

Evoluzioni nel trattamento chirurgico del carcinoma mammario precoce



Ann. Ital. Chir., 2008; 79: 17-22

Gianluca Franceschini, Daniela Terribile, Cristina Fabbri, Stefano Magno, PierFrancesco D'Alba, Federica Chiesa, Alba Di Leone, Riccardo Masetti

Unità Operativa di Chirurgia Senologica, Università Cattolica del Sacro Cuore - Policlinico Agostino Gemelli - Roma

Progresses in the treatment of early breast cancer. A mini-review

The treatment of breast cancer has undergone continuous and profound changes over the last three decades; breast conservation therapy has been progressively validated as a safe alternative to radical mastectomy for patients with early stage breast cancer. Several large trials have shown that overall survival time of patients treated with conservative surgery and axillary dissection followed by radiation therapy is equivalent to that of patients treated with modified radical mastectomy, with better cosmetic outcomes and acceptable rates of local recurrence. Improvements in diagnostic work-up and the wider diffusion of screening programs have allowed the detection of smaller, often non palpable tumours, furtherly facilitating the widespread use of tumour localization and breast conserving techniques. Since the removal of negative lymph nodes is useless, eventually harmful and plays no therapeutic role in breast cancer patients, techniques for staging of the axilla have also gradually evolved toward less aggressive approaches, such as lymphatic mapping and sentinel node biopsy. The introduction of "onco-plastic techniques", that combine the concepts of oncological and plastic surgery of the breast, achieve the goal of allowing more extensive excisions while improving the aesthetic results, and eventually patient's quality of life.

The present work will highlight potential benefits as well as unresolved issues of the above mentioned therapeutic options, with special emphasis on technical aspects of conservative surgery in the treatment of early breast cancers.

KEY WORDS: Breast cancer, Oncoplastic surgery

Introduzione

La maggiore diffusione dei programmi di screening mammografico ed il perfezionamento delle indagini diagnostiche hanno portato, nell'ultimo decennio, ad un continuo incremento dei casi di tumori del seno diagnosticati in stadio precoce.

Ciò ha portato ad una continua evoluzione anche nell'approccio chirurgico con l'utilizzo di opzioni terapeutiche sempre meno invasive ed a impatto estetico e psicologico più favorevole.

L'obiettivo di questa relazione è di riassumere le recenti evoluzioni nella terapia chirurgica conservativa dei tumori della mammella in stadio precoce con particolare riferimento alle problematiche dell'exeresi mammaria.

Evoluzione del trattamento chirurgico conservativo del carcinoma mammario precoce

La chirurgia conservativa seguita da radioterapia è oggi considerata il gold standard terapeutico per il carcinoma della mammella in stadio precoce.

I risultati a distanza di molti studi prospettici randomizzati hanno infatti confermato in modo definitivo la equivalente efficacia terapeutica in termini di sopravvivenza globale e libera da malattia di questa opzione terapeutica a confronto con la mastectomia (Tab. I) ¹⁻¹².

Si è assistito quindi, nell'ultimo decennio, ad un continuo incremento nell'uso delle tecniche di chirurgia conservativa che nei Centri di eccellenza costituiscono oggi il trattamento di scelta nel 75-80% dei casi.

Restano esclusi da questa opzione terapeutica e (quindi candidate alla mastectomia), le pazienti in cui il rapporto mammella/tumore è tale da non permettere un soddisfacente risultato estetico, le pazienti con lesioni multicentriche o con carcinomi infiammatori e le pazienti con controindicazioni alla radioterapia postoperatoria ¹²⁻¹⁶.

Un buon trattamento chirurgico conservativo deve garan-

Pervenuto in Redazione Maggio 2007. Accettato per la pubblicazione in Agosto 2007.

Per la corrispondenza: Dr. Gianluca Franceschini, Università Cattolica del Sacro Cuore, Istituto di Semeiotica Chirurgica, Policlinico "A. Gemelli", Largo A. Gemelli 8, 00168 Roma (e-mail: gianlucafranceschini@yahoo.it).

TABELLA I – Prospective Randomized Trials > 100 Patients per arm

Study	Follow-up	Criteria (Tumor size)	N	DFS %	OS %	LRFS %	Statistics
NSABP B-06	20 years	<4cm	589	58	71	92	ns/ns/ns
Mastectomy BCT+RT			628	59	71	92	
Mian I	20 years	<2cm	849	65	57	98	ns/ns/s
Mastectomy BCT+RT		R?	852	68	56	91*	
DBCCG	6 years	Stage I and II	429	66	82	94	ns/ns/ns
Mastectomy BCT+RT			490	70	79	96	
EORTC	16 years	<5cm	420	66	66	88	ns/ns/s
Mastectomy BCT+RT		R1	448	6065	80*		
NCI	20 years	Stage I and II	116	67	58	100	ns/ns/s
Mastectomy BCT+RT		R1	121	60	59	78*	

Legend: BCT: breast conserving therapy, RT: radiotherapy, OS: overall survival, DFS: diseases free survival, LRFS: local recurrence free survival, R1: no margin free resection necessary, R?: margin analysis non started, NS: not significant, S: significant

da: F. Fitzal *Breast Conservation: Evolution of Surgical Strategies; The Breast Journal, Volume 12 Suppl. 2, 2006 S165–S173.*

tire il conseguimento di due obiettivi fondamentali: la asportazione completa della neoplasia nel rispetto dei criteri della radicalità oncologica e la ottimizzazione dei risultati estetici.

Ciascuno dei due obiettivi si accompagna a problematiche specifiche alle quali la continua evoluzione delle tecniche di chirurgia conservativa ha cercato di dare risposte sempre più efficaci.

Con riferimento all'asportazione completa della neoplasia le problematiche riguardano soprattutto le cosiddette lesioni "non palpabili", cioè quelle lesioni non apprezzabili clinicamente all'esame obiettivo e che vengono evidenziate solo dagli esami strumentali.

Grazie alla maggiore diffusione dei programmi di screening mammografico ed al perfezionamento delle indagini diagnostiche si è assistito, nell'ultimo decennio, ad un continuo incremento percentuale nella diagnosi di queste neoplasie sub-cliniche che per essere trattate in modo ottimale devono prima essere localizzate con precisione. La metodica di localizzazione più diffusamente utilizzata si avvale di un repere metallico che viene posizionato in prossimità della lesione su guida ecografica o stereotassica e che serve a "guidare" l'operatore in un atto chirurgico più mirato.

Negli ultimi tempi ha trovato sempre più diffusa applicazione una metodica di localizzazione radioimmunoguidata detta ROLL ("Radioguided Occult Lesion Localization") ideata e messa a punto presso l'Istituto Europeo di Oncologia di Milano e che prevede l'introduzione di una soluzione di macroaggregati di albumina umana con il tecnezio radioattivo (^{99m}Tc) all'interno della lesione. Nell'esperienza dei proponenti è possibile, con l'utilizzo di una apposita sonda, la corretta

rimozione delle neoplasie non palpabili nel 99.5% dei casi, evitando peraltro i problemi di una possibile dislocazione del repere metallico e consentendo resezioni estremamente mirate delle lesioni.¹⁷⁻²⁹

Con riferimento all'ottimizzazione dei risultati estetici questo obiettivo risulta più difficoltoso nelle pazienti con mammelle di piccole dimensioni o con lesioni di dimensioni maggiori, quando per ottenere una radicalità oncologica si rendono necessarie delle exeresi parenchimali ampie. L'estensione dell'escissione ghiandolare è infatti un fattore determinante ai fini del risultato estetico: tanto maggiore è il volume di tessuto rimosso tanto maggiore è il rischio di un risultato estetico non soddisfacente. De la Rochefordiere et al.³⁰ e Taylor et al.³¹ hanno evidenziato una riduzione del risultato estetico quando il volume di tessuto asportato è maggiore rispettivamente di 86 cm³ e 100 cm³. Questa correlazione negativa tra volume del tessuto esciso e risultato estetico ha indotto alcuni chirurghi ad utilizzare resezioni più limitate come la tumorectomia. Tuttavia, con resezioni più limitate si può esporre la paziente ad un maggiore rischio di recidiva locale. Nel trial randomizzato Milano II, (quadrantectomia versus tumorectomia per tumori del diametro al di sotto di 2,5 cm) i valori di recidiva locale a 5 anni sono risultati più elevati per il gruppo delle pazienti sottoposte a tumorectomia (7% contro 2,2%)³².

Nel tentativo di acquisire maggiore efficacia nel controllo locale della malattia ed al tempo stesso ottimizzare il risultato estetico, sono state introdotte, negli ultimi anni, nuove procedure chirurgiche che combinano i principi della chirurgia oncologica con accorgimenti propri della chirurgia plastica (accurata pianificazione dell'incisione cutanea e dell'exeresi parenchimali condotte secondo i criteri



Fig. 1: Quadrantectomia con tecnica "round block". 1a: Due incisioni concentriche e resezione della cute compresa tra esse; 1b: resezione parenchimale estesa fino a comprendere la fascia del muscolo pettorale; 1c: rimodellamento della ghiandola residua previo scollamento della stessa dal muscolo pettorale; 1d: risultato estetico finale a 6 mesi.

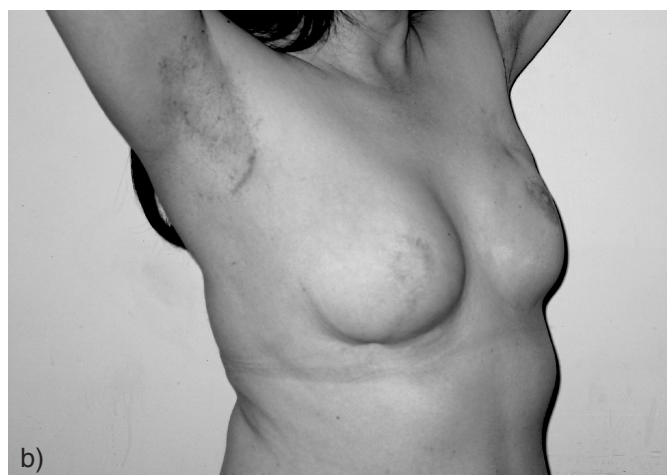
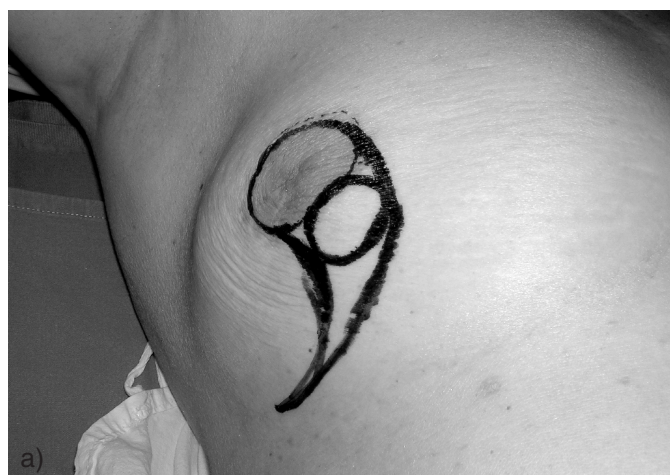


Fig. 2: Quadrantectomia centrale. 2a: retrazione cutanea da neoplasia retroareolare; per la fase di ricostruzione si utilizza un lembo ghiandolare e cutaneo ottenuto dal polo infero-laterale della ghiandola residua, disepitelizzato, inciso medialmente al di sotto della fascia e ruotato a riempire il difetto parenchimale ed a ricostruire l'areola; 2b: risultato estetico finale a 6 mesi.

delle diverse mastoplastiche riduttive; rimodellamento ghiandolare; riposizionamento del complesso areola capezolo; correzione della mammella controlaterale etc.), Queste nuove tecniche, chiamate "oncoplastiche", facilitano l'acquisizione di una buona radicalità oncologica con adeguati risultati estetici anche nelle pazienti con lesioni localizzate in quadranti considerati a maggior rischio di inestetismi (zona retroareolare, quadranti mediali ed inferiori) o in caso di rapporto diametro tumorale/dimensioni della ghiandola mammaria non particolarmente favorevole.

Per la loro efficacia terapeutica gli interventi di chirurgia oncoplastica hanno trovato una rapida diffusione con notevole variabilità riguardo sia le modalità applicative che le possibili soluzioni tecniche.

Riguardo le modalità applicative in alcuni Centri gli interventi di chirurgia oncoplastica vengono effettuati "a

quattro mani" con una collaborazione tra chirurgo oncologo (che esegue la fase demolitiva) e chirurgo plastico (che si occupa nello stesso intervento del rimodellamento ghiandolare); in altri Centri invece gli interventi di oncoplastica vengono effettuati "in toto" dal chirurgo senologo. Entrambe le opzioni offrono motivi di convenienza e possono essere utilizzate con efficacia paragonabile; la scelta quindi deve tener conto soprattutto delle differenti risorse locali, purchè, nel secondo caso, il chirurgo senologo effettui un adeguato training sulle principali tecniche di chirurgia plastica mammaria.

Riguardo le possibili soluzioni tecniche, queste devono essere accuratamente pianificate in relazione alla sede della neoplasia ed alle caratteristiche morfologiche della ghiandola mammaria. Grande attenzione deve essere posta al disegno preoperatorio dell'incisione cutanea in relazione alla sede del tumore.

Per i tumori localizzati in sede non distante dalla regione areolare si può convenientemente ricorrere ad una doppia incisione concentrica periareolare che consente un ottimo accesso a tutti i quadranti mammari, limitando l'impatto estetico alla sola cicatrice periareolare.

Quando il tumore è localizzato nei quadranti supero-esterni l'incisione radiale sicuramente offre un controllo ottimale della sede tumorale; tuttavia bisogna cercare di limitare la lunghezza dell'incisione ed al tempo stesso posizionarla il più in basso possibile, verso i quadranti inferiori, per evitare che la cicatrice possa interessare anche marginalmente la zona del décolleté.

Nel caso di lesioni localizzate in profondità nel tessuto ghiandolare può essere utilizzata un'incisione cutanea sul solco sottomammario che associata allo scollamento della ghiandola mammaria permette l'esplorazione di tutti i quadranti della mammella e la rimozione del tumore con alterazioni minime della morfologia della ghiandola.

Le tecniche di chirurgia oncoplastica consentono generalmente resezioni ghiandolari considerevolmente più ampie di quelle ottenute con le tecniche della chirurgia conservativa tradizionale. Nello studio di Clough et al³³ il peso medio del tessuto resecato dopo procedure oncoplastiche è risultato di 220 grammi contro i 40

grammi delle tecniche tradizionali. In un recente studio di Kaur et al, resezioni oncoplastiche hanno consentito l'asportazione di un volume medio di 200 cm³ rispetto ai 117 cm³ del gruppo delle pazienti sottoposte a quadrantectomia classica³⁴.

Con riferimento alla sede della neoplasia si può tentare una schematizzazione, suddividendo le opzioni di chirurgia oncoplastica in tre tipi principali³⁵⁻³⁸:

1) *quadrantectomia con tecnica "round block"* (Fig. 1)

Può essere meglio utilizzata, in mammelle con ptosi moderata, per lesioni localizzate in tutti i quadranti quando non distanti dall'areola. L'intervento inizia con due incisioni concentriche e con la resezione della cute compresa tra esse (a); si può quindi agevolmente effettuare una resezione parenchimale estesa fino a comprendere la fascia del muscolo pettorale (b) e procedere ad un rimodellamento della ghiandola residua previo scollamento della stessa dal muscolo pettorale posizionando con maggiore facilità il complesso areola-capezzolo nella sede più appropriata (c-d).

2) *quadrantectomia centrale* (Fig. 2)

Viene utilizzata per lesioni retroareolari per ottenere

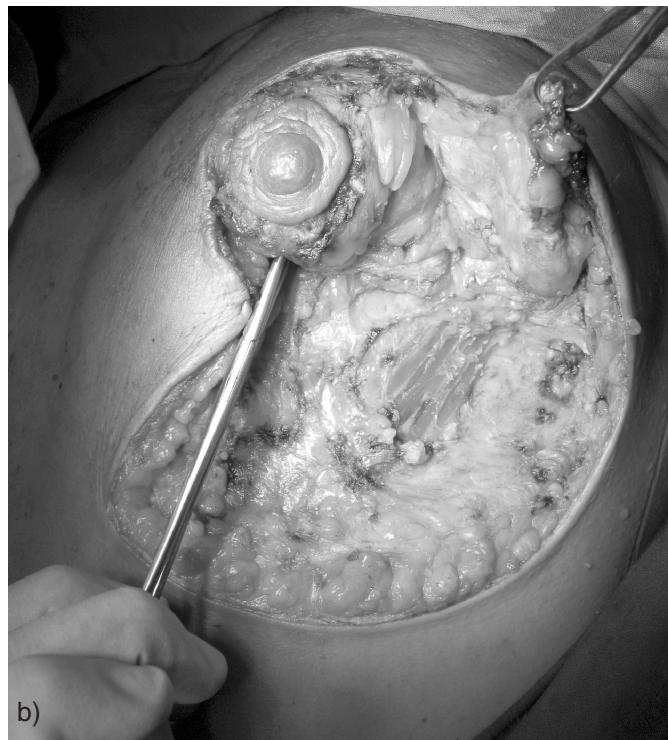
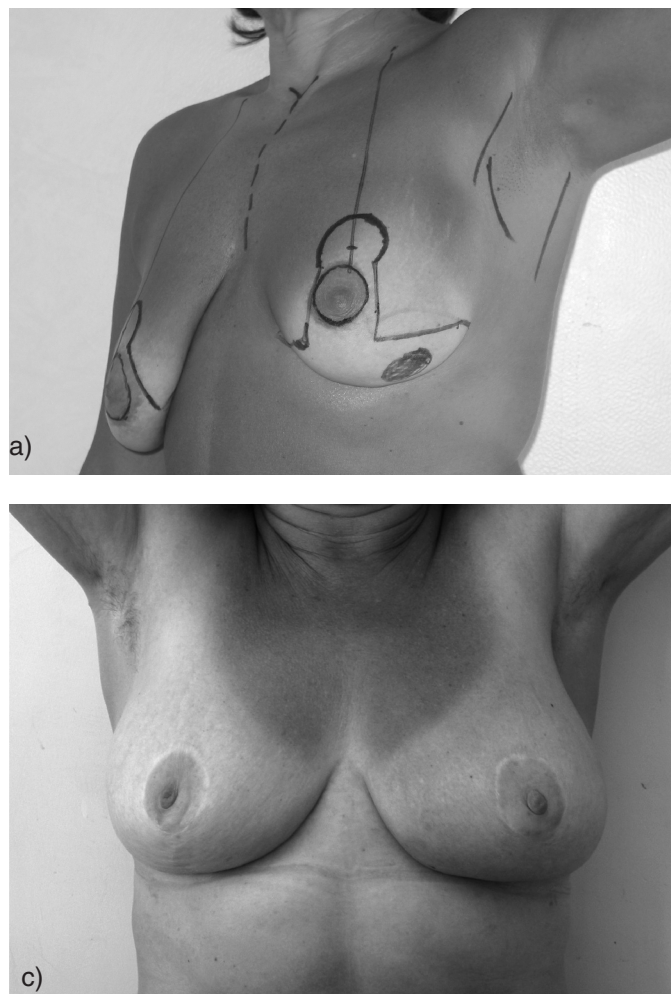


Fig. 3: Quadrantectomia con tecniche di mastoplastica riduttiva. 3a: neoplasia localizzata nel quadrante inferiore della mammella sinistra; viene utilizzata una incisione a "keyhole" come per le mastoplastiche riduttive; 3b: la cute sovrastante la lesione è inclusa nel parenchima escisso; 3c: risultato estetico finale a 6 mesi.

un'asportazione radicale del complesso areola-capezzolo e del tumore sottostante con un ampio cilindro di parenchima esteso sino alla fascia del muscolo pettorale; per la fase di ricostruzione si utilizza un lembo ghiandolare e cutaneo ottenuto dal polo infero-laterale della ghiandola residua, disepitelizzato (a), inciso medialmente al di sotto della fascia e ruotato a riempire il difetto parenchimale ed a ricostruire l'areola (b).

3) *quadrantectomia con tecniche di mastoplastica riduttiva* (Fig. 3)

Può essere preferita in caso di neoplasie localizzate nei quadranti inferiori e superiori, in particolar modo nelle pazienti con macromastia. La tecnica consente un'ampia asportazione del parenchima e della cute sovrastante la lesione ed una correzione della ptosi mammaria. In questa tecnica viene utilizzata una incisione a "keyhole" come per le mastoplastiche riduttive (a); la cute sovrastante la lesione è inclusa nel parenchima esciso (b). A seconda della sede della lesione il lembo per mobilizzare il complesso areola capezzolo può essere creato usando un peduncolo superiore o inferiore.

In tutti i casi di procedure oncoplastiche deve essere discussa con la paziente la possibilità di ottimizzare ulteriormente i risultati estetici con una simmetrizzazione della mammella controlaterale.

Nei centri dove la chirurgia oncoplastica viene utilizzata con maggiore esperienza le percentuali di chirurgia conservativa per carcinoma mammario in fase precoce aumentano fino a raggiungere e superare l'85% dei casi ³⁹. È quindi importante che tutti i chirurghi con interesse specifico nella cura dei tumori del seno svolgano un training appropriato in queste tecniche con l'obiettivo di poterle offrire, in maniera sicura, a tutte le loro pazienti.

Riassunto

Il trattamento chirurgico dei tumori della mammella ha subito continui e profondi cambiamenti negli ultimi 30 anni:

- la chirurgia conservativa ha progressivamente e definitivamente sostituito la mastectomia nel trattamento dei tumori in stadio iniziale. Associata alla radioterapia, essa è in grado di garantire alle pazienti le stesse percentuali di sopravvivenza globale e migliori risultati estetici con un accettabile rischio di recidiva locale.
- la diffusione dei programmi di screening ed il perfezionamento delle indagini diagnostiche hanno portato ad un incremento della diagnosi dei tumori infraclinici ed all'elaborazione di sempre più accurate tecniche di localizzazione e trattamento dei tumori non palpabili.
- la tecnica del linfonodo sentinella per i tumori in stadio iniziale ha permesso di evitare in casi selezionati la dissezione ascellare di principio senza rinunciare alle importanti informazioni prognostiche dei linfonodi loco-regionali.

- l'introduzione della chirurgia oncoplastica, coniugando tecniche di chirurgia generale con quelle proprie della chirurgia plastica, ha consentito di superare il conflitto tra estensione della resezione chirurgica e risultato estetico finale contribuendo in maniera importante a migliorare la qualità di vita delle pazienti.

L'obiettivo di questa relazione è di riassumere le recenti evoluzioni nella terapia chirurgica conservativa dei tumori della mammella in stadio precoce con particolare riferimento alle problematiche dell'exeresi mammaria.

Bibliografia

- 1) Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, 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; 347:1227-232.
- 2) Arriagada R, Le MG, Guinebreiere JM, Dunant A, Rochard F, Tursz T: *Late local recurrences in a randomized trial comparing conservative treatment with total mastectomy in early breast cancer patients*. Ann Oncol, 2003; 14:1617-622.
- 3) Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al.: *Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer*. N Engl J Med 2002; 347:1233-241.
- 4) Poggi MM, Danforth DN, Sciuto LC, et al.: *Eighteen-year results in the treatment of early breast carcinoma with mastectomy versus breast conservation therapy: The National Cancer Institute Randomized Trial*. Cancer, 2003; 98:697-702.
- 5) Van Dongen JA, Voogd AC, Fentiman IS, et al.: *Long-term results of a randomized trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 trial*. J Natl Cancer Ins, 2000; 92:1143-150.
- 6) Blichert-Toft M, Rose C, Anderson JA, et al.: *Danish randomized trial comparing breast conservation therapy with mastectomy: Six years of life-table analysis*. Danish Breast Cancer Cooperative Group. J Natl Cancer Inst Monogr, 1992; 11:19-25.
- 7) Jatoi Proschan MA: *Randomized trials of breast-conserving therapy versus mastectomy for primary breast cancer: A pooled analysis of updated results*. Am J Clin Oncol, 2005; 28:289-94.
- 8) Bresadola F, Marcotti E, Anania G. *Current trends and therapeutic strategies in breast carcinoma. Introduction*. Ann Ital Chir, 1999; 70(3):317-19.
- 9) Friedman D, Gianetta E, Giaminardi E, Aicardi M, Bachi V: *Definitive breast cancer surgery as an outpatient: Rationale and our experience*. Ann Ital Chir, 2004; 75(5):525-28; discussion 529.
- 10) Trovo MG, Gigante M, Roncadin M, Arcicasa M, Bortolus R: *Timing of radiotherapy in the treatment of breast carcinoma. Review of the literature*. Ann Ital Chir, 1999; 70(3):371-76.
- 11) Picciocchi A, Terribile D, Franceschini G: *Axillary lymphadenectomy*. Ann Ital Chir, 1999; 70(3):349-53.
- 12) *Early stage breast cancer: consensus statement. NIH consensus development conference*, June 18-21, 1990. Cancer Treat Res, 1992; 60:383-93.
- 13) Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Coates AS, Senn HJ: *Meeting highlights. International Consensus Panel on the Treatment of*

Primary Breast Cancer. J Clin Oncol, 2001; 19:3817-827.

14) Scarth H, Cantin J, Levine M: *Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: Mastectomy or lumpectomy? The choice of operation for clinical stages I and II breast cancer (summary of the 2002 update)*. CMAJ, 2002; 167:154-55.

15) Franceschini G, Salgarello M, Masetti R, Terribile D, Belli P, Costantini M, Adesi LB, Picciocchi A: *A giant papillary carcinoma of the breast treated with mastectomy and bipedicle TRAM flap*. Ann Ital Chir, 2006; 77(4):341-44.

16) Pasta V, Mitri F, Amabile MI, Picardi N: *Inflammatory breast cancer*. Ann Ital Chir, 2006; 77(3):275-79.

17) Cardona G., Malatantis G. et al.: *La biopsia chirurgica delle lesioni non palpabili*. In: Cataliotti L., Ciatto S., Luini A. (eds): *Le neoplasie precliniche della mammella*. Milano: Sorbona, 1990; 31.

18) Cataliotti L., Pacini P. et al.: *Terapia delle neoplasie precliniche*. In: Cataliotti L., Ciatto S., Luini A. (eds): *Le neoplasie precliniche della mammella*. Milano: Sorbona, 1990; 81.

19) Gennari R., Galimberti V. et al.: *Use of Technetium-99m-labeled colloid albumin for preoperative and intraoperative localization of nonpalpable breast lesions*. J Am Coll Surg, 2000; 190 (6):692-99.

20) Giuseppetti G.M., Baldassarre S. et al.: *Lesioni non palpabili della mammella. Possibilità diagnostiche dei radiogrammi di centratura stereotassica*. Radiol Med, 1995; 90: 714-18.

21) Homer M.S.: *Nonpalpable lesion localization using a curved-end retractable wire*. Radiology, 1985; 157:259-60.

22) Luini A., Sacchini V. et al.: *Preoperative localization and surgical approach in 344 cases of nonpalpable breast lesions*. Eur J Surg Onc, 1991; 17:480.

23) Luini A., Zurrida S. et al.: *Occult breast lesions: Comparison of radioguided excision with wire localisation*. Br J Surg, 1999; 86.

24) Luini A., Zurrida S. et al.: *Radioguided Surgery of occult breast lesions*. Eur J Cancer, 1998; 34:204-5.

25) Paganelli G, Luini A, Veronesi U: *Radioguided occult lesion localization (ROLL) in breast cancer: maximizing efficacy, minimizing mutilation*. Ann Oncol, 2002; 13(12):1839-840.

26) De Cicco C, Pizzamiglio M, Trifiro G, et al. : *Radioguided occult lesion localisation (ROLL) and surgical biopsy in breast cancer. Technical aspects*. Q J Nucl Med, 2002; 46(2):145-51.

27) Attene F, Scognamiglio F, Trignano E, Meloni GB, Rubino C,

Trignano M: *In situ carcinomas of the breast: Clinical features and therapeutic strategies*. Ann Ital Chir, 2006; 77(1):3-10; discussion 10-12.

28) Arcuri MF, Del Rio P, Conti GM, Sianesi M: *Clinically non-palpable lesions of the breast: Radiologic features, biologic factors, and surgical strategy*. Ann Ital Chir, 2001; 72(4):399-404. (Review)

29) Leombruni E, Ghimenti A, Ossanna P, Campanelli P, Russo A, Picardi N: *Localization of preclinical nonpalpable lesions of the breast*. Ann Ital Chir, 1994; 65(2):199-206; discussion 206-7.

30) de la Rochefordiere A, Abner AL, Silver B, et al.: *Are cosmetic results following conservative surgery and radiation therapy for early breast cancer dependent on technique?* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1992; 23:925-31.

31) Taylor ME, Perez CA, Halverson KJ, et al.: *Factors influencing cosmetic results after conservation therapy for breast cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1995; 31:753-64.

32) Veronesi U, Volterrani F, Luini A, et al.: *Quadrantectomy versus lumpectomy for small size breast cancer*. Eur J Cancer, 1990; 26:671-73.

33) Clough KB, Lewis JS, Couturaud B, et al. *Oncoplastic techniques allow extensive resection for breast-conserving therapy of breast carcinomas*. Ann Surg 2003;237:26-34.

34) Kaur N, Petit JY, Rietjens M, et al.: *Comparative study of surgical margins in oncoplastic surgery and quadrantectomy in breast cancer*. Ann Surg Oncol, 2005;12:539-45.

35) Anderson BO, Masetti R, Silverstein M. *Oncoplastic approaches to partial mastectomy: An overview of volume-displacement techniques*. Lancet Oncol, 2005 6(3):145-57.

36) Masetti R, Pirulli PG, Magno S, Franceschini G, Chiesa F, Antinori A: *Oncoplastic techniques in the conservative surgical treatment of breast cancer*. Breast Cancer, 2000; 7(4):276-80

37) Franceschini G, Masetti R, D'Alba P, Consorti G, Picciocchi A: *Conservative treatment with nipple-areolar resection for subareolar breast cancer* Breast, J, 2006; 12(1):91-92.

38) Masetti R, Di Leone A, Franceschini G et al.: *Oncoplastic techniques in the conservative surgical treatment of breast cancer: An overview*. Breast J, 2006; 12(5 Suppl 2):S174-80.

39) Clark J, Rosenman J, Cance W, Halle J, Graham M: *Extending the indications for breast-conserving treatment to patients with locally advanced breast cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1998; 42:345-50.