

Carcinoma Ductal Invasivo ou *in Situ*: Existem Diferenças de Acordo com o Perfil das Pacientes?

Invasive or *in Situ* Ductal Carcinoma: Are There Differences According to the Patient Profile?

Felipe de Melo Souza ¹
Leandro Apolinário da Silva ²
Solange Maria da Silva ¹
Kleber Moraes de Sousa ³
Sinara Mônica Vitalino de Almeida⁴

RESUMO

Objetivo: Caracterizar e investigar diferenças nos pacientes com carcinoma ductal de mama segundo o diagnóstico *in situ* (CDIS) ou do tipo invasivo (CDI). **Metodologia:** Análise descritiva e exploratória de população atendida em setor de oncologia entre 2010 a 2018, a partir da distribuição comparativa para os grupos CDIS e CDI segundo variáveis relacionadas ao perfil sociodemográfico, aos fatores de risco reprodutivos e comportamentais, além dos tratamentos utilizados. **Resultados:** Os resultados obtidos para a amostra formada por 119 pacientes, 47,06% do tipo CDIS e 52,94% CDI, indicaram que ambos os grupos apresentaram maior frequência de surgimento da doença \geq 50 anos de idade. Os fatores reprodutivos foram diferentes no perfil *in situ*, provavelmente devido ao efeito protetor do número de partos e menarca na faixa etária entre 12 e 15 anos de idade. A maioria das pacientes apresentou positividade para receptores hormonais, evidenciando um perfil menos agressivo. O tratamento quimioterápico foi a principal abordagem terapêutica para ambos os grupos, com destaque para o grupo CDI. **Conclusão:** Os grupos CDI e CDIS apresentaram diferenças para os fatores reprodutivos, enquanto as variáveis idade e positividade para os receptores hormonais não mostraram diferenças, o que pode justificar a adoção do mesmo esquema terapêutico. Existe, portanto, a necessidade de aprofundar a investigação sobre outros fatores que possam diferenciar as formas *in situ* e invasiva do câncer de mama.

DESCRIPTORES

Neoplasia da Mama. Carcinoma. Paridade. Menarca. Fator de Risco. Quimioterapia.

ABSTRACT

Objective: To characterize and investigate differences in patients with breast ductal carcinoma according to the diagnosis *in situ* (DCIS) or invasive type (ICD). **Methodology:** Descriptive and exploratory analysis of the population from an oncology sector between 2010 and 2018, based on the comparative distribution for the DCIS and CDI groups according to variables related to the sociodemographic profile, reproductive and behavioral risk factors, besides the treatments used. **Results:** The results obtained for the sample formed by 119 patients, 47.06% of the DCIS type and 52.94% of the ICD, indicated that: (a) Both groups demonstrated a higher frequency of the disease in the age group \geq 50 years; (b) The reproductive factors were different in the *in situ* profile, probably due to the number of births protective effect and menarche in the age group between 12 and 15 years-old; (c) Most patients were positive for hormone receptors, showing a less aggressive profile; (d) Chemotherapy treatment is the main therapeutic approach for both groups, with emphasis on the ICD group. **Conclusion:** DCIS and CDI groups demonstrated difference in relation to the reproductive factors, while there was no difference for age and positivity for hormone receptors variables, which can justify the similarity in the therapeutic protocol used. Therefore, it is necessary to investigate in depth other potential factors which can explain differences between *in situ* and invasive breast cancer.

DESCRIPTORS

Breast Neoplasm. Carcinoma. Parity. Menarche. Risk Factor. Chemotherapy

¹ Graduado em Ciências Biológicas pela Universidade de Pernambuco, Campus Garanhuns, Brasil.

² Médico Oncologista, Hospital Universitário Oswaldo Cruz (HUOC), Universidade de Pernambuco, Recife, Brasil.

³ Doutor em Ciências Contábeis, Professor Adjunto da Universidade Federal Rural de Pernambuco, Unidade Acadêmica de Serra Talhada (UAST), Serra Talhada, Brasil.

⁴ Doutora em Biologia Aplicada à Saúde, Professora Adjunta da Universidade de Pernambuco, Campus Garanhuns, Brasil.

O câncer é considerado um grave problema de saúde pública devido ao aumento de sua incidência e mortalidade no mundo inteiro, independente do nível de desenvolvimento dos países¹. Este cenário requer investimentos relacionados à promoção de saúde e a assistência para os indivíduos portadores de neoplasias, diagnóstico precoce, controle e tratamento da doença². Para o sexo feminino, excluindo o câncer de pele não-melanoma, o câncer de mama figura como o principal em incidência e em mortalidade, estando atrás apenas do câncer de pulmão, sendo também a segunda maior causa de mortalidade entre 36 neoplasias malignas de maior importância para a humanidade^{1,3}. Para o Brasil, são esperados 66.280 novos casos de câncer de mama para o triênio 2020-2022, com um risco estimado de 61,61 casos a cada 100 mil mulheres⁴.

O surgimento do câncer de mama é multifatorial e envolve predisposição genética, estilo de vida e outros fatores ambientais, não se tratando de uma doença homogênea, mas heterogênea com diversas formas clínicas e histológicas⁵. O tipo histológico mais comum da doença é o carcinoma de células epiteliais, que se divide em lesões *in situ* e invasoras. De acordo com o local glandular de origem, os carcinomas são classificados como carcinoma ductal invasivo (CDI), carcinoma ductal *in situ* (CDIS), carcinoma lobular *in situ* (CLIS), carcinoma lobular invasivo (CLI), câncer de mama inflamatório, doença de Paget e os tipos raros de câncer de mama, que incluem linfomas, angiossarcomas, metaplásticos, dentre outros⁶.

A grande variedade de apresentações e comportamentos subjetivos do câncer de

mama incentiva, cada vez mais, a prevenção com o diagnóstico precoce das formas *in situ*, uma vez que quando diagnosticado em estágios iniciais, ainda não metastáticos, estima-se a cura em aproximadamente 70-80% dos pacientes. Contrariamente, as formas avançadas da doença com metástases para órgãos distantes são consideradas incuráveis frente às terapias atualmente disponíveis⁵. A expansão do uso da mamografia para rastreio das formas iniciais do câncer de mama pode explicar o aumento da incidência nas últimas décadas, pois o exame permite a detecção e diagnósticos precoces dos carcinomas ductais *in situ* (CDIS), principalmente, por meio da identificação de calcificações⁷. A confirmação histológica é feita a partir de análise anatomopatológica do material obtido por biópsia. Além disso, os carcinomas ductais invasivos (CDI) são encontrados após cirurgia em 25% dos casos de CDIS⁸.

O CDIS é definido como uma proliferação neoplásica de células epiteliais confinadas ao sistema ductal-lobular, sendo caracterizado por atipia citológica, bem como uma tendência para progredir para uma condição de carcinoma invasivo. Em geral, é tipicamente não palpável, assintomático e descoberto incidentalmente como microcalcificações suspeitas. Atualmente, ocorre em uma proporção de 20-25% dentre os cânceres de mama^{6,9}. Não é recente a proposição da progressão do CDIS para a forma invasiva. Nesse modelo, o CDIS representa um precursor direto para a forma da doença que invade a camada de células mioepiteliais e a membrana basal. Esse modelo é corroborado por observações histopatológicas nas últimas 4 décadas⁹.

Como tentativa de prever a proba-

bilidade de progressão do CDIS para o tipo invasivo, sistemas de classificação categorizam o CDIS com base em características citonucleares, culminando em diferentes prognósticos. A partir deles, os tumores *in situ* podem ser divididos em graus baixo, intermediário ou alto¹⁰. Ozanne *et al.*¹¹ estimaram que as taxas cumulativas de progressão do CDIS para o câncer invasivo durante um período de 10 anos são: 60% para os CDIS de alto-grau (pacientes < 45 anos de idade e lesões > 1 cm) e 16% para os CDIS de baixo-grau (pacientes > 45 anos de idade e com lesões > 2,5 cm).

Contudo, apesar do diagnóstico precoce e da possibilidade de monitoramento da evolução para formas invasivas a partir dos CDIS, alguns aspectos dessa relação ainda necessitam de mais estudos e definições para o benefício da população feminina, como por exemplo: os fatores de risco são considerados os mesmos, tanto para a forma CDIS quando invasiva, incluindo a idade avançada, a doença benigna prévia da mama, o histórico familiar de câncer de mama em parentes de primeiro grau, a idade tardia da menopausa e o uso prolongado de terapia de reposição hormonal pós-menopausa¹². O tratamento utilizado para o CDIS envolve as mesmas estratégias disponíveis para o tipo invasivo, com cirurgia de mama conservadora seguida de radioterapia ou mastectomia com ou sem hormonioterapia. A escolha do tratamento local não é baseada em fatores clinicopatológicos ou biológicos, sendo, portanto, necessário o desenvolvimento de estratégias de tratamento específicas para o CDIS¹³.

Pelo exposto, o artigo analisou as diferenças entre as pacientes com o CDIS e CDI em relação aos fatores de risco idade, re-

produtivos, perfil molecular de expressão para receptores hormonais, perfil sociodemográfico e modalidades de tratamento utilizadas.

METODOLOGIA

Este trabalho foi desenvolvido com uma população feminina em tratamento para o câncer de mama, dividida em dois grupos: aquelas com diagnóstico para a forma *in situ* (CDIS) e o segundo grupo para o tipo invasivo (CDI).

O estudo é do tipo observacional descritivo e exploratório de uma coorte de mulheres em tratamento para o câncer de mama¹⁴, durante o período de 2010 a 2018 na Casa de Saúde Nossa Senhora do Perpétuo Socorro (CSNSPS). A CSNSPS é um hospital privado, sediado no Município de Garanhuns, localizado no Estado de Pernambuco, que presta atendimento oncológico, principalmente por meio do Sistema Único de Saúde (SUS).

Os critérios de elegibilidade foram: i) diagnóstico confirmado para o câncer de mama, dos tipos CDIS ou CDI; ii) estar em tratamento; e iii) apresentação de exame anatomopatológico e IHQ. Pacientes com dados incompletos ou sem resultado de IHQ foram excluídos da amostra. Os dados foram coletados de junho de 2018 a novembro de 2019, por meio de levantamento documental nos prontuários das pacientes, resultando numa amostra com n=119.

Os tipos tumorais CDIS e CDI foram estudados com relação às variáveis sociodemográficas (idade ao diagnóstico de câncer, raça, local de residência e estado conjugal), reprodutivas (idade da menarca, gestações, abortos, número de partos e estado menopau-

sal), clínicas (comorbidades, tamanho tumoral e tipo histológico do tumor) e relacionadas aos hábitos de vida (etilismo e tabagismo). Além dessas variáveis, foram também consideradas a positividade para receptores hormonais (estrogênio e progesterona) e para o receptor “*human epidermal growth factor receptor-2*” (HER2); e os tipos de tratamento utilizados (quimioterapia, radioterapia, cirurgia e hormonioterapia), bem como os anos de tratamento desde o diagnóstico inicial. Quando ocorreu ausência de informação para alguma das variáveis estudadas, foi informado como não disponível.

A análise dos dados foi realizada por meio da tabulação dos dados em planilhas. As variáveis contínuas, como a idade, a menarca e o índice de massa corporal utilizaram o teste de Mann-Whitney, enquanto, para as demais variáveis utilizou-se o teste do Qui-quadrado. Para ambos os testes foi considerado um grau de significância de 5%.

O estudo seguiu a Resolução nº. 466/2012, do Conselho Nacional de Saúde (CNS) e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade de Pernambuco sob o nº. CAAE: 82425617.4.0000.5207.

RESULTADOS

A amostra foi formada por 119 pacientes, sendo 47,06% do tipo CDIS e 52,94% do tipo invasivo. Todos os indivíduos eram do sexo feminino, com data de entrada no serviço entre 2010 a 2018, sendo a média de idade ao diagnóstico de $57,88 \pm 13,65$ (variando de 24 a 91 anos). Os dados para as variáveis sociodemográficas, reprodutivas e de hábitos de vida para amostra total, segundo o diagnóstico *in situ* ou invasivo, estão descritos na Tabela 1.

A maioria da amostra apresentou idade igual ou superior a 50 anos de idade (72,27%), com percentuais similares entre os grupos CDIS e CDI, mas com uma diferença estatística entre eles ($p=0,006$). As pacientes eram residentes, principalmente, de zonas urbanas, com percentual um pouco maior para o grupo diagnosticado do tipo CDIS, sem diferença significativa. Com relação ao estado conjugal, 66,08% do tipo CDIS possuía companheiro *versus* 46,03% para o tipo CDI, com diferença estatisticamente significativa ($p<0,001$). A raça mais observada para a amostra total foi a branca, seguida da parda. O mesmo padrão foi observado para o grupo diagnosticado como CDI, enquanto para o tipo *in situ*, a raça parda foi a mais frequente (35,71%).

Com relação aos fatores reprodutivos, ambos os grupos apresentaram maior frequência de menarca entre 12 e 15 anos de idade, com destaque para muitos dados incompletos relativos a esta variável, o que era esperado, em face da alta faixa etária das pacientes incluídas no estudo, dificultando a recuperação da informação. A maioria das pacientes teve gestações e partos entre 1 e 5, com os respectivos percentuais para CDIS e CDI: gestações 51,79% e 42,86%; partos 57,14 e 42,86%. Para o grupo CDI, pode-se observar um mesmo número de mulheres com partos igual a zero e partos entre 1 e 5 (42,86%). Destaca-se o alto número de abortos para o grupo com CDIS, mas sem significância estatística em relação ao grupo com diagnóstico do tipo invasivo.

Para as variáveis relacionadas ao estilo de vida, em ambos os grupos, a maioria era de não fumante e não fazia uso de bebida alcoólica. No entanto, destaca-se o alto

Tabela 1. Características da amostra estudada segundo o tipo de carcinoma ductal de mama *in situ* (CDIS) e tipo invasivo (CDI) em relação às variáveis sociodemográficas, reprodutivas e de hábitos de vida

Variável	Total n (%)	CDIS n (%)	CDI n (%)	Valor de p^b
Total	119 (100)	56 (47,06)	63 (52,94)	0,5211
Idade ao diagnóstico (média)	57,88 ± 13,65	57,23 ± 13,63	58,46 ± 13,56	<0,001
Idade				0,006
< 50 anos	33 (27,73)	16 (28,57)	17 (27,00)	
≥ 50 anos	86 (72,27)	40 (71,43)	46 (73,00)	
Residência				0,384
Zona rural	34 (28,57)	14 (25,00)	20 (31,75)	
Zona urbana	85 (71,43)	42 (75,00)	43 (68,25)	
Estado conjugal				<0,001
Com companheiro	66 (55,46)	37 (66,08)	29 (46,03)	
Sem companheiro	53 (44,54)	19 (33,93)	34 (53,97)	
Raça				<0,001
Branca	42 (35,29)	18 (32,14)	24 (38,10)	
Negra	05 (4,20)	01 (1,8)	04 (6,35)	
Parda	35 (29,41)	20 (35,71)	15 (23,81)	
Outros	37 (31,10)	17 (30,35)	20 (31,74)	
Menarca				<0,001
≤ 11 anos	06 (5,04)	03 (5,36)	03 (4,62)	
Entre 12 e 15 anos	35 (29,42)	17 (30,35)	18 (28,57)	
≥ 15 anos	09 (7,56)	05 (8,93)	04 (6,35)	
IND ^a	69 (57,98)	31 (55,36)	38 (60,46)	
Gestação				<0,001
Nenhuma	31 (26,05)	7 (12,50)	24 (38,09)	
Entre 1 e 5	56 (47,06)	29 (51,79)	27 (42,86)	
Entre 6 e 10	12 (10,09)	6 (10,71)	06 (9,52)	
≥ 11	11 (9,24)	6 (10,71)	05 (7,94)	
IND ^a	09 (7,56)	8 (14,29)	01 (1,59)	
Parto				<0,001
Nenhum	35 (29,41)	08 (14,29)	27 (42,86)	
Entre 1 e 5	59 (49,59)	32 (57,14)	27 (42,86)	
Entre 6 e 10	08 (6,72)	03 (5,35)	05 (7,94)	
≥ 11	09 (7,56)	005 (8,93)	04 (6,34)	
IND ^a	08 (6,72)	8 (14,29)	-	
Aborto				0,738
Sim	17 (14,29)	35 (62,50)	4 (6,34)	
Não	94 (78,99)	13 (23,21)	59 (93,66)	
IND ^a	8 (6,72)	8 (14,29)	-	
Tabagismo				<0,001
Sim	32 (26,89)	12 (21,43)	20 (31,75)	
Não	66 (55,46)	37 (66,07)	29 (46,03)	
IND ^a	21 (17,65)	07 (12,50)	14 (22,22)	
Alcoolismo				1,000
Sim	04 (3,86)	02 (3,57)	02 (3,17)	
Não	88 (73,45)	43 (76,79)	45 (71,43)	
IND ^a	27 (22,69)	11 (19,64)	16 (25,40)	
Índice de Massa Corporal – IMC (Kg/m ²)				<0,001
<25	42 (35,29)	17 (30,36)	25 (39,68)	
25-30	42 (35,29)	24 (42,86)	18 (28,57)	
≥ 30	26 (21,85)	13 (23,21)	13 (20,64)	
IND ^a	09 (7,57)	02 (3,57)	07 (11,11)	
Comorbidades				<0,001
Não	36 (30,25)	20 (35,71)	16 (25,40)	
Hipertensão arterial	32 (26,89)	19 (33,93)	13 (20,64)	
Diabetes mellitus + HAS	33 (27,73)	10 (17,86)	23 (36,50)	
IND ^a	18 (15,13)	07 (12,50)	11 (17,46)	

ND: Informação não disponível no prontuário; ^aAs variáveis contínuas idade, menarca e índice de massa corporal utilizaram o teste de Mann-Whitney, enquanto as demais variáveis utilizou o teste do Qui-quadrado. Valores estatisticamente significativos ($p < 0,05$).

Tabela 2. Relação entre os carcinomas de mama in situ (CDIS) e invasor (CDI) com variáveis anatomopatológicas, expressão de receptores e esquema terapêutico

Variável	Total n (%)	CDIS n (%)	CDI n (%)	Valor de p^b
Total	119 (100)	56 (47,06)	63 (52,94)	
Tamanho				<0,001
≤ 2,0 cm	48 (40,34)	27 (48,22)	21 (33,33)	
> 2,0	43 (36,13)	20 (35,71)	23 (36,51)	
IND ^a	28 (23,53)	09 (16,07)	19 (30,36)	
Comprometimento linfonodal				<0,001
Sim	32 (26,89)	12 (21,43)	20 (31,75)	
Não	60 (50,42)	35 (62,50)	25 (39,68)	
IND ^a	27 (22,69)	09 (16,07)	18 (28,57)	
Receptor de Estrógeno (RE)				<0,001
Positivo	101 (84,88)	51 (91,07)	50 (79,36)	
Negativo	03 (2,52)	02 (3,57)	01 (1,59)	
IND ^a	15 (12,60)	03 (5,36)	12 (19,05)	
Receptor de Progesterona (RP)				<0,001
Positivo	89 (74,80)	40 (53,58)	49 (77,77)	
Negativo	15 (12,60)	13 (23,21)	02 (3,18)	
IND ^a	15 (12,60)	13 (23,21)	12 (19,05)	
HER2				= 0,034
Positivo	16 (13,45)	07 (12,50)	09 (14,28)	
Negativo	64 (53,78)	41 (73,21)	23 (36,51)	
IND ^a	39 (32,77)	08 (14,29)	31 (49,21)	
Tratamento cirúrgico				<0,001
Sim	75 (63,03)	35 (62,50)	40 (63,49)	
Não	15 (12,60)	08 (14,29)	07 (11,11)	
IND ^a	29 (24,37)	13 (23,21)	16 (25,40)	
Quimioterapia				<0,001
Sim	102 (85,72)	42 (75,00)	60 (95,24)	
Não	17 (14,28)	14 (25,00)	3 (4,76)	
IND ^a	-	-	-	
Radioterapia				= 0,0498
Sim	39 (32,77)	21 (37,50)	18 (28,57)	
Não	67 (56,30)	24 (42,86)	43 (68,25)	
IND ^a	13 (10,93)	11 (19,64)	02 (3,18)	
Hormonioterapia				= 0,527
Sim	35 (29,41)	31 (55,36)	04 (6,35)	
Não	83 (69,75)	24 (42,86)	59 (93,65)	
IND ^a	01 (0,84)	01 (1,78)	-	
Anos de tratamento				<0,001
< 1 ano	11 (9,25)	05 (8,93)	06 (9,53)	
1-2 anos	44 (36,97)	20 (35,71)	24 (38,09)	
3-4 anos	35 (29,41)	14 (25,00)	21 (33,33)	
> 5 anos	29 (24,37)	17 (30,36)	12 (19,05)	

^aIND: Informação não disponível no prontuário; ^bAs variáveis contínuas idade, menarca e índice de massa corporal utilizaram o teste de Mann-Whitney, enquanto as demais variáveis utilizou o teste do Qui-quadrado. Valores estatisticamente significativos ($p < 0,05$).

percentual de pacientes do grupo CDIS com o IMC na faixa de sobrepeso (42,86% para faixa 25-30 Kg/m²) ou com obesidade (23,21% para faixa \geq 30 Kg/m²), totalizando 66,07% do grupo. Enquanto, para o grupo CDI as duas faixas somam 49,21% ($p < 0,001$). Para as comorbidades incluídas no estudo, destacou-se o percentual de concomitância de hipertensão arterial e do diabetes mellitus observada para o grupo com CDI (36,50%, $p < 0,001$).

A Tabela 2 apresenta os resultados referentes às variáveis anatomopatológicas, positividade para os receptores hormonais (estrogênio e progesterona) e HER2, anos e modalidades terapêuticas utilizadas para amostra de cada grupo estudado. A maioria dos tumores *in situ* (48,22%) apresentou tamanho \leq 2,0 cm, enquanto o maior percentual de tumores invasivos foi para tamanhos superiores a 2,0 cm (36,51%). Uma característica importante da população estudada foi o baixo percentual de comprometimento linfonodal, inclusive para o grupo CDI (31,75%) e a alta positividade para os receptores de estrógeno (RE) e progesterona (RP), com os seguintes percentuais: CDIS 91,07% RE+ e 53,58 % RP+; CDI 79,36% RE+ e 77,77% RP+. Para o receptor HER2, a maioria dos tumores, tanto *in situ* quanto invasivo, apresentou resultado negativo.

Por último, foram avaliados o tempo e as modalidades de tratamento entre os dois grupos. Foi observado que a maioria das pacientes de ambos os grupos realizou tratamento cirúrgico (CDIS = 62,50%; CDI = 63,49%) e quimioterápico (CDIS = 75,00%; CDI = 95,24%), ambas as modalidades com diferença estatisticamente significativa. Contudo, resultado contrário foi observado para as

outras estratégias terapêuticas (radioterapia e hormonioterapia) com resultados majoritariamente negativos, exceto para o grupo CDIS relativo à terapia hormonal, cujo resultado percentual foi maior para o grupo que realizou esse tipo de tratamento (55,36%). Salienta-se a não observância de significância estatística para essas duas últimas variáveis. Ambos os grupos estão em tratamento, majoritariamente, por um período entre 1 e 2 anos (CDIS = 35,71%; CDI = 38,09%), destacando-se o número de pacientes do grupo CDIS (30,36%) em tratamento há mais de 5 anos, dado que confirma o caráter não agressivo desse sub-tipo tumoral.

DISCUSSÃO

O câncer de mama não é doença única, mas um conjunto de distintos subtipos associados com diferentes respostas clínicas⁵. Entender essa heterogeneidade pode ser a chave para o desenvolvimento de intervenções preventivas e tratamentos mais eficazes. O modelo que indica a progressão do tipo *in situ* para os fenótipos invasivos necessita de melhor aplicação prática. O primeiro desafio refere-se à similaridade dos fatores de risco para ambos os subtipos⁷. Por exemplo, a idade é o fator de risco isolado mais importante para o câncer em geral e também influencia na heterogeneidade morfológica e molecular de tipos específicos de câncer¹⁵. A idade média encontrada na amostra estudada foi de 57,88 \pm 13,65 anos, dado superior à média brasileira de idade ao diagnóstico para a doença que é 49,0 anos (45,5 – 52,6)¹⁶. Ambos os grupos CDIS e CDI apresentaram maior frequência na faixa etária \geq 50 anos (acima de 70%).

Tumores com prognóstico mais reservado são associados com uma faixa etária mais jovem, bem como tumores com melhor prognóstico foram associados com uma faixa etária mais tardia¹⁷. Ou seja, uma característica de ambos os subtipos estudados aqui, é a tendência a um melhor prognóstico.

A partir das variáveis sociodemográficas estudadas, foi possível observar que a maioria das pacientes era proveniente da zona urbana, com companheiro para o tipo CDIS, e se declaram brancas e pardas, principalmente (Tabela 1). Dados da literatura estão próximos aos encontrados nesta pesquisa, como no estudo realizado no município de São Francisco do Conde na Bahia, onde 53,1% das pacientes declararam ser casadas¹⁸. Com relação à raça, os trabalhos realizados por Melo et al.¹⁹ em Maringá/PR e Peres et al.²⁰ em Goiás, demonstram maior prevalência da doença entre mulheres brancas, com taxas de 88,4% e 63,3%, respectivamente.

No tocante aos fatores de risco ginecológicos e reprodutivos, está bem estabelecida a existência da associação ao desenvolvimento do câncer de mama. Por exemplo, a menarca precoce está associada a um risco aumentado de câncer de mama²¹, enquanto, mulheres com menarca após os 15 anos apresentam um risco 16% menor da doença com receptor hormonal (RH) negativo²². Mulheres nulíparas apresentam um risco aumentado para o câncer de mama comparado às mulheres com filhos (RR 1,2 -1,7). Embora a paridade confira um risco aumentado de câncer de mama nos primeiros cinco anos após o parto, seu efeito ao longo do tempo é protetor²³. Aqui, foi encontrada diferença para as variáveis relacionadas à paridade

entre os tipos invasivo e *in situ*, com destaque para maiores percentuais tanto de gestação, quanto de parto para o grupo CDIS.

Hormônios, como o estrogênio e a progesterona, estimulam o desenvolvimento das mamas durante a puberdade, os ciclos menstruais e a gravidez. Durante os ciclos menstruais, a estimulação por ambos os hormônios aumenta a proliferação celular e pode causar danos no DNA. A repetição desse processo a cada ciclo, atrelado a imperfeições nos sistemas de reparo do DNA, pode levar ao acúmulo de mutações que geram células pré-malignas e, depois, células transformadas em tumorais. Nesse estágio, os hormônios estimulam o crescimento dessas células e a proliferação de células estromais que suportam o desenvolvimento do câncer⁵. O efeito protetor semelhante ao encontrado aqui, relaciona-se à proteção conferida pelas mudanças hormonais próprias da gravidez, o que resulta em uma glândula mamária mais diferenciada e menos susceptível a mudanças de subpopulações celulares específicas²⁴, atrelado ao efeito protetor da menarca dentro da faixa entre 12 e 15 anos, sem antecipação da exposição aos níveis dos hormônios sexuais, principalmente, o estrogênio. Em contrapartida, os dados da nuliparidade encontrados para o grupo CDI (42,86%) confirmam a importância desse fator. Contudo, não existiu diferença estatística para a variável aborto e os grupos CDIS e CDI.

Dos fatores de risco relacionados ao estilo de vida, destacaram-se o sobrepeso e a obesidade para ambos os grupos e a associação de hipertensão arterial e do diabetes mellitus para o grupo com CDI. A obesidade é fator de risco para o câncer de mama por provável maior conversão periférica de estrógeno,

aumentando o risco da doença. Os dados encontrados aqui demonstraram que 66,07% do grupo CDIS estavam acima do peso ideal ou obesas, indicando a importância dessa variável no processo de carcinogênese. Em uma metanálise com mais de 1000 estudos epidemiológicos para avaliação de fatores de risco para câncer em mulheres, foi observado que um IMC > 25 apresenta um risco relativo (RR) aumentado para incidência de câncer de mama em mulheres na pós-menopausa de 1,1 (CI 95% 1.1-1.2)²⁵. O excesso de gordura corporal pode também, progressivamente, causar ou exacerbar um espectro de comorbidades, incluindo o diabetes mellitus tipo 2, a hipertensão e a mortalidade do câncer de mama²⁶. Dados recentes têm demonstrado evidências de que indivíduos hipertensos apresentam risco aumentado para o câncer de mama²⁷. Os dados obtidos aqui indicam a necessidade de mais estudos sobre o mecanismo entre a hipertensão arterial e o diabetes mellitus com os tipos invasivos do câncer de mama.

A amostra estudada apresentou alta expressão de receptores hormonais (RE e RP), com menor positividade para o RP do grupo CDIS. Esses dados são corroborados pela literatura onde, similar ao câncer de mama invasivo, a maioria (aproximadamente 72%) das lesões CDIS são RE⁺⁸, enquanto a frequência de expressão de RP nestas lesões é menor⁶. A imunopositividade para ambos os receptores foi observada também por Carvalho et al.²⁸, cujos resultados para a região Nordeste do Brasil indicaram que 80% dos casos são RE e RP positivos. A alta expressão do RE foi observada também em estudo na Cidade de Lavras-MG²⁸, onde 83,90% apresentaram positividade para expressão

do RE. No mesmo estudo, o autor observou que a imunopositividade para o RP foi de 79,40%. De forma oposta, 77,36% das pacientes não apresentam positividade para a expressão do HER2. Salienta-se, contudo, que estes estudos não separaram os tipos invasivos daqueles *in situ*.

O aspecto mais discutido com relação aos subtipos CDIS e CDI é a necessidade de tratar de modo racional os tipos menos agressivos, ou seja, com doença *in situ*¹³. As estratégias de tratamento devem levar em consideração marcadores moleculares como positividade para RE, RP, HER2, o manejo deve ser multidisciplinar, a partir de abordagens locais (cirurgia e radioterapia) e terapias sistêmicas que incluem hormonioterapia, quimioterapia, terapia anti-HER2 para os casos HER2-positivos e, mais recentemente, agentes estabilizadores dos ossos, inibidores do PARP (polimerase poli(ADP-ribose) para casos com mutações no BRCA e mais recentemente, imunoterapia⁵. Na amostra estudada, foi observado o emprego, em ordem de frequência, da quimioterapia, da cirurgia, da radioterapia e da hormonioterapia. Ocorreu destaque para a quimioterapia, por meio de diferentes esquemas (adriamicina e ciclofosfamida - AC; ac+taxol; carboplatina+taxol; fluorouracil, adriamicina e ciclofosfamida - fac + docetaxel) para o grupo CDI (95,24%) e hormonioterapia (anastrozol, tamoxifeno ou letrozol) para o grupo CDIS (55,36%)³⁰.

Esses resultados evidenciaram que a quimioterapia ainda é a base para o tratamento do CDI e também do CDIS (95,24% e 75%, respectivamente), mesmo com alto percentual de positividade para receptores hormonais, o que significa um perfil mais responsivo e me-

nos agressivo inclusive do grupo CDI, aspecto corroborado pelos anos de tratamento a que estão submetidas às pacientes. Os dados discutidos aqui confirmaram a necessidade de aprofundar a investigação sobre os fatores de risco bem estabelecidos para ambos os grupos estudados CDIS e CDI, que podem revelar diferenças para esta doença que já é aceita como heterogênea, mas ainda carece de elucidação das bases dessa característica⁹.

CONCLUSÃO

Neste estudo, para a amostra estudada de CDIS e CDI, foram identificados perfis relacionados aos fatores de risco avaliados, com as seguintes conclusões: (a) ambos os grupos apresentaram maior frequência de surgimento da doença acima de 50 anos de idade; (b) os fatores reprodutores tiveram um impacto no perfil *in situ*, provavelmente, devido ao efeito protetor do número de partos e menarca na faixa etária entre 12 e 15 anos

de idade; (c) a maioria das pacientes incluídas no estudo eram RE+, evidenciando um perfil menos agressivo e que pode se beneficiar da hormonioterapia; (d) o tratamento quimioterápico é a principal abordagem terapêutica para ambos os grupos, com destaque para o grupo CDI. Faz-se necessário, portanto, na rotina clínica, a utilização de outros marcadores sejam eles moleculares, anatomopatológicos ou genéticos para estratificação diferencial das lesões *in situ* e consequente escolha de terapias racionais segundo o comportamento biológico do câncer de mama, uma vez que ficou evidenciada a utilização das mesmas alternativas terapêuticas para ambos os grupos estudados.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem ao financiamento do Fundo de Amparo a Ciência e Tecnologia de Pernambuco (FACEPE), Brasil, do processo nº. APQ-0603-4.01/17.

REFERÊNCIAS

1. Bray F, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a Cancer J Clinicians*. 2018; 68(6):394-424.
2. Global Burden Of Disease Cancer Collaboration et al. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 29 cancer groups, 1990 to 2017: a systematic analysis for the global burden of disease study. *JAMA Oncology*. 2019; 5(12):1749-1768.
3. Azamjah N, Soltan-zadeh Y, Zayeri F. Global Trend of Breast Cancer Mortality Rate: A 25-Year Study. *Asian Pacific J Cancer Prevention*. 2019; 20(7):2015.
4. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2020 : incidência de câncer no Brasil – Rio de Janeiro: INCA, 2019.
5. Harbeck N et al. Breast cancer. *Nature Reviews – Disease Primers*. 2019; 5(66):1-31.
6. World Health Organization. WHO Classification of Tumours of the Breast, Fourth Edition. (World Health Organization, 2012).

7. Coleman WB. Breast Ductal Carcinoma in Situ. Precursor to Invasive Breast Cancer. *The Am J Pathology*. 2019; 189(5): May 2019.
8. Ward EM, et al. Cancer statistics: breast cancer in situ. *CA: a Cancer J Clinicians*. 2015; 65(6):481-495.
9. Hanna WM et al. Ductal carcinoma in situ of the breast: an update for the pathologist in the era of individualized risk assessment and tailored therapies. *Mod Pathol*. 2019; 32(7): 896-915.
10. Brown JP, Pinder SE. Ductal carcinoma in situ: current morphological and molecular subtypes. *Diagnostic Histopathology*. 2012; 18(3):112-118.
11. Ozanne EM et al. Characterizing the impact of 25 years of DCIS treatment. *Breast Cancer Research Treatment*. 2011; 129(1):165-173.
12. Carraro DM, Elias EV, Andrade VP. Ductal carcinoma in situ of the breast: morphological and molecular features implicated in progression. *Bioscience Reports*. 2014; 34(1): e00090.
13. Sagara Y, et al. Paradigm shift toward reducing over-treatment of ductal carcinoma in situ of breast. *Frontiers in Oncology*. 2017; 7:192.
14. Bonita R, Beaglehole R, Kjellström T. *Epidemiologia básica*. - 2.ed. - São Paulo, Santos. 2010, 213 p.
15. Brinton LA, et al. *Cancer Epidemiology and Prevention*. 4th ed. New York: Oxford University Press. 2018: 861-888.
16. Oliveira MM et al. Estimativa de pessoas com diagnóstico de câncer no Brasil: dados da Pesquisa Nacional de Saúde, 2013. *Rev Bras Epidemiologia*. 2015; 18:146-157.
17. Pirone JR et al. Age-associated gene expression in normal breast tissue mirrors qualitative age-at-incidence patterns for breast cancer. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*. 2012; 21(10):1735-1744.
18. Reis FP et al. Perfil epidemiológico das pacientes com câncer de mama atendidas em uma unidade de saúde em São Francisco do Conde, Ba. *Rev Ciências Médicas e Biológicas*. 2016; 15(2):144-150.
19. Melo WA et al. Fatores associados na mortalidade por câncer de mama no noroeste paranaense. *Rev Eletrônica Gestão e Saúde*. 2013; 1:2087-2094.
20. Peres VC et al. Câncer de mama em mulheres: recidiva e sobrevida em cinco anos. *Texto & Contexto-Enfermagem*. 2015; 24(3): 740-747.
21. Collaborative Group On Hormonal Factors In Breast Cancer, et al. Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. *The Lancet Oncology*. 2012; 13(11): 1141-1151.
22. Ritte R, et al. Height, age at menarche and risk of hormone receptor-positive and-negative breast cancer: A cohort study. *Inter J Cancer*. 2013; 132(11): 2619-2629.
23. Colditz GA, Rosner B. Cumulative risk of breast cancer to age 70 years according to risk factor status: data from the Nurses' Health Study. *Am J of epidemiology*. 2000; 152 (10): 950-964.
24. Britt K, Ashworth A, Smalley M. Pregnancy and the risk of breast cancer. *Endocrine-Related Cancer*. 2007; 14(4):907-933.
25. Lauby-Secretan B et al. Body fatness and cancer—viewpoint of the IARC Working Group. *New England J Medicine*. 2016; 375(8):794-798.
26. Barone I, et al. The weight of obesity in breast cancer progression and metastasis: clinical and molecular perspectives. In: *Seminars in cancer biology*. Academic Press, 2020. p. 274-284.
27. Seretis A, et al. Association between blood pressure and risk of cancer development: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Scientific reports*. 2019; 9(1): 8565.
28. Carvalho FM, et al. Geographic differences in the distribution of molecular subtypes of breast cancer in Brazil. *BMC women's health*. 2014; 14(1):102.

29. Haddad CF. Características clínico-patológicas e estadiamento ao diagnóstico de pacientes com câncer de mama em um centro de saúde do interior de Minas Gerais. *Rev Bras Mastologia*. 2014; 24(4):103-108.
30. Lobo-Cardoso R, Magalhães AT, Fougo JL. Neoadjuvant endocrine therapy in breast cancer patients. *Porto Biomedical J*. 2017; 2(5):170-173.

CORRESPONDÊNCIA

Sinara Mônica Vitalino de Almeida
Rua Capitão Pedro Rodrigues, 105,
São José - Garanhuns, Pernambuco,
Brasil, CEP: 55294-90.
E-mail: sinara.monica@upe.br