

A. Moreno Elola,
J. García-Escobero,
M. Ramírez,
J.M. Román,
F. Sánchez Alonso,
A. Aguilar,
M. Escudero

Recidiva local tras el tratamiento conservador del cáncer de mama

Local recurrence after conservative treatment of breast cancer

SUMMARY

The aim is to study the results of conservative treatment of breast cancer in our center.

We present the results of quadrantectomy and partial lymphadenectomy in 70 cases of early breast cancer between 1994 and 1999.

The mean age of the patients was 55 years. At diagnosis 66.7% of the patients were aged over 50 years and 3.2% were aged under 30 years. The median follow-up was 57 months (range: 2-87 months). Malignant tumors were suspected or clearly revealed by physical examination in 23% of the patients, none of whom showed axillary involvement. Mammography indicated biopsy in 68% of the patients and malignant tumors were found in 30%. The most frequent finding was nodule (49%). Microcalcifications were found in 30%. Ultrasonography was indicated in 30% of the patients and was suspicious in half of these. FNAB was performed in 28% and was inconclusive in 3% and revealed malignancy in 66%. Needle localization was performed in 38%. Lumpectomy was performed in 38%. Lumpectomy was performed in 13% and quadrantectomy in 87%; lymphadenectomy was not performed in 3.2%. Treatment was completed with chemotherapy in 59% and with radiotherapy in 89% (with boost on the area of the lesion in 24% and axillary radiotherapy in 8%). Tamoxifen was administered in 75%.

The most common histological type was invasive ductal carcinoma (57%) and in situ ductal carcinoma with areas of microinvasion (16%). Five percent corresponded to in situ tumors, 19% to T1a, 41% to T1b, 14% to Tc and 16% to T2. Eighty-two percent were N0. Degree of malignancy was low in 24%, moderate in 46% and high in 20%. Estrogen and progesterone receptors were positive in 62% and 44% of the patients, respectively.

During follow-up, one regional and one systemic recurrence occurred; both patients were still alive 1 year later. Recurrence was not related to age, tumoral stage, malignancy grade, tumoral margins, histological type or treatment. Five-year survival was 100%.

All female patients with breast cancer less than or equal to 2 cm may benefit from conservative treatment as long as adjuvant therapy is not contraindicated.

Palabras clave:

Cirugía conservadora. Recidiva. Supervivencia.

Key words:

Conservative surgery. Recurrence. Survival.

Unidad de Patología Mamaria.
Departamento de Obstetricia y
Ginecología. Hospital San Carlos.
Madrid.

Correspondencia:
Dra. A. Moreno Elola.
Unidad de Patología Mamaria.
Departamento de Obstetricia y
Ginecología.
Hospital San Carlos. Madrid.
Martín Lago, s/n. 28040 Madrid.

INTRODUCCIÓN

La cirugía conservadora es la terapia indicada para el carcinoma de mama en estadios I y II en la mayor parte de los protocolos desde la publicación, en la década de los ochenta de los resultados obtenidos por el NSABP,

iniciados por el B06¹⁻³. Estos estudios han demostrado una supervivencia a los 5 años del 73 al 93%, lo cual es equivalente al obtenido por la cirugía radical. La tasa de recidiva local a los 5 años varía entre el 2 y el 13% para las dos modalidades²⁻⁵. Se han descrito una serie de factores de riesgo para la recidiva local, de manera

que en la presencia de estas circunstancias estaría indicado realizar resecciones más amplias⁶, o complementar el tratamiento quirúrgico.

Hemos realizado este estudio con el fin de describir los resultados de la cirugía conservadora y determinar los factores de riesgo de recidiva y de muerte de las pacientes con carcinoma precoz de mama.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se revisaron de forma retrospectiva los datos pertenecientes a 70 pacientes con carcinoma invasivo de mama y sometidas a cirugía conservadora desde el año 1994 al año 1999 y el seguimiento en los 5 años siguientes. Se consideró cirugía conservadora a la lumpectomía o cuadrantectomía con o sin linfadenectomía para el tratamiento del cáncer de mama. Tanto el diagnóstico, como el tratamiento y el seguimiento de su enfermedad se completaron en el mismo centro. Tanto los datos clinicopatológicos, de las pruebas de imagen, los informes quirúrgicos, anatomopatológicos, y del tipo de tratamiento, así como el seguimiento estuvieron disponibles en el 100% de los casos.

Se constataron: las características de la exploración física, el método de imagen que condujo al diagnóstico, y en una escala del 1 al 5 el grado de malignidad de la lesión explorada; la realización de PAAF y su resultado, y la necesidad de arpon para guiar la biopsia. Todos los diagnósticos se corroboraron con estudio anatomopatológico de biopsia abierta, incisional o más frecuentemente, escisional, y estudio intraoperatorio de la muestra congelada. Se consideró margen afecto a la presencia de células tumorales en el límite de la pieza teñida. Se consideró lumpectomía a la resección de la tumoración y cuadrantectomía a la resección del cuadrante mamario. La reescisión se planteó en los casos de márgenes afectados. La linfadenectomía axilar comprendió habitualmente los niveles I y II, y se practicó en todos los casos.

Se constató el tipo de tratamiento adyuvante, quimioterapia, radioterapia, indicación de reimpresión sobre el lecho tumoral, hormonoterapia y la necesidad de mastectomía por afectación de los márgenes.

En cuanto al estudio anatomopatológico se estudió el tipo tumoral, el grado de diferenciación (I, II, III), el tamaño tumoral máximo (en mm), el número de ganglios malignos del total de los aislados, el estado de los receptores hormonales y de otras proteínas como el ki67. Se clasificaron los tumores según el TNM.

El seguimiento se realizó por el equipo quirúrgico y el oncológico; en principio cada 3 meses y después de 1 año cada 6 meses; se indicaron mamografías, ecografías mamarias, y estudio de extensión anuales. Se asociaron todas estas variables con la supervivencia y el tiempo libre de enfermedad. Se objetivó, en los casos en que la hubiere, el tipo de recidiva, su localización, el tratamiento empleado y el seguimiento tras la recidiva.

Tratamiento estadístico

Las variables fueron incluidas en una base de datos y clasificadas como numéricas y categóricas. Los diagramas de barras, los polígonos de frecuencia y el test de normalidad de Shapiro-Wilkman nos permitieron determinar la distribución de probabilidad de cada una de las variables. Las primeras se expresaron como media y desviación estándar o mediana y rango. Las variables categóricas se expresaron como porcentajes. Las comparaciones entre variables cualitativas se establecieron mediante el test de Pearson y las cuantitativas se compararon mediante el test "t" de Student. El error alfa se estableció de antemano en 0,05.

RESULTADOS

La historia clínica aportó la información solicitada en el 100% de los casos.

En la tabla 1 observamos las características clínicas y el tipo de tratamiento aplicado a esta enfermedad. La

TABLA 1
RESULTADOS. DIAGNÓSTICO

Variable	Porcentaje
Edad media	55 (21-87)
Clínica de malignidad	23
No palpable	38
Mamografía sospechosa	68
Ecografía sospechosa	50
PAAF maligna	66
Lumpectomía	13
Cuadrantectomía	87
Linfadenectomía	96,8
Quimioterapia	59
Radioterapia	89
Tamoxifeno	75

TABLA 2
ANATOMÍA PATOLÓGICA Y SEGUIMIENTO

Variables	Porcentaje
Tipos anatomopatológicos más frecuentes	Ductal invasivo (57%)
Tamaño tumoral	
T1a	19 (5% del total Tmic)
T1b	41
T1c	14
T2	16
N0	87
Grado de malignidad	
I	24
II	46
III	20
Receptores de estrógeno	62
Receptores de progesterona	44
Ki 67	6 (estudiado en 14 casos)
Seguimiento mediano	57 meses (2-87)
Supervivencia global	100
Supervivencia libre de enfermedad	90,6
Recidiva local	0
Recidiva regional	1,4
Recidiva sistémica	1,4

edad media fue de 55 años (21-87). El 66,7% de la población contaba con más de 50 años y el 3,2% con menos de 30, en el momento del diagnóstico. El hallazgo más frecuente en la mamografía fue el de un nódulo (49%). Las microcalcificaciones se observaron en el 30%. La ecografía se indicó en el 30% de los casos, y fue sospechosa en la mitad de los casos. La PAAF se realizó en el 28%: resultó no satisfactoria en el 3% y

maligna en el 66%, en el 29% el resultado fue de benignidad. Se utilizó guía de la lesión mediante arpón en el 38%.

El tratamiento se completó con quimioterapia en el 59% (CAF × 6, CMF × 6, o TC), con radioterapia en el 89%. La dosis total fue de 4.000 a 6.000 cGy, con sobredosis sobre la zona de la lesión en el 24% y con radioterapia axilar y supraclavicular en el 8%. En dos casos la dosis total fue desconocida, al no poderse recuperar el informe de radioterapia. Se indicó tamoxifeno en el 75%. Todas las pacientes con márgenes positivos recibieron reescisión y radioterapia con reimpresión sobre el lecho tumoral, salvo un caso, en el que no se realizó reescisión y sí radioterapia. Todas las pacientes con afectación axilar recibieron quimioterapia. En la tabla 2 observamos las características anatomopatológicas y el seguimiento de la enfermedad.

En la tabla 3 observamos las relaciones de las variables entre sí. La tasa de recidiva no se asoció con la edad, la existencia de signos clínicos de malignidad, ni con el estadio, grado de malignidad, márgenes tumorales, el tamaño tumoral, el tipo anatomopatológico, ni el tipo de tratamiento empleado.

La afectación de los márgenes se relacionó con la edad, de forma que se afectaron más en las pacientes menores de 50 años (100 frente a 0%). Se observó más frecuentemente la existencia de márgenes intactos en pacientes sin multicentricidad. La multicentricidad se detectó más frecuentemente en pacientes con edades medias, comprendidas entre los 30 y 50 años. La indicación de quimioterapia se relacionó con el tamaño tumoral y con el estado axilar. La indicación de tamoxifeno fue influida por la edad, siendo mayor en pacientes mayores de 50 años, el estado de los receptores hormonales, de

TABLA 3
RELACIÓN ENTRE LAS VARIABLES

Variable	Hormonal	Edad	Número	Márgenes	MC	T	R (E)	R (P)	G	QT	TX
Grupos	Premenop/posmenop	< 50/≥ 50	N0/N1	Neg/pos	Neg/pos	< 2 cm/≥ 2	Neg/pos	Neg/pos	I,II, III	Sí/No	Sí/No
G	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	—	NS	NS
Márgenes	0,016	NS	NS	—	0,019	NS	NS	NS	NS	NS	NS
MC	NS	0,03	NS	NS	—	NS	NS	NS	NS	NS	NS
T	NS	NS	NS	NS	NS	—	0,01	0,05	NS	0,00	NS
N	NS	NS	—	NS	NS	NS	NS	NS	NS	0,01	NS
QT	NS	NS	0,01	NS	NS	0,00	NS	NS	NS	—	NS
TX	0,022	NS	NS	NS	NS	NS	0,00	0,02	NS	NS	—

estrógeno y de progesterona. Las demás variables no se relacionaron entre sí (tabla 4).

DISCUSIÓN

Clásicamente, la supervivencia a los 5 años tras la cirugía conservadora varía entre el 79 y el 83 % en diferentes estudios²⁻⁴, (84 % de supervivencia global y 74 % libre de enfermedad). La tasa de recidiva local tras cirugía conservadora y radioterapia varía entre el 3 y el 19 %⁵⁻⁹. En nuestro estudio la supervivencia global fue del 100 % a los 5 años, y la supervivencia libre de enfermedad fue del 90,6 % con una tasa de recidiva local del 0 %, regional del 1,4 % y sistémica del 1,4 %. Los estudios prospectivos que comparan la cirugía conservadora con la mastectomía no han hallado diferencias para la supervivencia ni para la recidiva local (6,2 y 5,9 % respectivamente) entre ambos tipos de tratamiento^{5,7,10}.

Ya que la recidiva local se ha asociado a un incremento en la mortalidad por cáncer hasta de un 50 %¹¹⁻¹⁴, el control locorregional resulta esencial para un buen resultado pronóstico. En un estudio retrospectivo de 226 pacientes Voogd et al demostraron que las recidivas mayores de 1 cm de diámetro eran altamente predictivas de enfermedad sistémica y por lo tanto de muerte¹¹. Otros autores no confieren esta importancia pronóstica a la recidiva local¹⁵.

En nuestro estudio, durante el seguimiento se produjeron una recidiva regional y una sistémica; ambas pacientes permanecían vivas al final del estudio. En el primer caso la paciente, de 36 años de edad presentaba una lesión no palpable, de carcinoma ductal *in situ* con microinvasión, de 2,5 cm de diámetro máximo, GIII, márgenes libres, que recibió radioterapia; tras la recidiva regional el tratamiento indicado fue radioterapia axilar y quimioterapia. En el segundo caso, una paciente postmenopáusica con un carcinoma ductal invasivo T1c N1a GII, de 1,5 cm de diámetro, y márgenes libres, que había recibido radioterapia, reimpresión, quimioterapia y tamoxifeno; fue sometida a quimioterapia tras la recidiva.

La selección de la población que pueda beneficiarse de un tratamiento conservador, resulta crucial para obtener buenos resultados con la cirugía conservadora⁵⁻⁹. Es muy importante señalar que en este estudio las dos únicas recidivas se produjeron en pacientes de diferentes características y en tumores distintos desde el punto de vista antomopatológico, pero ambos eran mayores de 1,4 cm. El tamaño tumoral fue la única característica

TABLA 4
MATERIAL Y MÉTODOS: VARIABLES DEL ESTUDIO

Grupos	Variables
Paciente	Edad Sintomatología Diagnóstico
Tratamiento	Quimioterapia Radioterapia Hormonoterapia
Anatomía patológica	Estadio Grado Tipo Márgenes Ganglios afectados Receptores hormonales
Seguimiento	Supervivencia Tiempo libre de enfermedad
Recidiva	Localización Tratamiento Seguimiento

similar en estos dos casos, y más aún, sólo el 16 % de la población pertenecía a esta categoría. En la bibliografía se ha demostrado esta asociación, duplicándose el índice de recidiva en los tumores T2 frente a los T1¹⁶⁻¹⁸.

En nuestro protocolo la radioterapia se indica en todos los casos salvo que exista contraindicación, o la paciente no desee recibir el tratamiento. De las pacientes que no recibieron radioterapia, dos presentaban carcinoma ductal microinvasivo de bajo grado, dos pacientes presentaron tumores T1a N0, y otra paciente presentó un carcinoma ductal invasivo de 1,5 cm, GIII, y recibió quimioterapia, pero no consintió en recibir radioterapia. El seguimiento de esta paciente sólo es de 2 años, y es posible que en el curso de un seguimiento más prolongado se detecte una recidiva.

La mayoría de los autores están de acuerdo en que la radioterapia disminuye la tasa de recidivas locales dramáticamente¹⁹⁻²². A pesar de los múltiples esfuerzos para describir una población en la que se pueda obviar la radioterapia, éstos no han dado claramente un fruto^{23,24}. Schnitt SJ et al diseñaron un estudio prospectivo de tratamiento conservador sin radioterapia para pacientes T1 y abandonaron el proyecto debido a la elevada tasa de recidiva local (16 %) a los 56 meses, con una tasa de recidiva anual del 3,6 % y tres muertes²⁵. En nuestro estudio no hemos detectado efectos secundarios importantes tras la administración de quimioterapia y radioterapia.

Tras detectar la afectación de un margen, es conveniente la reescisión, como se comprueba en este estudio, junto con radioterapia, y/o tamoxifeno, acompañados, en dos casos, por reimpresión sobre el lecho tumoral, y en dos casos por quimioterapia; quizá por ello en estas pacientes no se produjo recidiva. En nuestro estudio el tipo tumoral lobulillar no se relacionó con infiltración de los márgenes. Ciertos autores no relacionan el pronóstico con la existencia de márgenes afectados^{26,27}, y no indican reescisión, sino reimpresión; muchos de ellos llaman márgenes afectados a la existencia de tumor a más de 10 o 5 mm del límite de resección, por lo que no nos estaríamos refiriendo a la misma cuestión^{28,29}. Nosotros recomendamos el tratamiento agresivo en los casos en que se detecten márgenes transeccionados, ya que la existencia de márgenes afectados predice la recidiva local³⁰⁻³³.

La multicentricidad es una de las contraindicaciones de cirugía conservadora en el carcinoma ductal *in situ* y en los carcinomas invasivos con extenso componente intraductal^{26,34,35}. La multicentricidad se ha asociado hasta a un 25 % de recidivas locales³⁶⁻³⁸. En nuestro estudio, uno de estos casos, un carcinoma ductal *in situ* con microinvasión presentaba varias zonas satélite en la pieza biopsiada; sin embargo se trató de una lesión de 5 mm de diámetro, sin afectación de los márgenes. Otros dos casos con márgenes negativos presentaron también lesiones satélites, o multifocalidad, ambos eran tumores invasivos de grado alto de diferenciación, uno de ellos con afectación axilar N1b. Los tres recibieron quimioterapia, radioterapia, reimpresión y tamoxifeno. Estos tres casos con multifocalidad correspondieron a mujeres de 47, 48 y 39 años, respectivamente, todas premenopáusicas, y ninguna ha recidivado tras un seguimiento de 62 meses.

El tratamiento adyuvante es un arma importante para las pacientes con estadios I y II. En este estudio, además del estado axilar, otras características se valoraron para la indicación de quimioterapia, como la edad premenopáusica, el tamaño tumoral y el grado de malignidad. La juventud es uno de los factores de riesgo de recidiva local y sistémica más importante³⁹⁻⁴³. Otros factores de riesgo anatomopatológicos que se han relacionado con el riesgo de recidiva local⁴⁴⁻⁴⁷, no se han podido poner de relieve en nuestro estudio debido al reducido número de recidivas. En cuanto a la asociación de determinadas características anatomopatológicas entre sí, es lógico que la afectación de los márgenes se relacione con la multicentricidad⁴⁸, que el tratamiento hormonal se relacione con el estado de los receptores

hormonales o el tratamiento quimioterápico con el estadio TNM.

RESUMEN

El objetivo es estudiar los resultados de la experiencia de nuestro centro en la cirugía conservadora del cáncer de mama.

Presentamos los resultados obtenidos en este centro mediante cuadrantectomía y linfadenectomía parcial en 70 casos de carcinoma precoz, en el período 1994-1999.

La edad media fue de 55 años. El 66,7 % de la población contaba con más de 50 años y el 3,2 % con menos de 30, en el momento del diagnóstico. El seguimiento mediano fue de 57 meses (2-87). La exploración clínica resultó sospechosa de malignidad o claramente maligna en el 23 % de los casos, todos ellos con exploración axilar negativa. La mamografía llevó a la biopsia en el 68 %, siendo el hallazgo de malignidad en 28 %; el hallazgo más frecuente fue el de un nódulo (49 %). Las microcalcificaciones se observaron en el 30 %. La ecografía se indicó en el 30 % de los casos, y fue sospechosa en la mitad de los casos. La PAAF se realizó en el 28 % y resultó no satisfactoria en el 3 % y maligna en el 66 %. Se utilizó guía de la lesión mediante arpón en el 38 %. Se realizó lumpectomía en el 13 %, y cuadrantectomía en el 87 %; no se realizó linfadenectomía en el 3,2 %. El tratamiento se completó con quimioterapia en el 59 %, con radioterapia en el 89 % (con sobredosis sobre la zona de la lesión en el 24 % y con radioterapia axilar en el 8 %). Se indicó tamoxifeno en el 75 %.

El tipo anatomopatológico más frecuente fue carcinoma ductal invasivo (57 %) y carcinoma ductal *in situ* con áreas de microinvasión (16 %). El 5 % correspondieron a tumores *in situ*, el 19 % a T1a, el 41 % a T1b, el 14 % a Tc y el 16 % a T2. El 82 % fueron N0. El grado de malignidad fue bajo en el 24 %, moderado en el 46 % y alto en el 20 %. Los receptores para estrógeno y progesterona fueron positivos en el 62 y el 44 %, respectivamente.

Durante el seguimiento se produjeron una recidiva regional y una sistémica; ambas pacientes permanecían vivas 1 año después. La recidiva no se relacionó con la edad, ni con el estadio, grado de malignidad, márgenes tumorales, tipo anatomopatológico, ni tipo de tratamiento empleado. La supervivencia a los 5 años fue del 100 %.

Todas las pacientes con carcinoma mamario menor o igual a 2 cm pueden beneficiarse del tratamiento conservador siempre que no se contraindique el tratamiento adyuvante necesario en su caso.

REFERENCIAS

1. Stybilo TM, Wood WC. The management of ductal and lobular breast cancer. *Surg Oncol* 1999; 8: 67-75.
2. Connolly JL, Boyages J, Nixon AJ, Peiro G, Gage I, Silver B et al. Schnitt SJ. Predictors of breast recurrence after conservative surgery and radiation therapy for invasive breast cancer. *Mod Pathol* 1998; 11 (2): 134-9.
3. Guadagnoli E, Weeks JC, Shapiro CL, Gurwitz JH, Borbas C, Soumerai SB. Use of breast-conserving surgery for treatment of stage I and stage II breast cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16 (1): 101-6.
4. Mirsky D, O'Brien SE, McCreedy DR, Newman TE, Whelan TJ, Levine MN. Surgical management of early stage invasive breast cancer (stage I and II). Provincial Breast Disease Site Group. *Prev Control* 1997; 1 (1): 10-7.
5. Rutqvist LE. Breast cancer. *Acta Oncol* 1996; 35 Suppl 7: 54-63.
6. Marks LB, Prosnitz LR. Lumpectomy with and without radiation for early-stage breast cancer and DCIS. *Oncology (Huntingt)* 1997; 11 (9): 1361-8, 1371-4.
7. Graves TA, Bland KI. Surgery for early and minimally invasive breast cancer. *Curr Opin Oncol* 1996; 8 (6): 468-77.
8. Heimann R, Powers C, Halpem HJ, Michel AG, Ewing CA, Wyman B et al. Breast preservation in stage I and II carcinoma of the breast. The University of Chicago experience. *Cancer* 1996; 78 (8): 1722-30.
9. Halyard MY, Grado GL, Schomberg PJ, Weaver AL, Grant CS, Pisansky TM. Conservative therapy of breast cancer. The Mayo Clinic experience. *Am J Clin Oncol* 1996; 19 (5): 445-50.
10. Morris AD, Morris RD, Wilson JF, White J, Steinberg S, Okunieff P et al. Breast-conserving therapy vs mastectomy in early-stage breast cancer: a meta-analysis of 10-year survival. *Cancer J Sci Am* 1997; 3 (1): 6-12.
11. Voogd AC, Nab HW, Crommelin MA, Van der Heijden LH, Kluck HM, Coebergh JW. Comparison of breast-conserving therapy with mastectomy for treatment of early breast cancer in community hospitals. *Eur J Surg Oncol* 1996; 22 (1): 13-6.
12. Polednak AP. Predictors of breast-conserving surgery in Connecticut, 1990-1992. *Ann Surg Oncol* 1997; 4 (3): 259-63.
13. Dalberg K, Mattsson A, Rutqvist LE, Johansson U, Riddez L, Sandelin K. Breast conserving surgery for invasive breast cancer: risk factors for ipsilateral breast tumor recurrences. *Breast Cancer Res Treat* 1997; 43 (1): 73-86.
14. Kini VR, White JR, Horwitz EM, Dmuchowski CF, Martinez AA, Vicini FA. Long term results with breast-conserving therapy for patients with early stage breast carcinoma in a community hospital setting. *Cancer* 1998; 82 (1): 127-33.
15. Fisher B, Anderson S, Fisher ER, Redmond C, Wickerham DL, Wolmark N. Significance of ipsilateral breast tumor recurrence after lumpectomy. *Lancet* 1991; 338: 327-31.
16. Noguchi S, Koyama H, Kasugai T, Tsukuma H, Tsuji N, Tsuda H et al. A case-control study on risk factors for local recurrences or distant metastases in breast cancer patients treated with breast-conserving surgery. *Oncology* 1997; 54 (6): 468-74.
17. Anonymous. Mastectomy or lumpectomy? The choice of operation for clinical stages I and II breast cancer. The Steering Committee on Clinical Practice Guidelines for the Care and Treatment of Breast Cancer. Canadian Association of Radiation Oncologists CMAJ 1998; 158 Suppl 3: S15-21.
18. Magee B, Swindell R, Harris M, Banerjee SS. Prognostic factors for breast recurrence after conservative breast surgery and radiotherapy: results from a randomised trial. *Radiother Oncol* 1996; 39 (3): 223-7.
19. Messer PM, Kirikuta IC, Bratengeier K, Flentje M. CT planning of boost irradiation in radiotherapy of breast cancer after conservative surgery. *Radiother Oncol* 1997; 42 (3): 239-43.
20. Haffty BG, Ward BA. Is breast-conserving surgery with radiation superior to mastectomy in selected patients? *Cancer J Sci Am* 1997; 3 (1): 2-3.
21. Gage I, Harris JR. Radiation therapy and breast cancer. *Curr Opin Oncol* 1997; 9 (6): 527-31.
22. Wazer DE, Schmidt-Ullrich RK, Ruthazer R, Schmid CH, Graham R, Safaii H et al. Factors determining outcome for breast-conserving irradiation with margin-directed dose escalation to the tumor bed. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 40 (4): 851-8.
23. Schnitt SJ. Can we identify patients with invasive breast cancer adequately treated with breast-conserving surgery alone? *Mod Pathol* 1998; 11 (2): 129-33.
24. Liljegren G, Lindgren A, Bergh J, Nordgren H, Tabar L, Holmberg L. Risk factors for local recurrence after conservative treatment in stage I breast cancer. Definition of a subgroup not requiring radiotherapy. *Ann Oncol* 1997; 8 (3): 235-41.
25. Schnitt SJ, Hayman J, Gelman R, Eberlein TJ, Love SM. A prospective study of conservative surgery alone in the treatment of selected patients with stage I breast cancer. *Cancer* 1996; 15 (77): 1094-99.
26. Holland PA, Gandhi A, Knox WF, Wilson M, Baidam AD, Bundred NJ. The importance of complete excision in the prevention of local recurrence of ductal carcinoma in situ. *Br J Cancer* 1998; 77 (1): 110-4.
27. Saarela AO, Paloneva TK, Rissanen TJ, Kiviniemi HO. Determinants of positive histologic margins and residual tumor after lumpectomy for early breast cancer: a prospective study with special reference to touch preparation cytology. *J Surg Oncol* 1997; 66 (4): 248-53.
28. Macmillan RD, Purushotham AD, Mallon E, Love JG, George WD. Tumor bed positivity predicts outcome after breast-conserving surgery. *Br J Surg* 1997; 84 (11): 1559-62.
29. Wazer DE, Schmidt-Ullrich RK, Schmid CH, Ruthazer R, Kramer B, Safaii H et al. The value of breast lumpectomy margin assessment as a predictor of residual tumor burden. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 38 (2): 291-9.
30. Noguchi M, Kavev N, Miyazaki I. Clinical and histologic determinations of adequate breast resection in breast-conserving surgery. A review. *Int Surg* 1996; 81 (3): 309-15.

31. Gage I, Schnitt SJ, Nixon AJ, Silver B, Recht A, Troyan SL et al. Pathologic margin involvement and the risk of recurrence in patients treated with breast-conserving therapy. *Cancer* 1996; 78 (9): 1921-8.
32. Wazer DE, Jabro G, Ruthazer R, Schmid C, Safaii H, Schmidt-Ullrich RK. Extent of margin positivity as a predictor for local recurrence after breast conserving irradiation. *Radiat Oncol Invest* 1999; 7 (2): 111-7.
33. Cox CE, Pendas S, Ku NN, Reintgen DS, Greenberg HS, Nicosia SV. Local recurrence of breast cancer after cytological evaluation of lumpectomy margins. *Am Surg* 1998; 64 (6): 533-7 and 537-8.
34. Padmore RF, Fowble B, Hoffman J, Rosser C, Hanlon A, Patchefsky AS. Microinvasive breast carcinoma: clinicopathologic analysis of a single institution experience. *Cancer* 2000; 88 (6): 1403-9.
35. Gollamudi SV, Gelman RS, Peiro G, Schneider LJ, Schnitt SJ, Recht A et al. Breast-conserving therapy for stage I-II synchronous bilateral breast carcinoma. *Cancer* 1997; 79 (7): 1362-9.
36. Voogd AC, Van Tienhoven G, Peterse HL, Crommelin MA, Rutgers EJ, Van de Velde CJ et al. Local recurrence after breast conservation therapy for early stage breast carcinoma: detection, treatment, and outcome in 266 patients. Dutch Study Group on Local Recurrence after Breast Conservation (BORST). *Cancer* 1999; 85 (2): 437-46.
37. Osteen RT. Risk factors and management of local recurrence following breast conservation surgery. *World J Surg* 1994; 18 (1): 76-80.
38. Grosse A, Schreer I, Frischbier HJ, Maass H, Loening T, Bahnsen J. Results of breast conserving therapy for early breast cancer and the role of mammographic follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 38 (4): 761-7.
39. Cimprich B. Age and extent of surgery affect attention in women treated for breast cancer. *Res Nurs Health* 1998; 21 (3): 229-38.
40. Ezzat A, Raja MA, Zwaan F, Brigden M, Rostom A, Bazarbashi S. The lack of age as a significant prognostic factor in non-metastatic breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 1998; 24 (1): 23-7.
41. Elkhuizen PH, Van de Vijver MJ, Hermans J, Zonderland HM, Van de Velde CJ, Leer JW. Local recurrence after breast-conserving therapy for invasive breast cancer: high incidence in young patients and association with poor survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 40 (4): 859-67.
42. Chang HR, Cole B, Bland KI. Nonpalpable breast cancer in women aged 40-49 years: a surgeon's view of benefits from screening mammography. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1997; 22: 145-9.
43. Fung MC, Schultz DJ, Solin LJ. Early-stage bilateral breast cancer treated with breast-conserving surgery and definitive irradiation: the University of Pennsylvania experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 38 (5): 959-67.
44. Voogd AC, Peterse JL, Crommelin MA, Rutgers EJ, Botke G, Elkhuizen PH et al. Histological determinants for different types of local recurrence after breast-conserving therapy of invasive breast cancer. Dutch Study Group on local Recurrence after Breast Conservation (BORST). *Eur J Cancer* 1999; 35 (13): 1828-37.
45. Dalberg K, Eriksson E, Kanter L, Sandelin K, Liedberg A, Auer G et al. Biomarkers for local recurrence after breast-conservation—a tested case-control study. *Breast Cancer Res Treat* 1999; 57 (3): 245-59.
46. Giess CS, Keating DM, Osborne MP, Rosenblatt R. Local tumor recurrence following breast-conservation therapy: correlation of histopathologic findings with detection method and mammographic findings. *Radiology* 1999; 212 (3): 829-35.
47. Yaghan R, Stanton PD, Robertson KW, Going JJ, Murray GD, McArdle CS. Oestrogen receptor status predicts local recurrence following breast conservation surgery for early breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 1998; 24 (5): 424-6.
48. Borger J, Kemperman H, Hart A, Peterse H, Van Dongen J, Bartelink H. Risk factors in breast-conservation therapy. *J Clin Oncol* 1994; 12 (4): 653-60.