

Carcinoma *in situ*: revisão

Jorge V. Biazús¹, Fernando Schuh²

O carcinoma ductal in situ (CDIS) compreende um grupo de lesões biologicamente e morfológicamente heterogêneo. A sua incidência vem crescendo principalmente devido aos programas de rastreamento por mamografia, o que contribuiu para o aumento do seu diagnóstico entre pacientes assintomáticas. O achado mais freqüente é de microcalcificações. Quando adequadamente tratados, o prognóstico é excelente. O tratamento do CDIS, entretanto, permanece controverso. O objetivo do tratamento é o controle local e a prevenção da progressão para carcinoma invasor. A mastectomia provavelmente representa um tratamento agressivo especialmente para lesões pequenas e detectadas unicamente por mamografia. Há evidências que a cirurgia conservadora da mama é efetiva para o tratamento de pacientes com CDIS. A radioterapia complementar à tumorectomia diminui significativamente o risco de recorrência local. Há a necessidade de esclarecimento quanto à incidência da recidiva local e suas implicações sempre que a paciente e seu médico decidirem por tratamento conservador. Somado a isso, é essencial salientar o excelente prognóstico independente da abordagem cirúrgica realizada.

Unitermos: Carcinoma ductal in situ; fatores prognósticos; tratamento.

Carcinoma in situ: a review

Ductal carcinoma in situ (DCIS) is a biologically and morphologically heterogeneous disease. The incidence of DCIS is increasing mainly due to programs of screening mammography, which result in increased diagnosis of the disease in asymptomatic patients. The most common finding is of calcifications on mammography. When treated appropriately, the prognosis of DCIS is excellent. Optimal treatment for DCIS, however, remains controversial. The objective of the treatment of patients with DCIS is to control the local disease and prevent subsequent development of invasive cancer. Mastectomy probably represents an aggressive approach in a substantial number of patients, especially those with small, mammographically detected lesions. There is evidence that breast conservation therapy is an effective alternative in the handling of patients with DCIS. The use of radiotherapy after lumpectomy significantly decreases the risk for local recurrence. If the patient and her surgeon are in agreement about using breast conservation therapy, it is necessary to understand incidence and implications of local recurrence. Moreover, it is also important to underscore the excellent prognosis independently of the surgical approach used.

Key-words: Ductal carcinoma in situ; prognostic factors; treatment.

Revista HCPA 2001;21(2):219-224

¹ Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul; Serviço de Mastologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

² Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Correspondência: Rua Riachuelo 860/601, CEP 90010-272, Porto Alegre, RS, Brasil. Fone: +55-51-3227-7217; e-mail: fernandoschuh@hotmail.com

Introdução

Carcinoma *in situ* constitui um conjunto de lesões da mama caracterizado pela proliferação de células neoplásicas limitadas pela membrana basal, isto é, ausência de invasão do estroma (1,2). São divididos em 2 grandes grupos por terem apresentação clínica e morfológica distintas: o carcinoma ductal *in situ* e o carcinoma lobular *in situ*.

O carcinoma lobular *in situ* foi descrito por Foote & Stewart em 1941, mas a terminologia é considerada imprópria, devido ao caráter de risco desta lesão. É reconhecido como um indicador biológico de aumento de risco para o desenvolvimento de um tumor invasor; é caracterizado por multicentricidade e bilateralidade. Geralmente, seu diagnóstico se faz por um achado ocasional de biópsia ou peça de mamoplastia (1,2). Não tem expressão ao exame clínico, nem pode ser identificada à macroscopia de peça cirúrgica (1). O acompanhamento das pacientes é considerado fundamental, tendo em vista que em 25% dos casos poderá haver associação com carcinoma invasivo da mesma mama ou da mama contralateral, mesmo que tardiamente. Esta revisão se deterá principalmente ao carcinoma ductal *in situ* em razão de ser a lesão de maior impacto clínico entre os carcinomas não-invasores de mama.

O carcinoma ductal *in situ* ou intraductal (CDIS) corresponde a um grupo heterogêneo de lesões com variado potencial de malignidade. Em razão disto, permanece ainda grande controvérsia quanto à classificação e ao tratamento (2).

A incidência de CDIS aumentou nos últimos anos. Na década de 80, correspondia a 2% dos novos casos de câncer de mama (3); atualmente, corresponde a 25 - 30% nos países desenvolvidos. O aumento também se explica pelo aprimoramento das técnicas mamográficas e pela introdução de programas de rastreamento por mamografia para detecção de lesões precoces, não palpáveis em mulheres após 40 anos de idade (1,2).

Patologia

O CDIS é caracterizado pela proliferação de células epiteliais malignas no interior do sistema ducto-lobular, sem evidência, no entanto, de invasão do estroma circunjacente (1,2,4).

Dentre as possibilidades de classificação, é aceito para fins práticos subdividi-lo em 2 subgrupos: o tipo comedo – crescimento sólido intra-epitelial e presença de necrose central –, e tipo não-comedo – com padrão arquitetural cribiforme, micropapilar, papilar e sólido (4). A preferência por esta classificação é baseada na observação de que o tipo comedo mostra-se mais maligno citologicamente, é mais associado com microinvasão e mais frequentemente exibe marcadores biológicos indicativos de alto grau de malignidade que os demais tipos não-comedo (5). Lesões comedonianas frequentemente são receptores estrogênio negativos, apresentam alto índice proliferativo, exibem aneuploidia, superexpressão do oncogene HER-2/ neu (c-erbB2), mutação do gene supressor p53 e angiogênese no estroma adjacente (5). Outra diferença entre os 2 subgrupos refere-se à extensão da lesão quando avaliada sob ponto de vista mamográfico (microcalcificações) e histopatológico. A extensão mamográfica das calcificações nas lesões não-comedonianas pode subestimar aquela da avaliação do espécime cirúrgico quando o estudo mamográfico não for complementado por magnificação (6,7). Apesar desses achados, esta classificação é limitada e representa uma simplificação da questão, pois a coexistência destas lesões e diferenças em comportamento biológico dentro dos subgrupos ocorre com certa frequência (1).

O diagnóstico diferencial entre CDIS e hiperplasia ductal atípica pode ser uma tarefa árdua para o patologista, principalmente com lesões não-comedonianas. A distinção de CDIS com lesões francamente invasoras também pode não ser percebida. O carcinoma lobular *in situ*, em raras ocasiões, pode não ser facilmente diferenciado do CDIS, assim como pode coexistir na mesma mama ou unidade ducto-lobular (1).

Apresentação clínica

A apresentação clínica mais comum do CDIS é através de achados anormais em mamografias, expressos como lesões não palpáveis (8). Apenas 10% dos pacientes apresentam-se com massas palpáveis. Mais de 80% dos casos manifestam-se como microcalcificações com ou sem distorção dos tecidos circunjacentes (7). No Hospital de Clínicas de Porto Alegre, foi observado que 85,7% dos CDIS diagnosticados a partir de agulhamentos de lesões impalpáveis de mama, no período de março de 1996 a setembro de 2000, apresentavam-se unicamente com microcalcificações (9). Multicentricidade é rara, e quando verdadeiramente presente ocorre nas lesões micropapilares (7,10). Aproximadamente 50% dos casos mostram um padrão de crescimento contínuo no interior dos ductos. A descontinuidade (*gap*) tem menos de 5 mm de extensão em 82% dos casos e depende das características de diferenciação celular. Das lesões indiferenciadas, 90% crescem em um padrão contínuo sem *gaps*, enquanto 30% daquelas bem diferenciadas mostram o mesmo comportamento (1).

Em 1/3 dos comedos e em 25% das lesões com 2,5 cm ou mais de extensão ocorre invasão oculta (1). Os linfonodos axilares podem estar comprometidos em até 1% dos casos, o que expressa possivelmente aqueles em que houve invasão oculta ou amostragem incompleta da lesão (2,11,12). Os casos de CDIS diagnosticados a partir de lesões impalpáveis em uma série de 189 casos não demonstrou metástases na dissecação axilar (1).

Tratamento

O estreito entendimento entre o médico e a paciente, a consciência do risco, o tipo histológico e as condições de seguimento são fatores a considerar na tomada da decisão e norteiam a indicação terapêutica (1). O tratamento envolve desde excisão isolada, excisão seguida por radioterapia até a mastectomia (1,2). Mastectomia simples é um tratamento curativo em 98% das pacientes com CDIS, diagnosticado através de lesões palpáveis ou mamografia (1). Apesar de ser

altamente efetiva, a mastectomia simples é uma abordagem agressiva para lesões que podem não progredir a carcinoma invasor. Associado a isso, parece um contra-senso que pacientes com carcinoma invasor em estágios iniciais possam submeter-se à cirurgia com preservação da sua mama enquanto pacientes com CDIS devam ir à mastectomia. A tendência atual é encontrar uma alternativa dentro do tratamento conservador com manejo menos agressivo localmente e, em especial, não mutilante (1). Em razão disso, a cirurgia conservadora vem se tornando o tratamento mais utilizado no manejo do CDIS (11,12).

São indicações para uma terapêutica mais agressiva: contra-indicação à radioterapia, tumores multicêntricos, microcalcificações difusas, impossibilidade ou incerteza de obter margens livres na cirurgia, indisponibilidade de tratamento radioterápico complementar e desejo da paciente (2). O tratamento conservador tem sua indicação nos casos de resultado estético aceitável, margens livres e adequadas (idealmente 10 mm), acesso à radioterapia complementar, padrão mamário favorável a seguimento clínico e mamográfico e consciência do risco por parte da paciente e do médico (2).

O tratamento mais aceito é a cirurgia conservadora seguida de radioterapia (11-15).

Fischer et al. em 1993, através dos resultados do protocolo NSABP B17, mostraram que a adição de radioterapia complementar associou-se com redução significativa na recidiva local global (84,4% x 73,8%, $P = 0,001$), bem como reduziu significativamente o número de recorrência na forma de carcinoma invasor (10,5% x 2,9%, $P < 0,001$). Neste estudo, incluíram-se 818 mulheres com diagnóstico de CDIS, alocadas randomicamente para tratamento com tumorectomia isolada ou tumorectomia e radioterapia complementar (50Gy) acompanhadas por um período de seguimento de 5 anos (11).

Uma análise subsequente, realizada por Fischer em 1998 e 1999, com atualização dos dados para o período de 8 anos de seguimento, confirmou os resultados anteriores, além de definir como fator preditivo para recorrência o grau de lesão tipo comedo presente no

Tabela 1. Índice prognóstico de Van Nuys

	Escore 1	Escore2	Escore 3
Tamanho do tumor (mm)	< ou = 15	16 - 40	> ou = 41
Margem (MM)	> ou = 10	1 - 9	< ou = 1
Classificação	Grau 1 - 2	Grau 1 - 2	Grau 3
	Sem comedonecrose	Com comedonecrose	Com comedonecrose

espécime cirúrgico (16).

O uso de tamoxifeno, conforme estudo realizado por Fischer em 1999, reduz a taxa de recorrência ipsilateral, bem como a ocorrência de novo tumor contralateral e, ainda, reduz a recidiva na forma de carcinoma invasor (17). A recomendação é, portanto, o emprego de tamoxifeno por 5 anos como tratamento complementar (2).

A linfadenectomia axilar é desnecessária visto que não tem papel terapêutico nem adiciona informação relevante no manejo do CDIS (2,18).

A recorrência locorregional em paciente com CDIS tratados com tumorectomia e radioterapia é similar a daqueles pacientes com carcinoma invasor em estágio inicial tratados com cirurgia conservadora, porém o tempo para recorrência locorregional é significativamente mais longo em pacientes com CDIS (15). Pacientes com CDIS tratados com tumorectomia e radioterapia necessitam de acompanhamento clínico e radiológico rigoroso mantidos por toda a vida em razão da recidiva local ser a maior ameaça a essas pacientes, especialmente na forma de doença invasora (50% dos casos de recorrência) (19,20).

Vários autores (21-29) têm relatado que o grau nuclear, a presença ou não de comedonecrose, o tamanho do tumor e o limite das margens são importantes fatores preditivos para recorrência após manejo primário conservador.

Na tentativa de padronizar condutas foram adotado os parâmetros do Índice Prognóstico de Van Nuys (IPVN) propostos por Silverstein et al. em 1996 (30) (tabela 1).

Este índice divide as categorias em relação ao baixo risco (3-4), grau intermediário (5-7) e ao alto risco (8-9) de recorrência após tratamento conservador. É um importante instrumento para avaliação no tratamento do CDIS e deve ser utilizado para melhorar os índices de sucesso cirúrgico bem como a sobrevida das pacientes (2,30).

Silverstein et al. (30) verificaram em 1996 que quando o IPVN era de valor 3 ou 4, a taxa de recorrência local não diferiu se a retirada do tumor foi complementada ou não por radioterapia. Pacientes com escore 5, 6 ou 7 tiveram nítido benefício com acréscimo de radioterapia complementar à tumorectomia, e pacientes com escore de 8 ou 9 apresentaram altas taxas de recorrência, indicando assim mastectomia como melhor opção terapêutica. O IPVN, por incluir margem cirúrgica de segurança entre seus parâmetros, permite que o tratamento cirúrgico influencie decisivamente na redução do escore. É possível, assim, reduzir o escore através da reexcisão ou ampliação de margens nos casos de margens pontuadas com 2 ou 3 no IPVN. Dessa forma, um paciente com escore 8 ou 9 poderia mudar de faixa de risco, realizando assim um tratamento conservador com baixo risco de recidiva local (2).

A associação da idade com o risco de recorrência local após cirurgia conservadora vem sendo demonstrada em vários estudos (31-32). Em razão disto, recentemente vem sendo proposto uma modificação do IPVN, acrescentando-se a idade como um dos parâmetros de pontuação. Pacientes jovens receberiam escore maior em relação a pacientes com idade mais avançada por apresentarem maior recorrência local.

Quanto ao manejo do carcinoma lobular *in situ*, está definido que não é preciso realizar abordagem cirúrgica, e não estão indicadas radioterapia nem quimioterapia. Pacientes portadoras destas lesões apresentam redução significativa na taxa de câncer com o uso de tamoxifeno. Após o diagnóstico, deve-se realizar controle clínico semestral e mamografias anuais (2).

Conclusão

O CDIS está entre as lesões de mama mais estudadas na atualidade, frente ao aumento de incidência de seu diagnóstico às custas dos programas de detecção precoce do câncer de mama através da mamografia de rotina após os 40 anos.

O seu tratamento visa o controle local e prevenção da evolução a carcinoma invasor. Sempre que possível, o tratamento conservador é indicado, e deve ser complementado com radioterapia. Quando indicado mastectomia, procura-se considerar sempre a possibilidade de realizar a reconstrução mamária imediata. Toda paciente deve ser orientada para o uso de tamoxifeno adjuvante com o objetivo de diminuir a recorrência local e recidiva na forma de câncer invasor.

O IPVN vem como uma proposta para selecionar grupos de paciente com maior ou menor risco de recorrência e dessa forma estabelecer uma padronização de conduta.

Apesar do CDIS apresentar um excelente prognóstico independente da abordagem terapêutica, a maior ameaça desta lesão é a possibilidade de recidiva local, principalmente se na forma de doença invasora. O sucesso do tratamento é assegurado através da avaliação clínica e mamográfica periódica, assim como do adequado entendimento da paciente sobre a incidência de recidiva local e suas implicações

Referências

1. Morrow M, Schnitt SJ, Harris JR. In situ carcinoma. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Hellman S, editors. Diseases of the breast. New York: Lippincott-Raven; 1996. p. 355-73.
2. Menke CH, Biazús JV, Xavier NL, Cavalheiro JA, et al. Carcinoma ductal in situ e lesões de alto risco. In: Menke CH, Biazús JV, Xavier NL, Cavalheiro JA, et al, editors. Rotinas em Mastologia. Porto Alegre: Artes Médicas; 2000. p. 87-93.
3. Rosner D, Bedwanii RN, Vana J, et al. Noninvasive breast carcinoma results of a national survey by the American College of Surgeons. *Ann Surg* 1980;192:139-47.
4. Rosen PP, Oberman H. Tumors of the mammary gland. Washington (DC): Armed Forces Institute of Pathology; 1993.
5. Silverstein MJ, Waisman JR, Gamagami P, Gierson ED, Colburn WJ, Rosser RJ, et al. Intraductal carcinoma of the breast (208 cases): clinical factors influencing treatment choice. *Cancer* 1990;66:102-8.
6. Holland R, Hendricks J, Verbeek AL, Mravunac M, Schuurmans Stekhoven JH. Extent, distribution, and mammographic/histological correlation of the breast ductal carcinoma in situ. *Lancet* 1990;335:519-22.
7. Holland R, Hendricks J. Microcalcifications associated with ductal carcinoma in situ: mammographic-pathologic correlation. *Semin Diagn Pathol* 1994;11:181-92.
8. Silverstein M, Gamagani P, Colburn WJ, Gierson ED, Rosser RJ, Handel N, et al. Non-palpable breast lesions: diagnosis with slightly over-penetrated screen-film mamography and wire-directed biopsy in 1014 cases. *Radiology* 1989;171:633-8.
9. Cericatto R, Bittelbrum F, et al. Lesões mamárias impalpáveis: correlação mamográfica e diagnóstico histo-patológico em 226 casos de agulhamento dos Serviços de Mastologia e Radiologia no HCPA-RS. 2001.
10. Lagios MD, Westdahl PR, Margolin FR, Rose MR. Duct carcinoma in situ: relationship of extent of noninvasive disease to the frequency of occult invasion, multicentricity, lymph node metastases, and short term treatment failures. *Cancer* 1982;50:1309-14.
11. Fischer B, Constantino J, Redmond C, Fischer E, Margolese R, Dimitrov N, et al. Lumpectomy compared with lumpectomy and radiation therapy in the treatment of intraductal breast cancer. *N Engl J Med* 1993;328(22):1581-6.
12. Veronesi U, Luini A, Del Vecchio M, Greco M, Galimberti V, Merson N, et al. Radiotherapy after breast-preserving surgery in women with

- localized cancer of the breast. *N Engl J Med* 1993;328(22):1587-91.
13. Hepp R, Baeza MR. Conservative treatment of ductal carcinoma in situ of the breast. *Rev Med Chil* 1999;127(11):1345-50.
14. Winchester DP, Jeske JM, Goldschmidt RA. The diagnosis and management of ductal carcinoma in situ of the breast. *CA Cancer J Clin* 2000;50(3):184-200.
15. Mirza NQ, Vlastos G, Meric F, Sahin AA, et al. Ductal carcinoma in situ: long-term results of breast-conserving therapy. *Ann Surg Oncol* 2000;7(9):656-64.
16. Fischer B, Dignam J, Wolmark N, Mamounas E, Constantino J, Poller W, et al. Lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer: findings from the National surgical adjuvant breast and bowel project B-17. *J Clin Oncol* 1998;16(2):441-52.
17. Fischer B. Tamoxifen in the treatment of intraductal breast cancer: National surgical adjuvant breast and bowel project B-24 randomized controlled trial. *Lancet* 1999;353:1993-2000.
18. Silverstein MJ, Gierson ED, Colburn WJ, Rosser RJ, Waisman JR, Gamagami P. Axillary lymphadenectomy for intraductal carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 1991;172(3):211-4.
19. Amichetti M, Caffo O, Richetti A, Zini G, Rigon A, Antonello M, et al. Ten-year results of treatment of ductal carcinoma in situ (DCIS) of the breast conservative surgery and radiotherapy. *Eur J Cancer* 1997;33(10):1559-65.
20. Warnberg F, Bergh J, Holmberg L. Prognosis in women with a carcinoma in situ of the breast: population-based study in Sweden. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999;8(9):769-74.
21. Gage I, Schnitt SJ, Nixon AJ, Silver B, Recht A, Troyan SL, et al. Pathologic margin involvement and the risk of recurrence in patients treated with breast-conserving therapy. *Cancer* 1996;78(9):1921-8.
22. Hetelekidis S, Collins L, Silver B, Manola J, Gelman R, Cooper A, et al. Predictors of local recurrence following excision alone for ductal carcinoma in situ. *Cancer* 1999;85(2): 427-31.
23. Fischer ER, Dignam J, Tan-Chiu E, Constantino J, Fischer B, Paik S, et al. Pathologic findings from the National surgical adjuvant breast and bowel project (NSABP): eight-year update of protocol B-17: intraductal carcinoma. *Cancer* 1999;86(3):429-38.
24. Warnberg F, Yuen J, Holmberg L. Risk of subsequent invasive breast cancer after breast carcinoma in situ. *Lancet* 2000;355(9205):724-5.
25. Weng EY, Jullard GJ, Parker RG, Chang HR, Gornbein JA. Outcomes and factors impacting local recurrence of ductal carcinoma in situ. *Cancer* 2000;88(7):1643-9.
26. Sakorafas GH, Tsiotou AG. Ductal carcinoma in situ (DCIS) of the breast: evolving perspectives. *Cancer Treat Rev* 2000;26(2):103-25.
27. Wang H, Jebsen PW, Karesen R, Thoresen SO. Ductal carcinoma in situ of the breast: a review of diagnosis, treatment and outcome in a hospital-based Norwegian series. *Acta Oncol* 2000;39(2):131-4.
28. Goldstein NS, Kestin L, Vicini F. Intraductal carcinoma of the breast: pathologic features associate with local recurrence in patients treated with breast-conserving therapy. *Am J Surg Pathol* 2000;24(8):1058-67.
29. Ringberg A, Idvall I, Ferno M, Anderson H, Anagnostaki L, Boiesen P, et al. Ipsilateral local recurrence in relation to therapy and morphologic characteristics in patients with ductal carcinoma in situ of the breast. *Eur J Surg Oncol* 2000;26(5): 444-51.
30. Silverstein MJ, Lagios MD, Craig PH, Waisman JR, Lewinsky BS, Colburn WJ, et al. A prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast. *Cancer* 1996;77(11):2267-74.
31. Vicini FA, Kestin LL, Goldstein NS, Chen PY, Pettinga J, Frazier RC, et al. Impact of young age on outcome in patients with ductal carcinoma in situ treated with breast-conserving therapy. *J Clin Oncol* 2000;18(2):296-306.
32. Goldstein NS, Vicini FA, Kestin LL, Thomas M. Differences in the pathologic features of ductal carcinoma in situ of the breast based on patient age. *Cancer* 2000;88(11):2553-60.