

# Recidiva locorregional: importância da margem cirúrgica livre e dos subtipos moleculares do câncer de mama

*Locoregional recurrence: the importance of free surgical margins and molecular subtypes of breast cancer*

Mario Rietjens<sup>1</sup>, José Luiz Pedrini<sup>2</sup>, Visnu Lohsiriwat<sup>3</sup>, Mario Casales Schorr<sup>4</sup>, Cláudio Zetler<sup>5</sup>, Andrei Gustavo Reginatto<sup>6</sup>, Thiago Gonzalez<sup>7</sup>, Raup Bacco<sup>7</sup>

## Descritores

Neoplasias da mama

Recidiva local de neoplasia

Margem

Perfilação da expressão gênica

## RESUMO

Índices de sobrevida equivalentes observados entre a cirurgia conservadora de mama e a mastectomia tornaram a primeira o tratamento padrão para muitas mulheres com câncer de mama, sendo preferível à mastectomia pelo benefício estético da preservação da mama. A cirurgia conservadora complementada pela radioterapia apresenta altos níveis de controle local da doença. O tamanho da margem tumoral adequado é assunto de interesse em razão da tendência de menor radicalidade cirúrgica, com manutenção da segurança oncológica. É importante, também, em relação à mastectomia, devido à possibilidade de preservação da pele e do complexo aréolo-mamilar, o que pode significar menores margens livres. Diversos estudos sugerem que uma excisão adequada, com margens livres de tumor, é necessária para obter um controle local ótimo. Entretanto, o próprio conceito do que seja margem cirúrgica livre é controverso, além de ser altamente questionável se o aumento do tamanho dessa margem resulta na diminuição do risco de recidiva local. Ressecções mais amplas são associadas a menor recorrência local, mas os dados disponíveis sugerem que o aumento de milímetros da margem livre não resulta em uma diminuição proporcional no risco de recidiva. Atualmente, considera-se adequado o tratamento cirúrgico que obtenha margem cirúrgica negativa, independentemente de seu tamanho. Diversos fatores patológicos, clínicos e de diferentes tratamentos também têm sido associados a um aumento do risco de recorrência local, entre eles a dose de radioterapia, a definição do que é margem positiva e negativa, a extensão do envolvimento da margem, a presença de componente intraductal extenso, o tempo de acompanhamento dos pacientes, a influência do tratamento sistêmico adjuvante e, com grande interesse atualmente, os subtipos moleculares genéticos do câncer de mama – luminal A, luminal B, Her-2 positivo e triplo-negativo. A identificação de fatores de risco para recorrência local entre pacientes com margens negativas é muito importante e constitui um desafio para a pesquisa clínica do desfecho do câncer de mama. Este artigo faz uma revisão dos estudos relacionados ao que se considera margem cirúrgica adequada e à influência dos subtipos moleculares na identificação do risco de recorrência locorregional bem como seu impacto no processo de decisão terapêutica, indo ao encontro da tendência atual de individualizar o tratamento com base em diversos fatores envolvidos na recidiva do câncer de mama.

Trabalho realizado no Instituto Europeu de Oncologia (IEO) – Milão, Itália; Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFSCPA) – Porto Alegre (RS), Brasil.

<sup>1</sup>Especialista em cirurgia plástica pela Universidade de Milão; Codiretor da Divisão de Cirurgia Plástica e Reconstructiva do IEO; Professor da Escola de Especialização em Cirurgia Plástica da Universidade Estadual de Milão – Milão, Itália; Membro honorário da Sociedade Brasileira de Mastologia (SBM).

<sup>2</sup>Doutor em Patologia pela UFSCPA, Brasil; Chefe do serviço de mastologia do Hospital Nossa Senhora da Conceição (HNSC) – Vice-presidente da SBM; Investigador-chefe do Centro de Pesquisas Médicas e Ensaios Clínicos (CPMEC) – Porto Alegre (RS), Brasil.

<sup>3</sup>Membro do Departamento de Plástica e Cirurgia Reconstructiva do IEO – Milão, Itália.

<sup>4</sup>Mestre em Patologia pela UFSCPA, Brasil; Preceptor do Serviço de Mastologia e Coordenador da Residência de Mastologia do HNCS; Investigador do CPMEC – Porto Alegre (RS), Brasil.

<sup>5</sup>Patologista do Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre, Brasil; Professor de Patologia da UFSCPA – Porto Alegre (RS), Brasil.

<sup>6</sup>Mastologista, investigador do CPMEC – Porto Alegre (RS), Brasil.

<sup>7</sup>Residente de Mastologia do HNCS – Porto Alegre (RS), Brasil.

Endereço para correspondência: Andrei Reginatto – Rua João Caetano, 166/602 – Três Figueiras – CEP 90470-260 – Porto Alegre (RS), Brasil – E-mail: andreireg@hotmail.com

Recebido em: 30/03/2012. Aceito em: 14/04/2012

## Keywords

Breast neoplasms  
Neoplasm recurrence, local  
Margin  
Gene expression profiling

## ABSTRACT

*The equivalent survival rates observed between breast-conserving surgery and mastectomy for breast-conserving surgery made the first the standard treatment for many women with breast cancer and it is preferable to mastectomy because of the aesthetic benefit of preserving the breast. Conservative surgery supplemented by radiotherapy has high levels of local control of disease. The size of the tumor margin is appropriate subject of interest due to the tendency of less radical surgery, while maintaining oncological safety. It is also important in relation to mastectomy due to the possibility of preserving the skin and nipple-areola complex which may mean lower margins. Several studies suggest that an adequate excision with margins free of tumor is required to obtain an optimal local control. However, the very concept of what are free surgical margins is controversial and it is highly questionable whether the increased size of free surgical margins results in decreased risk of local recurrence. More extensive resections are associated with lower local recurrence but available data suggest that the increase in millimeter of free margin does not result in a proportional reduction in risk of recurrence. Currently, the surgical treatment considered appropriate is the one that can obtain a negative surgical margin regardless of their size. Several pathological factors and different clinical treatments have also been associated with increased risk of local recurrence, including the dose of radiation, which is the definition of the positive and negative edge. Other factors also associated are the extent of involvement of the edge, the presence of extensive intraductal component, time tracking of patients, the influence of adjuvant systemic therapy and, with great interest at present, molecular genetic subtypes of breast cancer – luminal A, luminal B, Her-2 positive and triple negative. The identification of risk factors for local recurrence among patients with negative margins is very important and a challenge for the clinical outcome of breast cancer. This article reviewed the studies related to what is considered adequate surgical margin and the influence of molecular subtypes to identify the risk of locoregional recurrence as well as its impact on therapeutic decision making, meeting the current tendency to individualize treatment based on several factors related to recurrence of breast cancer.*

## Introdução

Os conceitos de que o câncer de mama é uma doença sistêmica e de que as células tumorais podem estar disseminadas no momento do diagnóstico<sup>1</sup> resultaram na hipótese de que, embora o tratamento locoregional seja importante para reduzir as complicações no local da lesão primária, as diferentes abordagens cirúrgicas provavelmente tenham o mesmo impacto na sobrevida global<sup>2</sup>. Consequentemente, a cirurgia conservadora, somada à radioterapia, tornou-se o padrão para a maioria das mulheres com tumores iniciais, pelos altos níveis de controle local, principalmente quando associada ao tratamento sistêmico, e pelo benefício estético com a preservação da mama<sup>3-5</sup>.

Por outro lado, a recidiva local, por significar falha do tratamento, traz insegurança para o médico e o paciente, com consequente sofrimento físico e psíquico, necessidade de novo tratamento e piora da cosmese. Assim, o tratamento locoregional ótimo permanece um importante componente no manejo do câncer de mama<sup>6,7</sup>.

Devido ao aparente paradoxo entre menor radicalidade cirúrgica e manutenção da segurança oncológica, qual margem livre tumoral é necessária é questão de grande interesse, inclusive em relação à mastectomia, pois, com a preservação

da pele e do complexo aréolo-mamilar (CAM), é possível ter margens menores com o tratamento radical<sup>6</sup>. A própria definição do que é margem negativa e as limitações das técnicas patológicas em estabelecer sua negatividade e tamanho são questões ainda não consensuais<sup>8</sup>.

Além disso, o câncer de mama tem sido reconhecido como mais heterogêneo do que se pensava previamente, sendo um grupo diversificado de doenças em relação a alterações moleculares e à composição celular, apresentando respostas variadas aos tratamentos. Os subtipos moleculares são classificados com base no perfil genético tumoral e avaliação imunoistoquímica: luminal A, luminal B, Her-2 positivo e triplo-negativo. Esses quatro subgrupos têm sido considerados de diferentes prognósticos, tanto para sobrevida global quanto para recidiva locoregional. Tumores triplo-negativos e Her-2 positivos são os que apresentam pior evolução<sup>9</sup>.

Frente a esse quadro complexo e incerto, quais os fatores de risco que devem ser levados em consideração, na tomada de decisão quanto ao melhor tratamento locoregional, são questões em aberto e origem de muitas controvérsias<sup>10-15</sup>. Este artigo procedeu à revisão de evidências disponíveis em relação à influência das margens cirúrgicas e dos subtipos moleculares do câncer de mama na falha locoregional, seguindo a tendência da necessidade de individualização terapêutica.

## Conceito de margem livre tumoral e limitações das técnicas patológicas

A medida do tamanho da margem tumoral tem sido historicamente implicada como fator importante para prever a presença de tumor residual. Não há uma definição universal do que constitui margem microscópica negativa. A única definição usada em ensaios randomizados prospectivos foi a de que células tumorais não tocassem a margem corada pelo nanquim — é essa a definição recomendada, em 2010, pelo *The Biedenkopf Expert Panel Members* para o tratamento locorregional do câncer primário de mama<sup>5</sup>.

Outra questão pertinente são as limitações técnicas patológicas para a avaliação microscópica das margens do tecido mamário excisado<sup>16-18</sup>, o que dificulta a definição do tamanho das margens livres tumorais e mesmo sua positividade. Como exemplo, podem-se citar as diferentes técnicas de corte da peça cirúrgica para confecção da lâmina histológica. A técnica mais comum, de cortes perpendiculares em relação à margem corada pelo nanquim, tem um potencial maior de deixar quantidades maiores de tecido não amostrados<sup>19</sup>. A técnica alternativa envolve cortes de 1 a 3 mm de espessura paralelos à superfície da peça<sup>19,20</sup>. Com essa última abordagem, uma margem positiva poderia ser um tumor tocando a margem corada ou a uma distância de até 3 mm do nanquim, aumentando o índice de positividade. As implicações dessas diferenças de técnicas patológicas podem aumentar a incidência de margens positivas de 16 para 49%, independentemente do tamanho real da margem tumoral. Por outro lado, a presença de tumor residual na reexcisão não difere entre as duas técnicas (27 versus 31%, respectivamente, para as técnicas comum e alternativa), resultado encontrado em estudo realizado no *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center*<sup>8</sup>.

A avaliação das margens têm sido considerada uma ciência exata, porém, muitas questões podem alterar sua acurácia e precisão. Fatores mecânicos, como a manipulação da peça cirúrgica durante a radiografia intraoperatória ou o processamento patológico, podem diminuir o tamanho das margens<sup>21</sup>, o que sugere que pequenas diferenças na espessura da margem livre não sejam determinantes do controle local. Além disso, não se pode deixar de citar que os limites anatômicos da mama, especificamente as margens anteriores e posteriores, compostos pela pele e pelo músculo peitoral, respectivamente, podem sugerir margens exíguas, sendo que não possuem o mesmo potencial de apresentar tumor residual, caso essas mesmas margens fossem de uma lesão dentro do parênquima mamário<sup>8</sup>.

## Tamanho da margem livre

### Cirurgia conservadora

Embora um grande número de estudos mostre índices mais altos de recorrência local ipsilateral quando as margens são positivas<sup>16,22-24</sup>, não há evidências consistentes de que o aumento

das margens livres, além da simples ausência tumoral na margem corada pelo nanquim, diminua a recidiva local<sup>15,25,26</sup>.

Os ensaios clínicos randomizados têm mostrado que o uso de ressecções muito amplas do tumor primário são associadas a menor recorrência local em relação às ressecções mais limitadas<sup>27</sup>. Seguindo esse paradigma, a utilização de técnicas oncológicas constitui uma importante ferramenta para aumentar as margens livres, como mostra o trabalho de Kaur et al.<sup>28</sup> no Instituto Europeu de Oncologia (IEO). Eles concluíram que a cirurgia oncológica 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 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 recorrência local. O aumento milimétrico da margem livre não resulta em uma diminuição proporcional no risco de recorrência local<sup>15,25,26,29</sup>. Cita-se, como exemplo, a metanálise, publicada por Houssami<sup>30</sup>, sobre o impacto das margens cirúrgicas na recidiva local após cirurgia conservadora em tumores iniciais, na qual o autor afirma que margens maiores provavelmente não tenham benefício adicional para o controle a longo prazo. Em outro estudo, que avaliou a recidiva local, nova lesão contralateral, recorrência à distância, sobrevida global e livre de doença em pacientes com carcinoma lobular invasor, de acordo com o tamanho das margens livres (maiores ou menores que 10 mm), não houve diferenças associadas ao tamanho da margem tumoral<sup>31</sup>.

### Mastectomia

As margens cirúrgicas livres após mastectomia também têm sido objeto de discussão em razão do aumento das indicações das mastectomias poupadoras de pele e do CAM, pois o uso dessas técnicas pode acarretar maiores índices de margens positivas ou exíguas<sup>32</sup>.

A preservação do envelope de pele nativa facilita a reconstrução imediata. As vantagens da mastectomia poupadora de pele são a preservação do sulco inferior e dos contornos mamários, além de se evitarem diferenças de coloração e de textura de pele em relação à mama contralateral. A técnica preservadora do CAM é a que leva ao melhor resultado estético<sup>33</sup>.

A segurança oncológica e a viabilidade da mastectomia poupadora de pele são controversas<sup>34</sup>. Por ser a pele da parede torácica o local mais frequente de recidiva local após mastectomia, questiona-se se uma inadequada retirada de pele poderia resultar no aumento do risco de falha locorregional. As margens adequadas para ressecção de pele não estão bem estabelecidas e os índices de recorrência local a longo prazo são desconhecidos<sup>35</sup>. Entretanto, Slavin et al. encontraram

resultados que sustentam que a técnica poupadora de pele é oncológica segura e uma excelente alternativa ao tratamento conservador, com base em estudo com índices de recidiva local de apenas 2% após 45 meses de acompanhamento, e no fato de os autores terem avaliado histologicamente a derme nas margens dos retalhos de pele da mama preservados e não terem encontrado epitélio ductal mamário em nenhum dos 32 casos analisados<sup>35</sup>. Estudos recentes têm demonstrado segurança oncológica e baixos índices de recidiva local comparáveis à mastectomia tradicional, independentemente das margens menores de ressecção<sup>36</sup>. Por isso, a mastectomia poupadora de pele tem se tornado padrão em mulheres que se submetem à reconstrução mamária imediata<sup>6</sup>.

Já a mastectomia poupadora do CAM é mais controversa, apesar das recidivas serem infrequentes<sup>37</sup>. Em estudo do IEO, o CAM é irradiado intraoperatoriamente, com recorrência locorregional de 1,4% em 19 meses de acompanhamento, sendo nenhuma no CAM<sup>38</sup>. Outros autores também encontraram baixos índices de recidiva local, associados à baixa morbidade e a altos níveis de satisfação das pacientes, independentemente da técnica reconstrutora utilizada<sup>33,34,39</sup>.

### Subtipos moleculares do câncer de mama

Nos últimos anos, o câncer de mama tem sido reconhecido como mais heterogêneo do que se pensava previamente. Diferentes subtipos moleculares têm sido associados a diferentes possibilidades de sobrevida. A progressão lógica é passar a investigar também a influência na recidiva locorregional<sup>9</sup>. Comparado com análises feitas em relação ao comportamento sistêmico, poucos trabalhos têm sido publicados examinando a recorrência locorregional associada aos subtipos moleculares, e os resultados têm sido contraditórios<sup>13,40-43</sup>.

Além disso, há discordâncias quanto à classificação molecular imunoistoquímica. Particularmente, quatro subtipos moleculares têm sido reconhecidos com base no perfil de expressão genética: Luminal A (RE e/ou RP positivo, Her-2 negativo), Luminal B (RE e/ou RP positivo, Her-2 positivo), Her-2 positivo (RE e RP negativos, Her-2 positivo) e triplo-negativo (RE e RP negativos, Her-2 negativo)<sup>44</sup>. Entretanto, alguns autores utilizam os marcadores EGFR e CK 5 e 6 para diferenciar os tumores basais dos outros triplo-negativos, o Ki67 para diferenciar os tipos luminal A e B, além de classificar separadamente do luminal B o subgrupo receptor hormonal positivo e Her-2 positivo<sup>13,14</sup>.

Deve-se lembrar que uma completa análise genética é necessária para a classificação exata dos subtipos tumorais, que a avaliação imunoistoquímica é apenas uma aproximação e que discrepâncias utilizando esse método variam de 15 a 30%<sup>45-47</sup>. Apesar disso, a análise imunoistoquímica é considerada um bom método substituto para a análise genética completa<sup>9</sup>.

Os estudos mais importantes publicados sobre os subtipos moleculares e a recorrência local mostram que o luminal A

parece ter um excelente controle local, com recidiva de 1 a 5% em 10 anos. O luminal B parece ser levemente pior, apresentando falha do controle local em 10 anos variando de 0 a 8% nessas séries. Os fenótipos triplo-negativo e Her-2 positivo parecem apresentar o pior controle local, ainda que não em todos os estudos<sup>9,13,41-43,48,49</sup>.

Gabos et al. correlacionaram achados clinicopatológicos, cirurgia conservadora ou mastectomia com o painel imunoistoquímico, e o resultado indicou maior recidiva local nas mastectomias para os triplo-negativos (17%) e linfonodos positivos. No grupo da cirurgia conservadora, houve maior recidiva entre os Her-2 positivos (26%), com tumores maiores de 2 cm e linfonodos positivos. A menor recidiva ocorreu nos tumores luminal A, tanto para cirurgia conservadora quanto mastectomia (3 versus 3,7%, respectivamente). Os autores concluíram que o painel imunoistoquímico é uma ferramenta promissora para identificar pacientes com alto risco para recidiva e sugeriram diferente acompanhamento e radicalidade cirúrgica para os subtipos tumorais<sup>15</sup>.

Kim et al.<sup>50</sup> encontraram relação entre a idade e o subtipo molecular como preditores de falha local. Pacientes Her-2+ com menos de 40 anos tiveram maior risco de recorrência após tratamento conservador e radioterapia neste estudo, que incluiu 2.102 pacientes consecutivas.

Já Meyers et al.<sup>51</sup> estudaram recorrência relacionada aos subtipos tumorais em 149 pacientes com doença localmente avançada que realizaram quimioterapia neoadjuvante e foram submetidas à cirurgia conservadora ou à mastectomia. O maior índice de recidiva local, em 55 meses de acompanhamento, ocorreu entre os basais (14 versus 4 a 5% dos outros subtipos).

Em trabalho com intenção de correlacionar o impacto da radioterapia nos diferentes subtipos moleculares, Kyndi et al.<sup>40</sup> avaliaram pacientes mastectomizadas, irradiadas ou não, e encontraram significativo aumento na sobrevida global nas receptoras hormonais positivas e Her-2 negativas irradiadas. Não houve benefício da radioterapia na sobrevida global nos outros grupos, especialmente os receptores hormonais negativos e Her-2 positivos.

### Discussão

A maioria dos pacientes com câncer de mama invasor submetida à cirurgia terá margens livres, entretanto, se o aumento do tamanho da margem cirúrgica na ressecção tumoral resulta na diminuição do risco de recidiva local continua sendo um questionamento de resposta incerta e contraditória<sup>52</sup>.

É improvável que haja um tamanho padrão único da margem cirúrgica que seja apropriado para todos os pacientes no controle local da doença. O progresso na individualização do tratamento requer uma mudança do raciocínio para além da fixação no simples tamanho da margem. Outros fatores que

parecem mais importantes estão envolvidos como, por exemplo, o impacto dos tratamentos sistêmico e radioterápico no risco de recidiva local e, principalmente, a própria agressividade biológica tumoral; tais fatores deverão influenciar na escolha da extensão da terapia local e a necessidade de uma possível ampliação de margens<sup>8,9</sup>.

A maioria das mulheres com câncer de mama recebe alguma forma de tratamento adjuvante<sup>8</sup>. Está bem documentado que o uso de quimioterapia e endocrinoterapia reduz o risco de recidiva local, tanto após o tratamento cirúrgico conservador quanto o radical<sup>13,53,54</sup>. Além disso, dados de ensaios clínicos randomizados utilizando trastuzumabe adjuvante demonstram a efetividade dessa terapia-alvo em reduzir a recorrência local nos pacientes que superexpressam a proteína c-erbB2<sup>55,56</sup>.

Esses estudos têm mostrado que os índices de recorrência local são extremamente baixos em pacientes tratados com terapias-alvo efetivas, como nos casos dos tumores de mama receptores hormonais positivos que recebem endocrinoterapia ou tumores Her-2 positivos tratados com trastuzumabe, havendo pouca justificativa para a ampliação baseado apenas no tamanho da margem livre. É altamente provável que melhorias adicionais no controle local, após cirurgia conservadora ou mastectomia, dependerão da disponibilidade de novas terapias-alvo<sup>8</sup>.

Existe a expectativa de que a integração do perfil molecular tumoral aos parâmetros tradicionais clínicos e histopatológicos possa personalizar a estimativa do risco de recidiva, otimizando o tratamento locorregional, tanto cirúrgico quanto radioterápico, bem como o sistêmico<sup>13,14</sup>, pois parece haver uma interação entre subtipo molecular tumoral com controle local<sup>41</sup> e, possivelmente, isso seja mais importante do que os parâmetros clínicos e patológicos tradicionais<sup>51</sup>. Nesse contexto, o tamanho da margem livre tumoral perde importância<sup>5</sup>.

Os trabalhos realizados até o momento citam os subtipos moleculares Her-2 positivo e triplo-negativo como tendo maiores índices de recidiva e o Luminal A associado à menor recorrência locorregional, independentemente do tipo de cirurgia, conservadora ou radical. Entretanto, ainda são relativamente poucos e heterogêneos esses estudos que associam os subtipos moleculares de câncer de mama à falha no controle locorregional<sup>13,51</sup>.

Por isso, nesse momento, a aplicação indiscriminada das ferramentas moleculares para detectar subtipos com maior risco pode levar ao aumento desnecessário no número de mastectomias, sem melhorar os resultados na sobrevida global ou livre de doença, de forma análoga ao que acontece atualmente com a utilização da ressonância magnética de mama<sup>57</sup>.

Os marcadores patológicos ou moleculares que identificam um subgrupo de pacientes de alto risco para recorrência local, que justifiquem uma decisão por mastectomia, ao invés de cirurgia conservadora, ainda não foram identificados. Diferenças no índice de recidiva local baseadas no *status* dos receptores hormonais e do Her-2 são associadas 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 radioterapia pós-mastectomia, decisão pelo *boost* de radioterapia, radioterapia em mulheres pós-menopáusicas e, o mais importante, o tamanho da ressecção cirúrgica adequada para cada caso<sup>8</sup>.

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. Em relação à margem cirúrgica, o que se pode afirmar é que não há benefício evidente com o aumento das margens até o momento e que se considera livre a margem que não é tocada pelo tumor, o que possivelmente seja o necessário e suficiente para a maioria dos casos. Identificar a minoria dos casos que necessitariam ampliação é o grande desafio que os próximos estudos baseados nos subtipos moleculares terão que enfrentar.

## Conclusão

Chegou o momento de a comunidade científica identificar quais subgrupos de pacientes, com base na biologia tumoral, idade e potencial biológico da doença residual, serão beneficiados por uma margem cirúrgica mais ampla, além de deixar claro às pacientes que margens cirúrgicas maiores não representam necessariamente maior segurança oncológica.

O objetivo de futuras pesquisas deverá ser o de 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 definição de margem cirúrgica negativa e o tamanho das margens livres no laudo histopatológico.

## Referências

1. Fisher B. Sounding board. Breast-cancer management: alternatives to radical mastectomy. *N Engl J Med*. 1979;301(6):326-8.
2. 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. *J Surg Oncol*. 2006;94(5):375-9.
3. 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. *N Engl J Med*. 1981;305(1):6-11.
4. NIH consensus conference. Treatment of early-stage breast cancer. *JAMA*. 1991;265(3):391-5.
5. 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.

6. Ho, A, Morrow M. The evolution of the locoregional therapy of breast cancer. *Oncologist*. 2011;16(10):1367-79.
7. Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet*. 2000;355(9217):1757-70.
8. Morrow M. Margins in breast-conserving therapy: have we lost sight of the big Picture? *Expert Rev Anticancer Ther*. 2008;8(8):1193-6.
9. 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.
10. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000;406(6797):747-52.
11. Sørlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(19):10869-74.
12. Ellsworth RE, Decewicz DJ, Shriver CD, Ellsworth DL. Breast cancer in the personal genomics era. *Current Genomics*. 2010;11(3):146-61.
13. Voduc KD, Cheang MC, Tyldesley S, et al. Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse. *J Clin Oncol*. 2010;28:1684-1691.
14. 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 Res Treat*. 2011;130(2):489-98.
15. Gabos Z, Thoms J, Ghosh S, Hanson J, Deschênes J, Sabri S, et al. The association between biological subtype and locoregional recurrence in newly diagnosed breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2010;124(1):187-94.
16. Schnitt SJ, Connolly JL. Processing and evaluation of breast excision specimens. A clinically oriented approach. *Am J Clin Pathol*. 1992;98(1):125-37.
17. 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? *J Am Coll Surg*. 2007;204(4):541-9.
18. 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.
19. Carter D. Margins of "lumpectomy" for breast cancer. *Hum Pathol*. 1986;17(4):330-2.
20. Schnitt SJ, Connolly JL. Processing and evaluation of breast excision specimens. A clinically oriented approach. *Am J Clin Pathol*. 1992;98(1):125-37.
21. 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 *Am J Surg*. 2002;184(2):89-93.
22. Morrow M, Strom EA, Bassett LW, Dershaw DD, Fowble B, Giuliano A, Harris JR, O'Malley F, Schnitt SJ, Singletary SE, Winchester DP; American College of Radiology; American College of Surgeons; Society of Surgical Oncology; College of American Pathology. Standard for breast conservation therapy in the management of invasive breast carcinoma. *CA Cancer J Clin*. 2002;52(5):277-300.
23. 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? *Am J Clin Pathol*. 2003;120(4):485-8.
24. 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. *Oncol Rep*. 2007;18(5):1335-9.
25. Singletary SE. Surgical margins in patients with early-stage breast cancer treated with breast conservation therapy. *Am J Surg*. 2002;184(5):383-93.
26. 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 ( $\leq 2$  mm) surgical resection margin. *J Surg Oncol*. 2011;103(3):212-6.
27. 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 J Surg*. 1994;18(1):70-5.
28. 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. *Ann Surg Oncol*. 2005;12(7):539-45.
29. 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.
30. 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..
31. 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. *Ann Surg*. 2011;253(3):580-4.
32. Sheikh F, Rebecca A, Pockaj B, Wasif N, McCullough AE, Casey W, et al. Inadequate margins of excision when undergoing mastectomy for breast cancer: which patients are at risk? *Ann Surg Oncol*. 2011;18(4):952-6.
33. Gerber B, Krause A, Reimer T, Müller H, Küchenmeister I, Makovitzky J, et al. Skin-sparing mastectomy with conservation of the nipple-areola complex and autologous reconstruction is an oncologically safe procedure. *Ann Surg*. 2003;238(1):120-7.
34. Jensen JA, Orringer JS, Giuliano AE. Nipple-sparing mastectomy in 99 patients with a mean follow-up of 5 years. *Ann Surg Oncol*. 2011;18(6):1665-70.
35. Slavin SA, Schnitt SJ, Duda RB, Houlihan MJ, Koufman CN, Morris DJ, et al. Skin-sparing mastectomy and immediate reconstruction: oncologic risks and aesthetic results in patients with early-stage breast cancer. *Plast Reconstr Surg*. 1998;102(1):49-62.
36. Yi M, Kronowitz SJ, Meric-Bernstam F, Feig BW, Symmans WF, Lucci A, et al. Local, regional, and systemic recurrence rates in patients undergoing skin-sparing mastectomy compared with conventional mastectomy. *Cancer*. 2011;117(5):916-24.
37. Gerber B, Krause A, Dieterich M, Kundt G, Reimer T. The oncological safety of skin sparing mastectomy with conservation of the nipple-areola complex and autologous reconstruction: an extended follow-up study. *Ann Surg*. 2009;249(3):461-8.
38. Petit JY, Veronesi U, Rey P, Rotmensz N, Botteri E, Rietjens M, et al. Nipple-sparing mastectomy: risk of nipple-areolar recurrences in a series of 579 cases. *Breast Cancer Res Treat*. 2009;114(1):97-101.
39. Reefy S, Patani N, Anderson A, Burgoyne G, Osman H, Mokbel K. Oncological outcome and patient satisfaction with skin-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction: a prospective observational study. *BMC Cancer*. 2010;10:171.

40. Kyndi M, Sørensen FB, Knudsen H, Overgaard M, Nielsen HM, Overgaard J; Danish Breast Cancer Cooperative Group. Estrogen receptor, progesterone receptor, HER-2, and response to postmastectomy radiotherapy in high-risk breast cancer: the Danish Breast Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol*. 2008;26(9):1419-26.
41. Kyndi M, Sørensen FB, Knudsen H, Overgaard M, Nielsen HM, Overgaard J; Danish Breast Cancer Cooperative Group. Estrogen receptor, progesterone receptor, HER-2, and response to postmastectomy radiotherapy in high-risk breast cancer: the Danish Breast Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol*. 2008 Mar 20;26(9):1419-26.
42. 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. *J Clin Oncol*. 2009;27(28):4701-8.
43. 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.
44. Sotiriou C, Pusztai L. Gene-expression signatures in breast cancer. *N Engl J Med*. 2009;360(8):790-800.
45. Parker JS, Mullins M, Cheang MC, Leung S, Voduc D, Vickery T, et al. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *J Clin Oncol*. 2009;27(8):1160-7.
46. 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. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101(10):736-50.
47. Cianfrocca M, Gradishar W. New molecular classifications of breast cancer. *CA Cancer J Clin*. 2009;59(5):303-13.
48. 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. *J Clin Oncol*. 2006;24(36):5652-7.
49. 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. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;77(5):1296-302.
50. 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 Res Treat*. 2011;130(2):499-505.
51. 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. *Ann Surg Oncol*. 2011;18(10):2851-7.
52. von Smitten K. Margin status after breast-conserving treatment of breast cancer: how much free margin is enough? *J Surg Oncol*. 2008;98(8):585-7.
53. 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. *J Clin Oncol*. 1996;14(7):1982-92.
54. 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. *J Natl Cancer Inst*. 2001;93(9):684-90.
55. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, Gianni L, Baselga J, Bell R, Jackisch C, Cameron D, Dowsett M, Barrios CH, Steger G, Huang CS, Andersson M, Inbar M, Lichinitser M, Láng I, Nitz U, Iwata H, Thomssen C, Lohrisch C, Suter TM, Rüschoff J, Suto T, Gatrex V, Ward C, Straehle C, McFadden E, Dolci MS, Gelber RD; Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;353(16):1659-72.
56. 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. *N Engl J Med*. 2005;353(16):1673-84.
57. Morrow M. How much can improved molecular and pathologic discriminants change local therapy? *Breast Cancer Res*. 2008; 10 Suppl 4:S5.