

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE DIN CRAIOVA  
ȘCOALA DOCTORALĂ

TEZĂ DE DOCTORAT  
REZUMAT

**TRATAMENTUL CHIRURGICAL  
ÎN CANCERUL MAMAR**

CONDUCATOR DE DOCTORAT:

PROF. UNIV. DR. DAN GABRIEL MOGOȘ

STUDENT –DOCTORAND:  
VIDRIGHIN COSTIN-DANIEL

CRAIOVA

2016

## CUPRINS

INTRODUCERE.....	3
PARTEA GENERALĂ	
CAPITOLUL I	
Anatomia chirurgicală a sânului.....	3
CAPITOLUL II	
Metode de diagnostic în cancerul mamar.....	3
CAPITOLUL III	
Tratamentul chirurgical în cancerul mamar.....	4
CAPITOLUL IV	
Tratamentul oncologic în cancerul mamar.....	5
PARTEA SPECIALĂ	
CAPITOLUL V	
Tratamentul chirurgical în cancerul mamar- studiul clinic.....	5
CAPITOLUL VI	
Analiza histopatologică.....	6
CAPITOLUL VII	
Analiza imunohistochimică.....	6
CAPITOLUL VIII	
CONCLUZII.....	7
BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ.....	10

CUVINTE CHEIE: cancer mamar, mamectomie conservatoare, mamectomie radicală, recidivă loco-regională, determinări secundare la distanță

## **INTRODUCERE**

Cancerul mamar reprezintă una din cele mai des întâlnite forme de tumori maligne la femei, cu o incidență în creștere fiind a doua cauză de deces după cancerul pulmonar, la sexul feminin[1,2,3]. Prognosticul favorabil în cancerul mamar este reprezentat de stadiul în care boala este diagnosticată, evoluția pacienților depistați în stadii mai puțin avansate fiind mult mai bună[1].

În România, anual sunt înregistrate peste 4400 de noi cazuri ceea ce reprezintă 22,41% din totalul de noi cazuri de cancer diagnosticate și 17,5% din toate decesele înregistrate în rândul femeilor[4]. Intervenția chirurgicală reprezintă o opțiune importantă pentru bolnavii cu cancer mamar, tipul intervenției chirurgicale depinzând foarte mult de stadiul cancerului[5]. Pentru bolnavii cu cancer de sân în stadiu incipient există două opțiuni uzuale disponibile reprezentate de terapia chirurgicală conservatoare urmată de radioterapie sau de mastectomie radicală[6,7,8].

Prezenta lucrare este compusă din două părți și anume:

-partea generală structurată în patru capitole, prezintă elemente de anatomie chirurgicală a sânelui, diagnosticul și tratamentul în cancerul mamar;

-partea specială cuprinde studiul clinic, histopatologic și imunohistochimic al cazurilor cu cancer mamar operate atât conservator cât și cu mastectomie radicală din două clinici universitare craiovene, precum și analiza recidivelor locale, regionale și la distanță ale celor două tipuri de intervenții chirurgicale, elaborată în patru capitole.

## **PARTEA GENERALĂ**

### **CAPITOLUL I**

#### **ANATOMIA CHIRURGICALĂ A SÂNELUI**

Sunt prezentate elemente de anatomie a sânelui și axilei, fasciile sânelui și ale axilei, vascularizația sânelui, circulația limfatică a sânelui cu stațiile ganglionare axilare, precum și fiziologia glandei mamare, toate acestea având un rol important în tratamentul chirurgical al cancerului mamar.

### **CAPITOLUL II**

#### **METODE DE DIAGNOSTIC ÎN CANCERUL MAMAR**

Sunt redate procedee de diagnostic în cancerul mamar. Screening-ul mamar are drept scop descoperirea bolii înainte de apariția manifestărilor clinice sau în stadii incipiente, în care rata de

vindecare este ridicată.[9] Mamografia s-a dovedit a fi cea mai eficientă, simplă și cu o sensibilitate apropiată de 100% dintre toate metodele de screening propuse.[10]

Anamneza trebuie să culeagă informații cu privire la factorii de risc, data primului simptom și al primului examen medical efectuat, data precizării diagnosticului și luării în tratament[11]. Examenul clinic al sânelui, conform unor studii, dacă este realizat de specialiști poate avea valoarea mamografiei și poate fi încercat ca și metodă de screening [12,13,14].

Tehnica examinării sânelui include inspecția și palparea întregului sân cât și a stațiilor ganglionilor limfatici de drenaj .

Dintre explorările imagistice, mamografia și ecografia mamei sunt cele mai utilizate în diagnosticarea tumorilor mamare, fiind folosite în mod frecvent și în realizarea biopsiilor ghidate.

Puncția leziunilor mamare poate fi citologică ce a pierdut teren în ultimii ani[15], histologică cu fragment mic (microbiopsie) [16] sau fragment mare (macrobiopsie)[17], diagnosticul histologic fiind standardul actual. Sunt prezentate forme clinice particulare, diagnosticul diferentiat, factori prognostici și predictivi, precum și stadializarea cancerului mamar.

### **CAPITOLUL III**

#### **TRATAMENTUL CHIRURGICAL ÎN CANCERUL MAMAR**

Capitolul debutează cu prezentarea cronologică a evoluției tratamentului chirurgical în cancerul mamar, trecând de la mastectomia radicală Halsted la mastectomia radicală modificată Madden și de la chirurgia conservatoare introdusă către sfârșitul secolului XX de către Bernard Fischer și Umberto Veronesi la apariția și promovarea în prezent a conceptului chirurgiei oncoplastice cu țesut autolog sau implant, cu un important impact psiho-social și estetic asupra pacientelor diagnosticate cu cancer mamar. Chirurgia conservatoare a sânelui reprezintă tratamentul de elecție pentru cancerul de sân în stadiile I și II și include excizia chirurgicală a tumorii cu limfadenectomie axilară urmată de radioterapia sânelui [18,19] cu rezultate similare mastectomiei radicale în urma numeroaselor studii randomizate efectuate în ultimele decenii [20,21,22].

Sunt prezentate indicațiile tratamentului chirurgical conservator, problema tumorii primare precum și chirurgia ganglionilor axilari în cancerul mamar. În ultima parte a acestui capitol sunt prezentate tipurile de intervenții chirurgicale radicale, cel mai utilizat tip de intervenție este în prezent mastectomia radicală modificată Madden.

## **CAPITOLUL IV**

### **TRATAMENTUL ONCOLOGIC ÎN CANCERUL MAMAR**

Prin radioterapie se urmărește sterilizarea tumorilor folosind radiații ionizante. Radioterapia preoperatorie este indicată în cancerule avansate loco-regional, în care tratamentul chirurgical nu reprezintă prima opțiune terapeutică, iar chimioterapia neoadjuvantă este ineficientă. Radioterapia după chirurgia conservatoare reduce rata recidivelor la 20 de ani de la 40% la pacientele fără iradiere, la 14% la pacientele iradiate. Indicațiile radioterapiei post-mastectomie sunt reprezentate de tumora peste 5 cm sau cu margini de rezecție pozitive și ganglioni axilari neinvadați, tumori sub 5 cm, cu margini de rezecție sub 1 mm, tumori sub 5 cm, cu margini de rezecție peste 1 mm, 1-3 ganglioni axilari invadați, 4 ganglioni axilari invadați: radioterapia peretelui toracic (44Gy) și aria ganglionară supraclaviculară (50Gy).

Tratamentul chimioterapeutic neoadjuvant are indicații în stadiile incipiente dar și în unele stadii de boală local avansate (stadiile IIB sau IIIA), stadii în care intervenția chirurgicală este cu intenție de curativitate. Tratamentul adjuvant al cancerului glandei mamare este reprezentat de chimioterapie sistemică administrată postoperator la pacienții fără semne de boală, dar cu risc de recidivă locală sau la distantă. Chimioterapia adjuvantă este indicată în stadiile incipiente de boală, precum și în stadii local-avansate care au beneficiat într-un anumit moment al evoluției de tratament chirurgical cu intenție de curativitate. Chimioterapia paleativă este indicată în stadiile local avansate (stadiile III B sau III C), metastaze sau recidive loco-regionale după tratament adjuvant, obiectivele tratamentului chimioterapeutic paleativ fiind prelungirea supraviețuirii și ameliorarea calității vieții pacientului. Ultima parte a capitolului se referă la hormonosensibilitatea cancerului mamar și hormonoterapia în cancerul mamar.

## **PARTEA SPECIALĂ**

### **CAPITOLUL V**

#### **TRATAMENTUL CHIRURGICAL ÎN CANCERUL MAMAR- STUDIUL CLINIC**

Debutează cu analiza clinică a cazurilor cu cancer mamar operate atât conservator cât și radical din două clinici universitare craiovene: Clinica IV Chirurgie din cadrul Spitalului Clinic CF Craiova și Clinica I Chirurgie a Spitalului Clinic Județean de Urgență Craiova după un studiu retrospectiv pe o perioadă de 18 ani între 1995-2012 .

În acest studiu au fost incluși pacienții aflați în stadiile 0, I, II și III la care intervenția chirurgicală a fost efectuată în scop curativ, respectiv un număr de 1358 de cazuri operate atât conservator cât și radical și s-au analizat următorii parametri clinici privind ponderea celor două tipuri de intervenții chirurgicale (operația conservatoare versus mastectomia radicală): stadializarea clinică TNM, vârsta pacienților, mediul de proveniență, topografia tumorilor, intervalul de timp de la intervenția chirurgicală la apariția complicațiilor, precum și asocierile dintre acești parametri clinici cu recidivele locale, regionale și sistemice.

Cazurile supuse studiului au fost repartizate în două loturi: lotul A cuprinde 502 cazuri (36,97%) cu mamectomii conservatoare și lotul B care cuprinde 856 cazuri (63,03%) cu mamectomii totale cu intenție de radicalitate. În studiul realizat am întâlnit 45 cazuri (3,31%) cu recidivă locală : 26 cazuri (5,18%) după chirurgia conservatoare ( lotul A) și 19 cazuri (2,22%) după mamectomia totală (lotul B). Recidiva regională a fost înregistrată în 11 cazuri: 5 cazuri după operațiile conservatoare și 6 cazuri după mamectomiile radicale.

Determinările secundare la distanță au fost întâlnite la un număr de 87 cazuri (6,40%), 28 cazuri (5,57%) fiind înregistrate după chirurgia conservatoare și 59 cazuri (6,89%) după chirurgia radicală.

## **CAPITOLUL VI**

### **ANALIZA HISTOPATOLOGICĂ**

Analiza histopatologica a inclus cele 1358 cazuri operate atât conservator cât și radical și au fost analizate din punct de vedere al tipului histologic, gradului de diferențiere, dimensiunilor tumorilor(pT), statusului ganglionilor limfatici(pN), asocierii tumorilor invazive cu o componentă de carcinom in situ (în special cazurile cu o componentă in situ de tip extensiv), pTNM, statusului marginilor chirurgicale, vârstei pacienților și de asemenea, s-au urmărit asocierile existente între acești parametrii morfo-clinici cu recidivele locale, regionale și la distanță.

## **CAPITOLUL VII**

### **ANALIZA IMUNOHISTOCHIMICĂ**

În cadrul analizei imunohistochimice au fost selectate 112 cazuri cu carcinom mamar infiltrativ operate conservator din totalul de 502 cazuri, iar din lotul pacienților operați radical, am selectat pentru studiul imunohistochimic 188 de cazuri cu carcinom mamar infiltrativ din totalul celor 856 cazuri cu mastectomie totală. În total au fost prelucrate imunohistochimic în vederea determinării expresiei receptorilor hormonal și a Her2, un număr de 300 de cazuri. Precizăm că în acest lot analizat

imunohistochimic au fost incluse și cele 25 cazuri de carcinom mamar de tip invaziv care au recidivat ipsilateral după intervenția conservatoare, precum și cele 19 cazuri care au fost operate radical și au prezentat recurențe locale. Trebuie menționat că nu au fost incluse în studiul imunohistochimic tumorile in situ.

## CAPITOLUL VIII

### CONCLUZII

Pentru stadiile incipiente (I și IIA) predomină ca tip de intervenție chirurgicală tipul conservator, iar pentru stadiile local-avansate predomină mastectomia radicală, diferența dintre cele două tipuri de intervenții chirurgicale fiind înalt semnificativă statistic ( $p < 0,001$ ).

Pacientele operate conservator sunt mai tinere comparativ cu pacientele cu mastectomie radicală (sub 40 de ani am întâlnit 8,57% paciente operate conservator față de 4,67% operate radical,  $p=0,003$ ).

Repartiția pe medii de proveniență arată valori procentuale sensibil egale în cele două loturi ( $p$  Chi pătrat=0,773  $>0,05$ ) atât pentru mediul urban (62,35% -lotul A și 61,57%-lotul B) cât și pentru mediul rural (37,65%-lotul A și 38,43%-lotul B), cu o incidență crescută a cazurilor din mediul urban pentru ambele loturi.

În raport cu topografia tumorii primare predomină localizarea la nivelul cadranelor supero-extern în ambele loturi (43,82% în lotul operat conservator și 43,22% în lotul operat radical. Topografia tumorii primare la nivelul cadranelor centrale reprezintă 4,98% dintre cazurile operate conservator și 7,82% dintre cele operate radical, diferența de repartitie în funcție de localizarea tumorii este semnificativă statistic, rezultatul testului Chi pătrat fiind  $p=0,031$ .

Brațul gros, o complicație specifică chirurgiei cancerului mamar, a fost întâlnit în 3,59% din cazurile aparținând lotului conservator și în 4,32% din cazurile lotului radical, diferența dintre cele două loturi fiind ne semnificativă din punct de vedere statistic, testul Chi pătrat returnând valoarea  $p=0,506 >0,05$ .

Rata recidivei locale este mai mare în rândul pacientelor cu intervenție conservatoare (5,18%) comparativ cu cazurile după mastectomie radicală (2,22%), diferența observată fiind semnificativă din punct de vedere statistic ( $p$  Chi pătrat=0,003  $< 0,05$ ).

Recidiva locală a fost mai frecvent întâlnită în primii 5 ani de la intervenția chirurgicală, respectiv 4,78% după chirurgia conservatoare și 1,87% după mastectomia radicală, procentajul pentru lotul conservator fiind semnificativ mai mare decât pentru lotul radical,  $p$  Chi pătrat=0,002  $< 0,05$ .

Absența radioterapiei crește semnificativ riscul de recidivă locală după chirurgia conservatoare.

Complicațiile nespecifice chirurgiei cancerului mamar sunt mai frecvent întâlnite în lotul destinat cazurilor cu mastectomii radicale (14,36% lot B versus 5,57% lot A).

Rata metastazelor la distanță este de 5,57% după chirurgia conservatoare și 6,89% după chirurgia radicală ( $p$  Chi pătrat=0,339>0,05 - diferență ne semnificativă statistic).

Atât pentru lotul A, cât și pentru lotul B, analizând legătura dintre stadiul TNM și probabilitatea recidivei am obiectivat că, dacă stadiul este mai avansat, posibilitatea de recidivă este mai mare, relația fiind mai puternică pentru lotul A ( $p$  Chi pătrat=0,002 < 0,001) decât pentru lotul B ( $p$ =0,023 <0,05).

O serie de parametri morfo-clinici printre care: vârsta pacienților la momentul diagnosticării tumorii mamare primare, dimensiunile tumorilor primare, statusul ganglionilor limfatici, tipul și gradul histologic al tumorilor primare, statusul marginilor de rezecție chirurgicală și existența unei componente extensive de tip carcinom “in situ”, reprezintă, cu o valoare statistică variabilă, factori de risc asociați cu apariția recurențelor loco-regionale și la distanță după intervenția chirurgicală conservatoare și cea radicală în cancerul mamar.

Recurențele locale se asociază înalt semnificativ statistic ( $p$ =0,0047) cu vârsta pacienților la momentul diagnosticării cancerului mamar, aceste recurențe fiind mult mai frecvente la pacienții cu vârsta  $\leq 40$  de ani, operați conservator. Acest parametru se asociază semnificativ statistic și cu recidivele regionale ( $p$ =0,023) și metastazele la distanță ( $p$ =0,0045) la pacienții operați conservator din aceeași grupă tânără de vârstă. La cazurile operate radical acest parametru este asociat doar cu apariția recurențelor regionale ( $p$ =0,039).

Dimensiunile tumorilor peste 2 cm reprezintă un factor asociat înalt și foarte înalt semnificativ statistic cu orice tip de recurență după chirurgia conservatoare și nu pare a se corela cu apariția recurențelor sau a metastazelor după chirurgia radicală.

Prezența de ganglioni limfatici pozitivi la pacienții operați pentru cancer mamar se asociază cu riscul apariției metastazelor la distanță indiferent de tipul intervenției chirurgicale (conservatoare  $p$ =0,019 sau mastectomie  $p$ =0,0019),

Statusul marginilor de rezecție chirurgicală reprezintă parametrul cu cea mai mare semnificație statistică în apariția recurențelor locale indiferent de tipul intervenției chirurgicale (conservator  $p$ =0,00033 sau radical  $p$ =0,000053).

Dintre caracteristicile microscopice ale tumorilor mamare primare, tipurile histologice ductal și lobular sunt implicate în dezvoltarea metastazelor la distanță, atât la pacienții operați conservator cât și la cei operați radical ( $p$ =0,0065 și  $p$ =0,0003) comparativ cu celelalte tipuri histologice de carcinom mamar dar nu se corelează cu recurențele loco-regionale.

Tumorile mamare slab diferențiate (G3) se corelează semnificativ statistic cu apariția recidivelor locale și a metastazelor la distanță la ambele loturi studiate, în timp ce gradul histologic nu pare să influențeze apariția recurențelor regionale.

Carcinoamele mamare infiltrative care prezintă asociat o componentă “in situ” de tip extensiv (peste 25% din tumoră) prezintă risc ridicat de dezvoltare a recidivelor locale, atât la pacienții operați conservator ( $p=0,026$ ), cât și la pacienții la care s-a practicat mastectomia radicală ( $p=0,00068$ ).

În lotul pacienților operați conservator parametrii cu cea mai mare valoare statistică sunt reprezentați de statusul marginilor de rezecție și dimensiunile tumorilor, ei fiind asociați cu apariția recurențelor locale și respectiv a metastazelor la distanță ( $p=0,000333$  și respectiv,  $p=0,00003$ ), iar în lotul pacienților operați radical tot statusul marginilor de rezecție este cel mai important parametru asociat cu recurențele locale ( $p=0,000053$ ) și respectiv statusul ganglionilor limfatici care se asociază cu metastazele la distanță ( $p=0,0019$ ).

Alegerea tipului de intervenție chirurgicală la bolnavii cu cancer de sân trebuie să se facă după o analiză atentă a caracteristicilor morfo-clinice ale tumorilor care să favorizeze personalizarea optimă a metodei chirurgicale și a terapiei ulterioare.

Carcinoamele mamare exprimă receptori ER și PR în majoritatea cazurilor (aproape două treimi din cazuri), fără diferențe semnificative privind rata de pozitivitate a ER și a PR la pacienții operați conservator comparativ cu cei operați radical ( $p=0,864$  și  $p=0,890$ ).

Pozitivitatea la Her2 se asociază mai frecvent cu absența receptorilor progesteronici (fenotipul ER+PR-) această asociere fiind semnificativă statistic atât pentru cazurile operate conservator ( $p=0,0085$ ) și cât și pentru cazurile operate radical ( $p=0,00028$ ).

Absența Her2 se asociază mai frecvent cu prezența ambilor receptori hormonalți (fenotipul ER+PR+), această asociere fiind fără semnificație statistică ( $p=0,758$  pentru cazurile operate conservator și  $p=0,552$  pentru cele operate radical).

Recidivele locale sunt semnificativ statistic mai frecvente la pacientele cu receptori estrogenici absenți comparativ cu pacientele cu receptori estrogenici prezenți în tumora primară, indiferent de tipul intervenției chirurgicale ( $p=0,0078$  pentru lotul conservator și  $p=0,0014$  pentru cel operat radical).

În mod similar, tumorile mamare cu receptori progesteronici absenți recidivează semnificativ statistic mai frecvent comparativ cu cele cu receptori progesteronici prezenți indiferent de tipul intervenției chirurgicale ( $p=0,039$  pentru lotul operat conservator și  $p=0,0054$  pentru cel operat radical).

Fenotipurile cu ambii receptori hormonalți absenți (ER-/PR-) și cele cu ambii receptori prezenți (ER+/PR+) au fost singurele care au recidivat, indiferent de tipul intervenției chirurgicale, recidivele

corelându-se semnificativ cu fenotipul cu ambii receptori negativi indiferent de tipul intervenției chirurgicale ( $p=0,00041$  pentru lotul conservator și  $p=0,0096$  pentru cel operat radical).

Pacientele Her2 pozitive prezintă mult mai frecvent recidive locale comparativ cu pacientele Her 2 negativ, indiferent de tipul intervenției chirurgicale, corelația statusului Her 2 cu recidivele fiind semnificativă statistic ( $p=0,024$  pentru lotul pacienților operați conservator și  $p=0,026$  pentru cel al pacienților operați radical).

Un număr mic de markeri imunohistochimici, reprezentat de receptorii hormonali pentru estrogen și progesteron și de oncoproteina Her2, poate fi foarte util pentru identificarea pacienților ce prezintă un risc crescut al recurențelor locale după chirurgia conservatoare și cea radicală a cancerului mamar.

## **BIBLIOGRAFIE SELECTIVA**

1. Bordea C, Plesca M, Condrea M, Gherghel M, Gociman A, Blidaru A. Occult breast lesion localization and concomitant sentinel lymph node biopsy in early breast cancer (SNOLL). *Chirurgia (Buc)* 2012;107(6):722-729;
2. Baltatescu G.I, Aschie M, Sarbu V. Synchronous ovarian dysgerminoma and breast carcinoma in a patient with positive immunostain of BRCA1. *Chirurgia (Buc)* 2013;108(2):259-263;
3. Fodor L, Bota I.O, Filip C.I, et al. New trends in breast reconstruction. *Chirurgia (Buc)* 2011;106(4):485-489;
4. Suteu O, Ghilezan N, Todor N, et al. Epidemiologia cancerului de san in Romania. Bucuresti 1999;27-32;
5. Ruiterkamp J and Ernst M.F. The role of surgery in metastatic breast cancer, in *European Journal of Cancer*, 2011; vol. 47, supplement 3, pp. S6–S22;
6. Fisher B. 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. *NEJM*, 1995;333(22):1456-1461;
7. Gieni M, Avram R, Dickson L et al. Local breast cancer recurrence after mastectomy and immediate breast reconstruction for invasive cancer: a meta-analysis. *Breast*, 2012;vol. 21, pp. 230–236;
8. Jacobson J.A, Danforth D.N, Cowan K.H et al. Ten-year results of a comparison of conservation with mastectomy in the treatment of stage I and II breast cancer. *The New England Journal of Medicine*, 1995; vol. 332(14): 907–911;
9. Nationwide Breast Cancer Screening in Netherlands-Results of Initial and Subsequent Screening 1990-1995, *International Journal of Cancer*, 75, 2 mart. 1998;694-698;

10. Tabar L., Fagerberg C., Duffy's- Update of the Swedish two century of mammographic screening for breast cancer- *Radiol. Clin. North. Am.* 1992; 30:187;
11. Balanescu I., Blidaru Al. Cancerul sanului. In Angelescu N (sub red): *Tratat de patologie chirurgicala*, Ed Medicala, Bucuresti, 2003;1187-1206;
12. Bains C.J.-Physical examination of the breast in screening for breast cancer-*J.Gerontol*,47, 63-67, 1992;
13. Farwell M.F., Foster R.S., Constanza M.C.-Breast cancer and Earlier Detection Efforts, *Arch. Chir.* 1993;,128: 510-514;
14. Frankl G.-Screening and Detection of Breast Cancer , in Lippman M.F., Lichter A.S., Danforth D.N., *Diagnosis and Management of Breast Cancer* , W.B. Sanders Company,1988;
15. Plantade R, Hammou JC, Gerard F, Chanalet I, Aubanel D, David-Bureau M, Scotto A, Fighiera M, Gueret S, Lo Monaco L. Ultrasoundguided vacuum-assisted biopsy: review of 382 cases. *J Radiol.* 2005; 86(9 Pt 1):1003–1015;
16. Hung WK, Lam HS, Lau Y, Chan CM, Yip AW. Diagnostic accuracy of vacuum-assisted biopsy device for image-detected breast lesions. *ANZ J Surg* 2001; 71(8):457–460;
17. Diebold T, Hahn T, Solbach C, Rody A, Balzer JO, Hansmann ML, Marx A, Viana F, Peters J, Jacobi V, Kaufmann M, Vogl TJ .Evaluation of the stereotactic 8G vacuum-assisted breast biopsy in the histologic evaluation of suspicious mammography findings (BI-RADS IV). *Invest Radiol* 2005 ; 40(7):465–471;
18. Peters MV. Wedge resection with or without radiation in early breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1977; 2(11-12):1151-6;
19. Veronesi U, Banfi A, Del Vecchio M, Saccozzi R, Clemente C, Greco M, et al. Comparison of Halsted mastectomy with quadranectomy, axillary dissection and radiotherapy in early breast cancer: long-term results. *Eur J Cancer Clin Oncol.*1986;22(9):1085-9;
20. Mogos D, Vilcea D, Vasile I, Ionescu M, Paun I, Teodorescu M, Tenovici Mihaela, Florescu M. *Chirurgia conservatoare a sanului -7 ani de experienta.* *Chirurgia (Buc)* 2003;98(3):225-235;
21. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, et al. Twenty-year follow up of a randomized study comparing breast conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med.* 2002; 347(16):1227-32;
22. Tenea Cojan TS, Vidrighin CD, Ciobanu M, Paun I, Teodorescu M, Mogos G, Tenovici M, Florescu M, Mogos D. Breast conserving surgery in breast cancer. *Chirurgia (Buc)* 2012; 107(5):616-625;