

Fatores preditivos de margens cirúrgicas comprometidas no tratamento do carcinoma ductal *in situ* da mama

Predictive factors of positive margins in the treatment of ductal carcinoma in situ

Rafael Amin Menezes Hassan¹, Máira Teixeira Dória¹, Edmund Chada Baracat¹, José Roberto Filassi¹

Descritores

Carcinoma intraductal não infiltrante
Mastectomia segmentar
Fatores de risco
Recidiva
Neoplasias da mama

Keywords

Carcinoma, intraductal, noninfiltrating
Mastectomy, segmental
Risk factors
Recurrence
Breast neoplasms

RESUMO

O objetivo deste estudo foi determinar, através de revisão da literatura, possíveis fatores que possam estar associados com margens cirúrgicas comprometidas em portadoras de carcinoma ductal *in situ* (CDIS). Foi empregado o banco de dados do *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE®), utilizando as expressões: “*Ductal carcinoma in situ*”, “*in situ breast cancer*” e “DCIS”. Os termos adicionais incluídos foram “surgery” e “margin”. O período de referência desses estudos foi de fevereiro de 2000 a fevereiro de 2015. Dos 438 artigos encontrados, 6 foram incluídos nessa revisão, com um total de 1.222 pacientes. A taxa de margens comprometidas nos estudos variou de 29 a 72%. As principais variáveis relacionadas com margem comprometida foram o grau histológico e o tamanho final da lesão na parafina (três estudos), multifocalidade (um estudo) e volume da peça cirúrgica ressecada (um estudo). Margens cirúrgicas representam, indubitavelmente, um dos mais importantes fatores de recorrência local no tratamento do CDIS. São necessários estudos mais amplos e com metodologias adequadas para se estratificar, com segurança, os fatores de risco associados ao comprometimento das margens cirúrgicas.

ABSTRACT

The purpose of this study was to determinate, through a literature review, possible factors related to positive margins in patients treated with surgery for ductal carcinoma in situ (DCIS). The Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE®) database were used to search the articles, with the expressions: “Ductal carcinoma in situ” “in situ breast cancer” and “DCIS”. Additional terms included were “surgery” and “margin”. The reference period of these studies was from February 2000 to February 2015. A total of 438 articles were found, and six of them were included in this review, with a total of 1,222 patients. The rate of positive margins studies varied from 29 to 72%. The main variables related to positive margins were the histological grade and the final size of the lesion in paraffin (three studies), multifocality (one study) and volume of the resected specimen (one study). Surgical margins represent, undoubtedly, one of the most important factors of local recurrence in the treatment of DCIS. Larger studies are needed, with adequate methodology, to safely stratify the risk factors associated with surgical margins involvement.

Trabalho realizado no Setor de Mastologia do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP HC/ICES) – São Paulo (SP), Brasil.

¹Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP HC/ICES) – São Paulo (SP), Brasil. Endereço para correspondência: Máira Teixeira Dória – Avenida Doutor Enéas Carvalho de Aguiar, 255, 10º andar, ICHC – CEP: 05403-000 – São Paulo (SP), Brasil – E-mail: maira_doria@yahoo.com.br

Conflito de interesses: nada a declarar.

Recebido em: 29/06/2015. **Aceito em:** 14/03/2016

Introdução

O carcinoma ductal *in situ* (CDIS) é descrito como lesão precursora do câncer invasivo, em que as células neoplásicas, apesar de não ultrapassarem a membrana basal, possuem a inerente tendência à progressão para a forma invasiva¹. Atualmente, o CDIS corresponde a cerca de 20% do total de novos casos diagnosticados de carcinomas mamários²⁻⁴.

O tratamento do CDIS é basicamente cirúrgico: mastectomia ou cirurgia conservadora. A cirurgia conservadora, geralmente seguida de radioterapia e hormonioterapia, continua sendo o tratamento preferencial^{5,6}. A mortalidade absoluta associada ao CDIS é bastante baixa, ficando em torno de 2% nos 10 anos seguintes ao diagnóstico^{4,7}, e está associada aos casos que evoluíram para, ou recidivaram como, um carcinoma invasor. Portanto, o principal objetivo do tratamento dessas pacientes é a prevenção da recorrência local, tanto por um novo CDIS quanto por um carcinoma invasor⁷. Aproximadamente 40–50% das recidivas após a cirurgia conservadora são por carcinomas invasores³, expondo o paciente aos riscos inerentes do câncer invasor⁸⁻¹¹.

Diversos estudos já foram publicados com o objetivo de tentar elucidar quais são os fatores associados a maior risco de recidiva. Wapnir et al.⁶ realizaram uma análise das pacientes incluídas em estudos do National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) — NSABP B-17 e NSABP B-24 — e identificaram como fatores de risco para recidiva: paciente jovens, detecção clínica do tumor, e margens incertas ou comprometidas. Em meta-análise publicada em 2011, Wang et al.¹² analisaram os resultados de 44 estudos randomizados controlados e 36 estudos observacionais, encontrando os seguintes fatores de risco para recorrência: presença de comedonecrose, multifocalidade, margens positivas, tumores detectados por sintomas, tumores pouco diferenciados e lesões acima de 20 mm. O status das margens cirúrgicas é, portanto, de suma importância, pois parece afetar diretamente o risco de recorrência.

Diante das perspectivas científicas recentes, que valorizam as margens cirúrgicas no controle local da doença, há relevância nos estudos que buscam identificar fatores associados ao comprometimento dessas margens, contribuindo, assim, para diminuir taxas de reoperações por recorrência local. Há poucos dados disponíveis na literatura sobre quais são os grupos considerados de maior risco para margens comprometidas. Essas informações poderiam ajudar na formulação de diretrizes sobre quais pacientes seriam mais adequadas para o tratamento conservador e definir quais pacientes estão mais propensas a falhas cirúrgicas.

O objetivo deste estudo foi determinar, através de revisão da literatura, possíveis fatores que possam estar associados às margens cirúrgicas comprometidas em portadoras de CDIS.

Até o momento, não foi encontrada nenhuma revisão publicada sobre o assunto.

Métodos

Foi empregado o banco de dados do Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE®), utilizando as expressões: “Ductal carcinoma *in situ*”, “*in situ breast cancer*” e “DCIS”. Os termos adicionais incluídos foram “surgery” e “margin”. O período de referência desses estudos foi de fevereiro de 2000 a fevereiro de 2015. Foram encontrados 438 trabalhos, restritos à publicação em inglês. Dentre esses, foram excluídos os seguintes tipos de estudos: envolvendo animais, relatos de caso, e pacientes com carcinoma invasivo ou outras patologias benignas da mama. Foram incluídos na análise aqueles trabalhos que analisaram os desfechos cirúrgicos, reabordagens cirúrgicas e margens comprometidas por CDIS. Seguindo esses critérios de inclusão, foram selecionados cinco artigos¹³⁻¹⁷. Um estudo publicado em 1997 foi adicionado à revisão por ter sido usado como referência em outros trabalhos e ter apresentado resultado significativo⁵. O presente estudo avaliou, portanto, 6 trabalhos, correspondendo, assim, a 1.222 pacientes no total.

Resultados

Todos os estudos são retrospectivos e analisaram, objetivamente, a relação entre CDIS e margem cirúrgica. As variáveis utilizadas encontram-se distribuídas na Tabela 1. Apenas um trabalho não tinha como desfecho primário a análise dos fatores preditores de margens comprometidas. No entanto, na avaliação secundária os autores evidenciaram relação entre multifocalidade e grau histológico com o comprometimento das margens.

O número de pacientes analisadas em cada um desses estudos variou de 100 a 562. O diagnóstico do CDIS foi realizado através de biópsia percutânea por agulha grossa (core biopsy ou mamotomia) ou por biópsia cirúrgica. A definição de margens cirúrgicas comprometidas não foi homogênea, conforme apresentado na Tabela 2. Mokbel et al.¹⁴ e Melstrom et al.¹⁷ definiram margem comprometida como ausência de lesão na tinta; outros dois estudos^{5,13} definiram como menor ou igual a um milímetro, e Dillon et al.¹⁶ como menor ou igual a dois milímetros. A taxa de margens comprometidas nos estudos variou de 29 a 72%.

Todos os estudos apresentaram valor p significativo, porém apenas três calcularam o risco relativo, conforme demonstrado na Tabela 3. As principais variáveis relacionadas com margem comprometida foram o grau histológico e o tamanho final da lesão na parafina (três estudos), multifocalidade (um estudo) e volume da peça cirúrgica ressecada (um estudo).

Tabela 1. Estudos que avaliaram as margens cirúrgicas no carcinoma ductal *in situ*.

Primeiro autor e referência	Ano	Variáveis analisadas	Variáveis que tiveram associação com margens comprometidas*
Cheng ⁵	1997	Tamanho da lesão na parafina	Tamanho da lesão na parafina
Mai ¹³	2000	Multifocalidade Grau histológico	Multifocalidade Grau histológico
Mokbel ¹⁴	2001	Aspecto radiológico Peso da peça cirúrgica Grau histológico Presença de comedonecrose Presença de foco invasivo	Grau histológico
De Roos ¹⁵	2006	Tamanho mamográfico Aspecto radiológico Tamanho da peça cirúrgica Grau histológico	Grau histológico
Dillon ¹⁶	2007	Idade Grau histológico Tamanho da lesão na parafina Presença de comedonecrose Subtipo de CDIS** Achado de microinvasão Tamanho mamográfico Achado radiológico de massa ou calcificações	Tamanho da lesão na parafina
Melstrom ¹⁷	2010	Idade Grau histológico Tamanho da lesão na parafina Volume da lesão na parafina Volume da peça cirúrgica Presença de comedonecrose Subtipo de CDIS** Receptor de estrógeno Receptor de progesterona	Tamanho da lesão na parafina Volume da peça cirúrgica

*Excluídas as variáveis que não tiveram associação quando realizada análise multivariada; **os subtipos identificados foram: cribriforme, micropapilar, papilar e sólido.
CDIS: carcinoma ductal *in situ*.

Tabela 2. Taxas de margens comprometidas por carcinoma ductal *in situ*.

Primeiro autor e referência	Critérios de margens cirúrgicas comprometida*	Taxa de margens comprometidas (%)
Cheng ⁵	Distância ≤ 1 mm	65
Mai ¹³	Distância ≤ 1 mm	29
Mokbel ¹⁴	Ausência de células neoplásicas na tinta	55
De Roos ¹⁵	Critério não definido no estudo	51
Dillon ¹⁶	Distância ≤ 2 mm	72
Melstrom ¹⁷	Ausência de células neoplásicas na tinta	34

*Excluídas as variáveis que não tiveram associação na análise multivariada; **dados não apresentados pelo estudo.

Discussão

Após a introdução da mamografia e a implementação dos programas de rastreamento, houve considerável incremento nos diagnósticos das neoplasias mamárias em estádios iniciais, sobretudo do carcinoma ductal *in situ* (CDIS)¹⁸. Por se tratar de uma neoplasia intraductal com potencial precursor para carcinoma invasivo, o sucesso no controle locoregional é fundamental no seu tratamento. O papel das margens cirúrgicas nesse contexto está bem definido na literatura como um dos principais fatores que interferem no risco de recidiva ipsilateral. Estudos como o NSABP B-17 e o European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) demonstraram, em análises multivariadas, aumento das recidivas quando as margens não eram adequadas^{8,19}. Diversos outros estudos também obtiveram resultados semelhantes^{6,12,20,21}.

A extensão das margens é outro item de extenso debate que, ainda hoje, não apresenta unanimidade. No entanto, alguns estudos concluíram que quanto maior a margem menor a taxa de recorrência²². Uma ampla pesquisa mostrou que 34% dos mastologistas aceitavam 1 mm ou menos como margem livre de CDIS, 52% a partir de 2 mm e 4% com 10 mm ou mais²³. Os trabalhos selecionados nessa revisão sistemática não foram homogêneos na definição das margens cirúrgicas. As taxas de margens comprometidas também apresentaram considerável variação: de 29 a 72%. Esses valores estão em concordância com as taxas de reoperações descritas na literatura, que variam entre 10,6 e 60,5%^{18,22}.

As margens comprometidas representam maiores custos, afetam o aspecto emocional e aumentam o risco cirúrgico-anestésico inerentes a um segundo procedimento. Portanto, o reconhecimento dos fatores preditivos de margens cirúrgicas comprometidas permite a elaboração de estratégias que possam diminuir o risco de uma reabordagem cirúrgica.

Após análise multivariada, o grau histológico foi associado a maior risco de margens positivas em três dos seis estudos. Um deles mostrou associação do baixo grau histológico como único fator preditor de margem comprometida¹⁴. Nesse estudo, a maior parte dos CDIS de alto grau foi diagnosticada através de biópsia percutânea, enquanto os de baixo grau foram diagnosticados, em sua maioria, através de ressecção segmentar. Dessa forma, um diagnóstico através de biópsia prévia à cirurgia preparou os cirurgiões para uma ressecção oncológica mais apropriada no primeiro momento, diminuindo as taxas de margens comprometidas¹⁴. Portanto, a conclusão desse estudo é limitada ao viés do tipo de diagnóstico realizado. Em contrapartida, os demais estudos mostraram que o alto grau histológico

apresenta maior associação com margens cirúrgicas comprometidas. O trabalho de Mai et al.¹³ demonstrou que, além do comprometimento das margens cirúrgicas, o alto grau histológico esteve relacionado com lesões maiores na mamografia e componente intraductal extenso.

O tamanho final do CDIS nas peças ressecadas foi também um fator preditor frequentemente associado ao comprometimento das margens, relatado em três estudos. O trabalho de Cheng et al.⁵, publicado em 1997, é o mais antigo da revisão, apresentando um risco relativo de 2,2 de margens comprometidas, quando o CDIS era maior ou igual a 2,5 cm (IC95% 1,02–4,55; p=0,001). O estudo de Dillon et al.¹⁶ mostrou um risco relativo de 12,2 para margens comprometidas quando o CDIS media mais do que 3,0 cm (IC95% 3,6–41,1; p=0,0001), fato que os autores acreditam estar relacionado à subestimação da imagem na mamografia. Melstrom et al.¹⁷ encontraram um risco relativo de 2,4 quando o tumor era maior que 2,1 cm (IC95% 1,71–3,30; p=0,0001). Esse último estudo também mostrou que volumes maiores obtidos nas peças cirúrgicas estiveram menos associados a margens cirúrgicas comprometidas. Esses três trabalhos mostram, após análise multivariada, que essas variáveis foram fatores de risco independentes para a ocorrência de margens comprometidas.

Margens cirúrgicas representam, indubitavelmente, um dos mais importantes fatores de recorrência local no tratamento do CDIS. Os seus principais preditores, encontrados nesta revisão, foram o alto grau histológico e o tamanho do CDIS, seguidos de multifocalidade e volume da peça cirúrgica ressecada. No entanto, são necessários estudos mais amplos e com metodologias adequadas para se estratificar com segurança os fatores de risco associados ao comprometimento das margens cirúrgicas.

Tabela 3. Fatores preditivos associados com margens cirúrgicas comprometidas no carcinoma ductal *in situ*.

Primeiro autor e referência	n	Variáveis que tiveram associação com margens comprometidas*	RR (IC95%)	Valor p
Cheng ⁵	232	Tamanho da lesão na parafina	2,2 (1,02–4,55)	0,001
Mai ¹³	104	Multifocalidade/Grau histológico (Alto grau histológico com pelo menos 2 focos ou Baixo grau histológico com pelo menos 3 focos)	**	0,025
Mokbel ¹⁴	100	Grau histológico (Baixo grau histológico)	**	0,003
De Roos ¹⁵	105	Grau histológico (Alto grau histológico)	**	0,01
Dillon ¹⁶	135	Tamanho da lesão na parafina (Lesão >3,0 cm)	12,2 (3,63–41,11)	0,0001
Melstrom ¹⁷	546	Tamanho da lesão na parafina Volume da peça cirúrgica	2,38 (1,71–3,30) 0,48 (0,32–0,73)	0,0006 0,0001

*Excluídas as variáveis que não tiveram associação na análise multivariada; **dados não apresentados pelo estudo.
RR: razão de risco; IC95%: intervalo de confiança de 95%.

Referências

- World Health Organization, International Agency for Research on Cancer. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. 2003. [Internet]. [cited 2015 fev 20]. Available from: <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/pat-gen/bb4/>
- Estévez LG, Alvarez I, Seguí MÁ, Muñoz M, Margelí M, Miró C, et al. Current perspectives of treatment of ductal carcinoma in situ. *Cancer Treat Rev.* 2010;36(7):507-17.
- Schulz S, Sinn P, Golatta M, Rauch G, Junkermann H, Schuetz F, et al. Prediction of underestimated invasiveness in patients with ductal carcinoma in situ of the breast on percutaneous biopsy as rationale for recommending concurrent sentinel lymph node biopsy. *Breast.* 2013;22(4):537-42.
- Allegra CJ, Aberle DR, Ganschow P, Hahn SM, Lee CN, Millon-Underwood S, et al. National Institutes of Health State-of-the-Science Conference statement: Diagnosis and Management of Ductal Carcinoma In Situ September 22-24, 2009. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102(3):161-9.
- Cheng L, Al-Kaisi NK, Gordon NH, Liu AY, Gebrail F, Shenk RR. Relationship between the size and margin status of ductal carcinoma in situ of the breast and residual disease. *J Natl Cancer Inst.* 1997;89(18):1356-60.
- Wapnir IL, Dignam JJ, Fisher B, Mamounas EP, Anderson SJ, Julian TB, et al. Long-term outcomes of invasive ipsilateral breast tumor recurrences after lumpectomy in NSABP B-17 and B-24 randomized clinical trials for DCIS. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103(6):478-88.
- Boxer MM, Delaney GP, Chua BH. A review of the management of ductal carcinoma in situ following breast conserving surgery. *Breast.* 2013;22(6):1019-25.
- Silverstein MJ, Lagios MD, Groshen S, Waisman JR, Lewinsky BS, Martino S, et al. The influence of margin width on local control of ductal carcinoma in situ of the breast. *N Engl J Med.* 1999;340(19):1455-61.
- Solin LJ, Recht A, Fourquet A, Kurtz J, Kuske R, McNeese M, et al. Ten-year results of breast-conserving surgery and definitive irradiation for intraductal carcinoma (ductal carcinoma in situ) of the breast. *Cancer.* 1991;68(11):2337-44.
- Douglas-Jones AG, Logan J, Morgan JM, Johnson R, Williams R. Effect of margins of excision on recurrence after local excision of ductal carcinoma in situ of the breast. *J Clin Pathol.* 2002;55(8):581-6.
- Rudloff U, Brogi E, Reiner AS, Goldberg JJ, Brockway JP, Wynveen CA, et al. The influence of margin width and volume of disease near margin on benefit of radiation therapy for women with DCIS treated with breast-conserving therapy. *Ann Surg.* 2010;251(4):583-591.
- Wang SY, Shamliyan T, Virnig BA, Kane R. Tumor characteristics as predictors of local recurrence after treatment of ductal carcinoma in situ: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;127(1):1-14.
- Mai KT, Yazdi HM, Ford JC, Matzinger FR. Predictive value of extent and grade of ductal carcinoma in situ in radiologically guided core biopsy for the status of margins in lumpectomy specimens. *Eur J Surg Oncol.* 2000;26(7):646-51.
- Mokbel K, Choy C, Leris C, Akbar M, Vinnicombe S, Kessar P, et al. Predictors of positive margins after local excision of ductal carcinoma in situ. *Am J Surg.* 2001;181(2):91-5.
- de Roos MA, Groote AD, Pijnappel RM, Post WJ, de Vries J, Baas PC. Small size ductal carcinoma in situ of the breast: predictors of positive margins after local excision. *Int Surg.* 2006;91(2):100-6.
- Dillon MF, Mc Dermott EW, O'Doherty A, Quinn CM, Hill AD, O'Higgins N. Factors affecting successful breast conservation for ductal carcinoma in situ. *Ann Surg Oncol.* 2007;14(5):1618-28.
- Melstrom LG, Melstrom KA, Wang EC, Pilewskie M, Winchester DJ. Ductal carcinoma in situ: size and resection volume predict margin status. *Am J Clin Oncol.* 2010;33(5):438-42.
- Verbeek AL, Hendriks JH, Holland R, Mravunac M, Sturmans F, Day NE. Reduction of breast cancer mortality through mass screening with modern mammography. First results of the Nijmegen project, 1975-1981. *Lancet.* 1984;1(8388):1222-4.
- Bijker N, Peterse JL, Duchateau L, Julien JP, Fentiman IS, Duval C, et al. Risk factors for recurrence and metastasis after breast-conserving therapy for ductal carcinoma-in-situ: analysis of European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 10853. *J Clin Oncol.* 2001;19(8):2263-71.
- Vicini FA, Kestin LL, Goldstein NS, Baglan KL, Pettinga JE, Martinez AA. Relationship between excision volume, margin status, and tumor size with the development of local recurrence in patients with ductal carcinoma-in-situ treated with breast-conserving therapy. *J Surg Oncol.* 2001;76(4):245-54.
- Sahoo S, Recant WM, Jaskowiak N, Tong L, Heimann R. Defining negative margins in DCIS patients treated with breast conservation therapy: The University of Chicago experience. *Breast J.* 2005;11(4):242-7.
- Wang SY, Chu H, Shamliyan T, Jalal H, Kuntz KM, Kane RL, et al. Network meta-analysis of margin threshold for women with ductal carcinoma in situ. *J Natl Cancer Inst.* 2012;104(7):507-16.
- Blair SL, Thompson K, Rococco J, Malcarne V, Beitsch PD, Ollila DW. Attaining negative margins in breast-conservation operations: is there a consensus among breast surgeons? *J Am Coll Surg.* 2009;209(5):608-13.