

UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE
PORTO ALEGRE – UFCSPA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA

Indira Dini Schwengber

**Avaliação das Margens Cirúrgicas
no Carcinoma Ductal *in situ* da
Mama e o Prognóstico das Pacientes
após Tratamento Cirúrgico.**

UFCSPA

Universidade Federal de Ciências da Saúde
de Porto Alegre

Porto Alegre
2016

Indira Dini Schwengber

**Avaliação das Margens Cirúrgicas
no Carcinoma Ductal *in situ* da
Mama e o Prognóstico das Pacientes
após Tratamento Cirúrgico.**

Dissertação submetida ao Programa
de Pós-Graduação em Patologia da
Fundação Universidade Federal de
Ciências da Saúde de Porto Alegre
como requisito para a obtenção do
grau de Mestre

Orientador: Dr. Cláudio Galleano Zettler
Co-orientador: Dr. Cassio Fernando Paganini

**Porto Alegre
2016**

Dedicatória
À minha família.

Agradecimentos

Ao meu amor, Alex Schwengber, por estar ao meu lado em todos os momentos e por ser o maior incentivador para que eu realizasse este projeto.

À minha família, sempre presente na minha vida. Em especial à minha mãe, Marta Wagner Dini, pelo seu amor incondicional; ao meu pai, Marcelo Grillo Dini, por me ensinar desde pequena a gostar dos livros; à minha irmã, Helena Wagner Dini, por me estimular a estudar como ela; ao meu irmão, Rodrigo Penno Dini, por me mostrar o olhar das crianças em relação ao mundo; aos meus avós Hildor e Ledy, Carlos (*in memoriam*) e Déa, pelo carinho imenso; às minhas tias e dindas, Márcia Wagner e Iara Dini Cougo, por serem exemplos de vida e excelentes profissionais.

A todos os professores que me passaram seus ensinamentos (tanto no colégio, como na faculdade e residência médica), sobre ética, empatia, e cuidado.

Ao meu orientador, Dr. Cláudio Galleano Zettler, por acreditar no meu trabalho.

Ao meu co-orientador, Dr. Cassio Fernando Paganini, por me ajudar neste projeto desde as fases iniciais.

Aos colaboradores deste projeto de mestrado, Dr. Gabriel Oliveira dos Santos, Dra. Deise Rhoden, Dra. Ariane Fransozi, que ajudaram na pesquisa das pacientes na patologia e revisão de prontuários.

Às pacientes que são o meu maior estímulo para estudar e pesquisar sempre mais.

À Deus, que tudo permite.

Resumo da Dissertação

Introdução: O carcinoma ductal in situ (CDIS) é uma forma não-invasiva de câncer de mama, representando cerca de 20% das neoplasias diagnosticadas através do rastreamento mamográfico e sua incidência vem aumentando. Mas o tratamento cirúrgico e pós-cirúrgico desta patologia ainda é um assunto em discussão.

Objetivos: Determinar a relação entre a extensão das margens cirúrgicas, as características biológicas e as taxas de recorrência local (RL) do CDIS após cirurgia mamária.

Material e Métodos: Foi realizada uma coorte retrospectiva a partir da análise dos prontuários das pacientes com diagnóstico de CDIS, que foram submetidas à cirurgia conservadora da mama ou mastectomia, no período de 2000 a 2013, tratadas em um centro de mastologia no sul do Brasil. Critério de inclusão: pacientes com diagnóstico de carcinoma ductal *in situ* puro. Critério de exclusão: pacientes com CDIS associado à componente invasor e àquelas com dados incompletos no prontuário.

Resultados: Das 80 pacientes selecionadas, 21 tinham dados incompletos nos prontuários, restando 59 pacientes para o estudo. A mediana de idade foi de 51 anos (variando entre 34 e 83 anos). A incidência de recidiva local após tratamento de CDIS foi de 6,8%. Não houve associação estatisticamente significativa entre a margem cirúrgica final e a ocorrência de recidiva ($p = 0,357$).

Conclusão: No nosso serviço, a incidência de recidiva local após tratamento de CDIS foi de 6,8%, dado maior do que os 3% descritos na literatura. Isso nos

estimula a estudar mais e pesquisar novas maneiras de melhorar o tratamento dessa doença para que os riscos de recidiva sejam mínimos. O CDIS não representa um risco de vida, pois é uma doença local sem envolvimento regional. No entanto, sendo um precursor imediato do câncer de mama invasor, seu diagnóstico e tratamento necessitam uma abordagem adequada e multidisciplinar, já que a recorrência pode ser como um carcinoma invasor.

Abstract

Background: Ductal carcinoma *in situ* (DCIS) is a non-invasive form of breast cancer, accounting for approximately 20% of cancers diagnosed by screening mammography, and its incidence is increasing. However, the optimal surgical and postoperative treatment of this condition is still a matter of debate.

Objectives: To determine the relationship between the extent of surgical margins, biological features, and local recurrence of DCIS after breast surgery.

Material and Methods: This was a retrospective cohort study with medical record review of patients with DCIS of the breast who underwent breast-conserving surgery or mastectomy, from 2000 to 2013 at a single breast center in southern Brazil. Eligible participants were all women with a diagnosis of pure DCIS. Exclusion criteria were patients with a diagnosis of DCIS associated with an invasive component and medical records with incomplete or missing data.

Results: Of 80 patients identified with a diagnosis of DCIS, 21 were excluded because of incomplete data, totaling 59 patients included in the study. The median patient age was 51 years (range, 34-83 years). The incidence of local recurrence after treatment of DCIS was 6.8 %. There was no statistically significant association between the final surgical margin and presence of local recurrence ($p=0.357$).

Conclusion: At our center, the incidence of local recurrence after treatment of DCIS was 6.8%, as higher than the 3% reported in the literature. This finding encourages us to further study and investigate new approaches to improve the treatment of this disease so that the risk of recurrence is reduced to minimal. DCIS is not life threatening, as it is a local condition without regional

involvement. However, because DCIS is considered an immediate precursor of invasive breast cancer, its diagnosis and treatment require an appropriate multidisciplinary approach, since DCIS may recur as invasive carcinoma.

Lista de figuras

Figura 1 – Índice Prognóstico de Van Nuys

22

Lista de Tabelas

Tabela 1 – Características das pacientes estudadas	35
Tabela 2 – Indicação cirúrgica: de 2000 a 2008 x 2009 a 2013	36
Tabela 3 – Cirurgia Conservadora x Mastectomia	36
Tabela 4 – Margem cirúrgica final	37
Tabela 5 – Relação entre a margem cirúrgica final e a recidiva local	37
Tabela 6 – Relação entre a radioterapia e a recidiva local	37
Tabela 7 – Relação entre a sua expressão do HER 2 e a recidiva local	38

Lista de abreviaturas utilizadas

AP: anatomopatológico

CDIS: carcinoma ductal *in situ*

CEP: Comitê de Ética e Pesquisa

DIN: ductal intraepithelial neoplasia (neoplasia intraepitelial ductal)

HER-2: receptor de crescimento epidérmico 2

HER-2+: receptor de crescimento epidérmico 2 positivo

HER-2neg: receptor de crescimento epidérmico 2 negativo

IEO: Istituto Europeo di Oncologia

ISCMPA: Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre

RE: receptor de estrogênio

RE+: receptor de estrogênio positivo

REneg: receptor de estrogênio negativo

RH: receptores hormonais

RH+: receptores hormonais positivos

RHneg: receptores hormonais negativos

RL: recorrência local

RT: radioterapia

SUS: sistema único de saúde

Sumário

1. Revisão da Literatura	14
1.1. Introdução	14
1.2. Rastreamento do Câncer de Mama	15
1.3. Carcinoma Ductal <i>in situ</i>	15
1.4. Epidemiologia do Carcinoma Ductal <i>in situ</i>	16
1.5. Etiologia do Carcinoma Ductal <i>in situ</i>	16
1.5.1. Teoria da “progressão linear”	17
1.5.2. Teoria da “doença paralela”	17
1.6. Cirurgia no Carcinoma Ductal <i>in situ</i>	17
1.7. Radioterapia no Carcinoma Ductal <i>in situ</i>	18
1.8. Terapia Hormonal no Carcinoma Ductal <i>in situ</i>	19
1.9. Margens cirurgicas	20
1.10. Estudo imunoistoquimico no Carcinoma Ductal <i>in situ</i>	20
1.11. Classificação e fatores prognósticos	22
1.12. Histopatologia no Carcinoma Ductal <i>is situ</i>	23
1.13. Referências Bibliográficas	24
2. Objetivo Geral	30
2.1 Objetivos Específicos	30
3. Artigo científico redigido em inglês	31
4. Considerações finais	43
5. Anexos	44

1. Revisão da Literatura

1.1. Introdução

O câncer de mama é a neoplasia mais incidente na população feminina mundial e brasileira, excetuando-se os casos de câncer de pele não melanoma. Quando diagnosticada e tratada oportunamente, o prognóstico desta neoplasia tende a ser bom (INCA, 2016).

No Brasil, as taxas de mortalidade por câncer de mama continuam elevadas, muito provavelmente porque a doença ainda é diagnosticada em estádios avançados (INCA, 2016).

O câncer de mama é relativamente raro antes dos 35 anos, e, acima desta faixa etária, sua incidência cresce rápida e progressivamente. Estatísticas indicam aumento da incidência de neoplasia mamária tanto nos países desenvolvidos quanto nos em desenvolvimento. Na população mundial, a sobrevida média após cinco anos é de 61%. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), nas décadas de 60 e 70 registrou-se um aumento de 10 vezes nas taxas de incidência ajustadas por idade nos Registros de Câncer de Base Populacional de diversos continentes. No Brasil, em 2016, são estimados 57.960 casos novos de câncer de mama (INCA, 2016).

Os fatores de risco para o câncer de mama, em geral, incluem idade (a incidência aumenta com o aumento da idade), idade da menarca anterior aos 11 anos, nuliparidade, primeira gestação após os 35 anos, história familiar de primeiro grau de câncer de mama, história pessoal de biópsias mamárias com atipias, exposição aos hormônios femininos na pós-menopausa, exposição prévia à radiação, história pessoal de câncer de mama ou ovário, dieta rica em

gordura, obesidade na pós-menopausa (Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Robbins e Cotran Patologia 7ª ed, 2005).

1.2. Rastreamento do Câncer de Mama

O rastreamento mamário com mamografia tem o objetivo de reduzir o número de mortes por câncer de mama. Vários estudos randomizados controlados foram realizados para avaliar o benefício real do rastreamento mamográfico. Recentemente, foi publicada a atualização do *Swedish Two – Country Trial*, que envolveu 133.065 mulheres com idade entre 40 e 74 anos. A redução da mortalidade foi de aproximadamente 30%, publicada inicialmente em 1985, e o índice se mantém. O padrão de rastreamento adotado atualmente nos Estados Unidos e vários países americanos e europeus é de 2 incidências, iniciando aos 40 anos de idade, com intervalo de 1 a 2 anos (Boff RA, De Carli AC, Brenelli H – Compêndio de Mastologia 1ª ed, 2015).

1.3. Carcinoma ductal *in situ*

O carcinoma ductal *in situ* (CDIS), recentemente renomeado como neoplasia intraepitelial ductal (*ductal intraepithelial neoplasia – DIN*) é uma forma não-invasiva de câncer de mama, representando cerca de 20% das neoplasias diagnosticadas através do rastreamento mamográfico (Han K e cols., 2012); (Veronesi U, e cols., 2006).

Por definição o CDIS caracteriza-se por apresentar proliferação anormal de células epiteliais mantendo a membrana basal intacta e sem evidência de invasão estromal; possui um curso clínico bastante variável, não sendo considerado um precursor obrigatório do câncer de mama invasor (Schmale I, Liu S, Rayhanabad J, Russel CA, Sener S, 2012).

1.4. Epidemiologia do Carcinoma ductal *in situ*

A incidência do CDIS vem aumentando devido ao aumento da expectativa de vida da população e ao aumento do número de diagnósticos realizados através do rastreamento mamográfico, mas o tratamento cirúrgico e pós-cirúrgico desta patologia ainda é um assunto em discussão (Harada S e cols., 2011); (Gerrieri-Gonzaga A e cols., 2009); (Ernster VL e cols., 2002).

O CDIS é muitas vezes diagnosticado através do exame de rotina nas mulheres. Cerca de 5% a 10% das mulheres com CDIS vão subsequentemente desenvolver câncer da mama e um dos objetivos do tratamento é a prevenção da neoplasia invasora da mama (Han K e cols., 2012).

No passado, o CDIS tinha menor incidência e habitualmente as lesões eram palpáveis. Considerando-se que ele era visto como um precursor para o carcinoma invasor da mama, seu tratamento consistia em mastectomia. Sabe-se, atualmente, que o CDIS da mama é uma lesão heterogênea, com diferenças clínicas, histopatológicas e moleculares, as quais determinam sua evolução e a conduta terapêutica. O tratamento deve adequar-se ao risco evolutivo de cada caso (Oliveira AB e cols., 2004); (Tan PH e cols., 2002); (Hoque A e cols., 2002).

1.5. Etiologia do Carcinoma Ductal *in situ*

Embora não seja um precursor obrigatório de doença invasora, o CDIS representa um grupo de lesões proliferativas heterogêneas com potencial de malignidade diferentes. Os mecanismos específicos de progressão do CDIS para a lesão invasora ainda não são muito conhecidos; existem duas teorias para explicar esta progressão:

1.5.1. Teoria da “progressão linear”

Sugere que o CDIS de baixo grau progride para alto grau e que finalmente se diferencia em carcinoma invasor.

1.5.2. Teoria da “doença paralela”

Sugere que o CDIS de baixo grau evolui para carcinoma invasor de baixo grau, enquanto o CDIS de alto grau evolui para carcinoma invasor de alto grau (Mesenguer PC e cols., 2012).

1.6. Cirurgia no Carcinoma Ductal *in situ*

Por definição o CDIS não viola a membrana basal, dessa forma, as metástases não seriam possíveis. No entanto, alguns poucos casos de CDIS estão associados com focos de microinvasão e podem apresentar comprometimento de linfonodos axilares (<1%) (Schmale I, Liu S, Rayhanabad J, Russel CA, Sener S, 2012).

Pela baixa incidência de metástases axilares, a dissecação axilar não está indicada rotineiramente em pacientes com carcinoma ductal *in situ* (Schmale I, Liu S, Rayhanabad J, Russel CA, Sener S, 2012). A doença invasora é identificada em 21% dos pacientes com diagnóstico de CDIS sem evidência de invasão ao exame radiográfico inicial (Harada S e cols., 2011).

O tratamento do CDIS inclui cirurgia conservadora da mama (eventualmente acompanhada por radioterapia) ou mastectomia, para as mulheres consideradas em alto risco de recorrência local (Han K e cols., 2012).

A mastectomia está associada a uma redução do risco de recidiva local a níveis menores que 1% a 2% em 5 anos (Yi M e cols., 2012). A cirurgia conservadora com radioterapia (RT) complementar tem sido associada com taxas de recidiva de aproximadamente 5% a 10% em 5 anos, no entanto, apesar da maior taxa de falha, a cirurgia conservadora tem sido preferida já que não há diferença estatisticamente significativa entre os procedimentos quanto à sobrevida a longo prazo (Yi M e cols., 2012); (Kestin LI e cols., 2000).

Nos últimos 30 anos, a cirurgia conservadora da mama tem sido uma alternativa bem aceita no lugar da mastectomia nas pacientes com CDIS. Atualmente, até 70% das pacientes com CDIS nos Estados Unidos são tratadas com setorectomia (Halasz LM e cols., 2012).

1.7. Radioterapia no Carcinoma Ductal *in situ*

Ensaio clínicos randomizados, em diferentes países, demonstraram o efeito benéfico da radioterapia na redução do risco de recorrência local, mantendo o benefício por mais de 11 anos de seguimento (Fischer B e cols., 1998); (Julien e cols., 2000); (Houghton J e cols., 2003); (Emdin SO e cols., 2006); (Fisher b e cols., 2001); (Bijker N e cols., 2006).

Uma metanálise recente, envolvendo 3665 pacientes com CDIS, demonstrou que a adição da radioterapia no tratamento conservador diminuiu em 60% a taxa de recorrência ipsilateral. No entanto, nenhum benefício na sobrevida relacionado à excisão cirúrgica isolada foi demonstrado (Viani GA e cols., 2007).

No *Istituto Europeo di Oncologia (IEO), Milão, Itália*, foi realizado um estudo observacional para investigar o efeito da radioterapia nas pacientes com

CDIS, mostrando que a radioterapia está associada a diminuição da recidiva, porém deve ser evitada nas pacientes com doença de baixo grau. Além disso, foi observado que o tamoxifeno reduz a recorrência nas pacientes com doença RH+ e HER2neg (Gerrieri-Gonzaga A e cols., 2009).

Não está claro se todas as mulheres submetidas à cirurgia conservadora requerem radioterapia complementar. Selecionar uma estratégia adequada de tratamento pode ser desafiador e deve refletir as características do paciente, as características do tumor, bem como as preferências do paciente (Schmale I, Liu S, Rayhanabad J, Russel CA, Sener S, 2012).

1.8. Terapia Hormonal no Carcinoma Ductal *in situ*

O uso da terapia hormonal no tratamento do CDIS em conjunto com a cirurgia e a radioterapia tem reduzido a recorrência ipsilateral em 30% e reduzido eventos contralaterais em 50%, principalmente em tumores RE+; podendo estar relacionado com a prevenção da evolução do CDIS RE+ em carcinoma ductal invasor (Meyerson AF e cols., 2011).

Dois estudos randomizados avaliaram o papel de tamoxifeno para a redução da recorrência, de neoplasia *in situ* ou invasora, ipsilateral e contralateral em mulheres com CDIS (Houghton J e cols., 2003); (Fisher B e cols., 1993-2000). O *National Surgical Adjuvant Breast* e o *Bowel Project B24* mostraram que as mulheres que receberam tamoxifeno tiveram menos tumores de mama em 5 anos do que aquelas que receberam o placebo (8,2 vs 13,4%; $p < 0,0009$), no entanto, nenhuma diferença foi observada no *UK Coordinating Committee on Cancer Research* (Houghton J e cols., 2003); (Fisher B e cols., 1993-2000).

1.9. Margens cirúrgicas no Carcinoma Ductal *in situ*

A determinação do risco de recorrência do CDIS baseia-se no tamanho do tumor, na extensão da margem, no subtipo de arquitetura, no grau nuclear e na presença de comedonecrose (Han K e cols., 2012); (Macdonald HR e cols. 2006).

Quanto às margens de segurança, a mastectomia com margens de segurança $\leq 2\text{mm}$ apresenta 16% de recidiva local, enquanto margens $> 2\text{mm}$ representam apenas 2% de recidiva. O conceito de margens ótimas na cirurgia conservadora não está bem definido; a menor taxa de recorrência está associada com margens amplas $\geq 10\text{mm}$, independentemente do uso de radioterapia complementar ou outros fatores prognósticos, com risco de recorrência local de 3% em 8 anos (Schmale I, Liu S, Rayhanabad J, Russel CA, Sener S, 2012).

1.10. Estudo imunoistoquímico no Carcinoma Ductal *in situ*

A classificação molecular por imunofenotipagem no CDIS ainda está sendo estudada. Sabe-se que os subtipos HER2+ e triplo negativo estão associados a pior prognóstico, enquanto o subtipo luminal A está associado com o melhor prognóstico (Harada S e cols., 2011); (Solin LJ e cols., 2013); (Ballehaninna UK, Chamberlain RS, 2014); (Millis RR, Bobrow LG, Barnes DM, 1996); (DeVita VT, Hellman JS, Rosenberg AS – Cancer: Principles and Practice of Oncology, 5th Ed, 1999).

O *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) recomenda avaliação rotineira dos receptores hormonais (RH) no CDIS, sendo apoiado

pela *American Society of Clinical Oncology (ASCO)* e pelo *College of American Pathologist* (Allred DC e cols., 2009); (Hammond e cols., 2010).

O receptor de estrogênio (RE) está expresso em 50% a 60% das pacientes com CDIS e CDI; no CDIS se correlaciona a achados histológicos menos agressivos, como ausência de necrose (Leonard GD, Swain SM, 2004). Zafrani e cols. identificaram expressão de RE em 91% dos CDIS sem necrose (Zafrani e cols., 1994). Alguns estudos também demonstraram maior expressão de RE neg nos CDIS tipo comedocarcinoma (Holland PA e cols., 1997).

Superexpressão de HER2 no CDIS está relacionada a comedocarcinoma e alto grau. Embora as pacientes com CDI HER2+ estejam relacionadas a fatores de pior prognóstico, a alta incidência de HER2+ no CDIS é um tanto paradoxal (Zafrani e cols., 1994). É possível que a superexpressão do HER2 no CDI pode resultar de uma *downregulation* que ocorre quando o CDIS progride para invasor, ou talvez tumores invasores se desenvolvem de CDIS que tem baixa expressão de HER2 com altos índices proliferativos (Rudloff U e cols., 2010).

A expressão do HER2 tem demonstrado valor prognóstico na doença invasora, mas suas implicações clínicas em CDIS estão menos definidas. O HER2 está associado a fatores patológicos do CDIS que conferem um maior risco de recorrência da doença, como alto grau nuclear, subtipo comedocarcinoma, e necrose. Ainda não está claro se ele é um preditor independente de doença mais agressiva (Halasz e cols., 2012).

O HER2 está superexpresso em 20% a 30% dos carcinomas ductais invasores e em 40% a 70% das lesões *in situ*. Sua imunoexpressão foi avaliada

em pequenas séries de hiperplasias ductais, com e sem atipias e nas neoplasias intraductais, quanto aos diferentes subtipos histológicos, à presença de necrose, aos diferentes graus nucleares, à apoptose e à recorrência local (Oliveira AB e cols., 2004); (Tan PH e cols., 2002); (Hoque A e cols., 2002).

1.11. Classificação e Fatores Prognósticos

Para avaliar fatores prognósticos e auxiliar nas decisões de tratamento das lesões ductais *in situ*, foi desenvolvida a classificação de Van Nuys, pela *University of Southern California/Van Nuys Prognostic Index*, que inclui tamanho da lesão, idade, características histológicas e extensão da excisão da lesão (margem cirúrgica). Esta classificação auxilia a definir o melhor tratamento de acordo com o escore demonstrado na figura 1. (Boff RA, De Carli AC, Brenelli H – *Compêndio de Mastologia 1ª ed*, 2015); (Provenzano E e cols., 2003); (Ballehaninna UK, Chamberlain RS, 2014).

Figura 1 – Índice Prognóstico de Van Nuys

Escore	1	2	3
Tamanho	≤15mm	16 – 40	>40
Margem Cirúrgica	≥10mm	1 - 9	<1
Grau	Grau 1, 2 com necrose	Grau 1, 2 com necrose	Grau 3
Idade	>60	40 - 60	<40

Escore 4, 5, 6 ou 7 com margem ≥ 3mm: setorectomia

Escore 7 < 3mm de margem, escore 8 ≥ 3mm e 9 ≥ 5mm: setorectomia + radioterapia

Escore 9 com margem < 5mm e escores 10, 11 ou 12: mastectomia

Fonte: Adaptado de Constantinou C. e Fentiman I. S.

1.12. Histopatologia do Carcinoma Ductal *in situ*

Historicamente, o CDIS era classificado de acordo com o padrão celular predominante na microscopia. Esta classificação inclui os subtipos comedo, cribriforme, micropapilar, sólido e subtipos papilares. Na era pré-mamografia, o subtipo comedo era o mais comum, cujas características englobam forma irregular, células que se dividem rapidamente e que crescem formando uma massa palpável com um centro necrótico. Já os outros tipos de CDIS raramente eram diagnosticados antes de surgir a mamografia, já que se caracterizam por serem lesões não palpáveis e com células menores, de aparência mais normal e menos necróticas do que comedocarcinoma (Constantinou C, Fentiman IS, 2013).

Portanto, os sistemas mais recentes de classificação são baseados no grau nuclear: grau 1 (baixo grau), grau 2 (grau intermediário) e grau 3 (alto grau). A classificação de carcinoma ductal *in situ* pode ser útil para estimar o risco de recorrência local. Uma biópsia mostrando CDIS de alto grau representa um risco de 48% de existir um foco invasivo oculto radiologicamente; a fim de evitar um segundo procedimento cirúrgico, o paciente pode se beneficiar de biópsia de linfonodo sentinela combinado com uma ampla excisão local do tumor (Constantinou C, Fentiman IS, 2013).

1.13. Referências Bibliográficas

Allred DC, Carlson RW, Berry DA, et al. NCCN task force report: Estrogen receptor and progesterone receptor testing in breast cancer by immunohistochemistry. *Journal of National Comprehensive Cancer Network*. 2009; 7: 1-23.

Ballehaninna UK, Chamberlain RS. Inclusion of Tumor Biology Molecular Markers to Improve the Ductal Carcinoma In Situ Ipsilateral Breast Tumor Recurrence Normogram Predictability. *Journal of Clinical Oncology*. 2014; 29: 97-98.

Bijker N, Meijnen P, Peterse JL, et al. Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma-in-situ: Ten-year results of European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized phase III trial 10853—a study by the EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. *Journal of Clinical Oncology*. 2006; 24: 3381-87.

Boff RA, De Carli AC, Brenelli H. *Compêndio de Mastologia*. 1ª edição. Caxias do Sul-RS: Lorigraf, 2015.

Constantinou C, Fentiman I S. Ductal Carcinoma in Situ Treatment Requires a Multidisciplinary Approach. *Journal of Cancer Therapy*. 2013; 4: 1-14.

DeVita VT, Hellman JS, Rosenberg SA. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 5th edition. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1999.

Emdin SO, Granstrand B, Rinberg A, et al. Swedish: Radiotherapy after sector resection for ductal carcinoma in situ of the breast. Results of a randomized trial in a population offered mammography screening. *Acta Oncology*. 2006; 45: 536-43.

Ernster VL, Ballard-Barbash R, Barlow WE, et al. Detection of ductal carcinoma in situ in women undergoing screening mammography. *Journal of National Cancer Institute*. 2002; 94: 1546 –1554.

Fisher B, Dignam J, Wolmark N, et al. Lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer: Findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-17. *Journal of Clinical Oncology*. 1998; 16: 441-452.

Fisher B, Dignam J, Wolmark N, et al. Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-24 randomised controlled trial. *Lancet*. 1999; 353: 1993-2000.

Fisher B, Land S, Mamounas E, et al. Prevention of invasive breast cancer in women with ductal carcinoma in situ: An update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project experience. *Seminars of Oncology*. 2001; 28: 400-18.

Gerrieri-Gonzaga A, Botteri E, Rotmensz N, Bassi F, Intra M, Serrano D, et al. Ductal Intraepithelial Neoplasia: Postsurgical Outcome for 1267 Women Cared for in One Single Institution over 10 Years. *The Oncologist*. 2009; 14: 201-212.

Halasz LM, Sreedhara M, Chen YH, Bellon JR, Punglia RS, Wong JS, Harris JR, Brock JE. Improved Outcomes of Breast-Conserving Therapy for Patients With Ductal Carcinoma in Situ. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2012; 15: 581-86.

Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2010; 28 :2784-95.

Han K, Nofech-Mozes S, Narod S, Hanna W, Vesperini D, Saskin R, Taylor C, Kong I, Paszat L, Rakovitch E. Expression of HER2neu in Ductal Carcinoma in situ is Associated with Local Recurrence. *Clinical Oncology*. 2012; 24: 183-89.

Harada S, Mick R, Roses RE, Graves H, Niu H, Sharma A, Schueller JE, Nisenbaum H, Czerniecki BJ, Zhang PJ. 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: 458-65.

Heim S, Mitelman F. *Cancer Cytogenetics*. 3rd ed. New York: Willey-Liss; 2009.

Holland PA, Knox WF, Potten CS, et al. Assessment of hormone dependence of comedo ductal carcinoma in situ of the breast. *Journal of National Cancer Institute*. 1997; 89: 1059-65.

Hoque A, Sneige N, Sahin AA, Menter DG, Bacus JW, Hortobagyi GN, et al. Her-2/neu gene amplification in ductal carcinoma in situ of the breast. *Cancer Epidemiology Biomarkers Prevalence*. 2002; 11: 587-90.

Houghton J, George WD, Cuzick J, et al. Radiotherapy and tamoxifen in women with completely excised ductal carcinoma in situ of the breast in the UK, Australia, and New Zealand: Randomised controlled trial. *Lancet*. 2003; 362: 95-102.

Instituto Nacional do Câncer. Estimativa 2016: incidência de câncer no Brasil. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/estimativa-2016-v11.pdf>.

Acessado em: 02 de agosto de 2016.

Julien JP, Bijker N, Fentiman IS, et al. Radiotherapy in breast-conserving treatment for ductal carcinoma in situ: First results of the EORTC randomized phase III trial 10853. EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. *Lancet*. 2000; 355: 528-533.

Kestin LI, Goldstein NS, Lacerna MD, Balasubramanian M, Morting AA, Rebner M, et al. Factors associated with local recurrence of mammographically detected ductal carcinoma in situ in patients given breast-conserving therapy. *Cancer*. 2000; 3: 596-607.

Kumar V, Abbas AK, Fausto N. Robbins e Cotran Patologia – Bases Patológicas das Doenças. 7ª edição. Elsevier Editora Ltda, 2005.

Leonard GD, Swain SM. Ductal carcinoma in situ, complexities and challenges. *Journal of National Cancer Institute*. 2004; 96: 906-920.

Macdonald HR, Silverstein MJ, Lee LA, Ye W, Sanghavi P, Holmes DR, Silberman H, Lagios M. Margin width as the sole determinant of local recurrence after breast conservation in patients with ductal carcinoma in situ of the breast. *The American Journal of Surgery*. 2006; 192: 420-22.

Meseguer PC, Zapardie I, Cusido MG, Tundidor SG, Casas FT, Garcia IR, Xaurado RF, Montosa JX. Influence of the in situ component in 389 infiltrating ductal breast carcinomas. *Breast câncer*. 2012.

Meyerson AF, Lessing JN, Itakura K, Hylton NM, Wolverton DE, Joe BN, Esserman LJ, Hwang ES. Outcome of long term active surveillance for estrogen receptor-positive ductal carcinoma in situ. *The Breast*. 2011; 20: 529-33.

Millis RR, Bobrow LG, Barnes DM. Immunohistochemical evaluation of biological markers in mammary carcinoma in situ: Correlation with morphological features and recently proposed schemes for histological classification. *Breast*. 1996; 5:113-122.

O'Connell P, Pekkel V, Fuqua SA, et al. Analysis of loss of heterozygosity in 399 premalignant breast cancer lesions at 15 genetic loci. *J Natl Cancer Inst*. 1998; 90:697-703.

Oliveira AB, Luca LA, Carvalho GT, Árias VEA, Carvalho LR, Assunção MC. Imunoexpressão do C-ERBB-2 nas lesões epiteliais proliferativas intraductais da mama de mulheres. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2004; 50(3): 324-9.

Provenzano E, Hopper JL, Giles GG, Marr G, Verter DJ, Armer JE. Biological markers that predict clinical recurrence in ductal carcinoma in situ of the breast. *European Journal of Cancer*. 2003; 39: 622-30.

Rudloff U, Jacks LM, Goldberg JI, et al. Nomogram for predicting the risk of local recurrence after breast-conserving surgery for ductal carcinoma in situ. *Journal of Clinical Oncology*. 2010; 28: 3762-69.

Schmale I, Liu S, Rayhanabad J, Russel CA, Sener S. Review: Ductal Carcinoma In Situ (DCIS) of the Breast: Perspectives on Biology and Controversies in Current Management. *Journal of Surgical Oncology*. 2012; 105: 212-20.

Solin LJ, Gray R, Baehner FL, Butler SM, Hughes LL, Yoshizawa C, et al. A Multigene Expression Assay to Predict Local Recurrence for Ductal Carcinoma In Situ of the Breast. *Journal of the National Cancer Institute*. 2013; 105: 701-710.

Stratton MR, Collins N, Lakhani SR, et al. Loss of heterozygosity in ductal carcinoma in situ of the breast. *J Pathol*. 1995; 175:195-201.

Tan PH, Chuah KI, Chiang G, Wong CY, Dong F, Bay BH. Correlation of p53 and cerbB2 expression and hormonal receptor status with clinicopathologic parameters in ductal carcinoma in situ of the breast. *Oncology Reports*. 2002; 9:1081-6.

Veronesi U, Viale G, Rotmensz N, et al. Rethinking TNM: Breast cancer TNM classification for treatment decision-making and research. *Breast*. 2006; 15: 3-8.

Viani GA, Stefano EJ, Afonso SL, et al. Breast-conserving surgery with or without radiotherapy in women with ductal carcinoma in situ: A metaanalysis of randomized trials. *Radiation Oncology*. 2007; 2: 28.

Yi M, Meric-Bernstam F, Kuerer HM, Mittendorf EA, Bedrosian I, Lucci A, Hwang RF, Crow JR, Luo S, Hunt KK. Evaluation of a Breast Cancer Nomogram for Predicting Risk of Ipsilateral Breast Tumor Recurrences in Patients With Ductal Carcinoma in Situ After Local Excision. *Clinical Oncology*. 2012; 30(6): 600-07.

Zafrani B, Leroyer A, Fourquet A, et al. Mammographically-detected ductal in situ carcinoma of the breast analysed with a new classification. A study of 127 cases: Correlation with estrogen and progesterone receptors, p53 and c-erbB-2 proteins, and proliferative activity. *Seminars of Diagnostic Pathology*. 1994; 11: 208-14.

2. Objetivo Geral

O rastreamento mamográfico permite o diagnóstico precoce de lesões mamárias em estágios iniciais, antes de se tornarem invasoras. Diante desta realidade, tivemos a oportunidade de pesquisar as pacientes com diagnóstico de CDIS num Hospital Escola em Porto Alegre/RS, de 2000 a 2013.

2.1 Objetivos Específicos

- a) Determinar a relação entre a extensão das margens cirúrgicas, as características biológicas e as taxas de recorrência local (RL) do CDIS após cirurgia mamária seguida ou não de radioterapia (RT) complementar.

- b) Avaliar nesta população específica a associação da imunoistoquímica com as taxas de RL, bem como fatores clínicos e patológicos.

3. Artigo científico

**“Assessment of Surgical Margins in Ductal Carcinoma *in situ* of the Breast
and Prognosis of Patients after Surgical Treatment.”**

Indira Dini Schwengber

Cláudio Galleano Zettler

Cassio Fernando Paganini

Ariane Fransozi

Gabriel Oliveira dos Santos

Deise Rhoden

INTRODUCTION

Ductal carcinoma *in situ* (DCIS) is a non-invasive form of breast cancer, accounting for approximately 20% of cancers diagnosed by screening mammography.^{1,2} By definition, DCIS is characterized by abnormal epithelial cell proliferation, while maintaining an intact basement membrane without evidence of stromal invasion, and by a highly variable clinical course, being considered a non-obligate precursor of invasive breast cancer.³

The incidence of DCIS is increasing due to the aging population and an increased number of diagnoses made by mammography, but the optimal surgical and postoperative treatment of this condition is still a matter of debate.^{4,5,6} In the past, the incidence of DCIS was lower and the lesions were usually palpable. Considering that DCIS was viewed as a precursor of invasive breast cancer, mastectomy was the standard treatment. Today, it is known that DCIS of the breast is a heterogeneous disease, with different clinical, histopathological, and molecular features that determine its progression and therapeutic management. Therefore, treatment should be tailored to each patient's risk of progression.^{7,8,9}

The present study aimed to describe the clinical profile of patients with a diagnosis of DCIS who received treatment, to determine the relationship between the extent of surgical margins, biological features, and local recurrence of DCIS after breast surgery, followed or not followed by adjuvant radiotherapy (RT), and evaluate the association of immunohistochemistry with local recurrence rates and clinical and pathological factors.

PATIENTS AND METHODS

This was a cohort study with medical record review of patients with DCIS of the breast who underwent breast-conserving surgery (segmentectomy) or mastectomy, followed or not followed by RT, from 2000 to 2013 at a single breast center in southern Brazil. All medical records were reviewed to retrospectively identify patients with a principal diagnosis of DCIS who were treated and followed up through the Brazilian Unified Health System (SUS, acronym in Portuguese). Eligible participants were all women with a diagnosis of pure DCIS. Exclusion criteria were patients with a diagnosis of DCIS associated with an invasive component and medical records with incomplete or missing data.

The cutoff point defined was 3 years of follow-up, although most have accompanied around five years.

Ethical aspects

The study was approved by the Research Ethics Committee of the Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (ISCOMPA) on October 29, 2014 (protocol numbers 848.658 and CAAE 05087412.8.0000.5335). Informed consent was waived due to the non-interventional design of the study and retrospective nature of data collection.

Statistical analysis

Data were analyzed using descriptive and inferential statistics. In the descriptive analysis, frequency tables were used for categorical variables, and continuous data were described as means and standard deviations or median

and minimum-maximum values. In the inferential analysis, the chi-square test of independence was used to determine if there was an association between two categorical variables, and Student's *t* test for independent samples was used to compare differences in means between quantitative variables (such as age and duration of follow-up). The level of significance was set at 5% ($p < 0.05$). Data analysis was performed using SPSS, version 23.0.

RESULTS

A total of 80 patients with a diagnosis of DCIS were identified. Of these, 21 were excluded because of incomplete data, totaling 59 patients included in the analysis.

The median duration of follow-up was 5 years (ranging from 2 to 13 years) and median patient age was 51 years (ranging from 34 to 83 years). The clinicopathological characteristics of patients are shown in Table 1.

Table 1 – Clinicopathological characteristics of patients with ductal carcinoma *in situ* (n = 59)

	Frequency	Percentage
Palpable mass (first visit)	17	28.8%
Microcalcifications on mammography (first visit)	49	83.1%
Estrogen receptor +	38	64.4%
Progesterone receptor +	35	59.3%
HER-2 +	25	42.4%
Need for extended margins	35	59.3%
Comedo necrosis +	20	33.9%
Nuclear grade: low	37	62.7%
Nuclear grade: high	22	37.3%
Microcalcifications on pathological examination	42	71.2%
Radiotherapy	26	44.1%
Hormone therapy	33	55.9%
Local recurrence	4	6.8%

In the present series, at the first visit, 83.1% of patients had microcalcifications on mammography and only 28.8% had a palpable mass on physical examination.

In the immunohistochemical analysis, most cases were estrogen receptor (ER) positive (38 patients, 64.4%), especially patients aged 40 to 59 years. HER-2 overexpression was observed in 25 patients (42.4%), while Ki-67 expression was $\leq 14\%$ in 74.6% of patients.

To evaluate indications for initial treatment, patients were divided into 2 groups: those treated from 2000 to 2008 and those treated from 2009 to 2013 (Table 2). Comparison between groups showed a reduction in the number of mastectomies as the primary surgical indication after 2009 (17.4% vs 27.8% in

2000-2008). Likewise, after 2009 there was an increase in the number of breast-conserving surgeries (82.6% vs 72.2% in 2000-2008).

Table 2 – Surgical indication: 2000 to 2008 vs 2009 to 2013

First surgery	Date of diagnosis – groups					
	2000-2008		2009-2013		Total	
	N	%	N	%	N	%
Mastectomy	10	27.8	4	17.4	14	23.7
Breast-conserving surgery	26	72.2	19	82.6	45	76.3
Total	36	100.0	23	100.0	59	100.0

When comparing the number of mastectomies and breast-conserving surgeries performed, breast-conserving treatment was most commonly indicated (76.3%) (Table 3).

Table 3 – Breast-conserving surgery vs mastectomy

	Frequency	Percentage
Mastectomy	14	23.7
Breast-conserving surgery	45	76.3
Total	59	100.0

However, 35 patients (59.3%) required additional intervention for extended surgical margins, and a second or even a third surgery was performed. In addition, 44.1% of patients received RT as adjuvant therapy and 55.9% of patients received adjuvant hormone therapy (tamoxifen or anastrozole) due to hormone-receptor-positive cancer. After treatment of DCIS, 4 patients had local recurrence (Table 1).

When evaluating the status of the final surgical margin, after the margins were extended, most cases (89.8%) had a surgical margin > 10 mm (Table 4).

Table 4 – Final surgical margin

	Frequency	Percentage
Between 1 and 9 mm	6	10.2
Free (10 mm or +)	53	89.8
Total	59	100.0

There was no statistically significant association between the final surgical margin and presence of local recurrence ($p = 0.357$) (Table 5).

Table 5 – Relationship between final surgical margin and local recurrence

		Final margin					
		Between 1 and 9 mm		Free (≥ 10 mm)		Total	
		n	%	N	%	N	%
Local recurrence	Yes	1	16.7	3	5.7	4	6.8
	No	5	83.3	50	94.3	55	93.2
	Total	6	100.0	53	100.0	59	100.0

Regarding postoperative RT, of 4 patients who developed local recurrence, all had received adjuvant RT after surgical resection ($p = 0.033$) (Table 6).

Table 6 – Relationship between postoperative radiotherapy and local recurrence

		Radiotherapy					
		Yes		No		Total	
Local recurrence		n	%	N	%	N	%
Yes		4	15.4	0	0	4	6.8
No		22	84.6	33	100.0	55	93.2
Total		26	100.0	33	100.0	59	100.0

Regarding HER-2 overexpression, of 4 patients with local recurrence, 2 were HER-2 positive and 2 were HER-2 negative ($p = 1.00$) (Table 7).

Table 7 – Relationship between HER-2 overexpression and local recurrence

		HER-2					
		Positive		Negative		Total	
		n	%	N	%	N	%
Local recurrence	Yes	2	8.0	2	5.9	4	6.8
	No	23	92.0	32	94.1	55	93.2
	Total	25	100.0	34	100.0	59	100.0

DISCUSSION

In the present series, at the first visit, 71.1% (n = 42) of patients had a normal clinical examination, with abnormalities only on mammography.

Currently, up to 70% of patients with DCIS in the United States are treated with breast segmentectomy.¹⁰ The present findings are consistent with the literature, since 76.3% of patients underwent breast-conserving surgery.

ER is expressed in 50 to 60% of patients with DCIS or invasive cancer; in DCIS, ER expression is associated with less aggressive histologic features, such as absence of necrosis.¹¹ In the present study, 64.4% of cases were ER positive, in agreement with the literature data. Furthermore, only 33.9% of tumors had comedo necrosis and 62.7% of patients had low-grade tumors.

HER-2 is overexpressed in 20 to 30% of invasive ductal carcinomas and in 40 to 70% of *in situ* lesions.^{7, 8, 9} In the present study, 42.4% of cases were HER-2 positive, which is consistent with the literature.

In the present series, 35 patients (59.3%) required additional intervention to extend the surgical margins. This figure is high because, at our center, neither stereotactic biopsy nor mammotome biopsy are made available through the public health system (SUS). Thus, for histopathological diagnosis, needle-guided surgical biopsy is required. In most cases the area to be investigated

has microcalcifications, thereby precluding the diagnosis and margin assessment by the freezing procedure. Therefore, the first intervention is usually a diagnostic operation, and the procedure is considered curative surgery only after the first intervention to extend the surgical margins is performed.

A study conducted at the *Istituto Europeo di Oncologia (IEO)* in Milan, Italy, showed that RT is associated with reduced recurrence rates, but it should be avoided in patients with low-grade tumors.² In the present study 44.1% of patients received RT as adjuvant therapy.

Meyerson et al. reported that the use of hormone therapy in the treatment of DCIS in combination with surgery and RT reduced ipsilateral breast recurrence by 30% and contralateral events by 50%, especially in ER-positive tumors suggesting that hormone treatment may prevent the progression of ER-positive DCIS in invasive ductal carcinoma.¹² In the present series, 55.9% of patients received adjuvant hormone therapy (tamoxifen or anastrozole) due to hormone-receptor-positive cancer.

Schmale et al. showed that lower recurrence rates are associated with margin width ≥ 10 mm, regardless of the use of adjuvant RT or other prognostic factors, with a risk of local recurrence of 3% at 8 years.³ In the present study, 89.8% of patients had surgical margins > 10 mm. However, the 3-year recurrence rate was 6.8%, which can be considered a high rate taking into account that most patients had wide free margins. One possible explanation is that the tumors that recurred showed a higher degree of aggressiveness. It is also important to note that DCIS is a tumor with multicentric characteristics and usually impalpable, therefore, becomes difficult to surgically determine the extent of the lesion and, consequently, the final surgical margins.

Regarding the relationship between local recurrence and prior treatment with radiation all 4 patients who developed local recurrence had received prior RT for the treatment of DCIS. This may be explained by the fact that these tumors are more aggressive, since 3 were comedo-type and 1 was high-grade DCIS.

HER-2 expression has demonstrated prognostic value in invasive disease, but its clinical implications in DCIS are not fully understood. HER-2 is associated with pathologic factors of DCIS that contribute to an increased risk of disease recurrence, such as high nuclear grade, comedo subtype, and necrosis. However, it remains unclear whether HER-2 expression is an independent predictor of more aggressive disease.¹⁰ In the present study, no statistically significant association was found between HER-2 overexpression and local recurrence ($p = 1.00$).

One possible explanation for the lack of significant associations in the current study is the small number of patients for whom complete medical records were available and could therefore be included in the study. Of 59 patients analyzed, 4 (6.8%) had local recurrence; of these, 3 had a final margin > 10 mm and only 1 had a margin of 5 mm.

In conclusion, we can state that, at our center, the incidence of local recurrence after treatment of DCIS was relatively high compared to other studies. This finding encourages us to further study and investigate new approaches to improve the treatment of DCIS so that the risk of recurrence is reduced to minimal. DCIS is not life threatening, but proper diagnosis and treatment are of critical importance to prevent recurrence as invasive carcinoma.

REFERENCES

1. Han K, Nofech-Mozes S, Narod S, Hanna W, Vesperini D, Saskin R, Taylor C, Kong I, Paszat L, Rakovitch E. Expression of HER2neu in Ductal Carcinoma in situ is Associated with Local Recurrence. *Clinical Oncology*. 2012; 24: 183-89.
2. Veronesi U, Viale G, Rotmensz N, et al. Rethinking TNM: Breast cancer TNM classification for treatment decision-making and research. *Breast*. 2006; 15: 3-8.
3. Schmale I, Liu S, Rayhanabad J, Russel CA, Sener S. Review: Ductal Carcinoma In Situ (DCIS) of the Breast: Perspectives on Biology and Controversies in Current Management. *Journal of Surgical Oncology*. 2012; 105: 212-20.
4. Harada S, Mick R, Roses RE, Graves H, Niu H, Sharma A, Schueller JE, Nisenbaum H, Czerniecki BJ, Zhang PJ. 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: 458-65.
5. Gerrieri-Gonzaga A, Botteri E, Rotmensz N, Bassi F, Intra M, Serrano D, et al. Ductal Intraepithelial Neoplasia: Postsurgical Outcome for 1267 Women Cared for in One Single Institution over 10 Years. *The Oncologist*. 2009; 14: 201-212.
6. Ernster VL, Ballard-Barbash R, Barlow WE, et al. Detection of ductal carcinoma in situ in women undergoing screening mammography. *Journal of National Cancer Institute*. 2002; 94: 1546 –1554.
7. Oliveira AB, Luca LA, Carvalho GT, Árias VEA, Carvalho LR, Assunção MC. Imunoexpressão do C-ERBB-2 nas lesões epiteliais proliferativas intraductais

da mama de mulheres. Revista da Associação Médica Brasileira. 2004; 50(3): 324-9.

8. Tan PH, Chuah KI, Chiang G, Wong CY, Dong F, Bay BH. Correlation of p53 and cerbB2 expression and hormonal receptor status with clinicopathologic parameters in ductal carcinoma in situ of the breast. *Oncology Reports*. 2002; 9:1081-6.

9. Hoque A, Sneige N, Sahin AA, Menter DG, Bacus JW, Hortobagyi GN, et al. Her-2/neu gene amplification in ductal carcinoma in situ of the breast. *Cancer Epidemiology Biomarkers Prevalence*. 2002; 11: 587-90.

10. Halasz LM, Sreedhara M, Chen YH, Bellon JR, Punglia RS, Wong JS, Harris JR, Brock JE. Improved Outcomes of Breast-Conserving Therapy for Patients With Ductal Carcinoma in Situ. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2012; 15: 581-86.

11. Leonard GD, Swain SM. Ductal carcinoma in situ, complexities and challenges. *Journal of National Cancer Institute*. 2004; 96: 906-920.

12. Meyerson AF, Lessing JN, Itakura K, Hylton NM, Wolverton DE, Joe BN, Esserman LJ, Hwang ES. Outcome of long term active surveillance for estrogen receptor-positive ductal carcinoma in situ. *The Breast*. 2011; 20: 529-33.

Considerações finais

Este estudo demonstrou a importância do diagnóstico e tratamento do CDIS e de avaliar, em conjunto, as características imunoistoquímicas e anatomopatológicas para determinar o tipo de cirurgia e a necessidade de tratamento complementar, tanto com radioterapia, quanto com terapia hormonal. Através de pesquisas como esta, podemos perceber o valor dos dados coletados na anamnese e a importância de se manter um sistema de registros bem organizado. O estudo, o diagnóstico e o tratamento da neoplasia *in situ* são importantes para se evitar o desenvolvimento da doença invasora.

Anexos

IRMANDADE DA SANTA CASA
DE MISERICORDIA DE PORTO
ALEGRE - ISCMPA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: EXTENSÃO DO TAMANHO DAS MARGENS CIRÚRGICAS, E DA CLASSIFICAÇÃO MOLECULAR POR IMUNOFENOTIPAGEM, NO CARCINOMA DUCTAL IN SITU DA MAMA E O PROGNÓSTICO DAS PACIENTES TRATADAS CIRURGICAMENTE EM 5 ANOS DE SEGUIMENTO.

Pesquisador: Indira Dini

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 05087412.8.0000.5335

Instituição Proponente: IRMANDADE DA SANTA CASA DE MISERICORDIA DE PORTO ALEGRE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 848.658

Data da Relatoria: 16/10/2014

Apresentação do Projeto:

Continuidade de protocolo de pesquisa, a ser realizado em formato de coorte retrospectiva, para 100 pacientes com CDIS, submetidas à cirurgia conservadora da mama (setorectomia) ou mastectomia seguidas ou não por radioterapia com diagnóstico de carcinoma ductal in situ e que realizaram análise anátomo-patológica pelo Serviço de Patologia da Santa Casa de Porto Alegre e tratamento no Serviço de Mastologia do Hospital Santa Rita, no período de 2000 a 2013.

Objetivo da Pesquisa:

Determinar a relação entre a extensão das margens cirúrgicas e as taxas de recorrência local (RL) do CDIS após cirurgia mamária seguida ou não de radioterapia (RT) complementar, nas pacientes com diagnóstico de CDIS no Serviço de Mastologia do Hospital Santa Rita de 2000 à 2013.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O pesquisador declara:

Riscos: Este projeto de pesquisa não apresenta riscos, já que a proposta é uma revisão de prontuários.

Benefícios: Saber o prognóstico das pacientes com carcinoma ductal in situ da mama tratadas cirurgicamente no Hospital Santa Rita de Porto Alegre.

IRMANDADE DA SANTA CASA
DE MISERICORDIA DE PORTO
ALEGRE - ISCMPA



Continuação do Parecer: 848.658

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O pesquisador declara sobre:

Critério de Inclusão: Pacientes com diagnóstico de carcinoma ductal in situ puro.

Critério de Exclusão: Pacientes com CDIS associado a componente de carcinoma invasor e dados incompletos no prontuário.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Este protocolo de pesquisa já foi aprovado anteriormente, e para esta sequência do protocolo foram apresentados e estão adequados os seguintes documentos: Folha de rosto para protocolos de pesquisa envolvendo seres humanos e da classificação molecular por Imunofenotipagem; Folha de rosto atual; Relatório de andamento dos projetos desenvolvidos e em desenvolvimento na Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Justificativa para a emenda ao protocolo de pesquisa, Cronograma, Orçamento, Declaração de autorização de chefia responsável, Declaração de confidencialidade do sujeito no estudo, Declaração de isenção de ônus à Instituição, Declaração de uso de dados e materiais, Declaração de uso e publicação de dados, Termo de compromisso para utilização de dados e prontuários.

Recomendações:

Não aplicável.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não aplicável.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Após avaliação do protocolo acima descrito, o presente comitê não encontrou óbices quanto ao desenvolvimento do estudo em nossa Instituição e poderá ser iniciado a partir da data deste parecer.

Obs.: 1 - O pesquisador responsável deve encaminhar à este CEP, Relatórios de Andamento dos Projetos desenvolvidos na ISCMPA. Relatórios Parciais (pesquisas com duração superior à 6 meses), Relatórios Finais (ao término da pesquisa) e os Resultados Obtidos (cópia da publicação).

IRMANDADE DA SANTA CASA
DE MISERICORDIA DE PORTO
ALEGRE - ISCMPA



Continuação do Parecer: 848.658

2 - Para o início do projeto de pesquisa, o investigador deverá apresentar a chefia do serviço (onde será realizada a pesquisa), o Parecer Consubstanciado de aprovação do protocolo pelo Comitê de Ética.

PORTO ALEGRE, 29 de Outubro de 2014

Assinado por:
Claudio Teloken
(Coordenador)