

Carcinoma microinvasor de mama: resultados em longo prazo

Microinvasive breast carcinoma: long-term results

Sandra Gioia¹, Fernanda Maria Marinho¹, Juliana Murteira¹, Flavia Felício¹, Tamara Schwartz¹, Cristiane Torres¹, Lidia Maria Magalhães², Giselle Maria Vignal², Humberto Carneiro², Tatiana Alvarenga², Marcelo Bello¹, Anke Bergmann³

Descritores

Câncer de mama
Estadiamento de neoplasias
Axila
Prognóstico
Sobrevida

RESUMO

Objetivo: O carcinoma microinvasor de mama (CMM) é um subtipo incomum de carcinoma mamário; no entanto, o uso intensificado do rastreamento mamográfico nas últimas décadas resultou no aumento da incidência de carcinoma ductal *in situ* (CDIS) bem como no aumento da incidência de carcinoma invasor de estágios iniciais. O objetivo deste estudo foi revisar uma série de 115 casos de CMM do Instituto Nacional de Câncer no período de 2000 a 2010. **Métodos:** Foram avaliadas a apresentação clínica, o diagnóstico, o tipo de tratamento, a evolução clínica e a necessidade de conhecimento do *status* axilar. **Resultados:** A média de idade das pacientes foi de 56 anos. A aparência radiológica das calcificações encontrada nas lesões de CMM (68%) mimetizou os achados vistos no CDIS. Axila positiva foi encontrada em 9,6% dos casos. Após um seguimento médio de oito anos, foi observado um caso de recidiva loco regional e quatro casos de recidiva à distancia. A sobrevida global foi de 95,6% e a sobrevida livre de doença, de 96,5%. **Conclusão:** Apesar do potencial de metástase nodal no nosso estudo, o CMM possui um bom prognóstico e é associado ao baixo risco de metástase para linfonodos axilares. O conhecimento da clínica e da radiologia de lesões com CDIS poderá alertar ao médico sobre a possibilidade de microinvasão e orientação do manejo adequado para cada paciente.

Keywords

Breast cancer
Neoplasm staging
Axilla
Prognosis
Survivorship (Public Health)

ABSTRACT

Objective: Microinvasive breast carcinoma (MBC) is an uncommon breast carcinoma subtype although an increase of screening mammography in recent decades has resulted in a higher incidence of ductal carcinoma in situ (DCIS), as well as invasive carcinomas at early stages. The objective of this research study was to review 115 cases of MBC from Brazilian National Cancer Institute between the years 2000 and 2010. **Methods:** The clinical presentation, diagnosis, type of treatment, clinical progression and the relevance of the axillary nodal status were analyzed. **Results:** The average patient age was 56 years old. Radiographic findings of calcifications on MBC lesions (68%) were similar to the findings seen on DCIS. Positive axillary metastasis was seen in 9.6% of the cases. After a follow up of on average eight years, one case of local recurrence and four cases of distal recurrence were seen. Overall survival was 95.6% and disease-free survival was 96.5%. **Conclusion:** Despite the possibility of nodal metastasis in our study, MBC has a favorable prognosis and it is associated with a low axillary nodal metastasis risk. Knowledge of clinical presentation and radiological findings of DCIS lesions may draw a physician's attention to the possibility of local microinvasion and the appropriate approach for each patient.

Trabalho realizado no Instituto Nacional de Câncer (INCA) – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

¹Serviço de Mastologia do INCA – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

²Serviço de Patologia do INCA – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

³Programa de Carcinogênese Molecular do INCA – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Endereço para correspondência: Sandra Gioia – Rua Visconde de Santa Isabel, 274 – CEP: 20560-120 – Rio de Janeiro (RJ), Brasil –

E-mail: sgioia@inca.gov.br

Conflito de interesses: nada a declarar.

Recebido em: 06/01/2016. Aceito em: 22/03/2016

Introdução

O carcinoma microinvasor da mama (CMM) é definido pela extensão de células neoplásicas epiteliais para além da membrana basal do ducto, cujo foco de invasão do estroma adjacente não ultrapasse 1 mm em sua maior dimensão, segundo os critérios adotados pela AJCC (*American Joint Committee on Cancer*) desde 1997. Essas lesões são estadiadas como T1mi, um subtipo T1 do câncer de mama^{1,2}. Quando múltiplos focos de invasão forem detectados, a medida do maior foco deve ser considerada para fim de classificação, não se devendo somar a medida de todos os focos individuais em conjunto³⁻⁵.

A incidência do CMM parece ter aumentado em paralelo com o aumento da incidência de carcinoma ductal *in situ* (CDIS), e ambas têm sido atribuídas principalmente pela introdução de programas de rastreio do câncer da mama, bem como de amostragem mais completa de espécimes de tecidos da mama. No entanto, o CMM permanece uma doença rara, responsável por menos de 1% de todos os cânceres de mama^{6,7}. Os fatores de risco para CMM parecem ser semelhantes aos associados com CDIS, tais como nuliparidade e história familiar de câncer de mama. Ocorre sobre uma ampla faixa etária (30 a 85 anos), com a idade média de 50 a 60 anos. Uma série de casos também tem sugerido que pacientes diagnosticadas com CMM têm uma alta incidência de outras lesões de alto risco, incluindo carcinoma de mama sincrônico e outros tipos de câncer, presente no momento do diagnóstico^{7,8}.

Com a raridade aparente do CMM e a variedade de definições estabelecidas até então para esta patologia, há pouca e discordante informação na literatura sobre o comportamento biológico desta neoplasia. Desta forma, o manejo cirúrgico, particularmente o manejo da axila e dados de sobrevida livre de doença e global, tem sido controverso⁹.

Por definição, CDIS puro não gera metástases, mas a presença de microinvasão possibilita este acontecimento. O CMM deve ser considerado como carcinoma mamário verdadeiramente invasor, com potencial de enviar metástases a linfonodos regionais e à distância³⁻⁵.

Material e métodos

Foi realizado um estudo de coorte de casos consecutivos de carcinoma microinvasor de mama (CMM) do Instituto Nacional de Câncer matriculados no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2010. Foram excluídos os casos de câncer de mama bilateral, câncer de mama ou outros tipos de câncer prévios. Foram coletados dados da apresentação clínica, radiológica e patológica, tipo de cirurgia, tratamento adjuvante, data de último seguimento, recorrência loco regional (mama ipsilateral, parede torácica, axila e fossa supraclavicular ipsilateral) e recorrência à distância.

Foi realizada análise descritiva das características da população por meio das medidas de tendência central e dispersão

(variáveis contínuas) e medidas de frequência absoluta e relativa (variáveis categóricas). Para avaliar os fatores associados ao comprometimento dos linfonodos axilares, foi realizada regressão logística univariada, e os resultados apresentados pela *odds ratio* e seu respectivo intervalo de confiança de 95% (IC95%). As curvas de sobrevida global e sobrevida livre de doença foram calculadas pelo método de Kaplan-Meier, sendo censurados os casos na ocorrência do evento ou na última data de seguimento.

Este estudo foi aprovado pela Comissão Científica de Estudos Clínicos e pelo Comitê de Ética em Pesquisa do INCA em 13/10/2011 sob o registro 95/11.

Resultados

Foram identificadas 133 pacientes com CMM no período do estudo, e destas, 18 foram excluídas. Entre as 115 incluídas para análise, a idade média foi de 56 anos (32–87 anos). Mais de 76% das pacientes tinham mais de 65 anos. O principal achado mamográfico foi microcalcificação (68%) seguida de assimetria (9%) e formação nodular (3,5%), sendo que em cerca de 92% a apresentação clínica foi de lesão não palpável. Foram encontradas em 64% lesões de alto grau. Tratamento cirúrgico conservador foi realizado em 25% dos casos, biópsia do linfonodo sentinela em 68% e esvaziamento axilar em 37%. Em média, foram isolados sete linfonodos (de 1 a 29). Axila positiva foi encontrada em 9,6% dos casos (com 1 ou 2 linfonodos positivos). Receberam tratamento adjuvante: hormonioterapia (19%), quimioterapia (9,6%) e radioterapia (29,6%) (Tabela 1).

As variáveis analisadas — idade, apresentação clínica, período de diagnóstico, grau histológico, tipo de cirurgia, *status* hormonal — não foram fatores associados ao maior comprometimento axilar (Tabela 2). Axila positiva esteve associada com pior prognóstico com maior taxa de recidiva (27,3 *versus* 2,1%) e óbito (27,3 *versus* 1,0%) ($p < 0,001$).

No seguimento médio de 96 meses foi observado 1 caso de recidiva loco regional e 4 casos de recidiva à distância, estas evoluindo para óbito. A taxa de sobrevida livre de doença foi de 95,6% e sobrevida global de 96,5% (Figura 1).

Discussão

Não existem achados macroscópicos específicos ou de suspeita diagnóstica para o CMM³. Esse diagnóstico só pode ser realizado por meio do estudo dos cortes histológicos das peças cirúrgicas ou, menos frequentemente, das biópsias. Microscopicamente, os focos de invasão compreendem pequenos grupamentos irregulares ou células isoladas que relembram a histologia clássica do carcinoma ductal invasor, frequentemente com a mesma aparência citológica do carcinoma intraductal ou *in situ* (CDIS) adjacente (Figura 2). É importante ressaltar que, virtualmente, todo o CMM está associado ao CDIS¹. Geralmente, o CMM

Tabela 1. Características clínicas e de tratamento das mulheres com carcinoma microinvasor (n=115).

Características	n (%)
Faixa etária (anos)	
<65	88 (76,5)
≥65	27 (23,5)
Tumor ao diagnóstico	
Impalpável	106 (92,2)
Palpável	09 (7,8)
Período do diagnóstico	
2000 a 2005	44 (38,3)
2006 a 2010	71 (61,7)
Grau	
2	41 (35,7)
3	74 (64,3)
Tipo de Cirurgia	
Conservadora	29 (25,2)
Mastectomia simples e/ou radical	86 (74,8)
Abordagem axilar	
Não realizada	08 (7,0)
BLS	64 (55,7)
BLS+LA	14 (12,2)
LA	29 (25,1)
Status axilar	
Positivo	11 (9,6)
Negativo	96 (83,5)
Desconhecido	8 (6,9)
Receptor de estrogênio	
Positivo	41 (35,7)
Negativo	50 (43,5)
Desconhecido	24 (20,8)
Receptor de progesterona	
Positivo	31 (27,0)
Negativo	60 (52,2)
Desconhecido	24 (20,8)
Hormonioterapia	
Sim	22 (19,1)
Não	93 (80,9)
Radioterapia	
Sim	34 (29,6)
Não	81 (70,4)
Quimioterapia	
Sim	11 (9,6)
Não	104 (90,4)
Recidiva	
Não	110 (95,7)
Loco-regional	01 (0,8)
Distância	04 (3,5)
Óbito	
Não	110 (95,7)
Específico por câncer	04 (3,5)
Outras causas	01 (0,8)

BLS: biópsia do linfonodo sentinela; LA: linfadenectomia axilar.

é encontrado em meio a extensas áreas de CDIS de alto grau e com comedonecrose, sendo esses fatores preditivos para suspeita diagnóstica, embora possa ocorrer em associação com qualquer grau histológico de CDIS²⁻⁴. Algumas vezes, podemos observar as células neoplásicas invasoras rompendo a membrana basal do seu ducto de origem¹.

Apesar dos critérios diagnósticos morfológicos, o reconhecimento do CMM pode ser um desafio. O contorno irregular dos ductos acometidos por CDIS frequentemente ocorre por cortes tangenciais ou por ramificações dos próprios ductos². Este é, provavelmente, o mimetizador mais comum das lesões microinvasoras, uma vez que no CDIS, caracteristicamente, as bordas da lesão mantêm-se arredondadas e circundadas por células mioepiteliais e por camadas concêntricas periféricas de células estromais.

Tabela 2. Fatores associados ao comprometimento dos linfonodos axilares (n=107).

Variáveis	Status axilar		OR (IC95%) Referência	Valor p*
	Positivo (n=11) n (%)	Negativo (n=96) n (%)		
Faixa etária (anos)				
<65	10 (90,9)	75 (78,1)	2,80 (0,34–23,14)	0,320
≥65	01 (9,1)	21 (21,9)		
Tumor ao diagnóstico				
Impalpável	11 (100,0)	88 (91,6)	**	0,320
Palpável	0	08 (8,4)		
Período do diagnóstico				
2000 a 2005	04 (36,4)	38 (39,6)	0,87 (0,24–3,18)	0,836
2006 a 2010	07 (63,6)	58 (60,4)		
Grau				
3	09 (81,8)	59 (61,5)	2,82 (0,58–13,79)	0,184
2	02 (18,2)	37 (38,5)		
Tipo de Cirurgia				
Mastectomia	09 (81,8)	74 (77,1)	1,34 (0,26–6,48)	0,721
Conservadora	02 (18,2)	22 (22,9)		
Receptor de estrogênio				
Positivo	06 (54,5)	54 (56,2)	1,27 (0,34–4,76)	0,720
Negativo	05 (45,5)	42 (43,8)		
Receptor de progesterona				
Positivo	04 (36,6)	46 (47,9)	0,86 (0,20–3,60)	0,833
Negativo	07 (63,4)	50 (52,1)		
Recidiva				
Sim	03 (27,3)	02 (2,1)	17,62 (2,56–121,34)	<0,001
Não	08 (72,7)	94 (97,9)		
Óbito				
Sim	03 (27,3)	01 (1,0)	35,62 (3,31–383,16)	<0,001
Não	08 (72,7)	95 (99,0)		

* χ^2 de Pearson; **não foi possível calcular devido à ausência de ocorrência de desfecho em uma categoria; LS: linfonodo sentinela; OR: odds ratio; IC: intervalo de confiança.

O estudo imuno-histoquímico é de grande valia na distinção entre o carcinoma microinvasor e seus mimetizadores, que incluem a cancerização lobular e o acometimento de lesões esclerosantes por CDIS. Os principais mimetizadores do CMM² são: cancerização lobular, ramificações de ductos envolvidos por carcinoma intraductal, distorção de ductos e ácinos por fibrose,

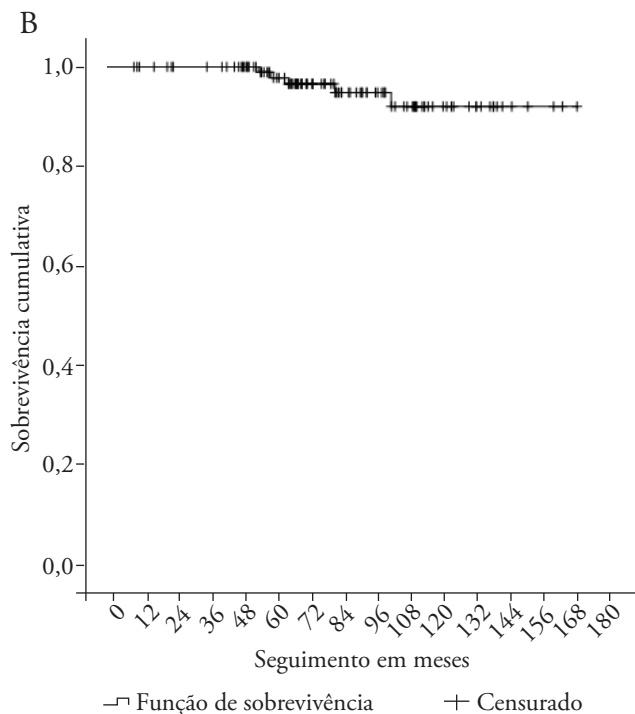
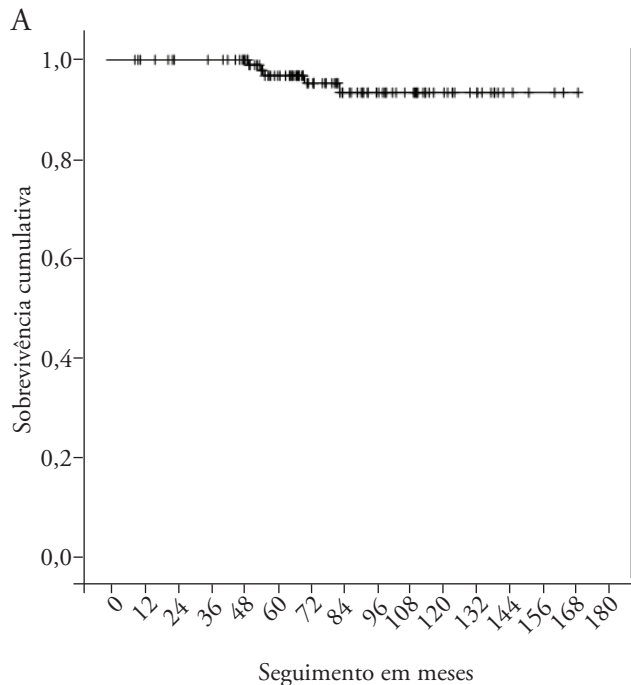


Figura 1. Curva de sobrevida livre de doença (A) e curva de sobrevida global (B).

comprometimento de lesões esclerosantes (exemplo: adenose, cicatriz radial e lesões esclerosantes complexas) por CDIS, artefatos técnicos e de cautério e localização atípica de células epiteliais no estroma após realização de procedimentos diagnósticos por agulha fina ou core biopsia (artefato de arrastamento).

O uso de anticorpos, como a calponina, o P63 e a actina de músculo liso (SMA), ajuda no reconhecimento de células mioepiteliais da camada basal da unidade terminal ductolobular que estão ausentes em lesões invasoras (Figura 3). Entretanto, a marcação negativa para células mioepiteliais nem sempre significa

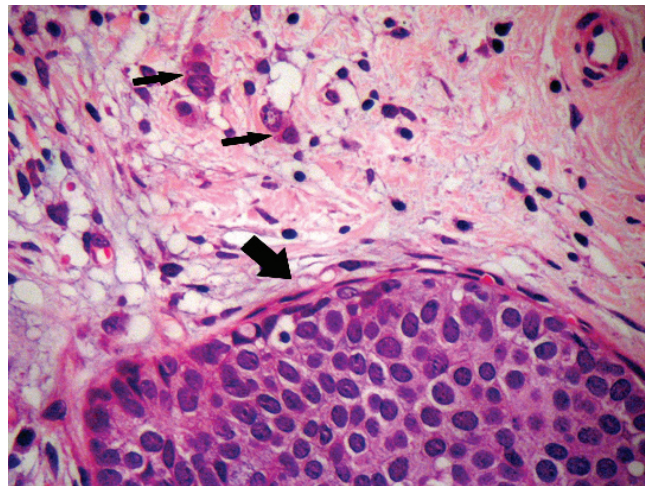


Figura 2. Corte histológico em HE (400X). Presença de grupamentos celulares constituídos por duas a três células (seta fina), que possuem as mesmas características citológicas do carcinoma intraductal que acomete o ducto adjacente (seta grossa). Observar o revestimento mioepitelial do ducto e o núcleo de alto grau com nucléolo evidente nas células neoplásicas.

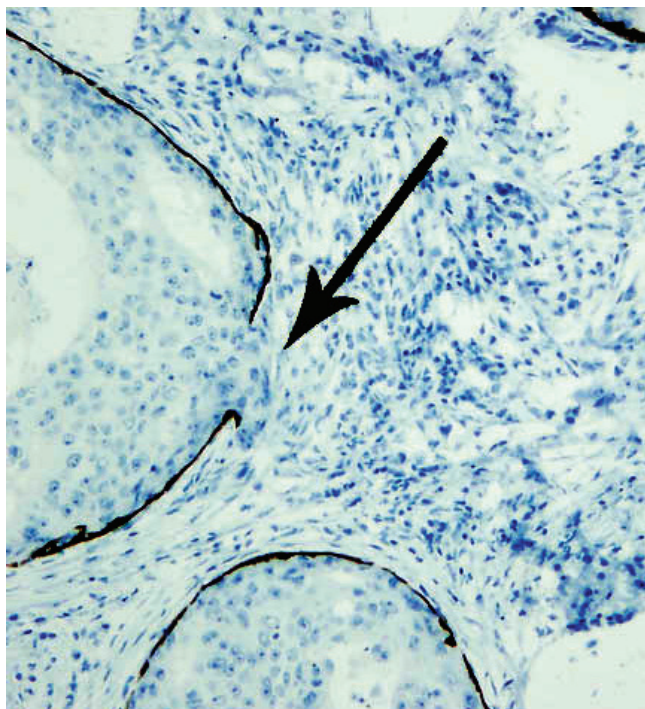


Figura 3. Reconhecimento da camada basal ductal usando o estudo imuno-histoquímico (CK5/6). A seta mostra a ruptura da camada basal pelas células neoplásicas em um carcinoma intraductal, configurando um foco de microinvasão estromal.

invasão, uma vez que elas podem estar ausentes em alguns exemplos de CDIS². Assim, os achados devem ser sempre interpretados com a devida correlação morfológica. Além disso, outros marcadores para membrana basal, como a laminina, podem ser úteis e sugerem lesão intraductal quando positivos^{2,3}.

É importante lembrar que quando for solicitado estudo imuno-histoquímico, uma nova secção do bloco de parafina corado em Hematoxilina e Eosina (HE) deve ser feita depois das secções destinadas ao uso dos anticorpos, pois assim é possível comparar exatamente a morfologia da área a ser estudada com aquelas representadas nas secções com anticorpo. Essa avaliação muitas vezes é prejudicada ou impossível de ser feita em lesões muito pequenas, que podem ser desgastadas por secções subsequentes, dificultando a conclusão diagnóstica. Esse mesmo problema também é observado na realização de receptores hormonais e de HER2. Porém, nesses casos, quando não há mais componente microinvasor nas secções da imuno-histoquímica, a avaliação deve ser feita no componente intraductal³. Por outro lado, em alguns casos, as células invasoras são muito discretas e podem causar dificuldade no seu reconhecimento. Essas situações geralmente ocorrem quando os focos de células microinvasoras, principalmente quando forem constituídos por células isoladas, são mascarados por um infiltrado inflamatório de linfócitos e plasmócitos periductais, onde se evidencia carcinoma intraductal em uma observação em campo de pequeno aumento. Quando esse infiltrado inflamatório for denso *per se* é considerado um marcador de microinvasão⁵. Caso a suspeita diagnóstica não seja confirmada no campo de grande aumento, deve-se utilizar marcadores imuno-histoquímicos para células epiteliais como AE1/AE3, com objetivo de diferenciar as células neoplásicas das células inflamatórias⁵. Outro fator que pode causar dificuldade é a similaridade morfológica, em alguns casos, das células neoplásicas com histiócitos^{2,5}.

O diagnóstico de carcinoma microinvasor em biópsias com quantidade limitada de tecido deve ser feito com cautela e apenas quando há evidências inequívocas de invasão³. Existem ainda alguns fatores preditivos de identificação de lesão invasora na peça cirúrgica associada ao CDIS observada em biópsias, entre os quais se destacam:

- Arquitetura papilar ou cribriforme;
- presença de necrose;
- envolvimento lobular maior que 4 mm;
- alto grau nuclear;
- HER2 positivo;
- microcalcificações numerosas;
- presença de massa no estudo radiológico;
- lesões palpáveis.

Dados sobre a epidemiologia e significado clínico do CMM têm sido limitados devido à incomum incidência e

ainda pela falta histórica de uma definição padronizada até 1997. Em contraste com CDIS, que é mais frequentemente diagnosticado devido aos achados mamográficos anormais, CMM mais comumente se apresenta como uma massa palpável. A massa geralmente representa uma área de CDIS com desmoplasia estromale e não a área de microinvasão, que não é palpável. Descarga papilar também pode ocorrer. Alguns estudos sugerem que a aparência de imagem mais frequente de carcinoma de mama microinvasivo é uma massa, com ou sem calcificações, enquanto outros descobriram que semelhante ao CDIS, a aparência de imagem mais frequente é a calcificação^{7,8}.

A mastectomia simples alcança uma excelente taxa de cura para o CMM, mas provavelmente fornece tratamento excessivamente agressivo para muitas mulheres. Cirurgia conservadora da mama (CCM) tem menor morbidade, mas tem um maior risco de recorrência local. Radioterapia (RT) após CCM reduz o risco de recidiva^{9,10}.

O tratamento ideal cirúrgico para CMM é indefinido, por falta de ensaios clínicos. Tal como acontece com câncer invasivo e CDIS puro, a CCM seguida de RT para toda a mama é a abordagem mais comum com taxas de sobrevida equivalentes. O risco de recorrência após CCM para a doença microinvasora aumenta com margens cirúrgicas positivas, CDIS extenso e características histopatológicas desfavoráveis, como subtipo comedo e alto grau nuclear¹¹⁻¹⁴.

A introdução da biópsia de linfonodo sentinela (BLS) permitiu um novo pensamento acerca da investigação do *status* axilar nos casos de microinvasão, pois este procedimento tem menor morbidade e permite um estadiamento mais preciso usando cortes seriados e estudo imuno-histoquímico do linfonodo sentinela. A taxa de BLS positivo em pacientes com diagnóstico de microinvasão tem se mostrado baixa na totalidade de estudos acerca do assunto¹⁵⁻²¹. A sobrevida do CMM é igual à sobrevida das pacientes diagnosticadas com CDIS puro. A biópsia de linfonodo sentinela permite estadiamento completo da doença e assim serve como guia para o tratamento adjuvante²².

A multifocalidade do carcinoma microinvasor não interferiu no acometimento do linfonodo sentinela, apenas a presença de invasão linfovascular²⁰. Kappor et al. concluíram que o CMM tem excelente prognóstico e que a multifocalidade do microinvasor não aumenta o risco de linfonodo sentinela positivo. Observaram também que esta pesquisa só deve ser realizada no contexto do CMM se o resultado influenciar o tratamento proposto²³. Gojon et al. em revisão sistemática de 24 artigos encontrou índice de BLS positivo muito baixo e concluiu que mais estudos são necessários para definição de fatores que estejam relacionados a maior risco de linfonodo sentinela comprometido²⁴.

Como ainda não há dados que permitam reconhecer quais pacientes estão mais propensas a apresentar acometimento nodal,

parece razoável proceder à pesquisa de linfonodo sentinela no contexto do CMM, mas apenas naqueles em que um resultado positivo teria sua condução de tratamento pós-operatório alterada. Diversos estudos demonstraram que o esvaziamento axilar não se justifica no cenário do CMM²²⁻²⁸.

O tratamento sistêmico do CMM é baseado nos parâmetros usados para o tratamento da doença invasora que avalia estadiamento, dosagem de receptores hormonais e HER2. A recomendação é considerar terapia endócrina adjuvante com tamoxifeno ou um inibidor de aromatase, conforme avaliação individual, para pacientes com receptor hormonal positivo em CMM²⁷. No entanto, a tomada de decisões sobre o tratamento com terapia endócrina adjuvante deve ser individualizada, avaliando os benefícios esperados com os riscos e efeitos colaterais. A quimioterapia adjuvante é recomendada para pacientes com receptor hormonal negativo somente se os linfonodos axilares são positivos. A adição de trastuzumab é recomendada para pacientes com superexpressão de HER2 e com axila positiva, incluindo a doença pN1mic. Em tais casos, é importante a confirmação de superexpressão de HER2 no componente invasivo do tumor e não apenas no componente *in situ* onde o trastuzumab adjuvante não seria recomendável²²⁻²³.

Apesar das várias classificações utilizadas, a maioria das séries de casos confere prognóstico excelente, com poucas recorrências locais ou à distância, reportando sobrevida local em torno de 100%^{4,20-23}. Silverstein et al. publicaram observação de 9% de recorrência com 100% de sobrevida em seguimento médio de 85 meses em sua série de casos²⁴. A interpretação dos dados da literatura relativos ao *status* dos linfonodos axilares e desfecho clínico se torna provavelmente inconclusivo se não observarmos meticulosamente os critérios diagnósticos e a metodologia empregada na avaliação da microinvasão²⁵⁻²⁸.

Conclusão

No Instituto Nacional de Câncer – RJ, no período de 2000 a 2010, foram reportados 115 casos de CMM com resultados coerentes com a maioria das séries de casos que confere a ele prognóstico excelente, com poucas recorrências locais ou à distância. A aparência radiológica das calcificações encontrada nas lesões de CMM (68%) mimetizou os achados vistos no CDIS. Apesar do potencial de metástase nodal (9,6%) neste estudo, o CMM possui um bom prognóstico e é associado a baixo risco de metástase para linfonodos axilares. O conhecimento da clínica e da radiologia de lesões com CDIS poderá alertar ao médico sobre a possibilidade de microinvasão e orientação do manejo adequado para cada paciente.

Referências

1. Yang M, Moriya T, Oguma M, De La Cruz C, Endoh M, Ishida T, et al. Microinvasive ductal carcinoma (T1mic) of the breast. The clinicopathological profile and immunohistochemical features of 28 cases. *Pathol Int.* 2003;53(7):422-8.
2. Rosen PP. *Rosen's Breast Pathology*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009. 1116p.
3. Schnitt SJ, Collins LC. *Biopsy interpretation of the breast*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009. p. 154-81.
4. Tavassoli FA, Devilee P (Eds.). *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs*. Lyon: IARC Press, 2003.
5. Hoda RS, Chiu A, Hoda SA. Microinvasive carcinoma of breast: a commonly misdiagnosed entity. *Arch Pathol Lab Med.* 2001;125(9):1259-60.
6. Vieira CC, Mercado CL, Cangiarella JF, Moy L, Toth HK, Guth AA. Microinvasive ductal carcinoma in situ: clinical presentation, imaging features, pathologic findings, and outcome. *Eur J Radiol.* 2010;73(1):102-7. doi: 10.1016/j.ejrad.2008.09.037.
7. Padmore RF, Fowble B, Hoffman J, Rosser C, Hanlon A, Patchefsky AS. Microinvasive breast carcinoma: clinicopathologic analysis of a single institution experience. *Cancer.* 2000;88(6):1403-9.
8. Renshaw AA. Minimal (< or = 0.1 cm) invasive carcinoma in breast core needle biopsies. Incidence, sampling, associated findings, and follow-up. *Arch Pathol Lab Med.* 2004;128(9):996-9.
9. Matsen CB, Hirsch A, Eaton A, Stempel M, Heerdt A, Van Zee KJ, et al. Extent of microinvasive in ductal carcinoma in situ is not associated with sentinel lymph node metastases. *Ann Surg Oncol.* 2014;21(10):3330-5. doi: 10.1245/s10434-014-3920-2.
10. Solin LJ, Fowble BL, Yeh IT, Kowalyszyn MJ, Schultz DJ, Weiss MC, et al. Microinvasive ductal carcinoma of the breast treated with breast-conserving surgery and definitive irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1992;23(5):961-8.
11. Silver SA, Tavassoli FA. Mammary ductal carcinoma in situ with microinvasion. *Cancer.* 1998;82(12):2382-90.
12. Adamovich TL, Simmons RM. Ductal carcinoma in situ with microinvasion. *Am J Surg.* 2003;186(2):112-6.
13. Guth AA, Mercado C, Roses DF, Darvishian F, Singh B, Cangiarella JF. Microinvasive breast cancer and the role of sentinel node biopsy: an institutional experience and review of the literature. *Breast J.* 2008;14(4):335-9. doi: 10.1111/j.1524-4741.2008.00594.x.
14. Wong JH, Kopald KH, Morton DL. The impact of microinvasion on axillary node metastases and survival in patients with intraductal breast cancer. *Arch Surg.* 1990;125(10):1298-301.
15. Prasad ML, Osborne MP, Giri DD, Hoda SA. Microinvasive carcinoma (T1mic) of the breast: clinicopathologic profile of 21 cases. *Am J Surg Pathol.* 2000;24(3):422-8.
16. Wong SL, Chao C, Edwards MJ, Carlson DJ, Laidley A, Noyes RD, et al. Frequency of sentinel lymph node metastases in patients with favorable breast cancer histologic subtypes. *Am J Surg.* 2002;184(6):492-8.
17. Klauber-DeMore N, Tan LK, Liberman L, Kaptain S, Fey J, Borgen P, et al. Sentinel lymph node biopsy: is it indicated in patients with high-risk ductal carcinoma-in-situ and ductal carcinoma-in-situ with microinvasion? *Ann Surg Oncol.* 2000;7(9):636-42.
18. Zavagno G, Belardinelli V, Marconato R, Carcoforo P, Franchini Z, Scalco G, et al. Sentinel lymph node metastasis from mammary ductal carcinoma in situ with microinvasion. *Breast.* 2007;16(2):146-51.

19. Yu KD, Wu LM, Liu GY, Wu J, Di GH, Shen ZZ, et al. Different distribution of breast cancer subtypes in breast ductal carcinoma in situ (DCIS), DCIS with microinvasion, and DCIS with invasion component. *Ann Surg Oncol*. 2011;18(5):1342-8. doi: 10.1245/s10434-010-1407-3.
20. Kapoor NS, Shamonki J, Sim MS, Chung CT, Giuliano AE. Impact of multifocality and lymph node metastasis on the prognosis and management of microinvasive breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(8):2576-81. doi: 10.1245/s10434-013-2924-7.
21. Gojon H, Fawunmi D, Valachis A. Sentinel lymph node biopsy in patients with microinvasive breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol*. 2014;40(1):5-11. doi: 10.1016/j.ejso.2013.10.020.
22. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines. [cited 2015 May]. Available from: www.nccn.org.
23. Colleoni M, Rotmensz N, Peruzzotti G, Maisonneuve P, Viale G, Renne G, et al. Minimal and small size invasive breast cancer with no axillary lymph node involvement: the need for tailored adjuvant therapies. *Ann Oncol*. 2004;15(11):1633-9.
24. Silverstein MJ, Lagios MD. Ductal carcinoma in situ with microinvasion. In: Silverstein MJ. *Ductal Carcinoma in Situ of the Breast*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. 523p.
25. Gioia S, Marinho FM, Murteira J et al. Microinvasive Breast Carcinoma: Brazilian National Cancer Institute Experience. *Int J Gynecol Cancer*. 2011;21(12):1027. Disponível em: <http://journals.lww.com/ijgc/Documents/IJGC%20Journal%20Supplement.pdf>
26. Mori M, Tsugawa K, Yamauchi H, Yagata H, Suzuki K, Ohde S, et al. Pathological assessment of microinvasive carcinoma of the breast. *Breast Cancer*. 2013;20(4):331-5. doi: 10.1007/s12282-012-0339-0.
27. Margalit DN, Sreedhara M, Chen YH, Catalano PJ, Nguyen PL, Golshan M, et al. Microinvasive breast cancer: ER, PR and HER-2/neu status and clinical outcomes after breast-conserving therapy or mastectomy. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(3):811-8. doi: 10.1245/s10434-012-2640-8.
28. Wang L, Zhang W, Lyu S, Liu X, Zhang T, Liu S, et al. Clinicopathologic characteristics and molecular subtypes of microinvasive carcinoma of the breast. *Tumour Biol*. 2015;36(4):2241-8. doi: 10.1007/s13277-014-2652-z.