

Margens cirúrgicas no tratamento conservador do câncer de mama: revisão sistemática

Surgical margins in conservative treatment of breast cancer: systematic review

Juliana Murteira Esteves Silva¹, Fernanda Maria Braga Marinho¹, Fabiana Tonello¹, Sandra Marques Gioia¹, Sérgio de Oliveira Monteiro¹, Marcelo Adeodato Bello¹, Rodrigo Motta de Carvalho¹, Eduardo Millen¹

Descritores

Neoplasias da mama
Sobrevida
Ressecção segmentar
Margens cirúrgicas

RESUMO

Há um intenso debate sobre margens cirúrgicas, embora o Consenso Internacional de 2010 defina margem positiva como tumor microscópico tocando o nanquim e margem de 2 mm para carcinoma *in situ*. No Instituto Nacional de Câncer, considerou-se adequada a margem de 10 mm para pacientes submetidas à cirurgia conservadora, e a reexcisão foi recomendada para aquelas menores que 10 mm. Buscamos referências bibliográficas no banco de dados MEDLINE que estudassem a taxa de ampliações de margens cirúrgicas e neoplasia residual, além da associação entre margens e recidiva de câncer de mama nas pacientes submetidas a tratamento conservador. Identificamos 113 artigos, porém apenas 5 foram incluídos. Encontramos apenas 2 artigos que associaram taxa de ampliação e neoplasia residual nas peças de reexcisão. Os demais artigos incluídos avaliaram o impacto das margens cirúrgicas na recorrência local e a distância e na sobrevida global. A presença de doença residual na peça de ampliação demonstrou-se importante fator prognóstico e correlaciona-se com o risco de doença a distância, demonstrando que o componente biológico do tumor é mais importante do que a distância das margens.

Keywords

Breast neoplasms
Survivorship
Mastectomy, segmental
Surgical margins

ABSTRACT

There is an extensive debate about surgical margins, although 2010 International Consensus defines positive margin as microscopic tumor touching the stain and 2 mm for in situ carcinoma. At INCA, is considered satisfactory 10 mm margin for patients undergoing conservative surgery, and reexcision is recommended for those smaller than 10 mm. We searched for references at MEDLINE that studied reexcision rates and residual disease, and the association between surgical margins and breast cancer relapse between patients treated with conservative surgery. An amount of 113 articles were identified, but only 5 included. Only 2 articles associated reexcision rates and residual disease in reexcision specimens. The others evaluated the impact of surgical margins in local and distance recurrence and global survival. Residual disease in reexcision specimens was an important prognostic factor and correlates to the risk of distant recurrence, showing that the biologic component of the tumor might be more important than margins distance.

Trabalho realizado no Serviço de Mastologia do Instituto Nacional de Câncer (INCA) – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

¹Serviço de Mastologia do Instituto Nacional de Câncer (INCA) – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Endereço para correspondência: Eduardo Millen – Rua Visconde de Pirajá, 595 – sala 706 – Ipanema – CEP 22410-003 – Rio de Janeiro (RJ), Brasil – E-mail: eduardomillen@gmail.com/emillen@inca.gov.br

Conflito de interesses: nada a declarar.

Recebido em: 12/02/2015. **Aceito em:** 18/02/2015

INTRODUÇÃO

O câncer de mama é o tumor que mais acomete as mulheres em todo o mundo. No Brasil, as taxas de mortalidade por câncer de mama continuam elevadas, muito provavelmente porque a doença ainda é diagnosticada em estádios avançados. Na população mundial, a sobrevida média após 5 anos é de 61%.

Os programas de rastreamento populacional associados à evolução do tratamento cirúrgico conservador contribuem para o aumento no diagnóstico de tumores iniciais.

O objetivo da cirurgia conservadora é remover o tumor com margens livres, obtendo um bom resultado cosmético. O tratamento do câncer de mama inicial com cirurgia conservadora seguida de radioterapia é aceito como alternativa à mastectomia para a maioria das pacientes com câncer de mama estágio I e II. O seguimento de 20 anos de ensaios clínicos prospectivos e randomizados mostrou que não há diferença significativa na sobrevida livre de doença a distância e na sobrevida global entre pacientes tratadas com mastectomia e aquelas tratadas com cirurgia conservadora e radioterapia^{1,2}. Entretanto, 4 a 20% das pacientes com câncer de mama inicial tem uma recorrência local (RL). Pacientes submetidas à cirurgia conservadora têm um risco de RL maior que as tratadas com mastectomia¹. A falta de radioterapia adjuvante e margens cirúrgicas positivas foram associadas a aumento do risco de RL^{3,4}. Além disso, a RL aumentaria o risco de recorrência a distância⁵.

Margem cirúrgica comprometida é a indicação mais comum de reexcisão após cirurgia conservadora de mama. Há muitos estudos avaliando o efeito das margens positivas na recorrência a distância e sobrevida global⁶⁻⁷. Geralmente, a reexcisão leva a um pior resultado cosmético, maior risco de infecção, maior custo e atraso no início do tratamento adjuvante. Encontramos poucos estudos que avaliaram o impacto do *status* das margens após a cirurgia inicial e a presença de câncer residual nas peças de reexcisão no tratamento do câncer de mama.

Há um intenso debate sobre margens cirúrgicas, embora o Consenso Internacional de 2010⁸ defina margem positiva como tumor microscópico tocando o nanquim e margem de 2 mm para carcinoma *insitu*. No INCA, considerou-se adequada a margem de 10 mm para pacientes submetidas à cirurgia conservadora, e a reexcisão foi recomendada para aquelas com tamanho inferior a esta⁹. Essa revisão sistemática teve como objetivo avaliar a taxa de ampliações de margens e neoplasia residual, além da associação com recidiva e sobrevida global em pacientes submetidas a tratamento conservador.

MÉTODOS

Estratégia de busca

O banco de dados MEDLINE foi usado para buscar referências bibliográficas. A busca foi efetuada entre 7 e 11 de março

de 2012, utilizando-se as seguintes palavras-chave: *breast cancer, survival, conserving surgery, surgical margins*.

A busca foi limitada a estudos em seres humanos, sexo feminino, publicados em inglês e português, de 2002 a 2012, atualizada em 12 de setembro de 2012.

Dois revisores (FT e FMBM) realizaram a pesquisa, com a análise dos artigos e resumos encontrados, a fim de selecioná-los para inclusão na revisão sistemática.

Critérios de inclusão

Foi incluído qualquer estudo observacional ou experimental que avaliasse a taxa de ampliações de margens cirúrgicas e neoplasia residual.

Revisões narrativas, metanálises prévias, editoriais e relatos de casos foram usados apenas como embasamento científico para aprimorar o conhecimento sobre o assunto.

Como objetivos secundários, foi avaliada associação entre margens cirúrgicas, recidiva de câncer de mama e sobrevida global em pacientes submetidas a tratamento conservador.

Extração de dados

Dois revisores (SMG e JMES) extraíram os dados dos estudos incluídos. Havendo desacordo em relação aos dados ou critérios de inclusão, um terceiro revisor (EM) arbitrou a decisão final.

Cada estudo foi categorizado em bom, intermediário e ruim, de acordo com desenho, tempo de acompanhamento, perdas e forma como foi avaliado o desfecho¹⁰. Definiu-se como boa qualidade estudo coorte prospectivo, com 10 ou mais anos de seguimento e menos de 20% de perdas. Qualidade intermediária foi definida como uma coorte retrospectiva ou caso-controle e mais de 20% de perdas. Estudos transversais foram considerados de baixa qualidade.

Definição do desfecho

O desfecho de interesse foi o percentual de ampliações cirúrgicas realizadas em que foi encontrada doença residual. Somente foram incluídos estudos que tivessem uma definição de margens cirúrgicas livres e o percentual de pacientes submetidas à ampliação de margens. Em razão da importância da radioterapia adjuvante (RT) na redução da recidiva, só foram incluídos estudos nos quais as pacientes receberam esse tratamento complementar.

RESULTADOS

Identificamos 113 artigos do MEDLINE. Durante a leitura do título e de resumos, 43 artigos foram excluídos porque tinham objetivos diferentes (avaliação de técnicas de radioterapia, oncológica ou métodos de imagem), 4 artigos pela falta de radioterapia adjuvante e 5 porque as pacientes haviam sido submetidas à quimioterapia ou radioterapia neoadjuvantes. Sessenta e um

artigos foram escolhidos para análise posterior. Destes, 11 artigos foram excluídos pelo desenho de estudo (revisão, inquérito epidemiológico).

Cinquenta artigos foram lidos na íntegra: 45 foram excluídos nessa análise final (Figura 1). A principal causa para exclusão desses estudos foi o desfecho inapropriado (objetivos diferentes).

As características dos estudos incluídos estão na Tabela 1.

Apenas um estudo foi considerado de boa qualidade, a coorte prospectiva de Jobsen et al.¹⁵. Os demais foram categorizados como qualidade intermediária por causa do desenho do estudo: coortes retrospectivas.

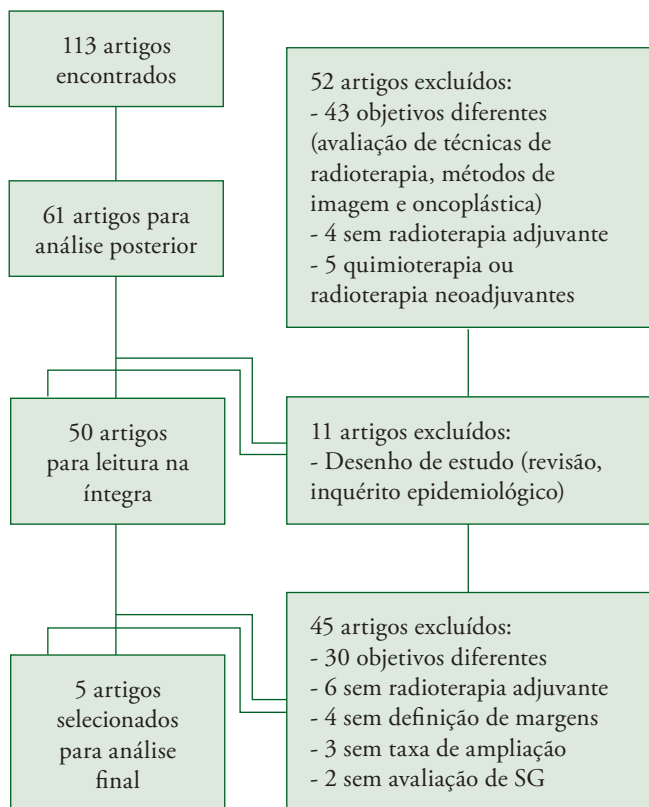


Figura 1. Fluxograma mostrando a seleção dos artigos no estudo

Todos os estudos avaliaram pacientes submetidas à cirurgia conservadora e radioterapia adjuvante, observando como desfecho a taxa de recidiva local, e apenas três analisaram o risco de desenvolvimento de metástases e morte. As medidas das margens cirúrgicas foram utilizadas como parâmetro individual de avaliação em todos os artigos incluídos.

Jhingran et al.¹¹ avaliaram retrospectivamente uma série de 150 pacientes com carcinoma ductal *in situ* (CDIS) tratadas com cirurgia conservadora e radioterapia no MD Anderson entre 1980 e 1997, para estudar o impacto da idade como fator prognóstico. A reexcisão foi realizada em 46% das pacientes por margens próximas (<2 mm), positivas ou desconhecidas. Nenhuma paciente recebeu quimioterapia e apenas uma fez uso de tamoxifeno. Em um seguimento médio de 63 meses, foi observada relação entre recorrência local com grau nuclear ($p=0,002$), mas não com idade ao diagnóstico (<40 *versus* >40 anos e <50 *versus* >50 anos), tamanho do tumor, margem, *boost*, história familiar ou padrão comedo.

Solin et al.¹² observaram o desfecho de pacientes com CDIS detectado por mamografia submetidas ao tratamento conservador em 10 instituições no EUA e Europa, com seguimento médio de 8,5 anos. O estudo incluiu 1.003 pacientes submetidas à ressecção segmentar de mama e RT. A reexcisão foi realizada em 47% destas. Definiu-se margens negativas como ≥ 2 mm e próximas como ≤ 2 mm. Margens negativas foram obtidas em 60% das pacientes. Apenas 10% apresentaram recorrência local. Após análise multivariada, a idade (<39 anos) e a presença de margens positivas ou próximas correlacionaram-se com o risco de recorrência local ($p=0,00057$ e $p=0,0026$). Houve aumento do risco de recorrência local em pacientes com margens cirúrgicas positivas Hazard Ratio – HR: 3,35) e próximas (HR: 1,90). Houve redução do risco de recorrência local para pacientes acima de 50 anos comparando com aquelas menores de 39 anos. A obtenção de margens cirúrgicas livres na peça final é fator sugerido como particularmente importante para diminuir o risco de falha local em pacientes com CDIS. Os autores demonstraram sobrevida global após

Tabela 1. Características dos estudos

PMID	Autor – ano	Desenho	Estádio Clínico	Intervenção	Critério	Desfecho	Qualidade estudo
12377332	Jhingran et al., 2002 ¹¹	Coorte retrospectiva	0	CIR CONSERV + RxT (1980-1997)	Margens, idade	Recidiva local, MTX, morte	Intermediária
15674853	Solin et al., 2005 ¹²	Coorte retrospectiva	0	CIR CONSERV + RxT	Margens	Recidiva local, MTX, morte	Intermediária
16813624	Kitchen et al., 2006 ¹³	Coorte retrospectiva	Não define	CIR CONSERV + RxT (94/95)	Margens	Recidiva local	Intermediária
19969128	Kouzminova et al., 2009 ¹⁴	Coorte retrospectiva	I A IIIA	CIR CONSERV + RxT	Doença residual na reexcisão	Recidiva local	Intermediária
19647390	Jobsen et al., 2010	Coorte prospectiva	I e II (CLI)	CIR CONSERV + RxT	Margens	Recidiva local	Boa

15 anos de 89% e sobrevida livre de doença de 98%, similar a outros estudos já publicados.

Em 2006, Kitchen et al.¹³ avaliaram o impacto do componente intraductal extenso (CDISE) no tratamento do câncer de mama. Define-se CDISE a presença de CDIS em mais de 25% da área do carcinoma invasor. Considerou-se margem livre 1 mm. A cirurgia conservadora foi utilizada em 476 pacientes (80%). Destas, 84 (18%) foram submetidas à reexcisão por margens próximas ou positivas, sendo a mastectomia realizada em 60% dos casos. A presença de CDISE aumentou o risco de reexcisão em 11% ($p=0.002$) e o risco de mastectomia em 9% ($p=0.01$), porém não foi associada à redução da sobrevida global.

Kouzminova et al.¹⁴ avaliaram o impacto das margens cirúrgicas e do carcinoma residual em peças de ampliação na sobrevida de 317 pacientes submetidas ao tratamento conservador. O critério de 2 mm foi adotado para margens livres (Tabela 2).

O achado de carcinoma invasor residual na reexcisão foi associado ao maior tamanho tumoral ($p=0,001$) e idade ($p=0,052$). Em pacientes que não apresentavam diagnóstico pré-operatório de câncer, 68,3% tiveram margens inicialmente positivas em comparação com 44,4% dos casos com diagnóstico prévio, demonstrando importante correlação inversa ($p=0,0001$).

A recidiva local foi de 5,3% em 10 anos. Não houve diferença na sobrevida livre de doença de acordo com a distância

da margem da cirurgia inicial, se negativa (RL 4,9%), próxima (5,3%) ou positiva (5,4%). Porém, isso foi significativamente diferente ($p=0,026$) entre pacientes com ou sem carcinoma residual no produto da ampliação. Nos casos de ausência de doença residual, o risco foi 1,6 *versus* 9,5% no grupo com CDIS residual e 6,5% no carcinoma invasor residual.

Em análise multivariada, foram observados fatores preditores de recorrência a distância: ausência de reexcisão em pacientes com margens comprometidas, pN1 e pN2, tumores grau III e idade menor que 45 anos. Fatores que influenciaram a sobrevida livre de doença: presença de carcinoma residual na reexcisão, ausência de reexcisão em pacientes com margens comprometidas ($p=0,001$) e grau tumoral III ($p=0,006$).

O estudo de Jobsen et al.¹⁵ avaliou o impacto das margens no desfecho em 20 anos de seguimento de pacientes submetidas a tratamento conservador do carcinoma lobular. Definiu-se como margem livre ausência de neoplasia nos bordos de ressecção de tumor (*not inked*). Reexcisão foi indicada no caso de comprometimento extenso da margem cirúrgica, e em casos de comprometimento focal ou microscópico não houve ampliação. Foram realizadas 33 ampliações dentre os 330 casos de cirurgias conservadoras. A sobrevida livre de doença em 10 anos foi 92%. Os autores concluíram após análises multivariadas que a presença de margens positivas para carcinoma lobular invasor é fator de risco para recorrência, sendo este mais pronunciado em mulheres abaixo dos 50 anos. Correlacionaram-se com a sobrevida global, o grau e o tamanho do tumor.

Os resultados dos estudos encontram-se na Tabela 3.

Tabela 2. Margens iniciais e doença residual nas peças de reexcisão

Margens/doença residual	Negativas n (%)	Próximas n (%)	Positivas n (%)
Carcinoma invasor residual	3 (7,1)	6 (15)	83 (34,6)
Carcinoma <i>in situ</i> residual	2 (4,8)	6 (15)	34 (14,2)
Sem doença residual	37 (88,1)	28 (70)	123 (51,2)
Total	42	40	240

DISCUSSÃO

O trabalho de Jobsen et al.¹⁵ conclui que margem cirúrgica positiva é um fator preditor de recorrência local em mulheres com carcinoma lobular, mas parece ser limitado a mulheres com menos de 50 anos. No entanto, não é dado importante

Tabela 3. Resultados dos estudos

Autor/ano	n	EC	Definição margens livres	Ampliação	% Margens comprometidas	% Doença residual	Boost	Follow-up	SLD	SG
Jhingran et al., 2002 ¹¹	150	0	2 mm	69 (46%)	404 (11%)	?	39,3% (59)	5,25 anos	96%	94%
Solin et al., 2005 ¹²	1.003	0	2mm	470 (47%)	404 (40%)	?	72% (722)	8,5 anos	81%	89%
Kitchen et al., 2006 ¹³	595	Não define	1mm	18%	3%	?	Não	9 anos	98,4%	80,15%
Kouzminova et al., 2009 ¹⁴	437	I-III A	2 mm	322 (70,46%)	72%	41,6% (134)	Não definido	5,4 anos (0-14)	98,4%	80,15%
Jobsen et al., 2010 ¹⁵	330	I e II	Não toca tumor	33 (10%)	47 (14%)	?	14 Gy em 100%	12 anos	90% (5a) 80% (10a)	85%

EC: Estádio Clínico; SG: Sobrevida global; SLD: Sobrevida livre de doenças; a: anos.

na presença de metástases a distância. Não foi possível provar significância estatística entre idade e margem cirúrgica, mas foi encontrada forte correlação: mulheres com menos de 50 anos e margens positivas apresentaram risco sete vezes maior de recorrência local comparadas a mulheres com margens negativas.

Kitchen et al.¹³ contavam com apenas 18% dos casos do estudo que preenchiam os critérios de definição de componente intraductal extenso. Pacientes com CDIS extenso originariamente programadas para cirurgia conservadora estavam mais propensas à necessidade de reexcisão do que as pacientes sem este fator, assim como maiores taxas de doença residual nos produtos de ampliação cirúrgica. O autor concluiu que a presença de CDIS extenso foi preditor de maior taxa de envolvimento de margem cirúrgica predominantemente por doença *in situ* e consequentemente aumento da taxa de reexcisão.

O estudo de Kouzminova et al.¹⁴ demonstra uma alta taxa de margens cirúrgicas comprometidas na cirurgia inicial (72%), o que pode ser explicado pelo grande número de cirurgias sem diagnóstico prévio. As taxas de recorrência local não foram influenciadas pela margem cirúrgica inicial e foram significativamente maiores em pacientes com carcinoma *in situ* residual na reexcisão em comparação com pacientes sem carcinoma residual. A autora concluiu que a presença de carcinoma infiltrante residual em peças de reexcisão é um marcador prognóstico importante para a sobrevida livre de doença e recorrência a distância. Não houve significância estatística em nenhuma variável avaliada entre pacientes tratadas com cirurgia conservadora com ou sem radioterapia adjuvante. A autora chegou à conclusão de que a ressecção cirúrgica adequada é de extrema importância nos casos de tratamento conservador e enfatiza a importância da radioterapia adequada no controle local.

Em análise retrospectiva, a importância da idade como fator prognóstico para pacientes com CDIS submetidas à cirurgia conservadora e radioterapia foi estudada por Jhingran et al.¹¹. Entretanto, não pôde ser relacionada com recorrência local, pois a maioria dos pacientes teve margens negativas, e a doença foi detectada à mamografia. Teve como limitação óbvia o pequeno número de pacientes com menos de 40 anos.

Solin et al.¹² avaliaram também retrospectivamente o desfecho de pacientes com CDIS e tratamento conservador, porém as margens cirúrgicas foram definidas de acordo com a política de cada instituição participante do estudo, e todas definiram margens positivas quando detectado tumor tocando a tinta. A falta de padronização das margens utilizadas pelos centros de tratamento e a ausência de revisão do material centralizada por um patologista foi a principal limitação desse trabalho. A definição dos limites cirúrgicos foi similar, porém não idêntica. Foi recomendada pelos autores mamografia de controle pós-operatório nos casos de microcalcificações extensas, antes da radioterapia adjuvante.

CONCLUSÕES

A obtenção de margens livres é um dos objetivos da cirurgia conservadora. A presente revisão não mostrou diferenças na sobrevida global (SG) e na sobrevida livre de doença (SLD) entre os estudos nas diferentes medidas adotadas para margens.

A presença de doença residual na peça de ampliação demonstrou-se importante fator prognóstico e correlaciona-se com o risco de doença a distância, demonstrando que o componente biológico do tumor é mais importante do que a distância das margens.

Em razão de explícita tendência em se considerar margens livres quando não há comprometimento microscópico da peça cirúrgica (não toca o nanquim), o INCA adotou e recomenda esta definição para os casos de carcinoma invasor: nos casos de CDIS, adotou-se como livre a medida de 2 mm.

Referências

1. 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. *N Engl J Med*. 2002;347(16):1227-32.
2. 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. *N Engl J Med*. 2002;347(16):1233-41.
3. Mirza NQ, Vlastos G, Meric F, Buchholz TA, Esnaola N, Singletary SE, et al. Predictors of locoregional recurrence among patients with early-stage breast cancer treated with breast-conserving therapy. *Ann Surg Oncol*. 2002;9(3):256-65.
4. Gage I, Schnitt SJ, Nixon AJ, Silver B, Recht A, Troyan SL, et al. Pathologic margin involvement and the risk of recurrence in patients treated with breast-conserving therapy. *Cancer*. 1996;78(9):1921-8.
5. 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.
6. Meric F, Mirza NQ, Vlastos G, Buchholz TA, Kuerer HM, Babiera GV, et al. Positive surgical margins and ipsilateral breast tumor recurrence predict disease-specific survival after breast-conserving therapy. *Cancer*. 2003;97(4):926-33.
7. Jobsen JJ, Van Der Palen J, Ong F, Meerwaldt JH. Differences in outcome for positive margins in a large cohort of breast cancer patients treated with breast-conserving therapy. *Acta Oncol*. 2007;46(2):172-80.
8. Kaufmann M, Morrow M, von Minckwitz G, Harris JR; Biedenkopf Expert Panel Members. Locoregional treatment of primary breast cancer: consensus recommendations from an International Expert Panel. *Cancer*. 2010;116(5):1184-91.
9. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Tratamento do câncer de mama: Rotinas Internas do INCA. Rio de Janeiro: INCA; 2010.
10. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA*. 2000;283(15):2008-12.

11. Jhingran A, Kim JS, Buchholz TA, Katz A, Strom EA, Hunt KK, et al. Age as a predictor of outcome for women with DCIS treated with breast-conserving surgery and radiation: the University of Texas M. D. Anderson Cancer Center Experience. *Int J Radiation Oncology Biol Phys.* 2002;54(3):804-9.
12. Solin LJ, Fourquet A, Vicini FA, Taylor M, Olivetto IA, Haffty B, et al. Long-term outcome after breast-conservation treatment with radiation for mammographically detected ductal carcinoma in situ of the breast. *Cancer.* 2005;103(6):1137-46.
13. Kitchen PR, Cawson JN, Moore SE, Hill PA, Barbetti TM, Wilkins PA, et al. Margins and outcome of screen-detected breast cancer with extensive in situ component. *ANZ J Surg.* 2006;76(7):591-5.
14. Kouzminova NB, Aggarwal S, Aggarwal A, Allo MD, Lin AY. Impact of initial surgical margins and residual cancer upon re-excision on outcome of patients with localized breast cancer. *Am J Surg.* 2009;198(6):771-80.
15. Jobsen JJ, Riemersma S, van der Palen J, Ong F, Jonkman A, Struikmans H. The impact of margin status in breast-conserving therapy for lobular carcinoma is age related. *Eur J Surg Oncol.* 2010;36:176-81.