

# Supervivencia del cáncer de mama diagnosticado como lesión mamaria no palpable

María Antonia Vaquero-Pérez<sup>a</sup>, Juan Pedro Pérez-Robledo<sup>b</sup>, Ramón Corripio<sup>c</sup>, José María Granado de la Fuente<sup>d</sup> y Mariano Moreno-Azcoita<sup>e</sup>

<sup>a</sup>Cirujano general. Hospital Nuestra Señora del Pilar. Almendralejo. <sup>b</sup>Médico adjunto. <sup>c</sup>Ex médico residente. <sup>d</sup>Jefe de Sección. <sup>e</sup>Jefe de Servicio. Servicio de Cirugía General CGB. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

## Resumen

**Introducción.** El carcinoma de mama no palpable supone alrededor del 30% de todos los cánceres de mama debido al uso generalizado de la mamografía. El objetivo de este trabajo es determinar la supervivencia de las pacientes con cáncer de mama diagnosticado como lesión mamaria no palpable.

**Material y métodos.** Se analizó de manera retrospectiva el historial clínico de 110 pacientes con lesiones mamarias no palpables. La lesión mamográfica se clasificó como microcalcificaciones, nódulo y distorsiones o asimetría. En las pacientes con carcinoma se realizó cirugía conservadora si cumplían los siguientes criterios: estadios 0, I o II, proporción volumen mamario/tumoral aceptable, lesión solitaria, microcalcificaciones focales y paciente conforme con el tratamiento.

**Resultados.** En el estudio histológico 64 lesiones (57,6%) fueron carcinomas. En la clasificación TNM patológica el 32,7% pertenecían al estadio 0, el 43,6% al I y el 23% al II. Se realizó cirugía conservadora en 108 pacientes (98%). La supervivencia global ha sido del 100% y la supervivencia libre de enfermedad del 95%, con una recidiva local del 5%.

**Conclusiones.** El estudio de las lesiones mamarias no palpables permite diagnosticar a un mayor número de pacientes con cáncer de mama en estadio temprano, realizar cirugía conservadora en un mayor número de pacientes e incrementar la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global.

**Palabras clave:** Lesión mamaria no palpable. Cáncer de mama. Supervivencia.

## SURVIVAL IN NONPALPABLE BREAST CANCER DIAGNOSED AS NONPALPABLE BREAST LESIONS

**Introduction.** Nonpalpable breast cancer accounts for approximately 30% of all breast cancers due to the generalized use of mammography. The aim of this study was to determine survival in patients with breast cancer diagnosed as nonpalpable breast lesions.

**Material and methods.** We performed a retrospective study of the clinical histories of 110 female patients with nonpalpable breast lesions. The mammographic lesions were classified as microcalcifications, nodule, and distortion or asymmetry. In patients with carcinoma, conservative surgery was performed if the following criteria were present: stage 0, I or II, acceptable breast/tumor proportion and volume, solitary lesion, focal microcalcifications and patient willingness to undergo treatment.

**Results.** Histological analysis revealed that 64 lesions (57.6%) were carcinomas. In the tumor-node-metastasis (TNM) classification, 32.7% were stage 0, 43.6% were stage I, and 23% were stage II. Conservative surgery was performed in 108 patients (98%). Overall survival was 100% and disease-free survival was 95%; with a local recurrence rate of 5%.

**Conclusions.** Study of nonpalpable breast lesions enables a greater number of patients to be diagnosed at an early stage and to undergo conservative treatment. Disease-free survival and overall survival are increased.

**Key words:** Non-palpable breast lesion. Breast cancer. Survival.

## Introducción

El cáncer de mama ocupa el primer lugar, tanto en la incidencia como en la mortalidad, entre todos los tumores

que afectan a la mujer adulta. En los últimos 40 años su incidencia ha presentado un aumento constante, de tal forma que la probabilidad de desarrollar un cáncer de mama en la mujer en el mundo occidental ha pasado de una de cada 20 en 1970, a una de cada 11 en 1990<sup>1</sup>. En el momento actual el carcinoma de mama no palpable supone cerca del 30% de todos los cánceres de mama debido a la generalización de la mamografía en el diagnóstico del cáncer de mama, y esta proporción se incrementará con las campañas de cribado<sup>2</sup>.

Correspondencia: Dra. M.A. Vaquero Pérez.  
Pza. Doctor Lozano, 14, 3.º F. 28038 Madrid.  
Correo electrónico: mvaquerope@nexo.es

Aceptado para su publicación en marzo de 2002.

La mamografía ha permitido el diagnóstico del cáncer de mama en fases iniciales, con una disminución significativa de la tasa de muerte por cáncer de mama y un mayor número de pacientes tratadas con cirugía conservadora<sup>3,4</sup>.

El objetivo de este trabajo es determinar la supervivencia de las pacientes con cáncer de mama diagnosticado como una lesión mamaria no palpable.

## Material y métodos

Se ha analizado de manera retrospectiva el historial clínico de 110 pacientes con lesiones mamarias no palpables, en el período comprendido entre enero de 1986 y agosto de 2000, en el Servicio de Cirugía General CGB del Hospital Universitario La Paz. Se revisaron factores clínicos, mamográficos, técnica quirúrgica, diagnóstico histopatológico y supervivencia. Dentro de los factores clínicos se han estudiado la edad, el estado menopáusico, la glándula mamaria afectada y la localización de la lesión. La lesión mamográfica se clasificó como microcalcificaciones, nódulo y distorsiones o asimetría. La lesión mamaria se localizó en el preoperatorio con guía metálica (arpón) en 28 pacientes (en los últimos 6 años) y con mapeo mamográfico en el resto.

En todas las pacientes se realizó la escisión de la lesión, se marcaron los bordes quirúrgicos y se efectuó un control radiológico posterior de la pieza quirúrgica extirpada. Calculamos el valor predictivo positivo (VPP: número de cánceres/número de biopsias) de las lesiones mamográficas utilizando como patrón el diagnóstico histológico de cáncer.

El estudio histológico se realizó de forma diferida en las lesiones que presentaban microcalcificaciones, mientras que se llevó a cabo un estudio perioperatorio en el resto de las lesiones. Si el diagnóstico era de carcinoma, se determinaba el estado de los márgenes quirúrgicos.

En las pacientes diagnosticadas de carcinoma se practicó cirugía conservadora (45 tumorectomías y 17 cuadrantectomías) si cumplían los siguientes criterios: estadios 0, I o II, proporción volumen mamario/tumoral aceptable, lesión solitaria, microcalcificaciones focales y la paciente estaba conforme con el tratamiento.

En las pacientes con carcinoma ductal *in situ* y en aquellas con carcinomas infiltrantes se completó el tratamiento quirúrgico con una linfadenectomía axilar, de los niveles I y II, y recibieron tratamiento radioterápico coadyuvante sobre la mama operada, con una dosis de 46-50 Gy, así como una sobreimpresión del lecho tumoral, con una dosis de 10 Gy. Se administró tratamiento quimioterápico coadyuvante con 6 ciclos de CMF (ciclofosfamida, metotrexato y 5-fluorouracilo) en las pacientes con carcinomas infiltrantes premenopáusicas y en las posmenopáusicas con infiltración de los ganglios axilares. En las pacientes posmenopáusicas con carcinomas infiltrantes se administró hormonoterapia con tamoxifeno. En las pacientes con recidiva local se realizó mastectomía simple.

Para construir las curvas de supervivencia se empleó el método de Kaplan-Meier.

## Resultados

La edad media global de las pacientes fue de 54 años, con edades comprendidas entre los 31 y los 84 años. Ninguna paciente tenía antecedentes familiares de cáncer de mama. En relación con el estado hormonal, 66 mujeres eran posmenopáusicas y 44 premenopáusicas. En 44 pacientes (39,6%) la lesión se localizó en la mama derecha, y en 66 (59,4%), en la mama izquierda.

Las imágenes mamográficas se clasificaron como microcalcificaciones en 83 pacientes (75,4%), nódulos en 22 (19,8%) y distorsiones o asimetrías en 5 (4,5%). La localización más frecuente de la lesión fue el cuadrante superoexterno (CSE) en 67 pacientes (60,3%); el cuadrante superointerno (CSI) en 16 (14,4%); el cuadrante infero-interno (CII) en 14 (12,6%), y el cuadrante inferoexterno (CIE) en 13 (11,7%).

Se realizó una tumorectomía en 91 pacientes (69 microcalcificaciones), una cuadrantectomía en 17 (12 microcalcificaciones) y mastectomía en dos con microcalcificaciones extensas en mamas pequeñas.

En el estudio histológico 46 lesiones resultaron benignas (41,4%) y 64 fueron malignas (57,6%). Las lesiones benignas incluyeron 11 adenosis y ectasias ductales, 11 cambios involutivos inespecíficos, 10 hiperplasias epiteliales ductales, 9 mastopatías fibroquísticas, dos fibroadenomas, dos hiperplasias lobulillares atípicas y una hiperplasia ductal atípica. Las lesiones malignas incluyeron 39 carcinomas ductales infiltrantes (60,9%), 20 carcinomas ductales *in situ* (31,2%), 4 carcinomas lobulillares infiltrantes (6,2%) y un carcinoma lobulillar *in situ*. Existió infiltración tumoral de los ganglios linfáticos axilares en 7 pacientes con carcinoma ductal infiltrante (10,9%) (5 pacientes con microcalcificaciones y dos con nódulos). No existió infiltración ganglionar en las pacientes con carcinoma *in situ*.

El tamaño tumoral fue T1 en 57 pacientes (89,1%) y T2 en 7 (10,9%).

En la clasificación pTNM, 21 pacientes (32,7%) pertenecían al estadio 0 (*in situ*); 28 (43,6%) al I; 12 (18,7%) al II-A, y 3 (4,6%) al II-B.

El tumor presentó receptores de estrógeno positivos en 40 pacientes (65,6%) y receptores de progesterona positivos en 38 pacientes (62,3%).

En cuanto a la correlación de las lesiones radiológicas con los hallazgos histológicos, 47 carcinomas presentaban microcalcificaciones y 17 carcinomas eran nódulos. El VPP del estudio ha sido del 0,58, el VPP de las microcalcificaciones del 0,42 y el VPP de los nódulos del 0,15.

En un seguimiento medio de 5 años no ha fallecido ninguna paciente y se han presentado tres recidivas locales. Las tres pacientes presentaban microcalcificaciones en la mamografía. Una recidiva se presentó en una paciente con carcinoma ductal infiltrante en estadio I, y las otras dos se presentaron en pacientes en estadio II-A, con carcinoma ductal infiltrante, una con un extenso componente intraductal y la otra con un tumor multifocal. La supervivencia global ha sido del 100%, y la supervivencia libre de enfermedad, del 95%.

## Discusión

Los avances en los métodos radiológicos diagnósticos, y en especial con la mamografía, han supuesto la presencia de un grupo de lesiones que no tienen traducción clínica, pero sí radiológica y que reúnen unas características que obligan a su estudio histológico. La detección de estas lesiones no palpables y su posterior estudio histológico constituyen en la actualidad el método más eficaz del diagnóstico temprano del cáncer de mama<sup>3</sup>.

La característica fundamental de las lesiones mamarias no palpables (LMNP) es la ausencia de signos y síntomas clínicos, y que sólo aparecen en el estudio mamográfico. Las lesiones radiológicas suelen clasificarse en 5 grupos: nódulo, microcalcificaciones, distorsión, mixta y estrellada<sup>5</sup>. Las más comunes son las microcalcificaciones (56%) (agrupadas, pleomórficas, lineales y ramificadas) y los nódulos (14%) (irregulares o mal definidos),

como observamos en nuestro estudio. En todas ellas es obligado realizar una biopsia radioquirúrgica<sup>6</sup>.

Las técnicas de localización de la lesión perioperatoria se basan en una orientación mamográfica e incluyen: a) mapeo mamográfico, en el que mediante la observación de las mamografías se reconocen el cuadrante y la profundidad en la que se encuentra la lesión, para así realizar una biopsia escisional amplia del cuadrante mamario que contiene dicha lesión; b) punción directa preoperatoria de la lesión con una aguja metálica, mediante un control radiológico, que se deja colocada para la intervención; c) método de la mancha o del tatuaje, en el que a través de una aguja se inyectan 0,1 ml de azul de metileno o carbón vegetal en la zona de la lesión, y d) la localización estereotáxica con guía metálica, en la que se introduce un alambre de autorretención a través de una aguja de localización. Esta última técnica es en la actualidad el método que más empleamos, al limitar la pieza quirúrgica a lo realmente necesario y suficiente; con ella se consigue un porcentaje de éxitos que puede alcanzar hasta el 97%<sup>7</sup>.

La técnica quirúrgica consiste en seguir la guía metálica, desde la entrada en la piel hasta su extremo distal, mediante una incisión paralela a las líneas de Langer en el punto de entrada de la aguja, y proceder a la extirpación en cilindro del tejido de alrededor. También se pueden planear incisiones más estéticas, independientes del orificio de entrada del arpon, de forma que produzcan la mínima deformidad estética y que, si la lesión resulta ser maligna, la cicatriz quede incluida dentro de la incisión de cirugía conservadora o de mastectomía<sup>7</sup>.

Es obligatorio el control radiológico de la pieza quirúrgica para confirmar la escisión completa de la lesión. Si no apareciera, sería necesario ampliar la biopsia y realizar un estudio de la nueva pieza, e incluso si a pesar de la ampliación no se consiguiera la extirpación de la lesión, se necesitarían una nueva localización radiológica y una nueva biopsia.

En el estudio histológico, el carcinoma que se encuentra con más frecuencia es el ductal infiltrante, que representa el 45-68% de las lesiones mamarias no palpables: el 50-68% de las lesiones estrelladas y el 37% de las microcalcificaciones<sup>7</sup>. El carcinoma ductal *in situ* sólo representa el 3-5% de todos los carcinomas de mama, pero su porcentaje asciende al 30-50% de las pacientes diagnosticadas de cáncer de mama no palpable, al igual que en nuestro estudio. Además, el 70% de los carcinomas ductales *in situ* presentan microcalcificaciones en el estudio mamográfico<sup>8</sup>.

La incidencia de las lesiones malignas en el conjunto global de lesiones no palpables de mama, denominado valor predictivo positivo para malignidad (VPP), oscila entre el 0,17 y el 0,39, con una media del 0,223. Valores superiores a 0,50 (dos biopsias por un cáncer) harían pensar que algunos casos de cáncer mamario se estarían quedando fuera del diagnóstico (incremento de los falsos negativos), y valores por debajo de 0,20 (5 biopsias por un cáncer) indicarían que se están realizando más biopsias innecesarias (incremento de los falsos positivos)<sup>5</sup>. Existen varias razones para explicar estas discrepancias. La primera de ellas se relaciona con el grupo de estudio, al tener las pacientes, procedentes de un programa de cribado, un VPP menor que las pacientes con una enfer-

medad mamaria previa, especialmente neoplásica, que se encuentran en revisiones periódicas. La segunda razón se asocia a la experiencia del grupo médico en la valoración y tratamiento de las lesiones no palpables. La edad de las pacientes también modifica la incidencia de malignidad en las lesiones no palpables de mama, con un VPP de 0,02 en mujeres menores de 50 años y de 0,33 en las mayores de 80 años. La falta de homogeneidad en algunas series, al incluir o no las lesiones mamarias no invasivas, también modifica la incidencia real de las LMNP<sup>9</sup>. El VPP para las microcalcificaciones es de 0,236-0,324; el de las lesiones estrelladas es de 0,551-0,75; el de las distorsiones es de 0,11-0,412; en las lesiones mixtas es de 0,286, y el de los nódulos es de 0,089-0,238<sup>5</sup>. En nuestro estudio el VPP global ha sido discretamente elevado (0,58) porque nuestras pacientes no proceden de un programa de cribado. Así mismo, el VPP de las microcalcificaciones se encuentra elevado (0,42), pero el de los nódulos sí se halla dentro del rango (0,15), al tener una mayor experiencia en la valoración de dicha lesión radiológica.

El tratamiento conservador del cáncer de mama es en la actualidad la técnica de elección en los estadios iniciales I y II<sup>10</sup>. Con dicho tratamiento se consigue erradicar la enfermedad locoregional sin tener que extirpar toda la glándula mamaria, con resultados estéticos satisfactorios y con una supervivencia libre de enfermedad (SLE) y una supervivencia global (SG) similares a las obtenidas con las técnicas quirúrgicas mutilantes<sup>11</sup>. La mastectomía estaría indicada en las pacientes con carcinoma multicéntrico, multifocal, que presenten un componente intraductal extenso con afectación de los márgenes de resección, una persistencia de los bordes quirúrgicos afectados tras la ampliación de la escisión y si existiera alguna contraindicación para el tratamiento coadyuvante radioterápico.

Actualmente está en discusión la necesidad o no de realizar linfadenectomía axilar, y cuál debería ser su extensión, en el tratamiento de los carcinomas infiltrantes no palpables (CINP) de mama. El beneficio de la linfadenectomía axilar es triple: informa con más exactitud del pronóstico de la paciente, se utiliza como criterio para la terapia adyuvante y facilita el control regional de la enfermedad. En contra de estos beneficios, se encuentran su morbilidad asociada (linfedema del miembro, parestesias y restricción del movimiento del hombro) y el gasto sanitario añadido (ingreso hospitalario y anestesia general). Por ello, las opciones practicadas en el tratamiento de dichas lesiones han sido, en primer lugar, la realización de la linfadenectomía axilar en todas las pacientes con CINP; en segundo lugar, practicar sólo la biopsia selectiva del ganglio centinela, que tiene un valor predictivo de hasta el 98%<sup>12</sup>; en tercer lugar, la linfadenectomía axilar selectiva (linfadenectomía axilar en aquellas pacientes con alta probabilidad de presentar metástasis ganglionares) basándose en factores relacionados de forma significativa con la afectación axilar, como son el tamaño tumoral (mayor de 3 cm), el grado histológico (G-3) y la ausencia de microcalcificaciones<sup>13,14</sup>; por último cabe citar la no realización de la linfadenectomía axilar en las pacientes con CINP, al considerar que la mayoría de ellas no tienen afectación de los ganglios axilares, no precisan una terapia adyuvante y el control de su proce-

so está garantizado<sup>15</sup>. Sin embargo, existen metástasis en los ganglios axilares en el 7,8-25% de los CINP de mama<sup>13,16</sup>, porcentaje que en nuestro estudio fue del 11%, por lo que nosotros realizamos en la actualidad la linfadenectomía axilar en todas las pacientes con CINP.

El carcinoma de mama diagnosticado como LMNP debe ser tratado de igual forma que las lesiones palpables, por lo que el control local de la enfermedad requiere, además de la extirpación quirúrgica completa de la lesión primaria, el tratamiento radioterápico coadyuvante. La quimioterapia y la hormonoterapia coadyuvantes tienen como objetivo el control de la enfermedad sistémica. Estas modalidades terapéuticas coadyuvantes deben ser utilizadas sobre todo en aquellas situaciones clínicas en que la presencia de factores de riesgo conocidos se asocia con una alta probabilidad de recurrencia local o sistémica (edad, tamaño tumoral, estado de los ganglios linfáticos axilares, estadio, grado histológico e infiltración de los márgenes quirúrgicos)<sup>11</sup>.

Con la detección temprana del cáncer de mama mediante la realización de la mamografía, ha disminuido el número de pacientes con estadio II o más avanzados, con infiltración tumoral de los ganglios linfáticos axilares, y también la mortalidad<sup>17,18</sup>. En un estudio previo sobre cirugía conservadora del cáncer de mama<sup>11</sup> observamos que, en un seguimiento medio de 5 años, la mortalidad de nuestras pacientes fue del 11,52%, la incidencia de recidiva local del 5,1% y la recidiva sistémica del 15,1%. En el estudio actual vemos cómo en las pacientes con CINP de mama no han existido mortalidad ni recidiva sistémica, pero la recidiva local se ha mantenido en el 5%.

Entre los factores pronósticos que se han relacionado de forma directa con la SLE y la SG figuran el tamaño del tumor, el estadio y la infiltración tumoral de los ganglios linfáticos<sup>11</sup>. Cuanto mayor es el tamaño del tumor, menores son la SLE y la SG. Así, a los 5 años, en los tumores menores de 2 cm la SLE es del 75%, y la SG, del 91%, y disminuyen al 24 y al 79%, respectivamente, en tumores entre 2 y 5 cm<sup>19</sup>. En cuanto al estadio, la SG a los 5 años es del 85% en el I, del 66% en el II; la SLE, a los 10 años, es del 70-75% en el estadio I y del 40-45% en el II<sup>20</sup>. Por último, la tasa de supervivencia a los 5 años de las pacientes con cáncer de mama sin afectación ganglionar es del 85-95%, y desciende a un 55-70% si los ganglios axilares están infiltrados<sup>21</sup>.

Como conclusión podemos decir que el estudio de las LMNP permite diagnosticar a un mayor número de pacientes con cáncer de mama en estadio inicial. Este diagnóstico temprano del cáncer de mama permite la realización de una cirugía conservadora en un mayor número de pacientes e incrementar tanto la SLE como la SG de las pacientes.

## Bibliografía

- Koroltsouk V, Stanley K, Sternwärd J. The control of breast cancer: a world Health Organization perspective. *Cancer* 1990;65:2803-10.
- Cady B. Traditional and future management of nonpalpable breast cancer. *Am Surg* 1997;63:55-8.
- Basset LW, Manjikian V III, Gold RH. Mamografía y detección inicial del cáncer mamario. En: Cady B, Bland KI, editores. *Clínicas quirúrgicas de Norteamérica*. México DF: Nueva Editorial Interamericana, S.A., 1991;4:783-807.
- Garne J, Aspegren K, Balldin G, Ranstam J. Increasing incidence of and declining mortality from breast carcinoma. *Cancer* 1997;79:69-74.
- San Roman JM, Medina C, Turrión F, Miré C, Díaz-Miguel M, Ramos F. Cirugía esterotáxica en lesiones no palpables de mama. Rendimiento y correlación radiopatológica. *Cir Esp* 1996;60:366-70.
- San Román JM. Biopsias radioquirúrgicas. *Cir Esp* 1997;61:231-2.
- Manzanares Andrés G, Marcote Valdivieso E, Romero Simó M, Canales López M, Lázaro Ventura MA, Yago Escusa MD, et al. Modificación técnica de la biopsia mamaria guiada con arpón en las lesiones no palpables. *Cir Esp* 1997;61:233-9.
- Schwartz GF, Patchefsky AS, Finklestein SD. Non palpable in situ duct carcinoma of the breast. *Arch Sur* 1989;124:29-32.
- Acea B, Sogo C, Gómez C. Linfadenectomía axilar en los carcinomas infiltrantes no palpables de mama. *Cir Esp* 1999;65:421-7.
- Vázquez Albadalejo C, Sancho Merle MF, Campos Mániz J, Llopis Martínez F, Camps Roig J, Giménez Climent J, et al. Tratamiento conservador en el cáncer de mama. Análisis de 451 pacientes con seguimiento mínimo de 5 años. *Oncología* 2000;23:77-84.
- Vaquero Pérez MA, Pérez Robledo JP, Rodríguez Montes JA, Granada de la Fuente A, García-Sancho Martín L. Cirugía conservadora del cáncer de mama. Supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global. *Cir Esp* 1998;64:531-5.
- Del Val Gil JM, López Bañeres MF, Rebollo López FJ, Utrilles Martínez AC, González González M. Linfadenectomía axilar y ganglio centinela en el tratamiento quirúrgico actual del cáncer de mama. *Cir Esp* 2000;68:53-6.
- Walls J, Boggis RM, Wilson M, Asbury B, Roberts J, Bundred N, et al. Treatment of the axilla in patients screen-detected breast cancer. *Br J Surg* 1993;80:436-8.
- Acea Nebril B, Sogo Manzano C, Gómez Freijoso C. Linfadenectomía axilar en los carcinomas infiltrantes no palpables de mama. *Cir Esp* 1999;65:421-7.
- Sigurdsson J, Baldetorp B, Borg A, Dalberg M, Ferno M, Killander D, et al. Indicators of prognosis in node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 1990;322:1045-53.
- Le Bouëdec G, Pomel C, Chamussy E, Feillel V, De Latour M, Daulat J. Le curage ganglionnaire axillaire dans les cancers infracliniques du sein. *Bull Cancer* 1996;83:581-8.
- Shapiro S. Evidence for screening of breast cancer from a randomization trial. *Cancer* 1977;39:2772-82.
- Tabar L, Fagerberg CJG, Gad A, Baldetorp L, Holmberg LH, Gronroft O, et al. Reduction in mortality from breast cancer after mass screening with mammography. *Lancet* 1985;1:829-32.
- Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status and survival in 24740 breast cancer cases. *Cancer* 1989;63:181-7.
- Viladiu P, Beltrán M. Factores de predicción de la respuesta y factores pronósticos de la supervivencia en el cáncer de mama. En: González Barón M, Ordóñez A, García de Paredes ML, Feliu Batlle J, Zamora Auñón P, Espinosa Arranz E, et al, editores. *Factores pronósticos en oncología*. Madrid: McGraw-Hill Interamericana de España, 1994;p. 234-48.
- Boring CC, Squires TS, Tong T. Cancer statistics. *Cancer* 1991;41:19-36.