

Cirurgia conservadora no câncer de mama

Breast-conserving surgery for breast cancer

Revisão

Palavras-chaves

Doenças mamárias
Neoplasias mamárias/terapia
Neoplasias mamárias/cirurgia
Mastectomia segmentar;
Cirurgia/métodos

Keywords

Breast diseases
Breast neoplasms/therapy
Breast neoplasms/surgery
Mastectomy, segmental
Surgery/methods

Resumo

O tratamento cirúrgico do câncer de mama sofreu expressivas mudanças nas últimas décadas. A cirurgia conservadora é o tratamento padrão para o câncer de mama em estágio inicial. Com a implementação dos programas de rastreamento e o uso emergente de tratamento sistêmico neoadjuvante, um crescente número de pacientes está sendo considerado elegível para o tratamento conservador. No entanto, uma série de fatores importantes merecem ser considerados no planejamento terapêutico destas pacientes. Esta revisão fornece uma visão geral da metodologia cirúrgica no tratamento conservador do carcinoma da mama.

Abstract

The surgical strategy for breast cancer treatment has changed considerably over the last decade. The breast conserving surgery (BCS) is the standard treatment for early stage breast cancer nowadays. With the current population breast cancer screening programs and the emerging use of systemic neoadjuvant therapy, an increasing number of patients have been eligible to BCS. However, several specific factors must be considered for the therapeutic planning for these patients. This review provides a surgical methodology overview for the BCS in breast carcinoma.

Correspondência:

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão
Preto da Universidade de São Paulo
Departamento de Ginecologia e Obstetrícia
Avenida Bandeirantes, 3.900, 8º andar – Monte Alegre
CEP 14048-900 – Ribeirão Preto/SP
E-mail: dtiezzi@hcrp.fmp.usp.br

Recebido

02/08/2007

Aceito com modificações

29/08/2007

Médico Assistente do Setor de Mastologia e Oncologia Ginecológica do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo – USP – Ribeirão Preto (SP), Brasil.

Introdução

Mudanças extremas na abordagem cirúrgica do câncer de mama ocorreram nos últimos 30 anos. A técnica de remoção radical em bloco de todo tecido mamário e sua correspondente drenagem linfática, baseada na teoria Halstediana de disseminação¹, foi abandonada e os tratamentos conservadores, tanto na remoção do tecido mamário como na abordagem da axila, vêm sendo cada vez mais empregados. A teoria proposta pelo doutor Bernard Fisher, que define o câncer de mama como uma doença sistêmica, sendo o prognóstico firmado pela capacidade ou não do tumor em desenvolver metástase por meio da disseminação hematogênica, foi a base para o desenvolvimento da cirurgia com preservação de tecido mamário^{2,3}.

Embora o conhecimento atual do comportamento biológico do câncer suporte a teoria sistêmica, ela não pode ser considerada completamente correta. A hipótese de que exista um determinado momento nas fases iniciais da doença onde as células do câncer de mama ainda não possuem capacidade de disseminação pela via hematológica é suportada, primeiro, pela observação de que o rastreamento mamográfico reduz a mortalidade pelo câncer de mama⁴⁻⁶. A redução da mortalidade em diagnósticos iniciais sugere que a probabilidade de metástase pode ser influenciada pelo tempo do diagnóstico.

Em segundo lugar, grande evidência baseada em estudos clínicos randomizados demonstra que existe integração entre o controle local da doença e a sobrevida global. Uma série de estudos tem demonstrado que a adição de radioterapia ao tratamento local não somente reduz as taxas de recorrência loco-regional como também aumentam a sobrevida global, tanto para mulheres na pré como na pós-menopausa⁷⁻¹¹. Finalmente, uma meta-análise recente do Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) apresentou os resultados de 78 estudos clínicos randomizados avaliando a extensão da cirurgia e o uso da radioterapia e o impacto na mortalidade pelo câncer de mama. Este estudo demonstrou que um aumento no controle local nos primeiros cinco anos de tratamento resulta em aumento significativo tanto na sobrevida livre de doença como na sobrevida global 15 anos pós-tratamento¹². Estas evidências atuais permitem-nos acreditar que a avaliação inicial da paciente com câncer de mama e a abordagem cirúrgica primária devam ser extremamente criteriosas para a definição mais exata da extensão local da doença e que os critérios de seleção para o tratamento conservador

devam ser seguidos na íntegra. Assim, esta revisão tem o objetivo de expor os fundamentos básicos da cirurgia oncológica visando otimizar o tratamento conservador do câncer de mama.

Seleção e preparo para cirurgia conservadora

A maioria das pacientes com câncer de mama em estágio I e II são candidatas à cirurgia conservadora. O tamanho do tumor não é um fator limitante por si só. A relação do volume da mama com o tamanho do tumor é o fator anatômico mais limitante. Assim, desde que não haja contra-indicações ao procedimento, a cirurgia conservadora estará indicada, caso a relação volume da mama/tamanho do tumor permita uma ressecção cirúrgica com resultado cosmético satisfatório seguindo conceitos da cirurgia oncológica.

É fundamental a realização de mamografia pré-operatória para o planejamento cirúrgico. A mamografia traz informações sobre a extensão da lesão e sobre o restante do parênquima na busca de lesões adicionais (multicentricidade). O diagnóstico histológico pré-operatório de câncer não é obrigatório, mas ele aumenta a probabilidade de margens cirúrgicas livres na cirurgia definitiva¹³⁻¹⁵, reduz o número de cirurgias e melhora o resultado cosmético e oncológico^{16,17}. O diagnóstico histológico prévio pode ser obtido por biópsia de fragmento com agulha (core biopsy). Esta técnica não aumenta o risco de recorrência local em cirurgia conservadora¹⁸.

A quimioterapia neoadjuvante é uma alternativa atual para aumentar as taxas de cirurgia conservadora em pacientes não candidatas ao procedimento por relação volume da mama/tamanho do tumor imprópria. Esta abordagem clínica permite a cirurgia conservadora em 50 a 75% das pacientes com indicação primária de mastectomia pela extensão anatômica do tumor¹⁹⁻²¹. Estudos recentes têm demonstrado que a sobrevida em longo prazo está associada à resposta ao tratamento neoadjuvante em pacientes com tumores de grande volume, sendo a resposta patológica completa o melhor preditor de sobrevida nestas pacientes^{22,23}. Seguindo este princípio, uma tendência emergente no tratamento neoadjuvante é atingir a melhor resposta antes de realizar o procedimento cirúrgico²⁴. Conseqüentemente, um número crescente de pacientes com tumores de grande volume podem ser tratadas com cirurgia conservadora da mama. No entanto, a segurança para a realização deste procedimento em pacientes primariamente selecionadas para mastectomia ainda não está estabelecida^{20,25}.

Contra-indicações

Qualquer que seja a técnica escolhida, antes da indicação do procedimento é necessário observar criteriosamente as contra-indicações do procedimento. Um conceito elementar para a cirurgia conservadora é o fato da necessidade de radioterapia adjuvante no parênquima residual. Dois estudos compararam a eficácia da cirurgia conservadora com e sem a adição de radioterapia adjuvante e ambos demonstraram taxas de recorrência local inaceitáveis no grupo no qual a radioterapia foi omitida^{26,27}. Em outras palavras, mulheres com contra-indicação para radioterapia não podem ser submetidas ao tratamento conservador. Outra contra-indicação absoluta é a presença de doença multicêntrica conhecida ou suspeita pela presença de microcalcificações de aspecto maligno em outras áreas da mama. As contra-indicações relativas são o tamanho do tumor, mamas de grande volume, localização do tumor (proximidade do complexo aréolo-mamilar) e doenças do colágeno. A Tabela 1 exhibe resumidamente as contra-indicações para cirurgia conservadora da mama.

Técnica cirúrgica

Tipo de cirurgia

A cirurgia conservadora da mama pode ser executada utilizando duas técnicas clássicas. A quadrantectomia é

Tabela 1 - Contra-indicações absolutas e relativas para cirurgia conservadora no câncer de mama.

Contra-indicações absolutas	Contra-indicações relativas
Gestação	Relação tamanho do tumor/volume da mama
Tumor multicêntrico	Mamas de grande volume
Microcalcificações de aspecto maligno em diferentes áreas da mama	Localização do tumor (infiltração do complexo aréolo-mamilar)
História de radioterapia prévia na mama	História de doenças do colágeno

definida como ressecção de todo o setor mamário correspondente ao tumor, incluindo a pele e a fáscia do músculo peitoral maior²⁸. A Figura 1 mostra o planejamento cirúrgico da quadrantectomia e o aspecto intra-operatório. A tumorectomia ou lumpectomia consiste na remoção de todo o tumor com uma margem de tecido mamário livre de neoplasia ao seu redor²⁹. Do ponto de vista oncológico, ambas as técnicas são consideradas métodos seguros. Os estudos clínicos randomizados comparando a quadrantectomia e a tumorectomia com a cirurgia radical não demonstraram prejuízo de sobrevida global com a utilização das técnicas de preservação da mama, em seguimento em longo prazo^{30,31}.

A escolha para a técnica a ser utilizada se baseia em fatores puramente anatômicos. O único estudo randomizado comparando ambas as técnicas foi o Milan Trial II, que incluiu 708 pacientes com carcinoma invasor da mama com maior diâmetro de até 2,5 cm^{32,33}. Embora não tenha sido observada diferença na sobrevida livre de doença à distância e na sobrevida global, a taxa de recorrência local foi significativamente maior no grupo tratado com tumorectomia em um seguimento médio de cinco anos (3% versus 8%). Assim, um conceito básico do tratamento conservador é que deve haver a remoção de um volume de tecido mamário sadio suficiente para obter margem cirúrgica livre de neoplasia. Quanto maior o volume de tecido sadio excisado, menor a probabilidade de remoção incompleta da neoplasia e menor a probabilidade de recorrência local decorrente do crescimento de neoplasia remanescente ao tratamento local. No entanto, quanto maior o volume de tecido mamário removido, menores as chances de obtenção de resultado cosmético satisfatório. Este confronto de interesse pode ser demonstrado claramente no diagrama da Figura 2.

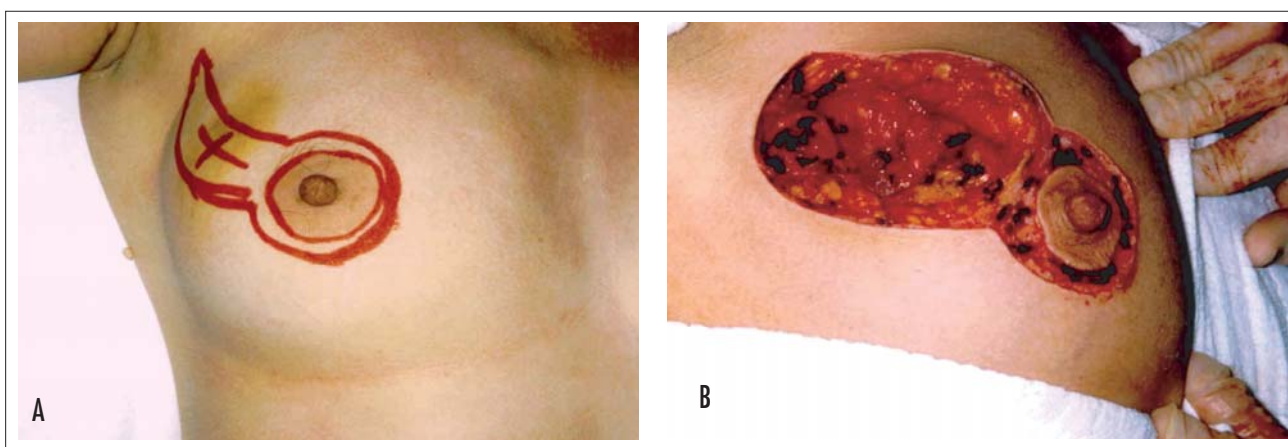


Figura 1 - Técnica de quadrantectomia para o tratamento cirúrgico do câncer de mama. (a) Planejamento da incisão cirúrgica para lesões do quadrante súpero-lateral e (b) aspecto intra-operatório da ressecção completa do quadrante súpero-lateral incluindo a pele sobrejacente ao tumor e a fáscia do músculo peitoral maior subjacente.

■ Incisão e remoção do tumor

A incisão deve ser realizada na pele sobre o tumor. No caso da tumorectomia, a incisão semicircular para-areolar deve ser utilizada. Com exceção dos tumores localizados no quadrante súpero-lateral, a abordagem da axila deve ser realizada com incisão separada. Na quadrantectomia clássica, realiza-se a incisão elíptica radial. Em pacientes que foram submetidas à biópsia prévia (incisional ou excisional sem margens de segurança), a incisão da cirurgia definitiva deve abranger a incisão anterior e todo o trajeto cirúrgico prévio deve ser removido juntamente com o tumor original. A Figura 3 mostra o planejamento cirúrgico da tumorectomia. A peça cirúrgica não deve ser fragmentada. O cirurgião deve ter o cuidado de ressecar todo o tumor com margem de segurança em uma única peça. Ressecções adicionais devem ser orientadas pelo patologista após avaliação intra-operatória das margens.

■ Avaliação intra-operatória

O cirurgião deve marcar a peça cirúrgica com fio de sutura para orientação espacial e permitir a avaliação das margens pelo patologista (Figura 4). O uso da histologia por corte de congelamento não é um procedimento padrão em todos os serviços. Alguns autores argumentam que o corte por congelamento pode alterar o estadiamento patológico e está contraindicado em alguns casos como, por exemplo, em tumores de pequeno tamanho³⁴. A técnica de avaliação intra-operatória das margens deve ser definida pelo patologista responsável. A definição da excisão completa do tumor com margens de segurança somente é obtida após estudo histológico da peça cirúrgica processada em parafina.

■ Abordagem axilar

A extensão da dissecação axilar continua sendo uma questão importante no tratamento cirúrgico do câncer de mama. A linfadenectomia é o fator indicador de prognóstico mais importante e fornece algumas vantagens terapêuticas. A informação prognóstica contribui para o planejamento do tratamento sistêmico e a excisão de doença linfonodal foi demonstrada como fator preventivo de recorrência local³⁵. Em pacientes com câncer de mama em estágio inicial, a biópsia do linfonodo sentinela demonstrou ser um método eficaz para predição da disseminação metastática para os linfonodos axilares e é o procedimento atual de escolha para pacientes com axila clinicamente negativa³⁶. Em casos de axila clinicamente positiva ou quando o linfonodo sentinela está acometido, a dissecação axilar está indicada.

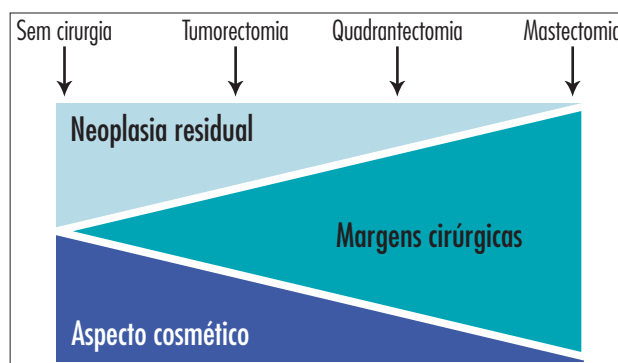


Figura 2 - Conflito de interesses na cirurgia do câncer de mama. A ressecção de tecido mamário para obter margem de segurança e o desejo de conservar o máximo de tecido possível para reparar o defeito cirúrgico.



Figura 3 - Técnica de tumorectomia para o tratamento cirúrgico do câncer de mama. Planejamento pré-operatório: incisão elíptica para-areolar incluindo a cicatriz cirúrgica anterior.

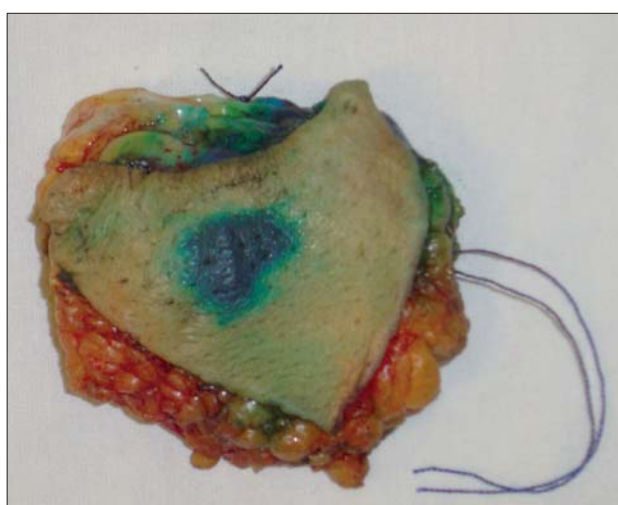


Figura 4 - Orientação das margens cirúrgicas com fio de sutura em peça cirúrgica de quadrantectomia. No centro da peça, o fragmento de pele mostra cicatriz de biópsia anterior.

Fatores de risco para recorrência loco-regional

Segundo os dados de estudos clínicos randomizados, com mais de 100 pacientes por grupo, nos quais a cirurgia conservadora foi comparada com a mastectomia, foi observado que 80 a 92% das pacientes estarão livres de recorrência local em 20 anos^{30,31,37,38}. A ressecção cirúrgica do tumor com margens francamente livres é o fator mais importante para reduzir o risco de recorrência local³⁹. A presença de margens cirúrgicas comprometidas afeta a sobrevida livre de doença⁴⁰. Procedimento cirúrgico e estudo histopatológico inadequados influenciam o resultado do tratamento loco-regional³⁹. Margens de ressecção exíguas (1-2 mm) parecem estar associadas ao mesmo risco de recorrência local que o observado nos casos de margens comprometidas, e o risco de recorrência é especificamente mais elevado em pacientes com menos de 35 anos de idade e com tumores com componente intraductal extenso⁴¹. Nestes casos, a reexcisão cirúrgica é recomendada.

Seguimento pós-tratamento conservador

O tratamento conservador no câncer de mama está associado com maior risco de recorrência local³⁸. Deste modo, as pacientes tratadas com cirurgia conservadora devem receber atenção especial neste sentido. É recomendado exame clínico trimestral nos dois primeiros anos, semestral entre o terceiro e o quinto ano de seguimento e após, anual. É aconselhável a realização de mamografia-controle seis meses após a cirurgia para certificação radiológica da excisão completa da lesão. Mamografia bilateral subsequente deve ser realizada anualmente por toda a vida.

Tratamento da recorrência local

O tratamento padrão para a recorrência local é a mastectomia de resgate. Um pequeno estudo demonstrou resultados promissores com a reexcisão de resgate⁴². No entanto, maiores estudos devem ser realizados para confirmar a eficácia desta abordagem. Alguns trabalhos demonstraram resultados promissores com a mastectomia de resgate^{43,44}. No entanto, pacientes com recorrência tardia (mais de cinco anos) tendem a apresentar melhor sobrevida que pacientes com recorrência precoce. A recorrência tardia difere mais frequentemente do tumor primário em relação aos padrões biológicos e ao local da recorrência. Este fato sugere que as recorrências tardias estão relacionadas com um segundo tumor e as recorrências precoces são decorrentes de recorrência local verdadeira^{31,45,46}. Em um estudo de coorte retrospectivo, demonstramos que a recorrência precoce está associada com maior risco de recorrência à distância e morte pela doença. A sobrevida não é afetada em pacientes com recorrências tardias ou contra-laterais, sugestivas de um novo tumor primário⁴⁷. Os dados sugerem que pacientes com recorrência ipsilateral precoce (menos de cinco anos) devem ser submetidas a tratamento sistêmico de segunda linha após a mastectomia de resgate.

Conclusão

A cirurgia conservadora seguida de radioterapia para o câncer de mama inicial deve ser o procedimento de escolha no controle loco-regional da doença. Os conceitos básicos da cirurgia oncológica devem ser seguidos de forma rígida. Deve ficar claro que os procedimentos com preservação da mama, quando realizados de forma incorreta, trazem prejuízo para a sobrevida das pacientes com câncer de mama e, portanto, devem ser realizados por profissionais especializados em instituições que fornecem apoio multiespecializado.

Referências

- Halsted WS. The results of radical operations for the cure of carcinoma of the breast. *Ann Surg.* 1907;46:1-19.
- Fisher B. Biological and clinical considerations regarding the use of surgery and chemotherapy in the treatment of primary breast cancer. *Cancer.* 1977;40(1 Suppl):574-87.
- Fisher B. Laboratory and clinical research in breast cancer—a personal adventure: the David A. Karnofsky memorial lecture. *Cancer Res.* 1980;40(11):3863-74.
- Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK, Fryback DG, Clarke L, Zelen M, et al. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. *N Engl J Med.* 2005;353(17):1784-92.
- Humphrey LL, Chan BK, Sox HC. Postmenopausal hormone replacement therapy and the primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med.* 2002;137(4):273-84.
- Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin.* 2007;57(1):43-66.
- Nielsen HM, Overgaard M, Grau C, Jensen AR, Overgaard J. Loco-regional recurrence after mastectomy in high-risk breast cancer—risk and prognosis. An analysis of patients from the DBCG 82 b&c randomization trials. *Radiother Oncol.* 2006;79(2):147-55.
- 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(14):949-55.
- 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(9165):1641-8.
10. 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(14):956-62.
 11. Ragaz J, Olivetto 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(2):116-26.
 12. 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.
 13. Cox CE, Reintgen DS, Nicosia SV, Ku NN, Baeky P, Carey LC. Analysis of residual cancer after diagnostic breast biopsy: an argument for fine-needle aspiration cytology. *Ann Surg Oncol*. 1995;2(3):201-6.
 14. King TA, Cederbom GJ, Champaign JL, Smetherman DH, Bolton JS, Farr GH, et al. A core breast biopsy diagnosis of invasive carcinoma allows for definitive surgical treatment planning. *Am J Surg*. 1998;176(6):497-501.
 15. White RR, Halperin TJ, Olson JA Jr, Soo MS, Bentley RC, Seigler HF. Impact of core-needle breast biopsy on the surgical management of mammographic abnormalities. *Ann Surg*. 2001;233(6):769-77.
 16. Spivack B, Khanna MM, Tafra L, Juillard G, Giuliano AE. Margin status and local recurrence after breast-conserving surgery. *Arch Surg*. 1994;129(9):952-6.
 17. Wazer DE, DiPetrillo T, Schmidt-Ullrich R, Weld L, Smith TJ, Marchant DJ, et al. Factors influencing cosmetic outcome and complication risk after conservative surgery and radiotherapy for early-stage breast carcinoma. *J Clin Oncol*. 1992;10(3):356-63.
 18. Fitzal F, Sporn EP, Draxler W, Mittlbock M, Taucher S, Rudas M, et al. Preoperative core needle biopsy does not increase local recurrence rate in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2006;97(1):9-15.
 19. Bonadonna G, Veronesi U, Brambilla C, Ferrari L, Luini A, Greco M, et al. Primary chemotherapy to avoid mastectomy in tumors with diameters of three centimeters or more. *J Natl Cancer Inst*. 1990;82(19):1539-45.
 20. Chen AM, Meric-Bernstam F, Hunt KK, Thames HD, Oswald MJ, Outlaw ED, et al. Breast conservation after neoadjuvant chemotherapy: the MD Anderson cancer center experience. *J Clin Oncol*. 2004;22(12):2303-12.
 21. Mauriac L, Durand M, Avril A, Dilhuydy JM. Effects of primary chemotherapy in conservative treatment of breast cancer patients with operable tumors larger than 3 cm. Results of a randomized trial in a single centre. *Ann Oncol*. 1991;2(5):347-54.
 22. Bear HD, Anderson S, Brown A, Smith R, Mamounas EP, Fisher B, et al. The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide: preliminary results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol*. 2003;21(22):4165-74.
 23. Bear HD, Anderson S, Smith RE, Geyer CE Jr, Mamounas EP, Fisher B, et al. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol*. 2006;24(13):2019-27.
 24. Steger GG, Galid A, Gnant M, Mlineritsch B, Lang A, Tausch C, et al. Pathologic complete response with six compared with three cycles of neoadjuvant epirubicin plus docetaxel and granulocyte colony-stimulating factor in operable breast cancer: results of ABCSG-14. *J Clin Oncol*. 2007;25(15):2012-8.
 25. 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. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2001;(30):96-102.
 26. Fisher B, Costantino J, Redmond C, Fisher E, Margolese R, Dimitrov N, et al. Lumpectomy compared with lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer. *N Engl J Med*. 1993;328(22):1581-6.
 27. Veronesi U, Luini A, Del Vecchio M, Greco M, Galimberti V, Merson M, et al. Radiotherapy after breast-preserving surgery in women with localized cancer of the breast. *N Engl J Med*. 1993;328(22):1587-91.
 28. 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.
 29. Fisher B, Wolmark N, Fisher ER, Deutsch M. Lumpectomy and axillary dissection for breast cancer: surgical, pathological, and radiation considerations. *World J Surg*. 1985;9(5):692-8.
 30. 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.
 31. 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.
 32. Veronesi U, Volterrani F, Luini A, Saccozzi R, Del Vecchio M, Zucali R, et al. Quadrantectomy versus lumpectomy for small size breast cancer. *Eur J Cancer*. 1990;26(6):671-3.
 33. Mariani L, Salvadori B, Marubini E, Conti AR, Rovini D, Cusumano F, et al. Ten year results of a randomised trial comparing two conservative treatment strategies for small size breast cancer. *Eur J Cancer*. 1998;34(8):1156-62.
 34. Fechner RE. Frozen section examination of breast biopsies. Practice parameter. *Am J Clin Pathol*. 1995;103(1):6-7.
 35. Haagensen CD. Diseases of the breast. 3rd ed. Philadelphia: Saunders; 1986.
 36. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Luini A, Zurrida S, Galimberti V, et al. Sentinel-lymph-node biopsy as a staging procedure in breast cancer: update of a randomised controlled study. *Lancet Oncol*. 2006;7(12):983-90.
 37. Arriagada R, Le MG, Guinebreteiere JM, Dunant A, Rochard F, Tursz T. Late local recurrences in a randomised trial comparing conservative treatment with total mastectomy in early breast cancer patients. *Ann Oncol*. 2003;14(11):1617-22.
 38. 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. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92(14):1143-50.
 39. Horst KC, Smitt MC, Goffinet DR, Carlson RW. Predictors of local recurrence after breast-conservation therapy. *Clin Breast Cancer*. 2005;5(6):425-38.
 40. DiBiase SJ, Komarnicky IT, Schwartz GF, Xie Y, Mansfield CM. The number of positive margins influences the outcome of women treated with breast preservation for early stage breast carcinoma. *Cancer*. 1998;82(11):2212-20.

41. Smitt MC, Nowels K, Carlson RW, Jeffrey SS. Predictors of reexcision findings and recurrence after breast conservation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;57(4):979-85.
42. Komoike Y, Motomura K, Inaji H, Kasugai T, Koyama H. Repeat lumpectomy for patients with ipsilateral breast tumor recurrence after breast-conserving surgery. Preliminary results. *Oncology.* 2003;64(1):1-6.
43. Abner AL, Recht A, Eberlein T, Come S, Shulman L, Hayes D, et al. Prognosis following salvage mastectomy for recurrence in the breast after conservative surgery and radiation therapy for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol.* 1993;11(1):44-8.
44. McBain CA, Young EA, Swindell R, Magee B, Stewart AL. Local recurrence of breast cancer following surgery and radiotherapy: incidence and outcome. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2003;15(1):25-31.
45. 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.
46. 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.
47. Tiezzi DG, Andrade JM, dos Reis FJC, Melges AC, Zola FE, Marana HRC. Breast conserving surgery in early breast cancer: impact of local recurrence pattern on patient survival. *Breast J.* In press 2007.