

Dra. Caroline Menezes Marques

Dra. Jaqueline da Silva Neves

**ANÁLISE DA RECORRÊNCIA LOCAL E A DISTÂNCIA EM PACIENTES
COM CARCINOMA MAMÁRIO SUBMETIDAS AO TRATAMENTO
CONSERVADOR**

**Monografia de Conclusão de Residência Médica em Ginecologia e
Obstetrícia do Hospital Municipal e Maternidade Escola de Vila Nova
Cachoeirinha “Dr. Mário de Moraes Altenfelder Silva”.**

São Paulo

2015

Dra. Caroline Menezes Marques

Dra. Jaqueline da Silva Neves

**ANÁLISE DA RECORRÊNCIA LOCAL E A DISTÂNCIA EM PACIENTES
COM CARCINOMA MAMÁRIO SUBMETIDAS AO TRATAMENTO
CONSERVADOR**

**Monografia de Conclusão de Residência Médica em Ginecologia e
Obstetrícia do Hospital Municipal e Maternidade Escola de Vila Nova
Cachoeirinha “Dr. Mário de Moraes Altenfelder Silva”.**


Departamento de Mastologia

Orientadora: Dra. Maria Del Carmen G. M. Wolgien

Coorientadora: Dra. Roseli Y. G. Kobashigawa

São Paulo

2015



"Por vezes sentimos que aquilo que fazemos não é senão uma gota de água no mar. Mas o mar seria menor se lhe faltasse uma gota."

Madre Teresa de Calcutá.

Dedicatória

A Deus, que se mostrou criador, que foi criativo. Seu fôlego de vida em mim me foi sustento e me deu coragem para questionar realidade e propor sempre um novo mundo de possibilidades.

A nossa família, nosso porto seguro.

Agradecimentos

A todos que participaram desta árdua tarefa, nos fortalecendo nos momentos de fraqueza, em especial aos nossos mestres pelos ensinamentos, pela paciência e pela confiança. À nossa orientadora Dra. Maria Del Carmen G. M. Wolgjen e nossa coorientadora Dra. Roseli Y. G. Kobashigawa, que cuidadosamente e carinhosamente nos auxiliou a construir o nosso trabalho. À Dra. Greycy Dr. Lucas Menezes Marques pela disponibilidade em nos ajudar na elaboração e interpretação dos dados do nosso trabalho. À Valéria, chefe do Sitec, que nos ajudou no levantamento dos prontuários.

Abreviaturas e Símbolos:

HMMEVNC - Hospital Municipal Maternidade Escola Vila Nova Cachoeirinha

TNM– T: tumor, N: linfonodo, M: metástase

EC – Estádio Clínico

RE – Receptor de estrogênio

RP – Receptor de progesterona

RT – Radioterapia

QT – Quimioterapia

HT – Hormonioterapia

DP – Desvio padrão

Sumário

1. Introdução.....	07
2. Objetivo.....	10
3. Material e Métodos.....	11
4. Resultados.....	14
5. Discussão.....	18
6. Conclusão.....	20
7. Anexo I.....	21
8. Referências.....	23

1. INTRODUÇÃO

O câncer de mama é a neoplasia maligna mais frequente entre as mulheres, respondendo por 22% dos casos novos a cada ano, o que representa 57120 casos novos em 2014¹.

Durante muitos anos a mastectomia radical (remoção radical em bloco de todo tecido mamário, esvaziamento axilar correspondente e músculos peitorais), proposta por Hasteld² em 1894, foi o tratamento padrão para o câncer de mama, independente de fator associado. A partir da década de 60, a abordagem sofreu modificações significativas através da introdução de técnicas mais conservadoras, proposta por Patey (1946) e Madey (1965), conhecidas como mastectomias radicais modificadas (com preservação do peitoral maior e de ambos peitorais, respectivamente).

Atualmente o conceito sobre o tratamento local do câncer de mama é que a intensidade do tratamento local não influencia a sobrevida global. Estudos randomizados, 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^{3,4}.

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 radioterapia⁵.

A decisão terapêutica baseia-se no estadiamento clínico com definição da extensão da doença, em critérios anatomopatológicos, imunohistoquímicos e moleculares.

Vários fatores de predição de recorrência local já foram relatados: idade^{6,7}, tipo e grau de diferenciação histológicos^{6,8}, tamanho do tumor⁷, metástase em linfonodos axilares⁹, margem de ressecção cirúrgica^{6,10}, expressão de receptores hormonais⁷ e tratamento adjuvante sistêmico¹⁰. No entanto, a verdadeira implicação da recorrência local no risco de desenvolvimento de doença metastática e no impacto na sobrevida global ainda não está claramente estabelecido. Alguns estudos têm demonstrado que a recorrência local é um preditor de doença metastática com implicação direta no prognóstico^{11,12}. Por outro lado, outros estudos

têm relatado bons resultados com mastectomia de resgate^{13,14} e que a recorrência local-regional isolada é uma condição potencialmente curável com cirurgia¹⁵.

Dentre os fatores prognósticos, na abordagem cirúrgica conservadora, a margem livre de tumoração é o principal fator relacionado à recidiva local. Estudos reforçam a relação entre margem livre e menor taxa de recorrência local. Veronesi em 1990, comparou as cirurgias de quadrantectomias com a tumorectomia, com menores taxas de recorrência local nas cirurgias de quadrantectomia¹⁶.

A relação de recorrência local com margem comprometida é relevante, então a definição de margem cirúrgica livre de tecido neoplásico é de extrema importância na definição terapêutica e prognóstica. No entanto não há consenso na quantificação dessas margens, entre os trabalhos. As condutas seguidas, no que diz respeito à delimitação dessas margens, variam entre os diferentes centros de assistência.

Uma das preocupações a respeito da recorrência local é a definição da natureza do tumor recorrente. A recorrência pode ser verdadeira, definida como a progressão de células malignas não removidas pela cirurgia primária e resistentes à radioterapia adjuvante ou, ela pode ser decorrente de nova neoplasia originária do tecido mamário residual¹⁷. O tratamento ideal para o carcinoma da mama com recorrência local permanece indefinido.

A imunohistoquímica teve grande desenvolvimento a partir da década de 1970, quando foi possível demonstrar antígenos teciduais pela técnica de imunoperoxidase em tecidos fixados em formalina e incluídos em parafina¹⁸.

Nos casos de câncer de mama, pesquisa-se a expressão do oncogene Her-2. Quando o tumor tem amplificação deste gene (*ou seja, quando ele é positivo para HER-2*) ele tem um potencial metastático grande, mas por outro lado vai responder a um tratamento específico (*Traztuzumab®*), que permite maior sobrevida quando comparado com a quimioterapia sem este medicamento. Há também a pesquisa de receptores de estrógeno e progesterona no tumor. Quando os resultados se confirmam fazem com que a paciente se beneficie da quimioprevenção da recidiva tumoral e do surgimento de um novo câncer na mama contralateral, através do uso de drogas que bloqueiam os receptores de estrógeno.

É importante considerar que o objetivo do tratamento oncológico é a erradicação da doença, minimizando a morbidade e mantendo estética aceitável. Com a preocupação de maior potencialização e direcionamento das terapias adjuvantes e neoadjuvantes (radioterapia, quimioterapia e hormonioterapia), quando necessárias.

2. OBJETIVO

Principal

Determinar taxa de recidiva local e à distância em pacientes portadoras de câncer de mama, submetidas a tratamento cirúrgico conservador no Hospital Municipal Maternidade Escola Vila Nova Cachoeirinha "Dr. Mario de Moraes Altenfelder Silva" (HMMEVNC), em São Paulo de 2002 a 2009.

Secundário

Determinar as características clínicas e anatomopatológicas das pacientes portadoras de câncer de mama submetidas a cirurgia conservadora.

3. MATERIAL E MÉTODO

O estudo foi realizado através de um corte transversal retrospectivo através da revisão de prontuários de 79 pacientes portadoras de câncer de mama atendidas no Serviço de Mastologia do Departamento de Ginecologia do Hospital Municipal Maternidade Escola Vila Nova Cachoeirinha "Dr. Mario de Moraes Altenfelder Silva" (HMMEVNC), São Paulo, que realizaram tratamentos cirúrgicos conservadores, no período de Janeiro de 2002 a dezembro de 2009 e com o seguimento ambulatorial posterior de 05 a 10 anos.

Foram incluídas no estudo, pacientes portadoras de carcinoma mamário até o estágio III de acordo com a classificação TNM da *American Joint Committee on Cancer*. O estágio clínico (EC) foi definido pelo exame clínico e exames de imagem, tais como: mamografia, ultrassonografia de mamas, raio-X de tórax, ultrassonografia abdome total e cintilografia óssea (no estágio III). As pacientes do estudo foram submetidas ao tratamento cirúrgico conservador (setorectomia ou quadrantectomia), com abordagem axilar através do linfonodo sentinela com esvaziamento axilar, quando necessário e radioterapia complementar, associada ou não a hormonioterapia e/ou quimioterapia.

Foi realizado levantamento de dados obtidos dos prontuários segundo questionário (ANEXO I), tais como: idade, histórico familiar de câncer de mama (mãe, irmã, avós, tias e primas), volume da mama (pequenas, moderadas ou volumosas), tamanho do tumor, tipo histológico, estágio clínico (anexo), margem cirúrgica, acometimento linfonodal, data da cirurgia, tempo de acompanhamento (meses), tratamento adjuvante realizado (radioterapia, hormonioterapia e/ou quimioterapia), ocorrência de recidiva (local e à distância) e exame imunohistoquímico do tumor.

O tamanho da mama foi dividido de acordo com o tamanho de sutiã utilizado: pequeno, até a numeração 40; médio, de 42 e 44; grande, 46 e 48 e muito grande, 48 ou maiores.

O perfilimunohistoquímico tumoral foi realizado a partir dos laudos emitidos pela anatomia patológica, baseando-se na avaliação dos receptores de estrógeno (RE), receptores de progesterona (RP), Ki67 e superexpressão do HER-2. De

acordo com os diferentes fenótipos obtidos, foram definidos os subtipos imunohistoquímicos: luminal A ou B (RE positivo e/ou RP positivo e HER-2 negativo ou positivo), superexpressão do HER-2 (RE negativo, RP negativo e HER-2 positivo) e triplo negativo (RE negativo, RP negativo, HER-2 negativo).

Critérios de inclusão:

- Pacientes submetidas a tratamento cirúrgico conservador e complementação terapêutica com radioterapia e/ou quimioterapia e/ou hormonioterapia.

Critérios de exclusão:

- Impossibilidade de obtenção de margens cirúrgicas livres.
- Não complementação terapêutica complementar
- Pacientes impossibilitados de continuar o seguimento ambulatorial ou as que abandonaram o seguimento apesar das convocações.
- Pacientes com microcalcificação sem nódulo associado.

Análise estatística:

A avaliação das variáveis foi realizado pelo programa Epiinfo versão 3.0 para Windows. As variáveis quantitativas foram expressas em média e desvio padrão, sendo algumas expostas como percentis 5, 50 e 95. Realizou-se ainda teste exato de Fisher e Matel-Hamsze (teste do qui-quadrado) considerando amostra significativa com $p < 0,05$.

As variáveis qualitativas foram descritas baseadas na presença de recidiva.

Considera-se "margem comprometida" a presença de tecido neoplásico na área delimitada que circunda a lesão. Recomenda-se que a margem seja

considerada livre quando a distância entre o tumor e a margem cirúrgica for igual ou superior a dois milímetros¹⁹.

4. RESULTADOS

Foram analisados 79 casos que realizaram tratamento cirúrgico conservador no HMMEVNC, no período de Janeiro de 2002 à Dezembro de 2009 (9 anos e 11 meses). Neste estudo obtivemos taxa de recidiva do câncer de mama de 7,6% (6) de nossos pacientes, destes, 66,6% (4) foram recidiva local, 16,7% (1) recidiva à distância e 16,7% (1) ambas (local e à distância).

Todos os pacientes estudados eram do sexo feminino, a idade média foi de 53 anos, com desvio padrão de ± 11.76 e mediana de 51 anos, variando de 24 a 83 anos. A idade média das pacientes com recidiva foi de 50,5 anos.

TABELA 1 – Avaliação Clínica e Demográfica das pacientes portadoras de câncer de mama nas pacientes do Departamento de Mastologia do HMMEVNC, de Janeiro de 2002 à Dezembro de 2009.

Variáveis	N (%)	Recidiva (%)
Idade (anos \pm DP)	53 \pm 11.76	50.5
Antecedente Familiar	17 (21,5)	2 (33,3)
Volume das mamas		
Pequeno	18 (22,78)	2 (33,3)
Médio	43 (54,43)	3 (50,0)
Grande	16 (20,25)	1 (16,7)
Muito grande	02 (2,53)	-

Em relação aos antecedentes familiares, 21,5% (17) das pacientes apresentavam histórico familiar positivo, sendo 18,9% (15) de origem materna e 2,5% (2) de origem paterna. Das pacientes recidivadas, 33,3% (2) apresentaram histórico familiar positivo, eram de origem materna (tía).

Estudando o volume das mamas observou-se que 54,43% (43) eram de volume médio e a taxa de recidiva correspondente foi de 50% (3). Quando comparado a recidiva de câncer ao volume das mamas, não observou-se significância estatística ($P=0,579$). (Tabela 1)

O tamanho da lesão foi definido através do exame histológico do tumor, nos laudos anatomopatológicos. O tumor foi dividido em: menor de 20 milímetros, 45,57% (36); entre 20 e 50 milímetros 53,16% (42); e maiores de 50 milímetros 1,27% (1). Apresentaram média de 20,86 milímetros com desvio padrão de 9.44 e mediana de

20 milímetros, com percentil 5 de 7.95 milímetros e percentil 10 de 45.25 milímetros. O tamanho médio do tumor das pacientes que apresentaram recidiva foi de 29.67 milímetros (Tabela 2). Quando comparados o tamanho do tumor e a recidiva tumoral, não houve significância estatística. ($p=0,222$).

Na análise anátomo-patológica tumoral houve prevalência do tipo ductal com 84,81% (67). Obtivemos no nosso estudo 70,89% (56) carcinoma ductal invasor, 12,66% (10) de carcinoma ductal *in situ*, 10,13% (8) com carcinoma lobular, 2,53 (2) papilífero, 2,53% (2) de mucossecrétor. (Tabela 2). Das pacientes com recidiva, 83,3% (5) apresentaram o tipo carcinoma ductal invasivo e 16,7% (1), o lobular. Quando estudamos a recidiva do ductal invasivo comparado aos outros tipos histológicos não houve significância estatística ($p=0,670$).

No presente estudo observou-se que 8,86% (7) das pacientes apresentaram margem comprometidas e dessas apenas 16,91% (1) apresentou recidiva. As pacientes com margem livre foi 91,14% (72) e 83,3% (5) das pacientes com recidiva. Na análise estatística das margens comprometidas ou não, das pacientes recidivadas, não houve significância estatística ($p=0,508$).

O comprometimento linfonodal evidenciado no presente trabalho, foi de 29,1% (23) e a média foi de 0,94.

O estadiamento clínico de maior prevalência foi o estadio IIa, representando 45,57% (36), assim como na recidiva, 83,3% (5). Apesar desse valor expresso não houve significância estatística ($p= 0,101$).

TABELA 2. Avaliação anatomopatológica do Câncer Operado pelo Departamento de Mastologia do HMMEVNC, de janeiro de 2002 a dezembro de 2009 de 79 pacientes.

	N (%)	Recidiva(%)	p
Tamanho (mm \pm DP)			
<20mm	36(45,57)	1 (16,7)	0,226
20-50mm	42 (53,16)	5 (83,3)	0,218

> 50mm	1 (1,27)	-	-
		p= 0,222	
Tipo histológico			
<i>Ductal invasivo</i>	56 (70,89)	5 (83,3)	0,670
<i>Ductal in situ</i>	10 (12,66)	-	
<i>Lobular</i>	7 (8,86)	1 (16,7)	
<i>Papilífero</i>	2 (2,53)	-	
<i>Produtor de muco invasivo</i>	2 (2,53)	-	
<i>Tubular</i>	1 (1,27)	-	
<i>Ductal + Lobular invasivo</i>	1 (1,27)	-	
Total	79 (100)	6 (100)	
Margens Livres	72 (91,14)	5 (83,3)	0,508
Margem comprometida	7 (8,86)	1 (16,7)	
Total	79 (100)	6 (100)	
Linfonodos Comprometidos (N ± DP)	23 ± 2,33	2 (33,3)	
Estadiamento Anátomopatológico			
<i>I</i>	29 (36,71)	-	
<i>IIa</i>	36 (45,57)	5 (83,3)	0,101
<i>IIb</i>	8 (10,13)	1 (16,7)	
<i>IIIa</i>	4 (5,06)	-	
<i>IIIb</i>	2 (2,53)	-	

Neste estudo foram obtidos os perfis imunohistoquímicos: luminal A e B 83,33% (65) dos casos, sendo que destas 66,7% (4) pacientes apresentaram

recidiva, HER2 positivo 8,86% (7) dos casos, 16,7% (1) com recidiva e triplo negativo, 7,69% (6) dos casos, 16,7% (1) paciente com recidiva. (Tabela 3)

TABELA 3. Distribuição dos perfis imunohistoquímicos das pacientes estudadas, de janeiro de 2002 a dezembro de 2009.

Subtipos	N (%)	Recidiva (%)	p
Luminal	65 (83,33)	4 (66,7)	0,310
HER positivo	7 (8,86)	1 (16,7)	0,450
Triplo negativo	6 (7,69)	1 (16,7)	0,412
Total	79 (100)	6 (100)	

No tratamento cirúrgico conservador realiza-se a complementação terapêutica com radioterapia (RT), podendo-se associar quimioterapia (QT) e/ou hormonioterapia (HT) de acordo com vários critérios, entre eles: estágio clínico, perfil molecular e critérios anatomopatológicos. No presente estudo 64,56% (51) pacientes foram submetidas à quimioterapia, 97,47% (77) à radioterapia e 81,01% (64) hormonioterapia. Apenas 2,53% (02) não necessitaram de adjuvância. Das 6 pacientes com o câncer recidivado, 100% (6) realizaram quimioterapia, 83,3% (5) radioterapia e 50% (3) hormonioterapia. Todas realizaram pelo menos dois tratamentos adjuvantes.

O tempo médio de seguimento das pacientes foi de 79 meses, com desvio padrão de 32.43. Curiosamente observou-se que as pacientes recidivadas eram mais assíduas, apresentando tempo médio de seguimento de 101.17 meses.

5. DISCUSSÃO

A incidência do câncer de mama cresce com a idade, sendo maior acima dos 35 anos¹, por isso a necessidade de rastreamento a partir desta idade. A idade média das pacientes estudadas e recidivadas foi de 50,5 anos no momento do diagnóstico e a média da idade das que não apresentaram recidiva foi de 53,8 anos. Tiezzi e col. mostrou que mediana das pacientes com recidiva foi de 59 anos e nas pacientes sem recidiva foi de 57 anos²⁰. No presente estudo a mediana de idade ao diagnóstico do câncer de mama das pacientes com recidiva foi de 52 anos e 47 para as pacientes que não apresentaram recidiva. Assim, observou-se no presente estudo que a população estudada apresentou menor idade. Um possível fator correlacionado aos dados obtidos poderia ser o fato de estarmos realizando rastreamento e diagnóstico precoce na região Norte do Município de São Paulo.

É sabido que nem todas as mulheres que desenvolvem câncer de mama possuem antecedentes familiares positivos, porém aquelas que já tiveram casos na família merecem maior atenção, pois possuem maior risco de desenvolver este tipo de câncer. No presente estudo foi evidenciado que apenas 21,5% apresentavam história familiar positiva. Recorrência local e história familiar positiva foi observado em 33,3% das pacientes, e em 16,7% das pacientes com recidiva a distancia. De acordo com Brekelman e col., a presença de história familiar positiva não parece ser fator de risco para recorrência local de câncer de mama nas pacientes tratadas com terapia conservadora²¹.

No presente estudo o perfil imunohistoquímico predominante foi o Luminal que representou 83,33% do total de pacientes, sendo que destes, 66,7% apresentaram recidiva de câncer de mama. O subtipo HER2 foi observado em 8,97% do total de paciente e em 16,7% das pacientes com recidiva. Já o subtipo Triplo negativo apareceu em 7,69% de todas as pacientes e em 16,7% das pacientes com recidiva. Em estudo realizado em centro de referência do norte de minas²², observou-se que 69,4% foram subtipo luminal, 26% tiveram superexpressão do HER2 e 18,4% foram triplo negativo. Jing Chen e col., em metanálise com 21.645 pacientes, também foi observado que o subtipo luminal foi o mais prevalente²³.

O subtipo triplo negativo é definido pela ausência de receptores hormonais e pela ausência da superexpressão do HER2, representando cerca de 15% dos casos²⁴, em concordância com esse estudo. Ainda em relação ao perfil imunohistoquímico, outros estudos descrevem a superprodução do HER2 em 25-30% dos cânceres de mama^{25,26}, um valor um pouco maior do que o encontrado. Salientamos ainda que a superexpressão desta proteína é associada ao alto grau histológico, pior prognóstico e diminuição do tempo livre de doença. Entretanto, o subtipo luminal está associado a prognósticos mais favoráveis e é expresso em aproximadamente 65% dos casos detectados antes da menopausa e em quase 80% após a menopausa²⁷.

O perfil imunohistoquímico mais frequente das pacientes com recidiva foi o subtipo luminal, porém não podemos concluir que este apresenta mais risco de recidiva, visto que a maioria da nossa população estudada pertencia a este grupo, necessitando, desta forma, de outros estudos.

Esperamos com isso estar contribuindo com a análise dos prováveis fatores correlacionados com a recidiva tumoral do câncer de mama com intuito atingirmos o tratamento mais adequado e, no futuro próximo, contribuir com o desmembramento de várias outras pesquisas referentes a este tipo de câncer.

6. Conclusão

Neste estudo obtivemos taxa de recidiva do câncer de mama de 7,6% (6) de nossos pacientes, destes, 66,6% (4) foram recidiva local, 16,7% (1) recidiva à distância e 16,7% (1) ambas (local e à distância).

As características clínicas e anatomopatológicas das pacientes abordadas com cirurgia conservadora neste serviço de referência da Zona Norte do Município de São Paulo, foram do tipo carcinoma ductal invasivo, com margens livres, estadiamento clínico IIa e tendo como perfil imunohistoquímico o luminal A ou B.

ANEXO IDADOS COLETADOS PARA O ESTUDO:

- Identificação (iniciais)
- Número do prontuário (RH)
- Antecedente familiar Ca de mama

Linhagem Materna

Linhagem Paterna

 Mãe Tia Prima Avó Prima Tia Prima Avó Prima

- Idade (anos)
- Volume da mama: Pequena Moderada Volumosa
- Tamanho da lesão clínico (em mm)
- Estádio Clínico
 - Estágio I: T1, N0, M0
 - Estágio IIA: T0, N1, M0 / T1, N1, M0 / T2, N0, M0
 - Estágio IIB: T2, N1, M0 / T3, N0, M0
 - Estágio IIIA: T0-2, N2, M0 / T3, N1-2, M0
 - Estágio IIIB: T4, N0-2, M0
 - Estágio IIIC: T0-4, N3, M0
 - Estágio IV: T0-4, N0-3, M1

- Grau histológico

Carcinoma ductal

Carcinoma ductal *in situ* (intraductal) Doença de Paget

Carcinoma ductal invasor Tumor do tipo Tubular

Tumor do tipo medular Tumor do tipo mucinoso

Carcinoma lobular

Carcinoma lobular *in situ* Carcinoma lobular invasor

Sarcoma

- Margens cirúrgicas livres sim não

- Comprometimento linfonodal _____ / _____

- Perfil imuno-histoquímico

Receptor estrogênio Positivo Negativo

Receptor progesterona Positivo Negativo

Ki-67 _____ %

Her -2 Positivo Negativo

- Tratamento adjuvante realizado

QT RT HT

- Data da cirurgia ____ / ____ / _____

- Tempo de seguimento _____ meses

- Tempo de aparecimento da recidiva _____ meses

Referências:

- 1- Brasil. Instituto Nacional do Câncer. Disponível em: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/mama>
- 2- Halsted WS. The results of operations for the cure of cancer of the breast performed at the Johns Hopkins Hospital from June 1889 to January 1894. *Johns Hopkins Hosp Rep*; 4:297-350, 1894-1895.
- 3- Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, Jeong JH, Wolmark N. 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.
- 4- Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, Aguilar M, Marubini E. 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.
- 5- 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.
- 6- 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.
- 7- Bartelink H, Horiot JC, Poortmans P, Struikmans H, Van den Bogaert W, Barillot I, et al. Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. *N Engl J Med*. 2001;45(19):1378-87.
- 8- Freedman GM, Anderson PR, Hanlon AL, Eisenberg DF, Nicolaou N. Pattern of local recurrence after conservative surgery and whole-breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;61(5):1328-36.
- 9- Mirza NQ, Vlastos G, Meric F, Buchholz TA, Esnaola N, Singletary SE, et al. Predictors of locoregional recurrence among patients with early-

stagebreastcancertreated with breast-conservingtherapy. *Ann SurgOncol.* 2002;9(3):256-65.

10- Park CC, Mitsumori M, Nixon A, Recht A, Connolly J, Gelman R, et al. Outcome at 8 years after breast-conservingsurgery and radiationtherapy for invasivebreastcancer: influence of margin status and systemictherapy on local recurrence. *J ClinOncol.* 2000;18(8):1668-75.

11- Arriagada R, Rutqvist LE, Mattsson A, Kramar A, Rotstein S. Adequatelocoregional treatment for earlybreastcancermaypreventsecondarydissemination. *J ClinOncol.* 1995;13(12):2869-78.

12- Whelan T, Clark R, Roberts R, Roberts R, Levine M, Foster G. Ipsilateralbreast tumor recurrencepostlumpectomy is predictive of subsequentmortality: resultsfrom a randomizedtrial. Investigators of the Ontario Clinical OncologyGroup. *Int J RadiatOncolBiolPhys.* 1994; 30(1):11-6.

13- Abner AL, Recht A, Eberlein T, Come S, Shulman L, Hayes D, Connolly JL, Schnitt SJ, Silver B, Harris JR. Prognosisfollowingsalvagemastectomy for recurrence in the breast after conservativesurgery and radiationtherapy for early-stagebreastcancer. *J ClinOncol.* 1993;11(1):44-8.

14- Osborne MP, Borgen PI, Wong GY, Rosen PP, McCormick B. Salvagemastectomy for local and regional recurrence after breast-conservingoperation and radiationtherapy. *SurgGynecol Obstet.* 1992;174(3):189-94.

15- De Bock GH, van der Hage JA, Putter H, Bonnema J, Bartelink H, van de Velde CJ. Isolatedloco-regionalrecurrence of breastcancer is more common in young patients and followingbreastconservingtherapy: long-termresults of European Organisation for Research and Treatment of Cancerstudies. *Eur J Cancer.* 2006;42(3):351-6. Epub 2005 Nov 28.

16- Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Luini A, Zurrada S, Galimberti V, Intra M, Veronesi P, Maisonneuve P, Gatti G, Mazzarol G, De Cicco C, Manfredi G, Fernández JR. Sentinel-lymph-node biopsy as a staging procedure in breast

cancer: update of a randomised controlled study. *Lancet Oncol.* 2006 Dec;7(12):983-90.

17- Veronesi U, Marubini E, Del Vecchio M, Manzari A, Andreola S, Greco M, Luini A, Merson M, Saccozzi R, Rilke F, et al. Local recurrences and distant metastases after conservative breast cancer treatments: partly independent events. *J Natl Cancer Inst.* 1995;87(1):19-27.

18- Salles, M. A. et al. Contribuição da imuno-histoquímica na avaliação de fatores prognósticos e preditivos do câncer de mama e no diagnóstico de lesões mamárias, *J Bras Patol Med Lab*, v. 45, n. 3, p. 213-222, junho 2009.

19- Martelli G., Miceli R., Daidone M.G., Vetrella G., Cerrota A.M., Piromalli D., Agresti R. Axillary Dissection Versus No Axillary Dissection in Elderly Patients with Breast Cancer and No palpable Axillary Nodes: Results After 15 years of follow-up. *Ann Surg Oncol* 18: 125-133, 2011.

20- Tiezzi D.G. ; Andrade J.M. ; Reis F.J.C. ; Deriggi D.J.P. ; Zola F.E. ; Marana H.R.C. The prognostic impact of local recurrence on early breast cancer patients treated with breast conserving therapy. *Rev. Col. Bras. Cir.* Vol. 35 - Nº 5, Set. / Out. 2008

21- Brekelmans CT, Voogd AC, Botke G, van Geel BN, Rodrigus P, Rutgers EJ, Klijn JG, Coebergh JW. Family history of breast cancer and local recurrence after breast-conserving therapy. The Dutch Study Group on Local Recurrence after Breast Conservation (BORST). *Eur J Cancer.* 1999 Apr;35(4):620-6. PubMed PMID: 10492637.

22- Soares P.B.M.; Quirino S.; Souza W.P.; Gonçalves R.C.R.; Martelli D.R.B.; Silveira M.F.; Martelli Jr. H. Características das mulheres com câncer de mama assistidas em serviços de referência do Norte de Minas Gerais. *Rev. bras. epidemiol.* vol.15 no.3 São Paulo Sept. 2012.

23- Jing Chen, Peng Jiang, Han-jin Wang, Jia-yi Zhan, Yang Xu, Mu-hong Guo, Bin Zhang, Chong-yin Tang, Hong-yong Cao, Shui Wang. The efficacy of molecular subtyping in predicting postoperative recurrence in breast-conserving therapy: a 15-study meta-analysis. *World Journal of Surgical Oncology* 2014, 12:212

24- Anders C, Carey LA. Understanding and treating triple-negative

breastcancer. *Oncology* 2008; 22: 1233-9.

25- Yaziji H, Goldstein LC, Barry TS et al. Her-2 testing using parallel tissue based methods. *JAMA* 2004; 291: 1972-7. [[Links](#)]

26. Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN et al. American Society of Clinical Oncology/college of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 118-45.

27- Anderson WF, Chatterjee N, Ershler WB, Brawley OW. Estrogen receptor breast cancer phenotypes in the surveillance, Epidemiology, and End Results database. *Breast Cancer Res Treat* 2002; 76: 27-36.