

## CIRURGIA CONSERVADORA E RADIOTERAPIA NO TRATAMENTO DO CÂNCER DA MAMA

LUIS SOUHAMI<sup>1</sup>, JURANDIR P. CARVALHO FILHO, MIGUEL F. GUIZZARDI

Instituto Nacional de Câncer — Rio de Janeiro, RJ

### RESUMO

No período de janeiro de 1973 a dezembro de 1983, 59 pacientes com carcinoma da mama, tratadas conservadoramente, foram encaminhadas ao serviço de radioterapia do Instituto Nacional de Câncer. A idade média do grupo foi de 53 anos (variação: 24 a 83 anos), com 50% das pacientes em pré-menopausa. O estadiamento clínico revelou 13 pacientes com tumores T1, 34 com tumores T2 e três com tumores T3. Em nove pacientes essa informação não pôde ser obtida. A axila estava clinicamente positiva em 10 casos e foi cirurgicamente estadiada em 29 pacientes com um número médio de linfonodos retirados de 14,2 (variação: 2-36). A correlação clínica/cirúrgica foi de 63%.

Após tumorectomia (56% das pacientes), quadrantectomia (39%), ou biópsia (3%), as pacientes eram submetidas à irradiação de todo o parênquima mamário com dose de 5000 cGy seguida de reforço sobre o leito tumoral (1000-2000 cGy). Todas as pacientes foram tratadas com cobaltoterapia e elétrons. As cadeias linfáticas foram irradiadas em 48% dos casos.

A sobrevida aos 5 anos foi de 78% com 64% das pacientes sobrevivendo livre de doença (local e à distância) ao término desse período. Quatro pacientes (7%) falharam na mama, três (5%) na axila e nove (15%) à distância.

O resultado cosmético foi considerado excelente e bom em 60% dos casos e isso foi observado mais freqüentemente nas pacientes tratadas com tumorectomia.

O tratamento conservador do câncer da mama parece ser uma opção aceitável de tratamento para essa patologia. A não mutilação do órgão não altera os resultados e oferece à paciente um resultado cosmético extremamente satisfatório.

**Unitermos:** Câncer da mama, tratamento conservador, radioterapia.

### INTRODUÇÃO

O tratamento do câncer da mama, principalmente nos estádios iniciais (T1 e T2), foi durante muitos anos a mastectomia radical introduzida por Halsted no final do século passado<sup>1</sup>. Essa forma mutilante de conduta permaneceu por várias décadas como principal alternativa de tratamento loco-regional para essa patologia.

Nos últimos 15-20 anos uma nova opção terapêutica surgiu com o desenvolvimento do tratamento conservador do câncer da mama, que consiste na remoção do tumor, com uma margem de segurança, seguida de radioterapia para todo o parênquima mamário. Essa nova modalidade de terapia, além de propiciar os mesmos índices de controle loco-regional, não acarreta a intensa morbidade psicológica<sup>2-4</sup> tão comum às pacientes tratadas pela mastectomia.

Apesar de estudos retrospectivos<sup>5-15</sup> e prospectivos e randomizados<sup>16-18</sup> mostrarem resultados semelhantes aos dos tratamentos mais radicais, um grande número de cirurgiões e radioterapeutas no Brasil ainda continuam

relutantes em aceitar essa nova forma terapêutica e permanecem submetendo suas pacientes às formas mais radicais de terapia.

O motivo pelo qual esta relutância persiste não está claramente definido. O argumento de que não decorreu ainda um tempo suficientemente longo de seguimento para que se possa avaliar melhor o controle loco-regional e a sobrevida das pacientes tratadas menos radicalmente não é válido, visto que vários trabalhos<sup>6-8, 14, 19</sup> revelam um seguimento de, pelo menos, 10 anos, o que, certamente, seria tempo adequado para se observar qualquer alteração que porventura viesse a ocorrer nos resultados das terapias conservadoras.

Esse trabalho relata os resultados do tratamento conservador no câncer da mama, realizado num grupo de pacientes no Instituto Nacional de Câncer (INCA).

### MATERIAL E MÉTODOS

Os prontuários das pacientes com câncer da mama matriculadas no Serviço de Radioterapia

do INCa, no período de janeiro de 1973 a dezembro de 1983, foram revistos. Desses, um total de 59 pacientes foram tratadas de forma conservadora e constituem o material desse estudo. Todas as informações foram obtidas através da análise dos prontuários.

A idade média foi de 53 anos com uma variação de 24 a 83 anos. Vinte e oito pacientes eram pré-menopausa, 28 eram pós-menopausa e em três essa informação não pôde ser obtida.

O período mínimo de seguimento foi de 14 meses. O seguimento mediano foi de 23,5 meses.

O tratamento cirúrgico não foi uniforme e consistiu de biópsia apenas em duas pacientes, tumorectomia em 33 pacientes (56%) e quadrantectomia em 20 casos (34%). Em quatro pacientes não foi possível estabelecer precisamente a técnica cirúrgica empregada por falta de informação no prontuário. A axila foi estadiada cirurgicamente em 29 casos, com um número médio de linfonodos retirados de 14,2 (variação 2-36). Das 29 pacientes estadiadas cirurgicamente, 21 eram clinicamente No (72,5%) e oito eram N1 (27,5%). A correlação clínica/cirúrgica para os No foi de 71,5% (21/6) e para os N1 foi de 62,5% (8/3), para uma correlação total de 63% (29/9).

As pacientes foram estadiadas retrospectivamente de acordo com a classificação TNM da UICC<sup>20</sup> e 22% dos tumores eram T1 e 57,5% eram T2 (Tabela 1). A axila estava clinicamente negativa em 48 casos (81,5%).

A radioterapia consistiu de 5000 cGy dados em todo o parênquima mamário através de campos tangenciais, num período de 5 a 6 semanas, com uma dose tumor/dia de 200 cGy. Um reforço de 1000-2000 cGy era dado sobre o leito tumoral. Até 1980 esse reforço era realizado por um campo direto de cobalto 60 e, após essa data, elétrons (6-9 MeV) passaram a ser utilizados. Quando as cadeias linfáticas eram irradiadas, uma dose de 5000 cGy era dada e a técnica descrita por Fletcher<sup>21</sup> foi utilizada. Todas as pacientes foram tratadas com cobalto 60. Filtros em cunha apropriados eram utilizados para irradiação do parênquima mamário e *bolus* nunca era empregado.

Os critérios de irradiação das cadeias linfáticas não foram previamente estabelecidos e variaram de acordo com a indicação do radioterapeuta responsável pelo planejamento da terapia. Observou-se nitidamente, nos últimos anos do estudo, uma diminuição na indicação da irradiação das cadeias linfáticas, mesmo nas pacientes com linfonodos axilares positivos. Essa observação também se aplica às pacientes com tumores

de localização em quadrantes internos ou região retroareolar.

Em nove pacientes com linfonodos axilares comprometidos, quimioterapia com Ciclofosfamida, Methotrexate e 5-Fluorouracil (CMF) foi usada concomitantemente com radioterapia ou de forma seqüencial.

A avaliação do resultado cosmético foi realizada pela análise das informações contidas no prontuário e foi baseada nos seguintes fatores: tamanho da mama, edema, fibrose com retração e alteração da pele. Os resultados foram, então, classificados como "excelente", quando a mama tratada apresentava-se quase igual à mama não tratada; "bom", quando discretas diferenças apenas eram percebidas; "regular", quando as alterações decorrentes dos tratamentos eram óbvias e "mau", quando ocorria uma alteração estética/funcional importante.

As sobrevidas global e livre de doença foram calculadas pelo método atuarial de Kaplan-Meier<sup>22</sup>.

## RESULTADOS

A sobrevida global em 5 anos foi de 78% e a sobrevida livre de doença, no mesmo período, foi de 64% (Figura 1). Devido ao pequeno número de pacientes, não analisamos a sobrevida para os diferentes estádios da doença. No entanto, uma análise das sobrevidas dos tumores localizados nos quadrantes internos e região retroareolar e os tumores localizados nos quadrantes externos foi realizada e não existe diferença em sobrevida ( $p = 0,16$ ) entre esses dois grupos (Figura 2).

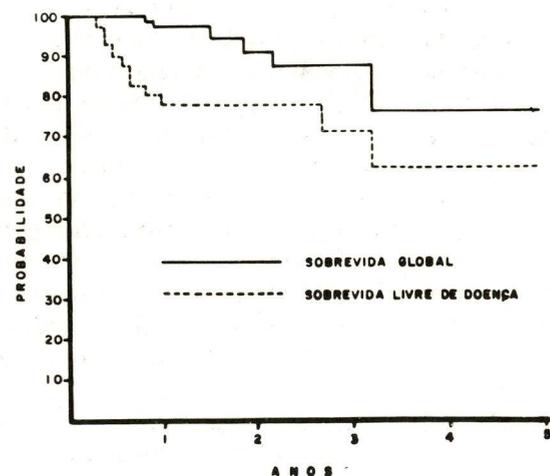


FIGURA 1 — Sobrevidas global e livre de doença

Um total de 5 pacientes (8,5%) falharam loco-regionalmente. As falhas ocorreram isoladamente na mama em dois casos. Duas pacien-

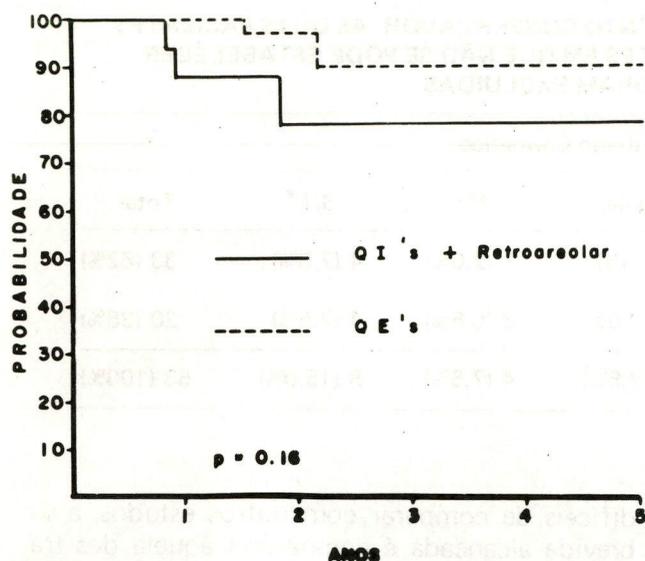


FIGURA 2 – Sobrevidas dos tumores de localizações interna (QI's) /retroareolar e externa (QE's)

TABELA 1 – ESTADIAMENTO CLÍNICO

	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	T <sub>3</sub>	T <sub>x</sub>	Total
No	12	27	2	7	48
N <sub>1</sub>	1	7	1	—	9
N <sub>x</sub>	—	—	—	2	2
Total	13	34	3	9	59

tes apresentaram falhas concomitantes em mama e região axilar e uma outra falhou isoladamente em região axilar. Duas pacientes que falharam na mama haviam sofrido apenas uma biópsia local, permanecendo doença residual em ambas, e se recusaram a qualquer outro procedimento cirúrgico. A falha na mama não estava relacionada ao estágio T da doença, visto

que duas pacientes eram T1 e duas eram T2. As três pacientes com estágio T3 permanecem sem evidência de doença local.

Um total de nove pacientes (15%) falharam à distância com esqueleto ósseo e pulmão sendo os sítios mais freqüentemente acometidos por doença metastática. Curiosamente, nessa série, o número de linfonodos axilares positivos e o *status* hormonal não parecem ter contribuído para uma incidência maior de falha loco-regional ou à distância (Tabela 2). É interessante observar também que as falhas loco-regionais e à distância foram fenômenos isolados. Nenhuma paciente apresentou falha local e à distância concomitantes.

O tempo mediano observado para falha loco-regional foi de 14 meses, enquanto que foi de apenas sete meses para falha à distância.

O efeito cosmético alcançado está diretamente relacionado ao tipo de cirurgia empregado. As pacientes que sofreram uma tumorectomia tiveram um resultado cosmético excelente ou bom em 72,5% (24/33), enquanto que 40% das pacientes (8/20), obtiveram tal resultado com a quadrantectomia. O resultado excelente/bom global foi de 60,0% dos casos (Tabela 3).<sup>x</sup>

As complicações desse método terapêutico foram infreqüentes e, quando presentes, de pequena gravidade. Nenhum caso de pneumonite actínica (sintomática), necrose de partes moles, lesão do plexo braquial ou pericardite foi encontrado. A presença de edema do membro superior ipsilateral ocorreu em 5% dos casos.

## DISCUSSÃO

Existe agora uma extensa literatura<sup>5-18, 23, 24</sup> demonstrando que a tumorectomia seguida de radioterapia, em doses apropriadas, é o tratamento de escolha para as pacientes com tumores iniciais de mama.

TABELA 2 – FALHAS DO TRATAMENTO RELACIONADAS AO NÚMERO DE LINFONODOS AXILARES POSITIVOS E AO "STATUS" HORMONAL

Falha	Nº de linfonodos positivos						Total
	0 a 3		4		S. I*		
	pré	pós	pré	pós	pré	pós	
Loco-regional	1	1	—	—	3	—	5
Distância	2	2	—	—	3	2	9
Menopausa							

\*S. I = Sem informação

**TABELA 3 – RESULTADO COSMÉTICO DO TRATAMENTO CONSERVADOR. AS DUAS PACIENTES COM BIÓPSIA INCISIONAL E AS QUATRO PACIENTES EM QUE NÃO SE PÔDE ESTABELECEER A TÉCNICA CIRÚRGICA FORAM EXCLUÍDAS**

Tipo cirurgia	Resultado Cosmético					Total
	Excelente	Bom	Regular	Mau	S. I *	
Tumorectomia	17 (32,0%)	7 (13,0%)	4 (7,5%)	1 (2,0%)	4 (7,5%)	33 (62%)
Quadrantectomia	4 (7,5%)	4 (7,5%)	5 (10,0%)	3 (5,5%)	4 (7,5%)	20 (38%)
Total	21 (39,5%)	11 (20,5%)	9 (17,5%)	4 (7,5%)	8 (15,0%)	53 (100%)

S. I \* = Sem informação

Esse estudo analisou retrospectivamente um total de 59 pacientes e os seus resultados são comparáveis aos estudos que empregam tratamentos radicais mutilantes. A estimativa atuarial para falha local em 5 anos é de 7% e para falha regional (axilar e/ou supraclavicular) é de 5%. Esses números são equivalentes aos dos resultados cirúrgicos para tumores T1 e T2 e, certamente, nos encorajam a continuar com essa terapia alternativa.

Alguns fatores devem ser observados cuidadosamente quando do planejamento do tratamento. É fundamental que o cirurgião se conscientize de que o efeito cosmético é uma das variáveis de extrema importância. Uma biópsia excisional com margens de segurança apropriada é mais do que suficiente para garantir um controle local adequado<sup>25, 26</sup>. Ray e Fisch<sup>27</sup> recomendam uma incisão periareolar, sempre que possível, e remoção do tumor com margem de segurança de 1 cm. A incisão da axila deve ser sempre separada da incisão da mama, devendo permanecer confinada à região axilar. A radioterapia deve ser planejada cuidadosa e individualmente. O contorno da mama tem que ser sempre obtido e filtros em cunha devem ser utilizados para compensar a irregularidade do contorno. O uso de *bolus* deve ser abolido. A dose tumor/dia não deverá ultrapassar 200 cGy e a dose de reforço deverá ser feita com elétrons ou implante intersticial. Com esses cuidados, um resultado cosmético excelente deve ser alcançado em cerca de 80% dos casos<sup>25-28</sup>.

O parâmetro definitivo para estabelecer o sucesso de um tratamento é a sobrevida. Nesse estudo, a sobrevida global foi de 78% em 5 anos. É importante lembrar que todas as pacientes foram incluídas nessa análise, incluindo as com tumores T3 e N1.

Apesar de que resultados obtidos em estudos retrospectivos e não randomizados são sempre

difíceis de comparar com outros estudos, a sobrevida alcançada é comparável àquela dos tratamentos cirúrgicos radicais<sup>29</sup> e encontra semelhança definitiva com resultados do tratamento conservador de outros grandes centros<sup>9-14</sup>.

Alguns fatores prognósticos relacionados ao controle loco-regional estão estabelecidos e devem ser avaliados cuidadosamente. A dose tumor prescrita parece ser o fator mais importante, com raras recidivas ocorrendo quando o leito tumoral recebe dose de 6000 cGy<sup>30-32</sup>. O procedimento cirúrgico também é fundamental. O grupo de Harvard observou uma taxa de recidiva local de 35%, naquelas pacientes submetidas a biópsia incisional, contra apenas 7% ( $p < 0,0001$ ), naquelas adequadamente operadas<sup>31</sup>. Na presente série, duas pacientes que falharam na mama haviam sofrido apenas biópsia incisional do tumor.

A localização do tumor na mama não influenciou o prognóstico nesse estudo. As pacientes com tumores em quadrantes internos e região retroareolar apresentaram sobrevida semelhante àquelas dos quadrantes externos. Essa observação também foi relatada por Fischer et al<sup>33</sup> e, certamente, a localização do tumor não justifica, portanto, qualquer variação terapêutica local.

Um dos argumentos ainda frequentemente utilizado por aqueles que ainda advogam a causa da mastectomia é a presença da multicentricidade, pela qual focos ocultos de células viáveis seriam deixados na mama operada conservadoramente e poderiam afetar de maneira adversa o prognóstico. A incidência de multicentricidade varia de 13 a 74%<sup>34-36</sup>, sendo essa variação provavelmente relacionada à extensão do exame patológico. No entanto, os vários trabalhos publicados com tumorectomia mais radioterapia relatam uma taxa de recidiva local entre 5-10%, apenas. Esses números são, certamente, comparáveis aos 8,3% de recidiva pós-mastectomia

relatados por Urban<sup>37</sup>, um dos mais ardorosos defensores da mastectomia e da multicentricidade. A evidência radiobiológica de que doses de 4500-5000 cGy esterilizam doença subclínica em mais de 90% das ocasiões<sup>38</sup> é outro forte argumento em favor do tratamento conservador.

Vários estudos confirmam a equivalência dos tratamentos radicais tradicionais e os conservadores atuais no câncer da mama inicial. A combinação da tumorectomia seguida de radioterapia vem demonstrando uma taxa de cura semelhante à dos tratamentos mutilantes mas com resultados cosméticos infinitamente superiores. Recentes estudos randomizados vieram definitivamente colocar o tratamento conservador como o método terapêutico de escolha no câncer da mama operável.

À medida que as mulheres se tornam mais conscientes dos seus direitos de conhecer a doença e participar das opções terapêuticas (algo mais além da mastectomia), elas talvez procurem cuidados médicos numa fase mais inicial do câncer e isso resultará numa melhora real na taxa de cura.

## SUMMARY

*From January of 1973 to December of 1983, 59 patients with breast cancer, treated conservatively by surgery, were referred to radiotherapy at the Instituto Nacional de Câncer. The mean age was 53 years (range: 24-83 years) and 50% of the patients were pre-menopausal. The clinical staging revealed 13 patients with T1 tumors, 34 with T2 tumors and three with T3 tumors. In nine patients this information was not available. The axilla was clinically involved in 10 cases and was surgically staged in 29 patients with a mean number of 14,2 lymphnodes removed (range: 2-36). The clinical/surgical correlation was 63%.*

*Following tumorectomy (56% of the cases), quadrantectomy (39%) or biopsy only (3%), patients received radiotherapy to the breast with 5000 cGy being delivered. A boost dose of 1000-2000 cGy to the tumor bed followed the primary treatment. All patients were treated with cobalt therapy and electrons (boost dose). The lymphatics were irradiated in 48% of the cases.*

*The overall survival rate at 5 years was 78% with 65% of the patients surviving free of disease (locally and distantly) at the same period. Four patients (7%) failed in the breast, three (5%) in the axillar lymphnodes and nine (15%) distantly.*

*The cosmetic results were considered excellent and good in 60% of the cases and this was most frequently observed in those patients treated by tumorectomy.*

*The conservative treatment of breast cancer seems to be an acceptable option to this pathology. It offers to the patient an extremely satisfactory cosmetic result while keeping survival and local control similar to most mutilating treatments.*

**Uniterms:** *Breast cancer, conservative treatment, radiotherapy*

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Halsted WS: The results of radical operations for the cure of carcinoma of the breast. *Ann Surg* 1907; 46: 1-19.
- Morris T: Psychological aspects of breast cancer: A review. *Europ. J. Clin. Oncol.* 1983; 19: 1725-1731.
- Morris T: Psychological adjustment to mastectomy. *Cancer Treat. Rev.* 1979; 6: 41-61.
- Meyerowitz BF: Psychological correlates of breast cancer and its treatment. *Psychol. Bull.* 1980; 87: 108-131.
- Keynes G: Conservative treatment of cancer of the breast. *Br. Med. J.* 1937; 2: 643-647.
- Peters MV: Wedge resection with or without radiation in early breast cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1977; 2: 1151-1156.
- Mustakallio S: Conservative treatment of breast cancer-Review of 25 years follow up. *Clin. Radiol.* 1972; 23: 110-116.
- Amalric R, Santamaria F, Rober F, et al: Radiation therapy with or without primary limited surgery for operable breast cancer. A 20 year experience at the Maseilles Cancer Institute. *Cancer* 1982; 40: 30-34.
- Bedwinek HM, Perez CA, Kramer S, et al: Irradiation as the primary management of stage I and II adenocarcinoma of the breast. Analysis of the RTOG breast registry. *Cancer Clin. Trials.* 1980; 3: 11-18.
- Hellman S, Harris JR, Levene MB: Radiation therapy of early carcinoma of the breast without mastectomy. *Cancer* 1980; 46: 988-994.
- Danoff BF, Pajak TF, Solin LJ, et al: Excisional biopsy, axillary node dissection and definitive radiotherapy for stages I and II breast cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1985; 11: 479-483.
- Harris JR, Botnick L, Bloomer WD, et al: Primary radiation therapy for early breast cancer: the experience at the Joint Center for Radiation Therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1981; 7: 1549-1552.
- Ghossein NA, Vilcoq JR, Stacey P, et al: Conservation surgery and radiotherapy in the treatment of localized breast cancer. A retrospective analysis. *Front. Radiat. Ther. Onc.* 1983; 17: 102-109.
- Clark RM: Conservative surgery and radiation therapy in the treatment of operable breast cancer. *Front. Radiat. Ther. Onc.* 1983; 17: 91-101.
- Montague ED, Schell SR, Romsdahl MD, et al: Conservation surgery and irradiation in the treatment of breast cancer. *Front. Radiat. Ther. Onc.* 1983; 17: 76-83.
- Veronesi U, Saccozzi R, Del Velcchio 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: 6-11.
- Sarrazin D, Le M, Fontaine F, et al: Conservative treatment versus mastectomy in T<sub>1</sub> or small T<sub>2</sub> breast cancer. A randomized clinical trial. In *Conservative Management of Breast Cancer*. Harris JR, Hellman S, Silen W (Eds). J. B. Lippincott Co. 1983; 101-111.
- Fisher B, Bauer M, Margolese R, et al: Five-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and segmental mastectomy with or without radiation in the treatment of breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 1985; 312: 665-673.
- Fisher B, Redmond C, Fisher ER, et al: Ten-year results of a randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation. *N. Engl. J. Med.* 1985; 312: 674-681.
- Union Internationale Contre le Cancer. TNM. Classification of Malignant Tumors. Edited by M.H. Harmer. Third Edition. 1978.
- Fletcher GH: Textbook of radiotherapy 3rd ed. Lea & Febiger, Philadelphia, 1980.
- Kaplan EL, Meier P: Non parametric estimation for incomplete observations. *J. Am. Stat. Assoc.* 1958; 53: 457-481.
- Souhami L: O tratamento conservador do câncer da mama. Uma nova era. *Rev. Bras. Cancerol.* 1982; 29: 36-41.

24. Faria SL, Chiminazao HR: Radioterapia no tratamento conservador do câncer da mama — técnica, complicações e resultados cosméticos. *Radiol. Bras.* 1985; 18: 216-220.
25. Bedwinek J: Treatment of stage I and II adenocarcinoma of the breast by tumor excision and irradiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1981; 7: 1553-1559.
26. Harris JR, Levene MB, Svensson G, et al: Analysis of cosmetic results following primary radiation therapy for stages I and II carcinoma of the breast. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1979; 5: 257-261.
27. Ray GR, Fish VJ: Biopsy and definitive radiation therapy in stage I and II adenocarcinoma of the female breast: Analysis of cosmesis and the role of electron beam supplementation. *Int. J. Radiat. Oncol. Phys.* 1983; 9: 813-818.
28. Clarke D, Martinez A, Cox RS: Analysis of cosmetic results and complications in patients with stage I and II breast cancer treated by biopsy and irradiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1983; 9: 1807-1813.
29. Haagensen CC, Miller E, Handley RS, et al: Treatment of early breast cancer: A cooperative international study. *Ann surg* 1969; 170: 875-899.
30. Nobler MP, Vinet L: Prognostic factors in patients undergoing curative irradiation for breast cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1985; 11: 1323-1331.
31. Recht A, Silver S, Schnitt S, et al: Breast relapse following primary radiation therapy for early breast cancer. I. Classification, frequency and salvage. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1985; 11: 1271-1276.
32. Arriagada R, Mouriesse H, Sarrazin D, et al: Radiotherapy alone in breast cancer. I Analysis of tumor parameters, tumor dose and local control: The experience of the Gustave-Roussy Institute and the Princess Margaret Hospital. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1985; 11: 1751-1757.
33. Fisher B, Wolmark N, Redmond C, et al: Findings from NSABP Protocol n° B-04: comparison of radical mastectomy with alternative treatments. II. The clinical and biologic significance of medial-central breast cancers. *Cancer* 1981; 48: 1863-1872.
34. Fisher ER, Gregorio R, Redmond C, et al: Pathologic findings from the NSABP (Protocol n° 4). I: Observations concerning the multicentricity of mammary cancer. *Cancer* 1975; 35: 247-254.
35. Gallagher HS: Multicentricity in breast cancer. In *Conservative Management of Breast Cancer*. Harris JR, Hellman S, Silen W, Editors. Philadelphia, J.B., Lippincott 1983; pp 117-122.
36. Rosen PP, Fracchia AA, Urban JA, et al: "Residual" mammary carcinoma following simulated partial mastectomy. *Cancer* 1975; 35: 739-747.
37. Urban JA: Surgical management of palpable breast cancer. *Cancer* 1980; 46: 983-987.
38. Fletcher GH: Clinical dose-response curves of human malignant epithelial tumors. *Br. J. Radiol.* 1973; 46: 1-12.