



Carcinoma ductal *in situ* da mama



Flávia Rocha Paes

Médica oncologista da Oncoclínicas & Co de Belo Horizonte (MG)



Bruno Lemos Ferrari

Presidente do Grupo Oncoclínicas; oncologista clínico, fundador e CEO do Grupo Oncoclínicas.



1. Conceito e epidemiologia

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

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

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

2. Fatores prognósticos após cirurgia

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

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

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

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

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

3. Tratamento definitivo

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

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

Existem quatro estudos randomizados e controlados que comprovam a eficácia da radioterapia adjuvante no tratamento do CDIS com cirurgia conservadora da mama. Esses estudos mostram a redução da recorrência na mama ipsilateral^{10,17-19}. A metanálise da EBCTCG mostrou uma redução de qualquer recorrência na mama ipsilateral (invasiva ou não invasiva) em dez anos nas pacientes



tratadas com cirurgia conservadora e radioterapia²⁰. Entretanto, resultados do NSABP-B24 mostraram que não há redução na mortalidade por câncer de mama, na mortalidade por qualquer outra causa ou mesmo na mortalidade geral após dez anos de acompanhamento^{17,21}.

4. Tratamento endócrino – quimioprevenção

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

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

Sendo assim, o tamoxifeno é recomendado para pacientes que apresentaram CDIS, foram submetidas a ressecção cirúrgica seguida de radioterapia e estão em pré ou pós-menopausa. O anastrozol é recomendado para aquelas com receptores de estrogênio positivos e em pós-menopausa, principalmente com idade inferior a 60 anos. As recomendações têm categoria 1 de nível de evidência de recomendação e categoria 2 para aquelas que se submeteram apenas à ressecção cirúrgica exclusiva, de acordo com as diretrizes do National Comprehensive Cancer Network (NCCN)²⁴.

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

tromboembolismo. Entretanto, mais estudos são necessários para comprovar a eficácia comparada ao tratamento padrão²⁵.

Atualmente, a discussão acerca do tratamento adjuvante do carcinoma ductal *in situ* da mama tem sido muito questionada. Há a possibilidade de super-diagnóstico e de tratamento em casos de CDIS de baixo risco, assim como de subdiagnósticos e de tratamentos no CDIS de alto risco. As discussões envolvem desde mastectomia com ou sem reconstrução imediata até cirurgia conservadora com ou sem radioterapia adjuvante. Os critérios clínicos patológicos radiológicos são levados em consideração, bem como as preferências de médicos e pacientes e o que determinam as diretrizes. Em relação à radioterapia, essa é mandatória quando associada à cirurgia conservadora em até oito semanas após o procedimento cirúrgico. Entretanto, há uma variedade de modalidades que pode ser usada.

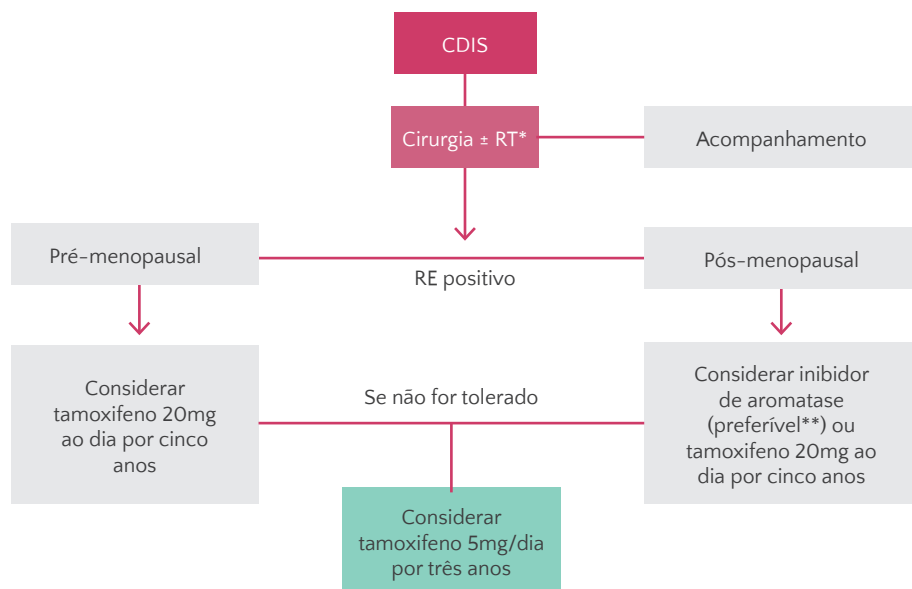
As características clinicopatológicas, como grau, positividade do receptor HER-2 e presença de comedonecrose, são insuficientes para determinar o subgrupo em que se pode omitir a radioterapia com segurança. Algumas assinaturas moleculares têm sido desenvolvidas com o intuito de estratificar o risco do CDIS e o valor preditivo da radioterapia adjuvante nesse cenário. Duas atualmente estão disponíveis: o Oncotype DX DCIS²⁶ e o DCISionRT²⁷⁻²⁹.

Tabela 1. Resumo dos estudos

Estudo	Avaliação	Resultado
NSABP-B24	Pacientes com CDIS no uso de tamoxifeno <i>versus</i> placebo	Redução de recorrência ipsilateral e contralateral de doença invasiva e não invasiva. Sem redução da mortalidade por câncer de mama
UK/ANZ	Pacientes com CDIS submetidas a cirurgia + RT com ou sem tamoxifeno	Redução da recorrência ipsilateral e contralateral com uso de tamoxifeno
IBIS-II CDIS	Pacientes na pós-menopausa com CDIS e RE positivo, comparando anastrozol <i>versus</i> tamoxifeno	Anastrozol se mostrou não inferior ao tamoxifeno, mas não se mostrou superior. Foi melhor que tamoxifeno no subgrupo de mulheres em pós-menopausa com idade inferior a 60 anos
NSABP-B35	Pacientes na pós-menopausa com CDIS e RE positivo, comparando anastrozol <i>versus</i> tamoxifeno	Anastrozol foi melhor que tamoxifeno no subgrupo de mulheres em pós-menopausa com idade inferior a 60 anos



Figura 1. Algoritmo de tratamento adjuvante do CDIS²⁶



* RT após a cirurgia conservadora de mama pode ser omitida no caso de CDIS de baixo risco devido a características clinicopatológicas favoráveis e/ou se o escore do CDIS em Oncotype DX for < 39 ou entre 39 e 55 (a ser discutido com a paciente).

** Pacientes com menos de 60 anos ou com queixas tromboembólicas.

FICA A DICA!

As últimas atualizações em CDIS acercam o descalonamento de tratamento radioterápico adjuvante nos CDIS de baixo risco. A introdução das ferramentas de assinatura genômica nesse contexto vem ganhando robustez. Algumas já disponíveis, como OncoType DX DCIS e DCISionRT, são testes genômicos validados em CDIS. Entretanto, mais estudos prospectivos são necessários para confirmar os resultados e o custo-benefício dessas ferramentas^{29,31}. No congresso da ASCO em 2024, outra assinatura genômica de sete genes foi apresentada, com 926 pacientes incluídas e mostrando uma identificação mais acurada do DCIS de baixo risco, com potencial para descalonamento da radioterapia adjuvante.

Referências

1. Corringe KL, Fox SB. Ductal carcinoma in situ biology, biomarkers, and diagnosis. *Front Oncol*. 2017;7:248.
2. Siziopikou KP. Ductal carcinoma in situ of the breast: current concepts and future directions. *Arch Pathol Lab Med*. 2013;137(4):462-6.

3. Badve SS, Gökmen-Polar Y. Ductal carcinoma in situ of breast: update 2019. *Pathology*. 2019;51(6):563-9.
4. Verdiel FC, Etzioni R, Duggan C et al. Demographic changes in breast cancer incidence, stage at diagnosis and age associated with population-based mammographic screening. *J Surg Oncol*. 2017;115(5):517-22.
5. Mannu GS, Wang Z, Broggio J et al. Invasive breast cancer and breast cancer mortality after ductal carcinoma in situ in women attending for breast screening in England, 1988-2014: population based observational cohort study. *BMJ*. 2020;369:m1570.
6. Narod SA, Iqbal J, Giannakeas V et al. Breast cancer mortality after a diagnosis of ductal carcinoma in situ. *JAMA Oncol*. 2015;1(7):888-96.
7. DeSantis CE, Ma J, Goding Sauer A et al. Breast cancer statistics, 2017, racial disparity in mortality by state. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(6):439-48.
8. Warren JL, Weaver DL, Bocklage T et al. The frequency of ipsilateral second tumors after breast-conserving surgery for DCIS: a population based analysis. *Cancer*. 2005;104(9):1840-8.
9. Silverstein MJ, Lagios MD, Groshen S et al. The influence of margin width on local control of ductal carcinoma in situ of the breast. *N Engl J Med*. 1999;340(19):1455-61.
10. Bijker N, Meijnen P, Peterse JL 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*. 2006;24(21):3381-7.
11. DeSnyder SAM, Hunt KK, Dong W et al. American Society of Breast Surgeons' practice patterns after publication of the SSO-ASTRO-ASCO DCIS Consensus Guideline on margins for breast conserving surgery with whole-breast irradiation. *Ann Surg Oncol*. 2018;25(10):2965-74.
12. Badve S, A'Hern RP, Ward AM et al. Prediction of local recurrence of ductal carcinoma in situ of the breast using five histological classifications: a comparative study with long follow-up. *Hum Pathol*. 1998;29(9):915-23.
13. Solin LJ, Gray R, Hughes LL et al. Surgical excision without radiation for ductal carcinoma in situ of the breast: 12-year results from the ECOG-ACRIN E5194 study. *J Clin Oncol*. 2015;33(33):3938-44.
14. Sagara Y, Mallory MA, Wong S et al. Survival benefit of breast surgery for low-grade ductal carcinoma in situ: a population-based cohort study. *JAMA Surg*. 2015;150(8):739-45.
15. Martínez-Pérez C, Turnbull A, Ekatah GE et al. Current treatment trends and the need for better predictive tools in the management of ductal carcinoma in situ of the breast. *Cancer Treat Rev*. 2017;55:163-72.
16. Kanbayashi C, Iwata H. Current approach and future perspective for ductal carcinoma in situ of the breast. *J Clin Oncol*. 2017;47(8):671-7.
17. Wapnir IL, Dignam JJ, Fisher B et al. Long-term outcomes of invasive ipsilateral breast tumor recurrences after lumpectomy in NSABP B-17 and B-24 randomized clinical trials for DCIS. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(6):478-88.
18. Cuzick J, Sestak I, Pinder SE et al. Effect of tamoxifen and radiotherapy in women with locally excised ductal carcinoma in situ: long-term results from the UK/ANZ DCIS trial. *Lancet Oncol*. 2011;12(1):21-9.
19. Holmberg L, Garmo H, Granstrand B et al. Absolute risk reductions for local recurrence after postoperative radiotherapy after sector resection for ductal carcinoma in situ of the breast. *J Clin Oncol*. 2008;26(8):1247-52.
20. Correa C, McGale P, Taylor C et al. Overview of the randomized trials of radiotherapy in ductal carcinoma in situ of the breast. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2010;2010(41):162-77.
21. Allred DC, Anderson SJ, Paik S et al. Adjuvant tamoxifen reduces subsequent breast cancer in women with estrogen receptor-positive ductal carcinoma in situ: a study based on NSABP protocol B-24. *J Clin Oncol*. 2012;30(12):1268-73.
22. Forbes JF, Sestak I, Howell A et al. Anastrozole versus tamoxifen for the prevention of locoregional and contralateral breast cancer in postmenopausal women with locally excised ductal carcinoma in situ (IBIS-II DCIS): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387(10021):866-73.
23. Margolese RG, Cecchini RS, Julian TB et al. Anastrozole versus tamoxifen in postmenopausal women with ductal carcinoma in situ undergoing lumpectomy plus radiotherapy (NSABP B-35): a randomised, double blind, phase 3 clinical trial. *Lancet*. 2016;387(10021):849-56.
24. NCCN Guidelines. Version 2.2016. NCCN recommendations for primary treatment and after primary treatment of DCIS.



25. DeCensi A, Puntoni M, Guerrieri-Gonzaga A et al. Randomized placebo controlled trial of low-dose tamoxifen to prevent local and contralateral recurrence in breast intraepithelial neoplasia. *J Clin Oncol.* 2019;37(19):1629–37.
26. Solin LJ, Gray R, Baehner FL et al. A multigene expression assay to predict local recurrence risk for ductal carcinoma in situ of the breast. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105(10):701–10.
27. Knowlton CA, Jimenez RB, Moran MS. DCIS: risk assessment in the molecular era. *Semin Radiat Oncol.* 2022;32(3):189–97.
28. Ouattara D, Mathelin C, Özmen T et al. Molecular signatures in ductal carcinoma in situ (DCIS): a systematic review and meta-analysis. *J Clin Med.* 2023;12(5):2036.
29. Shah C, Bremer T, Cox C et al. The clinical utility of DCISionRT® on radiation therapy decision making in patients with ductal carcinoma in situ following breast-conserving surgery. *Ann Surg Oncol.* 2021;28(11):5974–84.
30. Crimini E, Corti C, Repetto M et al. Systemic treatment of ductal carcinoma in situ of the breast. *Chirurgia.* 2021;116(suppl.5):S97–S104.
31. Whitworth P, Shah CS, Vicini FA et al. Assessing the benefit of adjuvant endocrine therapy in patients following breast-conserving surgery with or without radiation stratified by a 7-gene predictive DCIS biosignature. *J Clin Oncol.* 2022;40(suppl.16):502.