



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA

JEANE SANDRA NOGUEIRA

**Caracterização do Carcinoma Ductal *in situ* da mama em pacientes jovens e idosas:
Diferenças clínico-patológicas e imunohistoquímicas**

RECIFE

2014

JEANE SANDRA NOGUEIRA

**Caracterização do Carcinoma Ductal *in situ* da mama em pacientes jovens e idosas:
Diferenças clínico-patológicas e imunohistoquímicas**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Patologia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco para obtenção do título de Mestre em Patologia.

Linha de Pesquisa: Patologia e Epidemiologia das Doenças Neoplásicas e do Desenvolvimento.

Área de concentração: Patologia.

Orientadora: Prof.^a Dra. Maria do Carmo Carvalho de Abreu e Lima

Co-Orientadora: Prof.^a Dra. Manuela Figueiroa Lyra de Freitas

Recife

2014

Catálogo na Fonte
Bibliotecária: Elaine Freitas, CRB4-1740

N778c Nogueira, Jeane Sandra
Caracterização do Carcinoma Ductal *in situ* da mama em
pacientes jovens e idosas: Diferenças clínico-patológicas e
imunohistoquímicas / Jeane Sandra Nogueira. – 2014.
72 f.: il.

Orientadora: Maria do Carmo Carvalho de Abreu e Lima
Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco,
Centro de Ciências da Saúde (CCS). Programa de Pós-Graduação
em Patologia. Recife, 2014.

Inclui referências.

1. Carcinoma Intraductal não Infiltrante. 2. Adulto Jovem. 3.
Adolescentes. 4. Idoso. 5. Neoplasias. I. Lima, Maria do Carmo
Carvalho de Abreu e. (Orientadora). II. Título.

616.07 CDD (23.ed.) UFPE (CCS2021-200)

**DISSERTAÇÃO DEFENDIDA PARA OBTENÇÃO DO TÍTULO DE MESTRE EM
PATOLOGIA**

AUTORA: JEANE SANDRA NOGUEIRA

ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: PATOLOGIA

NOME DA DISSERTAÇÃO: "CARACTERIZAÇÃO DO CARCINOMA DUCTAL *IN SITU* DA MAMA EM PACIENTES JOVENS E IDOSAS: DIFERENÇAS CLÍNICO-PATOLÓGICAS E IMUNOHISTOQUÍMICAS"

ORIENTADORA: PROFA. DRA. MARIA DO CARMO CARVALHO DE ABREU E LIMA

CO-ORIENTADOR: PROFA. DRA. MANUELA FIGUEIROA LYRA DE FREITAS

DATA DA DEFESA: 12 DE SETEMBRO DE 2014.

BANCA EXAMINADORA:

Prof. Dr. Nicodemos Teles Pontes Filho
Diretor do Centro de Ciências da Saúde da UFPE

Prof.^a Dra. Adriana Maria da Silva Teles
Patologista do Departamento de Patologia da UFPE

Prof.^a Dra. Manuela Figueiroa Lyra de Freitas
Vice-Coordenadora do Mestrado em Patologia

Dedico este trabalho a Deus, em agradecimento por mais esta conquista;
Aos meus pais, Silvia e José Nogueira, por todo ensinamento, amor e dedicação;
Ao meu irmão, Júnior, e minha cunhada, Neilma, pelo incentivo;
Ao meu esposo, Adonias, companheiro que muito me apoiou e incentivou nos momentos de dificuldade;
A minha filha, Maria Clara, minha fonte de forças e inspiração.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por mais esta etapa vencida.

Ao Professor Mário Ribeiro de Melo Júnior e à Professora Manuela Figueirôa, pelo apoio, compreensão e incentivo, fundamentais para conclusão deste trabalho.

Ao Professor Roberto José Vieira de Mello, por viabilizar o acesso ao Banco de dados do Departamento de Patologia de Hospital de Câncer de Pernambuco.

Ao Professor Alexandre Rolim da Paz, chefe do serviço de Patologia do Hospital Napoleão Laureano em João Pessoa – PB, pela orientação e revisão dos casos.

Aos funcionários do Programa de Pós-Graduação em Patologia, que sempre nos orientaram e ajudaram com muita presteza, em especial a Margareth, pelo carinho e incentivo nos momentos de dúvidas.

Aos colegas de turma, por caminharmos juntos durante o curso com boa convivência e amizade.

RESUMO

Este estudo retrospectivo visa avaliar as características do Carcinoma ductal *in situ* da mama em pacientes jovens e idosas, identificando as potenciais diferenças em sua forma de apresentação clínica, radiológica, histopatológica e imunoistoquímica. Foram estudadas 118 pacientes com idade menor ou igual a 40 anos e maior ou igual a 65 anos, num período de dez anos (2003 a 2012), tratadas em Serviços Oncológicos de Referência (Hospital de Câncer de Pernambuco e Hospital Napoleão Laureano em João Pessoa). As informações referentes à apresentação clinicorradiológica, estudo histopatológico e imunoistoquímico foram catalogadas em formulário específico, computadas e analisadas através de estatística descritiva utilizando-se os testes do Qui-quadrado, Teste exato de Fisher e Mann-Whitney. Ao final do estudo, concluímos que pacientes jovens apresentam diferenças em relação às idosas, principalmente quanto à apresentação clinicorradiológica, grau nuclear, percentual de recidivas e tipo de tratamento instituído. Portanto, a idade parece constituir um fator de risco importante, havendo necessidade de tratamento diferenciado quando analisada em conjunto com outras características que colaboram para aparecimento de recidiva local e/ou evolução para doença invasiva.

Palavras-chave: Carcinoma ductal *in situ*; Jovens; Idosas; Câncer.

ABSTRACT

This retrospective study was to evaluate the characteristics of ductal carcinoma *in situ* of the breast in young and elderly patients identifying potential differences in their clinical presentation, radiological, histopathological and immunohistochemical. We studied a total of 118 patients aged less than or equal to 40 years and greater than or equal to 65 years in a period of ten years (2003-2012) treated in Reference of Cancer Services (Cancer Hospital of Pernambuco and Napoleon Laureano Hospital in João Pessoa). The information on clinical and radiological presentation, histopathology and immunohistochemistry were cataloged in a specific form, computed and analyzed by descriptive statistics using the Chi-square, Fisher exact test and Mann-Whitney. At the end of the study, young patients differ with regard to elderly especially regarding the clinical and radiological presentation, nuclear grade, rate of recurrence and type of treatment given. Therefore, age appears to be an important risk factor, requiring different treatment when analyzed together with other features that contribute to the emergence of local recurrence and / or progression to invasive disease.

Keywords: Ductal carcinoma *in situ*; Young people; Elderly; Cancer.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1 – Índice Prognóstico de Van Nuys	28
---	----

ARTIGO – CARACTERIZAÇÃO DO CARCINOMA DUCTAL *IN SITU* DA MAMA EM PACIENTES JOVENS E IDOSAS: DIFERENÇAS CLINICOPATOLÓGICAS E IMUNOISTOQUÍMICAS.

Quadro 1 – Características clínicas de pacientes com CDIS em estudo retrospectivo	44
Figura 1 – Abordagem Diagnóstica	47

LISTA DE TABELAS

ARTIGO – CARACTERIZAÇÃO DO CARCINOMA DUCTAL *IN SITU* DA MAMA EM PACIENTES JOVENS E IDOSAS: DIFERENÇAS CLINICOPATOLÓGICAS E IMUNOISTOQUÍMICAS.

Tabela 1 –	Métodos de detecção	45
Tabela 2 –	Principais achados nas pacientes portadoras de CDIS	46
Tabela 3 –	Tamanho médio das lesões	48
Tabela 4 –	Padrão arquitetural	48
Tabela 5 –	Principais associações de subtipos do CDIS	49
Tabela 6 –	Número de subtipos em um mesmo paciente	49
Tabela 7 –	Características histológicas	50
Tabela 8 –	Perfil imunoistoquímico	50
Tabela 9 –	Terapia adjuvante	51
Tabela 10 –	Avaliação de Recidivas com uso de Tamoxifen	52
Tabela 11 –	Avaliação de Recidivas com uso de RXT	52
Tabela 12 –	Regressão logística	53
Tabela 13 –	Avaliação de Recidivas	53

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

A. C. – Antes de Cristo

ASCO – American Society Clinical Oncology

BRCA – Breast Cancer

CAP – Colégio Americano de Patologia

CDI – Carcinoma Ductal Infiltrante

CDIS – Carcinoma Ductal *In Situ*

CEP – Comitê de Ética em Pesquisa

CLIS – Carcinoma Lobular In Situ

CK – Citoqueratina

DIN – Neoplasia Intraepitelial Ductal

DNA – Ácido Desoxirribonucleico

EGFR – Fator de crescimento epidérmico

EORTC – European Organisation for Research and Treatment of Cancer

ESA – Antígeno Epitelial Específico

FEI – Faixa Etária Intermediária

HCP – Hospital de Câncer de Pernambuco

HDA – Hiperplasia Ductal Atípica

HDT – Hiperplasia Ductal Típica

HER 2 - Human Epidermal growth factor Receptor 2

HF – História Familiar

HNL – Hospital Napoleão Laureano

IBIS - International Breast cancer Intervention Study

ILD – Intervalo Livre de Doença

INCA – Instituto Nacional do Câncer

IPVN – Índice Prognóstico de Van Nuys

Ki 67 – Antígeno marcador de Proliferação Celular

M D Anderson – "University of Texas MD Anderson Câncer Center" = Instituição Acadêmica e Centro de Tratamento e Pesquisa em Câncer, Texas, EUA

MUC – Mucina

MS – Ministério da Saúde

NSABP - National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project

OMS – Organização Mundial da Saúde

PAAF – Punção Aspirativa com Agulha Fina
P 53 – Gen Supressor Tumoral
RE – Receptor de Estrogênio
RNM – Ressonância Nuclear Magnética
ROLL – Localização de Lesão Oculta Radioguiada
RP – Receptor de Progesterona
RR – Risco Relativo
RxT - Radioterapia
STAR – Study of Tamoxifen and Raloxifene
TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TRH – Terapia de Reposição Hormonal
UDLT – Unidade Ducto-Lobular Terminal
USG - Ultrassonografia
WHI – Womens Health Initiative

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	13
2	REVISÃO DA LITERATURA.....	16
2.1	EVOLUÇÃO HISTÓRICA E EPIDEMIOLOGIA DO CÂNCER DE MAMA.....	16
2.2	EMBRIOLOGIA, ANATOMIA E HISTOLOGIA DA MAMA NORMAL.....	18
2.3	CARCINOGENESE MAMÁRIA E PROGRESSÃO PARA DOENÇA INVASIVA	19
2.4	FATORES DE RISCO.....	21
2.5	CARCINOMA DUCTAL <i>IN SITU</i> (CDIS)	25
3	MATERIAIS E MÉTODOS	35
3.1	LOCAIS DO ESTUDO	35
3.2	POPULAÇÃO	35
3.3	SELEÇÃO DA AMOSTRA.....	35
3.4	DESENHO E TIPO DE ESTUDO	36
3.5	MÉTODO.....	36
4	RESULTADOS	38
4.1	ARTIGO ORIGINAL – CARACTERIZAÇÃO DO CARCINOMA DUCTAL <i>IN SITU</i> DA MAMA EM PACIENTES JOVENS E IDOSAS: DIFERENÇAS CLÍNICO- PATOLÓGICAS E IMUNOISTOQUÍMICAS	38
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	58
	REFERÊNCIAS.....	59
	ANEXO A – FICHA PADRÃO PARA COLETA DE DADOS.....	64
	ANEXO B – FOLHA DE ROSTO PARA PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS	66
	ANEXO C – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP.....	67
	ANEXO D – TERMO DE CONFIDENCIALIDADE.....	70
	ANEXO E – CARTA DE ANUÊNCIA	71
	ANEXO F – PARECER DA COMISSÃO DE ÉTICA MÉDICA DO HNL.....	72

1 INTRODUÇÃO

O câncer de mama é uma doença heterogênea tanto nas suas formas de apresentação clínica quanto na biologia tumoral, constituindo um desafio para a Medicina que busca a redução na sua incidência e taxas de mortalidade. Com o aumento crescente do número de casos, é considerado hoje um verdadeiro problema de saúde pública. As estimativas mundiais apontam o câncer de mama como o tipo de neoplasia maligna mais incidente na população feminina. No Brasil, dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA) apontam para o ano de 2014 mais de cinquenta e sete mil casos novos de câncer de mama (BRASIL, 2013). Até o momento, os métodos utilizados para a prevenção primária, ou seja, para impedir o aparecimento da doença, não têm conseguido promover uma redução significativa na sua incidência, sendo a prevenção secundária através do diagnóstico precoce uma das maiores armas contra o câncer de mama, quando as chances de cura são bastante elevadas, possibilitando a realização de cirurgias conservadoras.

O retardo no diagnóstico é responsável pela elevada morbidade e mortalidade, associado a fatores individuais do organismo hospedeiro. A agressividade tumoral e a capacidade de resposta do organismo afetado podem ser avaliadas através da análise dos fatores prognósticos e preditivos, cujos parâmetros investigados ajudam a antever a história natural da doença e na previsão da resposta terapêutica a determinadas drogas (BARROS; BUZAID, 2007).

Um dos principais fatores prognósticos avaliados é a idade da paciente por ocasião do diagnóstico. Estudos mostram que, mesmo quando são pareados outros fatores, pacientes jovens, principalmente quando abaixo dos 35 anos, apresentam pior prognóstico quando comparadas com pacientes idosas (BARROS; BUZAID; NIMIR, 2007). Estão envolvidos nessa tendência a um pior prognóstico em pacientes jovens: presença de mutações genéticas associadas a lesões de alto grau; o baixo índice de suspeição clínica da doença; a dificuldade durante o exame das mamas que, pela idade, pode mascarar a palpação e ocultar eventuais nódulos; e a não realização do rastreamento mamográfico nesse grupo de pacientes, o que retarda o diagnóstico e, por conseguinte, piora o prognóstico, sendo relativamente frequente a presença de doença mais avançada no momento do diagnóstico, bem como fatores relacionados à própria biologia tumoral. Com relação às pacientes idosas, existem controvérsias tanto em relação ao rastreamento mamográfico quanto ao tratamento, havendo uma tendência ao subtratamento nessas pacientes, o que pode ter influência negativa nas taxas de sobrevida (BORGES *et al.*, 2011).

A conscientização das pacientes e implantação de programas visando melhorar o rastreamento mamográfico do câncer de mama, bem como a melhor qualidade técnica dos exames de imagem da mama, têm colaborado para um aumento do número de doenças da mama diagnosticadas precocemente, ocasionando uma elevação significativa do número de casos diagnosticados de Carcinomas Ductais *In Situ* (CDIS). As taxas de detecção historicamente eram baixas, porém vêm sofrendo um acréscimo considerável nos últimos anos e hoje correspondem de 20% a 30% de todos os casos de câncer de mama detectados nos Estados Unidos (ALVARADO, 2012). Este aumento tem permitido um maior conhecimento sobre seu comportamento biológico e suas diversas formas arquiteturais, facilitando o estudo de diferentes abordagens terapêuticas.

As lesões *in situ* da mama podem se apresentar como Carcinoma Ductal *In Situ* (CDIS) ou Carcinoma Lobular *In Situ* (CLIS). Estes constituem entidades distintas, tanto na apresentação clínica quanto no seu potencial biológico. O CLIS clássico é frequentemente um achado microscópico incidental em biópsias mamárias realizadas por outras razões. Geralmente é multicêntrico e em sua grande maioria não há representação clínica e/ou radiológica. É considerado um marcador de risco e descrito por alguns autores como um precursor não obrigatório do carcinoma de mama, sendo o risco de desenvolver uma neoplasia posterior praticamente idêntico nas duas mamas. Recentemente foi reconhecido o subtipo pleomórfico do CLIS, que apresenta comportamento diferenciado mimetizando o CDIS de alto grau. A coexistência frequente de CLIS clássico e pleomórfico sugere provável via genética comum entre eles, porém com aspectos biológicos e implicações diferentes (HADDAD, 2012). A real incidência do CLIS é desconhecida, devido à falta de sinais clínicos e/ou radiológicos, porém uma vez diagnosticado, a paciente deve ter um acompanhamento clínico cauteloso (MORROW; HARRIS, 2010).

O Carcinoma Ductal *In Situ* (CDIS) é definido como um crescimento neoplásico limitado ao ducto, no qual as células epiteliais malignas proliferam-se, e à microscopia óptica não revela sinais de ruptura da membrana basal e invasão do estroma (CHAGAS *et al.*, 2011). Não se trata de entidade biologicamente homogênea, mas um espectro de lesões com diferenças clínicas, histopatológicas e biomoleculares, que determinam sua evolução e que devem orientar a terapêutica (OLIVEIRA, 2011).

O modelo clássico de evolução para carcinoma invasivo a partir da Hiperplasia Ductal Atípica (HDA), passando pelo CDIS e evoluindo para carcinoma invasivo em condições favoráveis, é uma teoria aceita (CHAGAS, 2011). No entanto, o grupo dos CDIS é muito

heterogêneo, não só do ponto de vista morfológico como também molecular e evolutivo. Estudos genéticos sugerem vias distintas de carcinogênese para lesões de alto e baixo graus.

Existem poucos trabalhos publicados que avaliam o comportamento clínico, biológico e anatomopatológico do CDIS e suas diferenças nas pacientes jovens (abaixo dos 40 anos) e idosas (acima de 65 anos).

Estudos que comparem as características acima, bem como o tratamento instituído e as respostas terapêuticas, podem ajudar a entender melhor a evolução da doença intraductal em mulheres jovens e idosas, contribuindo para a instituição de tratamentos individualizados mais eficazes e menos mutilantes.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 EVOLUÇÃO HISTÓRICA E EPIDEMIOLOGIA DO CÂNCER DE MAMA

A mais antiga referência sobre o câncer de mama na história vem do Egito antigo, datada de 2.500 anos A.C., e está registrada nos papiros recuperados por Edwin Smith, tida como um dos mais antigos e importantes registros a respeito de doenças da mama, onde se encontram catalogados oito casos de tumores ou ulcerações mamárias que teriam sido tratadas por cauterizações com calor - ferro em brasa (LUCAS; DIAS, 2011).

O mais antigo Tratado das Doenças da Mama foi publicado em 1856, pelo cirurgião francês Velpeau (LUCAS; DIAS, 2007). No decorrer desses séculos, as doenças da mama vêm sendo estudadas, especialmente o câncer de mama, que tem apresentado uma incidência crescente, principalmente nos países desenvolvidos e em desenvolvimento.

A descrição de carcinoma *in situ* foi proposta por Broders (1932), que definiu o carcinoma *in situ* como: “Condição na qual as células malignas e suas descendentes encontram-se no local ocupado pelas suas ancestrais antes que estas sofressem transformação maligna. E não migraram além da membrana basal”. Ou seja, o Carcinoma Ductal *In Situ* (CDIS) é uma lesão na qual as células tumorais não invadem a membrana basal, estando confinadas ao ducto mamário, portanto sem invadir o estroma (OLIVEIRA, 2011).

A epidemiologia do CDIS é entrelaçada com a do carcinoma invasivo de mama, com surgimento de novos casos a cada ano em todo o mundo. Essa incidência crescente coloca o câncer de mama como o segundo tipo de neoplasia mais frequente no mundo e o primeiro entre as mulheres, provavelmente devido às mudanças nos hábitos de vida e às sociodemográficas, além de maior acessibilidade aos serviços de saúde (BARRETO *et al.*, 2006).

No Brasil, o problema é semelhante ao de outros países, com taxas ascendentes. Segundo dados do Ministério da Saúde, as estimativas de incidência do câncer de mama aumentam a cada ano. Estima-se para o ano de 2014 cerca de 57.120 casos novos de câncer da mama, sendo superado apenas pelo câncer de pele não melanoma (BRASIL, 2013). Desses, 85-95% correspondem à doença esporádica, enquanto 5-15% seguem um padrão hereditário. Neste último caso geralmente aparecem mais precocemente na pré-menopausa, e na maioria das vezes são tumores mais agressivos, como mostra a avaliação dos fatores prognósticos e preditivos (HARRIS *et al.*, 2002).

O câncer de mama é a neoplasia maligna responsável pelo maior número de óbitos em mulheres brasileiras, representando cerca de 20% do total de casos de neoplasias e 15% das mortes. A maioria dos casos de câncer de mama é identificada entre 45 e 60 anos, com prevalência nas classes sociais mais elevadas e entre as mulheres que vivem nas grandes cidades (MENKE, 2006).

No Brasil, infelizmente, um grande número de casos diagnosticados encontra-se em estádios avançados (45,3%), diferindo de outros países como os Estados Unidos, onde 61% dos casos diagnosticados encontram-se em estádios iniciais (THULER, 2011). Para que haja mudança nestes dados estatísticos, com um número maior de casos iniciais diagnosticados, precisa haver mais investimento na prevenção secundária, ou seja, no diagnóstico precoce.

A prevenção do câncer de mama pode ser primária, secundária ou terciária. São definidas como Prevenção Primária as ações de promoção à saúde e identificação de grupos de risco que poderão ser submetidos a abordagens específicas através de uso de drogas e/ou cirurgias redutoras de risco; Prevenção Secundária, que visa ao diagnóstico precoce, com consequente diminuição da morbidade e mortalidade; e Prevenção Terciária, cujo objetivo é diminuir as sequelas e as limitações decorrentes da doença e de seu tratamento (THULER; FREITAS JUNIOR *et al.*, 2011).

A instituição de campanhas educativas e disponibilização de exames mamográficos para a população tem buscado contribuir para a redução do número de casos avançados diagnosticados, no entanto grande parte das mulheres brasileiras ainda não tem acesso a mamografias de boa qualidade.

Com a implantação de programas de rastreamento mamográfico nos países desenvolvidos, houve um aumento significativo na incidência do carcinoma ductal *in situ*. No Brasil, mesmo sem um programa de rastreamento bem estabelecido, observamos a mesma tendência (GOBBI *et al.*, 2006). A incidência do CDIS aumentou de 1,87/100.000 de 1973-1975 para 32,5/100.000 em 2005, com um maior aumento sendo observado nas pacientes após os 50 anos de idade (VIRNIG *et al.*, 2010).

Assim como no Carcinoma Ductal Infiltrante (CDI), a incidência do CDIS está intimamente relacionada à idade. O CDIS é raro antes dos 35 – 40 anos; a partir daí a incidência aumenta progressivamente com um pico maior entre os 65 – 70 anos; e em seguida, diminui lentamente até 79 anos, regredindo depois disso. Entre as idades de 40 – 65 anos, o CDIS corresponde a 21% - 22,8% de todos os cânceres. Antes dos 40 anos e após os 64 anos, corresponde a 9% (VIRNIG *et al.*, 2010). Segundo os estudos de Fentiman (1998), a idade média foi 52 anos, verificando também um aumento da incidência após os 50 anos.

A ocorrência do CDIS em idade mais jovem que o CDI dá sustentação à teoria da progressão do CDIS como sendo uma etapa na evolução para carcinoma invasor (GOBBI *et al.*, 2006).

O incremento na incidência do CDIS não tem sido uniforme em todos os subtipos histológicos. O tipo “comedo”, considerado mais agressivo, tem apresentado um crescimento menos acentuado, enquanto os subtipos considerados de baixo grau (não “comedo”) têm sido responsáveis pela maior parte do aumento ocorrido recentemente (VIRNIG *et al.*, 2010).

Acredita-se que o diagnóstico e tratamento adequados do câncer de mama em sua etapa inicial, não invasiva, levarão a uma redução dos casos de câncer invasivo com aumento da sobrevida livre de doença (SLD) e sobrevida global (SG), daí a grande importância do rastreamento mamográfico e diagnóstico precoce (BASÉGIO, 2008).

2.2 EMBRIOLOGIA, ANATOMIA E HISTOLOGIA DA MAMA NORMAL

A mama é uma glândula sudorípara modificada, cuja origem embrionária é ectodérmica (sistema ductal) e mesodérmica (tecido conjuntivo e adiposo). Tem seu início a partir da 5ª semana de vida intrauterina com a formação da crista láctea, passando por vários estágios até o nascimento, quando a glândula se apresenta estruturalmente desenvolvida, porém inativa. Por ocasião da puberdade, secundário aos estímulos hormonais, ocorre um estímulo dos ductos e lóbulos, porém o desenvolvimento pleno com a presença de lóbulos tipo IV só acontece por ocasião de gravidez a termo, no terceiro trimestre da gestação (RIBAS; MELO, 2006; CHAGAS *et al.*, 2011).

É composta por tecido epitelial ou glandular que constitui o parênquima e pelo estroma – tecido de sustentação onde estão incluídos tecido adiposo, vasos e nervos. O componente epitelial consiste de 15 a 20 lobos de tecido glandular túbulo-alveolar, os quais convergem para o mamilo em um arranjo radial. Os ductos que drenam cada lobo medem em torno de 2 mm de diâmetro e apresentam dilatações subareolares chamadas seios lactíferos com 5 – 8 mm de diâmetro. Cada lobo é formado por um número variável de lóbulos (20 – 40). Os lóbulos mamários são compostos pelas unidades ductolobulares terminais (UDLT) e por dezenas de ácinos (alvéolos), e são consideradas a menor unidade estrutural da glândula mamária. Na mama imatura, os ductos e alvéolos são formados por um epitélio de duas camadas, uma cuboide basal e uma superficial plana. Com o aumento dos níveis hormonais na puberdade, ocorre a proliferação deste epitélio e são observados três tipos de células

alveolares: células superficiais (luminais), células basais (células-chefe) e células mioepiteliais (RIBAS; MELO, 2006).

Do ponto de vista anatômico, são órgãos pares localizados entre a segunda ou terceira e sexta ou sétima costelas, tendo como limite medial a borda esternal e como limite lateral a linha axilar anterior. Apresentam um prolongamento para a região axilar chamado cauda de *Spencer*. Encontram-se envoltas por uma fáscia superficial formada por um folheto anterior e um posterior que fica adjacente à fáscia do músculo peitoral maior e serrátil anterior, separados apenas por um espaço de tecido conjuntivo frouxo, chamado espaço retromamário de *Chassaignac*. Entre as fáscias anterior e posterior existem trabéculas conjuntivas, que são os ligamentos suspensórios de Cooper, sendo também conectadas por extensões fibrosas à fáscia peitoral e à derme.

2.3 CARCINOGENESE MAMÁRIA E PROGRESSÃO PARA CARCINOMA INVASIVO

Os tumores de mama são secundários a uma instabilidade genômica, originada por danos em genes responsáveis por complexos mecanismos celulares que preservam a integridade genômica durante as diferentes fases do ciclo celular (BUDEL; CAVALCANTI, 2011).

Recentemente, com os avanços da biologia molecular e mais claros os conceitos de células-tronco, surgiu uma nova teoria como a mais provável origem dos cânceres mamários – Teoria das células-tronco cancerígenas. Segundo essa teoria, os tumores teriam, em sua maioria, células diferenciadas que não possuem ou têm habilidade limitada de proliferação e, na sua menor parte, possuiriam as células-tronco potencialmente cancerígenas com capacidade de se desenvolver de duas maneiras: a primeira através de mutações decorrentes nas células-tronco normais e a segunda através de mutações no controle da expansão do nicho - microambiente específico que regula e controla o equilíbrio e a homeostase das células-tronco mantendo-as em estado quiescente (BUDEL; CAVALCANTI, 2011).

Uma vez desenvolvido o tumor, o principal fator determinante do seu ritmo de crescimento é o percentual de células em divisão através do ciclo celular. Este ciclo é dividido em quatro estágios: G₁, S, G₂ e mitose. As células fora do ciclo celular estão em G₀ e aí podem permanecer por curtos ou longos períodos. O tempo de duplicação do câncer de mama é o resultado da interação entre duração do ciclo celular, fração de proliferação e fração de perda celular pós-mitótica. Sofre influência de potencialidades genéticas, necrose, apoptose, resposta imune local e sistêmica, fenômenos estes mediados por ação hormonal,

principalmente estrogênica (BARROS; BUZAID, 2007). Segundo Fournier *et al.* (1980), após estudar casos de câncer submetidos à mamografia com grande intervalo de tempo entre o diagnóstico e o tratamento final, o tempo médio de duplicação tumoral seria de 212 dias. Entretanto, a taxa de crescimento não é constante, sendo maior no início, e posteriormente apresenta um crescimento mais lento (BARROS; BUZAID, 2007).

Por várias décadas o CDIS tem sido aceito como precursor não obrigatório do CDI. Em 1973, Wellings e Jansen propuseram o CDIS como lesão precursora do câncer de mama baseado em evidência histológica de continuidade gradual observada nos tecidos normais e anormais da mama. Esta teoria é embasada por múltiplos trabalhos cujos objetivos são caracterizar CDIS e CDI em nível molecular, revelando sua similaridade genética e provável origem comum. A presença de CDIS adjacente ao tumor invasivo leva a pensar em ser esta lesão precursora (COWELL *et al.*, 2013).

Estudos com pacientes portadoras de CDIS com biópsia e acompanhadas apenas, revelaram que 20 – 50% desta população mais tarde desenvolveriam CDI no mesmo quadrante (PAGE *et al.*, 1995; SANDERS *et al.*, 2005)

A coexistência de CDIS e CDI em um mesmo tumor apresentando subtipos moleculares semelhantes baseados na presença de receptores hormonais (RE e RP), HER 2, EGFR e expressão de citoqueratinas, também sugere a presença de um mesmo processo evolutivo do CDIS ao CDI. Além disso, o grau nuclear geralmente é concordante entre CDIS e CDI com morfologia nuclear e ploidia de DNA comparáveis (COWELL *et al.*, 2013).

As teorias de progressão para doença invasiva caem em duas categorias: 1) Consideram invasão como alteração de comportamento que decorre de aberrações genéticas nas células neoplásicas; 2) Sugerem ser independente de mudanças genéticas adicionais dentro da lesão; neste caso o "microambiente" ou estroma tumoral impulsiona ativamente a progressão. Estudos de expressão gênica revelaram alterações celulares em fibroblastos, células mioepiteliais e leucócitos. Não há alterações clonais nessas células nesse processo. Existiria, portanto, um "ambiente supressor" cuja perda desencadearia a progressão para tumor invasivo. Além da barreira física, as células mioepiteliais secretam vários componentes presentes na matriz extracelular e inibidores de proteases, como a Maspina, proposta para inibir a capacidade invasiva de um modo parácrino (COWELL *et al.*, 2013).

Alterações epigenéticas herdadas que não envolvem alterações na sequência de DNA dentro das células neoplásicas podem estar envolvidas. A metilação do DNA, que geralmente aumenta quando passa do epitélio normal para o CDIS, é semelhante em CDIS e CDI, sugerindo ser este fenômeno o primeiro evento da carcinogênese mamária e não constituindo

fator para transição do CDIS para CDI. Eventos alternativos podem ser ainda mais importantes que a metilação, como alterações na cromatina (COWELL *et al.*, 2013).

A progressão resultante de alterações genéticas poderá ser resultante de uma heterogeneidade genética intralesional e seleção clonal (COWELL *et al.*, 2013).

Apesar dos esforços para desvendar os fundamentos biológicos do fenômeno de progressão e desenvolver biomarcadores preditivos, infelizmente ainda não dispomos de nenhum teste clínico que antevêja quais pacientes são propensas a desenvolver doença invasiva depois do diagnóstico de CDIS.

O tema ainda é bastante controverso e existem resultados conflitantes. Alguns estudos genéticos com avaliações de perda da heterozigose em vários *loci* cromossômicos e de hibridização genômica comparativa, aplicadas aos carcinomas e lesões proliferativas consideradas precursoras, mostraram padrões distintos de lesões, indicando a possibilidade de vias distintas de carcinogênese. As lesões precursoras de baixo grau apresentam perdas cromossômicas em 16q e as de alto grau apresentam ganhos em 18q, 17q e 20q, sendo as alterações em 16q raramente vistas neste grupo de alto grau (CARELLI FILHO; CARVALHO, 2011).

2.4 FATORES DE RISCO

A etiologia do câncer de mama permanece desconhecida, porém vários fatores de risco têm sido citados, como idade, história familiar de câncer de mama, fatores hormonais, doença proliferativa prévia, irradiação da região mamária em idade jovem, história pessoal de câncer de mama e hábitos de vida que podem influenciar no risco de aparecimento da doença (CHAGAS *et al.*, 2011).

Vários estudos mostram não haver diferenças nos fatores de risco entre o CDIS e CDI, sugerindo uma etiologia comum (MORROW; HARRIS, 2010), apesar de algumas vezes haver características mais fortemente associadas ao CDI que ao CDIS (KERLIKOWSKE, 2010).

Os fatores de risco podem ser classificados de acordo com o risco relativo (RR) ou *odds ratio*. Os fatores que conferem um RR maior que quatro são considerados como de alto risco para câncer de mama; os classificados entre dois e quatro são de risco moderado e aqueles com risco menor que dois são considerados como de baixo risco (CHAGAS *et al.*, 2011).

São considerados como de baixo risco: menarca precoce, menopausa tardia, nuliparidade, primeira gravidez a termo após 35 anos de idade, reposição hormonal, obesidade, consumo de álcool e lesão proliferativa sem atipias. Risco Relativo moderado: um parente de primeiro grau com câncer de mama, exposição à radiação ionizante em região torácica em idade jovem, história pessoal de câncer de mama, mamas densas. Alto Risco: dois parentes de primeiro grau com câncer de mama, mutação genética, CLIS, CDIS, Hiperplasia Atípica (CHAGAS *et al.*, 2011).

A idade é o principal fator de risco isolado para o câncer de mama, com incidência crescente diretamente proporcional. O risco de diagnosticar-se um CDIS aumenta de 0,6 por 1.000 exames de rastreamento dos 40-49 anos para 1,3 por 1.000 exames em pacientes dos 70-84 anos (KERLIKOWSKIE, 2010). Com o aumento da expectativa de vida da mulher associado ao envelhecimento populacional, esse tema merece destaque e atenção por parte dos serviços de saúde (BORGES *et al.*, 2011). Apesar da incidência crescente com a idade, tem-se observado um número cada vez maior de mulheres jovens com câncer de mama, principalmente aquelas com história familiar positiva de neoplasia de mama ou de ovário na pré-menopausa associada a outros fatores de risco (BARRETO *et al.*, 2006). O CDIS é raro em mulheres abaixo dos 30 anos, aumenta a partir dos 40 anos e mantém-se estável após os 60 anos (SACHINI *et al.*, 2012).

Em estudo realizado no MD Anderson, foram analisadas 2.037 pacientes no período de 1996 a 2009 portadoras de CDIS puro e separadas em grupos: menores que 40 anos, entre 40 e 70 anos e maiores que 70 anos. A presença de história familiar de câncer de mama e/ou de ovário estava presente em 64,4% das pacientes com menos de 40 anos. As pacientes mais jovens mostraram-se mais propensas a ter doença multicêntrica e multifocal e tendem a desenvolver mais recidiva locorregional que as idosas. Multicentricidade foi verificada em 29,3% das pacientes abaixo de 40 anos e em apenas 13,3% das pacientes com mais de 70 anos. As recidivas locorregionais também foram mais frequentes nas pacientes jovens que nas idosas (10,1% e 3,2% respectivamente). Destas, 62,8% ocorreram como CDIS e 37,2% como carcinoma invasivo, sendo a diferença mais significativa entre as pacientes submetidas a setorectomia que não foram tratadas com radioterapia adjuvante. Neste estudo não foi evidenciado maior tamanho do tumor em pacientes mais jovens, como mostraram estudos anteriores. (ALVARADO *et al.*, 2012).

Segundo Anders *et al.* (2008), o câncer de mama diagnosticado na paciente jovem caracteriza-se por uma sensibilidade hormonal diminuída (baixa incidência de tumores receptores hormonais positivos), e mais alta expressão do HER-2. Além disso, esses autores

compararam o intervalo livre de doença entre pacientes com idade inferior a 45 anos com o de pacientes acima de 65 anos, e encontraram uma tendência a um menor intervalo livre de doença (ILD) e menor sobrevida entre aquelas mais jovens, sendo os piores resultados obtidos naquelas com idade inferior a 40 anos.

A predisposição genética para o câncer de mama é um importante fator de risco (RR= 2,6 vezes), em mulheres com parentes de primeiro grau com câncer de mama (mãe, irmã ou filha). Este risco é especialmente aumentado nos casos de câncer na pré-menopausa (RR=3,0) ou nos casos de câncer bilateral (RR=9,0). Apesar da importância da história familiar, aproximadamente 80% das mulheres portadoras de câncer de mama não apresentam história familiar, tratando-se de casos esporádicos, e somente 5% a 20% dos casos podem ser atribuídos a mutações genéticas herdadas, os quais, neste caso, se apresentam geralmente antes dos 50 anos de idade (CHAGAS *et al.*, 2011). A presença de histórico familiar em parente de primeiro grau com câncer de mama e CDIS apresenta uma associação positiva (odds ratio 1,97, IC 95%= 1,10 – 3,52) (VIRNIG, 2010), sendo mais pronunciada nas jovens do que nas idosas (ALVARADO, 2012), porém não observamos nesses estudos diferenças estatisticamente relevantes.

Apenas 5% a 20% das mulheres desenvolvem câncer de mama hereditário, sendo estes, na maioria das vezes, secundários às mutações nos genes supressores tumorais BRCA 1 e BRCA 2, considerados de alta penetrância de predisposição ao câncer de mama (CROCAMO, 2011). Também o CDIS tem sido relacionado à mutação genética do BRCA 1 e 2 (VIRNIG *et al.*, 2010). Os tumores de mama secundários às alterações genéticas com mutação do BRCA 1 apresentam-se frequentemente em mulheres jovens, com características de mau prognóstico, como aneuploidia e elevado grau histológico, e são na sua maioria triplo-negativos com fenótipo tipo basal (CROCAMO, 2011).

Fatores endócrinos endógenos, como idade da menarca, início precoce dos ciclos ovulatórios, menopausa tardia com aumento da duração da menacme, paridade e idade da primeira gestação a termo, devem ser investigados na avaliação de risco para câncer de mama (CHAGAS *et al.*, 2011). Vários estudos mostram que a primeira gestação tardia, bem como a nuliparidade aumentam o risco de desenvolvimento do CDIS, enquanto que um maior número de gestações a termo está associado a um risco menor, sendo mais importante a idade da primeira gestação a termo que o número de gestações (VIRNIG *et al.*, 2010).

Com relação aos fatores endócrinos exógenos, apesar das muitas controvérsias, não foram encontradas, em vários estudos, evidências de aumento do risco de CDIS em usuárias ou ex-usuárias de contraceptivos orais (VIRNIG *et al.*, 2010). A associação entre Terapia de

Reposição Hormonal (TRH) e câncer de mama vem sendo extensamente estudada. Um grande estudo de Coorte do Reino Unido encontrou um aumento de 56% do risco de desenvolver CDIS em usuárias de TRH, quando comparadas às não usuárias (REEVES *et al.*, 2006). Outros estudos mostram que o aumento do risco varia de acordo com o tempo de uso. As usuárias de TRH por mais de 5 anos têm um RR de desenvolver CDIS de 1,41, enquanto que aquelas com menos de cinco anos de uso apresentam RR de 0,78 (KERLIKOWSKE *et al.*, 2003). Os dados, entretanto, são conflitantes. Não há referência na literatura de nenhum estudo de base populacional encontrando associação entre uso de TRH e incidência de CDIS. Vários estudos têm evidenciado a relação da TRH com aumento do risco do câncer invasivo de mama, principalmente quando utilizada por mais de 5 anos, dentre eles o maior estudo clínico realizado, o *Women's Health Initiative* (WHI). No entanto, este estudo não encontrou aumento do risco de CDIS associado à TRH (VIRNIG *et al.*, 2010).

Postula-se que fatores endócrinos sejam endógenos e/ou exógenos carecem de um dano prévio ao genoma para que possam funcionar como fatores iniciadores na formação de um câncer de mama, podendo atuar mais provavelmente como fatores promotores (GIORDANO *et al.*, 2011).

A densidade do parênquima mamário observada em exames mamográficos, até bem pouco tempo, parecia ser apenas uma condição temporal em resposta aos estímulos hormonais. Hoje se sabe que as mamas sofrem influências bioquímicas locais, moduladas por fatores de crescimento, bem como em consequência do determinismo genético. Atualmente tem sido sugerido que o padrão de densidade mamária à mamografia seja utilizado como marcador de risco para câncer de mama, além de ser incluído como modelo de predição de risco para ações preventivas e planejamento de estratégias para o rastreamento do câncer de mama (PEREIRA, 2011). Há inúmeras evidências de que o retardo na involução do tecido mamário seria um fator predisponente para o câncer de mama, estando associado tanto ao aumento de risco para CDI quanto para CDIS (VIRNIG *et al.*, 2010; KERLIKOWSKE, 2010).

A associação entre câncer de mama e índice de massa corpórea vem sendo estudada. Segundo Kerlikowske *et al.* (2008), a obesidade pós-menopáusica está associada a um aumento do risco de CDIS (RR 1,46), com relação às mulheres com peso normal, sem TRH, ajustadas por raça, idade e realização de exames mamográficos. Outros estudos, no entanto, não mostram associação entre CDIS e índice de massa corpórea, sendo este achado consistente para Carcinoma Ductal Invasivo em mulheres pós-menopausa (VIRNIG *et al.*, 2010).

Novos estudos têm sido avaliados relacionando a incidência de CDIS e fatores de risco como álcool e fumo, bem como o uso de anti-inflamatórios não hormonais, atividade física e uso de beta caroteno na dieta (VIRNIG *et al.*, 2010).

2.5 CARCINOMA DUCTAL *IN SITU* (CDIS)

O carcinoma ductal *in situ* da mama é definido como uma lesão caracterizada pela presença de células tumorais confinadas aos ductos mamários, sem evidência à microscopia óptica de invasão da membrana basal, portanto sem atingir o estroma do qual se encontra separado por uma membrana basal intacta e células mioepiteliais. Por várias décadas tem sido aceito como um precursor não obrigatório do câncer de mama invasivo, podendo progredir para doença invasiva em até 40% dos casos se não tratado (COWELL *et al.*, 2013). Recebe também a denominação de carcinoma intraductal. Frequentemente demonstram heterogeneidade morfológica e arquitetural (LAMBERT *et al.*, 2012) com graus variáveis de atipias (OLIVEIRA, 2011).

Não se constitui entidade biologicamente homogênea, mas um espectro de lesões com características clínicas, histopatológicas e biomoleculares que determinam sua evolução e norteiam a terapêutica (OLIVEIRA, 2011).

Na atualidade constitui cerca de 20 – 30% dos casos de câncer de mama e 30 – 40% dos casos mamograficamente diagnosticados com um caso de CDIS a cada 1.300 exames de rastreamento realizados (SIZIOPIKOU, 2013). Sua incidência tem aumentado nos últimos anos em todas as idades, sendo mais comumente diagnosticado após os 50 anos em rastreamento mamográfico (VIRNIG *et al.*, 2010). É raro em jovens, ocorrendo em cerca de 4% dos casos de câncer de mama, no entanto esta incidência está aumentando (KERLIKOWSE, 2010). Estudos mostram que as mulheres mais jovens com CDIS têm mais probabilidade de apresentar-se clinicamente com tumor palpável, derrame papilar ou dor, bem como se tem observado maior tendência à realização de mastectomias com reconstrução imediata. Grande parte deste número de casos crescente em mulheres jovens deve-se à falta de rastreamento mamográfico nesta faixa etária (BIJKER *et al.*; TUNON-DE-LARA *et al.*, 2011). Estas tendem a apresentar-se com doença mais agressiva e com maior risco para recorrência local. Não está claro se este aumento no risco se deve à própria biologia tumoral, à presença de mutações genéticas em grande parte dessas pacientes, diferenças no tratamento instituído, *status* das margens cirúrgicas ou doença mais avançada no momento do diagnóstico. Em pacientes jovens também são observados piores perfis biológicos, como

superexpressão de HER-2, KI 67 elevado, mutações de P53 e uma maior tendência a apresentar negatividade para receptores de estrogênio (RE) e progesterona (RP). A identificação destes fatores associados ao aumento do risco de evolução para doença invasiva ou mesmo recidiva como CDIS tem sido objeto de muita investigação (RODRIGUES *et al.*, 2003). Apesar do aumento da incidência ser observado em quase todos os tipos classificados como “não comedo” e em todas as faixas etárias, o subtipo classificado como “comedo” tende a manter-se estável ou diminuir (KERLIKOWSE, 2010; LAMBERT *et al.*, 2012).

No decorrer da história do CDIS têm sido propostas diversas classificações, alteradas à medida que avança o conhecimento da doença (OLIVEIRA, 2010). Classicamente o CDIS foi dividido em dois grandes grupos: Comedocarcinoma e Carcinoma não comedo. Este último grupo se subdivide em Carcinoma cribriforme, sólido, micropapilar e papilar. Uma única lesão geralmente apresenta vários subtipos, porém um deles será predominante. Trabalhos mostram que o comedocarcinoma é o que mais evolui para carcinoma invasivo (CHAGAS; LUNA; OLIVEIRA, 2011). Os parâmetros histológicos de importância clínica em CDIS incluem subtipos arquiteturais, grau nuclear, presença ou ausência de microcalcificações e necrose, estimativa do tamanho/medida da lesão e avaliação do status das margens (SIZIOPIKOU, 2013).

A presença de necrose corresponde ao encontro de células mortas e debris com cinco ou mais núcleos cariopícnóticos no interior dos ductos, podendo ser encontrada em qualquer dos subtipos. O tipo “comedo” refere-se à presença de proliferação intraductal sólida com necrose central e é na maioria das vezes de alto grau (BASÉGIO; BASÉGIO, 2006).

Os tumores classificados como comedocarcinoma são compostos por células grandes, com atipia acentuada, alto grau nuclear, necrose central extensa, geralmente associados a microcalcificações pleomórficas, e apresentam pior prognóstico com maior probabilidade de evoluir para carcinoma invasivo (SCHUH, 2008). São frequentemente negativos para expressão de receptor para estrogênio (RE), mostram amplificação para HER 2, frequentemente aneuploides, têm mutações do P53 e apresentam elevado índice proliferativo. Além disso, angiogênese e focos de microinvasão são comuns e apresentam taxas mais elevadas de recorrência local (SIZIOPIKOU, 2013).

O CDIS não comedo está mais caracteristicamente associado a lesões de baixo grau ou grau intermediário nas quais a necrose geralmente é pequena ou ausente. São frequentemente positivos para RE e negativos para amplificação de HER 2, negativos para mutações do P53, geralmente não são aneuploides e apresentam baixo índice proliferativo (SIZIOPIKOU, 2013). Dentre estes o cribriforme é o mais comum, o qual em geral se apresenta com células

de tamanhos e formatos uniformes, com núcleo de localização central (CHAGAS; LUNA; OLIVEIRA, 2011).

O padrão sólido pode ou não estar associado a calcificações, que, quando presentes, aparecem como estruturas amorfas dentro da massa celular. Quando se apresentam com alto grau nuclear têm as mesmas implicações prognósticas do comedocarcinoma (CHAGAS; LUNA; OLIVEIRA, 2011).

Os subtipos papilar e micropapilar são caracterizados por células neoplásicas de grau nuclear baixo ou intermediário que crescem no revestimento dos ductos e se projetam para sua luz em torno de eixos conjuntivo-vasculares, formando prolongamentos intraductais. O tipo papilar é uma forma mais rara e pode apresentar-se como tumor intracístico associado ou não a microcalcificações (CHAGAS; LUNA; OLIVEIRA, 2011).

Nas pacientes de idade jovem, tem sido observado um maior número de casos de CDIS de alto grau quando comparadas com idosas (VIRNIG *et al.*, 2010).

Os critérios diagnósticos não são específicos, gerando diferença interobservador principalmente entre os casos de Hiperplasia Ductal Atípica (HDA) e CDIS de baixo grau. As dúvidas também ocorrem com relação aos subtipos histológicos, sendo o maior problema a falta de reprodutibilidade gerada principalmente pela coexistência de diferentes padrões arquiteturais em uma mesma lesão (OLIVEIRA, 2011).

O CDIS pode ser classificado de acordo com o grau nuclear, com sua arquitetura ou morfologia, grau de diferenciação ou ainda utilizando a combinação desses fatores (LAMBERT; PATAMI; MOKBEL, 2012).

Diversas classificações têm sido propostas no decorrer da história do carcinoma *in situ* da mama. Dentre elas destaca-se a proposta por Lagios *et al.* (1989), que publicaram estudos sugerindo uma relação entre os achados histológicos e o risco de recorrência local em pacientes tratadas com cirurgia conservadora da mama. Nesse estudo o CDIS é classificado de acordo com o grau nuclear e a presença de necrose em Grau 1 ou de baixo grau; Grau 2 ou intermediário; Grau 3 ou alto grau. A partir dessa publicação, várias outras classificações foram sugeridas buscando uma melhor compreensão da doença, das opções terapêuticas e do prognóstico. Merece ainda destaque o estudo de Nottinham, no qual especialistas reunidos propuseram uma classificação baseada na presença ou ausência de necrose: Comedo puro; CDIS com necrose e CDIS sem necrose (BASÉGIO; BASÉGIO, 2006).

Um grupo de patologistas europeus associados à Organização Europeia para Investigação e Tratamento do Câncer (EORTC) propuseram uma classificação baseada na

diferenciação citonuclear (Classificação de Holland), em CDIS bem diferenciado, moderadamente diferenciado ou indiferenciado (BASÉGIO; BASÉGIO, 2006).

Para Silverstein *et al.* (1995), fatores como tamanho do tumor, estado das margens e classificação patológica poderiam ser usados para quantificar, através de escores, preditores de recorrência local e assim nortear o tratamento. A partir desses estudos foi apresentado o Índice Prognóstico de Van Nuys (IPVN), que quantifica em escores os fatores prognósticos e orienta a melhor decisão terapêutica (OLIVEIRA, 2011). Mais tarde esses mesmos autores modificaram o IPVN adicionando a idade da paciente como quarto fator de avaliação de risco para recorrência local, no qual a idade jovem tem uma pontuação maior (apresenta maior risco individualmente) e pacientes idosas têm menor risco (FILASSI; NIMIR; BARROS, 2007).

Quadro 1 – Índice Prognóstico de Van Nuys (Oliveira, 2011)

PONTOS	1	2	3
Tamanho (mm)	<15	16-40	>40
Margem (mm)	>10	1-9	<1
Grau nuclear comedonecrose	1 ou 2 Sem comedonecrose	1 ou 2 Com comedonecrose	3 Com comedonecrose
Idade	>60	40 - 60	< 40

Fonte: Oliveira, 2011

- 4 a 6 pontos: Cirurgia Conservadora
- 7 a 9 pontos: Cirurgia conservadora + Rxt
- 10 a 12 pontos: Mastectomia

O grande desafio de se instituir uma classificação é obter boa reprodutibilidade e identificar o risco evolutivo das lesões proliferativas. Tavassoli *et al.* (1997) introduziram a denominação DIN (*Ductal Intraepithelial Neoplasia*), agrupando as hiperplasias e CDIS e excluindo o termo carcinoma, que seria usado apenas para lesões invasivas, e sugeriram a seguinte classificação:

- DIN 1a = HDT (Hiperplasia ductal Típica)
- DIN 1b = HDA (Hiperplasia ductal atípica)
- DIN 1c = Antigo CDIS grau I (cribiforme, micropapilar)
- DIN 2 = Antigo CDIS grau II (Cribiforme ou micropapilar com necrose ou atipia); inclui também alguns tipos especiais.
- DIN 3 = Antigo CDIS grau III (CDIS anaplásico com ou sem necrose)

Entretanto a classificação *DIN* não foi aceita pela Organização Mundial da Saúde (OMS). A Classificação mais recente da OMS (2012) orienta que seja classificado de acordo com o grau nuclear em baixo grau, intermediário e alto grau associado às informações sobre presença e tipo de necrose, padrão arquitetural, polarização celular, tamanho da lesão, localização das microcalcificações (se localizadas apenas dentro do tumor ou se são encontradas em tecido saudável ou em ambos) e *status* das margens cirúrgicas (SCHNITT *et al.*, 2012).

Os casos considerados como de baixo grau nuclear apresentam as seguintes características: células pequenas, monomórficas; padrão arquitetural micropapilar, sólido ou cribriforme; núcleos de tamanhos uniformes com cromatina regular; raras mitoses; microcalcificações tipo psamomatosas; necrose incomum. As lesões de grau intermediário caracterizam-se por células com leve a moderada variabilidade no tamanho, forma e localização; cromatina grosseira; a polarização não é bem desenvolvida como nos casos de baixo grau nuclear; mitoses podem estar presentes e focos de comedonecrose podem ser encontrados, porém não descaracterizam como de grau intermediário desde que as características nucleares sejam compatíveis com este. São classificadas como de alto grau as lesões atípicas com padrão sólido, cribriforme ou micropapilar, que apresentam núcleos pleomórficos pobremente polarizados, com contornos irregulares; mitoses frequentes bem como a presença de comedonecrose. Na mamografia, apresentam-se como microcalcificações amorfas que correspondem a debris necróticos intraluminais; são lesões geralmente maiores que 5 mm (SCHNITT *et al.*, 2012).

Pode haver heterogeneidade do grau nuclear dentro da mesma biópsia ou dentro de um espaço ductal, sendo algumas vezes encontradas células com alto grau e baixo grau. Esta característica deve ser descrita para evitar confusões sugerindo evolução da doença. Recentes estudos moleculares e genéticos evidenciaram que a progressão de baixo grau para alto grau pode ocorrer em alguns casos, porém sugerem que enquanto não forem melhor estudados devem ser consideradas doenças distintas (SCHNITT *et al.*, 2012).

As lesões de baixo grau nuclear podem permanecer indolentes e até quando progridem para carcinomas invasivos, os tumores são frequentemente de baixo grau e bem diferenciados. CDIS de baixo grau se assemelha à Hiperplasia Ductal Atípica (HDA), gerando inclusive divergências entre observadores. Este comportamento do CDIS de baixo grau leva a alguns questionamentos como a possibilidade de estar havendo *over* diagnósticos e *over* tratamentos, uma vez que muitas das pacientes com CDIS são tratadas por mastectomia, supertratando uma patologia que talvez nunca evoluiria para carcinoma invasivo. No entanto, por não haver

ainda critérios morfológicos e/ou biomarcadores capazes de identificar o real potencial biológico dessas lesões e da dificuldade de realizar estudos com conduta expectante em pacientes com diagnóstico de CDIS de baixo grau, a conduta é sempre baseada na experiência de cada serviço. Já as lesões de alto grau nuclear estão associadas a um rápido crescimento e progressão mais precoce para câncer invasivo (MASOOD, 2012).

O estudo das características moleculares do CDIS como possível fator prognóstico ou preditivo para invasão ou para o desenvolvimento de recorrências locais tem despertado muito interesse. No câncer de mama invasivo, classificações baseadas no seu perfil biológico (derivadas do perfil genético e correlacionadas com o perfil imunoistoquímico) são utilizadas para avaliar o prognóstico: Luminal A (RE+, HER2-); Luminal B (RE+, HER2+); Basal (RE-, RP-, HER2 -, EGFR e CK5+); Superexpressão do HER2 e *normal-like*. O subtipo basal representa aproximadamente 15% dos casos de CDI e está associado a lesões de alto grau com necrose, expressa p63, CK5, CK6, CK14 e CK17 (proteínas expressas em células mioepiteliais). Já os tumores luminais raramente ou apenas transitoriamente expressam citoqueratinas basais (SHEKHAR *et al.*, 2013). Os mesmos perfis foram demonstrados em CDIS, porém são necessários ainda trabalhos que comprovem se esses perfis influenciam a probabilidade de uma área de CDIS progredir para doença invasiva (LAMBERT *et al.*, 2012).

Um questionamento que necessita de resposta é se o CDIS tipo comedo poderia ser considerado um precursor do tumor subtipo basal-*like*. Em um trabalho desenvolvido na Universidade de Detroit foram analisadas as expressões das proteínas P63, CK5, HER2, RE e RP em CDIS tipo comedo e não comedo. O subtipo comedo ocorreu em aproximadamente 10% dos casos de CDIS e diferiu dos outros subtipos por ser RE-, RP-, HER2+ com alto risco para progressão e/ou recorrência local. Foi observado que a superexpressão do HER2 é diminuída ou perdida em alguns tumores que progridem para lesões invasivas basal-*like*. Nesse trabalho foi identificado um novo subgrupo no qual haveria um precursor comum entre CDIS comedo e tumor invasivo basal-*like* sugerindo que no futuro talvez as expressões de P63 e HER2 possam ser usadas como marcadores para identificar tumores com possibilidade de evoluírem para um subgrupo basal-*like* (SHEKHAR *et al.*, 2013). Em estudo no MD Anderson foi observado que a amplificação do HER2 em CDIS de alto grau sozinho foi mais pronunciada que quando associada ao carcinoma invasor, porém ainda são necessários estudos para definir o papel do HER2 nesse processo de progressão do CDIS para carcinoma invasivo (HOQUE *et al.*, 2002).

Com relação ao padrão de crescimento dentro da árvore ductal, este pode ser contínuo em alguns casos (cerca de 50%) e descontínuo em outros, constituindo os “gaps”, ou lacunas.

Estes “gaps” geralmente são pequenos (menores que 5 mm em 82% dos casos) e relacionam-se com o grau de diferenciação da lesão. Os CDIS mal diferenciados crescem de forma contínua em 90% dos casos, os CDIS bem diferenciados crescem de forma contínua em apenas 30% dos casos e os casos moderadamente diferenciados são contínuos em cerca de 45% dos casos (MORROW; HARRIS, 2010).

Outro parâmetro histológico de importante significado clínico no CDIS é o tamanho ou extensão da lesão que, por ser quase sempre uma estimativa, todos os esforços devem ser feitos no sentido de prestar o máximo de informações. Quando o CDIS está presente em uma única lâmina, o maior diâmetro de envolvimento deve ser medido; quando presente em várias lâminas, o número de lâminas envolvidas em relação ao número total de lâminas examinadas deve ser descrito, fornecendo uma estimativa do volume tumoral (SIZIOPIKOU, 2013).

Assim como no carcinoma invasivo, no CDIS a avaliação das margens é considerada um importante preditor de recorrência local. Margens livres representam a ausência de neoplasia nas margens de ressecção, porém, apesar do reconhecimento da importância desta informação, a medida em *mm* que define como “margem ideal” varia entre grupos e instituições. A medida mínima de 2 mm tem sido aceita como ideal para o CDIS. As margens, quando comprometidas, devem informar se existe comprometimento focal ou difuso (SIZIOPIKOU, 2013).

Com relação ao **diagnóstico**, não existem sinais ou sintomas clássicos do CDIS. Pode apresentar-se como tumor palpável (raro na atualidade), como derrame papilar uniductal espontâneo, hemorrágico ou tipo “água de rocha”, ou ainda como doença de *Paget* do mamilo (CARELLI FILHO; CARVALHO, 2011). Mais frequentemente corresponde a um achado em mamografia de rotina. Existem evidências consideráveis de que a detecção do CDIS é maior no rastreio inicial do que nos exames subsequentes (VIRNIG *et al.*, 2010), sendo de 80 a 85% dos casos diagnosticados através da mamografia e o restante como alterações ao exame clínico (KERLIKOWSKE, 2010).

O diagnóstico por imagem é na maioria das vezes feito pela presença de microcalcificações em mulheres assintomáticas que se submetem a exames de rotina. Estes sinais podem ocorrer isolados ou em associação, onde as microcalcificações agrupadas são os sinais mamográficos mais frequentes, presentes em torno de 80% dos casos (CHAGAS; LUNA; OLIVEIRA, 2011). As calcificações usualmente apresentam-se lineares, seguindo o trajeto ductal, ou como focos granulares moldados pelas ramificações ductais, e podem ser diagnosticadas através de biópsia de fragmento (*core biopsy*), biópsia assistida a vácuo (mamotomia) ou excisadas através de marcação pré-cirúrgica (com agulha de Kopans ou

cirurgia radioguiada - *ROLL*). Cerca de 96 % das lesões de CDIS identificadas na mamografia são diagnosticadas pela biópsia das microcalcificações (KERLIKOWSKIE, 2010).

Uma prática que se consolida a cada dia é a complementação do estudo nos casos de CDIS detectados pela mamografia com a ressonância nuclear magnética (RNM) das mamas, método que prescinde da presença de microcalcificações e que melhor avalia a extensão do CDIS, graças à característica que esta lesão possui de reforçar o sinal do contraste paramagnético (CHAGAS; LUNA; OLIVEIRA, 2011). A RMN mostra-se mais sensível que a mamografia para detectar doença multicêntrica e estimar o tamanho do tumor (VIRNIG *et al.*, 2010). Em recente estudo prospectivo, demonstrou-se que a RNM das mamas é significativamente mais sensível que a mamografia, para detectar a presença de CDIS (92% versus 56%), com uma sensibilidade de 98% para CDIS de alto grau (LAMBERT, 2012).

A Ultrassonografia pode ser usada como complemento à mamografia nos casos de mamas densas, na diferenciação de nódulos sólidos e císticos, na avaliação de lesões papilíferas, pacientes gestantes ou lactantes ou na marcação pré-operatória de lesões nodulares (BASÉGIO, 2006).

O diagnóstico histopatológico acurado é o parâmetro mais importante para a decisão terapêutica, em que a informação da extensão da lesão, *status* das margens cirúrgicas, grau histológico, padrão arquitetural, presença de necrose e avaliação das características imunoistoquímicas são importantes para avaliar o risco de recidiva local e progressão para doença invasiva (AMICHETTI; VIDALI, 2012).

O principal objetivo do **tratamento** do CDIS é a prevenção do câncer invasivo; no entanto, devido às diferenças na sua biologia, o tratamento deve ser individualizado de acordo com a clínica e as características patológicas (ALVARADO *et al.*, 2012), porém identificar os pacientes de maior risco para recidiva local e/ou progressão para tumor invasivo continua sendo um desafio (OLIVEIRA, 2011).

O tamanho da lesão isoladamente não determina o tipo de tratamento, devendo ser avaliada a presença de multicentricidade, características anatomopatológicas de mau prognóstico, relação tamanho do tumor x tamanho da mama e o desejo da paciente (FILASSI; NIMIR; BARROS, 2007).

Com o aumento da incidência do CDIS, cada vez mais se necessita lidar com essa doença cujas opções terapêuticas vão desde uma ressecção segmentar, associada ou não à radioterapia, até a mastectomia com abordagem axilar, preferencialmente utilizando-se a técnica do linfonodo sentinela (VIRNIG *et al.*, 2010; ALVARADO *et al.*, 2012). A indicação de realizar biópsia do linfonodo sentinela restringe-se aos casos de doença extensa onde há

necessidade de mastectomia ou nos casos onde há suspeita de microinvasão (CARELLI FILHO; CARVALHO, 2011). Durante muitos anos a mastectomia foi considerada o tratamento padrão, porém com o crescente emprego das cirurgias conservadoras para o carcinoma invasivo, passou-se a usar também para os casos de CDIS. Os resultados do estudo NSABP B 17 (FISHER *et al.*, 1993) mostraram que a adição da radioterapia após excisão da lesão reduzia significativamente a taxa de recorrência local quando comparada à excisão apenas. Resultados semelhantes foram obtidos pelo estudo 10.853 do grupo europeu EORTC (FENTIMAN *et al.*, 2000). A recidiva local em mulheres idosas submetidas à cirurgia conservadora sem radioterapia não apresentou diferenças significativas com relação às que utilizaram radioterapia complementar, mostrando que a radioterapia pode ser eliminada com segurança em algumas pacientes idosas selecionadas (HO *et al.*, 2011). No entanto, nas pacientes jovens, a ausência de radioterapia após cirurgia conservadora está associada a índices elevados de recorrência local (ALVARADO *et al.*, 2012).

Diversos estudos têm avaliado o uso de tamoxifeno e raloxifeno na prevenção do CDIS. Em mulheres de alto risco, foram evidenciadas reduções estatisticamente significativas tanto em relação ao carcinoma invasivo quanto ao CDIS associado ao uso de Tamoxifeno (VIRNIG *et al.*, 2010). Em um grande estudo (IBIS 1) envolvendo mais de 7.000 mulheres de alto risco entre 35 e 70 anos, randomizadas para tamoxifeno 20 mg/dia por 5 anos ou placebo, observou-se que o grupo que usou tamoxifeno mostrou uma redução de 69% de CDIS em 50 meses, porém o efeito protetor do tamoxifeno com relação a CDIS não foi observado após 4 anos de suspensão da droga, embora o efeito preventivo para carcinoma invasivo tenha sido mantido (CUZICK *et al.*, 2007). Em outro estudo (STAR), com mais de 19.000 mulheres que foram randomizadas para tamoxifeno ou raloxifeno para prevenção do câncer de mama, foi observado que as mulheres que usaram tamoxifeno tiveram metade da incidência de carcinomas *in situ* (CDIS e CLIS), portanto 50% menos que o grupo do raloxifeno. A redução na incidência do câncer de mama invasivo ocorreu em cerca de 50% dos casos (VOGEL *et al.*, 2006). Os trabalhos mostram que o raloxifeno é tão efetivo quanto o tamoxifeno na redução do risco de câncer de mama invasivo, porém apresenta um maior risco de desenvolver doença *in situ* quando comparado com CDI (VIRNIG *et al.*, 2010).

Como **fatores prognósticos e preditivos**, são importantes o tamanho da lesão, o grau nuclear, a presença de necrose, o subtipo histológico, o *status* das margens e seu perfil molecular. O tamanho da lesão e a extensão das margens livres são importantes na definição do tratamento conservador (OLIVEIRA, 2011; CHAGAS; LUNA; OLIVEIRA, 2011).

O câncer de mama é uma doença heterogênea em que o prognóstico é variável mesmo em tumores com características histológicas semelhantes necessitando de tratamento individualizado e respeitando a individualidade de cada caso.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 LOCAIS DO ESTUDO

O estudo foi realizado no Hospital de Câncer de Pernambuco (HCP) e Hospital Napoleão Laureano em João Pessoa, através dos respectivos Departamentos de Patologia.

Ambos os Hospitais são referências no tratamento oncológico, nível terciário do Sistema Único de Saúde, realizando tratamentos cirúrgicos e terapias adjuvantes nas pacientes tratadas nessas entidades.

3.2 POPULAÇÃO

A população deste estudo consistiu de pacientes do sexo feminino, portadoras de carcinoma ductal *in situ* da mama (CDIS), com idade igual ou inferior a 40 anos e igual ou superior a 65 anos, atendidas e tratadas no Hospital de Câncer de Pernambuco ou Hospital Napoleão Laureano em João Pessoa – PB, entre janeiro de 2003 e dezembro de 2012, e cujos dados estavam disponíveis nos arquivos das Instituições pesquisadas. Foram obtidas as aprovações necessárias pelos respectivos Comitês de Ética em Pesquisa (CEP), sendo dispensado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), por não haver contato direto com as pacientes, não havendo, portanto, qualquer agressão à sua integridade física, uma vez que todas as amostras biológicas estudadas foram provenientes dos arquivos hospitalares. Foi apresentado o termo de confidencialidade.

3.3 SELEÇÃO DA AMOSTRA

Critérios de inclusão:

- Ser paciente tratada no HCP ou HNL, devido a CDIS;
- Prontuários nos quais constavam as características clínicas, radiológicas e laudos anatomopatológicos das lesões;
- Diagnóstico de CDIS e idade igual ou inferior a 40 anos ou idade igual ou superior a 65 anos no momento do atendimento.

Critérios de exclusão:

- Prontuários incompletos em que não constavam características clínicas e radiológicas das lesões;
- Pacientes portadoras de carcinoma invasivo associado;
- Pacientes submetidas à quimioterapia neoadjuvante por outro tumor;
- Biópsias realizadas devido à recidiva tumoral;
- Impossibilidade de avaliação imunoistoquímica

3.4 DESENHO E TIPO DE ESTUDO

Estudo retrospectivo, observacional transversal, realizado por meio de dados coletados de prontuários e análise de material arquivado nos Departamentos de Patologia dos Hospitais pesquisados.

3.5 MÉTODO

Após aprovação pelos respectivos Comitês de Ética em Pesquisa, foi acessado o banco de dados dos Departamentos de Patologia e selecionados os casos de Carcinomas Ductais *In Situ* da mama atendidos e tratados entre janeiro de 2003 e dezembro de 2012 no Hospital de Câncer de Pernambuco e Hospital Napoleão Laureano em João Pessoa, serviços de referência que compõem a rede terciária de atenção à saúde do SUS.

Um total de 482 pacientes com diagnósticos de CDIS foram catalogadas. A partir daí, foram excluídos os casos que apresentavam doença invasiva associada, os casos cujos prontuários não apresentavam as informações necessárias ao estudo e quando havia impossibilidade de avaliação das lâminas e/ou do material armazenado. Foram selecionadas 384 pacientes com diagnóstico de Carcinoma Ductal *in situ* puro da mama e divididas em três grupos: Grupo de Jovens, Grupo de Idosas e Grupo de Faixa Etária Intermediária (FEI). Das pacientes selecionadas, 47(12%) apresentavam idade igual ou inferior a 40 anos (Grupo de Jovens), 71 (19%) com idade superior ou igual a 65 anos (Grupo de Idosas) e 266 encontravam-se na faixa etária compreendida entre 41 e 64 anos.

As pacientes dos grupos de jovens e idosas foram elegíveis ao estudo correspondendo a um total de 118 pacientes pesquisadas. Variáveis relacionadas às características dos dois grupos foram analisadas e anotadas em ficha padrão elaboradas especificamente para este fim (em anexo), nas quais constam informações referentes à idade

ao diagnóstico, apresentação clínica, aspectos radiológicos, tipo de tratamento realizado, laudos histopatológicos e imunoistoquímicos. Na ausência de resultados de avaliação imunoistoquímica no prontuário, foram selecionados, no arquivo do departamento de Patologia do respectivo Hospital, um bloco representativo do tumor para análise e avaliação dos receptores de estrógenos (RE) e de progesterona (RP), bem como da proteína HER 2. As preparações histológicas foram revisadas pelo pesquisador e professor colaborador para avaliação dos parâmetros histopatológicos, tendo por base a classificação histológica da OMS mais recente (2012). Para análise imunoistoquímica, foram utilizados os critérios propostos pela ASCO/CAP para avaliação dos receptores hormonais e do HER 2.

Os dados foram computados e analisados através de estatística descritiva utilizando-se os testes do Qui-quadrado, Teste exato de Fischer e Mann Whitney. Foi utilizado o modelo de regressão logística para evitar o confundimento na análise de associação.

A confidencialidade das informações obtidas nos prontuários foi mantida e repassada para uma ficha-padrão, mantendo-se o sigilo das informações pessoais. Os dados analisados foram apresentados de forma impessoal, com tabelas ou gráficos semelhantes às informações anuais publicadas pelo Registro Hospitalar de Câncer.

4 RESULTADOS

4.1 ARTIGO ORIGINAL – CARACTERIZAÇÃO DO CARCINOMA DUCTAL *IN SITU* DA MAMA EM PACIENTES JOVENS E IDOSAS: DIFERENÇAS CLÍNICO-PATOLÓGICAS E IMUNOISTOQUÍMICAS

Jeane S. Nogueira
Manuela Figueirôa
Maria do Carmo C. de Abreu Lima
Alexandre Rolim da Paz

RESUMO: Este estudo retrospectivo visa avaliar as características do Carcinoma ductal *in situ* da mama em pacientes jovens e idosas identificando as potenciais diferenças em sua forma de apresentação clínica, radiológica, histopatológica e imunoistoquímica. **Métodos:** Foram estudadas 118 pacientes com idade menor ou igual a 40 anos e maior ou igual a 65 anos, num período de dez anos (2003 a 2012), tratadas em Serviços Oncológicos de Referência (Hospital de Câncer de Pernambuco e Hospital Napoleão Laureano em João Pessoa). As informações referentes à apresentação clinicorradiológica, estudo histopatológico e imunoistoquímico foram computadas e analisadas através de estatística descritiva utilizando-se os testes do Qui-quadrado, Teste exato de Fisher e Mann-Whitney. **Resultados:** Pacientes jovens apresentam diferenças em relação às idosas principalmente quanto à apresentação clinicorradiológica, grau nuclear, percentual de recidivas e tipo de tratamento instituído. **Conclusões:** A idade parece constituir um fator de risco importante, havendo necessidade de tratamento diferenciado quando analisado em conjunto com outras características que colaboram para aparecimento de recidiva local e/ou evolução para doença invasiva.

ABSTRACT: This retrospective study was to evaluate the characteristics of ductal carcinoma *in situ* of the breast in young and elderly patients identifying potential differences in their clinical presentation, radiological, histopathological and immunohistochemical. **Methods:** 118 patients were studied aged less than or equal to 40 years and greater than or equal to 65 years in a period of ten years (2003-2012) treated in Reference of Cancer Services (Pernambuco Cancer Hospital and Hospital Napoleon Laureano in John person). The information on clinical and radiological presentation, histopathology and immunohistochemistry were computed and analyzed by descriptive statistics using the Chi-square test, Fisher exact test and Mann-Whitney.

Results: Young patients differ with regard to elderly mainly on the clinical and radiological presentation, nuclear grade, rate of recurrence and type of treatment given.

Conclusions: Age seems to be an important risk factor, requiring different treatment when analyzed together with other features that contribute to the emergence of local recurrence and / or progression to invasive disease.

Introdução

O carcinoma ductal *in situ* da mama é definido como uma lesão caracterizada pela presença de células tumorais confinadas aos ductos da mama, sem evidência à microscopia óptica de invasão da membrana basal, portanto sem atingir o estroma do qual se encontra separado por uma membrana basal intacta e células mioepiteliais. Por várias décadas tem sido aceito como um precursor não obrigatório do câncer de mama invasivo, podendo progredir para doença invasiva em até 40% dos casos se não tratados (COWELL *et al.*, 2013). Recebe também a denominação de carcinoma intraductal. Assume diversos tipos de arranjo e apresenta graus variáveis de atipias (OLIVEIRA, 2011). Não se constitui entidade biologicamente homogênea, mas um espectro de lesões com características clínicas, histopatológicas e biomoleculares que determinam sua evolução e norteiam a terapêutica (OLIVEIRA, 2011).

Pacientes jovens parecem apresentar-se com doença mais agressiva e muitos estudos têm demonstrado alto risco para recorrência local. As taxas de recorrência para pacientes jovens chegam a 30%, enquanto que nas idosas chegam a cerca de 10% (TUNON-DE-LARA *et al.*, 2011). Não está claro se este aumento no risco se deve a diferenças no tratamento, como *status* das margens cirúrgicas, doença mais avançada no momento do diagnóstico, à própria biologia tumoral ou à maior frequência de mutações genéticas nas pacientes acometidas em idade jovem. A identificação destes fatores associada ao aumento do risco de evolução para doença invasiva ou recidiva como CDIS tem sido objeto de muita investigação e os resultados são conflitantes (RODRIGUES *et al.*, 2003).

A idade é o principal fator de risco isolado para o câncer de mama, com incidência crescente diretamente proporcional. O risco de diagnosticar-se um CDIS aumenta de 0,6 por 1.000 exames de rastreamento dos 40-49 anos para 1,3 por 1.000 exames em pacientes dos 70-84 anos (KERLIKOWSKE, 2010). Com o aumento da expectativa de vida da mulher associado ao envelhecimento populacional, esse tema merece destaque e atenção por parte dos

serviços de saúde (BORGES *et al.*, 2011). O CDIS é raro em mulheres abaixo dos 30 anos, aumenta a partir dos 40 anos e mantém-se estável após os 60 anos (SACHINI *et al.*, 2012).

Classicamente, o CDIS foi dividido em dois grandes grupos: Comedocarcinoma e Carcinoma não comedo, este último grupo se subdividindo em Carcinoma cribriforme, sólido, micropapilar e papilar. Uma única lesão geralmente apresenta vários subtipos, porém um deles será predominante. Trabalhos mostram que o comedocarcinoma é o que mais evolui para carcinoma invasivo (CHAGAS; LUNA; OLIVEIRA, 2010). A classificação mais recente (OMS, 2012) orienta que sejam classificados, de acordo com o grau nuclear, em baixo grau, intermediário e alto grau; informando sobre presença de necrose, padrão arquitetural, polarização celular, tamanho da lesão, presença de microcalcificações e *status* das margens (SCHNITT *et al.*, 2012).

Nas pacientes de idade jovem, foi observado um maior número de casos de CDIS de alto grau quando comparadas com idosas (VIRNIG *et al.*, 2010).

Com relação ao diagnóstico clínico, não existem sinais ou sintomas clássicos do CDIS. Pode apresentar-se como tumor palpável (raro na atualidade), como derrame papilar uniductal espontâneo, hemorrágico ou tipo “água de rocha” ou ainda como doença de *Paget* do mamilo (CARELLI FILHO; CARVALHO, 2011). Mais frequentemente corresponde a um achado em mamografia de rotina. Com o incremento no *screening* mamográfico, houve um aumento no diagnóstico do CDIS, representando atualmente de 20 a 30% de todos os cânceres de mama detectados (CHAGAS; LUNA; OLIVEIRA, 2011). Existem evidências consideráveis de que a detecção do CDIS é maior no rastreio inicial do que nos exames subsequentes (VIRNIG *et al.*, 2010).

O diagnóstico por imagem é, na maioria das vezes, feito pela presença de microcalcificações em mulheres assintomáticas que se submetem a exames de rotina. Esses sinais podem ocorrer isolados ou em associação, sendo as microcalcificações agrupadas os sinais mamográficos mais frequentes, em torno de 80% dos casos (CHAGAS; LUNA; OLIVEIRA, 2011).

Uma prática que se consolida a cada dia é a complementação do estudo nos casos de CDIS detectados pela mamografia com a ressonância magnética (RNM), método que prescinde da presença de microcalcificações e que melhor avalia a extensão do CDIS, graças à característica que esta lesão possui de reforçar o sinal do contraste paramagnético (CHAGAS; LUNA; OLIVEIRA, 2011). A RMN mostra-se mais sensível que a mamografia para detectar doença multicêntrica e estimar o tamanho do tumor. A mamografia apresenta uma

sensibilidade de 26 – 40% e a RNM de 42% a 94% (VIRNIG *et al.*, 2010). A sensibilidade da RNM das mamas chega a 98% para CDIS de alto grau (LAMBERT, 2012).

A Ultrassonografia pode ser usada como complemento à mamografia nos casos de mamas densas, na diferenciação de nódulos sólidos e císticos, na avaliação de lesões papilíferas, pacientes gestantes ou lactantes ou na marcação pré-operatória de lesões nodulares (BASÉGIO, 2006).

O diagnóstico histológico pode ser feito pela biópsia de fragmento (*core biopsy*) ou biópsia assistida a vácuo (mamotomia) ou por exereses cirúrgica das áreas suspeitas através de marcação pré-cirúrgica com agulhamento ou cirurgia radioguiada (CARELLI FILHO; CARVALHO, 2011). O diagnóstico histopatológico acurado tem sido um dos parâmetros mais importantes para a decisão terapêutica, em que a informação da extensão da lesão, *status* das margens cirúrgicas, grau histológico, padrão arquitetural, presença de necrose e avaliação imunoistoquímica do tumor são importantes para avaliar o risco de recidiva local e progressão para doença invasiva (AMICHETTI; VIDALI, 2012).

O principal objetivo do tratamento do CDIS é a prevenção do câncer invasivo, no entanto, devido às diferenças na sua biologia, o tratamento deve ser individualizado de acordo com a clínica e características patológicas (ALVARADO *et al.*, 2011), porém identificar os pacientes de maior risco para recidiva local e/ou progressão para tumor invasivo continua sendo um desafio (OLIVEIRA, 2011).

Com o aumento da incidência do CDIS, cada vez mais se necessita lidar com essa doença cujas opções terapêuticas vão desde uma ressecção segmentar, associada ou não à radioterapia, até a mastectomia com abordagem axilar preferencialmente utilizando-se a técnica do linfonodo sentinela (VIRNIG *et al.*, 2010; ALVARADO *et al.*, 2012). A indicação de realizar linfonodo sentinela restringe-se aos casos de doença extensa em que há necessidade de mastectomia ou nos casos em que há suspeita de microinvasão (CARELLI FILHO; CARVALHO, 2011). Durante muitos anos a mastectomia foi considerada o tratamento padrão, porém, com o crescente emprego das cirurgias conservadoras para o carcinoma invasivo, passou-se a usar também para os casos de CDIS. Os resultados do estudo NSABP B 17 (FISHER *et al.*, 1993) mostraram que a adição da radioterapia após excisão da lesão reduzia significativamente a taxa de recorrência local quando comparada à excisão apenas. Resultados semelhantes foram obtidos pelo estudo 10853 do grupo europeu EORTC (FENTIMAN *et al.*, 2000). Estudos recentes (HO *et al.*, 2011) evidenciaram que a recidiva local em mulheres idosas submetidas a cirurgia conservadora sem radioterapia não apresentou diferenças com relação às que utilizaram radioterapia complementar, mostrando que a

radioterapia pode ser eliminada com segurança em algumas pacientes idosas selecionadas. No entanto, nas pacientes jovens, a ausência de radioterapia após cirurgia conservadora está associada a índices altos de recorrência local (ALVARADO *et al.*, 2012).

Diversos estudos têm avaliado o uso de tamoxifeno e raloxifeno na prevenção do CDIS. Em mulheres de alto risco foram evidenciadas reduções estatisticamente significativas tanto em relação ao carcinoma invasivo quanto ao CDIS associado ao uso de tamoxifeno (VIRNIG *et al.*, 2010). Em um grande estudo (IBIS 1) envolvendo mais de 7.000 mulheres de alto risco entre 35 e 70 anos, randomizadas para tamoxifeno 20 mg/dia por 5 anos ou placebo, observou-se que o grupo que usou tamoxifeno mostrou uma redução de 69% de CDIS em 50 meses, porém o efeito protetor do tamoxifeno não foi observado após 4 anos de suspensão da droga, embora o efeito preventivo para carcinoma invasivo tivesse sido mantido (CUZICK *et al.*, 2007). Em outro estudo (STAR) com mais de 19.000 mulheres que foram randomizadas para tamoxifeno ou raloxifeno para prevenção do câncer de mama foi observado que as mulheres que usaram tamoxifeno tiveram metade da incidência de carcinoma *in situ* (CDIS e CLIS) com relação ao grupo que usou raloxifeno. A redução na incidência do câncer de mama invasivo ocorreu em cerca de 50% dos casos (VOGEL *et al.*, 2006). O raloxifeno é tão efetivo quanto o tamoxifeno na redução do risco de câncer de mama invasivo, mas os trabalhos mostram um maior risco, apesar de estatisticamente não significativo, de desenvolver doença não invasiva (VIRNIG *et al.*, 2010).

A avaliação do CDIS, no que tange aos seus aspectos clínicos, radiológicos, histopatológicos e imunoistoquímicos nas pacientes de idade jovem e nas idosas despertou interesse no sentido de avaliar suas características, uma vez que a literatura oferece um vasto arsenal bibliográfico com relação ao carcinoma invasivo e seu comportamento nos extremos de idade, porém poucos trabalhos tratam desse assunto com relação ao CDIS nessas faixas etárias.

Métodos

Foram catalogadas 482 pacientes com diagnósticos de CDIS, e após a exclusão dos casos associados a doença invasiva, dos casos cujos prontuários não apresentavam as informações necessárias ao estudo e quando havia impossibilidade de avaliação das lâminas e/ou do material armazenado, foram selecionados 384 casos. A coleta foi realizada através do banco de dados dos Departamentos de Patologia e selecionados os casos de Carcinomas Ductais *In Situ* da mama atendidos e tratados, entre janeiro de 2003 e dezembro de 2012, no

Hospital de Câncer de Pernambuco e Hospital Napoleão Laureano em João Pessoa, serviços de referência que compõem a rede terciária de atenção à saúde do SUS.

Das 384 pacientes com diagnóstico de Carcinoma Ductal *in situ* puro da mama, realizou-se uma divisão em três grupos: Grupo de Jovens, Grupo de Idosas e Grupo de Faixa Etária Intermediária (FEI). Das pacientes selecionadas, 47(12%) apresentavam idade igual ou inferior a 40 anos (Grupo de Jovens), 71 (19%) com idade superior ou igual a 65 anos (Grupo de Idosas) e 266 encontravam-se na faixa etária compreendida entre 41 e 64 anos.

As pacientes dos grupos de jovens e idosas foram elegíveis ao estudo correspondendo a um total de 118 pacientes pesquisadas. As variáveis relacionadas às características dos dois grupos foram: idade ao diagnóstico, apresentação clínica, aspectos radiológicos, tipo de tratamento realizado, laudos histopatológicos e imunoistoquímicos.

Os dados foram computados e analisados através de estatística descritiva utilizando-se os testes do Qui-quadrado, Teste exato de Fisher e Mann-Whitney. Foi utilizado o modelo de regressão logística para evitar o confundimento na análise de associação.

Resultados

Das 118 pacientes com diagnóstico de Carcinoma Ductal *in situ* da mama, 47 apresentavam idade menor ou igual a 40 anos e 71 pacientes apresentavam idade maior ou igual a 65 anos.

A idade média no momento do diagnóstico, no grupo de Jovens, foi de 35 anos e 8 meses (Intervalo de 23 a 40 anos), e no grupo de Idosas, a idade média foi de 71 anos e 3 meses (Intervalo de 65 a 86 anos).

Não houve diferenças na idade da menarca nos dois grupos ($P = 0,889$), bem como na idade do primeiro parto e número de filhos (Quadro 1). Com relação à amamentação, em ambos os grupos, prevaleceu a não amamentação. A idade média da menopausa foi de 49 anos, com intervalo de 42 a 54 anos. Das 71 pacientes idosas, apenas 20 fizeram uso da terapia de reposição hormonal por um tempo médio de 20,4 meses, em que o tempo mínimo de uso foi 6 meses e o máximo 60 meses. A presença de história familiar de câncer de mama foi mais evidente no grupo de pacientes jovens, apesar da diferença não ter sido muito significativa.

Quadro 1 - Características clínicas de pacientes com CDIS em estudo retrospectivo

Características	Estatística	Jovens	Adultos	Valor-P
Casos	Frequência	47	71	0,027
Idade	Média	35,8	71,3	0,001 ^t
	IC 95%	34,6 a 37,0	70,1 a 72,6	
	Mín. – Máx.	23 - 40	65 - 86	
Idade da menarca	Média	12,60	12,65	0,889 ^t
	IC 95%	12,0 a 13,1	12,1 a 13,2	
	Mín. – Máx.	9 - 17	9 – 18	
Amamentação	Sim	15	18	0,025
	Não	32	53	
Idade no primeiro parto	Média	22,30	20,55	0,999 ^{MW}
	IC 95%	21,0 a 23,6	19,6 a 21,5	
	Mín – Máx	16 - 35	15 - 28	
Número de filhos	0	4	6	0,996 ^{MW}
	1 a 3	35	29	
	4 acima	9	36	
Idade da menopausa	Média	-	49,0	-
	IC 95%	-	48,4 a 49,7	
	Mín. – Máx.	-	42 - 54	
HF	Sim	13	9	0,041
	Não	34	62	
Tempo de uso de terapia hormonal (meses)	Uso	-	20	-
	Média	-	20,4	
	IC 95%	-	13,7 a 27,1	

	Mín. – Máx	-	6 – 60	
--	------------	---	--------	--

Fonte: A autora (2013); t= Teste t; MW – Teste de Mann-Whitney

Nas pacientes jovens, o CDIS apresenta-se mais comumente como alterações ao exame clínico e/ou alterações ao exame de ultrassonografia. Neste estudo, observamos que não houve diferenças estatisticamente significantes usando o teste exato de Fisher, na apresentação inicial nos dois grupos quanto aos achados clínicos ($P=0,578$). No grupo de pacientes idosas, também se observou um percentual elevado de mulheres que se apresentaram com alterações clínicas como queixa inicial. Talvez isto se explique pelos casos selecionados: pacientes provenientes de hospitais públicos da rede terciária, nos quais a maior demanda é de pacientes sintomáticas já triadas para atendimento especializado (Tabela 1).

O CDIS apresenta-se como alterações à mamografia de rastreamento em mulheres acima dos 50 anos, na maioria dos casos. No presente estudo, foi observado que os achados mamográficos exibiram uma diferença estatisticamente significativa ($P=0,001$) entre os grupos. Nas pacientes jovens o CDIS apresenta-se à mamografia em 61,7 % dos casos, e no grupo de Idosas em 98,6% das vezes apresentam alterações mamográficas (Tabela 1). A Ultrassonografia é bastante usada para complementar os achados da mamografia ou como método de avaliação mamária nas pacientes jovens nas quais o exame apresenta maior sensibilidade e especificidade, daí uma diferença estatisticamente significativa ($P=0,039$) entre o grupo de Jovens (63,8% apresentaram alterações à Ultrassonografia) e o grupo de idosas (43,7% apresentaram alterações). Em ambos os grupos o valor de P foi calculado segundo o teste exato de Fisher (Tabela 1).

Tabela 1 - Métodos de Detecção

Apresentação inicial	Jovens	Idosas	Valor-p
Exame Clínico (%)	57,4	52,1	0,578
Mamografia (%)	61,7	98,6	0,001
USG (%)	63,8	43,7	0,039

Fonte: A autora (2013)

Quanto à apresentação clínica, das 47 pacientes jovens, 20 apresentaram-se assintomáticas, com alterações em exame de imagem. Dentre as pacientes sintomáticas, a maioria tinha como queixa clínica a presença de nódulo (21), seguido de derrame papilar (3), dor (1), abaulamento (1) e nódulo associado a derrame papilar. Das 71 pacientes idosas, 34

encontravam-se assintomáticas e, assim como no grupo de jovens, a queixa de nódulo foi mais frequente (24), seguida de derrame papilar (7), lesões eczematoides sugestivas de doença de Paget do mamilo (3) e Paget associado a nódulo (1), como pode ser visto na tabela 2, abaixo.

As principais formas de apresentação nos exames de imagem foram nódulo, microcalcificações e assimetria focal em ambos os grupos, porém, no grupo de pacientes jovens, apenas 29 apresentaram alterações mamográficas e no grupo de idosas 70 pacientes (98,6%), mostraram alterações em exame de mamografia.

Tabela 2: Principais achados clínicos e radiológicos nas pacientes portadoras de CDIS

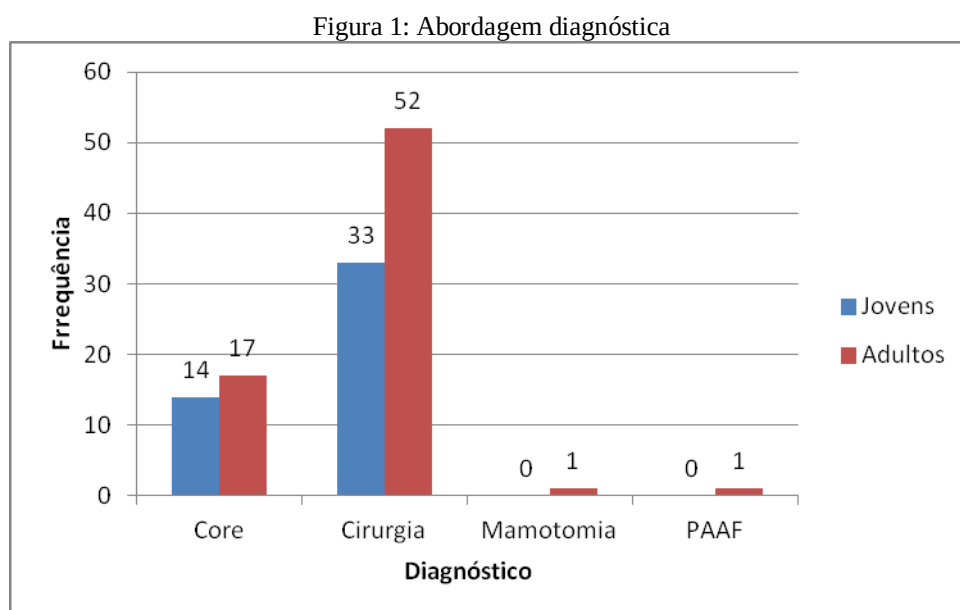
Exame	Resultado	Jovens	Idosas
Clínica	Sem queixas	20	34
	Nódulo	21	24
	Derrame papilar	3	7
	Dor	1	0
	<i>Paget</i>	0	3
	Outros *	1	2
	Nódulo + Derrame papilar	1	0
	Nódulo + <i>Paget</i>	0	1
	Total	47	71
Mamografia	Nódulo	8	28
	Microcalcificação	9	21
	Assimetria focal	6	13
	Distorção arquitetural	1	1
	Microc. + Nódulo	1	2
	Microc+Assimetria focal	4	3
	Microcalc. + Dist. arquit.	0	1
	Assimetria focal + Dist. arquit.	0	1

	Total	29	70
USG	Nódulo	29	30
	Distorção de arq.	1	0
	Outros	0	1
	Total	30	31

Fonte: A autora (2013)

*Outros: ECM (Exame clínico das mamas) - abaulamentos

A abordagem diagnóstica de cada caso depende da sua forma de apresentação, como podemos observar na Figura 1, que segue. A ressecção cirúrgica da área acometida foi o procedimento mais frequente nos dois grupos. Isto se deve ao tipo de apresentação da lesão. A *core biopsy* pode ser realizada guiada por USG ou por estereotaxia nas lesões impalpáveis e dispensa o uso de métodos propedêuticos complementares nas lesões palpáveis. O procedimento de mamotomia tem sua principal indicação nas lesões representadas por microcalcificações, porém, por ser um método relativamente recente e de um custo muito elevado, seu uso em serviço público ainda é muito restrito. A PAAF (Punção Aspirativa com Agulha Fina) não se presta para diagnóstico definitivo, uma vez que a diferenciação entre tumores *in situ* e invasivo é prejudicada, sendo útil para orientar a abordagem cirúrgica buscando diagnóstico definitivo.



Fonte: A autora (2013)

No nosso estudo, o tamanho médio das lesões foi de 2,21 cm nas jovens e 2,12 cm nas idosas, não havendo diferença estatística entre os grupos. Na tabela 3, a seguir, compara-se o valor do tamanho do tumor em jovens e idosas utilizando o teste não paramétrico de Mann-Whitney, onde observamos que não há diferença estatística significativa.

Tabela 3 - Tamanho médio das lesões

Grupo	Média	DP	Mínimo	Máximo	Valor-P
Jovens	2,31	1,05	0,80	5,60	0,684
Idosas	2,15	0,97	0,50	4,80	

Fonte: A autora (2013)

As características histopatológicas de ambos os grupos quanto ao padrão arquitetural encontram-se na Tabela 4, abaixo. Os dados foram comparados usando-se o Teste não paramétrico de Mann-Whitney (MW) para cálculo do valor de P, observando-se que não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos. Os subtipos histológicos mais frequentes foram: Sólido, Cribiforme e Comedo.

Tabela 4 - Padrão arquitetural

Padrão arquitetural	Jovens	Idosas	Valor-P
Sólido	30	41	0,645 ^{MW}
Cribiforme	31	37	
Comedo	23	32	
Papilar	5	9	
Micropapilar	11	24	
Aderente	2	2	
Apócrino	1	0	

Fonte: A autora (2013)

Na maioria dos casos foi encontrado mais de um subtipo histológico na mesma lesão, sendo as associações mais frequentes as apresentadas na Tabela 5, a seguir. Esta diversidade arquitetural é responsável por grande variabilidade inter-observador nos laudos de CDIS.

Tabela 5 - Principais associações de subtipos histológicos do CDIS

Padrão arquitetural	n	%
Sólido + Cribiforme + Comedo	17	14,4
Sólido + Cribiforme	13	11,0
Sólido + Comedo	12	10,2
Cribiforme + Micropapilar	10	8,5
Sólido + Micropapilar	9	7,6
Outros	57	48,3
Total Total	118	100,0

Fonte: A autora (2013)

Como podemos observar na Tabela 6, a seguir, a maioria das pacientes (81%) apresentam dois ou três subtipos associados, ou seja, aproximadamente 4 em cada 5 pacientes apresentaram lesões com dois ou três subtipos.

Tabela 6 - Número de subtipos histológicos em um mesmo paciente

Número de subtipos	n	%
Uma	20	16,9
Dois	50	42,4
Três	46	39,0
Quatro	2	1,7
Total	118	100,0

Fonte: A autora (2013)

A avaliação do grau nuclear tem sido usada sozinha ou em combinação com a presença de necrose e avaliação das microcalcificações para fornecer dados que norteiam a terapêutica. O grau nuclear deve ser descrito como baixo, intermediário e alto grau.

Como pode ser visto na Tabela 7, abaixo, houve diferença estatística ($P=0,049$) nos grupos estudados, sendo a frequência do grau nuclear baixo e intermediário maior no grupo de pacientes idosas, o que é compatível com a literatura onde é descrita a presença de lesões com grau nuclear alto mais comum em pacientes abaixo dos 40 anos.

Quanto à presença e ao tipo de necrose, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos, assim como a distribuição das microcalcificações (Tabela 7).

Tabela 7 - Características histológicas

Características	Estatística	Jovens	Idosas	Valor-P
Microcalcificações	Dentro	10	17	0,742
	Fora	18	22	
	Não	19	32	
Necrose	Sim	31	39	0,233
	Não	16	32	
Tipo de necrose	Focal	9	19	0,113
	MF*	21	20	
	MF ext	1	0	
Grau Nuclear	Alto	29	29	0,049
	Baixo	6	20	
	Intermediário	12	22	

Fonte: A autora (2013)

*MF = multifocal

Como podemos observar na Tabela 7, houve uma diferença significativa nos grupos com relação ao RE, o que é relevante, pois vai determinar a terapêutica sistêmica adjuvante. Com relação à RP, também houve diferença, porém não tão significativa. Quanto ao HER/2, não houve diferença estatisticamente significativa. A avaliação destes parâmetros tem seu significado também quando fazemos a classificação dos tumores *in situ*, assim como nos casos de tumores invasivos nos subtipos moleculares Luminal A, Luminal B, HER/2 e *basal-like*. Também se observam diferenças nesses subtipos entre o CDIS e câncer invasivo.

Tabela 8 - Perfil imunoistoquímico

Marcadores	Positivos/Negativos	Jovens	Idosos	Valor-P
RE	N	26	21	0,005

	P	21	50	
RP	N	31	30	0,012
	P	16	41	
HER2	0	13	21	0,137
	1	9	25	
	2	8	11	
	3	17	14	

Fonte: A autora (2013)

No presente estudo, as pacientes foram submetidas a Ressecções cirúrgicas da área acometida. Aquelas que apresentaram margens comprometidas e/ou doença multifocal ou multicêntrica ou, ainda, fatores de mau prognóstico, como presença de comedocarcinoma ou lesões de alto grau, foram submetidas a Mastectomia. Neste caso, a avaliação do status axilar através da biópsia do linfonodo sentinela foi realizada, uma vez que estas lesões podem apresentar focos de microinvasão não detectados inicialmente. A excisão completa com margens livres é o fator mais importante na redução do risco para recidiva local.

Tabela 9 - Terapia adjuvante

Tratamento	Presente	Jovens	Idosos	Valor-P
TAMOXIFEN	Sim	25	24	0,090
	Não	22	46	
RXT	Sim	30	48	0,671
	Não	17	23	
Recidiva	Sim	39	66	0,133

Fonte: A autora (2013)

O uso da Radioterapia nas pacientes submetidas à cirurgia conservadora, no nosso estudo, não mostrou diferenças significativas quanto à recidiva local do ponto de vista estatístico. Como podemos observar na Tabela 10, abaixo, o uso do Tamoxifem confere proteção contra recidiva com um *odds ratio* de 9,7. Ou seja, quase dez vezes menos chances de desenvolver recidiva nas usuárias de Tamoxifen.

Tabela 10 - Avaliação de Recidivas com uso de Tamoxifen

Tamoxifen	Recidiva	Jovem	Idoso	Tamoxifen x Recidiva	
Sim	Sim	1	1		
Sim	Não	21	46	Valor-P	0,022
Não	Sim	7	4	Odds Ratio	9,7
Não	Não	18	20	IC 95%	2,0 a 45,4

Fonte: A autora (2013)

Tabela 11 - Avaliação de Recidivas com uso de RXT

RxT	Recidiva	Jovem	Idoso	RxT x Recidiva	
Sim	Sim	4	2		
Sim	Não	13	21	Valor-P	0,245
Não	Sim	4	3	Odds Ratio	1,8
Não	Não	26	45	IC 95%	0,6 a 1,7

Fonte: A autora (2013)

Não se comprovou associação significativa entre a RxT e a recidiva. Para avaliar o efeito devido ao confundimento, utilizou-se o modelo de regressão logística com variável dependente binária, sendo a recidiva e as variáveis independentes da idade (jovem e idosa), Tamoxifen e RxT. O resultado apresentou R^2 Nagelkerke 24,0%, com o teste geral (*Omnibus test*) com valor - $P < 0,05$, mostrando que o modelo é significativo (todos os parâmetros do modelo não são o vetor nulo). O teste de Hosmer-Lemeshow apresentou valor $P = 0,933$, mostrando modelo adequado (ou seja: a classificação do modelo e a realmente observada para a recidiva são estatisticamente iguais).

De acordo com a Tabela 11, o Grau Nuclear, a Margem e o uso do Tamoxifen têm efeito significativo sobre a recidiva local. Com relação ao grau nuclear, há 15,4 vezes menos chances de ocorrer recidiva quando o grau é baixo ou intermediário. A margem livre protege contra a recidiva diminuindo em 16,6 ($=1/0,06$) sua chance. A Radioterapia não apresentou, neste estudo, chance significativa de alteração na recidiva.

Tabela 12 - Regressão logística

Variável	B	EP	Wald	gl	Sig.	Odds	IC a 95%	
							L. inf.	L. Sup
RXT(1)	-1,082	0,668	2,62	1	0,105	0,339	0,091	1,256
Tamoxifen	2,425	0,836	8,422	1	0,004	11,304	2,197	58,152
Grupo	-0,628	0,647	0,94	1	0,332	0,534	0,15	1,898
Constant	-2,002	1,238	2,614	1	0,106	0,135		

Fonte: A autora (2013)

O resultado da análise da recidiva pela regressão logística apresentada na Tabela 12 mostra que há aproximadamente 11 vezes mais chance de ocorrer a recidiva sem o uso do Tamoxifen, não se detectando significância estatística do efeito da idade e do uso da RxT. Este resultado confirma os apresentados nas Tabelas 10 e 11.

Na Tabela 13, abaixo, observamos a relação de alguns fatores prognósticos com a presença de recidivas locais.

Tabela 13 - Avaliação de Recidivas

Variável	Categoria	Recidiva		Valor-P	Odds Ratio e IC 95%
		S	N		
Grau nuclear	Baixo+ Intermediário	1	59	0,001	15,4
	Alto	12	46		1,9 a 122,7
Margem	Livre	11	35	0,001	0,06
	Comprometida	1	51		0,08 a 0,50
RxT	Sim	6	34	0,360	1,8
	Não	7	71		0,6 a 5,7
Tamoxifen	Sim	2	67	0,002	0,103
	Não	11	38		0,02 a 0,49

Fonte: A autora (2013)

Discussão

O CDIS tem sido cada vez mais diagnosticado, provavelmente como consequência do incremento no rastreamento mamográfico e melhora na qualidade técnica dos exames. Os fatores de risco para o surgimento dessa patologia são semelhantes àqueles estudados para o carcinoma invasivo, como nuliparidade e primeiro parto tardio. O uso de Terapia de Reposição Hormonal (TRH) é indicativa de risco para CDIS quando realizada por períodos longos. As usuárias de TRH por mais de 5 anos têm um RR de desenvolver CDIS de 1,41; enquanto que aquelas com menos de cinco anos de uso apresentam RR de 0,78 (KERLIKOWSKA *et al.*, 2003). Os dados, entretanto, são conflitantes: em alguns trabalhos não há referência de nenhum estudo de base populacional encontrando associação entre uso de TRH e incidência de CDIS. Vários estudos têm evidenciado a relação da TRH com aumento do risco do câncer invasivo de mama, principalmente quando utilizada por mais de 5 anos, dentre eles o maior estudo clínico realizado, o *Women's Health Initiative* (WHI). No entanto, esse estudo não encontrou aumento do risco de CDIS associado à TRH (VIRNIG *et al.*, 2010). No presente estudo, a média de tempo de uso da TRH foi de 20,4 meses, abaixo do tempo considerado de risco para desenvolvimento de câncer de mama.

De acordo com a literatura, a presença de história familiar de câncer de mama é mais pronunciada nas jovens que nas idosas (ALVARADO, 2012), porém não observamos diferenças estatisticamente relevantes.

As mulheres abaixo dos 40 anos geralmente não se submetem a exames mamográficos de rotina, exceto aquelas que apresentam risco elevado para câncer de mama, por isso as mulheres mais jovens tendem a apresentar-se clinicamente com tumor palpável. Segundo Alvarado *et al.* (2012), das mulheres com menos de 40 anos estudadas, 56,1% apresentaram sinais clínicos de doença, enquanto que nas pacientes idosas apenas 13,9 a 15%, apresentaram esses sinais. No nosso estudo, não houve diferenças entre os grupos, talvez porque, como são pacientes provenientes de hospitais públicos da rede terciária, a maior demanda é de pacientes sintomáticas já triadas para atendimento especializado. As pacientes idosas apresentaram-se sintomáticas em 52% dos casos e as jovens em 57,4 %. Na presença de tumorações palpáveis, o risco de ter doença invasiva associada, multicentricidade e chances de recorrência local é maior que nos casos de doença impalpável (LEE, 2012).

Quando comparamos os achados mamográficos nos dois grupos, observa-se acentuada diferença ($P=0,001$): nas pacientes idosas, as lesões estavam presentes na mamografia em 98,6 % dos casos e em 61,7 % apenas nas pacientes jovens. Em ambos os grupos a queixa

mais frequente foi a presença de nódulo, seja como achado clínico ou radiológico, seguida de microcalcificações. A presença de microcalcificações pleomórficas, com tamanhos e densidades variadas, agrupadas, ocupando trajetos lineares, é fortemente sugestiva de CDIS. Por tratar-se de lesões impalpáveis, na maioria das vezes, a mamotomia é indicada para avaliação das microcalcificações. Na impossibilidade de realizá-la, as pacientes são submetidas à abordagem cirúrgica com ressecção da área acometida com marcação pré-cirúrgica, seja guiada por estereotaxia com colocação do fio de Kopans ou radioguiada. A *core biopsy* foi realizada nas lesões impalpáveis cujos achados não eram apenas microcalcificações, e também nas lesões palpáveis. Não houve diferenças na abordagem diagnóstica entre os grupos.

As microcalcificações frequentemente estão associadas à presença de comedonecrose, porém podem ser encontradas em todos os subtipos histológicos. Segundo Schnitt *et al.* (2012), a presença das microcalcificações deve ser descrita se elas se encontrarem apenas dentro da lesão, fora da lesão ou em ambas. Observando estas características nos grupos em estudo, não houve diferenças estatisticamente significantes quanto à apresentação das microcalcificações.

Os subtipos histológicos mais comumente encontrados, tanto no grupo de jovens como no de idosas, foram sólido, cribriforme e comedo. Em cerca de 80% dos casos houve associação de dois ou três subtipos histológicos numa mesma lesão. Com a instituição de cirurgias conservadoras, existe a necessidade de identificação e mensuração corretas, bem como a avaliação de multicentricidade e multifocalidade comuns nas jovens, com o objetivo de reduzir o risco de recidiva local. Pacientes jovens tendem a apresentar tumores com tamanhos maiores, alto grau e com comedonecrose. Estas características levam a um maior número de indicações de Mastectomias com reconstruções imediatas neste grupo de pacientes.

O tratamento do CDIS é basicamente cirúrgico, cujas opções terapêuticas vão desde uma ressecção segmentar, associada ou não à radioterapia, até à mastectomia com abordagem axilar, preferencialmente utilizando-se a técnica do linfonodo sentinela (VIRNIG *et al.*, 2010; ALVARADO *et al.*, 2012). A indicação de realizar linfonodo sentinela restringe-se aos casos de doença extensa em que há necessidade de mastectomia ou nos casos onde há suspeita de microinvasão (CARELLI FILHO; CARVALHO, 2011). Durante muitos anos a mastectomia foi considerada o tratamento padrão, porém, com o crescente emprego das cirurgias conservadoras para o carcinoma invasivo, passou-se a usar também para os casos de CDIS. Os resultados do estudo NSABP B 17 (FISHER *et al.*, 1993) mostraram que a adição da

radioterapia após excisão da lesão reduzia significativamente a taxa de recorrência local quando comparada à excisão apenas. Resultados semelhantes foram obtidos pelo estudo 10853 do grupo europeu EORTC (FENTIMAN *et al.*, 2000). Estudos recentes (HO *et al.*, 2011) evidenciaram que as recidivas locais em mulheres idosas submetidas à cirurgia conservadora sem radioterapia não apresentaram diferenças com relação às que utilizaram radioterapia complementar, mostrando que a radioterapia pode ser eliminada com segurança em algumas pacientes idosas selecionadas. No entanto, nas pacientes jovens, a ausência de radioterapia após cirurgia conservadora está associada a índices inaceitavelmente altos de recorrência local (ALVARADO *et al.*, 2012). Neste estudo não foram observadas diferenças estatisticamente relevantes com relação ao uso da Radioterapia.

Diversos estudos têm avaliado o uso de tamoxifeno e raloxifeno na prevenção do CDIS. Em mulheres de alto risco, foram evidenciadas reduções estatisticamente significativas tanto em relação ao carcinoma invasivo quanto ao CDIS associado ao uso de Tamoxifeno (VIRNIG *et al.*, 2010). Em um grande estudo (IBIS 1) envolvendo mais de 7.000 mulheres de alto risco, entre 35 e 70 anos, randomizadas para tamoxifeno 20 mg/dia por 5 anos ou placebo, observou-se que o grupo do tamoxifeno mostrou uma redução de 69% de CDIS em 50 meses, porém o efeito protetor do tamoxifeno não foi observado após 4 anos de suspensão da droga, embora o efeito preventivo para carcinoma invasivo tenha se mantido (CUZICK *et al.*, 2007). Em outro estudo (STAR) com mais de 19.000 mulheres que foram randomizadas para tamoxifeno ou raloxifeno para prevenção do câncer de mama, foi observado que as mulheres que usaram tamoxifeno tiveram metade da incidência de carcinoma *in situ* (CDIS e CLIS) com relação ao grupo do raloxifeno. A redução na incidência do câncer de mama invasivo ocorreu em cerca de 50% dos casos (VOGEL *et al.*, 2006). O raloxifeno é tão efetivo quanto o tamoxifeno na redução do risco de câncer de mama invasivo, mas os trabalhos mostram um maior risco, apesar de estatisticamente não significativo, de desenvolver doença não invasiva (VIRNIG *et al.*, 2010).

Como fatores prognósticos, são importantes o tamanho da lesão, o grau nuclear, a presença de necrose, o subtipo histológico e a extensão das margens livres.

O câncer de mama é uma doença heterogênea em que o prognóstico é variável mesmo em tumores com características histológicas semelhantes. Há muito tempo, a idade da paciente é tida como uma variável importante, com as mais idosas apresentando um melhor prognóstico, enquanto que as pacientes mais jovens costumam apresentar um comportamento mais agressivo e um pior prognóstico, sendo a idade abaixo dos 45 anos considerada um importante fator para diminuição da sobrevida (CHAGAS, 2011).

Segundo Anders *et al.* (2008), o câncer de mama diagnosticado na paciente jovem caracteriza-se por uma sensibilidade hormonal diminuída (baixa incidência de tumores receptores hormonais positivos), e mais alta expressão do HER-2. Além disso, esses autores compararam o intervalo livre de doença entre pacientes com idade inferior a 45 anos com o de pacientes acima de 65 anos, e encontraram uma tendência a um menor intervalo livre de doença (ILD) e menor sobrevida entre aquelas mais jovens, sendo os piores resultados obtidos naquelas com idade inferior a 40 anos. Vários fatores estão envolvidos nessa tendência a um pior prognóstico em pacientes jovens. O baixo índice de suspeição clínica da doença, a dificuldade durante o exame de mamas densas, a não realização do rastreamento mamográfico nesse grupo de pacientes são fatores que retardam o diagnóstico e, por conseguinte, pioram o prognóstico. Associado a isto, existe a própria biologia tumoral, com tumores negativos para receptores hormonais mais frequentes em jovens.

Conclusão

A idade constitui um importante fator de risco para CDIS da mama, uma vez que tanto nas suas formas de apresentação quanto no comportamento biológico, esse tipo de câncer apresenta-se mais agressivo nas pacientes jovens que nas idosas.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A avaliação do CDIS, no que tange aos seus aspectos clínicos, radiológicos, histopatológicos e imunoistoquímicos nas pacientes de idade jovem e idosa, despertou interesse no sentido de avaliar suas características, uma vez que a literatura oferece um vasto arsenal com relação ao carcinoma invasivo e seu comportamento nos extremos de idade, porém poucos trabalhos tratam deste assunto com relação ao CDIS. Observando que existem diferenças tanto nas suas formas de apresentação quanto no seu potencial biológico, tal fato nos estimula a aprofundar o estudo desta patologia no sentido de melhor caracterizar o CDIS em pacientes cujas características relacionadas às faixas etárias direcionariam para um tratamento individualizado com uma maior sobrevida e qualidade de vida. A busca por marcadores que possam indicar qual ou quais lesões possuem potencial para evoluírem para lesões invasivas nos faz acreditar que no futuro poderemos interromper um processo evolutivo oncológico com tratamentos individualizados.

REFERÊNCIAS

- ALVARADO, R. *et al.* Biology, Treatment, and Outcome in Very Young and Older Women with DCIS. **Annals of surg. oncol.**, v. 19, p. 3777-3784, 2012. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1245/s10434-012-2413-4>. Acesso em: 24 abr. 2013.
- AMICHETTI, M.; VIDALI, C. Radiotherapy after conservative surgery in ductal carcinoma in situ of the breast: a review. **International Journal of Surgical Oncology**, v. 2012, n. 635404, 2012. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/ijso/2012/635404/>. Acesso em: 14 fev. 2013.
- BARRETO, M. F. *et al.* Câncer de mama em mulheres até 40 anos: aspectos radiológicos, clínicos e anátomo-patológicos. **Rev Imagem**, v. 28, n. 01, p.01-06, jan. 2006. Disponível em: doi:10.4137/BML.S9387. Acesso em: 30 abr. 2013.
- BARROS, A. C. S. D.; BUZAID, A. C.; NIMIR, C. C. B. A.. Fatores Prognósticos e Preditivos de Resposta. In: BARROS, A. C. S. D.; BUZAID, A. C. (Eds). **Câncer de mama: Tratamento multidisciplinar**. São Paulo: Dendrix Edição e Design, 2007. p. 43-60.
- BARROS, A. C. S. D.; BUZAID, A. C. História natural do câncer de mama. In: BARROS, A.C.S.D.; BUZAID, A.C. (Eds.). **Câncer de mama: Tratamento multidisciplinar**. São Paulo: Dendrix Edição e Design, 2007. p. 35-42.
- BASÉGIO, D. L.; BASÉGIO, V. M. Lesões *in situ* da mama. In: BOFF, R. A.; WISINTAINER, F. (Eds.). **Mastologia Moderna: abordagem multidisciplinar**. Caxias do Sul: Mesa Redonda, 2006. p. 119-130.
- BIJKER, N. *et al.* Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma-in-situ: ten-year results of European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized phase III trial 10853—a study by the EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. **J Clin Oncol.**, v. 24, n. 21, p.3381–3387, 2006. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16801628/>. Acesso em: 17 mar. 2013.
- BORGES, S. Z. *et al.* Fatores de risco – Idade. In: CHAGAS, C.R. *et al.* (Orgs). **Tratado de Mastologia da SBM**. Rio de Janeiro: Revinter, 2011. Vol. I. p. 545-546.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. **Incidência de Câncer no Brasil. Estimativas 2014**. Disponível em <http://www1.inca.gov.br/estimativa/2014/> Acesso em: 19 jan. 2014.
- BUDEL, V. M.; CAVALCANTI, F. S. Carcinogênese. In: CHAGAS, C. R. *et al.* (Orgs.). **Tratado de Mastologia da SBM**. Rio de Janeiro: Revinter, 2011. Vol. I. p. 687 - 691.
- CARELLI FILHO, I.; CARVALHO, F. M. Lesões Precursoras do Carcinoma Mamário. In: CHAGAS, C. R *et al.* (Orgs.). **Tratado de Mastologia da SBM**. Rio de Janeiro: Revinter, 2011. Vol. I. p 703-709.

CHAGAS, C. R. *et al.* Lesões Proliferativas e História Pessoal de Câncer De Mama *In*: CHAGAS, C. R. *et al.* (Orgs.). **Tratado de Mastologia da SBM**. Rio de Janeiro: Revinter, 2011. Vol. I. p 565-567.

CHAGAS, C. R. *et al.* Fatores de risco – Abordagem do risco de câncer de Mama. *In*: CHAGAS, C. R. *et al.* (Orgs.). **Tratado de Mastologia da SBM**. Rio de Janeiro: Revinter, 2011. Vol. I. p. 543-544.

CHAGAS, R. C.; LUNA, M.; OLIVEIRA, C. O. Carcinoma intra ductal (CDIS). Sinais Mamográficos e Correlação Histopatológica. *In*: CHAGAS, C. R. *et al.* (Orgs.). **Tratado de Mastologia da SBM**. Rio de Janeiro: Revinter, 2011. Vol. I. p. 714-724.

COWELL, C. F. *et al.* Progression from ductal carcinoma in situ to invasive breast cancer: Revisited. **Molecular Oncology**, v. 7, n. 5, p. 859-69, 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23890733/>. Acesso em: 23 abr. 2013.

CROCAMO, S. Fatores de risco – Genética e Rastreamento do Câncer de Mama. *In*: CHAGAS, C. R. *et al.* (Orgs.). **Tratado de Mastologia da SBM**. Rio de Janeiro: Revinter, 2011. Vol. I. p. 549-555.

CUZICK, J. *et al.* Long-term results of tamoxifen prophylaxis for breast cancer—96-month follow-up of the randomized IBIS-I trial. **J Natl Cancer Inst.**, v. 99, n. 4, p. 272-282, 2007.

FENTIMAN, I. S. Trials of treatment for non-invasive breast cancer. **Cancer Res.**, v. 152, p. 135-142, 1998. Disponível em: https://doi.org/10.1007/978-3-642-45769-2_12. Acesso em: 18 jan. 2013.

FENTIMAN I. S. *et al.* Radiotherapy in breast-conserving treatment for ductal carcinoma *in situ*: first results of the EORTC randomised phase III trial 10853. EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. **Lancet**, v. 355, n. 9203, p. 528-33, 2000. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10683002/>. Disponível em: Acesso em: 30 mar. 2013.

FILASSI, J. R.; NIMIR, C. C. B.; BARROS, A. C. S. D. Tratamento cirúrgico do CDIS. *In*: BARROS, A. C. S. D.; BUZAID, A. C. (Eds). **Câncer de Mama: Tratamento Multidisciplinar**. São Paulo: Editora Dendrix, 2007. p. 153-170.

FISHER, B.; COSTANTINO *et al.* Lumpectomy compared with lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer. **N. Engl. J. Med.**, v. 328, n. 22, p. 1581-1586, 1993. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8292119/>. Acesso em: 07 mai. 2013.

FOURNIER, D. *et al.* Growth rates of 147 mamary carcinomas. **Cancer**, v. 45, n. 8, p. 2198-2207, 1980.

FREITAS JUNIOR, R. *et al.* Prevenção primária. Identificação da população alvo e quimioprevenção. *In*: CHAGAS, C. R. *et al.* (Orgs.). **Tratado de Mastologia da SBM**. Rio de Janeiro: Revinter, 2011. Vol. I. p. 497-505

GIORDANO, M. G.; GIORDANO, E. B.; CLÍMACO, F. M. S. Fatores de risco – Fatores endócrinos: Papel dos Hormônios Exógenos. In: CHAGAS, C. R. *et al.* (Orgs.). **Tratado de Mastologia da SBM**. Rio de Janeiro: Revinter, 2011. Vol. I. p. 558-561.

GOBBI, H. *et al.* Carcinoma ductal "in situ" da mama: Critérios para diagnóstico e abordagem em hospitais públicos de Belo Horizonte. **Rev. Bras. de Ginecol. e Obstet.**, v. 28, n. 12, p.721-727, dez. 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0100-72032006001200006>. Acesso em: 30 abr. 2013.

HADDAD, C. S. Neoplasia lobular da mama: revisão. **Rev. Méd. de Minas Gerais**, v. 23.3, 2012. Disponível em: <http://www.dx.doi.org/10.5935/2238-3182.20130056>. Acesso em: 24 abr. 2013.

HO, A. *et al.* The effect of age in the outcome and treatment of older women with ductal carcinoma in situ. **Breast**, v. 20, n. 1, p. 71-77, 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20739181/>. Acesso em: 17 abr. 2013.

HOQUE, A. *et al.* HER-2/neu Gene Amplification in Ductal Carcinoma *In Situ* of the Breast – Short Communication. **American Association for Cancer Research**, v. 11, n. 6, p. 587-590, 2002. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12050101/>. Acesso em: 11 jul. 2014.

KERLIKOWSKA, K. Epidemiology of Ductal Carcinoma *In Situ*. **J. Natl Cancer Inst Monogr**, v. 2010, n. 41, p. 139-41, 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20956818/>. Acesso em: 30 abr. 2013.

KERLIKOWSKA, K. *et al.* Prognostic characteristics of breast cancer among postmenopausal hormone users in a screened population. **J Clin Oncol.**, v. 21, n. 23, p. 4314–4321, 2003.

KERLIKOWSKA, K. *et al.* Obesity, mammography use and accuracy, and advanced breast cancer risk. **J Natl Cancer Inst.**, v. 100, n. 23, p. 1724–1733, 2008.

LAGIOS, M. D. *et al.* A Prognostic Index for Ductal Carcinoma *In Situ* of the Breast. **Cancer**, v. 77, n. 11, p. 2267–2274, 1996. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8635094/>. Acesso em: 10 fev. 2013.

LAMBERT, K.; PATANI, N.; MOKBEL, K. Ductal carcinoma in situ: recent advances and future prospects. **International journal of surgical oncol.**, v. 2012, p. 347385, 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22675624/>. Acesso em: 23 abr. 2013.

LEE, R. J. *et al.* Ductal Carcinoma *In Situ* of the Breast –Review Article. **International Journal of Surgical Oncology**, v. 2012, 2012. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1155%2F2012%2F123549> ID article: 123549. Acesso em: 30 abr. 2013.

LUCAS, H. S.; DIAS, E. N.; História da Mastologia Brasileira. In: CHAGAS, C. R. *et al.* (Orgs.). **Tratado de Mastologia da SBM**. Rio de Janeiro: Revinter, 2011. Vol. I. p. 11-13.

MASOOD, S. New insights from breast pathology: should we consider low grade DCIS NOT a cancer? **European Journal of Radiology - Elsevier**, vol 81, n. 1:S93:4, p. 593-594, 2012.
MENKE, C. H. *et al.* Epidemiologia do Câncer de Mama. In: MENKE, C. H. *et al.* **Rotinas em Mastologia**. 2. ed. Porto Alegre: Editora Art Med, 2007. p. 135-136.

MORROW, M; HARRIS, R. Ductal Carcinoma In Situ and Microinvasive Carcinoma. In: HARRIS, R. *et al.* **Diseases of the Breast**. Philadelphia USA: Lippincott Williams & Wilkins, 2010. p. 349-359.

OLIVEIRA, A. B. Carcinoma Ductal *in situ*. In: CHAGAS, C. R. *et al.* (Orgs.). **Tratado de Mastologia da SBM**. Rio de Janeiro: Revinter, 2011. Vol. I. p 710-713.

OLIVEIRA, C.; LUNA, M.; CHAGAS, C. R. Carcinoma Intraductal (CDIS). Sinais Mamográficos e Correlação Histopatológica. In: CHAGAS, C. R. *et al.* (Orgs.). **Tratado de Mastologia da SBM**. Rio de Janeiro: Revinter, 2011. Vol. I. p 714-724.

PAGE, D. L. *et al.* Continued local recurrence of carcinoma 15 e 25 years after a diagnosis of low grade ductal carcinoma in situ of the breast treated only by biopsy. **Cancer**, v. 76, n. 7, p. 1197-200, 1995. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8630897/>. Acesso em: 23 abr. 2013.

PEREIRA, P. M. S. Densidade Mamográfica como Fator de Risco. In: CHAGAS, C. R. *et al.* (Orgs.). **Tratado de Mastologia da SBM**. Rio de Janeiro: Revinter, 2011. Vol. I. p. 568-574.

REEVES, G. K. *et al.* Hormonal therapy for menopause and breast cancer -risk by histological type: a cohort study and meta-analysis. **Lancet Oncol.**, v. 7, n. 11, p. 910-918, 2006.

RIBAS, F. E.; MELO, M. P. Anatomia, histologia e embriologia da mama. In: BOFF, R. A.; WISINTAINER, F. (Eds.). **Mastologia Moderna: abordagem multidisciplinar**. Caxias do Sul: Mesa Redonda, 2006. p. 21-30.

RODRIGUES, N. A. *et al.* Differences in the pathologic and molecular features of intraductal breast carcinoma between younger and older women. **Cancer**, v. 97, n. 6, p. 1393–1403, 2003. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12627502/>. Acesso em: 03 jan. 2013.

SACCHINI, V. *et al.* Breast Ductal Carcinoma In Situ. **International Journal of Surgical Oncology**, v. 2012, n. 753267, 2012. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/ijso/2012/753267/>. Acesso em: 30 abr. 2013.

SANDERS, M. E. *et al.* The natural history of low-grade ductal carcinoma in situ of the breast in women treated by biopsy only revealed over 30 years of long-term follow-up. **Cancer**, v. 103, n. 12, p. 2481-84, 2005. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15884091/>. Acesso em: 23 abr. 2013.

SILVERSTEIN, M. J *et al.* Prognostic classification of breast ductal carcinoma-in-situ. **Lancet**, v. 345, n. 8958, p. 1154–1157, 1995. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7723550/>. Acesso em: 03 jan. 2013.

SCHNITT, S. J.; SHIN, S. J. Breast Pathology: Diagnostic Dilemmas. **Surg Pathol Clin.**, v. 5, n. 3, p. 9, 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26838289/>. Acesso em: 18 abr. 2013.

SCHUH, F. **Grau de concordância diagnóstica entre patologistas na avaliação de sistemas de classificação do CDIS da mama**. 2008. Dissertação (Mestrado em Ciências

Médicas) Programa de Pós-Graduação em Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2008.

SHEKHAR, M. P. V. *et al.* Comedo-DCIS is a precursor lesion for basal-like breast carcinoma: identification of a novel p63/Her2/neu expressing subgroup. **Oncotarget**, v. 4, n. 2, p. 231–241, 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23548208/>. Acesso em: 01 fev. 2013.

SIZIOPIKOU, K. P. Ductal carcinoma in situ of the breast: current concepts and future directions. **Archives of Pathology & Laboratory Med.**, v. 137, n. 4, p. 462–466. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23544935/>. Acesso em: 17 mar. 2013.

TAVASSOLI, F. A. Ductal carcinoma in situ: introduction of the concept of ductal intraepithelial neoplasia. **Mod Pathol.**, v. 11, n. 2, p. 140-54, 1998. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9504685/>. Acesso em: 10 abr. 2013.

THULLER, L. C. S. Epidemiologia do câncer de mama. In: CHAGAS, C. R. *et al.* (Orgs.). **Tratado de Mastologia da SBM**. Rio de Janeiro: Revinter, 2011. Vol. I. p. 487-491.

TUNON-DE-LARA, C. *et al.* Ductal carcinoma in situ of the breast: influence of age on diagnostic, therapeutic, and prognostic features. Retrospective study of 812 patients. **Annals of surgical oncology**, v. 18, n. 5, p. 1372–9, 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21108045/>. Acesso em: 10 fev. 2013.

VIRNIG, B. *et al.* Ductal carcinoma in situ: risk factors and impact of screening. **Journal of the National Cancer Institute. Monographs**, v. 2010, n. 41, p. 113-6, 2010. Disponível em: doi:10.1093/jncimonographs/lgq024. Acesso em: 30 abr. 2013.

VIRNIG, B. *et al.* Ductal carcinoma in situ of the breast: a systematic review of incidence, treatment, and outcomes. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 102, n. 3, p. 170-8, 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20071685/>. Acesso em: 23 abr. 2013.

VOGEL, V. G. *et al.* Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial. **JAMA**, v. 295, n. 23, p. 2727–274, 2006.

.

ANEXO A – FICHA PADRÃO PARA COLETA DE DADOS**FICHA-PADRÃO DE PACIENTES COM CDIS COM MENOS DE 40 ANOS E MAIORES QUE 65 ANOS**

PERÍODO: 2002 – 2012

INFORMAÇÕES GERAIS:

Ano:

Idade (por ocasião do diagnóstico):

Hospital:

Número do prontuário:

Nome:

Contato:

INFORMAÇÕES CLÍNICAS:

Menarca:

Número de filhos:

Amamentação: () sim () não

Tempo:

Idade ao primeiro parto:

Menopausa:

TRH: () sim () não

Tempo :

Drogas:

MOTIVO DO ATENDIMENTO

() Queixa clínica

() Alterações radiológicas

() nódulo

() microcalcificações

() derrame papilar

() nódulo

() Paget

() assimetria focal

() outros

() distorção de arquitetura

TIPO DE BIÓPSIA:

() Core () mamotomia () espécime cirúrgico

1- segmento de mama

2- mastectomia

TAMANHO DO TUMOR:PRESENÇA DE MICROCALCIFICAÇÕES:

() dentro do tumor () tecido circunvizinho () ambos

SUBTIPO HISTOLÓGICO

Grau nuclear : ()baixo () intermediário ()alto

Necrose: () sim () não

Padrão arquitetural:

Polarização celular:

Margens: () livres _____ mm () comprometidas

LAUDOS ANATOMOPATOLÓGICOS N°:

MARCADORES:

RE () positivo () negativo

RP () positivo () negativo

HER 2 () + () ++ () +++

TIPO DE TRATAMENTO CIRÚRGICO:

() quadrantectomia () mastectomia

Abordagem axilar: () não () sim 1= LS 2= EAT

TERAPIA ADJUVANTE:

QT () sim () não

RXT () sim () não

TMX () sim () não

Raloxifeno () sim () não

RECIDIVA: () sim () não

Histologia recidiva () CDIS

() CDI

OBSERVAÇÕES: _____

ANEXO B – FOLHA DE ROSTO PARA PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS



MINISTÉRIO DA SAÚDE - Conselho Nacional de Saúde - Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP

FOLHA DE ROSTO PARA PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS

1. Projeto de Pesquisa: CARACTERIZAÇÃO DO CARCINOMA DUCTAL IN SITU DA MAMA EM PACIENTES JOVENS E IDOSAS: DIFERENÇAS CLÍNICO-PATOLÓGICAS E IMUNOISTOQUÍMICAS.		2. Número de Sujeitos de Pesquisa: 50	
3. Área Temática:			
4. Área do Conhecimento: Grande Área 4. Ciências da Saúde			
PESQUISADOR RESPONSÁVEL			
5. Nome: JEANE SANDRA NOGUEIRA			
6. CPF: 619.273.414-34	7. Endereço (Rua, n.º): PAULO FRANCA MARINHO, 310 MIRAMAR BLOCO A APTO 1003 JOAO PESSOA PARAIBA 58032150		
8. Nacionalidade: BRASILEIRA	9. Telefone: (83) 3226-9554	10. Outro Telefone:	11. Email: jeanenogueira@oi.com.br
12. Cargo:			
Termo de Compromisso: Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Resolução CNS 196/96 e suas complementares. Comprometo-me a utilizar os materiais e dados coletados exclusivamente para os fins previstos no protocolo e a publicar os resultados sejam eles favoráveis ou não. Aceito as responsabilidades pela condução científica do projeto acima. Tenho ciência que essa folha será anexada ao projeto devidamente assinada por todos os responsáveis e fará parte integrante da documentação do mesmo. Data: <u>15</u> / <u>11</u> / <u>12</u> <u>Jeane Sandra Nogueira</u> Assinatura			
INSTITUIÇÃO PROPONENTE			
13. Nome: SOCIEDADE PERNAMBUCANA DE COMBATE AO CÂNCER -SPCC	14. CNPJ: 10.894.988/0001-33	15. Unidade/Orgão:	
16. Telefone: (81) 3217-8000	17. Outro Telefone:		
Termo de Compromisso (do responsável pela instituição): Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Resolução CNS 196/96 e suas Complementares e como esta instituição tem condições para o desenvolvimento deste projeto, autorizo sua execução. Responsável: <u>DR. FREDERICO TAVARES DE LIMA</u> CPF: <u>195.617.094-49</u> Cargo/Função: <u>DIRETOR TÉCNICO</u> Data: <u>21</u> / <u>12</u> / <u>2012</u> Dr. Frederico Tavares CRM - 5441 Diretor Técnico Hospital de Câncer de Pernambuco <u>Frederico Tavares de Lima</u> Assinatura			
PATROCINADOR PRINCIPAL			
Não se aplica.			

ANEXO C – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**SOCIEDADE PERNAMBUCANA
DE COMBATE AO CÂNCER-
SPCC****PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: CARACTERIZAÇÃO DO CARCINOMA DUCTAL IN SITU DA MAMA EM PACIENTES JOVENS E IDOSAS: DIFERENÇAS CLÍNICO-PATOLÓGICAS E IMUNOISTOQUÍMICAS.

Pesquisador: JEANE SANDRA NOGUEIRA

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 10976413.4.0000.5205

Instituição Proponente: SOCIEDADE PERNAMBUCANA DE COMBATE AO CÂNCER -SPCC

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 271.295

Data da Relatoria: 12/03/2013

Apresentação do Projeto:

A partir do banco de dados dos respectivos Departamentos de Patologia, serão levantados os casos de câncer de mama diagnosticados em mulheres antes dos 40 anos e após os 65 anos em um período de dez anos (2002 a 2012). Dentre estes, serão selecionados os casos de CDIS. Os dados serão coletados a partir de prontuários médicos, utilizando-se ficha-padrão elaborada especificamente para este fim (apêndice). Serão consultados os dados referentes a idade ao diagnóstico, apresentação clínica, aspectos radiológicos, tipo de tratamento realizado, laudos histopatológicos e imunoistoquímicos. Na ausência de avaliação imunoistoquímica, será selecionado no arquivo do hospital um bloco representativo do tumor para posterior análise (avaliação dos receptores de estrógenos γ RE e de progesterona γ RP) e da proteína do HER 2. As preparações histológicas serão revisadas pelo pesquisador e professor orientador para avaliação dos parâmetros histopatológicos, tendo por base a classificação histológica da OMS mais recente (2012). Para análise imunoistoquímica serão utilizados os critérios propostos pela ASCO/CAP para avaliação dos receptores hormonais e do HER 2. Métodos de Análise: Os dados serão analisados pelo pesquisador e seu orientador, anotados, computados em formulário específico e analisados através de estatística descritiva e estudo de associação através do teste do Qui-quadrado. Em todos os casos, será considerado como nível de significância para rejeição da hipótese nula o valor

Endereço: Av. Cruz Cabugá, 1597

Bairro: Santo Amaro

CEP: 50.040-000

UF: PE

Município: RECIFE

Telefone: (813)217-8197

Fax: (813)217-8197

E-mail: cep@hcp.org.br

**SOCIEDADE PERNAMBUCANA
DE COMBATE AO CÂNCER-
SPCC**



Continuação do Parecer: 271.295

de p0,05.

Objetivo da Pesquisa:

Comparar a apresentação do carcinoma ductal in situ da mama entre pacientes jovens e idosas, com relação às características clínico-patológicas e imunoistoquímicas

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Não ocorrerá qualquer agressão à integridade física dos pacientes, pois todas as amostras biológicas a serem estudadas serão provenientes dos arquivos dos hospitais.

Benefícios: As informações obtidas com este estudo poderão ajudar a melhor definir a terapêutica em casos de CDIS nos extremos de idade (pacientes jovens e idosas)

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

PESQUISA VIÁVEL E RELEVANTE, NO ENTANTO EXISTE A NECESSIDADE DE REALIZAR AS SEGUINTESS CONSIDERAÇÕES:

- anexar as duas cartas de anuência em nome dos dois Hospitais(hospital de Câncer de Pernambuco e Hospital Napoleão);
- anexar termo de confidencialidade;

- METODOLOGIA:

1 acrescentar que a pesquisa será realizada em prontuários médicos;

METODOLOGIA DE ANÁLISE DE DADOS: não está de acordo com a metodologia proposta, com o detalhamento da pesquisa e tão pouco com a justificativa da despesa do TCLE. Esclarecer e Justificar melhor a Metodologia de Análise de dados.

Ex: alterar na Metodologia proposta que o estudo será realizado em prontuários e não com pacientes;

Esclarecer na Metodologia de Análise de dados o seguinte trecho.. " Na ausencia de avaliação imunoistoquímica, será selecionado no arquivo do Hospital um bloco representativo histopatológicos e imunoistoquímico"? serão obtidas informações apenas dos prontuários dos pacientes.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

NÃO HAVERÁ NECESSIDADE DO TERMO DE CONCENTIMENTO, POR NÃO HAVER CONTATO DIRETO COM O PACIENTE, APENAS SERÃO COLETADOS DADOS EXISTENTES EM SEU

Endereço: Av. Cruz Cabugá, 1597

Bairro: Santo Amaro

CEP: 50.040-000

UF: PE

Município: RECIFE

Telefone: (813)217-8197

Fax: (813)217-8197

E-mail: cep@hcp.org.br

SOCIEDADE PERNAMBUCANA
DE COMBATE AO CÂNCER-
SPCC



Continuação do Parecer: 271.295

Recomendações:

ACIMA CITADAS

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

EXISTE A NECESSIDADE DE REALIZAR AS SEGUINTESS CONSIDERAÇÕES:

- anexar as duas cartas de anuência em nome dos dois Hospitais(hospital de Câncer de Pernambuco e Hospital Napoleão);
- anexar termo de confidencialidade;
- METODOLOGIA:
1 acrescentar que a pesquisa será realizada em prontuário médico;
- METODOLOGIA DE ANÁLISE DE DADOS: não está de acordo com a metodologia proposta, com o detalhamento da pesquisa e tão pouco com a justificativa da dispensa do TCLE.Esclarecer e Justificar melhor a Metodologia de Análise de dados.
- Quem irá arcar com os custos da pesquisa caso necessite do uso do bloco?.
- Quem e onde serão realizados os estudos da imunohistoquímica.

Situação do Parecer:

Pendente

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

RECIFE, 14 de Maio de 2013

Assinador por:
ISABEL CRISTINA LEAL
(Coordenador)

Endereço: Av. Cruz Cabugá, 1597

Bairro: Santo Amaro

CEP: 50.040-000

UF: PE

Município: RECIFE

Telefone: (813)217-8197

Fax: (813)217-8197

E-mail: cep@hcp.org.br

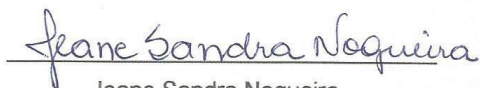
ANEXO D – TERMO DE CONFIDENCIALIDADE**TERMO DE CONFIDENCIALIDADE**

Eu, Jeane Sandra Nogueira, brasileira, casada, médica, inscrito(a) no CPF/ MF sob o nº 619.273.414-34, abaixo firmado, assumo o compromisso de manter confidencialidade e sigilo sobre todas as informações técnicas e outras relacionadas ao projeto de pesquisa intitulado ***“CARACTERIZAÇÃO DO CARCINOMA DUCTAL IN SITU DA MAMA EM PACIENTES JOVENS E IDOSAS: DIFERENÇAS CLÍNICO PATOLÓGICAS E IMUNOISTOQUÍMICAS”*** a que tiver acesso nas dependências dos Departamentos do Hospital de Câncer de Pernambuco.

Por este termo de confidencialidade e sigilo comprometo-me:

1. A não utilizar as informações confidenciais a que tiver acesso, para gerar benefício próprio exclusivo e/ou unilateral, presente ou futuro, ou para o uso de terceiros;
2. A não efetuar nenhuma gravação ou cópia da documentação confidencial a que tiver acesso;
3. A não apropriar-se para si ou para outrem de material confidencial e/ou sigiloso que venha a ser disponível;
4. Utilizar as informações obtidas única e exclusivamente para a execução do presente projeto;
5. As informações somente serão divulgadas de forma anônima, não havendo exposição de nenhum dos sujeitos elencados.

Recife, 07 de janeiro de 2013



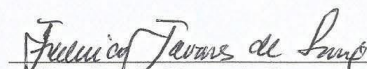
Jeane Sandra Nogueira

Pesquisadora

ANEXO E – CARTA DE ANUÊNCIA**CARTA DE ANUÊNCIA**

Eu, Dr. Frederico Tavares de Lima, Diretor Técnico do Hospital de Câncer de Pernambuco, estou ciente e de acordo com a realização da pesquisa intitulada: **"CARACTERIZAÇÃO DO CARCINOMA DUCTAL IN SITU DA MAMA EM PACIENTES JOVENS E IDOSAS: DIFERENÇAS CLÍNICO-PATOLÓGICAS E IMUNOISTOQUÍMICAS"**, que será desenvolvida pela Aluna do Programa de Pós-Graduação em Patologia da Universidade Federal de Pernambuco; Jeane Sandra Nogueira, sob a orientação da Profª Draª. Maria do Carmo Carvalho de Abreu e Lima com início após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa.

Recife, 21 de dezembro de 2012.


Hospital de Câncer de Pernambuco

Dr. Frederico Tavares
CRM - 5441
Diretor Técnico
Hospital de Câncer de Pernambuco

ANEXO F – PARECER DA COMISSÃO DE ÉTICA MÉDICA DO HNL

Centro de Estudos Mário Kröeff

PARECER DO DA COMISSÃO DE ÉTICA MÉDICA DO HNL

Avaliamos o Projeto de Pesquisa “**CARACTERIZAÇÃO DO CARCINOMA IN SITU DA MAMA EM PACIENTES JOVENS E IDOSOS: DIFERENÇAS CLÍNICO-PATOLÓGICAS E IMUNOISTOQUÍMICA.**”, e, em nossa avaliação, o Hospital Napoleão Laureano poderá participar como instituição colaboradora do referido projeto; ressaltamos ainda que o projeto em questão não utilizará seres humanos e terá como orientadora Dr^a Prof^a Maria do Carmo Carvalho de Abreu e Lima.

Solicito parecer da direção geral do Hospital Napoleão Laureano quanto adequação do referido projeto às necessidades de rotina dessa instituição.

João Pessoa, 03 de julho de 2014.

Dr. Igor Lemos Duarte
Pres. do CEMAK
Pres. da Comissão de Ética Médica do HNL