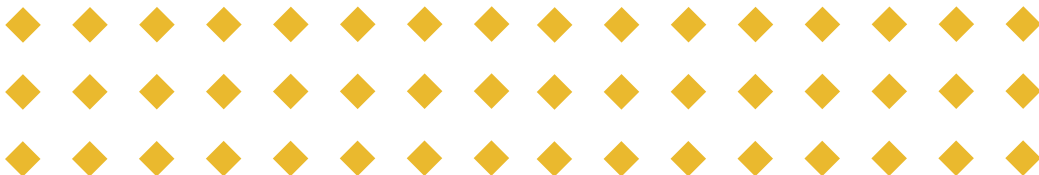


03



**CARCINOMA
DUCTAL
IN SITU DA MAMA**





CONCEITO E EPIDEMIOLOGIA

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 ductolobular 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 pacientes.¹ Cerca de 80% das lesões *in situ* da mama são CDIS.² 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 identificar um CDIS ao observar na mamografia as microcalcificações.³ A incidência do CDIS e do câncer de mama inicial cresceu consideravelmente após o início do rastreamento desse câncer com a mamografia, a partir de 1982, nos Estados Unidos.⁴ O CDIS corresponde a cerca de 20% de todos os diagnósticos de câncer de mama.⁵ 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 de desenvolver um carcinoma ductal invasor (CDI), bem como taxa de mortalidade por câncer de mama maior do que a das mulheres da população em geral.⁶ Isso mostra que se trata de uma doença indolente e que necessita de fatores de estratificação adequados para guiar o tratamento.⁷

FATORES PROGNÓSTICOS APÓS A 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 e a redução do tratamento em doença de baixo risco têm sido investigadas. As principais características para a estratificação do risco no CDIS estão relacionadas ao paciente, ao tumor e ao tratamento oferecido.⁵ 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 geral. A taxa de mortalidade por câncer de mama foi de 1,26/1.000 mulheres por ano que apresentaram CDIS 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 aumentou.⁵

O tamanho do CDIS é um desafio para os radiologistas, e, quanto maior é o CDIS, maior também é 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. As sociedades americanas de Oncologia (Asco) e de Radioterapia (Astro) e a Sociedade de Cirurgia Oncológica (SSO) recomendam que a margem livre seja 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 comedônico, sólido, cribriforme, micropapilar e outros subtipos. O tipo comedônico está mais relacionado com recorrência precoce, enquanto o micropapilar, com doença extensa.¹²

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 guias mais acurados nas escolhas de tratamento.¹⁵ Há uma tendência em reduzir o tratamento nas pacientes com CDIS com fatores prognósticos de baixo risco.

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 à radioterapia. O que se discute é a redução do tratamento no CDIS de baixo grau. Isso se deve a



não haver ganho em sobrevida por câncer de mama e se tratar de doença indolente.¹⁶ 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.¹⁷⁻²⁰ A meta-análise 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 radioterapia.²¹ 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.^{17,22}

TRATAMENTO ENDÓCRINO – QUIMIOPROFILAXIA

Dois estudos mostraram os benefícios do uso de tamoxifeno após a 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.^{17,19,22}

Dois estudos randomizados e controlados compararam anastrozol com tamoxifeno nas pacientes com CDIS e receptores de estrogênio positivos, pós-menopausa. O IBIS-II CDIS trial não mostrou diferença estatística entre anastrozol e tamoxifeno na recorrência global. A não inferioridade do anastrozol foi estabelecida, apesar de a superioridade não ter sido confirmada.²³ 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 anos.²⁴

Sendo assim, o tamoxifeno é recomendado para pacientes que apresentaram CDIS, foram submetidas à 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 o *NCCN guideline*.²⁵

A redução do tratamento endócrino no CDIS com receptor hormonal positivo é um tema em discussão. Um estudo publicado em 2019 mostrou que tamoxifeno 5mg por dia por três anos é eficaz em reduzir eventos neoplásicos na mama ipsilateral e contralateral quando comparado a placebo e pode ser uma nova opção terapêutica para algumas pacientes. Além disso, esse trabalho demonstrou efeitos adversos menos intensos, como ressecamento vaginal, fogachos e tromboembolismo. Entretanto, mais estudos são necessários para comprovar a eficácia comparada ao tratamento padrão.²⁶

Quadro 1. Resumo dos principais estudos de quimioprevenção

Estudo	Avaliação	Resultado
NSABP-B24	Pacientes com CDIS TAM vs. 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 à cirurgia + RT com ou sem TAM	Redução da recorrência ipsilateral e contralateral com uso de TAM.
IBIS-II CDIS trial	Pacientes pós-menopausa com CDIS, RE+ anastrozol vs. TAM	Anastrozol mostrou-se não inferior a TAM, mas não se mostrou superior. Foi melhor que TAM no subgrupo de mulheres pós-menopausa com idade inferior a 60 anos.
NSABP-B35	Pacientes pós-menopausa com CDIS, RE+ anastrozol vs. TAM	Anastrozol foi melhor que TAM no subgrupo de mulheres pós-menopausa com idade inferior a 60 anos.

TAM: tamoxifeno; RE: receptor de estrógeno.

Veja esse conteúdo na íntegra acessando a OC Academia:
<http://ocacademia.com>

