

I. Níguez  
J.R. Rodríguez-García  
J.R. Rodríguez-Hernández  
J.J. Parrilla  
L. Abad

Departamento de Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia. España.

**Correspondencia:**

Dra. I. Níguez Sevilla.  
Sargento Ángel Tornel, 7, 1.º B. 30009 Murcia. España.  
Correo electrónico: isnise@hotmail.com

Fecha de recepción: 4/2/04  
Aceptado para su publicación: 2/7/04

---

### RESUMEN

**Objetivos:** Valoración de la utilidad de los programas de cribado en la disminución de la mortalidad por cáncer de mama en estadio I.

**Material y métodos:** Estudio retrospectivo de 314 mujeres con cáncer de mama en estadio I separadas según el método de detección (lesiones diagnosticadas por palpación frente a lesiones diagnosticadas por mamografía). Estudio estadístico comparando la edad, el tamaño tumoral, la anatomía patológica, el grado de diferenciación, el tratamiento, la recurrencia y la supervivencia.

**Resultados:** No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en ninguno de los factores analizados, excepto en la supervivencia, que fue mejor en el grupo de lesiones palpables (54,904 frente a 53,170 meses para las lesiones palpables).

**Discusión:** El principal factor pronóstico es el tamaño tumoral al diagnóstico, independientemente del método diagnóstico.

### PALABRAS CLAVE

Cáncer. Mama. Supervivencia. Cribado mamográfico. Estadio I.

## Supervivencia del cáncer de mama invasivo en estadio I según el método diagnóstico

407

*Survival in stage I invasive breast cancer according to diagnostic method*

### ABSTRACT

**Objectives:** To evaluate the utility of screening programs in decreasing mortality from stage I breast cancer.

**Material and methods:** We performed a retrospective study of 314 women with stage I breast cancer, divided in two groups by diagnostic method (palpable vs. mammographically detected lesions). Statistical analysis was performed comparing age, tumor size, histopathology, histological grade, treatment, recurrence, and survival.

**Results:** No significant statistical differences were found between the two groups, except in survival, which was better in the group with palpable lesions (54.904 vs. 53.170 months).

**Discussion:** The main prognostic factor is tumor size at diagnosis, irrespective of the diagnostic method.

### KEY WORDS

Carcinoma. Breast. Survival. Mammographic screening. Stage I.

## 408 INTRODUCCIÓN

La incidencia del cáncer de mama se ha incrementado de forma importante en las últimas décadas, de manera que el riesgo de desarrollar la enfermedad a lo largo de la vida es del 12,2%. El riesgo de muerte por cáncer de mama a lo largo de la vida es del 3,6% (1 de cada 282 mujeres)<sup>1</sup>.

Hay una relativa constancia en las cifras de mortalidad, a pesar del aumento de la incidencia, y esto se debe a la mejora en los programas de detección precoz (por el aumento de diagnóstico de casos precoces) y en el manejo terapéutico de las enfermas.

El diagnóstico y el tratamiento del cáncer de mama han evolucionado con las nuevas tecnologías y con el cambio cultural y social de las expectativas<sup>2,3</sup>.

En este trabajo pretendemos estudiar las distintas estrategias para identificar y tratar el cáncer de mama invasivo en estadio I (T1N0M0) en sus formas clínica y subclínica, así como su influencia en la supervivencia actuarial global y sin enfermedad.

El estadio I incluye todos los tumores de tamaño  $\leq 2$  cm de diámetro máximo (T1), sin metástasis en ganglios linfáticos regionales (N0), ni metástasis a distancia (M0). Se divide en T1a ( $< 0,5$  cm), T1b (0,5-1 cm) y T1c (1-2 cm)<sup>4</sup>.

Los principales pilares en los que se basa el esquema diagnóstico de la patología mamaria son la exploración y las técnicas de diagnóstico por imagen<sup>5</sup>, y en ellas se basan la mayoría de las campañas de detección precoz del cáncer de mama.

La exploración (inspección y palpación) en manos expertas permite diagnosticar la naturaleza maligna de la mayoría de las lesiones mamarias con una sensibilidad del 85-90%. Sin embargo, la autoexploración no ha demostrado una disminución de la mortalidad<sup>6</sup>.

Las técnicas de diagnóstico por imagen son: mamografía, ecografía, gammagrafía sestaMIBI Tc-99 y resonancia magnética. De todas ellas, la mamografía es el método diagnóstico básico e imprescindible en la patología mamaria. Se debe solicitar en 2 proyecciones (craneocaudal y oblicua mediolateral), además de eventuales placas magnificadas para una mejor valoración de las zonas dudosas. La mamografía diagnóstica se suele realizar en las mujeres con una masa mamaria palpable para evaluar la masa y ayudar a determinar su tratamiento adecuado, así como evaluar el resto de ambas mamas en busca de un

cáncer clínicamente oculto<sup>7</sup>. Es preciso señalar que una mamografía normal en presencia de una masa palpable no aporta información alguna y es preciso proseguir con la evaluación<sup>8</sup>. También merece mención especial el papel emergente de la ecografía mamaria en el estudio del cáncer de mama, sobre todo en mujeres jóvenes y en las que presentan mamas radiológicamente densas.

El siguiente paso en el estudio de una lesión mamaria sospechosa de malignidad es la punción-aspiración con aguja fina (PAAF). Aunque su sensibilidad es del 96-98%, tiene una tasa de falsos negativos del 2-4%, y los falsos positivos representan el 0,4%. La PAAF no ha de considerarse como evidencia diagnóstica, y en el caso de que demuestre malignidad, esta técnica no permite diferenciar entre tumores invasivos y no invasivos. La PAAF sospechosa de malignidad ha de seguirse de una biopsia excisional, que en el caso de lesiones no palpables (sólo diagnosticadas por mamografía) debe ser guiada por estereotaxia (comúnmente conocida como biopsia-árpon)<sup>9-11</sup>.

El tratamiento del cáncer de mama ha sido durante largo tiempo motivo de controversia. El tratamiento locorregional se considera quirúrgico fundamentalmente. Estas formas tumorales iniciales (estadio I) pueden ser tratadas de acuerdo con diversos criterios, mediante cirugía conservadora más linfadenectomía o mastectomía radical modificada. Actualmente está en discusión el valor de la linfadenectomía sistemática<sup>12-14</sup>. Incluso algunos estudios<sup>15</sup> apoyan la realización de cuadrantectomía y ganglio centinela de forma ambulatoria y con anestesia local. La cirugía conservadora parece un tratamiento adecuado en el estadio I<sup>16-18</sup>, cuando la resección tumoral es suficiente y cuando la radioterapia puede administrarse de forma adecuada<sup>19-21</sup>. Varios estudios han demostrado que la mastectomía no mejora la supervivencia en tumores iniciales<sup>22-27</sup>.

Por lo tanto, la decisión del tratamiento aplicado debe ser tomada por los cirujanos, los ginecólogos, los radiólogos, los anatomo-patólogos, los oncólogos y, por supuesto, la paciente.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Recogimos de forma retrospectiva todos los casos de cáncer de mama invasivo en estadio I diagnosti-

cados en nuestro departamento entre los años 1993 y 1998. Obtuvimos en total una muestra de 314 casos.

Separamos la muestra en 2 grupos, según el método diagnóstico: *a)* lesiones palpables, y *b)* lesiones no palpables (diagnosticadas por mamografía más biopsia estereotáxica).

Tuvimos en cuenta, como factores pronósticos: *a)* la edad; *b)* el tamaño tumoral (T1a < 0,5 cm, T1b = 0,5-1 cm, T1c = 1-2 cm) obtenido por anatomía patológica, no por la clínica; *c)* el tipo histológico, y *d)* el grado de diferenciación tumoral (bueno, moderado o escaso).

También recogimos los datos del tratamiento aplicado a cada paciente, así como la aparición de recurrencia de la enfermedad.

Para el cálculo de la supervivencia recogimos la fecha al diagnóstico, la fecha de la última revisión en nuestras consultas y la fecha de defunción (en los casos de exitus).

Para el análisis estadístico realizamos primero la estadística descriptiva, y luego la estadística inferencial y el cálculo de la supervivencia.

## RESULTADOS

### Estadística descriptiva

**Edad.** La edad media fue de 53,65 (36-73) años, con una desviación estándar de 8,34. Separados por grupos de edad, 118 (37,6%) eran menores de 50 años, 170 (54,1%) tenían entre 50 y 65 años y 26 (8,3%) eran mayores de 65 años.

**Nódulos palpables/no palpables.** La muestra (314 casos) se separó en 2 grupos según el método diagnóstico: 212 casos (67,5%) eran palpables (biopsia mamaria a cielo abierto) y 102 (32,5%) fueron diagnosticados con mamografía (biopsia mamaria con estereotaxia). De este último grupo (lesiones diagnosticadas por mamografía), 85 casos (83,33%) procedían de un programa de detección precoz del cáncer de mama, mientras que 17 casos (16,67%) procedían de la consulta de mama general (tabla 1).

**Anatomía patológica.** Los tipos histológicos encontrados fueron: 271 (87,3 %) ductal, 12 (3,8%) medular, 8 (2,5%) lobulillar, 6 (1,9%) ductal-lobulillar y 17 (4,4%) otros (Paget, mucinoso...) (tabla 1).

**Tabla 1** Características anatomoclínicas de la muestra

		N	%
Palpable	Sí	212	67,5
	No	102	32,5
Histología	Ductal	271	87,3
	Medular	12	3,8
	Lobulillar	8	2,5
	Ductal-lobulillar	6	1,9
	Otros	17	4,4
Diferenciación	Buena	56	17,8
	Moderada	196	62,4
	Mala	62	19,7
Tamaño	< 5 mm	20	6,4
	5-10 mm	225	71,7
	10-20 mm	69	22

**Grado de diferenciación.** El 17,8% (56) de los tumores eran bien diferenciados, el 62,4% (196) moderadamente diferenciados y el 19,7% (62) escasamente diferenciados (tabla 1).

**Tamaño tumoral.** El 6,4% (20) de los casos eran menores de 0,5 cm (T1a), el 71,7% (225) eran de 0,5-1 cm (T1b) y el 22% (69) eran de 1-2 cm (T1c) (tabla 1).

**Recurrencia de la enfermedad (locorregional).** Sólo apareció en 9 (2,9%) de los casos.

### Estadística inferencial

**Edad.** Aplicando la prueba de la t de Student, no encontramos diferencias significativas en la edad media de ambos grupos (lesiones palpables frente a lesiones diagnosticadas por mamografía), con una *p* = 0,533. Agrupadas por edad, en el grupo de tumores palpables 78 casos (36,8%) eran menores de 50 años, 113 (53,3%) tenían entre 50-65 años y 21 (9,9%) eran mayores de 65 años; en el grupo de tumores no palpables 40 casos (39,2%) eran menores de 50 años, 57 (55,9%) tenían entre 50-65 años y 5 (4,9%) eran mayores de 65 años (tabla 2).

Aplicando la prueba de la  $\chi^2$  de Pearson, no encontramos diferencias estadísticamente significativas en la edad agrupada en menores de 50 años, de 50

**Tabla 2** Comparación de las distintas variables entre tumores palpables y no palpables

		Palpables	No palpables	<i>p</i>
Edad (media)		53,8	53,2	0,533 <sup>a</sup>
Grupos de edad	Menos de 50 años	78 (36,8)	40 (39,2)	0,321 <sup>b</sup>
	50-65 años	113 (53,3)	57 (55,9)	
	Más de 65 años	21 (9,9)	5 (4,9)	
Tratamiento	MRM	104 (49,1)	45 (44,1)	0,531 <sup>b</sup>
	Cirugía conservadora	108 (50,9)	57 (55,9)	
Diferenciación	Buena	41 (19,3)	15 (14,7)	0,288 <sup>b</sup>
	Moderada	126 (59,4)	70 (68,6)	
	Mala	45 (21,2)	17 (16,7)	
Tamaño	< 5 mm	13 (6,13)	7 (6,8)	0,238 <sup>c</sup>
	5-10 mm	158 (74,5)	67 (65,7)	
	10-20 mm	41 (19,3)	28 (27,4)	

Entre paréntesis se especifican los porcentajes.

<sup>a</sup>Prueba de la *t* de Student. <sup>b</sup>Prueba de  $\chi^2$ . <sup>c</sup>Prueba de la *U* de Mann-Whitney.

MRM: mastectomía radical modificada.

a 65 años y mayores de 65 años, con una *p* = 0,321 (tabla 2).

**Tratamiento.** El tratamiento recibido por el global de las pacientes fue: 149 (47,5%) de mastectomía radical modificada (MRM) y 165 (52,5%) de cirugía conservadora. Si las separamos en 2 grupos, el tratamiento aplicado al grupo de pacientes con lesiones palpables fue de 104 (49,1%) de MRM y 108 (50,9%) de cirugía conservadora. En el grupo de pacientes diagnosticadas por mamografía, el tratamiento fue de 45 (44,1%) de MRM y 57 (55,9%) de cirugía conservadora. Aplicando la prueba de la  $\chi^2$  de Pearson, no se encontraron diferencias significativas en el tratamiento aplicado entre ambos grupos, con una *p* = 0,531 (tabla 2).

**Grado de diferenciación.** El grado de diferenciación de los tumores fue: 17,8% bien diferenciados, 62,4% moderadamente diferenciados y 19,7% mal diferenciados. Si separamos la muestra en los 2 grupos de estudio, encontramos que el grado de diferenciación histológico en el grupo de las pacientes con tumores palpables es 41 (19,3%) bien diferenciados, 126 (59,4%) moderadamente diferenciados y 45 (21,2%) mal diferenciados. En el grupo de pacientes con lesiones diagnosticadas por mamografía, 15 (14,7%) eran bien diferenciados, 70 (68,6%) moderadamente diferenciados y 17 (16,7%) mal diferenciados. Aplicando la prueba de la  $\chi^2$  de Pearson no se

encontraron diferencias significativas en el grado de diferenciación tumoral entre ambos grupos, con una *p* = 0,288 (tabla 2).

**Tamaño tumoral.** En el grupo de tumores palpables, 13 casos (6,13%) eran menores de 0,5 cm, 158 (74,52%) tenían entre 0,5-1 cm y 41 (19,34%) entre 1 y 2 cm; en el grupo de tumores diagnosticados por mamografía, 7 casos (6,8%) eran menores de 0,5 cm, 67 (65,69%) entre 0,5-1 cm y 28 (27,45%) tenían entre 1 y 2 cm. En cuanto al tamaño tumoral entre ambos grupos, tampoco encontramos diferencias significativas al aplicar el test de *U* de Mann-Whitney, con una *p* = 0,238 (tabla 2).

**Supervivencia.** Para el cálculo de la supervivencia a 5 años aplicamos el análisis o estimación de Kaplan-Meier, con un rango de tiempo entre 16,968 y 60 meses (tabla 3). Para las lesiones diagnosticadas por palpación el tiempo medio de supervivencia fue de 58 meses (intervalo de confianza del 95%, 57-60), mientras que para las lesiones diagnosticadas por mamografía el tiempo medio de supervivencia fue de 57 meses (intervalo de confianza del 95%, 55-58). La diferencia encontrada entre ambos grupos fue estadísticamente significativa, con una *p* = 0,027 (fig. 1), aunque clínicamente no es representativa (la supervivencia fue mejor para el grupo de lesiones diagnosticadas por palpación frente al grupo de lesiones diagnosticadas por mamografía, con 1 mes de

**Tabla 3** Supervivencia global del estadio T1N0 y por subestadios

	Palpable	No palpable	$P^a$
T1N0	58 (57-60)	57 (55-58)	0,027
T1a	59 (58-60)	60 (60-60)	0,289
T1b	57 (55-58)	57 (54-59)	0,880
T1c	54 (51-57)	58 (56-60)	0,095

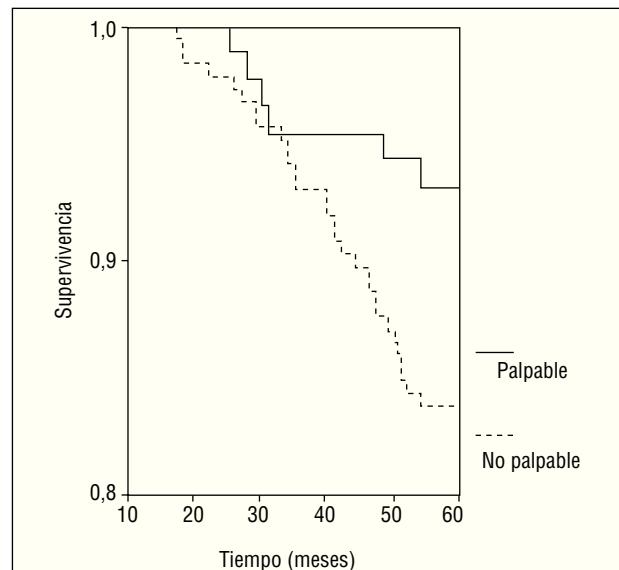
Mediana y, entre paréntesis, intervalo de confianza.

<sup>a</sup>Prueba de rangos logarítmicos.

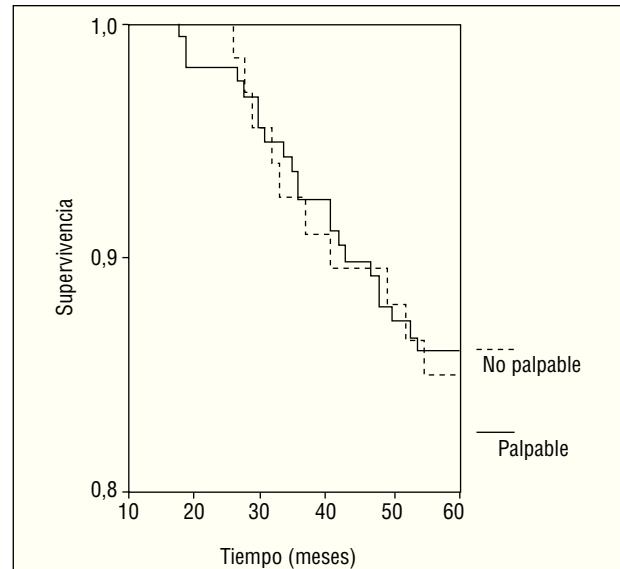
diferencia). Al separar los tumores según el subestadio (T1a, T1b y T1c) no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre ellos, con una  $p = 0,289$  para los T1a (aunque el número de datos es muy reducido para sacar inferencias, y por eso omitimos la gráfica),  $p = 0,880$  para los T1b (fig. 2) y  $p = 0,095$  para los T1c (fig. 3).

## DISCUSIÓN

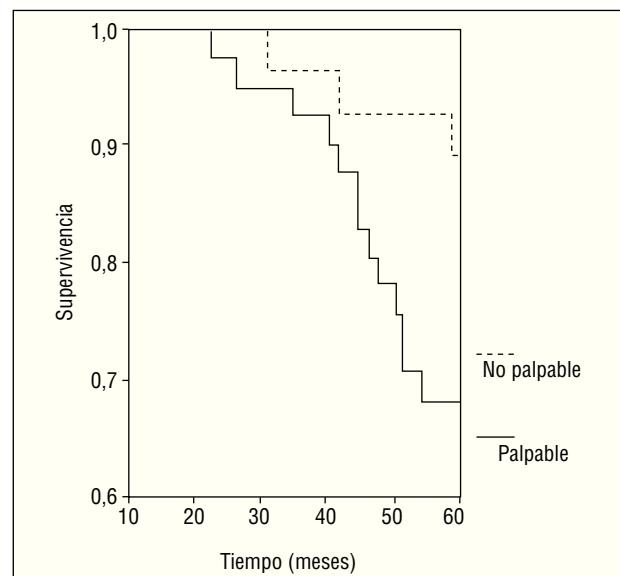
El papel de la mamografía es indiscutible en cuanto al diagnóstico precoz del cáncer de mama, aunque su beneficio en cuanto a la reducción de la



**Figura 1.** Supervivencia global del estadio T1N0 según el tumor sea palpable o no. ( $p = 0,027$ , prueba de rangos logarítmicos.)



**Figura 2.** Supervivencia del subestadio T1b según el tumor sea palpable o no. ( $p = 0,880$ , prueba de rangos logarítmicos.)



**Figura 3.** Supervivencia del subestadio T1c según el tumor sea palpable o no. ( $p = 0,095$ , prueba de rangos logarítmicos.)

mortalidad por este tipo de cánceres es más que discutible. Incluso hay ya alguna publicación<sup>28,29</sup> que considera injustificado el cribado para cáncer de mama, ya que aumenta la morbimortalidad. Este aumento se debe sobre todo a los falsos positivos y al

**412** incremento significativo tanto de la cirugía radical como de la cirugía conservadora y de la radioterapia en el grupo de diagnóstico por cribado frente al de diagnóstico por palpación.

Es necesario aclarar el papel de la mamografía en las campañas de cribado, porque algunos autores proclaman un escaso valor en las mujeres menores de 50 años<sup>30,31</sup>.

La eficacia del cribado mamográfico en mujeres mayores no ha sido bien estudiada<sup>32</sup>, aunque Lawrence et al realizaron un estudio en mujeres mayores de 65 años cuyos resultados muestran que sí parece efectivo el cribado en estas edades.

En cuanto a los resultados de nuestro estudio, sólo una tercera parte de los tumores (32,5%) fueron diagnosticados por mamografía, mientras que el resto (67,5%) fueron diagnosticados por palpación. Todos los parámetros analizados muestran que ambos grupos son similares en cuanto a los factores pronósticos. La edad media fue de 53,65 años (53,85 en los palpables y 53,23 en los no palpables), con un intervalo de 36-73 años.

La anatomía patológica informó que la mayoría de tumores eran ductales (87,3%), mientras que el resto pertenecían a tipos histológicos de menor prevalencia (3,8% medular, 2,5% lobulillar, 1,9% ductal-lobulillar y 4,4% otros).

Tampoco encontramos diferencias en el grado de diferenciación, y la mayoría de tumores en ambos grupos (62,4% del total) fueron de diferenciación moderada (palpables: 19,3% bien diferenciados, 59,4% moderadamente diferenciados y 21,2% escasamente diferenciados; no palpables: 14,7% bien diferenciados, 68,6% moderadamente diferenciados y 16,7% escasamente diferenciados).

En cuanto al tamaño tumoral, tampoco se hallaron diferencias significativas entre ambos grupos, y la mayoría fueron T1b (0,5-1 cm) (palpables: T1a 6,13%, T1b 74,52% y T1c 19,34%; no palpables: T1a 6,8%, T1b 65,69% y T1c 27,45%).

La recurrencia de enfermedad sólo se registró en el 2,9% de los casos, sin que se detectaran diferencias entre ambos grupos.

El tratamiento aplicado también fue igual en los 2 grupos (palpables: 49,1% mastectomía y 50,9% cirugía conservadora con linfadenectomía; no palpables: 44,1% mastectomía y 55,9% cirugía conservadora con linfadenectomía). La cirugía conservadora cada vez es más utilizada en el estadio I, y en el año 1998 supuso el 52,5% del total (similar a los resultados del estudio de Kelemen et al<sup>23</sup>, donde constituye el 54%, y al estudio de Schmolling et al<sup>25</sup>, con el 60%).

Donde únicamente hallamos una diferencia estadísticamente significativa fue en la mortalidad entre ambos grupos, aunque clínicamente insignificante (supervivencia a los 5 años de 58 meses para el grupo de pacientes con lesiones diagnosticadas por palpación, frente a 57 meses para el grupo de pacientes con lesiones diagnosticadas por mamografía). Podemos decir, por lo tanto, que la supervivencia a 5 años es igual en los 2 grupos.

Sin embargo, McPherson et al<sup>31</sup> encontraron una supervivencia mejor para los tumores diagnosticados por mamografía en comparación con los palpables (ya fuera por autopalpación, exploración clínica o descubrimiento incidental de la paciente). Pero este estudio no es comparable al nuestro, puesto que abarca un grupo de mujeres de edades comprendidas entre 40 y 49 años, además de incluir tumores en distinto estadio.

Por lo tanto, la mamografía no mejoró el diagnóstico del cáncer de mama en estadio I frente al diagnóstico por palpación, ya que el tamaño tumoral hallado no fue menor para el grupo de diagnóstico mamográfico, y tampoco disminuyó la mortalidad a 5 años frente a los tumores palpables.

Podemos concluir que uno de los principales factores pronósticos en el cáncer invasivo de mama es el tamaño del tumor al diagnóstico, independientemente del método diagnóstico.

---

## BIBLIOGRAFÍA

1. Lombardia J, Rodríguez I, Carreira MC. La mama paso a paso. Guía práctica en patología mamaria. 1.<sup>a</sup> ed. Madrid: Ergon, 2002; p. 253.
2. Soran A, Vogel VG. Best treatment in primary breast cancer. *Breast J* 1999;5:81-93.
3. Rosen PR, Grshen S, Saigo PE, Kinne DW, Hellman SJ. A long term follow-up study of survival in stage I (T1N0M0) and stage II (T1N1M0) breast carcinoma. *Clin Oncol* 1989;7:355-66.
4. Ichizawa N, Fukutomi T, Iwamoto E, Akashi-Tanaka S. Long term results of T1a, T1b and T1c invasive breast carcinoma in

- Japanese women: validation of the UICC T1 subgroup classification. *Jpn J Clin Oncol* 2002;32:108-9.
5. Perdue P, Page D, Nellestein M, Salem C, Galbo C, Ghosh B. Early detection of breast carcinoma: a comparison of palpable and non palpable lesions. *Surgery* 1992;111:656-9.
  6. Rosen EL, Sickles E, Keating D. Capacity of mammography for showing non palpable breast cancer in women with palpable masses in breast. *AJR Am J Roentgenol* 1999;172:309-12.
  7. Winchester DP, Cox JD. Standards for diagnosis and treatment in invader breast carcinoma. *CA Cancer J Clin* 1998;48:83-107.
  8. Protocolo n.º 101 de la SEGO. Cáncer de mama. Diagnóstico.
  9. Ancona A, Caiffa L, Fazio V. Digital stereotactic breast mcore-biopsy with the mammotom study of 122 cases. *Radiol Med* 2001;101:341-7.
  10. Zannis VJ, Aliano KM. Evolución del patrón de la práctica del cirujano de mama con desaparición de la biopsia a cielo abierto en las lesiones no palpables. *Am J Surg* 1998;176:525-8.
  11. Basset L, Winchester DP, Caplan RB, et al. Punción biópsica estereotáctica de la mama: informe de la Joint Task Force del American College of Radiology, American College of Surgeons, y College of American Pathologist. *Breast J* 1997;3:317-30.
  12. Barth A, Craig PH, Silverstein MJ. Predictors of axillary lymph node metastases in patients with T1 breast carcinoma. *Cancer* 1997;79:1918-22.
  13. Iwasaki Y, Fukutomi T, Akashi-Tanaka S, Nanasawa T, Tsuda H. Axillary node metastasis from T1N0M0 breast cancer: possible avoidance of dissection in a subgroup. *Jpn J Clin Oncol* 1998;28:601-3.
  14. Goldstein NS, Mani A, Vicini F, Ingold J. Prognostic features in patients with stage T1 breast carcinoma and a 0.5-cm or less lymph node metastasis. Significance of lymph node hilar tissue invasion. *Am J Clin Pathol* 1999;111:21-8.
  15. Barillari P, Leuzzi R, Bassiri-Gharb A, D'Angelo F, Aurelio P, Naticchioni E. Ambulatory surgical treatment for breast carcinoma. *Minerva Chir* 2001;56:55-9.
  16. Sasson AR, Fowble B, Hanlon AL, Torosian MH, Freedman G, Boraas H, et al. Lobular carcinoma in situ increases the risk of local recurrence in selected patients with stages I and II breast carcinoma treated with conservative surgery and radiation. *Cancer* 2001;91:1862-9.
  17. Morrow M, White J, Moughan J, Pajack T, Sylvester J, Wilson JF, et al. Factors predicting the use of breast-conserving therapy in stage I and II breast carcinoma. *J Clin Oncol* 2001;19:2254-62.
  18. Fonseca R, Hartmann LC, Petersen IA, et al. Breast ductal carcinoma. *Ann Intern Med* 1997;127:1013-22.
  19. Dreher E, Berclaz G. Breast carcinoma-when is mastectomy still appropriate? *Ther Umsch* 1998;55:405-7.
  20. Dalberg K, Johanson H, Johanson U, Rutqvist LE. A randomized trial of long term adjuvant tamoxifen plus postoperative radiation therapy versus radiation therapy alone for patients with early stage breast carcinoma treated with breast-conserving surgery. Stockholm Breast Cancer Study Group. *Cancer* 1998;82:2204-11.
  21. Schmidt-Ullrich RK, Wazer De, CiPetrillo T, Marchant DJ, Smith TJ, Safaii H, et al. Breast conserving therapy for early stage breast carcinoma with outstanding 10-year locoregional control rates: a case for aggressive therapy to the tumor bearing quadrant. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;27:545-52.
  22. Barillari P, Leuzzi R, Bassiri-Gharb A, D'Angelo F, Aurelio P, Naticchioni E. Results of conservative surgery in T1 breast carcinoma. Our experience in 66 treated cases. *Minerva Chir* 1994;49:1083-8.
  23. Kelemen JJ 3rd, Poulton T, Swartz MT, Jatoi I. Surgical treatment of early-stage breast cancer in the Department of Defense Healthcare System. *J Am Coll Surg* 2001;192:293-7.
  24. Rosseel B, Lamote J, Van Belle S, Storme G, Sacre R. Breast-sparing surgery in T1 breast carcinoma. *Acta Chir Belg* 1987;87:147-51.
  25. Schmolling J, Maus B, Rezek D, Fimmers R, Holler T, Schuller H, et al. Breast preservation versus mastectomy – recurrence and survival rates of primary breast cancer patients treated at the UKF Bonn. *Eur J Gynaecol Oncol* 1997;18:29-33.
  26. Mattig H, Stubert B, Schmerler R. Changes in radical surgery of breast carcinoma in the last 20 years. *Zentralbl Chir* 1997;122:92-6.
  27. Rosen PP, Groshen S, Saigo PE, Kinne DW, Hellman S. Pathological prognostic factors in stage I (T1N0M0) and stage II (T1N1M0) breast carcinoma: a study of 644 patients with median follow-up of 18 years. *J Clin Oncol* 1989;7:1239-51.
  28. Gotzsche PC, Olsen O. Is screening for breast cancer with mammography justifiable? *Lancet* 2000;355:129-34.
  29. Olsen O, Gotzsche PC. Cochrane review on screening for breast cancer with mammography. *Lancet* 2001;358:1340-2.
  30. Salmon RJ, Asselain B, Le Gal M, et al. Twelve-years of experience in breast cancer in The Institut Curie: improve of survival and value of systematic mammographic study. *Breast J* 1997;6:202-5.
  31. McPherson CP, Swenson KK, Jolitz G, et al. Survival of women 40-49 years old with breast carcinoma depend on detection method. *Cancer* 1997;79:1923-32.
  32. Lawrence J, Solin MD, Delray J, Schultz PhD, Howard B, Kessler MD, et al. Downstaging of breast carcinomas in older women associated with mammographic screening. *Breast J* 1999;2:94.