

Kirurgisk behandling av bröstcancer

KARL VON SMITTEN

Bröstbevarande operation för bröstcancer kombinerad med strålbehandling kan utföras om acceptabel bröstform bevaras. Patientens överlevnad är då densamma som efter mastektomi. Om undersökning av portvaktskörteln (sentinel node biopsi) visar normala lymfknutor, behöver axillen inte utrymmas. Omedelbar rekonstruktion med hudsparande mastektomi ökar inte risken för recidiv. Genom bröstplastik i samband med resektion kan acceptabel bröstform oftare bevaras. Bröstcancerkirurgi kräver intimt samarbete av cancerkirurg, plastikkirurg, radiolog, nuklearmedicinare, patolog och onkolog. Därför bör operationerna utföras på sjukhus där detta samarbete är möjligt. I Finland betyder det centralsjukhus med en årsvolym av minst 150 operationer per år.

Inledning

Fem innovationer karakteriserar hittills utvecklingen av kirurgisk behandling av bröstcancer.

- | | | |
|-----|---|-----------------|
| I | Radikal mastektomi | 1880–1890 |
| II | Modifierad radikal mastektomi | 1970-talet |
| III | Bröstbevarande kirurgi | 1980-talet |
| IV | Undersökning av portvaktskörteln (Sentinel node biopsi) | 1990-talet |
| V | Onkoplastisk kirurgi | 1980–1990-talet |

musculus pectoralis major och minor samt att därtill tömma armhållans lymfkörtlar. Operationen kallades Halsted's radikala mastektomi och användes i praktiskt taget alla fall av bröstcancer till början av 1970-talet(1). Nästa fas i utvecklingen var den så kallade modifierade radikala mastektomin. I denna operation sparades bröstmusklerna men armhållan utrymdes. Operationen kallas Maddens operation efter kirurgen Madden (2). En liknande operation är Pateys radikala mastektomi, där man delar musculus pectoralis minor för att lättare utrymma den apikala delen av axillens lymfknutor (3). Både Maddens och Pateys operationer är de mastektomier som numera utförs, medan Halsted's operation görs endast i fall där cancer är lokalt mycket avancerad.

Radikal mastektomi

Den egentliga kirurgiska behandlingen av bröstcancer uppkom i slutet av 1800-talet då anestesiens utveckling gjorde det möjligt att utföra komplicerade operationer. Amerikanen Halsted kom fram med tanken att det organ där cancer finns, bör skäras bort tillsammans med den närmaste vävnaden och de regionala lymfkörtlarna. Man antog att cancer gradvis sprider sig till omgivande vävnader. Därför bestod ingreppet av att avlägsna bröstet med så mycket hud som möjligt tillsammans med

FÖRFATTAREN

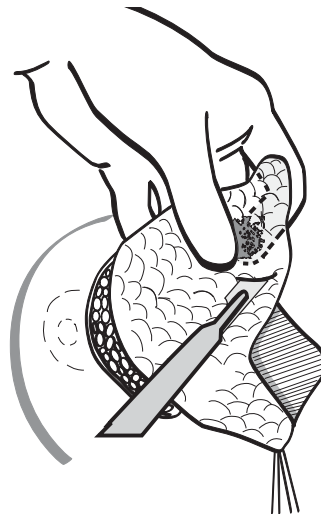
Docent **Karl von Smitten** är avdelningsöverläkare vid Bröstkirurgiska enheten vid Kliniken för gastroenterologisk och allmän kirurgi vid HUCS. Hans främsta forskningsintresse är utvecklingen av bröstcancerkirurgin, framför allt undersökning av portvaktskörtelkirurgi (sentinel node) och bröstbevarande kirurgi.

Bröstbevarande kirurgi

Följande innovation var den bröstbevarande kirurgin. Det dröjde mycket länge för denna operationstyp att bli accepterad. Redan vid tiden för första världskriget utförde Joseph Hirsh bröstbevarande operationer i kombination med insättning av radioaktiva nålar. Resultaten publicerades 1921 (4). Finländsk medicin gick här i spetsen då Sakari Mustakallio redan på 1930-talet introducerade metoden i Finland, den var dock inte accepterad av det kirurgiska etablissemanget (5). År 1986 fanns 42 studier med 10 440 patienter där man inte kunde påvisa någon skillnad i överlevnaden efter bröstbevarande kirurgi och mastektomi (6). Av alla dessa kunde endast Fishers och Veronesis prospektiva randomiserade studier övertyga det medicinska etablissemanget (7, 8). I detta skede rekommenderade Medicinalstyrelsen bröstbevarande kirurgi som alternativ till mastektomi 1986.

Eftersom det inte går att urskilja klart avgränsade delar i bröstkörteln, kan man inte vid cancerkirurgi operera bort klart definierade delar, vilket är fallet i många andra organ. Resektionen är därför schematisk och man uppmärksammar endast marginalen mellan cancern och resektionsytan. Resektionerna kan göras på tre sätt: (Tabell I). I Skandinavien och allmänt i Europa utför man sektorresektion beskriven 1988 av Aspegren (9). (Figur 1). I USA utför man oftast tumorektomi (8). Veronesis kvadrantektomi är den radikalaste av de bröstbevarande operationerna (7).

Om tumören inte är palpabel kan kirurgen lokalisera det område som skall resekeras genom att föra in en järntråd försedd med hullingar i tumören eller dess närhet. Om man samtidigt gör en undersökning av portvaktskörteln, lokaliserar man tumören genom strålningen från en isotop som injiceras i tumören eller dess närhet (ROLL = radioguided occult lesion localisation) (10). En bröstbevarande operation är möjlig om man kan uppnå till-



Figur 1
Körteln prepareras fri från musculus pectoralis major. Tumören fattas mellan pekfinger, långfinger och tumme, varvid tillräcklig marginal kan bedömas för resektionen.

räcklig fri marginal utan att bröstets form blir oacceptabel. Därför är tumörens storlek i förhållande till bröstets volym avgörande. Bröstbevarande kirurgi är därför oftast omöjlig vid multipla tumörer eller om det i andra delar av bröstet finns förkalkningar som är suspekta med tanke på invasiv eller cancer *in situ*. Om bröstet redan har strålbehandling görs inte en bröstbevarande operation. Strålbehandling vid kollagensjukdom kan ge oönskade vävnadsförändringar och är därför kontraindicerad. (Tabell II). I Finland utförs bröstbevarande operationer till omkring 50 procent utifrån dessa kriterier (11).

Histologiska undersökningar av mastektomi-preparat har visat att det utanför en 2 cm marginal runt tumören förekommer cancer *in situ* hos 27 procent och invasiv cancer hos 16 procent (12). Därför är det nödvändigt att kombinera resektionen med strålbehandling. Flera studier har visat detta, och utan strål-

Tabell I
Typer av bröstbevarande kirurgi

- | | |
|----|--|
| 1. | Tumorektomi = exstirpation med marginal åt sidor och botten |
| 2. | Kvadrantektomi = kilformig del av körteln ned till fascia pectoralis |
| 3. | Sektorresektion = tillräcklig marginal åt sidorna, skärs ned till fascia pectoralis, som tas med |

Tabell II
Kontraindikationer för bröstbevarande kirurgi

- | | |
|----|---|
| 1. | Resektionen ger oacceptabelt kosmetiskt resultat på grund av tumörens storlek eller flera tumörer långt från varandra |
| 2. | Tidigare strålbehandling av bröstet |
| 3. | Bindvävssjukdom |

behandling kan recidivfrekvensen trefaldigas(13–15).

Man påbörjade under 1970-talet några randomiserade prospektiva studier som nu efter 20 års uppföljning inte visar någon skillnad mellan bröstbevarande kirurgi och mastektomi i fråga om patientens överlevnad (16, 17). Bevarande av bröstet ger patienten signifikant bättre tillfredsställelse och body image (18, 19). Det finns inget entydigt svar på hur mycket frisk sidomarginal som krävs. Rätt allmänt godkänns att resektionsytan är fri. En större marginal ger dock färre recidiv (17). Finländska behandlingsdirektiv anger 1 cm marginal på sidorna (20).

Yngre kvinnor har större risk för lokala recidiv efter bröstbevarande kirurgi och därför rekommenderas mastektomi och eventuellt senare bröstrekonstruktion för kvinnor yngre än 35 år (20). Konsekvent adjuvant medicinering tycks minska denna risk, vilket möjligen talar för att det vore bra att oftare bevara dessa patienters bröst (21).

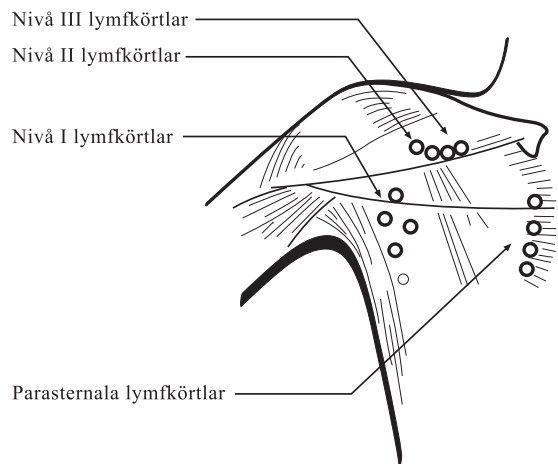
Adekvat cancerkirurgi är viktig eftersom ett lokalt recidiv efter bröstbevarande kirurgi inte är så oskyldigt som man tidigare har antagit. Att förebygga fyra fall av lokalt recidiv beräknas förebygga ett dödsfall de 15 följande åren (22).

Axillkirurgi

Metastaser i axillens lymfkörtlar är en viktig prognostisk faktor (23). Axillstatus är en av de viktigaste faktorerna som bestämmer den postoperativa onkologiska behandlingen. Tidigare utfördes alltid utrymning av axillen vid invasiv bröstcancer. Axillens lymfkörtlar indelas enligt Berg i tre nivåer: I upp till musculus pectoralis minors laterala rand, II upptill musculus pectoralis minors mediala rand, III upp till axillens apex (24). (Figur 2).

I Finland utförs utrymning av nivåerna I och II. Vid nivå III görs utrymning om man där känner hårda lymfkörtlar (20).

Axillkirurgins kvalitet har betydelse. Risken för återfall i axillen är omvänt proportionell till antalet undersökta körtlar. Axillpreparatet bör innehålla åtminstone 10 undersökta lymfkörtlar för att den patologiska undersökningen ska ge tillräcklig information och för att recidivfrekvensen i axillen ska närma sig noll (25). Adekvat axillkirurgi ökar överlevnaden (26). Axillutrymning har tidigare varit kontroversiellt eftersom omkring hälften av patienterna har normala lymfkörtlar. Då är operationen som orsakar 80 procent av pa-



Figur 2. Lymfkörtelnivåerna enligt Berg. Musculus pectoralis minor delar nivåerna så att lateralt om muskeln är nivå I, under muskeln nivå II och medialt nivå III.

tienterna någon form av besvär i den opererade sidans arm helt onödig (27). Därför ses undersökningen av portvaktskörtlarna som ett stort framsteg (28, 29).

Undersökning av portvaktskörtel (Sentinel node biopsy)

Denna senaste innovation grundar sig på insikten om att cancercellerna sprids från tumören först till en eller flera körtlar i det lokala lymfkörtelbäckenet (30). Dessa lymfkörtlar kallas portvaktskörtlar, på engelska "sentinel nodes". Om portvaktskörteln är frisk är hela lymfkörtelbäckenet friskt och behöver inte utrymmas. Vid bröstkirurgi betyder det att man inte behöver utrymma axillen. Metoden är etablerad sedan början av 2000-talet. Vi injicerar 0,2 ml Tc 99m-märkta albuminpartiklar (Nanocoll) antingen i eller runt tumören, under huden framför tumören eller under areola mammae. Lymfoscintigrafi utförs 2–4 timmar senare och de aktiva knutorna visualiseras. (Figur 3). Mellan 5 och 15 minuter före operationen av tumören injiceras 1 ml blå färg (Patent V Blue) runt den. Färgen söker sig i de flesta fall till de radioaktiva körtlarna, och under operationen hittas de strålande körtlarna med en gammamätare, dessutom ser man de blå portvaktskörtlarna. Om Nanocoll injiceras i eller runt tumören framträder dessutom de parasternala portvaktskörtlarna hos 0–15 procent (31). Den onkologiska betydelsen av biopsi av paras-

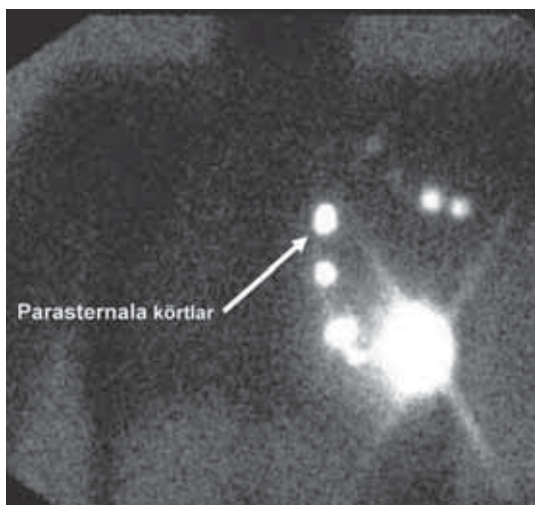
ternala portvaktskörtlar är liten eftersom de ger en uppgradering hos endast 2 procent av patienterna (31). Om aktiva väktarknutor inte kan ses i lymfoscintigrafien, görs en ny injicering av Nanocoll, varvid andelen lyckade biopsier ökar (32).

De första operationerna gjordes i början av 1990-talet (33, 34). Metoden blev allmänt accepterad efter att s.k. auditoperationer under hela 1990-talet hade gett acceptabla resultat då portvaktskörtlarna och de övriga knutorna undersöktes separat i syfte att få fram om portvaktskörtlarnas tillstånd verkligen avspeglade hela lymfkörtelbäckenets tillstånd. Dessa operationer visade falska negativa portvaktskörtlar i 0–15 procent av fallen; i allmänhet räknar man med 5 procent. Eftersom patienter med tumörer < 30 mm har i 40 fall av 100 axillmetastaser, kan man kalkylera att en behövlig axillutrymning blir ogjord hos endast två patienter. Om man inkluderar 100 patienter som har tumörer < 20 mm och kanske 20 axillmetastaser, sjunker antalet till 1 av 100 patienter med ogjord axillutrymning. I och med att de metastatiska körtlarna oftast ligger kaudalt i axillen får området i varje fall bestrålning efter bröstbevarande kirurgi. Dessutom får de flesta patienter med tumörer > 10 mm nuförtiden adjuvant kemoterapi. I flera serier har man konstaterat axillrecidiv hos högst 0,3 procent efter omkring tre års medianuppföljning. (35–37). I Helsingfors har vi samma frekvens efter en medianuppföljning på 4 år. Detta tyder på att patienter som undgått axillutrymning efter att portvaktskörtlarna befunnits normala inte kommer att ha sämre prognos än efter axillutrymning.

Kirurgisk behandling av cancer mammae *in situ*

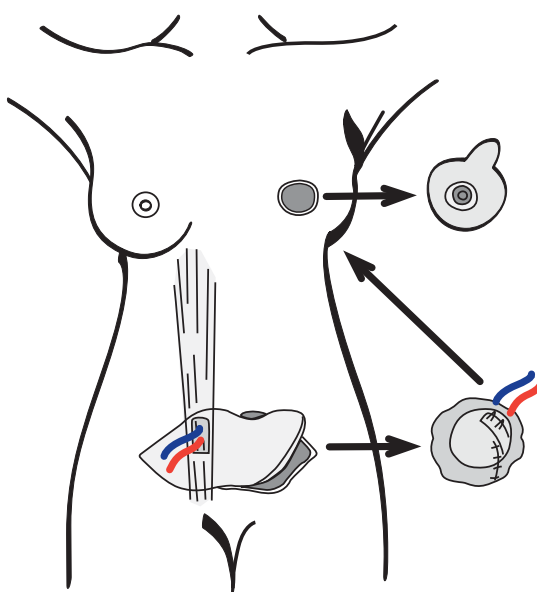
Det förekommer två typer av bröstcancer *in situ*. Lobulär cancer *in situ* (LCIS) ger sällan upphov till tumörer eller förkalkning. Det är oftast ett bifynd vid bröstbiopsier eller bröstresektioner. LCIS är närmast ett tecken på förhöjd risk att få invasiv cancer. Upp till 30 procent av patienterna kan senare få antingen lobulär eller duktal invasiv cancer i någotdera bröstet; fyndet är alltså endast en orsak till uppföljning (38, 39).

Duktal cancer *in situ* (DCIS) förekommer som två huvudtyper: småcellig utan nekros och storcellig med komedonekros. Av dessa är den storcelliga med nekroser malignare och har större recidivrisk, medan den småcelliga



Figur 3. Lymfoscintigrafi. Aktiva körtlar ses i axillen och parasternalt.

är svårare att sköta med resektion genom att den inte ger så tydliga förkalkningar som syns vid mammografi (40). DCIS är alltså ett förstadium till invasiv cancer, men man vet inte exakt när och hur ofta den övergår i invasiv cancer.



Figur 4. TRAM-operation. (Transverse rectus abdominis muscle flap) Kan utföras både stjälkad med rektusmuskeln eller fri med arteria och vena epigastrica inferior.

Tabell III
Indikationer för omedelbar bröstrekonstruktion

1. Så utbredd duktal cancer *in situ* att hela bröstkörtelvävnaden bör avlägsnas
2. Flera tumörer < 2 cm, vilket gör resektion omöjlig, axillen uppfattas normal före operationen
3. Lokalt recidiv efter bröstbevarande operation. Bör vara primärt nodalnegativ. Tid från resektionen > 3 år. Recidivet < 3cm, hud och bröstvägg fria.

Den kirurgiska behandlingen av DCIS beror på förändringens storlek. Förändringar under 3 cm i diameter kan i allmänhet skötas med resektion där man strävar efter en sidomarginal om åtminstone 1 cm. Större förändringar sköts bäst genom att hela bröstvävnaden tas bort. Dessa fall är mycket väl ägnade för omedelbar rekonstruktion av bröstet. Efter resektion ges strålbehandling, men om sidomarginalen har varit 1 cm och förändringen är mindre än 15 mm samt av typen non-comedo, gradus I eller II är strålbehandlingens nytta diskutabel (41).

Om förändringen har varit över 3 cm eller om det på DCIS-området finns tecken på en tumör, lönar det sig att samtidigt göra en undersökning av portvaktsskörtlarna, det finns nämligen i dessa fall en risk för invasiv cancer i området, vilket sedan kräver axillutrymning (42).

Onkoplastisk kirurgi

Plastikkirurgernas bidrag till bröstkirurgin har varit omedelbar bröstrekonstruktion i samband med mastektomi samt bröstplastik i samband med resektion som annars skulle ge oacceptabla kosmetiska resultat.

Vid omedelbar bröstrekonstruktion görs mastektomin med ett para-areolärt snitt så att bröstets hud till stor del sparas (43). Nu-förtiden görs rekonstruktionen oftast med vävnad från nedre delen av buken som ett fritt mikrovaskulärt transplantat, en TRAM-rekonstruktion (44) (Figur 4). Tidigare gjorde man TRAM-rekonstruktionerna som stjä-lkade lambåer (45). Omedelbar hudsparande rekonstruktion med autolog vävnad ger bättre kosmetiskt resultat än om rekonstruktionen utförs senare (46). Onkologiska nackdelar i

form av ökade lokala recidiv har inte kunnat påvisas (47).

Rekonstruktionen kan också utföras genom att musculus latissimus dorsi med hud vänds till bröstets plats med eller utan inläggning av silikonprotes (48).

Indikationerna för omedelbar rekonstruktion vid HUCS ses i tabell III.

Genom att applicera tekniker från bröstreduktioner kan man utföra större resektioner med kosmetiskt acceptabla resultat (49).

Defekter i bröstets form efter rekonstruktion och resektion kan korrigeras med transplantation av fettceller, som sugts från ställen som är rika på underhudsfett (50).

Allt detta visar att adekvat bröstkirurgi kräver plastikkirurgiskt kunnande.

Modern mammarkirurgi kräver intimt samarbete av cancerkirurger, plastikkirurger, patologer, radiologer, nuklearmedicinare och onkologer. För att uppnå acceptabla resultat måste mammarkirurgin därför centraliseras till sjukhus där dessa specialister kan samarbeta. I Finland innebär detta centralsjukhus eller motsvarande sjukhus med ett befolkningsunderlag på omkring 250 000 och en årsvolym av minst 150 patienter (51).

Docent Karl von Smitten
HUCS, Kliniken för gastroenterologisk och allmän kirurgi
PB 140
00029 HNS
karl.von.smitten@hus.fi

Referenser

1. Halsted WS. The results of operations for the cure of cancer of the breast performed at the Johns Hopkins Hospital from June 1889, to January, 1894. Ann Surg 1894;20:497-555.
2. Patey D, Dyson W. The prognosis of carcinoma of the breast in relation to the type of operations performed. Br J Cancer 1948;2:7-13.
3. Madden J. Modified radical mastectomy. Surg Gynecol Obstet 1965;121:1221-30.
4. Hirsch J. Radiumchirurgie des Brustkrebses. Deutsch Med Wochenschrift 1927;34:1419-21
5. Mustakallio Über die Möglichkeiten der Röntgentherapie bei der Behandlung des Brustkrebses. Acta Radiologica 1945;26:503-522.
6. Bluming A, Dosik G, Lowitz B, Newman S, Citronbaum R, Zeitz B et al. Treatment of primary breast cancer without mastectomy. Am.Surg 1986;204:136-147.
7. Veronesi U, Zukali R, Del Vecchio M. Conservative treatment of breast cancer with the QUART technique. World J Surg 1985;9:767-781.

8. Fisher B, Bauer M, Margolese R, Poisson R, Pilch Y, Redmond C. et al. Five-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and segmental mastectomy with or without radiation treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1985;312:665–673.
9. Aspegren K, Holmberg L, Adami H-O. Standardization of the surgical technique in breast-conserving treatment of breast cancer. *Br J Surg* 1988;76:807–810.
10. Rönkä R, Krogerus L, Leppänen E, von Smitten K, Leidenius M. Radio-guided occult lesion localization in patients undergoing breast-conserving surgery and sentinel node biopsy. *Am J Surg* 2004;187:491–496.
11. Jähkola T, Vironen J, Hammar A-M, Nylamo E. Rintasyöpäkirurgia Suomessa 2004. Suomen Kirurgiyhdistyksen julkaisusarja 2005;26:69.
12. Holland R, Velling H, Mravunac M, Hendriks H. Histologic multifocality of Tis, T1-2 breast carcinomas. Implications for clinical trials of breast conserving surgery. *Cancer* 1985;56:979–990.
13. Liljegren G, Holmberg L, Adami H, Westman G, Graffman S, Bergh J. Sector resection with and without postoperative radiotherapy for stage I breast cancer: five-year results of a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:717.
14. Holli K, Saaristo R, Isola J, Joensuu H, Hakama M. Lumpectomy with or without postoperative radiotherapy for breast cancer with favourable prognostic features: results of a randomized study. *Br J Cancer* 2001;84:164–169.
15. Veronesi U, Marubini E, Mariani L, Galimberti V, Luini A, Veronesi P, et al. Radiotherapy after breast-conserving surgery in small breast carcinoma: long-term results of a randomized trial. *Ann Oncol* 2001;12:997–1003.
16. Fisher B, Jeong J, Anderson S, Bryant J, Fisher E, Wolmark N. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus radiation for the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347:1233–41.
17. 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;347:1227–32.
18. Curran D, van Dongen J, Aaronson N, Kiebert G, Fentiman I, Mignolet F, et al. Quality of life of early-stage breast cancer patients treated with radical mastectomy or breast-conserving procedures: result of EORTC Trial 10801. *Eur J Cancer* 1998;34:307–314.
19. Kiebert GM, de Haes J, van de Velde C. The impact of breast-conserving treatment and mastectomy on the quality of life of early-stage breast cancer patients: a review. *J Clin Oncol* 1991;9:1059–70.
20. Rinnan kirurginen hoito. Käypä hoito. Suomalainen lääkäriseura Duodecim. 2002.
21. van der Leest M, Evers L, van der Sangen M, Poortmans P, van de Poll-Franse, Vulto A, et al. The safety of breast-conserving therapy in patients with breast cancer aged < 40 years. *Cancer* 2007;109:1957–64.
22. Clarke M, Collins R, Darby S et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials. *Lancet* 2005;366:2087–106.
23. Veronesi U, Cascinelli N, Greco M, Bufalino R, Morabito A, Galluzzo D. et al. Prognosis of breast cancer patients after mastectomy and dissection of internal mammary nodes. *Ann Surg* 1985;202:702–707.
24. Berg J. The significance of axillary node levels in the study of breast carcinoma. *Cancer* 1955;8:776–780.
25. Graversen H, Blichert-Toft M, Andersen J, Zedeler K. Breast cancer: risk of axillary recurrence in node-negative patients following partial dissection of the axilla. *Eur J Surg Oncol* 1988;14:407–412.
26. Orr R. The impact of prophylactic axillary surgery on breast cancer survival- a Bayesian meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 1999;6:109–116.
27. Tasmuth T, von Smitten K, Kalso E. Pain and other symptoms during the first year after radical and conservative surgery for breast cancer. *Br J Cancer* 1996;74:2024–31.
28. Rönkä R, von Smitten K, Tasmuth T, Leidenius M. One-year morbidity after sentinel node biopsy and breast surgery. *Breast* 2005;14:28–36.
29. Leidenius M, Leivonen M, Vironen J, von Smitten K. The consequences of long-time morbidity in node-negative breast cancer patients with sentinel node biopsy or axillary clearance. *Surg Oncol* 2005;92:2331.
30. Morton D, Wen D, Wong J, Economou J, Cagel L, Storm F et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992;127:392–399.
31. Leidenius M, Krogerus L, Toivonen T, Leppänen E, von Smitten K. The clinical value of parasternal sentinel node biopsy in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2006;13:321–366.
32. Leikola JP, Leppänen E, von Smitten K, Leidenius M. A second radioisotope injection enhances intraoperative sentinel node identification in breast cancer patients without visualized nodes on preoperative lymphoscintigraphy. *Acta Radiol* 2006;47:760–763.
33. Krag D, Weaver D, Alex JC, Fairbank J. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Onc* 1993;2:335–340.
34. Giuliano A, Kirgan D, Guenther J, Morton D. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994;220:391–401.
35. Chung M, Steinhoff MM, Cady B. Clinical axillary recurrence in breast cancer patients after a negative sentinel node biopsy. *Am J Surg* 2002;184:310–314.
36. Naik M, Fey J, Gemignani M, Heert A, Montgomery L, Petrek J, et al. The risk of axillary relapse after sentinel lymph node biopsy is comparable with that of axillary node dissection. *Ann Surg* 2004;240:462–468.
37. Smidt M, Janssen C, Kuster D, Bruggink E, Strobbe L. Axillary recurrence after a negative sentinel node biopsy for breast cancer: incidence and clinical significance. *Ann Surg Oncol* 2005;12:29–33.
38. Rosen P, Kosloff C, Lieberman P, Adair R, Braun D. Lobular carcinoma in situ. Detailed analysis of 99 patients with average follow-up of 24 years. *Am J Surg Pathol* 1978;2:225–251.
39. Bodian C, Perzin K, Lattes R. Lobular neoplasia. Long term risk of breast cancer and relation to other factors. *Cancer* 1996;78:1024–34.
40. Ringberg A, Nordgren H, Thorstenson S, Idvall I, Garmo H, Granstrand B. et al. Histopathological risk factors for ipsilateral breast events after breast conserving treatment for ductal carcinoma in situ of the breast – results from the Swedish randomised trial. *Eur J Cancer* 2007;43:291–298.
41. Silverstein M, Lagios M, Groshen S, Waisman J, Lewinsky B, Martino S. The influence of margin width on local control for ductal carcinoma of the breast. *N Engl J Med* 1999;340:1455–61.
42. Leikola J, Heikkilä P, Pamilo M, Salmenkivi K, von Smitten K, Leidenius M. Predicting invasion in patients with DCIS in the preoperative percutaneous biopsy. *Acta Oncol* 2007;46:798–802.
43. Toth B, Lappert P. Modified skin incisions for mastectomy; the need for plastic surgical input in preoperative planning. *Plast Reconstr Surg* 1991;87:1048–53.
44. Grotting J, Urist M, Maddox W, Vasconez L. Conventional TRAM flap for immediate breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 1989;83:828–841.
45. Hartrampf C, Schefflan M, Black P. Breast reconstruction with transverse abdominal island flap. *Plast Reconstr Surg* 1982;69:216–225.
46. Jähkola T, Asko-Seljavaara S, von Smitten K. Safety of immediate breast reconstruction. *Handchir Mikrochir Plast Chir* 2004;36:355–361.
47. Meretoja T, von Smitten K, Leidenius M, Svarvar C, Heikkilä P, Jähkola T. Local recurrence of stage 1 and 2 breast cancer after skin-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction. 2007 in press.
48. Schneider W, Hill H Jr, Brown R, Latissimus dorsi myocutaneous flap for breast reconstruction. *Br J Plast Surg* 1977;30:277–281.
49. Clough K, Lewis J, Couturaud B, Fitoussi A, Nos C, Falco M. Oncoplastic techniques allow extensive resections for breast-conserving therapy of breast carcinomas. *Ann Surg* 2003;237:26–34.
50. Missana M, Laurent I, Barreau L, Balleguier C. Autologous fat transfer in reconstructive breast surgery: Indications, technique and results. *Eur J Surg Onc* 2007;33:685–690.
51. Cataliotti L, Costa A, Daly P, Fallowfield L, Freilich G, Holmberg L. et al. Florence statement of breast cancer, 1998 forging the way ahead of more research on and better care in breast cancer. *Eur J Cancer* 1999;35:14–15.