Câncer de Mama: Tratamento Cirúrgico

Autoria: Sociedade Brasileira de Mastologia
Sociedade Brasileira de Cancerologia

Elaboração Final: 31 de janeiro de 2011

Participantes: Gebrim LH, Elias S, Millen E, Silva BB, Sousa JA, Menke CH, Chagas R, Fernandes Jr AS, Reis JHP, Santos LC, L'Abatte RL, Simões R

As Diretrizes Clínicas na Saúde Suplementar, iniciativa conjunta Associação Médica Brasileira e Agência Nacional de Saúde Suplementar, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA:
A revisão bibliográfica de artigos científicos dessa diretriz foi realizada na base de dados MEDLINE, Cochrane e SciELO. A busca de evidência partiu de cenários clínicos reais, e utilizou palavras-chaves (MeSH *terms*) agrupadas nas seguintes sintaxes: *Breast Neoplasm OR Breast Cancer AND Antineoplastic Combined Chemotherapy AND Radiotherapy, Adjuvant AND Mastectomy, Radical AND Mastectomy, Segmental AND Mastectomy, Subcutaneous AND Mammaplasty AND Neoplasm Staging AND Neoplasm Invasiveness AND Neoplasm Metastasis AND Neoplasm Recurrence AND Axilla AND Nipples AND Lymph Node Excision AND Sentinel Lymph Node Biopsy AND Carcinoma, Ductal, Breast AND Lymphatic Metastasis AND Disease-Free Survival.*

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:
A: Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
B: Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
C: Relatos de casos (estudos não controlados).
D: Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVO:
Verificar o prognóstico após o tratamento cirúrgico do câncer de mama, em especial, a chance de recidiva; comparando as cirurgias conservadoras com as radicais.

CONFLITO DE INTERESSE:
Os conflitos de interesse declarados pelos participantes da elaboração desta diretriz estão detalhados na página 9.

Introdução

O tratamento cirúrgico do câncer inicial da mama modificou-se dramaticamente nas últimas décadas. Estudos aleatorizados, com mais de 20 anos de seguimento clínico, demonstram em pacientes selecionadas que a cirurgia conservadora seguida de radioterapia apresenta resultados semelhantes ao da mastectomia[1](A).

Entende-se por cirurgia conservadora a realização da retirada do tumor circundada por margem de tecido sadio com aceitável resultado estético (setorectomia, ressecção ampliada ou quadrantectomia), seguida de radioterapia. A avaliação cirúrgica da axila é considerada parte da cirurgia conservadora da mama. A presença de comprometimento linfonodal axilar não representa contraindicação à cirurgia conservadora[2](D).

Atualmente, a maioria das mulheres com tumores T1 e T2 (< 3,0 cm) é potencial candidata à cirurgia conservadora. Em pacientes com tumores > 3,0 cm, deve-se avaliar a possibilidade de quimioterapia primária para redução do volume tumoral e excisão com margens cirúrgicas adequadas, sem comprometimento da cosmética. A utilização de técnicas oncoplásticas pode facilitar a obtenção de margens livres nestas situações, mas exige equipe com experiência. Na impossibilidade de obtenção de margens livres, com resultado cosmético adequado, deve-se indicar a mastectomia. Assim como, em caso de dificuldade de acesso da paciente à radioterapia ou seguimento periódico, deve-se optar pela mastectomia[2](D).

1. O câncer de mama em estadio inicial tratado com cirurgia conservadora apresenta maior risco de recorrência?

Os principais fatores relacionados à indicação da cirurgia conservadora são representados por tamanho tumoral, multicentricidade e idade. Os tumores com diâmetro inferior a 1,0 cm são os idealmente candidatos a cirurgia conservadora, entretanto, atualmente não mais se restringe a indicação a tumores < 3,0 cm, desde que se tenha a possibilidade da obtenção de

margens livres, associado a bom resultado estético. A multicentricidade, definida como a ocorrência de dois ou mais focos de carcinoma em diferentes quadrantes da mesma mama, contraindica a realização da cirurgia conservadora[2](D). Com relação à idade, reconhece-se que existe risco maior de recidiva local em pacientes jovens tratadas de forma conservadora. No entanto, não existe contraindicação formal à sua realização[2](D).

Em ensaio clínico aleatorizado, mulheres na faixa etária média dos 50 anos (SD= ± 10 anos), portadoras de câncer de mama com tumor ao exame físico menor ou igual a 2,0 cm de diâmetro (estadio T1) e ausência de linfonodos axilares palpáveis (N0) foram submetidas à mastectomia radical (Halsted) ou a quadrantectomia associada à radioterapia (dose de 50 Gy), ambas combinadas à dissecção axilar completa [nos casos com comprometimento axilar associou-se a quimioterapia adjuvante, pelo período de 12 meses, constituída por ciclos mensais de ciclofosfamida (100 mg/m^2/dia por 14 dias), metotrexate (40 mg/m^2) e fluouracil (600 mg/m^2)]. Observou-se que, no período de seguimento médio de 20 anos, a probabilidade de recorrência do tumor foi significativamente maior na cirurgia conservadora (quadrantectomia) associada à radioterapia, comparando-se à realização da mastectomia radical (8,8% *versus* 2,3%, respectivamente, com RRA=6,5% (IC95%: 3% a 10%)[1](A).

Considerando-se a incidência dos carcinomas de mama contralateral e metástases à distância, não se observou diferença significativa tanto para a mastectomia radical quanto para a cirurgia conservadora (9,7% *versus* 8,2% e 23,7% *versus* 23,2%, respectivamente). O mesmo foi observado com relação à taxa de mortalidade relacionada especificamente ao câncer de mama (26,1% *versus* 24,3%, com p=0,8) demonstrando, por conseguinte, em ambos os grupos, taxas de sobrevida tanto em longo prazo quanto sobrevida global semelhantes[1](A).

Recomendação

Mulheres portadoras de câncer de mama em estadio inicial submetidas à cirurgia conservadora da mama (quadrantectomia) seguida de radioterapia apresentam maior probabilidade de recorrência do tumor quando comparado à mastectomia radical, no período avaliado de 20 anos[1](A). Entretanto, não se observa diferença com relação às metástases à distância, aumento na incidência de carcinoma na mama contralateral ou maiores taxas de mortalidade.

2. A REALIZAÇÃO DA MASTECTOMIA TOTAL EM MULHERES COM CÂNCER DE MAMA INVASIVO ESTÁ RELACIONADA A MAIOR TAXA DE SOBREVIDA, QUANDO COMPARADA À CIRURGIA CONSERVADORA?

As principais contraindicações à realização da cirurgia conservadora incluem situações onde o emprego da radioterapia não é o indicado, como gravidez, casos tratados anteriormente com radioterapia de tórax, doenças do colágeno e implantes de silicone recentes[2](D).

Em mulheres na faixa etária média dos 50 anos, portadoras de câncer de mama invasivo apresentando tumor ≤ 4,0 cm no seu maior diâmetro mediante a presença ou não de comprometimento axilar (estadios I ou II), quando submetidas à mastectomia total ou a

lumpectomia seguida ou não de radioterapia (dose de 50 Gy), não se observaram diferenças significativas com relação à sobrevida livre de doença ou sobrevida global no período médio de seguimento de 20 anos, demonstrando razão de risco (HR) para o evento morte de 1,05 (IC95%: 0,90 a 1,23) entre mulheres tratadas com lumpectomia isolada em comparação àquelas submetidas à mastectomia total e HR=0,97 com IC95%: 0,83 a 1,14 para mulheres submetidas à lumpectomia associada à radioterapia adjuvante em comparação àquelas submetidas à mastectomia total[3](B).

Recomendação

Após 20 anos de seguimento, não se encontra diferença significativa com relação à taxa de sobrevida em pacientes com média etária de 50 anos e câncer de mama invasivo (estadios I ou II) submetidas à mastectomia total ou cirurgia conservadora associada ou não à radioterapia.

3. A adenomastectomia subcutânea apresenta controle local semelhante ao da mastectomia convencional?

Também chamada de mastectomia com preservação de pele, a adenectomia ou adenomastectomia subcutânea tem se mostrado oncologicamente segura em casos selecionados, incluindo câncer mamário invasivo < 5,0 cm, tumores multicêntricos e carcinoma *in situ*[4](D). Não existe na literatura uma definição precisa do conceito de segurança oncológica no tratamento cirúrgico do câncer de mama, entretanto, o principal fator que contribui para a segurança oncológica nas cirurgias conservadoras da mama é a capacidade do procedimento em não deixar tumor residual, ou seja, a obtenção de margens efetivamente livres de tumor. Dessa forma, cirurgias que proporcionam maiores margens livres são consideradas mais seguras do ponto de vista oncológico.

A incidência de recorrência local após adenomastectomia subcutânea tem sido investigada em vários estudos, sendo comparável à da mastectomia radical, não havendo qualquer diferença significativa na recorrência local ou à distância após cinco anos de seguimento (taxa de recorrência local para a adenomastectomia subcutânea e mastectomia radical permanecem em torno de 3,9% e 3,25%, respectivamente). Com relação à sobrevida livre de doença, incluindo tanto recorrência local quanto à distância, no mesmo período avaliado, observam-se, respectivamente, taxas de 95,3% e 90,2% para a adenomastectomia e de 95,2% e 92% para a mastectomia radical sem diferença estatística (p=0,28 e p=0,07, respectivamente)[5](B). Entretanto, a adenectomia quando associada à reconstrução imediata da mama com implantes ou retalhos musculares (latíssimo do dorso) apresenta resultados estéticos bem superiores aos da mastectomia convencional[6](B).

Uma série retrospectiva de 15 anos, analisando mulheres com carcinoma invasivo de mama nos estadios de 0 a II, submetidas à mastectomia convencional ou adenomastectomia subcutânea, com seguimento médio de 49 meses, não encontrou diferença nas taxas de recorrência local, recorrência regional ou no tempo de intervalo entre o tratamento e a recorrência (taxas de recorrência local, regional e intervalo entre o tratamento e a recorrência para adenomastectomia e mastectomia convencional de 1,7% e 1,5% com p>0,8; 3,8% e 3,9% com p>0,8 e 33,1 e 32,6 meses, respectivamente)[7](B).

Recomendação

A adenomastectomia subcutânea realizada nos casos de carcinoma *in situ* multicêntrico ou carcinoma invasivo nos estadios I e IIA é tão segura quanto a mastectomia convencional em relação à recidiva local e ao tempo livre de doença, apresentando resultados estéticos bem superiores, principalmente quando associada a reconstrução mamária imediata com implante ou utilização de retalho miocutâneo.

4. Há necessidade de remoção do complexo aréolo-papilar na adenomastectomia subcutânea?

O complexo aréolo-papilar era removido na adenomastectomia, por se acreditar que seus ductos adjacentes pudessem conter células tumorais que se disseminariam distalmente ao longo dos ductos a partir do tumor primário. Evidência recente tem mostrado que o risco de envolvimento do complexo aréolo-papilar por tumor tem sido superestimado, sendo aceito atualmente um comprometimento variando de 5,6 a 10,6%[8,9](B).

Alguns fatores de risco têm sido associados com o comprometimento do complexo aréolo-papilar por células neoplásicas, tais como comprometimento linfonodal axilar; localização subareolar do tumor; distância entre tumor menor que 2,5 cm; multicentricidade e estadiamento tumoral[10](B). Estudo envolvendo análise histopatológica de 219 mastectomias demonstra 9,4% de envolvimento do complexo aréolo-papilar nos estadios I e II e 30% no estadio III[11](B).

Avaliando-se mulheres pelo período médio de 59 meses, submetidas à adenomastectomia subcutânea e mastectomia convencional (média etária de 49 anos e 59 anos, respectivamente) por câncer de mama invasivo ou não-invasivo, observa-se que a preservação do complexo aréolo-papilar nos casos de adenomastectomia subcutânea, em que a biopsia de congelação intraoperatória do tecido subareolar apresenta-se negativa, demonstra taxas de recorrência na ordem de 5% e 8%, respectivamente, não revelando diferença significativa (p=0,666). Com relação às metástases à distância, observa-se ocorrência da ordem de 23% para a adenomastectomia subcutânea e 21% para a mastectomia convencional, não demonstrando diferença significativa (p=0,733)[12](B).

Recomendação

A adenomastectomia subcutânea com preservação do complexo aréolo-papilar (CAP) é segura nos estadios 0, I e IIA, desde que a paciente não tenha fatores de risco para o envolvimento do complexo aréolo-papilar pelo tumor e que a biopsia intraoperatória do tecido subareolar seja negativa[11,12](B).

5. Há necessidade de radioterapia complementar após adenomastectomia subcutânea?

Pacientes com vários linfonodos regionais positivos e/ou grandes tumores devem receber radioterapia após adenomastectomia subcutânea, similarmente àquelas submetidas à mastectomia convencional. Nos estadios I e II, a recidiva no complexo aréolo-papilar foi semelhante à das pacientes mastectomizadas, não se justificando nesses estadios a complementação radioterápica em tumores não multicêntricos[12](B). Contudo, a radioterapia está associada a maior risco de complicações locais, espe-

cialmente após reconstrução imediata com implantes. Embora os resultados de várias séries variem consideravelmente, parece que as complicações da radioterapia após reconstrução imediata da mama sejam multifatoriais[13](B).

Um estudo sobre adenomastectomia subcutânea e reconstrução imediata da mama utilizando retalho do músculo retoabdominal seguida de radioterapia demonstra que as complicações mais comuns são necrose gordurosa (16%) e fibrose pós-radiação (11%)[14](B). A necrose gordurosa leva a redução de volume e contratura do retalho. Por sua vez, quando implantes são empregados, sozinhos ou em combinação com retalhos, a radioterapia acarreta maior fibrose e retração da mama reconstruída em torno do implante, propiciando resultados estéticos menos favoráveis e necessidade de reintervenção subsequente em até 68% dos casos[13](B). A técnica é implementável, entretanto requer seleção das pacientes sendo empregada preferencialmente em tumores *in situ* ou invasivos nos estadios I e II; bom trofismo da pele; mamas de pequeno e médio volume pelo melhor resultado da reconstrução, além de equipe multidisciplinar capacitada.

Recomendação

A radioterapia não é contraindicada após a adenomastectomia subcutânea. Em razão da maior taxa de complicações e resultados estéticos menos favoráveis, alguns autores preconizam a mastectomia convencional e reconstrução mamária tardia.

6. A realização de biopsia do linfonodo sentinela está relacionada à maior recorrência local quando comparada à dissecção linfonodal axilar?

A biopsia do linfonodo sentinela (BLS), na última década, tornou-se o procedimento padrão para o estadiamento axilar em pacientes com câncer inicial de mama, além do mais, tem-se demonstrado a elevada acurácia que a BLS tem em predizer de forma fidedigna o status linfonodal axilar[15](B)[16](D).

A realização da dissecção linfonodal axilar tem sido amparada pelo âmbito da prevenção de recorrências axilares e pela possibilidade de se obter pequeno benefício sobre a sobrevida geral, quando da remoção de linfonodos axilares positivos, entretanto, dúvidas persistem com relação à possibilidade de se aumentar o risco de recorrência axilar mediante um resultado falso-negativo à biopsia do linfonodo sentinela.

Analisando-se prospectivamente mulheres submetidas à biopsia do linfonodo sentinela mapeados por combinação de radioisótopo (^{99m}Tc) e azul patente e/ou submetidas à linfadenectomia (com a remoção de pelo menos 10 nódulos linfáticos), observa-se que pacientes com BLS negativa e não submetidas à linfadenectomia apresentam uma reduzida taxa de recorrência axilar (0,12%) em período médio de seguimento de 31 meses. Avaliando-se as pacientes com BLS positiva e não submetidas à linfadenectomia, a taxa de recorrência axilar apresenta-se maior, quando comparado à BLS negativa (0,18% *versus* 1,4%, respectivamente)[17](B).

Avaliando-se mulheres submetidas à BLS e/ou linfadenectomia, sendo este procedimento realizado mediante BLS positiva, pelo período médio de 5,5 anos, não se observa diferença significativa, com relação à taxa de recorrência local entre os dois procedimentos[18](B). Além

do mais, a biopsia do linfonodo sentinela apresenta-se como uma alternativa segura e eficaz à linfadenectomia, apresentando reduzida morbidade em membro superior, relacionada ao linfedema e perda sensorial (RR=0,23 com IC95%: 0,23 a 0,60 e RR=0,37 com IC95%: 0,27 a 0,50, respectivamente)[19](**A**).

Recomendação

A recorrência axilar após biopsia do linfonodo sentinela negativa, com ou sem linfadenectomia, apresenta-se como um raro evento, comparável à realização da linfadenectomia isolada. Nos casos onde a BLS apresenta-se positiva, recomenda-se a linfadenectomia complementar, pelo maior risco de recorrência quando comparado a BLS negativa[19](**A**).

7. Em pacientes portadoras de carcinoma ductal *in situ*, deve-se proceder à realização da biopsia do linfonodo sentinela?

O carcinoma ductal *in situ* (CDIS) é considerado uma doença maligna local. Por definição, não apresenta o potencial de originar metástases a linfonodos regionais a menos que apresente componente invasivo associado. Apesar de o risco de originar metástases ser nulo, existem várias referências a metástases em linfonodos sentinelas descritas em séries de casos de pacientes com CDIS[20,21](**C**).

Avaliando-se mulheres portadoras de carcinoma ductal *in situ* (CDIS) não microinvasivo, submetidas à linfocintilografia para identificação do linfonodo sentinela com posterior realização de biopsia, observa-se ao exame histopatológico, metástases detectadas em 1,4% das pacientes, sendo que deste percentual, 0,8% refere-se a casos de micrometástases (metástases > 0,2 mm e < 2,0 mm)[22](**C**).

Recomendação

Em virtude da baixa prevalência de comprometimento metastático do linfonodo sentinela em pacientes com carcinoma ductal *in situ*, a biopsia do linfonodo sentinela não se apresenta como procedimento padrão nestas pacientes, desde que o diagnóstico de CDIS seja suficientemente garantido por meio da avaliação histológica de lesão completamente excisada por cirurgia conservadora[20,21](**C**). Nos casos multifocais onde se indica a mastectomia, há maior risco de se detectar focos de invasão, recomendando-se a pesquisa do linfonodo sentinela[22](**C**).

8. Mulheres portadoras de câncer de mama receptor estrogênio negativo apresentam menor sobrevida mediante ocorrência de recidiva local?

A ocorrência de recidiva local e/ou locorregional está associada a elevado risco para o desenvolvimento de doença à distância em pacientes tratadas tanto por mastectomia quanto cirurgia conservadora[23,24](**B**).

Em mulheres com axila negativa, submetidas ao tratamento conservador da mama seguida de radioterapia, associado ou não à terapêutica adjuvante sistêmica, demonstra-se que mediante a ocorrência de recidiva ipsilateral do câncer de mama, a redução na sobrevida geral observa-se principalmente nos casos com tumor negativo para o receptor de estrogênio (HR=4,49 com IC95%: 3,29 a 6,13), comparando-se a HR=2,32 (IC95%: 1,72 a 3,14) para pacientes com receptor de

estrogênio (RE) positivo, no período médio de seguimento de 16 anos[25](B).

Recomendação

A ocorrência de recidiva local associa-se significativamente a maior risco de morte, sobretudo em tumores RE negativos[23-25](B).

9. O emprego da radioterapia associada à quimioterapia adjuvante em pacientes submetidas à mastectomia radical modificada com comprometimento linfonodal axilar determina aumento na sobrevida global?

O uso da radioterapia adjuvante locorregional em pacientes com elevado risco para recidiva recebeu considerável atenção nos últimos 20 anos em virtude de diversos trabalhos aleatorizados terem demonstrado redução significativa em recidivas tanto locorregionais quanto sistêmicas[26,27](A)[28](B).

Avaliando-se pacientes na menacme, submetidas à mastectomia radical modificada e linfadenectomia com exame histopatológico demonstrando comprometimento axilar, observa-se que mediante o emprego da radioterapia (16 frações de 37,5 Gy em parede torácica e cadeia mamária interna e 35 Gy em axila média) administrada entre o 4^0 e 5^0 ciclos de quimioterapia adjuvante, no regime CMF (ciclofosfamida 600 mg/m^2, metotrexate 40 mg/m^2 e 5-fluouracil 600 mg/m^2 em um total de nove ciclos), apresentam uma sobrevida livre de doença, no período de 20 anos, 13% superior quando comparado àquelas que não receberam o tratamento radioterápico (RR=0,70 com IC95%: 0,54 a 0,92 e p=0,009). Analisando-se a recorrência de câncer de mama tanto sistêmica quanto locorregional, observa-se uma redução em 18% no grupo tratado com radioterapia (RR=0,63 com IC95%: 0,47 a 0,83 e p=0,001). Por fim, analisando-se a sobrevida geral, observa-se uma superioridade em torno de 10% mediante o emprego da radioterapia (RR=0,73 IC95%: 0,55 a 0,98)[29](A).

O mesmo é observado em pacientes com elevado risco para recorrência em virtude de apresentarem tumores com diâmetro superior a 5,0 cm e/ou comprometimento axilar, com ou sem invasão de pele ou fáscia peitoral. Nestas pacientes, observa-se que, após o emprego da radioterapia e seguimento médio de 18 anos, a probabilidade de recorrência com ou sem metástases à distância, apresenta-se 35% inferior quando do não emprego da radioterapia (RR=0,23 com IC95%: 0,19 a 0,27)[30](B).

Recomendação

O seguimento pelo período de 20 anos de pacientes após mastectomia radical modificada, com comprometimento linfonodal axilar, e submetidas à quimioterapia adjuvante no regime CMF e radioterapia, englobando nódulos linfáticos regionais e parede torácica, demonstra significativa redução nas taxas de recorrências locorregionais e sistêmicas, bem como uma melhora na sobrevida geral, comparando-se ao não emprego da radioterapia. O mesmo é observado em pacientes com elevado risco para o desenvolvimento de recorrências[26,29](A).

Conflito de interesse

Menke CH: Recebeu honorários por comparecimento a congresso patrocinado pelo Laboratório Novartis; Recebeu honorários por ministrar conferência patrocinada pelo Laboratório Libbs.

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;347:1227-32.

2. Schwartz GF, Veronesi U, Clough KB, Dixon JM, Fentiman IS, Heywang-Köbrunner SH, et al. Consensus conference on breast conservation. J Am Coll Surg 2006;203:198-207.

3. 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;347:1233-41.

4. Patani N, Mokbel K. Oncological and aesthetic considerations of skin-sparing mastectomy. Breast Cancer Res Treat 2008;111:391-403.

5. Simmons RM, Fish SK, Gayle L, La Trenta GS, Swistel A, Christos P, et al. Local and distant recurrence rates in skin-sparing mastectomies compared with non-skin-sparing mastectomies. Ann Surg Oncol 1999;6:676-81.

6. Patani N, Devalia H, Anderson A, Mokbel K. Oncological safety and patient satisfaction with skin-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction.Surg Oncol 2008;17:97-105.

7. Greenway RM, Schlossberg L, Dooley WC. Fifteen-year series of skin-sparing mastectomy for stage 0 to 2 breast cancer. Am J Surg 2005;190:918-22.

8. Laronga C, Kemp B, Johnston D, Robb GL, Singletary SE. The incidence of occult nipple-areola complex involvement in breast cancer patients receiving a skin-sparing mastectomy. Ann Surg Oncol 1999;6:609-13.

9. Simmons RM, Brennan M, Christos P, King V, Osborne M. Analysis of nipple/areolar involvement with mastectomy: can the areola be preserved? Ann Surg Oncol 2002;9:165-8.

10. Vyas JJ, Chinoy RF, Vaidya JS. Prediction of nipple and areola involvement in breast cancer. Eur J Surg Oncol 1998;24:15-6.

11. Banerjee A, Gupta S, Bhattacharya N. Preservation of nipple-areola complex in breast cancer:a clinicopathological assessment. J Plast Reconstr Aesthet Surg 2008;61:1195-8.

12. 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;238:120-7.

13. Cordeiro PG, Pusic AL, Disa JJ, McCormick B, VanZee K. Irradiation after immediate tissue expander/implant breast reconstruction: outcomes, complications, aesthetic results, and satisfaction among 156 patients. Plast Reconstr Surg 2004;113:877-81.

14. Hunt KK, Baldwin BJ, Strom EA, Ames FC, McNeese MD, Kroll SS, et al. Feasibility of postmastectomy radiation therapy after TRAM flap breast reconstruction. Ann Surg Oncol 1997;4:377-84.

15. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. Ann Surg 1994;220:391-8.

16. Cody HS 3rd. Clinical aspects of sentinel node biopsy. Breast Cancer Res 2001;3:104-8.

17. Naik AM, Fey J, Gemignani M, Heerdt A, Montgomery L, Petrek J, et al. The risk of axillary relapse after sentinel lymph node biopsy for breast cancer is comparable with that of axillary lymph node dissection: a follow-up study of 4008 procedures. Ann Surg 2004;240:462-8.

18. Canavese G, Catturich A, Vecchio C, Tomei D, Gipponi M, Villa G, et al. Sentinel node biopsy compared with complete axillary dissection for staging early breast cancer with clinically negative lymph nodes: results of randomized trial. Ann Oncol 2009;20:1001-7.

19. Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, Goyal A, Newcombe RG, Dixon JM, et al. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial. J Natl Cancer Inst 2006;98:599-609.

20. Pendas S, Dauway E, Giuliano R, Ku N, Cox CE, Reintgen DS. Sentinel node biopsy in ductal carcinoma in situ patients. Ann Surg Oncol 2000;7:15-20.

21. Klauber-DeMore N, Tan LK, Liberman L, Kaptain S, Fey J, Borgen P, et al. Sentinel lymph node biopsy: is it indicated in patients with high-risk ductal carcinoma-in-situ and ductal carcinoma-in-situ with microinvasion? Ann Surg Oncol 2000;7:631-3.

22. Intra M, Rotmensz N, Veronesi P, Colleoni M, Iodice S, Paganelli G, et al. Sentinel node biopsy is not a standard procedure in ductal carcinoma in situ of the breast: the experience of the European institute of oncology on 854 patients in 10 years. Ann Surg 2008;247:315-9.

23. Haffty BG, Fischer D, Beinfield M, McKhann C. Prognosis following local recurrence in the conservatively treated breast cancer patient. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991;21:293-8.

24. 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. J Natl Cancer Inst 1995;87:19-27.

25. 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. J Clin Oncol 2009;27:2466-73.

26. Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, Rose C, Andersson M, Bach F, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial. N Engl J Med 1997;337: 949-55.

27. Overgaard M, Jensen MB, Overgaard J, Hansen PS, Rose C, Andersson M, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomised trial. Lancet 1999;353: 1641-8.

28. Ragaz J, Jackson SM, Le N, Plenderleith IH, Spinelli JJ, Basco VE, et al. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node-positive premenopausal women with breast cancer. N Engl J Med 1997;337:956-62.

29. Ragaz J, Olivotto IA, Spinelli JJ, Phillips N, Jackson SM, Wilson KS, et al. Locoregional radiation therapy in patients with high-risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: 20-year results of the British Columbia randomized trial. J Natl Cancer Inst 2005;97:116-26.

30. Danish Breast Cancer Cooperative Group, Nielsen HM, Overgaard M, Grau C, Jensen AR, Overgaard J. Study of failure pattern among high-risk breast cancer patients with or without postmastectomy radiotherapy in addition to adjuvant systemic therapy: long-term results from the Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82 b and c randomized studies. J Clin Oncol 2006; 24:2268-75.