

Evolución de las técnicas quirúrgicas en el cáncer de mama

Por

G. VAZQUEZ ALBALADEJO y R. SOSPEDRA FERRER

Servicio de Cirugía. Instituto Valenciano de Oncología (IVO)

Publicado en la

Revista Española de Oncología

Vol. 28 - Número 1 - 1981

**INSTITUTO NACIONAL DEL CANCER
MADRID**

1 9 8 1

EVOLUCION DE LAS TECNICAS QUIRURGICAS EN EL CANCER DE MAMA

G. VÁZQUEZ ALBALADEJO * y R. SOSPEDRA FERRER **

Servicio de Cirugía. Instituto Valenciano de Oncología (IVO)

RESUMEN

Se estudian las distintas técnicas quirúrgicas empleadas en el tratamiento del cáncer de mama. Tras una breve reseña histórica de las mismas, se plantea con qué sistemática, no sólo quirúrgica, debe abordarse el carcinoma mamario y, según el estadio evolutivo en que se encuentre, qué nivel de resección debe alcanzarse.

SUMMARY

The authors make a brief historical introduction to the surgical techniques that have been employed in mammary cancer and then describe the best procedures of the present time for each evolutive stage.

INTRODUCCION

Dentro del esquema general del tratamiento del cáncer de mama, hasta ahora ha sido la cirugía arma principal y habitualmente de comienzo en el aspecto terapéutico. Con el devenir de los años y la experiencia acumulada en los últimos decenios, la filosofía sustancial que motivaba esta actitud ha ido cambiando hacia esquemas de tratamiento más coherentes con la idea actual de lo que es la enfermedad neoplásica.

Si en opinión de un premio Nobel (LINUS PAULING) en el cáncer la molécula enferma, todo aquello que derive de una actitud de cortar

* Jefe de Servicio. Instituto Valenciano de Oncología, calle del Prof. Beltrán Báuena, 19, Valencia-15.

** Médico interno.

entraña una distorsión de pensamiento y, por supuesto, un escepticismo en cuanto a sus resultados. El cirujano ha actuado durante muchos años más por intuición que por dictado de la razón, pero no cabe duda de que ha conseguido arrebatarse muchas vidas al triste final que espera a aquellas mujeres en las que no se ha conseguido erradicar la enfermedad.

Por tanto, uno de los interrogantes que se plantean ante la declarada enfermedad mamaria, es el si vale la pena iniciar una terapia tan agresiva y actualmente con tantos efectos secundarios. La recopilación de algunos autores, de supervivencia a 5 y 10 años en casos de series históricas de carcinomas mamarios no tratados, es bastante contundente en cuanto a la necesidad de emplear todas las armas de que disponemos. Desde 1926 hasta 1964 una serie de estadísticas indican, aunque no se contemple la diferenciación por estadios, que la supervivencia en el mejor de los casos llega al 22 % (tabla I).

TABLA I

CARCINOMA MAMARIO NO TRATADO

(Cifras de supervivencia)

AUTOR	Número de casos	TASA DE SUPERVIVENCIA (%)	
		5 años	10 años
Greenwood (1926)	651	16	—
Daland (1927)	100	22	5
Nathanson y Welch (1936)	100	18	5
Forber (1931)	64	17	—
Bloom (1964)	250	18	3,6

Fue Bloom el que, quizá por primera vez, correlacionó el grado de malignidad tumoral con la supervivencia media en 250 casos de carcinoma mamario no tratado. Y así, los considerados como grado I tenían una supervivencia media de 47,3 meses, y los grado III, de 22 meses. Este concepto es nuevo en una bibliografía de la época, por cuanto incluye un estudio del genio tumoral y su comportamiento biológico. Posteriormente esta metódica se ha aplicado sistemáticamente a las piezas de resección quirúrgica. Hemos tenido la oportunidad de estudiar la valoración del índice de Scarff-Bloom, en un grupo de nuestras enfermas, pertenecientes a la Unidad oncológica del Hospital Provincial de Valencia, destacando su importancia en cuanto a la supervivencia a 5 años, obteniendo cifras que indican la exactitud de este dato como índice pronóstico (tabla II). A su vez este índice tiene relación como parámetro de desdiferenciación/índice mitó-

sico, con la presencia o no de la cromatina sexual (tabla III) y ésta, a su vez, con la supervivencia (tabla IV).

Por lo tanto, la necesidad de una actitud quirúrgica, al menos en los comienzos de la planificación de la terapia oncológica, y hablamos de la primera y segunda década del siglo, es imprescindible. Pero no siempre esta actitud puede catalogarse como de radical. La radica-

TABLA II

RELACION INDICE SCARFF-BLOOM Y SUPERVIVENCIA

SUPERVIVENCIA MAS DE 5 AÑOS	SCARFF 3-4	SCARFF 5-6	SCARFF 7-8-9	Totales
Superviven	43	44	17	104
Fallecen	17	55	29	101
TOTALES	60	99	46	205

$\chi^2 = 15,61$ $n = 2$ $p =$ superior al 99 %.

TABLA III

RELACION INDICE DE SCARFF-BLOOM Y CROMATINA SEXUAL

	CS positiva	CS dudosa	CS negativa	Totales
SCARFF 3-4	16 (84,2)	1 (5,2)	2 (10,5)	19
SCARFF 5-6	63 (65,6)	7 (7,2)	26 (27,0)	96
SCARFF 7-8-9	12 (29,2)	3 (7,3)	26 (63,4)	41
				156

TABLA IV

RELACION CROMATINA SEXUAL Y SUPERVIVENCIA

SUPERVIVENCIA MAS DE 5 AÑOS	CS positiva	CS negativa	Totales
Superviven	52	45	97
Fallecen	20	66	86
TOTALES	72	111	183

$\chi^2 = 17,6$ $n = 1$ $p =$ superior al 99 %.

lidad expresa la medida de que, al menos dentro de un criterio subjetivo, considera haber extirpado la lesión fundamental y sus primeras estaciones de drenaje logrando una desaparición completa del tumor. Pero esta consideración no siempre puede establecerse, porque la progresión y la difusión de la enfermedad cancerosa no lo permite. Por tanto, la introducción del concepto de paliación como aquel que permite proporcionar un cierto confort a aquellas enfermas que tienen una lesión local muy avanzada, metástasis a distancia y, por tanto, un mal pronóstico, es de gran interés. Constituye lo que hoy en día ha venido en llamarse mastectomía higiénica. Desechadas las posibilidades curativas, la supervivencia a medio plazo, al mejorar los medios de tratamiento, puede ampliarse hasta cifras importantes. El grupo del EFSCH norteamericano publica una estadística en el año 1969 de resultados de la cirugía paliativa en enfermos en fase D (clasificación clínica de Columbia) con edema de brazo, cutánides, etc., y sin metástasis a distancia en la que la supervivencia a 5 años es del 39 % y a 10 años del 15 %, aunque las recidivas locales ulceradas, tras la cirugía, constituyen el 45,8 %.

Establecida, pues, la normativa de la necesidad de la extirpación loco-regional de la enfermedad tumoral mamaria, es también evidente el que las cifras de curación clínica a 5 años han ido mejorando y esto sólo con la utilización de la cirugía. Un proceder más depurado, una valoración más exacta de la enfermedad, y, en definitiva, la exclusión de enfermas que habían sobrepasado la fase quirúrgica, aun dentro de la paliación, ha hecho que los porcentajes sigan en el orden de la curación un curso ascendente.

Valores globales de series históricas como la que Haagensen aporta sobre los resultados de la mastectomía radical convencional confirman esta opinión. En el Presbyterian Hospital la curación clínica a 5 años, en el período 1915 a 1919 era del 26,6 %, entre 1925-1929 del 33,1% y de 1940 a 1942 del 52,5 %.

NIVELES DE RESECABILIDAD QUIRURGICA: METODOS Y RESULTADOS

Han seguido, como se expone en la *figura 1*, un curso ascendente hasta 1950, para estabilizarse e ir manteniéndose o decreciendo según indicación, condicionada a las posibilidades que de erradicación local de la enfermedad tenía la radioterapia, y que de esterilización general se podían obtener con la quimioinmunoterapia. Desde la mastectomía simple, pasando por la mastectomía simple y vaciamiento axilar más o menos total, hasta la operación estándar, extensamente practicada, llamada mastectomía a lo Halsted, han surgido toda una

NIVELES DE RESECABILIDAD QUIRURGICA

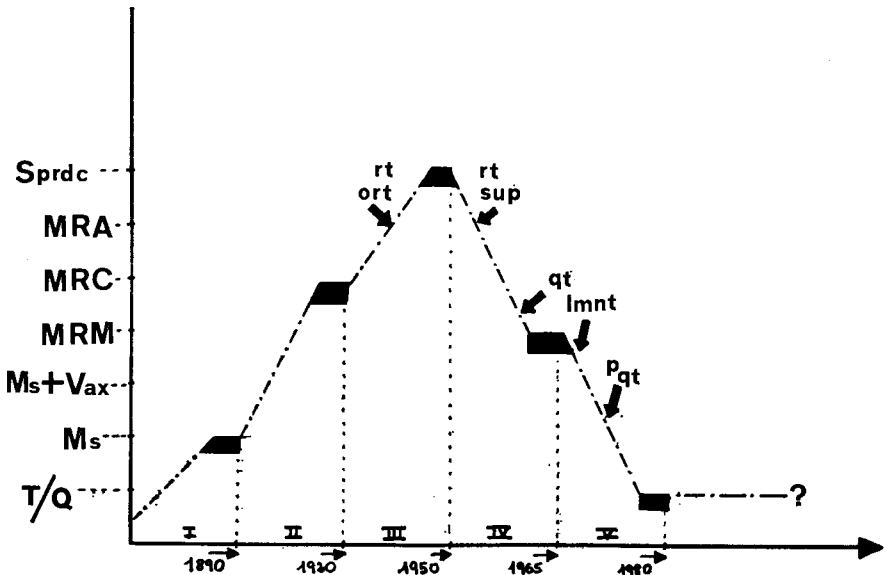


FIGURA 1

serie de variantes en tanto en cuanto se ha podido conocer con más detalle la biocinética y biodinámica de las células tumorales.

Por ello podemos denominar mastectomía radical convencional (MRC) a la intervención tipo Halsted, mastectomía radical ampliada (MRA) a la mastectomía tipo Margotini-Bucalosi o sus variantes, y mastectomía radical modificada (MRM) a la mastectomía tipo Patey-Handley. De la utilización de éstas a otras menos agresivas, se afirma al menos una ventaja y es la de mantener las cifras de supervivencia de técnicas muy mutilantes, niveles con agresividad quirúrgica menores.

Podemos esquematizar con el siglo cinco períodos en la evolución de las técnicas quirúrgicas.

I. Una primera etapa que podíamos denominar de aproximación a las bases de la filosofía oncológica desde que en 1867 MOORE recomienda la mastectomía (MS), frente a la tumorectomía (T), VOLKMANN, en 1875, practica la fasciectomía del pectoral mayor al resecar la mama, y GROSS, del Jefferson Medical College, amplía la exéresis hasta la axila (MS + V. ax), para que KUSTER, en 1894, en Alemania, junto a HEINDENEIN resecaran además el pectoral mayor. Esto ocurre en 1889 y ya ENGELL comienza a hablar de celulemias atípicas en cancerosos.

Es evidente el que empieza a observarse el inconformismo con la simple exéresis lesional, que la preocupación por la infiltración de vecindad lleva a extirpación de masas musculares, y el conocimiento de la emigración celular tumoral por vía linfática, lleva a su persecución hasta los primeros eslabones de la cadena de drenaje.

II. En 1891, en el Johns Hopkins Hospital Report, HALSTED publica un artículo sobre: «Tratamiento de las heridas con referencia especial al valor del coágulo sanguíneo en el manejo de los espacios muertos», y en el que detalla la técnica de la mastectomía que lleva su nombre (MRT), siendo en este momento cuando la difusión de su técnica alcanza un nivel mundial. MEYER, en 1894, la redefine, pero reseca menos piel y abordando primero la axila y posteriormente la pared torácica. Ambos autores, cinco años más tarde, recomiendan la disección supraclavicular sistemática.

Esta etapa constituye la fase de definición de los criterios básicos de radicalidad oncológica.

III. El auténtico auge de la cirugía mamaria se experimenta entre los años 1930 y 1950 y se caracteriza por:

- 1) Un desarrollo, con mayores niveles de perfección, de las técnicas de anestesia-reanimación.
- 2) Una logística quirúrgica más amplia.
- 3) El inicio de otras terapias.

En 1949, HANDLEY y THACKRAY publican un estudio sobre 50 biopsias ganglionares de la cadena mamaria interna encontrando un alto grado de afectación neoplásica de la misma, en caso de tumores de cuadrantes internos y con ganglios axilares afectos. Esto lleva a que en años sucesivos MARGOTINI y BUCALOSI practiquen la exéresis quirúrgica de dicha cadena, que ANDREASEN y SCERENSEN, en Dinamarca, disequen la mamaria interna y la fosa supraclavicular y que WANGESTEEN llegue hasta la exéresis de las cadenas cervicales inferiores y mediastínicas superiores. Todo ello pasando por técnicas tan agresivas como la amputación inter-escápulo-torácica de Prudente, en Brasil, y la resección de pared torácica (cartílagos y pleura) de Urban y Veronesi.

El comienzo de otras terapias junto a la estabilización de porcentajes de supervivencia logrados con la cirugía, y a priori difícilmente mejorables, hace que la aplicación de aquéllas empiece a considerarse con gran interés. Ya Forgue, basado en los conocimientos sobre la hormono-dependencia tumoral, ensaya técnicas quirúrgicas para interferirla. Es en esta época cuando se recomienda la aplicación de radioterapia loco-regional tras MCR, pero LENZ y LUMB encuentran un alto porcentaje de carcinomas persistentes tras la misma, por lo que se experimenta un freno en su aplicación, basado en su

dudosa eficacia. Los trabajos sobre la acción de la radiación en cuanto a dosis tumorícidas de McWhirter, de Edimburgo, en 1949, fueron definitorios. Constató que la supervivencia de cinco años en enfermas con ganglios axilares afectos variaba del 29 % al 46 %, según se aplicaran dosis menores o mayores de 3.750 rads. La metódica en la aplicación fue perfeccionada por BACLESSE, sobre todo en cuanto al fraccionamiento.

Por otra parte, MARTIN, en 1966, comunica que la resección subtotal de tejidos tumorales trasplantables en animales de experimentación, si se adiciona quimioterapia, conlleva a un mayor porcentaje de curaciones. ROBERTS, en 1962, establece una correlación entre la celulemia tumoral regional y la supervivencia, criterio éste muy susceptible de crítica.

Con esto vemos el que ya otros dispositivos terapéuticos inciden con eficacia en el entramado general del tratamiento de los tumores, incluyendo la quimio y radioterapia en el mismo, de forma constante.

IV. En una cuarta etapa y con el desarrollo de la radioterapia de supervoltaje y un mayor arsenal citostático, la cirugía emprende un camino que en modo alguno puede considerarse como regresivo o como de dejación de sus indicaciones. Muy al contrario, se torna más coherente con el cuerpo de doctrina que sobre oncología se desarrolla y plantea un esquema táctico variable dependiendo de las características del tumor o del huésped.

Si PATEY, en 1948, abcgaba por la conservación del pectoral mayor, en la década de los 60, MADDEN, PICKER y AUCHINCLOSS preconizar la mastectomía simple y el vaciamiento axilar como técnica de elección, llegando URBAN a proponer el que en tumores de menos de 5 mm se pueda efectuar cuadrantectomía y biopsia axilar, y si es positiva, practicar vaciamiento total.

Empieza a aparecer entonces lo que genéricamente puede llamarse como mastectomía parcial y que tiene un apoyo cierto en que las dosis tumor, que se pueden lograr con la utilización de fuentes de irradiación, llegan hasta los 6.700 rads. Asimismo, COLE, NOER, etc., y entre nosotros, CHECA, han informado sobre los resultados de una quimioterapia operatoria aplicada sistemáticamente, y que son básicamente una mejoría en la supervivencia a 5 años de las enfermas con infiltración regional axilar. Esta mejoría se alcanza fundamentalmente en las enfermas premenopáusicas.

Queda, pues, la cirugía inmersa dentro del esquema táctico general con una sistemática de abordaje y resección de zonas conflictivas y que llega al punto de discusión actual, centrado en la indicación cuadrantectomía *versus* mastectomía.

V. Inmersos en esta última etapa, la quinta, la actuación quirúrgica en particular y médica general, actúa en base a un mejor cono-

cimiento de la biodinámica tumoral, en la medición de los efectos de la inmunoterapia y en el conocimiento del desarrollo que pueden alcanzar los llamados focos micrometastásicos a distancia. Si el desarrollo de un tumor mamario puede precisar para tener 2 cm de 23 duplicaciones (TD) en 3 a 5 años, las metástasis ocultas que pueden tardar de 2 a 4 años, para alcanzar el mismo tamaño, lo que altera sustancialmente el pronóstico tras la mastectomía al clasificar como carentes de metástasis a enfermas que realmente las tienen en desarrollo. Es evidente que éste es un problema de tecnología que debe mejorarse.

También el estudio de los marcadores biológicos del cáncer, antígenos tumorales y receptores hormonales, están ayudando en este sentido, pero hay un punto fundamental que es el de la organización metodológica de la información sanitaria, en donde se esperan importantes resultados. La redacción de protocolos uniformes terapéuticos sólo está posibilitada mediante la elaboración de clasificaciones internacionales homogéneas tanto clínicas (UICC) como histopatológicas (OMS). lo que trae como consecuencia un mejor tratamiento de la información sanitaria, la posibilidad de creación de registros tumorales, tanto hospitalarios como de población, y una seriedad en la investigación clínica que haga desaparecer la opinión de que muchos de los buenos resultados en oncología dependen de la habilidad en la selección-exclusión de los casos. Y, por último, una ayuda inestimable viene dada por una mayor información sanitaria pública, junto a un mejoramiento de los canales de conducción de los enfermos.

En nuestra experiencia es de gran interés, en base a la supervivencia a 5 años, el tiempo que media entre la percepción del primer síntoma de la enfermedad mamaria por parte de las enfermas y el momento en que se aplica el tratamiento, hasta tal punto que puede considerarse como un factor pronóstico.

DISCUSION E INDICACIONES DE LAS TECNICAS

Queda, pues, entonces por justificar su conveniencia. El abordaje axilar sistemático tiene una indicación tanto mayor en la medida de que, como regla general, a mayor tamaño tumoral mayor porcentaje de afectación ganglionar. Así, sólo en el 29 % de los casos en que el tumor tenía a nivel de mama un tamaño menor de 2 cm existía afectación axilar, y este porcentaje aumenta al 62 % cuando el tumor era clasificado como T-3 (LAVIGNE). Es llamativo además el que en los casos en los que no se palpaba tumor mamario (T-0) existía una afectación axilar del 25 %. En nuestra experiencia la afectación axi-

lar pasa de los T-1, en que alcanza el 27 %, hasta los T-2 en que llega al 42 % (tabla V). Con esto la indicación de abordaje axilar no sólo está justificada por una metódica anatómica, sino tras la valoración de las series quirúrgicas.

Estamos, por tanto, en la fase de la elección del tipo de mastectomía, MCR, MRM o MRA, para lo que es interesante la estadística de 1.139 casos de Lacour en la que, tras el cálculo de la supervivencia actual a 10 años, deduce que no existe prácticamente diferencia entre cada una de las tres técnicas (tabla VI).

Un ensayo internacional randomizado con participación de los grupos de Villejuif, Milán, Roma, Varsovia y Lima, en los que se practica biopsia ganglionar intraoperatoria y en los que se efectúa en:

- 1) Tumores de cuadrantes externos N— axilar = MCR o MRM.
- 2) Tumores de cuadrantes externos N + axilar = MRA.

TABLA V

TAMAÑO TUMOR Y COMPROMISO AXILAR

	pN0	pN1+2	Totales
T ₁	27 (72,9 %)	10 (27,0 %)	37
T ₂	89 (55,6 %)	71 (44,3 %)	160
T ₃	40 (27,7 %)	104 (72,2 %)	144
T ₄	20 (23,2 %)	66 (76,7 %)	86
			427 casos

TABLA VI

TASA DE SUPERVIVENCIA ACTUARIAL EN FUNCION DEL TIPO DE INTERVENCION

(Porcentaje de los casos de supervivencia)

		5 años	10 años	15 años
Intervenciones menores	170	60	44	38
MRM	261	78	62	50
MRC	228	71	61	48
MRA	480	73	57	47

J. Lacour.
(I. G. Roussy).

Se ha observado que en una serie equivalente a unos 700 casos en cada grupo no existe diferencia significativa en cuanto a la elección de una técnica u otra, ya que a 5 años alcanzan una supervivencia del 69 % para el grupo I, y del 72 % para el grupo II.

Otro aspecto importante a matizar es el de las interrelaciones ganglionares y sobre las que cabe decir que sólo en el 3 % de los casos, en que no había afectación ganglionar axilar, existía afectación ganglionar de la materia interna. Estos porcentajes van aumentando conforme la afectación axilar es más importante.

En caso de tumores T-1, T-2, de cuadrantes internos con afectación ganglionar axilar, en el 32 % de los casos había afectación de la mama interna, y en lo que respecta al grupo ganglionar interpectoral de Roter, su incidencia de aparición sobre 530 enfermos era del 46 %, y dentro de esta muestra su porcentaje de infiltración neoplásica era del 12 %, nunca de forma aislada, sino siempre con afectación ganglionar axilar (excepto en el 0,7 %).

De todo ello se puede decir que la mastectomía radical ampliada (MRA) no es útil para tumores de cuadrantes externos, sea cual fuere el estado de los ganglios, y desde luego tampoco para tumores de cualquier localización con N— axilares, teniendo una indicación en tumores internos con N+ axilares. Por ello, su indicación podría ser obviada por la aplicación de radioterapia, sabidos los porcentajes de esterilización que alcanza. Queda entonces por establecer la conveniencia de la tumorectomía cuadrantectomía, vaciamiento axilar y mastectomía simple junto a la irradiación del lecho tumoral y de las cadenas axilares mamarias internas y supraclaviculares.

En estadios I y II, estadísticas comparativas entre mastectomía simple y radioterapia (McWHIRTER) y la mastectomía radical convencional sin radioterapia (EFSCH) citadas por DONEGAN en 1969, los porcentajes de supervivencia a 5 y 10 años son muy semejantes.

Asimismo, un ensayo del Memorial Hospital con cirugía limitada y radioterapia en una supervivencia a 10 años en casos de tumores pequeños nos ofrece:

T-0, T-1, N-0, N-1a	RT 90 %	——— 89 %
T-1, T-2, N-0, N-1a, N-1b	RT 53 %	——— 52 %

Existen multitud de ensayos clínicos en cuanto a esta cirugía limitada que serían imposibles de citar, pero cabe destacar los de Delouche en casos T-0, T-1, T-2, N-0, N-1a, en los que practica tumorectomía y radioterapia con un 82 % de supervivencia a 5 años. DURAND, en la fundación Curie, con un protocolo parecido, alcanza supervivencias del 85 % a 5 años y del 72 % a 10 años, estando en la actualidad en desarrollo la táctica de Veronesi en tumores de

menos de 2 cm, practicar cuadrantectomía más vaciamiento axilar y posterior irradiación con telecobalto complementando con PQT (CMF) durante un año en caso de obtener afectación neoplásica axilar. No cabe duda de que las posibilidades radioterápicas dependen en gran medida de las máquinas y los hombres que las manejan. Si tecnológicamente se está en disposición de aplicar unas dosis tumorícidas eficaces, la indicación de resección quirúrgica de las estructuras anatómicas posiblemente afectas disminuirán. Pero estas posibilidades en la actualidad están circunscritas a los centros que poseen unos especialistas con experiencia y dotación instrumental adecuadas. En este sentido es muy aleccionador el trabajo que Pierquin efectúa, combinando diversas fuentes radiactivas, telecobalto loco-regional, acelerador lineal y curieterapia con agujas de iridio, alcanzando resultados superponibles con la cirugía en cuanto a supervivencia en tumores de menos de 3 cm, pero con la extraordinaria ventaja de mantener íntegras las mamas, siendo contados los casos de presentación de defectos estéticos.

Por tanto hemos visto en la cirugía con el desarrollo de terapéuticas más y más eficaces sobre el cáncer de mama que va limitando no sus niveles de radicalidad, sino sus niveles de amputación (*figura 2*). A lo que siempre se ha tendido, y esto es consustancial con el espíritu de cualquier oncólogo cirujano, no es sólo el de eliminar la enfer-

EVOLUCION DE LA TECNICA QUIRURGICA

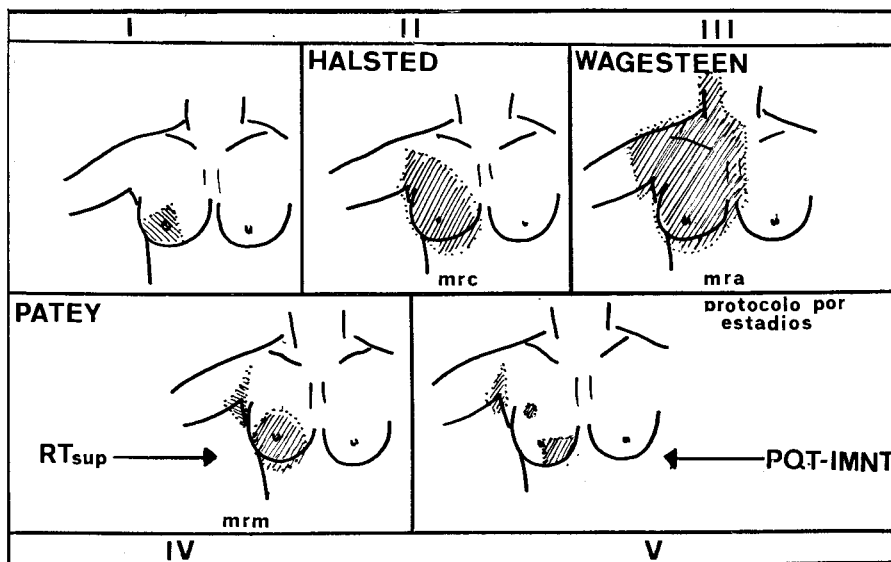


FIGURA 2

medad, sino el conseguir que el menoscabo tanto físico como psíquico de las enfermas fuera el menor posible. Los atisbos actuales en cuanto a estas posibilidades son grandes y, sobre todo, en casos de lesiones pequeñas. Al menos potencialmente existen unas posibilidades de combinaciones terapéuticas en las que la cirugía tiene, según estadios, una indicación absolutamente distinta. No es permisible en la actualidad un tratamiento uniforme, homogéneo e indiscriminado del carcinoma mamario, sino que en cada estadio y en base a un protocolo se contemplara alternativamente la terapia a seguir, así como la táctica quirúrgica a emplear.

BIBLIOGRAFIA

- BACLESSE: «Le pronostic éloigné des cancers du sein». *Bull. Assoc. Franç. p. l'étude du cancer*, 46, 594 (1959).
- BLOOM: «The natural history of untreated breast cancer». *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 114, 747 (1964).
- CANO IVORRA: *Criterios de valoración del cáncer de mama*. Ponencia al Congreso Nacional de Cirugía. Tenerife (1978).
- COLE: «Adjuvant chemotherapy». *Cancer*, 18, 1529 (1965).
- CONTESSO: «Ganglions interpectoraux et cancer du sein». *Int. J. Cancer*, 3, 35 (1968).
- CHECA: *La ciclofosfamida como tratamiento coadyuvante del cáncer de mama*. Tesis de licenciatura. Servicio de Cirugía A, Hospital Provincial, Valencia.
- DELOUCHE: «L'association tumorectomie-cobaltothérapie». *Nouvelle presse Médicale*, 2, 11 (1973).
- DURAND: «Cancer du sein: tumorectomie et irradiation». *Bull. Cancer*, 64, 611 (1977).
- GROS: *Les maladies du sein*. Masson y Cia. Editores, París (1963).
- HANDLEY: «Internal mammary lymph chain in carcinoma of the breast». *Lancet*, 2, 276 (1949).
- LACOUR: «Mastectomie radicale et radicale modifiée dans le traitement du sein: indications et resultats». *Bull. Cancer*, 64, 593 (1977).
- LACOUR: «Essai thérapeutique international». *Chirurgie*, 102, 967 (1978).
- LAVIGNE: «Cancer du sein: interrelations entre la tumeur primitive, les ganglions axillaires et mammaires internes». *Bull. Cancer*, 64, 421 (1977).
- MARTIN: «Clinical implications of the relationship of tumor size and chemotherapeutic response». *Ann. Surg.*, 151, 97 (1960).
- MCWHITER: «Cancer of the breast». *Am. J. Roentgenol.*, 62, 335 (1949).
- PIERQUIN: *Radioterapia en el cáncer de mama*. Conferencia Sociedad Esp. Radioterapia. Hospital Primero de Octubre, Madrid (1980).
- ROBERTS: «Relationship of cancer cells in the circulating blood to operation». *Cancer*, 15, 232 (1962).
- SPRATT y DONEGAN: *El cáncer de mama*. Edit. Científico Médica, Barcelona (1969).
- VÁZQUEZ: «Cromatina sexual en el cáncer de mama». *Ann. Hosp. Provincial de Valencia*, 2, 186 (1974).
- VERONESI: «Traitment conservatif du cancer du sein». *Bull. Cancer*, 64, 619 (1977).