

Diagnóstico e Tratamento do Câncer de Mama

Sociedade Brasileira de Mastologia

Sociedade Brasileira de Cancerologia

Sociedade Brasileira de Patologia

Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia

Elaboração Final: 15 de Agosto de 2001

Autores: Barros ACSD, Barbosa EM, Gebrim LH,

Co-Autores: Anelli A, Figueira Filho A, Del Giglio A, Gusmão CB, Pelizon C, Martella E, Motta E, Fernandes JL, Pinotti JA, Ribeiro LCB, Santos MO, Araújo MB, Abreu e Lima MC, Mourão Neto M, Yamaguchi NH, Carmo PAO, Marques R

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

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIAS:

Revisão bibliográfica de artigos científicos, recomendações e consensos de especialistas.

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:

A: Grandes ensaios clínicos aleatorizados e meta-análises.

B: Estudos clínicos e observacionais bem desenhados.

C: Relatos e séries de casos clínicos.

D: Publicações baseadas em consensos e opiniões de especialistas.

OBJETIVOS:

1. Apresentar os fatores de risco para o câncer de mama.
2. Sistematizar sob o ponto de vista de aplicação prática o diagnóstico histopatológico e o estadiamento.
3. Definir a conduta terapêutica no carcinoma de mama não-metastático.

PROCEDIMENTOS:

1. Identificação de mulheres de alto risco.
2. Emissão e interpretação de laudo histopatológico e exame imuno-histoquímico.
3. Tratamento integral.

EVOLUÇÃO - DESFECHO:

1. Seguimento pós-tratamento primário.
2. Recorrência.
3. Óbito.

INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas têm ocorrido em todo o mundo, significativo aumento da incidência do câncer de mama e conseqüentemente da mortalidade associada à neoplasia. Ao que tudo indica, o câncer de mama é o resultado da interação de fatores genéticos com estilo de vida, hábitos reprodutivos e meio ambiente¹(D).

Todos os cânceres de mama têm origem genética. Acredita-se que 90%-95% deles sejam esporádicos (não-familiares) e decorram de mutações somáticas que se verificam durante a vida, e que 5%-10% sejam hereditários (familiares) devido à herança de uma mutação germinativa ao nascimento, que confere a estas mulheres suscetibilidade ao câncer de mama²(C).

Quadro 1

Fatores de risco para o câncer de mama³(D)

Risco muito elevado ($RR \geq 3.0$)

Mãe ou irmã com câncer de mama na pré-menopausa
Antecedente de hiperplasia epitelial atípica ou neoplasia lobular in situ
Susceptibilidade genética comprovada (mutação de BRCA1-2)

Risco medianamente elevado ($1.5 \leq RR < 3.0$)

Mãe ou irmã com câncer de mama na pós-menopausa
Nuliparidade
Antecedente de hiperplasia epitelial sem atipia ou macrocistos apócrinos

Risco pouco elevado ($1.0 \leq RR < 1.5$)

Menarca precoce (≤ 12 anos)
Menopausa tardia (≥ 55 anos)
Primeira gestação de termo depois de 34 anos
Obesidade
Dieta gordurosa
Sedentarismo
Terapia de reposição hormonal por mais de 5 anos
Ingestão alcoólica excessiva

FATORES DE RISCO

As situações que aumentam a chance de uma mulher vir a apresentar câncer de mama são denominadas fatores de risco. São conhecidos inúmeros fatores de risco e o quadro 1 apresenta um sumário destes fatores³(D).

DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO

O relatório anatomopatológico deve conter todos os elementos necessários para o adequado manuseio clínico da paciente sob o ponto de vista prognóstico e terapêutico.

CARACTERÍSTICAS DA NEOPLASIA

Tamanho do Tumor:

Para fins de TNM, a medida da neoplasia deve ser dada pelo maior diâmetro do componente invasivo. A medida macroscópica deve ser confirmada pela medida microscópica. No caso de discrepância, predomina a medida avaliada na microscopia. No caso de tumores multifocais ou multicêntricos, a medida é dada pelo maior tumor. Deve-se relatar presença e porcentagem do componente *in situ*, porém para fins de estadiamento levar em conta somente o componente invasivo⁴ (D).

Tipo Histológico:

A identificação do tipo histológico segue a padronização do “Armed Forces Institute of Pathology” (AFIP) e da Organização Mundial de Saúde (OMS). Dentro do grupo dos carcinomas invasivos é importante a identificação dos subtipos especiais puros (mais de 90% do componente especial), pois tais neoplasias apresentam melhor prognóstico⁴(D).

Grau Histológico:

Recomenda-se a utilização do grau histológico combinado de Nottingham (Scarff, Bloom, Richardson modificado por Elston-Ellis), que inclui⁴(D):

- Percentual de diferenciação tubular;
- Avaliação do pleomorfismo nuclear;
- Índice mitótico.

Invasão vascular peri-tumoral nos vasos sanguíneos ou linfáticos⁴(D)⁵(B).

STATUS LINFONODAL:

O relatório deve conter: número de linfonodos dissecados (mínimo de 10 recomendado); número de linfonodos comprometidos; tamanho do maior foco metastático; invasão capsular e extensão a tecidos extranodais, coalescência⁴ (D)⁵(B).

AVALIAÇÃO DAS MARGENS CIRÚRGICAS DE RESSECÇÃO:

Deve-se considerar “margem comprometida” a presença de neoplasia na área pintada com tinta nanquim. No caso de margens livres, recomenda-se designar em milímetros a distância da neoplasia a menor margem⁴(D)⁶(B).

MARCADORES PROGNÓSTICOS E PREDITIVOS AVALIADOS POR IMUNOHISTOQUÍMICA:

Recomenda-se a realização da pesquisa dos receptores de estrógeno e progesterona em todos os casos^{4,7}(D).

Em pacientes com metástases axilares ou a distância, recomenda-se realizar também a pesquisa do produto de oncogene c-erbB-2⁸(D).

ESTADIAMENTO

O estadiamento do câncer de mama é baseado na classificação TNM (T: tumor, N: linfonodo, M: metástase)⁹(D).

Quadro 2

Classificação clínica do câncer de mama pelo sistema TNM

T - Tumor

TX	O tumor primário não pode ser avaliado
T0	Sem evidência de tumor primário
Tis	Carcinoma in situ: carcinoma intraductal ou carcinoma lobular in situ ou doença de Paget da papila sem tumor
T1	Tumor com 2 cm ou menos em sua maior dimensão
	T1a - tumor com 0,5 cm ou menos em sua maior dimensão
	T1b - tumor com mais de 0,5 cm e até 1 cm em sua maior dimensão
	T1c - tumor com mais de 1 cm e até 2 cm em sua maior dimensão
T2	Tumor com mais de 2 cm e até 5 cm em sua maior dimensão
T3	Tumor com mais de 5 cm em sua maior dimensão
T4	Tumor de qualquer tamanho, com extensão direta à parede torácica ou à pele
	T4a - extensão para parede torácica
	T4b - edema (incluindo peau d'orange) ou ulceração da pele da mama ou nódulos cutâneos satélites, confinados à mesma mama
	T4c - T4a e T4b associados
	T4d - carcinoma inflamatório

N - Linfonodais regionais

NX	Os linfonodos regionais não podem ser avaliados (por ex. foram removidos previamente)
N0	Ausência de metástases nos linfonodos regionais
N1	Metástase em linfonodo(s) auxiliar(es) homolateral (is) móvel (is)
N2	Metástase nos linfonodos axilares homolaterais fixos uns aos outros ou a outras estruturas
N3	Metástase nos linfonodos da cadeia mamária interna homolateral

M - Metástases a distância

MX	A presença de metástases a distância não pode ser avaliada
M0	Ausência de metástases a distância
M1	Metástases a distância (incluindo as metástases nos linfonodos supraclaviculares)

O quadro 2 apresenta a classificação TNM e o quadro 3 sintetiza o agrupamento por estádios nas diversas combinações possíveis.

Quadro 2: Classificação clínica do câncer de mama pelo sistema TNM.

Quadro 3: Estadiamento do câncer de

mama em função das diversas combinações possíveis pelo sistema TNM.

M O DALIDADES TERAPÊUTICAS

O tratamento para o câncer de mama deve ser ministrado por uma equipe multidisciplinar visando o tratamento integral da paciente. As mo-

Quadro 3

Estadiamento do câncer de mama em função das diversas combinações possíveis pelo sistema TNM

Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio I	T1	N0	M0
Estadio IIa	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Estadio IIb	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Estadio IIIa	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
Estadio IIIb	T4	qualquer N	M0
	qualquer T	N3	M0
Estadio IV	qualquer T	qualquer N	M1

dalidades terapêuticas são a cirurgia e a radioterapia para tratamento loco-regional e a quimioterapia e a hormonioterapia para tratamento sistêmico.

CIRURGIA

Tipos de Cirurgia

● Conservadoras:

> Tumorectomia (exérese do tumor sem margens);

> Ressecção segmentar ou setorectomia (exérese do tumor com margens).

● Não conservadoras:

> Adenomastectomia subcutânea ou mastectomia subcutânea (retirada da glândula mamária, preservando-se pele e complexo aréolo-papilar) ;

> Mastectomia simples ou total (retirada da mama com pele e complexo aréolo-papilar) ;

> Mastectomia com preservação de um ou dois músculos peitorais com linfadenectomia axilar (radical modificada);

> Mastectomia com retirada do(s) músculo(s) peitoral(is) com linfadenectomia axilar (radical).

Indicações Cirúrgicas

● Carcinoma *in situ*:

> Lobular: Indica-se apenas biópsia excisional, que é suficiente para diagnóstico e tratamento desta condição que é somente um fator de risco para o desenvolvimento de carcinoma, e exige vigilância clínica e mamográfica rigorosa¹⁰(B), podendo ser considerado o uso de tamoxifeno com finalidade profilática¹¹(A).

> Ductal: A mastectomia simples é um tratamento curativo para 98% dos casos¹²(D),

mas certamente representa procedimento excessivamente mutilante para considerável parcela de casos. Os tumores com diâmetro inferior a 2 cm e margens cirúrgicas livres de comprometimento podem ser tratados pela ressecção segmentar seguida da radioterapia complementar. Foi descrito por Solin e col.¹³(B) a taxa de sobrevivência em 15 anos de 96% com a rotina de ressecção segmentar e radioterapia. No entanto, para casos menores do que 4 cm e margens de ressecção livres, a conduta conservadora com radioterapia leva em torno de 10% de recidiva local¹⁴(B). Em casos selecionados de bom prognóstico, e margens superiores a 1 cm, pode-se omitir a radioterapia¹⁵(B). Indicam-se cirurgias não conservadoras da mama, seguida ou não de reconstrução mamária, para tumores maiores do que 2 cm, ou com impossibilidade de se assegurar a obtenção de margens livres em função da extensão ou multicentricidade tumoral¹⁵(B).

A linfadenectomia de nível I (base da axila) ou a dissecação do linfonodo sentinela deve ser realizada em casos de comedonecrose ou alto grau nuclear (GIII), devido a possibilidades de microinvasão e envolvimento axilar¹⁴(B).

Recomenda-se a seguir hormonioterapia adjuvante com tamoxifeno 20 mg/dia por 5 anos. Estudo clínico aleatorizado, com 5 anos de seguimento, mostrou redução da média anual de recorrências invasoras pós-cirurgia conservadora e radioterapia de 1,6% para 0,9% (risco relativo: 0,56 e redução de risco absoluto: 0,7%)¹⁶(A).

➤ **Carcinomas invasores com diâmetro tumoral inferior a 3 cm:**

Pesquisas do Instituto de Tumores de Milão demonstraram que os tumores menores que 3 cm tratados pela ressecção segmentar, seguida de linfadenectomia axilar e radioterapia, têm os

mesmos resultados oncológicos do que aqueles tratados por mastectomia radical¹⁷(B). Assim, a cirurgia conservadora preenche os pré-requisitos que norteiam o tratamento cirúrgico do câncer de mama que são: máximo de controle loco-regional, estadiamento, prognóstico com menores morbidade e mutilação. São pré-requisitos para se indicar cirurgia conservadora: mamografia prévia, diâmetro inferior a 3 cm, ausência de comprometimento de pele, tumor único, avaliação das margens cirúrgicas¹⁸(A).

Ressalte-se que podem ocorrer recidivas locais após cirurgia conservadora em até 10% dos casos, com prejuízo emocional e repercussão negativa no prognóstico oncológico. A recidiva local depende do grau de agressividade do tumor, do diâmetro tumoral e do comprometimento microscópico das margens cirúrgicas. A avaliação das margens pode ser feita no intra-operatório, pois modifica a extensão da cirurgia e contribui para reduzir a incidência de recidiva local após as cirurgias conservadoras¹⁹(C)²⁰(B). Quando for feita posteriormente a cirurgia e for identificado comprometimento das mesmas, recomenda-se a re-intervenção cirúrgica.

Nas cirurgias conservadoras recomenda-se de rotina a radioterapia complementar na mama, sendo opcional o “boost” de reforço na área tumoral prévia¹⁷(B).

A linfadenectomia axilar seletiva é baseada na retirada do linfonodo sentinela (LS), que é o primeiro linfonodo a drenar as micrometástases do tumor primário. O LS pode ser identificado pelo cirurgião pela injeção de corantes vitais ou radiofármacos, seguido de linfocintilografia e uso de detector portátil de radiação (probe). O exame citohistológico feito por patologista pode indicar ou não a presença de micrometástases.

Trata-se de nova modalidade para selecionar as pacientes com tumores menores que 3 cm, sem adenomegalia axilar, para a linfadenectomia. Deve ser realizada por equipe multidisciplinar treinada (mastologista, patologista e médico nuclear). Não se deve indicar em pacientes submetidas previamente a biópsia com hematoma, cicatrizes extensas, plástica de mama ou quimioterapia neoadjuvante. Não havendo disponibilidade da técnica do linfonodo sentinela pelo cirurgião ou em caso de positividade histopatológica do mesmo, deve-se fazer a linfadenectomia axilar²¹(B)²²(D).

> Carcinomas invasores com diâmetro tumoral superior ou igual a 3 cm (com ou sem quimioterapia neoadjuvante):

A mastectomia com linfadenectomia deve ser indicada para tumores maiores que 3 cm. As técnicas modificadas, com preservação de um ou ambos músculos peitorais, são mais empregadas, pois asseguram resultados semelhantes à radical, facilitam a reconstrução plástica e reduzem a morbidade²³(D).

A opção pela técnica depende das condições locais intra-operatórias, clínicas e idade da paciente.

Sempre que se indica uma mastectomia em pacientes com bom prognóstico e boas condições clínicas, pode-se indicar a reconstrução mamária. A reconstrução plástica não interfere no prognóstico oncológico das pacientes e condiciona melhor equilíbrio emocional e qualidade de vida²⁴(B).

RADIOTERAPIA

Após cirurgia conservadora, deve-se irradiar toda a mama das pacientes submetidas a esse tipo de cirurgia, independente do tipo histológico, idade, uso de quimioterapia e/ou hormonioterapia e mesmo com margens cirúrgicas livres de comprometimento neoplásico²⁵(A).

O reforço da dose na área tumoral (“boost”) está indicado nas pacientes com menos de 50 anos, com mais de 25% de carcinoma ductal *in situ* na peça cirúrgica, na presença de margens exíguas (menor que 1 cm), comprometidas ou desconhecidas e em tumores com alta agressividade local²⁶(D).

Com relação aos carcinomas ductais *in situ*, se a opção for cirurgia conservadora, as pacientes devem ser submetidas à radioterapia pós-operatória em toda a mama. Na indicação do “boost”, levar em conta o tamanho do tumor, grau nuclear, presença de comedonecrose e margens (menores do que 1 cm)²⁷(A).

O papel da radioterapia pós-mastectomias tem sido controverso, mas algumas publicações randomizadas recomendam esta indicação^{28,29}(A). No encontro de St. Gallen, (Suíça), foram definidos fatores considerados consensuais, bastando somente a presença de um deles para a indicação de radioterapia pós-mastectomia³⁰(D). Foram eles:

- > Tumores maiores ou iguais a 5 cm (somar com biópsia prévia);
- > Pele comprometida;
- > Grau III;
- > Dissecção axilar inadequada (menos do que 10 linfonodos);
- > Invasão extra-capsular linfonodal (mesmo em um único linfonodo);
- > Margem comprometida (menor que 1 cm);
- > Quatro ou mais linfonodos comprometidos.

A utilização de quimioterapia com antracíclicos no período pós-operatório, tanto das cirurgias conservadoras quanto das mastectomias, protela o início da radioterapia para o término da terapêutica sistêmica, não devendo ultrapassar o período de 6 meses da cirurgia.

A indicação de se irradiar as drenagens linfáticas é a mesma tanto para as cirurgias conservadoras quanto para as mastectomias. A presença de um único linfonodo comprometido é suficiente para irradiar-se a fossa supra clavicular homolateral. Existindo acima de 4 linfonodos axilares comprometidos e em tumores centrais ou mediais, pode-se incluir os linfonodos da cadeia da mama interna, principalmente nos 3 primeiros espaços intercostais, uma vez que a probabilidade de comprometimento é de 30%.

As condições técnicas mínimas para a execução de radioterapia pós-operatória das pacientes com carcinoma de mama são:

- > Imobilização individualizada;
- > Simulação;
- > Homogeneidade da dose (variação de 8 a 12%);
- > “Portal” filmes semanais.

TERAPIA SISTÊMICA ADJUVANTE: QUIMIOTERAPIA E HORMONIOTERAPIA

Quimioterapia neoadjuvante

O objetivo da quimioterapia neoadjuvante é reduzir o volume tumoral tornando tumores irsecáveis em ressecáveis, e/ou possibilitando a cirurgia conservadora nos tumores inicialmente candidatos à mastectomia radical³¹(A).

O esquema quimioterápico utilizado deve ser baseado em regimes contendo antraciclina (Doxorrubicina ou Epirubicina) associadas a Taxanes (AT) ou ciclofosfamida e Fluorouracil (FAC, FEC, AC) administrando-se de 3 a 4 ciclos de acordo com a resposta.

A resposta à quimioterapia neoadjuvante é um fator preditivo de sobrevida livre de doença e sobrevida global³² (B).

Tratamento adjuvante sistêmico

● Hormonioterapia Adjuvante:

> Hormonioterapia adjuvante com Tamoxifeno 20 mg/dia por 5 anos deve ser empregada em todas as pacientes com receptor hormonal positivo, sendo o benefício observado nas pacientes na pré ou pós-menopausa, com ou sem utilização de quimioterapia.

● Quimioterapia Adjuvante:

> Poliquimioterapia adjuvante deve ser recomendada nas pacientes com tumores maiores que 1 cm, independente do status linfonodal, receptores hormonais, idade ou menopausa. Para pacientes com tumores menores que 1 cm a decisão deve ser individualizada³³(A).

● Linfonodos Axilares Negativos:

> Recomenda-se como esquemas de quimioterapia apropriados CMF (ciclofosfamida, metotrexate, fluorouracil) por 6 meses ou AC (adriplastina, ciclofosfamida) por 4 ciclos³⁴(A).

● Linfonodos Axilares Positivos:

> Regimes baseados em antraciclina apresentam resultados superiores ao esquema CMF, devendo ser preferencialmente empregados³⁵(A).

> Recomenda-se como regimes apropriados FAC (fluorouracil, adriplastina, ciclofosfamida), FEC (fluorouracil, epirubicina, ciclofosfamida), AC, CMF, A-CMF³⁶(A).

> A utilização de paclitaxel na adjuvância é ainda objetivo de estudo³⁷(A).

Observações:

> A dose das medicações empregadas nos regimes quimioterápicos administrados para

a adjuvância não deve ser diminuída arbitrariamente, devendo ser reajustadas somente em caso de toxicidade de acordo com os critérios estabelecidos sob pena de prejudicar o resultado terapêutico³⁸(A).

> O aumento da intensidade de dose além do que é convencionalmente empregado é contra-indicado no momento³⁹(A).

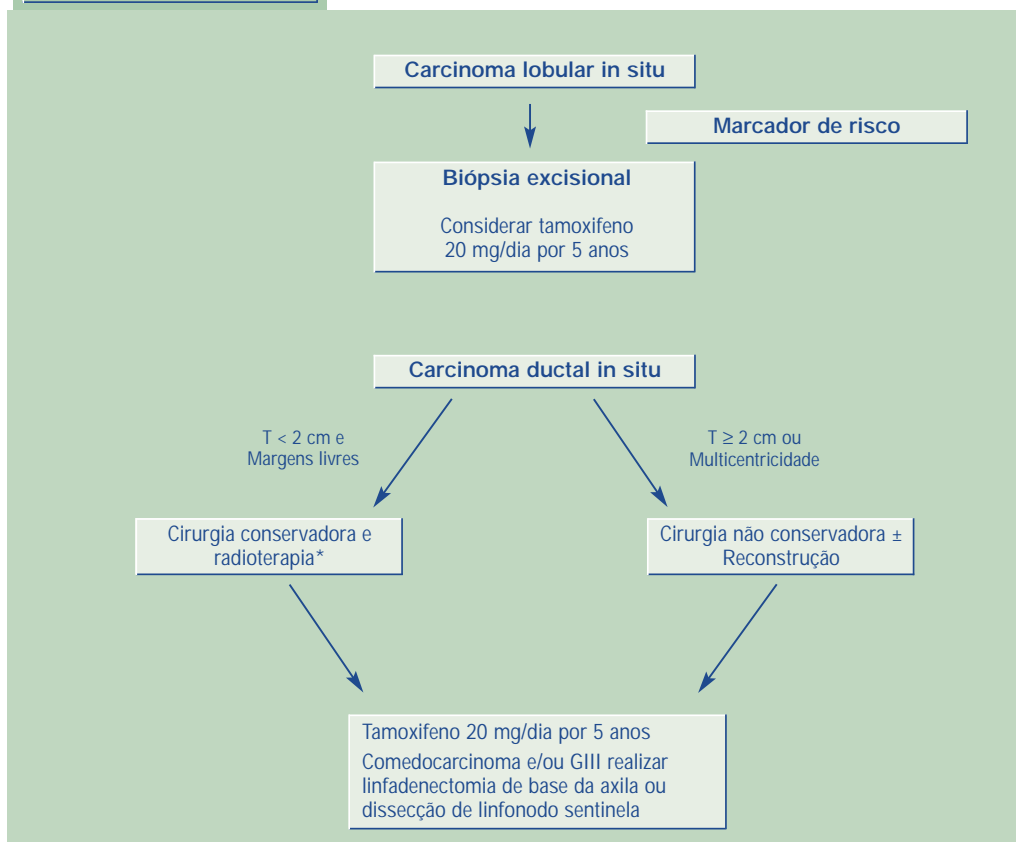
> Ablação ovariana (cirúrgica, radioterápica ou análogos de LHRH ou GnRH) nas

pacientes pré-menopausadas está associada à redução do risco de recidiva e morte na ausência de utilização da quimioterapia³³(A).

SEGUIMENTO

Está demonstrado que o prognóstico das pacientes tratadas de câncer de mama não muda se houver intensa propedêutica para

VII - Algoritmos de conduta



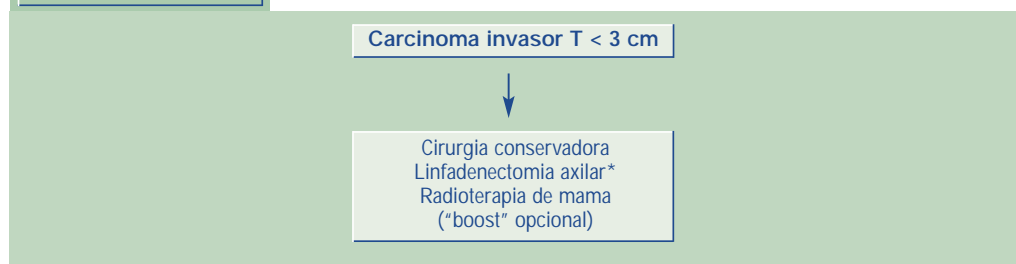
* Em casos selecionados pode-se omitir radioterapia

diagnosticar metástases a distância subclínicas ou se a propedêutica for mínima⁴⁰(A).

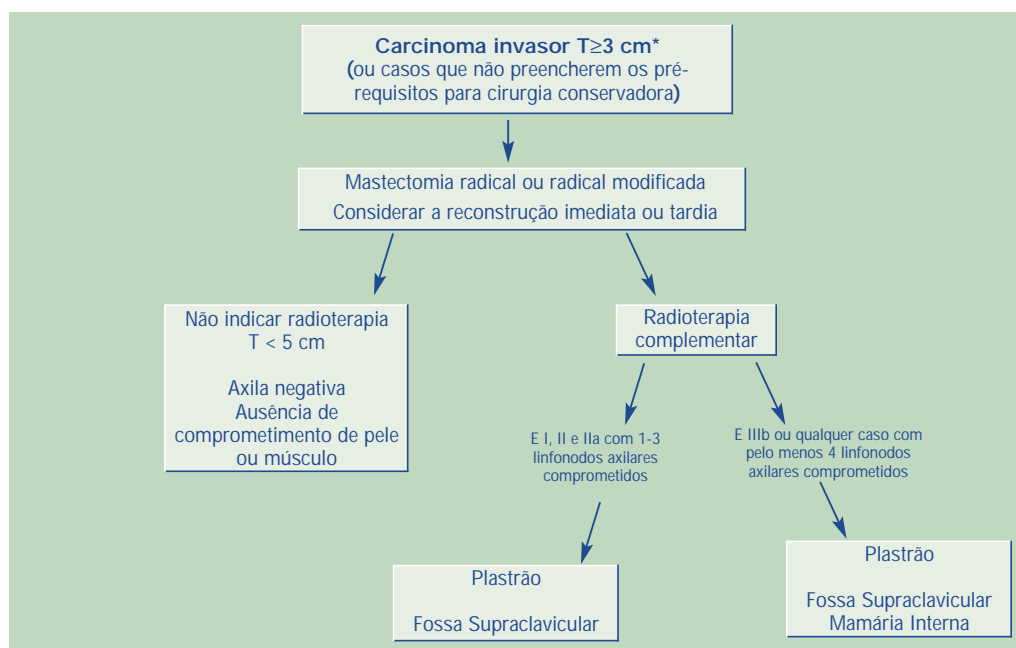
Por isso, a recomendação básica é a de exame clínico 3-6 meses nos primeiros 2 anos após o tratamento e depois anualmente.

É importante que a mamografia seja anual para acompanhamento das mamas tratadas conservadoramente e “screening” das mamas contra-laterais e que a primeira mamografia após cirurgia conservadora seja realizada em 6 meses⁴⁰(A).

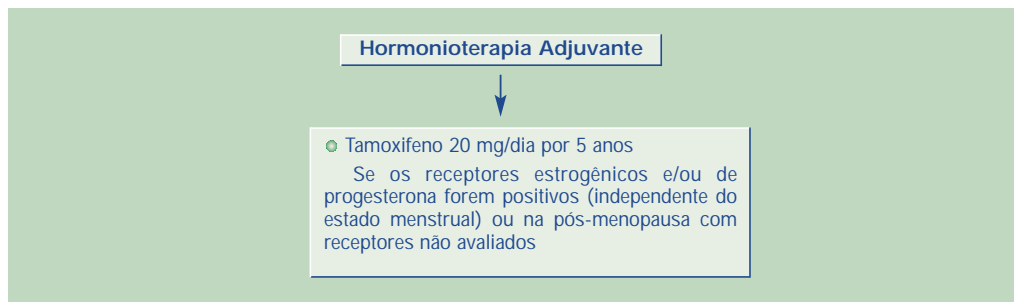
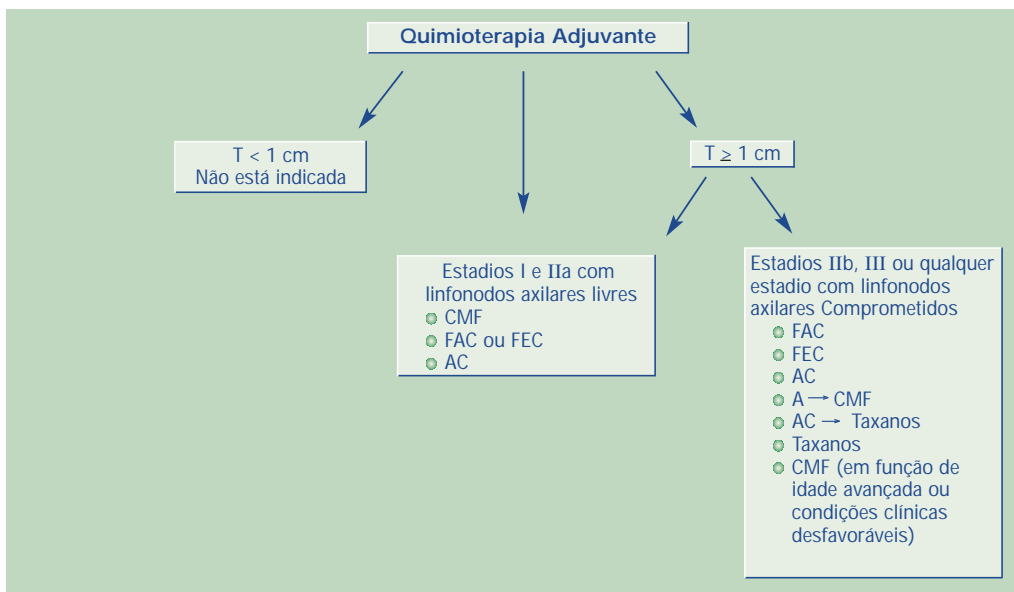
Algoritmos de conduta



* A linfadenectomia axilar pode ser orientada pela biópsia do linfonodo sentinela



*Tumores localmente avançados (T ≥ 5 cm) poderão receber quimioterapia neoadjuvante



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Johnson-Thompson MC, Guthrie J. Ongoing research to identify environmental risk factors in breast carcinoma. *Cancer* 2000; 88:1224-9.
2. Bilmoria MM. The woman at increased risk for breast cancer: evaluation and management strategies. *Cancer* 1995; 45:263-78.
3. Morgan JW, Gladson JE, Rau KS. Position paper of the American Council on Science and Health on risk factors for breast cancer: established, speculated and unsupported. *Breast J* 1998; 4:177-97.
4. Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D, et al. Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124:966-78.
5. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph-node status and survival in 24740 breast cancer cases. *Cancer* 1989; 63:181-7.
6. Schnitt SJ, Abner A, Gelman R, et al. The relationship between microscopic margins of resection and the risk of local recurrence in patients with breast cancer treated with breast conserving surgery and radiation therapy. *Cancer* 1994; 74:1746-51.
7. 8º Reunião Nacional de Consenso. Sociedade Brasileira de Mastologia. Gramado; 2001.
8. Allred DC, Jennet M, Harvey JN, et al. Prognostic and predictive factors in breast cancer by immunohistochemical analysis. *Mod Pathol* 1998; 11:155-68.
9. Fleming ID, Cooper IS, Henson DE, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*. Philadelphia: Lippincott; 1997.
10. Bodian CA, Perzin KH, Lattes R. Lobular neoplasia. Long-term risk of breast cancer and relation to other factors. *Cancer* 1996; 78:1024-34.
11. Fisher B, Constantino JP, Wickerhn DL, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90:1371-88.
12. Schwartz GF, Solin LJ, Olivotto IA, et al. The consensus conference on the treatment of in situ ductal carcinoma of the breast. *Breast J* 2000; 6:4-13.
13. Solin LJ, Kurtz J, Fourquet A, et al. Fifteen-year results of breast conserving surgery and definitive breast irradiation for the treatment of ductal carcinoma in situ of the breast. *J Clin Oncol* 1996; 14:754-63.
14. Silverstein MJ, Poller DN, Waisman JR, et al. Prognostic classification of breast ductal carcinoma in situ. *Lancet* 1995; 345:1154-7.
15. Silverstein MJ, Lagios MD, Groshen S, et al. The influence of margin width on local control of ductal carcinoma in situ of the breast. *N Engl J Med* 1999; 340:1455-61.
16. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, et al. Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B24 randomized controlled trial. *Lancet* 1999; 353:1993-2000.

17. Veronesi U, Salvadori B, Luini A, et al. Conservative treatment of early breast cancer. Long-term results of 1232 cases treated with quadrantectomy axillary dissection and radiotherapy. *Ann Surg* 1990; 211:250-9.
18. Veronesi U, Salvadori B, Luini A, et al. Breast conservation is a safe method in patients with small cancer of the breast. Long-term results three randomized trials on 1973 patients. *Eur J Cancer* 1995; 31A:1567-9.
19. Barros ACS, Carvalho FM, Souen JS, et al. Experiência com a avaliação intra-operatória das margens cirúrgicas no tratamento de carcinoma invasor inicial de mama: influência na conduta imediata. *Rev Ginecol Obstet* 2000; 11:231-6.
20. Pinotti JA, Barros ACS, Teixeira LC, et al. Carcinoma invasor inicial de mama: efeito do tratamento orientado pela avaliação intra-operatória das margens cirúrgicas sobre o prognóstico oncológico. *Rev Soc Bras Mastol* 2000; 10:169-76.
21. Hsueh E, Hansen N, Giuliano A. Intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymph node dissection in breast cancer. *CA Cancer J Clin* 2000; 50: 279-91.
22. Sociedade Brasileira de Mastologia 7ª Reunião Nacional de Consenso. Biópsia do linfonodo sentinela no câncer de mama. Salvador; 2000.
23. NCCN Practice Guidelines for breast cancer. National Comprehensive Cancer Network. Disponível em URL: <http://www.nccn.org>.
24. Brenelli HB. Influência da reconstrução imediata com retalho miocutâneo abdominal no prognóstico e na qualidade de vida da mulher com câncer de mama [tese]. Campinas: Universidade Estadual de Campinas; 1994.
25. Fisher B, Anderson S, Redmond CK, et al. Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1995; 333:1456-61.
26. Hammer J, Van Limbergen E. Consensus meeting on breast cancer: to boost or not to boost and how to do it. Stresa: European Society for Therapeutic Radiology and Oncology; 2001.
27. Fisher B, Costantino J, Redmond C, et al. Lumpectomy compared with lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer. *N Engl J Med* 1993; 328:1581-6.
28. Overgaard M, Hansen P, Overgaard J, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 1997; 337:949-54.
29. Ragaz J, Jackson SM, Le N, et al. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node-positive premenopausal women with breast cancer. *N Engl J Med* 1997; 337:956-62.
30. 7th International Conference – St. Gallen/Switzerland. Adjuvant therapy of primary breast cancer (abstract book); 2001.

31. Fisher B, Brown A, Mamounas E, et al. Effect of preoperative chemotherapy on locoregional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Clin Oncol* 1997; 15:2483-93.
32. Bonadonna G, Valagussa P, Brambilla C, et al. Primary chemotherapy in operable breast cancer: eight-year experience at the Milan Cancer Institute. *J Clin Oncol* 1998; 16:93-100.
33. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Ovarian ablation in early breast cancer: an overview of the randomized trials. *Lancet* 1996; 348:1189-96.
34. Mansour EG, Gray R, Shatila AH, et al. Survival advantage of adjuvant chemotherapy in high-risk node-negative breast cancer: ten-year analysis – an intergroup study. *J Clin Oncol* 1998; 16:3486-92.
35. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomized trials. *Lancet* 1998; 352:930-42.
36. Levine MN, Bramwell VH, Pritchard KI, et al. Randomized trial of intensive cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil chemotherapy compared with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in premenopausal women with node-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16:2651-8.
37. Henderson IC, Berry D, Demetri G, et al. Improved disease-free and overall survival from addition of sequential paclitaxel but not from escalation of doxorubicin dose level in the adjuvant chemotherapy of patients with node-positive primary breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; 17:101a.
38. Budman DR, Berry DA, Cirincione CT, et al. Dose and dose intensity as determinants of outcome in the adjuvant treatment of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90:1205-11.
39. Fisher B, Anderson S, Wickerham DL, et al. Increased intensification and total dose of cyclophosphamide in a doxorubicin-cyclophosphamide regimen for the treatment of primary breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-22. *J Clin Oncol* 1997; 15:1858-69.
40. Del Turco MR, Palli D, Cariddi A, et al. Intensive diagnostic follow-up after treatment of primary breast cancer. *JAMA* 1994; 271:1593-7.