

REBECA NEVES HEINZEN

**Adenectomia mamária para o tratamento do câncer de
mama inicial: importância da avaliação da margem
retroareolar e da remoção dos ductos intrapapilares**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção de
título de Doutor em Ciências.

Programa de Clínica Cirúrgica

Orientador: Prof. Dr. Alfredo Luiz Jacomo

São Paulo

2020

REBECA NEVES HEINZEN

**Adenectomia mamária para o tratamento do câncer de
mama inicial: importância da avaliação da margem
retroareolar e da remoção dos ductos intrapapilares**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção de
título de Doutor em Ciências.

Programa de Clínica Cirúrgica

Orientador: Prof. Dr. Alfredo Luiz Jacomo

São Paulo

2020

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Heinzen, Rebeca Neves

Adenectomia mamária para o tratamento do câncer de mama inicial : a importância da avaliação da margem retroareolar e da remoção dos ductos intrapapilares / Rebeca Neves Heinzen. -- São Paulo, 2020.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Clínica Cirúrgica.
Orientador: Alfredo Luiz Jacomo.

Descritores: 1.Câncer de mama 2.Adenectomia mamária 3.Margens cirúrgicas 4.Ductos intrapapilares

USP/FM/DBD-096/20

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

À minha mãe, responsável por eu querer trilhar o caminho do academicismo; ao meu pai, por sempre me incentivar a ser persistente e, ao meu esposo, com o qual partilho minha vida pessoal e profissional. A vocês dedico meu afeto, admiração, respeito e conquistas.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Prof. Dr. Alfredo Jacomo, obrigada por todo o incentivo, além de ter criado condições para a concretização deste projeto e por inspirar minha carreira acadêmica.

Ao meu coorientador, Prof. Dr. Alfredo C. S. D. de Barros, por ser meu mentor na vida acadêmica e profissional desde que optei pela Especialidade de Mastologia.

Às minhas colegas e amigas da pós-graduação, Larissa, Danúbia e Priscila, por compartilharem os desafios de um doutorado e me inspirarem com tamanha dedicação.

A todas as funcionárias da clínica Prof. Alfredo Barros pela disposição em ajudar na coleta de dados e na receptividade. A Eliane Gazetto por toda a dedicação ao departamento de Clínica Cirúrgica e ao Jimmy Adams pela consultoria estatística feita com dedicação e esmero.

Aos médicos Dra. Filomena M. Carvalho, Dra. Cristiane A. Nimir e Dr. Fernando N. Aguiar pela excelência na área de Patologia Mamária.

Às minhas colegas de trabalho, Adriana e Liliane, por me receberem, tão bem, em Florianópolis e tornarem possível o trabalho em equipe, permitindo a conclusão desta tese.

*“Não há nada que faça o homem suspeitar tanto,
como o fato de saber pouco.”*

Francis Bacon

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

LISTA DE TABELAS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE QUADRO

RESUMO

ABSTRACT

1. INTRODUÇÃO	1
2. OBJETIVOS	5
2.1 Objetivo geral	6
2.2 Objetivos específicos	6
3. REVISÃO DA LITERATURA	8
3.1 Anatomia do complexo aréolo-papilar	9
3.2 Acometimento neoplásico do complexo aréolo-papilar	12
3.3 Avaliação do estado da margem retroareolar	14
3.4 Avaliação histopatológica dos ductos intrapapilares removidos em adenectomias mamárias terapêuticas.....	18
3.5 Indicações e técnica cirúrgica da adenectomia mamária terapêutica	20
3.6 Segurança oncológica	24
3.7 Radioterapia complementar após adenectomia	26
3.8 Complicações pós-operatórias	28
4. MÉTODOS	32
4.1 Critérios de inclusão	33

4.2 Critérios de exclusão.....	34
4.3 Técnica cirúrgica.....	34
4.4 Avaliação anatomopatológica intraoperatória da margem retroareolar.....	36
4.5 Avaliação anatomopatológica definitiva da margem retroareolar.....	37
4.6 Análise microscópica dos ductos intrapilares.....	37
4.7 Conduta diante do comprometimento da margem retroareolar.....	37
4.8 Conduta diante dos ductos intrapilares acometidos.....	38
4.9 Análise estatística.....	38
4.9.1 Coleta de dados.....	38
4.9.2 Metodologia estatística.....	38
4.10 Aspectos éticos.....	41
5. RESULTADOS.....	50
5.1 Aspectos demográficos e clínicos.....	51
5.2 Características morfológicas e imuno-histoquímicas.....	52
5.3 Aspectos terapêuticos e evolutivos.....	54
5.4 Capacidade preditiva da avaliação intraoperatória da margem retroareolar	55
5.5 Acometimento dos ductos intrapilares.....	56
5.6 Associação entre o acometimento tumoral da margem retroareolar com fatores prognósticos nos tumores <i>in situ</i>	57
5.7 Associações entre o acometimento tumoral da margem retroareolar com fatores prognósticos nos tumores invasivos.....	58
6. DISCUSSÃO.....	80
7. CONCLUSÕES.....	95
8. ANEXO.....	97

9. REFERÊNCIAS.....	101
----------------------------	------------

Apêndice

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

ADMR	Avaliação definitiva da margem retroareolar
AEP	Atipia epitelial plana
AIMR	Avaliação intraoperatória da margem retroareolar
ALATRO	Sociedade latino-americana de terapia radiante oncológica
AM	Adenectomia mamária
AMT	Adenectomia mamária terapêutica
ASTRO	Sociedade americana de radioterapia e oncologia
BLS	Biópsia de linfonodo sentinela
CAP	Complexo aréolo-papilar
cc	centímetro cúbico
CDIS	Carcinoma ductal <i>in situ</i>
CI	Carcinoma invasivo
CLIS	Carcinoma lobular <i>in situ</i>
CM	Câncer de mama
cm	centímetro (s)
DERM	<i>Definitive evaluation of the retroareolar margin</i>
DCIS	Ductal carcinoma <i>in situ</i>
DIPs	Ductos intrapapilares
ELIOT	Radioterapia intraoperatória com dose única de elétrons
ESTRO	Sociedade europeia de radioterapia e oncologia
et al.	e outros
GH	Grau histológico
GN	Grau nuclear

HDA	Hiperplasia ductal atípica
HE	Hematoxilina-eosina
HER-2	Receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano
IC	<i>Invasive cancer</i>
IERM	<i>Intraoperative evaluation of the retroareolar margin</i>
IMC	Índice de massa corpórea
IVL	Invasão vascular-linfática
kg	quilograma
mcg	micrograma
MG	Mamografia
m ²	metro quadrado
ml	mililitro (s)
mm	milímetro (s)
mmHg	milímetro (s) de mercúrio
NAC	<i>Nipple-areolar complex</i>
NSM	<i>Nipple-sparing mastectomy</i>
<i>p</i>	P-valor
RE	Receptor de estrogênio
RL	Recidiva local
RLR	Recidiva locorregional
RM	Ressonância magnética
RP	Receptor de progesterona
SBRT	Sociedade brasileira de radioterapia
SOE	Sem outras especificações
US	Ultrassom ou ultrassonografia

μm

micrômetro (s)

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1** – Estadiamento clínico das pacientes com carcinomas invasivos 59
- Tabela 2** – Achados histopatológicos nas peças de adenectomia mamária em carcinomas invasivos 60
- Tabela 3** – Parâmetros imuno-histoquímicos observados nos tumores invasivos em 181 adenectomias mamárias terapêuticas..... 61
- Tabela 4** – Classificação em subtipos moleculares dos carcinomas invasivos em peças de 181 adenectomias mamárias terapêuticas..... 62
- Tabela 5** – Achados histopatológicos nas peças de adenectomias mamárias terapêuticas realizadas por tumores *in situ* 63
- Tabela 6** – Resultados da avaliação da margem retroareolar no período intraoperatório e na análise definitiva de cortes de inclusão em parafina nos carcinomas invasivos e carcinoma ductais *in situ* (227 casos) 64
- Tabela 7** – Resultados da avaliação da margem retroareolar no período intraoperatório e na análise definitiva de cortes de inclusão em parafina nos carcinomas invasivos (181 casos) 65
- Tabela 8** – Resultados da avaliação da margem retroareolar no período intraoperatório e na análise definitiva de cortes de inclusão em parafina nos carcinomas ductais *in situ* (46 casos) 66
- Tabela 9** – Capacidade preditiva da avaliação intraoperatória da margem retroareolar em comparação com a avaliação da margem definitiva nos casos de carcinomas invasivos e *in situ* (amostra total)..... 67

Tabela 10 – Capacidade preditiva da avaliação intraoperatória da margem retroareolar em comparação com a avaliação da margem definitiva nos casos de carcinomas invasivos	68
Tabela 11 – Capacidade preditiva da avaliação intraoperatória da margem retroareolar em comparação com a avaliação da margem definitiva nos casos de carcinomas ductais <i>in situ</i>	69
Tabela 12 – Acometimento dos ductos intrapapilares conforme resultados da avaliação da margem retroareolar intraoperatória e definitiva ..	70
Tabela 13 – Associação de fatores prognósticos com o acometimento da margem retroareolar na avaliação intraoperatória dos carcinomas invasivos	71
Tabela 14 – Associação de fatores prognósticos com o acometimento da margem retroareolar na avaliação definitiva dos carcinomas invasivos	72

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	–	Esquema da incisão clássica para adenectomia mamária	42
Figura 2	–	Esquema da incisão para adenectomia mamária com ressecção de pele supratumoral	43
Figura 3	–	Esquema da remoção tecidual na adenectomia mamária	44
Figura 4	–	Retirada cirúrgica dos ductos intrapapilares com bisturi com lâmina fria.....	45
Figura 5	–	Peça cirúrgica de adenectomia mamária terapêutica, com identificação da margem retroareolar, da topografia anatômica e do linfonodo sentinela	46
Figura 6	–	Aplicação de prótese de silicone em espaço retromuscular	47
Figura 7	–	Separação de tecido retroareolar da peça cirúrgica	48
Figura 8	–	Margem retroareolar seccionada em fragmentos para avaliação intraoperatória	49
Figura 9	–	Bom resultado estético após adenectomia terapêutica à esquerda e profilática à direita	73
Figura 10	–	Resultado estético ruim após adenectomia terapêutica à esquerda e profilática à direita	74
Figura 11	–	Margem retroareolar livre em exame definitivo (HE-100X)	75
Figura 12	–	Margem retroareolar comprometida por carcinoma ductal <i>in situ</i> em exame definitivo (HE-100X).....	76
Figura 13	–	Margem retroareolar comprometida por carcinoma ductal invasivo em exame definitivo (HE-100X).....	77
Figura 14	–	Ductos intrapapilares normais (HE-100 X)	78

Figura 15 – Ducto intrapapilar comprometido por carcinoma ductal *in situ* (HE-100X) 79

LISTA DE QUADRO

Quadro 1 – Capacidade preditiva da avaliação da margem retroareolar 40

RESUMO

Heinzen RN. *Adenectomia mamária para o câncer de mama inicial* importância da avaliação da margem retroareolar e da remoção dos ductos intrapapilares [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2020.

INTRODUÇÃO: A adenectomia mamária terapêutica (AMT) permite a retirada de quase todo o tecido mamário preservando pele e o complexo aréolo-papilar (CAP) para o tratamento de casos selecionados de câncer de mama (CM) invasivo e *in situ* com o objetivo de melhorar a estética final, mantendo a segurança oncológica. A avaliação da ausência de tecido remanescente no CAP pode ser feita através da avaliação intraoperatória da margem retroareolar (AIMR) ou definitiva (ADMR). A comparação entre os resultados destes métodos é divergente na literatura. A necessidade de excisar os ductos intrapapilares quando a margem retroareolar for negativa no exame intraoperatório também não foi bem estudada. **OBJETIVOS:** Avaliar a acurácia da AIMR em comparação com a ADMR e a permanência de resíduos tumorais nos ductos intrapapilares nas AMT com margem retroareolar livre. **MÉTODOS:** Estudo transversal retrospectivo com informações obtidas através de dados de pacientes tratadas com AMT por CM invasivo e *in situ* numa clínica privada. Foram incluídas pacientes do sexo feminino, com tumores medindo até 3,0 cm e distando até 2,0 cm do CAP nos exames pré-operatórios. A margem retroareolar foi separada da peça para a avaliação do seu comprometimento durante o exame intraoperatório e, após analisadas pelo exame definitivo de cortes de inclusão em parafina por patologistas experientes. Durante a cirurgia, os ductos intrapapilares foram ressecados em cunha com bisturi e encaminhados para o exame definitivo separadamente. Para análise estatística foram realizadas medidas de frequência, teste Qui-Quadrado e teste de Mann-Whitney utilizando os softwares SPSSV20, Minitab 16 e Excel Office. O intervalo de confiança estatística foi de 95%. **RESULTADOS:** Foram realizadas 181 AMT para CM invasivo e 46 para carcinoma *in situ* (CDIS). O subtipo histológico mais comum entre os CM invasivo foi o carcinoma invasor sem outras especificações e a média de tamanho tumoral foi de 1,81 cm \pm 1,03. Entre os CDIS a média tumoral foi de 1,63 cm \pm 1,88. Em 227 casos analisados, a AIMR foi negativa em 222 (97,8%), e confirmado em 218 casos (96%). AIMR teve boa concordância com a ADMR considerando a ADMR como padrão ouro, concordância de *Kappa* de 0,72. A sensibilidade foi de 55,5%, especificidade de 100%, valor preditivo positivo de 100%, valor preditivo negativo de 98,2% e acurácia de 98,2%. Nenhum fator prognóstico molecular ou imunohistoquímico esteve associado no envolvimento da AIMR. O acometimento neoplásico dos ductos papilares ocorreu em 4 casos (1,8%) onde a AIMR foi negativa, sendo que em 2 (0,9%) a ADMR também estava livre. **CONCLUSÃO:** A acurácia da AIMR em relação à ADMR é elevada e, portanto, confiável. Mesmo com margens livres, os ductos intrapapilares podem estar comprometidos por neoplasia. Desta forma, sua retirada pode ser importante principalmente quando a AMT for realizada em tumores mais avançados, com distância tumor-CAP inferior ao recomendádo e quando a radioterapia não for realizada.

Descritores: Câncer de mama; Adenectomia mamária; Margem cirúrgica; Ductos intrapapilares.

ABSTRACT

Heinzen RN. *Nipple-sparing mastectomy for early breast cancer: the importance of intraoperative evaluation of retroareolar margins and intra nipple ducts removal* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2020.

BACKGROUND: Therapeutic breast nipple-sparing mastectomy (NSM) allows the removal of almost all breast tissue preserving the areola-papillary complex (NAC) for the treatment of selected cases of invasive and *in situ* breast cancer (BC) with the aim of improving the final aesthetic while preserving the oncological safety. The evaluation of the absence of tissue remaining in the NAC can be done through the intraoperative evaluation of the retroareolar margin (IERM) or definitive (DERM). The comparison between these methods is divergent in the literature. The need to excise the intrapapillary ducts when the IEMR is negative has also not been well studied. **OBJECTIVES:** To assess the accuracy of IEMR compared to DERM and the permanence of tumor residues in the intrapapillary ducts in therapeutic NSM. **METHODS:** Retrospective cross-sectional study with information obtained from data from patients treated with NSM for invasive and *in situ* BC in a private clinic. Female patients were included, with tumors measuring up to 3.0 cm and spaced up to 2.0 cm from the NAC in preoperative exams. The retroareolar margin was separated from the specimen to assess its impairment during the intraoperative exam and, after being analyzed by the definitive exam by experienced pathologists. During surgery, the intrapapillary ducts were resected in a wedge with a scalpel and sent for paraffin examination separately. For statistical analysis, frequency measurements, Chi-square test and Mann-Whitney test were performed using SPSSV20, Minitab 16 and Excel Office software. The statistical confidence interval was 95%. **RESULTS:** 181 NSM were performed for invasive breast cancer (IC) and 46 for carcinoma *in situ* (DCIS). The most common histological subtype among ICs was invasive carcinoma without other specifications and the average tumor size was 1.81 cm \pm 1.03. Among DCIS, the mean tumor was 1.63 cm \pm 1.88. In 227 cases analyzed, the IERM was negative in 222 (97.8%) and confirmed in 218 cases (96%). IERM had good agreement with DERM considering DERM as the gold standard, *Kappa* agreement of 0.72. Sensitivity was 55.5%, specificity was 100%, positive predictive value was 100%, negative predictive value was 98.2% and accuracy was 98.2%. No molecular or immunohistochemical prognostic factor was associated with the involvement of IERM. The neoplastic involvement of the papillary ducts occurred in 4 cases (1.8%) where the IERM was negative, and in 2 (0.9%) the DERM was also free. **CONCLUSION:** The accuracy of EIMR in relation to DEMR is high and therefore reliable. Even with free margins, the intrapapillary ducts can be compromised by neoplasia in 1.8% of the cases of NSM. Thus, its removal may be important, especially when NSM in more advanced tumors, with a lower tumor-NAC distance and when radiotherapy will not be performed.

Descriptors: Breast cancer; Nipple-sparing mastectomy; Surgical margins; Intrapapillary ducts.

1. INTRODUÇÃO

A adenectomia mamária terapêutica (AMT) é uma forma de cirurgia para o tratamento do câncer de mama (CM), que inclui a retirada, quase total, do tecido mamário, preservando o envelope cutâneo que reveste a glândula mamária, ao mesmo tempo em que se conserva o complexo aréolo-papilar (CAP).

Diversos sinônimos para a adenectomia mamária (AM) são citados na literatura, por exemplo: adenomastectomia; mastectomia subcutânea; *nipple-sparing-mastectomy*; mastectomia preservadora do CAP; ou mastectomia conservadora. Em alguns casos, pode-se realizar a retirada da pele correspondente a projeção cutânea do tumor (pele supratumoral), sendo chamada, nesse caso, de AM com ressecção de pele supratumoral, indicada quando um foco neoplásico se situa próximo à pele, mas distante do CAP.

A AM foi, pioneiramente, utilizada para o tratamento do CM em 1980, no Hospital A. C. Camargo em São Paulo, por Gentil et al.¹ e, recentemente, impulsionada por Benediktsson et al.² e Gerber et al.³ que compararam a AMT com a mastectomia radical em pacientes selecionadas e observaram resultados aceitáveis de segurança oncológica.

Atualmente, essa técnica cirúrgica tem sido frequentemente recomendada, devido aos seus resultados estéticos e desfechos oncológicamente satisfatórios, pelo menos, em pacientes criteriosamente escolhidas. Tal abordagem, permite a diminuição do impacto psicológico que seria provocado por uma cirurgia radical, preservando a imagem corporal e melhorando a qualidade de vida. Todavia, ainda, permanece imprecisa a indicação da AMT, devido ao risco de acometimento da aréola e/ou da papila e

a eventual remanescência de focos de resíduos tumorais, que poderiam favorecer o aparecimento de recidivas locais (RL).²

O CAP é de muita relevância para a autoestima, pois após a realização de uma mastectomia, aproximadamente 90% das mulheres são submetidas a um novo procedimento cirúrgico ou a tatuagem da pele para a reconstrução do mesmo. Infelizmente, a cirurgia reparadora do CAP nem sempre promove efeitos estéticos que agradam, podendo causar problemas na projeção, coloração, forma, tamanho, textura e posição da aréola e da papila.

Não existem ensaios clínicos randomizados que certifiquem a confiança no controle evolutivo de casos tratados por AMT e que sistematizem a seleção de pacientes para sua indicação. Porém, é notável que a maioria dos grandes centros especializados já possui amplas casuísticas com bons resultados; dessa forma, é importante definir critérios para a seleção dos casos com previsão de melhores desfechos.⁴

A principal preocupação, visando a segurança dessa técnica cirúrgica, consiste em minimizar a permanência de focos latentes de carcinoma oculto, acometendo a aréola ou a papila. Sabe-se que é necessário deixar certa porção de tecido retroareolar, para manter o suprimento sanguíneo do CAP, o que pode implicar em chance maior de RL e recidiva à distância. Além disso, nem todas as abordagens cirúrgicas incluem a exérese dos ductos intrapapilares (DIPs), o que, por hipótese, poderia incrementar a taxa de RL.

A avaliação da ausência de neoplasia na porção de tecido retroareolar remanescente pode ser realizada por meio da avaliação intraoperatória da margem retroareolar (AIMR), por citologia de *imprint* e/ou por cortes de congelação ou pela avaliação definitiva da margem retroareolar (ADMR), por

intermédio de cortes de material incluído em parafina. A capacidade preditiva da AIMR em comparação com o padrão-ouro, a ADMR, é divergente na literatura, assim como também, a standardização de sua metodologia.⁵

Perante o exposto, salienta-se a importância da análise da capacidade preditiva da AIMR nas AMT com técnica padronizada, bem como da necessidade da exérese dos DIPs nesses procedimentos, especialmente, frente a margens retroareolares livres de acometimento no exame imediato intraoperatório.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Investigar, por critérios microscópicos, a segurança da preservação do CAP nas AMT para o tratamento cirúrgico do CM inicial.

2.2 Objetivos específicos

1. Avaliar a capacidade preditiva da análise intraoperatória do estado das margens cirúrgicas retroareolares, em relação ao seu estado definitivo, após exame por cortes em inclusão em parafina:
 - a. em geral;
 - b. no carcinoma invasivo (CI) inicial; e
 - c. no carcinoma ductal *in situ* (CDIS).

2. Determinar a frequência do comprometimento neoplásico dos DIPs em casos operados com margens cirúrgicas retroareolares, consideradas livres por exame microscópico intraoperatório:
 - a. em geral;
 - b. no CI inicial; e
 - c. no CDIS.

3. Explorar as associações entre o acometimento tumoral da margem retroareolar e DIPs com os fatores prognósticos clínicos, morfológicos e imuno-histoquímicos:
 - a. tamanho do tumor;
 - b. comprometimento axilar;

-
- c. grau histológico (GH);
 - d. grau nuclear (GN);
 - e. invasão vascular-linfática (IVL) peritumoral;
 - f. estado menopausal;
 - g. multifocalidade/multicentricidade;
 - h. presença de componente intraductal;
 - i. expressão da proteína HER-2; e
 - j. expressão de receptor de estrogênio (RE).

3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Anatomia do complexo aréolo-papilar

O CAP é um espessamento cutâneo que se situa na região central da mama, composto pela aréola e pela papila mamária. Sua função orgânica principal é participar do processo de amamentação, ao permitir a ejeção e exteriorização do produto lácteo.^{6,7} Ademais, representa singular adorno corporal, com grande expressão em termos de feminidade e culto à imagem. Representa, também, fonte importante de atração sexual, tendo sensibilidade erógena e desempenhando papel na excitação e resposta sexual das mulheres.

A aréola situa-se ao nível do 4º espaço intercostal e possui tamanho variável entre 4 e 6 cm. De seu centro emerge uma estrutura cilíndrica, a papila mamária ou mamilo, que possui 1-1,5 cm de diâmetro e 0,5-1,0 cm de altura. Essa estrutura não possui tecido subcutâneo de sustentação e alonga-se sobre o músculo da aréola, composto de uma camada de fibras musculares radiais e circulares, e ao se contrair nas mamadas, promove a ejeção do leite e a ereção mamilar.^{8,9,10}

O desenvolvimento mamário inicia-se da 4ª a 6ª semanas de vida embrionária, por meio de espessamento ectodérmico que se forma da axila até a região inguinal (linha ou crista mamária).¹¹ Os ductos mamários formam-se entre a 10ª e 12ª semanas de gestação, juntamente com o desenvolvimento do músculo da aréola e da papila primitiva, estágio chamado de brotamento e ramificação. A formação do CAP ocorre a partir da proliferação mesenquimal, com células basais que invadem o mesoderma e uma regressão do segmento mamário, ocorrendo uma papila primordial. Quando o embrião mede de 15 a 20 cm, a aréola primitiva começa a se delinear com uma depressão central, que se

eleva nas últimas semanas da gestação, determinando a papila mamária. As ramificações caniculares geram os primeiros ductos lactíferos, aproximadamente, na 32ª semana de gestação.^{7,11}

A glândula mamária é composta por tecidos dos tipos glandular e gorduroso, entremeados por intrincada rede de fibras conjuntivas, que a segmentam. Sua unidade morfofuncional consiste nas células epiteliais secretórias, que se aglomeram e formam os alvéolos. Esses são conectados a ductulos, que se unem para formar os ductos secundários que, por sua vez, drenam para os ductos principais dos lobos mamários. Os ductos lactíferos principais confluem no espaço retroareolar e se exteriorizam na papila por meio de orifícios ou óstios glandulares.^{8,12}

Unidades ducto-lobulares podem estar presentes na papila mamária em, aproximadamente, 25% das mamas, independente da idade ou *status* hormonal, sendo, desta forma, potencial fator de risco para o desenvolvimento de um novo tumor ou de recidiva do tumor primário, após o tratamento cirúrgico.^{13,14}

Os primeiros estudos da anatomia dos ductos, elaborados por *Sir Astley Cooper* em 1840, já questionavam o número de ductos e de orifícios mamários.¹⁵ Até a publicação de *Rusby et al.*, em 2007, acreditava-se que haviam 22 ductos principais, porém, após estudo minucioso de 129 espécimes de mastectomia, o número de ductos lactíferos principais passou a ser estimado, em média, entre 10 a 15, desembocando em 5 a 9 orifícios verdadeiros na cútis mamilar. Além disso, não existe correlação entre a quantidade de ductos, a idade, volume mamário ou diâmetro areolar.^{16,17,18}

Uma explicação para a diferença entre o número de orifícios ductais e o número de ductos lactíferos, é que alguns ductos realizam anastomoses entre si, terminando em apenas um óstio.^{10,11,15}

A vascularização do CAP é proveniente de ramos da artéria torácica interna (1º ao 4º), de vasos oriundos da artéria subclávia e das artérias intercostais posteriores, ramos da aorta descendente. Recentemente, alguns pesquisadores descreveram esse suprimento arterial por meio de estudos de angiotomografia computadorizada, demonstrando que a irrigação dominante é realizada pela artéria torácica interna em 72,7% dos casos, pela artéria torácica lateral em 23,5% e pelas artérias intercostais posteriores em apenas 3,8% das mamas.¹⁸

Os ramos perfurantes do 2º e 3º espaços intercostais da artéria torácica interna são os maiores contribuintes para o suprimento sanguíneo do mamilo. O ramo da artéria do 2º espaço intercostal ultrapassa o músculo peitoral maior para irrigar o parênquima mamário, dessa forma, é possível preservá-lo durante a confecção dos retalhos dermogordurosos. Já os ramos do 3º e 4º espaços intercostais penetram diretamente o parênquima, a partir da parede torácica, sendo mais suscetíveis à lesão.¹⁹

A drenagem venosa do CAP ocorre por intermédio do plexo venoso da mama, situado na superfície anterior da fáscia mamária superficial e do sistema venoso profundo da mama.^{8,9}

A drenagem linfática ocorre por meio do plexo linfático subareolar e retroareolar de Sappey, sendo que ambos recebem a maior parte dessa drenagem da mama, além do fluxo que continua pelas correntes linfáticas até os linfonodos axilares.⁸

A inervação é derivada de ramos laterais e anteriores dos 3º, 4º e 5º nervos intercostais, principalmente do 4º, cujo ramo anterior irriga o tecido mamário e o subcutâneo da parte medial da mama e do CAP. O ramo lateral atinge a papila emergindo da fáscia peitoral até a parte posterior do CAP.¹⁹ Não se sabe se existe relação do tamanho ou volume da mama com a sensibilidade do CAP.

3.2 Acometimento neoplásico do complexo aréolo-papilar

No interior da papila, os DIPs podem conter tecido glandular e até resíduos de células tumorais, existindo, portanto, o risco de desenvolvimento local de câncer. A incidência de tumores ocultos, acometendo o mamilo, pode ocorrer em 0 a 58% dos casos com lesões maiores que 5 cm, dependendo de fatores como o tamanho tumoral e a distância do tumor em relação ao CAP.^{20,21}

Duarte et al.²², em estudo prospectivo avaliando peças de mastectomia e quadrantectomia central, apontaram incidência de carcinoma oculto incidental na margem retroareolar de 11,7%, sendo cinco casos de CI e três de CDIS.

A definição de acometimento tumoral do CAP é variável. A maioria dos estudos a refere diante da presença de CI, CDIS, doença de Paget ou de disseminação pagetóide nos DIPs ou na base da aréola. Outros estudiosos, ainda incluem a invasão angiolinfática e a presença de carcinoma lobular *in situ* (CLIS).^{23,24}

O conhecimento dos fatores de risco, que aumentam a chance de envolvimento do CAP, é baseado em estudos retrospectivos que caracterizam tamanho tumoral, acometimento linfonodal, IVL, grau tumoral, presença de

componente *in situ*, subtipo HER-2 e a distância do tumor. Um importante fator de risco para a invasão do CAP é a presença de componente *in situ* extenso, ao lado de lesões invasoras, com taxas que variam de 3 a 27%.^{24,25,26}

Pirozzi et al.²⁷ não demonstraram diferença estatística na associação do envolvimento do CAP com relação ao estadiamento, GH ou GN, mas indicaram relação significativa quando a distância do tumor à aréola na mamografia (MG) fosse menor que 3,0 cm. Já Stolier et al.²⁸ demonstraram que critérios clínicos, como o tamanho tumoral maior ou igual a 4,0 cm e a distância do tumor ao CAP menor ou igual a 2,0 cm, podem eliminar potenciais candidatas à adenectomia.

Com relação à idade como um fator de risco, os estudos sobre o tema não são conclusivos. Para alguns autores ocorre mais acometimento em pacientes com menos de 50 anos, devido à maior dificuldade em se precisar a distância entre o tumor e o CAP pelos métodos de imagem, por causa da densidade mamária e, porque, nessa faixa etária, ocorrem subtipos histológicos mais agressivos.^{25,27}

Outros estudos atribuem o risco de maior acometimento em pacientes com mais de 50 anos.²⁹ Zhang et al.³⁰ demonstraram, em revisão sistemática, que a idade apresentou efeito nulo, no que diz respeito ao acometimento tumoral. Da mesma forma, observa-se na literatura revisada, uma divergência na definição da topografia tumoral para o que seriam tumores centrais ou periféricos.

Diversos modelos matemáticos preditivos de acometimento do CAP foram criados, contudo, não houve validação populacional para a aplicação dos mesmos na prática clínica.³¹

Além disso, não há consenso na literatura quanto ao estabelecimento de um limite de tamanho tumoral, para que a cirurgia de AMT possa ser realizada de forma segura. Alguns cirurgiões, diante de margens livres, não estipulam limite para a realização da AM com relação ao tamanho tumoral; todavia, a maioria sugere evitá-la em tumores maiores que 3,0 cm.^{32,33,34}

A espessura do retalho retroareolar, bem como dos retalhos em geral na AMT, também não é bem definida, podendo variar conforme o índice de massa corpórea (IMC) da paciente e o tamanho das mamas. Utiliza-se, como regra geral, uma espessura máxima do retalho de 5,0 mm para segurança oncológica.³⁵ Sugere-se que essa medida possa ser maior na margem retroareolar, atingindo até 1,0 cm, para evitar o risco de necrose.^{2,36,37}

Os estudos que avaliaram o acometimento do CAP em tumores invasivos apresentaram discordâncias metodológicas, visto que incluem diferentes técnicas de cirurgias e de avaliação anatomopatológica, bem como englobam diversos subtipos tumorais e uma diversidade de características clínico-morfológicas. Em suma, ainda existem incertezas quanto a preservação do CAP, nos casos em que há a remoção de toda a glândula.^{2,27}

3.3 Avaliação do estado da margem retroareolar

Uma das formas de se avaliar o comprometimento pré-operatório do CAP é a realização de exames de imagem, tais como a ultrassonografia (US), a MG e a ressonância magnética (RM). A US permite avaliar a distância, mas é um método operador dependente, devendo ser realizada por profissionais bem capacitados em imagiologia mamária. A MG é o método mais reproduzível. Por

sua vez, a RM é excelente para predizer a distância da neoplasia ao CAP, entretanto, pode aumentar as taxas de mastectomia, devido a casos falso-positivos, além de ser um exame de alto custo.^{25,27}

A RM é o exame mais preciso quando se trata de determinar a distância tumor-CAP na peça cirúrgica. Esse é realizado com bobina dedicada às mamas. Nesse tipo de ressonância, as sequências T1 e T2 permitem mensurar a distância entre o tumor e a papila, tornando possível a avaliação da presença de realce suspeito com extensão ao CAP.³⁸

Karamchandani et al.³⁹ demonstraram moderada concordância entre o patologista (avaliação microscópica) e o radiologista (avaliação por RM) na avaliação da margem retroareolar (coeficiente de *kappa* 0,54). Foram analisadas 41 peças de AMT. Histologicamente, os casos foram considerados positivos quando a distância da lesão ao CAP era menor ou igual a 5,0 mm e radiologicamente igual ou menor a 20,0 mm. Houve concordância de 85,4% (35 dos 41 casos). Assim, nos casos em que a RM pré-operatória demonstra imagem suspeita para o acometimento de margem, a AM não deve ser realizada.

Segundo Ponzone et al.⁴⁰, o valor de corte de 10,0 mm da distância do tumor ao CAP pela RM tem sensibilidade de 100% e especificidade de 71%, sendo preditor para o envolvimento do tumor. Com efeito, para Friedman et al.⁴¹, a predição de acometimento do CAP, a sensibilidade e a especificidade da RM foram de 99,5% e 100%, respectivamente.

Em contrapartida, Dent et al.⁴² avaliando retrospectivamente 195 casos de AMT, demonstraram não haver diferença estatística na taxa de comprometimento tumoral do CAP com medida de 1,0 ou 2,0 cm de distância do tumor até a margem retroareolar, aferidas por USG e/ou RM. Com isso, sugerem

que a AM seja realizada, independentemente da distância avaliada no intraoperatório, por meio de exames de imagem.

Piato et al.⁴³ também discordam da literatura quanto ao valor da distância tumor-CAP ideal. Após avaliarem 170 peças mamárias em que ocorreu a retirada da aréola e da papila, a presença de realce entre a lesão *index* e o CAP e a retração do mesmo, na avaliação pré-operatória com RM, estiveram associados com uma especificidade de 97,7% para o seu envolvimento. Dessa forma, caso não haja realce até o CAP, a margem pode ser inferida como negativa, independente da sua distância em relação ao tumor.

Atualmente, com a expansão dos critérios de indicação, muitos autores advogam que a AMT possa ser realizada, independentemente do espaço entre o tumor e o CAP, desde que a margem retroareolar seja negativa na avaliação intraoperatória.⁴⁴

A falta de padronização entre os cirurgiões, da técnica da AMT e da avaliação intraoperatória da margem retroareolar, pode levar à remoção do CAP sem o mesmo estar, verdadeiramente, acometido por doença.^{22,45}

A AIMR apresenta taxa de resultados falso-negativos de 1,5% a 16,2%. Isso ocorre porque, além da falta de sistematização entre mastologistas e patologistas, durante a excisão pode haver dificuldade técnica da delimitação da área retroareolar, provocando nova abordagem cirúrgica e consequências estéticas desfavoráveis. A análise também pode ser prejudicada por artefatos e perdas de tecido, oriundos do processo do exame intraoperatório.^{41,46}

Kneubil et al.⁴⁵ demonstraram taxa de falso-negativos na AIMR de 9,2% que, apesar de poder aumentar o risco de recorrência no CAP, teve uma

pequena taxa de recidiva locorregional (RLR), de 2,4%; contudo, os autores utilizaram a radioterapia intraoperatória (ELIOT).

Estudo realizado no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo propôs nova técnica de exame intraoperatório para melhorar a acurácia da avaliação da margem retroareolar. Para tal, os ductos principais são dissecados com tesoura de Metzenbaum e isolados para a secção em cortes de 1,5 cm de diâmetro, com bisturi imediatamente abaixo da base do CAP. Os fragmentos não fixados são congelados em criostato e seccionados em cortes de 4 µm, em intervalos de 200 µm, e corados com hematoxilina-eosina (HE) para a análise na microscopia óptica. Com esse novo método de avaliação intraoperatória, a taxa de falso-negativos foi de 1,3% (dois casos) em 158 espécimes, menor do que a encontrada na literatura.⁴⁷

Em 220 casos de AMs, Camp et al.⁴⁶ observaram 21 casos (10%) de margens retroareolares positivas, em avaliação por cortes em parafina. Dezessete destes casos foram operados novamente, quase sempre com anestesia local: em 11 não se achou nada digno de nota; em quatro, CDIS; e em dois, notou-se CLIS. Resultado idêntico (10%) foi visto por outros autores, em pacientes com CM e *BRCA-1* ou *BRCA-2* mutados. Na maioria das vezes, a lesão oculta no mamilo retirado devido à margem referida como comprometida em parafina, é do tipo CDIS (60-70%).⁴⁸

Devido ao risco de achados falso-negativos, alguns serviços preferem acessar o acometimento da CAP na avaliação anatomopatológica final.⁴⁹ Outros médicos advogam a avaliação pré-operatória da margem retroareolar por meio da biópsia por mamotomia guiada por US. Govindarajulu et al.⁵⁰ realizaram 36 biópsias percutâneas a vácuo da região retroareolar, apresentando 20% de

acometimento neoplásico por CI, CDIS ou doença de Paget no resultado da biópsia.

Outra opção é a realização da autonomização do CAP previamente à AM. O procedimento foi desenhado para diminuir o risco de necrose local, mas permite a biópsia da margem retroareolar definitiva, antes da adenectomia e, conseqüentemente, melhor programação cirúrgica.⁵¹

Gerando controvérsias, Lee et al.⁵² recomendam que em situações em que a margem retroareolar é positiva, realize-se uma segunda biópsia da mesma, durante a reconstrução mamária de segundo tempo, para a troca do expensor por implante definitivo. Caso o novo resultado venha com margem livre, pode-se preservar o CAP, evitando a sua exérese.

3.4 Avaliação histopatológica dos ductos intrapapilares removidos em adenectomias mamárias terapêuticas

A papila mamária, diferentemente da aréola, não é apenas tegumento. Contém ductos galactóforos, com distribuição centrípeta no seu interior. A necessidade de remoção dos DIPs e sua avaliação anatomopatológica ainda não tem evidência conclusiva na literatura, mas gera preocupação por manter componente de células ductais, que podem ocasionar carcinoma futuro.^{23,53}

Algumas instituições recomendam examinar apenas a margem subareolar para decidir sobre a preservação do CAP. Ponzzone et al.⁴⁰, em estudo prospectivo, observaram acometimento dos DIPs com exame de margem retroareolar negativa em 7,1% dos casos, demonstrando que a avaliação definitiva dos ductos implica em aumento da sensibilidade na detecção de tumor remanescente.

Rusby et al.⁵⁴ tiveram como objetivo analisar as técnicas para avaliação da margem retroareolar e notaram que um corte abaixo da margem retroareolar, em peças de adenectomia *ex vivo*, resultou em pouquíssimos ductos para análise, sugerindo que a retirada dos DIPs é o método mais acurado para pesquisar a doença residual na papila.

Brachtel et al.²⁴ examinaram a equiparação da frequência do acometimento oculto na papila em 316 espécimes de mastectomia, por meio da análise da região subareolar. A ausência de carcinoma nessa margem correlaciona-se com a ausência de acometimento da papila, com valor preditivo negativo de 0,96 e sensibilidade de 0,8.

Na maioria das vezes, quando os ductos são envolvidos, o são por lesões correspondentes à CDIS. Tramm et al.⁵⁵ relataram um caso de paciente submetida à mastectomia por CI, em que houve a presença de acometimento do DIP na ausência de doença na margem retroareolar. Associa-se essa paradoxal extensão intraductal com margem retroareolar livre, à possibilidade de *skip-lesions*.

A retirada dos DIPs para aumentar a confiabilidade nos desfechos oncológicos é de indicação controversa, pois alguns autores acreditam que a exérese dos mesmos compromete a vascularização do CAP, aumentando o risco de necrose e, conseqüentemente, o seu resultado estético, podendo alterar, também, a projeção da papila.^{27,55}

Existem vários procedimentos laboratoriais para a confecção de lâminas microscópicas para avaliar o comprometimento dos DIPs. Vyas et al.⁵⁶, em estudo prospectivo com 140 espécimes de mastectomias radicais modificadas,

realizaram 6 a 8 cortes verticais da papila, incluindo o tecido retroareolar e verificaram taxa de envolvimento de 16%.

Simmons et al.⁵³ avaliaram o acometimento da papila por meio de cortes em intervalo de 3,0 mm da mesma, em 217 peças de mastectomias, obtendo taxa de 6,6% de margem positiva.

Stolier et al.²⁸ publicaram estudo demonstrando a presença de unidades ducto-lobulares na papila em peças de AM e obtiveram, como resultado, a presença de três casos dessas unidades em 32 papilas analisadas (9,3% dos casos). Em todas as amostras, as unidades estavam presentes na base da papila, portanto, sugerem que a remoção dos DIPs seja limitada a região perto da base e propõem que as pacientes sejam alertadas do risco de nova intervenção cirúrgica para exérese do CAP, após o exame definitivo.

Recentemente, Tang et al.⁵⁷ adotaram a prática de excisar apenas a papila em caso de acometimento dos DIPs, sem ressecar a aréola, contudo, a eficiência oncológica dessa prática, ainda não foi comprovada em longo prazo. Outra forma de avaliar os DIPs é sua ressecção intrapapilar em forma de cunha, com bisturi de ponta fina.⁵⁷

3.5 Indicações e técnica cirúrgica da adenectomia mamária terapêutica

Não existe indicação formal para AMT. Suas indicações variam desde o cenário de pacientes com mutações genéticas ou história familiar de risco, como para tumores multifocais ou multicêntricos, tumores únicos sem possibilidade de cirurgia conservadora, tumores residuais após cirurgia conservadora, CDIS

extenso e dificuldade para a obtenção de margens livres em cirurgia conservadora ou carcinoma oculto da mama.^{33,48,58,59,60,61}

Uma revisão sistemática, publicada em 2017, não conseguiu determinar recomendações conclusivas para a realização da AMT, sugerindo que a decisão seja tomada após discussão individualizada dos riscos e benefícios.⁴

A AMT é contraindicada em pacientes com doença de Paget associada, acometimento de pele, carcinomas inflamatórios, suspeita de comprometimento da aréola e papila por exame físico ou métodos de imagem. Além disso, pacientes com ptose mamária acentuada (graus II-III) apresentam dificuldade na obtenção de bons resultados estéticos, podendo a ptose ser considerada como contraindicação relativa. Na impossibilidade da reconstrução imediata por qualquer motivo, a AMT é fortemente contraindicada.^{62,63,64}

Nas pacientes com mama de grande volume e com ptose acentuada, existe a opção da mastectomia preservadora de pele e enxerto imediato do CAP escarificado. A técnica tem sido proposta para mamas pesando mais do que 400 gramas e ptose grau II ou a papila estando um centímetro abaixo do sulco inframamário.⁶⁵ Entretanto, o enxerto está associado a maior taxa de isquemia (7,4%), e a decisão deve ser compartilhada com a paciente.⁶⁶

Está demonstrado que a quimioterapia neoadjuvante não é uma contraindicação para AMT, desde que o tumor residual não apresente evidência clínica e radiológica de invasão ou muita proximidade do CAP, conforme visto por vários autores. As taxas de complicações como necrose do CAP, infecção, seroma ou hematoma não diferem da AMT realizada em mamas virgens de tratamento.^{67,68,69}

Diversas circunstâncias tornam a paciente uma candidata não ideal para a adenectomia, aumentando as chances de complicações. São elas: tabagismo; diabetes; obesidade (IMC > 30 kg/m²); tumores multicêntricos/multifocais com mais de três focos; radioterapia mamária prévia; e mamas muito volumosas.⁶⁵

A técnica cirúrgica para a realização da AMT contempla diferentes abordagens. A incisão pode ser elíptica, retirando a pele sobre a área tumoral, radial, inframamária, transareolar ou periareolar com prolongamento vertical ou lateral. A principal preocupação intraoperatória é a preservação do suprimento sanguíneo para o CAP e alguns cuidados são válidos para evitar seu dano, como espessura adequada do retalho, manipulação delicada, e a preservação dos pedículos vasculares vindos da artéria torácica interna.^{35,70,71,72}

Após a excisão do corpo glandular mamário, o campo de acesso para a axila torna-se amplo, sendo possível abordar a axila e realizar a biópsia de linfonodo sentinela (BLS) ou a linfadenectomia axilar.^{73,74}

Barros et al.³⁴ preconizam a excisão dos DIPs por intermédio de uma ressecção em cunha central no mamilo, deixando lateralmente rima tecidual de 2 a 3 mm de espessura. Desse modo, resseca-se praticamente todos os ductos que poderiam conter células malignas ou atípicas. Outros cirurgiões, por sua vez, preferem a retirada de um pequeno fragmento retroareolar, contemplando a base mamilar para exame intraoperatório.^{58,62,75}

Folli et al.⁷⁶ defenderam a hidrodissociação tumescente da aréola com injeção de 20 cc de solução salina contendo 2,5 mcg/ml de adrenalina no espaço subdérmico retroareolar. Consegue-se um plano de dissecção com tesoura com certa facilidade, associado a menos sangramento local.

A realização da hidrodissociação possui resultados conflitantes sobre o aumento das complicações, mas uma comparação entre grupos caso-controle demonstrou ser uma técnica segura, diminuindo o tempo de realização do procedimento e de estadia hospitalar, sem aumentar a taxa de complicação.⁷⁷

Após a remoção da glândula mamária e finalizada a abordagem axilar, inicia-se a reconstrução mamária imediata, com implante expansor, implante de silicone ou com retalhos autólogos, como: retalho do músculo abdominal transverso; retalho abdominal livre, baseado em artérias perfurantes; ou retalho do músculo grande dorsal.⁷⁸

É possível ainda fazer uso de matriz dérmica acelular para a melhora da loja muscular que receberá o implante, podendo ser de origem alógena ou xenógena (porcina ou bovina). No Brasil, apenas as matrizes de origem xenógenas estão disponíveis.^{79,80}

Nos últimos anos, o aprimoramento das técnicas de cirurgia robótica tem permitido o uso da plataforma (robô) da *Vinci* na realização da AM. A técnica é realizada por uma incisão axilar para a introdução do trocater. Um espaço para a realização da AM é criado por meio da insuflação com dióxido de carbono, numa pressão de 8 mmHg e os trocateres do robô são inseridos. Por meio do console, o cirurgião realiza a dissecação da glândula mamária com tesouras monopolares e realiza uma biópsia retroareolar para avaliar o acometimento do CAP. A mama é retirada pela incisão axilar e a reconstrução pode ser realizada ao mesmo tempo.^{81,82}

3.6 Segurança oncológica

A segurança oncológica da AMT, em longo prazo, ainda não está claramente definida, até o momento, somente estudos populacionais tem sido realizados.

Moo et al.⁸³ demonstraram taxa de RL de 2,2% e de recorrência global de 6,3%, sendo que em apenas 0,3% a recidiva ocorreu no CAP em seguimento mediano de 36 meses. A taxa de sobrevida livre de recorrência foi de 93,6%, semelhante a de outros estudos. Frey et al.⁸⁴ também encontraram a mesma taxa de RL (2%), tendo como único fator predisponente a distância do tumor ao CAP menor do que um centímetro pela RM.

Em 2003, Gerber et al.³ evidenciaram que após 5 anos de seguimento, apenas 1,6% dos seus 61 casos apresentaram RL. Em 2006, Sacchini et al.⁶² constataram apenas duas RLs em 68 casos (2,9%), salientando que nenhuma delas ocorreu no CAP.

A análise retrospectiva do banco de dados americanos SEER (*Surveillance, Epidemiology, and End Results*) demonstrou sobrevida global e específica em três anos de 96% e 97%, respectivamente.⁸⁵ Smith et al.⁸⁶ também demonstraram taxas semelhantes, com sobrevida livre de doença em três anos de 95,7% e em 5 anos de 92,3%.

A AMT demonstra segurança em pacientes selecionadas.⁸⁷ Evidências apontam que é mais provável que a RL ocorra devido à biologia tumoral intrínseca do que pela preservação do CAP. No estudo de Voltura et al.⁶¹, com seguimento de 18 meses, apenas duas pacientes (5,9%) tiveram RL.

Apesar de a técnica estar sendo utilizada há mais de dez anos, a maioria dos estudos são baseados em séries com limitado número de pacientes e tempo de seguimento heterogêneo, não apresentando evidência sobre a sua eficiência antineoplásica. Entretanto, diante de indicações seletivas, a literatura demonstra não haver diferença, estatisticamente significativa, na sobrevida em longo prazo entre as mastectomias e as adenectomias.⁷⁰

À medida que a AMT é mais difundida e executada, surgem mais dados de seguimento estendido. Wu et al.⁸⁸, avaliando uma coorte retrospectiva de 944 pacientes submetidas à AMT, em seguimento mediano de 85 meses, tiveram 4,1% de RL no CAP, associada à multicentricidade/focalidade, subtipo tumoral triplo negativo ou HER-2, GH maior e componente intraductal extenso.

Lago et al.⁸⁹ comprovaram a eficiência terapêutica e a conveniência estética da AMT para CDIS em seguimento mediano de 10 anos. Após, 142,6 meses, a taxa de recorrência no CAP foi de apenas 1,4% e a sobrevida global foi de 98,6%.

A RLR nas AMT por CDIS, demonstrada em período de 10 anos, foi de 4,3% e esteve associada, na análise univariada, com tamanho tumoral maior do que 4,0 cm, ausência de expressão de RE e de receptor de progesterona (RP), e alto GN. Na análise multivariada, apenas a ausência de RP ($p=0.006$) e o tamanho estiveram associados a RLR ($p=0.064$).⁸⁸

A AMT é mais eficiente e segura quando os seguintes parâmetros são verificados: estadió inicial; biologia favorável; carcinoma de mama invasivo ou *in situ* distando, pelo menos, 2,0 cm do CAP; após avaliação prévia dos exames de imagem, margens livres no intraoperatório, ausência de fluxo papilar ou doença de Paget – assertiva de Galimberti et al.⁷³. Esses autores, relataram a

experiência do Instituto Europeu de Oncologia de Milão, com 1.989 pacientes, sendo 1.711 com lesão infiltrativa e 278 com pré-infiltrativa. Após seguimento mediano de 94 meses, entre aqueles com carcinoma infiltrativo foram verificadas 91 (5,3%) RL e para os CDIS foram observadas 11 (4%) RL. A incidência de RL não foi diferente entre os grupos que receberam ou não tratamento sistêmico neoadjuvante, todavia variou conforme o subtipo tumoral, vindo a ser maior nas pacientes com tumores HER-2 superexpresso e luminal – B/HER-2 positivo, demonstrando ser a AMT oncológica segura para pacientes selecionadas, ou seja, sem comprometimento do CAP no exame intraoperatório.⁷¹

3.7 Radioterapia complementar após adenectomia

A AMT é considerada cirurgia semirradical, pois permite a conservação do CAP, preservando um pouco do tecido mamário. Em princípio, se não fosse a toxicidade local e suas repercussões estéticas, a radioterapia poderia ser indicada como rotina pós-cirúrgica. E, na verdade, a sua justificativa depende muito da técnica cirúrgica empregada e de quão fina é a espessura do retalho local remanescente.

No entanto, para as pacientes que possuem critérios de prescrição de radioterapia adjuvante após mastectomia, como tumores nos estádios T3 e T4, margens comprometidas e acometimento linfonodal significativo, a radioterapia da parede torácica deve ser indicada, assim como das correntes de drenagem linfática.⁹⁰

Na Itália, pesquisadores demonstraram que a aplicação de dose intraoperatória única de 16Gy, com feixe de elétrons, aplicado em aparelho

portátil dedicado, não resultou em recorrência no CAP e não aumentou as taxas de complicações como necrose (13%) e contratura capsular. Todavia, a prática foi abandonada em 2011, ao mesmo tempo em que foi enfatizada a importância do exame intraoperatório da margem retroareolar para prever o risco de envolvimento neoplásico.^{91,92,93}

Para Gomez et al.⁹⁴, a toxicidade da radioterapia deve ser levada em consideração frente ao seu benefício não estabelecido. A indicação deve considerar fatores prognósticos e não a preservação do CAP. Benediktsson e Perbeck², após empregarem a radioterapia em 59% de seus pacientes, acharam que a mesma só é válida quando o risco de RL for significativo.

Uma pesquisa realizada entre os membros da Sociedade Europeia de Radioterapia e Oncologia (ESTRO), da Sociedade Americana de Radioterapia e Oncologia (ASTRO), da Sociedade Latino-Americana de Terapia Radiante Oncológica (ALATRO) e da Sociedade Brasileira de Radioterapia (SBRT) demonstrou que os principais fatores para indicação de radioterapia pós-adenectomia, utilizada por especialistas, estão relacionados ao risco de recorrência do câncer em estádios I e II como: IVL; tamanho tumoral (>5,0 cm); extensão extracapsular; acometimento linfonodal; margens cirúrgicas positivas; tumor triplo negativo; multicentricidade; e idade menor que 40 anos.⁹⁵

Uma avaliação semelhante foi realizada comparando as indicações dos radio-oncologistas e dos mastologistas. Apesar de diversos aspectos controversos, os dois tipos de especialistas consideraram os mesmos fatores preditivos de recorrência na indicação da radioterapia pós-AMT.^{95,96}

Zheng et al.⁹⁷, após revisão da literatura, concluíram que a radioterapia generalizada após adenectomia não estava associada ao controle da recorrência local ($p= 0,627$).

Devido à falta de consenso na indicação da radioterapia após a AMT, tornou-se necessário, em alguns serviços, aproximadamente três meses depois da cirurgia, a realização de exames de imagem, como RM ou US, para avaliar a quantidade de tecido mamário residual.³⁴ Sugere-se que retalhos com a espessura maior que 5,0 mm ou mesmo menor que 5,0 mm, mas com fatores de risco para recorrência, devam ser irradiados.^{36,96,98} No futuro, o USG automatizado poderá ser utilizado para mensurar, mais precisamente, o tecido residual.

3.8 Complicações pós-operatórias

As taxas de complicações pós-operatórias não são desprezíveis. A principal complicação cirúrgica é a isquemia do CAP e do retalho da pele, que se manifestam como epidermólise, coloração violácea e até necrose isquêmica.^{20,36,51}

Orzalesi et al.⁹⁹ encontraram taxas de necrose do CAP de 4,8% e de 2,3% do retalho da adenectomia, potencializados pelo tabagismo. Dull et al.¹⁰⁰ também encontraram maiores taxas de complicações da adenectomia nas tabagistas (36%), em relação às não-tabagistas (14,5%).

O tabagismo prejudica a vascularização do CAP e aumenta o risco de infecção, por meio da lesão do epitélio ductal pelas toxinas do cigarro. Além

disso, ocasiona fibrose do tecido retroareolar pelas substâncias inflamatórias liberadas.¹⁰¹

Fatores como mamas volumosas, tabagismo, ptose mamária (distância do CAP ao sulco maior do que 8,0 cm), radioterapia prévia e incisão periareolar são predisponentes para aumentar a taxa de necrose do CAP, representando contraindicação relativa para essa técnica cirúrgica.^{22,73} A espessura muito fina do retalho, igualmente é fator associado a chance de complicação, principalmente ao risco de necrose do CAP, sugerindo que a espessura não deva ser menor que 8,0 mm, prática que pode ser contestada oncológica e esteticamente.⁸¹

De acordo com a análise histológica, a excisão imediata do CAP no momento da cirurgia ou tardia durante a troca do expensor, não está estatisticamente associada com o acréscimo da taxa de necrose do retalho, apesar de os números absolutos apresentarem aumento da necrose quando a excisão é imediata.⁹

Bons resultados práticos são obtidos com a avaliação da vascularização do retalho durante o período transoperatório, por meio de videoangiografia digital com indocianina verde. O método identifica áreas de menor perfusão cutânea do retalho, diminuindo a reintervenção cirúrgica. Infelizmente, é uma tecnologia cara e pouco disponível nos serviços de tratamento do câncer.¹⁰²

Outras complicações podem ocorrer, como infecção, seroma, hematoma, perda do implante ou do retalho autólogo e deiscência da sutura.³⁶ Para todas essas complicações, a radioterapia prévia também é considerada como fator agravante de risco.¹⁰³ Tardiamente, podem sobrevir assimetria mamária, desvio da posição do CAP, retração da cicatriz, deslocamento do implante e contratura capsular.^{73,100,104}

Muitas vezes, o resultado estético não é considerado satisfatório pela paciente ou pelo cirurgião, com assimetria do CAP ou deformidade cicatricial. A sensibilidade cutânea também pode ficar alterada, apenas 10 (43%) das mulheres mantêm o estímulo sensitivo normal.¹⁰⁵ O CAP, normalmente, perde sua sensibilidade erógena e função erétil.⁷²

É importante esclarecer e discutir com a paciente os resultados estéticos da cirurgia, minimizando a alta expectativa na autoimagem corporal. Barros et al. demonstraram que apenas 26,5% ficam extremamente satisfeitas e que 37,5% consideraram o resultado estético bom.³⁴

Sacchini et al.⁶² analisaram, retrospectivamente, 123 pacientes submetidas à AMT ou AM redutora de risco, realizada em diversas instituições. Houve um total de 43 casos de complicações reportadas, sendo elas: necrose do retalho em 19 casos (10%); necrose do CAP em 22 casos (11%); e perda de implante em dois casos (1%). Em geral, o resultado estético final foi considerado bom ou excelente pelos cirurgiões e pela paciente, em 83% dos casos de AMT e 94% nas AM redutoras de risco.

Um estudo avaliando 62 mulheres brasileiras, submetidas a 124 AM redutoras de riscos para pacientes mutadas, com história familiar importante ou lesões precursoras de risco, demonstrou uma baixa incidência de complicações, com apenas um caso (0,8%) de infecção e um (0,8%) de necrose parcial do CAP.¹⁰⁶

Apesar de a satisfação estética com a AMT ser considerada alta, estudo com 41 mulheres tratadas por AMT e 63 por mastectomia preservadora de pele, pela aplicação do questionário de qualidade de vida BREAST-Q, apresentou menor taxa de satisfação na AMT (37,8%), comparada com a mastectomia

preservadora de pele (63,3%), quando avaliado o critério de harmonia entre as duas mamas ($p=0,038$), ou seja, a simetria.¹⁰⁴

Um outro estudo, comparando a AMT e cirurgia conservadora com radioterapia adjuvante, demonstrou que o conforto em expor a mama foi maior no grupo da cirurgia conservadora (82,4% *versus* 71,4%; $p= 0,0003$).¹⁰⁷

Para melhorar a cosmese, a matriz dérmica acelular pode ser utilizada durante a reconstrução mamária. Seu uso permite reduzir a chance de contratura capsular e visibilidade do implante (*rippling*); além disso, aprimora o contorno do polo inferior da mama, o posicionamento da prótese e a definição do sulco inframamário. Em contrapartida, sua colocação pode aumentar a taxa de formação de seroma e acarretar maior custo adicional ao procedimento.^{79,80}

4. MÉTODOS

A presente pesquisa foi delineada como estudo transversal retrospectivo. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Faculdade de Medicina da USP, registro número 15845. As informações foram obtidas por intermédio da coleta de dados nos prontuários médicos e relatórios de exames anatomopatológicos de pacientes tratadas cirurgicamente com diagnóstico de CI e CDIS, provenientes de uma clínica particular (Clínica Prof. Alfredo Barros), em São Paulo.

O universo da pesquisa abrangeu pacientes do sexo feminino que realizaram a AM, com fins terapêuticos para CI e CDIS de mama, no período de 2001 a 2019. Todas tiveram AIMR e ADMR, além da retirada dos DIPs, os quais foram avaliados somente por exame de lâminas microscópicas de cortes feitos em material parafinado.

Os sujeitos desta pesquisa corresponderam a uma amostra de conveniência, que foram tratadas cirurgicamente de CM pelo mesmo cirurgião (A.C.S.D. Barros). A técnica empregada em todas as pacientes foi a AMT, com ou sem ressecção de pele supratumoral.

4.1 Critérios de inclusão

As pacientes selecionadas para a pesquisa preencheram os seguintes critérios de inclusão:

- sexo feminino;
 - tratamento cirúrgico por AMT;
 - distância do tumor ao CAP maior ou igual a 2,0 cm por RM pré-operatória das mamas;
-

-
- exame imediato de AIMR;
 - exame posterior de ADMR;
 - tumores medindo até 3,0 cm por exame físico e métodos imagem;
 - axila clinicamente negativa ou com linfonodo axilar móvel à palpação (cN0-N1); e
 - retirada dos DIPs e análise dos mesmos em exame definitivo de corte em parafina.

4.2 Critérios de exclusão

Foram excluídas da pesquisa pacientes com, pelo menos, um destes critérios:

- retração ou acometimento de pele;
- carcinoma inflamatório;
- carcinoma oculto;
- doença de Paget; e
- presença de fluxo papilar.

4.3 Técnica cirúrgica

A incisão utilizada para AMT obedece a vários padrões, mas nesta casuística, a maioria foi do tipo radial, vertical da aréola até o sulco inframamário, com prolongamento de incisão em 25% da aréola, em direção à axila (Figura 1). Havendo tumor próximo à pele, mas distante do CAP, a incisão cutânea mais empregada foi na forma de raquete, removendo-se a pele supratumoral e cortando parte da circunferência areolar (Figura 2).

O retalho dermogorduroso (Figura 3) foi confeccionado com o uso de bisturi elétrico (eletrocautério) monopolar, preconizando-se uma espessura de até 5,0 mm e preservando-se os pedículos vasculares do 2º e 3º espaços intercostais. Na região retroareolar, após leve tração da papila, fez-se a secção local do tecido ductal, fibroso e adiposo com bisturi, deixando a espessura também de até 5,0 mm.

Os DIPs foram extraídos mediante ressecção em cunha extramamilar, com bisturi de ponta fina, deixando-se uma rima tecidual lateral de 2,0 a 3,0 mm para a preservação da vascularização (Figura 4).

A margem areolar foi identificada com placas metálicas gravadas com as letras A e R, para orientar o patologista no acerto do foco topográfico para o exame.

O corpo glandular mamário foi liberado respeitando-se seus limites anatômicos e preservando-se todo ou quase todo o envelope cutâneo. Exemplo de uma peça cirúrgica está na Figura 5, em que se observa, também, a identificação topográfica pelas placas lateral (L) e medial (M).

A via de acesso mamária permitiu sempre a abordagem axilar, tanto para a técnica de BLS radioguiada, quanto para a linfadenectomia axilar total, quando indicada.

Todas as pacientes foram submetidas à reconstrução mamária imediata, com técnica individualizada à escolha do cirurgião plástico. O recurso mais utilizado para reconstrução imediata foi o implante de prótese de silicone abaixo do músculo do peitoral maior (Figura 6). Em alguns casos foram feitas reconstruções com rotação de retalhos autólogos.

4.4 Avaliação anatomopatológica intraoperatória da margem retroareolar

Inicialmente, a peça cirúrgica – matriz glandular mamária – foi minuciosamente inspecionada macroscopicamente, a fim de se obter detalhes sobre a característica do tumor, do parênquima adjacente e da distância da lesão às margens cirúrgicas.

O espécime cirúrgico foi avaliado em sua posição anatômica, medido, pesado e corado, conforme a marcação das margens pelo cirurgião, que determinou com precisão, o local da margem retroareolar.

Após tintura das bordas teciduais com tinta nanquim, a margem retroareolar foi separada do produto da adenectomia por meio de corte tangencial e, em seguida, realizados mais cortes em fatias com fragmentos de cerca de 3,0 mm de intervalo (Figuras 7 e 8).

Todas as margens retroareolares foram avaliadas por exame intraoperatório. Inicialmente, foram feitos raspados (*imprint*) de fragmentos não fixados para exame citológico, após coloração por HE. Subsequentemente, a avaliação histológica de toda margem retroareolar foi realizada pela análise microscópica de cortes de tecido congelado com nitrogênio líquido em criostato (três secções de 4 µm de espessura, a intervalos de 20 µm). A leitura foi em lâminas coradas em HE, sob magnificação de 40X.

A avaliação da margem retroareolar não demanda tempo excessivo, 5 a 10 minutos para preparação das lâminas e mais 5 a 10 minutos para a interpretação microscópica.

A AIMR foi considerada positiva diante de células malignas (CDIS ou CI) na borda retroareolar. Lesões proliferativas precursoras de câncer, como atipia

epitelial plana (AEP), hiperplasia ductal atípica (HDA) ou neoplasia lobular, não foram consideradas determinantes de margens comprometidas.

4.5 Avaliação anatomopatológica definitiva da margem retroareolar

A análise definitiva foi realizada pela avaliação histopatológica de lâminas microscópicas provenientes de cortes de tecido embebido em parafina, feitos em criostato, com 4µm de espessura, em intervalos de 20 µm.

Foi considerada margem retroareolar positiva aquela com a presença de células malignas (CDIS ou CI) no tecido fixado.

4.6 Análise microscópica dos ductos intrapapilares

Os ductos ressecados tiveram seu comprometimento avaliado pelos cortes sagitais de 2 a 3 µm, apenas em materiais fixados em formalina e embebidos em parafina.

Os DIPs foram considerados comprometidos na presença de CI ou CDIS.

4.7 Conduta diante do comprometimento da margem retroareolar

O exame intraoperatório foi considerado positivo e definitivo, ou seja, comprometido na presença de células de CI ou CDIS.

A presença de lesões precursoras como CLIS, HDA e AEP não foram consideradas como margens positivas.

Após constatação de comprometimento neoplásico do tecido da margem retroareolar, seja na AIMR ou ADMR, foi realizada a remoção do CAP de forma imediata ou diferida, em segundo tempo operatório.

4.8 Conduta diante dos ductos intrapapilares acometidos

Havendo comprometimento dos DIPs procedia-se, posteriormente, à remoção do CAP.

4.9 Análise estatística

4.9.1 Coleta de dados

As estimativas de ocorrência da margem retroareolar positiva ou negativa, no exame intraoperatório e no definitivo e a presença de acometimento por doença nos DIPs, estavam registradas nos relatórios anatomopatológicos. Também foram coletados dados como: tamanho do tumor; presença de comprometimento intraductal; estado dos linfonodos retirados; expressão de receptores hormonais; e proteína HER-2.

No prontuário do paciente foi possível coletar as seguintes informações: idade; estado menopausal; tipo de abordagem axilar; comorbidades; história familiar de câncer de mama; presença de metástases sistêmicas e seus sítios; retirada ou não do CAP; e tratamento neoadjuvante e adjuvante.

4.9.2 Metodologia estatística

As análises demográficas e das características clínicas e patológicas foram realizadas com medidas de frequência (média e percentagem).

Para a análise de relação entre as variáveis foi utilizado o Teste do Qui-Quadrado e de Mann-Whitney. O intervalo de confiança foi considerado de 95% de confiança estatística (IC 95%) e considerado o valor p de 5% ($p= 0,05$) para nível de significância.

A capacidade preditiva da AIMR em geral (CI e CDIS), no CI e no CDIS foi calculada pelos testes diagnósticos de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e acurácia, conforme cálculo das fórmulas aplicadas em quadro de contingência (Quadro 1).

O índice de concordância de *Kappa* foi utilizado para medir o grau de concordância entre as duas variáveis AIMR e ADRM, sendo o *Kappa* entre 0,610 a 0,800 considerado como bom.

Quadro 1 – Capacidade preditiva da avaliação da margem retroareolar.

	ADMR positiva	ADMR negativa
AIMR positiva	Verdadeiros positivos (A)	Falso-positivos (B)
AIMR negativa	Falso-negativos (C)	Verdadeiros negativos (D)

- 1) Sensibilidade = verdadeiros positivos/(verdadeiros positivos + falso-negativos) ou $a / (a + c)$;
- 2) Especificidade = verdadeiros negativos/(falso-positivos + verdadeiros negativos) ou $d / (b + d)$;
- 3) Valor preditivo positivo = verdadeiros positivos/(verdadeiros positivos + falso-positivos) ou $a / (a + b)$;
- 4) Valor preditivo negativo = verdadeiros negativos/(verdadeiros negativos + falso-negativos) ou $d / (c + d)$; e
- 5) Acurácia = verdadeiros positivos + verdadeiros negativos/total ou $(a + d) / (a + b + c + d)$.

A estimativa da frequência do acometimento dos DIPS excisados foi realizada pela fórmula: número de casos comprometidos/número total de casos analisados (em geral, no CI e no CDIS).

Nas análises estatísticas foram utilizados os *softwares* SPSS V20, Minitab 16 e Excel Office 2010®.

4.10 Aspectos éticos

Foi solicitada e obtida dispensa do termo de consentimento livre e esclarecido, visto que, este estudo foi retrospectivo sem intervenção terapêutica, não implicando em manuseio de material biológico (Anexo). Foram coletadas nos prontuários, apenas informações clínicas e laudos anatomopatológicos em atendimento de rotina.

Assim, não houve conflitos de cunho ético relativos ao estudo, uma vez que as pacientes foram tratadas e os resultados obtidos na pesquisa não tiveram impacto na conduta adotada para cada paciente. Além disso, a identidade das pacientes envolvidas no estudo foi mantida em sigilo.

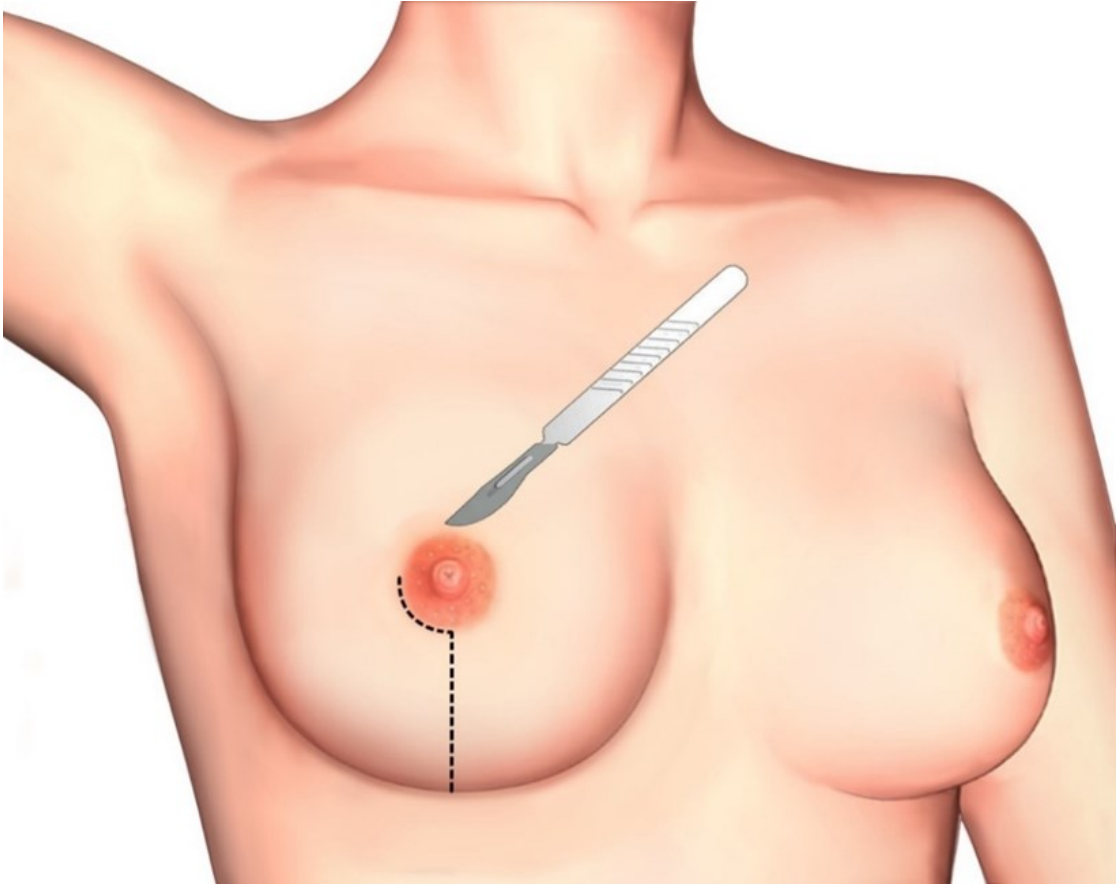


Figura 1 – Esquema da incisão clássica para adenectomia mamária.

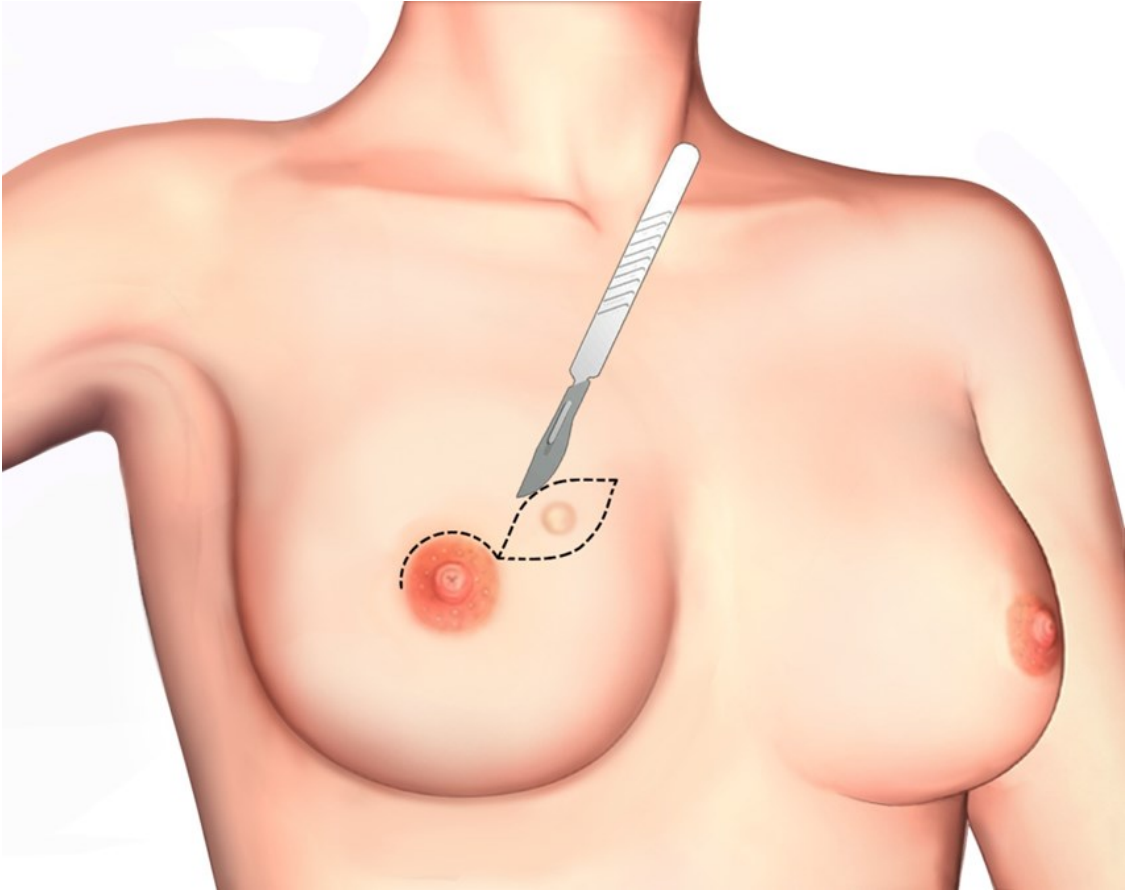


Figura 2 – Esquema da incisão para adenectomia mamária com ressecção de pele supratumoral.

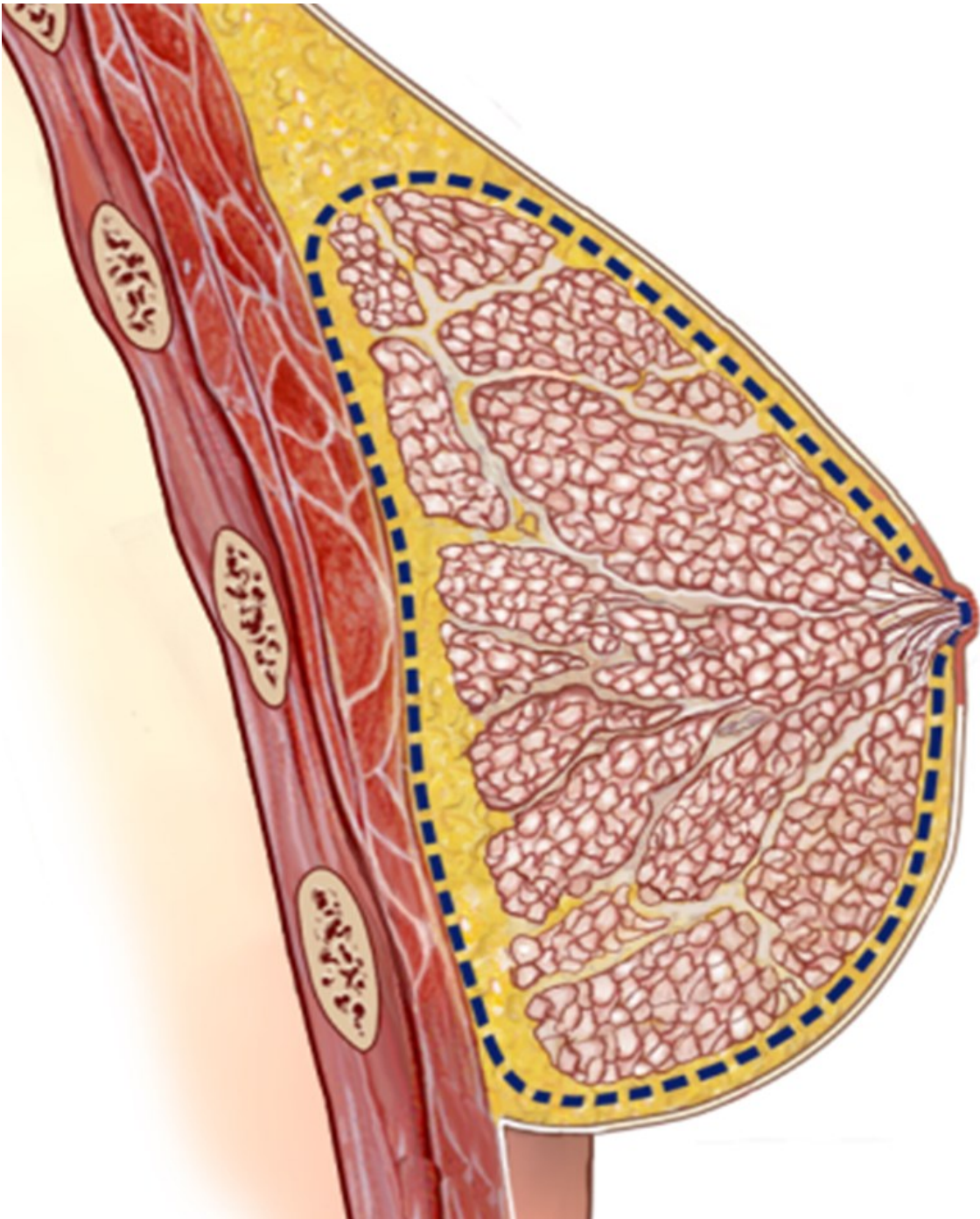


Figura 3 – Esquema da remoção tecidual na adenectomia mamária.

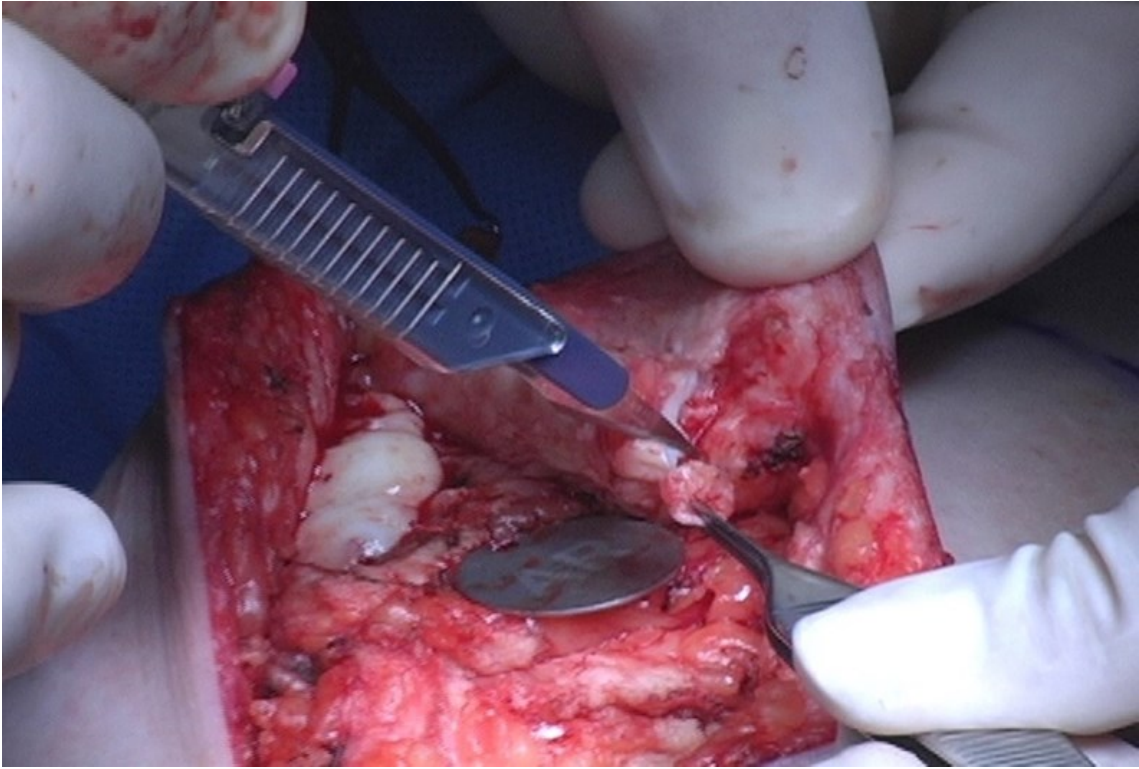


Figura 4 – Retirada cirúrgica dos ductos intrapapilares com bisturi com lâmina fria.

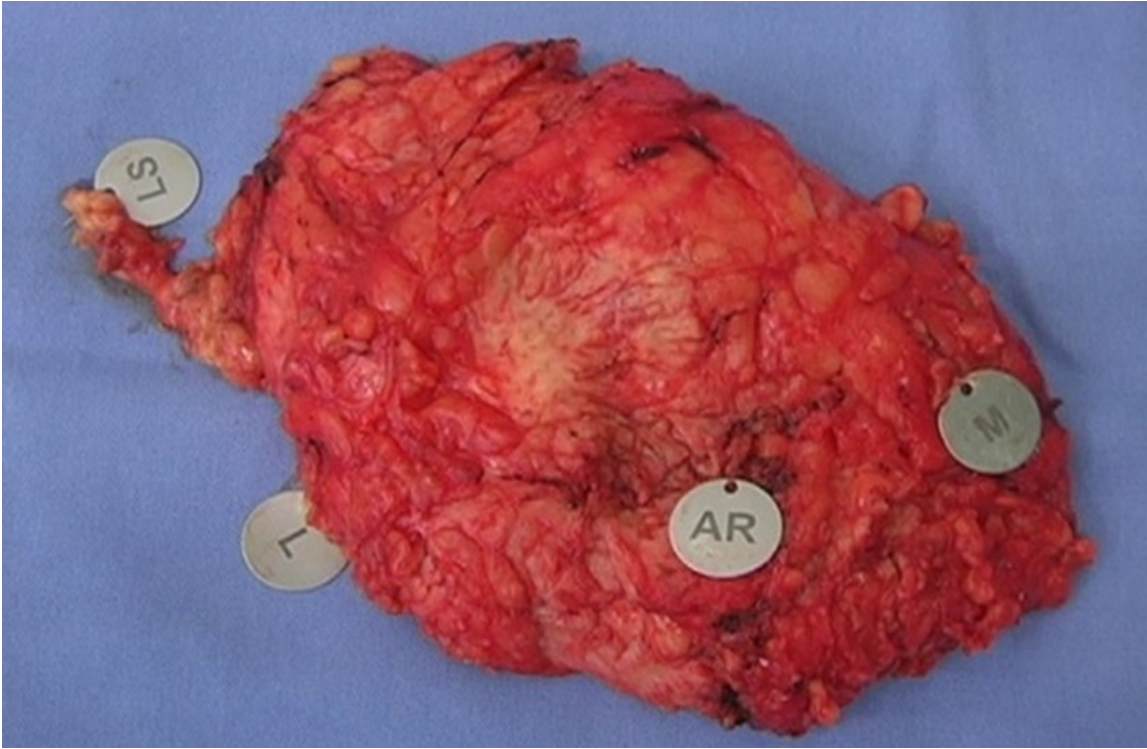


Figura 5 – Peça cirúrgica de adenectomia mamária terapêutica, com identificação da margem retroareolar, da topografia anatômica e do linfonodo sentinela.

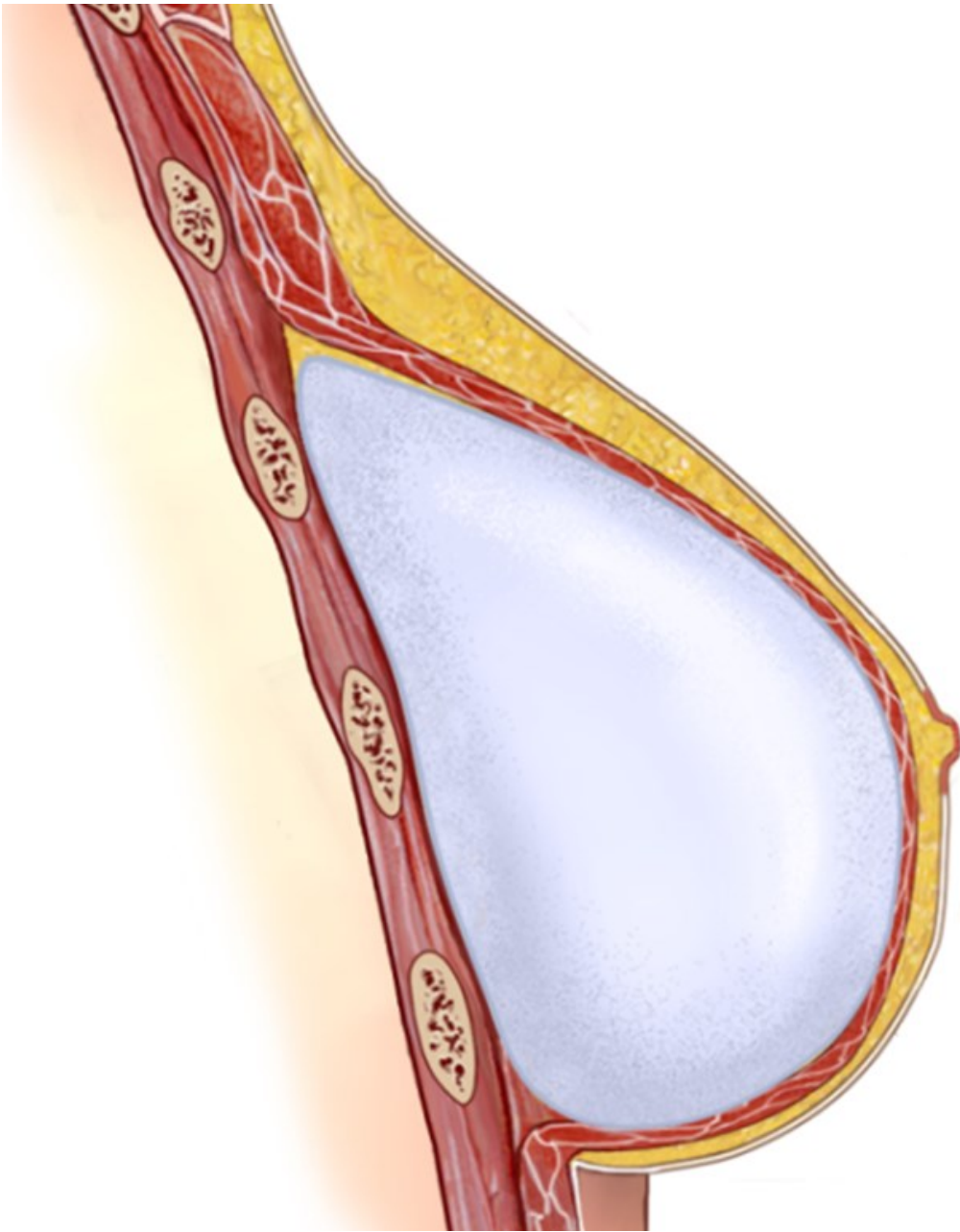


Figura 6 – Aplicação de prótese de silicone em espaço retromuscular.



Figura 7 – Separação de tecido retroareolar da peça cirúrgica.



Figura 8 – Margem retroareolar seccionada em fragmentos para avaliação intraoperatória.

5. RESULTADOS

5.1 Aspectos demográficos e clínicos

Das 1.028 cirurgias por CI realizadas no período de 1987 a 2019, 181 (17,6%) foram registradas no banco de dados como sendo AMT por CI. A primeira cirurgia de AMT foi realizada no ano de 2001 e a mais recente no final de 2019. Em 98 (54,1%) casos houve retirada de fração elíptica de pele supratumoral.

Foram 181 AMT em 170 pacientes, ou seja, em 11 pacientes (6,5%), o procedimento foi bilateral. A idade variou entre 27 e 84 anos, com média de $51,5 \pm 12,4$. Com relação ao *status* menopausal, 85 (50%) pacientes estavam na menopausa e 85 (50%) na pré-menopausa.

Oitenta e quatro pacientes possuíam alguma comorbidade (49,4%), dessas, 26 pacientes apresentavam hipertensão arterial sistêmica e/ou diabetes *mellitus* (15,3%). Com relação ao histórico familiar, 73 (42,9%) pacientes referiam algum parente de primeiro ou segundo grau acometidos por câncer de mama. Trinta e três daquelas com risco familiar submeteram-se à pesquisa de mutação genética hereditária e 10 tiveram alguma mutação patogênica reconhecida pelo teste.

No que concerne aos casos de CDIS, constatou-se o registro de mais 197 casos de cirurgias mamárias realizadas no período de 1991 a 2019 por CDIS, entre os quais, 46 (23,3%) AMT, em 45 pacientes – uma delas teve cirurgia bilateral. Em nenhuma foi removida a pele supratumoral. A idade do diagnóstico variou entre 32 e 71 anos, com média de $49,7 \pm 9,8$. Com relação ao *status* menopausal, 18 (40%) pacientes estavam na menopausa e 27 (60%) estavam na pré-menopausa.

Dessas pacientes tratadas por CDIS, 22 (48,9%) apresentavam comorbidades e 16 (35,5%) tinham algum familiar de primeiro ou segundo grau acometidos por CM.

Ao total, foram analisados os achados vinculados aos objetivos desta pesquisa em 227 casos de AMT praticadas em 215 pacientes com CI ou CDIS. Em 12 pacientes, foram realizadas AMT bilaterais, sendo, nove casos de forma sincrônica e três realizadas em momentos diferentes. Além disso, 56 do total de pacientes realizaram AM redutora de risco contralateral, mas que não foram incluídas no estudo, devido à ausência de doença neoplásica na mama. Em relação ao estadiamento clínico, predominaram casos de estadio I (112), seguidos de estadio II (43) (Tabela 1).

Dados referentes a 170 pacientes, nos 11 em que a cirurgia foi bilateral, foi computado o estadiamento no lado de maior extensão.

5.2 Características morfológicas e imuno-histoquímicas

O subtipo morfológico mais comum reportado entre os tumores invasivos foi o carcinoma invasor sem outras especificações (SOE), ocorrendo em 146 das 181 adenectomias (80,7%). Em segundo lugar, 26 casos de carcinoma lobular invasor (14,4%), seguido dos seguintes subtipos: três (1,7%) de micropapilar; dois (1,1%) de tubular; e um (0,5%) caso de carcinoma medular, apócrino, mucinoso e metaplásico.

Todas as análises foram feitas em material de peças cirúrgicas. Amostras de tecido tumoral fixado em formol tamponado e incluído em parafina foram

seccionadas por microtomia manual e coradas por HE para o exame microscópico.

Na Tabela 2 aparecem dados histopatológicos apurados entre as AMT por CI. A média do tamanho tumoral foi de $1,81\text{cm} \pm 1,03$, variando de 0,4 a 5,0 cm. Os principais parâmetros encontrados nos painéis imuno-histoquímicos nos tumores das 181 AMT estão dispostos na Tabela 3.

Imunorreatividade, em pelo menos 1% das células neoplásicas, foi critério para positividade de RP e RE. A proteína do oncogene HER-2 foi considerada positiva diante da imunocoloração forte, uniforme e completa em toda a membrana celular em mais de 10% das células neoplásicas (escore 3+) por imuno-histoquímica, ou 2+ com amplificação do gene por método molecular de hibridização *in situ*.

Tomando-se por base os resultados imuno-histoquímicos, os CI foram classificados em subtipos moleculares (Tabela 4).

Entre os CDIS, o subtipo mais comum foi cribriforme, visto 20 vezes (43,5%), seguido pelo sólido em 10 casos (21,7%). Foram encontrados, também, cinco micropapilares (10,9%), um papilífero (2,2%), um apócrino (2,2%). Nove (19,6%) não foram classificados em subtipos.

Achados de caracterização morfológica dos CDIS estão demonstrados na Tabela 5. A média do tamanho tumoral foi de $1,63\text{ cm} \pm 1,88$, variando de 0,5 a 8,0 cm. Entre os CDIS, a maior parte permitiu observação de RE, 34 casos (73,9%).

5.3 Aspectos terapêuticos e evolutivos

Nas 181 AMT por CI, em 98 (54,1%) foi realizada remoção da pele supratumoral, enquanto nas 46 por CDIS não houve nenhuma com esta retirada. Nas pacientes com CI, foram feitas 159 (87,8%) BLS, dentre as quais 27 (16,9%) acabaram requerendo dissecação linfonodal axilar completa; 22 *toilettes* axilares completas foram indicadas de início (12,1%). Entre aquelas com CDIS, foram feitas 44 BLS (95,6%), conforme protocolo vigente de realizá-la em todos os casos de CDIS descobertos por punção percutânea. Nenhuma dessas pacientes apresentou comprometimento linfonodal, o que se tivesse acontecido, implicaria em *upgrade* para CI.

Em 170 pacientes com CI, 16 (9,4%) realizaram quimioterapia neoadjuvante. O tratamento sistêmico adjuvante variou de acordo com o subtipo histopatológico, estadiamento e a presença de comorbidades. Setenta e três pacientes foram tratadas com drogas citotóxicas na adjuvância (42,9%). A hormonioterapia com finalidade adjuvante foi realizada pela maioria das pacientes com CI (81,2%) e em 18 das 45 com CDIS (40%).

Foi realizada radioterapia complementar em 50 mulheres com CI (29,4%), das quais 45 (90%) receberam radioterapia externa fracionada e cinco (10%) foram tratadas por eletroterapia intraoperatória em dose única no CAP, administrada em aceleradores lineares estáticos. Como regra geral, a radioterapia era evitada quando a RM apresentava mínima quantidade de tecido mamilar, realizada em torno de três meses do pós-operatório. Seis casos de CDIS receberam radioterapia externa (13%).

A maioria das reconstruções mamárias, 174 (76,6%), foram efetuadas mediante inclusão direta de prótese de silicone, alojada no espaço (“bolsa”) confeccionado, posteriormente, no músculo peitoral maior, anteriormente a parede torácica. A Figura 9 traz um bonito resultado estético final, enquanto na Figura 10 é apresentado um caso com silhueta insatisfatória.

Os desfechos oncológicos foram observados a partir da data da cirurgia até o último seguimento da paciente. Nos pacientes com CI, decorrido tempo mediano de 39,9 (6 a 178) meses de seguimento, o resultado oncológico mais observado foi de sobrevida livre de doença (168 casos, 92,8%) e taxa de sobrevida global de 97,8%. A taxa de sobrevida livre de RL foi de 95%, a sobrevida de RLR 97,2% e a sobrevida livre de doença a distância foi de 96,1%.

Nos casos de CDIS, o seguimento mediano foi de 54,1 (21 a 187) meses. Na evolução oncológica, a sobrevida global foi de 100%, 43 pacientes (95,5%) estavam vivas sem a doença, uma teve RL (2,2%) e uma (2,2%) com metástase óssea. Não houve nenhuma RL no CAP nas AMT por CM invasor e CDIS.

5.4 Capacidade preditiva da avaliação intraoperatória da margem retroareolar

Nos 227 casos analisados, foi feita AIMR que apresentou negatividade em 222 (97,8%). O CAP foi imediatamente removido no transoperatório nos cinco casos de malignidade presentes na tinta da margem subareolar avaliada no intraoperatório, sendo, três casos de AM por CI e dois por CDIS.

O não acometimento da margem retroareolar foi confirmado em 218 casos (96%) na ADMR por cortes de inclusão em parafina. Nos quatro casos com o

diagnóstico tardio do acometimento, o CAP também foi excisado em um segundo tempo.

A Tabela 6 ilustra os resultados da avaliação intraoperatória e definitiva da margem retroareolar na amostra total. Nota-se que, 2,2% das AMT tiveram a margem positiva na AIMR e 3,9% na ADMR. Nas Tabelas 7 e 8, os resultados aparecem discriminados para CI e CDIS.

A capacidade preditiva da AIMR em comparação com a ADMR está demonstrada em detalhes nas Tabelas 9, 10 e 11, com resultados da amostra total e discriminados por lesões infiltrativas ou pré-infiltrativas. A AIMR demonstrou alta acurácia, para todas as duas situações (CI e CDIS). Sua especificidade foi sempre máxima (100%), porém, a sensibilidade pode ser considerada baixa.

A AIMR tem boa concordância com a ADMR, considerado o padrão-ouro, apresentando um índice de concordância de *Kappa* de 0,742, classificado como bom.

Ilustrações anatomopatológicas podem ser observadas nas Figuras 11, 12 e 13, respectivamente, ADMR com margem livre, comprometida por CDIS e comprometida por CI.

5.5 Acometimento dos ductos intrapapilares

Em todos os casos, mesmo com AIMR negativa, foram excisados os DIPs. Em quatro casos (1,8%) havia DIPs acometidos por CDIS; nenhum caso por lesão invasiva neste local. Todos esses quatro casos de CDIS nos DIPs foram

detectados em 181 nos CI (2,2%) e não se viu comprometimento dos DIPs nos casos primários de CDIS.

Entre as 223 AMT com DIPS livre de neoplasia, foram identificados cinco casos de lesões proliferativas de tecido mamário, distribuídas desta maneira: duas lesões do tipo HDA; duas de papiloma intraductal; e uma de CLIS.

Nas quatro (100%) pacientes com DIP comprometidos por neoplasia (identificação no exame definitivo de cortes de material parafinado), houve retirada cirúrgica posterior do CAP.

É digno de relato que das quatro pacientes que apresentaram AIMR livre e envolvimento por CDIS nos DIPs, duas tiveram a ADMR mostrando comprometimento. Esses dados, exclusivos do CI, são listados na Tabela 12. Se levar em conta a amostra total de 227 casos, a frequência dos DIPs comprometidos, com AIMR livre, seria de 1,8%, e com ADMR livre de 0,9%.

A Figura 14 exhibe DIPs normais, enquanto a Figura 15 demonstra comprometimento de um DIP por CDIS.

5.6 Associação entre o acometimento tumoral da margem retroareolar com fatores prognósticos nos tumores *in situ*

Das 44 de AMT por CDIS com margem livre; 21 (47,7%) possuíam GN3, 17 (38,6%) GN2 e duas (4,5%) GN1, sendo o único fator prognóstico anatomopatológico com significância estatística ($p=0,039$). Duas pacientes submetidas a AMT com margens comprometidas estavam na menopausa ($p=0,071$) e apenas uma tinha CDIS multifocal ($p=0,950$).

O tamanho do CDIS nas AMT com margens comprometidas teve como média $0,48\text{ cm} \pm 0,04$ e a comprometida $1,72\text{ cm} \pm 1,91$, com $p=0,500$.

5.7 Associações entre o acometimento tumoral da margem retroareolar com fatores prognósticos nos tumores invasivos

Nenhum fator prognóstico molecular ou imuno-histoquímico esteve associado ao envolvimento da AIMR nos CI, conforme demonstrado na Tabela 13. Na ADMR, a multifocalidade esteve ausente em 105 (63%) dos casos em que a margem estava livre, sendo sua presença estatisticamente significativa para o acometimento areolar na parafina ($p=0,045$). As demais variáveis como componente intraductal, presença de HER-2, IVL, RE, RP, GH e GN não tiveram diferença estatística conforme Tabela 14.

Tabela 1 – Estadiamento clínico das pacientes com carcinomas invasivos.

Estadio clínico	n	%
0	0	0
I	112	65,9
II	43	25,3
III	12	7,1
IV	3	1,8

Tabela 2 – Achados histopatológicos nas peças de adenectomia mamária em carcinomas invasivos.

	n	%
Tamanho do tumor		
pT ≤ 2 cm	157	86,7
pT > 2 cm	24	13,3
Multicentricidade		
Sim	62	34,2
Não	119	65,8
Comprometimento		
linfonodal		
Negativo	132	72,9
Positivo	49	27,1
Invasão vasculo-linfática		
Sim	55	30,4
Não	123	67,9
Grau histológico		
1	37	20,4
2	89	49,2
3	43	23,7
*SI	12	6,6
Componente intraductal		
Ausente	42	23,2
Presente	139	76,8

*SI: Sem informação

Tabela 3 – Parâmetros imuno-histoquímicos observados nos tumores invasivos em 181 adenectomias mamárias terapêuticas.

	n	%
Receptor de Estrogênio		
Positivo	157	86,7
Negativo	24	13,3
Receptor de Progesterona		
Positivo	144	79,6
Negativo	37	20,4
HER-2		
Positivo	29	16
Negativo	152	84
Ki-67		
≤20%	96	53
>20%	55	30,4
*SI	30	16,6

*SI: Sem informação

Tabela 4 – Classificação em subtipos moleculares dos carcinomas invasivos em peças de 181 adenectomias mamárias terapêuticas.

	n	%
RE+/ HER-2-	136	75,1
RE+/ HER-2+	21	11,6
RE-/ HER-2-	16	8,8
RE-/ HER-2+	8	4,4

Tabela 5 – Achados histopatológicos nas peças de adenectomias mamárias terapêuticas realizadas por tumores *in situ*.

Características	n	%
Tamanho do tumor		
pT ≤ 2 cm	31	67,4
pT > 2 cm	15	32,6
Multicentricidade/multifocalidade		
Sim	24	52,2
Não	22	47,8
Grau Nuclear		
1	3	6,5
2	18	39,1
3	21	45,6
*SI	4	8,7
Comedonecrose		
Positivo	32	69,6
Negativo	11	23,9
*SI	3	6,5

*SI: Sem informação

Tabela 6 – Resultados da avaliação da margem retroareolar no período intraoperatório e na análise definitiva de cortes de inclusão em parafina nos carcinomas invasivos e carcinoma ductais *in situ* (227 casos).

	Margem comprometida
	n (%)
Avaliação intraoperatória da margem	222 (97,8)
retroareolar	5 (2,2)
Avaliação definitiva da margem	218 (96)
retroareolar	9 (3,9)

Tabela 7 – Resultados da avaliação da margem retroareolar no período intraoperatório e na análise definitiva de cortes de inclusão em parafina nos carcinomas invasivos (181 casos).

	Margem livre n (%)	Margem comprometida n (%)
Avaliação intraoperatória da margem retroareolar	178 (98,3)	3 (1,7)
Avaliação definitiva da margem retroareolar	174 (96,1)	7 (3,9)

Tabela 8 – Resultados da avaliação da margem retroareolar no período intraoperatório e na análise definitiva de cortes de inclusão em parafina nos carcinomas ductais *in situ* (46 casos).

	Margem livre	Margem
	n (%)	comprometida
		n (%)
Avaliação intraoperatória da margem retroareolar	44 (95,6)	2 (4,3)
Avaliação definitiva da margem retroareolar	44 (95,6)	2 (4,3)

Tabela 9 – Capacidade preditiva da avaliação intraoperatória da margem retroareolar em comparação com a avaliação da margem definitiva nos casos de carcinomas invasivos e *in situ* (amostra total).

	%
Sensibilidade	55,5
Especificidade	100
Valor preditivo positivo	100
Valor preditivo negativo	98,2
Acurácia	98,2

Tabela 10 – Capacidade preditiva da avaliação intraoperatória da margem retroareolar em comparação com a avaliação da margem definitiva nos casos de carcinomas invasivos.

	%
Sensibilidade	42,9
Especificidade	100
Valor preditivo positivo	100
Valor preditivo negativo	97,7
Acurácia	97,8

Tabela 11 – Capacidade preditiva da avaliação intraoperatória da margem retroareolar em comparação com a avaliação da margem definitiva nos casos de carcinomas ductais *in situ*.

	%
Sensibilidade	100
Especificidade	100
Valor preditivo positivo	100
Valor preditivo negativo	100
Acurácia	100

Tabela 12 – Acometimento dos ductos intrapapilares conforme resultados da avaliação da margem retroareolar intraoperatória e definitiva.

	Ductos intrapapilares acometidos	
	n	%
Avaliação da margem retroareolar intraoperatória livre	4	1,8
Avaliação da margem retroareolar definitiva livre	2	0,9

Tabela 13 – Associação de fatores prognósticos com o acometimento da margem retroareolar na avaliação intraoperatória dos carcinomas invasivos.

		Comprometida	Livre	Total	<i>p</i>
		n (%)	n (%)	n (%)	
Componente intraductal associado	Não	1 (33)	23 (14)	24 (15)	0,359
	Sim	2 (67)	137 (86)	139 (85)	
HER2	Negativo	3 (100)	149 (84)	152 (84)	0,446
	Positivo	0 (0)	29 (16)	29 (16)	
IVL	Não	2 (67)	113 (67)	115 (67)	0,983
	Sim	1 (33)	55 (33)	56 (33)	
Multifocalidade	Não	3 (100)	109 (64)	112 (64)	0,194
	Sim	0 (0)	62 (36)	62 (36)	
RE	Negativo	0 (0)	24 (13)	24 (13)	0,495
	Positivo	3 (100)	154 (87)	157 (87)	
RP	Negativo	0 (0)	37 (21)	37 (20)	0,376
	Positivo	3 (100)	141 (79)	144 (80)	
GH	I	2 (67)	35 (21)	37	0,150
	II	1 (33)	88 (53)	89	
	III	0 (0)	43 (26)	43	
GN	1	1 (33)	16 (9)	17	0,380
	2	1 (33)	84 (49)	85	
	3	1 (33)	71 (42)	72	

Tabela 14 – Associação de fatores prognósticos com o acometimento da margem retroareolar na avaliação definitiva dos carcinomas invasivos.

		Comprometida	Livre	Total	<i>p</i>
		n (%)	n (%)	n (%)	
Componente intraductal associado	Não	1 (14)	23 (15)	24 (15)	0,973
	Sim	6 (86)	133 (85)	139 (85)	
HER2	Negativo	6 (86)	146 (84)	152 (84)	0,898
	Positivo	1 (14)	28 (16)	29 (16)	
IVL	Não	3 (43)	112 (68)	115 (67)	0,160
	Sim	4 (57)	52 (32)	56 (33)	
Multifocalidade	Não	7 (100)	105 (63)	112 (64)	0,045
	Sim	0 (0)	62 (37)	62 (36)	
RE	Negativo	0 (0)	24 (13)	24 (13)	0,291
	Positivo	7 (100)	150 (87)	157 (87)	
RP	Negativo	1 (14)	36 (21)	37 (20)	0,680
	Positivo	6 (86)	138 (79)	144 (80)	
GH	I	2 (29)	35 (22)	37	0,766
	II	4 (57)	85 (52)	89	
	III	1 (14)	42 (26)	43	
GN	1	1 (14)	16 (10)	10	0,762
	2	4 (57)	81 (49)	49	
	3	2 (29)	70(42)	41	



Figura 9 – Bom resultado estético após adenectomia terapêutica à esquerda e profilática à direita.



Figura 10 – Resultado estético ruim após adenectomia terapêutica à esquerda e profilática à direita.

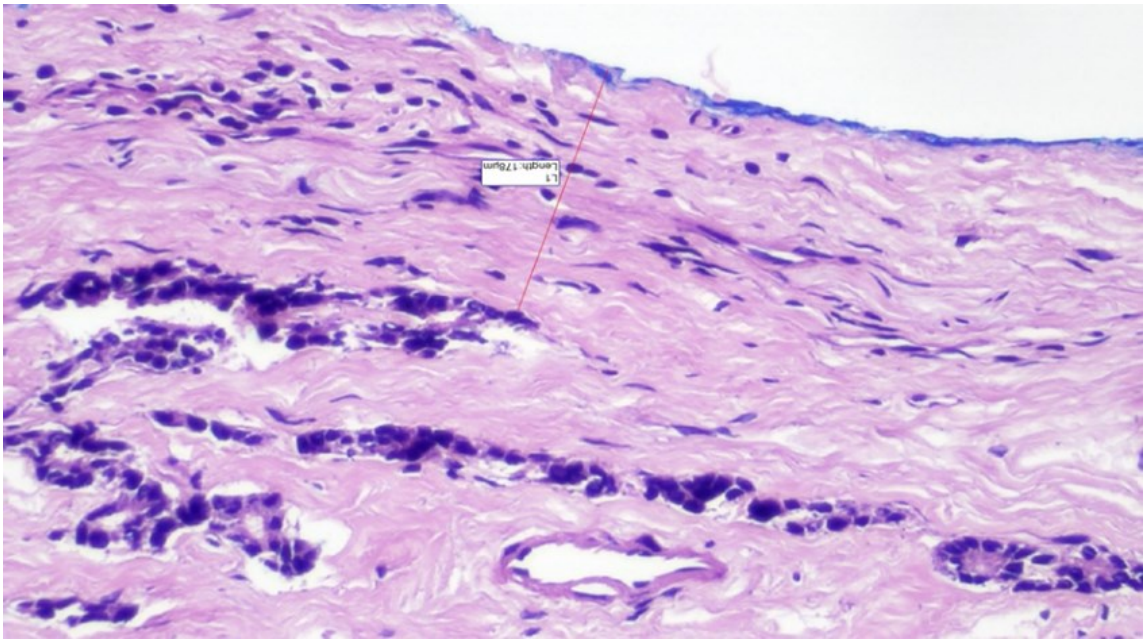


Figura 11 – Margem retroareolar livre em exame definitivo (HE-100X).

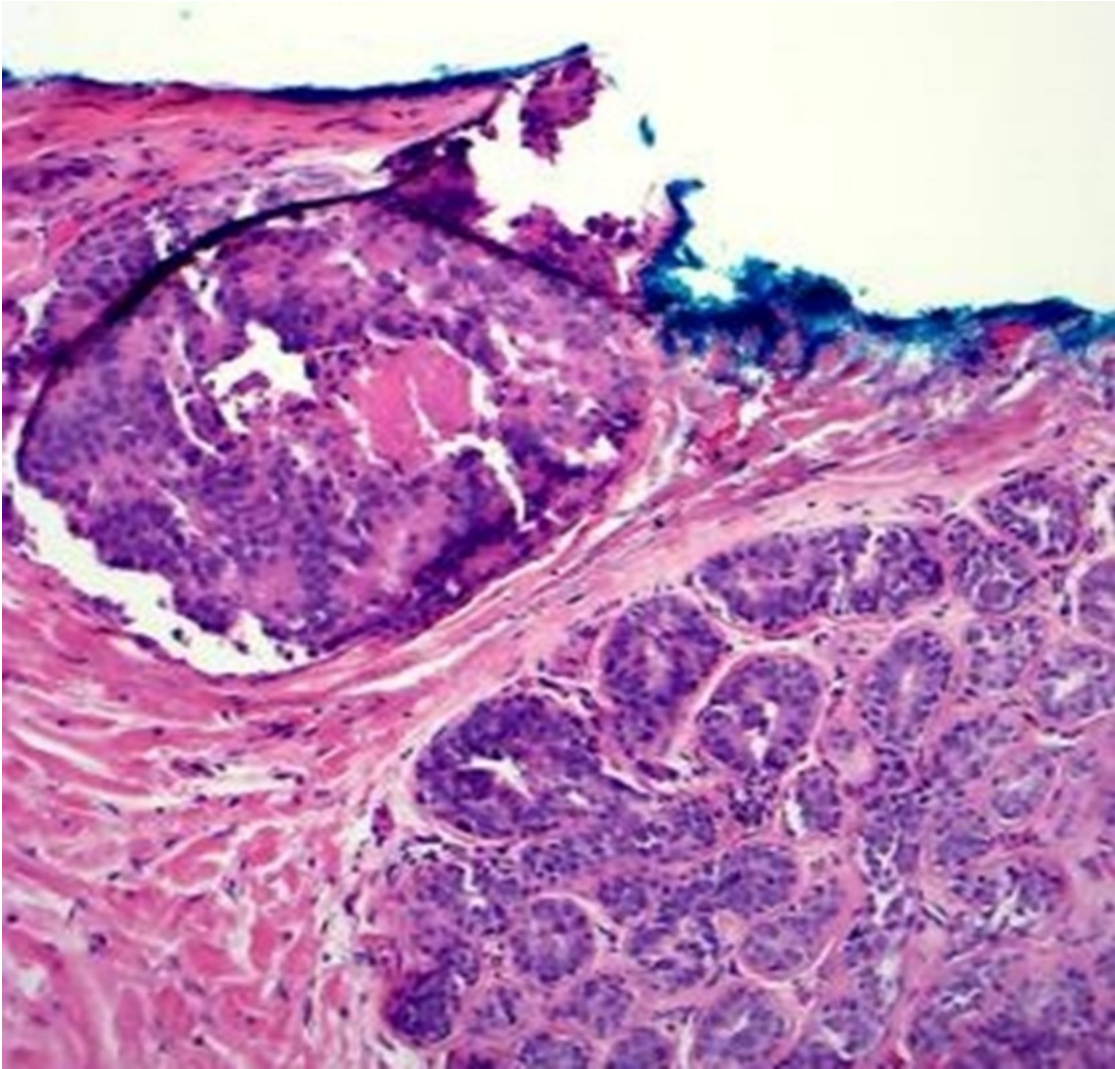


Figura 12 – Margem retroareolar comprometida por carcinoma ductal *in situ* em exame definitivo (HE-100X).

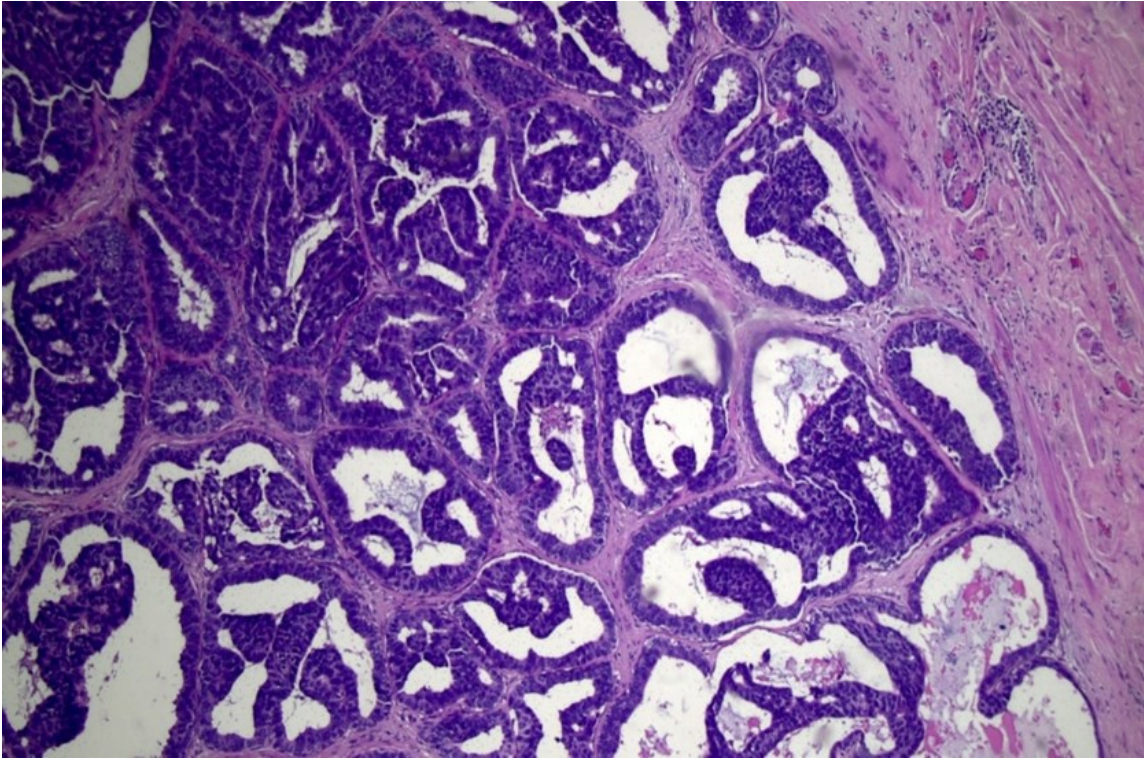


Figura 13 – Margem retroareolar comprometida por carcinoma ductal invasivo em exame definitivo (HE-100X).

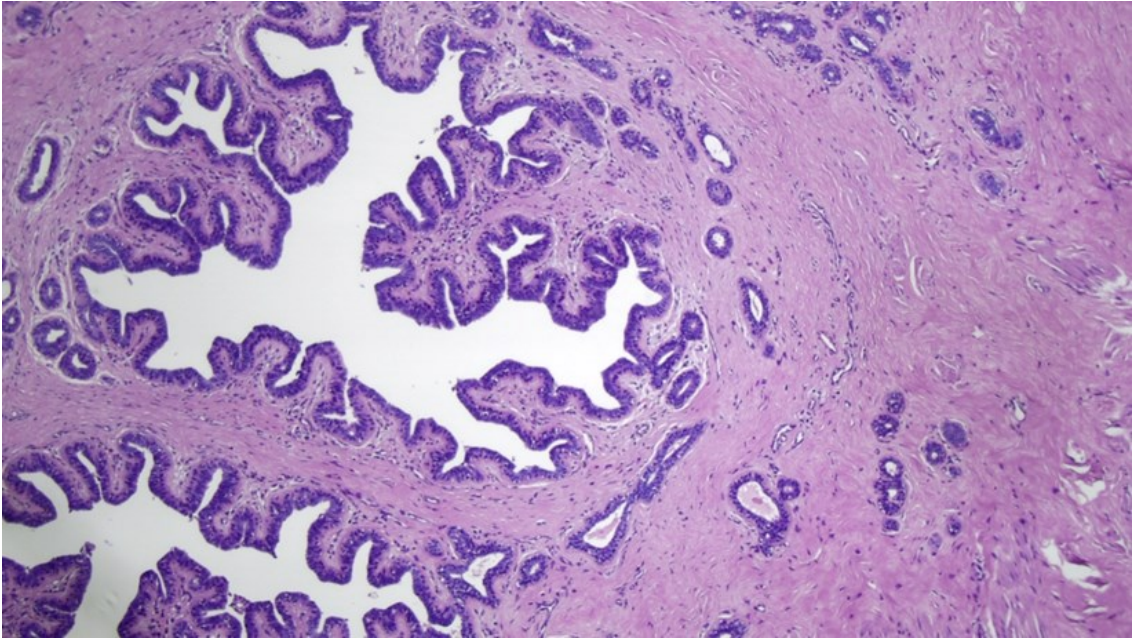


Figura 14 – Ductos intrapapilares normais (HE-100 X).

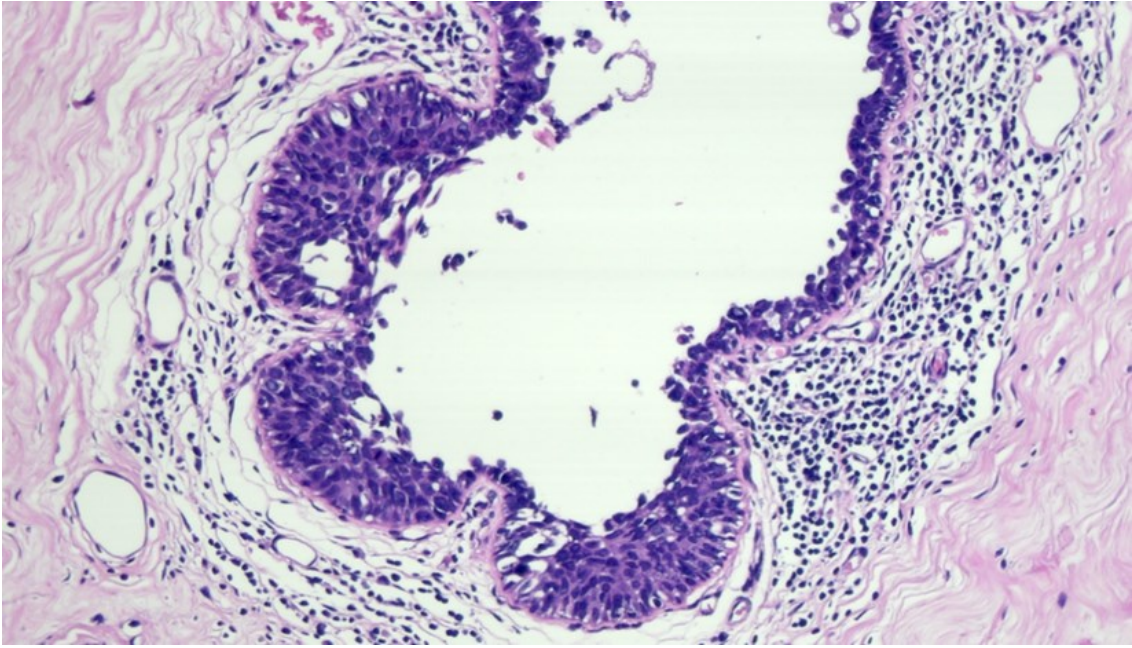


Figura 15 – Ducto intrapapilar comprometido por carcinoma ductal *in situ* (HE-100X).

6. DISCUSSÃO

Em 1894, William Halsted descreveu sua técnica cirúrgica para o tratamento do CM. A técnica consistia na remoção da glândula mamária, incluindo uma grande ressecção de pele, dos músculos peitoral maior e menor, associada à linfadenectomia axilar total (níveis I, II e III).¹⁰⁸

Anos mais tarde, a técnica cirúrgica foi modificada por Patey em 1948, com a preservação do músculo peitoral maior e, posteriormente, em 1965, novamente modificada por Madden, com a preservação de ambos os músculos peitorais.¹⁰⁸

Após um período de seguimento de sete anos, Veronesi et al.¹⁰⁹ demonstraram que a quadrantectomia com a retirada do tumor, pele supratumoral e fáscia do músculo peitoral maior, associada à radioterapia para pacientes com tumores de até 2,0 cm, garantia a mesma taxa de sobrevida global que a mastectomia. Nos últimos anos, a cirurgia conservadora foi associada às técnicas de oncoplastica e suas indicações expandidas.^{108,109}

Mesmo com a ampliação das indicações da cirurgia conservadora combinada às técnicas de oncoplastica e radioterapia, muitas pacientes ainda possuem indicação oncológica ou, até mesmo, desejo pessoal de mastectomia para o tratamento do CM.^{108,109}

Com a evolução da reconstrução mamária e a aplicação de tratamentos multimodais para o CM, as mastectomias foram diminuindo sua radicalidade, com maior preservação de pele e menor abordagem da axila.¹⁰⁸

A extensão da ressecção de pele nas mastectomias também foi reescalada, progredindo para uma preservação maior da pele, gerando a mastectomia preservadora de pele.¹⁰⁷ Historicamente, o CAP sempre foi retirado

para diminuir o risco de RL, proveniente de focos oriundos dos ductos remanescentes, até que o grupo brasileiro liderado por Gentil propôs a AMT.¹

As bases da AMT se fortaleceram quando, em 1991, Toth e Lappert¹¹⁰ divulgaram a mastectomia preservadora de pele, com o intuito de manter a maior quantidade de pele possível que recobre a mama, não ultrapassando mais do que 20%, mas retirando o CAP e o local da biópsia. Em seguida, ao marco que foi a mastectomia preservadora de pele, surgiu, com maior ênfase, a conservação da aréola e da papila, a chamada AMT.^{1,72,109}

A preservação da aréola e da papila surgiu com o intuito de melhorar a satisfação estética das pacientes. A reconstrução do CAP, em um segundo tempo, ocasionava uma insatisfação com relação à projeção, coloração, tamanho, forma, textura e posição do mesmo. Passou a ser indicada, também, para pacientes desejando redução de risco, como as *BRCA* mutadas, embora aparecessem dúvidas em relação a segurança oncológica.^{72,83}

A AMT logrou aceitação, cada vez maior, para o tratamento do CM em mulheres com contraindicação para cirurgia conservadora, apesar da ausência de estudos randomizados demonstrando sua confiabilidade. No entanto, diversos estudos de coorte retrospectiva e prospectiva consagraram seu uso na prática diária, permitindo um melhor resultado estético. Com efeito, no *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center*, a prevalência de AM entre todas as mastectomias realizadas na instituição foi de 3,9% entre 2000 e 2010 e saltou, enormemente, para 48,2% após este período.¹¹¹ Na *Mayo Clinic*, a prevalência dessa modalidade cirúrgica, entre as mastectomias, também aumentou consideravelmente nos últimos anos, sendo de 23,7% entre 2009 e 2010 e de 39,7% entre 2013 e 2014.¹¹² Na Itália, apesar da diminuição das taxas de

mastectomia, houve um aumento das AMT de 21,3% em 2009, para 67,3% em 2018, ao mesmo tempo que as taxas de cirurgia conservadora mantiveram-se estáveis.¹¹³

A preservação do CAP é extremamente importante para a satisfação estética da paciente, trazendo benefícios psicológicos significativos, maior satisfação sexual e menor sensação de mutilação.¹¹³ No entanto, embora possa parecer tentador para os cirurgiões oferecerem AMT para tratamento do CM, as cirurgias poupadoras de CAP devem ser recomendadas com cautela, devido a preocupações com a seleção adequada dos casos e resultados oncológicos.^{8,34,115,116}

A AMT é uma alternativa adequada para mulheres que optam por procedimento mais radical em vez de cirurgias conservadoras da mama, principalmente, nos casos associados a uma ou mais das seguintes condições: CM hereditário; idade jovem; multifocalidade/multicentricidade tumoral; microcalcificações difusas suspeitas; dificuldade em obter margens livres; gestante de 1º ou 2º trimestre; ou contraindicação para radioterapia. Em contrapartida, Coopey e Smith¹¹⁷ especificaram que as contraindicações absolutas para o AM incluem a presença de achado sugestivo de infiltração no CAP ao exame clínico, de imagem ou envolvimento da margem do retroareolar observada na patologia.

Nos últimos anos, existe uma tendência na ampliação das indicações de AMT para tumores medindo até 5,0 cm e, em algumas instituições, também CM avançado localmente, tratado com sucesso pela quimioterapia neoadjuvante, sem o aumento concomitante das taxas de complicações.^{69,116,118} Em muitos locais, a AMT é permitida em todos os casos de CM, desde que não haja

comprometimento do CAP na avaliação anatomopatológica.^{111,122,113} Apesar disso, observa-se que, na maioria das instituições, a AMT é realizada para tumores *in situ* e invasivo menor do que 5,0 cm.^{115,116} Nesta pesquisa, a maior parte (65,9%) das AMT por CM invasivo foi realizada em tumores estadio I. Em outras instituições há uma predileção da AMT para tumores com biologia mais agressiva, como os triplo-negativos e HER-2 positivos, discordante desta casuística, em que 75,1% das AMT por CM invasivo foram realizadas em tumores RE positivos e HER-2 negativos (*luminais like*).

À medida que a AMT ganha popularidade, se torna mais relevante a definição dos pré-requisitos para a realização da cirurgia com segurança oncológica. Na instituição pesquisada, seguiu-se critérios rigorosos que permitiram a preservação do CAP, como uma distância segura do tumor-CAP, que pode ser mensurada com precisão pela RM.^{34,43,83} No presente estudo, os critérios de seleção incluíram uma distância $\geq 2,0$ cm do tumor ao CAP estimado pela RM pré-operatória. Outrossim, 72,9% das pacientes com CI e 95,6% com CDIS realizaram apenas a BLS, ratificando sua realização para tumores em estadios iniciais.

Muitos centros de tratamento do CM, apesar de terem ampliados os critérios de seleção para AMT, ainda demonstram em sua casuística uma maior relação de tumores iniciais e ausência de comprometimento linfonodal.^{114,115} Young et al. avaliando 542 AMT, realizaram 42,8% das AMT em tumores de até 2,0 cm e 72,6% em pacientes com ausência de comprometimento linfonodal. Todavia, os autores demonstraram uma tendência ao aumento das indicações de radioterapia adjuvante ao longo dos anos.¹¹⁶

Kim et al.¹¹⁹, em um estudo retrospectivo com 11 anos de seguimento de AMT, apresentaram apenas 11 RLRs, sendo que apenas uma (0,4%) foi no CAP, valor atribuído aos critérios de seleção bem estabelecidos como na pesquisa ora realizada. Outro estudo, realizado por Moo TA et. al., em um período de 36 meses, demonstrou uma taxa de RLR de 2,2 e apenas duas (0,3%) delas ocorrendo no CAP.⁸³ Nesta pesquisa, a RLR ocorreu em um (2,2%) caso de AMT por CDIS e em seis (3,3%) casos por CI, totalizando sete casos (3,1%).

No estudo realizado por esta pesquisadora, nenhuma RL ocorreu no CAP, porém, todas as margens (AIMR, ADMR ou DIPs) comprometidas levaram à excisão do mesmo. Alguns autores propõem que diante da margem comprometida, apenas a papila seja excisada, preservando-se a aréola, enquanto outros, orientam a manutenção do CAP associada à radioterapia adjuvante.^{36,49,117}

Os sinais de envolvimento do mamilo pela RM incluem espessamento da pele periareolar, realce em direção à região retroareolar e uma distância reduzida do tumor ao CAP. Diversos valores de corte da distância entre o tumor e o CAP foram sugeridos, variando de 0,5 a 2,0 cm.¹¹⁹ Piatto et al.⁴³ estimaram uma sensibilidade de 29,7% e especificidade de 97,7% para a RM predizer o envolvimento neoplásico do CAP, mas indicam que, embora a RM seja uma ferramenta útil na seleção dos casos de AMT, o exame patológico da margem retroareolar é obrigatório, independente do exame pré-operatório.

A tarefa do cirurgião de remover uma quantidade máxima de tecido mamário, ao mesmo tempo em que atinge baixa morbidade cirúrgica e oncológica e os melhores resultados estéticos, não é simples. Papassotiropoulos et al.¹²⁰ realizaram biópsias em pontos pré-estabelecidos, a partir do envelope

cutâneo (pelo menos 10) após a remoção da mama na AMT e mastectomia preservadora de pele. Eles encontraram, pelo menos, um foco de tecido mamário residual em 51,3% das pacientes e estimaram o percentual médio de tecido mamário residual por mama em 7,1%, principalmente na área central. Notavelmente, eles observaram que cirurgiões altamente experientes podem realizar a AMT de forma mais radical e com uma menor taxa de necrose do retalho cutâneo.

A eventual permanência de tecido mamário residual indesejável, após a AMT, pode ser identificada no seguimento por exame de RM ou US. Dessa maneira, apesar de não ser obrigatório, o controle com imagem, após a cirurgia, é importante para orientar a vigilância adicional, além da intervenção terapêutica, incluindo radioterapia, ou até nova cirurgia.¹²¹

A indicação de radioterapia complementar é controversa após o AMT com retalhos finos e margens livres. A maioria das pacientes tratadas adequadamente não necessita de radioterapia adjuvante, o que geralmente é recomendado apenas em casos com mais de três linfonodos afetados, ou quando a imagem de controle pós-operatória precoce mostra excesso de tecido remanescente.^{95,96,121} Embora a radioterapia seja eficiente, pode causar efeitos adversos, incluindo contratura capsular, assimetria de contorno e dermatite.

Os fatores prognósticos que levaram à indicação das 56 (24,7%) radioterapias adjuvantes após AMT não foram avaliados. A indicação foi particularizada depois de avaliação em *tumor board* com equipe multidisciplinar incluindo mastologista, patologista, oncologista, cirurgião plástico, radio-oncologista e radiologista; contudo, a maior parte dos especialistas indica a radioterapia para tumores maiores que 5,0 cm, envolvimento tumoral de um a

três linfonodos, presença de IVL, margens comprometidas e para pacientes jovens, com menos de 40 anos — características pouco prevalentes na amostra pesquisada. Acredita-se que com a ampliação das indicações de AMT, o papel da radioterapia possa ter maior relevância.

Para garantir a segurança oncológica após a AMT, é importante evitar células neoplásicas remanescentes dentro do CAP. Para esse fim, a análise microscópica intraoperatória do tecido retroareolar representa uma estratégia valiosa. Os achados com este estudo forneceram evidências que demonstraram a alta acurácia da AIMR na coorte total de pacientes (98,2%), substanciadas nos subgrupos de CI (97,8%) e do DCIS (100%). A capacidade preditiva da AIMR, em relação aos exames em parafina (ADMR), permitiu verificar que durante a cirurgia, uma análise microscópica retroareolar da margem frontal deve ser realizada em todos os casos de procedimentos poupadores de CAP.

Em comparação, a validade da AIMR foi analisada por Duarte et al.²² que realizaram um estudo *ex vivo* prospectivo com 68 pacientes com CM, submetidas às cirurgias com retirada do CAP. Imediatamente após a retirada da peça, a área retroareolar foi dissecada simulando um retalho AMT e realizados exames de citologia por *imprint*, cortes de congelação e inclusão em parafina. O CAP foi examinado separadamente por histologia permanente, como parâmetro padrão-ouro, com oito casos mostrando envolvimento oculto. A precisão da congelação foi de 86,8%, citologia (*imprint*) de 76,5% e parafina de 86,8%. As taxas de falso-negativos foram, respectivamente, 6,8%, 9,3% e 5,3%, para o exame de congelação, citologia e histologia definitiva.²² Como alternativa, Morales Piatto et al.⁴⁷, utilizando o mesmo modelo de estudo, encontraram uma precisão de 95,4% para os exames de congelação. Ambos os autores possuem metodologia para

AIMR similar a reportada neste estudo, contudo obteve-se uma taxa de falso-negativo (1,76%) menor do que a reportada por Duarte et al.²², mas com a diferença metodológica de que na análise desta pesquisa, a AIMR foi feita no momento da AMT e para CI iniciais e CDIS.

O objetivo da análise microscópica da margem retroareolar é preservar o CAP o máximo possível, impedindo, assim, doença residual nessa área. Os resultados obtidos com esta pesquisa indicaram que o AIMR facilitou a tomada de decisão intraoperatória e o reconhecimento precoce de células tumorais ocultas no CAP, evitando procedimentos em duas etapas. Além disso, embora algumas dificuldades estejam associadas ao exame por cortes de congelação, como artefatos e interpretação, vários outros estudos favoreceram o AIMR na prática diária.^{22,111,122}

A despeito de alguns autores preferirem a realização da ADMR, a AIMR possui uma alta acurácia, quando realizada por profissionais bem capacitados, evitando uma nova abordagem cirúrgica, no caso de comprometimento neoplásico. Atualmente, busca-se garantir maior segurança oncológica e resultado estético satisfatório em tempo único, evitando, assim, múltiplas cirurgias.³⁶

O primeiro relato sobre a capacidade preditiva do AIMR, realizado por Luo et al., envolvendo 52 casos de AMT, indicou um valor preditivo positivo de 100%, valor preditivo negativo de 83%, sensibilidade de 38% e especificidade de 100%.¹²² Além disso, Alperovich et al.¹²³ verificaram que entre 307 casos de AMT com avaliação da margem do mamilo, 12 biópsias foram positivas com cortes permanentes em parafina (3,9%). Desses, cinco foram falso-negativos no intraoperatório, resultando em 58% e 100% de sensibilidade e especificidade na

AIMR, respectivamente. Ademais, no estudo clássico publicado por Benediktsson e Perbeck², incluindo 216 mamas, a sensibilidade da AIMR foi de 90,9% e a especificidade, de 98,5%.

Acredita-se que, a remoção das DIPs não afete significativamente a viabilidade do mamilo após a AMT. Os pequenos ductos no interior do mamilo estão dispostos em um feixe central e essa configuração permite sua pronta excisão. Além disso, as contagens de microvasos no interior do feixe dos ductos centrais da papila mamária foram comparadas com as da borda periférica por Rusby et al.¹²⁴, usando seções transversais por meio de um mamilo corado com anticorpo antifator VII. Os autores perceberam que uma rima tecidual de 2,0 mm de tecido mamilar periférico permite a remoção completa do feixe ductal em 96% das seções e preservação de 50% dos vasos sanguíneos, enquanto apenas 29% dos vasos foram removidos com o feixe do ducto. Para esses autores, quando os vasos centrais da papila são excisados, os demais vasos periféricos da borda fornecem suprimento vascular suficiente para manter um mamilo viável.¹²⁴

Além disso, Smith e Coopey¹²⁵ afirmaram que é possível que um cirurgião habilidoso retire o tecido interno da papila, expondo a derme inferior, deixando apenas uma fina camada de tecido local (2,0 mm) sob a pele do mamilo, sem aumentar acentuadamente a taxa de necrose mamilar. Entretanto, podem ocorrer exceções em pacientes com comorbidades que afetam a vascularização, como diabetes, tabagismo, obesidade e mulheres com seios volumosos e ptose acentuada.^{36,59,125} Em particular, a preservação dos ramos vasculares que emergem na borda lateral do esterno no 2º e 3º espaços intercostais, é de

extrema importância para prevenir a isquemia mamilar. Por esse motivo, as incisões mediais devem ser, preferencialmente, evitadas.³⁴

Yang et al.¹²⁶, realizando técnica semelhante à descrita nesta tese, em 130 AM de 110 pacientes, demonstraram que a retirada dos ductos intrapapilares com bisturi, deixando uma espessura de 3,0 a 5,0 mm de retalho, não acarretou maior risco de necrose. Todos os casos tiveram a AIMR negativa e durante o seguimento de 30 meses, não houve RL nas 83 pacientes que realizaram AMT.

No presente estudo, não se observou nenhum caso de CI nos DIPs, embora quatro casos de CDIS tenham sido diagnosticados, apesar dos achados negativos para as margens relatadas pelo AIMR. Em dois desses casos, ambos os exames para margens retroareolares (AIMR e ADMR) foram negativos. Portanto, considera-se que a remoção dos DIPs é aconselhável nos casos em que é necessária uma excisão quase completa do epitélio ductal, o que ocorre, principalmente, quando a radioterapia for omitida e quando os critérios de seleção forem pouco rígidos.

Em alguns centros, especialmente em instituições públicas, não é possível realizar a avaliação pré-operatória com RM das mamas do acometimento do CAP, bem como não é viável a realização intraoperatória do estado da margem retroareolar. Nesses locais, a retirada dos DIPs também é sugerida, pelo risco de maior acometimento da margem areolar.

Outra possível recomendação da excisão dos DIPs, corresponde à AMT pós-neoadjuvância; em que o tumor inicial esteja próximo ao CAP nos exames de imagem anteriores ao início do tratamento, diminuindo o risco de deixar células iniciadoras de câncer nessa região.

Sunaguchi et al.¹²⁷ utilizaram uma tecnologia tridimensional para avaliar a anatomia e acometimento dos DIPs e tiveram seis casos de CDIS no DIPs de 51 peças avaliadas, sendo que em cinco casos, a lesão estava em apenas um ducto, corroborando a importância da avaliação dos mesmos.

Poucos estudos anteriores demonstraram o acometimento dos DIPs quando a margem retroareolar está livre de doença. Tramm et al.⁵⁵ relataram um caso de CDIS na papila com a base do CAP livre de doença, o que denominaram de *skip-lesion*, apresentando uma falha, quando apenas a base da papila é examinada.

Um estudo prospectivo, realizado por Crowe et al.¹²⁸ envolvendo 86 AMT realizadas para tratar o CM, identificou envolvimento dos DIPs em nove (11%) casos, incluindo apenas um caso de CI. No entanto, os autores preferiram limitar a AMT para pacientes cujos tumores mediam até 3,5 cm em uma minuciosa avaliação por imagem. A baixa incidência de comprometimento do DIPs está de acordo com o achado na presente pesquisa, porém, pode ser maior em casos de indicações de AMT para estadios mais avançados.

A avaliação da margem retroareolar pode ser usada para prever o envolvimento tumoral da papila em pacientes submetidos à AMT, no entanto, considera-se que essa abordagem pode oferecer limitação, ocasionando falso-negativos. Em 2009, Brachtel et al.²⁴ observaram que em 20% dos casos de envolvimento do CAP após mastectomias terapêuticas, a margem retroareolar parecia livre, mas estava acometida (falso-negativo). Recentemente, Cont et al.¹²⁹ recomendaram dupla avaliação intraoperatória para detectar casos positivos adicionais, pois descobriram que o ducto subareolar e a remoção do

DIPs tinham um valor preditivo mais alto do que apenas o exame da margem retroareolar. Os resultados a que se chegou, apresentam conclusão semelhante.

A recomendação para pacientes que apresentem margem retroareolar comprometida, por meio da AIMR ou ADMR, é que o CAP seja excisado. Quando uma progressão neoplásica ocorre nos DIPs, apesar de uma margem retroareolar livre, defende-se uma segunda cirurgia para remover todo o CAP ou, pelo menos, para excisar a papila com uma borda de 2,0 mm de aréola.

Este estudo não é isento de limitações e são necessárias pesquisas adicionais para esclarecer aspectos práticos importantes. Por exemplo, como a análise intraoperatória do DIPs não foi realizada, não foi possível determinar a sua viabilidade e a sua eficácia. Além disso, não se avaliou o resultado da conservação do CAP, quando os DIPs estão comprometidos, mas as margens retroareolares estão livres.

A justificativa para a ocorrência de quatro casos de resultado falso-negativo na AIMR não foi investigada. Luo et al.¹²² justificaram os seus oito casos de AIMR negativa com ADMR positiva (falso-negativo), devido a presença de artefatos no preparo da peça para análise, grande número de patologistas na avaliação e prejuízo do material por lesão diatérmica. Para evitar esse tipo de lesão no tecido, recomenda-se que a margem retroareolar sempre seja confeccionada com tesoura de Metzenbaum ou bisturi. Os autores perceberam, também, uma tendência na melhora da acurácia ao longo dos 5 anos, podendo ser a *expertise* dos patologistas em neoplasias mamárias um fator de interferência do observador.¹²²

Não foi observado RL no CAP, porém, devido à heterogeneidade do tempo de seguimento, dados prognósticos não foram o objetivo desta pesquisa.

Ocorreram apenas nove (5%) casos de recorrência (local, locorregional e a distância) entre todos os tumores invasivos, haja vista que a grande maioria dos casos foram indicados para CI inicial, podendo ser esse um viés da amostra.

Por se tratar de um estudo de uma única instituição, limitado a experiência de apenas um cirurgião e a patologistas experientes em lesões mamárias, novas pesquisas para demonstrar a acurácia da AIMR e a necessidade da excisão dos DIPs em ambientes mais heterogêneos, como as instituições públicas, são necessárias. Compreender o perfil da instituição onde as AMT são realizadas, pode fornecer protocolos específicos para a ampliação das indicações de AMT e conduta frente aos achados anatomopatológicos da avaliação do CAP.

Considera-se, atualmente, que a AMT é uma cirurgia oncológica segura para as pacientes selecionadas com CM, permitindo uma melhor satisfação estética e diminuindo a sensação de mutilação, mesmo na ausência de ensaios clínicos randomizados. Em relação à técnica cirúrgica, faz-se necessário a padronização da mesma. Apresenta-se uma técnica reprodutível e que permite adequada avaliação da margem do tecido retroareolar durante o ato cirúrgico. É necessário preservar uma rima tecidual na aréola e a artéria do 2º espaço intercostal para suprimir a vascularização do CAP, conforme o conhecimento anatômico. Deve-se ressaltar que a avaliação apenas do tecido retroareolar pode não diagnosticar focos neoplásicos nos DIPs e sugere-se que os mesmos sejam excisados, principalmente, nos casos em que a paciente não for submetida à radioterapia adjuvante.

Como a AMT tem sido amplamente difundida, mesmo na ausência de estudos clínicos randomizados, a técnica tem merecido alargamento de seus critérios de indicação. Isto reforça a opinião de que, apesar de a amostra deste

estudo ter poucos casos de acometimento dos DIPs com margens negativas, esse número pode aumentar frente a novas indicações, como tumores medindo mais que 3,0 cm, distância exígua do tumor-CAP e pós-quimioterapia neoadjuvante.

7. CONCLUSÕES

A análise dos casos de AMT permite as seguintes conclusões:

- 1) a capacidade preditiva da AIMR nas AMT de CM foi considerada muito elevada em relação à ADMR, sendo, portanto, confiável tanto para CM invasivo, como para CDIS;
 - 2) mesmo com margens retroareolares livres, existem casos de acometimento dos DIPs, que idealmente devem ser removidos nas AMT, tanto para CM invasivo como para CDIS; e
 - 3) não houve correlação entre o acometimento da margem retroareolar com relação aos diversos fatores clínicos, morfológicos e imuno-histoquímicos.
-

FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO
PAULO - FMUSP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Interpretação da análise Intraoperatória da margem retroareolar e do exame dos ductos Intrapapilares na adenectomia mamária terapêutica para o câncer de mama Infiltrativo Inicial

Pesquisador: Alfredo Luiz Jacomo

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 62135516.6.0000.0065

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Patrocinador Principal: INSTITUTO GEMAST - GRUPO DE ESTUDOS DE MASTOLOGIA

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.829.338

Apresentação do Projeto:

Trata-se de estudo de levantamento com finalidade acadêmica. Pretende-se analisar dados de pacientes tratadas por um dos participantes do projeto.

A adenectomia mamária consiste na remoção do corpo glandular mamário, com preservação do envelope cutâneo e do complexo aréolo- papilar (CAP), importante para o bem-estar emocional, auto-estima e auto-Imagem das pacientes. Em casos selecionados, a preservação do CAP pode ser indicada com segurança oncológica proporcionando melhorias estéticas, entretanto, a possibilidade de remanescer focos tumorais na aréola e na papila pode ocasionar uma recidiva local. A presença de unidades ducto-lobulares terminais nos ductos Intrapapilares no tecido subjacente e na margem retroareolar da adenectomia acarreta risco de carcinoma oculto remanescente e risco de novo tumor ou recidiva locorregional no futuro. A avaliação Intraoperatória da margem retroareolar e dos ductos Intrapapilares durante a cirurgia é de extrema relevância para a melhor compreensão do prognóstico do tratamento do câncer de mama e para a sua prevenção.

Objetivo da Pesquisa:

O objetivo primário deste trabalho é avaliar o comprometimento da margem retroareolar Intraoperatória e o comprometimento definitivo dos ductos Intrapapilares.

Endereço: DOUTOR ARNALDO 251 21º andar sala 36
Bairro: PACAEMBU **CEP:** 01.246-903
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)3893-4401 **E-mail:** cep.fm@usp.br

FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO
PAULO - FMUSP



Continuação do Parecer: 1.829.338

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Relata-se que "serão apenas coletadas informações clínicas os prontuários de pacientes com carcinoma de mama, obtidas durante o atendimento de rotina às pacientes. Não será realizado nenhum procedimento adicional. Será reservado sigilo sobre a identidade das pacientes envolvidas no estudo. Não são previstas questões de cunho ético relativas ao estudo, uma vez que as pacientes já foram tratadas no passado e os resultados obtidos não terão impacto na conduta adotada anteriormente para cada paciente. Caso sejam detectadas alguma alteração que possa ter significado no seguimento da paciente a mesma será comunicada."

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Estudo de levantamento de dados de prontuários.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Solicita-se dispensa de TCLE pois trata-se de levantamento de dados de prontuário de pacientes operadas por câncer de mamas pacientes foram tratadas e os dados de prontuário serão analisados.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Colocar na plataforma Brasil todos os documentos assinados.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_828317.pdf	18/11/2016 16:01:32		Acelto
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	18/11/2016 15:50:15	Alfredo Lutz Jacomo	Acelto
Recurso Anexado pelo Pesquisador	CEP.docx	18/11/2016 15:48:39	Alfredo Lutz Jacomo	Acelto
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.docx	18/11/2016 11:09:32	Alfredo Lutz Jacomo	Acelto
Folha de Rosto	rosto.pdf	18/11/2016 11:08:31	Alfredo Lutz Jacomo	Acelto

Endereço: DOUTOR ARNALDO 251 21º andar sala 36
 Bairro: PACAEMBU CEP: 01.246-903
 UF: SP Município: SAO PAULO
 Telefone: (11)3893-4401 E-mail: cep.fm@usp.br

FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO
PAULO - FMUSP



Continuação do Parecer: 1.829.338

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 21 de Novembro de 2018

Assinado por:

Maria Aparecida Azevedo Kolke Folgueira
(Coordenador)

Endereço: DOUTOR ARNALDO 251 21º andar sala 36
Bairro: PACAEMBU CEP: 01.246-903
UF: SP Município: SAO PAULO
Telefone: (11)3893-4401 E-mail: cep.fm@usp.br

9. REFERÊNCIAS

-
1. Gentil F, Callia W, de Souza e Sá A, Cavalcanti S, Garcia E, Gianotti Filho, Varella AD. Mammary carcinoma: multidisciplinary treatment with bilateral mastectomy and immediate reconstruction. *J Surg Oncol*. 1980;14(2):173-93.
 2. Benediktsson KP, Perbeck L. Survival in breast cancer after nipple-sparing subcutaneous mastectomy and immediate reconstruction with implants: a prospective trial with 13 years median follow-up in 216 patients. *Eur J Surg Oncol*. 2008;34(2):143-8.
 3. Gerber B, Krause A, Reimer T, Müller H, Küchenmeister I, Makovitzky J, Kundt G, Friese K. Skin-sparing mastectomy with conservation of the nipple-areola complex and autologous reconstruction is an oncologically safe procedure. *Ann Surg*. 2003;238:120-7.
 4. Mota BS, Riera R, Ricci MD, Barrett J, de Castria TB, Atallah ÁN, Bevilacqua JL. Nipple- and areola-sparing mastectomy for the treatment of breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;11(11):CD008932.
 5. Stolier A, Stone JC, Moroz K, Hanemann CW, McNabb L, Jones SD, Lacey M. A comparison of clinical and pathologic assessments for the prediction of occult nipple involvement in nipple-sparing mastectomies. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(1):128-32.
 6. Geddes DT. Inside the lactating breast: the latest anatomy research. *J Midwifery Womens Health*. 2007;52(6):556-63.
 7. Hovey RC, Trott JF, Vonderhaar BK. Establishing a framework for the functional mammary gland: from endocrinology to morphology. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2002;7(1):17-38.
 8. Zucca-Matthes G, Urban C, Vallejo A. Anatomy of the nipple and breast ducts. *Gland Surg*. 2016;5(1):32-6.
 9. Komiya T, Ito N, Imai R, Itoh M, Naito M, Matsubayashi J, Matsumura H. Anatomy of the superficial layer of superficial fascia around the nipple-areola-complex. *Aesthetic Plast Surg*. 2015;39(2):209-13.
 10. Love SM, Barsky SH. Anatomy of the nipple and breast ducts revisited. *Cancer*. 2004;101(9):1947-57.
-

-
11. Watson CJ, Khaled WT. Mammary development in the embryo and adult: a journey of morphogenesis and commitment. *Development*. 2008;135(6):995-1003.
 12. Taneri F, Kurukahvecioglu O, Akyurek N, Tekin EH, Ilhan MN, Cifter C, Bozkurt S, Dursun A, Bayram O, Onuk E. Microanatomy of milk ducts in the nipple. *Eur Surg Res*. 2006;38(6):545-9.
 13. Kryvenko ON, Yoon JY, Chitale DA, Lee MW. Prevalence of terminal duct lobular units and frequency of neoplastic involvement of the nipple in mastectomy. *Arch Pathol Lab Med*. 2013;137(7):955-60.
 14. Wellings SR. A hypothesis of the origin of human breast cancer from the terminal ductal lobular unit. *Pathol Res Pract*. 1980;166(4):515-35.
 15. Copper SAP. *On the anatomy of the breast*. London: Longman; 1840.
 16. Rusby JE, Brachtel EF, Michaelson JS, Koerner FC, Smith BL. Breast duct anatomy in the human nipple: three-dimensional patterns and clinical implications. *Breast Cancer Res Treat*. 2007;106(2):171-9.
 17. Going JJ, Moffat DF. Escaping from Flatland: clinical and biological aspects of human mammary duct anatomy in three dimensions. *J Pathol*. 2004;203(1):538-44.
 18. Twelves D, Nerurkar A, Osin P, Ward A, Isacke CM, Gui GP. The anatomy of fluid-yielding ducts in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;132(2):555-64.
 19. Stirling AD, Murray CP, Lee MA. The arterial supply of the nipple areola complex (NAC) and its relations: an analysis of angiographic CT imaging for breast pedicle design. *Surg Radiol Anat*. 2017;39(10):1127-34.
 20. Stoliar AJ, Levine EA. Reducing the risk of nipple necrosis: technical observations in 340 nipple-sparing mastectomies. *Breast J*. 2013;19(2):173-9.
 21. Sakamoto N, Fukuma E, Higa K, Ozaki S, Sakamoto M, Abe S, Kurihara T, Tozaki M. Early results of an endoscopic nipple-sparing mastectomy for breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2009;16(12):3406-13.
 22. Duarte GM, Tomazini MV, Oliveira A, Moreira L, Tocchet F, Worschech A, Torresan RZ. Accuracy of frozen section, imprint cytology, and permanent histology of sub-nipple tissue for predicting occult nipple involvement in
-

-
- patients with breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat.* 2015;153(3):557-63.
23. Lagios MD, Gates EA, Westdahl PR, Richards V, Alpert BS. A guide to the frequency of nipple involvement in breast cancer. A study of 149 consecutive mastectomies using a serial subgross and correlated radiographic technique. *Am J Surg.* 1979;138(1):135-42.
 24. Brachtel EF, Rusby JE, Michaelson JS, Chen LL, Muzikansky A, Smith BL, Koerner FC. Occult nipple involvement in breast cancer: clinicopathologic findings in 316 consecutive mastectomy specimens. *J Clin Oncol.* 2009;27(30):4948-54.
 25. Schechter AK, Freeman MB, Giri D, Sabo E, Weinzweig J. Applicability of the nipple-areola complex-sparing mastectomy: a prediction model using mammography to estimate risk of nipple-areola complex involvement in breast cancer patients. *Ann Plast Surg.* 2006;56(5):498-504.
 26. Banerjee A, Gupta S, Bhattacharya N. Preservation of nipple-areola complex in breast cancer—a clinicopathological assessment. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2008;61(10):1195-8.
 27. Pirozzi PR, Rossetti C, Carelli I, Ruiz CA, Pompei LM, Piato S. Clinical and morphological factors predictive of occult involvement of the nipple-areola complex in mastectomy specimens. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010;148(2):177-81.
 28. Stolier AJ, Wang J. Terminal duct lobular units are scarce in the nipple: implications for prophylactic nipple-sparing mastectomy: terminal duct lobular units in the nipple. *Ann Surg Oncol.* 2008;15(2):438-42.
 29. Hwang H, Park S, Koo JS, Park HS, Kim SI, Cho YU, Park BW, Yoon JH, Kim MJ, Kim EK. Factors predictive of occult nipple-areolar complex involvement in patients with carcinoma *in situ* of the breast. *J Surg Oncol.* 2017;116(8):1046-55.
 30. Zhang H, Li Y, Moran MS, Haffty BG, Yang Q. Predictive factors of nipple involvement in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2015;151(2):239-49.
 31. Rusby JE, Brachtel EF, Othus M, Michaelson JS, Koerner FC, Smith BL. Development and validation of a model predictive of occult nipple
-

-
- involvement in women undergoing mastectomy. *Br J Surg*. 2008;95(11):1356-61.
32. Manning AT, Sacchini VS. Conservative mastectomies for breast cancer and risk-reducing surgery: the Memorial Sloan Kettering Cancer Center experience. *Gland Surg*. 2016;5(1):55-62.
 33. Cense HA, Rutgers EJ, Lopes Cardozo M, Van Lanschot JJ. Nipple-sparing mastectomy in breast cancer: a viable option? *Eur J Surg Oncol*. 2001;27(6):521-6.
 34. Barros ACSD, Carvalho HA, Andrade FEM, Nimir CDCBA, Sampaio MMC, Makdissi FB, Mano MS. Mammary adenectomy followed by immediate reconstruction for treatment of patients with early-infiltrating breast carcinoma: a cohort study. *Sao Paulo Med J*. 2019;137(4):336-42.
 35. Torresan RZ, dos Santos CC, Okamura H, Alvarenga M. Evaluation of residual glandular tissue after skin-sparing mastectomies. *Ann Surg Oncol*. 2005;12(12):1037-44.
 36. Coopey SB, Mitchell SD. Nipple-Sparing Mastectomy: pitfalls and challenges. *Ann Surg Oncol*. 2017;24(10):2863-68.
 37. Frey JD, Salibian AA, Choi M, Karp NS. Optimizing outcomes in nipple-sparing mastectomy: mastectomy flap thickness is not one size fits all. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2019;7(1):e2103.
 38. Jun S, Bae SJ, Cha YJ, Cha C, Park S, Kim D, Lee J, Ahn SG, Son EJ, Jeong J. Significance of non-mass enhancement in the subareolar region on preoperative breast magnetic resonance imaging for nipple-sparing mastectomy. *Clin Breast Cancer*. 2020;20(4):e458-68.
 39. Karamchandani DM, Chetlen AL, Riley MP, Schetter S, Hollenbeak CS, Mack J. Pathologic-radiologic correlation in evaluation of retroareolar margin in nipple-sparing mastectomy. *Virchows Arch*. 2015;466(3):279-87.
 40. Ponzzone R, Maggiorotto F, Carabalona S, Rivolin A, Pisacane A, Kubatzki F, Renditore S, Carlucci S, Sgandurra P, Marocco F, Magistris A, Regge D, Martincich L. MRI and intraoperative pathology to predict nipple-areola complex (NAC) involvement in patients undergoing NAC-sparing mastectomy. *Eur J Cancer*. 2015;51(14):1882-9.
-

-
41. Friedman EP, Hall-Craggs MA, Mumtaz H, Schneidau A. Breast MR and the appearance of the normal and abnormal nipple. *Clin Radiol.* 1997;52(11):854-61.
 42. Dent BL, Miller JA, Eden DJ, Swistel A, Talmor M. Tumor-to-nipple distance as a predictor of nipple involvement: expanding the inclusion criteria for nipple-sparing mastectomy. *Plast Reconstr Surg.* 2017;140(1):1e-8e.
 43. Piato JR, de Andrade RD, Chala LF, de Barros N, Mano MS, Melitto AS, Goncalves R, Soares Junior JM, Baracat EC, Filassi JR. MRI to predict nipple involvement in breast cancer patients. *Am J Roentgenol.* 2016;206(5):1124-30.
 44. Alsharif E, Ryu JM, Choi HJ, Nam SJ, Kim SW, Yu J, Chae BJ, Lee SK, Lee JE. Oncologic outcomes of nipple-sparing mastectomy with immediate breast reconstruction in patients with tumor-nipple distance less than 2.0 cm. *J Breast Cancer.* 2019;22(4):613-23.
 45. Kneubil MC, Lohsiriwat V, Curigliano G, Brollo J, Botteri E, Rotmensz N, Martella S, Mastropasqua MG, Iera M, Coelho MB, Intra M, Orecchia R, Rey P, Rietjens M, Petit JY. Risk of locoregional recurrence in patients with false-negative frozen section or close margins of retroareolar specimen in nipple-sparing mastectomy. *Ann Surg Oncol.* 2012;19(13):4117-23.
 46. Camp MS, Coopey SB, Tang R, Colwell A, Specht M, Greenup RA, Gadd MA, Brachtel E, Austen WG Jr, Smith BL. Management of positive sub-areolar/nipple duct margins in nipple-sparing mastectomies. *Breast J.* 2014;20(4):402-7.
 47. Morales Piato JR, Aguiar FN, Mota BS, Ricci MD, Dória MT, Alves-Jales RD, Messias AP, Filassi JR, Baracat EC. Improved frozen section examination of the retroareolar margin for prediction of nipple involvement in breast cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2015;41(8):986-90.
 48. Reynolds C, Davidson JA, Lindor NM, Glazebrook KN, Jakub JW, Degnim AC, Sandhu NP, Walsh MF, Hartmann LC, Boughey JC. Prophylactic and therapeutic mastectomy in BRCA mutation carriers: can the nipple be preserved? *Ann Surg Oncol.* 2011;18(11):3102-9.
-

-
49. Amara D, Peled AW, Wang F, Ewing CA, Alvarado M, Esserman LJ. Tumor involvement of the nipple in total skin-sparing mastectomy: strategies for management. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(12):3803-8.
 50. Govindarajulu S, Narreddy S, Shere MH, Ibrahim NB, Sahu AK, Cawthorn SJ. Preoperative mammotome biopsy of ducts beneath the nipple areola complex. *Eur J Surg Oncol*. 2006;32(4):410-2.
 51. Karian LS, Therattil PJ, Wey PD, Nini KT. Delay techniques for nipple-sparing mastectomy: a systematic review. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2017;70(2):236-242.
 52. Lee AM, Fan KL, Willey SC, Pittman T. A new technique for secondary nipple biopsy in nipple sparing mastectomy. *J Surg Oncol*. 2015;112(5):465-7.
 53. Simmons RM, Brennan M, Christos P, King V, Osborne M. Analysis of nipple/areolar involvement with mastectomy: can the areola be preserved? *Ann Surg Oncol*. 2002;9(2):165-8.
 54. Rusby JE, Kirstein LJ, Brachtel EF, Michaelson JS, Koerner FC, Smith BL. Nipple-sparing mastectomy: lessons from ex vivo procedures. *Breast J*. 2008;14(5):464-70.
 55. Tramm T, Zuckerman K, Tavassoli FA. Skip lesion of DIN (DCIS) in the nipple in a case of breast cancer. *Int J Surg Pathol*. 2011;19(6):817-21.
 56. Vyas JJ, Chinoy RF, Vaidya JS. Prediction of nipple and areola involvement in breast cancer. *Eur J Surg Oncol*. 1998;24(1):15-6.
 57. Tang R, Coopey SB, Merrill AL, Rai U, Specht MC, Gadd MA, Colwell AS, Austen WG Jr, Brachtel EF, Smith BL. Positive nipple margins in nipple-sparing mastectomies: rates, management, and oncologic safety. *J Am Coll Surg*. 2016;222(6):1149-55.
 58. Hieken TJ, Boolbol SK, Dietz JR. Nipple-sparing mastectomy: indications, contraindications, risks, benefits, and techniques. *Ann Surg Oncol*. 2016; 23(10):3138-44.
 59. Coopey SB, Tang R, Lei L, Freer PE, Kansal K, Colwell AS, Gadd MA, Specht MC, Austen WG Jr, Smith BL. Increasing eligibility for nipple-sparing mastectomy. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(10):3218-22.
-

-
60. González EG, Rancati AO. Skin-sparing mastectomy. *Gland Surg*. 2015;4(6):541-53.
 61. Voltura AM, Tsangaris TN, Rosson GD, Jacobs LK, Flores JI, Singh NK, Argani P, Balch CM. Nipple-sparing mastectomy: critical assessment of 51 procedures and implications for selection criteria. *Ann Surg Oncol*. 2008;15(12):3396-401.
 62. Sacchini V, Pinotti JA, Barros AC, Luini A, Pluchinotta A, Pinotti M, Boratto MG, Ricci MD, Ruiz CA, Nisida AC, Veronesi P, Petit J, Arnone P, Bassi F, Disa JJ, Garcia-Etienne CA, Borgen PI. Nipple-sparing mastectomy for breast cancer and risk reduction: oncologic or technical problem? *J Am Coll Surg*. 2006;203(5):704-14.
 63. Tousimis E, Haslinger M. Overview of indications for nipple sparing mastectomy. *Gland Surg*. 2018;7(3):288-300.
 64. Harness JK, Vetter TS, Salibian AH. Areola and nipple-areola-sparing mastectomy for breast cancer treatment and risk reduction: report of an initial experience in a community hospital setting. *Ann Surg Oncol*. 2011;18(4):917-22.
 65. Kim EK, Cho JM, Lee JW. Skin-sparing mastectomy and immediate nipple graft for large, ptotic breast. *J Breast Cancer*. 2019;22(4):641-6.
 66. Metere A, Fabiani E, Lonardo MT, Giannotti D, Pace D, Giacomelli L. Nipple-sparing mastectomy long-term outcomes: early and late complications. *Medicina (Kaunas)*. 2020;56(4):166.
 67. Santoro S, Loreti A, Cavaliere F, Costarelli L, La Pinta M, Manna E, Mauri M, Scavina P, Santini E, De Paula U, Toto V, Fortunato L. Neoadjuvant chemotherapy is not a contraindication for nipple sparing mastectomy. *Breast*. 2015;24(5):661-6.
 68. Miyake R, Kinoshita S, Shimada N, Uchida K, Takeyama H, Morikawa T. Preservation of the nipple-areola complex in skin-sparing mastectomy for early breast cancer. *Surg Today*. 2018;48(6):591-7.
 69. Bartholomew AJ, Dervishaj OA, Sosin M, Kerivan LT, Tung SS, Caragacianu DL, Willey SC, Tousimis EA. Neoadjuvant chemotherapy and nipple-sparing mastectomy: timing and postoperative complications. *Ann Surg Oncol*. 2019;26(9):2768-72.
-

-
70. Vljacic Z, Rado Z, Stanec S, Stanec Z. Nipple-areola complex preservation. *Plast Reconstr Surg*. 2006;118(6):1493-5.
 71. Galimberti V, Morigi C, Bagnardi V, Corso G, Vicini E, Fontana SKR, Naninato P, Ratini S, Magnoni F, Toesca A, Kouloura A, Rietjens M, De Lorenzi F, Vingiani A, Veronesi P. Oncological outcomes of nipple-sparing mastectomy: a single-center experience of 1989 patients. *Ann Surg Oncol*. 2018;25(13):3849-57.
 72. Chung AP, Sacchini V. Nipple-sparing mastectomy: where are we now? *Surg Oncol*. 2008;17(4):261-6.
 73. Galimberti V, Vicini E, Corso G, Morigi C, Fontana S, Sacchini V, Veronesi P. Nipple-sparing and skin-sparing mastectomy: review of aims, oncological safety and contraindications. *Breast*. 2017;34(Suppl 1):S82-4.
 74. Kiluk JV, Santillan AA, Kaur P, Laronga C, Meade T, Ramos D, Cox CE. Feasibility of sentinel lymph node biopsy through an inframammary incision for a nipple-sparing mastectomy. *Ann Surg Oncol*. 2008;15(12):3402-6.
 75. Tokin C, Weiss A, Wang-Rodriguez J, Blair SL. Oncologic safety of skin-sparing and nipple-sparing mastectomy: a discussion and review of the literature. *Int J Surg Oncol*. 2012;921821.
 76. Folli S, Curcio A, Buggi F, Mingozi M, Lelli D, Barbieri C, Asioli S, Nava MB, Falcini F. Improved sub-areolar breast tissue removal in nipple-sparing mastectomy using hydrodissection. *Breast*. 2012;21(2):190-3.
 77. Tasoulis MK, Agusti A, Karakatsanis A, Montgomery C, Marshall C, Gui G. The use of hydrodissection in nipple- and skin-sparing mastectomy: a retrospective cohort study. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2019;7(11):e2495.
 78. Maxwell GP, Storm-Dickerson T, Whitworth P, Rubano C, Gabriel A. Advances in nipple-sparing mastectomy: oncological safety and incision selection. *Aesthet Surg J*. 2011;31(3):310-9.
 79. Liu J, Hou J, Li Z, Wang B, Sun J. Efficacy of acellular dermal matrix in capsular contracture of implant-based breast reconstruction: a single-arm meta-analysis. *Aesthetic Plast Surg*. 2020;44(3):735-42.
-

-
80. Lanier ST, Wang ED, Chen JJ, Arora BP, Katz SM, Gelfand MA, Khan SU, Dagum AB, Bui DT. The effect of acellular dermal matrix use on complication rates in tissue expander/implant breast reconstruction. *Ann Plast Surg.* 2010;64(5):674-8.
 81. Lai HW, Wang CC, Lai YC, Chen CJ, Lin SL, Chen ST, Lin YJ, Chen DR, Kuo SJ. The learning curve of robotic nipple sparing mastectomy for breast cancer: an analysis of consecutive 39 procedures with cumulative sum plot. *Eur J Surg Oncol.* 2019;45(2):125-33.
 82. Park HS, Lee J, Lee DW, Song SY, Lew DH, Kim SI, Cho YU. Robot-assisted nipple-sparing mastectomy with immediate breast reconstruction: an initial experience. *Sci Rep.* 2019;9(1):15669.
 83. Moo TA, Pinchinat T, Mays S, Landers A, Christos P, Alabdulkareem H, Tousimis E, Swistel A, Simmons R. Oncologic outcomes after nipple-sparing mastectomy. *Ann Surg Oncol.* 2016;23(10):3221-5.
 84. Frey JD, Salibian AA, Choi M, Karp NS. Mastectomy flap thickness and complications in nipple-sparing mastectomy: objective evaluation using magnetic resonance imaging. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2017;5(8):e1439.
 85. Agarwal S, Agarwal S, Neumayer L, Agarwal JP. Therapeutic nipple-sparing mastectomy: trends based on a national cancer database. *Am J Surg.* 2014;208(1):93-8.
 86. Smith BL, Tang R, Rai U, Plichta JK, Colwell AS, Gadd MA, Specht MC, Austen WG Jr, Coopey SB. oncologic safety of nipple-sparing mastectomy in women with breast cancer. *J Am Coll Surg.* 2017;225(3):361-5.
 87. Huang NS, Wu J. Nipple-sparing mastectomy in breast cancer: from an oncologic safety perspective. *Chin Med J (Engl).* 2015;128(16):2256-61.
 88. Wu ZY, Kim HJ, Lee J, Chung IY, Kim JS, Lee SB, Son BH, Eom JS, Kim SB, Gong GY, Kim HH, Ahn SH, Ko B. Recurrence outcomes after nipple-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction in patients with pure ductal carcinoma *in situ*. *Ann Surg Oncol.* 2020;27(5):1627-35.
 89. Lago V, Maisto V, Gimenez-Climent J, Vila J, Vazquez C, Estevan R. Nipple-sparing mastectomy as treatment for patients with ductal carcinoma *in situ*: a 10-year follow-up study. *Breast J.* 2018;24(3):298-303.
-

-
90. Janssen S, Holz-Sapra E, Rades D, Moser A, Studer G. Nipple-sparing mastectomy in breast cancer patients: The role of adjuvant radiotherapy (Review). *Oncol Lett*. 2015;9(6):2435-41.
 91. Petit JY, Veronesi U, Orecchia R, Rey P, Martella S, Didier F, Viale G, Veronesi P, Luini A, Galimberti V, Bedolis R, Rietjens M, Garusi C, De Lorenzi F, Bosco R, Manconi A, Ivaldi GB, Youssef O. Nipple sparing mastectomy with nipple areola intraoperative radiotherapy: one thousand and one cases of a five years experience at the European institute of oncology of Milan (EIO). *Breast Cancer Res Treat*. 2009;117(2):333-8.
 92. Petit JY, Veronesi U, Orecchia R, Luini A, Rey P, Intra M, Didier F, Martella S, Rietjens M, Garusi C, DeLorenzi F, Gatti G, Leon ME, Casadio C. Nipple-sparing mastectomy in association with intra operative radiotherapy (ELIOT): A new type of mastectomy for breast cancer treatment. *Breast Cancer Res Treat*. 2006;96(1):47-51.
 93. Pan L, Zheng W, Ye X, Chen L, Ke Y, Wan M, Tang W, Gao J, Zhang X. A novel approach of INTRABEAM intraoperative radiotherapy for nipple-sparing mastectomy with breast reconstruction. *Clin Breast Cancer*. 2014;14(6):435-41.
 94. Gomez C, Shah C, McCloskey S, Foster N, Vicini F. The role of radiation therapy after nipple-sparing mastectomy. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(7):2237-44.
 95. Marta GN, Poortmans PM, Buchholz TA, Hijal T. Postoperative radiation therapy after nipple-sparing or skin-sparing mastectomy: a survey of european, north american, and south american practices. *Breast J*. 2017;23(1):26-33.
 96. Marta GN, Poortmans P, de Barros AC, Filassi JR, Freitas Junior R, Audisio RA, Mano MS, Meterissian S, DeSnyder SM, Buchholz TA, Hijal T. Multidisciplinary international survey of post-operative radiation therapy practices after nipple-sparing or skin-sparing mastectomy. *Eur J Surg Oncol*. 2017;43(11):2036-43.
 97. Zheng Y, Zhong M, Ni C, Yuan H, Zhang J. Radiotherapy and nipple-areolar complex necrosis after nipple-sparing mastectomy: a systematic review and meta-analysis. *Radiol Med*. 2017;122(3):171-8.
-

-
98. Woitek R, Pfeiler G, Farr A, Kapetas P, Furtner J, Bernathova M, Schöpf V, Clauser P, Marino MA, Pinker K, Baltzer PA, Helbich TH. MRI-based quantification of residual fibroglandular tissue of the breast after conservative mastectomies. *Eur J Radiol.* 2018;104:1-7.
 99. Orzalesi L, Casella D, Santi C, Cecconi L, Murgo R, Rinaldi S, Regolo L, Amanti C, Roncella M, Serra M, Meneghini G, Bortolini M, Altomare V, Cabula C, Catalano F, Cirilli A, Caruso F, Lazzaretti MG, Cataliotti L, Bernini M. Nipple sparing mastectomy: surgical and oncological outcomes from a national multicentric registry with 913 patients (1006 cases) over a six year period. *Breast.* 2016;25:75-81.
 100. Dull B, Conant L, Myckatyn T, Tenenbaum M, Cyr A, Margenthaler JA. Nipple-sparing mastectomies: Clinical outcomes from a single academic institution. *Mol Clin Oncol.* 2017;6(5):737-42.
 101. Margenthaler JA, Gan C, Yan Y, Cyr AE, Tenenbaum M, Hook D, Myckatyn TM. Oncologic safety and outcomes in patients undergoing nipple-sparing mastectomy. *J Am Coll Surg.* 2020;230(4):535-41.
 102. da Silva Neto E, Figueiredo PHM, Moro MG, de Oliveira APL, Assumpção CB, Perina ALF, da Costa FPP, Faria EP, de Oliveira ACV, Prates RA. Use of laser-assisted indocyanine green angiography in breast reconstruction: systematic review and meta-analysis. *J Surg Oncol.* 2020;121(5):759-65.
 103. Frey JD, Alperovich M, Kim JC, Axelrod DM, Shapiro RL, Choi M, Schnabel FR, Karp NS, Guth AA. Oncologic outcomes after nipple-sparing mastectomy: a single-institution experience. *J Surg Oncol.* 2016;113(1):8-11.
 104. Petit JY, Veronesi U, Lohsiriwat V, Rey P, Curigliano G, Martella S, Garusi C, De Lorenzi F, Manconi A, Botteri E, Didier F, Orecchia R, Rietjens M. Nipple-sparing mastectomy--is it worth the risk? *Nat Rev Clin Oncol.* 2011;8(12):742-7.
 105. Sisco M, Yao KA. Nipple-sparing mastectomy: a contemporary perspective. *J Surg Oncol.* 2016;113(8):883-90.
 106. Frasson AL, Lichtenfels M, de Souza AAB, Vollbrecht B, Falcone AB, Frasson MARM, Barbosa F. Risk-reducing mastectomy: a case series of
-

-
- 124 procedures in brazilian patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2020;181(1):69-75.
107. Casaubon JT, Kuehn RB, Pesek SE, Raker CA, Edmonson DA, Stuckey A, Gass JS. Breast-specific sensuality and appearance satisfaction: comparison of breast-conserving surgery and nipple-sparing mastectomy. *J Am Coll Surg.* 2020;230(6):990-8.
108. Cil TD, McCready D. Modern approaches to the surgical management of malignant breast disease: the role of breast conservation, complete mastectomy, skin- and nipple-sparing mastectomy. *Clin Plast Surg.* 2018;45(1):1-11.
109. Veronesi U, Saccozzi R, Del Vecchio M, Banfi A, Clemente C, De Lena M, Gallus G, Greco M, Luini A, Marubini E, Muscolino G, Rilke F, Salvadori B, Zecchini A, Zucali R. Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in patients with small cancers of the breast. *N Engl J Med.* 1981;305(1):6-11.
110. Toth BA, Lappert P. Modified skin incisions for mastectomy: the need for plastic surgical input in preoperative planning. *Plast Reconstr Surg.* 1991;87(6):1048-53.
111. de Alcantara Filho P, Capko D, Barry JM, Morrow M, Pusic A, Sacchini VS. Nipple-sparing mastectomy for breast cancer and risk-reducing surgery: the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. *Ann Surg Oncol.* 2011;18(11):3117-22.
112. Krajewski AC, Boughey JC, Degnim AC, Jakub JW, Jacobson SR, Hoskin TL, Hieken TJ. Expanded indications and improved outcomes for nipple-sparing mastectomy over time. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(10):3317-23.
113. Barbieri E, Frusone F, Bottini A, Sagona A, Gatzemeier W, Canavese G, Anghelone CAP, De Luca A, Marrazzo E, Amabile MI, Tinterri C. Evolution and time trends of nipple-sparing mastectomy: a single-center experience. *Updates Surg.* 2020;72 (3):893-899.
114. Wei CH, Scott AM, Price AN, Miller HC, Klassen AF, Jhanwar SM, Mehrara BJ, Disa JJ, McCarthy C, Matros E, Cordeiro PG, Sacchini V, Pusic AL. psychosocial and sexual well-being following nipple-sparing mastectomy and reconstruction. *Breast J.* 2016;22(1):10-7.
-

-
115. Benson JR, Dumitru D, Malata CM. Oncologic safety of conservative mastectomy in the therapeutic setting. *Gland Surg.* 2016;5(1):37-46.
 116. Young WA, Degnim AC, Hoskin TL, Jakub JW, Nguyen MD, Tran NV, Harless CA, Manrique OJ, Boughey JC, Hieken TJ. Outcomes of > 1300 nipple-sparing mastectomies with immediate reconstruction: the impact of expanding indications on complications. *Ann Surg Oncol.* 2019;26(10):3115-23.
 117. Coopey SB, Smith BL. The nipple is just another margin. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(12):3764-6.
 118. Wang M, Huang J, Chagpar AB. Can I Keep My Nipple? factors influencing the surgical decision between skin-sparing and nipple-sparing mastectomy. *Am Surg.* 2019;85(7):768-71.
 119. Kim S, Lee S, Bae Y, Lee S. Nipple-sparing mastectomy for breast cancer close to the nipple: a single institution's 11-year experience. *Breast Cancer.* 2020;27(5):999-1006.
 120. Papassotiropoulos B, Güth U, Chiesa F, Rageth C, Amann E, Baege A, Elfgen C, Varga Z, Moskovszky L, Endhardt K, Masser R, Tinguely M, Farhadi J, Lardi A, Dammann F, Diebold J, Li Q, Dubsky P, Tausch C. Prospective evaluation of residual breast tissue after skin- or nipple-sparing mastectomy: results of the SKINI-Trial. *Ann Surg Oncol.* 2019;26(5):1254-62.
 121. Giannotti DG, Hanna SA, Cerri GG, Barbosa Bevilacqua JL. Analysis of skin flap thickness and residual breast tissue after mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2018;102(1):82-91.
 122. Luo D, Ha J, Latham B, Ingram D, Connell T, Hastrich D, Yeow WC, Willsher P, Luo J. The accuracy of intraoperative subareolar frozen section in nipple-sparing mastectomies. *Ochsner J.* 2010;10(3):188-92.
 123. Alperovich M, Choi M, Karp NS, Singh B, Ayo D, Frey JD, Roses DF, Schnabel FR, Axelrod DM, Shapiro RL, Guth AA. Nipple-sparing mastectomy and sub-areolar biopsy: to freeze or not to freeze? evaluating the role of sub-areolar intraoperative frozen section. *Breast J.* 2016;22(1):18-23.
-

-
124. Rusby JE, Brachtel EF, Taghian A, Michaelson JS, Koerner FC, Smith BL. George Peters Award. Microscopic anatomy within the nipple: implications for nipple-sparing mastectomy. *Am J Surg.* 2007;194(4):433-7.
 125. Smith BL, Coopey SB. Nipple-Sparing Mastectomy. *Adv Surg.* 2018;52(1):113-126.
 126. Yang CQ, Ji F, Gao HF, Zhang LL, Yang M, Zhu T, Chen MY, Li JQ, Wang K. The role of sharp dissection in nipple-sparing mastectomy: a safe procedure with no necrosis of the nipple-areolar complex. *Cancer Manag Res.* 2019;11:10223-8.
 127. Sunaguchi N, Shimao D, Yuasa T, Ichihara S, Nishimura R, Oshima R, Watanabe A, Niwa K, Ando M. Three-dimensional microanatomy of human nipple visualized by X-ray dark-field computed tomography. *Breast Cancer Res Treat.* 2020;180(2):397-405.
 128. Crowe JP, Patrick RJ, Yetman RJ, Djohan R. Nipple-sparing mastectomy update: one hundred forty-nine procedures and clinical outcomes. *Arch Surg.* 2008;143(11):1106-10.
 129. Cont NT, Maggiorotto F, Martincich L, Rivolin A, Kubatzki F, Sgandurra P, Marocco F, Magistris A, Gatti M, Balmativola D, Montemurro F, Sapino A, Ponzone R. Primary tumor location predicts the site of local relapse after nipple-areola complex (NAC) sparing mastectomy. *Breast Cancer Res Treat.* 2017;165(1):85-95.
-

APÊNDICE



Nipple-sparing mastectomy for early breast cancer: the importance of intraoperative evaluation of retroareolar margins and intra-nipple duct removal

Rebeca Neves Heinzen¹, Alfredo Carlos Simões Dornellas de Barros², Filomena Marino Carvalho², Fernando Nalesso Aguiar², Cristiane da Costa Bandeira Abrahão Nimir³, Alfredo Luiz Jacomo¹

¹Discipline of Human Structural Topography, ²Discipline of Pathologic Anatomy, University of São Paulo School of Medicine, São Paulo, Brazil;

³Department of Breast Surgery, Federal University of São Paulo, São Paulo, Brazil

Contributions: (I) Conception and design: RN Heinzen, ACSD de Barros, AL Jacomo; (II) Administrative support: ACSD de Barros, AL Jacomo; (III) Provision of study materials or patients: ACSD de Barros, FM Carvalho, FN Aguiar, CCBA Nimir; (IV) Collection and assembly data: RN Heinzen; (V) Data analysis and interpretation: RN Heinzen, ACSD de Barros, AL Jacomo; (VI) Manuscript writing: All authors; (VII) Final approval of manuscript: All authors.

Correspondence to: Rebeca Neves Heinzen. Discipline of Human Structural Anatomy, University of São Paulo School of Medicine, Av. Dr. Arnaldo, 455, São Paulo, SP, Brazil. Email: rebecanh@gmail.com.

Background: Nipple-sparing mastectomy (NSM) is increasingly performed for breast cancer (BC) treatment. To ensure local control with this procedure, it is important to obtain clear surgical margins. Here, we aimed to estimate the confidence in intraoperative evaluation of the retroareolar margin (IERM) and the necessity of removing the intra-nipple ducts.

Methods: In this retrospective cohort study, we evaluated 224 BC (infiltrating carcinoma 178, ductal carcinoma *in situ* 46) patients, who underwent NSM. IERM was determined via cytology and frozen sections. Following gland removal, the intra-nipple ducts were excised and embedded in paraffin for analysis. The retroareolar tissue was also paraffin-embedded and reanalyzed for definitive evaluation of retroareolar margins (DERM). The IERM predictive capacity in relation to DERM and the frequency of intra-nipple duct involvement were estimated.

Results: IERM classified the sub-nipple areolar complex area as cancer-free in 219 cases (97.8%). The condition of clear retroareolar margin was confirmed by DERM in 216 cases (98.6%). The IERM accuracy was estimated as 98.6%. Ductal carcinoma *in situ* was detected in intra-nipple ducts using paraffin sections in 1.8% of the cases, despite clear IERM (4/219).

Conclusions: In conclusion, IERM affords high accuracy and its results are suitable to manage the nipple-areolar complex. Nevertheless, some patients may retain residual disease in the intra-nipple ducts; thus, these ducts should ideally be removed during NSM.

Keywords: Breast cancer (BC); nipple-sparing mastectomy (NSM); surgical margins; nipple ducts

Submitted Mar 27, 2020. Accepted for publication May 20, 2020.

doi: 10.21037/gs-20-405

View this article at: <http://dx.doi.org/10.21037/gs-20-405>

Introduction

Nipple-sparing mastectomy (NSM), also termed mammary adenectomy or total skin-sparing mastectomy, is an evolving procedure for patients with breast cancer (BC), which involves resection of all gross visible glandular tissue, while preserving the overlying breast skin envelope and the nipple-areolar complex (NAC). NSM was pioneering used for BC treatment in 1980 by Gentil *et al.* (1), and recently disseminated by Benediktsson and Perbeck (2) and Gerber *et al.* (3), who compared NSM with more radical mastectomy among selected patients and observed very satisfactory results. Currently, an increasing body of evidence-based data supports NSM as a valid alternative for the therapy of selected patients with BC and invasive breast carcinomas (IBC) or ductal carcinomas *in situ* (DCIS) (4-10).

With proper eligibility criteria for patients undergoing NSM, NAC relapses are very rare, for which the finding of negative retroareolar margin is paramount for oncologic safety (2,3,11-14). Nevertheless, few studies have focused on the reliability of intraoperative evaluation of the retroareolar margin (IERM) in relation to that of the gold standard, paraffin histopathology. Moreover, the requirement of removal of the ducts inside the nipple remains controversial, especially when the retroareolar margin is clear.

Here, we performed a retrospective study with the aim of assessing the confidence afforded by IERM and the value of harvesting the intra-nipple ducts (IND) in the setting of patients with BC managed via NSM.

We present the following article in accordance with the STROBE reporting checklist (available at <http://dx.doi.org/10.21037/gs-20-405>).

Methods

Study design and ethical approval

This was a retrospective cohort study based on chart reviews of patients treated at a private institution in São Paulo, Brazil (Prof. Alfredo Barros Clinic). The research protocol was approved by the Ethics Committee of the University of São Paulo School of Medicine, which, consider the retrospective analysis of charts, dispensed individual informed consent.

Study population

Clinical and histopathologic data from patients who fulfilled the criteria for therapeutic NSM indication were collected

from January 2007 to December 2019. For all patients, NSM was performed by a single dedicated breast surgeon (ACSD Barros).

Patients were eligible if they met all of the following inclusion criteria: DCIS or early infiltrating carcinoma with the largest tumor focus ≤ 3.0 cm, tumor-nipple distance (TND) > 2.0 cm by physical examination and magnetic resonance imaging (MRI) performed in a 3-T system, axilla clinically negative or with movable level I-II lymph nodes (cN0-cN1), and clear surgical margins as determined by intraoperative evaluation.

Patients were excluded by the presence of at least one of the following conditions: neoadjuvant chemotherapy, clinical evidence of skin/NAC involvement, occult BC, nipple discharge, more than three centers/foci of neoplasia, male BC and missing data.

NSM protocol

The most frequent incision employed for NSM was the vertical radial, from the areola to the inframammary fold, elongated by up to 25% of the areolar circumference into the axillary direction. When a superficial and peripheral neoplasia was present, located ≥ 2.0 cm from the areolar border and close to the skin (≤ 2.0 cm in depth), an elliptical paddle incision was made in the overlying tumor skin, which may have been extended to the areolar border.

The skin flaps were carefully elevated using a diathermy knife. Cutting within the slim fascia between the subcutaneous fat and the glandular tissue was preferentially adopted. The surgeon left a flap with approximately 0.5 cm of thickness in the sub-NAC area and 0.5 to 1.0 cm flap thickness toward the gland periphery. After an “*en bloc*” resection of the breast parenchyma along the major pectoralis muscle fascia, the surgeon cautiously identified the margins of the specimen, in particular, the retroareolar margin (Figure 1).

Anatomopathological aspects

During the surgery, the patients were submitted to IERM. The sub-NAC margin was microscopically analyzed by imprint cytology and examination of the whole surface area through frozen sections. Unfixed fragments were placed inside a cryostat and frozen (4- μ m-thick, at interval of 200 μ m). For each fragment, histologic sections were then stained using hematoxylin-eosin (H&E) and examined with an optical microscope. For definitive evaluation of the

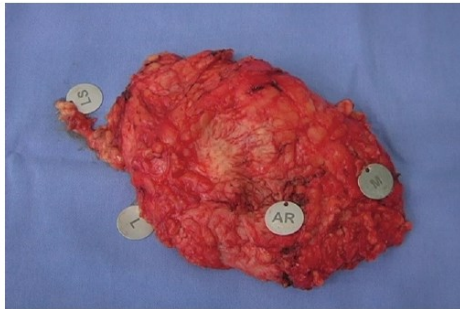


Figure 1 “En bloc” breast parenchyma resection with margin identification. AR, retroareolar margin; L, left margin; M, medial margin; LS, sentinel node.

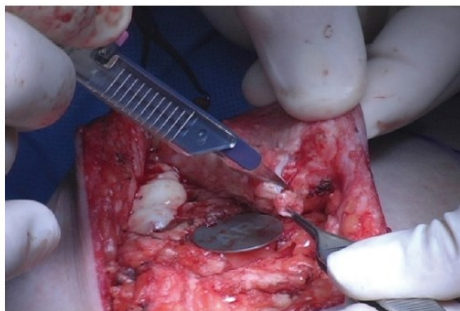


Figure 2 Intra-nipple duct removal. A central bundle was excised with a fine-end knife as a separate specimen. AR, retroareolar margin.

retroareolar margin (DERM), the frozen section fragments were embedded in paraffin and sectioned. The sections (4- μ m-thick) were stained with H&E and examined. If the margin was negative, the NAC was preserved. The margins were deemed positive if they contain malignant cells (DCIS or IBC). Precursor lesions such as atypical ductal hyperplasia or lobular neoplasia did not warrant a positive margin designation. The NAC was immediately excised when positive IERM results were obtained.

Following gland removal, the nipple was inverted, and the ducts arranged inside in a central bundle were excised with a fine-end knife as a separate specimen, leaving only

a thin tissue rim (1.0–2.0 mm) under the mammary papilla skin (Figure 2). Subsequently, all patients underwent immediate breast reconstruction via silicone implants placed in a submuscular pocket. Simultaneous mastopexy was performed in women with glandular ptosis, in whom the NAC had migrated and was centralized in the breast mound.

After surgery, the entire specimen was submitted to routine paraffin embedding and reanalyzed microscopically for DERM. IND were solely examined using paraffin sections. Eventual positive findings at the retroareolar margin or at the intra-nipple ducts in the definitive analyses indicated NAC removal in a second-step surgical procedure.

Data analysis

To evaluate the confidence in IERM, its predictive capacity in relation to that of DERM was estimated based on sensitivity, specificity, predictive positive value, negative predictive value, and accuracy. SPSSV20[®] was used for the analysis. False negative rates of IERM were calculated first for the whole casuistic, and afterward separately for invasive and ductal *in situ* cases. Frequency analysis of the intra-nipple ducts involvement in cases of clear intraoperative or postoperative evaluation of the retroareolar margin was also estimated.

Results

Subjects and disease characteristics

A total of 224 patients with cancer-bearing breasts were treated by NSM (178 IBC and 46 DCIS). Mean patient age was 51 years (range, 27–84 years); 119 women were premenopausal (53.1%) and 105 postmenopausal (46.9%). Tables 1,2 show the histopathologic and molecular data of the patients.

Among the infiltrating carcinomas, the histopathologic subtypes were as follows: invasive not otherwise specified 137 cases (77.0%), invasive lobular carcinoma 27 cases (15.2%), microinvasive carcinoma 6 cases (3.4%), invasive micropapillary carcinoma 4 cases (2.2%), tubular carcinoma 2 cases (1.1%), metaplastic carcinoma and carcinoma with apocrine differentiation 1 case each (0.6%).

The subtypes among the DCIS cases included: cribriform 20 cases (43.5%), solid 11 cases (23.9%), micropapillary 3 cases (6.5%), clinging 3 cases (6.5%), papillary 2 cases (4.3%), apocrine 1 case (2.2%), and unknown 6 cases. Nuclear grade

Table 1 Characteristics of the patients with infiltrating carcinoma

Characteristic	n	%
Morphologic subtype		
Invasive NST	137	77.0
Lobular	27	15.2
Other	14	7.9
Tumor size		
pT1	152	85.4
pT2	26	14.6
Histologic grade		
I	33	18.5
II	79	44.4
III	41	23
Unknown	25	14
Lymph node status		
Negative	135	75.8
Positive	43	24.2
Multicentricity/multifocality		
Yes	60	33.7
No	118	66.3
Estrogen receptor		
Positive	151	84.8
Negative	24	13.5
Unknown	3	1.7
HER-2		
Negative	29	16.3
Positive	144	80.9
Unknown	5	2.8

NST, not otherwise specified.

1: 6.5%, 2: 39.1%, 3: 45.6%, and unknown: 8.7%.

IERM exhibits high accuracy and specificity

IERM yielded negative findings in 219 cases (97.8%). The NAC was immediately removed in 5 cases with malignancy on the ink of the sub-NAC margin. Clearness of the retroareolar margin was confirmed in 216 patients (98.6%) in the definitive paraffin-embedded tissue sections. In the three cases with late diagnosis of margin involvement, the

Table 2 Characteristics of the patients with ductal carcinoma *in situ*

Characteristic	n	%
Comedo		
Yes	24	52.2
No	15	32.6
Unknown	7	15.2
Nuclear grade		
1	3	6.5
2	18	39.1
3	21	45.7
Unknown	4	8.7
Multicentricity/multifocality		
Yes	25	54.3
No	16	34.8
Unknown	5	10.9
Estrogen receptor		
Positive	35	76.1
Negative	3	6.5
Unknown	8	17.4

Comedo, comedonecrosis.

NAC was also withdrawn.

Table 3 illustrates intraoperative and definitive results of the retroareolar margin evaluation in the whole sample. Overall, 2.2% of the patients showed a positive margin by IERM and 3.6% by paraffin sections.

The predictive capacity parameters of IERM in relation to those of DERM are outlined in *Table 4*, revealing its good performance with high accuracy (98.6%) maximal specificity (100%), and moderate sensitivity (62.5%). *Figures 3,4* show clean and involved retroareolar margins on paraffin sections.

Low frequency of positive IND even with clear IERM and DERM

Four cases of DCIS lesions (*Figure 5*) were found in the IND examined as paraffin sections in 219 cases with negative IERM (1.8%). All lesions occurred in IBC cases (4/175). No case of malignancy inside the nipple-ducts was detected among the 44 patients with DCIS. Alternatively, when the three cases of patients exhibiting

Table 3 Results of retroareolar margin evaluation in intraoperative and definitive analysis

Cases	Intraoperative		Definitive	
	n	%	n	%
Infiltrating carcinoma				
Clear	175	98.3	172	96.6
Involved	3	1.7	6	3.4
Ductal carcinoma <i>in situ</i>				
Clear	44	95.6	44	95.7
Involved	2	4.3	2	4.3
Total				
Clear	219	97.8	216	96.4
Involved	5	2.2	8	3.6

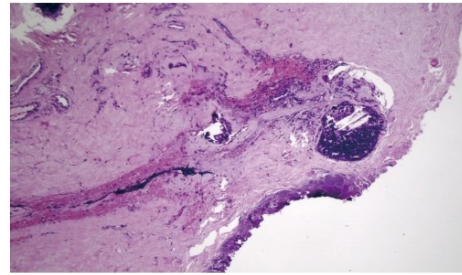
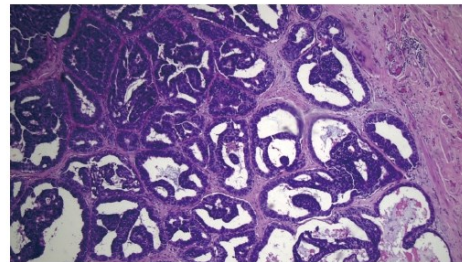
Table 4 Predictive capacity of intraoperative evaluation of retroareolar margin in relation to definitive analysis

Attribute	Infiltrating cases (%)	Ductal <i>in situ</i> cases (%)	Total (%)
Sensitivity	50	100	62.5
Specificity	100	100	100
Positive predictive value	100	100	100
Negative predictive value	98.3	100	98.6
Accuracy	98.3	100	98.6

involved retroareolar margin in the definitive examination were excluded, the frequency of affected IND halved to 0.9% (2/216). Moreover, in two cases with positive IND, the margin was considered clear by IERM and involved by DERM (Table 5). Ultimately, NAC was removed in 10 of 224 cases (4.5%), of which 5 were indicated by IERM, 3 by DERM, and 2 by nipple-duct involvement after clear IERM and DERM.

Discussion

A paradigm shift from radical surgery toward less aggressive personalized procedures has evolved over the last decades, with NSM being increasingly performed for patients with BC without evidence of NAC invasion, with acceptable safety (7,8,10-12). For example, Wu *et al.* (12) reported a

**Figure 3** Clear retroareolar margin, paraffin block, perpendicular section (HE, 100x).**Figure 4** Involved retroareolar margin, paraffin block, tangential section (HE, 100x).

5-year cumulative incidence of cancer recurrence at the NAC of 3.5%; moreover, our group did not identify any NAC recurrence among 161 NSMs for BC treatment (7).

NAC preservation is very important for women's satisfaction with their breast silhouette; thus, NSM provides psychologic benefits for the patients as the NAC has strong symbolic and psychologic significance (15). However, although it may therefore be tempting for surgeons to offer NSM for BC treatment, NAC-sparing surgeries should be recommended with caution owing to concerns regarding proper case selection and oncologic outcomes (7,8,16,17).

We consider NSM a suitable alternative for women who are opting for "maximal surgery" instead of breast-conserving surgeries, mainly in cases associated with one or more of the following conditions: hereditary BC, young age, tumor multifocality/multicentricity, suspicious diffuse microcalcifications, difficulty in achieving clear margins, or

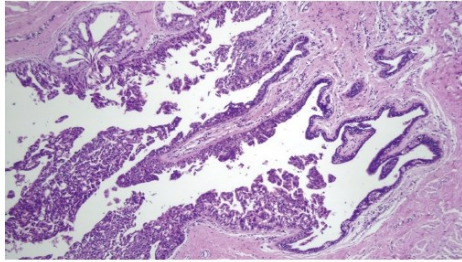


Figure 5 Carcinoma ductal *in situ* in an intra-nipple duct (HE, 100x).

Table 5 Frequency of ductal carcinoma *in situ* in the intra-nipple ducts following verification of the clear retroareolar margin

Examination	Positive nipple ducts	
	n	%
Intraoperative	4	1.8
Definitive	2	0.9

contraindication for radiotherapy. In comparison, Coopey and Smith (18) specify that absolute contraindications for NSM include clinical or imaging of direct NAC infiltration, or involvement of the sub-nipple margin observed on pathology. Nevertheless, a tendency exists to increase the allowed tumor size for case selection up to 5.0 cm and at some institutions, locally advanced BC successfully managed by neoadjuvant chemotherapy is also included (17,19,20).

As NSM gains popularity, the dilemma of prerequisites for this surgery becomes more relevant. At our institution, we have followed stringent criteria with one condition for preserving the NAC being a safe TND that could be reliably measured by MRI (21,22). For the present study, our inclusion criteria entailed a TND ≥ 2.0 cm as estimated by this imaging method. Signs of nipple involvement by MRI include periareolar skin thickening, enhancement of the ipsilateral nipple, and a short TND. Several cut-off values of TND have been suggested, ranging from 0.5 to 2.0 cm (23,24). However, Plato *et al.* estimated a sensitivity of 29.7% and specificity of 97.7% for MRI in terms of NAC neoplastic involvement, indicating that although MRI is a useful tool, retroareolar margin examination is mandatory (21).

The task of the surgeon, to remove a maximum amount

of breast tissue while achieving low morbidity, and the best possible cosmetic results, is not simple. Papassotiropoulos *et al.* (25) performed biopsies (at least 10) at pre-established points from the skin envelope after breast removal in NSM and skin-sparing mastectomy. They found at least one focus of residual breast tissue in 51.3% of the patients and estimated the median residual breast tissue percentage per breast as 7.1%, mainly in the central area (25). Notably, they observed that highly experienced surgeons can perform NSM more radically with a low rate of skin flap necrosis. The eventual permanence of the extent of undesirable residual breast tissue following NSM can be identified by MRI. In this manner, the acquisition of an imaging control after surgery is meaningful for guiding additional surveillance in addition to therapeutic intervention, including radiation therapy (26).

Notably, the indication of complementary radiotherapy is controversial following NSM with thin flaps and free margins. The majority of patients treated accordingly do not require adjuvant irradiation, which is generally only recommended in cases with more than three affected lymph nodes or when early postoperative imaging shows an excess of remaining tissue (27). Specifically, although radiotherapy is efficient, it frequently causes adverse effects including capsular contracture, contour asymmetry, and dermatitis.

To ensure oncologic safety following NSM, it is considered important to avoid remnant neoplastic cells beneath the NAC. Toward this end, intraoperative microscopic analysis of the sub-nipple tissue constitutes a valuable strategy. Our findings provided evidence demonstrating the high accuracy of IERM in the patient cohort (98.6%) in addition to within the IBC (98.3%) and (100%) DCIS subgroups. The predictive parameter of IERM in relation to that of the paraffin exams thus allowed us to ascertain that during surgery, a retroareolar en-face margin microscopic analysis should be performed in all cases of NAC-sparing procedures.

In comparison, the validity of sub-nipple frozen sections was analyzed by Duarte *et al.* (28) who conducted a prospective *ex vivo* study with 68 patients with BC that had undergone nipple-sacrificing surgeries. The sub-nipple area was dissected immediately after the surgery, simulating an NSM flap. The retroareolar tissue was submitted to frozen sectioning, imprint cytology, and paraffin sectioning. The nipples were examined separately via permanent histology as a gold standard parameter, with eight cases showing occult involvement.

The accuracy of the frozen sections was 86.8%, that of cytology 76.5%, and paraffin 86.8%. False negative rates were, respectively, 6.8%, 9.3%, and 5.3%, for frozen sections, cytology, and definitive histopathology (28). Alternatively, Morales Piato *et al.*, using the same study model, found an accuracy of 95.4% for frozen section exams (29).

The aim of sub-nipple microscopic analysis is to preserve the NAC with a minimal chance of leaving residual malignancy in this area. Our results indicated that IERM facilitated intraoperative decision-making and facilitated earlier recognition of occult tumor cells in the NAC, avoiding two-stage procedures. Moreover, although some difficulties are associated with freezing artifacts and interpretation, several publications favored IERM in daily practice (2,10,30,31). The first report regarding the predictive capacity of IERM, by Luo *et al.* (30) involving 52 NSM cases, indicated a predictive positivity value of 100%, negative predictive value of 83%, sensitivity of 38%, and specificity of 100%. In addition, Alperovich *et al.* (31) found that among 307 cases of NSM with sub-nipple margin assessment, 12 biopsies were positive with permanent paraffin sections (3.9%). Of these, five were shown to be false negative intraoperatively, resulting in 58% and 100% IERM sensitivity and specificity, respectively (31). Furthermore, in the classical paper published by Benediktsson and Perbeck (2), including 216 breasts, IERM sensitivity was 90.9% and specificity was 98.5%.

Notably, IND removal is not likely to affect nipple viability following NSM. The small ducts inside the nipple are arranged in a central bundle and this configuration allows their ready excision. In addition, microvessel counts inside the central duct bundle of the mammary papilla have been compared with those of the peripheral rim by Rusby *et al.* (32) using cross sections through a nipple stained with anti-factor VIII antibody. They perceived that a 2-mm rim of peripheral nipple tissue allows the complete removal of the ductal bundle in 96% of the sections and retained 50% of the vessels, whereas only 29% of vessels are removed with the duct bundle. For these authors, when the central vessels of the nipple are excised, the remaining peripheral rim vessels provide sufficient vascular supply to maintain a viable nipple (32). Moreover, Smith and Coopey (33) stated that it is possible for a skillful surgeon to lift off tissue from within the nipple, exposing its underside dermis and leaving only a thin layer of local tissue (2.0 mm) under the nipple skin without markedly increasing the rate of nipple

necrosis. However, exceptions may occur in patients with diabetes or heavy smokers with damaged microvasculature, and in women with obesity and large ptotic breasts (33). In particular, the preservation of the perforator vascular branches that derive from the second and third internal thoracic vessels, emerging at the lateral sternum border, is of utmost importance to prevent nipple ischemia (7). For this reason, medial incisions should be preferentially avoided.

In the present study, we did not observe any case of invasive carcinoma in the IND, although four cases of DCIS were diagnosed despite negative findings for the margins reported by IERM. In two of these cases both exams for retroareolar margins (IERM and definitive) were negative. Therefore, we consider that the removal of the IND is advisable in cases where almost complete excision of ductal epithelium is desired, which mainly occur when radiotherapy is being avoided.

Few previous studies have demonstrated the involvement of intrapapillary ducts when the retroareolar margin is clear. Tramm *et al.* (34) reported a case of DCIS in the nipple with clear NAC base sections, which they termed a "skip lesion". A prospective study conducted by Crowe *et al.* (35) involving 86 NSMs performed for BC treatment identified IND involvement in 9 (11%) cases, including just one case of IBC. However, the authors preferred to limit NSM to patients whose tumors measured ≤ 3.5 cm as determined by careful imaging assessment (35).

The retroareolar en-face margin may be used to test for occult nipple involvement in patients undergoing NAC-sparing surgeries; however, we consider that this approach may offer limited precision. Previously, Brachtel *et al.* (36) observed that in 20% of the cases of nipple involvement following therapeutic mastectomies, the sub-nipple margin appeared clear (false negative). More recently, Cont *et al.* (37) recommended double intraoperative evaluation to detect additional positive cases, as they found that subareolar duct and IND removal had a higher predictive value than that of the subareolar exam alone, even when using the criterium of TND ≥ 5.0 mm preoperatively by MRI. Our results supported a similar conclusion.

Our recommendation for patients exhibiting a positive subareolar margin by means of IERM or paraffin sections is that their NAC be excised. When a skipped neoplastic progression to IND is observed despite a clear retroareolar margin, we advocate a second surgery to remove the whole NAC or at least to excise the nipple with a 2-mm rim of

areola.

This study was not without limitations and further research is warranted to clarify important practical aspects. For example, as intraoperative analysis of the IND was not performed, we could not determine its feasibility and efficiency. In addition, we did not assess the outcome of conservation of the nipple with positive ducts when the IND are positive, yet the intra nipple margins are clear.

In summary, our data indicated that sub-NAC area involvement is rare in well selected patients with BC treated by NSM, and that IERM affords high accuracy to predict retroareolar margin involvement. Nevertheless, even in cases of clear margins, we found that some patients could exhibit residual disease in the IND and the ducts should ideally be removed during NSM.

Acknowledgments

Funding: None.

Footnote

Reporting Checklist: The authors have completed the STROBE reporting checklist. Available at <http://dx.doi.org/10.21037/gs-20-405>

Data Sharing Statement: Available at <http://dx.doi.org/10.21037/gs-20-405>

Conflicts of Interest: All authors have completed the ICMJE uniform disclosure form (available at <http://dx.doi.org/10.21037/gs-20-405>). The authors have no conflicts of interest to declare.

Ethical Statement: The authors are accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved. Rebeca N. Heinzen is the guarantor of this work and, as such, had full access to all of the data in the study and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis. This was a retrospective cohort study based on chart reviews of patients treated at a private institution in São Paulo, Brazil (Prof. Alfredo Barros Clinic). The research protocol was approved by the Ethics Committee of the University of São Paulo School of Medicine, which, consider the

retrospective analysis of charts, dispensed individual informed consent.

Open Access Statement: This is an Open Access article distributed in accordance with the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs 4.0 International License (CC BY-NC-ND 4.0), which permits the non-commercial replication and distribution of the article with the strict proviso that no changes or edits are made and the original work is properly cited (including links to both the formal publication through the relevant DOI and the license). See: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>.

References

1. Gentil F, Callia W, de Souza e Sá A, et al. Mammary carcinoma--multidisciplinary treatment with bilateral mastectomy and immediate reconstruction. *J Surg Oncol* 1980;14:173-93.
2. Benediktsson KP, Perbeck L. Survival in Breast Cancer after Nipple-Sparing Subcutaneous Mastectomy and Immediate Reconstruction with Implants: A Prospective Trial with 13 Years Median Follow-Up in 216 Patients. *Eur J Surg Oncol* 2008;34:143-8.
3. Gerber B, Krause A, Dieterich M, et al. The Oncological Safety of Skin Sparing Mastectomy with Conservation of the Nipple-Areola Complex and Autologous Reconstruction: An Extended Follow-Up Study. *Ann Surg* 2009;249:461-8.
4. Dinner MI, Labandter HP. Total Mammary Adenectomy with Histologic Evaluation and Immediate Reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 1981;68:505-11.
5. Mitchell SD, Willey SC, Beitsch P, et al. Evidence Based Outcomes of the American Society of Breast Surgeons Nipple Sparing Mastectomy Registry. *Gland Surg* 2018;7:247-57.
6. Mallon P, Feron JG, Couturaud B, et al. The Role of Nipple-Sparing Mastectomy in Breast Cancer: A Comprehensive Review of the Literature. *Plast Reconstr Surg* 2013;131:969-84.
7. Barros ACS, Carvalho HA, Andrade FEM, et al. Mammary Adenectomy Followed By Immediate Reconstruction For Treatment Of Patients With Early-Infiltrating Breast Carcinoma: A Cohort Study. *São Paulo Med J* 2019;137:336-42.
8. Smith BL, Tang R, Rai U, et al. Oncologic Safety of

- Nipple-Sparing Mastectomy in Women with Breast Cancer. *J Am Coll Surg* 2017;225:361-5.
9. Petit JY, Veronesi U, Orecchia R, et al. Nipple-Sparing Mastectomy with Nipple Areola Intraoperative Radiotherapy: One Thousand and One Cases of a Five Years Experience at the European Institute of Oncology of Milan (EIO). *Breast Cancer Res Treat* 2009;117:333-8.
 10. de Alcantara Filho P, Capko D, Barry JM, et al. Nipple-Sparing Mastectomy for Breast Cancer and Risk-Reducing Surgery: The Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Experience. *Ann Surg Oncol* 2011;18:3117-22.
 11. Orzalesi L, Casella D, Santi C, et al. Nipple Sparing Mastectomy: Surgical and Oncological Outcomes from a National Multicentric Registry with 913 Patients (1006 Cases) over a Six Year Period. *Breast* 2016;25:75-81.
 12. Wu ZY, Kim HJ, Lee JW, et al. Breast Cancer Recurrence in the Nipple-Areola Complex after Nipple-Sparing Mastectomy with Immediate Breast Reconstruction for Invasive Breast Cancer. *JAMA Surg* 2019;154:1030-7.
 13. Tang R, Coopey SB, Merrill A, et al. Positive Nipple Margins in Nipple-Sparing Mastectomies: Rates, Management, and Oncologic Safety. *J Am Coll Surg* 2016;222:1149-55.
 14. Amara D, Peled AW, Wang F, et al. Tumor Involvement of the Nipple in Total Skin-Sparing Mastectomy: Strategies for Management. *Ann Surg Oncol* 2015;22:3803-8.
 15. Wei CH, Scott AM, Price AN, et al. Psychosocial and Sexual Well-Being Following Nipple-Sparing Mastectomy and Reconstruction. *Breast J* 2016;22:10-7.
 16. Benson JR, Dumitru D, Malata CM. Oncologic Safety of Conservative Mastectomy in the Therapeutic Setting. *Gland Surg* 2016;5:37-46.
 17. Young WA, Degnim AC, Hoskin TL, et al. Outcomes of > 1300 Nipple-Sparing Mastectomies with Immediate Reconstruction: the Impact of Expanding Indications on Complications. *Ann Surg Oncol* 2019;26:3115-23.
 18. Coopey SB, Smith BL. The Nipple is Just Another Margin. *Ann Surg Oncol* 2015;22:3764-6.
 19. Wang M, Huang J, Chagpar AB. Can I Keep My Nipple? Factors Influencing the Surgical Decision between Skin-Sparing and Nipple-Sparing Mastectomy. *Am Surg* 2019;85:768-71.
 20. Bartholomew AJ, Dervishaj OA, Sosin M, et al. Neoadjuvant Chemotherapy and Nipple-Sparing Mastectomy: Timing and Postoperative Complications. *Ann Surg Oncol* 2019;26:2768-72.
 21. Piatto JR, de Andrade RD, Chala LF, et al. MRI to Predict Nipple Involvement in Breast Cancer Patients. *AJR Am J Roentgenol* 2016;206:1124-30.
 22. Frey JD, Salibian AA, Lee J, et al. Oncologic trends, outcomes, and risk factors for locoregional recurrence: an analysis of tumor-to-nipple distance and critical factors in therapeutic nipple-sparing mastectomy. *Plast Reconstr Surg* 2019;143:1575-85.
 23. Mariscotti G, Durando M, Houssami N, et al. Preoperative MRI Evaluation of Lesion-Nipple Distance in Breast Cancer Patients: Thresholds for Predicting Occult Nipple-Areola Complex Involvement. *Clin Radiol* 2018;73:735-43.
 24. Machida Y, Shimauchi A, Igarashi T, et al. Reproducibility and Significance of Findings Relevant to Nipple-Areolar Complex Involvement. *Breast Cancer* 2018;25:456-63.
 25. Papassotiropoulos B, Güth U, Chiesa F, et al. Prospective Evaluation of Residual Breast Tissue after Skin-or Nipple-Sparing Mastectomy: Results of the SKINI-Trial. *Ann Surg Oncol* 2019;26:1254-62.
 26. Giannotti DG, Hanna SA, Cerri GG, et al. Analysis of Skin Flap Thickness and Residual Breast Tissue after Mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018;102:82-91.
 27. Marta GN, Poortmans P, de Barros AC, et al. Multidisciplinary International Survey of Post-Operative Radiation Therapy Practices after Nipple-Sparing or Skin-Sparing Mastectomy. *Eur J Surg Oncol* 2017;43:2036-43.
 28. Duarte GM, Tomazini MV, Oliveira A, et al. Accuracy of Frozen Section, Imprint Cytology, and Permanent Histology of Sub-Nipple Tissue for Predicting Occult Nipple Involvement in Patients with Breast Carcinoma. *Breast Cancer Res Treat* 2015;153:557-63.
 29. Morales Piatto JR, Aguiar FN, Mota BS, et al. Improved Frozen Section Examination of the Retroareolar Margin for Prediction of Nipple Involvement in Breast Cancer. *Eur J Surg Oncol* 2015;41:986-90.
 30. Luo D, Ha J, Latham B, et al. The Accuracy of Intraoperative Subareolar Frozen Section in Nipple-Sparing Mastectomies. *Ochsner J* 2010;10:188-92.
 31. Alperovich M, Choi M, Karp NS, et al. Nipple-sparing Mastectomy and Sub-areolar Biopsy: To Freeze or not to Freeze? Evaluating the Role of Sub-areolar Intraoperative Frozen Section. *Breast J* 2016;22:18-23.
 32. Rusby JE, Brachtel EF, Taghian A, et al. Implications for Nipple-Sparing Mastectomy. *Am J Surg* 2007;194:433-7.
 33. Smith BL, Coopey SB. Nipple-Sparing Mastectomy. *Adv Surg* 2018;52:113-26.
 34. Tramm T, Zuckerman K, Tavassoli FA. Skip Lesion of DIN (DCIS) in the Nipple in a Case of Breast Cancer. *Int J Surg Pathol* 2011;19:817-21.

646

35. Crowe JP, Patrick RJ, Yetman RJ, et al. Nipple-Sparing Mastectomy Update: One Hundred Forty-Nine Procedures and Clinical Outcomes. *Arch Surg* 2008;143:1106-10.
36. Brachtel EF, Rusby JE, Michaelson JS, et al. Clinicopathologic Findings in 316 Consecutive

Cite this article as: Heinzen RN, Barros ACSD, Carvalho FM, Aguiar FN, Nimir CCBA, Jacomo AL. Nipple-sparing mastectomy for early breast cancer: the importance of intraoperative evaluation of retroareolar margins and intra-nipple duct removal. *Gland Surg* 2020;9(3):637-646. doi: 10.21037/gs-20-405

Heinzen et al. Retroareolar margin and nipple ducts in NSM

- Mastectomy Specimens. *J Clin Oncol* 2009;27:4948-54.
37. Cont NT, Maggiorotto F, Martincich L, et al. Primary Tumor Location Predicts the Site of Local Relapse after Nipple-Areola Complex (NAC) Sparing Mastectomy. *Breast Cancer Res Treat* 2017;165:85-95.