

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

Mario Casales Schorr

**A relação das margens cirúrgicas
com a recorrência locorregional do
carcinoma ductal infiltrante de mama
após cirurgia conservadora.**

UFCSPA
**Universidade Federal de Ciências da Saúde
de Porto Alegre**

**Porto Alegre
2013**

Mario Casales Schorr

A relação das margens cirúrgicas com a recorrência locorregional do carcinoma ductal infiltrante de mama após cirurgia conservadora.

Tese 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 Doutor

Orientador: Prof. Dr. Cláudio Galleano Zettler
Co-orientador: Prof. Dr. Mario Rietjens

**Porto Alegre
2013**

Catálogo na Publicação

Schorr, Mario Casales

A relação das margens cirúrgicas com a recorrência locorregional do carcinoma ductal infiltrante de mama após cirurgia conservadora. / Mario Casales Schorr. -- 2014.

141 p. : graf., tab. ; 30 cm.

Tese (doutorado) -- Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de Pós-Graduação em Patologia, 2014.

Orientador(a): Prof. Dr. Cláudio Galleano Zettler ;
coorientador(a): Prof. Dr. Mario Rietjens.

1. recorrência locorregional. 2. margem cirúrgica. 3. subtipos moleculares. 4. cirurgia conservadora. 5. câncer de mama. I. Título.

Agradecimentos

Gostaria de agradecer à Fernanda Frizzo Bragato, minha esposa. Sua inteligência e sensibilidade são minha inspiração e força. Obrigado Fernanda por estar ao meu lado incondicionalmente.

Ao Professor Mario Rietjens, sua excelência técnica e liderança servem como exemplo e nortearão tanto minha vida profissional quanto pessoal. Obrigado.

Ao Professor José Luiz Pedrini, obrigado por me apresentar à verdadeira arte de ser médico e cirurgião da mama.

Ao Professor Cláudio Galleano Zettler, pesquisador de grandes ideias e que me orientou no estudo das patologias da mama.

Ao Dr. Visnu Lohsiriwat, brilhante pesquisador do Instituto Europeu de Oncologia e parceiro de trabalho generoso, com quem aprendi diariamente e de quem me tornei grande amigo durante minha estadia em Milão.

Aos Professores Aron Goldhirsch, Giuseppe Curigliano, Edoardo Botteri e Mauro Mastropasqua, pesquisadores do Instituto Europeu de Oncologia, que aprovaram e desenvolveram a idéia dessa tese.

A todo o time do Serviço de Cirurgia Plástica Reconstrutiva do Instituto Europeu de Oncologia, em especial à Dra. Francesca de Lorenzi e Dr. Andrea Manconi, pessoas fundamentais no aprofundamento da minha formação cirúrgica.

À Maristela Pasin e Luciani Spencer pela dedicação e apoio integral na secretaria de pós-graduação em patologia da UFCSPA.

À toda minha família, obrigado pelo apoio durante toda a minha vida. Especialmente meus pais Vera Maria Casales Schorr e Mario Inácio Schorr, avô Bonifácio Casales, avó Ladyr Paula Schorr, meu irmão Marcel Casales Schorr e meu primo Cristiano Giongo.

A todos meus amigos, muito obrigado.

Este trabalho é dedicado a todas as mulheres que são nossa fonte de conhecimento, reflexão, motivação e são responsáveis pela evolução do saber científico.

Dedico-o especialmente às pacientes que foram incluídas nesta tese pela atitude generosa de nos deixar acessar sua intimidade pelo bem de outras mulheres.

Epígrafe

Assim como a leitura, a mera experiência não pode substituir o pensamento. A pura empiria está para o pensamento como o ato de comer está para a digestão e a assimilação. Quando a experiência se vangloria de que somente ela, por meio de suas descobertas, fez progredir o saber humano, é como se a boca quisesse se gabar por sustentar sozinha a existência do corpo.

Arthur Schopenhauer

Sumário

1. Introdução	11
1.1. Epidemiologia da neoplasia de mama	13
1.2. Recorrência local e sobrevida global	13
1.3. Conceito de recidiva local	14
1.4. Controle local do câncer de mama após cirurgia conservadora	15
1.4.1. Margem cirúrgica	16
1.4.1.1. Carcinoma ductal invasor	16
1.4.1.2 Carcinoma ductal <i>in situ</i>	19
1.4.1.3 Margens positivas e exíguas	20
1.4.2 Outros fatores que influenciam recorrência local	21
1.4.2.1 Idade	22
1.4.2.2 Critérios anátomo-patológicos	22
1.4.2.2.1 Invasão linfovascular	23
1.4.2.2.2 Grau tumoral	24
1.4.2.2.3 Tamanho tumoral	24
1.4.2.2.4 Comprometimento axilar	25
1.4.2.2.5 Multifocalidade	26
1.4.2.2.6 Componente intraductal extenso	27
1.4.2.3. Fatores envolvendo biologia tumoral	28
1.4.2.3.1. Marcadores imuno-histoquímicos	28
1.4.2.3.2. Subtipos moleculares	30
1.4.2.3.2.1. Luminal A	33
1.4.2.3.2.2. Luminal B	34
1.4.2.3.2.3. HER2 positivo	35
1.4.2.3.2.4. Triplo negativo	35
1.5. Radioterapia	36
1.6. Tratamento sistêmico	38
1.7. Limitações das técnicas patológicas na avaliação da margem cirúrgica	38
1.8 Referências bibliográficas	42

2. Objetivos	55
3. Artigo científico redigido em inglês	56
4. Considerações finais	80
5. Anexos	82
5.1. Outras publicações relacionadas ao tema	82
5.1.1. Artigo 1	82
5.1.2. Artigo 2	99
5.1.3. Resumo do artigo da tese apresentado em St Gallen em 17 de dezembro de 2012	120
5.2. Artigo não relacionado ao tema publicado durante período do doutorado sanduíche no Instituto Europeu de Oncologia	122
5.3. Fotos de lâminas de patologia de casos do estudo	127
5.4. Pareceres do Comitê de Ética	133
5.4.1. Considerações éticas e aprovação pelos comitês de ética	133
5.4.2. Termo de consentimento livre e esclarecido utilizado no Instituto Europeu de Oncologia de Milão, Itália	140

Lista de abreviaturas utilizadas

ACOSOG: *American College of Surgeons Oncology Group*

AP: Anátomo-patológico

CAPES: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior.

CDI: Carcinoma ductal invasor

CDIS: Carcinoma ductal in situ

CIE: Componente intraductal extenso

CK: Citoqueratinas

EBCTCG: *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group*

EGFR: Epidermal growth factor receptor

Gy: *Grays*

HER2: *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2*

HT: Hormonioterapia

IEO: Instituto Europeu de Oncologia

IHC: imuno-histoquímica

INCA: Instituto nacional do câncer

Ki67: Antígeno Ki-67

LS: Linfonodo sentinela

mm: Milímetros

NIH: *The National Institutes of Health*

QT: Quimioterapia

RE: Receptor de estrogênio

RH: Receptores hormonais

RL: Recorrência local

RP: Receptor de progesterona

RT: Radioterapia

SLD: Sobrevida livre de doença

SG: Sobrevida global

UFCSPA= Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre.

Resumo da Tese

Introdução:

Minimizar a recorrência tumoral na mama é clinicamente relevante, pois a recorrência local é associada com diminuição da sobrevida e sofrimento psíquico.

Objetivos: Avaliou-se a relação da margem cirúrgica com o risco de recorrência locorregional em uma grande série retrospectiva mono-institucional de mulheres com câncer de mama.

Material e Métodos:

Analisou-se 5.151 pacientes consecutivas com carcinoma ductal invasor submetidas à quadrantectomia e radioterapia externa no Instituto Europeu de Oncologia de Milão, de janeiro de 2000 a março de 2009. A margem tumoral foi classificada conforme a menor distância entre a margem cirúrgica e a neoplasia invasora ou *in situ*: a) 0 mm (positivas), b) > 0 mm e < 1 mm, c) ≥ 1 mm e < 10 mm e d) ≥ 10 mm.

Resultados:

As medianas da idade foi 52 anos e do tamanho tumoral foi 1,5 cm; em 2.995 pacientes (58,1%), a axila era negativa. A distribuição das margens foi: positivas em 110 (2,1%) casos, maior que 0 e menor de 1 mm em 363 (7,1%), maior ou igual a 1 e menor 10 mm em 392 (7,6%) e maior ou igual a 10 mm em 4.286 casos (83,2%). Após acompanhamento com mediana de 80 meses, observou-se 201 primeiros eventos locorregionais e 376 mortes, com incidências cumulativas em 10-anos de 5,9% e 11,4%. Após ajuste por idade, tamanho tumoral, comprometimento linfonodal, invasão perivascular,

multifocalidade, componente intraductal extenso e subtipos moleculares, o tamanho da margem foi significativamente associado com a recorrência locorregional: tomando ≥ 10 mm como referência, a razão de risco (RR), com intervalo de confiança (IC) de 95%, foram 2,33 (1,18; 4,19) para margens positivas, 1,82 (1,20; 2,76) para > 0 e < 1 mm e 1,67 (1,04; 2,69) para ≥ 1 e < 10 mm. A relação das margens com o risco de recorrência locorregional diminui significativamente conforme aumenta a idade (P para interação: 0,011). O *status* da margem não impactou significativamente na sobrevida global (RR 0,99 (95% IC 0,75-1,31) para < 10 mm vs ≥ 10 mm).

Conclusão:

Pacientes com margens positivas e margens livres < 10 mm tiveram um maior risco de recorrência locorregional comparadas às com margens livres (≥ 10 mm). Entretanto, o tamanho da margem cirúrgica não teve impacto na sobrevida global.

Palavras-chave: câncer de mama, recorrência local, margens cirúrgicas, subtipos moleculares.

1. Introdução

A adequada margem livre tumoral é uma importante questão quando se considera o balanço entre menor radicalidade cirúrgica e segurança oncológica. A medida do tamanho da margem tumoral tem sido historicamente implicada como o fator mais importante para prever a presença de tumor residual.

Existe uma ampla variação na avaliação da distância da margem na cirurgia conservadora do câncer de mama considerada ideal (Darby e cols., 2011), que é associada à experiência individual do cirurgião, protocolos institucionais e de fatores tumorais (Azu e cols., 2010). A margem cirúrgica apropriada pode ser definida como determinados milímetros (mm) de margem negativa ou somente ausência de tumor na margem corada pelo nanquim, independentemente de sua espessura (Fisher e Jeong e cols., 2002).

Não há um grande ensaio clínico prospectivo randomizado especificamente direcionado a esse assunto, a literatura disponível é composta por grandes estudos de coorte retrospectivos, metanálises, opiniões de especialistas e painéis de consenso (Luini e cols., 2009; Kaufmann e cols., 2010). Apesar de a margem cirúrgica ser diretamente responsável pela recorrência local (RL), há muitos outros fatores relacionados à paciente e à biologia tumoral que também influenciam no risco de recidiva, tais como: idade, metástase linfonodal, tipo e grau tumoral, invasão linfovascular, presença de componente intraductal extenso (CIE) e os subtipos moleculares do câncer de mama. O único fator de risco que pode ser alterado pela cirurgia é o tamanho das margens livres, os demais fatores independem do tratamento cirúrgico (Houssami e cols., 2010; Botteri e cols., 2010).

Entretanto, o aumento da distância das margens livres parece não trazer benefício na sobrevida global (SG) nem apresentar uma diminuição proporcional no índice de recidiva local e locorregional. A importância da margem cirúrgica para o controle local da doença é provavelmente superado em importância tanto pelo tratamento adjuvante sistêmico (quimioterapia (QT), hormonioterapia (HT) e terapia alvo anti-HER2 (*Human Epidermal Growth Factor Receptor 2*), quanto pela radioterapia (RT) em alguns casos selecionados de cânceres de mama (Fisher e cols., 1996; Park e cols., 2000; Fisher e cols., 2001; Piccart-Gebhart e cols., 2005; Romond e cols., 2005; Kunos e cols., 2006; Zavagno e cols., 2008; Jones e cols., 2009; Morrow, 2010; Houssami e cols., 2010). É importante ressaltar que, atualmente, a maioria das mulheres com câncer de mama recebem alguma forma de tratamento adjuvante (Morrow, 2008).

Todavia, a falha no controle local pode estar associado com um pior resultado oncológico, sofrimento psíquico e aumento dos custos médico-hospitalares. Portanto, o tratamento locorregional ótimo continua sendo um importante componente no manejo do câncer de mama (Vicini e cols., 2003)

A margem livre ideal para a cirurgia conservadora pode ser definida como a presença do mínimo tecido normal ao redor do câncer de mama que seja associado com o menor índice de recorrência e à maior sobrevida global. A margem cirúrgica que não atinge esses requisitos pode ser considerada como positiva, próxima ou exígua. Nesses casos, frequentemente é indicada a ampliação das margens. Entretanto, a re-excisão também apresenta consequências negativas como o aumento do risco de infecção, o atraso do tratamento adjuvante, a piora da cosmese, o aumento dos custos

médicos, a ansiedade das pacientes, muitas vezes levando-as a optar pela mastectomia a fim de evitar o risco de uma segunda cirurgia. Morrow, 2008)

Essa tese de doutorado objetiva analisar o papel da margem cirúrgica na recidiva local, locorregional e na sobrevida global (SG) em pacientes com carcinoma ductal invasor (CDI) de mama que se submeteram a tratamento cirúrgico conservador seguido de radioterapia (RT) (Luini e cols., 2009; Morrow, 2010).

1.1. Epidemiologia da neoplasia de mama

O câncer de mama é a segunda neoplasia maligna mais frequente no mundo e o primeiro entre as mulheres (INCA, 2012).

Apesar dos esforços na detecção precoce e os avanços terapêuticos, a sobrevida mundial em 5 anos situa-se em 61%. No Brasil, é o câncer que mais causa morte entre as mulheres e o segundo mais incidente. A estimativa de novos casos em 2012 foi de 52.680, com 12.852 mortes (dados de 2010) (INCA, 2012).

É a neoplasia mais incidente entre as mulheres da região Sul, com uma estimativa para 2012 de 64,8 novos casos por 100 mil mulheres e no Rio Grande do Sul, 81,07 novos casos por 100 mil mulheres (INCA, 2012).

1.2. Recorrência local e sobrevida global

Os índices de sobrevida equivalentes observados entre a cirurgia conservadora de mama associado à RT e a mastectomia, publicados pelos já clássicos trabalhos de Veronesi e Fisher, atualizados em 2002 após 20 anos de acompanhamento tornou a

cirurgia conservadora o tratamento padrão em relação à mastectomia devido ao benefício estético da preservação da mama (Veronesi e cols., 1981; NIH consensus conference, 1991; Veronesi e cols., 2002; Fisher e Jeong e cols., 2002; Fisher e Anderson e cols, 2002; Morrow e cols., 2002) A cirurgia conservadora complementada pela RT apresenta altos índices de controle local da doença, entretanto com maior incidência de RL em comparação com a mastectomia. A probabilidade anual para a recidiva local é de aproximadamente 1% até o décimo ano (Veronesi e cols., 1995).

Entretanto, apesar de seis ensaios prospectivos randomizados, alguns com acompanhamento que chegam a 20 anos, estabelecerem que a sobrevida é equivalente entre as pacientes submetidas à cirurgia conservadora e à mastectomia, independentemente das diferenças na RL (Arriagada e cols., 1996; van Dongen e cols., 2000; Veronesi e cols., 2002; Fisher e Jeong e cols., 2002; Fisher e Anderson e cols, 2002; Poggi e cols., 2003), diversos trabalhos tem associado a falha local à diminuição da SG (Fisher e cols., 1991; Veronesi e cols., 1995; Touboul e cols., 1999; Wapnir e cols., 2006; Gentilini e cols., 2006; Punglia e cols., 2007; Anderson e cols 2009). Em metanálise do *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group* (EBCTCG), de 2011, os resultados mostraram diminuição da SG associado à RL após 15 anos de acompanhamento (Darby e cols., 2011).

Uma possível interpretação desses achados é que a RL seria um marcador de agressividade tumoral e um indicador do aumento da probabilidade de metástases à distância, principalmente se a recidiva for regional, e não a causa da metástase e da diminuição da SG (Botteri e cols., 2010).

1.3 Conceito de recidiva local

É importante distinguir entre as recorrências locais verdadeiras, derivadas de células cancerígenas residuais, e um novo tumor primário que surge na mama ipsilateral. Esses dois tipos de eventos podem ter diferentes comportamentos e prognósticos, considerando que um segundo tumor é uma nova doença independente do tumor primário, enquanto uma RL verdadeira denota uma doença persistente, radorresistente, insensível ao tratamento sistêmico e potencialmente mais perigosa (Huang e cols., 2002)

A classificação de recorrência verdadeira ou novo tumor primário é baseada na localização dos tumores primário e secundário, as margens cirúrgicas iniciais e fatores anátomo-patológicos (AP). As margens positivas ou próximas suportam a hipótese de recorrência verdadeira, a recorrência distante do tumor primário favorece a idéia de um novo tumor, mesmo que as margens da primeira cirurgia tenham sido próximas. Por outro lado, quando a localização for próxima do leito tumoral inicial, com a margem amplamente negativa, mas a recorrência for morfológicamente diferente do tumor primário, é considerada como um novo tumor primário. Entretanto, esse julgamento é subjetivo, individualmente determinado e bastante variável entre diferentes instituições (Komoike e cols., 2005).

Em estudo de Botteri e cols. (2010), que avaliou a RL do câncer de mama após tratamento cirúrgico conservador, dos 33 casos incluídos, 82,5% dos casos foram classificados como recorrências verdadeiras.

1.4 Controle local do câncer de mama após cirurgia conservadora

A recidiva local, que traduz a falha do tratamento, traz incertezas para o médico e para a paciente e, conseqüentemente, causa sofrimento físico e psicológico. Além disso, quando o tratamento de resgate for a mastectomia, é negado o princípio da conservação da mama para o tratamento do câncer. A RL significa uma segunda cirurgia, novos tratamentos sistêmicos e pior resultado cosmético. Portanto, o tratamento locorregional ótimo permanece como um importante componente no manejo do câncer de mama (Ho e cols., 2011; Darby e cols., 2011).

A seguir serão discutidos os diversos aspectos que são determinantes e influenciam no controle local do câncer de mama.

1.4.1 Margem cirúrgica

1.4.1.1 Carcinoma ductal invasor (CDI)

Conceitualmente, uma margem cirúrgica ótima seria a que contivesse a mínima quantidade de tecido normal circundando o câncer de mama que seja associada ao mais baixo índice de RL e a maior SG possível.

Não há uma definição universal do que constitui uma margem microscópica negativa. Também não existem grandes ensaios clínicos prospectivos randomizados que comparem os diferentes tamanhos das margens livres e a RL. As evidências disponíveis provêm de coortes retrospectivas, metanálises, opiniões de especialistas e consensos. Há uma grande variação em relação ao tamanho das margens livres consideradas adequadas entre as instituições e mesmo entre os cirurgiões

individualmente (Azu e cols., 2010). No consenso de *Saint Gallen*, 75% dos painelistas consideraram o tumor não atingir o nanquim como a mínima margem aceitável, dos 25% restantes, a maioria considerou a margem de 1 mm como a mínima adequada (Goldhirsch e cols., 2013)

A única definição usada em ensaios randomizados prospectivos foi a de células tumorais não comprometerem a margem corada pelo nanquim. E é essa a definição recomendada pelo *The Biedenkopf Expert Panel Members* para o tratamento locorregional do câncer primário de mama (Kaufmann e cols., 2010). Já quando se consideram as margens comprometidas, a situação é mais clara. Um grande número de estudos mostram índices mais altos de RL ipsilateral quando as margens são positivas (Morrow e cols., 2002; Schnitt, 2003; Vordermark e cols., 2007).

Se considerarmos que existem ensaios clínicos randomizados mostrando que o uso de ressecções mais amplas do tumor primário são associadas com menor RL em relação às ressecções mais limitadas (Veronesi e cols., 1994) a utilização das chamadas técnicas oncoplásticas seria uma importante ferramenta para aumentar as margens livres, como mostra o trabalho de Kaur e cols., (2005), no Instituto Europeu de Oncologia (IEO), que concluiu que a cirúrgica oncoplástica aumenta a segurança oncológica do tratamento conservador porque possibilita uma excisão de maior volume de tecido mamário, com a obtenção de margens negativas mais amplas, especialmente em tumores maiores nos quais as técnicas cirúrgicas convencionais têm uma maior possibilidade de deixar margens positivas.

Entretanto, é importante considerar que esses dados não devem ser interpretados como indicativos da existência de uma relação direta entre o tamanho da margem negativa e o risco de RL. O aumento de mm da margem livre parece não

resultar em uma diminuição proporcional no risco de RL e as evidências disponíveis de que margens maiores do que a de o tumor não atingir o nanquim diminuem a recidiva local tem sido questionadas em estudos mais recentes (Frazier e cols., 1989; Singletary, 2002; Kaufmann e cols., 2010; Groot e cols., 2011).

Como exemplo, pode-se citar a metanálise publicada por Houssami e cols. (2006), sobre o impacto das margens cirúrgicas na recidiva local após cirurgia conservadora em tumores iniciais, em que o autor afirma que margens maiores provavelmente não tenham benefício adicional para o controle a longo prazo. Em outro estudo, que avaliou a recorrência locorregional ipsilateral, contralateral, à distância e as SG e sobrevida livre de doença (SLD), de acordo com o tamanho das margens livres (maiores ou menores que 10 mm), não houve diferenças associadas ao tamanho da margem tumoral (Galimberti e cols., 2011).

Esses trabalhos são corroborados pelos achados de estudos em patologia, que realizaram um exame detalhado do tecido mamário, e demonstraram a presença de doença residual na mama, em 32 a 63% dos casos de mulheres com tumores unicêntricos, sugeridos pelo exame clínico e mamográfico, independentemente de as margens de excisão serem positivas ou negativas (Rosen e cols., 1975; Holland e cols., 1985). Portanto, a margem negativa não é uma garantia de que não há tumor residual, mas implica que a doença residual é limitada o suficiente para ser controlada pela irradiação da mama. Analisando a partir dessa premissa, Morrow afirma que não seria surpresa que a excisão de margens adicionais medindo entre 1 e 10 mm em espessura não se correlacionasse bem com os índices de controle local (Morrow, 2008).

1.4.1.2 Carcinoma ductal *in situ* (CDIS)

Em relação ao CDIS, a situação é diferente. O tamanho da margem cirúrgica adequada para o controle local ainda não está estabelecido. As controvérsias surgem devido à heterogeneidade da doença, das dificuldades em distinguir o carcinoma intraductal das variadas condições hiperplásicas, das considerações anatômicas da localização da margem devido ao crescimento descontínuo das lesões dentro dos ductos, especialmente a de grau baixo e intermediário, e dos dados prospectivos insuficientes em relação aos fatores prognósticos do CDIS (Kaufmann e cols., 2010).

Há uma tendência a se considerar que margens maiores que 10 mm são adequadas e menores de 1 mm são insuficientes. Quando compara-se margens entre 1 mm e 10 mm, associa-se maiores margens a menor recorrência. Entretanto, não há um consenso uniforme. Em dois estudos randomizados incluindo cirurgia conservadora e RT em CDIS, a única margem microscópica definida empregada foi o tumor não atingir a margem corada, de forma semelhante ao CDI (Wolmark e cols., 2001; Bijker e cols., 2006). Já em metanálise incluindo 4.660 pacientes com carcinoma intraductal tratados com cirurgia conservadora e RT, a margem menor de 2 mm foi associada com aumento dos índices de RL e os autores concluíram que margens maiores que 2 mm podem comprometer o resultado estético e não trazer benefícios adicionais no controle local nesse grupo de pacientes (Dunne e cols., 2009).

Contrariamente, recente grande estudo retrospectivo mostrou que margens próxima (menor ou igual a 2 mm) não aumentaram o índice de RL comparadas com margens de 2 mm (Groot e cols., 2011). Outra série retrospectiva demonstrou, que em margem maior de 10 mm, a radiação não teve benefício adicional no controle local. Além disso, se a margem estava entre 1 mm e menores de 10 mm, a RT levou a uma

redução não estatisticamente significativa da RL. Já em margens menores de 1 mm, a RT reduziu de forma significativa os índices de recidiva (Silverstein e cols., 1999). Um terceiro trabalho retrospectivo revisou 220 pacientes com CDIS tratados com cirurgia conservadora e RT. Destas, 36% receberam *boost* radioterápico. Aos 46 meses, nenhuma das 79 pacientes que receberam o reforço no leito tumoral tiveram RL, apesar de serem consideradas de pior prognóstico, enquanto 8 das 141 que não receberam o *boost* apresentaram recidiva (Wong e cols., 2012). Esses achados sugerem que o *boost* de RT pode controlar a doença localmente em pacientes com qualquer tamanho de margem livre cirúrgica.

Por último, em estudo que avaliou a posicionamento dos cirurgiões em relação ao tamanho da margem cirúrgica do CDIS tratado com RT, indicou que eles consideram que o tanto o CDI quanto o CDIS devem ter a mesma abordagem em relação às margens cirúrgicas quando for realizada a RT (Azu e cols., 2010).

1.4.1.3 Margens positivas e exíguas

A conduta cirúrgica padrão quando as margens são positivas ou exíguas é a ampliação das margens para que se tornem negativas. Estão incluídas a radicalização (quando realizada a avaliação patológica das margens no mesmo ato operatório), a re-excisão ou a mastectomia num segundo procedimento cirúrgico (baseado no AP definitivo).

Entretanto, esses procedimentos não são isentos de complicações, principalmente quando envolvem uma nova cirurgia. Entre eles, a piora do resultado estético, o alto custo-benefício que envolve a segunda cirurgia, o estresse psicológico

da paciente, além do aumento de chance de possíveis complicações operatórias e o risco de acarretar um possível atraso no tratamento adjuvante (Botteri e cols. 2010).

Além disso, permanecem sem uma resposta clara questões relativas à eficácia e benefício de uma segunda intervenção, devido à dificuldade de localizar a região a ser excisada com precisão (especialmente após cirurgias conservadoras que envolvam remodelamento mamário), com os dados mostrando a baixa incidência de detecção de tumor residual e a ausência de benefício na SG (Azu e cols., 2010)

1.4.2 Outros fatores que influenciam a recorrência local

É improvável que haja um tamanho padrão único da margem cirúrgica que seja apropriado para todos os pacientes no controle local da doença. Os progressos na individualização do tratamento local requerem uma mudança de raciocínio para além da fixação no simples tamanho da margem (Morrow, 2008).

Contrariamente à margem cirúrgica, que pode ser modificada pela radicalidade cirúrgica, outros fatores relativos à paciente, à agressividade biológica tumoral e aos tratamentos complementares representados pela RT, para controle local e QT, HT e terapias alvo, para controle sistêmico e local, tem papel fundamental no controle local e são independentes do tratamento cirúrgico.

Apesar de esses outros fatores não serem influenciados pela margem cirúrgica diretamente, de forma inversa, eles podem influenciar na decisão sobre a extensão da cirurgia ou a necessidade de uma possível ampliação de margens (Morrow, 2008; Demirci e cols., 2012).

1.4.2.1 Idade

A idade abaixo de 50 anos, especialmente menor de 35 anos é o maior fator de risco independente para RL após cirurgia conservadora (Kurtz e cols., 1990; Veronesi e cols., 1995; Arriagada e cols., 2002; Wapnir e cols., 2006; Jones e cols., 2009). Essa associação não é clara em relação à mastectomia, inclusive há autores que não encontraram a relação entre idade e RL em relação à mastectomia (Arriagada e cols., 2002).

Especificamente em relação às margens cirúrgicas, há tendência de se realizar excisões de tecido menores na cirurgia conservadora em mulheres jovens (Mazeh e cols., 2013). Há evidências que sugerem que o aumento da extensão do tratamento local, tanto através do uso do *boost* de RT (Bartelink e cols., 2001; Jones e cols., 2009, quanto pela cirurgia com maiores margens livres podem diminuir esse risco (Neuschatz e cols., 2003).

A associação da idade e recidiva local pode ser explicada pela teoria que fala sobre a anatomia ductal da mama nas jovens, que pode facilitar a propagação intraductal da doença e explicar a diferença substancial de risco de RL associado à idade (Mannino e Yarnold, 2009).

1.4.2.2 Critérios anátomo-patológicos

Os fatores do risco para recidiva local estão bem estabelecidos. Os critérios AP são tradicionalmente utilizados para determinar o prognóstico do câncer de mama,

estimando o risco tanto da RL quanto recorrência sistêmica. Os marcadores histológicos citados a seguir foram extensamente estudados, principalmente na década de 1980, e ainda são úteis na graduação de risco de recidiva local (Harris e cols., 1983; Lindley e cols. 1989; Kurtz e cols., 1990; Veronesi e cols., 1995; Arriagada e cols., 1996; Page, 1997;)

Entretanto, eles podem diferir em importância em relação à cirurgia conservadora e à mastectomia (Veronesi e cols., 1995; Arriagada e cols., 2002). Apesar dos resultados conflitantes quanto à importância e independência de cada marcador histológico isoladamente, esse trabalho analisou cada critério e relação de risco para ambas RL e recorrência sistêmica.

1.4.2.2.1 Invasão linfovascular

A metástase linfonodal inicia-se pela migração das células tumorais pelos vasos linfáticos e então transportadas aos linfonodos regionais. Partindo-se dessa premissa, considera-se importante reconhecer a invasão linfática peritumoral como um possível preditor de comprometimento linfonodal e de mau prognóstico (Arnaout-Alkarain e cols., 2007; Freedman e cols., 2012)

A invasão linfovascular é associada ao aumento do risco de recidiva locorregional e também à maior recorrência à distância (Arnaout-Alkarain e cols., 2007; Ito e cols., 2007; Freedman e cols., 2012). Entretanto, sua validade como fator de risco independente ainda é fonte de controvérsia. De Mascarel e cols., (1998), em estudo que incluiu 1.320 casos linfonodos negativos, afirmam que a inequívoca invasão vascular peritumoral é um fator independente de mau prognóstico em relação à SG e

SLD. Achados similares foram encontrados por Arnaout-Alkarain e cols., (2007), sugerindo que a invasão linfovascular é um preditor de mau prognóstico do câncer de mama e associado à recorrência à distância.

Contrariamente, em trabalho recente de Freedman e cols., (2012) que incluiu 1.478 pacientes submetidos à cirurgia conservadora e RT, mostrou que a invasão linfovascular é encontrada em associação com outros fatores de mau prognóstico, como idade, tamanho tumoral, comprometimento axilar e alto grau tumoral. Foi associada com um aumento modesto no índice de RL, mas não é um preditor independente de recorrência locorregional ou SG em análise multivariada

1.4.2.2.2 Grau tumoral

O alto grau tumoral é associado a indiferenciação celular e agressividade da doença, sendo considerado um fator de mau prognóstico. Diversos trabalhos associam esse critério histológico ao aumento da recidiva local e, principalmente, para recorrência à distância (Harris e cols., 1983; Nixon e cols., 1996; Page, 1997). Tumores de alto grau histológico tendem a ser maiores, com maior reação inflamatória de células mononucleares, necrose e serem receptor estrogênico negativos (Nixon e cols., 1996).

Page, (1997) afirma que a avaliação do grau histológico combinada, enfatizando a contagem mitótica e outros fatores de proliferação, fornecem informações sobre o estadiamento tumoral. Portanto, tumores pequenos, de alto grau podem ter maior probabilidade de recorrer do que tumores maiores de baixo grau.

1.4.2.2.3 Tamanho tumoral

O tamanho tumoral é um dos componentes do estadiamento clínico-patológico tumoral e um marcador histológico fundamental para o prognóstico da doença. É considerado o fator prognóstico histológico mais importante quando não há comprometimento linfonodal (Quiet e cols., 1995).

Assim como em relação ao grau histológico, apesar de alguns estudos evidenciarem a importância para o controle local da doença (Quiet e cols., 1995; Lee e cols., 1997; Wapnir e cols., 2006; Kunkler e cols., 2012), as evidências mais consistentes enfatizam a importância do tamanho tumoral como fator prognóstico de recorrência à distância (Kurtz e cols., 1990; Veronesi e cols., 1995; Hunt e cols., 2012).

1.4.2.2.4 Comprometimento axilar

Os linfonodos axilares positivos são considerados o fator prognóstico AP mais importante no câncer de mama tanto para SG quanto SLD (Giuliano e cols., 2012). É relacionado principalmente à ocorrência de metástase e morte (Botteri e cols. 2010). Entretanto, tem importância prognóstica também na RL, o comprometimento linfonodal significa aumento do risco de recorrência locorregional, tanto precoce quanto tardia. (Wapnir e cols., 2006; Courdi e cols., 2006).

O número de linfonodos comprometidos (Arriagada e cols, 1996; Arriagada e cols, 2002; Gentilini e cols., 2009) e a invasão extracapsular (Fisher e cols., 1997) também são associados a um pior prognóstico, tanto local quanto sistêmico. Além disso, na correlação entre número de linfonodos positivos e prognóstico, tem sido analisada a relação entre linfonodos positivos e linfonodos retirados. As evidências

sugerem que o aumento dessa relação se correlaciona com pior prognóstico e talvez seja mais importante do que simplesmente o número de linfonodos metastáticos (Truong e cols., 2007).

Apesar da importância do comprometimento axilar como fator prognóstico, o papel do esvaziamento axilar no controle locorregional da doença tem sido questionado. No já clássico estudo ACOSOG Z0011 (*American College of Surgeons Oncology Group*), em pacientes com linfonodo sentinela (LS) positivo, não foi encontrada superioridade do posterior esvaziamento axilar no índice de recidiva locorregional ou SG em relação à nenhuma cirurgia complementar após a exereses do LS. (Bear, 2008).

Esse achado corrobora o conceito da importância prognóstica do comprometimento axilar, mas questiona a necessidade da “esterilização” axilar durante o tratamento cirúrgico como forma de controle da doença.

1.4.2.2.5 Multifocalidade

A multifocalidade e multicentricidade do câncer de mama significam a presença de mais de um foco da doença no mesmo quadrante ou em quadrantes diferentes da mama, respectivamente. Nesses casos, a mastectomia é tradicionalmente indicada devido ao risco de menor controle local com a cirurgia conservadora. 31 75

Entretanto, Gentilini e cols., (2009), em estudo retrospectivo incluindo 476 pacientes com doença multifocal (421) e multicêntrica (55), não encontraram diferenças quanto à RL quando margens negativas de tumor foram obtidas e concluem que, em pacientes selecionadas com esta condição, que a cirurgia conservadora mais ampla

não é associada a um pior controle local e pode ser considerada quando for possível alcançar bons resultados estéticos.

Nesse contexto, as chamadas técnicas oncoplásticas, que associam conceitos oncológicos e técnicas de cirurgia plástica para realizar a excisão tumoral mantendo ou melhorando a cosmeses da mama, adquirem papel fundamental para viabilizar a cirurgia conservadora mantendo a segurança oncológica nesse grupo de pacientes (Clough e cols., 2003).

1.4.2.2.6 Componente intraductal extenso (CIE)

Considera-se um tumor com CIE quando ele ocupa 25% da área tumoral total, incluindo o carcinoma invasor (Hurd e cols., 1997). A sua presença tem sido associada com maior RL após tratamento cirúrgico conservador da mama associado à RT (Holland e cols., 1990; Jacquemier e cols., 1990), principalmente quando o componente intraductal for de alto grau, com comedonecrose (Lindley e cols., 1989). A razão dessa associação não é clara, entretanto, a presença de doença numa maior extensão na mama e uma resistência relativa à RT em tumores com CIE podem ser possíveis explicações (Holland e cols., 1990).

Estudo de Holland e cols., (1990) avaliou a presença de doença residual em 214 pacientes submetidas à mastectomia, com diagnóstico prévio, por imagem e histologia, de CIE. Os resultados mostraram que os tumores com diagnóstico prévio de presença de CIE apresentaram carcinoma residual em 71% dos casos, contra 28% dos carcinomas sem CIE ($p < 0.00001$). Os autores concluem que casos com CIE tem maior possibilidade de apresentar doença residual subclínica em maior quantidade no tecido

mamário remanescente. Esse achado pode explicar a associação com maior recorrência nesse grupo de pacientes e a relativa resistência à RT.

Kurtz e cols., (1990) encontraram maior prevalência de CIE em mulheres abaixo de 40 anos de idade, o que pode ser uma das justificativas para a maior RL nesse grupo de pacientes e vai ao encontro com a teoria de Mannino, sobre as especificidades da anatomia ductal nas jovens, que poderia facilitar a propagação intraductal da doença nesse grupo de pacientes (Mannino e Yarnold, (2009).

Por outro lado, Hurd e cols., (1997) não encontraram maiores índices de RL, nem efeitos adversos na SG e SLD, quando as margens cirúrgicas foram negativas, mesmo nos casos com CIE. Achados semelhantes foram descritos por O'Sullivan e cols., (2007) que associaram o CIE a múltiplas reexcisões em cirurgias conservadoras, mas isso não significou diminuição dos índices de RL quando a margem cirúrgica foi negativa e, por Leong e cols., (2004), que demonstraram ser apenas as margens cirúrgicas e idade fatores de risco independentes para recidiva local. Pacientes com CIE com margens negativas não representaram diminuição do controle local.

1.4.2.3 Fatores envolvendo a biologia tumoral

1.4.2.3.1. Marcadores imuno-histoquímicos (IHQ)

Os marcadores IHQ, pela ligação a receptores celulares específicos, identifica a expressão protéica e avalia indiretamente a funcionalidade genética tumoral. Os marcadores mais estudados no câncer de mama são os receptor de estrogênio (RE) e

receptor de progesterona (RP), HER2 e o antígeno Ki-67 (Ki67). Esses marcadores são utilizados para identificar os subtipos moleculares tumorais (Goldhirsch e cols., 2013). Deve-se lembrar que uma completa análise genética é necessária para a classificação exata dos subtipos tumorais e que a avaliação IHQ é uma aproximação e que discrepâncias utilizando este método variam de 15 a 30% (Parker e cols., 2009; Cheang e cols., 2009; Gianfrocca e cols., 2009), apesar de análise IHQ ser considerado um bom método substituto para a análise genética completa (Demirci e cols., 2012).

O RE e RP pertencem a uma superfamília de receptores hormonais (RH) que inclui diversos receptores hormonais esteróides, além de incluir os receptores do hormônio da tireóide, da vitamina D e do ácido retinóico. Essas proteínas funcionam como fatores de transcrição quando se ligam a seus respectivos ligantes (Levin, 2005).

As pacientes com RE positivo apresentam intervalos livres de doença maiores que as de receptor negativo, são geralmente bem diferenciados e com índice de proliferação baixo (Clark e McGuire, 1988; Dunnwald e cols., 2007). É um fator preditivo de resposta à HT, principalmente com tumores que expressam ambos RH. A presença do RP indica resposta ao estrogênio intacta, pois sua produção deve-se à estimulação estrogênica. A ausência da expressão do RP com RE positivo pode contribuir para a resistência ao tamoxifeno (Arpino e cols., 2005).

O gene c-erb-B2 (HER2/neu) é um membro da classe dos oncogenes associado à proteína tirosina quinase. Está localizado no 17q21 e é expresso em níveis baixo nas células epiteliais e mioepiteliais do tecido mamário normal (Natali e cols., 1990). É codificado por genes que não sofreram mutação mas que estão superexpressos em 18-31% dos casos. É reconhecido nos mecanismos de promoção tumoral, de resistência

da doença à terapia e de vigilância da imunidade do câncer de mama (Pritchard e cols., 2006).

O Ki67 é um gene que codifica um antígeno nuclear que é fortemente ligado ao ciclo celular. É um marcador de proliferação celular e seu aumento é considerado um fator de mau prognóstico do câncer de mama. A expressão imunoistoquímica do Ki67 correlaciona-se diretamente com o grau histológico, índice mitótico e à fração celular na fase S (Tan e cols., 2005).

1.4.2.3.2. Subtipos moleculares

Há vários parâmetros, além do exame histopatológico tradicional, que podem ser úteis para determinar quais pacientes com margens negativas podem ter um risco aumentado para recidiva local e o estudo da expressão de marcadores moleculares e biológicos no tumor primário são ferramentas importantes na identificação desses casos.

Parece haver uma interação adicional entre o subtipo tumoral, identificado pela expressão genética, e a possibilidade de controle local (Nguyen e cols., 2008). Em estudo de Emma Niméus-Malmstrom e cols., (2008) foi realizada a análise da expressão genética de tumores de mama com margens livres e linfonodos negativos e os autores afirmaram que no subgrupo que expressa o receptor de estrogênio (RE) é possível identificar os pacientes que terão recidiva local após RT daquelas que não terão recidiva, com ou sem RT adjuvante. No subgrupo RE negativo essa diferenciação de risco foi estatisticamente significativa, apesar de não ter a mesma magnitude. Já Nuyten e cols., (2006) usaram o perfil de expressão genética pela análise *microarray*

para identificar o perfil genético que pode ajudar a individualizar a previsão da RL. Utilizaram a assinatura do 70 genes e concluíram que o perfil da expressão genética pode identificar subgrupos de pacientes com risco aumentado de recidiva local após cirurgia conservadora.

Os subtipos moleculares do câncer de mama podem ser poderosos preditores tanto de RL quanto de metástase à distância. Nos últimos anos o câncer de mama tem sido reconhecido como mais heterogêneo do que se pensava previamente. Os diferentes subtipos moleculares têm sido associados com diferentes possibilidades de sobrevida. A progressão lógica é investigar também a influência na recidiva locorregional (Demirci e cols., 2012). Existe a expectativa de que a integração do perfil molecular tumoral aos parâmetros tradicionais clínicos e histopatológicos possa personalizar a estimativa risco de recidiva, melhorando o tratamento locorregional, tanto cirúrgico quanto radioterápico, bem como o sistêmico (Voduc e cols., 2010; Wang e cols., 2011), pois parece haver uma interação entre o subtipo tumoral, identificado pela expressão genética, e a possibilidade de controle local (Nguyen e cols., 2008) e que isto seja possivelmente mais importante que os parâmetros clínicos e patológicos tradicionais (Meyers e cols., 2011). Nesse contexto, perde importância o tamanho da margem livre tumoral (Kaufmann e cols., 2010).

Quatro subtipos moleculares têm sido reconhecidos com base no perfil de expressão genética, corroborados pelo consenso de *Saint Gallen* de 2013 (Goldhirsch e cols., 2013): Luminal A, Luminal B, HER2 positivo e triplo negativo. Entretanto, há discordâncias quanto à classificação IHQ dos subtipos moleculares e alguns autores utilizam os marcadores *Epidermal growth factor receptor* (EGFR) e citoqueratinas (CK) 5 e 6 para diferenciar os tumores basais dos outros triplo negativos, além de classificar

separadamente do luminal B o subgrupo receptor hormonal positivo e HER2 positivo (Voduc e cols., 2010; Wang e cols. 2011).

Entre os estudos mais importantes publicados sobre a influência dos subtipos moleculares e recorrência local, o luminal A parece ter um excelente controle local, com menor índice de recidiva, de 1-5% em 10 anos. O luminal B parece ser levemente pior, apresentando falha do controle local em 10 anos variando de 0-8% nestas séries. Os fenótipos triplo negativo e HER2 positivo parecem apresentar o pior controle local, ainda que não em todos os estudos (Haffty e cols., 2006; Nguyen e cols., 2008; Freedman e cols., 2009; Millar e cols., 2009; Voduc e cols., 2010; Albert e cols., 2010; Demirci e cols., 2012). O painel imuno-histoquímico parece ser uma ferramenta promissora para identificar pacientes com alto risco de recidiva, e sugere diferente acompanhamento e radicalidade cirúrgica para os subtipos tumorais (Gabos e cols., 2010).

Entretanto, ainda são relativamente poucos e heterogêneos esses estudos que associam os subtipos moleculares de câncer de mama à falha no controle locorregional e os resultados tem sido contraditórios (Kyndi e cols., 2008; Nguyen e cols., 2008; Freedman e cols., 2009; Millar e cols., 2009; Voduc e cols., 2010) Por isso, neste momento, a aplicação indiscriminada das ferramentas moleculares para detectar subtipos com maior risco de recorrência locorregional, pode levar ao aumento desnecessário no número de mastectomias sem melhorar os resultados na SG ou SLD, de forma semelhante ao que acontece atualmente com a utilização da ressonância magnética de mama (Morrow, 2013).

Os marcadores patológicos ou moleculares que identificam um subgrupo de pacientes de alto risco para RL que justifiquem uma decisão por mastectomia ao invés

de cirurgia conservadora ainda não foram identificados. As diferenças no índice de recidiva local baseados no *status* dos RH e do HER2 são associados tanto à cirurgia conservadora quanto à radical. Atualmente, as informações disponíveis sobre subtipos moleculares e risco de recidiva local podem ser usados para refinar estimativas de benefício do tratamento em situações controversas, tais como RT pós-mastectomia, decisão pelo *boost* e a indicação em mulheres pós-menopáusicas e, o mais importante, o tamanho da ressecção cirúrgica adequada para cada caso (Morrow, 2008).

A utilização dos subtipos moleculares no processo de tomada de decisão quanto ao tratamento local e sistêmico é muito promissora, mas são necessários mais estudos para identificar quais pacientes podem se beneficiar de um tratamento cirúrgico mais ou menos conservador. Embora o risco de recorrência locorregional esteja relacionada à agressividade biológica da doença, refletida no seu subtipo molecular intrínseco, não há evidências que uma cirurgia mais extensa irá compensar esse risco (Morrow, 2008).

1.4.2.3.2.1. Luminal A

O subtipo molecular luminal A é considerado o de melhor prognóstico (Voduc e cols., 2010). Conforme o consenso de Saint Gallen 2013 (Goldhirsch e cols., 2013), para classificar-se um tumor como luminal A, deve haver positividade para RE e receptor de progesterona (RP), ser HER 2 negativo e apresentar Ki67 baixo (a maioria dos componentes do painel considerou o Ki67 baixo quando menor de 20%).

O ponto de corte do Ki67, para se considerar alto e baixo, varia entre os laboratórios. Considera-se que o Ki67 menor que 14% se correlacione melhor com a expressão genética para se considerar um tumor luminal A, apesar de ser um achado

baseado nos resultados de um único laboratório de referência (Cheang e cols., 2009). De forma similar, baseado em estudo isolado, o ponto de corte do RP que parece melhor diferenciar o subtipo luminal A do luminal B é a coloração IHQ do Ki67 de 20% ou mais dos núcleos celulares (Prat e cols., 2013).

É interessante ressaltar que, embora nem o escore de recorrência baseado nos 21 genes (Oncotype) nem a assinatura genética dos 70 genes (Mammaprint) tenham sido desenhados para definir subtipos moleculares, um estudo de concordância observou que mais de 90% dos casos com 21 genes - baixo risco de recorrência e quase 80% dos casos considerados de baixo risco pela assinatura do 70 genes foram classificados como luminal A (Prat e cols., 2012).

1.4.2.3.2.2. Luminal B

Consiste num subtipo diagnosticado por exclusão. São considerados luminal B os tumores que expressam RH mas que não podem ser classificados como luminal A. Portanto, incluem-se nesse subgrupo as neoplasias que apresentam alto valor do Ki67 e baixa expressão ou ausência do RP, conforme descrito anteriormente. Também considera-se luminal B os tumores receptores estrogênio positivos que superexpressam a proteína HER 2 concomitantemente, independentemente da expressão do Ki67 ou do RP. São os chamados luminal B HER 2 positivos (Goldhirsch e cols, 2013).

Os tumores incluídos nesse subgrupo são considerados de pior prognóstico quando comparados aos luminal A e geralmente de alto risco para recidiva, quando realizada análise multigênica (Cheang e cols., 2009; Prat e cols., 2013; Goldhirsch e cols, 2013).

1.4.2.3.2.3. HER2 positivo

São os tumores que superexpressam o fator de crescimento HER 2 na ausência de positividade dos RH, os chamados HER 2 não-luminais ou HER 2 puros (Goldhirsch e cols., 2013).

Kim HJ e cols., (2011) encontrou relação entre a idade e subtipo molecular como preditores de recidiva local, os pacientes HER2 positivo abaixo de 40 anos tiveram maior risco de recorrência após tratamento conservador e RT neste estudo, que incluiu 2.102 pacientes consecutivas.

Em trabalho que correlacionou o impacto da RT nos diferentes subtipos moleculares, Kyndi e cols., (2008) (The Danish Breast Cancer Cooperative Group) avaliaram pacientes mastectomizadas, irradiadas ou não, e encontraram significativo aumento na SG nas RH positivas e HER2 negativas irradiadas. Não houve benefício da RT na SG nos outros grupos, especialmente os RH negativos e HER2 positivos.

1.4.2.3.2.4. Triplo negativo

É possível que este seja o grupo mais heterogêneo entre os subtipos moleculares. De forma geral, estão incluídos nesse subtipo os tumores que não expressam nem receptores hormonais nem a proteína HER 2. Existe uma sobreposição de 80% entre os triplo-negativos e os subtipos basal-*like* intrínsecos. Alguns autores utilizam os marcadores Epidermal growth factor receptor (EGFR) e as citoqueratinas (CK) 5 e 6 para diferenciar os tumores basais dos outros triplo negativos. (Voduc e

cols., 2010; Wang e cols., 2011) Alguns casos com baixa positividade para o RE podem ser reclassificados como subtipos não-luminais na análise da expressão genética. Os triplo-negativos também incluem alguns subtipos histológicos especiais, como os tumores adenóides císticos (Goldhirsch e cols., 2013).

Meyers e cols., (2011) estudaram a recorrência relacionada aos subtipos tumorais em 149 pacientes com tumores localmente avançados que realizaram QT neoadjuvante e submetidas à cirurgia conservadora ou mastectomia. Os autores encontraram maior índice de recidiva local, em 55 meses de acompanhamento, nas pacientes com o subtipo molecular basal-*like* (14% x 4-5% dos outros subtipos).

1.5 Radioterapia

É padronizada a irradiação de toda a mama com uma dose total de 45 a 50 Grays (1,8-2,0 Gy por sessão) para as pacientes tratadas com cirurgia conservadora. Uma dose adicional (boost), tanto para o carcinoma invasor quanto para o intraductal, de 10 a 16 Gy reduz a RL em aproximadamente 50%, entretanto o benefício absoluto é maior em mulheres abaixo dos 50 anos e em mulheres com mais de 50 anos e com tumores de alto grau e invasão linfovascular (Bartelink e cols., 2007).

O impacto da RT na diminuição das recidivas locorregionais e no controle local do câncer de mama em cirurgias conservadoras é indiscutível, inclusive a RT complementar à cirurgia foi responsável pela viabilização desta técnica cirúrgica e a tornou o tratamento padrão para o tratamento do câncer de mama inicial, substituindo a mastectomia (Veronesi e cols., 2002; Fisher e Anderson e cols., 2002).

Diversos estudos têm considerado a RL como um marcador de agressividade e associada à metástase à distância e morte, principalmente quando ocorre recorrência locorregional precoce, nos primeiros dois anos após cirurgia (Veronesi e cols., 1995; Haffty e cols., 1996; Touboul e cols., 1999; Wapnir e cols., 2006; Punglia e cols., 2007; Anderson e cols., 2009). Entretanto, ainda permanece o questionamento se a recidiva local é a causa de metástases à distância ou apenas um marcador de risco (Punglia e cols., 2007). Fisher e cols., (1991) associam a recidiva local à doença à distância, mas afirmam ser um marcador de risco e não a causa do evento.

Entretanto, o impacto da RT na SG e SLD ainda está sendo avaliado e é fonte de intenso debate entre os pesquisadores. Estudos mais recentes, especificamente o conduzido pelo The Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group Overview afirma que a cada quatro recorrências locais prevenidas pela RT é prevenida uma morte após 15 anos do diagnóstico (Clarke e cols., 2005). Portanto, espera-se que a RT aumente a sobrevida em subgrupos onde a redução absoluta de risco para RL for maior ou igual a 10%. Nesse grupo de pacientes incluem-se a maioria das mulheres com câncer de mama infiltrante tratados com cirurgia conservadora.

Outro aspecto importante que tem sido objeto de investigação são as possíveis diferenças na eficácia da RT em relação aos diferentes subtipos moleculares. Em trabalho que correlacionou o impacto da RT nos diferentes subtipos moleculares, Kyndi e cols., (2008) (The Danish Breast Cancer Cooperative Group) avaliaram pacientes mastectomizadas, irradiadas ou não, e encontraram significativo aumento na SG nas RH positivas HER2 negativas irradiadas. Não houve benefício da RT na SG nos outros grupos, especialmente os receptores hormonais negativos e HER2 positivos.

1.6 Tratamento sistêmico

A maioria das mulheres com câncer de mama recebem alguma forma de tratamento adjuvante atualmente (Morrow, 2008). Está bem documentado que o uso efetivo de QT e HT reduzem o risco de recidiva local, tanto após o tratamento cirúrgico conservador quanto o radical, quando comparado a pacientes não tratados (Fisher e cols., 1996; Fisher e cols., 2001; Voduc e cols., 2010). Além disso, dados de ensaios clínicos randomizados utilizando trastuzumab adjuvante demonstram a efetividade dessa terapia alvo em reduzir a RL nos pacientes que superexpressam a proteína HER2 (Piccart-Gebhart e cols., 2005; Romond e cols., 2005; Kiess e cols., 2012).

Esses estudos têm mostrado que os índices de RL são extremamente baixos em pacientes que são tratados com terapias alvo efetivas, como nos casos dos tumores de mama RH positivos que recebem HT ou tumores HER2 positivos tratados com trastuzumab, havendo pouca justificativa para a ampliação baseado apenas no tamanho da margem livre. É altamente provável que melhoras adicionais no controle local, após cirurgia conservadora ou mastectomia, dependerão da disponibilidade de novas terapias alvo (Morrow, 2008).

1.7. Limitações das técnicas patológicas na avaliação da margem cirúrgica

Outra questão pertinente e que deve ser considerada são as limitações técnicas patológicas para a avaliação microscópica das margens do tecido mamário excisado (Wright e cols., 2007; Povoski e cols., 2009; Sneed e Duncan, 2011), o que dificulta a definição do tamanho das margens livres tumorais e mesmo da sua positividade. São

diversos aspectos que envolvem desde o pré-operatório, passando pelo intra-operatório e inclui protocolos pós-operatórios para a correta orientação, fixação e análise da peça operatória, que podem distorcer e diminuir a acurácia do diagnóstico patológico da margem em relação à cirurgia conservadora de mama.

Considerando o diagnóstico precoce proporcionado pelos exames de imagem e a identificação de lesões impalpáveis, a localização pré-operatória é fundamental para a adequada excisão da peça cirúrgica com todas as margens livres (Armstrong e Davies, 1991). No intra-operatório, diversos aspectos devem ser avaliados para a determinação correta das margens cirúrgicas. A marcação tridimensional correta da peça proporciona a adequada avaliação de todas as margens. Além disso, a mamografia da peça operatória nas lesões impalpáveis é fundamental, como forma de orientar a localização exata da lesão e o local onde devem ser feitos os cortes histológicos (Armstrong e Davies, 1991). Por outro lado, a compressão tecidual para realizar o exame pode distorcer a margem tecidual (Graham e cols., 2002; Clingan e cols., 2003). Outro aspecto que pode influenciar no diagnóstico do tamanho das margens cirúrgicas é se a peça cirúrgica é retirada em bloco único ou fragmentada. O envio de mais de um setor mamário após retirada de lesão única pode dificultar a avaliação das margens e subestimá-la (Clingan e cols., 2003).

No pós-operatório também são importantes alguns passos protocolares para manter a peça cirúrgica intacta, da qual fazem parte a correta fixação tecidual e a correta amostragem do tecido, guiada pelo número de cortes histológicos realizados (Sneed e Duncan, 2011). Entretanto, talvez o mais importante de todos os passos para o correto diagnóstico e delimitação das margens cirúrgicas passa pela técnica usada e padronizada dos cortes histológicos (Sneed e Duncan, 2011). Como exemplo, pode-se

citar as diferentes técnicas de corte da peça para a confecção da lâmina histológica. A técnica mais comum, de cortes perpendiculares do setor mamário, em relação à margem corada pelo nanquim, tem um potencial maior de deixar quantidades maiores de tecido não amostrados (Carter, 1986). A técnica alternativa envolve cortes de 1-3 milímetros de espessura paralelas à superfície da peça excisada e define a presença de tumor no corte histológico como envolvimento de margem (Carter, 1986; Schnitt e Connolly, 1992). Com esta última abordagem, uma margem positiva poderia ser tanto o tumor atingindo a margem corada como até a uma distância de até 3 mm do nanquim, aumentando o índice de positividade de margens. As implicações dessas diferenças de técnicas patológicas no processamento das lâminas podem aumentar a incidência de margens positivas de 16 para 49%, sendo o diagnóstico de positividade relacionado apenas à técnica patológica, independentemente do tamanho real da margem tumoral. Por outro lado, a possibilidade de tumor residual na re-excisão não difere entre as duas técnicas (27 x 31%, respectivamente), resultado encontrado em estudo realizado no *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* (Morrow, 2008).

A avaliação das margens têm sido considerada como uma ciência exata, porém, ainda outras questões podem alterar a acurácia e precisão da medida das margens. Fatores mecânicos, como a manipulação da peça cirúrgica durante a radiografia intra-operatória ou o processamento patológico podem diminuir o tamanho das margens (Graham e cols., 2002), o que sugere que pequenas diferenças na espessura da margem livre não sejam grandes determinantes do controle local da doença. Além disso, não pode-se deixar de citar que os limites anatômicos da mama, especificamente as margens anteriores e posteriores, compostos pela pele e pelo músculo peitoral, respectivamente, que podem sugerir margens exíguas nestas áreas, sendo que não

possuem o mesmo potencial de apresentar tumor residual comparados com lesões dentro do parênquima mamário, considerando-se as mesmas distâncias das margens cirúrgicas (Morrow, 2008).

1.8. Referências Bibliográficas

NIH consensus conference. Treatment of early-stage breast cancer. Journal of the American Medical Association. 1991;265(3):391-5. Epub 1991/01/16.

Tipos de Câncer - Mama. [database on the Internet]. Instituto Nacional do Câncer (INCA). 2012 [cited 24/09/2013].

Albert JM, Gonzalez-Angulo AM, Guray M, Sahin A, Strom EA, Tereffe W, et al. Estrogen/progesterone receptor negativity and HER2 positivity predict locoregional recurrence in patients with T1a,bN0 breast cancer. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2010;77(5):1296-302. Epub 2010/05/18.

Anderson SJ, Wapnir I, Dignam JJ, Fisher B, Mamounas EP, Jeong JH, et al. Prognosis after ipsilateral breast tumor recurrence and locoregional recurrences in patients treated by breast-conserving therapy in five National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocols of node-negative breast cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2009;27(15):2466-73. Epub 2009/04/08.

Armstrong JS, Davies JD. Laboratory handling of impalpable breast lesions: a review. Journal of clinical pathology. 1991;44(2):89-93. Epub 1991/02/01.

120. Clingan R, Griffin M, Phillips J, Coberly W, Jennings W. Potential margin distortion in breast tissue by specimen mammography. Arch Surg. 2003;138(12):1371-4. Epub 2003/12/10.

Arnaout-Alkarain A, Kahn HJ, Narod SA, Sun PA, Marks AN. Significance of lymph vessel invasion identified by the endothelial lymphatic marker D2-40 in node negative breast cancer. Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc. 2007;20(2):183-91. Epub 2007/01/09.

Arpino G, Weiss H, Lee AV, Schiff R, De Placido S, Osborne CK, et al. Estrogen receptor-positive, progesterone receptor-negative breast cancer: association with growth factor receptor expression and tamoxifen resistance. Journal of the National Cancer Institute. 2005;97(17):1254-61. Epub 2005/09/08.

Arriagada R, Le MG, Contesso G, Guinebretiere JM, Rochard F, Spielmann M. Predictive factors for local recurrence in 2006 patients with surgically resected small breast cancer. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2002;13(9):1404-13. Epub 2002/08/28.

Arriagada R, Le MG, Rochard F, Contesso G. Conservative treatment versus mastectomy in early breast cancer: patterns of failure with 15 years of follow-up data. Institut Gustave-Roussy Breast Cancer Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1996;14(5):1558-64. Epub 1996/05/01.

Azu M, Abrahamse P, Katz SJ, Jagsi R, Morrow M. What is an adequate margin for breast-conserving surgery? Surgeon attitudes and correlates. *Annals of surgical oncology*. 2010;17(2):558-63. Epub 2009/10/23.

Bartelink H, Horiot JC, Poortmans P, Struikmans H, Van den Bogaert W, Barillot I, et al. Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. *The New England journal of medicine*. 2001;345(19):1378-87. Epub 2002/01/17.

Bartelink H, Horiot JC, Poortmans PM, Struikmans H, Van den Bogaert W, Fourquet A, et al. Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(22):3259-65. Epub 2007/06/20.

Bear HD. Completion axillary lymph node dissection for breast cancer: immediate versus delayed versus none. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(21):3483-4. Epub 2008/07/22.

Bijker N, Meijnen P, Peterse JL, Bogaerts J, Van Hoorebeeck I, Julien JP, 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 : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006;24(21):3381-7. Epub 2006/06/28.

Botteri E, Bagnardi V, Rotmensz N, Gentilini O, Disalvatore D, Bazolli B, et al. Analysis of local and regional recurrences in breast cancer after conservative surgery. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2010;21(4):723-8. Epub 2009/10/17.

Carter D. Margins of "lumpectomy" for breast cancer. *Human pathology*. 1986;17(4):330-2. Epub 1986/04/01.

Cheang MC, Chia SK, Voduc D, Gao D, Leung S, Snider J, et al. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2009;101(10):736-50. Epub 2009/05/14.

Cianfrocca M, Gradishar W. New molecular classifications of breast cancer. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2009;59(5):303-13. Epub 2009/09/05.

Clark GM, McGuire WL. Steroid receptors and other prognostic factors in primary breast cancer. *Seminars in oncology*. 1988;15(2 Suppl 1):20-5. Epub 1988/04/01.

Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans E, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005;366(9503):2087-106. Epub 2005/12/20.

Clingan R, Griffin M, Phillips J, Coberly W, Jennings W. Potential margin distortion in breast tissue by specimen mammography. *Arch Surg*. 2003;138(12):1371-4. Epub 2003/12/10.

Clough KB, Lewis JS, Couturaud B, Fitoussi A, Nos C, Falcou MC. Oncoplastic techniques allow extensive resections for breast-conserving therapy of breast carcinomas. *Annals of surgery*. 2003;237(1):26-34. Epub 2002/12/24.

Courdi A, Largillier R, Ferrero JM, Lallement M, Raoust I, Ettore F, et al. Early versus late local recurrences after conservative treatment of breast carcinoma: differences in primary tumor characteristics and patient outcome. *Oncology*. 2006;71(5-6):361-8. Epub 2007/09/06.

Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, Clarke M, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet*. 2011;378(9804):1707-16. Epub 2011/10/25.

de Mascarel I, Bonichon F, Durand M, Mauriac L, MacGrogan G, Soubeyran I, et al. Obvious peritumoral emboli: an elusive prognostic factor reappraised. Multivariate analysis of 1320 node-negative breast cancers. *Eur J Cancer*. 1998;34(1):58-65. Epub 1998/06/13.

Demirci S, Broadwater G, Marks LB, Clough R, Prosnitz LR. Breast conservation therapy: the influence of molecular subtype and margins. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2012;83(3):814-20. Epub 2012/01/03.

Dunne C, Burke JP, Morrow M, Kell MR. Effect of margin status on local recurrence after breast conservation and radiation therapy for ductal carcinoma in situ. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(10):1615-20. Epub 2009/03/04.

Dunnwald LK, Rossing MA, Li CI. Hormone receptor status, tumor characteristics, and prognosis: a prospective cohort of breast cancer patients. *Breast cancer research : BCR*. 2007;9(1):R6. Epub 2007/01/24.

Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *The New England journal of medicine*. 2002;347(16):1233-41. Epub 2002/10/24.

Fisher B, Anderson S, Fisher ER, Redmond C, Wickerham DL, Wolmark N, et al. Significance of ipsilateral breast tumour recurrence after lumpectomy. *Lancet*. 1991;338(8763):327-31. Epub 1991/08/10.

Fisher B, Dignam J, Bryant J, Wolmark N. Five versus more than five years of tamoxifen for lymph node-negative breast cancer: updated findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-14 randomized trial. *Journal of the National Cancer Institute*. 2001;93(9):684-90. Epub 2001/05/03.

Fisher B, Dignam J, Mamounas EP, Costantino JP, Wickerham DL, Redmond C, et al. Sequential methotrexate and fluorouracil for the treatment of node-negative breast cancer patients with estrogen receptor-negative tumors: eight-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-13 and first report of findings from NSABP B-19 comparing methotrexate and fluorouracil with conventional cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1996;14(7):1982-92. Epub 1996/07/01.

Fisher B, Jeong JH, Anderson S, Bryant J, Fisher ER, Wolmark N. Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. *The New England journal of medicine*. 2002;347(8):567-75. Epub 2002/08/23.

Fisher BJ, Perera FE, Cooke AL, Opeitum A, Dar AR, Venkatesan VM, et al. Extracapsular axillary node extension in patients receiving adjuvant systemic therapy: an indication for radiotherapy? *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1997;38(3):551-9. Epub 1997/06/01.

Frazier TG, Wong RW, Rose D. Implications of accurate pathologic margins in the treatment of primary breast cancer. *Arch Surg*. 1989;124(1):37-8. Epub 1989/01/01.

Freedman GM, Anderson PR, Li T, Nicolaou N. Locoregional recurrence of triple-negative breast cancer after breast-conserving surgery and radiation. *Cancer*. 2009;115(5):946-51. Epub 2009/01/22.

Freedman GM, Li T, Polli LV, Anderson PR, Bleicher RJ, Sigurdson E, et al. Lymphatic space invasion is not an independent predictor of outcomes in early stage breast cancer treated by breast-conserving surgery and radiation. *The breast journal*. 2012;18(5):415-9. Epub 2012/07/11.

Gabos Z, Thoms J, Ghosh S, Hanson J, Deschenes J, Sabri S, et al. The association between biological subtype and locoregional recurrence in newly diagnosed breast cancer. *Breast cancer research and treatment*. 2010;124(1):187-94. Epub 2010/09/04.

Galimberti V, Maisonneuve P, Rotmensz N, Viale G, Sangalli C, Sargenti M, et al. Influence of margin status on outcomes in lobular carcinoma: experience of the European Institute of Oncology. *Annals of surgery*. 2011;253(3):580-4. Epub 2011/01/21.

Gentilini O, Botteri E, Rotmensz N, Da Lima L, Caliskan M, Garcia-Etienne CA, et al. Conservative surgery in patients with multifocal/multicentric breast cancer. *Breast cancer research and treatment*. 2009;113(3):577-83. Epub 2008/03/12.

Gentilini O, Intra M, Gandini S, Peruzzotti G, Winnikow E, Luini A, et al. Ipsilateral breast tumor reappearance in patients treated with conservative surgery after primary chemotherapy. The role of surgical margins on outcome. *Journal of surgical oncology*. 2006;94(5):375-9. Epub 2006/09/13.

Giuliano AE, Morrow M, Duggal S, Julian TB. Should ACOSOG Z0011 change practice with respect to axillary lymph node dissection for a positive sentinel lymph node biopsy in breast cancer? *Clinical & experimental metastasis*. 2012;29(7):687-92. Epub 2012/08/29.

Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thurlimann B, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2013;24(9):2206-23. Epub 2013/08/07.

Graham RA, Homer MJ, Katz J, Rothschild J, Safaii H, Supran S. The pancake phenomenon contributes to the inaccuracy of margin assessment in patients with breast cancer. *American journal of surgery*. 2002;184(2):89-93. Epub 2002/08/10.

Groot G, Rees H, Pahwa P, Kanagaratnam S, Kinloch M. Predicting local recurrence following breast-conserving therapy for early stage breast cancer: the significance of a narrow (≤ 2 mm) surgical resection margin. *Journal of surgical oncology*. 2011;103(3):212-6. Epub 2011/02/22.

Haffty BG, Reiss M, Beinfeld M, Fischer D, Ward B, McKhann C. Ipsilateral breast tumor recurrence as a predictor of distant disease: implications for systemic therapy at

the time of local relapse. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1996;14(1):52-7. Epub 1996/01/01.

Haffty BG, Yang Q, Reiss M, Kearney T, Higgins SA, Weidhaas J, et al. Locoregional relapse and distant metastasis in conservatively managed triple negative early-stage breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006;24(36):5652-7. Epub 2006/11/23.

Harris JR, Connolly JL, Schnitt SJ, Cohen RB, Hellman S. Clinical-pathologic study of early breast cancer treated by primary radiation therapy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1983;1(3):184-9. Epub 1983/03/01.

Ho A, Morrow M. The evolution of the locoregional therapy of breast cancer. *The oncologist*. 2011;16(10):1367-79. Epub 2011/10/04.

Holland R, Connolly JL, Gelman R, Mravunac M, Hendriks JH, Verbeek AL, et al. The presence of an extensive intraductal component following a limited excision correlates with prominent residual disease in the remainder of the breast. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1990;8(1):113-8. Epub 1990/01/01.

Holland R, Veling SH, Mravunac M, Hendriks JH. Histologic multifocality of Tis, T1-2 breast carcinomas. Implications for clinical trials of breast-conserving surgery. *Cancer*. 1985;56(5):979-90. Epub 1985/09/01.

Houssami N, Macaskill P, Marinovich ML, Dixon JM, Irwig L, Brennan ME, et al. Meta-analysis of the impact of surgical margins on local recurrence in women with early-stage invasive breast cancer treated with breast-conserving therapy. *Eur J Cancer*. 2010;46(18):3219-32. Epub 2010/09/08.

Huang E, Buchholz TA, Meric F, Krishnamurthy S, Mirza NQ, Ames FC, et al. Classifying local disease recurrences after breast conservation therapy based on location and histology: new primary tumors have more favorable outcomes than true local disease recurrences. *Cancer*. 2002;95(10):2059-67. Epub 2002/11/02.

Hunt KK, Ballman KV, McCall LM, Boughey JC, Mittendorf EA, Cox CE, et al. Factors associated with local-regional recurrence after a negative sentinel node dissection: results of the ACOSOG Z0010 trial. *Annals of surgery*. 2012;256(3):428-36. Epub 2012/08/08.

Hurd TC, Sneige N, Allen PK, Strom EA, McNeese MD, Babiera GV, et al. Impact of extensive intraductal component on recurrence and survival in patients with stage I or II breast cancer treated with breast conservation therapy. *Annals of surgical oncology*. 1997;4(2):119-24. Epub 1997/03/01.

Ito M, Moriya T, Ishida T, Usami S, Kasajima A, Sasano H, et al. Significance of pathological evaluation for lymphatic vessel invasion in invasive breast cancer. *Breast Cancer*. 2007;14(4):381-7. Epub 2007/11/08.

Jacquemier J, Kurtz JM, Amalric R, Brandone H, Ayme Y, Spitalier JM. An assessment of extensive intraductal component as a risk factor for local recurrence after breast-conserving therapy. *British journal of cancer*. 1990;61(6):873-6. Epub 1990/06/01.

Jones HA, Antonini N, Hart AA, Peterse JL, Horiot JC, Collin F, et al. Impact of pathological characteristics on local relapse after breast-conserving therapy: a subgroup analysis of the EORTC boost versus no boost trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(30):4939-47. Epub 2009/09/02.

Kaufmann M, Morrow M, von Minckwitz G, Harris JR. Locoregional treatment of primary breast cancer: consensus recommendations from an International Expert Panel. *Cancer*. 2010;116(5):1184-91. Epub 2010/01/21.

Kaur N, Petit JY, Rietjens M, Maffini F, Luini A, Gatti G, et al. Comparative study of surgical margins in oncoplastic surgery and quadrantectomy in breast cancer. *Annals of surgical oncology*. 2005;12(7):539-45. Epub 2005/05/13.

Kiess AP, McArthur HL, Mahoney K, Patil S, Morris PG, Ho A, et al. Adjuvant trastuzumab reduces locoregional recurrence in women who receive breast-conservation therapy for lymph node-negative, human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *Cancer*. 2012;118(8):1982-8. Epub 2011/09/03.

Kim HJ, Han W, Yi OV, Shin HC, Ahn SK, Koh BS, et al. Young age is associated with ipsilateral breast tumor recurrence after breast conserving surgery and radiation therapy in patients with HER2-positive/ER-negative subtype. *Breast cancer research and treatment*. 2011;130(2):499-505. Epub 2011/08/20.

Komoike Y, Akiyama F, Iino Y, Ikeda T, Tanaka-Akashi S, Ohsumi S, et al. Analysis of ipsilateral breast tumor recurrences after breast-conserving treatment based on the classification of true recurrences and new primary tumors. *Breast Cancer*. 2005;12(2):104-11. Epub 2005/04/29.

Kunkler IH, Kerr GR, Thomas JS, Jack WJ, Bartlett JM, Pedersen HC, et al. Impact of screening and risk factors for local recurrence and survival after conservative surgery and radiotherapy for early breast cancer: results from a large series with long-term follow-up. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2012;83(3):829-38. Epub 2011/12/27.

Kunos C, Latson L, Overmoyer B, Silverman P, Shenk R, Kinsella T, et al. Breast conservation surgery achieving ≥ 2 mm tumor-free margins results in decreased local-regional recurrence rates. *The breast journal*. 2006;12(1):28-36. Epub 2006/01/18.

Kurtz JM, Jacquemier J, Amalric R, Brandone H, Ayme Y, Hans D, et al. Risk factors for breast recurrence in premenopausal and postmenopausal patients with ductal cancers treated by conservation therapy. *Cancer*. 1990;65(8):1867-78. Epub 1990/04/15.

Kyndi M, Sorensen FB, Knudsen H, Overgaard M, Nielsen HM, Overgaard J. Estrogen receptor, progesterone receptor, HER-2, and response to postmastectomy radiotherapy in high-risk breast cancer: the Danish Breast Cancer Cooperative Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(9):1419-26. Epub 2008/02/21.

Lee AK, Loda M, Mackarem G, Bosari S, DeLellis RA, Heatley GJ, et al. Lymph node negative invasive breast carcinoma 1 centimeter or less in size (T1a,bNOMO): clinicopathologic features and outcome. *Cancer*. 1997;79(4):761-71. Epub 1997/02/15.

Leong C, Boyages J, Jayasinghe UW, Bilous M, Ung O, Chua B, et al. Effect of margins on ipsilateral breast tumor recurrence after breast conservation therapy for lymph node-negative breast carcinoma. *Cancer*. 2004;100(9):1823-32. Epub 2004/04/28.

Levin ER. Integration of the extranuclear and nuclear actions of estrogen. *Mol Endocrinol*. 2005;19(8):1951-9. Epub 2005/02/12.

Lindley R, Bulman A, Parsons P, Phillips R, Henry K, Ellis H. Histologic features predictive of an increased risk of early local recurrence after treatment of breast cancer by local tumor excision and radical radiotherapy. *Surgery*. 1989;105(1):13-20. Epub 1989/01/01.

Luini A, Rososchansky J, Gatti G, Zurrida S, Caldarella P, Viale G, et al. The surgical margin status after breast-conserving surgery: discussion of an open issue. *Breast cancer research and treatment*. 2009;113(2):397-402. Epub 2008/04/04.

Mannino M, Yarnold J. Effect of breast-duct anatomy and wound-healing responses on local tumour recurrence after primary surgery for early breast cancer. *Lancet Oncol*. 2009;10(4):425-9. Epub 2009/04/04.

Mazeh H, Sagiv I, Katz D, Freund HR, Peretz T, Allweis TM. Association between patient age, volume of breast tissue excised, and local recurrence. *The Journal of surgical research*. 2013;181(2):187-92. Epub 2012/07/17.

Meyers MO, Klauber-Demore N, Ollila DW, Amos KD, Moore DT, Drobish AA, et al. Impact of breast cancer molecular subtypes on locoregional recurrence in patients

treated with neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast cancer. *Annals of surgical oncology*. 2011;18(10):2851-7. Epub 2011/03/29.

Millar EK, Graham PH, O'Toole SA, McNeil CM, Browne L, Morey AL, et al. Prediction of local recurrence, distant metastases, and death after breast-conserving therapy in early-stage invasive breast cancer using a five-biomarker panel. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(28):4701-8. Epub 2009/09/02.

Morrow M. Margins in breast-conserving therapy: have we lost sight of the big picture? *Expert review of anticancer therapy*. 2008;8(8):1193-6. Epub 2008/08/14.

Morrow M. How much can improved molecular and pathologic discriminants change local therapy? *Breast cancer research : BCR*. 2008;10 Suppl 4:S5. Epub 2009/01/16.

Morrow M. Trends in the surgical treatment of breast cancer. *The breast journal*. 2010;16 Suppl 1:S17-9. Epub 2010/11/10.

Morrow M. Personalizing extent of breast cancer surgery according to molecular subtypes. *Breast*. 2013;22S2:S106-S9. Epub 2013/10/01.

Morrow M, Strom EA, Bassett LW, Dershaw DD, Fowble B, Giuliano A, et al. Standard for breast conservation therapy in the management of invasive breast carcinoma. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2002;52(5):277-300. Epub 2002/10/05.

Natali PG, Nicotra MR, Bigotti A, Venturo I, Slamon DJ, Fendly BM, et al. Expression of the p185 encoded by HER2 oncogene in normal and transformed human tissues. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 1990;45(3):457-61. Epub 1990/03/15.

Neuschatz AC, DiPetrillo T, Safaii H, Price LL, Schmidt-Ullrich RK, Wazer DE. Long-term follow-up of a prospective policy of margin-directed radiation dose escalation in breast-conserving therapy. *Cancer*. 2003;97(1):30-9. Epub 2002/12/20.

Nguyen PL, Taghian AG, Katz MS, Niemierko A, Abi Raad RF, Boon WL, et al. Breast cancer subtype approximated by estrogen receptor, progesterone receptor, and HER-2 is associated with local and distant recurrence after breast-conserving therapy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(14):2373-8. Epub 2008/04/17.

Nimeus-Malmstrom E, Krogh M, Malmstrom P, Strand C, Fredriksson I, Karlsson P, et al. Gene expression profiling in primary breast cancer distinguishes patients developing local recurrence after breast-conservation surgery, with or without postoperative radiotherapy. *Breast cancer research : BCR*. 2008;10(2):R34. Epub 2008/04/24.

Nixon AJ, Schnitt SJ, Gelman R, Gage I, Bornstein B, Hetelekidis S, et al. Relationship of tumor grade to other pathologic features and to treatment outcome of patients with early stage breast carcinoma treated with breast-conserving therapy. *Cancer*. 1996;78(7):1426-31. Epub 1996/10/01.

Nuyten DS, Kreike B, Hart AA, Chi JT, Sneddon JB, Wessels LF, et al. Predicting a local recurrence after breast-conserving therapy by gene expression profiling. *Breast cancer research : BCR*. 2006;8(5):R62. Epub 2006/10/31.

O'Sullivan MJ, Li T, Freedman G, Morrow M. The effect of multiple reexcisions on the risk of local recurrence after breast conserving surgery. *Annals of surgical oncology*. 2007;14(11):3133-40. Epub 2007/07/27.

Page DL. Prognostic indicators in breast cancer and who needs them. *Anat Pathol*. 1997;2:35-52. Epub 1997/01/01.

Park CC, Mitsumori M, Nixon A, Recht A, Connolly J, Gelman R, et al. Outcome at 8 years after breast-conserving surgery and radiation therapy for invasive breast cancer: influence of margin status and systemic therapy on local recurrence. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2000;18(8):1668-75. Epub 2000/04/14.

Parker JS, Mullins M, Cheang MC, Leung S, Voduc D, Vickery T, et al. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(8):1160-7. Epub 2009/02/11.

Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *The New England journal of medicine*. 2005;353(16):1659-72. Epub 2005/10/21.

Poggi MM, Danforth DN, Sciuto LC, Smith SL, Steinberg SM, Liewehr DJ, et al. Eighteen-year results in the treatment of early breast carcinoma with mastectomy versus breast conservation therapy: the National Cancer Institute Randomized Trial. *Cancer*. 2003;98(4):697-702. Epub 2003/08/12.

Povoski SP, Jimenez RE, Wang WP, Xu RX. Standardized and reproducible methodology for the comprehensive and systematic assessment of surgical resection margins during breast-conserving surgery for invasive breast cancer. *BMC cancer*. 2009;9:254. Epub 2009/07/29.

Prat A, Cheang MC, Martin M, Parker JS, Carrasco E, Caballero R, et al. Prognostic significance of progesterone receptor-positive tumor cells within immunohistochemically defined luminal A breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(2):203-9. Epub 2012/12/13.

Prat A, Parker JS, Fan C, Cheang MC, Miller LD, Bergh J, et al. Concordance among gene expression-based predictors for ER-positive breast cancer treated with adjuvant tamoxifen. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2012;23(11):2866-73. Epub 2012/04/26.

Pritchard KI, Shepherd LE, O'Malley FP, Andrulis IL, Tu D, Bramwell VH, et al. HER2 and responsiveness of breast cancer to adjuvant chemotherapy. *The New England journal of medicine*. 2006;354(20):2103-11. Epub 2006/05/19.

Punglia RS, Morrow M, Winer EP, Harris JR. Local therapy and survival in breast cancer. *The New England journal of medicine*. 2007;356(23):2399-405. Epub 2007/06/08.

Quiet CA, Ferguson DJ, Weichselbaum RR, Hellman S. Natural history of node-negative breast cancer: a study of 826 patients with long-term follow-up. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1995;13(5):1144-51. Epub 1995/05/01.

Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE, Jr., Davidson NE, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *The New England journal of medicine*. 2005;353(16):1673-84. Epub 2005/10/21.

Rosen PP, Menendez-Botet CJ, Nisselbaum JS, Urban JA, Mike V, Fracchia A, et al. Pathological review of breast lesions analyzed for estrogen receptor protein. *Cancer research*. 1975;35(11 Pt 1):3187-94. Epub 1975/11/01.

Schnitt SJ. Risk factors for local recurrence in patients with invasive breast cancer and negative surgical margins of excision. Where are we and where are we going? *American journal of clinical pathology*. 2003;120(4):485-8. Epub 2003/10/17.

Schnitt SJ, Connolly JL. Processing and evaluation of breast excision specimens. A clinically oriented approach. *American journal of clinical pathology*. 1992;98(1):125-37. Epub 1992/07/01.

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. *The New England journal of medicine*. 1999;340(19):1455-61. Epub 1999/05/13.

Singletary SE. Surgical margins in patients with early-stage breast cancer treated with breast conservation therapy. *American journal of surgery*. 2002;184(5):383-93. Epub 2002/11/16.

Sneed GM, Duncan LD. Quantifying the extent of invasive carcinoma and margin status in partial mastectomy cases having a gross lesion: is a defined tissue processing

protocol needed? American journal of clinical pathology. 2011;136(5):747-53. Epub 2011/10/28.

Tan PH, Bay BH, Yip G, Selvarajan S, Tan P, Wu J, et al. Immunohistochemical detection of Ki67 in breast cancer correlates with transcriptional regulation of genes related to apoptosis and cell death. Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc. 2005;18(3):374-81. Epub 2004/12/04.

Touboul E, Buffat L, Belkacemi Y, Lefranc JP, Uzan S, Lhuillier P, et al. Local recurrences and distant metastases after breast-conserving surgery and radiation therapy for early breast cancer. International journal of radiation oncology, biology, physics. 1999;43(1):25-38. Epub 1999/02/16.

Truong PT, Woodward WA, Thames HD, Ragaz J, Olivetto IA, Buchholz TA. The ratio of positive to excised nodes identifies high-risk subsets and reduces inter-institutional differences in locoregional recurrence risk estimates in breast cancer patients with 1-3 positive nodes: an analysis of prospective data from British Columbia and the M. D. Anderson Cancer Center. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2007;68(1):59-65. Epub 2007/02/27.

van Dongen JA, Voogd AC, Fentiman IS, Legrand C, Sylvester RJ, Tong D, et al. Long-term results of a randomized trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 trial. Journal of the National Cancer Institute. 2000;92(14):1143-50. Epub 2000/07/25.

Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. The New England journal of medicine. 2002;347(16):1227-32. Epub 2002/10/24.

Veronesi U, Luini A, Galimberti V, Zurrada S. Conservation approaches for the management of stage I/II carcinoma of the breast: Milan Cancer Institute trials. World journal of surgery. 1994;18(1):70-5. Epub 1994/01/01.

Veronesi U, Marubini E, Del Vecchio M, Manzari A, Andreola S, Greco M, et al. Local recurrences and distant metastases after conservative breast cancer treatments: partly independent events. Journal of the National Cancer Institute. 1995;87(1):19-27. Epub 1995/01/04.

Veronesi U, Saccozzi R, Del Vecchio M, Banfi A, Clemente C, De Lena M, et al. Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in patients with small cancers of the breast. The New England journal of medicine. 1981;305(1):6-11. Epub 1981/07/02.

Vicini FA, Kestin L, Huang R, Martinez A. Does local recurrence affect the rate of distant metastases and survival in patients with early-stage breast carcinoma treated with breast-conserving therapy? *Cancer*. 2003;97(4):910-9. Epub 2003/02/06.

Voduc KD, Cheang MC, Tyldesley S, Gelmon K, Nielsen TO, Kennecke H. Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(10):1684-91. Epub 2010/03/03.

von Smitten K. Margin status after breast-conserving treatment of breast cancer: how much free margin is enough? *Journal of surgical oncology*. 2008;98(8):585-7. Epub 2008/12/17.

Vordermark D, Lackenbauer A, Wulf J, Guckenberger M, Flentje M. Local control in 118 consecutive high-risk breast cancer patients treated with breast-conserving therapy. *Oncology reports*. 2007;18(5):1335-9. Epub 2007/10/05.

Wang Y, Yin Q, Yu Q, Zhang J, Liu Z, Wang S, et al. A retrospective study of breast cancer subtypes: the risk of relapse and the relations with treatments. *Breast cancer research and treatment*. 2011;130(2):489-98. Epub 2011/08/13.

Wapnir IL, Anderson SJ, Mamounas EP, Geyer CE, Jr., Jeong JH, Tan-Chiu E, et al. Prognosis after ipsilateral breast tumor recurrence and locoregional recurrences in five National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project node-positive adjuvant breast cancer trials. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006;24(13):2028-37. Epub 2006/05/02.

Wolmark N, Wang J, Mamounas E, Bryant J, Fisher B. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *Journal of the National Cancer Institute Monographs*. 2001(30):96-102. Epub 2002/01/05.

Wong P, Lambert C, Agnihotram RV, David M, Duclos M, Freeman CR. Ductal carcinoma in situ--the influence of the radiotherapy boost on local control. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2012;82(2):e153-8. Epub 2011/06/15.

Wright MJ, Park J, Fey JV, Park A, O'Neill A, Tan LK, et al. Perpendicular inked versus tangential shaved margins in breast-conserving surgery: does the method matter? *Journal of the American College of Surgeons*. 2007;204(4):541-9. Epub 2007/03/27.

Zavagno G, Goldin E, Mencarelli R, Capitanio G, Del Bianco P, Marconato R, et al. Role of resection margins in patients treated with breast conservation surgery. *Cancer*. 2008;112(9):1923-31. Epub 2008/03/11.

2. Objetivos

Principal

Determinar se o tamanho da margem livre tumoral influencia no risco de recorrência local após tratamento cirúrgico conservador do câncer de mama.

Secundário

Determinar se os diferentes subtipos moleculares tumorais determinados pelos marcadores imuno-histoquímicos c-erbB2, RE, RP, Ki67 e CK 5/6 têm relação com o risco de recidiva tumoral.

3. Artigo científico redigido em inglês

“Surgical margins after conservative surgery for invasive ductal breast cancer: wider cancer-free margins reduce the risk of loco-regional recurrence.”

Edoardo Botteri a*, Visnu Lohsiriwat b*, Giuseppe Curigliano c, Nicole Rotmensz a, Paolo Veronesi d, Schorr Mario Casales b,h, Giuseppe Renne e, Mauro Giuseppe Mastropasqua e, Barbara Santillo a, Roberto Orecchia f,g, Giuseppe Viale e,g, Cláudio Galleano Zettler hAron Goldhirsch c

aDivision of Epidemiology and Biostatistics, European Institute of Oncology

bDivision of Plastic Surgery, European Institute of Oncology

cDepartment of Medicine, Division of Medical Oncology, European Institute of Oncology

dDepartment of Breast Surgery, European Institute of Oncology

eDepartment of Pathology, European Institute of Oncology

fDepartment of Radiation Therapy, European Institute of Oncology.

gUniversity of Milan, Milan, Italy

hUniversidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Brazil

Enviado para publicação na Revista “Journal of Clinical Oncology”

These have been presented in part during the Saint Gallen 2013 Breast Cancer Conference: Primary Therapy of Early Breast Cancer

Keywords: Breast cancer, conservative surgery, surgical margins, loco-regional recurrence.

ABSTRACT:

PURPOSE: To determine the impact of surgical margins on loco-regional recurrence and overall survival in patient with ductal invasive breast cancer treated with breast-conserving surgery and radiotherapy.

PATIENTS AND METHODS: We studied 5151 women treated between 1997 and 2007. Margins were coded as: (1) positive: 0 mm (n = 110; 2.1%), (2) close: > 0 mm and < 1 mm (363; 7.1%); (3) proximal: $\geq$ 1 mm and < 10 mm (392; 7.6%); (4): widely negative: $\geq$ 10 mm (4,286; 83.2%). Cumulative incidence of loco-regional recurrence and deaths were calculated. The effect of margin status was evaluated by the Gray's test and the Cox proportional hazards regression model.

RESULTS: After a median follow-up of 80 months, we observed 201 locoregional first events and 376 deaths, corresponding to 10-year cumulative incidences of 5.9% and 11.4%. After adjusting for age, tumor size, lymph nodal involvement, peritumoral vascular invasion, multifocality, extensive in situ component and molecular subtype, margin status was significantly associated with the risk of locoregional recurrence. Compared to widely negative margins the hazard ratios (HRs) with 95% confidence intervals (CIs) were 2.33 (1.18; 4.19) for positive margins, 1.82 (1.20; 2.76) for > 0 and < 1 mm and 1.67 (1.04; 2.69) for $\geq$ 1 and < 10 mm. Margin status had no impact on overall survival.

CONCLUSION: We provide support for the view that wider cancer-free surgical margins reduce the risk of local recurrence after breast conservative surgery for invasive breast cancer.

INTRODUCTION

Loco-regional recurrence (LR) after breast conservative surgery is associated with reduced survival and potential emotional distress (1). The most appropriate minimal distance between surgical margins and breast cancer (the surgical margin width) remains controversial. In clinical practice the surgical margins are assessed by applying ink to the surface of the surgical specimen and determining the microscopic distance between tumor cells and the inked margin (2). Several studies assessed the impact of positive or close margins on LR in patients with early breast cancer. These retrospective analyses have shown conflicting results, ranging from no to high correlation (3-13). A recent meta-analysis evaluated impact of margin status on LR (14). Based on 21 studies (including 14,571 women) margin status has a prognostic effect in all women treated for invasive breast cancer (14). Since data are conflicting on what represents a safe margin and on potential impact of margin status on prognosis, we assessed the risk of LR and death by margin status in a large cohort of women with early-stage ductal invasive breast cancer treated with breast conservative surgery and external radiotherapy at European Institute of Oncology in Milan between 1997 and 2007. We assessed the risk in the context age, tumor size, lymph nodal involvement, peritumoral vascular invasion, multifocality, extensive in situ component and molecular subtype.

PATIENTS AND METHODS

- Study population

We analyzed data from 5,151 consecutive patients with primary invasive ductal breast cancer who underwent quadrantectomy and external radiotherapy at the

European Institute of Oncology in Milan, Italy, from January 2000 to March 2009. We excluded patients who received neoadjuvant treatment, with bilateral breast tumours, with previous invasive tumors and patients without all the information to determine molecular subtype. Data on the patient's medical history, clinico-pathological features, margin status, and adjuvant treatment received were retrieved and analyzed. Women were usually followed up by physical examination every 6 months and mammography with or without breast ultrasound (US) annually. In symptomatic cases or when clinically indicated, bone scan, chest X-ray, liver US or computed tomography scan were carried out.

- Definitions of end points

Local recurrence was defined as a recurrence in the original tumor bed (breast tissue, skin and chest wall) with the same histopathological features of the primary tumor. Regional recurrence was defined as a metastatic disease in the ipsilateral axillary, internal mammary or supraclavicular or infraclavicular nodes, with or without involvement of the ipsilateral breast tissue. Locoregional recurrence was the accumulation of either local or regional recurrence including synchronous lesion.

- Categorization of surgical margins

Margin status was classified in four categories, according to the smallest distance from surgical margins to invasive or ductal in situ neoplasia: a) 0 mm (i.e. positive margins), b) > 0 mm and < 1 mm, c) ≥ 1 mm and < 10 mm and d) ≥ 10 mm.

The tumor cells that presence at the margin were also grouped as invasive or in situ tumor cell. The 0 mm margin status was defined when the tumor cell presence at surgical margin regardless to amount of the cells.

- Pathological and subtype stratification

ER/PgR status, HER2 protein and Ki-67 antigen were assessed with the following primary antibodies: the monoclonal antibody (MAb) to ER (Dako, Glostrup, Denmark at 1/100 dilution), the MAb to PgR (Dako at 1/800 dilution), the MIB-1 MAb to the Ki-67 antigen (Immunontech, Marseille France, 1/2000) and the polyclonal antiserum (Dako at 1/3200 dilution) to the HER2 protein. Intense and complete membrane staining in >10% of the tumor cells qualified for HER2 expression (3p). For this analysis, HER2 scores of 0 and 1p were considered negative. HER2 IHC 3p and FISH-amplified tumors were considered positive. All IHC 2p tumors and tumors for which IHC was not assessable were also tested for gene amplification by FISH. The value ki-67 labeling index was divided into low (<14%) and high (>14%).

According to the St. Gallen breast cancer subtype approximations^{13, 14} we identified five tumour subtypes: estrogen receptor (ER) and/or progesterone receptor (PgR) positive, HER2 negative, and low Ki67 (< 14%) (i.e., luminal A); ER and/or PgR positive, HER2 negative and high Ki67 ($\geq$ 14%) (ie, luminal B/HER2 negative); ER and/or PgR positive, any Ki67 and HER2 positive (ie, luminal B/ HER2 positive); ER negative, PgR negative and HER2 positive (i.e., HER2 positive/non luminal); and ER negative, PgR negative and HER2 negative (i.e., triple negative)).

- Statistical Analysis

Cumulative incidence curves for local recurrence, regional recurrence and death were estimated according to methods described by Prentice.¹⁵ The overall survival distribution was estimated using the Kaplan–Meier method. The prognostic impact of several factors on event-specific cumulative incidence was evaluated one variable at a time, using Gray's test.¹⁶ Variables reaching a P

value <0.05 in the univariate analysis were regressed on the cause-specific hazard, using multivariate Cox proportional hazards model. The effect of each factor was expressed as hazard ratio (HR) with 95% confidence intervals (CIs). The homogeneity of HRs among local recurrence, regional recurrence and death was assessed using methods described by Putter et al.¹⁷ All analyses were carried out with the SAS software (SAS Institute, Cary, NC) and the R software (<http://cran.r-project.org/>) with `cmprsk` library developed by Gray (<http://biowww.dfci.harvard.edu/~gray>). All reported P values were two-sided.

RESULT

From 5,151 patients, the median age was 52 years and median tumor size was 1.5 cm; 2,995 (58.1%) women had a node negative disease. After a median follow-up of 80 months, we observed 129 local event, 201 locoregional events and 376 deaths, corresponding to 10-year cumulative incidences of 3.9%, 5.9% and 11.4%. Margin status distribution was as follows: 0 mm (positive margins) in 110 (2.1%) cases, > 0 and < 1 mm in 363 (7.1%), ≥ 1 and < 10 mm in 392 (7.6%) and ≥ 10 mm in 4,286 (83.2%). Characteristics of the study population are shown in table 1.

Age, tumor size, the presence of extensive in situ component, multifocality, number of positive axillary node and perivascular invasion were association with margins status (Table 2).

From multivariate analysis (Table 3), presence of multifocality, positive lymph nodes and perivascular invasion were associated with increase LR and LRR. Luminal A and wider margin than 10 mm were associated with decrease LR and LRR.

After adjusting for age, tumor size, lymph nodal involvement, perivascular invasion, multifocality, extensive in situ component and molecular subtype, margin status was significantly associated with the risk of LR and LRR (Figure 1a and 1b). For the LRR, when taking ≥ 10 mm as reference category, hazard ratios (HRs) with 95% confidence intervals (CIs) were 2.33 (1.18; 4.19) for positive margins, 1.82 (1.20; 2.76) for > 0 and < 1 mm and 1.67 (1.04; 2.69) for ≥ 1 and < 10 mm. The similar pattern of LRR was found when invasive or in situ cell were found at the margin (Figure 2a and 2b). It is important to observe the late rising of LR and LRR in > 0 and < 1 mm and ≥ 1 and < 10 mm group, as their LR and LRR were as low as that of ≥ 10 mm group in early 3-4 years and then raised to reach that of 0 mm group at 8-10th year.

Age is the only significant factor on the risk of LRR in the margins status less than 10 mm vs ≥ 10 mm (Figure 3). However, the effect of margins on LRR risk significantly decreased as the age of the patients increased (P for interaction: 0.011, Figure 4). Margin status had no statistically significant impact on overall survival (HR 0.99 (95% CI 0.75-1.31) for < 10 mm vs ≥ 10 mm, Figure 5).

DISCUSSION

The 3.9% and 5.9% 10 year cumulative incidence of LR and LRR in primary invasive ductal breast cancer who underwent quadrantectomy and external radiotherapy is comparable to other series, especially when compare with the large cohort of early breast cancer group treated with BCS.^{1, 5, 6, 8, 10, 18, 19} Tumor size, number of positive axillary node, Ki-67, perivascular invasion, ER, PgR and HER2/neu were significantly associated with both LR and LRR (p value < 0.001). These results were compatible with the previous report.^{8, 19, 20}

Younger age, bigger tumor size, the presence of extensive in situ component, multifocality, number of positive axillary node and perivascular invasion significantly associated with margin less than 10 mm.^{8, 21}

Recently Demirci et. al. reported a results of BCS (surgical excision plus radiotherapy) in 1,058 early breast cancers with median follow up of 9.8 years. They showed 10-year locoregional control rate at 94%. Their in-breast recurrence and nodal failure was only 5% and 1% which is slightly higher than our outcomes.¹⁸ They also revealed the worst cause-specific survival (CSS) and locoregional control (LRC) in basal subtype group and the best in luminal A subtype, but had no statistically significant. In contrast to our study, even they found worse LRC in positive margin compare to close and negative margin status but there was no statistically significant and they concluded that negative margin does not influence their outcome.

A meta-analysis of BCT in early breast cancer emphasized on surgical margin and LR was performed by Houssami et. al. in 2010 ⁵. The odds of LR were associated with margin status but not with the margin distance. The subgroup analysis of women ≤ 40 years old shown trend of significant but it was later removed when adjusted for covariates (radiation boost or endocrine therapy). The same trend was demonstrated in our younger patients. The age related factor on LR has been explained by many theory, the one that is extremely interesting is the breast-duct anatomy that may limit the degree of intraductal spread and explain the substantial age-related difference in risk of LR.²²

A subgroup analysis of the EORTC boost versus no boost trial has found insignificant effect of the surgical margin status.⁷ The same study group also

emphasizes the role of boost radiotherapy in reduction of LR especially in young age patient and high grade invasive ductal carcinoma.

In first 4 year the {0 mm} group has significantly raised the LR whilst {between > 0 mm and < 1 mm}, {between $\geq$ 1 mm and < 10 mm} and $\geq$ 10 mm} group had the same lower rate of LR and LRR. Then at approximately 8th year the LR and LRR of {between > 0 mm and < 1 mm} and {between $\geq$ 1 mm and < 10 mm} group climbed up to reach the LR of {0 mm} group. The catch up is more rapid in invasive neoplasia at the margin but the presence of invasive ductal or intraductal cell at the margin did not affect the LRR.

Margin effect on locoregional recurrence significantly declines with age increase. But ,there is no different in the cumulative incidences of deaths from any cause between {< 10 mm} group and $\geq$ 10 mm} group. (P-value: 0.229, HR {< 10 mm} and $\geq$ 10 mm} group: 0.99 (95% CI 0.75-1.31). This finding also similar to previous report.^{18, 19} However, as a meta-analysis from EBCTCG claimed that a breast cancer related death at 15 years can be prevented by reduce four LRs.²³ Our median follow up is 6.8 years and the effect of margin on survival should be analyzed again at longer follow up.

Although margin status showed a predictive value of LR, however one should beware that there are many factors that influence margin assessment and report. Intra-op localization, resection method, intraoperative specimen examination, pathologic tissue fixation and sectioning protocol (e.g., tangential vs perpendicular section) can influence the margin status report as well.²⁴ The accuracy of the margin status report should also be validated.²⁵

The heterogeneity of breast cancer and its subtype stratification leads the systemic treatment to the personalised systemic treatment era. The local therapy

especially type and extent of surgery should also be tailored as well. Surgeon should consider the option of surgery regards tumor biology and there should not be only one margin policy that employ across all individual tumors.

This retrospective study has some limitations. There was neither analysis on details and technique of radiotherapy nor systemic treatment. Different adjuvant systemic regimens were given according to clinical protocols as clinically indicated.

CONCLUSION

Patients with 0 mm (positive) margins as well as those with a clearance of tumor at the surgical margin < 10 mm had a higher risk of locoregional recurrence compared to patients with wider cancer-free surgical margins (≥ 10 mm). Margin effect on locoregional recurrence significantly declines with age increase. However, margin status had no impact on overall survival.

REFERENCES

1. Fisher B, Jeong JH, Anderson S, Bryant J, Fisher ER, Wolmark N. Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. *N Engl J Med*. 2002; 347(8): 567-75.
2. Azu M, Abrahamse P, Katz SJ, Jagsi R, Morrow M. What is an adequate margin for breast-conserving surgery? Surgeon attitudes and correlates. *Ann Surg Oncol*. 2010; 17(2): 558-63.
3. Luini A, Rososchansky J, Gatti G, Zurrida S, Caldarella P, Viale G, et al. The surgical margin status after breast-conserving surgery: discussion of an open issue. *Breast Cancer Res Treat*. 2009; 113(2): 397-402.

4. Kaufmann M, Morrow M, von Minckwitz G, Harris JR. Locoregional treatment of primary breast cancer: consensus recommendations from an International Expert Panel. *Cancer*. 2010; 116(5): 1184-91.
5. Houssami N, Macaskill P, Marinovich ML, Dixon JM, Irwig L, Brennan ME, et al. Meta-analysis of the impact of surgical margins on local recurrence in women with early-stage invasive breast cancer treated with breast-conserving therapy. *Eur J Cancer*. 2010; 46(18): 3219-32.
6. Botteri E, Bagnardi V, Rotmensz N, Gentilini O, Disalvatore D, Bazolli B, et al. Analysis of local and regional recurrences in breast cancer after conservative surgery. *Ann Oncol*. 2010; 21(4): 723-8.
7. Jones HA, Antonini N, Hart AA, Peterse JL, Horiot JC, Collin F, et al. Impact of pathological characteristics on local relapse after breast-conserving therapy: a subgroup analysis of the EORTC boost versus no boost trial. *J Clin Oncol*. 2009; 27(30): 4939-47.
8. Kunos C, Latson L, Overmoyer B, Silverman P, Shenk R, Kinsella T, et al. Breast conservation surgery achieving ≥ 2 mm tumor-free margins results in decreased local-regional recurrence rates. *Breast J*. 2006; 12(1): 28-36.
9. Morrow M. Trends in the surgical treatment of breast cancer. *Breast J*. 2010; 16 Suppl 1: S17-9.
10. Park CC, Mitsumori M, Nixon A, Recht A, Connolly J, Gelman R, et al. Outcome at 8 years after breast-conserving surgery and radiation therapy for invasive breast cancer: influence of margin status and systemic therapy on local recurrence. *J Clin Oncol*. 2000; 18(8): 1668-75.

11. Zavagno G, Goldin E, Mencarelli R, Capitanio G, Del Bianco P, Marconato R, et al. Role of resection margins in patients treated with breast conservation surgery. *Cancer*. 2008; 112(9): 1923-31.
12. Vicini FA, Kestin L, Huang R, Martinez A. Does local recurrence affect the rate of distant metastases and survival in patients with early-stage breast carcinoma treated with breast-conserving therapy? *Cancer*. 2003; 97(4): 910-9.
13. Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn HJ. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009. *Ann Oncol*. 2009; 20(8): 1319-29.
14. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thurlimann B, Senn HJ. Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol*. 2011; 22(8): 1736-47.
15. Prentice RL, Kalbfleisch JD, Peterson AV, Jr., Flournoy N, Farewell VT, Breslow NE. The analysis of failure times in the presence of competing risks. *Biometrics*. 1978; 34(4): 541-54.
16. Latouche A, Porcher R. Sample size calculations in the presence of competing risks. *Stat Med*. 2007; 26(30): 5370-80.
17. Putter H, Fiocco M, Geskus RB. Tutorial in biostatistics: competing risks and multi-state models. *Stat Med*. 2007; 26(11): 2389-430.
18. Demirci S, Broadwater G, Marks LB, Clough R, Prosnitz LR. Breast conservation therapy: the influence of molecular subtype and margins. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012; 83(3): 814-20.

19. Kurniawan ED, Wong MH, Windle I, Rose A, Mou A, Buchanan M, et al. Predictors of surgical margin status in breast-conserving surgery within a breast screening program. *Ann Surg Oncol*. 2008; 15(9): 2542-9.
20. Behm EC, Beckmann KR, Dahlstrom JE, Zhang Y, Cho C, Stuart-Harris R, et al. Surgical margins and risk of locoregional recurrence in invasive breast cancer: An analysis of 10-year data from the Breast Cancer Treatment Quality Assurance Project. *Breast*. 2013.
21. Ramanah R, Pivot X, Sautiere JL, Maillet R, Riethmuller D. Predictors of re-excision for positive or close margins in breast-conservation therapy for pT1 tumors. *Am J Surg*. 2008; 195(6): 770-4.
22. Mannino M, Yarnold J. Effect of breast-duct anatomy and wound-healing responses on local tumour recurrence after primary surgery for early breast cancer. *Lancet Oncol*. 2009; 10(4): 425-9.
23. Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans E, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005; 366(9503): 2087-106.
24. Clingan R, Griffin M, Phillips J, Coberly W, Jennings W. Potential margin distortion in breast tissue by specimen mammography. *Arch Surg*. 2003; 138(12): 1371-4.
25. Sneed GM, Duncan LD. Quantifying the extent of invasive carcinoma and margin status in partial mastectomy cases having a gross lesion: is a defined tissue processing protocol needed? *Am J Clin Pathol*. 2011; 136(5): 747-53.

Table 1. Characteristics of the study population and association with local and loco-regional events

Variable	Category	Number at risk (col %)	Local events (10 year cum inc %)	Gray Test P-value	Loco-regional events (10 year cum inc %)	Gray Test P-value
Total		5151	129 ^a (3.9)		201 ^a (5.9)	
Age	< 35	220 (4.3)	10 (4.9)	0.016	18 (9.3)	<0.001
	35-49	1982 (38.5)	61 (4.6)		93 (7.2)	
	50-64	2040 (39.6)	40 (3.4)		64 (4.9)	
	≥ 65	909 (17.7)	18 (3.3)		26 (4.5)	
Tumor Size	≤ 1.0 cm	1146 (22.3)	20 (2.8)	<0.001	27 (3.5)	<0.001
	1.1-2.0 cm	2475 (48.1)	50 (3.6)		84 (5.5)	
	> 2.0 cm	1530 (29.7)	59 (5.1)		90 (8.6)	
Extensive in situ component	Absent	4336 (84.2)	104 (3.6)	0.296	164 (5.6)	0.347
	Present	815 (15.8)	25 (5.5)		37 (7.4)	
Multifocality	Absent	4524 (87.8)	108 (3.7)	0.067	166 (5.6)	0.005
	Present	627 (12.2)	21 (5.1)		35 (8.0)	
Number of positive LNs	0	2995 (58.6)	57 (3.3)	<0.001	97 (5.0)	<0.001
	1-3	1498 (29.3)	49 (4.8)		63 (6.0)	
	≥ 4	616 (12.1)	22 (4.3)		37 (8.3)	
Ki-67	<14	1254 (24.4)	13 (2.4)	<0.001	18 (3.4)	<0.001
	14-20	983 (19.1)	11 (2.8)		16 (3.6)	
	>20	2904 (56.5)	105 (4.9)		167 (7.8)	
Periascular invasion	Absent	3642 (70.7)	70 (3.3)	<0.001	107 (4.7)	<0.001
	Focal	990 (19.2)	35 (5.2)		53 (8.2)	
	Extensive	519 (10.1)	24 (5.6)		41 (10.8)	
ER	Negative	817 (15.9)	48 (7.6)	<0.001	65 (10.0)	<0.001
	Positive	4334 (84.1)	81 (3.1)		136 (5.1)	
PgR	Negative	1300 (25.2)	62 (6.8)	<0.001	87 (9.1)	<0.001
	Positive	3850 (74.8)	67 (2.8)		114 (4.7)	
HER2/neu	Not overexpressed	4347 (84.4)	86 (3.2)	<0.001	136 (5.0)	<0.001
	Overexpressed	804 (15.6)	43 (7.2)		65 (10.4)	
Molecular Subtype	Lum A	1207 (23.5)	11 (1.9)	<0.001	16 (3.0)	<0.001
	Lum B HER2 not over.	2590 (50.4)	51 (3.4)		88 (5.6)	
	Lum B HER2 over	534 (10.4)	19 (4.8)		33 (7.9)	
	HER2	270 (5.3)	24 (11.4)		32 (14.8)	
	Triple Negative	542 (10.5)	24 (5.8)		32 (7.5)	
Distance surgical margins-neoplasia	0 mm (Positive)	110 (2.1)	6 (6.8)	0.013	9 (10.4)	<0.001
	> 0 and < 1 mm	363 (7.1)	15 (6.3)		27 (12.4)	
	≥ 1 and < 10 mm	392 (7.6)	11 (5.9)		20 (9.9)	
	≥ 10 mm	4286 (83.2)	97 (3.5)		145 (5.0)	
Distance surgical margins-invasive neoplasia	0 mm (Positive)	82 (1.6)	4 (6.2)	0.051	7 (11.1)	0.002
	> 0 and < 1 mm	233 (4.5)	9 (5.0)		15 (9.9)	
	≥ 1 and < 10 mm	349 (6.8)	9 (6.1)		18 (10.6)	
	≥ 10 mm	4487 (87.1)	107 (3.7)		161 (5.3)	
Distance surgical margins-in situ neoplasia	0 mm (Positive)	53 (1.0)	4 (8.3)	0.028	5 (11.4)	0.004
	> 0 and < 1 mm	242 (4.7)	9 (6.6)		17 (13.9)	
	≥ 1 and < 10 mm	187 (3.6)	5 (5.8)		8 (8.6)	
	≥ 10 mm	4669 (90.6)	111 (3.7)		170 (5.4)	

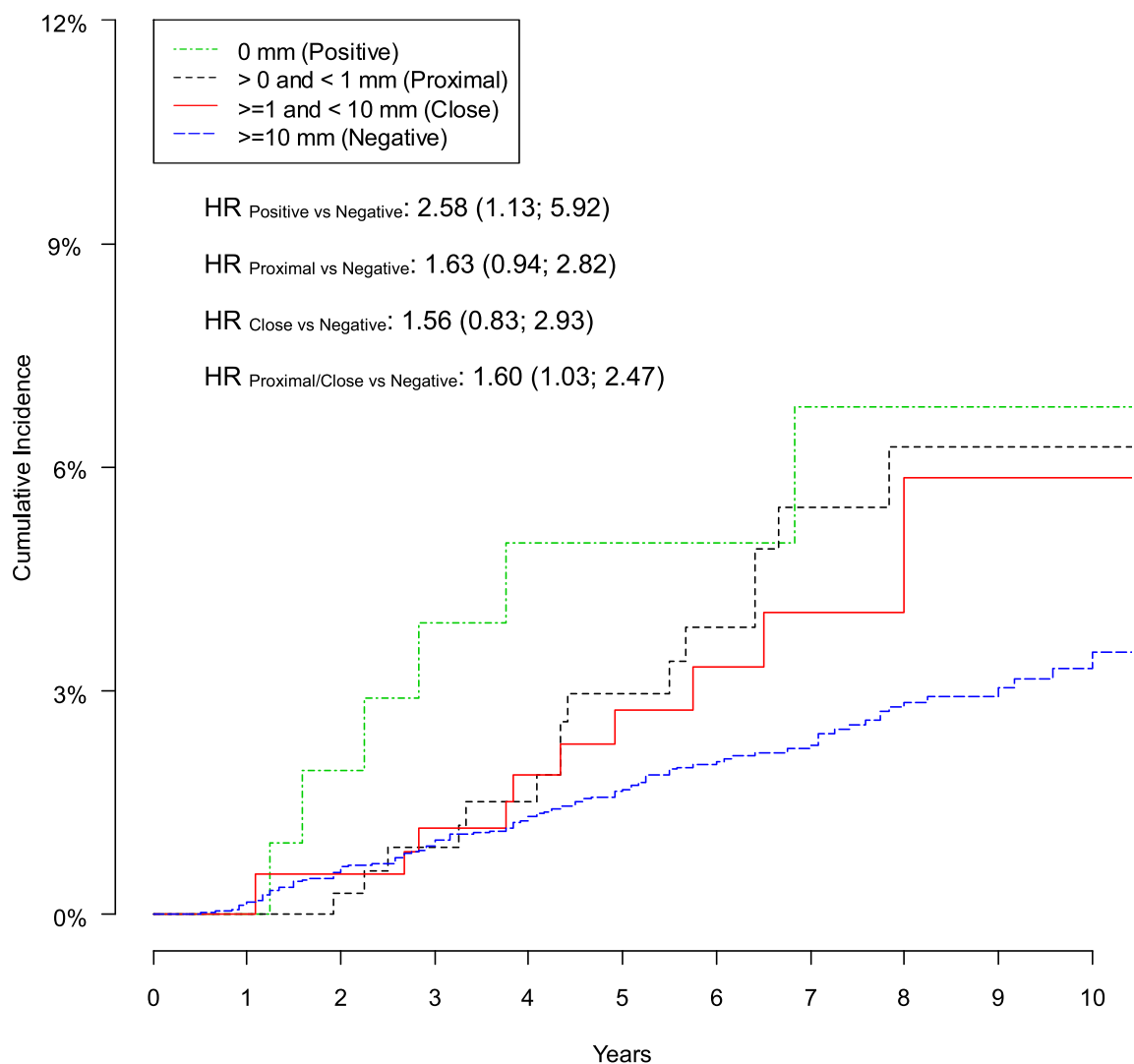
^a Breast relapse (n=123), skin relapse (n=6), regional nodes relapse (n=59), synchronous local and regional nodes relapse (n=13).

Table 2. Characteristics of the study population and association with margins status

Variable	Category	Number at risk (col %)	Margins less than 10 mm (row %)	Chi-square test P-value	Multivariable logistic regression P-value
Total		5151	865 (16.8)		
Age	< 35 35-49 50-64 ≥ 65	220 (4.3) 1982 (38.5) 2040 (39.6) 909 (17.7)	48 (21.8) 363 (18.3) 324 (15.9) 130 (14.3)	<0.001	Significant
Tumor size	≤ 1.0 cm 1.1-2.0 cm > 2.0 cm	1146 (22.3) 2475 (48.1) 1530 (29.7)	184 (16.1) 380 (15.4) 301 (19.7)	0.006	Significant
Extensive in situ component	Absent Present	4336 (84.2) 815 (15.8)	648 (14.9) 217 (26.6)	<0.001	Significant
Multifocality	Absent Present	4524 (87.8) 627 (12.2)	682 (15.1) 183 (29.2)	<0.001	Significant
Number of positive LNs	0 1-3 ≥ 4	2995 (58.6) 1498 (29.3) 616 (12.1)	480 (16.0) 229 (15.3) 146 (23.7)	<0.001	Significant
Ki-67	<14 14-20 >20	1254 (24.4) 983 (19.1) 2904 (56.5)	180 (14.4) 174 (17.7) 510 (17.6)	0.019	Not significant
Perivascular invasion	Absent Focal Extensive	3642 (70.7) 990 (19.2) 519 (10.1)	572 (15.7) 172 (17.4) 121 (23.3)	<0.001	Significant
ER	Negative Positive	817 (15.9) 4334 (84.1)	123 (15.1) 742 (17.1)	0.147	-
PgR	Negative Positive	1300 (25.2) 3850 (74.8)	203 (15.6) 662 (17.2)	0.188	-
HER2/neu	Not overexpressed Overexpressed	4347 (84.4) 804 (15.6)	707 (16.3) 158 (19.7)	0.018	Not significant
Molecular Subtype	Lum A Lum B HER2 not over. Lum B HER2 over HER2 Triple Negative	1207 (23.5) 2590 (50.4) 534 (10.4) 270 (5.3) 542 (10.5)	174 (14.4) 461 (17.8) 106 (19.9) 52 (19.3) 71 (13.1)	0.002	Not significant

When the association between margins status and molecular subtype was tested, ER, PgR, Ki-67 and Her/Neu were excluded from the multivariable logistic regression model, and *vice versa*.

Fig 1a. Cumulative incidence of local relapse according to the smallest distance between surgical margins and cancer cells

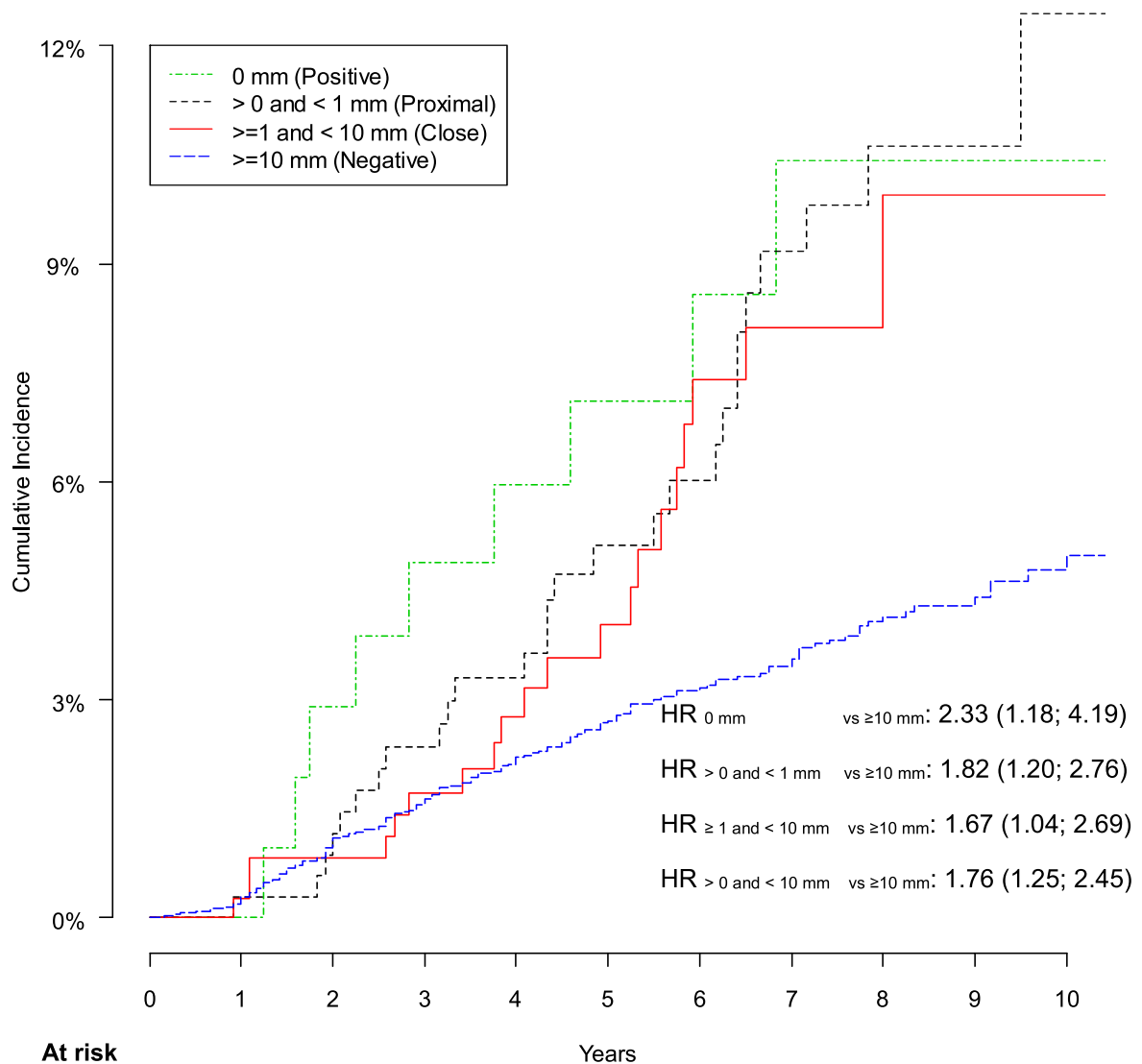


At risk

0 mm	110	96	75	52	18	8
> 0 and < 1 mm	363	318	251	164	82	24
≥ 1 and < 10 mm	392	336	236	128	42	12
≥ 10 mm	4286	3843	3213	2172	1172	360

HRs are adjusted for age, tumor size, lymph nodal involvement, multifocality, perivascular invasion and molecular subtypes.

Fig 1b. Cumulative incidence of loco-regional relapse according to the smallest distance between surgical margins and cancer cells



<i>Positive</i>	110	96	75	52	18	8
<i>Proximal</i>	363	318	251	164	82	24
<i>Close</i>	392	336	236	128	42	12
<i>Negative</i>	4286	3843	3213	2172	1172	360

HRs are adjusted for age, tumor size, lymph nodal involvement, multifocality, perivascular invasion and molecular subtypes.

Table 3. Multivariable analysis

Variable	Comparison	Local events HR (95% CI)	Loco-regional events HR (95% CI)
Age	1 year increase	0.99 (0.97; 1.01)	0.98 (0.97; 0.99)
Tumor size	1.1-2 cm vs ≤ 1 cm	0.94 (0.55; 1.62)	1.22 (0.78; 1.92)
	>2 cm vs ≤ 1 cm	1.49 (0.87; 2.58)	1.81 (1.14; 2.87)
Multifocality	Present vs Absent	1.46 (0.90; 2.36)	1.53 (1.05; 2.23)
Positive lymph nodes	1-3 vs 0	1.53 (1.01; 2.29)	1.02 (0.72; 1.44)
	≥ 4 vs 0	1.32 (0.76; 2.32)	1.09 (0.70; 1.68)
Perivascular invasion	Focal vs Absent	1.68 (1.09; 2.62)	1.74 (1.22; 2.48)
	Extensive vs Absent	1.92 (1.14; 3.28)	2.34 (1.54; 3.55)
Molecular subtypes	Lum B Her2- vs Lum A	1.85 (0.95; 3.60)	2.13 (1.23; 3.67)
	Lum B Her2+ vs Lum A	2.89 (1.35; 6.20)	3.32 (1.80; 6.12)
	HER2 vs Lum A	8.81 (4.25; 18.2)	7.72 (4.18; 14.2)
	Triple Negative vs Lum A	4.22 (2.02; 8.83)	3.75 (2.02; 6.96)
Margins status	0 mm vs ≥ 10 mm	2.58 (1.13; 5.92)	2.33 (1.18; 4.59)
	> 0 and < 1 mm vs ≥ 10 mm	1.63 (0.94; 2.82)	1.82 (1.20; 2.76)
	≥ 1 and < 10 mm vs ≥ 10 mm	1.56 (0.83; 2.93)	1.67 (1.04; 2.69)
	> 0 and < 10 mm vs ≥ 10 mm ^a	1.60 (1.03; 2.47)	1.76 (1.25; 2.45)

^a [> 0 and < 1 mm] and [≥ 1 and < 10 mm] margins were grouped together as [≥ 1 and < 10 mm] margin and the new combined category was tested in a different multivariable model; all the other estimates, up to the second decimal place, did not change.

ER pos

Fig 2a. Cumulative incidence of loco-regional relapse according to the smallest distance between surgical margins and invasive neoplasia

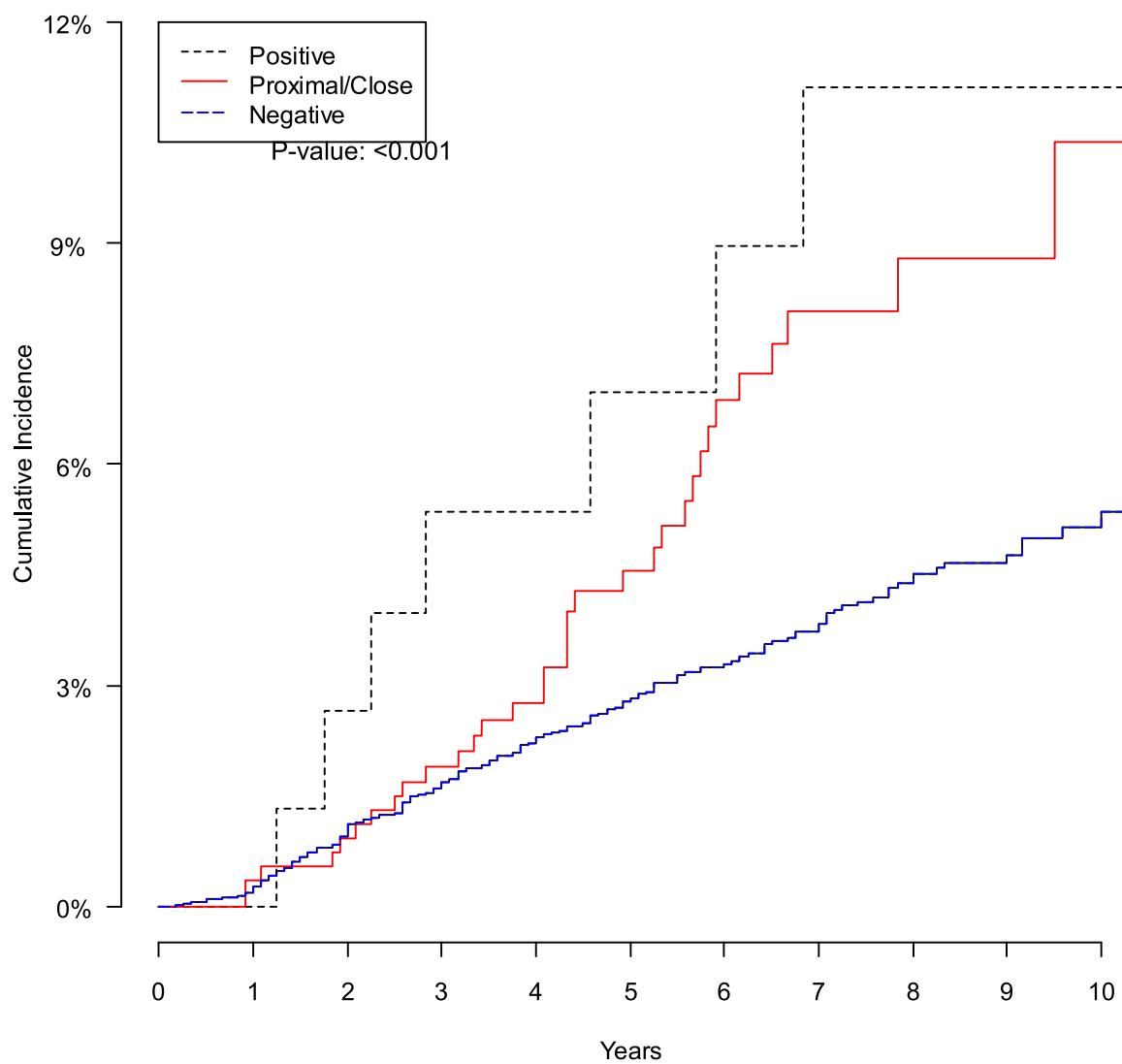


Fig 2b. Cumulative incidence of loco-regional relapse according to the smallest distance between surgical margins and in situ neoplasia

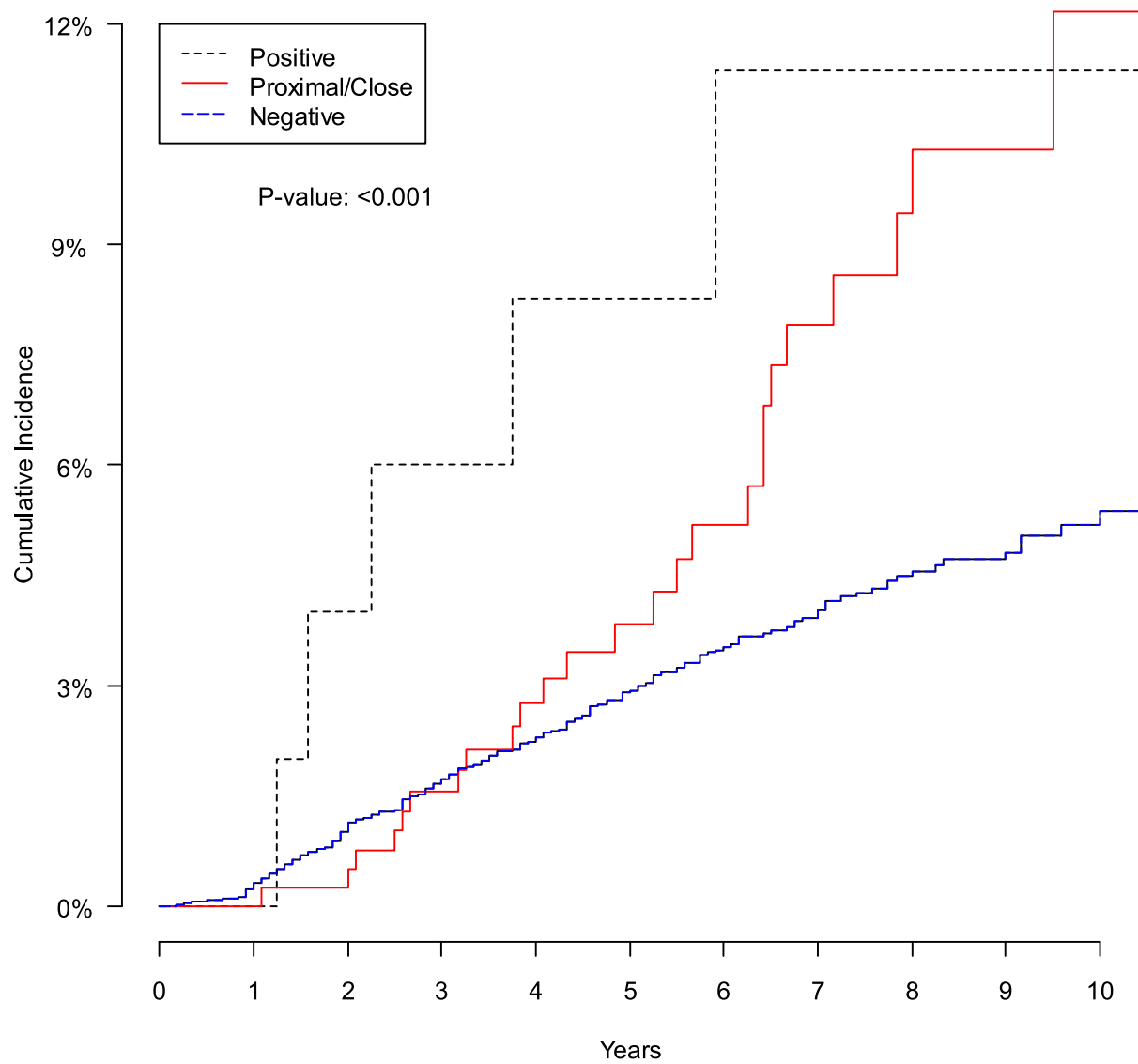
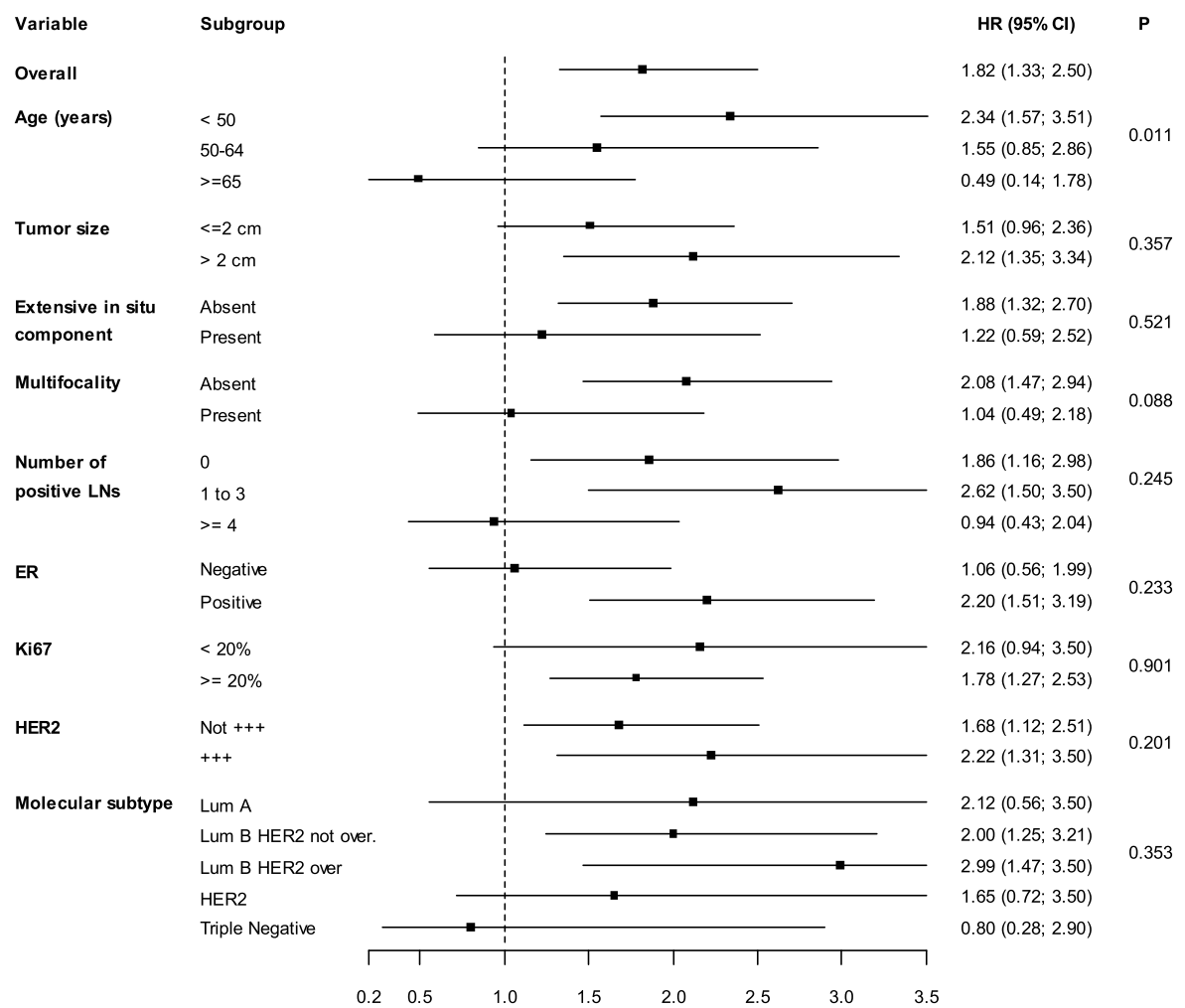
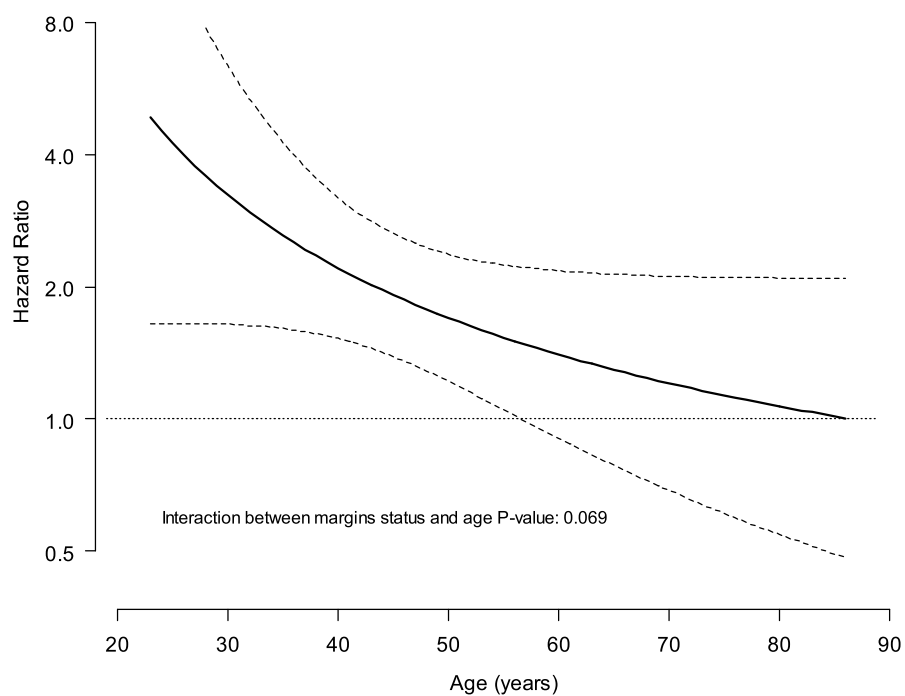


Figure 3. Effect of margins (less than 10 mm vs >10 mm) on the risk of loco-regional recurrence in different groups



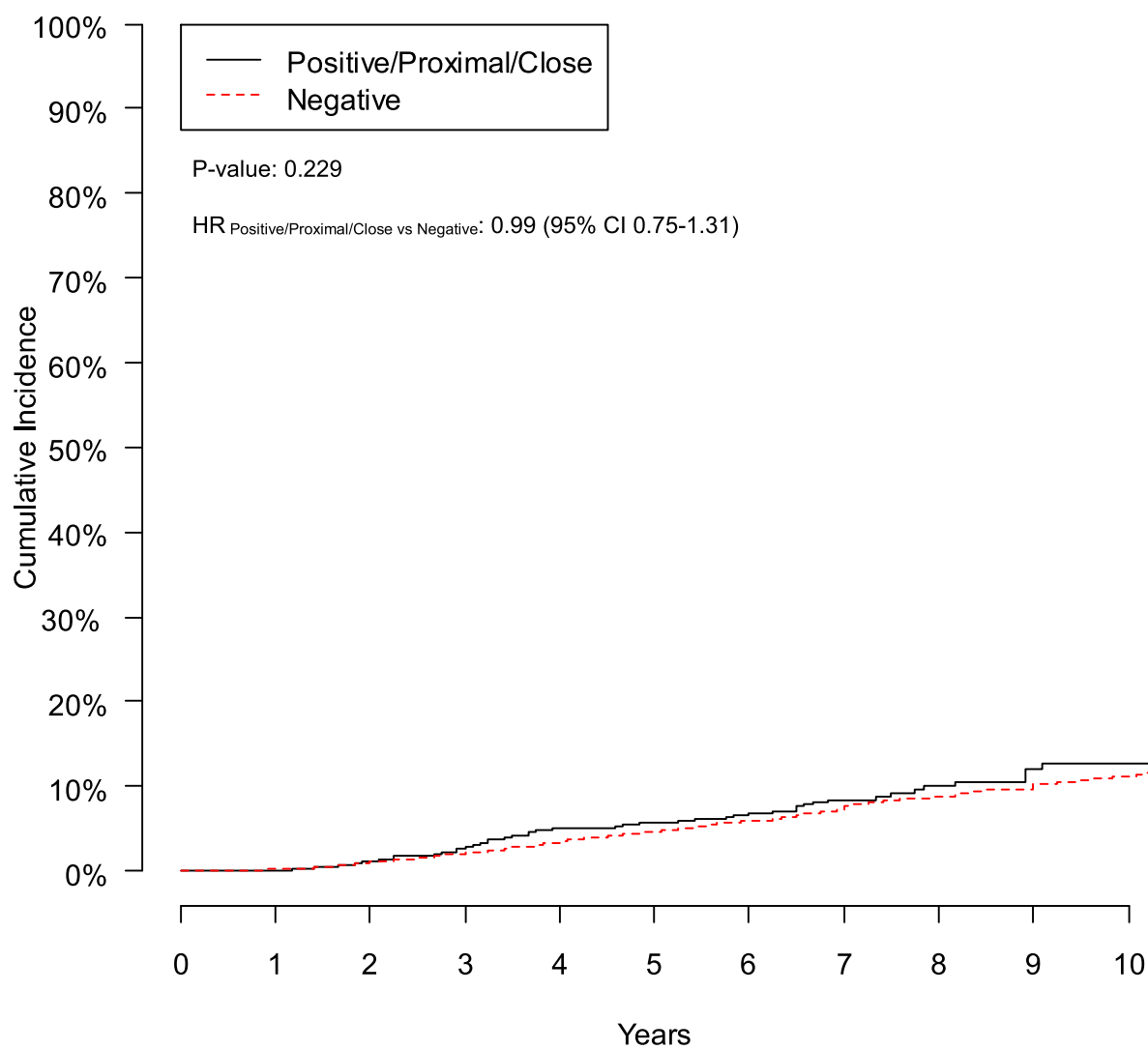
Hazard ratios and 95% confidence intervals (CI) in each stratum were obtained from a Cox multivariate regression model. The dashed vertical line indicates a hazard ratio of 1.0, which represents the null-hypothesis of no effect of margins status.

Figure 4. Effect of margins on the risk of loco-regional relapse according to patients' age



The solid curve represents the continuous relationship between age and the effect of margins (less than 10 mm vs >10 mm) on the occurrence of loco-regional recurrence. Dashed curves represent 95% confidence intervals. HR is plotted on a log scale. HR=1 represents the null hypothesis of no interaction between age and margins status.

Figure 5. Cumulative incidence of deaths from any cause according to the smallest distance between surgical margins and cancer cells



HR is adjusted for age, tumor size, lymph nodal involvement, multifocality, perivascular invasion and molecular subtypes.

4. Considerações finais

O presente estudo **“A relação das margens cirúrgicas com a recorrência locorregional do carcinoma ductal infiltrante de mama após cirurgia conservadora.”**, aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa (CEP) da UFCSPA (Parecer N° 1300/11), da Santa Casa de Misericórdia (Parecer N° 315/11) e do GHC (Parecer N° 11-091). Deste projeto surgiu a oportunidade de realizar o doutorado sanduíche no Instituto Europeu de Oncologia de Milão, Itália.

O Instituto Europeu de Oncologia é um centro de referência mundial no tratamento do câncer de mama e a reconstrução mamária, tanto após a cirurgia conservadora quanto à radical. A possibilidade de acompanhar o Serviço de Cirurgia Plástica Reconstructiva e desenvolver projetos de pesquisa, incluindo publicações, além de participar das cirurgias reparadoras da mama, foi altamente proveitoso tanto no aspecto de aprimoramento técnico cirúrgico, mas principalmente no desenvolvimento desta tese de doutorado.

Em relação ao tema desenvolvido neste trabalho, a maioria dos pacientes com câncer de mama invasor submetidos à cirurgia terão margens livres de tumor, entretanto, se o aumento do tamanho da margem cirúrgica livre na ressecção tumoral resulta na diminuição do risco de recidiva local continua sendo um questionamento de resposta incerta e contraditória.

Considera-se o tratamento cirúrgico conservador adequado quando temos margem cirúrgica negativa, embora essa definição varie entre as instituições. Portanto, a identificação de fatores de aumento ou diminuição de risco para recorrência local entre pacientes com margens negativas é muito

importante e um desafio para a pesquisa clínica do desfecho do câncer de mama.

O objetivo de futuras pesquisas deverá ser otimizar e individualizar o tratamento locorregional baseado em marcadores biológicos e moleculares que ainda devem ser identificados e que possivelmente são muito mais importantes que a simples definição de margem cirúrgica negativa e o tamanho das margens livres no laudo histopatológico.

5. Anexos

5.1 Outras publicações relacionadas ao tema

5.1.1 Artigo 1

Journal of the Senologic International Society The World Society fo Breast Diseases

Volume 1. Issue 4. 2013 ISSN 1688-8170 doi: 10.7170/jsis.v1i4.535

REVIEW ARTICLE

Do Different Breast Cancers Require Different Free Surgical Margin Width?

Mario Schorr 1, Visnu Lohsiriwat 1,2, Mario Rietjens 1

1 Division of Plastic Surgery, European Institute of Oncology.

2 Faculty of Medicine Mahidol university Siriraj hospital Bangkok Thailand.

Abstract

The appropriate width of the free surgical margin in breast conservative treatment of cancer is a subject of interest due to the tendency of less radical surgery, while maintaining oncological safety.

Several studies suggest that an adequate excision with free margins of tumor is required to obtain an optimal local control. However the definition of proper free a surgical margin is controversial and it is highly questionable whether the increased width of free surgical margins results in decreasing local recurrence rate (LR). Currently, it is considered appropriate surgical treatment to obtain a negative surgical margin, or inked free margin regardless of their width.

Several pathological factors and different clinical treatments are dependently associated with LR, including tumor size, lymph node involvement, the presence of extensive intraductal component, vascular invasion, and the influence of systemic treatment and radiotherapy.

The identification of LR among patients with negative margins is very important and a challenge for the clinical outcome of breast cancer. Many guidelines for safe surgical margin for invasive carcinoma and intraductal carcinoma are different; moreover the presence of intraductal component may affect the LR.

Recently the molecular genetic subtype of breast cancer is also known as an important prognostic factor. It expands the concept of tumor heterogeneity of breast cancer, bringing the concept of individualization of treatment, both systemic and locoregional treatment.

We reviewed the evidence of literature based on the adequate surgical margin and the influence of different tumor type and biology including molecular subtypes in identifying the risk of locoregional recurrence, bringing to discuss the possible need for different widths of free surgical margins.

Keyword: molecular subtype; breast cancer; surgical margin; breast conservative surgery; mastectomy; oncoplasty

Introduction

Due to the apparent paradox between less radical surgery and oncological safety, the adequate free tumor margin is a matter of great interest. Not only for breast conserving surgery but also for mastectomy, because of the preservation of the total skin envelop and nipple-areola complex which can result in narrower margins in skin sparing mastectomy or nipple sparing mastectomy. (1) However, there is no consensus about the definition of proper marginal width as well as the limitations and variation of pathologic techniques to establish their negativity and width. (2)

On the other hand, local recurrence, that means failure of local disease control treatment, brings uncertainty for the physician and patient and consequently causes physical and psychological suffering. It may require second operation or adjuvant treatment and resulting in worsen cosmetic outcome. Therefore, the optimal locoregional treatment remains an important component in the management of breast cancer. (1, 3)

Several factors influence the risk of local recurrence. For instance, chemotherapy and endocrine therapy reduces the risk of recurrence locoregional after both conservative (4) and radical surgery (5-7), and other targeted therapy systemic treatment. (2) Radiation therapy is also an integral and indispensable component for locoregional control. (3, 8) The prognostic role of traditional clinical and histopathological criteria remains reliable, for example the axillary involvement, tumor size, histological type, presence of extensive intraductal component, angiolymphatic invasion, age and menopausal status of patients. (8-10)

However, the essential appropriate surgical treatment is obtaining free margins of disease, and there is no consensus about which is the width of the necessary surgical margin to have the optimum oncological safety. (2, 11-13)

Furthermore, the breast cancer has seemed to be more heterogeneous than it was previously thought, presenting itself as a diverse group of diseases in relation to molecular changes and cell composition with different responses to treatment. (13, 14) Different molecular subtypes classified based on molecular genetic profile of tumors and on immunohistochemical analysis are acknowledged. These subgroups have been considered different prognoses for