

Problemática clinicopatológica en el tratamiento conservador del cáncer de mama

C. Vázquez Albaladejo*,
A. Llombart-Bosch**

SUMMARY

Conservative treatment is a formal indication in early stage breast carcinoma. Coordination between the surgeon and the pathologist is essential and is as important as having adequate surgical and radiotherapy facilities. As part of this therapeutic strategy, fundamental issues are the method of performing the biopsy, according to the various presentations of the tumor, the analysis of the borders of the lesion and the dominant type of histological abnormalities, since all these features can be predictive of the possibility of local tumor recurrence. The first phase in the clinicopathological study is the very surgical procedure.

* Jefe del Servicio de Cirugía.
Instituto Valenciano de Oncología
(IVO).

** Catedrático de Anatomía
Patológica. Director
Departamento Patología. Facultad
de Medicina. Universidad de
Valencia.

Key words

Histopatología, Biopsy, Microcalcifications, Radioterapy.

Palabras clave

Histopatología, Tumorectomía ampliada, Biopsia, Microcalcificaciones, Radioterapia.

La práctica de la cirugía como parte del tratamiento conservador del cáncer de mama plantea diversos problemas para el correcto enjuiciamiento de las pacientes subsidiarias del mismo, que pueden concretarse en los siguientes puntos:

1. Conservar la mama, evitando su amputación (figura 1).
2. Alcanzar una estética aceptablemente buena.
3. Proporcionar los mismos resultados a largo plazo en cuanto a intervalo libre de enfermedad (ILE) y supervivencia global (SG).¹
4. No superar una tasa de recidivas locales (RL), mayor del 2 % anual.²

Sus indicaciones (tabla I) están basadas en la detección de tumores pequeños evidenciados merced a una aceptable cultura sanitaria de la población y a la existencia de centros para el diagnóstico precoz.

El fracaso de este tratamiento es básicamente la RL de la enfermedad, aunque también un mal resultado estético, con un grave disconfort para la paciente puede catalogarse como tal (fig. 2). La RL, que es un riesgo

asumido, no debe en modo alguno considerarse como una eventualidad inevitable, y la práctica de un tratamiento inadecuado tanto quirúrgico como radioterápico no puede justificarse por la tasa estadísticamente esperable de recaídas de la enfermedad a nivel mamario.



Fig. 1. Tratamiento conservador: buen resultado estético.

TABLA I

INDICACIONES DEL TRATAMIENTO CONSERVADOR

- a) T1-T2 hasta 3-4 cm.
- b) N1a-N1b pero sin afectación masiva axilar.
- c) Buena relación entre volumen mamario y volumen tumoral.
- d) Tumor sin caracteres inflamatorios ni crecimiento rápido.
- e) No multicentricidad radiológica/anatómica operatoria.

Sobre todo cuando esta reaparición no es siempre inocua,³ ya que en la mitad de los casos es masiva y tiene caracteres semejantes a los del carcinoma inflamatorio, lo que además de agravar considerablemente el pronóstico hace imposible su rescate mediante mastectomía.

Por esto, el diseño quirúrgico inicial ha de estar perfectamente efectuado con el fin de evitar que pacientes que con una amputación mamaria hubieran resuelto satisfactoriamente su enfermedad a nivel locorregional, a causa de una mala cirugía conservadora y a la aparición de una RL masiva, vean reducida su supervivencia. Técnicamente existen distintos aspectos, cuya observación es necesaria, sobre todo cuando el volumen de enfermería es alto. Debe existir un protocolo estricto de tratamiento (tabla II) aceptando el hecho de que debe ser el cirujano quien en última instancia, y a veces en el propio quirófano, sea quien determine si la conservación del seno es posible o no.^{4,5}

Este enjuiciamiento debe hacerse merced a 2 bloques de datos pre e intraoperatorios (tabla III), que en algunos casos requieren un estudio diferido del tumor por parte del patólogo. Una indicación puede variar tras el análisis detallado de las condiciones del mismo, en

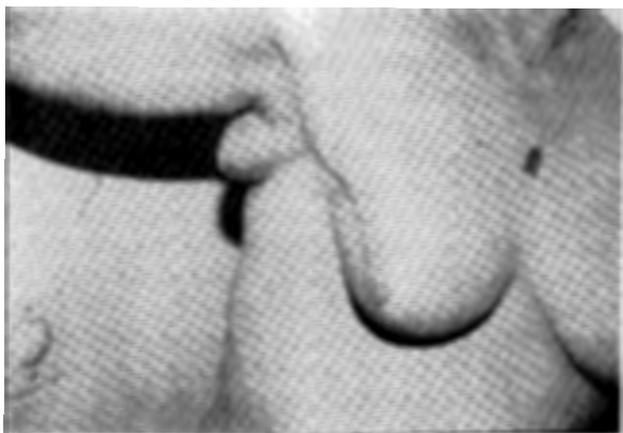


Fig. 2. Tratamiento conservador: mal resultado estético.

TABLA II

TECNICAS DE TRATAMIENTO LOCAL

- a) Tumorectomía ampliada a 2 cm de margen sano.
- b) Linfadenectomía axilar completa.
- c) Radioterapia externa: cobalto 45-50 Gys.
- d) Sobreimpresión: electrones/iridio 10-25 Gys.

ocasiones durante la misma intervención y en otras en el transcurso de algunos días.

Las presentaciones tumorales en las pacientes se dan habitualmente de las siguientes formas (fig 3):

1. En sintomáticas con tumores palpables que tienen una traducción mamográfica en forma de:
 - Nódulos redondeados como si se tratara de tumores benignos (ejemplo: carcinomas encefaloides o intraquisticos).
 - Retracciones fibrilares con expansiones estelares de mayor o menor longitud.
2. En sintomáticas con derrames por pezón en forma de telorreas/agias, y con aparición en las mamografías de microcalcificaciones alineadas o agrupadas.
3. En sintomáticas portadoras de tumores inflamatorios, carcinomas difusos sin límites concretos y de evolución rápida.
4. En asintomáticas, que con motivo de un screening se pone en evidencia:
 - La presencia de un pequeño tumor mínimo, subclínico menor de 1 cm.
 - De microcalcificaciones agrupadas pero sin tumor radiológico.

TABLA III

CONDICIONANTES TECNICO ANATOMOQUIRURGICOS

1. *Preoperatorios*
 - 1.1. Valoración T y N iniciales.
 - 1.2. Biopsia preoperatoria por punción con aguja fina vs trucut en masas clínico-radiográficas.
 - 1.3. Biopsia intraoperatoria vs diferida en caso de microcalcificaciones sin tumor macroscópico.
 - 1.4. Criterios histológicos para etiquetar un carcinoma como inflamatorio.
2. *Intra o postoperatorios*
 - 2.1. Estudio de los márgenes peritumorales.
 - 2.2. Diseminaciones intramamarias (tipos y localizaciones).
 - 2.3. Tumores no infiltrantes, ductales y lobulillares.
 - 2.4. Restos tumorales por biopsias previas.
 - 2.5. T₁-T₄ por infiltración microscópica dérmica.
 - 2.6. Asociación con displasia severa.

1. TUMORES PALPABLES 1.1. Redondeado	
1.2. Estelar	
2. TELORREAS/AGIAS	
3. CARCINOMAS INFLAMATORIOS	
4. ASINTOMATICAS 4.1. Tumor subclínico (radiológico)	
4.2. Micros agrupadas (radiológico)	

Fig. 3. Formas habituales de presentación del carcinoma mamario.

- En centros de referencia, a donde ocasionalmente las pacientes son remitidas tras una biopsia diagnóstica, con lo que la posibilidad de que todavía queden restos tumorales en la mama es frecuente.

En base a estos datos consideramos que la coordinación clinicopatológica es fundamental en los siguientes aspectos:

- En la decisión sobre la forma de efectuar la biopsia:
 - En el tiempo: extemporánea/diferida.
 - En la forma: trucut/quirúrgica.
- En la ubicación del tumor primario dentro de la mama, indicando su vértice areolar y sus márgenes, así como efectuando separación quirúrgica de los mismos y su adecuada identificación.

- En la valoración detallada del grupo T1-T4 sobre tumores pequeños con fovea y sin una clara infiltración dérmica.

BIOPSIA DIAGNOSTICA

Aun siendo un principio fundamental del tratamiento conservador, el que la enfermedad subclínica es sensible a la radioterapia (RT), también es básico el que la cirugía (CIR) debe eliminar toda la celularidad neoplásica contenida en el tumor: la tumorectomía debe ser completa. Esta circunstancia se obvia por algunos en aras de un mejor resultado estético, lo cual puede llevar, con mayor facilidad, a una recidiva local.^{6,7} Además, si se trata de un hecho conocido, obliga a los radioterapeutas a efectuar una liberación de dosis que produce lo contrario de lo que se buscaba, es decir, un menoscabo cosmético que además de ser un auténtico fracaso repercute en el seguimiento, dificultándolo.

Por esto, el diagnóstico histológico que se centra usualmente en la confirmación de la malignidad, así como en el informe del grado y tipo tumoral, tiene con esta estrategia terapéutica nuevas facetas que conviene considerar: en primer lugar la existencia de posible infiltración intersticial en los bordes de resección quirúrgica y en segundo lugar la consideración de ciertos tipos de neoplasias, como ocurre con los carcinomas intraductales no invasores y con los lobulillares no infiltrantes.

Desechadas las teorías de Tyzzer,⁸ que consideraba el cáncer como una situación de urgencia clínica, así como la afirmación de que la manipulación «in vivo» del tumor puede favorecer la celulemia tumoral y, por tanto, una mayor posibilidad de metástasis, la biopsia diferida tanto incisional como escisional puede y debe en ocasiones formar parte del esquema de abordaje terapéutico. Ni la incisión del tumor para diagnóstico, sin una extirpación completa, ni la demora en su tratamiento más allá de 3 meses, influyen decisivamente en los resultados a largo plazo.⁹ Por supuesto, el estudio histológico no lleva nunca más de una semana, por lo que este corto plazo de tiempo puede servir para un mejor diseño de la intervención. Ello es obligado en el supuesto del carcinoma inflamatorio, en donde la histopatología inicial intraoperatoria, aun confirmando el diagnóstico clínico de malignidad, no permite determinar el grado de infiltración de los linfáticos dérmicos (base morfológica del diagnóstico clínico de carcinoma inflamatorio).¹⁰ Su presencia a través de datos clínicos y anatomopatológicos objetivos determinarán su inope-

rabilidad de entrada.¹¹ Sin embargo, es recomendable su búsqueda, ya que existen algunos tumores llamados inflamatorios ocultos que poseen invasión linfática dérmica, en ausencia de los signos clínicos clásicos, y que presentan por ello una mayor malignidad evolutiva.¹²

Por tanto, el diferir la biopsia puede solicitarse y decidirse tantas veces se considere necesario por el cirujano o por el patólogo. Por el primero, cuando no disponga de los medios adecuados para efectuar una biopsia radioquirúrgica correcta, con la comprobación radiográfica de que las microcalcificaciones o el tumor mínimo están incluidos en la pieza de resección. Por parte del patólogo, cuando los criterios de malignidad no estén lo suficientemente claros en el estudio intraoperatorio. De estas decisiones pueden derivarse distintas alternativas que suponen algo tan importante como la conservación de la mama en una mujer.

La biopsia por trucut, cilindro tisular que permite por su adecuado volumen efectuar incluso la determinación de receptores hormonales, es un método cómodo y seguro para el estudio del tipo histológico, sin producir apenas repercusiones en la arquitectura interna del tumor mamario. El problema radica en que la tumoración ha de ser clínicamente evidenciable, palpable al menos, y si bien existen métodos para poder focalizar lesiones subclínicas, no están al alcance del diagnóstico de rutina. Esta biopsia por trucut en nuestra experiencia ofrece un alto índice de fiabilidad, y nunca ha dado lugar a falsos positivos. El falso negativo, que puede aparecer como en toda punción, se debe a que el material remitido no corresponde a la zona en donde realmente se ubica el tumor.

La presencia de microcalcificaciones como signo único en el mamograma y en pacientes asintomáticas es otra de las indicaciones de la biopsia diferida.¹³ Corresponden estas lesiones habitualmente a pequeños carcinomas o zonas de displasia severa,¹⁴ y en la mitad de los casos no se encuentran localizadas en el centro de la zona tumoral, sino en los márgenes. Son generalmente indicativas de malignidad cuando aparecen agrupadas, en un número superior a 6 u 8 y con distinto tamaño.¹⁵ Histológicamente con frecuencia son carcinomas «in situ» tanto lobulillares como ductales, si bien estos últimos tienen cierta tendencia a producir imágenes alineadas.¹⁶ Precisamente es en este tipo tumoral, el carcinoma ductal no invasor, en donde la indicación quirúrgica está más discutida. Desde la mastectomía radical modificada, pasando por la mastectomía simple, la cuadrantectomía con vaciamiento axilar, hasta la adenomastectomía con prótesis, se han preconizado

toda una gama de estrategias terapéuticas todavía no definitivamente resueltas.^{17,18}

En principio, un tumor no infiltrante debería tratarse con menor agresividad que uno invasor, pero este tipo de neoplasia muestra 2 circunstancias que dificultan tal planteamiento:

1. La muticentricidad vs multifocalidad.
2. La microinvación de la membrana basal, presente sólo de modo esporádico en aisladas zonas del tumor, que pueden pasar histológicamente inadvertidas.

En la primera circunstancia, y al estar todavía por confirmar que la RT puede destruir los distintos focos microscópicos,^{19,20} se ha propuesto como más adecuado una resección de todo el tejido glandular mamario. Con referencia a la segunda posibilidad, algunos autores indican la necesidad de efectuar una linfadenectomía axilar ante la posibilidad de que existan metástasis ganglionares, como consecuencia de la infiltración de la basal, que en algún punto hubiera pasado inadvertida en el estudio histológico.¹⁸

La determinación por parte del patólogo de si se trata o no de un carcinoma infiltrante es crucial no sólo para establecer el pronóstico, sino para ejecutar el diseño de la estrategia local y sistémica. En el carcinoma lobulillar «in situ» parece adecuado adoptar una actitud expectante, toda vez que, aunque estas pacientes en un porcentaje superior a la media general pueden desarrollar un carcinoma, tras la menopausia esta incidencia disminuye. Pero en el carcinoma ductal no invasor las circunstancias no son semejantes y las posturas terapéuticas varían especialmente en el supuesto de encontrarnos ante una forma oculta de un carcinoma microinvasor.²¹

MORFOGEOGRAFIA TUMORAL

Este concepto pretende indicar la importancia que para una buena comprensión clinicopatológica tiene el conocimiento de la localización exacta del tumor dentro de la mama. Desde la simple remisión al patólogo de una pieza anatómica, como tejido mamario con sospecha de ser tumoral, hasta la exacta descripción de la muestra enviada, con información sobre las características clínicas y signos radiográficos, así como sobre su situación en la glándula, recordando el resultado citológico y/o del trucut si lo hubiere, hay toda una escala de situaciones que cuanto más prolija sea mejores resul-

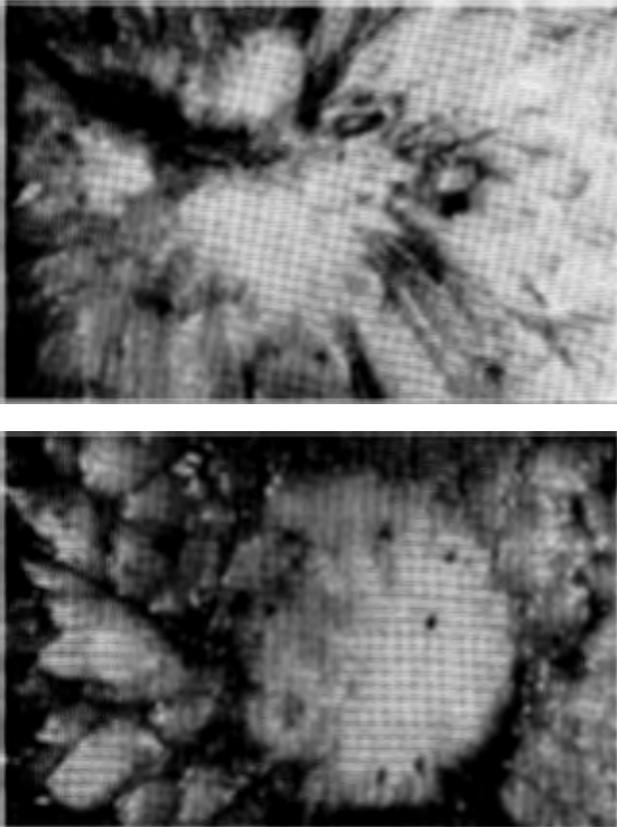


Fig. 4. A y B carcinoma de mama con bordes estrellados e imprecisos. En la figura B: Carcinoma de mama con bordes bien delimitados romos.

tados permitirá obtener a largo plazo en beneficio terapéutico.

Las piezas a veces son manipuladas por punciones previas existiendo focos hemorrágicos en su interior o áreas de fluidificación, y con incisiones para obtener muestras con objeto de efectuar la determinación de receptores hormonales, citometrías, etc., remitiéndose finalmente para estudio histológico fragmentos mal identificados que incluso llegan al laboratorio al cabo de horas/días en fijaciones con formol con la posible retracción y deformación de las mismas. Se produce entonces una disminución del lumpen, por lo que el tamaño tumoral (T), estudiado anatómicamente y medido en las tres dimensiones del espacio como es preceptivo, ya no es tan fiable como sería de esperar. Esta circunstancia hay que considerarla cuando se estudian las historias clínicas de estas pacientes. Tampoco son fiables las medidas del lecho tumoral si se remite la pieza en estas condiciones, siendo prácticamente imposi-

ble en estos casos establecer con exactitud los límites de un tumor incompletamente resecado y en cuyos bordes quirúrgicos persisten restos microscópicos.

También las diseminaciones intramamarias, ya sean intraductales, intralinfáticas e intersticiales, son difíciles de ubicar si la pieza remitida al patólogo, que habitualmente contiene el tumor con un margen mayor o menor de tejido aparentemente sano, no está referenciado en cuanto su situación intraglandular. Con gran frecuencia no es factible saber en qué dirección se dirige dentro de la mama una determinada extensión tumoral microscópica detectada dentro del espécimen.

En estas circunstancias las piezas de mastectomía son más fácilmente orientables al disponer de toda la glándula, pero en la cirugía conservadora la dificultad es a veces insalvable.

Cuando el tumor tiene unos límites netos, ya porque se trate de un carcinoma injertado sobre un proceso benigno, mastopatía o desmoplasia conjuntiva del estroma tumoral o bien porque el crecimiento es concéntrico y nodular, como ocurre en los carcinomas medulares, el estudio de los límites es más fácil. En el caso del carcinoma escirro, que emite expansiones estelares entre el intersticio, la delimitación de los márgenes es muy difícil, siendo en estas circunstancias en donde una colaboración estrecha clinicopatológica juega un importante papel (fig. 4 A y B).

Es, por tanto, recomendable por parte del cirujano lo siguiente (fig. 5):

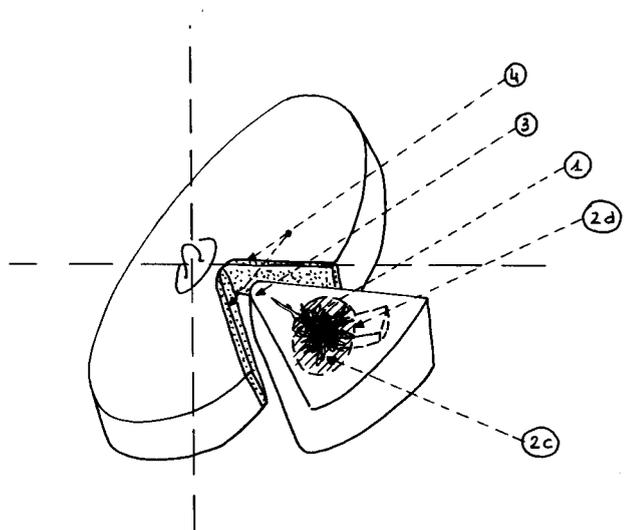


Fig. 5. Morfogeografía tumoral mamaria.

1. Ubicar mediante un sencillo esquema el tumor primario dentro de la mama.
2. Proporcionar al patólogo los datos sobre:
 - Presencia o no de signos inflamatorios.
 - Resultados de citología y/o trucut.
 - Tamaño tumoral operatorio.
 - Fragmentos extraídos durante la intervención para estudio de receptores hormonales.
 - Si se trató el tumor con RT, quimio u hormono-terapia previa.
3. Referenciar el cabo retroareolar del espécimen.
4. Remitir aparte los límites de resección o del lecho mediante un fileteado del mismo, indicando cuál es la posición de cada uno dentro de la mama.

RELACIONES TUMORALES

La situación intraglandular del tumor le confiere la posibilidad de infiltrar los tejidos vecinos como son los linfáticos peritumorales, la grasa, los vasos linfáticos y capilares e incluso la piel. Para el tratamiento conservador esta última circunstancia es la que tiene mayor significado, ya que las otras formas de invasión tienen más relación con los factores pronósticos referentes a la posibilidad de metástasis que de condicionar una RL.

En nuestra experiencia sobre 210 pacientes sometidas a tratamiento conservador, de los 1.210 carcinomas de mama intervenidos en IVO y evaluadas hasta junio de 1988 hemos podido determinar que en los casos en los que se evidenció infiltración linfática peritumoral el 12,3 % de los mismos desarrollaron metástasis a distancia frente al 2,4 % de los que no la presentaban.

La afectación de la piel en pacientes que se consideran tributarias de una cirugía conservadora se presenta en portadoras de pequeños tumores localizados en surcos o en zonas superficiales de la mama y producen discretas retracciones cutáneas en forma de foveas, como consecuencia de la invasión de la dermis profunda. Esta posible infiltración dérmica no siempre es detectable durante el acto quirúrgico con biopsias intraoperatorias, lo cual obliga a que la exéresis cutánea se extienda siempre a la zona sospechosa supratumoral, aunque sin ser excesivamente amplia, ya que empeorarían los resultados estéticos.

En estudios retrospectivos, y por esta infiltración dérmica, se pueden ver qué casos etiquetados como T1-T2 se transforman al haber invasión histológica de la dermis en T4, con lo que se desvirtúa tanto el sentido

— 1 : 86 .

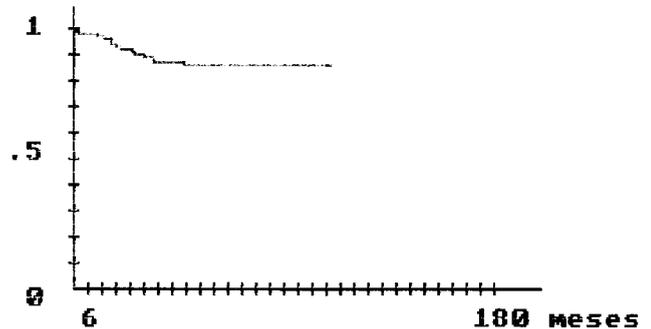


Fig. 6. Tratamiento conservador: intervalo libre de enfermedad.

del protocolo como los resultados a largo plazo, a causa del teórico peor pronóstico.

En nuestra serie, de 13 pacientes que presentaban sospecha de T4 por infiltración de dermis profunda a causa de la aparición de una pequeña zona de retracción cutánea o fovea, únicamente 7 (53 %) tuvieron una confirmación histológica de esta sospecha, al haberse efectuado el estudio microscópico de modo cuidadoso y con carácter diferido. Los restantes casos no la presentaban, por lo que si se hubiera aplicado un criterio clínico estricto y de presunción preoperatoria, 6 pacientes habrían perdido la mama innecesariamente.

Otro dato de importancia se refiere a las pacientes portadoras de pequeños T4, en las que se resecó, como en los demás casos, una pequeña zona de piel próxima al tumor, siendo los resultados comparativos a largo plazo con respecto a la globalidad de la serie y equiparables con aquellos que carecían de infiltración dérmica a nivel de ILE y SG (figs. 6 y 7). Pero, además, en estos casos no se ha dado ninguna RL ni metástasis a distancia tras un seguimiento medio de 41,7 meses (rango entre 23 y 108).

— 1 : 89 .

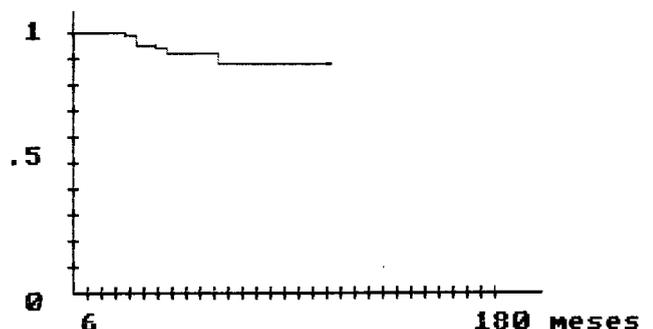


Fig. 7. Tratamiento conservador: supervivencia global.

TABLA IV
RECIDIVAS LOCALES SERIE IVO

	Caso 1	Caso 2	Caso 3
Edad T primario	44	53	48
Anat. patol. primario	Carcinoma	Ductal	Infiltrante
Anat. patol. RL	Carcinoma	Ductal	Infiltrante
Tamaño T primario	2,5 cm	1,5 cm	0,8 cm
pN	23/0	18/0	16/0
Forma presentación RL	MasivaPEV	MasivaPEV	Difusa micros.
Scarff	7	4	4
Infiltrac. linf. peritum.	Si	No	Si
Car. ductal dominante	Si	Si	Si
ILE (meses)	25	52	47
Tratamiento RL	QT/C/RT	QT/C/RT	C/RT/QT
SG (meses)	40 exitus	70 exitus	68 vive
Metástasis	Múltiples	Múltiples	No

Por tanto, creemos que es obligado la resección de piel en mayor o menor cantidad y siempre incluyendo la zona por donde se efectuaron punciones diagnósticas y especialmente en aquellos en los que se sospecha una posible infiltración microscópica profunda por la presencia de la ya señalada retracción cutánea. Sin embargo, ello no significa una contraindicación formal para el tratamiento conservador, ya que esta situación no presupone mayor riesgo de RL.

Finalmente también es importante determinar otros tipos de posibles formas de diseminación intraglandular que serían predictivos para una RL. Nos referimos al estudio del tipo histológico del tumor y a su grado (Scarff-Bloom), al conocimiento de si hay un predominio del componente intraductal en los límites de crecimiento o en la forma de infiltración intersticial en los márgenes de resección frente a la extensión intracanalicular pura.^{22, 23}

La experiencia de nuestras RL (3/190) nos indica que la invasión de los linfáticos peritumorales y la extensión intraductal dominante en el propio tumor son los datos predictivos más significativos. Todas carecían de infiltración ganglionar y los márgenes quirúrgi-

cos estaban libres (tabla IV). Por otra parte, ninguna de las 22 pacientes que tenían infiltración microscópica de los mismos ha presentado RL ni metástasis tras un seguimiento medio postratamiento de 23,18 meses (rango entre 5 y 57).

RESUMEN

El tratamiento conservador es una indicación formal en el carcinoma de mama en sus estadios iniciales. La coordinación entre cirujanos y patólogos es básica y de tanta importancia como el disponer de equipos quirúrgicos y radioterápicos adecuados.

En esta estrategia son puntos fundamentales la forma de efectuar la biopsia en base a las diferentes presentaciones del tumor, el estudio de sus márgenes y el tipo histológico dominante, toda vez que algunos de estos datos pueden ser predictivos de la posible recidiva local.

La primera fase del estudio clinicopatológico es la propia intervención quirúrgica.

REFERENCIAS

1. Fisher B, Montague E, Redmond C, Barton B. Comparison of radical mastectomy with alternative treatment for primary breast cancer. *Cancer* 1977; 39: 2827-2839.
2. Amalric R, Santamaria F et al. Radiation therapy with or without primary limited surgery for operable breast cancer: A 20-year experience at the Marseille Cancer Institute. *Cancer* 1982; 49: 30-34.
3. Hayward JL. Prospective studies, the Guy's Hospital trials on breast conservation. In: *Conservative management of breast cancer*. JR Harris, S Hellman, W Silen (eds.). Philadelphia JB Lippincott Company 1983; págs. 77-90.
4. Veronesi U, Zucali R, Del Vecchio M. Conservative treatment of breast cancer with the QUART technique. *World J Surg* 1985; 9: 676-681.
5. Veronesi U, Sacozi R et al. Comparing radical mastecto-

- my with quadrantectomy axillary dissection and radiotherapy in patients with small cancers of the breast. *N Engl J Med* 1981; 305: 6-11.
6. Fisher B, Wolmark N. Limited surgical management for primary breast cancer: a commentary on the NSABP reports. *World J Surg* 1985; 9: 682-691.
 7. Harris JR, Botnick LE et al. Primary radiation therapy for early breast cancer: The experience at the JCRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981; 7: 1549-1559.
 8. Tyzzer EE. Factors in the production and growth of tumor metastases. *J Med Res* 1913; 28: 309-333.
 9. Fisher ER, Sass R, Fisher B. Biologic considerations regarding the one and two step procedures in the management of patients with invasive carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 1985; 161: 245-249.
 10. Leitch A. Peau d'orange in acute carcinoma. *Lancet* 1909; 2: 861-863.
 11. Haagensen CD, Stout AP. Carcinoma of the breast: criteria of operability. *Ann Surg* 1943; 118: 859-1032.
 12. Lucas FV, Pérez-Mesa C. Inflammatory carcinoma of the breast. *Cancer* 1978; 41: 1595-1605.
 13. Contesso G. Role du pathologist dans le traitement des cancers du sein. En: *Les traitements des cancers du sein*. 87.º Congreso Francés de Cirugía. Edit. Masson Paris, 1985; págs. 3-10.
 14. Lagios MD. Multicentricity of breast carcinoma demonstrated by routine correlated serial subgross and radiographic examination. *Cancer* 1977; 40: 1726-1734.
 15. Hutter R. The management of patients with lobular carcinoma «in situ» of the breast. *Cancer* 1984; 53: 798-802.
 16. Moshwitz M, Rusell P et al. Breast cancer screening. Preliminary report of 207 biopsies performed in 4828 volunteers screenees. *Cancer* 1975; 36: 2245-2250.
 17. Westbrook KC, Gallager HS. Intraductal carcinoma of the breast: a comparative study. *Am J Surg* 1973; 130: 667-670.
 18. Carter D, Smith RRC. Carcinoma «in situ» of the breast. *Cancer* 1977; 40: 1189-1193.
 19. Kinne DW. Surgical management of clinically early breast cancer. *Cancer* 1984; 53: 685-690.
 20. EORTC. Breast Cancer Cooperative Group. Phase three trial of treatment options for «in situ» ductal carcinoma of the breast. Trial n.º 10853. Activated, January 1986. Coordinator: Fentiman J. S. London.
 21. Hutter RVP, Foote FW. Lobular carcinoma «in situ»: long-term follow-up. *Cancer* 1969; 24: 1081-1085.
 22. Fisher E, Sass R et al. Pathologic findings from the NSABP (Protocol 6). II. Relation of local breast recurrence to multicentricity. *Cancer* 1986; 57: 1717-1724.
 23. Harris JR, Connolly JL, Schnitt JR, Cohen R, Hellman S. Clinical pathologic study of early breast cancer treated by primary radiation therapy. *J Clin Oncol* 1983; 1: 184-189.