

# BMJ Best Practice

## Câncer de mama in situ

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



# Tabela de Conteúdos

<b>Resumo</b>	<b>3</b>
<b>Fundamentos</b>	<b>4</b>
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	5
Fisiopatologia	5
Classificação	5
<b>Prevenção</b>	<b>7</b>
Prevenção primária	7
Rastreamento	7
Prevenção secundária	9
<b>Diagnóstico</b>	<b>10</b>
Caso clínico	10
Abordagem passo a passo do diagnóstico	10
Fatores de risco	12
Anamnese e exame físico	14
Exames diagnóstico	15
Diagnóstico diferencial	17
Critérios de diagnóstico	17
<b>Tratamento</b>	<b>19</b>
Abordagem passo a passo do tratamento	19
Visão geral do tratamento	20
Opções de tratamento	22
Novidades	28
<b>Acompanhamento</b>	<b>29</b>
Recomendações	29
Complicações	29
Prognóstico	30
<b>Diretrizes</b>	<b>31</b>
Diretrizes de diagnóstico	31
Diretrizes de tratamento	32
<b>Recursos online</b>	<b>34</b>
<b>Referências</b>	<b>35</b>
<b>Imagens</b>	<b>41</b>
<b>Aviso legal</b>	<b>43</b>

## Resumo

- ◇ Câncer não invasivo que tem origem nos lóbulos ou ductos.
- ◇ É geralmente assintomático e diagnosticado no rastreamento.
- ◇ O tamoxifeno pode ser usado para evitar a progressão do carcinoma ductal in situ (CDIS) e do carcinoma lobular in situ (CLIS) a um carcinoma invasivo.
- ◇ A maioria das organizações que divulgam diretrizes recomenda o rastreamento em todas as mulheres  $\geq 40$  anos, por meio de mamografia bilateral anual.
- ◇ O diagnóstico é feito por mamografia, complementado por outras técnicas de imagem, como ultrassonografia ou ressonância nuclear magnética, e biópsia.
- ◇ Alguns pacientes podem decidir realizar uma mastectomia bilateral preventiva.
- ◇ Existem abordagens diferentes. A largura da margem permanece em debate.

## Definição

O câncer de mama in situ é aquele que fica restrito ao ducto ou lóbulo no qual se originou e não se estende além da membrana basal. O câncer não se dissemina para partes distantes através dos vasos linfáticos ou da corrente sanguínea. O carcinoma ductal in situ (CDIS) é um precursor potencial do carcinoma invasivo e sugere que o câncer se tornará invasivo naquele local.[1]

[Fig-1]

O carcinoma lobular in situ (CLIS) se desenvolve no(s) lóbulo(s) mamário(s) e, geralmente, é detectado por acaso.

[Fig-2]

Enquanto o CDIS indica um risco elevado de desenvolvimento de carcinoma ductal invasivo no local da biópsia que comprova o CDIS, o CLIS indica risco elevado de desenvolvimento de carcinoma ductal ou lobular invasivo em qualquer uma das mamas.[2] Do ponto de vista fisiológico, o CLIS não se comporta como câncer: o câncer pode nunca se desenvolver, mas o CLIS é, de qualquer forma, um marcador de aumento do risco. Da mesma forma, o achado de um CLIS não indica que o câncer se formará no local do diagnóstico. Em consequência, o tratamento do CLIS é menos formalizado que para o CDIS.

## Epidemiologia

Nos EUA, estima-se que em 2018 haverá 63,960 novos casos de carcinoma de mama in situ (carcinoma ductal in situ [CDIS] e carcinoma lobular in situ [CLIS] combinados).[3] O CDIS constitui 85% e o CLIS constitui 15% dos carcinomas de mama in situ. O CDIS representa aproximadamente um quinto de todos os novos casos de câncer de mama. A incidência do CLIS aumentou de 0.9 por 100,000 pessoas-ano entre 1978 e 1980 para 3.19 por 100,000 pessoas-ano entre 1996 e 1998.[4]

O percentual relatado de casos de CDIS não tratados que acabam progredindo para a doença invasiva varia muito, de 14% a 75%.[5]

Os picos de diagnóstico de CDIS ocorrem entre 70 e 74 anos. Mulheres negras, hispânicas, chinesas e coreanas apresentam menor incidência de CDIS em comparação com mulheres brancas. A taxa de diagnóstico de CDIS nos EUA e na Europa aumentou significativamente na década de 1990 devido à disseminação da mamografia e tem se mantido estável desde então. O CDIS da mama masculina é uma doença incomum, representando aproximadamente 7% de todos os carcinomas mamários masculinos. Comparado com o carcinoma mamário invasivo, o prognóstico associado ao CDIS em homens é excelente; entretanto, características clínicas, patologia e tratamento dessa doença não são bem definidos na literatura.[6]

Embora seja bem estabelecido que a terapia de reposição hormonal (TRH) está associada a um aumento do risco de câncer de mama invasivo, não há uma associação semelhante entre TRH e CDIS.[7] Essa falta de associação aparece de forma homogênea em 5 estudos observacionais e em 1 grande estudo randomizado.[7]

O carcinoma lobular, tanto in situ quanto invasivo, é raro em homens, com uma incidência de cerca de 0.5% a 1%.[8] [9]

## Etiologia

O carcinoma ductal in situ (CDIS) é uma proliferação de células epiteliais de aparência maligna que não penetraram na membrana basal.[10] A unidade ducto-lobular terminal é a origem da maioria das lesões. O CDIS é parte de um processo contínuo de progressão da doença benigna para o câncer invasivo, que inclui hiperplasia típica, hiperplasia atípica, CDIS e câncer de mama invasivo.[11]

Assim como o câncer de mama invasivo, aproximadamente dois terços dos espécimes de CDIS expressam receptores de estrogênio; a fração de tumores que expressam esses receptores dependem do grau de diferenciação.[5] HER2, um marcador de superfície celular da família do fator de crescimento epidérmico usado para orientar o tratamento do câncer de mama invasivo, é expresso tanto no CDIS quanto no câncer de mama invasivo, com taxas de expressão mais altas no CDIS.[12] Vários outros marcadores são expressos diferencialmente no CDIS e no câncer de mama invasivo, em relação à doença benigna da mama, entre eles o p53, o fator de crescimento endotelial vascular e a ciclina D1.[5]

Os níveis de estrogênio, que são mais altos nas mulheres que nos homens, estimulam a proliferação das células epiteliais mamárias nos lóbulos e ductos. Mutações espontâneas nas células epiteliais, algumas das quais fornecem uma vantagem de sobrevivência à célula, causam alterações pré-cancerosas. Outras mutações causam câncer de mama in situ ou invasivo.[13]

## Fisiopatologia

Microarranjos foram usados para investigar a associação entre o carcinoma ductal in situ (CDIS) e o câncer de mama invasivo. Foram observadas mais associações entre o CDIS de grau baixo e a doença invasiva de grau baixo, e entre o CDIS de grau alto e a doença invasiva de grau alto, que entre o CDIS de grau baixo e de grau alto.[5] Isso sugere que o CDIS de grau baixo pode progredir para câncer invasivo de grau baixo e o CDIS de grau alto pode progredir para câncer invasivo de grau alto.

O carcinoma lobular in situ (CLIS) se desenvolve no(s) lóbulo(s) mamário(s) e, geralmente, é detectado por acaso. Enquanto o CDIS indica um risco elevado de desenvolvimento de carcinoma ductal invasivo no local da biópsia que comprova o CDIS, o CLIS indica risco elevado de desenvolvimento futuro de carcinoma ductal ou lobular invasivo em qualquer uma das mamas.[2] Do ponto de vista fisiológico, o CLIS não se comporta como câncer: o câncer pode nunca se desenvolver, mas o CLIS é, de qualquer forma, um marcador de aumento do risco. Da mesma forma, o achado de um CLIS não indica que o câncer se formará no local do diagnóstico. Em consequência, o tratamento do CLIS é menos formalizado que para o CDIS.

## Classificação

### Classificação arquitetônica do carcinoma ductal in situ (CDIS)

É necessária a realização de exame de anatomia patológica para determinar o subtipo histológico. Os subtipos arquitetônicos do CDIS são comedo e não comedo. Os subtipos não comedo ainda são subdivididos: a classificação é descritiva, e não há implicações clínicas associadas de forma sistemática.

- Comedo
- Não comedo
  - Cribriforme

- Micropapilar
- Papilar
- Sólido
- Plano.

## Prevenção primária

Um estilo de vida saudável, incluindo atividade física e uma dieta balanceada, pode evitar o câncer de mama.[27] No estudo randomizado e controlado da Women's Health Initiative, as mulheres que consumiram uma dieta hipogordurosa tiveram menor chance de morte após um diagnóstico de câncer de mama em comparação com as que consumiram uma dieta habitual.[28]

A quimioprevenção com um modulador seletivo de receptor estrogênico, como o tamoxifeno ou o raloxifeno, é recomendada para mulheres com alto risco de desenvolver câncer de mama e é eficaz na prevenção do desenvolvimento de câncer de mama invasivo. Os candidatos de alto risco podem ser avaliados pelo modelo de Gail, que determina o risco com base na idade atual, na idade no primeiro período menstrual, no número de biópsias de mama e se foi encontrada hiperplasia atípica, na idade no primeiro parto e no número de parentes de primeiro grau com câncer de mama.[29] [National Cancer Institute: breast cancer risk assessment tool] Tanto o tamoxifeno quanto o raloxifeno reduzem o risco de câncer de mama invasivo em mulheres de alto risco, mas o tamoxifeno também diminui o risco de carcinoma ductal in situ.[30] O carcinoma lobular in situ não é um critério de avaliação em estudos de câncer de mama.

## Rastreamento

### Mamografia

A detecção precoce é altamente eficaz para reduzir a mortalidade associada ao câncer de mama. Apesar disso, o rastreamento leva a um excesso de diagnósticos e de tratamentos de doença mamária em muitas mulheres; aquelas que são convidadas ao rastreamento devem ser informadas tanto sobre os benefícios quanto os malefícios.[47]

- As diretrizes da American Cancer Society (ACS) recomendam rastreamento mamográfico regular para todas as mulheres com 45 anos de idade ou mais.[34] A ACS sugere rastreamento anual entre 45 e 54 anos de idade e rastreamento bienal para mulheres com 55 anos de idade ou mais (com a oportunidade de continuar o rastreamento anual), contanto que estejam com boa saúde e sua expectativa de vida seja de 10 anos ou mais. Mulheres com 40 a 44 anos de idade devem ter a oportunidade de começar o rastreamento anual. A ACS recomenda mamografia bilateral e ressonância nuclear magnética (RNM) da mama para mulheres com um risco de câncer de mama ao longo da vida de >20%.[34] Isso inclui mulheres com uma mutação conhecida do gene BRCA1 ou BRCA2, as que têm parentes em primeiro grau (mãe, pai, irmão, irmã ou filhos) com uma mutação do gene BRCA1 ou BRCA2, mulheres com um risco  $\geq 20\%$  ao longo da vida segundo o modelo de Gail ou de Claus, aquelas com história de irradiação de tórax entre 10 e 30 anos de idade e mulheres com história pessoal ou familiar de uma das seguintes doenças hereditárias: síndrome de câncer de mama e ovário, síndrome de Li-Fraumeni, síndrome de Cowden ou ataxia telangiectasia.[14] [29] [National Cancer Institute: breast cancer risk assessment tool]
- A US Preventive Services Task Force recomenda que se inicie o rastreamento mamográfico regular bianual entre 50 e 74 anos de idade.[48] O rastreamento antes dos 50 anos de idade deve ser decidido por mulheres de modo individual.[48]
- As diretrizes sobre rastreamento de câncer de mama revisadas pelo American College of Obstetricians and Gynecologists recomendam que deve-se oferecer mamografias de rastreamento às mulheres com risco médio de câncer de mama aos 40 anos.[49] Se o rastreamento não for iniciado nessa idade, deve-se iniciá-lo até os 50 anos. A idade de início do rastreamento deve ser uma decisão conjunta entre a paciente e o profissional de saúde. A discussão deve incluir informações sobre os possíveis benefícios e danos. Após o início, o rastreamento deve ocorrer a cada um ou dois anos e continuar até os 75 anos de idade, quando rastreamento continuado deve ser uma decisão conjunta entre a paciente e o profissional de saúde em relação aos possíveis benefícios e danos.
- As diretrizes da National Comprehensive Cancer Network recomendam que deve-se oferecer mamografias de rastreamento às mulheres com risco médio de câncer de mama aos 40 anos de idade.[50] As diretrizes não especificam um limite superior de idade, mas sugerem que deve-se interromper o rastreamento se uma mulher tiver comorbidades graves que limitem a expectativa de vida, e não ocorreriam intervenções adicionais com base nos resultados do rastreamento.



- No Reino Unido, o National Health Service (NHS) Breast Screening Programme oferece rastreamento mamário de rotina a cada 3 anos para todas as mulheres entre 50 e 70 anos. Na Inglaterra, até o final de 2016, a faixa de idade para rastreamento mamário de rotina será estendida para 47 a 73 anos. [\[Public Health England: NHS breast screening \(BSP\) programme\]](#)
- O National Institute for Health and Care Excellence (NICE) faz as seguintes recomendações para o acompanhamento de mulheres que apresentam aumento do risco de câncer de mama:[\[51\]](#)

- Acompanhamento de mulheres sem história pessoal de câncer de mama
  - Oferecer acompanhamento mamográfico anual para mulheres:
    - Com idade entre 40 e 49 anos e risco moderado de desenvolver câncer de mama
    - Com idade entre 40 e 59 anos e alto risco de desenvolver câncer de mama, mas com uma probabilidade de 30% ou menor de serem portadoras de BRCA ou TP53
    - Com idade entre 40 e 59 anos que não fizeram teste genético, mas têm uma probabilidade maior que 30% de serem portadoras de BRCA.
  - Oferecer acompanhamento anual por RNM para mulheres:
    - Com idade entre 30 e 49 anos que não fizeram teste genético, mas que têm uma probabilidade maior que 30% de serem portadoras de BRCA
    - Com idade entre 30 e 49 anos, com mutação BRCA1 ou BRCA2 conhecida
    - Com idade entre 20 e 49 anos que não fizeram teste genético, mas que têm uma probabilidade maior que 30% de serem portadoras de TP53
    - Com idade entre 20 e 49 anos, com mutação TP53 conhecida.
- Acompanhamento de mulheres com história pessoal e familiar de câncer de mama
  - Oferecer acompanhamento mamográfico anual para todas as mulheres com idade entre 50 e 69 anos, com história pessoal de câncer de mama que:
    - Permanecem com alto risco de desenvolver câncer de mama (incluindo aquelas que têm mutação BRCA1 ou BRCA2) e
    - Não têm uma mutação TP53.
  - Oferecer acompanhamento anual por RNM para todas as mulheres com idade entre 30 e 49 anos, com história pessoal de câncer de mama, que permanecem com alto risco de desenvolver câncer de mama, incluindo aquelas que têm mutação BRCA1 ou BRCA2.

Apesar das recomendações de diretrizes diferirem, a maioria das organizações oficiais ainda recomenda o rastreamento anual com mamografia para as mulheres  $\geq 40$  anos com risco médio de câncer de mama. Nas mulheres mais jovens, a densidade da mama limita a sensibilidade da mamografia e, portanto, a RNM ou a ultrassonografia podem ser ferramentas úteis para o rastreamento.

O rastreamento mamográfico não é feito rotineiramente em homens.

## Exame da mama

Todas as mulheres adultas podem fazer um autoexame mensal da mama para detectar nódulos. Contudo, o carcinoma ductal in situ é, em geral, detectado pela mamografia antes de se tornar palpável. Sendo assim, o exame físico da mama detecta com maior probabilidade o câncer invasivo. Raramente o exame da mama é útil para detectar o carcinoma lobular in situ.



## Prevenção secundária

Evitar a terapia de reposição hormonal pode reduzir a recidiva, novo câncer de mama ou progressão do carcinoma ductal in situ (CDIS) para câncer de mama invasivo.[7] A história de CDIS é um fator de risco para câncer futuro na mesma mama. A terapia de reposição hormonal (TRH) não é indicada para essa população. Se um CDIS se desenvolver em uma mulher usando a TRH, alternativas devem ser buscadas para tratar os sintomas da menopausa.

Moduladores seletivos do receptor de estrogênio, como o tamoxifeno, podem ser usados para prevenir a recidiva ou um novo câncer de mama. O tamoxifeno pode ser usado por até 5 anos. Nas mulheres com risco elevado de câncer de mama, o raloxifeno tem demonstrado reduzir o risco de novo câncer de mama invasivo, mas o benefício quanto à redução do risco de CDIS tem sido menor.[7] Sendo assim, o raloxifeno foi aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) para a prevenção de câncer de mama invasivo em mulheres menopausadas de alto risco e naquelas sob risco de desenvolver osteoporose. O tratamento com raloxifeno por mais de 4 anos foi testado e o uso prolongado parece não ser prejudicial no contexto de osteoporose.[75] Os inibidores da aromatase também demonstraram reduzir o risco de recorrência de CDIS. As mulheres com CLIS são consideradas de alto risco (com base no modelo de Gail) e devem ter a opção de fazer quimioprevenção de câncer invasivo, discutindo-se com elas os benefícios e os riscos da intervenção.

## Caso clínico

### Caso clínico #1

Uma mulher branca, de 58 anos, apresentou na mamografia de rotina um agrupamento de microcalcificações na mama direita, que não havia sido observado na mamografia anterior. Ela era menopausada, havia feito uso de terapia de reposição hormonal durante 6 anos e seu índice de massa corporal (IMC) era de 26. Ela tem uma irmã que teve diagnóstico de câncer de mama.

### Caso clínico #2

Uma mulher negra menopausada, de 55 anos, apresentou 2 novas áreas de nodulação na mama, que não se resolveram. Sua mamografia era normal.

### Outras apresentações

Sessenta por cento dos carcinomas ductais in situ puros são detectados pela mamografia, na maioria das vezes, associados a microcalcificações agrupadas. Outros casos são encontrados em mulheres que apresentam sintomas como descarga mamilar (que pode ser sanguinolenta) ou doença de Paget. Não há um padrão mamográfico clássico para o carcinoma lobular in situ. A doença é multifocal ou multicêntrica em 40% a 90% dos casos e achados semelhantes são encontrados na outra mama em até 50% dos casos.

## Abordagem passo a passo do diagnóstico

Nas mulheres, o carcinoma ductal in situ (CDIS) é, geralmente, assintomático e diagnosticado durante uma mamografia de rotina. Menos comumente, as mulheres com CDIS podem apresentar um nódulo mamário, descarga mamilar ou doença de Paget da mama. Em geral, o carcinoma lobular in situ (CLIS) é descoberto por acaso, frequentemente junto com outras malignidades identificadas clinicamente ou com lesões benignas como fibroadenoma, cistos, papiloma, papilomatose, necrose gordurosa ou abscessos mamários.

Não há achados mamográficos clássicos para o CLIS, enquanto o CDIS frequentemente aparece como microcalcificações agrupadas.[2]

### Avaliação clínica

O CDIS e o CLIS são, geralmente, assintomáticos.

Raramente, o CDIS pode manifestar-se como uma erupção cutânea semelhante a eczema, se estiver presente sob a forma de síndrome de Paget. Na ausência de cuidados médicos, a mulher pode apresentar ulceração. Outros sintomas incomuns do CDIS incluem descarga mamilar ou nódulo mamário.

O primeiro sintoma nos homens diagnosticados com CDIS, em geral, é uma descarga sanguinolenta mamilar.[31]

## Exames por imagem

Um achado mamográfico de microcalcificações agrupadas em uma mama e ausência de anormalidade dos tecidos moles indica CDIS. As calcificações podem ser lineares, ramificadas ou terem formas bizarras no CDIS do tipo comedo. O CDIS não comedo pode não estar calcificado ou pode apresentar-se como calcificações em forma de granulado fino e pulverulento.

Não há achados mamográficos clássicos para o CLIS.

Na ausência de microcalcificações na mamografia, pode ser necessário realizar mamografia com compressão, ampliação das imagens mamográficas, ultrassonografia e/ou ressonância nuclear magnética (RNM). Para lesões inespecíficas, geralmente são feitas imagens ampliadas, com ou sem ultrassonografia. Para diferenciar cistos de lesões sólidas, faz-se a ultrassonografia.

A densidade da mama, particularmente nas mulheres mais jovens, pode tornar a mamografia ineficiente e requerer ultrassonografia ou RNM.[32]

A RNM parece ser de especial ajuda na detecção de CDIS de alto grau, mas só é recomendada para o rastreamento em mulheres de alto risco.[33] [34] [35] Os dados disponíveis são insuficientes para recomendar, ou não, o uso de rastreamento por RNM em mulheres com história de carcinoma de mama in situ.[35] Alguns casos de CDIS podem ser detectáveis pela mamografia, mas não pela RNM.[32] A RNM de mama não deve ser usada como procedimento de rotina na investigação pré-operatória de pacientes com CDIS.[36] [37] Embora a RNM seja capaz de detectar, com precisão, lesões adicionais e câncer contralateral não identificados com exames convencionais de imagem no câncer de mama primário, os achados da RNM devem ser confirmados por anatomia patológica, em razão da alta taxa de falso-positivos.[38]

## Biópsia

Técnicas de biópsia por aspiração por agulha fina, agulha grossa ou excisão são usadas quando há suspeita de câncer de mama. A escolha depende do objetivo do procedimento. Agulhas finas e grossas são usadas para fins apenas de diagnóstico, enquanto a biópsia por excisão também remove a lesão. Para uma massa não palpável, é preferível utilizar a biópsia guiada por ultrassonografia. Para uma massa palpável, a biópsia pode ser guiada por palpação.

A escolha da técnica é, até certo ponto, uma questão de preferência do paciente e do cirurgião. Os radiologistas realizam apenas biópsias com agulhas finas e grossas, enquanto os cirurgiões executam os três tipos.

- A biópsia com agulha fina fornece material para citologia, permite diagnóstico rápido (geralmente em 24 horas) e o aspecto final é bom. Uma desvantagem é que, embora o câncer possa ser diagnosticado, o nível de invasividade, o status do receptor hormonal e a expressão de HER2 não podem ser avaliados. Há risco de falso-positivos e falso-negativos. A aspiração por agulha fina não é ideal, já que não distingue o CDIS do câncer invasivo, porque para avaliar a arquitetura do tumor é necessário ter amostra de tecido. Para um paciente que deseja um diagnóstico rápido, especialmente em uma situação com especialidade citológica, a biópsia com agulha fina pode ser uma escolha satisfatória.
- Com frequência, a punção por agulha grossa (core biopsy) é uma boa opção. Ela machuca mais que a biópsia com agulha fina, mas oferece menos chance de falso-negativos ou falso-positivos. Seus resultados, porém, são apenas diagnósticos e não definitivos; ela pode subestimar

a extensão da doença.[39] Do ponto de vista da arquitetura, papilomas podem levar a falso-positivos. Ademais, muitas malignidades de mama possuem elementos tanto de carcinoma in situ quanto invasivo. Sendo assim, uma punção por agulha grossa (core biopsy) que demonstre um componente não exclui a possibilidade do outro quando a biópsia por excisão é realizada. A biópsia estereotática (guiada mamograficamente) é uma forma de biópsia percutânea com agulha grossa; é o procedimento diagnóstico de escolha em casos de microcalcificações, já que é quase tão precisa quanto a biópsia por excisão, com menos complicações.[40]

- A biópsia por excisão fornece um diagnóstico completo e a oportunidade de tratamento. Contudo, ela está associada a uma cosmeses pior que com agulha fina, é mais cara e requer sala de cirurgia.

A anatomia patológica da biópsia é necessária para classificar o grau nuclear (NG) e a arquitetura.

Novos procedimentos, como lavagem ductal ou análise da coleta do fluido aspirado do mamilo, podem ser úteis para o diagnóstico.[41] Entretanto, o uso concomitante de marcadores detectores pode ser necessário para aumentar a sensibilidade (por exemplo, fator básico de crescimento do fibroblasto). Há necessidade de mais evidências.

## Biópsia do linfonodo sentinela

O papel da biópsia do linfonodo sentinela é discutível. A incidência de linfonodos positivos está entre 1% e 8%, dependendo das características do CDIS (grau, tamanho do tumor). A biópsia do linfonodo sentinela é frequentemente recomendada se o CDIS for de grau alto e seu tamanho, com bases nas imagens, for >2.5 cm.[42] Isso porque a probabilidade de não detectar a doença invasiva é maior nessas circunstâncias. Muitos centros não recomendam a biópsia do linfonodo sentinela em CDIS e reservam esse procedimento apenas para quando a doença invasiva é notada após a excisão.

## Perfil de receptores hormonais

O status do receptor de estrogênio e progesterona é medido por coloração imuno-histoquímica de tecido fixado de tumor. Os resultados podem ajudar a orientar o tratamento.[43]

## Teste genético

O teste genético para uma mutação no gene BRCA1 ou BRCA2 é baseado em uma probabilidade razoável de que uma mutação será identificada.

Os principais fatores de risco para a identificação de uma mutação incluem:

- Câncer de mama diagnosticado antes dos 50 anos
- Dois cânceres de mama, sejam bilaterais ou ipsilaterais
- História familiar de câncer de mama antes dos 50 anos
- Câncer de mama masculino
- História familiar ou pessoal de câncer de ovário
- Ascendência judia ashkenazi (europeia oriental)
- Mutação do BRCA anteriormente identificada na família.

A presença de 2 ou mais desses fatores de risco aumenta o risco de identificação de uma mutação para >10%, o ponto de corte tradicional para recomendar um teste de BRCA.

## Fatores de risco

## Fortes

### história familiar de câncer de mama

- Aumenta o risco de carcinoma ductal in situ (CDIS) em 1.5 vez e o de carcinoma lobular in situ (CLIS) em 1.7 vez.[14]
- Pode aumentar o risco de CDIS devido a fatores genéticos, exposição compartilhada a outros fatores de risco ou porque as mulheres com história familiar positiva têm maior probabilidade de fazer mamografia regularmente.
- Como o CDIS é mais frequentemente detectado primeiro na mamografia, é comum a sua frequência prejudicar os estudos de incidência do CDIS.[15]
- Algumas síndromes definidas geneticamente aumentam o risco de múltiplos cânceres, inclusive câncer de mama: genes 1 e 2 relacionados ao gene BRCA (cânceres de mama, tubas uterinas, próstata e ovário)[16] e à síndrome de Li-Fraumeni (câncer de mama, osteossarcoma e sarcomas de tecidos moles).

### doença mamária benigna em biópsia anterior

- Aumenta o risco de CDIS em até 3.5 vezes e de CLIS em até 4.2 vezes.[14]

### síndrome hereditária de câncer de mama e ovário

- Aproximadamente 85% dos cânceres de mama e ovário hereditários são causados por mutações nos genes BRCA1 ou BRCA2.[19]
- Em um estudo de coorte prospectivo, o risco cumulativo de câncer de mama até aos 80 anos de idade foi considerado semelhante para portadoras do gene BRCA1 (72%, intervalo de confiança [IC] de 95% de 65% a 79%) e portadoras do gene BRCA2 (69%, IC de 95% de 61 a 77%). Entretanto, até aos 50 anos de idade, o risco cumulativo foi considerado mais elevado para portadoras do gene BRCA1.[16]

### síndrome de Li-Fraumeni

- Esta síndrome, causada por mutações no gene TP53, é caracterizada pelo aparecimento precoce (<40 anos) de câncer de mama, sarcomas de tecidos moles, leucemia, tumores cerebrais primários e carcinomas adrenocorticais. Até um terço dos cânceres entre os pacientes com síndrome de Li-Fraumeni é de origem mamária.[20]

### síndrome de Cowden

- Causada por mutações no gene PTEN.
- Aproximadamente 75% das mulheres com a síndrome apresenta doença benigna da mama, e 25% a 50% delas desenvolverá câncer de mama.[21]

### síndrome de Klinefelter

- Há um risco elevado de câncer de mama nos homens com síndrome de Klinefelter.[22]

## Fracos

### idade avançada na menopausa

- Aumenta o risco de CDIS e de CLIS.[14]

### idade avançada na primeira gestação a termo

- A idade no primeiro parto influencia o risco de CDIS, mas não tão claramente o de CLIS.[14]

**nuliparidade**

- Pode estar associada a um risco elevado de desenvolver o CDIS, mas isso não é claro quanto ao CLIS.[14]

**pouca atividade física**

- A atividade física ao longo da vida é associada a um risco aproximadamente 35% menor de carcinoma in situ, em comparação com mulheres sedentárias.[17]

**ingestão elevada de vitamina A**

- A ingestão elevada de vitamina A pode estar associada a um risco elevado de desenvolver CDIS, mas não CLIS.[18]

**ataxia-telangiectasia**

- Esta doença autossômica recessiva, que resulta em ataxia cerebelar, deficiências imunológicas, telangiectasias, radiosensibilidade e uma predisposição para malignidades, é causada por mutações no gene ATM.[23]
- Os resultados dos estudos variam quanto à influência dessa mutação sobre o risco de câncer de mama.[24]

**síndrome de Peutz-Jeghers**

- É causada por mutações no gene STK11 e predispõe a cânceres de estômago, cólon, pâncreas, intestino delgado, tireoide, mama, pulmão e útero.[25]
- Embora haja relatos de que os pacientes com a síndrome tenham predisposição para o câncer de mama, em um estudo, a chance de desenvolver esse câncer foi de apenas 5%.[26]

## Anamnese e exame físico

**Principais fatores de diagnóstico****presença de fatores de risco (comum)**

- Os aspectos principais incluem história familiar de câncer de mama, doença benigna da mama identificada em biópsia anterior ou síndromes hereditárias, como a de Li-Fraumeni e a de Cowden, ou síndrome hereditária de câncer de mama e ovário.

**história familiar de câncer de mama (comum)**

- Aumenta o risco de carcinoma ductal in situ (CDIS) em 1.5 vez e o de carcinoma lobular in situ (CLIS) em 1.7 vez.[14]
- Algumas síndromes definidas geneticamente aumentam o risco de múltiplos cânceres, inclusive câncer de mama: genes 1 e 2 relacionados ao gene BRCA (cânceres de mama, tubas uterinas, próstata e ovário)[16] e à síndrome de Li-Fraumeni (câncer de mama, osteossarcoma e sarcomas de tecidos moles).

**Outros fatores de diagnóstico****descarga mamilar (comum)**

- Secreção unilateral, sanguinolenta ou não, pode indicar um tumor benigno, como um papiloma, ou, menos comumente, carcinoma ductal in situ ou câncer de mama invasivo.

- O primeiro sintoma nos homens diagnosticados com CDIS, em geral, é uma descarga sanguinolenta mamilar.[31]

### **nódulo mamário (incomum)**

- Pode ser liso ou noduloso.

### **erupção cutânea, semelhante a eczema, na mama (incomum)**

- Sangramento ou escoriação do mamilo é sinal típico de doença de Paget da mama.

### **ulceração (incomum)**

- Um câncer de mama ignorado pode se manifestar como uma lesão ulcerativa da pele.

## **Exames diagnóstico**

### **Primeiros exames a serem solicitados**

<b>Exame</b>	<b>Resultado</b>
<b>mamografia</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Um achado mamográfico de microcalcificações agrupadas, focais ou difusas, e ausência de anormalidade dos tecidos moles sugerem carcinoma ductal in situ (CDIS). Imagens com compressão podem ser realizadas para determinar se um achado mamográfico é real ou um artefato. Imagens ampliadas são indicadas nas lesões inespecíficas.</li> <li>• A mamografia é recomendada para mulheres <math>\geq 40</math> anos. Ela pode ser feita em mulheres mais jovens que tenham uma história familiar da doença ou que apresentem uma massa mamária, descarga mamilar unilateral ou doença de Paget.</li> </ul>	<b>calcificações</b>

### **Exames a serem considerados**

<b>Exame</b>	<b>Resultado</b>
<b>biópsia (agulha fina ou grossa)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lesão comedo e alto grau nuclear indicam CDIS mais agressivo. Tamanho da lesão, tamanho marginal, comedo, grau nuclear e idade são usados para determinar o escore de Van Nuys.</li> </ul>	<b>necrose e alto grau nuclear</b>
<b>biópsia estereotáxica</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Método preferido de biópsia se houver microcalcificações.</li> <li>• Realizada com o paciente de bruços sobre uma mesa metálica através da qual a mama desce. A lesão é, então, localizada em 2 planos e a biópsia é feita.</li> </ul>	<b>necrose e alto grau nuclear</b>
<b>biópsia do linfonodo sentinela</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Frequentemente recomendada se o CDIS for de grau alto e seu tamanho, com bases nas imagens, for <math>&gt;2.5</math> cm.[42]</li> </ul>	<b>pode mostrar metástase, indicando carcinoma invasivo não percebido</b>



Exame	Resultado
<b>biópsia guiada por ultrassonografia</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Preferível se uma massa não palpável for detectada nos exames de imagem.</li> <li>• Um aparelho portátil de ultrassonografia é usado para guiar a agulha da biópsia e a biópsia é realizada.</li> </ul>	<b>necrose e alto grau nuclear</b>
<b>ressonância nuclear magnética (RNM)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• A densidade da mama, particularmente nas mulheres mais jovens, pode tornar a mamografia ineficiente e requerer ultrassonografia ou RNM.[32]</li> <li>• A RNM parece ser de especial ajuda na detecção de CDIS de alto grau, mas só é recomendada para o rastreamento em mulheres de alto risco.[33] [34] [35]</li> </ul>	<b>aumento do tecido, especialmente com CDIS de alto grau</b>
<b>ultrassonografia</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• O CDIS que se apresente como uma massa pode ser detectado por ultrassonografia. Para lesões sólidas, uma forma mais alta que larga é mais suspeita que uma que seja mais larga que alta. Indicada se a mamografia for inespecífica ou não mostrar microcalcificações ou para distinguir entre lesões sólidas e císticas.</li> </ul>	<b>lesão cística versus sólida; forma da lesão sólida</b>
<b>perfil de receptores hormonais</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• O status do receptor de estrogênio e progesterona é medido por coloração imuno-histoquímica de tecido fixado de tumor. Os resultados podem ajudar a orientar o tratamento.</li> </ul>	<b>positivos ou negativos</b>
<b>teste genético para BRCA</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Se houver <math>\geq 2</math> fatores de risco para BRCA, recomenda-se o teste genético.</li> </ul>	<b>positiva</b>

## Novos exames

Exame	Resultado
<b>fluido aspirado do mamilo</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• A citologia é muito específica, porém não sensível para detecção do câncer de mama.[41]</li> <li>• Outros marcadores detectores, combinados à citologia, podem aumentar a sensibilidade: por exemplo, fator básico de crescimento do fibroblasto. Entretanto, há necessidade de mais evidências.</li> </ul>	<b>pode evidenciar células malignas</b>

## Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Câncer de mama localmente invasivo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mais comumente, manifesta-se como um nódulo mamário, com ou sem inversão, secreção ou sensibilidade do mamilo.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>As microcalcificações observadas mamograficamente podem ser um carcinoma ductal in situ (CDIS) puro ou ter um componente invasivo, o qual pode ser detectado com a biópsia por excisão.[44]</li> <li>As lesões não ficam confinadas ao ducto; o tecido circundante é invadido.</li> </ul>
<b>Hiperplasia atípica</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Difícil de distinguir clinicamente, quando assintomática.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hiperplasia atípica na anatomia patológica.</li> </ul>
<b>Fibroadenoma</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>No exame, apresenta-se como um nódulo mamário.</li> <li>Se o nódulo é palpável, ele é, em geral, inteiramente móvel.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>As calcificações mamográficas grandes, redondas, com bordas bem definidas e difusas são, geralmente, benignas.[44]</li> </ul>
<b>Cisto mamário</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Apresenta-se, geralmente, como um nódulo mamário dolorido.</li> <li>Pode ser associado ao ciclo menstrual.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>As calcificações mamográficas grandes, redondas, com bordas bem definidas e difusas são, geralmente, benignas.[44]</li> </ul>

## Crítérios de diagnóstico

### Índice prognóstico da University of Southern California (USC)/Van Nuys para o carcinoma ductal in situ (CDIS)[45]

O sistema de classificação de Van Nuys incorpora o grau nuclear (NG) e a necrose em um escore patológico de alto grau nuclear, grau não alto com necrose, e grau não alto sem necrose. O escore patológico é, então, combinado com o tamanho marginal, o tamanho do tumor e a idade para chegar a uma classificação prognóstica. Um escore de 4 a 6 é considerado baixo, de 7 a 9, médio e de 10 a 12, alto.

Tamanho (escore):

- <15 mm (1)
- 16 a 40 mm (2)
- >41 mm (3).

Margem (escore):

- >10 mm (1)

- 1 a 9 mm (2)
- <1 mm (3).

Idade (escore):

- >61 anos (1)
- 40 a 61 anos (2)
- <39 anos (3).

Classificação patológica (escore):

- NG1 grau não alto sem necrose (1)
- NG2 grau não alto com necrose (2)
- NG3 grau alto (3).

## Modelo de Gail para avaliação de risco de câncer de mama[46]

Combina o número de biópsias anteriores de mama, presença de hiperplasia atípica em qualquer espécime de biópsia anterior de mama, história reprodutiva (idade de início da menstruação e do primeiro parto de nascido vivo) e história de câncer de mama entre parentes de primeiro grau (mãe, irmãs, filhas) para estimar o risco de desenvolvimento de câncer de mama invasivo em períodos de tempo específicos. Aplica-se a mulheres entre 35 e 74 anos. Não é preciso em situações de CDIS, carcinoma lobular in situ (CLIS) ou câncer de mama invasivo anterior.

## Modelo de Claus (CASH) para avaliação de risco de câncer de mama[46]

Modelos genéticos foram adaptados para dados de recorrência familiar específica por idade. Menos comumente empregado na prática que o modelo de Gail, mas melhor por considerar como fatores os parentes de segundo grau e neoplasia lobular.

## Abordagem passo a passo do tratamento

Historicamente, o carcinoma ductal in situ (CDIS) tem sido tratado com mastectomia total. Uma alternativa igualmente eficaz, que permite a preservação da mama, é a ressecção focal com margens negativas, seguida de irradiação da mama.[52] [53] [54] Para doença localizada em um único local, a escolha de mastectomia versus preservação da mama é dada à paciente. Se a doença estiver presente em 2 quadrantes, a mastectomia é preferível. Geralmente, a mastectomia também é preferível na recorrência local.[55]

O tratamento do carcinoma lobular in situ (CLIS) envolve observação e aconselhamento ou mastectomia bilateral profilática.

### CDIS

As mulheres devem ser tratadas com base no cálculo do escore da University of Southern California (USC)/Van Nuys. O tratamento consiste em excisão completa, com ou sem radiação por feixe externo, ou mastectomia. Algumas pacientes podem escolher a mastectomia, independentemente do escore prognóstico, embora evidências sugiram que a excisão completa associada à radiação por feixe externo é equivalente à mastectomia para a sobrevida global. Contudo, mulheres que se submetem à excisão total associada à irradiação podem apresentar uma recidiva local, para a qual o tratamento é a mastectomia. Para mulheres na pré-menopausa e a partir de 60 anos de idade, o tamoxifeno é considerado terapia de primeira linha para a redução do risco da mama ipsilateral após a excisão completa, tenha ou não a radiação sido completada, e para redução do risco da mama contralateral após mastectomia ou excisão completa, tenha ou não a radiação sido completada.[55] Ele é eficaz para prevenir a recidiva da doença nos casos de carcinoma ductal in situ (CDIS) positivo para o receptor estrogênico e de cânceres de mama invasivos, bem como para reduzir o risco de desenvolvimento de cânceres positivos para o receptor estrogênico na outra mama.[56] Para mulheres menopausadas com menos de 60 anos de idade e aquelas com aumento do risco de tromboembolismo, um inibidor da aromatase (por exemplo, anastrozol) é considerado a terapia de primeira linha.[57]

- Escore baixo
  - O CDIS de escore baixo (4 a 6) pode ser tratado apenas com excisão, desde que haja uma margem clara, preferencialmente de 1 cm, em todas as direções. Se houver uma margem positiva ou estreita, o CDIS de escore baixo deve ser seguido por irradiação para reduzir o risco de recidiva. Há alguns relatos de benefício adicional da radioterapia após a cirurgia de conservação da mama para todas as mulheres com CDIS.[58] [59] [60] [61]

- Escore intermediário e alto; multifocalidade

- O CDIS com escore USC/Van Nuys intermediário (7 a 9) é tratado com excisão associada a radioterapia.

A mastectomia é, em geral, indicada para as mulheres com CDIS de alto risco (USC/Van Nuys 10 a 12) ou multifocalidade; nessas mulheres, não é necessário o uso de radiação, exceto se houver CDIS na margem. A reconstrução pode ser realizada simultaneamente à mastectomia (reconstrução imediata) ou mais tarde (reconstrução protelada).

- Recidiva local

- A recidiva local é, preferencialmente, tratada com mastectomia. Uma opção de segunda linha para aquelas que não receberam radiação anteriormente é a reexcisão seguida por radioterapia.

Não há dados robustos disponíveis sobre o tratamento de mulheres mais idosas com CDIS. Diretrizes da European Society of Breast Cancer Specialists sugerem que mulheres saudáveis com mais de 70 anos e CDIS localizado devem ser consideradas para a cirurgia de conservação da mama e irradiação após a cirurgia.[62] O uso de tamoxifeno após a conservação da mama e irradiação reduz a falha local, independentemente da idade.[63] O CDIS nos homens é, em geral, tratado com mastectomia.[31]

## CLIS

O tratamento inclui observação e aconselhamento, com ou sem uso de modulador seletivo de receptor estrogênico em longo prazo, ou mastectomia bilateral preventiva (profilática). Observou-se que o tamoxifeno reduz o risco de progressão do CLIS para um câncer de mama invasivo.[64] O raloxifeno é uma opção para mulheres menopausadas.[65]

A escolha entre observação e mastectomia bilateral para as mulheres com CLIS é baseada na preferência da paciente e na avaliação do risco de desenvolvimento de doença invasiva.

As mulheres que estão preocupadas com o risco de futuro desenvolvimento de câncer de mama invasivo, têm história familiar forte de câncer de mama ou têm alto risco, talvez optem pela mastectomia bilateral. Aquelas com CLIS detectado por acaso, com baixo risco e baixo nível de preocupação, podem optar pela observação com ou sem modulador seletivo de receptor estrogênico.

O carcinoma lobular, tanto in situ quanto invasivo, é raro em homens.[9]

## Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo ( resumo )			
<b>mulheres ≤70 anos: carcinoma ductal in situ (CDIS) com escores 4, 5 ou 6 de Van Nuys</b>			
■	<b>margem cirúrgica livre &gt;1 cm</b>	<b>1a</b>	<b>excisão cirúrgica ± radioterapia</b>
■	<b>sem margem cirúrgica livre &gt;1 cm</b>	<b>1a</b>	<b>excisão + radioterapia</b>
<b>mulheres ≤70 anos: CDIS com escores 7, 8 ou 9 de Van Nuys</b>			
		<b>1a</b>	<b>excisão + radioterapia</b>

## Agudo ( resumo )

**mulheres ≤70 anos: CDIS com escores 10, 11 ou 12 de Van Nuys ou multifocalidade**

**1a      mastectomia ± reconstrução  
adjunto      radioterapia**

**mulheres >70 anos: CDIS**

**1a      cirurgia de conservação da mama +  
radioterapia**

**homens: CDIS**

**1a      mastectomia**

**CLIS**

■ **CLIS encontrado por acaso, baixo risco e baixo nível de preocupação**

**1a      observação e aconselhamento**

■ **paciente preocupado com câncer de mama futuro ou com alto risco de desenvolvê-lo**

**1a      mastectomia bilateral profilática ±  
reconstrução**

## Em curso ( resumo )

**positivo para receptor de estrogênio e/ou de progesterona**

■ **CDIS pós-excisão**

**1a      tamoxifeno ou inibidor da aromatase**

■ **CLIS**

**1a      tamoxifeno ou raloxifeno**

**recidiva local do CDIS**

■ **sem radioterapia anterior**

**1a      mastectomia ± reconstrução**

**2a      reexcisão + radioterapia**

■ **radioterapia anterior**

**1a      mastectomia ± reconstrução**

## Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

### Agudo

**mulheres ≤70 anos: carcinoma ductal in situ (CDIS) com escores 4, 5 ou 6 de Van Nuys**

■ **margem cirúrgica livre >1 cm**

**1a**

#### **excisão cirúrgica ± radioterapia**

» As mulheres devem ser tratadas com base no cálculo do escore da University of Southern California (USC)/Van Nuys.

» Alguns médicos acreditam que, para o carcinoma ductal in situ (CDIS) de escore baixo (4 a 6), a excisão seguida por acompanhamento (sem radiação) seja eficaz para evitar a recidiva de CDIS de grau baixo, desde que haja uma margem livre, preferencialmente >1 cm, em todas as direções.<sup>[66]</sup> Essa abordagem é controversa; a maioria dos estudos de conservação de mama sugere que o uso de radiação após a cirurgia reduz o risco de recidiva da doença em todos os subgrupos de mulheres.<sup>[58] [59] [60]</sup>

» O risco de apenas realizar excisão é de ocorrer recidiva da doença, tanto local quanto distante. O acompanhamento frequente deve ser feito durante os primeiros 3 a 5 anos para detecção precoce de recidiva da doença.

■ **sem margem cirúrgica livre >1 cm**

**1a**

#### **excisão + radioterapia**

» As mulheres devem ser tratadas com base no cálculo do escore da University of Southern California (USC)/Van Nuys.

» Se houver margem positiva ou estreita, o CDIS de escore baixo deve ser seguido por irradiação para reduzir o risco de recidiva. Há alguns relatos de benefício adicional da radioterapia após a cirurgia de conservação da mama para todas as mulheres com CDIS.<sup>[58] [59] [60]</sup> Há pelo menos um relato indicando que as mulheres mais velhas se beneficiam mais da radioterapia convencional que as mais jovens.<sup>[67]</sup>

» A radioterapia é local e seus efeitos adversos são restritos à área atravessada pelo feixe. Os efeitos agudos mais comuns são alterações na pele, semelhantes a queimaduras de sol,



## Agudo

e fadiga. A pele pode escurecer, temporária ou permanentemente. A mama irradiada pode parecer menor, devido ao tratamento cirúrgico e à radioterapia. Uma pequena parte do pulmão e das costelas recebem radiação, o que pode induzir cicatrização na área irradiada do pulmão e um risco levemente aumentado de fratura de costela. O coração recebe uma pequena dose de radiação quando cânceres de mama esquerda são tratados. Técnicas mais novas minimizam a dose e, portanto, as sequelas. O padrão de tratamento por irradiação é tratar a mama inteira, embora haja estudos que sugerem que as mulheres com tumores pequenos, negativos para nódulos, podem ter os mesmos resultados com irradiação parcial da mama, administrada por vários cateteres pequenos ou por um único cateter grande.[68]

**mulheres ≤70 anos: CDIS com escores 7, 8 ou 9 de Van Nuys**

**1a**

### **excisão + radioterapia**

» As mulheres devem ser tratadas com base no cálculo do escore da University of Southern California (USC)/Van Nuys.

» O CDIS de grau intermediário, com escore USC/Van Nuys de 7 a 9, é tratado com excisão associada a radioterapia, o que permite a conservação da mama. A maioria dos estudos de conservação de mama sugere que o uso de radiação após a cirurgia reduz o risco de recidiva da doença em todos os subgrupos.[58] [59]

» A radioterapia é local e seus efeitos adversos são restritos à área atravessada pelo feixe. Os efeitos agudos mais comuns são alterações na pele, semelhantes a queimaduras de sol, e fadiga. A pele pode escurecer, temporária ou permanentemente. A mama irradiada pode parecer menor, devido ao tratamento cirúrgico e à radioterapia. Uma pequena parte do pulmão e das costelas recebem radiação, o que pode induzir cicatrização na área irradiada do pulmão e um risco levemente aumentado de fratura de costela. O coração recebe uma pequena dose de radiação quando cânceres de mama esquerda são tratados. Técnicas mais novas minimizam a dose e, portanto, as sequelas. O padrão de tratamento por irradiação é tratar a mama inteira, embora haja estudos que sugerem que as mulheres com tumores pequenos, negativos para nódulos, podem ter os mesmos resultados com irradiação parcial

## Agudo

da mama, administrada por vários cateteres pequenos ou por um único cateter grande.<sup>[68]</sup>

**mulheres ≤70 anos: CDIS com escores 10, 11 ou 12 de Van Nuys ou multifocalidade**

### 1a mastectomia ± reconstrução

» As mulheres devem ser tratadas com base no cálculo do escore da University of Southern California (USC)/Van Nuys.

» Para o CDIS de grau alto, a cirurgia de conservação da mama não é o ideal. A mastectomia profilática é uma opção razoável para as mulheres, mesmo que não haja evidência de doença invasiva no momento da cirurgia. A mastectomia total resulta em menor incidência de recidiva da doença. A avaliação do nódulo sentinela deve ser considerada. A dissecação de linfonodo é apropriada para pacientes com escores 10 a 12 de Van Nuys. A radioterapia após a cirurgia não é necessária, a menos que a doença esteja próxima da parede torácica, ou instalada nela, ou em outras margens.

» A reconstrução pode ser realizada simultaneamente à mastectomia (reconstrução imediata) ou mais tarde (reconstrução protelada).

### adjunto radioterapia

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» A radioterapia após a cirurgia não é necessária para o CDIS de grau alto tratado com mastectomia, a menos que a doença esteja próxima da parede torácica, ou instalada nela, ou em outras margens.

» A radioterapia é local e seus efeitos adversos são restritos à área atravessada pelo feixe. Os efeitos agudos mais comuns são alterações na pele, semelhantes a queimaduras de sol, e fadiga. A pele pode escurecer, temporária ou permanentemente. A mama irradiada pode parecer menor, devido tanto ao tratamento cirúrgico quanto à radioterapia. Uma pequena parte do pulmão e das costelas recebem radiação, o que pode induzir cicatrização na área irradiada do pulmão e um risco levemente aumentado de fratura de costela. O coração recebe uma pequena dose de radiação quando cânceres de mama esquerda são tratados. Novas técnicas minimizam a dose e, em consequência, as sequelas.

## Agudo

mulheres >70 anos: CDIS

- 1a cirurgia de conservação da mama + radioterapia**
- » Não há dados robustos disponíveis sobre o tratamento de mulheres >70 anos com CDIS. Diretrizes da European Society of Breast Cancer Specialists sugerem que mulheres saudáveis (>70 anos de idade) e CDIS localizado devem ser consideradas para a cirurgia de conservação da mama e irradiação após a cirurgia.[62]
  - » O uso de radiação após tratamento de conservação da mama nas mulheres mais velhas resulta em menor recidiva local, mas não parece melhorar a sobrevida.[62] Assim, a decisão deve ser feita caso a caso e buscar o equilíbrio entre os malefícios e os benefícios.

homens: CDIS

- 1a mastectomia**
- » O CDIS nos homens é, em geral, tratado com mastectomia.[31]

## CLIS

■ **CLIS encontrado por acaso, baixo risco e baixo nível de preocupação**

- 1a observação e aconselhamento**
- » A escolha entre observação (com ou sem modulador seletivo de receptor estrogênico) e mastectomia bilateral para as mulheres com carcinoma lobular in situ (CLIS) é baseada na preferência da paciente e na avaliação do risco de desenvolvimento de doença invasiva.

■ **paciente preocupado com câncer de mama futuro ou com alto risco de desenvolvê-lo**

- 1a mastectomia bilateral profilática ± reconstrução**
- » O risco de desenvolver a doença invasiva, julgado pelos modelos de risco, pode influenciar a agressividade do tratamento. O modelo de Claus considera a neoplasia lobular entre os fatores, enquanto o modelo de Gail não é preciso em situações com CLIS anterior.
  - » A reconstrução pode ser realizada simultaneamente à mastectomia (reconstrução imediata) ou mais tarde (reconstrução protelada).

## Em curso

positivo para receptor de estrogênio e/ou de progesterona

## Em curso

## ■ CDIS pós-excisão

## 1a tamoxifeno ou inibidor da aromatase

## Opções primárias

» **tamoxifeno**: 20 mg por via oral uma vez ao dia

## OU

» **anastrozol**: 1 mg por via oral uma vez ao dia

» Para mulheres na pré-menopausa e a partir de 60 anos de idade, o tamoxifeno é considerado terapia de primeira linha para a redução do risco da mama ipsilateral após a excisão completa, tenha ou não a radiação sido completada, e para redução do risco da mama contralateral após mastectomia ou excisão completa, tenha ou não a radiação sido completada.[55]

» O tamoxifeno é um agonista/antagonista do estrogênio (seu efeito predominante depende do tecido). Ele é eficaz para prevenir a recidiva da doença nos casos de carcinoma ductal in situ (CDIS) positivo para o receptor estrogênico e de cânceres de mama invasivos, bem como para reduzir o risco de desenvolvimento de cânceres positivos para o receptor estrogênico na outra mama.[56]

» Nas mulheres >70 anos, o uso de tamoxifeno após a conservação da mama e irradiação reduz a falha local, independentemente da idade.[63]

» A duração do tratamento é de 5 anos.

» Para mulheres menopausadas com menos de 60 anos de idade e aquelas com aumento do risco de tromboembolismo, um inibidor da aromatase (por exemplo, anastrozol) é considerado a terapia de primeira linha.[57]

## ■ CLIS

## 1a tamoxifeno ou raloxifeno

## Opções primárias

» **tamoxifeno**: 20 mg por via oral uma vez ao dia

## OU

» **raloxifeno**: 60 mg por via oral uma vez ao dia

» A escolha entre observação e mastectomia bilateral para as mulheres com carcinoma

## Em curso

lobular in situ (CLIS) é baseada na preferência da paciente e na avaliação do risco de desenvolvimento de doença invasiva. Observou-se que o tamoxifeno reduz o risco de progressão do CLIS para um câncer de mama invasivo. [64] O raloxifeno é uma opção para mulheres menopausadas. [65]

» O tamoxifeno e o raloxifeno são agonistas/antagonistas do estrogênio (seu efeito predominante depende do tecido).

» A duração do tratamento é de 5 anos.

## recidiva local do CDIS

## ■ sem radioterapia anterior

1a

**mastectomia ± reconstrução**

» No caso do CDIS, a reconstrução pode ser realizada simultaneamente à mastectomia (reconstrução imediata) ou mais tarde (reconstrução protelada).

2a

**reexcisão + radioterapia**

» A radioterapia é local e seus efeitos adversos são restritos à área atravessada pelo feixe. Os efeitos agudos mais comuns são alterações na pele, semelhantes a queimaduras de sol, e fadiga. A pele pode escurecer, temporária ou permanentemente. A mama irradiada pode parecer menor, devido ao tratamento cirúrgico e à radioterapia. Uma pequena parte do pulmão e das costelas recebem radiação, o que pode induzir cicatrização na área irradiada do pulmão e um risco levemente aumentado de fratura de costela. O coração recebe uma pequena dose de radiação quando cânceres de mama esquerda são tratados. Técnicas mais novas minimizam a dose e, portanto, as sequelas. O padrão de tratamento por irradiação é tratar a mama inteira, embora haja estudos que sugerem que as mulheres com tumores pequenos, negativos para nódulos, podem ter os mesmos resultados com irradiação parcial da mama, administrada por vários cateteres pequenos ou por um único cateter grande. [68]

## ■ radioterapia anterior

1a

**mastectomia ± reconstrução**

» A reconstrução pode ser realizada simultaneamente à mastectomia (reconstrução imediata) ou mais tarde (reconstrução protelada).

## Novidades

### Trastuzumabe como terapia adjuvante para o CDIS

O National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) está desenvolvendo um estudo randomizado de fase III com trastuzumabe para pacientes com CDIS que superexpressam o gene HER2 e que foram anteriormente tratadas com cirurgia de conservação da mama com margens negativas.<sup>[69]</sup> As pacientes serão randomizadas para receber 6 semanas de irradiação da mama completa, com ou sem trastuzumabe concomitante. Serão administradas duas doses de trastuzumabe: uma dose de ataque durante a semana 1 de irradiação e uma dose final durante a semana 3. O endpoint final do estudo é qualquer evento de câncer; os endpoints secundários incluem recidiva de câncer de mama ipsilateral ou desenvolvimento de câncer de mama contralateral.

## Recomendações

### Monitoramento

A National Comprehensive Cancer Network recomenda:[55]

- Exame físico e anamnese a cada 6 a 12 meses para o carcinoma lobular in situ (CLIS). Para o carcinoma ductal in situ (CDIS), anamnese e exame físico a cada 6 a 12 meses durante 5 anos e, depois, anualmente
- Mamografia anual (mamografia inicial 6 a 12 meses pós-irradiação para CDIS se a mama estiver conservada e, depois, anualmente)
- Consciência da mama (as mulheres devem ser incentivadas a ter familiaridade com suas mamas e relatar alterações ao seu médico).

### Instruções ao paciente

As pacientes devem consultar o especialista a cada 6 meses durante 5 anos (CDIS) ou a cada 6 a 12 meses (CLIS) durante 5 anos, além de fazer mamografia anualmente. As mulheres em uso de tamoxifeno devem fazer exames pélvicos anuais. As mulheres que passaram por mastectomia podem fazer a reconstrução imediata ou protelada. Dieta e estilo de vida devem ser tais que permitam manter o peso, sem grandes flutuações para mais ou para menos, exceto se a paciente estiver com sobrepeso ou abaixo do peso ideal.

## Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<b>câncer de endométrio relacionado ao tamoxifeno</b>	<b>longo prazo</b>	<b>média</b>
Após 5 anos de tratamento com tamoxifeno, o risco relativo do câncer de endométrio relacionado ao tamoxifeno é de 2.5 comparado à ausência de tratamento.[74] O risco de desenvolver câncer de endométrio é menor com raloxifeno que com tamoxifeno.[30]		
<b>câncer de mama invasivo</b>	<b>variável</b>	<b>média</b>
O carcinoma lobular in situ (CLIS) é um fator de risco para câncer em ambas as mamas, enquanto o carcinoma ductal in situ (CDIS) confere um aumento do risco de câncer em ambas as mamas, mas é mais provável que a doença se desenvolva na mama ipsilateral. Isso é particularmente verdadeiro se o CDIS foi subtratado, seja devido à não remoção integral do tumor ou à não aplicação de radiação naqueles casos de CDIS mais agressivo (escore de Van Nuys mais alto).		
CLIS: o risco de desenvolver câncer de mama em 10 anos é de 7%.		
CDIS: o risco de desenvolver câncer de mama em 10 anos varia de 10% a 25%.		



## Prognóstico

### Recorrência

O carcinoma ductal in situ (CDIS) pode recidivar se for tratado inadequadamente ou se houver doença desconhecida na área tratada ou em outras áreas da mama. A mastectomia apresenta o risco mais baixo de recidiva da doença, aproximadamente 2%. Idade menor que 60 anos aumenta o risco de recidiva. Tumores maiores, alto grau e presença de comedo-necrose estão associados a um risco elevado de recidiva. Margem de ressecção positiva ou estreita e ausência de radioterapia também aumentam o risco de recidiva. O status de estrogênio e de progesterona não afetam o risco de recidiva, enquanto a expressão de HER2/neu é preditivo de recidiva. O carcinoma lobular in situ (CLIS) não é tanto um câncer quanto um indicador de risco elevado; sendo assim, as taxas de sobrevida não são pertinentes. A sobrevida de 5 anos nos casos de CDIS é de 98%.<sup>[70]</sup>

Apesar de causas competitivas de óbito, o câncer de mama é a causa do óbito em muitas mulheres idosas, com até 40% das mulheres acima de 80 anos morrendo em decorrência dele.<sup>[71]</sup>

A recidiva do CDIS em homens é inaceitavelmente alta após tratamento de conservação da mama sem irradiação após a operação. A conservação da mama com irradiação também não é geralmente recomendada.<sup>[72]</sup>

Um estudo observou a mortalidade de 10 e 20 anos de câncer de mama após um diagnóstico de CDIS. Ele constatou que tratamentos que reduziram as recorrências de câncer de mama em 10 anos (lumpectomia com radiação ou mastectomia) não reduziram a mortalidade específica do câncer de mama. Isso sugeriu que pode haver subgrupos de pessoas com CDIS que podem ser tratados de forma mais ou menos agressiva. Alguns fatores de risco para câncer de mama relacionados a mortalidade incluíram idade <35 anos e ascendência negra.<sup>[73]</sup>

## Diretrizes de diagnóstico

### Europa

#### Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and management

**Publicado por:** National Institute for Health and Care Excellence

**Última publicação em:**  
2018

#### Suspected cancer: recognition and referral

**Publicado por:** National Institute for Health and Care Excellence

**Última publicação em:**  
2017

#### Familial breast cancer: classification, care and managing breast cancer and related risks in people with a family history of breast cancer

**Publicado por:** National Institute for Health and Care Excellence

**Última publicação em:**  
2017

### América do Norte

#### NCCN clinical practice guidelines in oncology: breast cancer

**Publicado por:** National Comprehensive Cancer Network

**Última publicação em:**  
2018

#### NCCN clinical practice guidelines in oncology: breast cancer screening and diagnosis

**Publicado por:** National Comprehensive Cancer Network

**Última publicação em:**  
2018

#### ACOG practice bulletin: breast cancer risk assessment and screening in average-risk women

**Publicado por:** American College of Obstetricians and Gynecologists

**Última publicação em:**  
2017

#### ACR appropriateness criteria: palpable breast masses

**Publicado por:** American College of Radiology

**Última publicação em:**  
2016

#### Breast cancer screening for women at average risk

**Publicado por:** American Cancer Society

**Última publicação em:**  
2015

# Diretrizes de tratamento

## Europa

### Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and management

**Publicado por:** National Institute for Health and Care Excellence

**Última publicação em:**  
2018

### Primary breast cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up

**Publicado por:** European Society for Medical Oncology

**Última publicação em:**  
2015

### Treatment of primary breast cancer

**Publicado por:** Scottish Intercollegiate Guidelines Network

**Última publicação em:**  
2013

### Brachytherapy as the sole method of adjuvant radiotherapy for breast cancer after local excision

**Publicado por:** National Institute for Health and Care Excellence

**Última publicação em:**  
2008

### Hormonal therapies for the adjuvant treatment of early oestrogen-receptor-positive breast cancer

**Publicado por:** National Institute for Health and Care Excellence

**Última publicação em:**  
2006

## América do Norte

### NCCN clinical practice guidelines in oncology: breast cancer

**Publicado por:** National Comprehensive Cancer Network

**Última publicação em:**  
2018

### NCCN clinical practice guidelines in oncology: breast cancer risk reduction

**Publicado por:** National Comprehensive Cancer Network

**Última publicação em:**  
2018

### Management of ductal carcinoma in situ of the breast

**Publicado por:** Cancer Care Ontario

**Última publicação em:**  
2018

### Breast cancer follow-up and management after primary treatment

**Publicado por:** American Society of Clinical Oncology

**Última publicação em:**  
2013

## América do Norte

### Nutrition and physical activity guidelines for cancer survivors

**Publicado por:** American Cancer Society

**Última publicação em:**  
2012

### Use of chemotherapy and radiation therapy protectants update

**Publicado por:** American Society of Clinical Oncology

**Última publicação em:**  
2009

## Recursos online

---

1. [National Cancer Institute: breast cancer risk assessment tool](#) (*external link*)
2. [Public Health England: NHS breast screening \(BSP\) programme](#) (*external link*)

## Artigos principais

- Virnig BA, Tuttle TM, Shamliyan T, et al. Ductal carcinoma in situ of the breast: a systematic review of incidence, treatment, and outcomes. J Natl Cancer Inst. 2010 Feb 3;102(3):170-8. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Gøtzsche PC, Jørgensen KJ. Screening for breast cancer with mammography. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Jun 4;(6):CD001877. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- US Preventive Services Task Force. Final recommendation statement: breast cancer screening. February 2016 [internet publication]. [Texto completo](#)
- 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 Feb 27;387(10021):849-56. [Resumo](#)
- Dunne C, Burke JP, Morrow M, et al. Effect of margin status on local recurrence after breast conservation and radiation therapy for ductal carcinoma in situ. J Clin Oncol. 2009 Apr 1;27(10):1615-20. [Resumo](#)

## Referências

1. Hieken TJ, Cheregi J, Farolan M, et al. Predicting relapse in ductal carcinoma in situ patients: an analysis of biologic markers with long-term follow-up. Am J Surg. 2007;194:504-506. [Resumo](#)
2. Cocquyt V, Van Belle S. Lobular carcinoma in situ and invasive lobular cancer of the breast. Curr Opin Obstet Gynecol. 2005 Feb;17(1):55-60. [Resumo](#)
3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. CA Cancer J Clin. 2018 Jan;68(1):7-30. [Texto completo](#) [Resumo](#)
4. Li CI, Anderson BO, Daling JR, et al. Changing incidence of lobular carcinoma in situ of the breast. Breast Cancer Res Treat. 2002 Oct;75(3):259-68. [Resumo](#)
5. Leonard GD, Swain SM. Ductal carcinoma in situ, complexities and challenges. J Natl Cancer Inst. 2004 Jun 16;96(12):906-20. [Texto completo](#) [Resumo](#)
6. Camus MG, Joshi MG, Mackarem G, et al. Ductal carcinoma in situ of the male breast. Cancer. 1994 Aug 15;74(4):1289-93. [Resumo](#)
7. Virnig BA, Tuttle TM, Shamliyan T, et al. Ductal carcinoma in situ of the breast: a systematic review of incidence, treatment, and outcomes. J Natl Cancer Inst. 2010 Feb 3;102(3):170-8. [Texto completo](#) [Resumo](#)
8. Zygogianni AG, Kyrgias G, Gennatas C, et al. Male breast carcinoma: epidemiology, risk factors and current therapeutic approaches. Asian Pac J Cancer Prev. 2012;13(1):15-9. [Resumo](#)

9. San Miguel P, Sancho M, Enriquez JL, et al. Lobular carcinoma of the male breast associated with the use of cimetidine. *Virchows Arch.* 1997 Mar;430(3):261-3. [Resumo](#)
10. Olivotto I, Levine M; Steering Committee on Clinical Practice Guidelines for the Care and Treatment of Breast Cancer. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: the management of ductal carcinoma in situ (summary of the 2001 update). *CMAJ.* 2001;165:912-913. [Texto completo](#) [Resumo](#)
11. Lakhani SR. The transition from hyperplasia to invasive carcinoma of the breast. *J Pathol.* 1999;187:272-278. [Resumo](#)
12. van de Vijver MJ, Peterse JL, Mooi WJ, et al. Neu-protein overexpression in breast cancer. Association with comedo-type ductal carcinoma in situ and limited prognostic value in stage II breast cancer. *N Engl J Med.* 1988;319:1239-1245. [Resumo](#)
13. Wren BG. The origin of breast cancer. *Menopause.* 2007;14:1060-1068. [Resumo](#)
14. Claus EB, Stowe M, Carter D. Breast carcinoma in situ: risk factors and screening patterns. *J Natl Cancer Inst.* 2001 Dec 5;93(23):1811-7. [Texto completo](#) [Resumo](#)
15. White E, Lee CY, Kristal AR. Evaluation of the increase in breast cancer incidence in relation to mammography use. *J Natl Cancer Inst.* 1990 Oct 3;82(19):1546-52. [Resumo](#)
16. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, et al. Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *JAMA.* 2017 Jun 20;317(23):2402-16. [Texto completo](#) [Resumo](#)
17. Patel AV, Press MF, Meeske K, et al. Lifetime recreational exercise activity and risk of breast carcinoma in situ. *Cancer.* 2003 Nov 15;98(10):2161-9. [Resumo](#)
18. Trentham-Dietz A, Newcomb PA, Storer BE, et al. Risk factors for carcinoma in situ of the breast. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2000 Jul;9(7):697-703. [Texto completo](#) [Resumo](#)
19. Ford D, Easton DF, Stratton M, et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet.* 1998 Mar;62(3):676-89. [Texto completo](#) [Resumo](#)
20. Birch JM, Blair V, Kelsey AM, et al. Cancer phenotype correlates with constitutional TP53 genotype in families with the Li-Fraumeni syndrome. *Oncogene.* 1998 Sep 3;17(9):1061-8. [Resumo](#)
21. Brownstein MH, Wolf M, Bikowski JB. Cowden's disease: a cutaneous marker of breast cancer. *Cancer.* 1978 Jun;41(6):2393-8. [Resumo](#)
22. Jackson AW, Muldal S, Ockey CH, et al. Carcinoma of male breast in association with the Klinefelter syndrome. *Br Med J.* 1965 Jan 23;1(5429):223-5. [Texto completo](#) [Resumo](#)
23. Izatt L, Greenman J, Hodgson S, et al. Identification of germline missense mutations and rare allelic variants in the ATM gene in early-onset breast cancer. *Genes Chromosomes Cancer.* 1999 Dec;26(4):286-94. [Resumo](#)



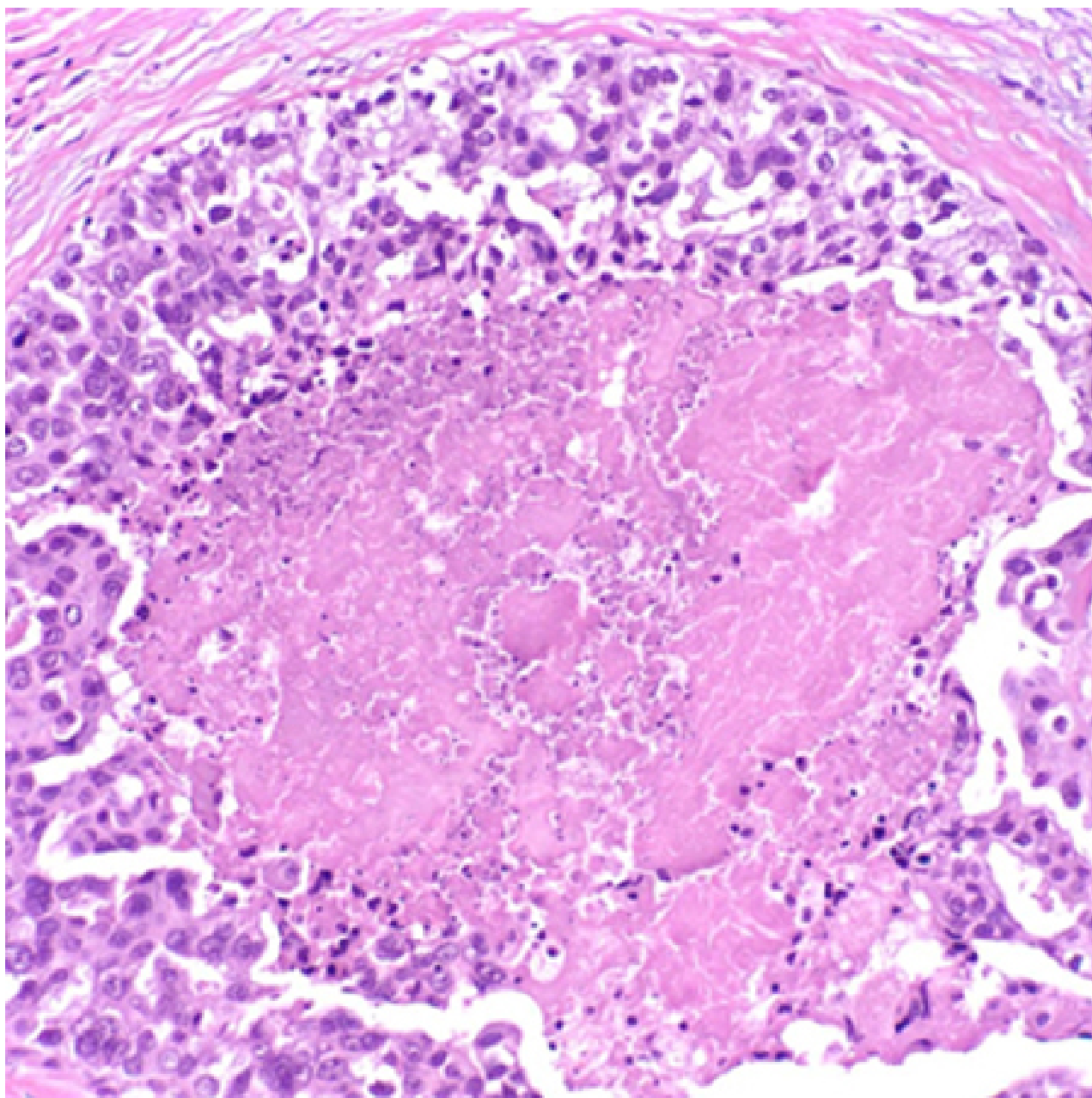
24. FitzGerald MG, Bean JM, Hegde SR, et al. Heterozygous ATM mutations do not contribute to early onset of breast cancer. *Nat Genet.* 1997 Mar;15(3):307-10. [Resumo](#)
25. Boardman LA, Thibodeau SN, Schaid DJ, et al. Increased risk for cancer in patients with the Peutz-Jeghers syndrome. *Ann Intern Med.* 1998 Jun 1;128(11):896-9. [Resumo](#)
26. Vasen HF. Clinical diagnosis and management of hereditary colorectal cancer syndromes. *J Clin Oncol.* 2000 Nov 1;18(21 Suppl):81S-92S. [Resumo](#)
27. Hankinson SE, Colditz GA, Willett WC. Towards an integrated model for breast cancer etiology: the lifelong interplay of genes, lifestyle, and hormones. *Breast Cancer Res.* 2004;6(5):213-8. [Texto completo](#) [Resumo](#)
28. Chlebowski RT, Aragaki AK, Anderson GL, et al. Low-fat dietary pattern and breast cancer mortality in the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *J Clin Oncol.* 2017 Sep 1;35(25):2919-26. [Resumo](#)
29. Gail MH, Brinton LA, Byar DP, et al. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst.* 1989 Dec 20;81(24):1879-86. [Resumo](#)
30. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, 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.* 2006 Nov;296(17):2909-13. [Texto completo](#) [Resumo](#)
31. Cutuli B, Dilhuydy JM, De Lafontan B, et al. Ductal carcinoma in situ of the male breast: analysis of 31 cases. *Eur J Cancer.* 1997 Jan;33(1):35-8. [Resumo](#)
32. Lee CH, Dershaw DD, Kopans D, et al. Breast cancer screening with imaging: recommendations from the Society of Breast Imaging and the ACR on the use of mammography, breast MRI, breast ultrasound, and other technologies for the detection of clinically occult breast cancer. *J Am Coll Radiol.* 2010 Jan;7(1):18-27. [Resumo](#)
33. Kuhl CK, Schrading S, Bieling HB, et al. MRI for diagnosis of pure ductal carcinoma in situ: a prospective observational study. *Lancet.* 2007 Aug 11;370(9586):485-92. [Resumo](#)
34. Oeffinger KC, Fontham ET, Etzioni R, et al; American Cancer Society. Breast cancer screening for women at average risk: 2015 guideline update from the American Cancer Society. *JAMA.* 2015 Oct 20;314(15):1599-614. [Texto completo](#) [Resumo](#)
35. Schouten van der Velden AP, Schlooz-Vries MS, Boetes C, et al. Magnetic resonance imaging of ductal carcinoma in situ: what is its clinical application? A review. *Am J Surg.* 2009 Aug;198(2):262-9. [Resumo](#)
36. Peters NH, van Esser S, van den Bosch MA, et al. Preoperative MRI and surgical management in patients with nonpalpable breast cancer: the MONET - randomised controlled trial. *Eur J Cancer.* 2011 Apr;47(6):879-86. [Resumo](#)

37. Fancellu A, Turner RM, Dixon JM, et al. Meta-analysis of the effect of preoperative breast MRI on the surgical management of ductal carcinoma in situ. *Br J Surg*. 2015 Jul;102(8):883-93. [Resumo](#)
38. Plana MN, Carreira C, Muriel A, et al. Magnetic resonance imaging in the preoperative assessment of patients with primary breast cancer: systematic review of diagnostic accuracy and meta-analysis. *Eur Radiol*. 2012 Jan;22(1):26-38. [Resumo](#)
39. Hussain M, Cunnick GH. Management of lobular carcinoma in-situ and atypical lobular hyperplasia of the breast: a review. *Eur J Surg Oncol*. 2011 Apr;37(4):279-89. [Resumo](#)
40. Bruening W, Fontanarosa J, Tipton K, et al. Systematic review: comparative effectiveness of core-needle and open surgical biopsy to diagnose breast lesions. *Ann Intern Med*. 2010 Feb 16;152(4):238-46. [Resumo](#)
41. Sauter ER, Ross E, Daly M, et al. Nipple aspirate fluid: a promising non-invasive method to identify cellular markers of breast cancer risk. *Br J Cancer*. 1997;76(4):494-501. [Resumo](#)
42. Moran CJ, Kell MR, Flanagan FL, et al. Role of sentinel lymph node biopsy in high-risk ductal carcinoma in situ patients. *Am J Surg*. 2007 Aug;194(2):172-5. [Resumo](#)
43. Hammond ME, Hayes DF, Wolff AC, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *J Oncol Pract*. 2010 Jul;6(4):195-7. [Texto completo](#)  
[Resumo](#)
44. Franceschi D, Crowe J, Zollinger R, et al. Breast biopsy for calcifications in nonpalpable breast lesions. A prospective study. *Arch Surg*. 1990;125:170-173. [Resumo](#)
45. Silverstein MJ. The University of Southern California/Van Nuys prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast. *Am J Surg*. 2003;186:337-343. [Resumo](#)
46. Claus EB. Risk models used to counsel women for breast and ovarian cancer: a guide for clinicians. *Fam Cancer*. 2001;1:197-206. [Resumo](#)
47. Gøtzsche PC, Jørgensen KJ. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jun 4;(6):CD001877. [Texto completo](#) [Resumo](#)
48. US Preventive Services Task Force. Final recommendation statement: breast cancer screening. February 2016 [internet publication]. [Texto completo](#)
49. American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice bulletin number 179: breast cancer risk assessment and screening in average-risk women. *Obstet Gynecol*. 2017 Jul;130(1):e1-16. [Resumo](#)
50. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: breast cancer screening and diagnosis [internet publication]. [Texto completo](#)
51. National Institute for Health and Care Excellence. Familial breast cancer: classification, care and managing breast cancer and related risks in people with a family history of breast cancer. June 2013 [internet publication]. [Texto completo](#)

52. Fisher ER, Sass R, Fisher B, et al. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (protocol 6). I. Intraductal carcinoma (DCIS). *Cancer*. 1986;57:197-208. [Resumo](#)
53. Moran MS, Bai HX, Harris EE, et al. ACR appropriateness criteria(®) ductal carcinoma in situ. *Breast J*. 2012;18:8-15. [Resumo](#)
54. Fung E, Hendry J. External beam radiotherapy (EBRT) techniques used in breast cancer treatment to reduce cardiac exposure. *Radiography*. 2013;19:73-78. [Texto completo](#)
55. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: breast cancer [internet publication]. [Texto completo](#)
56. Staley H, McCallum I, Bruce J. Postoperative tamoxifen for ductal carcinoma in situ. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Oct 17;(10):CD007847. [Texto completo](#) [Resumo](#)
57. 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 Feb 27;387(10021):849-56. [Resumo](#)
58. Scalliet PG, Kirkove C. Breast cancer in elderly women: can radiotherapy be omitted? *Eur J Cancer*. 2007 Oct;43(15):2264-9. [Resumo](#)
59. Fisher B, Redmond C, Poisson R, et al. Eight-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med*. 1989 Mar 30;320(13):822-8. [Resumo](#)
60. Dunne C, Burke JP, Morrow M, et al. Effect of margin status on local recurrence after breast conservation and radiation therapy for ductal carcinoma in situ. *J Clin Oncol*. 2009 Apr 1;27(10):1615-20. [Resumo](#)
61. Kane RL, Virnig BA, Shamliyan T, et al. The impact of surgery, radiation, and systemic treatment on outcomes in patients with ductal carcinoma in situ. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2010;2010:130-133. [Texto completo](#) [Resumo](#)
62. Biganzoli L, Wildiers H, Oakman C, et al. Management of elderly patients with breast cancer: updated recommendations of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG) and European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA). *Lancet Oncol*. 2012 Apr;13(4):e148-60. [Resumo](#)
63. Petrelli F, Barni S. Tamoxifen added to radiotherapy and surgery for the treatment of ductal carcinoma in situ of the breast: a meta-analysis of 2 randomized trials. *Radiother Oncol*. 2011 Aug;100(2):195-9. [Resumo](#)
64. Bevers TB, Armstrong DK, Arun B, Carlson RW, et al. Breast cancer risk reduction. *J Natl Compr Canc Netw*. 2010 Oct;8(10):1112-46. [Resumo](#)
65. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: breast cancer risk reduction [internet publication]. [Texto completo](#)

66. Schwartz GF. The classification and treatment of ductal carcinoma in situ of the breast: Summary of the 1997 and 1999 Consensus Conferences. In: Silverstein MJ, ed. Ductal carcinoma in situ of the breast. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams and Wilkins; 2002.
67. 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 Mar 10;26(8):1247-52. [Resumo](#)
68. Benitez PR, Keisch ME, Vicini F, et al. Five-year results: the initial clinical trial of MammoSite balloon brachytherapy for partial breast irradiation in early-stage breast cancer. Am J Surg. 2007 Oct;194(4):456-62. [Resumo](#)
69. ClinicalTrials.gov. Radiation therapy with or without trastuzumab in treating women with ductal carcinoma in situ who have undergone lumpectomy. May 2018 [internet publication]. [Texto completo](#)
70. Rowell NP. Are mastectomy resection margins of clinical relevance? A systematic review. Breast. 2010;19:14-22. [Resumo](#)
71. Rosso S, Gondos A, Zanetti R, et al. Up-to-date estimates of breast cancer survival for the years 2000-2004 in 11 European countries: the role of screening and a comparison with data from the United States. Eur J Cancer. 2010;46:3351-3357. [Resumo](#)
72. Pappo I, Wasserman I, Halevy A. Ductal carcinoma in situ of the breast in men: a review. Clin Breast Cancer. 2005;6:310-314. [Resumo](#)
73. Narod SA, Iqbal J, Giannakeas V, et al. Breast cancer mortality after a diagnosis of ductal carcinoma in situ. JAMA Oncol. 2015;1:888-896. [Resumo](#)
74. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. J Natl Cancer Inst. 1998 Sep 16;90(18):1371-88. [Resumo](#)
75. Martino S, Cauley JA, Barrett-Connor E, et al. Continuing outcomes relevant to Evista: breast cancer incidence in postmenopausal osteoporotic women in a randomized trial of raloxifene. J Natl Cancer Inst. 2004;96:1751-1761. [Texto completo](#) [Resumo](#)

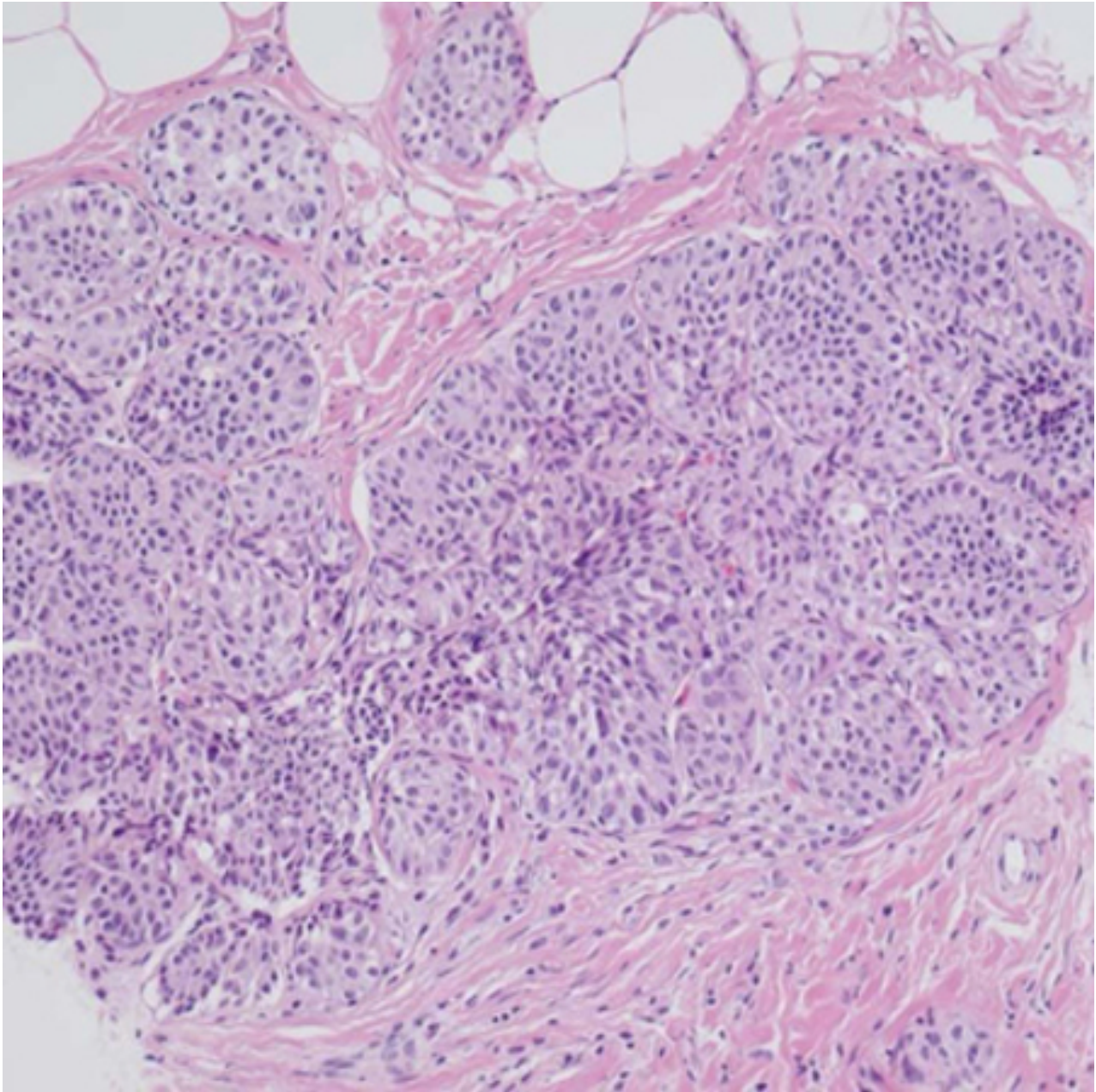
## Imagens



*Figura 1: Carcinoma ductal in situ*

*Do acervo pessoal do Dr. Sauter; usado com permissão*





*Figura 2: Carcinoma lobular in situ*

*Do acervo pessoal do Dr. Sauter; usado com permissão*

## Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

**NOTA DE INTERPRETAÇÃO:** Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,00
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

**Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais**

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web atualizada pela última vez em: Jun 26, 2018.

As monografias do BMJ Best Practice são atualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em [bestpractice.bmj.com](http://bestpractice.bmj.com). A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exoneração de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2019. Todos os direitos reservados.

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

[support@bmj.com](mailto:support@bmj.com)

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK



# BMJ Best Practice

## Colaboradores:

---

### // Autores:

---

**Edward R. Sauter, MD, PhD, FACS**

Director of Breast Surgery

Hartford Healthcare, Hartford, CT

DIVULGAÇÕES: ERS is an author of a reference cited in this monograph.

### // Reconhecimentos:

Dr Edward R. Sauter would like to gratefully acknowledge Dr Rachel L. Ruhlen, a previous contributor to this monograph. RLR declares that she has no competing interests.

### // Colegas revisores:

---

**Carla Boetes, MD, PhD**

Radiologist

Radboud University Nijmegen Medical Centre, Nijmegen, The Netherlands

DIVULGAÇÕES: CB is an author of a number of references cited in this monograph.

---

**Alessandra Balduzzi, MD**

Assistant in the Division of Medical Oncology

European Institute of Oncology, Milan, Italy

DIVULGAÇÕES: AB declares that she has no competing interests.

---

**Kala Visvanathan, MBBS, FRACP, MHS**

Associate Professor in Epidemiology and Medical Oncology

Johns Hopkins School of Medicine and Bloomberg School of Public Health, Baltimore, MD

DIVULGAÇÕES: KV declares that she has no competing interests.

---

**Glyn T. Neades, MB ChB, FRCS(Glas), FRCS(Ed), ChM**

Consultant Surgeon and Honorary Senior Lecturer

Edinburgh Breast Unit, Western General Hospital, Edinburgh, UK

DIVULGAÇÕES: GTN is a principal investigator for the IBIS-II trial, and is an author of a guideline cited in this monograph.