

การผ่าตัดรักษาโรคมะเร็งเต้านมระยะเริ่มต้น

องอาจ โสมอินทร์^{1,2}

¹ภาควิชาศัลยศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ประเทศไทย

²มหาวิทยาลัยขอนแก่น, กลุ่มวิจัยมะเร็งแบบองค์รวม

Surgical Treatment of Early Breast Cancer

Ongart Somintara^{1,2}

¹Department of Surgery, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Thailand.

²Khon Kaen University, Comprehensive Cancer Research Group (KKU CCRG)

การผ่าตัดรักษาโรคมะเร็งเต้านมมีการพัฒนาเป็นลำดับ เนื่องจากมีความเข้าใจเกี่ยวกับการดำเนินของโรค และมีการพัฒนาการรักษาที่เพิ่มขึ้น ทำให้ในช่วงทศวรรษที่ผ่านมา มีการเปลี่ยนแปลงการผ่าตัดจาก Radical mastectomy มาเป็นการผ่าตัดที่ลดลงเป็น Modified radical mastectomy ตามด้วยการผ่าตัด Skin sparing mastectomy หรือ Nipple sparing mastectomy ร่วมกับการผ่าตัดเสริมสร้างเต้านมขึ้นใหม่ และการผ่าตัดแบบอนุรักษ์เต้านม ตลอดจนการผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองแบบเซนติเนล เพื่อตรวจดูว่ามีเซลล์มะเร็งกระจายไปต่อมน้ำเหลืองบริเวณรักแร้หรือไม่ แทนการผ่าตัดแบบเลาะต่อมน้ำเหลืองออกหมด เพื่อลดภาวะแทรกซ้อนจากการผ่าตัดโดยไม่จำเป็น ซึ่งมีวัตถุประสงค์ให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีหลังการผ่าตัด โดยที่ไม่ส่งผลกระทบต่ออัตราการมีชีวิตรอด ซึ่งการเลือกวิธีการผ่าตัดนั้นควรคำนึงถึงความต้องการของผู้ป่วย ความสามารถของแพทย์ผู้รักษารวมทั้งข้อบ่งชี้และข้อห้ามทางการแพทย์ เพื่อให้เหมาะสมและเกิดประโยชน์สูงสุดแก่ผู้ป่วยในผู้ป่วยแต่ละรายต่อไป

During the last century, the understanding of pathogenesis and tumor biology of breast cancer have been improved and adjuvant therapy has been developed. Therefore, the surgical procedure has become less aggressive and less invasive for ameliorating cosmetic outcome and quality of life, without interfering with oncologic safety. The procedures for breast cancer surgery were changed from radical mastectomy to be modified radical mastectomy, skin sparing mastectomy or nipple sparing mastectomy with or without reconstruction and breast conserving surgery, respectively. A traditional axillary lymph node dissection is replaced with sentinel lymph node biopsy, a procedure used to identify the spread of cancer to the first lymph nodes. The selection of an appropriate surgical procedures for personalize treatment depends on cancer stage, patient's desire, indications and contraindications.

Key words: Early breast cancer, Surgery, Treatment

ศรีนครินทร์เวชสาร 2558; 30 (2): 149-154. ♦ Srinagarind Med J 2015; 30 (2): 149-154.

บทนำ

โรคมะเร็งเต้านมนับเป็นปัญหาที่สำคัญทางสาธารณสุขและพบอุบัติการณ์สูงที่สุดของมะเร็งที่พบในเพศหญิงของประเทศไทย¹ รวมทั้งอีกหลายประเทศทั่วโลก² การเข้าใจเกี่ยวกับการดำเนินของโรครวมทั้งการศึกษาระดับชีวโมเลกุลยีนที่เกี่ยวข้องในระดับพันธุกรรม ทำให้มีการพัฒนาวิธีการรักษาไม่ว่าจะเป็นการให้ยาเคมีบำบัด การให้ยาฮอร์โมนต้านมะเร็ง การใช้ยาที่จำเพาะเป้าหมาย การฉายแสง ตลอดจนการผ่าตัดรักษามะเร็งเต้านมที่มีการพัฒนาเป็นลำดับ ในบทความนี้ผู้เขียนได้สรุปเกี่ยวกับประวัติการผ่าตัดรักษา

มะเร็งเต้านมในระยะเริ่มต้น (Stage 0, I, II) จากอดีตจนถึงปัจจุบัน ซึ่งมีรายละเอียดดังนี้

กรอบความคิดเกี่ยวกับโรคมะเร็งเต้านม

ในช่วง ค.ศ. 1890s เป็นยุคของ Halstedian Hypothesis (Halsted 1894)³ เชื่อว่ามะเร็งเต้านมเป็นโรคเฉพาะที่ (local disease) เมื่อก่อนมะเร็งโตขึ้นจึงค่อยกระจายไปยังต่อมน้ำเหลือง และกระจายต่อไปยังอวัยวะอื่นๆ ส่งผลให้การรักษาลึกในยุคดังกล่าวคือการผ่าตัดแบบ Radical resection เพื่อหวังผลการรักษาให้หายขาดจากการผ่าตัดอย่างเดียว

ในช่วง ปี ค.ศ.1980s เป็นยุคของ Fisherian hypothesis⁴ ที่เชื่อว่ามะเร็งเต้านมเป็นโรคที่เป็น Systemic ตั้งแต่เมื่อเริ่มวินิจฉัย ซึ่งมีหลักฐานสนับสนุนในช่วงหลังคือการตรวจพบ Isolated tumor cells (ITC)⁵ ตั้งแต่เริ่มวินิจฉัยที่กระดูกโดยที่ยังตรวจไม่พบว่ามีมะเร็งกระจายไปที่ต่อมน้ำเหลือง การผ่าตัดในยุคนั้นจึงถือเป็นการควบคุมเฉพาะที่ของมะเร็งเต้านม (local control) ให้เหมาะสมเป็นรายๆ โดยที่ไม่จำเป็นต้องทำการผ่าตัดแบบ Radical resection ทุกราย ซึ่งถือเป็นกรอบความคิดที่ได้รับการยอมรับอย่างแพร่หลายจนถึงในปัจจุบัน

การผ่าตัดรักษาโรคมะเร็งเต้านม

การผ่าตัดรักษามะเร็งเต้านมสามารถแบ่งการผ่าตัดออกเป็นสองตำแหน่ง ได้แก่ การผ่าตัดบริเวณเต้านม และการผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองบริเวณรักแร้ โดยในแต่ละบริเวณมีทางเลือกในการผ่าตัดได้ ดังต่อไปนี้

การผ่าตัดบริเวณเต้านม

การผ่าตัดที่เต้านมมีประวัติศาสตร์ทางการแพทย์แผนปัจจุบันตั้งแต่ในช่วง ปี ค.ศ.1890 โดยการทำการ Radical mastectomy ซึ่ง William Stewart Halsted³ ศัลยแพทย์ผู้มีชื่อเสียงชาวอเมริกันได้อธิบายวิธีการผ่าตัดดังกล่าวโดยการตัดเต้านม กล้ามเนื้อ Pectoralis major, Pectoralis minor, Thoracodorsal neurovascular bundle รวมทั้งการเลาะต่อมน้ำเหลืองบริเวณรักแร้ออกหมด ซึ่งจากรายงานของ Halsted พบว่าอัตราการเกิดซ้ำเฉพาะที่ในสามปีที่ร้อยละ 3 และมีอัตราการมีชีวิตรอดในห้าปีที่ร้อยละ 40 โดยที่ไม่ได้รับยาเคมีบำบัดร่วมด้วย แต่การผ่าตัดดังกล่าวส่งผลต่อการมีภาวะแทรกซ้อนที่สูงเช่นแผลผ่าตัดขนาดใหญ่ พบมีภาวะแขนบวมหลังการผ่าตัดสูง Patey และ Dyson⁶ จึงได้พัฒนาการผ่าตัดเรียกว่า Modified radical mastectomy โดยการผ่าตัดคล้าย Halsted แต่เก็บกล้ามเนื้อ Pectoralis major และ Thoracodorsal neurovascular bundle ไว้ซึ่งพบว่าให้ผลการรักษาไม่แตกต่างกันแต่มีแผลหลังผ่าตัดที่สวยงามกว่า และภาวะแทรกซ้อนที่ต่ำกว่า หลังจากนั้นในช่วง ค.ศ.1980s Bernard Fisher ได้ทำการศึกษา The National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-04³ ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่คลำไม่ได้ต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้เปรียบเทียบกับวิธีการรักษาโดยวิธี Radical Mastectomy กับ Mastectomy ที่ได้และไม่ได้รับการฉายแสงร่วมด้วยซึ่งพบว่าอัตราการมีชีวิตรอดในแต่ละกลุ่มไม่แตกต่างกัน ต่อมาได้มีการศึกษา NSABP B-06⁷ เปรียบเทียบการผ่าตัดแบบอนุรักษ์เต้านม (Breast conserving surgery) ร่วมกับการฉายแสงกับการทำ Mastectomy ในผู้ป่วยมะเร็งที่คลำไม่ได้ต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้ พบว่าการมี

ชีวิตรอดเมื่อติดตามการรักษาไม่แตกต่างกัน โดยสอดคล้องกับการศึกษาของ Umberto Veronesi และคณะ⁸ ทำให้การผ่าตัดแบบอนุรักษ์เต้านมเป็นมาตรฐานในการผ่าตัดรักษามะเร็งเต้านมอีกวิธีหนึ่งตั้งแต่ ค.ศ.1990 เป็นต้นมา

โดยสรุป การผ่าตัดบริเวณเต้านมเพื่อรักษาโรคมะเร็งเต้านมมีทางเลือกได้ ดังต่อไปนี้

1. การผ่าตัดแบบอนุรักษ์เต้านม (Breast conserving surgery)
2. การผ่าตัดเอาเต้านมออกหมด (Total mastectomy)
3. การผ่าตัดเอาเต้านมออกหมดรวมกับการผ่าตัดเสริมสร้างเต้านมใหม่ (Breast reconstruction after mastectomy)

โดยทำได้สองวิธีคือ

3.1 การใช้ Prosthesis เช่น Silicone implants, Expanders and saline

3.2 การใช้เนื้อเยื่อของผู้ป่วยเอง (Autologous tissue) เช่น Transverse rectus abdominis myocutaneous flap (TRAM flap), Latissimus dorsi flap (LD flap) ซึ่งแต่ละวิธีมีรายละเอียดดังต่อไปนี้

1. การผ่าตัดแบบอนุรักษ์เต้านม (Breast conserving surgery, BCS)

เป็นการผ่าตัดโดยการตัดก้อนมะเร็งและเนื้อเยื่อเต้านมรอบก้อนมะเร็งออก (Lumpectomy, Wide excision or Quadrantectomy) ร่วมกับการฉายแสงเพื่อลดโอกาสการเกิดมะเร็งขึ้นใหม่และให้มีอัตราการมีชีวิตรอดเท่ากับการผ่าตัดเอาเต้านมออกทั้งหมด โดยมีข้อบ่งชี้และข้อห้ามดังต่อไปนี้

- มะเร็งเต้านมที่มี Clinical stag 0, I, II
- ผู้ป่วยต้องการผ่าตัดแบบอนุรักษ์เต้านม

ข้อห้าม

Absolute Contraindication⁹

- Radiation therapy during pregnancy
- Diffuse suspicious or malignant appearing microcalcifications
- Widespread disease that cannot be incorporated by local excision through single incision that achieves negative margins with a satisfactory cosmetic result
- Persistently positive resection margins after multiples attempt of resection

Relative Contraindication

- Prior radiation therapy to the chest wall or breast
- Active connective tissue disease involving the skin (Especially scleroderma and lupus)

- Tumor > 5 cm.
- Focally positive margin
- Woman with a known or suspected genetic predisposition to breast cancer

(รูปที่ 1)

2. การผ่าตัดเอาเต้านมออกหมด (Total Mastectomy)

การผ่าตัดเอาเต้านมออกหมดเป็นการผ่าตัดรักษามะเร็งเต้านมที่มีมานานและยังคงเป็นหนึ่งในมาตรฐานของการผ่าตัดรักษาโดยเฉพาะในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีข้อห้ามในการผ่าตัดแบบอนุรักษ์เต้านมตามที่ได้กล่าวในหัวข้อที่ผ่านมา และในกรณีที่ผู้ป่วยต้องการผ่าตัดด้วยวิธีนี้ซึ่งการผ่าตัดจะประกอบด้วย การผ่าตัดเอา Nipple areola complex และเนื้อเต้านมออกทั้งหมดตามขอบเขตของเต้านม

นอกจากนี้ในกรณีที่มีการผ่าตัดแบบเสริมสร้างเต้านมหลังการผ่าตัดเอาเนื้อเต้านมออกหมดสามารถที่จะทำได้ด้วยวิธี Skin sparing mastectomy¹⁰ โดยการเก็บเอาผิวหนังบริเวณเต้านมไว้ด้วย และล่าสุดเป็นการผ่าตัด Nipple sparing mastectomy^{11,12} ซึ่งเป็นการผ่าตัดเก็บ Nipple areola complex ไว้ด้วยโดยการผ่าตัดด้วยวิธีนี้จะทำได้ในกรณีที่ไม่มีเซลล์มะเร็งลุกลามบริเวณ Nipple areola complex ไม่มีโรค Paget's disease ไม่มีเลือดออกทางหัวนม ก้อนมะเร็งอยู่ห่างจากหัวนมมากกว่าสองเซนติเมตรและตรวจไม่พบเซลล์มะเร็งในเนื้อเยื่อบริเวณ Subareola (รูปที่ 2)

3. การผ่าตัดเสริมสร้างเต้านมใหม่หลังผ่าตัดเต้านม (Breast reconstruction after mastectomy)

สามารถแบ่งออกได้เป็นสองกลุ่มคือ 1) การใช้ Prosthesis เช่น Silicone implants, Saline implants ซึ่งมีข้อดี คือใช้ระยะเวลาผ่าตัดและเวลาพักฟื้นที่โรงพยาบาลน้อยกว่า เหมาะสำหรับการผ่าตัดเสริมสร้างเต้านมหลังตัดเต้านม ทั้งสองข้าง

แต่มีข้อเสียคือกรณีทำการผ่าตัดเสริมสร้างเต้านมข้างเดียว รูปทรงจะแตกต่างจากเต้านมด้านตรงข้ามมากกว่า และถ้าจำเป็นต้องได้รับการฉายแสงโอกาสที่จะเกิด Scar contracture มีมากกว่าการใช้เนื้อเยื่อของผู้ป่วยเอง 2) ใช้เนื้อเยื่อของผู้ป่วย เช่น Pedicle flap หรือ Free flap ซึ่งมีข้อดีคือ รูปทรงทั้งในระยะสั้นและระยะยาวจะคล้ายคลึงกับเต้านมด้านตรงข้ามมากกว่า และถ้าจำเป็นต้องได้รับการฉายแสง โอกาสการเกิด Scar contracture จะพบได้น้อยกว่าการใช้ Prosthesis แต่มีข้อเสียคือใช้เวลาในการผ่าตัดและการพักฟื้นที่โรงพยาบาลนานกว่า และมีโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนบริเวณ Donor site ได้ โดยในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมชนิดอักเสบ (Inflammatory breast cancer) ถือว่าเป็นข้อห้ามของการผ่าตัด Immediate reconstruction ตัวอย่างของ Pedicle flap ที่มีการใช้บ่อยในการผ่าตัดเสริมสร้างเต้านมหลังการผ่าตัดเต้านมเช่น

3.1 Transverse rectus abdominis myocutaneous flap (TRAM flap)

ข้อบ่งชี้

- มะเร็งเต้านมที่มี Clinical stag 0, I, II
- ผู้ป่วยต้องการผ่าตัดเสริมสร้างเต้านม
- พิจารณาเลือกใช้ปิด Defect บริเวณหน้าอกหลังการผ่าตัดมะเร็งเต้านมระยะลุกลาม (Locally advance และ breast cancer)

ข้อดี

- เหมาะสำหรับเต้านมทุกขนาด
- สามารถใช้ได้ในผู้ป่วยที่มีการหย่อนคล้อยของเต้านม (Breast ptosis)

ข้อห้าม (Contraindication)

- Previous abdominoplasty or Liposuction
- Obesity (BMI ≥ 30)
- Diabetes



รูปที่ 1 แสดงผู้ป่วยมะเร็งเต้านมด้านซ้าย Clinical stag I (cT1N0M0) ก่อนและหลังการผ่าตัดแบบอนุรักษ์เต้านม โดยได้รับการผ่าตัดทำ Wide excision with sentinel lymph node biopsy

รูปที่ 2 แสดงผู้ป่วยมะเร็งเต้านมด้านขวา Clinical stage II (cT2N1M0) ก่อนและหลังการผ่าตัด โดยผู้ป่วยรายนี้เลือกการผ่าตัดเอาเต้านมออกหมด ได้รับการผ่าตัด Modified radical mastectomy (MRM)



- Collagen vascular disease
- Previous bilateral subcostal incision
- Prior radiation therapy at chest wall or mediastinum
- Active smoking (ต้องหยุดสูบบุหรี่อย่างน้อย 6 สัปดาห์)

(รูปที่ 3)

3.2 Latissimusdorsi flap (LD flap)

ข้อบ่งชี้

- มะเร็งเต้านมที่มี Clinical stag 0, I, II
- ผู้ป่วยต้องการผ่าตัดเสริมสร้างเต้านม
- พิจารณาเลือกใช้ปิด Defect บริเวณหน้าอกหลังการผ่าตัดมะเร็งเต้านมระยะลุกลาม (Locally advance และ breast cancer)

ข้อดี

- เหมาะสำหรับเต้านมขนาดเล็กถึงปานกลาง
- เหมาะสำหรับเต้านมที่มีการหย่อนคล้อยไม่มากนักเกินไป (Moderate degree breast ptosis)

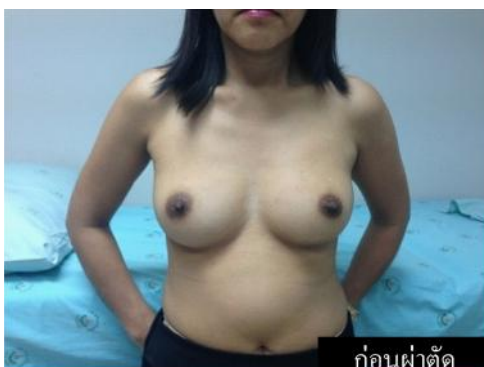
- ใช้ในกรณีที่ Abdominal donor site ไม่เหมาะสมหรือไม่สามารถใช้ได้
- ใช้สำหรับแก้ไขกรณีที่ใช้การเสริมสร้างเต้านมด้วยวิธีอื่นแล้วมีปัญหา (Salvage of previous breast reconstruction)

ข้อห้าม (Contraindication)

- ผู้ป่วยที่เคยได้รับการผ่าตัดบริเวณด้านข้างของหน้าอกมาก่อน (Previous lateral thoracotomy)
- ผู้ป่วยที่เคยได้รับการฉายแสงบริเวณรักแร้มาก่อน
- ผู้ป่วยที่เต้านมมีขนาดใหญ่และไม่ต้องการผ่าตัดลดขนาดเต้านมด้านตรงข้าม
- ผู้ป่วยที่มีการหย่อนคล้อยของเต้านมปริมาณมากและไม่ต้องการผ่าตัดยกเต้านมด้านตรงข้าม

การผ่าตัดบริเวณรักแร้ (Axillary lymph node management)

ประกอบด้วยการผ่าตัดทำ Sentinel lymph node biopsy (SLNB) และการผ่าตัดเลาะต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้ (Axillary lymph nodes dissection, ALND) โดย Sentinel



รูปที่ 3 แสดงผู้ป่วยมะเร็งเต้านมด้านซ้าย Clinical stage 0 (cTisN0M0) ก่อนและหลังการผ่าตัด Nipple sparing mastectomy with sentinel lymph node biopsy with ipsilateral pedicle TRAM flap reconstruction



รูปที่ 4 แสดงผู้ป่วยมะเร็งเต้านมด้านขวา Clinical stage II (cT2N0M0) หลังการผ่าตัด Nipple sparing mastectomy with sentinel lymph node biopsy with LD flap reconstruction

lymph node เป็นต่อมน้ำเหลืองต่อมแรกที่ได้รับระยะมาจากก้อนมะเร็งที่สามารถที่จะตรวจพบขณะผ่าตัดโดยการฉีดสาร Isosulfan blue dye หรือ Radioisotope หรือใช้ร่วมกัน โดยมีข้อบ่งชี้ในการทำดังต่อไปนี้

ข้อบ่งชี้ของการทำ SLNB (Indication)

- ก้อนมะเร็งขนาด T_1 , T_2 lesion
- DCIS with mastectomy
- Multicentric tumors
- Before neoadjuvant chemotherapy

ข้อห้ามของการทำ SLNB (Contraindication)

- Inflammatory Breast Cancer
- Clinically N_2 disease
- Pregnancy
- Prior axillary surgery
- ก้อนมะเร็งขนาด T_3 , T_4 lesion

(รูปที่ 5)

โดยข้อดีของการทำ SLNB คือช่วยลดภาวะแทรกซ้อนของการผ่าตัดเลาะต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้ได้แก่ภาวะแขนบวม, ลดโอกาสการได้รับอันตรายของเส้นประสาทบริเวณรักแร้ เป็นต้น ส่วนการเลาะต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้แนะนำให้ทำกรณีที่มีผล SLNB เป็นบวก

และถึงแม้ว่าผล SLNB เป็นบวก แต่ก็อาจไม่ทำ ALND ในกรณีที่ผู้ป่วยมีปัจจัยต่อไปนี้ครบทุกข้อคือผู้ป่วยที่ทำการรักษาโดยการผ่าตัดแบบอนุรักษ์เต้านม ขนาดของก้อนมะเร็งเป็น T_1 , T_2 , ผล SLNB เป็นบวกไม่เกินสองต่อมและได้รับการฉายแสงและให้ยาเคมีบำบัดหรือฮอร์โมนร่วมด้วย ตามการศึกษาของ ACOZOG 20011 trial¹³ ซึ่งศัลยแพทย์อาจพิจารณาที่จะไม่ทำการเลาะต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้ต่อไปได้



รูปที่ 5 แสดงผู้ป่วยมะเร็งเต้านมด้านซ้าย Clinical stage II (cT2N0M0) ได้รับการทำ Sentinel lymph node biopsy โดยการฉีด Isosulfan blue dye ในชั้น Subdermal บริเวณ Subareola ก่อนจะผ่าตัดบริเวณรักแร้เพื่อหา Sentinel lymph node

สรุป

การผ่าตัดรักษาโรคมะเร็งเต้านมมีการพัฒนาเป็นลำดับการเลือกการรักษาชนิดใด ควรพิจารณาเลือกให้เหมาะสมตามข้อบ่งชี้ทางการแพทย์ ความต้องการของผู้ป่วย และความสามารถของแพทย์ผู้รักษาเพื่อให้ผลการรักษาที่เป็นประโยชน์ต่อผู้ป่วยมากที่สุด

References

1. Attasara P. Cancer incidence in Thailand. Cancer in Thailand Volume VII, 2007-2009. 2013.
2. Porter PL. Global trends in breast cancer incidence and mortality. Salud Publica de Mexico. 2009;51:s141-s6.
3. Halsted WS. I. The Results of Operations for the Cure of Cancer of the Breast Performed at the Johns Hopkins Hospital from June, 1889, to January, 1894. 1894 [updated Nov; cited 20 5]; 1894/11/01:[497-555]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1493925/pdf/annsur01118-0002.pdf>.
4. Fisher B, Redmond C, Fisher ER, Bauer M, Wolmark N, Wickerham DL, 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: 674-81. Epub 1985/03/14.
5. Wiedswang G, Borgen E, Karesen R, Kvalheim G, Nesland JM, Qvist H, et al. Detection of isolated tumor cells in bone marrow is an independent prognostic factor in breast cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 2003; 21: 3469-78.
6. Patey DH, Dyson WH. The prognosis of carcinoma of the breast in relation to the type of operation performed. Br J Cancer 1948; 2: 7-13. Epub 1948/03/01.
7. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, 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: 1233-41. Epub 2002/10/24.
8. 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 Eng J Med 2002; 347: 1227-32. Epub 2002/10/24.
9. Gradishar W. NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology for Breast Cancer. National Comprehensive Cancer Network 2014; 3.
10. Simmons RM, Adamovich TL. Skin-sparing mastectomy. The Surg Clin North Am 2003; 83: 885-99. Epub 2003/07/24.
11. Spear SL, Hannan CM, Willey SC, Cocilovo C. Nipple-sparing mastectomy. Plas Reconstr Surg 2009; 123: 1665-73. Epub 2009/06/02.
12. Fortunato L, Loreti A, Andrich R, Costarelli L, Amini M, Farina M, et al. When mastectomy is needed: is the nipple-sparing procedure a new standard with very few contraindications? J Surg Oncol 2013; 108: 207-12. Epub 2013/08/06.
13. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. JAMA 2011; 305: 569-75.

