



03

**Carcinoma ductal
in situ da mama**



1. CONCEITO E EPIDEMIOLOGIA

O carcinoma ductal *in situ* (CDIS) é uma forma não invasiva dentro do contexto do câncer de mama. Trata-se de uma proliferação de células luminais neoplásicas que estão confinadas ao sistema ducto lobular da mama. Se essas células invadem a membrana basal, tornam-se uma lesão invasiva – um câncer de mama propriamente dito. A nomenclatura “carcinoma” tem sido questionada devido ao estigma que uma lesão não invasiva pode causar nas pacientes¹.

Cerca de 80% das lesões *in situ* da mama são CDIS². Apesar de as bases biológicas das microcalcificações da mama serem pouco conhecidas, é comum haver esse tipo de alteração em lesões benignas e pré-invasivas da mama, como o CDIS. O próprio câncer invasivo de mama pode também estar relacionado às microcalcificações, mas é muito mais comum se identificar um CDIS ao se identificar na mamografia as microcalcificações³.

A incidência do CDIS e do câncer de mama inicial cresceu consideravelmente após o início do rastreio de câncer de mama com a mamografia a partir de 1982, nos Estados Unidos⁴. O CDIS corresponde a cerca de 20% de todos os diagnósticos de câncer de mama⁵. Entretanto, a mortalidade por câncer de mama nas pacientes que apresentaram CDIS é de 3,3% após 20 anos de acompanhamento, em um estudo observacional no período entre 1988 e 2011. As pacientes que apresentaram CDIS têm cerca de duas vezes mais risco em desenvolver um carcinoma ductal invasor (CDI), bem como taxa de mortalidade por câncer de mama maior que as mulheres da população em geral⁶. Isso mostra que se trata de uma doença indolente e que necessita de fatores de estratificação adequados para guiar o tratamento⁷.

2. FATORES PROGNÓSTICOS APÓS CIRURGIA

Há uma tendência que afirma que o CDIS é hoje superdiagnosticado e supertratado. Dessa forma, a estratificação do risco de desenvolvimento de câncer invasivo, bem como a redução do tratamento em doença de baixo risco, tem sido investigada. As principais características para a estratificação do risco no CDIS estão relacionadas ao paciente, ao tumor e ao tratamento oferecido⁵.

Um estudo observacional realizado na Inglaterra, no período de 1988 a 2014, mostrou que, após 20 anos de observação, a incidência de câncer de mama foi mais que o dobro nas pacientes que apresentaram CDIS em relação às mulheres da população em geral. A taxa de mortalidade por câncer de mama foi de 1,26 para 1 mil mulheres que apresentaram CDIS por ano e não variou significativamente com a idade ao diagnóstico. À medida que os anos de observação aumentaram, a taxa de mortalidade por câncer de mama também aumentou⁵.

O tamanho do CDIS é um desafio para os radiologistas e quanto maior, maior também o risco de recorrência^{8,9}. O status da margem é um dos principais fatores prognósticos. Ainda há discordância no que se refere a margens livres. A American Society of Clinical Oncology (ASCO), a American Society for Radiation Oncology (ASTRO) e a Society of Surgical Oncology (SSO) indicam que margem livre seria aquela com mais de 2mm de distância, enquanto outros estudos recomendam 5mm. A importância da margem é ainda maior nas pacientes com cirurgia conservadora que não foram submetidas à radioterapia^{5,10,11}.

Características arquiteturais são usadas para classificar os CDIS em comedo, em sólido, em cribriforme, em micropapilar ou em outros subtipos. O tipo comedo está mais relacionado com recorrência precoce, enquanto o micropapilar, com doença extensa¹². A relação do grau do CDIS com a recorrência é ainda controversa, mas alguns estudos mostraram relação entre alto grau e aumento do risco de recorrência^{13,14}.

O desenvolvimento de ferramentas de predição pode ajudar a classificar as pacientes em grupos de risco e a guiar de maneira mais acurada as escolhas de tratamento¹⁵. Há uma tendência em reduzir o tratamento nas pacientes com CDIS com fatores prognósticos de baixo risco.

3. TRATAMENTO DEFINITIVO

O tratamento padrão para o CDIS é hoje composto por cirurgia e radioterapia (RT). Existem vários estudos que confirmam a eficácia da cirurgia conservadora seguida de RT no CDIS, ao passo que a mastectomia com reconstrução sempre foi uma opção. O linfonodo sentinela não é usualmente realizado, devido à baixíssima incidência de acometimento linfonodal no CDIS. Quando isso ocorre, presumivelmente está relacionado a microinvasões.



A indicação cirúrgica é definida pela ressecabilidade da lesão com margens livres, volume e tamanho do CDIS e preferências e morbidade da paciente. O tratamento com mastectomia equivale à cirurgia conservadora e radioterapia. O que se discute hoje é a redução do tratamento no caso do CDIS de baixo grau. Isso se deve a não haver ganho em sobrevida por câncer de mama e por se tratar de doença indolente¹⁶.

Existem quatro estudos randomizados e controlados que comprovam a eficácia da radioterapia adjuvante no tratamento do CDIS com cirurgia conservadora da mama. Esses estudos mostram a redução da recorrência na mama ipsilateral^{10,17-19}. A metanálise da EBCTCG mostrou uma redução de qualquer recorrência na mama ipsilateral (invasiva ou não invasiva) em dez anos nas pacientes tratadas com cirurgia conservadora e radioterapia²⁰. Entretanto, resultados do NSABP-B24 mostraram que não há redução na mortalidade por câncer de mama, na mortalidade por qualquer outra causa ou mesmo na mortalidade geral após dez anos de acompanhamento^{17,21}.

4. TRATAMENTO ENDÓCRINO – QUIMIOPROFILAXIA

Dois estudos mostraram os benefícios do uso de tamoxifeno após cirurgia no CDIS (NSABP-B24 e UK/ANZ). O estudo NSABP-B24 mostrou redução da incidência cumulativa em 15 anos de tumor invasivo e não invasivo ipsilateral e contralateral na mama, mas não houve redução de mortalidade por todas as causas ou por câncer de mama específica entre os grupos tamoxifeno e placebo. A redução de câncer subsequente foi mais pronunciada nos pacientes que tinham CDIS com receptores de estrogênio positivos e ainda mais importante no grupo de pacientes com margens comprometidas^{17,18,21}.

Dois estudos randomizados e controlados compararam o anastrozol com o tamoxifeno nas pacientes com CDIS e receptores de estrogênio positivos na pós-menopausa. O IBIS-II CDIS Trial não mostrou diferença estatística entre o anastrozol e o tamoxifeno na recorrência global. A não inferioridade do anastrozol foi estabelecida, apesar de a superioridade não ter sido confirmada²². O estudo NSABP-B35 mostrou superioridade do anastrozol, comparado ao tamoxifeno, em pacientes que apresentaram CDIS com receptores de estrogênio positivos, apenas no grupo de pacientes em pós-menopausa com idade inferior a 60 anos²³.

Sendo assim, o tamoxifeno é recomendado para pacientes que apresentaram CDIS, foram submetidas a ressecção cirúrgica seguida de radioterapia e estão em pré ou pós-menopausa. O anastrozol é recomendado para aquelas com receptores de estrogênio positivos e em pós-menopausa, principalmente com idade inferior a 60 anos. As recomendações têm categoria 1 de nível de evidência de recomendação e categoria 2 para aquelas que se submeteram apenas à ressecção cirúrgica exclusiva, de acordo com as diretrizes do NCCN²⁴.

A redução do tratamento endócrino no CDIS com receptor hormonal positivo é um tema em discussão. Um estudo publicado em 2019 mostrou que o tamoxifeno 5mg por dia por três anos é eficaz em reduzir eventos neoplásicos na mama ipsilateral e contralateral, quando comparado ao placebo, e pode ser uma nova opção terapêutica para algumas pacientes. Além disso, demonstrou efeitos adversos menos intensos, com ressecamento vaginal, fogachos e tromboembolismo. Entretanto, mais estudos são necessários para comprovar a eficácia comparada ao tratamento padrão²⁵.

Tabela 1. Resumo dos estudos

Estudo	Avaliação	Resultado
NSABP-B24	Pacientes com CDIS no uso de tamoxifeno <i>versus</i> placebo	Redução de recorrência ipsilateral e contralateral de doença invasiva e não invasiva. Sem redução da mortalidade por câncer de mama
UK/ANZ	Pacientes com CDIS submetidas a cirurgia + RT com ou sem tamoxifeno	Redução da recorrência ipsilateral e contralateral com uso de tamoxifeno

**VEJA ESSE CONTEÚDO NA ÍNTEGRA
ACESSANDO A OC ACADEMIA:**

<http://ocacademia.com>

