



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

NAYARA ALVES DE FREITAS LEMOS

**ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO DO CARCINOMA DUCTAL IN SITU
EM GOIÂNIA: ANÁLISE DE 16 ANOS (1994-2010)**

**Goiânia
2015**

TERMO DE CIÊNCIA E DE AUTORIZAÇÃO PARA DISPONIBILIZAR AS TESES E DISSERTAÇÕES ELETRÔNICAS (TEDE) NA BIBLIOTECA DIGITAL DA UFG

Na qualidade de titular dos direitos de autor, autorizo a Universidade Federal de Goiás (UFG) a disponibilizar, gratuitamente, por meio da Biblioteca Digital de Teses e Dissertações (BDTD/UFG), sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a Lei nº 9610/98, o documento conforme permissões assinaladas abaixo, para fins de leitura, impressão e/ou download, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data.

1. Identificação do material bibliográfico: ☐ Dissertação ☐ Tese

2. Identificação da Tese ou Dissertação

Autor (a):	NAYARA ALVES DE FREITAS LEMOS				
E-mail:	NAFREITAS1@HOTMAIL.COM				
Seu e-mail pode ser disponibilizado na página? ☒ Sim ☐ Não					
Vínculo empregatício do autor					
Agência de fomento:					Sigla:
País:	BRASIL	UF:	GO	CNPJ:	
Título:	"ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO DO CARCINOMA DUCTAL IN SITU EM GOIÂNIA: ANÁLISE DE 16 ANOS (1994-2010)"				
Palavras-chave:	CARCINOMA DUCTAL IN SITU, CÂNCER DE MAMA, EPIDEMIOLOGIA, SOBREVIVÊNCIA, INCIDÊNCIA				
Título em outra língua:	 				
Palavras-chave em outra língua:	 				
Área de concentração:	DINÂMICA DO PROCESSO SAÚDE-DOENÇA				
Data defesa: (dd/mm/aaaa)	17/07/2015				
Programa de Pós-Graduação:	CIÊNCIAS DA SAÚDE				
Orientador (a):	PROF. DR. RUFFO DE FREITAS JÚNIOR				
E-mail:	RUFFOJR@TERRA.COM.BR				
Co-orientador (a):	DR. JOSÉ CARLOS DE OLIVEIRA				
E-mail:	DJCARLOSOLIVEIRA@GMAIL.COM				

3. Informações de acesso ao documento:

Liberação para disponibilização?¹ ☒ total ☐ parcial

Em caso de disponibilização parcial, assinale as permissões:

☐ Capítulos. Especifique: _____

☐ Outras restrições: _____

Havendo concordância com a disponibilização eletrônica, torna-se imprescindível o envio do(s) arquivo(s) em formato digital PDF ou DOC da tese ou dissertação.

O Sistema da Biblioteca Digital de Teses e Dissertações garante aos autores, que os arquivos contendo eletronicamente as teses e ou dissertações, antes de sua disponibilização, receberão procedimentos de segurança, criptografia (para não permitir cópia e extração de conteúdo, permitindo apenas impressão fraca) usando o padrão do Acrobat.


 Nayara Alves de Freitas Lemos

Data: 27 / 07 / 2015

Assinatura do (a) autor (a)

¹ Em caso de restrição, esta poderá ser mantida por até um ano a partir da data de defesa. A extensão deste prazo suscita justificativa junto à coordenação do curso. Todo resumo e metadados ficarão sempre disponibilizados.

Ficha catalográfica elaborada automaticamente
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a), sob orientação do Sibi/UFG.

Alves de Freitas Lemos, Nayara
ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO DO CARCINOMA DUCTAL IN SITU EM
GOIÂNIA: ANÁLISE DE 16 ANOS (1994-2010) [manuscrito] / Nayara
Alves de Freitas Lemos. - 2015.
xvii, 75 f.: il.

Orientador: Prof. Dr. Ruffo de Freitas Júnior; co-orientador Dr.
José Carlos de Oliveira.
Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Goiás, Faculdade
de Medicina (FM) , Programa de Pós-Graduação em Ciências da
Saúde, Goiânia, 2015.
Bibliografia. Anexos.
Inclui siglas, abreviaturas, gráfico, tabelas, lista de figuras, lista de
tabelas.

1. carcinoma ductal in situ. 2. câncer de mama. 3. epidemiologia. 4.
sobrevida. 5. incidência. I. de Freitas Júnior, Ruffo , orient. II. de
Oliveira, José Carlos, co-orient. III. Título.

NAYARA ALVES DE FREITAS LEMOS

**ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO DO CARCINOMA DUCTAL IN
SITU EM GOIÂNIA: ANÁLISE DE 16 ANOS (1994-2010)**

Dissertação de Mestrado
apresentada ao Programa de Pós-
Graduação em Ciências da Saúde da
Universidade Federal de Goiás
para obtenção do Título Mestre em
Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Ruffo de
Freitas Júnior

Co-orientador: Prof. Dr. José Carlos
de Oliveira

**Goiânia
2015**

**Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde
da Universidade Federal de Goiás**

**BANCA EXAMINADORA
DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

Aluna: Nayara Alves de Freitas Lemos

Orientador: Prof. Dr. Ruffo de Freitas Júnior

Co-Orientador: Prof. Dr. José Carlos de Oliveira

Membros:

1. Dr. Ruffo de Freitas Júnior

2. Dr. Fábio Francisco Oliveira Rodrigues

3. Dr. Régis Resende Paulinelli

OU

4. Dra. Rosemar Macedo Sousa Rahal

5. Dr. Edésio Martins

Data: 17/07/2015

Dedico este trabalho...

*A minha mãe, Clarice Alves de Souza, a minha filhinha, Mariana Alves de Freitas Lemos e
ao meu esposo, Marcos André Lemos.*

AGRADECIMENTOS

*À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal
de Nível Superior (CAPES) que financiou a bolsa
de estudos para o desenvolvimento desse trabalho.*

A Deus que me deu saúde, força e sabedoria para conduzir esse momento da vida em que tive que ser aluna, mãe, esposa, filha, fisioterapeuta, professora e dona de casa. E que com a sua graça, consegui!

A minha família: Renata e Domingos; Fabrício; Antônio; Sr. Lemos, Dona Fátima e Mônica; Morena; Renata Lemos e Ricardo; que neste momento sentem tanto orgulho e estão felizes comigo e por mim. Em especial meus sobrinhos Valentina, Manuela, Nicolás e Maria Luiza que são um pedacinho do meu coração, e fizeram a minha Mariana feliz, enquanto estava ausente realizando esse trabalho.

A todos os funcionários do Registro de Câncer de Base Populacional de Goiânia, minha segunda casa durante essa etapa, onde recebi muita atenção, respeito, orientações e informações que enriqueceram esse trabalho; sem deixar de enfatizar a paciência da Carleane, a parceria da Eucivone, e o apoio do meu co-orientador Dr. José Carlos de Oliveira.

A Dra. Marise Amaral que confiou nesse trabalho, dispondo do seu tempo com muito carinho e atenção.

Ao Dr. Élbio Cândido por abrir as portas do seu espaço de trabalho e partilhar informações preciosas para a pesquisa.

A Dra. Nilcena Maya Aires Freitas, pela disponibilidade e atenção na leitura e correção dos artigos.

Ao professor Edésio que desempenhou importante papel na construção desse trabalho com muita competência, ensinamentos e disponibilidade.

A todos do Programa de Mastologia que me fizeram sentir feliz ao fazer parte da equipe, e de repente ter amigos. Ana Carolina, Fernanda, Arethuza, Danielle Neto, Danielle Roriz, Márcia, Rosana, Eurídice, Arali, Marta, Ranulfa.

Às alunas da Faculdade de Medicina Thaysa e Mariah, pela parceria, dedicação e humildade.

A amiga Carolina Gonzaga, que foi muito importante na construção desse trabalho, simplificando as dificuldades e sempre disposta e dividir conhecimentos.

Aos patologistas de todos os laboratórios visitados, que se propuseram a contribuir de forma muito solícita e ágil com informações consideradas de “difícil acesso”, porém, essenciais. Dr. Maurício Barcelos, Dr. Paulo Sérgio, Dra. Yara Ximenes, Dr. Osterno Potenciano, Dr. Sebastião Pinto, Dra. Claudiane Martins, Dra. Rafaela Barbosa, Dra. Ívia e Dr. Maurício Leite (Laboratório do Hospital das Clínicas, Hospital Araújo Jorge, Hospital Materno Infantil, Santa Casa de Misericórdia, Citocenter, Atalaia, Hemocentro, LAPACI, Papanicolau, Laboratório Padrão, CAPC, INGOH, BIOCITO).

Aos mastologistas, Dr. Juarez Antônio, Dr. Carlos Inácio de Paula, Dra. Deidimar Cássia Batista, Dr. Geraldo Silva Queiroz, Dr. Rubens José Pereira, Dr. Luiz de Paula Silveira Júnior, Dr. Julio Roberto Bernardes, Dr. Roberto César di Conti, Dr. Marcus Nascimento Borges, Dr. Régis Rezende Paulinelle, Dr. Antônio Leite, Dr. Júlio Eduardo, Dr. Carlos Inácio, Dr. Rui Gilberto, Dr. Rogério Bizzinoto, Dra. Rachel Portella, Dr. Sérvio Túlio, pela prontidão e atenção em ajudar.

Aos funcionários do setor de arquivo dos Hospitais Araújo Jorge, e Hospital das Clínicas, que participaram ativamente da minha jornada. Ajuda preciosa!

Aos funcionários do serviço de Ginecologia e Mama do Hospital Araújo Jorge.

Aos representantes do Tribunal Regional Eleitoral com a colaboração das informações de sobrevida.

Ao Carlos do Sistema de Informação em Mortalidade (SIM), por ir além dos sistemas e registros para colaborar.

À Valdecina Quirino Rodrigues, representando o Programa de Pós-Graduação em Ciência da Saúde, pelo profissionalismo e competência.

Às pacientes do serviço de Fisioterapia do Programa de Mastologia, pela força, carinho e lições de vida diária.

Ao Eduardo Bonilha Rolin Júnior, por sempre ter fornecido artigos para a construção de artigos e da dissertação.

À banca examinadora pela contribuição e disponibilidade.

E ao meu querido orientador, Dr. Ruffo Freitas, pela confiança, paciência e parceria ao ensinar, mostrar caminhos e conduzir esse trabalho com muito profissionalismo e respeito. Serei sempre grata!

SUMÁRIO

Tabelas, Figuras e Anexos.....	x
Símbolos, Siglas e Abreviaturas.....	xii
Resumo	xiv
Abstract.....	xvi
1. INTRODUÇÃO.....	01
2. OBJETIVOS.....	11
3. MÉTODOS	12
4. PUBLICAÇÕES	20
Artigo 1 - Incidência e sobrevida do carcinoma ductal in situ em Goiânia no período entre 1994 a 2010.....	21
Resumo.....	22
Introdução	23
Métodos	24
Resultados	26
Discussão	31
Conclusão	35
Referências Bibliográficas	36
Artigo 2- Dificuldades de coleta dos dados do carcinoma ductal in situ, em um registro de câncer de base populacional.....	39
Resumo.....	40
Introdução	43
Métodos	45
Resultados	46
Discussão	46
Conclusão	48

Referências Bibliográficas	52
5. CONCLUSÃO	54
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS	55
REFERÊNCIAS	57
ANEXOS	64

TABELAS, FIGURAS E ANEXOS

INTRODUÇÃO

Tabela 1.	Novos casos estimados de câncer de mama feminino e mortes por idade, EUA, 2013.	02
Figura 1.	CDIS grau I, cribriforme com focos de calcificação (HE 100x).	05
Figura 2.	Carcinoma ductal in situ micropapilar (HE 100x).	06
Figura 3.	Carcinoma ductal in situ grau II (HE 200x).	06
Figura 4.	Carcinoma ductal in situ grau II (HE 200x).	
Figura 5.	Carcinoma ductal in situ grau III, comedocarcinoma (HE 400).	07
Tabela 2.	Quadro da população padronizada de Doll.	17
ARTIGO 1-	Incidência e sobrevida de carcinoma ductal in situ em Goiânia no período entre 1994 a 2010.	
Figura 1.	Casos de carcinoma ductal in situ e invasor entre 1994-2010 em Goiânia.	27
Tabela 1.	Mudança percentual da média anual da taxa de incidência bruta e da taxa de incidência padronizada por idade do carcinoma ductal in situ na cidade de Goiânia, nos anos de 1994 e 2010.	28
Figura 2.	A taxa cumulativa de recidiva local dos casos de CDIS, de pacientes residentes em Goiânia, no período entre 1994 à 2010, correspondeu a 3,9% em 60 meses e, 10% em 120 meses.	29

Figura 3.	Sobrevida global do CDIS em Goiânia no período entre 1994 a 2010. Sobrevida de 96,5% aos 60 meses e de 91,9% aos 120 meses.	30
Figura 4.	Sobrevida câncer-específica dos casos de CDIS em Goiânia no período entre 1994 a 2010. Sobrevida de 99,5% aos 60 meses e de 98,4% aos 120 meses.	31
ARTIGO 2-	Dificuldades de coleta dos dados do carcinoma ductal in situ, em um registro de câncer de base populacional.	
Tabela 1.	Distribuição dos números de casos excluídos da análise por dados incompletos ou fora dos critérios de inclusão.	50
Tabela 2.	Classificação dos subtipos histológicos de CDIS, segundo laudo anatomopatológico.	51

SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS

CDIS	Carcinoma ductal in situ
CI	Carcinoma invasor
CDI	Carcinoma ductal infiltrante
RE	Receptor de Estrogênio
RP	Receptor de Progesterona
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
RCBPGo	Registro de Câncer de Base Populacional de Goiânia.
DATASUS	Banco de Dados do Sistema Único de Saúde.
CB	Coeficiente Bruto de incidência.
CP	Coeficiente Padronizado de incidência.
EUA	Estados Unidos da América.
IBGE	Instituto Brasileiro de Pesquisa e Estatística.
IC	Intervalo de confiança.
MPMA	Mudança percentual da média anual.
nº	Número.
%	Porcentagem.
SMS	Secretaria Municipal da Saúde.
SUS	Sistema Único de Saúde.
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results Program

TP	Taxa ou coeficiente padronizado
UFG	Universidade Federal de Goiás
CA	Caucasianas-Americanas
AA	Afro-Americanas
OMS	Organização Mundial de Saúde
HDA	Hiperplasia ductal atípica
UICC	Union for International Cancer Control
IARC	Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer
SIM	Sistema de Informação em Mortalidade
TSE	Tribunal Superior Eleitoral
CID	Código Internacional de Doenças
ACCG	Associação de Combate ao Câncer em Goiás
SOE	Sem outras especificações
DIN	Neoplasia Intraductal
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
HE	Hematoxilina-eosina

RESUMO

Objetivo: Analisar a evolução temporal do carcinoma ductal in situ em moradores de Goiânia durante o período de 1994 a 2010.

Métodos: Trata-se de um estudo descritivo retrospectivo de série temporal dos casos de carcinoma ductal in situ, no sexo feminino, em Goiânia, registrados no banco de dados do Registro de Câncer de Base Populacional dessa cidade no período entre 1994 a 2010. Posteriormente, realizou-se busca individual dos laudos histopatológicos de carcinoma ductal in situ para identificar a evolução temporal do carcinoma ductal in situ. As taxas de incidências, tanto bruta, quanto padronizada, ajustada pela população padrão, foram calculadas por grupos etários a cada 10 anos, a partir de 30 anos, e calculou-se a mudança percentual da média anual utilizando-se a regressão de Poisson. Para a análise de sobrevida global foi realizada busca ativa das pacientes no Sistema de Informações em Mortalidade, nas informações do prontuário médico e no Tribunal Superior Eleitoral. Foram calculadas a sobrevida livre de doença e a sobrevida global em 60 e 120 meses, pelo método de Kaplan-Meier.

Resultados: No banco de dados inicial foram registrados 376 casos de CDIS. Na revisão dos laudos, foram excluídos 114 casos, pois não faziam parte dos critérios de inclusão. Dos 262 casos em Goiânia no período estudado, houve quatro casos em 1994 e 21 em 2010. A taxa bruta de incidência anual de CDIS foi 1,33/100.000 em 1994, e de 4,21/100.000 em 2010. Já a incidência ajustada para a população padrão foi de 0,58/100.000 em 1994, e de 1,85/100.000 em 2010. A mudança percentual da média anual da taxa de incidência bruta para o período foi de 11,93% ao ano (95% IC 9-15; $p < 0,01$) e da taxa de incidência padronizada de 11,94% ao ano (95% IC 9 - 15; $p < 0,01$). Houve 17 casos de recidiva local, sendo 16 carcinomas ductal invasores e apenas um caso de recidiva in situ. Três casos evoluíram com metástases à distância. A taxa cumulativa de recidiva local foi de 3,9% aos 60 meses e de 10% aos 120 meses. A sobrevida global

foi de 96,5% e de 91,9% aos 60 e 120 meses, respectivamente. A sobrevida câncer-específica foi de 99,5% aos 60 meses e de 98,4% aos 120 meses.

Conclusões: o trabalho mostrou um grande número de casos que precisam ser recodificados, alterando o banco inicial. A sugestão é que os laudos histopatológicos descrevam primeiramente a lesão de mais alto potencial de agressividade. É necessária uma padronização dos laudos, e a partir daí, o treinamento dos coletadores, para que não haja informações desconhecidas ao transcrever o CDIS para as fichas do RCBPGo. Foi constatado o aumento da taxa de incidência do CDIS na cidade de Goiânia, possivelmente relacionado à melhora do rastreamento mamográfico. E apesar do pequeno número de recidivas locais, quando apareciam, surgiam na sua grande maioria com invasão. Ainda assim, confirmou-se no grupo estudado alta taxa de sobrevida global após 10 anos do tratamento.

Palavras-chave: Carcinoma ductal *in situ*, Epidemiologia, Câncer de mama, Incidência.

ABSTRACT

Objective: To analyze the temporal evolution of DCIS in residents of Goiânia during the period 1994-2010.

Methods: It used the database of the Population Based Cancer Registries of Goiania (RCBPGO), cases coded as carcinoma in situ of the breast in females, at (ONCOSIS) program in Goiânia, between 1994 and 2010. It was later made individual search of histopathological reports of DCIS. We sought to identify the temporal evolution of standardized and crude incidence of DCIS. The incidence rates, crude, as standard, set by the global population Doll, were calculated by age groups to 10 years from 30 years, and was estimated to MPMA using Poisson Regression to these age groups. They calculated the disease-free survival and overall survival at 60 and 120 months, using the Kaplan-Meier method. The data on DCIS deaths were obtained from the Mortality Data System (SIM), the medical record information and the electoral higher court (TSE).

Results: In the initial database were recorded 376 cases of DCIS. In reviewing the reports, 114 cases were excluded because it is not dealt with DCIS. Of the 282 cases of DCIS in the period studied, there were four cases in 1994 and 21 in 2010. The crude rate of annual incidence of DCIS was 1.33/100,000 in 1994, and of 4.21/100,000 in 2010. The adjusted incidence for the world population Doll was 0.58/100,000 in 1994, and of 1.85/100,000 in 2010. The average annual percentual change (AAPC) of the crude incidence rate for the period was 11.93% per year (95 9-15% CI; $P < 0.01$) and standardized incidence rate of 11.94% per year (95% CI 9-15; $p < 0.01$). There were 17 cases of local recurrence, 16 invasive ductal carcinomas and only one case of in situ recurrence. Three cases evolved with distant metastases. The cumulative rate of local recurrence was 3,9% at 60 months and 10% to 120 months. Overall survival was 96,5% and 91,9% at 60 and 120 months, respectively. The cancer-specific survival was 99,5% at 60 months and 98,4% at 120 months.

Conclusions: The study showed that there are a large number of cases that need to be recoded by changing the initial bank. Thus, we suggest that the highest injury potential aggressiveness is described first, standardized reports and the training of collectors, so there are no unknown information to transcribe the DCIS for RCBP the chips. There was an increasting incidence of DCIS rate in Goiânia, possibly related to mammographic screening. Despite the small number of local recurrences when appeared they arose mostly with invasion. Still, it was confirmed in the studied group high overall survival rate after 10 years of treatment.

Keywords: Ductal carcinoma in situ, Epidemiology, Breast Cancer, Incidence.

1. INTRODUÇÃO

1.1. Carcinoma ductal in situ

O carcinoma ductal in situ (CDIS) compreende lesões heterogêneas advindas de uma proliferação celular anormal nos ductos mamários, caracterizada pela não invasão da membrana basal, e eventualmente, com difícil diferenciação com hiperplasia ductal atípica (HDA), em decorrência da proliferação do número de camadas de células (TANG; HAJDU; LYMAN, 2007). Diferente terminologia foi proposta, reservando a expressão carcinoma para os tumores invasivos (TAVASSOLI, 2005). Entretanto, a Organização Mundial de Saúde (OMS), no último consenso, em 2012, optou por manter a terminologia clássica das lesões proliferativas intraductais (GOBBI, 2012). Pela classificação TNM do “Union for International Cancer Control (UICC), o CDIS é definido como [Tis – (CDIS) Carcinoma ductal in situ], estágio 0 (TisN0M0) (SOBIN et al., 2009). Baseado em suas características arquiteturais o CDIS é classificado em quatro morfologias: micropapilar, cribriforme, sólido e comedo (TANG; HAJDU; LYMAN, 2007).

1.1.1. Epidemiologia

O carcinoma ductal in situ tem sido detectado com maior frequência nas últimas décadas, o que chama a atenção de médicos cirurgiões, patologistas e pesquisadores (BRINTON et al., 2008). O que era um diagnóstico raro em meados de 1970, a partir dos programas de rastreamento mamográfico, passou a representar aproximadamente 20% dos casos de câncer de mama detectados no mundo (ROMAN et al., 2013).

A “American Cancer Society” estimou 62.570 novos casos de carcinoma in situ no ano de 2014 (DESANTIS, 2013), no qual o CDIS é o mais frequente (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2012).

O CDIS representa aproximadamente 22% de todos os tipos de câncer de mama em mulheres com idade de 40 a 64 anos, sendo que sua incidência tem aumentado com o passar do tempo, principalmente, entre as mulheres com idade acima de 50 anos (Tabela 1) (VIRNIG *et al.*, 2010; DESANTIS, 2013).

Tabela 1. Novos casos estimados de câncer de mama feminino e mortes por idade, EUA, 2013.

Idade	Casos in situ	Casos invasores	Mortes
<40	1.900	10.980	1.020
<50	15.650	48.910	4.780
50-64	26.770	84.210	11.970
65+	22.220	99.220	22.870
Todas as idades	64.640	232.340	39.620

American Cancer Society, 2013

Tem sido observado utilizando-se bancos de dados de base populacional, que a prevalência de CDIS é semelhante entre brancas, africanas e asiáticas na região do Pacífico (SEER, 2009). Já a incidência do CDIS, ajustada por idade, é maior entre as mulheres caucasianas, seguidas das afro-americanas e asiáticas na região do pacífico, se comparadas às mulheres latino-americanas; o que pode ser relacionado com as menores taxas de câncer de mama invasor nessa região (INNOS; HORN-ROSS, 2003).

1.1.2. Rastreamento mamográfico

O CDIS é diagnosticado com maior frequência como consequência da triagem para o câncer de mama invasor por não ter modalidade específica

de rastreio. Como a sua etiologia é presumivelmente heterogênea, torna a avaliação do prognóstico baseado na patologia e na imagiologia altamente variável (ALLEGRA et al., 2009)

Se por um lado o rastreamento mamográfico permite um aumento considerável de diagnósticos de tumores iniciais e o aumento substancial do número de casos de CDIS, por outro lado, essa estratégia de prevenção secundária tem também levado ao aumento do superdiagnóstico (FALK et al., 2013). Esse termo é utilizado para carcinomas ductais in situ que não evoluiriam para a invasão e, ainda sim, seriam detectados pelos exames de rastreamento. (LYNGE et al., 2014).

Apesar de haver controvérsia, o benefício do rastreamento mamográfico em termos de vidas salvas é maior que o excesso de diagnósticos, uma vez que para cada caso de superdiagnóstico, duas vidas são salvas em grupos de mulheres submetidas ao rastreamento (DUFFY et al., 2009).

1.1.3. Fatores de risco

A mudança no estilo de vida das mulheres tem sido indicada como importante fator relacionado ao aumento da incidência do câncer de mama (ADVANI; MORENO-ASPITIA, 2014). Atualmente as mulheres programam menos gestações, amamentam por menor período, ou até mesmo optam por não terem filhos, e quando optam por gestar, isso acontece cada vez mais tardiamente. Além disso, adotam hábitos de vida não saudáveis, o que gera aumento do índice de massa corpórea, também considerado como fator de risco (ALLEGRA et al., 2009; PINHEIRO et al., 2015).

No que tange os fatores convincentes de proteção ao câncer de mama, Inumaru et al. em 2011, destacou a lactação e a prática de atividade física, tanto na pré quanto na pós menopausa.

Nos países menos desenvolvidos, a incidência do câncer de mama é maior em mulheres na pré-menopausa, pelo fato de a população feminina ser mais jovem e os fatores de risco ligados a pós-menopausa não estarem presentes (GHIASVAND et al., 2014).

A diminuição do uso de terapia hormonal pós-menopausa foi sugerida como responsável pelo declínio da incidência de carcinoma invasor da mama a partir de 2003 (KERLIKOWSKE, 2010).

Já para o CDIS, não é certa a sua associação com o uso dos hormônios (estrogênio e progesterona), ou até mesmo, a estimativa do risco do CDIS não aumentar com a duração de utilização desses (CALVOCORESSI et al., 2012).

1.1.4. História Natural

As evidências sobre a história natural da evolução do carcinoma ductal in situ para invasor, referem-se a diferentes alterações malignas no epitélio ductal, não sendo uma única entidade com evolução incerta (BRADUDDOJA, 2012; CASTRO et al., 2008).

O carcinoma ductal in situ está associado a diferentes fases na progressão para um carcinoma invasor subsequente. No entanto, a proporção de CDIS não tratada que vai se desenvolver em câncer de mama invasor, é desconhecida (ALLEGRA et al., 2009). Atualmente, questiona-se

a seguinte teoria de progressão linear: hiperplasia epitelial; hiperplasia epitelial atípica; carcinoma in situ e carcinoma invasor (RAKHA et al, 2008).

As células mais propensas à invasão são as da extremidade do ducto e a invasão é regulada, preferencialmente, pela adesão e contratilidade celular. Existem alterações nas transições morfológicas durante a progressão do câncer de mama, nas quais, os subtipos cribriforme e comedo são caracterizados como morfologias finais do CDIS (BOGHAERT; RADISKY; NELSON, 2014). As figuras de 1 a 5 ilustram o carcinoma ductal in situ em diferentes graus nucleares e subtipos histológicos.

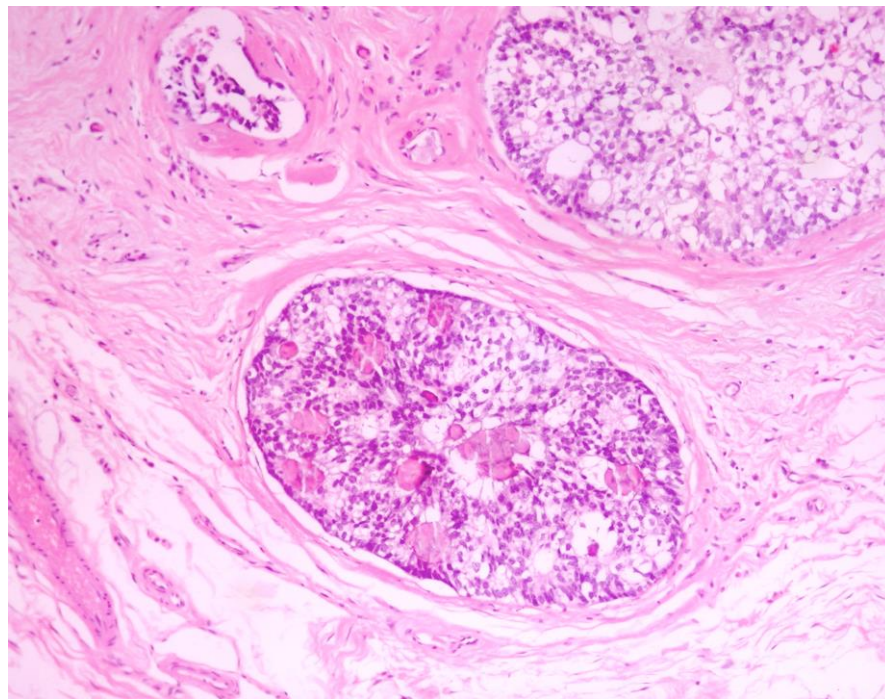


Figura 1. CDIS grau I, cribriforme com focos de calcificação (HE 100x).
Fonte: Imagens cedidas pela Dra. Marise Rebouças do Amaral.

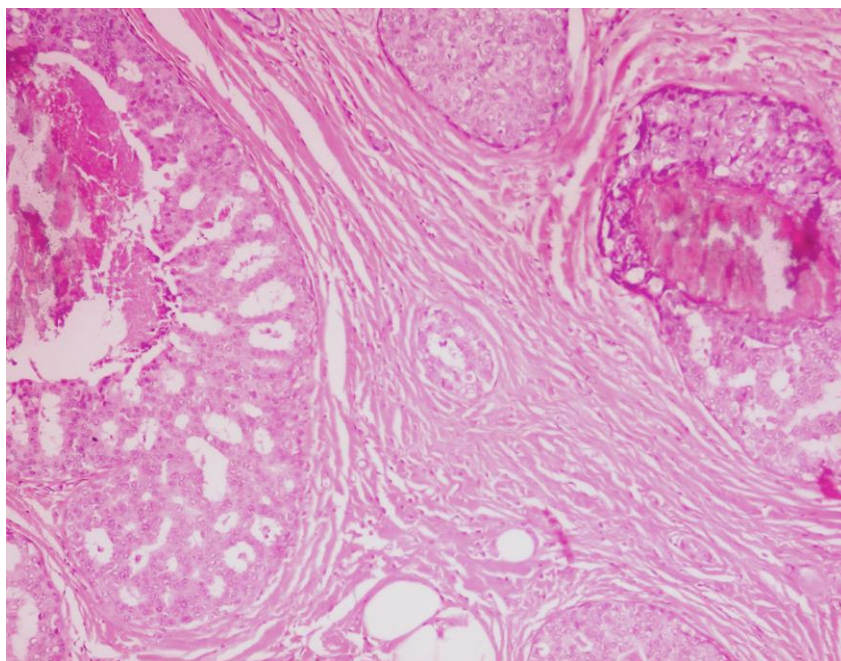


Figura 2. CDIS grau II (HE 100x).

Fonte: Imagens cedidas pela Dra. Marise Rebouças do Amaral.

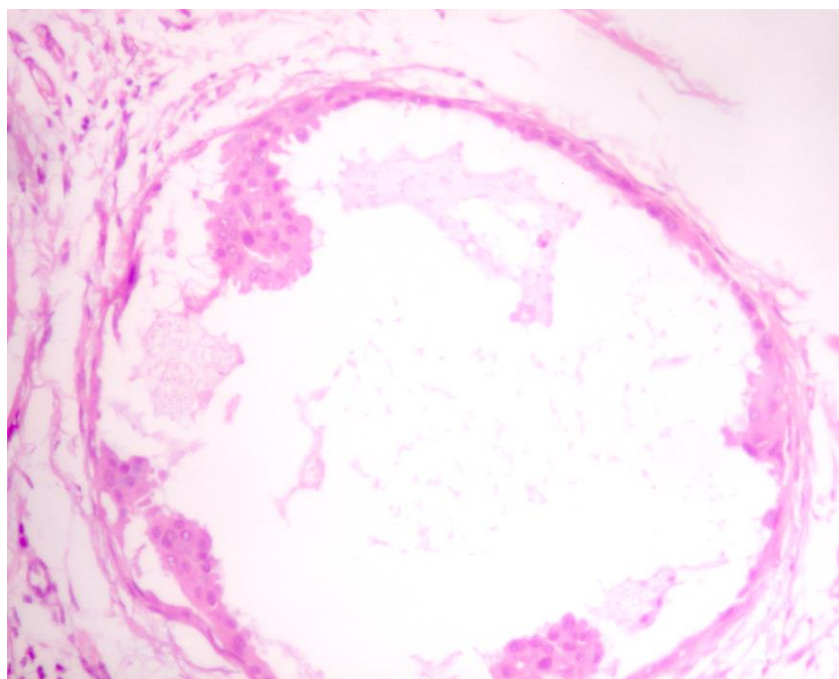


Figura 3. CDIS micropapilar (HE 100x).

Fonte: Imagens cedidas pela Dra. Marise Rebouças do Amaral.

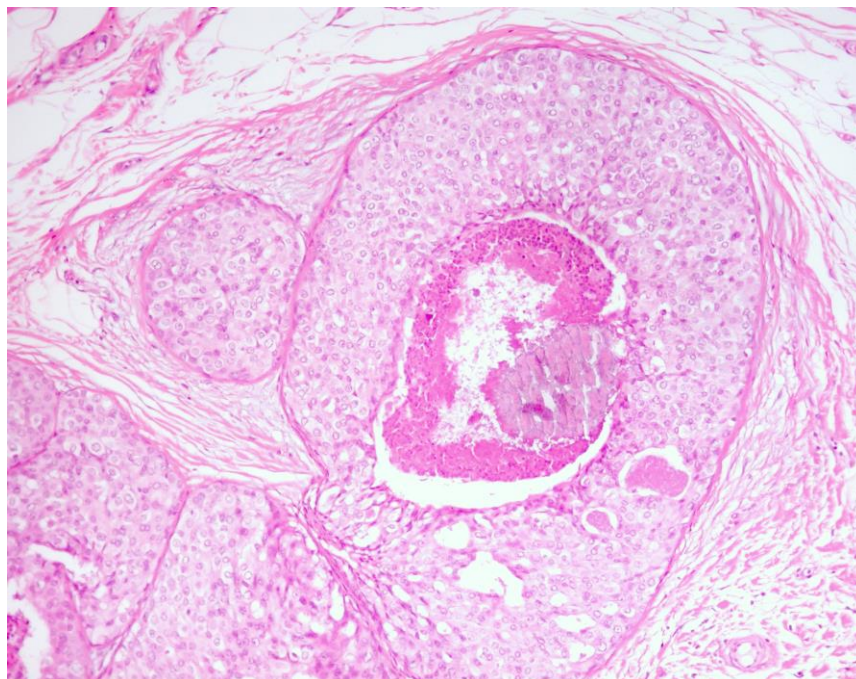


Figura 4. CDIS grau II (HE 200x).

Fonte: Imagens cedidas pela Dra. Marise Rebouças do Amaral.

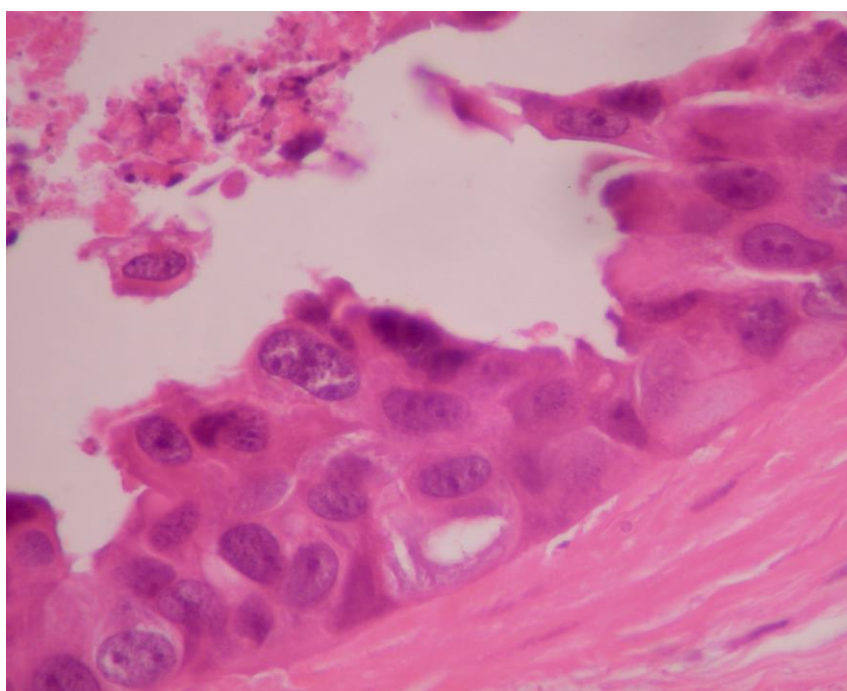


Figura 5. CDIS grau III, comedocarcinoma (HE 400x).

Fonte: Imagens cedidas pela Dra. Marise Rebouças do Amaral.

Nas células tumorais, tanto as do CDIS quanto as do carcinoma invasor de mama, o nível celular e molecular se assemelham. Estendem-se até aos perfis globais de expressão gênica (ALLRED et al., 2008).

As diferenças biológicas entre o CDIS e o carcinoma invasivo da mama ainda não foram adequadamente identificadas (ALLRED, 2010). Os principais fenótipos moleculares identificados encontrados no câncer de mama invasor são iguais aos do CDIS. Entretanto, existe diferença de prevalência dos fenótipos de um para o outro (TAMIMI et al., 2008).

Evidências atuais sugerem que a transição de carcinoma in situ para câncer de mama invasivo depende fortemente de alterações no microambiente. As células mioepiteliais são anormais em muitos casos de CDIS, o que resulta na perda de sua função de supressor de tumor (SHARMA *et al.*, 2010). Além do mais, as células estromais adjacentes devem cooperar com as células tumorais para que a invasão ocorra (KUERER et al., 2009).

1.1.5. Sobrevida

As mulheres com diagnóstico de CDIS apresentam altas taxas de sobrevida global (ERNSTER *et al.*, 2000; Sagara et al. em 2015), podendo aproximar de 100% (SEER, 2009). Sagara et al. em 2015, observaram uma sobrevida câncer-específica de 98%, em pacientes com CDIS de baixo grau nuclear, submetidas à cirurgia.

Tem sido observado em estudos prospectivos, que a sobrevida livre de doença nos casos de CDIS é relacionada com o uso do Tamoxifeno,

principalmente, em mulheres tratadas com cirurgia conservadora e radioterapia, bem como em pacientes jovens com receptores de estrogênio positivos (LO et al., 2015).

Poucas informações têm sido descritas sobre a epidemiologia dos carcinomas in situ no Brasil (MARTINS et al., 2009). Na cidade de São Carlos, no estado de São Paulo, no período de 2000 a 2004, os casos in situ de mama correspondiam 6,6% do total de 106 casos de câncer de mama (MACCHETTI, 2007). Em uma grande série de pacientes tratadas em São Paulo entre 2012 e 2014, 8,1% se tratavam de carcinoma ductal in situ (GEBRIM et al., 2014). Em Lavras no interior de Minas Gerais, a taxa de carcinoma in situ referida para mulheres tratadas entre 2008 e 2013 foi de 8,9% (HADDAD, 2015). Em Goiânia, que avaliou mulheres com câncer de mama, foi observado um aumento significativo dos casos de carcinoma in situ, partindo de 0,2% para 6,2% entre 1989 a 2003 (MARTINS et al., 2009).

O rastreamento mamográfico permitiu um aumento na detecção dos casos in situ no Brasil e em países em desenvolvimento. As informações relacionadas a estes casos estão geralmente ligadas aos estudos que abordam o câncer de mama de forma geral. Visto que o Registro de Câncer de Base Populacional de Goiânia tem a sua importância validada, enquanto subsídios para as políticas públicas e prevenção do câncer, um primeiro estudo dos casos de carcinoma ductal in situ, poderá contribuir com o conhecimento detalhado do perfil epidemiológico do CDIS em Goiânia, assim como as suas informações histológicas.

Em decorrência da falta de informações de carcinoma ductal in situ nos países em desenvolvimento, esse trabalho foi motivado e teve como objetivo verificar a incidência e a sobrevida global do CDIS em Goiânia em uma análise de 16 anos.

2. OBJETIVOS

OBJETIVO GERAL

Analisar a evolução temporal do carcinoma ductal in situ em mulheres residentes em Goiânia, durante o período de 1994 a 2010.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Verificar a codificação dos dados de carcinoma ductal in situ dentro do Registro de Câncer de Base Populacional de Goiânia.

2. Identificar a evolução temporal da incidência padronizada e bruta por década de vida do carcinoma ductal in situ em Goiânia;

3. Verificar as taxas cumulativas de recidiva loco regional nas pacientes com carcinoma ductal in situ, em Goiânia, em 60 e 120 meses.

4. Descrever o padrão de recidiva loco regional das pacientes com carcinoma ductal in situ;

5. Verificar a sobrevida câncer-específica das pacientes com carcinoma ductal in situ, em Goiânia, em 60 e 120 meses.

6. Verificar a sobrevida global das pacientes com carcinoma ductal in situ, em Goiânia, em 60 e 120 meses.

3. MÉTODO(S)

3.1. Tipo e local do estudo

Trata-se de um estudo descritivo retrospectivo de série temporal que foi realizado por meio dos dados do Registro de Câncer de Base Populacional de Goiânia (RCBPGo), criado em 1986 junto à Secretaria de Saúde do Estado de Goiás, sob orientação do Ministério da Saúde, e, desde 1994, sob a coordenação e administração de Associação de Combate ao Câncer em Goiás. Esse registro coleta e processa todos os casos novos de câncer entre os moradores do município de Goiânia e Aparecida de Goiânia, surgidos no decorrer de cada ano (CURADO, LATORRE, 2000; CURADO, 1990).

Foram utilizados os dados sobre carcinoma ductal in situ em Goiânia–Goiás, entre 1994 a 2010, período em que o RCBPGo realizou a coleta ativa desses casos, em todos os laboratórios de anatomia patológica da cidade de Goiânia.

Os dados da população da cidade de Goiânia – GO, nos anos de 1994 a 2010, foram coletados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) de acordo com a população censitária dos anos 1991, 2000 e 2010, e intercensitária para os demais anos (IBGE, 2014).

3.2. População e Amostra

Foram considerados os casos de carcinoma ductal in situ em mulheres com diagnóstico entre 1994 a 2010, residentes nas cidades de Goiânia.

3.3. Critério de inclusão e exclusão:

3.3.1. Inclusão

Dados de CDIS de base secundária do RCBPGo;

Diagnóstico de CDIS no laudo histopatológico ou anotações clínicas.

3.3.2. Exclusão

Mulheres que passaram a ter moradia fixa em Goiânia posteriormente ao diagnóstico;

Casos cadastrados com declaração equívoca de domicílio;

Viés de coleta ou digitação, em casos de digitação de câncer de mama masculino, registros duplos ou inclusão de laudos histopatológicos de doença benigna;

Carcinoma ductal in situ associado ao carcinoma invasor, independente do tamanho da lesão.

3.4. Coleta de dados do registro:

Os coletadores do Registro visitam anualmente cerca de 300 instituições, entre laboratórios de patologia clínica e anatomia patológica, centros de diagnóstico, consultórios médicos, hospitais públicos, privados e filantrópicos e a Divisão de Morbimortalidade da Secretaria Estadual de

Saúde. Em 93,7% dos casos, a base diagnóstica é a histopatológica (CI5, 2014).

As informações incompletas e dúbias são sistematicamente investigadas pelas coletadoras de registro, e os dados finais são anotados em ficha própria, digitados e arquivados no Registro. Três arquivos separados são comparados a fim de se evitar duplicidade. O sistema de processamento de dados do RCBP foi inicialmente desenvolvido em Dbase III Plus e posteriormente convertido para a linguagem Clipper versão 5.01. O RCBP de Goiânia vem atendendo a praticamente todas as recomendações da Associação Internacional dos Registros de Câncer (IARC), quanto ao registro das informações relacionadas ao câncer e ao paciente (CURADO, LATORRE, 2000; CURADO, 1990; WHO, 1976).

Os dados insuficientes ou ausentes que interessaram ao desenvolvimento desta pesquisa foram novamente investigados individualmente, nas fontes de coleta, pela pesquisadora. Os dados relativos ao tamanho do tumor, que não fazem parte originalmente dos dados do RCBP, foram investigados nas fontes originais, por serem considerados elemento relevante na análise final.

3.5. Definição das variáveis:

Com relação às pacientes:

Idade em anos completos por ocasião do diagnóstico do carcinoma ductal in situ;

Com relação à doença:

Carcinoma ductal in situ – tumor que não ultrapassou a membrana basal em nenhum local, de acordo com a descrição do laudo anátomo - patológico;

Tamanho da lesão – foi definido de acordo com o laudo histopatológico, dado pela maior medida, em centímetro (cm).

Das revisões realizadas parcialmente com complementação posterior, quando encontrado lesão residual, foram válidos o valor do maior diâmetro dentre essas.

Para lesões multifocais, considerou-se o tamanho de maior medida do maior foco. Nos casos de lesão fragmentada, essa foi considerada como avaliação tumoral inadequada. Os laudos histopatológicos que não citaram o tamanho da lesão foram considerados inadequados para avaliação.

Para os tumores multifocais, o número de focos conforme descrição do patologista foi também considerado na presente análise.

Grau nuclear - de acordo com o laudo do exame histopatológico.

Subtipo histopatológico (utilizando-se a Classificação Internacional de Doenças para Oncologia – CID – 9ª revisão e CID – 10ª revisão) (CID-9, CID-10), conforme a descrição original do laudo histopatológico transcrito para a ficha do RCBP.

Receptores de estrogênio, progesterona e HER2, foram classificados como positivos ou negativos, considerando a lesão in situ inicial, de acordo com a descrição do exame imunoistoquímico.

Com relação aos critérios epidemiológicos:

Coeficiente bruto (CB) de incidência como a razão entre o número de casos novos de carcinoma ductal in situ, surgidos em um período de tempo e o número de pessoas expostas ao risco de desenvolver a doença, no ponto médio do período de tempo em questão, expresso em coeficiente por 100.000 habitantes (CURADO, LATORRE, 2000; PEREIRA, 2000).

$$\text{Incidência} = \frac{\text{Casos novos de câncer no ano}}{\text{População acima de 30 anos de Goiânia no ano}} \times 100.000. \text{ (CB)}$$

Coeficiente específico por sexo e idade como a razão entre o número de casos especificados em faixas etárias e a população local feminina para cada faixa etária. O coeficiente específico por idade considerado expresso em coeficiente por 100.000 habitantes (CURADO, 2000).

Coeficiente padronizado de incidência com um coeficiente artificial calculado a fim de se comparar populações distintas, apresentando diferentes distribuições por faixas etárias, calculado com base em uma população mundial hipotética e expresso por 100.000 habitantes, conforme a fórmula abaixo (CURADO, 2000). Foi utilizada a população de Doll (DOLL et al., 1966) (Tabela 2)

Tabela 2. Distribuição da População Mundial padronizada

Grupo por idade	Padronização Mundial de Doll (1966)
30-34	6.000
35-39	6.000
40-44	6.000
45-49	6.000
50-54	5.000
55-59	4.000
60-64	4.000
65-69	3.000
70-74	2.000
75-79	1.000
80-84	500
85+	500
Todas as idades	100.000

DOLL, 1967

Coeficiente padronizado = coeficiente bruto de incidência (CB) da faixa etária x pop. padrão da faixa etária (Doll)/ 100.000.

A análise de sobrevida global foi realizada por meio de busca ativa do “status vital”, a partir da indicação na ficha do RCBP. Os passos seguidos para a busca dos dados foram: por meio do Sistema de Informações em Mortalidade (SIM), para todas as pacientes do estudo; posteriormente, pelas informações do prontuário médico, para os casos que não constavam no SIM; busca das informações no Tribunal Regional Eleitoral (TRE) e por vias eletrônicas no Tribunal Superior Eleitoral (TSE) com intuito de saber se estão vivas ou não.

O tempo de sobrevida global foi calculado tomando-se como início do seguimento a data do diagnóstico histológico. O término do seguimento verificou-se na ocorrência de óbito ou na data da última informação da paciente viva, decorridos 60 e 120 meses após o início do seguimento.

Para a taxa cumulativa de recidiva loco-regional considerou-se o início na data do diagnóstico histológico, e o término na data da recorrência da doença na região.

O segmento foi realizado para as pacientes que tiveram diagnóstico até 2010, estendendo-se para a data do fechamento da pesquisa, dezembro de 2014.

3.6. Análise dos dados:

Para a análise da evolução temporal da incidência do carcinoma ductal in situ em moradores de Goiânia e Aparecida de Goiânia, foi utilizado o modelo de regressão de Poisson (KIM et al., 2000), a partir do software Joinpoint, versão 4.1.1, disponibilizado pelo National Cancer Institute – NCI (surveillance.cancer.gov/joinpoint) (NCI, 2014).

O software Joinpoint recebe os dados dos coeficientes de incidência de carcinoma ductal in situ, padronizados por idade, sendo considerado o modelo mais simples de 0 joinpoint (linha reta), para única tendência e o modelo de 1 joinpoint, para duas tendências. O programa gera gráficos para cada modelo analisado.

Para descrever a tendência de cada período, foi obtido a MPMA (mudança percentual da média anual), o intervalo de confiança (IC) de 95%,

com resultado significativo quando $p < 0,05$; foi considerado aumento na incidência quando houve evolução positiva na tendência e o valor mínimo do IC esteve acima de zero; estabilização da incidência quando, independente da tendência, o IC incluiu zero e, redução, quando houve evolução negativa na tendência e o valor máximo do IC esteve abaixo de zero.

Após a construção do banco de dados, foi utilizado o software SPSS® pelo Windows versão 13.0 para o cálculo de sobrevida pelo método de Kaplan-Meier (KAPLAN; MEIER, 1958).

3.7. Aspectos éticos

Este projeto foi protocolado e aprovado no Comitê de Ética e Pesquisa da Instituição Proponente Hospital das Clínicas/UFG, e encaminhado também ao Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição Co-participante Hospital Araújo Jorge/Associação de Combate ao Câncer em Goiás (ACCG) em atenção à resolução CNS: 466/2012 e suas complementares, com o parecer de aprovação, em anexo, nº 350.312 em 08/08/2013.

4 PUBLICAÇÕES

Artigo 1 – Incidência e sobrevida de carcinoma ductal in situ nas cidades de Goiânia e Aparecida de Goiânia no período entre 1994 a 2010.

Autores: Nayara Alves de Freitas-Lemos, Ruffo Freitas-Junior, José Carlos de Oliveira, Carleane Maciel Bandeira e Silva, Carolina Maciel Reis Gonzaga, Edesio Martins, Elbio Candido de Paula, Nilceana Maya Aires Freitas, Mariah de Souza Arantes.

A ser submetido na revista “Breast Cancer Research and Treatment”.

Artigo 2 – Dificuldade de coleta dos dados do carcinoma ductal in situ em um registro de câncer de base populacional.

Autores: Nayara Alves de Freitas-Lemos, Ruffo Freitas-Junior, Carolina Maciel Reis Gonzaga, José Carlos de Oliveira, Carleane Maciel Bandeira e Silva, Marise Amaral Rebouças Moreira, Nilceana Maya Aires Freitas, Thaysa Cardoso Silva.

Revista: Pathology and Oncology Research (Submetido)

Artigo 1

Incidência e sobrevida de carcinoma ductal in situ em Goiânia no período entre 1994 a 2010.

Nayara Alves de Freitas-Lemos^I, Ruffo Freitas-Junior^I, Carolina Maciel Reis Gonzaga^I, Edesio Martins^I, José Carlos de Oliveira^{II}, Carleane Maciel Bandeira e Silva^{II}, Marise Amaral Rebouças Moreira^{III}, Elbio Candido de Paula^{IV}, Nilceana Maya Aires Freitas^V, Mariah de Souza Arantes^{VI}.

^IPrograma de Mastologia, Hospital das Clínicas, UFG

^{II}Registro de Câncer de Base Populacional de Goiânia

^{III}Departamento de Patologia – Hospital das Clínicas, UFG

^{IV}Departamento de Patologia – Hospital Araújo Jorge, ACCG

^VDepartamento de Radioterapia- Hospital Araújo-Jorge/ ACCG

^{VI}Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás

Programa de Mastologia do HC

1ª Av. S/N - Setor Universitário. 74605-050 - Goiânia - /GO

e-mail: nafreitas1@hotmail.com

fone: 55 62 85565384/39454769

Resumo

Objetivo: Verificar a incidência e a sobrevida do carcinoma ductal *in situ* em Goiânia entre 1994 e 2010. **Métodos:** Trata-se de um estudo descritivo retrospectivo de série temporal dos casos de carcinoma ductal *in situ*. Foi utilizado o banco de dados do Registro de Câncer de Base Populacional de Goiânia. As pacientes foram divididas em grupos etários com a estratificação a cada 10 anos. Calculou-se a incidência bruta e padronizada pela população mundial padrão. Foram calculadas a sobrevida livre de doença e a sobrevida global em 60 e 120 meses. **Resultados:** Ocorreram 262 casos de CDIS, no período estudado, sendo quatro casos em 1994 e 21 em 2010. A taxa bruta de incidência anual de CDIS foi 1,33/100.000, em 1994, e de 4,21/100.000, em 2010. Já a incidência ajustada para a população mundial padrão foi de 0,58/100.000, em 1994, e de 1,85/100.000, em 2010. A mudança percentual da média anual da taxa de incidência bruta para o período foi de 11,93% ao ano (95% IC 9-15; $p < 0,01$), e a taxa padronizada de 11,94% ao ano (95% IC 9 - 15; $p < 0,01$). Houve 17 casos de recidiva local, sendo 16 de carcinomas ductais invasores e apenas um caso de recidiva *in situ*. Três casos evoluíram com metástases a distância. A taxa cumulativa de recidiva local foi de 3,9% e 10% aos 60 meses e 120 meses. A sobrevida global foi de 96,5% e de 91,9% aos 60 e 120 meses, respectivamente. **Conclusão:** Constatou-se o aumento da taxa de incidência do CDIS na cidade de Goiânia, possivelmente relacionado à melhora do rastreamento mamográfico. Apesar do pequeno número de recidivas locais, em sua grande maioria havia invasão. Ainda assim confirmou-se no grupo estudado alta taxa de sobrevida global após 10 anos do tratamento.

Palavras-chave: Carcinoma ductal *in situ*, Epidemiologia, Câncer de mama, Incidência, Análise de sobrevida.

Introdução

O carcinoma ductal in situ (CDIS) compreende lesões heterogêneas advindas de uma proliferação celular anormal nos ductos mamários, caracterizada pela não invasão da membrana basal, e eventualmente, com difícil diferenciação com hiperplasia ductal atípica (ADH) em decorrência da proliferação do número de camadas de células [1-2].

O CDIS representa aproximadamente 22% de todos os tipos de câncer de mama em mulheres com idade de 40 a 64 anos, sendo que a sua incidência tem aumentado com o passar do tempo, principalmente, entre as mulheres com idade acima de 50 anos [3-4]. O rastreamento mamográfico permitiu um aumento considerável de diagnósticos de tumores iniciais e o aumento substancial do número de casos de CDIS, entretanto, essa estratégia de prevenção secundária tem também levado ao aumento do superdiagnóstico [5].

As mulheres negras com diagnóstico de CDIS, se comparadas às brancas, tem maior risco de morte [6], o que pode estar relacionado com a frequência mais baixa ao rastreamento, levando a diagnósticos mais tardios e piores prognósticos [7].

Os casos de CDIS apresentam baixas taxas de mortalidade nos 10 anos seguintes ao diagnóstico [8]. Mesmo que o CDIS tenha excelente prognóstico, com taxa de sobrevivência próxima a 100% [9], pode recorrer em até 10% das pacientes e quase 50% das recidivas são invasivas [10].

Poucas informações têm sido descritas sobre a epidemiologia dos carcinomas in situ em países em desenvolvimento [11, 12, 13]. Foi observada uma baixa incidência na cidade de São Carlos, no estado de São Paulo, representado por 6,6%

do total de 106 casos de câncer de mama de 2000 a 2004 [14], e em Goiânia representou 6,2% no período entre 1989 a 2003 [11].

Este estudo foi motivado pela pequena quantidade de informações de CDIS nos países em desenvolvimento, e teve como objetivo verificar a incidência e a sobrevida do CDIS em Goiânia em uma análise de 16 anos.

Métodos

Trata-se de um estudo descritivo retrospectivo de série temporal utilizando os dados do Registro de Câncer de Base Populacional de Goiânia (RCBPGO), que coleta e processa todos os casos novos de câncer entre os moradores de Goiânia e de Aparecida de Goiânia, surgidos no decorrer de cada ano [15-16].

O período estudado foi entre 1994 a 2010, e os dados da população coletados do IBGE de acordo com a população censitária dos anos 1991, 2000 e 2010, e intercensitária para os demais anos [17].

As pacientes foram divididas em grupos etários: de 30 a 39 anos, de 40 a 49 anos, 50 a 59 anos, 60 a 69 anos e de 70 anos ou mais.

Calculou-se a incidência bruta e padronizada pela população mundial padrão, segundo Doll [18] para os grupos etários em cada ano.

Foi realizada análise das informações a respeito do CDIS nas fontes de coleta. O tamanho da lesão foi definido de acordo com o laudo anatomopatológico, dado pela maior medida, em centímetro (cm). O grau nuclear foi categorizado também de acordo com o laudo do exame histopatológico. Receptores de estrogênio,

progesterona e HER2, foram classificados como positivos ou negativos, considerando a lesão in situ inicial, de acordo com a descrição do exame imunoistoquímico.

A análise de sobrevida global foi realizada por meio de busca ativa do “status vital”, a partir da indicação na ficha do RCBP. Os passos seguidos para a busca dos dados foram: por meio do Sistema de Informações em Mortalidade (SIM), para todas as pacientes do estudo; posteriormente, pelas informações do prontuário médico, para os casos que não constavam no SIM; busca das informações no Tribunal Regional Eleitoral (TRE) e por vias eletrônicas no Tribunal Superior Eleitoral (TSE) com intuito de saber se estão vivas ou não.

O tempo de sobrevida foi calculado tomando-se como início do seguimento a data do diagnóstico histopatológico. O término do seguimento verificou-se na ocorrência de óbito ou na data da última informação da paciente viva, decorridos 120 meses após o início do seguimento. Para o tempo livre de recidiva loco-regional considerou-se o início na data do diagnóstico histológico, e o término na data da recorrência da doença na região.

Análise estatística

Após a construção do banco de dados, foi utilizado o modelo de regressão de Poisson [19], a partir do software Joinpoint, versão 4.1.1, para a análise da evolução temporal do carcinoma ductal in situ. O software SPSS® pelo Windows versão 13.0, foi utilizado para o cálculo de sobrevida pelo método de Kaplan-Meier [20].

Aspectos éticos

Este trabalho foi protocolado e aprovado no Comitê de Ética e Pesquisa da Instituição Proponente Hospital das Clínicas/UFG, e encaminhado também ao Comitê

de Ética em Pesquisa da Instituição Co-participante Hospital Araújo Jorge/ACCG em atenção à resolução CNS: 466/12 e suas complementares, com o parecer de aprovação nº 350.312 em 08/08/2013.

Resultados

Incidência

Durante o período de 1994 a 2010 ocorreram 5.277 casos de carcinoma invasor da mama feminina, passando de 155 casos em 1994, para 425 em 2010. No mesmo período, ocorreram 282 casos de carcinoma ductal in situ, sendo que em 1994 foram detectados quatro casos e 21, em 2010. Para os casos de CDIS, foi observado um aumento expressivo de 425%, enquanto os casos invasores aumentaram 174%, no mesmo período (Figura 1).

Tanto para o CDIS quanto para carcinoma invasor o aumento na incidência foi significativo, com a mudança percentual da média anual (MPMA) 21,9 e 10,5, respectivamente, ambos com valor de $p < 0,01$.

A maioria dos casos de CDIS registrados em Goiânia ocorreu em mulheres com idade entre 40 e 49 anos (89), e o maior número de casos registrados foi em 2009(42).

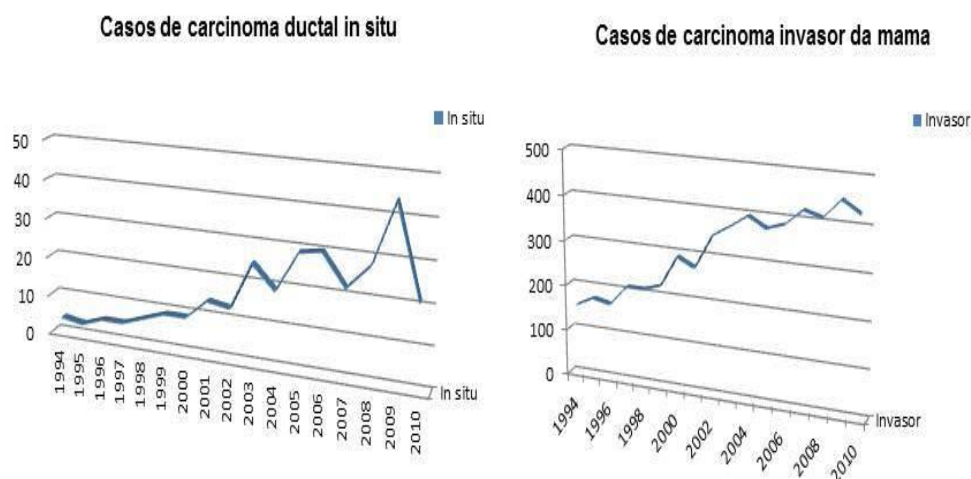


Figura 1. Casos de carcinoma ductal in situ e invasor entre 1994-2010 em Goiânia.

Em Goiânia, as mulheres que receberam o diagnóstico de CDIS no período estudado totalizam 262 casos. Com esse número, chegou-se à taxa bruta de incidência anual de carcinoma ductal in situ de 1,33/100.000, em 1994, e de 4,21/100.000, em 2010. Já a incidência ajustada para a população mundial de Doll [18] foi de 0,58/100.000, em 1994, e de 1,85/100.000, em 2010.

Houve aumento tanto da taxa de incidência de 11,93% ao ano (95% IC 9 - 15; $p < 0,01$), quanto da padronizada de 11,94% ao ano (95% IC 9 - 15; $p < 0,01$), o que mostra aumento para o período estudado.

Estratificando-se a incidência por faixa etária a cada 10 anos, observou-se um aumento significativo do número de casos de carcinoma ductal in situ para as faixas etárias entre 40 a 49 e 60 e 69 anos, e não significativo para aquela de 50 a 59 anos e 70 anos ou mais.

As taxas de incidência brutas e padronizadas por idade, nos anos de 1994 a 2010, de acordo com as faixas etárias, com as respectivas mudanças percentuais da média anual de cada taxa são mostradas na Tabela 1.

Tabela 1. Mudança percentual da média anual da taxa de incidência bruta e da taxa de incidência padronizada por idade do carcinoma ductal in situ na cidade de Goiânia, nos anos de 1994 e 2010.

Faixa etária (anos)	Taxa bruta truncada por idade*				Taxa padronizada truncada por idade*			
	1994	2010	MPMA (IC 95%)	P (valor)	1994	2010	MPMA (IC 95%)	P (valor)
30-39 ⁻⁻⁻	1,24	1,71	---	---	0,15	0,21	---	---
40-49	1,99	5,23	6,19 (2,0- 10,5)	<0,01	0,24	0,63	6,21 (2,0-10,6)	<0,01
50-59	6,06	6,36	7,69 (-0,1- 16,1)	0,06	0,55	0,57	7,72 (-0,1-16,2)	0,05
60-69	0	12,40	10,35 (4,3- 16,8)	<0,01	0	0,87	10,35 (4,2-16,8)	<0,01
70 ou +	0	12,69	10,13 (-2,5- 24,4)	0,11	0	0,51	10,31 (-2,5-24,8)	0,09

IC: Intervalo de confiança

* Taxas de incidência por 100.000 mulheres.

--- Na faixa etária entre 30-39 anos não houve sequência de casos em todos os períodos, o que impossibilita a análise de MPMA.

Houve apenas um caso com idade abaixo de 30 anos em todo o período, o que impossibilita a análise de MPMA.

MPMA: Mudança percentual da média anual da incidência padronizada;

O tamanho médio da lesão nos laudos histopatológicos que traziam essa informação (51%) foi de 1,4 cm. No que tange a classificação de acordo com o grau nuclear (68%), os casos de CDIS correspondem em 19%, 44%, e 37%, respectivamente aos graus I, II e III. A imunoistoquímica foi disponível em 139 casos,

representando 49%. Desses casos, 56% apresentam RE e/ou RP positivos, 26% HER2 positivos e 4% são triplos negativos.

Recidiva loco-regional

O tempo entre a data de diagnóstico e a data da evolução variou entre dois a 11 anos. Dos 17 casos de recidiva local houve um caso que se deu na forma de CDIS, os outros 16 casos, recidivaram como carcinoma invasor. Em cinco casos, houve metástase linfonodal e três casos evoluíram com metástases a distância (Figura 2).

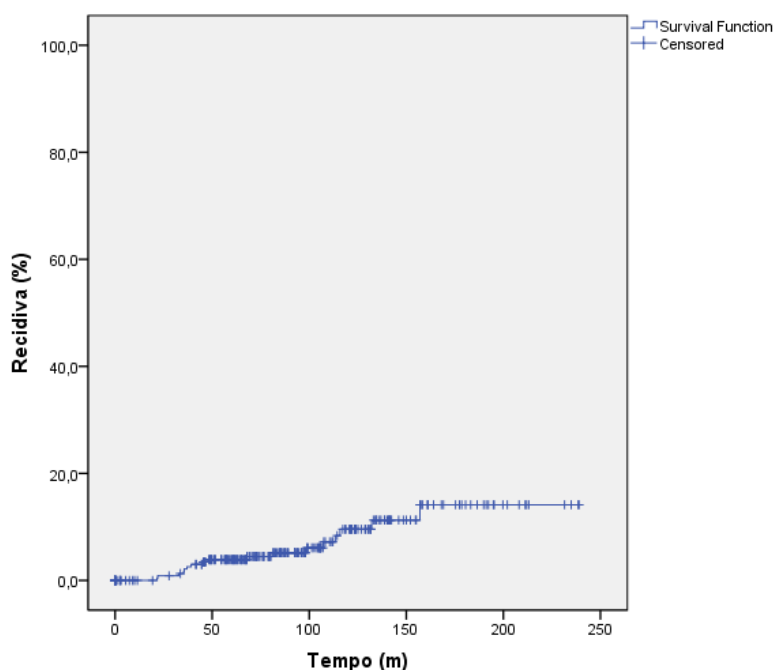


Figura 2. A taxa cumulativa de recidiva local dos casos de CDIS, de pacientes residentes em Goiânia, no período entre 1994 à 2010, correspondeu a 3,9% em 60 meses e, 10% em 120 meses.

Até dezembro de 2014 a média de segmento foi de 92,5 meses e a mediana de 84 meses. A sobrevida global observada nos 262 casos estudados foi de 96,5% (Figura 3). As causas dos óbitos não relacionadas com o CDIS representaram 55%, tais como: AVC e outras doenças cerebrovasculares, pneumonia, insuficiência cardíaca e/ou respiratória, traumatismo por acidente, diabetes e infarto agudo do

miocárdio. A sobrevida câncer-específica correspondeu a 99,5% e 98,4% respectivamente (Figura 4).

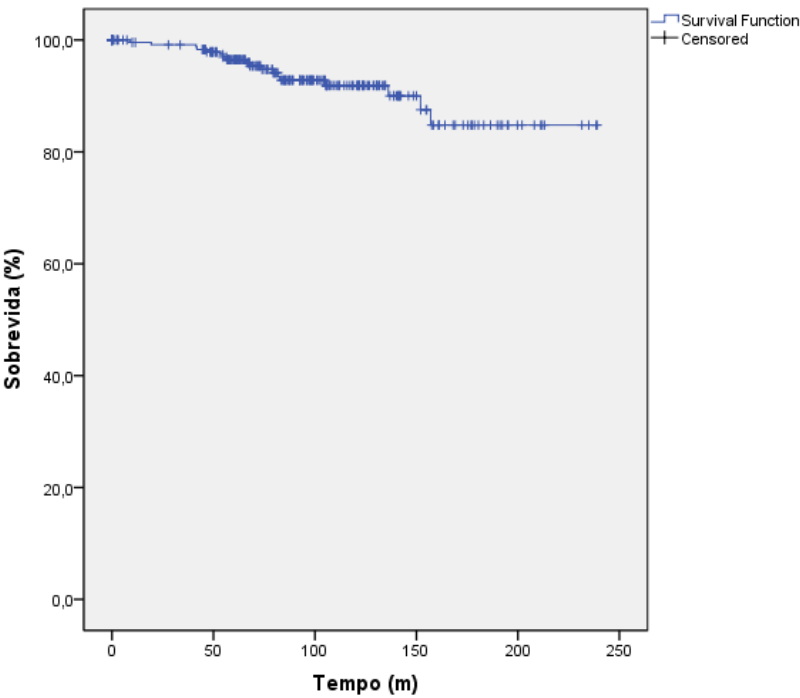


Figura 3. Sobrevida global do CDIS em Goiânia no período entre 1994 a 2010. Sobrevida de 96,5% aos 60 meses e de 91,9% aos 120 meses.

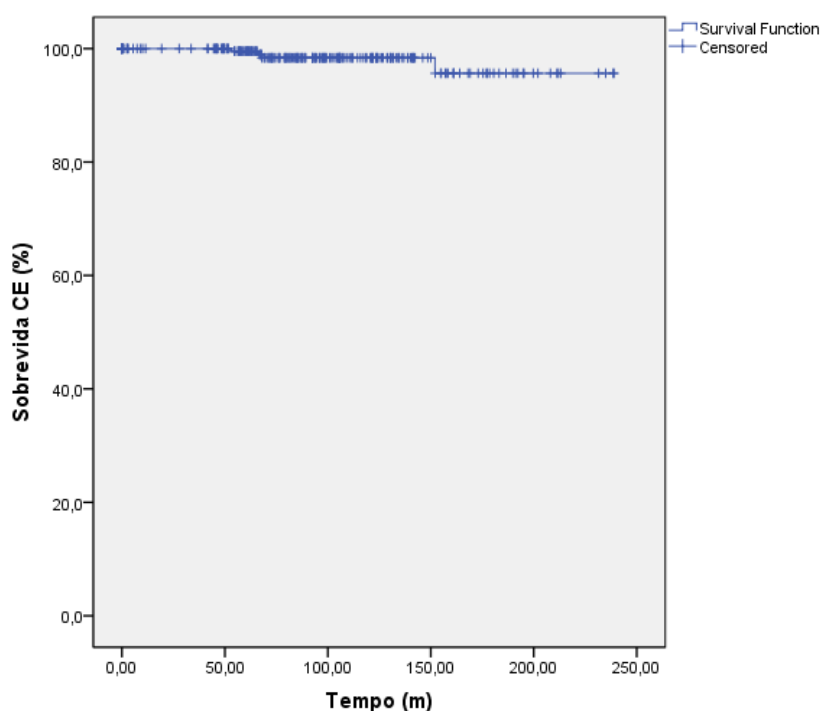


Figura 4. Sobrevida câncer-específica dos casos de CDIS em Goiânia no período entre 1994 a 2010. Sobrevida de 99,5% aos 60 meses e de 98,4% aos 120 meses.

Discussão

Os Registros de Câncer de Base Populacional (RCBP) possibilitam de maneira mais adequada a compreensão do câncer em uma determinada cidade ou região [21]. Especificamente o RCBP de Goiânia [15-16], possui informações ininterruptas até o ano de 2010. Através dos RCBP é possível estabelecer de maneira mais adequada o comportamento de toda aquela população, independente de classe social ou do tipo de serviço de saúde utilizado.

Em estudo prévio, sobre incidência do câncer de mama na cidade de Goiânia, foi observado aumento do número de casos, tanto de carcinoma invasor quanto de CDIS [11], fato este que corroborado pelo presente estudo, no qual observamos um aumento significativo do numero de carcinomas ductais in situ, ao longo do período estudado. Tal observação coincide com estudos que mostram a ligação do

diagnóstico do CDIS com o rastreamento e ao acesso da população às unidades de detecção precoce [22-23]. Possivelmente, faz-nos pensar que eventualmente, possam também estar envolvidas as mudanças de hábito ou de estilo de vida nas mulheres que residem nessa cidade.

Numa primeira análise, poder-se-ia imaginar que o número de casos seria decorrente do aumento da população. Porém, o aumento verificado pela incidência tanto bruta quanto padronizada, mostra que houve também um aumento em si dos casos de CDIS nas cidades estudadas.

Deve ser lembrado que nesse mesmo período aconteceu, paralelamente, o aumento do rastreamento na cidade de Goiânia, principalmente, por meio da saúde suplementar [22], o que indicaria que boa parte do aumento dessa incidência estaria ligado ao rastreamento do câncer de mama.

Não foi possível explicar o motivo de um maior aumento proporcional do carcinoma invasor sobre os casos de carcinoma ductal in situ. Talvez, possa refletir associação de outros métodos diagnósticos, incluindo ultrassonografia e ressonância magnética aliadas à mamografia. Quando se refere aos carcinomas in situ, grande maioria tem sido detectada pela mamografia pelo achado de microcalcificações [24].

Os fatores associados ao aumento do risco para o carcinoma invasor incluem menarca precoce, gestação tardia ou não gestação, menopausa tardia, ingestão de álcool, aumento do peso, uso de terapia hormonal, entre outros [25]. Já, para o CDIS, os fatores de risco estudados até o presente estão ligados à instabilidade no epitélio mamário, que de alguma forma, pode evoluir ou não para a ruptura da membrana basal e consequente invasão [26-27]. Não se pode descartar a possibilidade de que a carcinogênese de CDIS seja de fato diferente daquela do carcinoma invasor, e que,

eventualmente, fatores distintos possam modificar uma célula normal em uma célula neoplásica [28]. O presente trabalho indicou maior número de casos de CDIS entre 40 e 49 anos, o que corresponde a 30% das mulheres, sendo um pouco maior que os casos de carcinoma invasor nessa faixa etária em Goiânia, que contabiliza 25% [11,29].

A possibilidade de o tumor levar até uma década para invadir a membrana basal, sugere que seriam lesões precursoras, [30] e que invadiriam o estroma mamário na década seguinte. Seguindo essa hipótese, o ideal é que o rastreamento mamográfico aconteça a partir dos 40 anos, e as mulheres nas quais o CDIS fosse identificado, poderiam ser tratadas antes que acontecesse a invasão tumoral e a formação do câncer propriamente dito.

Foi observado, ainda, no estudo, um grupo de mulheres acima de 60 anos (40,5%), que também desenvolveram CDIS. Talvez esse grupo seja representado por outra forma de lesão ou instabilidade do epitélio mamário. O estudo de Glas, *et al.* [31] corrobora com esse dado concluindo que indivíduos com idade superior a 75 anos, tem apenas uma pequena diminuição na incidência de câncer de mama em estágio avançado, porém, na fase inicial dos tumores, essa diminuição foi considerável.

Ainda dentro de sua história natural sabe-se que parte dos casos possa transformar-se em carcinoma invasor, ou possivelmente nunca evoluirão [32]; fato que leva alguns pesquisadores a questionar o rastreamento mamográfico, pela possibilidade de que se possam fazer tratamentos em pacientes com DCIS, que não evoluiriam para invasão. Estes casos são referidos como “*overdiagnosis*” [33,34].

Dos casos de CDIS adequadamente tratados, espera-se uma sobrevida longa [8], o que está em concordância com os resultados do presente estudo, que verificou uma expectativa de sobrevida global de 96% aos 60 meses. A sobrevida de mulheres com CDIS, mesmo aos 10 anos, parece ser insuficiente para uma análise adequada [35]. Resultados ainda em mais longo prazo deverão ser reportados buscando melhor entendimento da evolução dos casos, principalmente no que se refere à recidiva loco-regional e sua evolução.

Berkman *et al.* em 2014 [6], ao analisar 67.514 casos de CDIS, identificou pequenas taxas de morte por câncer de mama em 10 anos de segmento e detectou maior susceptibilidade das mulheres com CDIS a problemas cardiovasculares, principalmente aquelas com idade superior a 70 anos, o que também ocorreu no presente estudo, em que 21% dos óbitos foram devido a causas cardiovasculares, em mulheres com idade próxima ou acima de 70 anos.

Os achados do estudo correspondem com os encontrados na literatura ao identificar 10% de taxa cumulativa de recidiva local dentre os casos analisados, por outro lado, contraria os estudos de Lazeroni *et al.* [10], ao obter como resultado 94% dos casos como recidivas invasivas. Não conseguimos explicar o fato que difere da literatura, resultado que pode ter sido influenciado pelo desconhecimento sobre parte desses dados, ou em decorrência de ser um estudo retrospectivo, apesar de ter sido encontrado o status vital de 94%.

As baixas taxas de recidiva encontradas são confirmadas pela literatura, porém existem alguns fatores de risco que precisam ser considerados no momento do planejamento do tratamento para que aumente a efetividade [32], tais como: positividade de HER2, que aumenta o risco de recidiva nos casos de CDIS;

associação de radioterapia que, ao ser incluída no tratamento, pode diminuir em até 10% o risco de recidiva [31-33]; e uso de tamoxifeno, que oferece grande período de proteção contra recidiva após o término do tratamento [34].

O estudo foi realizado utilizando-se dados secundários retrospectivos, colhidos no Registro de Câncer de Base Populacional de Goiânia (RCBPGo), e as dificuldades apresentadas podem ser decorrentes dos dados faltantes. Apesar do esforço, e a informação confiável a respeito da sobrevida global, nas fontes de dados havia expressiva taxa sem informação sobre a recidiva loco-regional das pacientes.

Conclusão

Utilizando-se do Registro de Câncer de base populacional, observou-se o aumento da taxa de incidência do CDIS na cidade de Goiânia no período de 1994 a 2010, possivelmente relacionado à melhora do rastreamento mamográfico e da atenção do (RCPBGo) para a coleta dos casos de CDIS. No que tange a sobrevida do CDIS, apesar do pequeno número de recidivas locais, em sua grande maioria havia invasão. Ainda assim confirmou-se no grupo estudado alta taxa de sobrevida global após 10 anos do tratamento.

REFERÊNCIAS:

1. Tang P; Hajdu SI; Lyman GH (2007) Ductal carcinoma in situ: a review of recent advances. *Curr Opin Obstet Gynecol* 19:63–67.
2. Ponti A, Lunge E, James T et al (2014) International variation in management of screen-detected ductal carcinoma in situ of the breast. *Eur J Cancer* 50(15): 2695–2704. doi: 10.1016/j.ejca.2014.07.019
3. Virnig BA, Tuttle TM, Shamliyan T, Kane RL (2010) Ductal Carcinoma In Situ of the Breast: A Systematic Review of Incidence, Treatment, and Outcomes. *J Natl Cancer* 102:170–178.
4. Desantis C, MA J, Bryan L, Jemal A (2013) Breast Cancer Statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 64: 52-62. American Cancer Society, Inc. 2013
5. Falk RS, Hofvind S, Skaane P, Haldorsen T (2013) Overdiagnosis among women attending a population-based mammography screening program. *Int. J. Cancer*: 133:705–713.
6. Berkman A, Cole BF, Ades PA, Dickey S, Higgins ST, Trentham-Dietz A, Sprague BL, Lakoski SG (2014) Racial differences in breast cancer, cardiovascular disease, and all-cause mortality among women with ductal carcinoma in situ of the breast. *Breast Cancer Res Treat* 148:407–413. doi 10.1007/s10549-014-3168-3
7. Smith-Bindman R, Miglioretti DL, Lurie N, Abraham L, Barbash RB, Strzelczyk J, Dignan M, Barlow WE, Beasley CM, Kerlikowske K (2006) Does utilization of screening mammography explain racial and ethnic differences in breast cancer? *Ann Intern Med* 144(8):541–553
8. Ernster VI, Barclay J, Kerlikowske K, Wilkie Ba, Ballard-Barbash R (200) Mortality among woman with carcinoma ductal in situ of the breast in the population-based surveillance, epidemiology and end results program. *Arch Intern Med* 160:953-958
9. SEER CANCER STATISTICS REVIEW 1975-2006. (2009) National Cancer Institute
10. Lazzeroni M, Guerrieri-Gonzaga A, Botteri E, Leonardi MC, Rotmensz N, Serrano D, Varricchio C, Disalvatore D, Del Castillo A, Bassi F, Pagani G, DeCensi A, Viale G, Bonanni B, Pruneri G (2013) Tailoring treatment for ductal intraepithelial neoplasia of the breast according to Ki-67 and molecular phenotype. *British Journal of Cancer* 108:1593–1601. doi: 10.1038/bjc.2013.147

11. Martins E, Freitas-Junior R, Curado MP, Freitas NMA, Oliveira JC, Silva CMB (2009) Evolução temporal dos estádios do câncer de mama ao diagnóstico em um registro de base populacional no Brasil Central. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 31(5):219-23.
12. Basro S, Appfelstaedt JP (2010) Breast cancer in young women in a limited-resource environment. *World Journal of Surgery* 34(7):1427-1433. Doi:10.1007/s00268-009-0299-5
13. Carraro DM, Elias EV, Andrade VP (2013) Ductal carcinoma in situ of the breast: morphological and molecular features implicated in progression. *Bioscience Reports* 34(1):art:e00090. Doi:10.1042/BSR20130077
14. Macchetti AH (2007) Estadiamento do câncer de mama diagnosticado no Sistema Público de Saúde de São Carlos. *Medicina (Ribeirão Preto)* 40(3):394-402.
15. Curado MP, Latorre MRDO (2000) Câncer em Goiânia Tendências 1988-1997. Max Gráfica, Goiânia
16. Curado MP (1990) Registro de câncer de Base Populacional de Goiânia. *Rev Bras Cancerol* 36:43-44.
17. IBGE (2003) Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística). Diretoria de Pesquisa. Departamento de População e Indicadores Sociais. Acesso e Utilização de Serviços de Saúde 2003. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/trabalhoerendimento/pnad2003/saude>. Acessado em 20 de dezembro de 2014.
18. Doll R, Cook P (1967) Summarizing indices for comparison of cancer incidence data. *Int J Cancer*.15;2(3):269-79
19. Kim HJ, Fay MP, Feuer EJ, Midthune DN (2000) Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. *Stat Med.* v. 19, p. 335-51
20. Kaplan EL, Méier P (1958) Non Parametric Estimation from Incomplete Observation. *J Am Stat Assoc.* 53:457-481
21. Moura L et al. (2006) Avaliação do registro de câncer de base populacional do Município de Goiânia, Estado de Goiás, Brasil. *Epidemiol. Serv. Saúde* 15(4):07-17. ISSN 1679-4974.
22. Corrêa RS, Freitas-Junior R, Peixoto JE, Rodrigues DCN, Lemos MEF, Marins LAP, Silveira EA (2011) Estimativas da cobertura mamográfica no Estado de Goiás, Brasil. *Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro*, 27(9):1757-1767.
23. Tabar L, Dean PB (2008) Thirty years of experience with mammography screening: a new approach to the diagnosis and treatment of breast cancer. *Breast Cancer Research*.

24. Venkatesan A et al (2009) Positive Predictive Value of Specific Mammographic Findings according to Reader and Patient Variables. *Radiology*. Califórnia 250(3).
25. Reinier KS, Vacek PM, Geller BM (2007) Risk factors for breast carcinoma in situ versus invasive breast cancer in a prospective study of pre- and post-menopausal women. *Breast Cancer Research and Treatment* 103(3):343-348. doi 10.1007/s10549-006-9375-9.
26. Sharma M et al (2010) Analysis of stromal signatures in the tumor microenvironment of ductal carcinoma in situ. *Breast Cancer Res Treat*. 123(2):397–404 .
27. Allred DC (2010) Ductal Carcinoma In Situ: Terminology, Classification, and Natural History. *J Natl Cancer Inst Monogr* 41:134–138 .
28. Freitas-Junior R, Freitas NMA, Curado MP, Martins E, Silva CMB, Rahal RMS, Queiroz GS (2010) Incidence trend for breast cancer among Young women in Goiânia, Brazil. *Sao Paulo Med J*. 128(2):81-4 .
29. Sikandar B, Qureshi MA, Mirza T, Khan S, Avesi L (2015) Differential immune cell densities in ductal carcinoma In-Situ and invasive breast cancer: Possible role of leukocytes in early stages of carcinogenesis. *Pak J Med Sci*. Mar-Apr;31(2):274-9. doi: 10.12669/pjms.312.6481.
30. Rakha EA et al (2008) Prognostic Significance of Nottingham Histologic Grade in Invasive Breast Carcinoma. *Journal of clinical oncology* 26(19).
31. Glas NA, Craen AJM, Bastiannet E, Land EGO, Kiderlen W, Siesling S, Portielje JEA, Schuttevaer HA, Bock GTH, Velde CJH, Liefers G (2014) Effect of implementation of the mass breast cancer screening programme in older women in the Netherlands: population based study. *BMJ* 349. doi: 10.1136/bmj.g5410.
32. Curigliano G, Disalvatore D, Esposito A, Pruneri G, Lazzeroni M, Guerrieri-Gonzaga A, Luini A, Orecchia R, Goldhirsch A, Rotmensz N, Bonanni B, Viale G (2015) Risk of subsequent in situ and invasive breast cancer in human epidermal growth factor receptor 2-positive ductal carcinoma in situ. *Annals of Oncology Advance*. Access published January 18, 2015. Downloaded from <http://annonc.oxfordjournals.org/> at Universidade Federal de Minas Gerais on February 5.
33. Marcus PM¹, Prorok PC², Miller AB², DeVoto EJ², Kramer BS² (2015) Conceptualizing overdiagnosis in cancer screening. *J Natl Cancer Inst*. Feb 6;107(4). pii: djv014. doi: 10.1093/jnci/djv014. Print 2015 Apr.
34. Miller AB, Wall C, Baines CJ, Sun P, To T, Narod SA (2014) Twenty five year follow-up for breast cancer incidence and mortality of the Canadian National

Breast Screening Study: randomized screening trial. BMJ; 348:g366 doi: 10.1136/bmj.g366.

35. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) (2010) Overview of the Randomized Trials of Radiotherapy in Ductal Carcinoma In Situ of the Breast. DOI: 10.1093/jncimonographs/lgq039.
36. Cheung S, Booth ME, Kearins O, Dodwell D (2014) Risk of subsequent invasive breast cancer after a diagnosis of ductal carcinoma in situ (DCIS). The Breast 23:807-811. <http://dx.doi.org/10.1016/j.breast.2014.08.013>
37. Wärnberg F, Garmo H, Emdin S, Hedberg V, Adwall L, Sandelin K, Ringberg A, Karlsson P, Arnesson L, Anderson H, Jirstrom K, Holmberg L (2014) Effect of Radiotherapy After Breast-Conserving Surgery for Ductal Carcinoma in Situ: 20 Years Follow-Up in the Randomized SweDCIS Trial. Journal of Clinical Oncology. doi: 10.1200/JCO.2014.58.1066
38. Cuzik J, Sestak I, Cawthorn S, Hamed H, Holli K, Howell A, Forbes J (2015) Tamoxifen for prevention of breast cancer extended long-term follow-up of the IBIS-I breast cancer prevention trial. Lancet Oncol 16:67-75. doi:10.1016/S1470-2045(14)71171-4.

Artigo 2

Dificuldades de coleta dos dados do carcinoma ductal in situ, em um registro de câncer de base populacional.

Nayara Alves de Freitas-Lemos^I, Ruffo Freitas-Junior^I, Carolina Maciel Reis Gonzaga^I, José Carlos de Oliveira^{II}, Carleane Maciel Bandeira e Silva^{II}, Marise Amaral Rebouças Moreira^{III}, Nilceana Maya Aires Freitas^{IV}, Thaysa Cardoso Silva^V.

^IPrograma de Mastologia, Hospital das Clínicas, UFG

^{II}Registro de Câncer de Base Populacional de Goiânia

^{III}Departamento de Patologia – Hospital das Clínicas, UFG

^{IV}Departamento de Radioterapia- Hospital Araújo-Jorge/ ACCG

^VFaculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás

Programa de Mastologia do HC

1ª Av. S/N - Setor Universitário. 74605-050 - Goiânia - /GO

e-mail: nafreitas1@hotmail.com

fone: 55 62 85565384/39454769

Resumo:

No Brasil há falta de conhecimento e poucas informações a respeito do carcinoma ductal *in situ*. A realidade em Goiânia é de aumento na incidência. Objetivo: verificar a codificação dos dados de carcinoma ductal *in situ* dentro do Registro de Câncer de Base Populacional de Goiânia. Métodos: Estudo ecológico de série temporal de casos codificados como carcinoma *in situ* da mama, pelo programa (ONCOSIS) do Registro de Câncer de Base Populacional de Goiânia, entre 1994 e 2010. Posteriormente realizou-se busca individual dos laudos histopatológicos de CDIS. Resultados: No banco de dados inicial foram registrados 376 casos de CDIS. Na revisão dos laudos, foram excluídos 114 casos, pois não se tratavam de CDIS e sim: carcinoma lobular *in situ* (21), Doença de Paget (4), carcinoma ductal infiltrante (1); carcinoma invasor (SOE) (5); carcinoma lobular invasor (1); carcinoma tubular (1); CDIS associado a carcinoma ductal invasor (7); CDIS associado a carcinoma ductal infiltrante (07); microinvasores (21), pacientes com endereço fora de Goiânia (26), dados duplicados (5) e câncer de colo de útero (1). Conclusão: o trabalho mostrou que há um grande número de casos que precisam ser recodificados, alterando o banco inicial. Dessa forma, sugerimos que a lesão de mais alto potencial de agressividade seja descrita em primeiro lugar, os laudos padronizados e o treinamento dos coletadores, para que não haja informações desconhecidas ao transcrever o CDIS para as fichas do RCBP.

Palavras-chave: Carcinoma ductal *in situ*, Epidemiologia, Câncer de mama, Carcinoma *in situ*.

Abstract

Although data remain scanty on ductal carcinoma in situ (DCIS) of the breast in Brazil, the incidence of DCIS appears to be on the increase in Goiânia. Objective: To highlight the need to train data collection staff at population-based cancer registries (PBCR) in general to improve their accuracy in transcribing data to the registers. Methods: An ecological study that included cases codified as carcinoma in situ of the breast in the Integrated State System of Oncological Data (ONCOSIS database) in Goiânia between 1994 and 2010. An individual search was then made of the pathology reports of DCIS. Results: The initial database included 376 registered cases of DCIS. After reviewing the reports, 114 cases were excluded. These cases referred to lobular carcinoma in situ (21), Paget's disease (4), infiltrating ductal carcinoma (1), invasive ductal carcinoma not otherwise specified (5), invasive lobular carcinoma (1), tubular carcinoma (1), DCIS associated with invasive ductal carcinoma (7), DCIS associated with infiltrating ductal carcinoma (7) and microinvasive ductal carcinoma (21). In addition, there were cases of patients who were not living in Goiânia (26), duplicated data (5) and one case of cervical cancer (1). Conclusion: A considerable number of cases needed to be recoded. The pathology report should always describe the lesion with the highest aggressive potential before any other. Standardizing reports and training data collection staff should ensure the clarity of data when information on DCIS is transcribed to the PBCR registers.

Keywords: ductal carcinoma in situ; epidemiology; breast cancer; carcinoma in situ.

Introdução

Nas últimas décadas o diagnóstico precoce do câncer de mama trouxe novos desafios para os mastologistas e patologistas, que passaram a lidar com lesões até então pouco frequentes, referidas como lesões pré-malignas ou de risco, as hiperplasias epiteliais e o carcinoma ductal in situ (CDIS).^[1]

O CDIS é caracterizado por uma proliferação celular anormal com predileção pelas unidades ducto-lobulares terminais da mama, associadas a proeminente envolvimento de ductos verdadeiros ^[2] e alto risco de recorrência local sem adequado tratamento ^[1].

Vários questionamentos têm sido feitos a respeito do CDIS, entre eles a nomenclatura, sendo que alguns autores sugeriram que a mesma fosse mudada de CDIS para neoplasia epitelial intraductal (DIN), variando em subtipos e graus nucleares ^[3]. Porém, a proposta de adequação do termo não ganhou aceitação da organização mundial de saúde, por não incorporar novos critérios diagnósticos e nem auxiliar a reduzir a discordância diagnóstica entre patologistas ^[4].

A história natural do carcinoma ductal in situ ainda é mal compreendida. Não é uma única entidade ^[5]; novas evidências sugerem que a transição de carcinoma in situ para câncer de mama invasivo depende fortemente de alterações no microambiente ^[6]. A determinação dos mecanismos das interações epitélio-estroma é estudada, pois, acredita-se que as células estromais adjacentes devem cooperar com as células tumorais para que a invasão ocorra ^[7].

Os tipos histológicos conhecidos, baseados em características arquiteturais, foram classificados em: comedo, sólido, cribriforme, papilar e micropapilar ^[8]. Há relação entre as características biológicas e moleculares do CDIS. Nas células tumorais, tanto do CDIS quanto a do carcinoma invasivo de mama, o nível celular e

molecular se assemelham ^[9]. As alterações em níveis celular e molecular se assemelham. Não obstante, as diferenças biológicas entre o CDIS e o carcinoma invasor da mama, responsáveis pela invasão, ainda não foram identificadas ^[10].

Recente classificação baseada no potencial biológico e na recorrência do CDIS considera-o como agressivo baixo, moderado e alto. Essa classificação leva em consideração tanto a histopatologia, quanto as características moleculares. Em um período relativamente curto de tempo, o CDIS de alto grau tem elevado potencial para transformar-se em carcinoma ductal invasor (CDI) ^[8-10].

A positividade de HER2 e receptor de estrogênio e progesterona (ER/PR) pode ser usada para identificar as pacientes com carcinoma ductal in situ com maior risco de desenvolver carcinoma invasor da mama ^[11].

Os fatores de risco para o carcinoma ductal in situ e para o câncer de mama invasor são semelhantes, sugerindo uma etiologia comum para ambas. Em muitos casos, porém, a associação de certas características é mais forte no câncer de mama invasor ^[12].

Do desconhecimento da história natural do carcinoma ductal in situ, em particular das dos CDIS mamograficamente detectados, o dilema clínico reside em distinguir as lesões capazes de se associarem a câncer invasor subsequente ^[12].

Apenas 1,0 a 2,6% das mulheres com diagnóstico de CDIS e adequadamente tratadas irão morrer com câncer de mama nos primeiros 10 anos após o tratamento. A mortalidade por CDIS é baixa, independente do tratamento; o que ainda não se pode afirmar é que a causa seja a eficácia dos tratamentos, ou a benignidade relativa do CDIS ^[12].

Existe aumento significativo na detecção do CDIS pelos programas de triagem^[01] ou rastreamento mamográfico. Estudos epidemiológicos apontam o

crescimento de aproximadamente 6,0% em algumas regiões do Brasil ^[13], como nas regiões central e sudeste; entretanto, menores que as taxas internacionais como o leste Europeu e Estados Unidos que variam entre 11 a 25% ^[14].

De uma forma geral as citações relacionadas ao carcinoma in situ estão ligadas como recortes ou como informações parciais de trabalhos relacionados aos carcinomas invasores, assim como as estatísticas de banco de dados internacionais, como os da Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (IARC), que aborda o câncer de mama de modo global ^[15].

Chama atenção o aumento dos casos de carcinoma ductal in situ baseado nos dados dos Registros de Câncer de Base Populacional, codificados como TisNOM0 pelo TNM ^[16]. A diferença entre o carcinoma ductal in situ e a hiperplasia epitelial atípica é de difícil diferenciação ^[4], ao mesmo tempo, os casos de carcinoma microinvasores não são tratados como entidades separadas do carcinoma ductal in situ ^[17]. Como o carcinoma ductal in situ trata-se de lesão que antecede o carcinoma invasor da mama, torna-se relevante um primeiro estudo que fará uma análise detalhada do banco de dados, por meio das informações do Registro de Câncer de Base Populacional da cidade de Goiânia. As informações poderão caracterizar de forma fidedigna os estudos que delinearão intervenções na saúde dessas mulheres, na intenção de refletir na melhora da efetividade terapêutica.

Materiais e Métodos

Trata-se de um estudo ecológico de série temporal realizado utilizando os dados do Registro de Câncer de Base Populacional de Goiânia (RCBPGO), criado em 1986 junto à Secretaria de Saúde do Estado de Goiás, sob a orientação do Ministério da Saúde, e, desde 1994, sob a coordenação e administração da Associação de

Combate ao Câncer em Goiás. Esse registro coleta e processa todos os casos novos de câncer entre os moradores dos municípios de Goiânia e de Aparecida de Goiânia, surgidos e no período de 1986 até o momento ^[18]. O trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás, com o parecer consubstanciado do CEP número 350.312 em 08/08/2013.

Foram utilizados os dados sobre carcinoma ductal in situ em Goiânia – Goiás, no período de 1994 a 2010. Para obtenção desses dados, o RCBPGo tem realizado a coleta ativa dos diagnósticos de carcinoma ductal in situ em todos os laboratórios de anatomia patológica dessas cidades.

Os casos foram codificados e inseridos no banco de dados do programa (ONCOSIS), com classificação Morfológica (final 02/03) e Topográfica (D-CID 10 e C-50.9–CID-O3) em Goiânia no período estipulado. Posteriormente foi realizada busca individual dos laudos histopatológicos de CDIS.

Foram incluídos todos os casos de carcinoma ductal in situ em mulheres residentes em Goiânia, diagnosticados no período. Foram excluídos os casos de moradia nas cidades após diagnóstico, vieses de coleta e associação com carcinoma invasor ou microinvasor.

Resultados

Entre o período de 1994-2010 foram coletados 376 casos de CDIS. Após revisão dos laudos, restaram 262 casos de CDIS, e 114 casos (33%) que foram retirados por não atenderem à classificação de CDIS. Os casos mais frequentes de exclusão foram os de associação com carcinoma invasor (14), seguido dos microinvasores (21). Os fatores relacionados que determinaram essa exclusão estão especificados na tabela 1.

Discussão

O RCBP do Município de Goiânia, Estado de Goiás, Brasil, foi avaliado como oportuno, útil e representativo, e sua importância validada para subsidiar informações à implementação de políticas públicas de prevenção e controle do câncer ^[19]. Não obstante, mesmo contando com a experiência dos coletadores do RCBP, observou-se um grande número de casos com diagnóstico de carcinoma invasor que foram transcritos como *in situ* para as fichas do RCBP, o que gera diferença nas estatísticas de carcinomas invasores da mama.

No CDIS, por definição, não deve haver invasão do estroma e, portanto, não haverá metástase ^[4]. Dessa forma, há questionamento sobre a necessidade de coleta de informações relacionadas a essas neoplasias não invasoras, fazendo com que esses dados muitas vezes não sejam coletados de maneira adequada por falta de treinamento dos registradores ou por falta de clareza na informação dos dados.

O uso cada vez crescente da mamografia de rastreamento possibilitou o aumento do número de cânceres detectados em estágio inicial. Entretanto, a maioria dos relatórios não reporta o carcinoma microinvasor como uma entidade separada, e ao mesmo tempo, incluem este diagnóstico na categoria mais precoce de doença invasora (por exemplo, lesões T1A) ^[17]. O carcinoma microinvasor é patologicamente definido pela invasão menor ou igual 1mm, originando-se em um CDIS, algumas vezes bastante extenso ^[20,21], e representou 24% dentre os casos excluídos.

As divergências nos laudos histopatológicos proporcionam tanto erro de interpretação do coletador, quanto à classificação incompleta pelo cirurgião do que foi relatada de maneira extensa ou não padronizada.

Se houver invasão, dependendo do tamanho da lesão, pode se tratar de um carcinoma ductal invasor com componente ductal extenso, composto pelas células

remanescentes que não adquiriram a capacidade de invadir ^[21], mas que estão sendo transcritos como in situ para o banco de dados do registro por falta de informação dos coletadores.

Os vários métodos de classificação do CDIS, pelo qual as células tumorais se assemelham com as células normais, a taxa de proliferação, pontuação da magnitude das características celulares do tumor, quantidade de necrose, entre outros, são consensuais e não padronizados ^[22], o que pode levar a diferentes considerações dos patologistas, sobre um mesmo laudo histopatológico.

Em alguns casos analisados, para a conclusão diagnóstica de CDIS se fazia necessário estudo imunoistoquímico. Entretanto, não anexado ou não conclusivo, e mesmo sem seguimento, esses casos foram transcritos como in situ para as fichas do registro. Em outras situações, percebe-se também em laudos com descrições detalhadas, a informação de um carcinoma ductal in situ, seguido de informação de carcinoma invasor, podendo passar despercebido pelo cirurgião e pelo coletador.

Outra dificuldade de informação nos laudos de CDIS é a informação a respeito do subtipo histológico. Dentre os 262 laudos avaliados, 34% dos casos de CDIS não havia classificação de subtipo histológico, justificado pela dificuldade de análise, dependendo do tamanho do “segmento” a ser analisado, não sendo possível sua avaliação arquitetural ^[23]. A tabela 2 apresenta os casos de CDIS e a sua representação histológica, de acordo com os laudos avaliados.

Conclusão

Observou-se no presente trabalho que a falta de padronização dos laudos histopatológicos dos casos de carcinoma ductal in situ, levou a um grande número de casos que precisaram ser recodificados, alterando o banco inicial e refletindo nos

dados de câncer de mama invasores. Há necessidade de melhor padronização desses laudos de maneira concisa para que o diagnóstico de CDIS seja de fácil leitura e evite que os demais profissionais, incluindo os coletadores do RCBP, possam de maneira direta, saber se se trata de um CDIS puro, microinvasor ou invasor acompanhado de um CDIS extenso.

O termo CDIS com área de microinvasão de “x” milímetros cria a nítida sensação, eventualmente em uma leitura rápida, de que o CDIS é a lesão principal, com o drama de passar despercebida a lesão que é a mais importante, a invasão ou microinvasão. Dessa forma, sugerimos que a lesão de mais alto potencial de agressividade seja descrita em primeiro lugar, a partir da padronização dos laudos, o que justifica o treinamento dos coletadores para que não haja informações desconhecidas na transcrição do CDIS para as fichas do RCBP.

Sabe-se que para atender as normativas do Instituto Nacional do Câncer e da Agencia Internacional de Pesquisas em Câncer, existe uma séria rotina de trabalho para a coleta e filtragem de dados de todos os tipos de câncer, e que a intenção da pesquisa é colaborar com o registro, fonte de muitos estudos epidemiológicos que embasam as ações de saúde. Esse trabalho, como pioneiro, iniciará a reflexão tanto dos representantes do Registro de Câncer de Base Populacional, na transcrição de informações para as fichas, quanto dos patologistas, ao redigirem os laudos histopatológicos, lembrando-se da representatividade dessas informações de forma pontual nos serviços de saúde.

Tabela 1. Distribuição dos números de casos excluídos da análise por dados incompletos ou fora dos critérios de inclusão.

Banco de dados inicial	376	
(Registro de Câncer de Base Populacional de Goiânia)		
Carcinoma Ductal <i>in situ</i> (CDIS)	Nº	%
Dados excluídos		
Dados de carcinoma lobular in situ e Doença de Paget incluídos de acordo com classificação topográfica e morfológica no ONCOSIS (Registro de Câncer de Base Populacional de Goiânia).	25	6,6
Microinvasor	21	5,8
CDIS associado a Carcinoma Ductal Infiltrante	07	2,9
CDIS associado a Carcinoma Ductal Invasor	07	2,4
Carcinoma Ductal Infiltrante	01	1,0
Carcinoma Invasor (sem outras especificações)	05	1,3
Carcinoma Lobular Invasor	01	0,2
Carcinoma Tubular	01	0,2
Pacientes com residência fora de Goiânia	26	1,8
Dados duplicados	05	1,8
Câncer de colo uterino	01	0,2
Número de casos de carcinoma ductal in situ após análise	262	

Tabela 2. Classificação dos subtipos histológicos de CDIS, segundo laudo anatomopatológico.

Subtipos Histológicos Carcinoma Ductal in situ	Nº de casos	
	262	%
Apócrino	1	0,3
Sólido	9	3,1
Papilífero	17	6,0
Comedo	61	21,6
Cribriforme	32	11,3
Misto	70	24,8
Casos classificados nos laudos	167	66,3
Casos classificados não nos laudos	95	33,7

Referências:

1. Salles MA, Matias ARF, Resende LMP, Gobbi H. Variação interobservador no diagnóstico histopatológico do carcinoma ductal *in situ* da mama. Rev Bras Ginecol Obstet. 2005; 27(1):1-6.
2. Salles MA, Matias ARF, Soares PCM, Resende LMP, Gobb H. Abordagem atual do carcinoma ductal *in situ* da mama. Femina, 2007; 35(1):19-27.
3. Wachter DL, Beckmann MW, Hartmann A. Ductal Carcinoma *in Situ* – Do We Really Need a New Nomenclature? Onkologie 2009;32:158. DOI: 10.1159/000208516.
4. Gobbi H. Classificação dos tumores da mama: atualização baseada na nova classificação da Organização Mundial da Saúde de 2012. J Bras Patol Med Lab, 2012;48(6):463-474.
5. Braduddoja, M. Ductal Carcinoma *In Situ* of the Breast: A Surgical Perspective. International Journal of Surgical Oncology. 2012. DOI:10.1155/2012/761364.
6. Sharma M, Beck AH, Webster JA, Espinosa I, Montgomery K, Varma S et al. Analysis of stromal signatures in the tumor microenvironment of ductal carcinoma *in situ*. Breast Cancer Res Treat. 2010, 123(2): 397–404.
7. Hua M , Peluffoa G, Chend H, Gelmand R, Schnittb S, Polyaka K. Role of COX-2 in epithelial–stromal cell interactions and progression of ductal carcinoma *in situ* of the breast. PNAS, 2009; 106(9):3372–3377.
8. Tang P, Hajdu SI, Lyman GH. Ductal carcinoma *in situ*: a review of recent advances. Curr Opin Obstet Gynecol. 2007, 19:63–67.
9. Allred DC, Wu Y, Mao S, Nagtegaal ID, Lee S, Perou CM. Ductal Carcinoma *In situ* and the Emergence of Diversity during Breast Cancer Evolution. Clin Cancer Res. 2008, 14: 370-378.
10. Allred DC. Ductal Carcinoma *In Situ*: Terminology, Classification, and Natural History. J Natl Cancer Inst Monogr. 2010, 41: 134–138.
11. Harada S, Mick R, Roses RE, Graves H, Niu H, Sharma A, et al. The Significance of HER-2/neu Receptor Positivity and Immunophenotype in Ductal Carcinoma *In Situ* with Early Invasive Disease. Journal of Surgical Oncology. 2011, 104: 458–465.
12. Kerlikowske K. Epidemiology of Ductal Carcinoma *In Situ*. J Natl Cancer Inst Monogr. 2010, 41: 139–141.
13. Martins E, Freitas-Junior R, Curado MP, Freitas NMA, Oliveira JC, Silva CMB. Evolução temporal dos estádios do câncer de mama ao diagnóstico em um registro de base populacional no Brasil Central. Rev Bras Ginecol Obstet. 2009; 31(5):219-23.
14. Van Steenbergen LN, Voogd AC, Roukema JA, Louwman WJ, Duijm LE, Coebergh JWW, et al. Screening caused rising incidence rates of ductal carcinoma *in situ* of the breast. Breast Cancer Res Treat. 2009;115(1):181-3.

15. INTERNATIONAL AGENCY OF RESEARCH ON CANCER. 1992. Cancer Incidence in Five Continents, Lyon: IARC Scientific Publications. <http://www-dep.iarc.fr/>. Acessado em 20/06/2015.
16. Gebrim LH. Breast cancer screening and stage at diagnosis. Rev Bras Ginecol Obstet 2009;31:216-8.
17. Rabinovitch et al. Carcinoma ductal in situ e doença microinvasiva. Critérios de Adequação do American College Radiology. Colégio Brasileiro de Radiologia. http://cbr.org.br/wp-content/biblioteca-cientifica/v2/08_02.pdf. Acessado em 22/09/2014.
18. CURADO MP. Registro de câncer de Base Populacional de Goiânia. Rev Bras Cancerol. 1990, 36: 43-44.
19. Moura L, Curado MP, Simões EJ, Cezário AC, Urdaneta M. Avaliação do Registro de Câncer de Base Populacional do Município de Goiânia, Estado de Goiás, Brasil. Epidemiologia e Serviços de Saúde. 2006; 15(4) : 7 – 17
20. Grasic Kuhar C, Matos E. Human epidermal growth factor receptor 2-positive microinvasive breast carcinoma with a highly aggressive course: a case report. BMC Research Notes. 2014, 7:325.
21. Almeida OJ, Zeferino LC, Alvarenga M, Souza GA, Pinto GA, Cestari ALO. Carcinoma Ductal in situ Associado a Carcinoma Invasivo na mesma Mama: Análise do Grau Nuclear e da Expressão das Proteínas p53 e C-erbB-2 e dos Receptores de Estrógeno. RBGO. 2004, 26(6).
22. Bachi CE, Melo CRA, Franco MF, Artigiani Neto R. Manual de Padronização de Laudos Histopatológicos. Sociedade Brasileira de Patologia. 2014,4:309-316.
23. Mesurolle B, Perez JCH, Azzumea F, Lemercier E, Xie X, Aldis A, Omeruglo A, Meterissian S. Atypical Ductal Hyperplasia Diagnosed at Sonographically Guided Core Needle Biopsy: Frequency, Final Surgical Outcome, and Factors Associated With Underestimation. AJR Am J Roentgenol. 2014 Jun; 202(6):1389-94. doi: 10.2214/AJR.13.10864.

5. CONCLUSÕES

Houve um grande número casos de recodificação de CDIS para invasor. O principal fator sugerido como responsável pelos casos excluídos foi a falta de padronização dos laudos e, como consequência, erro de transcrição para as fichas do registro.

Houve aumento significativo de incidência padronizada nas faixas etárias entre 40 e 49 anos e 60 e 69 anos, e estabilização nas faixas etárias entre 50 e 59 anos e 70 anos ou mais.

A taxa cumulativa de recidiva loco-regional foi baixa, sendo de 3,9% aos 60 meses e 10% aos 120 meses.

A sobrevida câncer-específica observada foi de 99,5% e 98,4% aos 60 e 120 meses respectivamente.

A sobrevida global foi alta e correspondeu a 96,5% aos 60 meses e aos 91,9% aos 120 meses.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os dados epidemiológicos apresentados neste trabalho possibilitam um conhecimento científico mais adequado sobre a evolução temporal do carcinoma ductal in situ nas cidades de Goiânia e Aparecida de Goiânia, no período de 1994 a 2010.

Através deste, foi possível observar um aumento significativo da incidência do carcinoma ductal in situ para as faixas etárias entre 40 e 49 anos e 60 a 69 anos.

Esse crescimento da incidência relaciona-se com o melhora do rastreamento na cidade de Goiânia por meio da saúde suplementar, e os resultados enfatizam a realização da mamografia a partir dos 40 anos, tratando-se de lesão precursora. Desta forma, o tratamento é realizado antes que ocorra a invasão tumoral e a formação do câncer propriamente dito.

Outro importante aspecto observado foi o número de casos que estavam codificados como in situ e se tratavam na verdade de casos invasores, ou microinvasores. A divergência nos laudos ocasiona erros de interpretação, e erro de transcrição para as fichas do registro. Sugere-se a padronização dos laudos, de forma que a lesão de mais alto potencial de agressividade seja descrita em primeiro lugar. O treinamento dos coletadores a partir dessa padronização diminuiria o número de casos a serem recodificados, e não prejudicaria a fidedignidade do banco dos RCBP.

As informações de sobrevida global de CDIS nas cidades estudadas fortalecem as relatadas nas referências internacionais, com altas taxas de sobrevida, porém, os achados referentes a sobrevida livre de doença não correspondem a literatura, ao obter como resultado 94% dos casos como recidivas invasivas, resultado que pode ter sido influenciado pela alta taxa de desconhecimento sobre esse dado. Apesar do esforço, havia expressiva taxa sem informação sobre a sobrevida das pacientes, o que pode ter influenciado a taxa de recidiva.

Um dos pontos fortes do trabalho foi a busca ativa realizada nos casos, no qual permitiu acessar o status vital de 94% das pacientes, no que tange a sobrevida global, ao fechamento da pesquisa em dezembro de 2014.

Outro fator importante a ser considerado, é que esse até onde sabemos, é o primeiro trabalho de sobrevida do CDIS no Brasil.

A investigação acerca do carcinoma in situ em países em desenvolvimento deve ser continuada, de forma que os subtipos histológicos e biológicos possam ser mais bem compreendidos. Talvez o tratamento deva ser mais bem controlado pelos novos modelos moleculares, ou por plataformas gênicas para evitar que as pacientes sejam subtratadas ou supertratadas.

REFERÊNCIAS

1. ADVANI, P.; MORENO-ASPITIA, A. Current strategies for the prevention of breast cancer. **Breast Cancer: Targets and Therapy**, v.6, p. 59–71, 2014.
2. Age Standardization of Rates: A New WHO Standard, GPE Discussion Paper Series: No. 31, EIG/GPE/EBD, **World Health Organization**.
3. ALLEGRA C. G. et al. National Institutes of Health State-of-the-Science Conference Statement: Diagnosis and Management of Ductal Carcinoma In Situ. **Journal of the National Cancer Institute**. v. 102, p. 161-169, 2010.
4. ALLRED, D.C. Ductal Carcinoma In Situ: Terminology, Classification, and Natural History. **J Natl Cancer Inst Monogr**, v. 41, p. 134–138, 2010.
5. ALLRED, D.C. et al. Ductal Carcinoma In situ and the Emergence of Diversity during Breast Cancer Evolution. **Clin Cancer Res**, v. 14, p. 370-378, 2008.
6. American Cancer Society. **Breast Cancer Facts & Figures 2011-2012**. Atlanta: American Cancer Society, Inc.
7. BADRUDDOJA, M. Ductal Carcinoma In Situ of the Breast: A Surgical Perspective. **International Journal of Surgical Oncology**. 2012.
8. BOGHAERT E.; RADISKY D.C.; NELSON C.M. Lattice-Based Model of Ductal Carcinoma In Situ Suggests Rules for Breast Cancer Progression to an Invasive State. **PLoS Comput Biol**, v.10, n.12, 2014. doi:10.1371/journal.pcbi.1003997

9. BOYL E, P; PARKIN, D.M. Cancer registration: principles and methods. **Statistical methods for registries**. IARC Sci Publ., v. 95, p. 126-58, 1991.
10. BRINTON, L.A.; SHERMAN , M. E.; CARREON, J.D.; ANDERSON, W.F. Recent Trends in Breast Cancer Among Younger Women in the United States. **J Natl Cancer Inst**, v.100, p. 1643 – 1648, 2008.
11. CALVOCORESSI, L. et al. Postmenopausal hormone therapy and ductal carcinoma in situ. **Cancer Epidemiology**. v. 36, p. 161–168, 2012.
12. Forman D, Bray F, Brewster DH, Gombe Mbalawa C, Kohler B, Piñeros M, Steliarova-Foucher E, Swaminathan R and Ferlay J, editors (2014) **Cancer Incidence in Five Continents, Vol. X** IARC Scientific Publication No. 164. Lyon: International Agency for Research on Cancer
13. CASTRO, N.; OSÓRIO, C.; TORRES, C.; BASTOS, E.P.; MOURÃO-NETO, M.; SOARES, F.A.; BRENTANI, H.P.; CARRAROCO, D.M. Evidence that molecular changes in cells occur before morphological alterations during the progression of breast ductal. **Breast Cancer Res**. v.10, n.5, 2008.
14. CURADO, M.P. Registro de câncer de Base Populacional de Goiânia. **Rev Bras Cancerol**, v. 36: p. 43-44, 1990.
15. CURADO, M.P., LATORRE, M.R.D.O. **Câncer em Goiânia Tendências 1988-1997**. Goiânia, Max Gráfica, 2000.
16. DESANTIS, C.; MA J.; BRYAN, L.; JEMAL A., Breast Cancer Statistics, 2013. **CA Cancer J Clin**, v. 64, p. 52-62, 2014. American Cancer Society, Inc. 2013.

- 17.DOLL R.; COOK P.; Summarizing indices for comparison of cancer incidence data. **Int J Cancer**, v.15, n.2, p.269-79, 1967.
- 18.DUFFY, S.W.; TABAR, L.; OLSEN, A.H.; VITAK, B.; ALLGOOD, P.C.; CHEN, T.H.H.; YEN, A.M.F.; SMITH, R.A. Absolute numbers of lives saved and Overdiagnosis in breast cancer screening, from a randomized trial and from the Breast Screening Programme in England. **J Med Screen**, v.17, p. 25–30, 2010.
- 19.ERNSTER V.L.; BARCLAY J.; KERLIKOWSKE K.; WILKIE B.A.; BALLARD-BARBASH R. Mortality among woman with carcinoma ductal in situ of the breast in the population-based surveillance, epidemiology and end results program. **Arch Intern Med**, v. 160, p.953-958, 2000.
- 20.FALK, R.S.; HOFVIND, S.; SKAANE, P.; HALDORSEN, T. Overdiagnosis among women attending a population-based mammography screening program. **Int. J. Cancer**: v. 133, p. 705–713, 2013.
- 21.FREITAS-JUNIOR R.; GONZAGA C.M.; FREITAS N.M.; MARTINS E.; DARDES R.C. Disparities in female breast cancer mortality rates in Brazil between 1980 and 2009. **Clinics**, v.67, n.7, p.731-737, 2012.
- 22.GEBRIM, L.H.; Avaliação do tempo de início de tratamento, estadiamento hidtopatológico e positividade dos biomarcadores (RE,RP, HER-2) em 3.566 pacientes tratadas pelo SUS no período de 2012 a 2014, no Hospital Pérola Byington – DOI: 10.5327/Z201400030002RBM.
- 23.GHIASVAND, R.; ADAMI, H.O.; HARIRCHI, I.; AKRAMI, R.; ZENDEHDEL, K. Higher incidence of premenopausal breast cancer in less developed countries; myth or truth? **BMC Cancer**, v, 14, p. 343, 2014.

24. GIRIANELLI V.R.; GAMARRAC.J.; SILVA G.A. Os grandes contrastes na mortalidade por câncer do colo uterino e de mama no Brasil. **Rev Saúde Pública**, v.48, n.3, p.459-467, 2014.
25. GOBBI, H. Classificação dos tumores da mama: atualização baseada na nova classificação da Organização Mundial da Saúde de 2012. **J Bras Patol Med Lab**, v. 48, n. 6, p. 463-474, 2012.
26. 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. DOI: 10.5327/Z20140003RBM.
27. IBGE (2003) Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística). Diretoria de Pesquisa. Departamento de População e Indicadores Sociais. Acesso e Utilização de Serviços de Saúde 2003. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/trabalhoerendimento/pnad2003/saude>. Acessado em 20 de dezembro de 2014.
28. INNOS, K.; HORN-ROSS P. Recent trends and racial/ethnic differences in the incidence and treatment of ductal carcinoma in situ of the breast in California women. 2003. DOI: 10.1002/cncr.11104
29. KAPLAN, E.L., MÉIER, P. Non Parametric Estimation from Incomplete Observation. **J Am Stat Assoc**. v. 53, p.457-481.
30. KERLIKOWSKE, K. Epidemiology of Ductal Carcinoma In Situ. **J Natl Cancer Inst Monogr**. v.41, p. 139–141, 2010.
31. KERLIKOWSKE, K. et al. Prognostic Characteristics of Breast Cancer Among Postmenopausal Hormone Users in a Screened Population. **J Clin Oncol**. v. 21, p. 4314-4321. 2003.

- 32.KIM, H.J., FAY, M.P., FEUER, E.J., Midthune DN. Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. **Stat Med.** v. 19, p. 335-51, 2000.
- 33.KUERER, H.M. et al. Ductal Carcinoma in Situ: State of the Science and Roadmap
- 34.LYNGE E.; PONTI, A.; JAMES T.; MÁJEK, O.; EULER-CHELPIN, M.; AHTI ANTTILA et al. Variation in detection of ductal carcinoma in situ during screening mammography: A survey within the International Cancer Screening Network. **European Journal of Cancer**, v. 50, p. 185– 192, 2014.
- 35.MACCHETTI A.H. Estadiamento do câncer de mama diagnosticado no Sistema Público de Saúde de São Carlos. **Medicina (Ribeirão Preto)**, v.40, n.3, p. 394-402, 2007.
- 36.MARTINS E.; FREITAS-JUNIOR R.; CURADO M.P.; FREITAS N.M.A.; OLIVEIRA J.C.; SILVA C.M.B. Evolução temporal dos estádios do câncer de mama ao diagnóstico em um registro de base populacional no Brasil Central. **Rev Bras Ginecol Obstet.** v.31, n.5, p.219-23, 2009.
- 37.NCI – National Cancer Institute. [homepage na Internet]. [cited 2011 Jun 16]. Available from: <http://www.cancer.gov/>.
- 38.PARKIN, D.M, BRAY F., DEVESSA S.S. Cancer burden in the year 2000. The global picture. **Eur J Cancer**, 2001; 37: S4-S66.
- 39.PEREIRA, M.G. **Epidemiologia teoria e prática.** 4ª reimpres, Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2000.

40. RAKHA, E.A. et al. Prognostic Significance of Nottingham Histologic Grade in Invasive Breast Carcinoma. **Journal of clinical oncology**, v. 26, n. 19, 2008.
41. ROMÁN M.; RUÉ M.; SALA M.; ASCUNCE N.; BARÉ M. *et al.* Trends in Detection of Invasive Cancer and Ductal Carcinoma In Situ at Biennial Screening Mammography in Spain: A Retrospective Cohort Study. **Plos One**, v. 8, n.12, 2013. doi:10.1371/journal.pone.0083121.
42. SEER CANCER STATISTICS REVIEW 1975-2006. **National Cancer Institute**. 2009.
43. SHARMA, M. et al. Analysis of stromal signatures in the tumor microenvironment of ductal carcinoma in situ. **Breast Cancer Res Treat**. v. 123, n. 2, p. 397–404. 2010.
44. SOBIN, L.H.; COMPTON, C.C. TNM seventh edition: What's new, what's changed Communication from the International Union Against Cancer and the American Joint Committee on Cancer. 2010. DOI: 10.1002/cncr.25537
45. TAMIMI R.M.; BAER H.J.; MAROTTI J.; GALAN M.; GALABURDA L.; FU Y.; DEITZ A.C.; CONNOLLY J.L.; SCHNITT S.J.; COLDITZ G.A.; COLLINS L.C. Comparison of molecular phenotypes of ductal carcinoma in situ and invasive breast cancer. **Breast Cancer Research**, v.10, 2008.doi:10.1186/bcr2128.
46. TANG, P.; HAJDU, S.I.; LYMAN, G.H. Ductal carcinoma in situ: a review of recent advances. **Curr Opin Obstet Gynecol**, v. 19, p. 63–67, 2007.
47. TAVASSOLI, F. A. Breast pathology: rationale for adopting the ductal intraepithelial neoplasia (DIN) classification. **Nat Clin Pract Oncol**, v. 2, n. 3, p. 116-7, 2005.

- 48.VIRNIG B.A; TUTTLE T.M; SHAMLIYAN T.; KANE R.L.Ductal Carcinoma In Situ of the Breast: A Systematic Review of Incidence, Treatment, and Outcomes. **J Natl Cancer**, v.102, p.170–178, 2010.
- 49.WHO (World Health Organization). World health statistics annual: 1997-1999. Available from: www.who.int/whosis/menu.cfm/path=whosis,whsa&language=english9K. Acessado em 10 de janeiro de 2015.
- 50.YOULDEN D.R.; CRAMB S.M.; YIP C.H.; BAADE P.D. Incidence and mortality of female breast cancer in the Asia- Pacific region. **Cancer Biol Med**, v.11, p.101-115. 2014. doi: 10.7497/j.issn.2095-3941.2014.02.005.

ANEXOS

Anexo 1 – Parecer do Comitê de Ética

HOSPITAL DAS CLÍNICAS UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS - GO	
PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP	
DADOS DO PROJETO DE PESQUISA	
Título da Pesquisa: ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO DA EVOLUÇÃO TEMPORAL DO CARCINOMA DUCTAL IN SITU EM MORADORES DA CIDADE DE GOIÂNIA E APARECIDA DE GOIÂNIA: ANÁLISE DE 16 ANOS (1994-2010).	
Pesquisador: Nayara Alves de Freitas Lemos	
Área Temática:	
Versão: 5	
CAAE: 13065513.3.0000.5078	
Instituição Proponente: Faculdade de Medicina	
Patrocinador Principal: Financiamento Próprio	
DADOS DO PARECER	
Número do Parecer: 350.312	
Data da Relatoria: 08/08/2013	
Apresentação do Projeto: Trata-se de resposta às pendências do Estudo ecológico de série temporal que será realizado por meio dos dados do Registro de Câncer de Base Populacional de Goiânia (RCBP) que está sob coordenação da Associação de Combate ao Câncer em Goiás.	
Objetivo da Pesquisa: Não se aplica	
Avaliação dos Riscos e Benefícios: Foram adequados de acordo com as pendências.	
Comentários e Considerações sobre a Pesquisa: Sem alteração	
Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória: Foram apresentados todos os termos de apresentação obrigatória	
Recomendações:	
Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações: Projeto cumpre todas as exigências éticas	
Endereço: 1ª Avenida s/nº - Unidade de Pesquisa Clínica Bairro: St. Leste Universitário CEP: 74.605-020 UF: GO Município: GOIÂNIA Telefone: (62)3269-8338 Fax: (62)3269-8428 E-mail: cephoufg@yahoo.com.br	

Página 01 de 02

Continuação do Parecer: 350.312

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, a Comissão de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas/UFG - CEP/HC/UFG, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/12, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

Situação: Protocolo aprovado.

GOIANIA, 06 de Agosto de 2013

Assinador por:

JOSE MARIO COELHO MORAES
(Coordenador)

Endereço: 1ª Avenida s/nº - Unidade de Pesquisa Clínica
Bairro: St. Leste Universitário CEP: 74.605-020
UF: GO Município: GOIANIA
Telefone: (62)3269-8338 Fax: (62)3269-8428 E-mail: cephufg@yahoo.com.br

Página 02 de 02

Anexo 2 – Normas para publicação de artigos na Revista Pathology and Oncology Research/ Revista Breast Cancer Research and Treatment.

Instructions for authors

Language

We appreciate any efforts that you make to ensure that the language is corrected before submission. This will greatly improve the legibility of your paper if English is not your first language.

Types of papers

The journal publishes Research Articles, Review Articles and Communications. Case Reports are not considered for submissions.

Manuscript Submission

Manuscript Submission

Submission of a manuscript implies: that the work described has not been published before; that it is not under consideration for publication anywhere else; that its publication has been approved by all co-authors, if any, as well

as by the responsible authorities – tacitly or explicitly – at the institute where the work has been carried out. The publisher will not be held legally responsible should there be any claims for compensation.

Permissions

Authors wishing to include figures, tables, or text passages that have already been published elsewhere are required to obtain permission from the copyright owner(s) for both the print and online format and to include evidence that such permission has been granted when submitting their papers. Any material received without such evidence will be assumed to originate from the authors.

Online Submission

Authors should submit their manuscripts online. Electronic submission substantially reduces the editorial processing and reviewing times and shortens overall publication times. Please follow the hyperlink “Submit online” on the right and upload all of your manuscript files following the instructions given on the screen.

Title page

Title Page

The title page should include:

The name(s) of the author(s)

A concise and informative title

The affiliation(s) and address(es) of the author(s)

The e-mail address, telephone and fax numbers of the corresponding author

Abstract

Please provide an abstract of 150 to 250 words. The abstract should not contain any undefined abbreviations or unspecified references.

Keywords

Please provide 4 to 6 keywords which can be used for indexing purposes.

Text

Text Formatting

Manuscripts should be submitted in Word.

Use a normal, plain font (e.g., 10-point Times Roman) for text.

Use italics for emphasis.

Use the automatic page numbering function to number the pages.

Do not use field functions.

Use tab stops or other commands for indents, not the space bar.

Use the table function, not spreadsheets, to make tables.

Use the equation editor or MathType for equations.

Save your file in docx format (Word 2007 or higher) or doc format (older Word versions).

Manuscripts with mathematical content can also be submitted in LaTeX.

[LaTeX macro package \(zip, 182 kB\)](#)

Headings

Please use no more than three levels of displayed headings.

Abbreviations

Abbreviations should be defined at first mention and used consistently thereafter.

Footnotes

Footnotes can be used to give additional information, which may include the citation of a reference included in the reference list. They should not consist solely of a reference citation, and they should never include the bibliographic details of a reference. They should also not contain any figures or tables.

Footnotes to the text are numbered consecutively; those to tables should be indicated by superscript lower-case letters (or asterisks for significance values and other statistical data). Footnotes to the title or the authors of the article are not given reference symbols.

Always use footnotes instead of endnotes.

Acknowledgments

Acknowledgments of people, grants, funds, etc. should be placed in a separate section before the reference list. The names of funding organizations should be written in full.

Scientific style

Please always use internationally accepted signs and symbols for units (SI units).

References

Citation

Reference citations in the text should be identified by numbers in square brackets. Some examples:

Negotiation research spans many disciplines [3].

This result was later contradicted by Becker and Seligman [5].

This effect has been widely studied [1-3, 7].

Reference list

The list of references should only include works that are cited in the text and that have been published or accepted for publication. Personal communications and unpublished works should only be mentioned in the text. Do not use footnotes or endnotes as a substitute for a reference list.

The entries in the list should be numbered consecutively.

Journal article

Gamelin FX, Baquet G, Berthoin S, Thevenet D, Nourry C, Nottin S, Bosquet L (2009) Effect of high intensity intermittent training on heart rate variability in prepubescent children. *Eur J Appl Physiol* 105:731-738. doi: 10.1007/s00421-008-0955-8

Ideally, the names of all authors should be provided, but the usage of "et al" in long author lists will also be accepted:

Smith J, Jones M Jr, Houghton L et al (1999) Future of health insurance. *N Engl J Med* 341:325-329

Article by DOI

Slifka MK, Whitton JL (2000) Clinical implications of dysregulated cytokine production. *J Mol Med*. doi:10.1007/s001090000086

Book

South J, Blass B (2001) *The future of modern genomics*. Blackwell, London

Book chapter

Brown B, Aaron M (2001) The politics of nature. In: Smith J (ed) *The rise of modern genomics*, 3rd edn. Wiley, New York, pp 230-257

Online document

Cartwright J (2007) Big stars have weather too. IOP Publishing PhysicsWeb. <http://physicsweb.org/articles/news/11/6/16/1>. Accessed 26 June 2007

Dissertation

Trent JW (1975) *Experimental acute renal failure*. Dissertation, University of California

Always use the standard abbreviation of a journal's name according to the ISSN List of Title Word Abbreviations, see

[ISSN.org LTWA](http://www.issn.org/LTWA)

If you are unsure, please use the full journal title.

For authors using EndNote, Springer provides an output style that supports the formatting of in-text citations and reference list.

[EndNote style \(zip, 2 kB\)](#)

Authors preparing their manuscript in LaTeX can use the bibtex file spbasic.bst which is included in Springer's LaTeX macro package.

Tables

All tables are to be numbered using Arabic numerals.

Tables should always be cited in text in consecutive numerical order.

For each table, please supply a table caption (title) explaining the components of the table.

Identify any previously published material by giving the original source in the form of a reference at the end of the table caption.

Footnotes to tables should be indicated by superscript lower-case letters (or asterisks for significance values and other statistical data) and included beneath the table body.

Artwork and Illustrations Guidelines

Electronic Figure Submission

Supply all figures electronically.

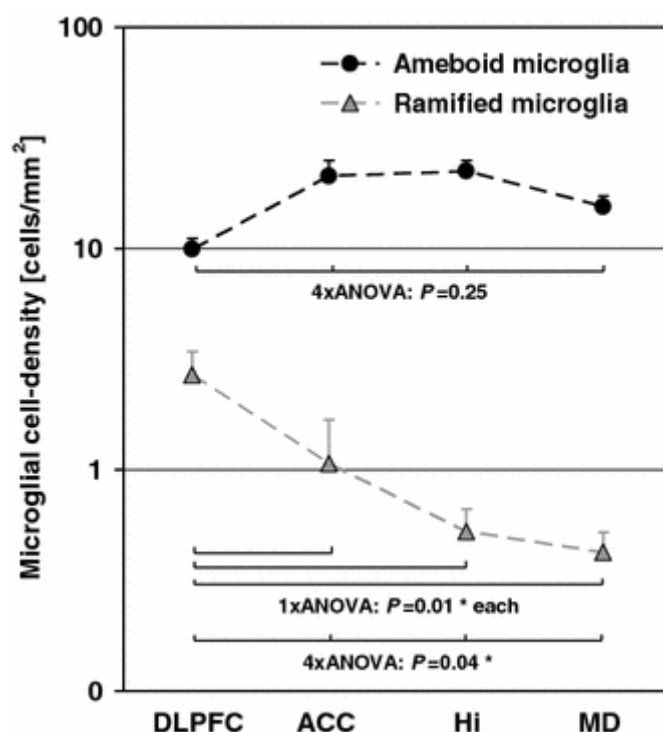
Indicate what graphics program was used to create the artwork.

For vector graphics, the preferred format is EPS; for halftones, please use TIFF format. MSOffice files are also acceptable.

Vector graphics containing fonts must have the fonts embedded in the files.

Name your figure files with "Fig" and the figure number, e.g., Fig1.eps.

Line Art



Definition: Black and white graphic with no shading.

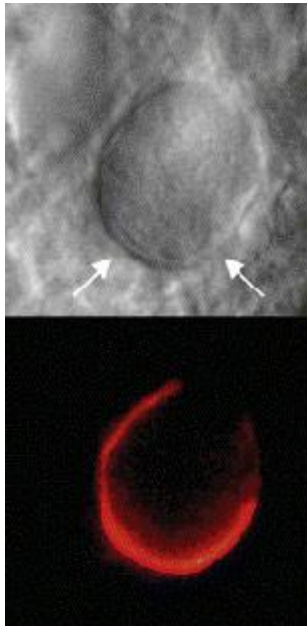
Do not use faint lines and/or lettering and check that all lines and lettering within the figures are legible at final size.

All lines should be at least 0.1 mm (0.3 pt) wide.

Scanned line drawings and line drawings in bitmap format should have a minimum resolution of 1200 dpi.

Vector graphics containing fonts must have the fonts embedded in the files.

Halftone Art

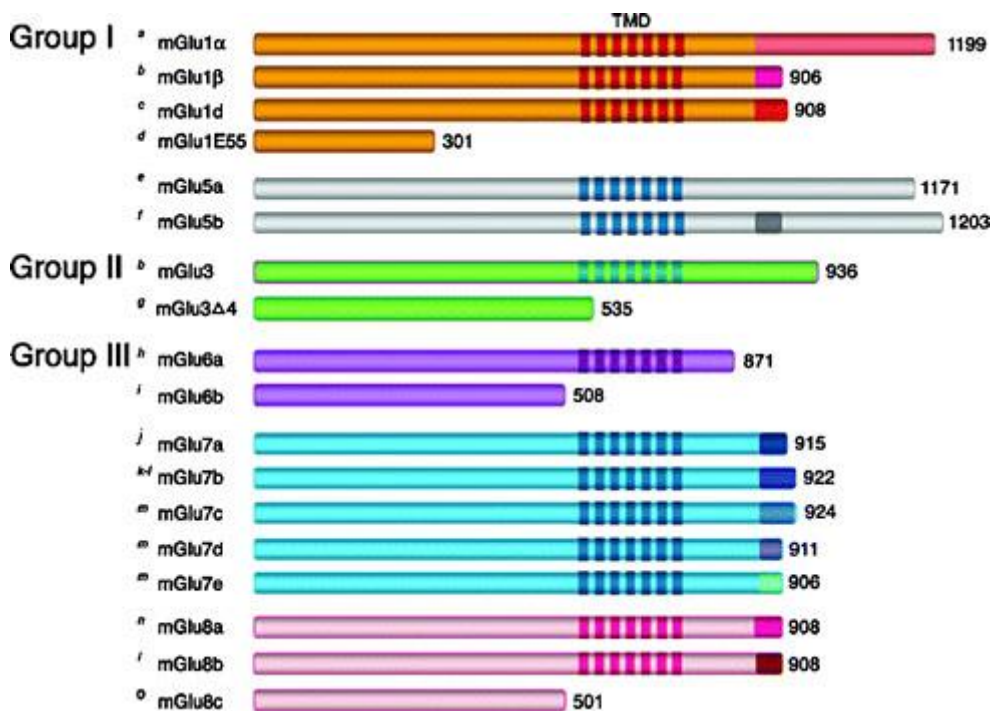


Definition: Photographs, drawings, or paintings with fine shading, etc.

If any magnification is used in the photographs, indicate this by using scale bars within the figures themselves.

Halftones should have a minimum resolution of 300 dpi.

Combination Art



Definition: a combination of halftone and line art, e.g., halftones containing line drawing, extensive lettering, color diagrams, etc.

Combination artwork should have a minimum resolution of 600 dpi.

Color Art

Color art is free of charge for online publication.

If black and white will be shown in the print version, make sure that the main information will still be visible. Many colors are not distinguishable from one another when converted to black and white. A simple way to check this is to make a xerographic copy to see if the necessary distinctions between the different colors are still apparent.

If the figures will be printed in black and white, do not refer to color in the captions.

Color illustrations should be submitted as RGB (8 bits per channel).

Figure Lettering

To add lettering, it is best to use Helvetica or Arial (sans serif fonts).

Keep lettering consistently sized throughout your final-sized artwork, usually about 2–3 mm (8–12 pt).

Variance of type size within an illustration should be minimal, e.g., do not use 8-pt type on an axis and 20-pt type for the axis label.

Avoid effects such as shading, outline letters, etc.

Do not include titles or captions within your illustrations.

Figure Numbering

All figures are to be numbered using Arabic numerals.

Figures should always be cited in text in consecutive numerical order.

Figure parts should be denoted by lowercase letters (a, b, c, etc.).

If an appendix appears in your article and it contains one or more figures, continue the consecutive numbering of the main text. Do not number the appendix figures,

"A1, A2, A3, etc." Figures in online appendices (Electronic Supplementary Material) should, however, be numbered separately.

Figure Captions

Each figure should have a concise caption describing accurately what the figure depicts. Include the captions in the text file of the manuscript, not in the figure file.

Figure captions begin with the term Fig. in bold type, followed by the figure number, also in bold type.

No punctuation is to be included after the number, nor is any punctuation to be placed at the end of the caption.

Identify all elements found in the figure in the figure caption; and use boxes, circles, etc., as coordinate points in graphs.

Identify previously published material by giving the original source in the form of a reference citation at the end of the figure caption.

Figure Placement and Size

When preparing your figures, size figures to fit in the column width.

For most journals the figures should be 39 mm, 84 mm, 129 mm, or 174 mm wide and not higher than 234 mm.

For books and book-sized journals, the figures should be 80 mm or 122 mm wide and not higher than 198 mm.

Permissions

If you include figures that have already been published elsewhere, you must obtain permission from the copyright owner(s) for both the print and online format. Please be aware that some publishers do not grant electronic rights for free and that Springer will not be able to refund any costs that may have occurred to receive these permissions. In such cases, material from other sources should be used.

Accessibility

In order to give people of all abilities and disabilities access to the content of your figures, please make sure that

All figures have descriptive captions (blind users could then use a text-to-speech software or a text-to-Braille hardware)

Patterns are used instead of or in addition to colors for conveying information (colorblind users would then be able to distinguish the visual elements)

Any figure lettering has a contrast ratio of at least 4.5:1

Electronic Supplementary Material

Springer accepts electronic multimedia files (animations, movies, audio, etc.) and other supplementary files to be published online along with an article or a book chapter. This feature can add dimension to the author's article, as certain information cannot be printed or is more convenient in electronic form.

Submission

Supply all supplementary material in standard file formats.

Please include in each file the following information: article title, journal name, author names; affiliation and e-mail address of the corresponding author.

To accommodate user downloads, please keep in mind that larger-sized files may require very long download times and that some users may experience other problems during downloading.

Audio, Video, and Animations

Always use MPEG-1 (.mpg) format.

Text and Presentations

Submit your material in PDF format; .doc or .ppt files are not suitable for long-term viability.

A collection of figures may also be combined in a PDF file.

Spreadsheets

Spreadsheets should be converted to PDF if no interaction with the data is intended.

If the readers should be encouraged to make their own calculations, spreadsheets should be submitted as .xls files (MS Excel).

Specialized Formats

Specialized format such as .pdb (chemical), .wrl (VRML), .nb (Mathematica notebook), and .tex can also be supplied.

Collecting Multiple Files

It is possible to collect multiple files in a .zip or .gz file.

Numbering

If supplying any supplementary material, the text must make specific mention of the material as a citation, similar to that of figures and tables.

Refer to the supplementary files as "Online Resource", e.g., "... as shown in the animation (Online Resource 3)", "... additional data are given in Online Resource 4".

Name the files consecutively, e.g. "ESM_3.mpg", "ESM_4.pdf".

Captions

For each supplementary material, please supply a concise caption describing the content of the file.

Processing of supplementary files

Electronic supplementary material will be published as received from the author without any conversion, editing, or reformatting.

Accessibility

In order to give people of all abilities and disabilities access to the content of your supplementary files, please make sure that

The manuscript contains a descriptive caption for each supplementary material

Video files do not contain anything that flashes more than three times per second (so that users prone to seizures caused by such effects are not put at risk)

Does Springer provide English language support?

Manuscripts that are accepted for publication will be checked by our copyeditors for spelling and formal style. This may not be sufficient if English is not your native language and substantial editing would be required. In that case, you may want to have your manuscript edited by a native speaker prior to submission. A clear and

concise language will help editors and reviewers concentrate on the scientific content of your paper and thus smooth the peer review process.

The following editing service provides language editing for scientific articles in all areas Springer publishes in:

[Edanz English editing for scientists](#)

Use of an editing service is neither a requirement nor a guarantee of acceptance for publication. Please contact the editing service directly to make arrangements for editing and payment.

[Edanz English editing for scientists](#)

For Authors from China

文

章在投稿前进行专业的语言润色将对作者的投稿进程有所帮助。作者可自愿选择使用Springer推荐的编辑服务，使用与否并不作为判断文章是否被录用的依

据。提高文章的语言质量将有助于审稿人理解文章的内容，通过对学术内容的判断来决定文章的取舍，而不会因为语言问题导致直接退稿。作者需自行联系 Springer推荐的编辑服务公司，协商编辑事宜。

[理文编辑](#)

For Authors from Japan

ジャーナルに論文を投稿する前に、ネイティブ・スピーカーによる英文校閲を希望されている方には、Edanz社をご紹介します。サービス内容、料金および申込方法など、日本語による詳しい説明はエダンズグループジャパン株式会社の下記サイトをご覧ください。

[エダンズグループジャパン](#)

For Authors from Korea

영어 논문 투고에 앞서 원어민에게 영문 교정을 받고자 하시는 분들께 Edanz 회사를 소개해 드립니다. 서비스 내용, 가격 및

신청 방법 등에 대한 자세한 사항은 저희 Edanz Editing Global 웹사이트를 참조해 주시면 감사하겠습니다.

[Edanz Editing Global](#)

Ethical Responsibilities of Authors

This journal is committed to upholding the integrity of the scientific record. As a member of the Committee on Publication Ethics (COPE) the journal will follow the COPE guidelines on how to deal with potential acts of misconduct.

Authors should refrain from misrepresenting research results which could damage the trust in the journal, the professionalism of scientific authorship, and ultimately the entire scientific endeavour. Maintaining integrity of the research and its presentation can be achieved by following the rules of good scientific practice, which include:

The manuscript has not been submitted to more than one journal for simultaneous consideration.

The manuscript has not been published previously (partly or in full), unless the new work concerns an expansion of previous work (please provide transparency on the re-use of material to avoid the hint of text-recycling ("self-plagiarism")).

A single study is not split up into several parts to increase the quantity of submissions and submitted to various journals or to one journal over time (e.g. "salami-publishing").

No data have been fabricated or manipulated (including images) to support your conclusions

No data, text, or theories by others are presented as if they were the author's own ("plagiarism"). Proper acknowledgements to other works must be given (this includes material that is closely copied (near verbatim), summarized and/or paraphrased), quotation marks are used for verbatim copying of material, and permissions are secured for material that is copyrighted.

Important note: the journal may use software to screen for plagiarism.

Consent to submit has been received explicitly from all co-authors, as well as from the responsible authorities - tacitly or explicitly - at the institute/organization where the work has been carried out, **before** the work is submitted.

Authors whose names appear on the submission have contributed sufficiently to the scientific work and therefore share collective responsibility and accountability for the results.

In addition:

Changes of authorship or in the order of authors are not accepted **after** acceptance of a manuscript.

Requesting to add or delete authors at revision stage, proof stage, or after publication is a serious matter and may be considered when justifiably warranted. Justification for changes in authorship must be compelling and

may be considered only after receipt of written approval from all authors and a convincing, detailed explanation about the role/deletion of the new/deleted author. In case of changes at revision stage, a letter must accompany the revised manuscript. In case of changes after acceptance or publication, the request and documentation must be sent via the Publisher to the Editor-in-Chief. In all cases, further documentation may be required to support your request. The decision on accepting the change rests with the Editor-in-Chief of the journal and may be turned down. Therefore authors are strongly advised to ensure the correct author group, corresponding author, and order of authors at submission.

Upon request authors should be prepared to send relevant documentation or data in order to verify the validity of the results. This could be in the form of raw data, samples, records, etc.

If there is a suspicion of misconduct, the journal will carry out an investigation following the COPE guidelines. If, after investigation, the allegation seems to raise valid concerns, the accused author will be contacted and given an opportunity to address the issue. If misconduct has been established beyond reasonable doubt, this may result in the Editor-in-Chief's implementation of the following measures, including, but not limited to:

If the article is still under consideration, it may be rejected and returned to the author.

If the article has already been published online, depending on the nature and severity of the infraction, either an erratum will be placed with the article or in severe cases complete retraction of the article will occur. The reason must be given in the published erratum or retraction note.

The author's institution may be informed.

Compliance with Ethical Standards

To ensure objectivity and transparency in research and to ensure that accepted principles of ethical and professional conduct have been followed, authors should include information regarding sources of funding, potential conflicts of interest (financial or non-financial), informed consent if the research involved human participants, and a statement on welfare of animals if the research involved animals. Authors should include the following statements (if applicable) in a separate section entitled "Compliance with Ethical Standards" before the References when submitting a paper:

Disclosure of potential conflicts of interest

Research involving Human Participants and/or Animals

Informed consent

Please note that standards could vary slightly per journal dependent on their peer review policies (i.e. double blind peer review) as well as per journal subject discipline. Before submitting your article check the Instructions for Authors carefully.

The corresponding author should be prepared to collect documentation of compliance with ethical standards and send if requested during peer review or after publication.

The Editors reserve the right to reject manuscripts that do not comply with the above-mentioned guidelines. The author will be held responsible for false statements or failure to fulfill the above-mentioned guidelines.

Disclosure of potential conflicts of interest

Authors must disclose all relationships or interests that could have direct or potential influence or impart bias on the work. Although an author may not feel there is any conflict, disclosure of relationships and interests provides a more complete and transparent process, leading to an accurate and objective assessment of the work. Awareness of a real or perceived conflicts of interest is a perspective to which the readers are entitled. This is not meant to imply that a financial relationship with an organization that sponsored the research or compensation received for consultancy work is inappropriate. Examples of potential conflicts of interests **that are directly or indirectly related to the research** may include but are not limited to the following:

Research grants from funding agencies (please give the research funder and the grant number)

Honoraria for speaking at symposia

Financial support for attending symposia

Financial support for educational programs

Employment or consultation

Support from a project sponsor

Position on advisory board or board of directors or other type of management relationships

Multiple affiliations

Financial relationships, for example equity ownership or investment interest

Intellectual property rights (e.g. patents, copyrights and royalties from such rights)

Holdings of spouse and/or children that may have financial interest in the work

In addition, interests that go beyond financial interests and compensation (non-financial interests) that may be important to readers should be disclosed. These may include but are not limited to personal relationships or competing interests directly or indirectly tied to this research, or professional interests or personal beliefs that may influence your research.

The corresponding author collects the conflict of interest disclosure forms from all authors. In author collaborations where formal agreements for representation allow it, it is sufficient for the corresponding author to sign the disclosure form on behalf of all authors. Examples of forms can be found

[here](#).

The corresponding author will include a summary statement in the text of the manuscript in a separate section before the reference list, that reflects what is recorded in the potential conflict of interest disclosure form(s).

See below examples of disclosures:

Funding: This study was funded by X (grant number X).

Conflict of Interest: Author A has received research grants from Company A. Author B has received a speaker honorarium from Company X and owns stock in Company Y. Author C is a member of committee Z.

If no conflict exists, the authors should state:

Conflict of Interest: The authors declare that they have no conflict of interest.

Research involving human participants and/or animals

1) Statement of human rights

When reporting studies that involve human participants, authors should include a statement that the studies have been approved by the appropriate institutional and/or national research ethics committee and have been performed in accordance with the ethical standards as laid down in the 1964 Declaration of Helsinki and its later amendments or comparable ethical standards.

If doubt exists whether the research was conducted in accordance with the 1964 Helsinki Declaration or comparable standards, the authors must explain the reasons for their approach, and demonstrate that the independent ethics committee or institutional review board explicitly approved the doubtful aspects of the study.

The following statements should be included in the text before the References section:

Ethical approval: "All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards."

For retrospective studies, please add the following sentence:

"For this type of study formal consent is not required."

2) Statement on the welfare of animals

The welfare of animals used for research must be respected. When reporting experiments on animals, authors should indicate whether the international, national, and/or institutional guidelines for the care and use of animals have been followed, and that the studies have been approved by a research ethics committee at the institution or practice at which the studies were conducted (where such a committee exists).

For studies with animals, the following statement should be included in the text before the References section:

Ethical approval: "All applicable international, national, and/or institutional guidelines for the care and use of animals were followed."

If applicable (where such a committee exists): "All procedures performed in studies involving animals were in accordance with the ethical standards of the institution or practice at which the studies were conducted."

If articles do not contain studies with human participants or animals by any of the authors, please select one of the following statements:

"This article does not contain any studies with human participants performed by any of the authors."

"This article does not contain any studies with animals performed by any of the authors."

"This article does not contain any studies with human participants or animals performed by any of the authors."

Informed consent

All individuals have individual rights that are not to be infringed. Individual participants in studies have, for example, the right to decide what happens to the (identifiable) personal data gathered, to what they have said during a study or an interview, as well as to any photograph that was taken. Hence it is important that all participants gave their informed consent in writing prior to inclusion in the study. Identifying details (names, dates of birth, identity numbers and other information) of the participants that were studied should not be published in written descriptions, photographs, and genetic profiles unless the information is essential for scientific purposes and the participant (or parent or guardian if the participant is incapable) gave written informed consent for publication. Complete anonymity is difficult to achieve in some cases, and informed consent should be obtained if there is any doubt. For example, masking the eye region in photographs of participants is inadequate protection of anonymity. If identifying characteristics are altered to protect anonymity, such as in genetic profiles, authors should provide assurance that alterations do not distort scientific meaning.

The following statement should be included:

Informed consent: "Informed consent was obtained from all individual participants included in the study."

If identifying information about participants is available in the article, the following statement should be included:

"Additional informed consent was obtained from all individual participants for whom identifying information is included in this article."

After Acceptance

Upon acceptance of your article you will receive a link to the special Author Query Application at Springer's web page where you can sign the Copyright Transfer Statement online and indicate whether you wish to order OpenChoice and offprints.

Once the Author Query Application has been completed, your article will be processed and you will receive the proofs.

Open Choice

In addition to the normal publication process (whereby an article is submitted to the journal and access to that article is granted to customers who have purchased a subscription), Springer now provides an alternative publishing option: Springer Open Choice. A Springer Open Choice article receives all the benefits of a regular subscription-based article, but in addition is made available publicly through Springer's online platform SpringerLink.

[Springer Open Choice](#)

Copyright transfer

Authors will be asked to transfer copyright of the article to the Publisher (or grant the Publisher exclusive publication and dissemination rights). This will ensure the widest possible protection and dissemination of information under copyright laws.

Open Choice articles do not require transfer of copyright as the copyright remains with the author. In opting for open access, the author(s) agree to publish the article under the Creative Commons Attribution License..

Offprints

Offprints can be ordered by the corresponding author.

Color illustrations

Publication of color illustrations is free of charge.

Proof reading

The purpose of the proof is to check for typesetting or conversion errors and the completeness and accuracy of the text, tables and figures. Substantial changes in content, e.g., new results, corrected values, title and authorship, are not allowed without the approval of the Editor.

After online publication, further changes can only be made in the form of an Erratum, which will be hyperlinked to the article.