



## Perfil epidemiológico e clínico das pacientes com carcinoma in situ tipo comedo de mama

Jander Rafael Nogueira da Silva<sup>1</sup>, Hilka Flávia Barra do Espírito Santo  
Alves Pereira<sup>2</sup>, Talita de Melo Lira<sup>3</sup>

**Resumo:** O câncer de mama é apontado como uma das principais causas de morte entre as mulheres. As altas taxas de morbimortalidade e registros de ocorrência dessa patologia em todo o mundo evidenciam a importância do desenvolvimento e investigação de meios para a detecção e diagnóstico precoce. Esta pesquisa visou conhecer o perfil sócio-epidemiológico e clínico das pacientes diagnosticadas com carcinoma in situ tipo comedo de mama, diagnosticadas e tratadas na Fundação Centro de Controle de Oncologia do Amazonas-FCECON, no período de 2003-2013. A pesquisa consistiu em um estudo descritivo longitudinal retrospectivo a partir da análise de 15 prontuários. Durante a coleta, foram catalogados os dados referentes à idade, procedência, método de diagnóstico, tipo histológico, painel imuno-histoquímico, estadiamento patológico, tratamento e tempo de follow up. A pesquisa evidenciou que o maior número de casos dos CDIS tipo comedo acometeram pacientes na faixa etária de 40 à 49 anos, dentro da faixa etária que se inicia o rastreamento mamográfico, reforçando ainda mais a recomendação atual da sociedade brasileira de mastologia (SBM). Sendo assim demonstrou-se a importância do rastreamento mamográfico para detecção dessas alterações a partir dos 40 anos. O CDIS ainda é um grande desafio médico na detecção precoce, e o vasto conhecimento que ainda deve se estabelecer nos estudos dessas lesões precursoras, acrescentarão informações que irão

<sup>1</sup> Médico ginecologista e obstetra, residente do 2º ano de mastologia na Fundação Centro de Controle de Oncologia do Amazonas-FCECON;

<sup>2</sup> Médica da Fundação Centro de Controle de Oncologia do Amazonas-FCECON, especialista em ginecologia/obstetrícia/mastologia;

<sup>3</sup> Assistente Social, Doutora em Sociedade e Cultura na Amazônia – UFAM. Endereço para correspondência: janderuea@bol.com.br.



contribuir para melhor conduzir esses casos. Nessa perspectiva, os centros de referências do Estado (Fcecon), ocupa um papel de extrema importância nesse cenário.

**Palavras-chave:** Câncer de Mama; Carcinoma in situ, Comedo, Mastologia, Rastreamento mamografico.

**Abstract:** Breast cancer is one of the leading causes of death among women. The high morbimortality rates and the occurrence records of this pathology throughout the world show the importance of the development and investigation of the means for early detection and diagnosis. This research aimed to know the socio-epidemiological and clinical profile of patients diagnosed with comedo breast carcinoma in situ, diagnosed and treated at the Foundation Center for Oncology Control of Amazonas-FCECON, in the period 2003-2013. The study consisted of a retrospective longitudinal descriptive study from the analysis of 15 medical records. During the collection, the data regarding age, origin, diagnostic method, histological type, immunohistochemical panel, pathological staging, treatment and follow up time were cataloged. The research evidenced that the largest number of cases of comorbid CDIS have affected patients aged 40 to 49 years, within the age bracket that begins the mammographic screening, further reinforcing the current recommendation of the Brazilian society of mastology (SBM). Thus, the importance of mammographic screening for the detection of these changes from the age of 40 was demonstrated. CDIS is still a major medical challenge in early detection, and the vast knowledge that must still be established in the studies of these precursor lesions will add information that will contribute to the better conduct of these cases. From this perspective, the state reference centers (Fcecon) plays a very important role in this scenario.

**Keywords:** Breast Cancer; Carcinoma in situ, Comedo, Mastology, Mammography.



## Introdução

O câncer de mama é muito comum entre as mulheres no mundo e é considerado uma das principais causas de morte entre a população feminina, tornando-se a segunda causa de morte por câncer no mundo. Em locais com poucos recursos, a maioria das mulheres são diagnosticadas em estágios avançados, e nessas situações a chance de sobrevivência varia de 10 a 40%.<sup>1</sup>

O câncer de mama se subdivide em três grandes grupos que norteiam prognóstico e conduta: câncer de mama inicial, localmente avançado e metastático, sendo o último considerado agressivo e incontrolável, podendo se espalhar para outras regiões do corpo, determinando a formação de metástases à distância.<sup>2</sup>

A neoplasia mamária maligna se desenvolve como decorrência de modificações genéticas em algum conjunto de células da mama, que passam a se dividir descontroladamente. Acontece o crescimento atípico destas células, no ductos e lóbulos mamários.<sup>3</sup>

Embora os fatores de risco do câncer de mama estejam bem estabelecidos, as pesquisas atuais revelam que as interações do ambiente se relacionem com as mutações nos genes BRCA1 e BRCA2 que são os principais responsáveis hereditários do câncer de mama.<sup>4</sup>

A carcinogênese deriva de um processo de múltiplas etapas que antecedem o evento neoplásico que seria caracterizado pelos seguintes estágios: iniciação – através da inativação de genes protetores ou com ativação de protooncogenes; promoção – a partir da expansão dos clones mutantes; progressão - onde atinge seu clímax com células mutantes imortais.<sup>5</sup>

O DCIS faz parte de lesões precursoras do câncer de mama, caracterizado por proliferação de células neoplásicas dentro dos ductos mamários, sem rompimento da membrana basal. Em muitos casos, esta lesão é diagnosticada incidentalmente durante a mamografia de rotina. DCIS pode ser diagnosticado como uma lesão



DCIS pura, que tipicamente tem um excelente prognóstico, ou pode ser detectada em associação com câncer invasivo de mama.<sup>6;7</sup>

A análise epidemiológica do câncer de mama permite fazer uma reflexão e discussão de estratégias e intervenções para o manejo da doença, bem como a prevenção em saúde pública.

A taxa bruta de mortalidade por câncer de mama no Brasil, em 2014, foi de 14,7/100.000. Entretanto, destaca-se a variação geográfica da taxa de mortalidade, a qual variou de 6,9/1000.000, na região norte, a 17,7/100.000 e 18,3/100.000, nas regiões sul e sudeste respectivamente.

No que concerne aos fatores de risco para desenvolver o câncer de mama, destacam-se: idade, os fatores relacionados à vida reprodutiva da mulher, história familiar de câncer de mama, consumo de álcool, excesso de peso, sedentarismo, exposição à radiação ionizante, história reprodutiva, alta densidade do tecido mamário e mecanismos de transformação genética (BRCA 1 E BRCA 2). A amamentação, atividade física e alimentação saudável com a manutenção do peso corporal estão associadas a um menor risco de desenvolver esse tipo de câncer, alguns alimentos estariam relacionados a um efeito protetor como: alho, selênio e ingestão de vitamina D o que poderia evitar o surgimento de novos casos da doença em até 30%.<sup>8</sup>

As políticas públicas relacionadas ao câncer de mama, desenvolvidas no Brasil desde meados dos anos 1980, configuram-se como uma das diretrizes da atenção integral à saúde da mulher, e foram impulsionadas, particularmente, em 1998, pelo Programa Viva Mulher. Em 2005, foi lançada pelo Ministério da Saúde a Política Nacional de Atenção Oncológica. O controle do câncer de mama foi, posteriormente, incorporado ao Plano de Ações Estratégicas para o Enfrentamento das Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNT) no Brasil - 2011 a 2022.<sup>9;10</sup>

A mamografia para rastreamento é recomenda pela sociedade brasileira de mastologia para as pacientes com idade a partir de 40



anos, anualmente, enquanto a mulher estiver com boa qualidade de vida e expectativa de vida de pelo menos 7 anos. A ACOG recomenda também a paritr de 40 anos, bianual, até 74 anos.

Apesar de não ser capaz de reduzir a incidência desse câncer, o rastreamento é uma estratégia reconhecida internacionalmente para controlar essa neoplasia. Quando realizado de forma eficaz, o rastreamento favorece ao diagnóstico precoce da doença, permitindo o uso de terapêutica menos agressiva e maior possibilidade de cura.<sup>11</sup>

As principais modalidades terapêuticas para essa doença são a intervenção cirúrgica, radioterapia, hormonioterapia e quimioterapia, isoladas ou em conjunto, que são eleitas a partir do estadiamento patológico do tumor e do status do paciente.<sup>12;8</sup>

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que para o ano de 2030, podem-se esperar 27 milhões de casos incidentes de câncer, com 17 milhões de mortes causadas pelo câncer, anualmente. O maior efeito desse aumento vai incidir principalmente em países em desenvolvimento. O Instituto Nacional do Câncer - INCA (2018) alerta, ainda, que nas últimas décadas, o câncer ganhou uma maior dimensão, significado e tornou-se um evidente problema de saúde pública mundial.

No Brasil, as estimativas do INCA para biênio 2018-2019 apontam para a ocorrência de 600 mil novos casos de câncer, para cada ano. Conforme o aludido instituto, são esperados para as mulheres 191,78/100 mil novos casos, destes o câncer mais frequentes entre as mulheres serão os de mama, com cerca de 59.700 mil novos casos para cada ano. Na Região Norte, são estimados 1.730 novos casos de câncer de mama, por ano. O INCA projeto para o Amazonas 420 (20,60%) novos casos de câncer de mama.

O aumento dos casos de câncer de mama é uma tendência na maioria das Regiões do mundo. Entretanto, nos países altamente desenvolvidos, a incidência atingiu uma estabilidade seguida de queda na última década. Já nos países de baixa e média rendas, o



diagnóstico do câncer de mama ocorre em estágios mais avançados da doença, aumentando a morbidade relacionada ao tratamento, comprometendo a qualidade de vida e reduzindo a sobrevida dos pacientes.<sup>2</sup>

Silva *et al.*<sup>11</sup> acrescenta que no quadro ascendente de casos novos nos países em desenvolvimento, permanece principalmente devido ao baixo índice de mulheres que se submetem ao exame preventivo, em muitas localidades, pela falta de estrutura para a sua realização, e por valores culturais, desconhecimento sobre o exame, vergonha, e proibição dos maridos, que não permitem a realização dos exames.

O estudo aqui proposto originou-se do interesse pela área de oncologia que emergiu desde a academia, e cresceu o interesse após a residência em ginecologia. Tem-se um compromisso social e científico em contribuir com pesquisas área de oncologia no Estado do Amazonas, sobretudo, sobre o câncer de mama. Ao aproximar-se melhor sobre a temática, chamou atenção a experiência das mulheres diante do seu diagnóstico e tratamento, bem como o alto índice de morbidade. O câncer de mama promove efeitos não apenas fisiológicos, mas também psicológicos nas portadoras, uma vez que o arsenal terapêutico é composto por tratamento conservador e cirúrgico. Neste último, mulheres são mutiladas por mastectomias, processo este que interfere na feminilidade da mulher, na sexualidade e, sobretudo na autoimagem e autoestima, por isso, a necessidade do diagnóstico precoce.

Nesse sentido, explicita-se a relevância acadêmico-científica dessa pesquisa, expressa através da: 1) produção de novos conhecimentos sobre câncer de mama no Estado do Amazonas; 2) possibilidade de obter novos indicadores qualificados sobre o perfil sócio-epidemiológico e clínico das pacientes diagnosticadas com carcinoma in situ tipo comedo de mama; 3) oportunidade de produção de subsídios para formulação de Políticas Públicas que considerem a prevenção do câncer de mama; 4) contribuição para os





debates em diferentes fóruns em âmbito regional, nacional e internacional sobre a referida temática.

A partir de um levantamento bibliográfico prévio, observou-se poucos estudos voltados para o carcinoma in situ na região Norte do Brasil. Nesse sentido, a presente pesquisa, em que pese seus limites, poderá contribuir com informações qualificadas sobre carcinoma in situ de mama no Estado do Amazonas.

## Método

A presente proposta de estudo, consistiu em uma pesquisa descritiva longitudinal retrospectiva a partir da análise de prontuários das pacientes diagnosticadas com carcinoma in situ tipo comedo de mama, na Fundação Centro de Oncologia do Amazonas-FCECON, no período de 2003 a 2013.

O tamanho da amostra foi estimado com base no número de pacientes com câncer de mama com carcinoma in situ, atendidos mensalmente no hospital FCECON, junto ao Serviço de Atendimento Médico e de Emergência (SAME). Obteve-se a estimativa de 02 pacientes, aproximadamente em um ano, totalizando 20 pacientes no período estipulado na pesquisa. Na pesquisa, foram identificadas 19 pacientes com carcinoma in situ da mama tipo comedo, a pesquisa foi censitária, com 100% dos prontuários.

Os critério de inclusão na pesquisa foram: 1) pacientes do sexo feminino acima de 40 anos de idade; 2) portadoras de carcinoma in situ da mama, tipo comedo; 3) Todos os prontuários (n=19) de pacientes preenchidos de forma adequada, catalogados no SAME, entre 2003 e 2013. Todavia, haviam 04 prontuários sem informações do painel imuno-histoquímico e esses prontuários não entraram na pesquisa. Nesse sentido, a pesquisa foi realizada com informações de 15 prontuários.

Durante a coleta, foram catalogados os dados referentes à idade, procedência, método de diagnóstico, tipo histológico, painel



imuno-histoquímico, estadiamento patológico, tratamento e tempo de follow up. Estes dados foram coletados através de uma ficha de coleta.

Através do software Microsoft Office Excell 2016® foram formuladas tabelas e gráficos contendo estes resultados, com cálculos estatísticos sendo realizados pelo softwar Minitab 17.0®.

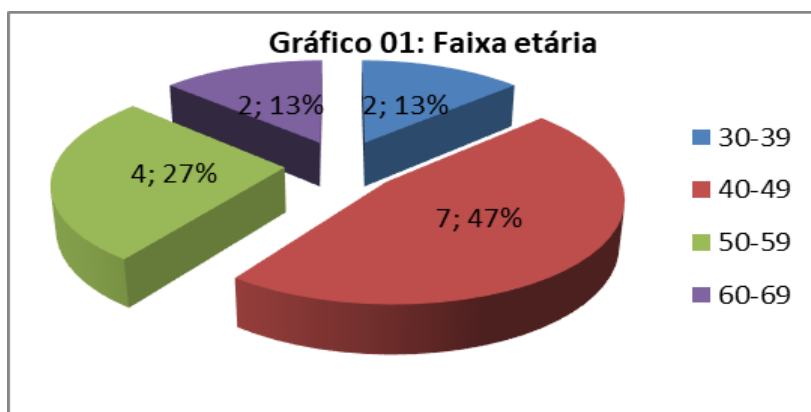
O projeto foi submetido à análise do Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Centro de Oncologia do Amazonas (CEP/FCECON) através da Plataforma Brasil.

## Resultados

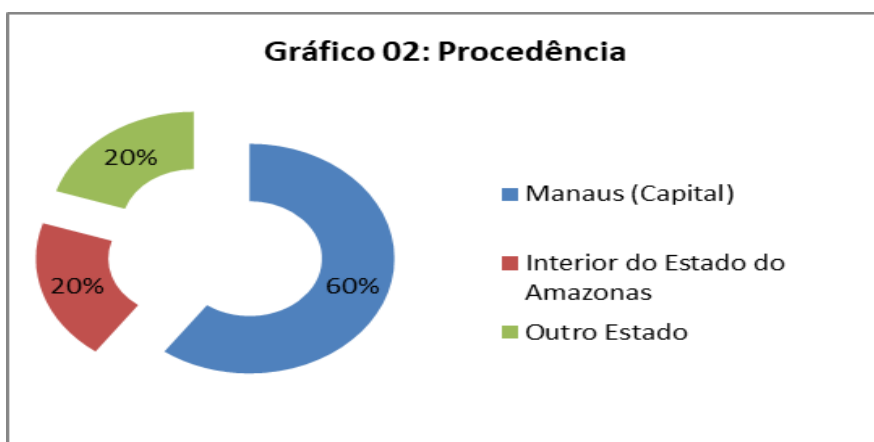
Na Fundação Centro de Controle de Oncologia do Amazonas-FCECON, foram diagnosticadas e tratadas 19 pacientes com carcinoma in situ tipo comedo de mama, no período de 2003-2013. Todavia, a pesquisa foi realizada apenas em 15 prontuários, tendo em vista que 04 deles estavam com informações incompletas.

Neste estudo o perfil das pacientes é entendido a partir de um conjunto de informações relativas: faixa etária e naturalidade. Em relação a faixa etária, esta variou entre 30 a 63 anos. Do total das pacientes (n=15), a faixa etária predominante é de 40-49 anos com 47% (n=07), seguida da faixa etária de 50-59 anos com 27% (n=04). Deve-se considerar também que 13% (n=02) das pacientes estão na faixa etária de 30=39, contrariando a literatura que afirma que o carcinoma in situ tipo comedo de mama aparecem a partir dos 40 anos. (Cf. Gráfico 01)





No que diz respeito à naturalidade das pacientes, o Gráfico 02 aponta a prevalência de pacientes advindas da cidade de Manaus equivalente a 60% (n=09), enquanto 20% (n=03) são do interior do Estado do Amazonas e 20% (n=03) procedem de outros estados da região norte (Pará, Maranhão e Acre).



Em relação as características clínicas, foram consideradas as seguintes variáveis: localização, painel imuno-histoquímico, estadiamento patológico.

Tabela 01: Característica clínicas

Variáveis	N	%
Localização do tumor		
Mama esquerda	6	40%
Mama esquerda (QSL)	4	26%
Mama esquerda (QIL)	1	7%
Mama esquerda (RETRO AREOLAR)	1	7%
Mama direita	9	60%
Mama direita (QSL)	3	20%
Mama direita (UQL)	2	13%
Mama direita (QSM)	2	13%
Mama direita (DIFUSA)	1	7%
Mama direita	1	7%
Imunohistoquímica		
Luminal A	6	37%
Luminal B	4	25%
Luminal híbrido	3	19%
Her 2	1	6%
Triplo negativo	2	13%
Estadiamento patológico		
pTis	9	60%
pT1	6	40%
pNx	8	53%
pN0	6	40%
pN1	1	7%
Estágio 0	9	60%
Estágio IA	5	33%
Estágio IIB	1	7%

Quanto à localização do tumor, houve um predomínio de lateralidade direita entre as glândulas mamárias, sendo que o local de preferência da neoplasia foi predominantemente a região QSL (46%). (Cf. Tabela 01).

No que diz respeito ao perfil imuno-histoquímico, o Luminal A foi o mais expressivo com 37% (n=06), Luminal B com 25% (N=4) e do Luminal híbrido com 19% (n=3), seguido do triplo negativo com 13% (N=02) e Her 2 com 6% (N=1).

O estadiamento patológico clínico pTis correspondeu a 60% dos casos, enquanto aqueles diagnosticados clinicamente como estágio pT1 foram menos frequentes com apenas 40%.

Em relação às características dos tratamentos, considerou-se as variáveis tipo de cirurgia, formas de tratamento (radioterapia e hormonioterapia)

Tabela 02: Característica dos tratamentos

Variáveis	N	%
Tipo de cirurgia		
Mastectomia radical modificada a esquerda	2	13%
Mastectomia simples a direita	2	13%
Setorectomia por roll em mama direita	2	13%
Setorectomia da mama direita	2	13%
Setorectomia da mama direita + Lindadenectomia a direita	2	13%
Setorectomia da mama esquerda	1	7%
Setorectomia por roll em mama esquerda	1	7%
Setorectomia por roll em mama esquerda + BLS	2	14%
Setorectomia da mama esquerda + BLS	1	7%
Formas de tratamento		
Radioterapia		
Sim	12	80%
Não	3	20%
Homonioterapia		
Sim	4	27%
Não	11	73%

Em relação ao tipo de cirurgia realizado, evidenciou-se que 26% (n=4) foram submetidos à mastectomia, enquanto 74% (n=11) a Setorectomia. Os pacientes foram submetidos a tratamento adjuvante por radioterapia (80%) e hormonioterapia (27%).

Na pesquisa, também, verificou-se o tempo de follow up, conforme a Tabela 03.

Tabela 03: Tempo de Follow up

Meses	N	%
Até 12 meses	1	7
13 a 24 meses	3	20



25 a 36 meses	2	13
37 a 48 meses	1	7
49 a 60 meses	1	7
61 a 72 meses	2	13
73 a 84 meses	0	0
85 a 96 meses	1	6
97 a 108 meses	4	27

Em relação ao tempo de follow up, destaca-se o período de 97 a 108 meses com 27% (N=4) dos pacientes, seguidos do período de 26 a 36 meses 13% (N=2) e 61-72 meses 13% (N=2).

## Discussão

O estudo retrospectivo avaliou 15 pacientes com CDis , tipo comedo, no periodo de 2003 a 2013, onde constatou-se maior detecção mamográficas na faixa etária à partir dos 40 anos.

A análise do perfil prognóstico dessas pacientes através da imuno-histoquímica, revelou que o subtipos moleculares mais comuns do cdis de alto grau foram os luminais (luminal A, luminal B, luminal híbrido com 81, triplo negative com 13% (N=2) e HER 2 com 6% (N=1 ).

A literatura revela os seguintes dados em relação a imuno-histoquímica, do cdis, tipo comedo, que 30 a 90% dos receptores de estrogenios são positivos (RE+), os dados relativos ao receptor de progesterona é variável, o HER 2 está presente em 70% dos casos e a média do ki67 é 30-40%. No presente trabalho foi revelado que 80% dos RE são positivos, receptores de progesterona positive em 80% dos casos estudados, Her 2 presente em 26,6%.a media do Ki67 é 20%.<sup>14;15</sup>

Os resultados no estadiamento patológico mostrou que 60% dessas lesões se apresentam como pTis (in situ) e 40% pT1, a avaliação axillar mostrou que 53,3% pNx (linfonodos axilares não foram avaliados), 40% foram pN0 (ausência de mestátase linfonodal) e 7% pN1( apresentaram acometimento axillar). Resultando em 60 %



(n= 9 casos) das pacientes no estágio 0, 33% (N=5) no estágio IA e 7% (n=1) no estágio IIA.

O follow up das pacientes foi demonstrado que 27% (n=4) das pacientes foram acompanhadas por 97 a 108 meses, sendo que a maior parte das pacientes 54% (N=8) acompanharam por um período igual ou menor que 60 meses.

## Conclusões

A presente pesquisa evidenciou que o maior número de casos dos CDIS tipo comedo acometeram pacientes na faixa etária de 40 à 49 anos, dentro da faixa etária que se inicia o rastreo mamográfico, mostrando uma baixa incidência em pacientes mais jovens e diminuição gradativa na detecção de casos em pacientes à partir de 50 anos, reforçando ainda mais a recomendação atual da sociedade brasileira de mastologia (SBM).

Sendo assim demonstrou-se a importância do rastreo mamográfico para detecção dessas alterações à partir dos 40 anos.

A maior parte das pacientes são provenientes da capital do Amazonas, seguidos de municípios do interior e de outros estados.

Dessa maneira pode-se salientar também que o exame mamográfico e políticas públicas de orientação do auto exame e acesso assistência médica para avaliação inicial dos exames deve ter maior abrangência no interior do estado para uma rastreo populacional mais efetivo.

O CDIS ainda é um grande desafio médico na detecção precoce, e o vasto conhecimento que ainda deve se estabelecer nos estudos dessas lesões precursoras, acrescentarão informações que irão contribuir para melhor conduzir esses casos. Nessa perspectiva, os centros de referências do Estado (Fcecon), ocupa um papel de extrema importância nesse cenário.



## Referências

1. World Health Organization. Globocan 2012: estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. Lion: IARC, 2017. Disponível em: <[http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_cancer.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx)>. Acesso em: 09 de julho de 2018.
2. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil/ Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. – Rio de Janeiro: INCA, 2018.
3. Gozzo, TO; Lopes, RR; Prado, M. Informações para a elaboração de um manual educativo destinado às mulheres com câncer de mama. Esc Anna Nery, p.306-11, 2012.
4. Ottini, L.; D'amico, C; Noviello, C.; Lauro, S.; Lalle, M.; Fornarini, G. BRCA1 and BRCA2 mutations in central and southern Italian patients. Breast Cancer Res, 2000. P. 307-10
5. Vieira, S.C; Lustosa, A.M.L; Barbosa, C.N.B. Oncologia básica. 1ªEd. Teresina: Fundação Quixote, 2012. p.324p.
6. Allred, D.C; Mohsin, S.K.; Fuqua, S. W. Histological and biological evolution of human premalignant breast disease. Endocr Relat Cancer, 2001.
7. Morrow, M.; Katz, S.J. Addressing Overtreatment in DCIS: What Should Physicians Do Now? J Natl Cancer Inst [Internet]. Oxford University Press; 2015 [cited 2016 Sep 2]; 107: djv290. doi: 10.1093/jnci/djv290.
8. Thuler, LCS. Epidemiologia do câncer de mama. Tratado de Mastologia da SBM. Revinter, 487-91, 2010.





9. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise de Situação de Saúde. Plano de ações estratégicas para o enfrentamento das doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) no Brasil, 2011-2022. Brasília: Ministério da Saúde; 2011.
10. Marques, C. A. V.; Gutiérrez, M. G. R.; Figueiredo, E. M. Políticas de saúde pública para o controle do câncer de mama no Brasil. *Rev. enferm. UERJ* [Internet]. 2015. v. 23. n. 2. p. 272-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.12957/reuerj.2015.13632>.
11. Silva, S.E.D, Vasconcelos, EV; Santana , M.E; Carvalho, F.L; Mar, D.F; Lima, V.L.A. Representações sociais de mulheres amazônidas sobre o exame de câncer de mama: implicações para a saúde da mulher.2008;12(4):685-92. *Esc Anna Nery Rev Enfermagem*.
12. Silva, S. E. D.; Cunha, J. O.; Neto, A. C. M.; Costa, J. G.; Trindade, F. A.; Fonseca, A. L. G.; Vasconcelos, E. V. As representações sociais do câncer de mama e no colo do útero no conhecimento da enfermagem brasileira. *Revista Eletrônica Gestão & Saúde*, 2013. p. 1130–1145.
13. Silva, A.V.; Zandonade, E.; Amorim, M.H.C. Anxiety and coping in women with breast cancer in chemotherapy<sup>1</sup>. *Latino-Am Enfermagem* [online]. Epub, 2017. [cited 2017 Nov 12]; 25: e2891. Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/1518-8345.1722.2891>.
14. Collins, L.C.; Tamimi, R.M.; Baer, H.J.; Connolly, J.L.; Colditz, G.; Schnitt, S.J. Outcome of patients with ductal carcinoma in situ untreated after diagnostic biopsy: Results from the nurses' health study. *Cancer*. 2005.
15. Erbas, B.; Provenzano, E.; Armes, J.; Gertig, D. The natural history of ductal carcinoma in situ of the breast: a review. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2006. p. 135–44.