

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS**

**GRAU DE CONCORDÂNCIA DIAGNÓSTICA ENTRE PATOLOGISTAS  
NA AVALIAÇÃO DE SISTEMAS DE CLASSIFICAÇÃO  
DO CARCINOMA DUCTAL *IN SITU* DE MAMA**

**FERNANDO SCHUH**

Orientadora: Prof. Dra. Maria Isabel Albano Edelweiss

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

Porto Alegre

2008

# **Livros Grátis**

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS**

**GRAU DE CONCORDÂNCIA DIAGNÓSTICA ENTRE PATOLOGISTAS  
NA AVALIAÇÃO DE SISTEMAS DE CLASSIFICAÇÃO  
DO CARCINOMA DUCTAL *IN SITU* DE MAMA**

**FERNANDO SCHUH**

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Medicina: Ciências Médicas, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Mestre.

Orientadora: Prof. Dra. Maria Isabel Albano Edelweiss

Porto Alegre  
2008

**S383g** Schuh, Fernando

Grau de concordância diagnóstica entre patologistas na avaliação de sistemas de classificação do carcinoma ductal in situ de mama / Fernando Schuh ; orient. Maria Isabel Albano Edelweiss. – 2008.  
102 f. : il. color.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto Alegre, BR-RS, 2008.

1. Neoplasias mamárias 2. Carcinoma ductal de mama 3. Carcinoma intraductal não infiltrante 4. Diagnóstico 5. Classificação I. Edelweiss, Maria Isabel Albano II. Título.

NLM: WP 870

Catálogo Biblioteca FAMED/HCPA

*À minha família que sempre me apoiou  
na busca de meus ideais.*

## AGRADECIMENTOS

No decorrer deste trabalho, pude contar com o apoio, direto e indireto, de muitas pessoas. Meu profundo agradecimento a todas elas e, em especial:

à Prof. Dra. Maria Isabel Albano Edelweiss que, mais do que uma orientadora, foi uma amiga e uma mãe, em todos os momentos, principalmente, nas horas mais difíceis, por seu apoio, bom humor e incentivo;

ao Prof. Dr. Jorge Vilanova Biazús e ao Serviço de Mastologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, pelo incentivo para a realização desse projeto;

à Prof. Dra. Erika Resetkova, por revisar todas as lâminas de patologia e imagens digitalizadas, pela seleção dos casos, pelas críticas para melhor andamento do estudo e auxílio na correção do texto em inglês;

à Dra. Ana Cristina Bittelbrunn, por seu incentivo a realização desse trabalho, por sua paciência nas incansáveis revisões e correções do texto e por estar presente e sempre disponível para solução de problemas;

aos patologistas que colaboraram para a realização desse estudo, pela disponibilidade em responder o questionário eletrônico e pelas sugestões quanto aos critérios avaliados;

aos funcionários do Serviço de Patologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, pelo auxílio na busca do material a ser analisado em todo o arquivo do serviço;

a Mathias Azevedo Bressel, estatístico do Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação, pelo auxílio na análise dos dados;

à Dra. Márcia Edelweiss, pelo apoio e suporte nos contatos com a Profa. Dra. Erika Resetkova e obtenção da documentação fotográfica no MD Anderson.

## RESUMO

Têm sido propostos vários sistemas de classificação de carcinoma ductal *in situ* de mama (CDIS). Essa classificação necessita ter significado clínico, auxiliando a melhor compreensão da doença, a escolha terapêutica e definição de prognóstico. Poucos estudos avaliaram o grau de concordância entre diferentes sistemas de classificação. Este estudo tem como objetivo determinar o grau de concordância diagnóstica de patologistas entre três sistemas de classificação do CDIS. Dois patologistas revisaram 43 casos, com diagnóstico de CDIS, selecionados para análise interobservador. Treze patologistas receberam o mesmo conjunto de imagens digitalizadas da microscopia, em formato JPG, dos casos de CDIS e responderam um questionário contendo os critérios para composição dos três sistemas de classificação estudados – Holland, Lagios modificado e Van Nuys. Para tal fim, foi criado um programa informatizado que, ao final, organiza as informações coletadas de cada um dos patologistas avaliadores, fornecendo a graduação histológica dos casos para os três sistemas de classificação. Os resultados foram analisados, usando-se concordância percentual e teste de Kappa. A concordância diagnóstica para os três sistemas de classificação de CDIS de mama foi considerada aceitável, com valores de Kappa que variaram de 0,27 a 0,37. Entre as três classificações estudadas, houve melhor concordância para a de Van Nuys, mostrando índice de Kappa de 0,37. A análise de subgrupos de patologistas, distintos por seu interesse em patologia mamária, mostrou haver maior reprodutibilidade do diagnóstico para o grupo de especialistas em relação ao de residentes em patologia para os sistemas de Van Nuys e Lagios modificado ( $p=0,005$  e  $0,023$ , respectivamente). A acurácia de forma semelhante acompanhou os resultados das concordâncias interobservador, tendo como achados índices de Kappa, variando de 0,13 a 0,64 para classificação de Holland; 0,23 a 0,61 para a classificação de Lagios modificada; e de 0,23 a 0,74 para a classificação de Van Nuys. Comparando os três sistemas de classificação, obteve-se melhor concordância para o grau histológico com o esquema de Van Nuys. Patologistas especialistas em patologia mamária mostraram maior reprodutibilidade para todos os critérios avaliados em relação aos patologistas em geral não dedicados a essa especialidade. A acurácia diagnóstica foi superior para a classificação de Van Nuys, em relação à de Lagios modificada e à de Holland.

## LISTA DE ABREVIATURAS

Bcl2	– Proteínas de membrana codificadas por genes bcl2 que atuam como potentes inibidores da morte celular e por apoptose
BRCA1/BRCA2	– Genes de supressão tumoral localizados nos cromossomos humanos 17 no local 17q21 e 13 no local 13q12.3, respectivamente. As mutações destes genes estão associadas com a formação do câncer familiar de mama e de ovário. Codifica uma grande proteína nuclear que é um componente das vias de reparo do DNA.
CDI	– Carcinoma ductal invasor
CDIS/DCIS	– Carcinoma ductal <i>in situ</i>
C-erB2	– Proteína com características estruturais semelhantes às do receptor do fator de crescimento epidérmico que é encontrado superexpresso em vários adenocarcinomas.
CK	– Citoqueratina
CLIS	– Carcinoma lobular <i>in situ</i>
DIN	– Neoplasia intra-epitelial ductal
EP	– Erro-padrão
FA	– Fibroadenoma
HCPA	– Hospital de Clínicas de Porto Alegre
HDA	– Hiperplasia ductal atípica
HDU	– Hiperplasia ductal usual
HE	– Hematoxilina-eosina
HFF35	– Anticorpo antiactina de músculo liso
HL	– Holland
HLA	– Hiperplasia lobular atípica
IM	– Índice Mitótico
INCA	– Instituto Nacional do Câncer
K	– Índice de Kappa
Ki-67	– Antígeno presente no núcleo celular. Marcador do ciclo celular e proliferação celular que pode ser detectado através de método imunohistoquímico
LA	– Lagios



- NCI – *National Cancer Institute*
- OMS – Organização Mundial da Saúde
- P53 – Fosfoproteína nuclear codificada pelo gene p53 cuja função normal é controlar a proliferação celular e a apoptose.
- RE – Receptor hormonal de estrogênio
- SE – *Standard Error*
- VN – Van Nuys

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1:	Neoplasias intra-epiteliais ductais.....	25
Tabela 2:	Diferenças histológicas entre HDU/HDA/CDIS.....	28
Tabela 3:	Sistemas de classificação do CDIS.....	33
Tabela 4:	Sumário de estudos de avaliação de reprodutibilidade de sistemas de classificação de CDIS.....	34

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1:	Aspecto normal microscópico do tecido mamário benigno. Há um ducto maior à direita e lóbulos à esquerda. Um estroma, contendo colágeno, se estende entre as estruturas. A presença de variável quantidade de tecido adiposo pode estar presente entre estes elementos normais da mama (HE, 3,2x).....	20
Figura 2 :	Em maior aumento, apresenta-se o aspecto microscópico do acino normal. Notam-se células epiteliais, revestindo a luz internamente, com secreção apócrina no seu ápice. Uma camada de células mioepiteliais, algumas levemente vacuolizadas, são vistas ao redor e delimitando o ácino (seta) (HE, 200x).....	20
Figura 3:	Coloração com anticorpo antiactina de músculo liso (HHF35) por imunohistoquímica demonstra a camada de células mioepiteliais ao redor do ácino (HHF35, 200x).....	21
Figura 4:	Ductos demonstram hiperplasia epitelial usual. Células epiteliais em multicamadas. Não há atipia. (HE, 100x).....	23
Figura 5:	Hiperplasia ductal atípica da mama com atipias celulares e células mioepiteliais remanescentes (HE, 200 x).....	24
Figura 6:	Carcinoma ductal <i>in situ</i> de grau intermediário (HE, 400x).....	29
Figura 7:	Carcinoma ductal invasor (HE, 200x) .....	29
Figura 8:	Carcinoma ductal <i>in situ</i> : núcleos pleomórficos com variação de forma e tamanho (HE, 200x).....	35
Figura 9:	Carcinoma ductal <i>in situ</i> : núcleos monomórficos com localização central na célula (HE, 100x).....	35
Figura 10:	Carcinoma ductal <i>in situ</i> : correlação do núcleo com o tamanho da hemácia no campo histológico (HE, 100x).....	36
Figura 11:	Padrões diferentes de cromatina nuclear em CDIS: vesicular, com nucléolos evidentes e irregulares (HE, 200x).....	36
Figura 12:	Padrões diferentes da cromatina nuclear em CDIS: padrão mais homogêneo com nucléolos inconspícuos (HE, 100x).....	37
Figura 13:	Presença de polarização nuclear em CDIS (HE, 100x).....	37
Figura 14:	CDIS com ausência de polarização e desorganização nuclear além de intenso pleomorfismo (HE, 400x).....	38
Figuras 15 a,b:	CDIS com evidência de necrose dentro da luz (HE, 100x e 400x).....	39
Figura 16:	CDIS com campo de grande aumento, mostrando numerosas atipias e mitoses (HE, 400x).....	40

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	10
<b>2 REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	15
2.1 IMPORTÂNCIA DO DIAGNÓSTICO DE CARCINOMA DUCTAL <i>IN SITU</i> DE MAMA .....	16
2.2 HISTOLOGIA MAMÁRIA .....	18
<b>2.2.1 Mama normal</b> .....	19
2.3 PATOLOGIA MAMÁRIA .....	21
<b>2.3.1 Hiperplasia ductal usual</b> .....	21
<b>2.3.2 Hiperplasia ductal atípica</b> .....	23
<b>2.3.3 Carcinoma ductal <i>in situ</i></b> .....	25
<b>2.3.4 Carcinoma ductal invasor</b> .....	29
2.4 SISTEMAS DE CLASSIFICAÇÃO DE CARCINOMA DUCTAL <i>IN SITU</i> .....	30
2.5 QUESTIONÁRIO INFORMATIZADO PARA DIAGNÓSTICO DE GRADUAÇÃO PATOLÓGICA DE CARCINOMA DUCTAL <i>IN SITU</i> DE MAMA .....	41
<b>3 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS</b> .....	42
<b>4 OBJETIVOS</b> .....	44
4.1 OBJETIVO GERAL.....	45
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	45
<b>5 REFERÊNCIAS DA REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	46
<b>6 ARTIGO EM INGLÊS</b> .....	51
<b>7 ARTIGO EM PORTUGUÊS</b> .....	72
<b>8 CONCLUSÕES</b> .....	92
<b>ANEXOS</b> .....	94
ANEXO A: CRITÉRIOS PARA COMPOSIÇÃO DOS TRÊS SISTEMAS DE CLASSIFICAÇÃO DE CDIS – HOLLAND, LAGIOS MODIFICADO E VAN NUYS.....	95
ANEXO B: EQUAÇÕES PARA GERAÇÃO DO ESCORE FINAL DO GRAU HISTOLÓGICO PARA OS SISTEMAS DE CLASSIFICAÇÃO DE CDIS: HOLLAND, LAGIOS MODIFICADO E VAN NUYS.....	96

# **1 INTRODUÇÃO**

## 1 INTRODUÇÃO

O carcinoma ductal *in situ* (CDIS) compreende um grupo de lesões com diferentes características citológicas e arquiteturais que se origina na unidade ducto-lobular terminal e está associada a um risco variável de desenvolvimento de carcinoma invasor (BURNSTEIN et al., 2004; HARRIS et al., 2004; ROSEN; OBERMAN, 1993; TAVASSOLI; DEVILEE, 2003).

O CDIS caracteriza-se por uma proliferação de células epiteliais malignas, dentro dos ductos mamários, confinadas pela membrana basal, sem evidência microscópica de invasão do estroma (ELLIS et al, 1998). É uma entidade clínico-patológica heterogênea, sob o ponto de vista histológico, com caráter biológico evolutivo incerto (BURNSTEIN et al., 2004).

A carcinogênese mamária consiste num processo de múltiplas alterações em que as células da unidade ducto-lobular modificam-se de normais a hiperplásicas, do câncer hormônio sensível ao hormônio insensível. O câncer invasor tem sua possível origem em alterações mamárias benignas preexistentes. As alterações consideradas pré-malignas são: hiperplasia ductal usual e atípica (HDA), hiperplasia lobular atípica (HLA), carcinoma ductal *in situ* e o carcinoma lobular *in situ* (CLIS). Embora o CDIS e o CLIS apresentem particularidades malignas, como a perda de controle de proliferação celular, não apresentam a propriedade de invasão e metástase, podendo ser consideradas alterações pré-malignas (HARRIS et al., 2004).

Entre as várias propostas conhecidas, o início da carcinogênese e a progressão do tecido mamário ao câncer dependem do estímulo proliferativo, por meio do estrógeno, dos fatores de crescimento e do dano genético (HARRIS et al., 2004). A progressão do tumor hormônio dependente em hormônio independente, provavelmente, envolva ativação de oncogenes, perda dos receptores de estrogênio e perda da resposta aos hormônios, por meio de outros produtos gênicos (MIETTINEN et al., 2000).

A definição do prognóstico dos tumores de mama, pela simples classificação desses quanto ao tamanho no diagnóstico, e a presença de metástases, comprometendo os linfonodos axilares, não explica, adequadamente, as diferenças clínicas observadas entre as pacientes com o mesmo estadiamento (LAGIOS et al., 1996).

Os fatores prognósticos na doença invasiva são indicadores que auxiliam a determinar a história natural da doença na ausência de tratamento complementar, assim como decidir o tipo de intervenção necessário para o melhor tratamento da neoplasia. Dentre os fatores prognósticos mais importantes para o tratamento, estão a avaliação dos linfonodos axilares, tamanho tumoral, subtipo histológico, grau histológico e marcadores biomoleculares envolvidos no processo carcinogênico. Já os fatores preditivos são indicadores que orientam a probabilidade de resposta a determinadas terapias, considerando-se os receptores hormonais de estrógeno um dos mais importantes para o tratamento do câncer de mama (HARRIS et al., 2004).

É muito importante estabelecer testes prognósticos e diagnósticos reprodutíveis que possam auxiliar na escolha do melhor tratamento para cada paciente. O grau do tumor é uma variável biológica que pode ser usada como um fator prognóstico (CONSENSUS..., 1997). Decisões terapêuticas são adotadas baseadas na classificação histológica associada a outros fatores como: tamanho da lesão, estado das margens, idade da paciente, correlação mamográfica e outros marcadores biológicos de agressividade tumoral, avaliados por técnicas moleculares (LAGIOS et al., 1996; SILVERSTEIN, et al., 1996).

Para o CDIS, os fatores anatomopatológicos mais importantes, no controle local, e indicadores de prognóstico são: extensão da lesão, margens cirúrgicas livres e grau histológico (GOLDHIRSCH et al., 2005). O grau do CDIS parece ser o fator prognóstico mais importante, embora separá-lo da dimensão da lesão e das margens cirúrgicas seja difícil. O grau nuclear e necrose, juntos, definem um subgrupo de CDIS com maior risco de recorrência local e transformação invasiva (LAGIOS et al., 1996; SALLES et al., 2007; SCOTT et al., 1997). O grau nuclear é independente do padrão arquitetural. Observa-se que lesões de alto grau podem se apresentar com qualquer padrão histoarquitetural. Lesões com padrões histológicos uniformes, por sua vez, são associadas às de baixo grau nuclear (PAGE; ANDERSON, 1987). Classificações baseadas no grau nuclear e necrose podem identificar a maioria das pacientes (85% dos casos) de CDIS com risco de recorrência local e transformação invasiva após excisão (SCOTT et al., 1997).

O tratamento do CDIS pode variar segundo o potencial evolutivo da lesão e potencial de recorrência; portanto, é de fundamental importância que existam critérios muito bem definidos para a classificação dessas lesões (BADVE et al., 1998). Considerando o tratamento cirúrgico – que pode variar desde uma ressecção segmentar isolada ou associada à

radioterapia até uma mastectomia – e, dada à irreversibilidade da ação terapêutica, é de fundamental importância que as bases diagnósticas tenham critérios objetivos, facilmente reproduzíveis na prática diária (DOUGLAS-JONES et al., 1996).

Poucos estudos têm examinado a questão da confiabilidade e reprodutibilidade dos diagnósticos, segundo os critérios das classificações propostas e as variações de concordância interobservadores (BADVE et al., 1998; BETHWAITE et al., 1998; DOUGLAS-JONES et al., 1996; SALLES et al., 2005; SLOANE et al., 1998; SNEIGE et al., 1999; WELLS et al., 2000). Estes estudos diferem na forma de apresentação dos casos selecionados de CDIS, havendo variação quanto à origem e características dos mesmos: espécimes cirúrgicos de *core biopsy* ou de biópsias excisionais, associados a carcinoma invasor, amostragem por conveniência ou aleatória, dificuldade diagnóstica ou casos representativos e exemplares para determinado grau histológico. Igualmente, há uma grande variação em relação aos profissionais incluídos para a realização de diagnósticos: há alguns profissionais especialistas em patologia mamária, e outros, patologistas cirúrgicos diretamente envolvidos com a rotina diagnóstica e, não exclusivamente na interpretação de tumores de mama.

Realizou-se, neste estudo, a criação de um questionário, acessível pela internet, no formato de *Web Site*, que oferece uma tabela (Anexo A), contendo tanto as características utilizadas para composição de três sistemas de classificação, quanto imagens digitalizadas da microscopia de casos de CDIS. Uma vez completadas as respostas, o programa compõe a graduação final do caso de CDIS (Anexo B) para três sistemas de classificação: Holland, Lagios modificado e Van Nuys.

Para este estudo, foram selecionados casos de CDIS, a partir de uma revisão dos arquivos do serviço de patologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e da unidade de patologia do MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas. Os casos foram escolhidos por serem representativos e ilustrativos dos três graus histológicos possíveis: alto, intermediário e baixo.

Com o objetivo de direcionar a leitura, os respectivos casos foram apresentados em imagens digitalizadas de microscopias de áreas selecionadas dos cortes histológicos, em campos de pequeno, médio e grande aumento, evitando, assim, a possibilidade de os observadores emitirem seu diagnóstico a partir de diferentes áreas do mesmo corte histológico. Para interpretação dos casos, foram convidados médicos patologistas que



exercem suas atividades em serviços de atenção a pacientes com câncer de mama. Esses profissionais, em sua maioria, atuantes em um hospital universitário, foram escolhidos tanto para oportunizar o treinamento na graduação de CDIS, como para fins educativos, possibilitando a uniformização e padronização da descrição de laudos diagnósticos.

---

---

## **2 REVISÃO DA LITERATURA**

---

---

## 2.1 IMPORTÂNCIA DO DIAGNÓSTICO DE CARCINOMA DUCTAL *IN SITU* DE MAMA

Estima-se que, aproximadamente, 182.460 mulheres e 1990 homens serão diagnosticados com câncer de mama e que 40.480 mulheres e 450 homens poderão morrer da doença, em 2008, nos Estados Unidos (NCI – National Cancer Institute, 2008). De acordo com a Sociedade Americana de Câncer, vem ocorrendo um sucessivo aumento de casos diagnosticados, a cada ano, desde 1980, devido, primeiramente, ao aumento do *screening* mamográfico. Entretanto, a melhoria dos métodos que levam a diagnósticos mais precoces, combinada com melhores tratamentos, resultaram apenas em um leve decréscimo na mortalidade por câncer de mama, durante a última década (GUPTA; KUPERWASSER, 2004).

O câncer de mama é a neoplasia que mais causa mortes em mulheres no Brasil. A incidência estimada para 2008, pelo Instituto Nacional do Câncer (INCA), é de 49.400 novos casos, perdendo somente para os casos de câncer de pele não melanoma nas mulheres. Sua incidência geral, no Brasil, é de, aproximadamente, 50,71 novos casos por 100.000 mulheres. Para o Estado do Rio Grande do Sul, estima-se, para 2008, uma taxa bruta de incidência de 85,5/100.000 entre as neoplasias malignas que atingem as mulheres (INCA, 2007).

O prognóstico pode variar muito e é influenciado por vários fatores. A sobrevida é diretamente relacionada ao desenvolvimento de metástases à distância e à sua resposta a tratamentos sistêmicos disponíveis. É uma doença que pode se apresentar em diversas formas clínicas, sendo essa diversidade relacionada às múltiplas alterações genéticas e moleculares. Devido aos diferentes tipos de câncer de mama, algumas mulheres têm bom prognóstico, com baixo risco de metástases à distância, enquanto outras, ao contrário, apresentam alto risco e baixa sobrevida (INCA, 2007).

O diagnóstico de CDIS, por sua vez, era responsável por 2% dos casos de câncer tratados em 1980 (ROSNER et al., 1980). De 1973 a 1992, sua frequência aumentou em 587%, enquanto a incidência de carcinoma invasivo aumentou em 34,3% em mulheres acima de 40 anos de idade, com programas de rastreamento mamográfico. Atualmente, essas lesões compreendem 15 a 25% de todos os casos de câncer de mama. É descrito, na literatura, que programas de rastreamento por mamografia, adotados de forma mais abrangente poderiam

detectar uma taxa de lesões não palpáveis de DCIS na ordem de até 45% (ERNSTER et al., 1996).

Fatores de risco, associados com o desenvolvimento do câncer de mama, incluem história familiar, idade da menarca, idade da menopausa, nuliparidade e paridade após os 30 anos e terapia de reposição hormonal. Mutações hereditárias, nos genes supressores de tumores BRCA1 e BRCA2, embora ocorrendo apenas em 5 a 10% de todos os tumores da mama, podem aumentar o risco de a doença ser desenvolvida em até 85% dos casos. A complexidade dos fatores que governam a incidência do câncer de mama e sua progressão têm levado a múltiplas teorias para a compreensão de sua patogênese (GUPTA; KUPERWASSER, 2004).

Um modelo hipotético de progressão sucessiva de carcinogênese indica que o câncer da mama se desenvolve por uma série de lesões hiperplásicas intermediárias até carcinoma *in situ* e invasor, com um risco de desenvolvimento de carcinoma aumentando em cada estágio. Estudos epidemiológicos demonstram um risco aumentado de desenvolvimento de câncer de mama associado a lesões proliferativas nos ductos e ácinos mamários (TAFURI et al., 2006).

Marcadores moleculares associados com a gênese tumoral têm sido identificados. O receptor estrogênico, normalmente expresso pelas células mamárias luminais, apresenta-se em até 70% dos CDIS. O proto-oncogene c-erbB2 é hiperexpresso em, aproximadamente, 50% dos CDIS, todavia ausente na HDA (ALLRED et al., 1992). O gene supressor tumoral p53 apresenta-se mutante em, aproximadamente, 25% de todas as lesões de CDIS e, raramente, no tecido normal e nas lesões proliferativas benignas (RUDAS et al., 1997).

Por sua vez, mutações da p53 são mais frequentes nos CDIS de alto grau do que em alguns carcinomas invasivos bem diferenciados, sugerindo que nem todas as lesões de CDIS venham a progredir para doença invasiva. Esses dados sugerem, também, que alguns CDIS podem permanecer *in situ* por longos períodos.

Do mesmo modo, a expressão e amplificação do c-erbB2 ocorrem de forma mais expressiva no CDIS de alto grau tipo comedo. A presença de microinvasão é, comumente, vista em áreas residuais de CDIS, adjacentes a tumores invasivos. Assim como há heterogeneidade de padrões morfológicos, também há diferente expressão de marcadores moleculares no CDIS (ELLIS et al., 1998).

O CDIS é considerado uma lesão precursora do carcinoma invasivo de mama: há 30 a 50% de risco de o CDIS não tratado progredir para o carcinoma invasor da mama ipsilateral, 10 a 20 anos após o diagnóstico inicial. O risco cumulativo do câncer de mama contralateral é baixo, menos de 1% ao ano (CORNFELD et al., 2004).

A progressão do CDIS para carcinoma invasivo ainda é pouco entendida. Alterações genéticas semelhantes às observadas nos carcinomas invasivos já ocorrem nas lesões pré-invasivas. Embora os passos iniciais e as rotas da gênese tumoral, na mama, permaneçam, ainda, pouco definidas, parece que a maioria dos carcinomas invasivos surge a partir de carcinomas *in situ*. A presença compartilhada de alterações cromossômicas em ambos CDIS e carcinoma invasor sincrônico e adjacente vem demonstrar a relação clonal entre ambas as lesões (RADFORD et al., 1995 [erratum, 1996]; STRATTON et al., 1995).

Múltiplos achados biológicos e clínico-patológicos distinguem o CDIS do tecido mamário normal e de lesões proliferativas. Ocorrem desbalanços cromossômicos, com ganho e perda de múltiplos *loci*, à medida que lesões hiperplásicas progridem para CDIS e carcinoma invasor. A perda de heterozigosidade é percebida em mais de 70% dos CDIS de alto grau, em comparação com 35 a 40% dos casos de HDA e 0% em tecido mamário normal (AUBELE et al., 2000; FARABEGOLI et al., 2002; O'CONNELL et al., 1998).

## 2.2 HISTOLOGIA MAMÁRIA

O epitélio normal da mama, originalmente, é descrito como sendo composto por dois tipos celulares básicos: células glandulares luminiais e células basais mioepiteliais, que se caracterizam por expressar as citoqueratinas Ck 8/18/19 e a actina de músculo liso, respectivamente.

Estudos, utilizando marcadores de citoqueratinas, mostram que existe um terceiro tipo celular, localizado tanto na camada basal/parabasal quanto no compartimento intraluminal. São células coradas pelo marcador de citoqueratina Ck 5 e compreendem cerca de 5% das células mamárias (BANKFALVI et al., 2004; BOCKER et al., 2002). Já existem evidências que a proliferação, no epitélio mamário normal é organizada de maneira hierárquica, e

experimentos apóiam a evidência da existência de células mamárias pluripotenciais (LYNCH; CARIATI; PURUSHOTHAM, 2006).

O estudo do comportamento desse tipo celular e as evidências observadas que sugerem ser uma célula mamária totipotencial podem ajudar a entender melhor os processos proliferativos da mama e, provavelmente, também, o desenvolvimento de novas terapias para o câncer de mama (BOCKER et al., 2002; LYNCH; CARIATI; PURUSHOTHAM, 2006).

### **2.2.1 Mama normal**

A mama é constituída, basicamente, por parênquima – glândula ou tecido epitelial –, e pelo estroma que são os outros tecidos presentes. O parênquima é constituído pelo sistema ductal e lobular. O sistema ductal inicia-se no mamilo, com 15 a 25 ductos principais, e se ramifica até a unidade ducto-lobular terminal. Essa unidade consiste em ductos terminais intralobulares e múltiplos ductos lobulares envolvidos pelo tecido conjuntivo perilobular. Enquanto os ductos extralobulares são revestidos por células epiteliais colunares, os intralobulares e lobulares são revestidos por células cuboidais. Os grupamentos de ductos lobulares são também denominados de ácinos (PAGE; ANDERSON, 1987).

O estroma é constituído por gordura, tecido conjuntivo, vasos e nervos. O tecido conjuntivo intralobular é hormônio responsável, formado por colágeno, em uma matriz de ácido mucopolissacarídico com fibroblastos e poucos linfócitos e macrófagos (PAGE; ANDERSON, 1987).

Os ductos são formados, basicamente, por dois tipos celulares: a camada interna colunar ou cuboidal e a camada externa de células mioepiteliais e membrana basal (Figura 1, 2 e 3). O número de camadas celulares, nos ductos normais, pode variar, durante o período reprodutivo feminino, de uma a duas (ROSEN; OBERMAN, 1993). Qualquer aumento no número de células, por exemplo, três ou quatro, já pode ser definido como hiperplasia (PAGE; ANDERSON, 1987).

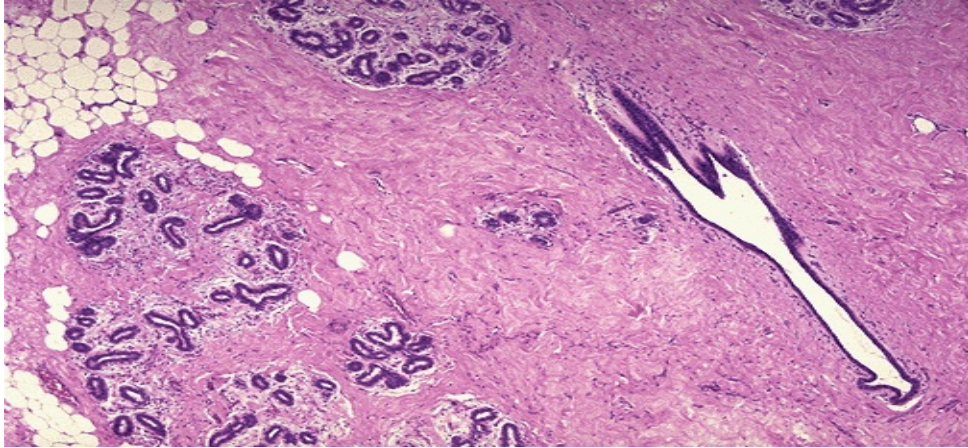


Figura 1: Aspecto normal microscópico do tecido mamário benigno. Há um ducto maior à direita e lóbulos à esquerda. Um estroma, contendo colágeno, se estende entre as estruturas. A presença de variável quantidade de tecido adiposo pode estar presente entre estes elementos normais da mama (HE, 3,2x).

Fonte: Disponível em: <<http://library.med.utah.edu/WebPath/jpeg3/BREST020.jpg>> Acesso em: 4.jul.2008.

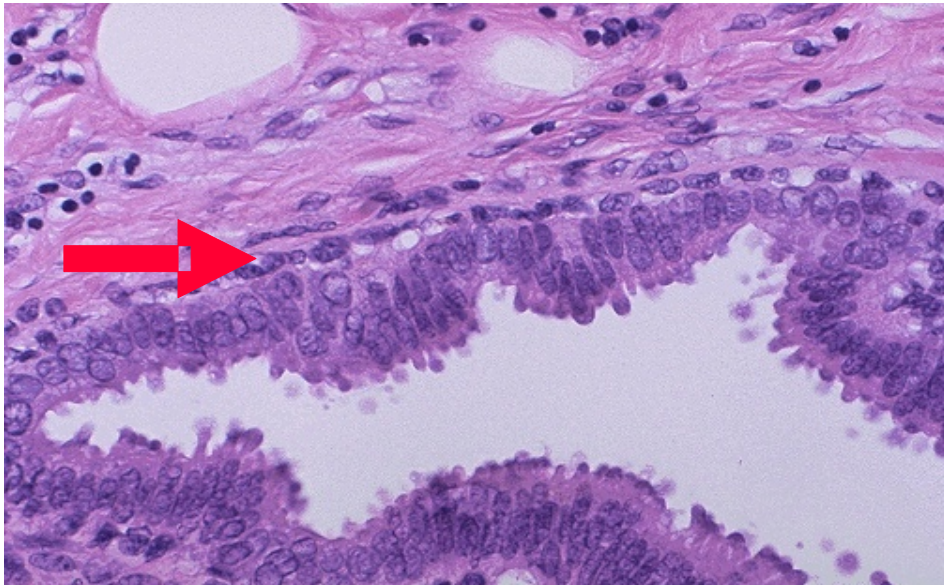


Figura 2: Em maior aumento, apresenta-se o aspecto microscópico do acino normal. Notam-se células epiteliais, revestindo a luz internamente, com secreção apócrina no seu ápice. Uma camada de células mioepiteliais, algumas levemente vacuolizadas, são vistas ao redor e delimitando o ácino (seta) (HE, 200x).

Fonte: Disponível em: <<http://library.med.utah.edu/WebPath/jpeg3/BREST027.jpg>> Acesso em: 4.jul.2008.

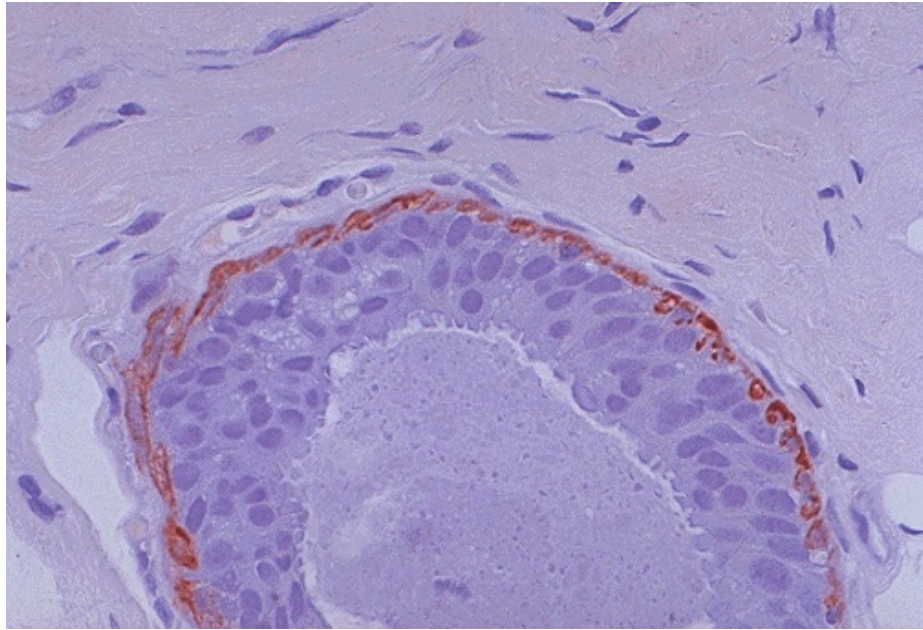


Figura 3: Coloração com anticorpo antiactina de músculo liso (HHF35) por imunohistoquímica demonstra a camada de células mioepiteliais ao redor do ácino (HHF35, 200x).

Fonte: Disponível em: <<http://library.med.utah.edu/WebPath/jpeg3/BREST021.jpg>> Acesso em: 4.jul.2008.

## 2.3 PATOLOGIA MAMÁRIA

Deve ser considerada de extrema importância a precisa definição das alterações mamárias. Entre essas alterações estão as proliferativas, associadas a um menor ou maior grau de desenvolvimento de carcinoma invasor, que são divididas, classicamente, em três grupos: hiperplasia ductal usual (HDU), hiperplasia ductal atípica (HDA) e o carcinoma ductal *in situ* (DCIS) (TAVASSOLI; DEVILEE, 2003).

### 2.3.1 Hiperplasia ductal usual

A hiperplasia ductal usual é caracterizada pelo aumento no número de células epiteliais, dentro dos ductos mamários, em comparação com o tecido normal. (PAGE; ANDERSON, 1987). Esse termo deve ser utilizado para descrever todos os casos de



proliferação intraluminal que não apresentam atipias, podendo variar, desde uma HDU mínima até uma hiperplasia florida, sem apresentar atipias (NHS Cancer..., 2005). As alterações envolvem a unidade ducto lobular terminal ou os ductos interlobulares. Células epiteliais, basais e mioepiteliais estão envolvidas e podem apresentar margens celulares indistintas, como também, microscopicamente, várias características – desde uma proliferação esparsa até a oclusão e a distensão dos ductos com as células proliferadas (Figura 4). A hiperplasia pode ser papilar, variando desde a formação de múltiplas micropapilas até pequenos papilomas intraductais, com delicado estroma fibrovascular. As células são uniformes e não apresentam atipias. As mitoses podem estar presentes, no entanto são infreqüentes e não apresentam figuras mitóticas anômalas (ROSEN; OBERMAN, 1993). Estudos indicam que a HDU é uma alteração heterogênea, contendo subgrupos identificados de acordo com a expressão de receptores hormonais estrogênio (RE) (SHAABAN et al., 2002).

A HDU é freqüente em 20% das mulheres jovens, aumentando para 20 a 50% nas pós-menopáusicas. Não há evidências de que esteja relacionada com fatores genéticos e, aparentemente, não parece aumentar sua freqüência em mulheres com história familiar de câncer de mama; todavia sabe-se que está relacionada a um pequeno aumento de risco de câncer de mama (STOLL, 1999). A expressão do Ki-67, na HDU, está descrita com mediana de 0,99% (BANKFALVI et al., 2004).

Segundo um estudo de caso-controle, elaborado por Shaaban et al., em 2002, em que observaram pacientes com biópsia de mama com HDU que, posteriormente, desenvolveram algum tipo de carcinoma de mama, o risco relativo foi de 1,53. A expressão do Ki-67 foi significativamente maior, nos casos que desenvolveram carcinoma posteriormente (mediana 3,82%), do que em pacientes controles (mediana 0,77%) desse estudo (SHAABAN et al., 2002).

O desfecho para cada pessoa que apresenta uma biópsia com HDU ainda não pode ser predito. Só se sabe, em nível populacional, que existe aumento de risco. Um progresso futuro, visando a identificar marcadores moleculares é necessário para melhor definir essas alterações.

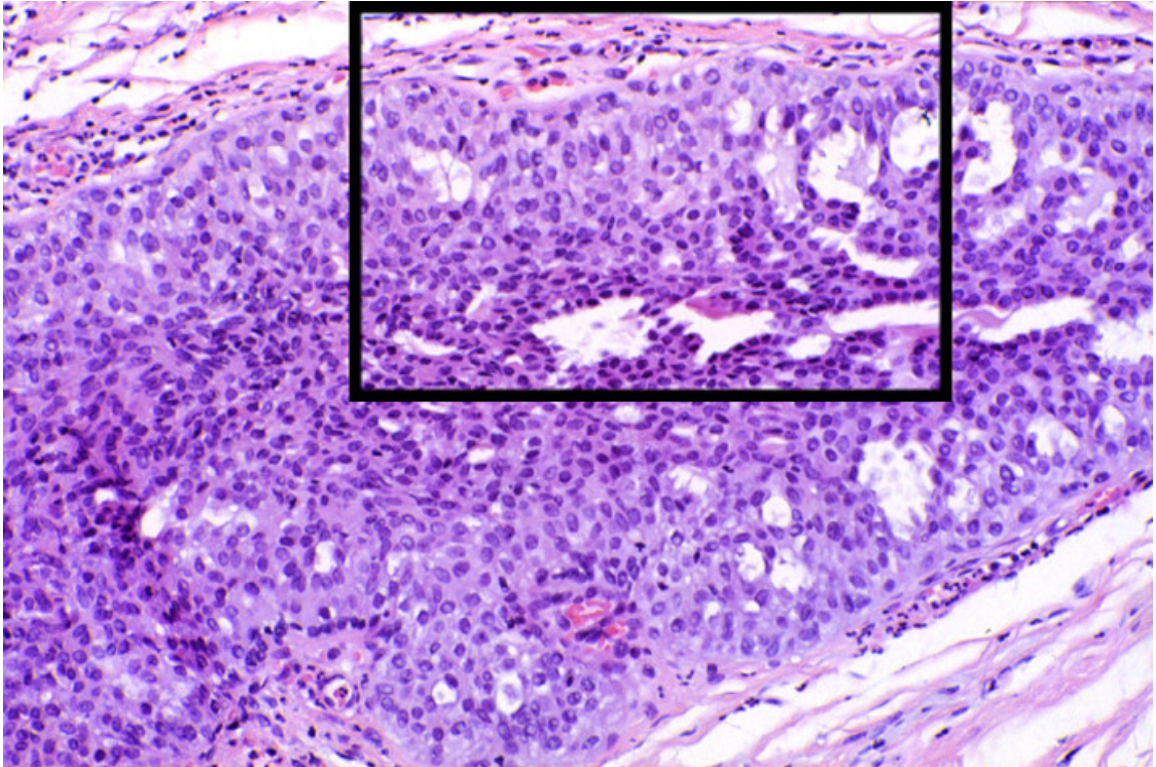


Figura 4: Ductos demonstram hiperplasia epitelial usual. Células epiteliais em multicamadas. Não há atipia. (HE, 100x).

Fonte: Disponível em: <<http://mammary.nih.gov/reviews/tumorigenesis/Fischer001/originals/8F.jpg>> Acesso em: 4.jul. 2008.

### 2.3.2 Hiperplasia ductal atípica

A hiperplasia ductal atípica (HDA) é caracterizada por uma proliferação ductal com múltiplas camadas, com células que perderam a polaridade nuclear e atípias nucleares, definindo-se atipia como um aumento do núcleo e do nucléolo que pode ser múltiplo (ROSEN; OBERMAN, 1993) (Figura 5). A HDA é uma alteração que apresenta algumas, não todas, alterações apresentadas no CDIS. Mesmo que o ducto envolvido apresente as características de um carcinoma intraductal, a não ser que haja mais de um ducto envolvido, o diagnóstico será de HDA. Segundo o estudo de DuPont e Page (1985), o risco relativo da HDA é de 5,3, sendo que, se for associado a história familiar de câncer, quase é duplicado. Pelos critérios de Page, a HDA é a alteração proliferativa que apresenta características de um CDIS, no entanto não preenche todos os critérios para tal (PAGE; ANDERSON, 1987). Os critérios de Tavassoli e Norris, que são bastante parecidos com o de Dupont, consideram que

a HDA tem os critérios do CDIS, porém com diâmetro menor do que 2 mm (TAVASSOLI; NORRIS, 1990).

A distinção da HDA da HDU e do CDIS de baixo grau é fundamental. A dificuldade nessa distinção é que as alterações são em número de células, tamanho dos espaços ductais e as características nucleares das células que não variam quanto a polarização nuclear (PAGE; ANDERSON, 1987).

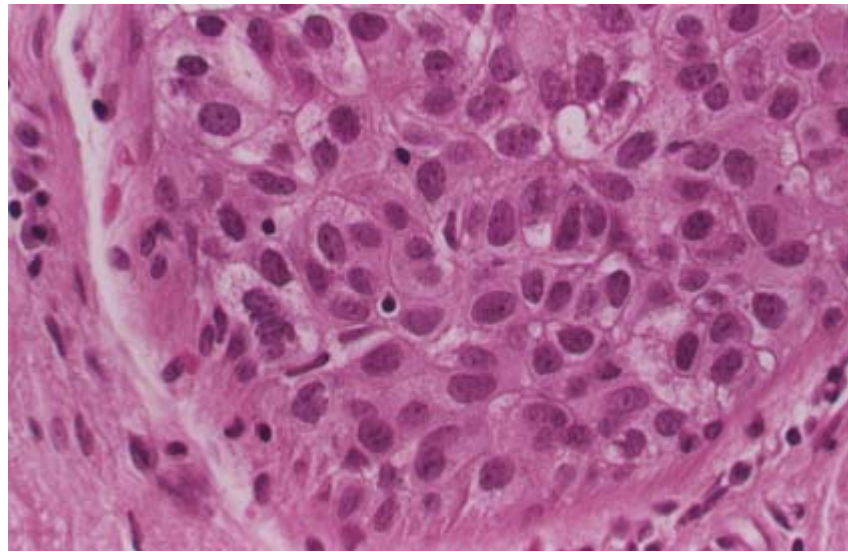


Figura 5: Hiperplasia ductal atípica da mama com atipias celulares e células mioepiteliais remanescentes (HE, 200 x).

Fonte: Disponível em: <<http://www.breastdiseases.com/slides/ben16.jpg>>. Acesso em: 4. jul. 2008.

A variação interobservador é um problema, quando se trata de distinguir lesões que podem apresentar um contínuo evolutivo (GHOFRANI; TAPIA; TAVASSOLI, 2006). A definição de atipia é necessária para a estratificação de risco das pacientes. A distinção entre a HDA e o CDIS pode ser muito complicada, especialmente, quando se apresenta um carcinoma intraductal bem diferenciado não comedônico (TAVASSOLI; DEVILEE, 2003). Nesses casos, a utilização de marcadores imunohistoquímicos pode ajudar na distinção.

A HDA é encontrada em cerca de 10% das mulheres, e sua frequência, em pacientes com câncer de mama, atinge o pico máximo em torno dos 40 anos, regredindo em frequência após os 55 anos (STOLL, 1999).

### 2.3.3 Carcinoma ductal *in situ*

O carcinoma de mama se desenvolve dentro do sistema ductal, frequentemente, na unidade ducto lobular terminal. O CDIS, que também recebe a terminologia de carcinoma intraductal, é uma neoplasia que não apresenta invasão do estroma mamário: há uma extensa proliferação do epitélio ductal original, em monocamada, para um epitélio multicamadas com atipias severas. O período de tempo que leva a transformação de um epitélio hiperplásico atípico a CDIS não é bem estabelecido. O estroma periductal também apresenta alterações, com a presença de elastose periductal e estromal. Na classificação TNM, o CDIS é definido como TisN0M0, estágio 0.

Pelos critérios da Organização Mundial da Saúde (OMS), o CDIS é a neoplasia intraductal caracterizada pelo aumento da proliferação epitelial com atipias celulares, variando de sutis a acentuadas, com uma tendência a progressão a carcinoma invasor. Tem, como sinônimo, o termo neoplasia intra-epitelial ductal (DIN1 a DIN3). Essa nomenclatura, adotada pela OMS, procura categorizar as lesões proliferativas ductais dentro de um gradiente, conforme Tabela 1.

Tabela 1: Neoplasias intra-epiteliais ductais

Terminologia clássica	DIN
Hiperplasia ductal usual	–
Atipia epitelial plana	1A
Hiperplasia ductal atípica	1B
Carcinoma ductal <i>in situ</i> , grau I	1C
Carcinoma ductal <i>in situ</i> , grau II	2
Carcinoma ductal <i>in situ</i> , grau III	3

Fonte: **World Health Organization Classification of Tumours Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs, 2003.**

O CDIS é uma lesão heterogênea, sob o ponto de vista histológico, e pode constituir um espectro de lesões. O crescimento intraductal pode apresentar uma variedade grande de padrões arquiteturais: cribriforme, papilar, micropapilar, sólido e comedo, na sua forma pura ou combinada. O componente intraductal pode ser bem diferenciado, com proliferação monótona e uniforme, como nos casos micropapilares e cribriformes; já nos casos de

comedocarcinoma, há um acentuado pleomorfismo celular com evidentes mitoses anômalas (ELLIS et al., 1998; PAGE; ANDERSON, 1987) (Figura 6).

O padrão arquitetural cribriforme é o mais comumente encontrado no CDIS de baixo grau. As células, em geral, apresentam tamanhos e formatos uniformes, com núcleo de localização central e, ocasionalmente, o padrão cribriforme pode estar associado à necrose. O grau nuclear pode variar de alto a baixo grau.

O CDIS papilar é um tipo arquitetural associado a grau nuclear moderado ou baixo, constituído por população uniforme de células, em torno de eixos conjuntivo-vasculares, que formam prolongamentos papilares para dentro dos ductos. A forma micropapilar não exibe o eixo conjuntivo-vascular e, na forma pura, tem grande tendência à multicentricidade.

O CDIS de padrão sólido se caracteriza por obliteração completa da luz ductal e pela proliferação celular, podendo variar o grau nuclear de baixo a alto.

A categoria comedo é relacionada ao pior prognóstico. É composta por células grandes, com acentuada atipia nuclear, necrose extensa e, freqüentemente, associada a microcalcificações.

Existem, ainda, alguns tipos raros, como o apócrino, o endócrino e o hipersecretor que apresentam comportamentos biológicos pouco definidos (ELLIS et al., 1998; PAGE; ANDERSON, 1987).

O diagnóstico diferencial do CDIS de baixo grau e da HDA pode ser tarefa árdua ao patologista, principalmente com lesões sem comedonecrose. Não existe um critério diagnóstico específico: enquanto alguns autores requerem um envolvimento total de um único ducto com as características celulares e arquiteturais, outros o descrevem como o comprometimento de um ou mais ductos, excedendo 2 mm de diâmetro (TAVASSOLI; DEVILEE, 2003).

A distinção de CDIS com lesões francamente invasoras também pode não ser facilmente percebida (CONSENSUS..., 1997). O carcinoma lobular *in situ* (CLIS), em raras ocasiões, pode não ser prontamente diferenciado do CDIS, assim como podem ambos coexistir, na mesma mama ou unidade ducto-lobular (HARRIS et al., 2004).

A interpretação diagnóstica entre algumas alterações mamárias proliferativas pode ser bastante controversa. Em um estudo realizado por Ghofrani, para analisar a concordância diagnóstica entre casos de HDA e carcinoma ductal *in situ* de baixo grau, foram distribuídos

questionários com ênfase em cinco alterações proliferativas mamárias diferentes para cerca de 230 patologistas, e as respostas, quanto ao diagnóstico, foram avaliadas, verificando discrepâncias entre os diagnósticos. Com desenhos esquematizando alterações mamárias, 56,5% dos patologistas consideraram essas alterações uma HDA, enquanto 43,5% consideraram ser um CDIS de baixo grau evidenciando que ocorre uma discrepância diagnóstica muito grande com conseqüências clínicas importantes. (GHOFRANI; TAPIA; TAVASSOLI, 2006).

Em outro estudo realizado em 1991, Rosai distribuiu 17 casos de alterações proliferativas mamárias, tipo ductal e lobular, para cinco especialistas em patologia mamária e comparou a concordância diagnóstica, não havendo, em nenhum dos casos concordância diagnóstica entre os cinco patologistas (ROSAI, 1991). Isto ressalta a dificuldade diagnóstica imposta pelas alterações mamárias de CDIS, pois, mesmo com critérios estabelecidos desde 1985, por Page, e, em 1990, por Tavassoli, muitas vezes, este diagnóstico parece ser dúbio, principalmente, entre os casos de HDA e CDIS de baixo grau (PAGE et al., 1985; TAVASSOLI; NORRIS, 1990).

Na Tabela 2, encontram-se os critérios histológicos diferenciais entre HDU, HDA e CDIS.

Tabela 2: Diferenças histológicas entre HDU/HDA/CDIS

Característica histológicas	Hiperplasia ductal usual	Hiperplasia ductal atípica	Carcinoma ductal <i>in situ</i> de baixo grau
Tamanho	Variável, mas raramente extenso, a não ser que associado a outro processo benigno proliferativo	Usualmente pequeno (<2 - 3 mm), a não ser que associado a outro processo benigno proliferativo	Raramente menor que 2-3 mm, podendo ser bastante extenso
Composição celular	Mista: com células epiteliais lumbais e células basais fusiformes. Pode apresentar linfócitos e macrófagos. Pode ocorrer hiperplasia da camada mioepitelial.	População celular uniforme, mas com áreas de HDU aparecendo no mesmo espaço ductal. As células basais fusiformes podem se misturar com células proliferativas	População celular uniforme com monotonia celular. As células basais fusiformes não são vistas. Células mioepiteliais são visíveis ao redor dos ductos, mas podem estar atenuadas.
Arquitetura celular	Variável	Micropapilar, cribiforme ou padrão sólido.	Micropapilas bem desenvolvidas, cribiforme ou sólido
Lúmen	Irregular, às vezes com espaços similares a poros periféricos mal definidos que são úteis para distinção	Pode ser bem formado com espaços arredondados com padrão cribiforme. Lúmen mal definido pode estar presente	Bem delimitado com padrão cribiforme
Orientação celular	Frequente agredado de células com longos eixos de núcleos, arranjados em paralelo com a direção das pontes celulares	Os núcleos celulares estão em ângulo reto às pontes intercelulares com padrão tipo cribiforme, formando estruturas aparentemente rígidas	Estruturas micropapilares com indiscerníveis cordões fibrovasculares em espaços geométricos bem delimitados. Pontes celulares rígidas no padrão cribiforme com núcleos orientados em direção ao espaço luminal.
Espaços nucleares ( <i>nuclear spacing</i> )	Nunca	Podem aparecer ou não	Sempre
Característica celular epitelial	Pequenas e ovais, mas com formatos diferentes	Pequenas ou médias com monotonia celular focal	Monotonia celular em células pequenas
Nucléolo	Indistinto	Único e pequeno	Único e pequeno
Mitoses	Infrequentes e usuais	Infrequentes com formatos anormais raros	Infrequentes com formatos anormais raros
Necrose	Rara	Rara	Às vezes presente

Fonte: NHS Cancer Screening Programmes. Pathology reporting of breast disease. NHS Cancer Screening Programmes jointly with The Royal College of Pathologists, 2005.

Nota: Adaptada do NHSBSP 05.

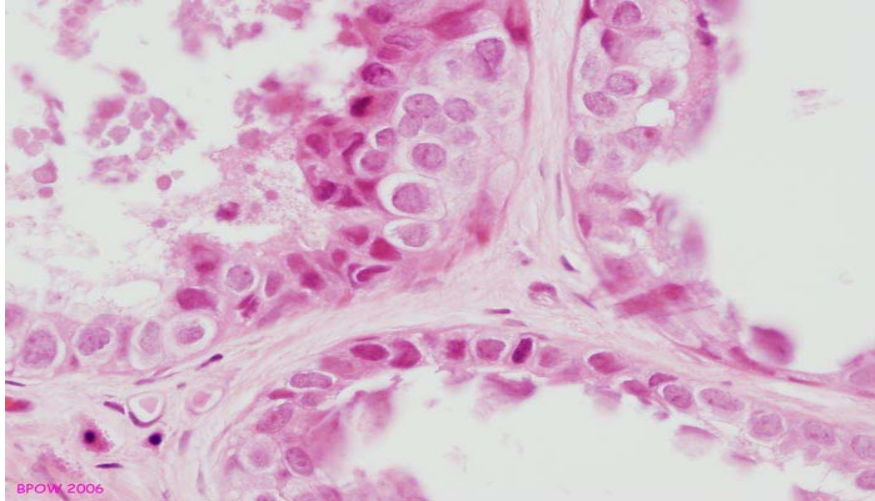


Figura 6: Carcinoma ductal *in situ* de grau intermediário (HE, 400x).  
Fonte: Disponível em: <<http://www.breastpathology.info/index.html>>  
Acesso em: 4.jul.2008.

### 2.3.4 Carcinoma ductal invasor

O carcinoma ductal invasor (CDI) é o tumor maligno mais freqüente na mama. O componente invasor do carcinoma é avaliado, histologicamente, sendo definido como grau I, II e III, considerando-se a formação de túbulos, pleomorfismo nuclear e índice mitótico. Quanto maior o grau histológico, menos diferenciado é o tumor e mais agressivo é seu comportamento biológico (ROSEN; OBERMAN, 1993) (Figura 7).

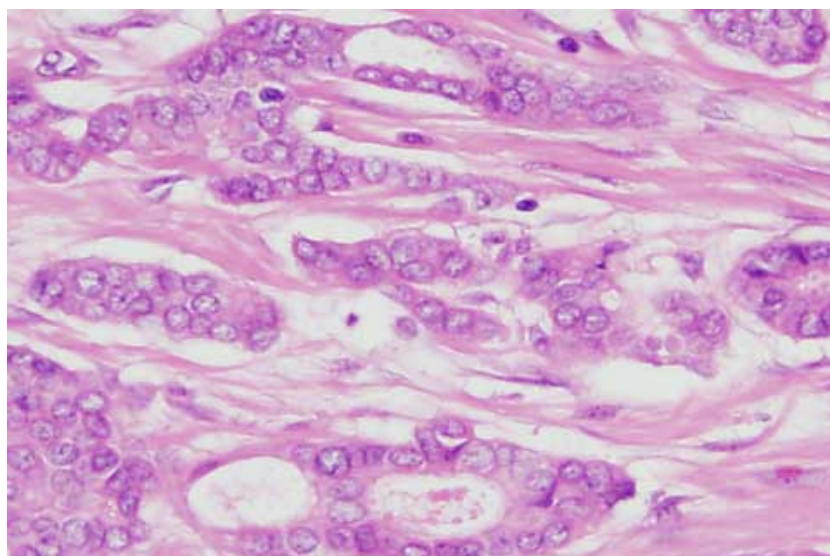


Figura 7: Carcinoma ductal invasor (HE, 200x)  
Fonte: Disponível em: <<http://www.breastpathology.info/index.html>> Acesso em: 4 jul. 2008



No CDI, a avaliação de fatores prognósticos é fundamental para o planejamento terapêutico. Classicamente, a avaliação dos linfonodos axilares é o fator prognóstico mais importante (ROSEN; OBERMAN, 1993).

## 2.4 SISTEMAS DE CLASSIFICAÇÃO DE CARCINOMA DUCTAL *IN SITU*

Por muitos anos, a classificação do CDIS compreendia, essencialmente, um exercício acadêmico, uma vez que todas as pacientes, frente a esse diagnóstico, eram tratadas com mastectomia. Com o crescente emprego de tratamento cirúrgico conservador para o CDIS, têm sido propostos vários sistemas de classificação com relevância clínica, com o objetivo de oferecer informações quanto ao risco de recorrência e progressão para carcinoma invasor (SCHNITT; HARRIS; SMITH, 1996).

O método tradicional de classificação do CDIS era baseado nas características arquiteturais ou padrão de crescimento e reconhecia, essencialmente, cinco subtipos histológicos: papilar, micropapilar, cribriforme, sólido e comedo (MILLIS, 1996).

Os critérios diagnósticos para algumas dessas cinco categorias não são bem estabelecidas, assim como não são considerados achados potencialmente importantes para prever o comportamento biológico dessas lesões (SCHNITT; HARRIS; SMITH, 1996).

O maior problema em determinar o padrão arquitetural predominante é a falta de reprodutibilidade de seu diagnóstico. Isso se deve, principalmente, à heterogeneidade arquitetural e à presença, em uma mesma lesão, de diferentes padrões arquiteturais que podem coexistir. No programa de qualidade do UK National EQA, com a participação de até 250 patologistas, foi obtido um baixo índice Kappa (0,23 ou 23%) para avaliação do padrão arquitetural predominante de casos de CDIS. Nesse mesmo estudo, a concordância foi melhor para aqueles do tipo comedo (Kappa = 0,44) e pior para o padrão tipo misto (Kappa = 0,06) (SLOANE et al., 1998). Bethwaite et al., em 1998, onze patologistas avaliaram o grau de reprodutibilidade do padrão arquitetural de 25 casos de CDIS e obtiveram um valor Kappa de 0,44. Avaliados, separadamente, o padrão comedo teve uma concordância de 66% (Kappa = 0,60), aquele correspondendo ao padrão misto 13% (Kappa = 0,13).

Outro estudo, conduzido por Douglas-Jones et al. (1996), também avaliando a concordância diagnóstica de casos de CDIS, teve como resultado 34,4% de discordância para o padrão arquitetural, quando avaliados 180 casos por dois observadores especialistas em patologia mamária.

Em estudo recente de Salles et al. (2005), foi avaliada a variação interobservador, no diagnóstico histopatológico do CDIS, observando-se baixos índices de concordância interobservador no diagnóstico e graduação histopatológica do CDIS. Os resultados mostraram dificuldade na utilização dos critérios diagnósticos mais empregados, na literatura, para interpretação dessas lesões, e a necessidade de treinamento específico dos patologistas não especialistas no diagnóstico dessas lesões (SALLES et al., 2005).

Lagios et al., em 1989, foram os primeiros a sugerir uma relação entre achados histológicos e o risco de recorrência local em pacientes tratados com cirurgia conservadora de mama. O estudo foi importante por duas razões: primeiro, porque o sistema de classificação utilizado era fundamentado, primariamente, no grau nuclear e necrose, ao invés do padrão arquitetural, e, segundo, porque, além disso, estratificou essas lesões em um grupo de alto risco para recorrência local (aqueles com alto grau nuclear) e um grupo com uma taxa muito baixa recorrência local (aqueles com baixo grau nuclear) após excisão isolada apenas. Vários estudos subseqüentes, incluindo ensaios clínicos randomizados, avaliando tanto pacientes submetidos à biópsia excisional, associada ou não à radioterapia, têm evidenciado que lesões com alto grau nuclear, e presença ou não de comedonecrose, estão associadas com maior taxa de recorrência local, comparadas com aquelas lesões privadas dessas características (BADVE et al., 1998; COLLINS, 1997; FISHERE et al., 1995; OTTESEN et al., 1992; SCHWARTZ et al., 1992; SOLIN et al., 1996; SNEIGE et al., 1995).

Vários sistemas de classificação histológica têm sido propostos para o CDIS. Essa classificação deve ter significado clínico, auxiliando para a melhor compreensão da doença, da escolha terapêutica e definição de prognóstico. De fato, desde a publicação do estudo de Lagios, em 1989, pelo menos seis novas classificações foram sugeridas (HOLLAND et al., 1994; SCHNITT; CONNOLLY, 1997; SCOTT et al., 1997; SILVERSTEIN et al. 1968).

Todos esses sistemas de classificação, a partir daí propostos, consideram o grau nuclear e necrose primariamente, reservando o padrão arquitetural para um segundo plano ou desconsiderando-o. As classificações diferem quanto à terminologia e critérios empregados

para a sua composição, porém compartilham quanto ao reconhecimento de três subtipos principais de CDIS: alto, intermediário e baixo grau. Estudos, amplamente, têm mostrado que lesões de alto grau, marcadamente, perdem a expressão de receptores de estrogênio e progesterona, têm alta taxa de proliferação celular, exibem aneuploidia e, freqüentemente, apresentam angiogênese no estroma adjacente. Ao contrário, lesões de baixo grau são, geralmente, positivas para receptores de estrogênio e progesterona, têm baixa taxa de proliferação celular, raramente mostram alterações como c-erbB2, p53 ou bcl-2, assim como angiogênese infreqüente no estroma adjacente. As lesões classificadas como de grau intermediário, por sua vez, dividem as características dos dois grupos precedentes (HOLLAND et al., 1994).

A classificação de Holland (HL), utilizada pelo European Pathologists Working Group, enfatiza a diferenciação citonuclear, primariamente, e a diferenciação arquitetural (polarização celular), secundariamente. Este sistema classifica CDIS em três grupos: pouco, moderado (intermediário) e bem diferenciado. O termo “comedonecrose” não é empregado como um critério diagnóstico. Necrose é definida como um achado freqüentemente associado e que pode se apresentar como necrose central dentro do ducto ou como necrose celular individual e autofagocitose. Outros achados, freqüentemente relatados, são a descrição do 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, porque é incerto em qual grupo estes tipos especiais deveriam ser incluídos (HOLLAND et al., 1994 ).

O sistema de Lagios (LA) classifica CDIS como alto grau (alto grau nuclear, necrose extensa), grau intermediário (grau nuclear intermediário, necrose focal ou ausente) ou baixo grau (baixo grau nuclear, necrose ausente). Tipos especiais de CDIS (apócrino puro e micropapilar) são classificados como um quarto grupo denominado “tipo especial” (SCOTT et al., 1997).

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

A Tabela 3 apresenta os critérios para composição de três classificações para determinar o grau histológico do CDIS.

Tabela 3: Sistemas de classificação do CDIS

Sistema	Grau nuclear	Polarização celular	Necrose celular	Grau final
Holland (HL)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pouco diferenciado</li> <li>• Moderadamente diferenciado</li> <li>• Bem diferenciado</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ausente ou focal</li> <li>• Presente, não proeminente</li> <li>• Proeminente</li> </ul>	N/A	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pouco diferenciado</li> <li>• Moderadamente diferenciado</li> <li>• Bem diferenciado</li> </ul>
Lagios (LA)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alto</li> <li>• Intermediário</li> <li>• Baixo</li> </ul>	N/A	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Extensa</li> <li>• Focal</li> <li>• Ausente</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alto grau</li> <li>• Grau intermediário</li> <li>• Baixo grau</li> <li>• Tipo especial</li> </ul>
Van Nuys (VN)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alto</li> <li>• Intermediário ou baixo</li> <li>• Intermediário ou baixo</li> </ul>	N/A	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Presente ou ausente</li> <li>• Presente (comedo)</li> <li>• Ausente (comedo)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Grupo 3</li> <li>• Grupo 2</li> <li>• Grupo 1</li> </ul>

Nota: N/A, não avaliável.

Fonte: WENDY, A. et al. Pathologists' Agreement with experts and reproducibility of breast ductal carcinoma *in situ* classification schemes. **Am J Surg Pathol**, v. 24, n.5, p. 651-59, 2000.

Para que uma classificação tenha aplicabilidade, deve apresentar boa concordância entre os patologistas (CONSENSUS..., 1997). As definições precisas conduzem a uma observação mais objetiva e reduzem o componente subjetivo, proporcionando a redução da variabilidade interobservador (DOUGLAS-JONES et al., 1996).

Um estudo, comparando a reprodutibilidade de dois sistemas de classificação distintos (HL e VN), teve como resultado uma melhor concordância para o esquema de VN (Kappa = 0.66 verso Kappa = 0,57) (BETHWAITE et al., 1998).

Scott et al. (1997) investigaram a variação interobservador entre seis patologistas, usando o sistema de classificação de Lagios modificada e notaram uma concordância de 94%.

Em outro estudo, conduzido por Douglas-Jones et al. (1996), dois patologistas classificaram o componente CDIS, em 180 casos de carcinoma invasor de mama, usando seis diferentes sistemas de classificação. A maior concordância foi obtida pelo sistema de classificação de Van Nuys. Posteriormente, em outro estudo deste mesmo autor, 19 patologistas avaliaram 60 casos de CDIS reafirmando maior concordância da classificação de Van Nuys (DOUGLAS-JONES et al., 2000).

A *European Commission Working Group on Breast Screening Pathology* apresentou um estudo avaliando cinco sistemas de classificação. A maior concordância interobservador

foi obtida com a escala de VN (Kappa = 0,42). A classificação de HL, por sua vez, obteve um escore de concordância Kappa de 0,37 (SLOANE et al., 1998).

Três sistemas de classificação – HL, LA, VN – tiveram sua concordância interobservador investigada, em um estudo de Wells, em 2000, no qual, divergindo dos estudos precedentes, verificou-se uma maior concordância para o sistema de HL (Kappa=0,46). LA e VN tiveram escores semelhantes para essa concordância (Kappa=0,26) (WELLS et al., 2000).

A Tabela 4 resume os achados dos estudos que avaliaram diferentes sistemas de classificação de CDIS.

Tabela 4: Sumário de estudos de avaliação de reprodutibilidade de sistemas de classificação de CDIS

	<b>Casos n</b>	<b>Observadores N</b>	<b>Holland K</b>	<b>Lagios K</b>	<b>Van Nuys K</b>
Sloane, 1998	33	20	0,37	–	0,42
Bethwaite, 1998	25	11	0,57	–	0,66
Wells, 2000	40	7	0,46	0,26	0,26
Douglas-Jones, 2000	60	19	0,47	–	0,58
Sneige, 1999	125	6	–	0,46	–

Para a composição dos sistemas de classificação, é utilizada uma série de características citonucleares, citoarquiteturais e padrões de necrose. Os achados que devem ser documentados para a avaliação do núcleo celular são pleomorfismo nuclear, diâmetro, presença de nucléolo, padrão da cromatina celular (CONSENSUS..., 1997).

Assim, observam-se variações para cada característica. Descrevem-se núcleos pleomórficos, com anisonucleose e localização irregular, assim como aqueles com pleomorfismo discreto, mostrando alguma variação de forma e tamanho, localização mista. Há, também, núcleos, grosseiramente esféricos, monomórficos e de localização central. (CONSENSUS..., 1997) (Figuras 8 e 9).

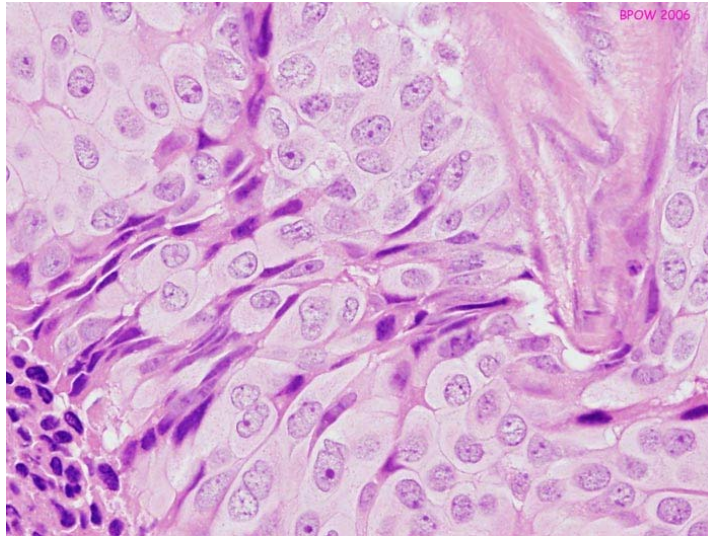


Figura 8: Carcinoma ductal *in situ*: núcleos pleomórficos com variação de forma e tamanho (HE, 200x).

Fonte: Disponível em: <<http://www.breastpathology.info/index.html>>. Acesso em: 4.jul.2008.

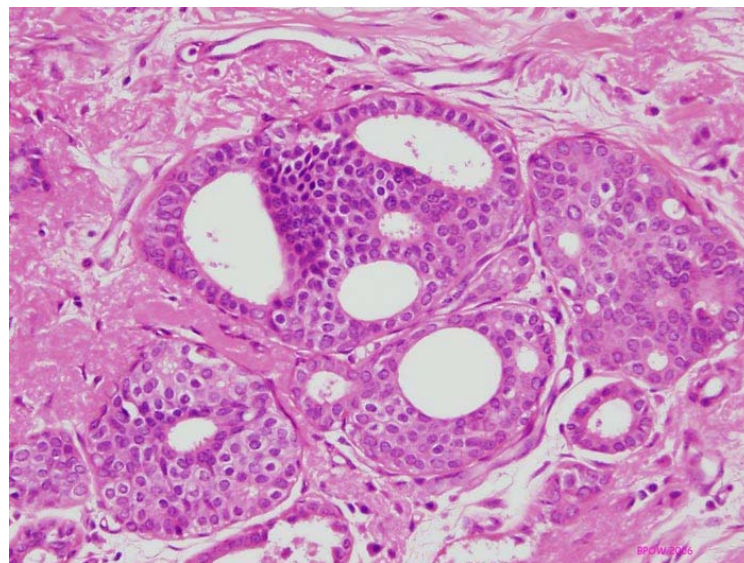


Figura 9: Carcinoma ductal *in situ*: núcleos monomórficos com localização central na célula (HE, 100x).

Fonte: Disponível em: <<http://www.breastpathology.info/index.html>> Acesso em: 4.jul.2008.

O diâmetro nuclear, também, pode estar entre os critérios para composição do grau nuclear. Descreve-se essa característica comparando com o diâmetro de hemácias: os referenciais são quando maior de 2 hemácias, entre 1,5 a 2 hemácias, e aqueles menores que 1,5 hemácia (Figura 10).

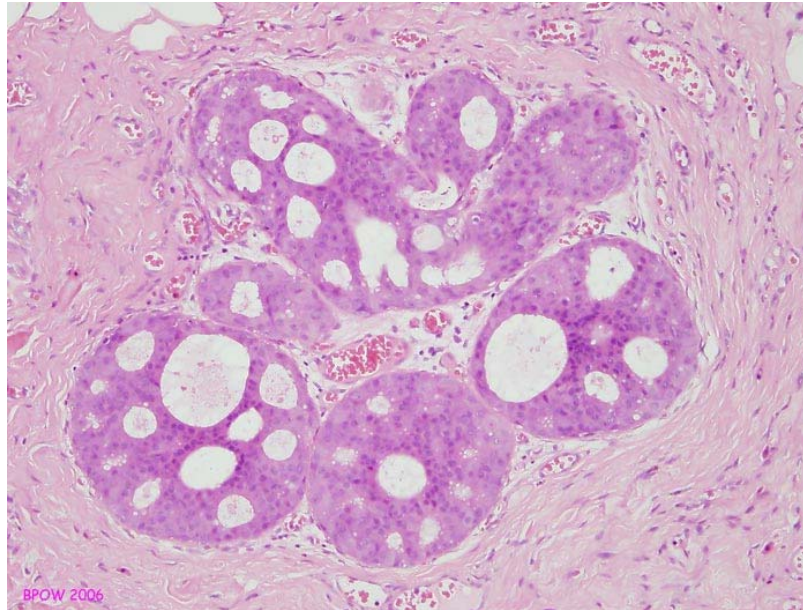


Figura 10: Carcinoma ductal *in situ*: correlação do núcleo com o tamanho da hemácia no campo histológico. (HE, 100x).

Fonte: Disponível em: <<http://www.breastpathology.info/index.html>> Acesso em: 4.jul.2008.

A cromatina pode-se apresentar como vesicular com granulações, mista ou uniforme. Ainda, pode-se descrever a presença de nucléolos, destacando-a como evidente, infreqüente ou ausente (Figuras 11 e 12).

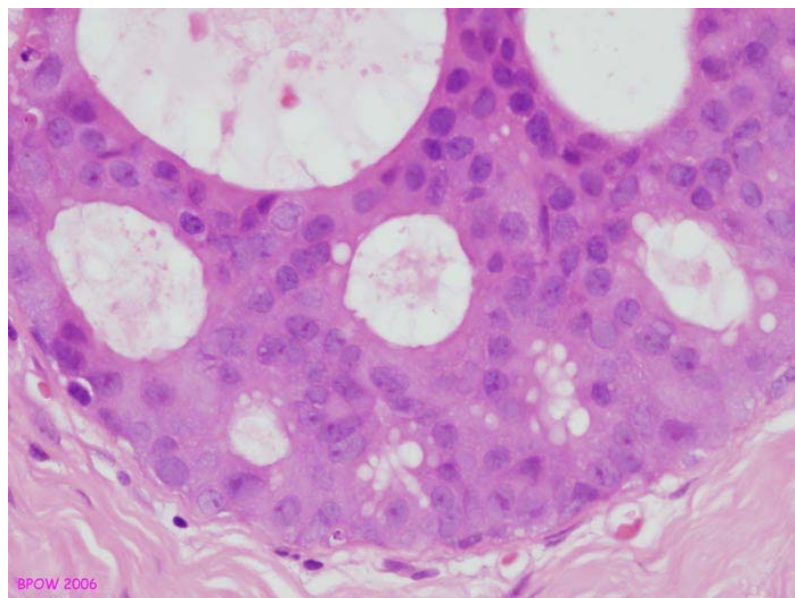


Figura 11: Padrões diferentes de cromatina nuclear em CDIS: vesicular, com nucléolos evidentes e irregulares (HE, 200x).

Fonte: Disponível em: <<http://www.breastpathology.info/index.html>> Acesso em: 4.jul.2008.

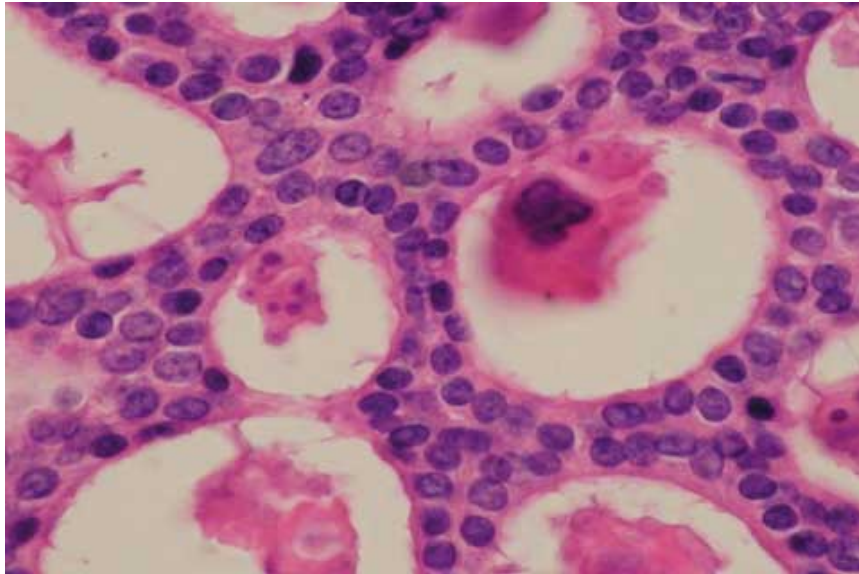


Figura 12: Padrões diferentes da cromatina nuclear em CDIS: padrão mais homogêneo com nucléolos inconspícuos (HE, 100x).  
Fonte: Disponível em: <<http://www.breastpathology.info/index.html>> Acesso em: 4.jul.2008.

A polarização celular reflete a orientação das células em torno dos espaços intercelulares de aspecto luminal. Pode apresentar-se ausente ou focal, presente, porém não proeminente e, finalmente, presente e proeminente (HOLLAND et al., 1994) (Figuras 13 e 14).

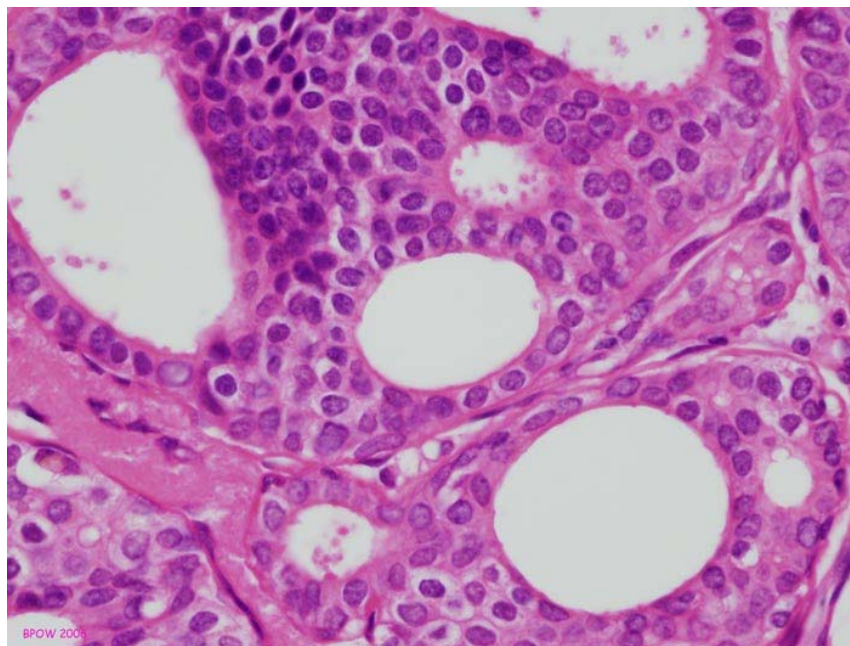


Figura 13: Presença de polarização nuclear em CDIS (HE, 100x).  
Fonte: Disponível em: <<http://www.breastpathology.info/index.html>> Acesso em: 4. jul. 2008.



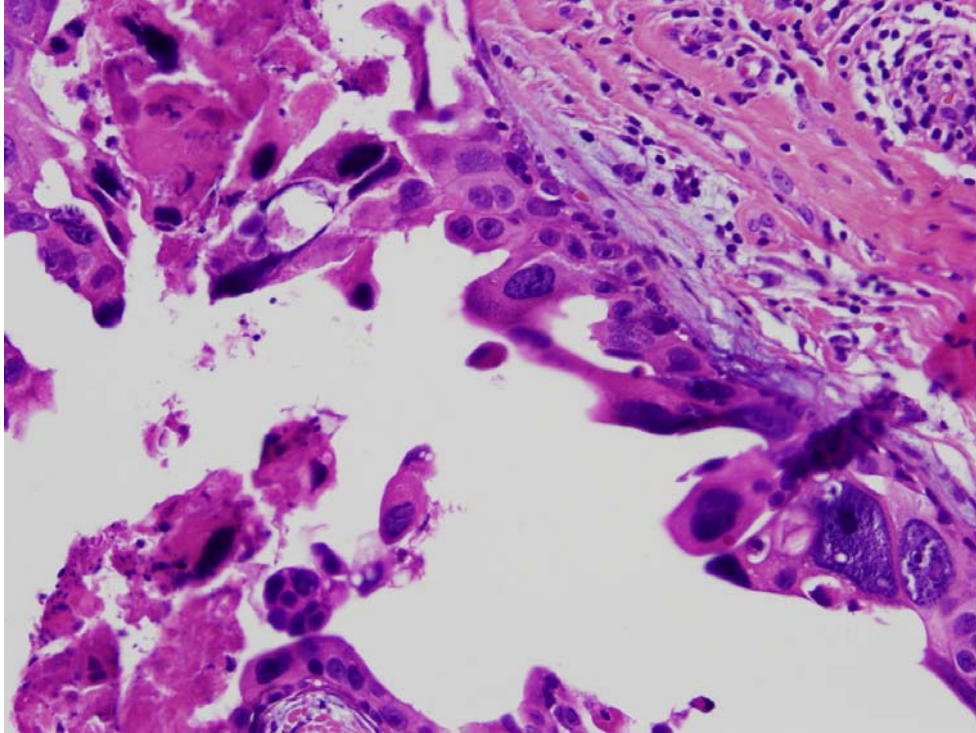
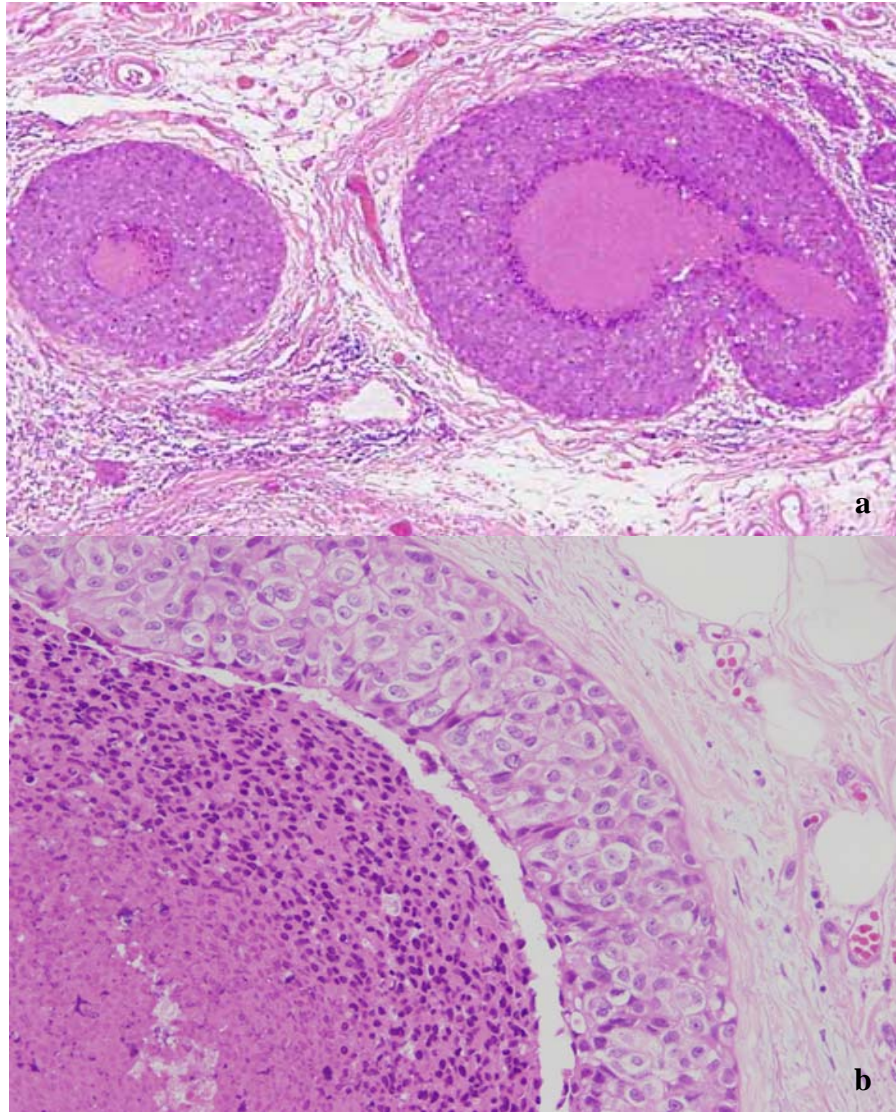


Figura 14: CDIS com ausência de polarização e desorganização nuclear além de intenso pleomorfismo (HE, 400x )  
Fonte: Caso do autor, 2006.

A necrose é definida como debris celulares eosinofílicos, contendo cinco ou mais núcleos picnóticos. As lesões são, assim, classificadas em três categorias: necrose ausente, quando nenhum ducto apresenta necrose; necrose presente, quando qualquer ducto a contém, independentemente do diâmetro de sua extensão; necrose extensa ou comedo, por sua vez, é definida se 50% ou mais de qualquer ducto contém material ou calcificação com evidência de necrose (CONSENSUS..., 1997; SILVERSTEIN et al., 1996) (Figura 15a e b).



Figuras 15 a,b: CDIS com evidência de necrose dentro da luz (HE, 100x e 400x).

Fonte: Casos do autor, 2006.

A contagem do número de figuras mitóticas ou do Índice Mitótico (IM) é um dos primeiros métodos utilizados para avaliar a proliferação celular. A contagem mitótica tem sido utilizada na avaliação histológica, principalmente, no diagnóstico de tumores, desde a introdução da microscopia. A fácil utilização, sem a necessidade de grande tecnologia, necessitando somente de um microscópio e uma boa coloração com hematoxilina-eosina, faz com que este método seja utilizado com frequência (VAN DIEST; BRUGAL; BAAK, 1998)

O IM depende do número de mitoses por dez campos de grande aumento. Sendo o grande aumento variável entre os microscópios, é necessário verificar o diâmetro do campo de

grande aumento e correlacionar com tabelas que existem para poder calcular o índice mitótico (NHS Cancer..., 2005) (Figura 16).

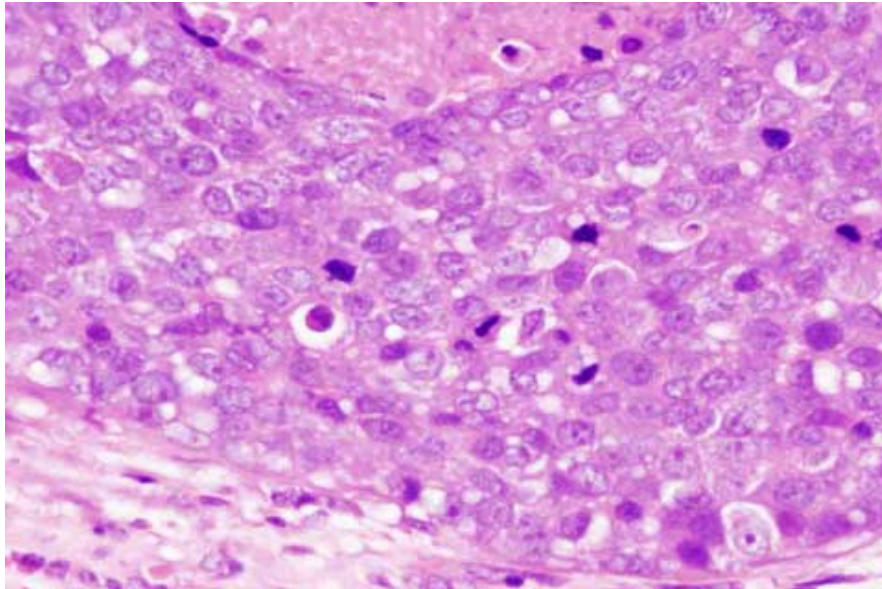


Figura 16: CDIS com campo de grande aumento mostrando numerosas atipias e mitoses (HE, 400x ).

Fonte: Disponível em: <<http://www.breastpathology.info/index.html>> Acesso em: 4.jul.2008.

Alguns estudos levam em consideração o número de mitoses por unidade de medida (como cinco mitoses por  $\text{mm}^2$ ), e outros pelo número de mitoses pelo número total de células em determinado volume tumoral (VAN DIEST; BRUGAL; BAAK, 1998). De modo geral, descreve-se se está presente ou não, geralmente, observando a microscopia em campo de grande aumento. Quando presente, quantifica-se como freqüente, se houver mais de 20 mitoses por 10 campos; ocasional, se entre 10 e 20 mitoses por 10 campos; e infreqüente, se presente menos de 10 mitoses por 10 campos.

Critérios bem definidos devem ser utilizados para definir uma mitose que são pontos escuros dos cromossomos que podem, freqüentemente, ser reconhecidos pela presença de extensões filamentosas, ao focalizar-se, para cima e para baixo, no micrômetro, quando o envelope está ausente e o citoplasma está mais basofílico do que eosinofílico (VAN DIEST; BRUGAL; BAAK, 1998). Os cromossomos podem estar com a configuração de metáfase, anáfase ou telófase.

Uma classificação ideal para o CDIS deveria apresentar uma série de características. Em primeiro lugar, deveria ser útil, clinicamente, correlacionando o grau com a taxa de recorrência local e progressão para carcinoma invasivo. Em segundo lugar, deveria apresentar definições precisas e inequívocas dos termos usados e aplicável a todos os diferentes tipos e manifestações do CDIS. Além disso, deveria ser simples, de fácil aplicação, mesmo quando disponível pequeno número de ductos comprometidos por CDIS e com uma alta taxa de concordância entre os patologistas.

## 2.5 QUESTIONÁRIO INFORMATIZADO PARA DIAGNÓSTICO DE GRADUAÇÃO PATOLÓGICA DE CARCINOMA DUCTAL *IN SITU* DE MAMA

A avaliação histológica das alterações proliferativas mamárias tem interpretação subjetiva entre os patologistas, podendo apresentar variações interobservadores (GHOFRANI; TAPIA; TAVASSOLI, 2006).

A criação de um questionário informatizado, para auxílio na determinação do grau tumoral do CDIS, pode ajudar na diminuição da variação das interpretações. Não se encontra, na literatura, nenhum estudo que tenha desenvolvido algum sistema semelhante informatizado para obtenção da graduação de casos de CDIS, através de diferentes escalas de classificação.

## **3 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS**

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, com o número 01-399.

## **4 OBJETIVOS**

#### 4.1 OBJETIVO GERAL

Determinar o grau de concordância diagnóstica entre patologistas, na avaliação de sistemas de classificação de carcinoma ductal *in situ* de mama.

#### 4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Avaliar a reprodutibilidade das três classificações de CDIS, comparando resultados interobservadores;
- b) identificar, dentre os sistemas em estudo, aquele que apresenta maior grau de concordância;
- c) determinar a acurácia do diagnóstico de graduação de três sistemas de classificação de CDIS.



---

---

**5 REFERÊNCIAS DA  
REVISÃO DE LITERATURA**

---

---

ALLRED, D.C. et al. Overexpression of HER-2/neu and its relationship with other prognostic factors change during the progression of *in situ* to invasive breast cancer. **Hum Pathol**, n. 23, p. 974-9, 1992.

AUBELE, M.M. et al. Accumulation of chromosomal imbalances from intraductal proliferative lesions to adjacent *in situ* and invasive ductal breast cancer. **Diagn Mol Pathol**, n. 9, p. 14-19, 2000.

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. **Hum Pathol**, n.29, p. 915-23, 1998.

BANKFALVI, A. et al. Different proliferative activity of the glandular and myoepithelial lineages in benign proliferative and early malignant breast diseases. **Mod Pathol**, v.17, n. 9, p.1051-61, 2004.

BETHWAITE, P. et al. Reproducibility of a new classification schemes for pathology of ductal carcinoma *in situ* of the breast. **J Clin Pathol**, n.51, p.450-454, 1998.

BOCKER, W. et al. Common adult stem cells in the human breast give rise to glandular and myoepithelial cell lineages: a new cell biological concept. **Lab Invest**, v. 82, n.6, p.:737-46, 2002.

BURSTEIN, H.J. et al. Ductal carcinoma *in situ* of the breast. **N Engl J Med**. n. 350, p. 1430-41, 2004.

COLLINS, L. et al: Ductal carcinoma *in situ* (DCIS) treated with excision alone: Predictors of local recurrence. **Mod Pathol**, n. 10, p.17, 1997 [abstr].

CONSENSUS Conference on the Classification of Ductal Carcinoma *in situ*. **Hum Pathol**, v.28, n.11, p. 1221-5, 1997.

CORNFELD, D.B. et al. The prognostic significance of multiple morphologic features and biologic markers in ductal carcinoma *in situ* of the breast: a study of a large cohort of patients treated with surgery alone. **Cancer**, n.100, p. 2317-27, 2004.

DOUGLAS-JONES, A.G. et al. A critical appraisal of six modern classifications of ductal carcinoma *in situ* of the breast (DCIS): correlation with grade of associate invasive carcinoma. **Histopathology**, v. 29, n.5, p.397-409, Nov. 1996.

DOUGLAS-JONES, A.G. et al. Consistency in the observation of feature used to classify duct carcinoma *in situ* (DCIS) of the breast. **J Clin Pathol**, n.53, p. 596-602, 2000.

DUPONT, W.D.; PAGE, D.L. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. **N Engl J Med**, v. 312, n.3, p.146-51, 1985.

ELLIS, I.O. et al. Ductal carcinoma *in situ*. In: ELSTON, C.W.; ELLIS, I.O. **The Breast**. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1998. p. 249-82.

ERNSTER, V.L. et al. Incidence of and treatment for ductal carcinoma *in situ* of the breast. **JAMA**, n. 275, p. 903-18, 1996.

FARABEGOLI, F. et al. Genetic pathways in the evolution of breast ductal carcinoma *in situ*. **J Pathol**, n. 196, p.280-6, 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*). **Cancer**, n.75, p. 1310-19, 1995.

GHOFRANI, M.; TAPIA, B; TAVASSOLI, F.A. Discrepancies in the diagnosis of intraductal proliferative lesions of the breast and its management implications: results of a multinational survey. **Virchows Arch**, v. 449. n. 6, p. 609-616, 2006.

GOLDHIRSCH, A. et al. Meeting highlights: International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2005. **Annals of Oncology**, n.16, p.1569-83, 2005.

GUPTA, P.B.; KUPERWASSER, C. Disease models of the breast. **Drug Discovery Today: Disease Models**, n. 1, p.9-16, 2004.

GUPTA, P.B.; KUPERWASSER, C. Disease models of the breast. **Drug Discovery Today: Disease Models**, n.1, p. 9-16, 2004.

HARRIS, J.R. et al. **Diseases of the Breast**. 3 ed. Lippincott Williams e Wilkins, 2004.

HOLLAND, R. et al. Carcinoma *in situ*: A proposal for a new classification. **Semin Diagn Pathol**, n.11, p. 167-170, 1994.

INCA. Instituto Nacional do Câncer, 2007. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br>> . Acesso em: 12.abr.2008 [Ref Type: Electronic citation]

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**, n.77, p. 2267-74, 1996.

LYNCH, M.D.; CARIATI, M.; PURUSHOTHAM, A.D. Breast cancer, stem cells and prospects for therapy. **Breast Cancer Res**, v.8, n. 3, p. 211, 2006.

MIETTINEN, M. et al. Estrogen metabolism as a regulator of estrogen action in the mammary gland. **J Mammary Gland Biol Neoplasia**, v. 5, n. 3, p.259-70, 2000.

MILLIS, R.R. Classification of ductal carcinoma *in situ* of the breast. **Adv Anat Pathol**, n. 3, p.114-29, 1996.

NCI. National Cancer Institute, 2008. Disponível em: <<http://www.cancer.gov>> Acesso em: 12. abr.2008. [Ref Type: Electronic citation]

NHS Cancer Screening Programmes. Pathology reporting of breast disease. **NHS Cancer Screening Programmes Jointly with The Royal College of Pathologists**, 2005.

O'CONNELL, P. et al. Analysis of loss of heterozygosity in 399 premalignant breast lesions at 15 genetic loci. **J Natl Cancer Inst**, n.90, p.697-703, 1998.

- OTTESEN, G.L. et al: Ductal carcinoma *in situ* of the female breast. Short-term results of a prospective nationwide study. **Am J Surg Pathol**, n.16, p. 1183-96, 1992.
- PAGE, D.L. et al. Atypical hyperplastic lesions of the female breast. A long-term follow-up study. **Cancer**, v. 55, n. 11, p. 2698-708, 1985.
- PAGE, D.L.; ANDERSON, T.J. Diagnostic Histopathology of the Breast. **Churchill Livingstone**, p.120-92, 1987.
- RADFORD, D.M. et al. Allelic loss and the progression of breast cancer. **Cancer Res**, n.55, p.5180-3, 1995. [Erratum, **Cancer Res**, n.56, p.935, 1996].
- ROSAI J. Borderline epithelial lesions of the breast. **Am J Surg Pathol**, v. 15, n.3, p.209-21, 1991.
- ROSEN, P.P.; OBERMAN, H. Tumours of the mammary gland. In: **Atlas of tumour pathology**. Washington, DC, Armed Forces Institute of Pathology, 1993.
- RUDAS, M. et al. Protein expression, cell proliferation and steroid hormone receptors in ductal and lobular *in situ* carcinomas of the breast. **Eur J Cancer**, n. 33, p. 39-44, 1997.
- SALLES, M.A. et al. Análise interobservador no diagnóstico histopatológico do carcinoma ductal *in situ* da mama. **Rev Brasil Ginecol Obstet**, n.27, p.1-6, 2005.
- SALLES, M.A. et al. Abordagem atual do carcinoma ductal *in situ* da mama. **Femina**, n. 35, p. 19-27, 2007.
- SCHNITT, S.J.; CONNOLLY, J.L. Classification of ductal carcinoma *in situ*: striving for clinical relevance in the era of breast conserving therapy. **Hum Pathol**, n. 28, p.877-80, 1997
- SCHNITT, S.J.; HARRIS, J.R.; SMITH, B.L. Developing a prognostic index for ductal carcinoma *in situ* of the breast *Are We There Yet?* **Cancer**, n.11, p. 2189-92, 1996.
- SCHWARTZ, G.F. et al. Subclinical ductal carcinoma *in situ* of the breast. Treatment by local excision and surveillance alone. **Cancer**, v.70, p.2468-74, 1992.
- SCOTT, M.A. et al. Ductal Carcinoma *in situ* of the Breast: Reproducibility of Histological Subtype Analysis. **Hum Pathol**, n.28, p. 967-73, 1997.
- SHAABAN, A.M. et al. Breast cancer risk in usual ductal hyperplasia is defined by estrogen receptor-alpha and Ki-67 expression. **Am J Pathol**, v. 160, n.2, p. 597-604, 2002.
- SILVERSTEIN, M.J. et al. A prognostic index for Ductal carcinoma *in situ*. **Cancer**, n.77, p.2267-74, 1996.
- SLOANE, J.P. et al. Consistency achieved by 23 European pathologists in categorizing ductal carcinoma *in situ* of the breast using five classifications. **Hum Pathology**, v.29, n.10, p. 1056-62, Oct. 1998.

SNEIGE et al. Ductal carcinoma *in situ* treated with lumpectomy and irradiation: Histopathological analysis of 49 specimens with emphasis on risk factors and long term results. **Hum Pathol**, n.26, p. 642-49, 1995.

SNEIGE, N.; LAGIOS, M.D.; SCHWARTING, R. et al. Interobserver reproducibility of the Lagios nuclear grading system for ductal carcinoma in situ. **Hum Pathol**, n.30, p. 257-62, 1999.

SOLIN, L.J. et al: Fifteen-year results of breast-conserving surgery and definitive breast irradiation for the treatment of ductal carcinoma *in situ* of the breast. **J Clin Oncol**, n. 14, p. 754-63, 1996.

STOLL, B.A. Premalignant breast lesions: role for biological markers in predicting progression to cancer. **Eur J Cancer** 1999; 35(5):693-697.

STRATTON, M.R. et al. Loss of heterozygosity in ductal carcinoma *in situ* of the breast. **J Pathol**, n.175, p.195-201, 1995.

TAFURI, L.S. et al. Cell cycle related proteins in hyperplasia of usual type in breast specimens of patients with and without breast cancer. **BMC Cell Biol**, n. 7, p. 29, 2006.

TAVASSOLI, F. A.; DEVILEE, P. **Phatology 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 DIEST, P.J.; BRUGAL, G.; BAAK, J.P. Proliferation markers in tumours: interpretation and clinical value. **J Clin Pathol**, v. 51, p.10,716-24, 1998.

WELLS, W.A. et al. Pathologists' agreement with experts and reproducibility of breast ductal carcinoma *in situ* classification schemes. **Am J Surg Pathol**, n. 24, p. 651-9, 2000.

WENDY, A. et al. Pathologists' Agreement with experts and reproducibility of breast ductal carcinoma *in situ* classification schemes. **Am J Surg Pathol**, v. 24, n.5, p. 651-59, 2000.

#### Sites:

- <http://library.med.utah.edu/WebPath/jpeg3/BREST020.jpg>
- <http://library.med.utah.edu/WebPath/jpeg3/BREST027.jpg>
- <http://library.med.utah.edu/WebPath/jpeg3/BREST021.jpg>
- <http://mammary.nih.gov/reviews/tumorigenesis/Fischer001/originals/8F.jpg>
- <http://www.breastdiseases.com/slides/ben16.jpg>
- <http://www.breastpathology.info/index.html>

**6 ARTIGO EM INGLÊS**

## **DUCTAL CARCINOMA IN SITU OF THE BREAST: INTEROBSERVER REPRODUCIBILITY OF 3 CLASSIFICATION SCHEMES USING A WEB-BASED SURVEY**

Fernando Schuh<sup>1</sup>, Jorge Villanova Biazús<sup>2</sup>, Erika Resetkova<sup>3</sup>, Maria Isabel Albano Edelweiss<sup>1,4</sup>.

Faculdade de Medicina, Programa de Pós-graduação em Medicina: Ciências Médicas, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil.

<sup>1</sup> Pós-Graduação em Ciências Médicas, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brazil.

<sup>2</sup> Serviço de Mastologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, Brazil.

<sup>3</sup> Department of Pathology, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston Texas, USA.

<sup>4</sup> Serviço de Patologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, Brazil.

### **Address for correspondence:**

FERNANDO SCHUH  
Rua Duque de Caxias 1191/304, Porto Alegre, Brazil.  
Phone: 55 51 3234 6137  
e-mail: fernandoschuh@hotmail.com

## ABSTRACT

**Introduction:** Several systems have been proposed for the classification of ductal carcinoma in situ of the breast (DCIS). The reason is that the classification must have clinical significance, helping achieve a better understanding of the disease, choose the therapy and define the prognosis. Few studies evaluated the degree of agreement between different classification systems.

**Objective:** The objective of the study is to determine the degree of diagnostic agreement among pathologists between three DCIS classification systems.

**Material and methods:** 43 cases with a diagnosis of DCIS were reviewed by two pathologists and selected for interobserver analysis. Thirteen pathologists, one of them a specialist in breast pathology received the same set of digitized images of microscopy of the DCIS cases in JPG format, and answered a questionnaire containing the criteria to compose the three classification systems studied - Holland, modified Lagios and Van Nuys. For this purpose a computer program was created which at the end organizes the information collected from each of the rating pathologists, supplying the histological grading of the cases for the three classification systems. The results were analyzed using percentagewise agreement and the Kappa test.

**Results:** Diagnostic agreement for the three DCIS of the breast classification systems was considered acceptable, with K values that varied from 0.27 to 0.37. Among the three classifications studied the best agreement was for Van Nuys showing a Kappa index of 0.37. Analysis of subgroups of pathologists distinguished for their interest in breast pathology showed that there was greater diagnostic reproducibility for the group of specialists compared to that of pathology residents for the Van Nuys and modified Lagios systems ( $p=0.005$  and  $0.023$ , respectively). The accuracy similarly accompanied the results of the interobserver agreements, and the findings were Kappa indices varying from 0.13 to 0.64 for the Holland classification, 0.23 to 0.61 for the modified Lagios classification, and 0.23 to 0.74 for the Van Nuys classification.

**Conclusion:** Comparing the three classification systems, better agreement was obtained for the histological grade with the Van Nuys scheme. Pathologists specialized in breast pathology showed greater reproducibility for all the criteria evaluated compared to the pathologists in



general not dedicated to breast pathology. Diagnostic accuracy was superior for the classification of Van Nuys compared to modified Lagios and Holland.

**Keywords:** classification, ductal carcinoma *in situ*, breast, diagnostic reproducibility, diagnostic criteria.

## INTRODUCTION

Ductal carcinoma in situ (DCIS) of the breast consists of lesions with different cytological and architectural characteristics which originate in the terminal ductolobular unit and are associated with a variable risk for the development of invasive carcinoma.<sup>1,2,3,4</sup>

From the practical perspective, the precise definition of the histological grade as a predictor of biological behavior is very important, especially as regards DCIS, because of its association with the greater or smaller risk of developing invasive carcinoma.<sup>5</sup>

It is very important to establish diagnostic and reproducible prognostic tests which will help choose the best treatment for each patient. The degree of tumor differentiation is a biological variable which can be used as a prognostic factor.<sup>6</sup> Therapeutic decisions are adopted based on the histological classification, associated with other factors such as: size of lesion, state of margins, age of patient, mammographic correlation and other biological markers of tumor aggressiveness assessed by molecular techniques.<sup>7,8,9</sup>

The treatment of DCIS can vary according to the potential evolution of the lesion and its potential recurrence. Therefore it is necessary to have clearly defined criteria to classify these lesions.<sup>10</sup> Considering that surgical treatment may vary from an isolated segmental resection, or in association with radiation therapy all the way to a mastectomy, and given the irreversibility of therapeutic action, it is essential that the diagnosis be based on objective criteria that can be easily reproduced in daily practice.<sup>11</sup> Few studies have looked at the issue of diagnostic reliability and reproducibility according to the classification criteria proposed, and the variations in interobserver agreement.<sup>12,13,14,15,16,17</sup>

In this sense, this study was performed to both assess reproducibility comparing interobserver result and to determine the accuracy of the grading diagnosis of three classification systems for DCIS which have been well tested before being used in practice. Based on these finding, it was sought to identify among the systems studied, the one which presents the highest degree of agreement and reliability.

## **MATERIAL AND METHODS**

### **Study Design**

A cross-sectional study was performed to diagnose the grading of DCIS cases, in order to assess the degree of agreement between pathologists in the city of Porto Alegre, Brazil. The factor of study was the analysis of three classification systems for DCIS. The three classification systems for DCIS chosen were: Holland<sup>17</sup>, modified Lagios<sup>18</sup> and Van Nuys.<sup>9</sup> The outcome was the degree of interobserver concordance.

The privacy of all data obtained was assured and this information was used exclusively for the scientific purpose expressed in the research project, with a guarantee that the identity of participants would be kept confidential when the work was presented.

This project was approved by the Ethics and Research Committee of the Research and Graduate Programs Group at Hospital de Clínicas de Porto Alegre under number 01-399.

### **Cases in the Study**

Slides of 43 cases of DCIS of the breast diagnosed at Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) and at MD Anderson Cancer Center, USA were chosen by convenience sampling. Typical examples of DCIS were considered to select these cases, as well as those whose histological material was well processed. The slides selected were reviewed by two pathologists (MIE and ER) without knowledge of the clinical and demographic characteristics of the patients. The cases were not selected based on easy diagnosis, but because they represented different grades of tumor differentiation. Cases in which there was evident invasive ductal carcinoma associated, and divergence between the original anatomopathological diagnosis and the review performed at selection were excluded. The case slides were kept at the HCPA Pathology Service and in the Pathology Department of University of Texas MD Anderson Cancer Center, and they were prepared from surgical specimens fixed in buffered formalin and placed in paraffin blocks, through 4-micron thick sections stained with hematoxylin-eosin.

The cases were presented in digital photographs to the pathologists evaluated in this study. For this the reviewing pathologists (MIE and ER) obtained several colored digital photomicrographs of the DCIS cases selected, to allow recognizing the histological characteristics in 3 different magnifications with 10x, 20x and 40x lens. Each case had at least

5 images stored in JPG format which the observers could access freely during the assessment to view with or without magnification.

### **Participating Pathologists**

Pathologists working at hospitals with a breast cancer service in the city of Porto Alegre Brazil were invited to participate in this study. Among 35 pathologists invited by the researchers, 12 agreed to the terms of the letter of free and informed consent to participate in the study. Four university lecturers, 4 physicians who worked on a contract, 4 medical residents of pathology completed the study. Three of them said that they were specialists in breast pathology. The invited physicians, except for the residents, had the title of Specialist, and were associated Members of the Brazilian Society of Pathology.

A pathologist who was a specialist in breast pathology (ER) was invited to answer as gold standard to evaluate the criteria to establish the three classifications studied.

### **Classification Systems Assessed**

A series of cytonuclear, cytoarchitectural characteristics and patterns of necrosis, as seen in Table 2, are used to compose the classification systems (Table 1). The findings documented concerning the evaluation of the nucleus are nuclear pleomorphism, diameter of the nucleus, presence of the nucleolus, chromatin pattern.<sup>6</sup>

Holland's classification, used by the European Pathologists Working Group, primarily emphasizes cytonuclear differentiation and secondarily architectural differentiation (cellular polarization). This system classifies DCIS in three groups: poorly, moderately (intermediately) and well-differentiated. The term "comedonecrosis" is not used as a diagnostic criterion. Necrosis is defined as a frequent associated finding, and it may present as central necrosis inside the duct, or as individual cellular necrosis. Other frequently reported findings are the description of the pattern of growth and type of microcalcification seen. The classification excluded the observation of rare types of DCIS, such as apocrine, mucinous or signet ring, because it is uncertain in which group these special types should be included, although they are all ductal subtypes.<sup>18</sup> In the study the participants assessed the criteria to compose the degree of cytonuclear differentiation (nuclear grade) as well as the cellular polarization according to the criteria published.

The Lagios system classifies DCIS as high-grade (high nuclear grade and extensive necrosis), intermediate-grade (intermediate nuclear grade and focal or absent necrosis), or low grade (low nuclear grade and absent necrosis). Special types of DCIS (pure apocrine and micropapillary) are classified as a fourth group called “special type”.<sup>19</sup> In the study the participants informed the presence of necrosis (absent, focal, extensive), and the other characteristics to compose the nuclear grade according to the criteria published. The growth pattern was not recorded formally.

The Van Nuys scale values the nuclear grade and presence of absence of comedo-type necrosis. The presence of any high nuclear grade (with or without comedo-type necrosis) is defined as group 3. Among the remaining, non-high grade lesions, those with comedo-type necrosis are defined as group 2, and those without comedo-type necrosis are defined as group 1. Special types of DCIS are included in this classification.<sup>6</sup> In the study, the participants, through their answers, informed both the presence or not of comedo-type necrosis, and the criteria which made it possible to compose the nuclear grade according to published criteria.

## **Method**

A data collection instrument was developed to show the most important elements of each classification system, so as to allow comparing the participants’ answers, thus determining interobserver agreement and diagnostic accuracy. We created a computer software which can be accessed via the internet, in Website format (<http://cainsitu.mayer.art.br>), which offers a questionnaire containing the characteristics used to compose three DCIS classification systems, and also the digitized microscopy images of DCIS cases. Both the pathologist specialized in breast diseases (gold standard) and the other pathologists evaluated the cases through this standard questionnaire which is available on the internet. The participants received a username and password to be able to access the site. At the end of each case, based on the evaluation of the data obtained, the program itself informed the histological grade obtained for the three classification systems. The criteria were available on the site for consultation, as well as the references of the classifications analyzed.

**Table 1:** Morphological criteria analyzed for the three classification systems

System	Nuclear grade	Cell polarization	Necrosis	Final DCIS grade
Holland (HL)	Poorly differentiated	Prominent	N/A	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Poorly differentiated</li> <li>• Intermediately differentiated</li> <li>• Well differentiated</li> </ul>
	Intermediately differentiated	Present, not prominent		
	Well differentiated	Absent/very focal		
Modified Lagios (LA)	High	N/A	Extensive	<ul style="list-style-type: none"> <li>• High grade</li> <li>• Intermediate grade</li> <li>• Low grade</li> </ul>
	Intermediate		Focal	
	Low		Absent	
Van Nuys (VN)	High	N/A	Present or absent	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Group 3</li> <li>• Group 2</li> <li>• Group 1</li> </ul>
	Intermediate		Present	
	Low		Absent	

Note: N/A, not available

Reproduced from WENDY, A. et al. Pathologists' Agreement with experts and reproducibility of breast ductal carcinoma *in situ* classification schemes. *Am J Surg Pathol*, v. 24, n.5, p. 651-59, 2000.

**Table 2:** Summary of the criteria to determine nuclear grade for the studied classifications

<b>Holland</b>			
	<b>High grade</b>	<b>Intermediate grade</b>	<b>Low grade</b>
Nuclei	Pleomorphic nuclei, anisonucleosis, usually but not always large	nuclei showing some variation in nuclear size, outline and spacing	monomorphic nuclei of uniform size, regular outline and spacing
Chromatin	coarse, clumped chromatin	Fine to coarse chromatin	Uniform, fine chromatin
Nucleoli	prominent	evident	insignificant
Mitoses	often present	occasionally	rare
<b>Lagios</b>			
	<b>High grade</b>	<b>Intermediate grade</b>	<b>Low grade</b>
Nuclei diameter	> 2 RBC	1,5 - 2 RBC	1-1,5 RBC
Chromatin	vesicular, coarse	fine to coarse	uniform, fine
Nucleoli	1 or more	infrequent	no nucleoli
Mitoses	> 20 per 10 HPF	10-20 per 10 HPF	< 10 per 10 HPF
<b>Van Nuys</b>			
	<b>High grade</b>	<b>Intermediate grade</b>	<b>Low grade</b>
Nuclei diameter	> 2 RBC	1,5 - 2 RBC	1-1,5 RBC
Chromatin	vesicular	fine to coarse	uniform, fine
Nucleoli	1 or more	infrequent	no nucleoli

Note: RBC: red blood cell  
HPF: high power field

## Statistical analysis

The Kappa statistical method was used to assess both interobserver variability and the agreement of invited pathologists with the expert pathologist for diagnosis in each classification system. The Kappa (K) values vary from 0 to 1, where 1 indicates perfect agreement. Lands & Koch suggest the following interpretation for different ranges of K values: from 0 to 0.20 agreement is poor or weak, from 0.20 to 0.40 it is acceptable, from 0.40 to 0.60 it is moderate, from 0.60 to 0.80 it is good and from 0.80 to 1.00 it is excellent.<sup>20</sup>

To evaluate the diagnostic agreement between pathologists, the value of K was estimated for multiple categories and multiple observers. Statistical comparison in the agreement between classifications was done using a comparison test between Kappa values for subgroups of pathologists.

For each classification, the proportion of cases in which most pathologists agreed with the expert (gold standard) was also estimated. In order to evaluate diagnostic accuracy, the value of K was calculated for each pathologist.

Program SPSS v.14.0 was used for statistical analysis of the data.

According to the calculation of number of cases of sample for a 0.7 Kappa, 95% confidence interval and 30% margin of error, at least 22 different cases of DCIS would be needed.

## RESULTS

The 12 pathologists who participated work at hospitals connected to centers of academic training. Three considered themselves specialists in breast pathology. None of the participants, (specialists and non-specialists) disagreed with the diagnosis of DCIS in the 43 cases evaluated. Ten pathologists mentioned that they generally use the Van Nuys classification to grade intraductal lesions of the breast, 1 pathologist uses the Holland classification, and 1 pathologist said that he used the modified Lagios classification. Except for the resident doctor, all mentioned that they had been practicing pathology for more than five years. Among the specialists in pathology, 2 had more than 15 years of practice of pathology and 1 between 7 and 15 years. The expert pathologist defined as gold standard

reported that he used the modified Black classification for nuclear grade and Van Nuys in his work routine to classify DCIS, and time of practice in pathology between 7 and 15 years.

Table 3 shows the proportion of cases diagnosed for the three different classification systems by the expert pathologist thus agreed as gold standard.

**Table 3:** DCIS cases classified for each histological grade in the grading classification systems by the gold standard reference pathologists.

	Poorly differentiated high grade group 3 n (%)	Intermediately differentiated intermediate grade group 2 n (%)	Well differentiated low grade group 1 n (%)
Holland (HL)	24 (55.8)	10 (23.3)	9 (20.9)
Modified Lagios (LA)	23 (53.5)	8 (18.6)	12 (27.9)
Van Nuys (VN)	21 (48.8)	2 (4.7)	20 (46.5)

The evaluation of reproducibility of the criteria used to compose the diagnosis of a final histological grade of the three classification systems is shown in Table 4. The greater agreement for the participants with a particular interest in breast pathology is highlighted for all criteria evaluated.

**Table 4:** Degree of interobserver agreement for the characteristics evaluated in the composition of the histological grade for DCIS of the breast.

	All participating pathologists $K \pm SE$	Pathologists specialized in breast disease $K \pm SE$
Nuclei pleomorphism	$0.30 \pm 0.015$	$0.57 \pm 0.066$
Nuclei diameter	$0.21 \pm 0.015$	$0.51 \pm 0.065$
Chromatin	$0.22 \pm 0.014$	$0.33 \pm 0.062$
Nucleoli	$0.21 \pm 0.021$	$0.30 \pm 0.077$
Mitoses	$0.13 \pm 0.032$	$0.30 \pm 0.154$
Cell polarization	$0.21 \pm 0.047$	$0.33 \pm 0.070$
Necrosis	$0.48 \pm 0.018$	$0.63 \pm 0.075$



The three classifications evaluated in this study presented interobserver agreement considered reasonable, as shown in Table 5. The DCIS classification system for the breast which had the best general diagnostic reproducibility was that of Van Nuys, for which a Kappa index of 0.37 was obtained.

Subdividing the pathologists according to their interest in mammary pathology, a clearly superior agreement was found between those called specialists compared to those under general training in pathology, a fact observed for all three classification.

**Table 5:** Degree of interobserver agreement for three systems to classify DCIS of the breast.

	All participating pathologists n = 12 K ± SE	Pathologists specialized in breast disease n = 3 K ± SE	Pathology residents n = 4 K ± SE
Holland (HL)	0.27 ± 0.03	0.38 ± 0.09	0.23 ± 0.09
Modified Lagios (LA)	0.34 ± 0.03	0.58 ± 0.10	0.29 ± 0.08
Van Nuys (VN)	0.37 ± 0.02	0.58 ± 0.10	0.25 ± 0.06

Note: In table 5, when we compare specialists with residents, the p-values are: 0.2386 for Holland; 0.0235 for Lagios; 0.0047 for Van Nuys

Considering the Holland classification, full agreement was found between the 12 pathologists and the international specialist in only 5 cases (11.6%) and all these cases in turn were classified as undifferentiated DCIS. The agreement observed between the pathologists and the gold standard pathologist had a Kappa test index which varied from 0.13 to 0.64. These indexes were considered weak and good, respectively. It was observed that the best accuracy occurred with pathologists from the group of specialists. In this group there was full agreement with the gold standard in 23 cases (53.5%) comprising 10 cases of undifferentiated DCIS, 2 cases of moderately differentiated DCIS and 2 cases of well-differentiated ones. The Kappa values for the group of specialists varied from 0.35 to 0.64. These indexes were considered acceptable and good respectively.

For the modified Lagios classification there was agreement among the 12 pathologists and the gold standard in 9 cases (20.9%). The indexes of the Kappa test in this comparison varied from 0.13 to 0.61. These indexes were considered weak and good, respectively. The

best accuracy observed was of the gold standard pathologist. Among the specialists there was complete agreement with the gold standard in 23 cases (53.5%) and most, 21 cases, were representatives of high grade DCIS and only 2 cases of low grade DCIS. The Kappa test indexes varied from 0.13 to 0.9, the latter considered weak and moderate, respectively, for the evaluation of the specialists that had the gold standard. Similarly, the residents presented Kappa indexes that varied from 0.17 to 0.47, also considered acceptable and moderate, respectively.

Full agreement among the 12 pathologists and the gold standard pathologist for the Van Nuys classification was found in 3 cases (7%), and the Kappa indexes varied from 0.23 to 0.74. Considering the comparison among the specialist pathologists and the gold-standard, full agreement was obtained in 26 cases (60.5%) comprising 16 cases in group 3, 1 case in group 2 and 9 in group 1. The Kappa values for the groups of specialists took on values of 0.3 to 0.71, indexes interpreted as moderate and good. Likewise, the residents reached values of 0.23 to 0.58, considered acceptable and moderate, respectively.

**Table 6:** Degree of agreement of the pathologist with the expert (gold standard) pathologist for the three classification systems studied.

Type	Pathologist	Holland $K \pm SE$	Modified Lagios $K \pm SE$	Van Nuys $K \pm SE$
Specialist in breast pathology	A	0,48 $\pm$ 0,13	0,39 $\pm$ 0,13	0,67 $\pm$ 0,14
	B	0,35 $\pm$ 0,15	0,13 $\pm$ 0,14	0,35 $\pm$ 0,14
	C	0,64 $\pm$ 0,13	0,59 $\pm$ 0,13	0,71 $\pm$ 0,13
Not specialized in breast pathology	D	0,40 $\pm$ 0,13	0,61 $\pm$ 0,13	0,74 $\pm$ 0,14
	E	0,47 $\pm$ 0,12	0,48 $\pm$ 0,12	0,58 $\pm$ 0,14
	F	0,29 $\pm$ 0,14	0,16 $\pm$ 0,14	0,42 $\pm$ 0,15
	G	0,13 $\pm$ 0,13	0,20 $\pm$ 0,12	0,42 $\pm$ 0,15
	H	0,20 $\pm$ 0,13	0,30 $\pm$ 0,12	0,46 $\pm$ 0,13
Pathology residents	I	0,26 $\pm$ 0,13	0,32 $\pm$ 0,13	0,43 $\pm$ 0,14
	J	0,18 $\pm$ 0,15	0,17 $\pm$ 0,13	0,24 $\pm$ 0,15
	K	0,57 $\pm$ 0,15	0,17 $\pm$ 0,14	0,23 $\pm$ 0,12
	L	0,43 $\pm$ 0,14	0,47 $\pm$ 0,13	0,58 $\pm$ 0,14

## DISCUSSION

This work aimed at looking at interobserver variability of the criteria used in the classification of cases which are typical examples of DCIS of the breast by a group of pathologists through computer software accessible online in the Web Site format. Both the criteria used to compose the final histological grade for the three different classification systems – Holland, modified Lagios and Van Nuys – and the description of these classifications remained available to the participants to consult during the period elapsed to collect the data.

A few studies examined the degree of agreement in DCIS classifications. All of them varied in details such as number of cases, origin of cases, divergence in the diagnosis of difficult cases, mode of exhibition of the cases, association with the invading component, number of readings performed, their origin and experience, and also whether there was some form of training prior to evaluating the cases.

Our study included 43 cases of DCIS selected by convenience sampling and analyzed by pathologists connected to reference services for the care of breast cancer patients. The data analyzed were obtained through a standardized questionnaire containing the criteria to classify the cases of DCIS of the breast available on the internet. This model was adopted to limit the subjective description of the histopathological criteria evaluated. Likewise, in this sense, there was concern about the presentation of the cases in the form of digitized images enabling the evaluation of the same area of interest of the histological section in each case.

For many years, the DCIS classification essentially comprised an academic exercise, since all the patients diagnosed with this disease were treated exclusively with mastectomy. With the growing use of conservative surgical treatment for DCIS, several clinically relevant classification systems have been proposed for the purpose of offering information concerning the risk of recurrence and progression to invasive carcinoma. The traditional method of DCIS was based on the architectural characteristics or pattern of growth, and basically recognized five histological subtypes: papillary, micropapillary, cribriform, solid with and without comedonecrosis.<sup>21</sup> The diagnostic criteria for some of these five categories have not been well established, and they are also not considered potentially important findings to predict the biological behavior of these lesions.<sup>22</sup>

In this study the architectural pattern was not analyzed, because the limited value of this description in therapeutic decisions was already well recognized.<sup>7,11,15</sup> In the quality program of the UK National EQA, in which up to 250 pathologists participated, a low Kappa index was obtained (0.23 or 23%) to evaluate the predominant architectural pattern of DCIS cases<sup>23</sup>. Bethwaite et al evaluated the degree of reproducibility of the architectural pattern of 25 cases of DCIS by 11 pathologists, and obtained a Kappa value of 0.44.<sup>14</sup> In another study conducted by Douglas-Jones et al, also evaluating the diagnostic agreement of cases of DCIS, the result was 34.4% of disagreement for the architectural pattern when 180 cases were evaluated by two observers specialized in breast pathology.<sup>13</sup> All these studies indicate that the main problem to determine the predominant architectural pattern is lack of reproducibility, mainly because of architectural heterogeneity and the presence, in a same lesion, of different architectural patterns that can co-exist. Our study, then, did not cover the architectural criterion for the evaluation of the cases of DCIS of the breast.

Lagios et al., in 1989, were the first to suggest a relationship between the histological findings and the risk of local recurrence in patients treated with conservative breast surgery. The study was important for two reasons. First, because the classification system used was based primarily on nuclear grade and necrosis, instead of on the architectural pattern.<sup>7</sup> Besides, it stratified these lesions in a group of high risk for local recurrence (those with a high nuclear grade), and a group with a very low rate of local recurrence (those with a low nuclear grade), after only excisional biopsy. Several subsequent studies, including randomized clinical assays, evaluating patients submitted to excisional biopsy, associated or not with radiation therapy, have shown that lesions with a high nuclear grade are associated with a higher rate of local recurrence compared to the lesions deprived of these characteristics.<sup>24,25,26,27,28,29</sup>

Several histological classification systems have been proposed for DCIS. The reason is that the classification must have clinical significance, help improve understanding of the disease, choice of therapy and definition of a prognosis. In fact, since the study by Lagios was published in 1989, at least six new classifications have been suggested.<sup>8,18,19</sup>

All these classification systems proposed since then consider primarily nuclear grade and necrosis, reserving the architectural pattern for a second level, or not taking it into account. The terminology of the classifications and the criteria used to compose them differ, but they share the recognition of three main subtypes of DCIS: high, intermediate and low

grade. Studies have broadly shown that high grade lesions markedly lose expression of estrogen and progesterone receptors, have a high rate of cell proliferation, exhibit aneuploidy and often present angiogenesis in the adjacent stroma. On the contrary, low grade lesions are generally positive for estrogen and progesterone receptors, have a low rate of cellular proliferation, rarely show changes such as c-erbB2, p53 or bcl-2 and also infrequent angiogenesis in the adjacent stroma. The lesions classified as intermediate grade, in turn, share characteristics of the two preceding groups.<sup>18</sup>

In order to use a classification, it must present good agreement among the pathologists.<sup>40</sup> Precise definitions lead to more objective observation and reduce the subjective component. Better objectivity would cause reduced interobserver variability.<sup>11</sup>

This study showed low interobserver agreement, both for the criteria used for the Holland, modified Lagios and Van Nuys classification systems, and for the final histological grade of these classifications. When the participants were divided into subgroups according to their interest in breast pathology, greater agreement was found among those self-named breast specialists. The Van Nuys classification showed less disagreement with the Kappa value of 0.37. Prior studies also showed low reproducibility for the same classification systems studied here, all, however, with greater agreement than those found in this study. For the different classification systems, the same studies diverge as to the system of greater interobserver reproducibility.

The result of Bethwite et al comparing the reproducibility of two different classification systems (HL and VN) was better agreement for the VN scheme (Kappa = 0.66 versus Kappa = 0.57).<sup>14</sup> Scott et al. investigated the interobserver variation between six pathologists using the modified Lagios classification system, and noted an agreement of 94%.<sup>19</sup> In another study conducted by Douglas-Jones et al two pathologists classified the DCIS component in 180 cases of invasive carcinoma of the breast using six different classification systems. The best agreement was obtained by the Van Nuys classification system.<sup>13</sup> The European Commission Working Group on Breast Screening Pathology presented a study evaluating five classification systems. The greatest interobserver agreement was obtained with the VN scale (Kappa = 0.42). The HL classification, in turn, obtained a Kappa agreement score of 0.37<sup>12</sup>. The interobserver agreement of three classification systems (HL, LA, VN) was investigated in a study by Wells in 2000. In this study, different from the previous studies, there was a greater agreement for the HL system HL (Kappa=0.46). LA and

VN had similar scores for this agreement ( $Kappa=0.26$ ).<sup>15</sup> The results showed difficulty in employing the diagnostic criteria most used in the literature to interpret these lesions, and the need for specific training of the pathologists who are not specialized in the diagnosis of these lesions.

In this study a variation was observed in the agreement of the participants with the gold standard. The Van Nuys classification presented less disagreement among the participants regardless of their experience in evaluating these lesions. Among the reasons for this finding we can indicate both the fact that the participants were previously accustomed to this classification system, and that the cases were mostly grade 3, a group which is known to disagree less than with group 1 and 2.<sup>12</sup>

This study presents four potential limitations that must be taken into account. First, the cases were presented as digitized images of specific areas selected by researchers, and did not correspond to the daily practice of the pathologist who reads a set of slides for each case. Secondly, the data were obtained from a standardized question form. Thirdly, the degree of final differentiation for the three classifications of DCIS of the breast was not given by the participating pathologist but comprised a computer program considering the answers to the criteria evaluated. Finally, one must consider that the participants were volunteers who made themselves available to participate in this study.

A point to be considered is the preference of the pathologists, as a result of their training, to observe the complete slides of the histological sections, and not simply a photograph of selected areas of the microscopy as shown in our study. This fact may have impaired the evaluation of the number of mitoses as proposed by the questionnaire of the study, in which due to the lack of microscopic fields, the pathologist had to estimate this information for each case.

An ideal classification for DCIS should present a number of characteristics. First of all it should be clinically useful, correlating grade with rate of local recurrence and progression to infiltrating carcinoma. Secondly, it should present precise and unequivocal definitions of the terms used and applicable to all the different types and expressions of DCIS. Besides, it should be simple, easy to apply even when a small number of ducts with DCIS involvement is available, and with a high rate of agreement among pathologists.

Measures to predict the prognosis have an important role in guiding the best therapeutic conduct, since they estimate the risk of recurrence and progression for infiltrating

carcinoma. So far, the most important prognostic factors for DCIS of the breast are the extent of the disease, the situation of the surgical margins and the histological grade. However, it is known that interobserver reproducibility is limited for the DCIS classification systems in general, and this does not allow indications of conduct based only on the degree of tumor differentiation. Possibly the integration of this parameter with genetic-molecular factors may lead to the definition of more objective, less variable criteria.<sup>30</sup>

The results of this study suggest that it is possible to have better reproducibility in the DCIS classifications by the evaluation of pathologists specialized in the breast. Possibly, the standardization of the criteria and training of pathologists with a view to identification and to distinguishing the cellular characteristics would lead to better agreement and diagnostic accuracy.

The main objective of this study was to evaluate three classification systems of DCIS of the breast, which are valuable to predict the prognosis. As expected, we had greater agreement with the Van Nuys classification and less variability when evaluated by pathologists dedicated to the diagnosis of breast lesions. There is good reproducibility and accuracy among the high grade processes, but among the low grade or intermediate group associated or not with comedonecrosis, this distinction is not always as easy, and there is very high inconsistency in this evaluation.

The use of the Van Nuys classification, as well as consulting pathologists who had experience in the diagnosis of breast changes, may contribute to greater diagnostic safety and consistency in cases of DCIS of the breast. New studies are necessary, involving a larger number of participants from the community, and containing a larger number of low grade cases of differentiation to evaluate its applicability. Our results should be analyzed with some caution, since this is a study with a unique methodology, both in presenting the cases and in the determination of the histological grade, based on criteria in a standardized questionnaire. Possibly the association of other molecular and biological markers such as the estrogen receptor, p53, bcl-2, c-erbB2 and Ki-67 may help the future evaluation of these lesions.

These findings lead us to conclude that the academic institutions of this city should introduce training and quality control programs to improve the rates of diagnostic agreement observed here.

## REFERENCES

- 1 Tavassoli FA, Devilee P. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs / World health organization classification of tumours. Lyon: Iarc Press, 2003.
- 2 Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK. Diseases of the breast. 3.th. Lippincott Williams e Wilkins, 2004.
- 3 Burstein HJ, Polyak K, Wong JS, Lester SC, Kaelin CM. Ductal carcinoma in situ of the breast. N Engl J Med 2004;350:1430-41.
- 4 Rosen PP, Oberman H. Tumors of the mammary gland. Washington, DC, Armed Forces Institute of Pathology, 1993.
- 5 Goldhirsch A, Glick JH, Gelber AS, et al. Meeting Highlights: International expert consensus on the primary therapy of Early Breast Cancer 2005. Annals of Oncology 2005;16:1569-83.
- 6 Consensus Conference on the Classification of ductal carcinoma in situ. Hum Pathol 1997;(28)11:1221-5.
- 7 Lagios MD, Margolin FR, Westdahl PR, et al. Mammographically detected duct carcinoma in situ: frequency of local recurrence following tylectomy and prognostic effect of nuclear grade on local recurrence. Cancer 1996;77:2267-2274.
- 8 Silverstein MJ, et al. A prognostic index for ductal carcinoma "in situ". Cancer 1996;77:2267-74.
- 9 Ponzzone R, et al. Pathological classification of ductal carcinoma *in situ* of the breast correlates with surgical treatment and may be predicted by mammography. The Breast 2007;16:495-502.
- 10 Badve S, A'Hern RP, Ward AM, Millis RR, 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. Hum Pathol.1998;29:915-23.
- 11 Douglas-Jones AG, et al. A critical appraisal of six modern classifications of ductal carcinoma in situ of the breast (DCIS): correlation with grade of associate invasive carcinoma. Histopathology 1996 Nov; 29(5):397-409.
- 12 Sloane JP, et al. Consistency achieved by 23 European pathologists in categorizing ductal carcinoma in situ of the breast using five classifications. Hum Pathology 1998 Oct; 29(10):1056-62.
- 13 Douglas-Jones AG, et al. Consistency in the observation of feature used to classify duct carcinoma in situ (DCIS) of the breast. J Clin Pathol 2000;53:596-602.



- 14 Bethwaite P, Smith N, Delahunt B, Kenwright D. Reproducibility of a new classification schemes for pathology of ductal carcinoma in situ of the breast. *J Clin Pathol* 1998;51:450-4.
- 15 Wells WA, Carney PA, Eliassen MS, Grove MR, Tosteson NA. Pathologists' agreement with experts and reproducibility of breast ductal carcinoma in situ classification schemes. *Am J Surg Pathol* 2000;24:651-9.
- 16 Salles MA, Mattos MA, Resende IM, Gobbi H. Análise interobservador no diagnóstico histopatológico do carcinoma ductal in situ da mama. *Rev Brasil Ginecol Obstet* 2005;27:1-6.
- 17 Sneige N, Lagios MD, Schwarting R, et al. Interobserver reproducibility of the Lagios nuclear grading system for ductal carcinoma in situ. *Hum Pathol* 1999;30:257-62.
- 18 Holland R, Peterse JL, Millis RR, Eusebi V, Faverly D, van de Vijver MJ, Zafrani B, et al. Ductal carcinoma *in situ*: A proposal for a new classification. *Semin Diagn Pathol*. 1994;11:167-70.
- 19 Scott MA, Lagios MD, Axelsson K, Rogers LW, Anderson TJ, Page DL. Ductal carcinoma *in situ* of the breast: Reproducibility of histological subtype analysis. *Hum Pathol*.1997;28:967-73.
- 20 Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977;33:159-74.
- 21 Millis RR. Classification of ductal carcinoma in situ of the breast. *Adv Anat Pathol* 1996;3:114-129.
- 22 Schnitt SJ, Harris JR, Smith BL. Developing a Prognostic Index for Ductal Carcinoma In Situ of the Breast *Are We There Yet?*. *Cancer* 1996;11:2189-92.
- 23 Sloane JP, et al. Consistency of histopathological reporting of breast lesions detected by screening findings of the UK national external quality assessment scheme (EQA). *Eur J Cancer* 1994;30:1414-19.
- 24 Schwartz GF, Finkel GC, Garcia JC, Patchefsky AS. Subclinical ductal carcinoma in situ of the breast. Treatment by local excision and surveillance alone. *Cancer* 1992;70:2468-74.
- 25 Solin LJ, Kurtz J, Fourquet A, et al. Fifteen-year results of breast-conserving surgery and definitive breast irradiation for the treatment of ductal carcinoma in situ of the breast. *J Clin Oncol* 1996;14:754-63.
- 26 Fisher ER, Costantino J, Fisher B, et al: Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP) protocol B-17: Intraductal carcinoma (ductal carcinoma in situ). *Cancer* 1995;75:1310-19.
- 27 Collins L, Lester S, Cooper A, et al: Ductal carcinoma in situ (DCIS) treated with excision alone: Predictors of local recurrence. *Mod Pathol* 1997;10:17 (abstr).

- 28 Ottesen GL, Graversen HP, Blichert-Toft M, et al: Ductal carcinoma in situ of the female breast. Short-term results of a prospective nationwide study. *Am J Surg Pathol* 1992;16:1183-96.
- 29 Sneige N, McNeese MD, Atkinson EN, et al: Ductal carcinoma in situ treated with lumpectomy and irradiation: Histopathological analysis of 49 specimens with emphasis on risk factors and long term results. *Hum Pathol* 1995;26:642-9.
- 30 Van de Vijner MJ. Biologic variables and prognosis of DCIS. *The Breast* 2005;14:509-19.

---

---

# **7 ARTIGO EM PORTUGUÊS**

---

---

**GRAU DE CONCORDÂNCIA DIAGNÓSTICA ENTRE PATOLOGISTAS  
NA AVALIAÇÃO ON-LINE DE TRÊS SISTEMAS DE  
CLASSIFICAÇÃO DO CARCINOMA DUCTAL *IN SITU* DE MAMA**

Fernando Schuh<sup>1</sup>, Jorge Villanova Biazús<sup>2</sup>, Erika Resetkova<sup>3</sup>, Maria Isabel Albano Edelweiss<sup>1,4</sup>

Faculdade de Medicina, Programa de Pós-graduação em Medicina: Ciências Médicas e Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil.

<sup>1</sup> Pós-Graduação em Ciências Médicas, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brasil.

<sup>2</sup> Serviço de Mastologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, Brasil.

<sup>3</sup> Departamento de Patologia MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas, EUA.

<sup>4</sup> Serviço de Patologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, Brasil.

**Endereço para correspondência:**

FERNANDO SCHUH  
Rua Duque de Caxias 1191/304, Porto Alegre - RS.  
Telefone: 55 51 3234 6137  
e-mail: fernandoschuh@hotmail.com

## RESUMO

**Introdução:** Têm sido propostos vários sistemas de classificação de carcinoma ductal *in situ* de mama (CDIS). Essa classificação necessita ter significado clínico, auxiliando a melhor compreensão da doença, a escolha terapêutica e definição de prognóstico. Poucos estudos avaliaram o grau de concordância entre diferentes sistemas de classificação.

**Objetivo:** O estudo tem como objetivo determinar o grau de concordância diagnóstica de patologistas entre três sistemas de classificação do CDIS.

**Material e métodos:** Dois patologistas revisaram 43 casos, com diagnóstico de CDIS, selecionados para análise interobservador. Treze patologistas receberam o mesmo conjunto de imagens digitalizadas da microscopia, em formato JPG, dos casos de CDIS e responderam um questionário contendo os critérios para composição dos três sistemas de classificação estudados – Holland, Lagios modificado e Van Nuys. Para tal fim, foi criado um programa informatizado que, ao final, organiza as informações coletadas de cada um dos patologistas avaliadores, fornecendo a graduação histológica dos casos para os três sistemas de classificação. Analisaram-se os resultados, usando-se concordância percentual e teste de Kappa.

**Resultados:** A concordância diagnóstica para os três sistemas de classificação de CDIS de mama foi considerada aceitável, com valores de Kappa que variaram de 0,27 a 0,37. Entre as três classificações estudadas, houve melhor concordância para a de Van Nuys, mostrando índice de Kappa de 0,37. A análise de subgrupos de patologistas distintos por seu interesse em patologia mamária, mostrou haver maior reprodutibilidade do diagnóstico para o grupo de especialistas em relação àquele de residentes em patologia para os sistemas de Van Nuys e Lagios modificado ( $p=0,005$  e  $0,023$ , respectivamente). A acurácia de forma semelhante acompanhou os resultados das concordâncias interobservador, tendo como achados índices de Kappa, variando de 0,13 a 0,64 para classificação de Holland; 0,23 a 0,61 para a classificação de Lagios modificada; e de 0,23 a 0,74 para a classificação de Van Nuys.

**Conclusão:** Comparando os três sistemas de classificação, obteve-se melhor concordância para o grau histológico com o esquema de Van Nuys. Patologistas especialistas em patologia mamária mostraram maior reprodutibilidade para todos os critérios avaliados em relação aos patologistas em geral não dedicados à patologia mamária. A acurácia diagnóstica foi superior para a classificação de Van Nuys, em relação à de Lagios modificada e à de Holland.

**Palavras-chave:** Classificação; carcinoma ductal *in situ*; mama; reprodutibilidade diagnóstica; critérios diagnósticos.

## INTRODUÇÃO

O carcinoma ductal *in situ* (CDIS) de mama consiste de lesões com diferentes características citológicas e arquiteturais que se originam na unidade ducto-lobular terminal e estão associadas a um risco variável de desenvolvimento de carcinoma invasor.<sup>1,2,3,4</sup>

Do ponto de vista prático, a precisa definição do grau histológico como preditor do comportamento biológico é de extrema importância, especialmente no que tange ao CDIS, pela sua associação com o risco, maior ou menor, de desenvolvimento de carcinoma invasor.<sup>5</sup>

É muito importante estabelecer testes diagnósticos e prognósticos reprodutíveis que possam ajudar a escolha do melhor tratamento para cada paciente. O grau de diferenciação tumoral é uma variável biológica possível de ser usada como um fator prognóstico.<sup>6</sup> Decisões terapêuticas são adotadas baseadas na classificação histológica associada a outros fatores como: tamanho da lesão, estado das margens, idade da paciente, correlação mamográfica e outros marcadores biológicos de agressividade tumoral avaliados por técnicas moleculares.<sup>7,8,9</sup>

O tratamento do CDIS pode variar segundo o potencial evolutivo da lesão e seu potencial de recorrência; portanto, é necessário que existam critérios muito bem definidos para a classificação dessas lesões.<sup>10</sup> Considerando o tratamento cirúrgico – que pode variar desde uma ressecção segmentar, isolada ou associada à radioterapia, até uma mastectomia – e a irreversibilidade da ação terapêutica, é de fundamental importância que as bases diagnósticas tenham critérios objetivos, facilmente reprodutíveis na prática diária.<sup>11</sup> Poucos estudos têm examinado a questão da confiabilidade e reprodutibilidade dos diagnósticos, segundo os critérios das classificações propostas e as variações de concordância interobservadores.<sup>12,13,14,15,16,17</sup>

Nesse sentido, conduziu-se este estudo com a finalidade de avaliar tanto a reprodutibilidade, comparando resultados interobservadores, e de determinar a acurácia do diagnóstico de graduação de três sistemas de classificação de CDIS já bem testados, previamente, quanto à sua aplicação prática. A partir desses achados, buscou-se identificar, dentre os sistemas em estudo, aquele que apresenta maior grau de concordância e confiabilidade.

## **MATERIAL E MÉTODOS**

### **Desenho do estudo**

Foi realizado estudo transversal para o diagnóstico de graduação de casos de CDIS, com a finalidade de avaliar o grau de concordância entre médicos patologistas da cidade de Porto Alegre, Brasil. O fator de estudo foi a análise de três sistemas de classificação para o CDIS, sendo selecionados: Holland<sup>18</sup>, Lagios modificado<sup>19</sup> e Van Nuys<sup>8</sup>. O desfecho foi o grau de concordância interobservadores.

Assegurou-se a privacidade de todos os dados obtidos e essas informações foram utilizadas, exclusivamente, com a finalidade científica expressa no projeto de pesquisa, e com garantia da preservação da identidade dos participantes, quando da divulgação do trabalho.

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Grupo de Pesquisa e Pós-graduação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, com o número 01-399.

### **Casos do estudo**

Selecionaram-se, por amostragem de conveniência, lâminas de 43 casos de CDIS de mama, sendo 28 diagnosticados no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) e 15 no MD Anderson Cancer Center, EUA. Para a seleção, os casos foram considerados exemplos típicos de CDIS, assim como observado o bom processamento histológico do material. As lâminas selecionadas foram revisadas por dois patologistas (MIE e ER), sem o conhecimento das características clínicas e demográficas das pacientes. Os casos não foram selecionados tendo como base a facilidade de diagnóstico, mas por representarem diferentes graus de diferenciação tumoral. Foram excluídos aqueles casos em que havia carcinoma ductal invasor evidente associado e divergência entre o diagnóstico anatomopatológico original e o da revisão realizada na seleção. As lâminas dos casos estavam guardadas, no Serviço de Patologia do HCPA e no Departamento de Patologia da Universidade do Texas MD Anderson Cancer Center, e foram preparadas a partir de espécimes cirúrgicos que foram fixados em formalina tamponada e emblocados em parafina, através de cortes de 4 µm de espessura, corados pela hematoxilina-eosina.

Neste estudo, os casos foram apresentados aos patologistas para serem avaliados através de fotografias digitais. Para isso, foram obtidas, pelos patologistas revisores (MIE e ER), várias fotomicrografias digitais coloridas dos casos selecionados de CDIS para permitir

o reconhecimento das características histológicas em três diferentes aumentos, com as objetivas de 10x, 20x e 40x. Cada caso teve, pelo menos, cinco imagens gravadas no formato JPG, para as quais os observadores tinham liberdade, durante sua avaliação, de visualizar com ou sem magnificação.

### **Patologistas participantes**

Foram convidados para participar deste estudo patologistas que exercem suas atividades em hospitais possuidores de serviço de atenção a pacientes com câncer de mama, na cidade de Porto Alegre, Brasil. Entre os 35 patologistas convidados pelos investigadores, 12 concordaram com os termos do consentimento livre e esclarecido para participação no estudo. Completaram o estudo quatro patologistas professores universitários, quatro patologistas contratados de hospitais universitários e quatro médicos residentes em patologia. Entre estes, três se declararam especialistas em patologia mamária. Os convidados, excetuando-se os médicos residentes, eram possuidores de título de especialista e membros associados da Sociedade Brasileira de Patologia.

Como padrão-ouro para a avaliação dos critérios para composição das três classificações estudadas, foi convidado um patologista especialista em patologia mamária do MD Anderson Cancer Center, EUA (ER).

### **Sistemas de classificação avaliados**

Para a composição dos sistemas de classificação (Tabela 1) utilizou-se uma série de características citonucleares, citoarquiteturais e padrões de necrose, conforme Tabela 2. Os achados documentados, quanto à avaliação do núcleo, são pleomorfismo nuclear, diâmetro do núcleo, presença de nucléolo e padrão da cromatina.<sup>6</sup>

A classificação de Holland, utilizada pelo *European Pathologists Working Group*, enfatiza a diferenciação citonuclear, primariamente, e a diferenciação arquitetural (polarização celular), secundariamente. Este sistema classifica CDIS em três grupos: pouco, moderado (intermediário) e bem diferenciado. O termo “comedo necrose” não é empregado como um critério diagnóstico. Necrose é definida como um achado, frequentemente associado, e que pode se apresentar como necrose central, dentro do ducto, ou como necrose celular individual. Outros achados, frequentemente relatados são a descrição do padrão de crescimento e o tipo de microcalcificação observado. A classificação excluiu a observação de



tipos raros de CDIS, como apócrino, mucinoso ou anel de sinete, porque é incerto o grupo no qual estes tipos especiais devem ser incluídos, embora todos sejam subtipos ductais.<sup>18</sup> No estudo, os participantes avaliaram os critérios para compor o grau de diferenciação citonuclear (grau nuclear), assim como a polarização celular, de acordo com os critérios publicados.

O sistema de Lagios classifica CDIS como alto grau (grau nuclear alto e necrose extensa), grau intermediário (grau nuclear intermediário e necrose focal ou ausente) ou baixo grau (baixo grau nuclear e necrose ausente). Tipos especiais de CDIS (apócrino puro e micropapilar) são classificados como um quarto grupo denominado “tipo especial”.<sup>19</sup> No estudo, os participantes informaram a presença de necrose (ausente, focal, extensa) e as demais características para composição do grau nuclear, de acordo com critérios publicados. O padrão de crescimento não foi registrado formalmente.

A escala de Van Nuys valoriza o grau nuclear e a presença ou ausência de necrose tipo comedo. A presença de qualquer grau nuclear alto (com ou sem necrose tipo comedo) é definida como grupo 3. Das lesões remanescentes não-alto grau, aquelas com necrose tipo comedo são definidas como grupo 2, e aquelas sem necrose tipo comedo são definidas como grupo 1. Tipos especiais de CDIS são incluídos nessa classificação.<sup>8</sup> No estudo, os participantes, por suas respostas, informaram tanto a presença ou não de necrose “tipo comedo” quanto os critérios que possibilitaram a composição do grau nuclear, de acordo com critérios publicados.

## **Método**

Um instrumento de coleta de dados foi desenvolvido para evidenciar os elementos mais importantes de cada sistema de classificação, de forma a permitir a comparação das respostas dos participantes, determinando, assim, a concordância interobservador. Criou-se um *software*, acessível pela internet, no formato de *Web Site* (<http://cainsitu.mayer.art.br>), que oferece um questionário contendo as características utilizadas para a composição de três sistemas de classificação de CDIS, assim como as imagens digitalizadas da microscopia de casos de CDIS. Todos os patologistas avaliaram os casos por meio de um questionário padrão disponível no site. Para acessar o site, os participantes receberam um nome de usuário e senha. O próprio programa, ao final de cada caso, a partir da avaliação dos dados obtidos, informava a graduação histológica obtida para os três sistemas de classificação. Os critérios

estavam disponíveis, no site, para consulta, bem como as referências bibliográficas das classificações analisadas.

**Tabela 1:** Critérios morfológicos analisados para os três sistemas de classificação

Sistema	Grau nuclear	Polarização celular	Necrose celular	Grau final
Holland (HL)	Pouco diferenciado	Ausente ou focal	N/A	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pouco diferenciado</li> <li>• Moderadamente diferenciado</li> <li>• Bem diferenciado</li> </ul>
	Moderadamente diferenciado	Presente, não proeminente		
	Bem diferenciado	Proeminente		
Lagios (LA)	Alto	N/A	Extensa	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alto grau</li> <li>• Grau intermediário</li> <li>• Baixo grau</li> <li>• Tipo especial</li> </ul>
	Intermediário		Focal	
	Baixo		Ausente	
Van Nuys (VN)	Alto	N/A	Presente ou ausente	
	Intermediário ou baixo		Presente (comedo)	
	Intermediário ou baixo		Ausente (comedo)	

Nota: N/A, não avaliável.

Fonte: Modificado de WENDY, A. et al. *Am J Surg Pathol*, v. 24, n.5, p. 651-59, 2000.

**Tabela 2:** Resumo dos critérios para determinação do grau nuclear para as classificações estudadas

<b>Classificação de Holland</b>			
	Alto grau	Grau intermediário	Baixo grau
Núcleo	Pleomórfico anisonucleose localização irregular geralmente grandes	Pleomorfismo discreto localização mista (alguma variação de forma e tamanho) contorno irregular sem a monotonia do baixo grau	Grosseiramente esféricos núcleos monomórficos localização central geralmente pequenos
Cromatina	vesicular	mista	uniforme
Nucléolo	um ou mais nucléolos	infrequente	ausente
Mitoses	presentes	ocasionalmente presente	raras ou ausentes
<b>Classificação de Lagios</b>			
	Alto grau	Grau intermediário	Baixo grau
Diâmetro nuclear	> 2 hemácias	1,5 – 2 hemácias	1 – 1,5 hemácias
Cromatina	vesicular	mista	uniforme
Nucléolo	1 ou mais nucléolos	infrequente	ausente
Mitoses	>20 por 10 campos frequentes	10-20 por 10 campos ocasionalmente presente	<10 por 10 campos raras ou ausentes
<b>Classificação de Van Nuys</b>			
	Alto grau	Grau intermediário	Baixo grau
Diâmetro nuclear	> 2 hemácias	1,5 – 2 hemácias	1 – 1,5 hemácias
Cromatina	vesicular	mista	uniforme
Nucléolo	1 ou mais nucléolos	infrequente	ausente

## **Análise estatística**

O método estatístico de Kappa foi utilizado para acessar tanto a variabilidade interobservador quanto a concordância dos patologistas convidados com o patologista "expert" para o diagnóstico, dentro de cada sistema de classificação. Os valores Kappa (K) variam de 0 a 1, onde 1 indica concordância perfeita. Landis e Koch sugerem a seguinte interpretação para diferentes faixas de valores de  $K$ : de 0 a 0,20, a concordância é pobre ou fraca; de 0,20 a 0,40, aceitável; de 0,40 a 0,60, moderada; de 0,60 a 0,80, boa; e de 0,80 a 1,00 é excelente.<sup>20</sup>

Para avaliar a concordância diagnóstica entre patologistas, o valor de  $K$ , para múltiplas categorias e múltiplos observadores, foi estimado. A comparação estatística, na concordância entre classificações, foi feita empregando um teste de comparação entre valores Kappa para subgrupos de patologistas.

Para cada classificação, também, estimou-se a proporção de casos com a qual a maioria dos patologistas concordou com a "expert" (padrão-ouro). Para avaliar a acurácia diagnóstica, o cálculo do valor de  $K$  foi calculado para cada patologista.

Para análise estatística dos dados, foi utilizado o programa SPSS v.14.0.

Conforme cálculo do número de casos de amostra para um Kappa de 0,7, intervalo de confiança de 95% e margem de erro de 30%, seriam necessários, ao menos, 22 casos distintos de CDIS.

## **RESULTADOS**

Os doze patologistas participantes exercem suas atividades profissionais em hospitais vinculados a centros de formação acadêmica. Três se autodenominaram especialistas em patologia mamária. Nenhum dos participantes (especialistas e não especialistas) discordou do diagnóstico de CDIS, nos 43 casos avaliados. Dez patologistas referiram utilizar, normalmente, a classificação de Van Nuys para a graduação de lesões intraductais de mama, um patologista utiliza a classificação de Holland e um patologista referiu utilizar a classificação de Lagios modificada. Com exceção dos médicos residentes, todos referiram ter mais de cinco anos de exercício da patologia. Entre os patologistas especialistas, dois apresentam mais de quinze anos de exercício da patologia e um entre sete e quinze anos de atividade. O patologista "expert", definido como padrão-ouro, relatou fazer uso da

classificação de Black modificada para o grau nuclear e Van Nuys, em sua rotina de trabalho, para classificação do CDIS, assim como tempo de exercício da patologia entre sete e quinze anos.

A Tabela 3 mostra a proporção de casos diagnosticados para os três diferentes sistemas de classificações pelo patologista expert.

**Tabela 3:** Casos de CDIS classificados para cada grau histológico nos três sistemas de classificações de graduação pelo patologista referência padrão-ouro.

	<b>Indiferenciados alto grau grupo 3 n (%)</b>	<b>Moderadamente diferenciados grau intermediário grupo 2 n (%)</b>	<b>Bem diferenciados baixo grau grupo 1 n (%)</b>
Holland (HL)	24 (55,8)	10 (23,3)	9 (20,9)
Lagios modificado (LA)	23 (53,5)	8 (18,6)	12 (27,9)
Van Nuys (VN)	21 (48,8)	2 (4,7)	20 (46,5)

A avaliação da reprodutibilidade dos critérios empregados para composição do diagnóstico de grau histológico final dos três sistemas de classificação está apresentada na Tabela 4. Ressalta-se a maior concordância para os participantes com interesse particular em patologia mamária para todos os critérios postos em avaliação.

**Tabela 4:** Grau de concordância interobservador para as características avaliadas na composição do grau histológico para CDIS de mama.

	<b>Todos os patologistas participantes <i>K</i> ± EP</b>	<b>Patologistas especialistas em mama <i>K</i> ± EP</b>
Pleomorfismo nuclear	0,30 ± 0,015	0,57 ± 0,066
Diâmetro nuclear	0,21 ± 0,015	0,51 ± 0,065
Cromatina	0,22 ± 0,014	0,33 ± 0,062
Nucléolo	0,21 ± 0,021	0,30 ± 0,077
Mitoses	0,13 ± 0,032	0,30 ± 0,154
Polarização celular	0,21 ± 0,047	0,33 ± 0,070
Necrose	0,48 ± 0,018	0,63 ± 0,075

As três classificações, avaliadas neste estudo, mostraram concordância interobservador considerada razoável, conforme mostrado na Tabela 5. O sistema de

classificação de CDIS de mama que apresentou melhor reprodutibilidade diagnóstica geral foi o de Van Nuys para o qual se obteve índice de Kappa de 0,37.

Subdividindo os patologistas por seu interesse em patologia mamária, verificou-se nítida superioridade de concordância entre os denominados especialistas em relação àqueles sob treinamento geral em patologia, fato esse notado para as três classificações.

**Tabela 5:** Grau de concordância interobservador para três sistemas de classificação de CDIS de mama

	Todos patologistas participantes n = 12 K ± EP	Patologistas especialistas em mama n = 3 K ± EP	Residentes em patologia n = 4 K ± EP
Holland (HL)	0,27 ± 0,03	0,38 ± 0,09	0,23 ± 0,09
Lagios modificada (LA)	0,34 ± 0,03	0,58 ± 0,10	0,29 ± 0,08
Van Nuys (VN)	0,37 ± 0,02	0,58 ± 0,10	0,25 ± 0,06

Nota: Nesta tabela, ao comparar especialistas com residentes, os p-valores são: 0,2386 para Holland; 0,0235 para Lagios; 0,0047 para VanNuys

Considerando a classificação de Holland, foi verificada concordância completa entre os 12 patologistas e o especialista internacional em apenas cinco casos (11,6%), e todos esses casos, por sua vez, classificados como CDIS indiferenciados. A concordância observada entre os patologistas e o patologista padrão-ouro teve índice do teste Kappa que variou de 0,13 a 0,64, índices considerados fraco e bom, respectivamente. Conforme observado, a acurácia melhor ocorreu com patologistas do grupo de especialistas. Nesse grupo, houve concordância completa com o padrão-ouro em 23 casos (53,5%), compreendendo 19 casos de CDIS indiferenciado, dois casos de moderadamente diferenciado e dois casos de bem diferenciados. Os valores Kappa para o grupo de especialistas variaram de 0,35 a 0,64, índices considerados aceitável e bom, respectivamente.

Para a classificação de Lagios modificada, houve concordância entre os 12 patologistas e o padrão-ouro em 9 casos (20,9%), Os índices do teste Kappa, nessa comparação, variaram de 0,13 a 0,61, sendo considerados fraco e bom, respectivamente. A melhor acurácia observada ocorreu com o patologista padrão-ouro. Entre os especialistas, houve concordância completa com o padrão-ouro em 23 casos (53,5%), sendo a maioria, 21 casos, representantes de CDIS de alto grau e apenas dois casos de CDIS de baixo grau. Os

índices do teste Kappa variaram de 0,13 a 0,59, estes considerados fraco e moderado, respectivamente, para a avaliação dos especialistas com o padrão-ouro. Os residentes, de modo semelhante, apresentaram índices de Kappa que variaram de 0,17 a 0,47, considerados, também, aceitável e moderado, respectivamente.

Concordância completa entre os 12 patologistas e o patologista padrão-ouro para a classificação de Van Nuys foi encontrada em três casos (7%), tendo os índices de Kappa variado de 0,23 a 0,74. Considerando a comparação entre os patologistas especialistas e o padrão-ouro, obteve-se concordância completa em 26 casos (60,5%), compreendendo 16 casos do grupo 3, um caso do grupo 2 e nove do grupo 1. Os valores de Kappa para o grupo de especialistas assumiram valores de 0,35 a 0,71, índices interpretados como moderado e bom. Igualmente, os residentes atingiram valores de Kappa de 0,23 a 0,58, considerados aceitável e moderado, respectivamente.

**Tabela 6:** Grau de concordância dos patologistas com o patologista “expert” (padrão-ouro) para os três sistemas de classificação estudados

<b>Tipo</b>	<b>Patologista</b>	<b>Holland K ± EP</b>	<b>Lagios modificado K ± EP</b>	<b>Van Nuys K ± EP</b>
Especialista em patologia de mama	A	0,48 ± 0,13	0,39 ± 0,13	0,67 ± 0,14
	B	0,35 ± 0,15	0,13 ± 0,14	0,35 ± 0,14
	C	0,64 ± 0,13	0,59 ± 0,13	0,71 ± 0,13
Não especialista em patologia de mama	D	0,40 ± 0,13	0,61 ± 0,13	0,74 ± 0,14
	E	0,47 ± 0,12	0,48 ± 0,12	0,58 ± 0,14
	F	0,29 ± 0,14	0,16 ± 0,14	0,42 ± 0,15
	G	0,13 ± 0,13	0,20 ± 0,12	0,42 ± 0,15
	H	0,20 ± 0,13	0,30 ± 0,12	0,46 ± 0,13
Residentes de patologia	I	0,26 ± 0,13	0,32 ± 0,13	0,43 ± 0,14
	J	0,18 ± 0,15	0,17 ± 0,13	0,24 ± 0,15
	K	0,57 ± 0,15	0,17 ± 0,14	0,23 ± 0,12
	L	0,43 ± 0,14	0,47 ± 0,13	0,58 ± 0,14

## DISCUSSÃO

O objetivo deste trabalho foi verificar a variabilidade interobservador dos critérios utilizados na classificação de casos que representam exemplos típicos de CDIS de mama por um grupo de patologistas, utilizando um *software* de informática acessível *on line*, no formato de *Web Site*. Tanto os critérios utilizados para composição do grau histológico final para três sistemas de classificação distintos – Holland, Lagios modificado e Van Nuys – quanto a descrição dessas classificações ficaram disponíveis aos participantes para consulta durante o período decorrido para coleta dos dados.

Alguns estudos examinaram o grau de concordância em classificações de CDIS. Todos estes variaram em detalhes, como o número de casos, a origem dos casos, a divergência no diagnóstico de casos difíceis, o modo de exibição dos casos, a associação com componente invasor, o número de leituras efetuadas, o número de patologistas participantes, a sua origem e a sua experiência, assim como a realização de alguma forma de treinamento, previamente à avaliação dos casos.

Este estudo incluiu 43 casos de CDIS, selecionados por amostragem de conveniência e analisados por patologistas vinculados a serviços de referência para assistência de pacientes com câncer de mama. Utilizando-se um questionário padronizado, contendo os critérios para classificação dos casos de CDIS de mama disponível na internet, obtiveram-se os dados analisados. Adotou-se esse modelo para limitar a descrição subjetiva dos critérios histopatológicos avaliados. Igualmente, nesse sentido, houve a preocupação com a apresentação dos casos, na forma de imagens digitalizadas, possibilitando a avaliação da mesma área de interesse do corte histológico em cada caso.

Por muitos anos, a classificação do CDIS compreendia, essencialmente, um exercício acadêmico, uma vez que todas as pacientes, frente a esse diagnóstico, eram tratadas, exclusivamente, com mastectomia. Com o crescente emprego de tratamento cirúrgico conservador para o CDIS, têm sido propostos vários sistemas de classificação, com relevância clínica, com o objetivo de oferecer informações quanto ao risco de recorrência e progressão para carcinoma invasor.

O método tradicional de classificação do CDIS era baseado nas características arquiteturais ou padrão de crescimento e reconhecia, essencialmente, cinco subtipos histológicos: papilar, micropapilar, cribiforme, sólido com e sem comedonecrose.<sup>21</sup> Os

critérios diagnósticos para algumas dessas cinco categorias não são bem estabelecidas, assim como não são considerados achados potencialmente importantes para predizer o comportamento biológico dessas lesões.<sup>22</sup>

O limitado valor do padrão arquitetural para a decisão terapêutica justifica a sua não inclusão como objeto de análise no presente estudo.<sup>7,11,15</sup> No programa de qualidade do *UK National EQA*, com a participação de até 250 patologistas, foi obtido um baixo índice Kappa (0,23 ou 23%) para avaliação do padrão arquitetural predominante de casos de CDIS.<sup>23</sup> Bethwaite et al. avaliaram o grau de reprodutibilidade do padrão arquitetural de 25 casos de CDIS por 11 patologistas e obtiveram um valor Kappa de 0,44.<sup>14</sup> Outro estudo conduzido por Douglas-Jones et al., também avaliando a concordância diagnóstica de casos de CDIS, teve como resultado 34,4% de discordância para o padrão arquitetural, quando avaliados 180 casos por dois observadores especialistas em patologia mamária.<sup>13</sup> Todos esses estudos indicam que o maior problema para determinar o padrão arquitetural predominante é a falta de reprodutibilidade de seu diagnóstico, em razão, principalmente, da heterogeneidade arquitetural e a presença em uma mesma lesão de diferentes padrões arquiteturais que podem coexistir. Este estudo, portanto, não abrangeu o critério arquitetural para a avaliação dos casos de CDIS de mama.

Lagios et al., em 1989, foram os primeiros a sugerir uma relação entre achados histológicos e o risco de recorrência local em pacientes tratados com cirurgia conservadora de mama. O estudo foi importante por duas razões: primeiro, porque o sistema de classificação utilizado era fundamentado, primariamente, no grau nuclear e necrose, ao invés do padrão arquitetural<sup>7</sup>, e, segundo, porque, além disso, estratificou essas lesões em um grupo de alto risco para recorrência local (aqueles com alto grau nuclear) e um grupo com uma taxa muito baixa de recorrência local (aqueles com baixo grau nuclear), após apenas excisão isolada. Vários estudos subsequentes, incluindo ensaios clínicos randomizados, avaliando pacientes submetidos à biópsia excisional, associada ou não à radioterapia, têm evidenciado que lesões com alto grau nuclear e presença ou não de comedonecrose estão associadas com maior taxa de recorrência local comparadas com aquelas lesões privadas dessas características.<sup>24,25,26,27,28,29</sup>

Vários sistemas de classificação histológica têm sido propostos para o CDIS. Essa classificação deve ter significado clínico, auxiliando para a melhor compreensão da doença,



na escolha terapêutica e definição de prognóstico. De fato, desde a publicação do estudo de Lagios, em 1989, pelo menos seis novas classificações foram sugeridas.<sup>8,18,19</sup>

Todos esses sistemas de classificação, a partir daí propostos, consideram o grau nuclear e necrose primariamente, reservando o padrão arquitetural para um segundo plano ou não o considerando. As classificações diferem quanto à terminologia e critérios empregados para a sua composição, todavia, compartilham o reconhecimento de três subtipos principais de CDIS: alto, intermediário e baixo grau. Estudos, amplamente, têm mostrado que lesões de alto grau, marcadamente, perdem a expressão de receptores de estrogênio e progesterona, têm alta taxa de proliferação celular, exibem aneuploidia e, freqüentemente, apresentam angiogênese no estroma adjacente. Ao contrário, lesões de baixo grau são, em geral, positivas para receptores de estrogênio e progesterona, têm baixa taxa de proliferação celular, raramente mostram alterações como c-erbB2, p53 ou bcl-2, assim como angiogênese infreqüente no estroma adjacente. As lesões classificadas como de grau intermediário, por sua vez, dividem características dos dois grupos precedentes.<sup>18</sup>

Para que uma classificação tenha aplicabilidade, deve apresentar boa concordância entre os patologistas.<sup>6</sup> Definições precisas conduzem a uma observação mais objetiva e reduzem o componente subjetivo. Uma melhor objetividade proporcionaria a redução da variabilidade interobservador.<sup>11</sup>

Este estudo evidenciou haver baixa concordância interobservadores tanto para os critérios empregados para os sistemas de classificação de Holland, Lagios modificado e Van Nuys, quanto para o grau histológico final dessas classificações. Quando divididos os participantes em subgrupos, por seu interesse em patologia mamária, verificou-se haver maior concordância entre aqueles autodenominados especialistas em mama. A classificação de Van Nuys mostrou menor discordância com valor de Kappa de 0,37. Os especialistas em patologia mamária, por sua vez, mostraram maior concordância com Kappa de 0,58. Estudos prévios, também, demonstraram baixa reprodutibilidade para os mesmos sistemas de classificação aqui estudados, todos, entretanto, mais concordantes que os encontrados neste estudo. Para os diferentes sistemas de classificação, os mesmos estudos divergem quanto àquele sistema de maior reprodutibilidade interobservador.

Bethwite et al., comparando a reprodutibilidade de dois sistemas de classificação distintos (HL e VN) tiveram como resultado uma melhor concordância para o esquema de VN (Kappa = 0,66 verso Kappa = 0,57).<sup>14</sup> Scott et al. investigaram a variação interobservador

entre seis patologistas, usando o sistema de classificação de Lagios modificada e notaram uma concordância de 94%.<sup>19</sup> Em outro estudo, conduzido por Douglas-Jones et al., dois patologistas classificaram o componente CDIS, em 180 casos de carcinoma invasor de mama, usando seis diferentes sistemas de classificação. A maior concordância foi obtida pelo sistema de classificação de Van Nuys.<sup>13</sup> A *European Commission Working Group on Breast Screening Pathology* apresentou um estudo avaliando cinco sistemas de classificação. A maior concordância interobservador foi obtida com a escala de VN (Kappa = 0,42). A classificação de HL, por sua vez, obteve um escore de concordância Kappa de 0,37.<sup>12</sup> Três sistemas de classificação (HL, LA, VN) tiveram sua concordância interobservador investigada em um estudo de Wells, em 2000. Neste estudo, divergindo dos estudos precedentes, verificou-se uma maior concordância para o sistema de HL (Kappa=0,46). LA e VN tiveram escores semelhantes para essa concordância (Kappa=0,26).<sup>15</sup> Os resultados mostraram dificuldade na utilização dos critérios diagnósticos mais empregados na literatura na interpretação dessas lesões e a necessidade de treinamento específico dos patologistas não especialistas no diagnóstico dessas lesões

Observou-se, neste estudo, variação na concordância dos participantes com o padrão-ouro. Dentre as três classificações, a de Van Nuys apresentou menor discordância, independente da experiência dos participantes na avaliação dessas lesões, o que pode ser explicado tanto pelo fato de os participantes, previamente, estarem habituados a esse sistema de classificação como de os casos serem, em sua maioria, de grau 3, grupo esse sabidamente de menor discordância em relação ao grupo de grau 1 e 2.<sup>12</sup>

O presente estudo apresenta quatro limitações potenciais que devem ser consideradas. Primeiro, os casos foram apresentados como imagens digitalizadas de áreas específicas, selecionadas pelos pesquisadores, não correspondendo à prática diária do patologista que dispõe de um conjunto de lâminas para a avaliação de cada caso. Segundo, os dados foram obtidos a partir de um questionário estruturado. Terceiro, o grau de diferenciação final para as três classificações do CDIS de mama não era dado pelo patologista participante, mas composto por um programa de informática que considera as respostas dos patologistas aos critérios avaliados. Finalmente, deve-se considerar a voluntariedade e disponibilidade dos participantes em participar deste estudo.

Um ponto a considerar é a preferência dos patologistas, em decorrência de seu treinamento, em observar as lâminas completas dos cortes histológicos e não apenas

fotografia de áreas selecionadas da microscopia como apresentado no presente estudo. Esse fato pode ter prejudicado a avaliação do número de mitoses, como proposto pelo questionário do estudo, no qual o patologista, pela exigüidade de campos microscópicos, necessitou fazer uma estimativa deste dado para cada caso.

Uma classificação ideal para o CDIS deveria apresentar uma série de características. Em primeiro lugar, deveria ser útil, clinicamente, correlacionando o grau com a taxa de recorrência local e progressão para carcinoma infiltrante. Em segundo lugar, precisaria apresentar definições precisas e inequívocas dos termos usados e aplicável a todos os diferentes tipos e manifestações do CDIS. Além disso, deveria ser simples, de fácil aplicação, mesmo quando disponível pequeno número de ductos comprometidos por CDIS e com uma alta taxa de concordância entre os patologistas.

Medidas para predizer o prognóstico têm papel importante na orientação da melhor conduta terapêutica, pois estimam o risco de recorrência e progressão para carcinoma infiltrante. Até o momento, os fatores prognósticos mais importantes para o CDIS de mama são: a extensão da doença, a situação das margens cirúrgicas e o grau histológico. Todavia, sabe-se da limitada reprodutibilidade interobservador para os sistemas de classificação de CDIS, de modo geral, não permitindo indicações de conduta baseadas, unicamente, no grau de diferenciação tumoral. Possivelmente, a integração desse parâmetro com fatores genético-moleculares poderá conduzir à definição de critérios mais objetivos e de menor variabilidade.<sup>30</sup>

Os resultados deste estudo sugerem que existe melhor reprodutibilidade nas classificações de CDIS quando avaliadas por patologistas especialistas em patologia mamária. Possivelmente, a padronização dos critérios e treinamento dos patologistas, visando à identificação e à distinção das características celulares, levaria a uma melhor concordância e acurácia diagnóstica.

Como esperado, obteve-se maior concordância com a classificação de Van Nuys e menor variabilidade, quando avaliado por patologistas dedicados ao diagnóstico de lesões mamárias. Existe uma boa reprodutibilidade e acurácia entre os processos de alto grau, mas entre o grupo de baixo grau ou intermediário, associado ou não a comedonecrose, essa distinção nem sempre é tão fácil sendo a inconsistência desta avaliação muito elevada.

O emprego da classificação de Van Nuys, assim como a consulta a patologistas experientes em diagnóstico de alterações mamárias, pode contribuir para uma maior

segurança e consistência diagnóstica para casos de CDIS de mama. São necessários novos estudos, envolvendo um número mais elevado de participantes oriundos da comunidade e contendo maior número de casos de baixo grau de diferenciação para avaliar a sua aplicabilidade. Os resultados aqui obtidos devem ser analisados com alguma cautela, visto ser este um estudo com metodologia singular tanto na apresentação dos casos como na determinação do grau histológico, a partir de critérios em questionário padronizado. Talvez a associação de outros marcadores moleculares e biológicos, como os receptores de estrogênio, p53, bcl-2, c-erbB2 e do Ki-67, possa contribuir na avaliação futura dessas lesões.

Esses achados levam a concluir que as instituições acadêmicas da cidade de Porto Alegre, RS, devem introduzir programas de treinamento e de controle de qualidade para melhorar os índices de concordância diagnóstica aqui observados.

## REFERÊNCIAS

- 1 Tavassoli FA, Devilee P. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs / World health organization classification of tumours. Lyon: Iarc Press, 2003.
- 2 Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK. Diseases of the breast. 3.th. Lippincott Williams e Wilkins, 2004.
- 3 Burstein HJ, Polyak K, Wong JS, Lester SC, Kaelin CM. Ductal carcinoma in situ of the breast. N Engl J Med 2004;350:1430-41.
- 4 Rosen PP, Oberman H. Tumors of the mammary gland. Washington, DC, Armed Forces Institute of Pathology, 1993.
- 5 Goldhirsch A, Glick JH, Gelber AS, et al. Meeting Highlights: International expert consensus on the primary therapy of Early Breast Cancer 2005. Annals of Oncology 2005;16:1569-83.
- 6 Consensus Conference on the Classification of ductal carcinoma in situ. Hum Pathol 1997;(28)11:1221-5.
- 7 Lagios MD, Margolin FR, Westdahl PR, et al. Mammographically detected duct carcinoma in situ: frequency of local recurrence following tylectomy and prognostic effect of nuclear grade on local recurrence. Cancer 1996;77:2267-74.
- 8 Silverstein MJ, et al. A prognostic index for ductal carcinoma "in situ". Cancer 1996;77:2267-74.

- 9 Ponzzone R, et al. Pathological classification of ductal carcinoma *in situ* of the breast correlates with surgical treatment and may be predicted by mammography. *The Breast* 2007;16:495-502.
- 10 Badve S, A'Hern RP, Ward AM, Millis RR, 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. *Hum Pathol.*1998;29:915-23.
- 11 Douglas-Jones AG, et al. A critical appraisal of six modern classifications of ductal carcinoma in situ of the breast (DCIS): correlation with grade of associate invasive carcinoma. *Histopathology* 1996 Nov;29(5):397-409.
- 12 Sloane JP, et al. Consistency achieved by 23 European pathologists in categorizing ductal carcinoma in situ of the breast using five classifications. *Hum Pathology* 1998 Oct; 29(10):1056-62.
- 13 Douglas-Jones AG, et al. Consistency in the observation of feature used to classify duct carcinoma in situ (DCIS) of the breast. *J Clin Pathol* 2000;53:596-602.
- 14 Bethwaite P, Smith N, Delahunt B, Kenwright D. Reproducibility of a new classification schemes for pathology of ductal carcinoma in situ of the breast. *J Clin Pathol* 1998;51:450-4.
- 15 Wells WA, Carney PA, Eliassen MS, Grove MR, Tosteson NA. Pathologists' agreement with experts and reproducibility of breast ductal carcinoma in situ classification schemes. *Am J Surg Pathol* 2000; 24:651-9.
- 16 Salles MA, Mattos MA, Resende IM, Gobbi H. Análise interobservador no diagnóstico histopatológico do carcinoma ductal in situ da mama. *Rev Brasil Ginecol Obstet* 2005;27:1-6.
- 17 Sneige N, Lagios MD, Schwarting R, et al. Interobserver reproducibility of the Lagios nuclear grading system for ductal carcinoma in situ. *Hum Pathol* 1999;30:257-62.
- 18 Holland R, Peterse JL, Millis RR, Eusebi V, Faverly D, van de Vijver MJ, Zafrani B, et al. Ductal carcinoma *in situ*: A proposal for a new classification. *Semin Diagn Pathol.* 1994;11:167-70.
- 19 Scott MA, Lagios MD, Axelsson K, Rogers LW, Anderson TJ, Page DL. Ductal carcinoma *in situ* of the breast: Reproducibility of histological subtype analysis. *Hum Pathol.*1997;28:967-73.
- 20 Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1997;33:159-74.
- 21 Millis RR. Classification of ductal carcinoma in situ of the breast. *Adv Anat Pathol* 1996;3:114-129.
- 22 Schnitt SJ, Harris JR, Smith BL. Developing a Prognostic Index for Ductal Carcinoma In Situ of the Breast *Are We There Yet?*. *Cancer* 1996;11:2189-92.

- 23 Sloane JP, et al. Consistency of histopathological reporting of breast lesions detected by screening findings of the UK national external quality assessment scheme (EQA). *Eur J Cancer* 1994;30:1414-19.
- 24 Schwartz GF, Finkel GC, Garcia JC, Patchefsky AS. Subclinical ductal carcinoma in situ of the breast. Treatment by local excision and surveillance alone. *Cancer* 1992;70:2468-74.
- 25 Solin LJ, Kurtz J, Fourquet A, et al. Fifteen-year results of breast-conserving surgery and definitive breast irradiation for the treatment of ductal carcinoma in situ of the breast. *J Clin Oncol* 1996;14:754-63.
- 26 Fisher ER, Costantino J, Fisher B, et al: Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP) protocol B-17: Intraductal carcinoma (ductal carcinoma in situ). *Cancer* 1995;75:1310-19.
- 27 Collins L, Lester S, Cooper A, et al: Ductal carcinoma in situ (DCIS) treated with excision alone: Predictors of local recurrence. *Mod Pathol* 1997;10:17 (abstr).
- 28 Ottesen GL, Graversen HP, Blichert-Toft M, et al: Ductal carcinoma in situ of the female breast. Short-term results of a prospective nationwide study. *Am J Surg Pathol* 1992;16:1183-96.
- 29 Sneige N, McNeese MD, Atkinson EN, et al: Ductal carcinoma in situ treated with lumpectomy and irradiation: Histopathological analysis of 49 specimens with emphasis on risk factors and long term results. *Hum Pathol* 1995;26:642-9.
- 30 Van de Vijner MJ. Biologic variables and prognosis of DCIS. *The Breast* 2005;14:509-19.

## **8 CONCLUSÕES**

Respondendo aos objetivos propostos neste estudo, conclui-se que:

1. comparando os três sistemas de classificação, obteve-se melhor concordância para o grau histológico com o esquema de Van Nuys. Patologistas especialistas em patologia mamária mostraram maior reprodutibilidade para todos os critérios avaliados em relação aos patologistas em geral não dedicados à patologia mamária;
2. a acurácia diagnóstica foi superior para a classificação de Van Nuys, em relação à de Lagios modificada e à de Holland.;
3. o emprego da classificação de Van Nuys, assim como a consulta a patologistas experientes em diagnóstico de alterações mamárias, pode contribuir para uma maior segurança e consistência diagnóstica para casos de CDIS de mama. São necessários novos estudos, envolvendo um número mais elevado de participantes, oriundos da comunidade, contendo maior número de casos de baixo grau de diferenciação para avaliar a sua aplicabilidade.

Os resultados aqui obtidos devem ser analisados com alguma cautela, visto ser este um estudo com metodologia singular tanto na apresentação dos casos como na determinação do grau histológico, a partir de critérios em questionário padronizado.



---

---

# **ANEXOS**

---

---

**ANEXO A: CRITÉRIOS PARA COMPOSIÇÃO DOS TRÊS SISTEMAS DE CLASSIFICAÇÃO DE CDIS – HOLLAND, LAGIOS MODIFICADO E VAN NUYS.**

Núcleo (*nuclei*):

- (100) Pleomórfico, anisonucleose, localização irregular, geralmente grandes (*pleomorphic nuclei, anisonucleosis, usually but not always large*)
- (10) Pleomorfismo discreto, localização mista (Alguma variação de forma e tamanho), contorno irregular, sem a monotonia do baixo grau (*nuclei showing some variation in nuclear size, outline and spacing*)
- (1) Grosseiramente esféricos, núcleos monomórficos, localização central, geralmente pequenos (*monomorphic nuclei of uniform size, regular outline and spacing*)
  
- (100) Diâmetro > 2 hemácias (*nuclei > 2 RBC diameter*)
- (10) Diâmetro 1,5 - 2 hemácias (*nuclei 1,5 -2 RBC diameter*)
- (1) Diâmetro de 1-1,5 hemácias (*nuclei 1-1,5 RBC diameter*)
  
- (100) Cromatina vesicular (*coarse, clumped chromatin*)
- (10) Cromatina mista (*fine to coarse chromatin*)
- (1) Cromatina uniforme (*uniform, fine chromatin*)
  
- (10) 1 ou mais nucléolos (*evident nucleoli*)
- (1) Nucléolo infrequente (*nucleoli insignificant*)
- (1) Nucléolo ausente (*no nucleoli*)

Mitoses (mitoses)

- (10) Presente (*present*)
- (1) Ausente (*absent*)
- (100) > 20 por 10 campos (*> 20 mitoses per 10 HPF*)
- (10) 10-20 por 10 campos (*10-20 mitoses per 10 HPF*)
- (1) < 10 por 10 campos (*< 10 mitoses per 10 HPF*)

Polaridade (*polarization*)

- (100) Ausente / focal (*no true polarization of the cells with orientation toward a lumen*)
- (10) Presente, não proeminente (*polarization present but not pronounced*)
- (1) Proeminente (*all the cells have a well-defined apex and show polarization*)

Necrose (*necrosis*)

- (1000) Extensa - comedonecrose (*proeminent central necrosis - comedonecrosis*)
- (10) Focal (*any confluent necrosis*)
- (1) Ausente (*no necrosis*)

**ANEXO B: EQUAÇÕES PARA GERAÇÃO DO ESCORE FINAL DO GRAU HISTOLÓGICO PARA OS SISTEMAS DE CLASSIFICAÇÃO DE CDIS: HOLLAND, LAGIOS MODIFICADO E VAN NUYS**

**Holland**

G1 < 6

Grosseiramente esféricos, núcleos monomórficos, localização central, geralmente pequenos (*monomorphic nuclei of uniform size, regular outline and spacing*)

Cromatina uniforme (*uniform, fine chromatin*)

Nucléolo ausente (*no nucleoli*)

Mitoses ausentes (*no mitoses*)

Polaridade proeminente (*all the cells have a well-defined apex and show polarization*)

G2 > 5 e < 90

Pleomorfismo discreto, localização mista (Alguma variação de forma e tamanho), contorno irregular, sem a monotonia do baixo grau (*nuclei showing some variation in nuclear size, outline and spacing*)

ou

Grosseiramente esféricos, núcleos monomórficos, localização central, geralmente pequenos (*monomorphic nuclei of uniform size, regular outline and spacing*)

Cromatina mista (*fine to coarse chromatin*)

ou

Cromatina uniforme (*uniform, fine chromatin*)

Nucléolo infreqüente (*nucleoli insignificant*)

ou

Nucléolo ausente (*no nucleoli*)

Mitoses presente (*mitoses present*)

ou

Mitoses ausentes (*absent*)

Polarização presente, não proeminente (*polarization present but not pronounced*)

ou

Polarização proeminente (*all the cells have a well-defined apex and show polarization*)

G3 > 95

Núcleo pleomórfico, anisonucleose, localização irregular, geralmente grandes (*pleomorphic nuclei, anisonucleosis, usually but not always large*)

ou

Núcleo com pleomorfismo discreto, localização mista (Alguma variação de forma e tamanho), contorno irregular, sem a monotonia do baixo grau (*nuclei showing some variation in nuclear size, outline and spacing*)

ou

Núcleos grosseiramente esféricos, núcleos monomórficos, localização central, geralmente pequenos (*monomorphic nuclei of uniform size, regular outline and spacing*)

Cromatina vesicular (*coarse, clumped chromatin*)

ou

Cromatina mista (*fine to coarse chromatin*)

ou

Cromatina uniforme (*uniform, fine chromatin*)

1 ou mais nucléolos (*evident nucleoli*)

ou

Nucléolo infreqüente (*nucleoli insignificant*)

Nucléolo ausente (*no nucleoli*)

Mitoses presente (*mitoses present*)

ou

Mitoses ausente (*mitoses absent*)

Polaridade Ausente / focal (*no true polarization of the cells with orientation toward a lumen*)

ou

Polaridade presente, não proeminente (*polarization present but not pronounced*)

ou

Polaridade proeminente (*all the cells have a well-defined apex and show polarization*)

**Lagios modificada**

G1 &lt; 6

Núcleo com Diâmetro de 1-1,5 hemácias (*nuclei 1-1,5 RBC diameter*)Cromatina uniforme (*uniform, fine chromatin*)Nucléolo ausente (*no nucleoli*)

Mitoses (mitoses)

Presente (*present*)

ou

Ausente (*absent*)

ou

< 10 por 10 campos (*< 10 mitoses per 10 HPF*)Necrose ausente (*no necrosis*)

G2 &gt; 5 &lt; 70

Núcleo com Diâmetro 1,5 - 2 hemácias (*nuclei 1,5 -2 RBC diameter*)

ou

Núcleo com Diâmetro de 1-1,5 hemácias (*nuclei 1-1,5 RBC diameter*)Cromatina mista (*fine to coarse chromatin*)

ou

Cromatina uniforme (*uniform, fine chromatin*)Nucléolo infrequente (*nucleoli insignificant*)

ou

Nucléolo ausente (*no nucleoli*)

Mitoses (mitoses)

Presente (*present*)

ou

Ausente (*absent*)

ou

10-20 por 10 campos (*10-20 mitoses per 10 HPF*)

ou

< 10 por 10 campos (*< 10 mitoses per 10 HPF*)Necrose (*necrosis*)Focal (*any confluent necrosis*)

ou

Ausente (*no necrosis*)

G3 > 80

Núcleo com diâmetro > 2 hemácias (*nuclei > 2 RBC diameter*)

ou

Núcleo com Diâmetro 1,5 - 2 hemácias (*nuclei 1,5 -2 RBC diameter*)

ou

Núcleo com Diâmetro de 1-1,5 hemácias (*nuclei 1-1,5 RBC diameter*)

Cromatina vesicular (*coarse, clumped chromatin*)

ou

Cromatina mista (*fine to coarse chromatin*)

ou

Cromatina uniforme (*uniform, fine chromatin*)

1 ou mais nucléolos (*evident nucleoli*)

ou

Nucléolo infreqüente (*nucleoli insignificant*)

ou

Nucléolo ausente (*no nucleoli*)

Mitoses (mitoses)

Presente (*present*)

ou

Ausente (*absent*)

ou

> 20 por 10 campos (*> 20 mitoses per 10 HPF*)

ou

10-20 por 10 campos (*10-20 mitoses per 10 HPF*)

ou

< 10 por 10 campos (*< 10 mitoses per 10 HPF*)

Necrose extensa - comedonecrose (*proeminent central necrosis - comedonecrosis*)

ou

Necrose focal (*any confluent necrosis*)

ou

Necrose ausente (*no necrosis*)

**Van Nuys**

G1 &lt; 50

Núcleo com Diâmetro 1,5 - 2 hemácias (*nuclei 1,5 -2 RBC diameter*)

ou

Núcleo com Diâmetro de 1-1,5 hemácias (*nuclei 1-1,5 RBC diameter*)Cromatina mista (*fine to coarse chromatin*)

ou

Cromatina uniforme (*uniform, fine chromatin*)Nucléolo infreqüente (*nucleoli insignificant*)

ou

Nucléolo ausente (*no nucleoli*)Focal (*any confluent necrosis*)

ou

Necrose ausente (*no necrosis*)

G2 &gt; 1000 &lt; 1030

Núcleo com Diâmetro 1,5 - 2 hemácias (*nuclei 1,5 -2 RBC diameter*)

ou

Núcleo com Diâmetro de 1-1,5 hemácias (*nuclei 1-1,5 RBC diameter*)Cromatina mista (*fine to coarse chromatin*)

ou

Cromatina uniforme (*uniform, fine chromatin*)Nucléolo infreqüente (*nucleoli insignificant*)

ou

Nucléolo ausente (*no nucleoli*)Necrose extensa - comedonecrose (*proeminent central necrosis - comedonecrosis*)

G3 &gt; 100 &lt; 320 ou &gt; 1100

Núcleo com diâmetro > 2 hemácias (*nuclei > 2 RBC diameter*)

ou

Núcleo com Diâmetro 1,5 - 2 hemácias (*nuclei 1,5 -2 RBC diameter*)

ou

Núcleo com Diâmetro de 1-1,5 hemácias (*nuclei 1-1,5 RBC diameter*)Cromatina vesicular (*coarse, clumped chromatin*)

ou

Cromatina mista (*fine to coarse chromatin*)

ou

Cromatina uniforme (*uniform, fine chromatin*)

1 ou mais nucléolos (*evident nucleoli*)

ou

Nucléolo infreçüente (*nucleoli insignificant*)

ou

Nucléolo ausente (*no nucleoli*)

Extensa - comedonecrose (*proeminent central necrosis - comedonecrosis*)

ou

Focal (*any confluent necrosis*)

ou

Ausente (*no necrosis*)



# Livros Grátis

( <http://www.livrosgratis.com.br> )

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)  
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)  
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)  
[Baixar livros de Matemática](#)  
[Baixar livros de Medicina](#)  
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)  
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)  
[Baixar livros de Meteorologia](#)  
[Baixar Monografias e TCC](#)  
[Baixar livros Multidisciplinar](#)  
[Baixar livros de Música](#)  
[Baixar livros de Psicologia](#)  
[Baixar livros de Química](#)  
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)  
[Baixar livros de Serviço Social](#)  
[Baixar livros de Sociologia](#)  
[Baixar livros de Teologia](#)  
[Baixar livros de Trabalho](#)  
[Baixar livros de Turismo](#)