

J. Torner Gracia*,
A. Fernández Alonso**,
R. Rodríguez Fernández***,
J. Granell Vicent*

Cáncer de mama mínimo. Revisión del tema. (Primera parte)

Minimal breast cancer. First part: Subject review

SUMMARY

At present, this entity implies up to 40% of breast cancers; it is composed by lobular and ductal carcinoma in situ (20%) and invasive cancer: up to 1 cm (20%), featuring with a 90%: 7-10 year survival, either in N(-) or 1-N(+). Its conventional treatment is breast conservative surgery with radiotherapy [breast and(or) axilla] and axillary clearance in invasive patients, though: a) therapeutical effect and increased survival is only accomplished in N(+) patients; b) its prognostic value is unnecessary due to a low N(+) incidence (15%) and to the high predictive value of the GN-GH+P-SPF set in the rest of the 85%-N(-). Therefore, we conclude that axillary clearance could be avoided in most minimal cancers if a proper alternative strategy was available, possibly under an out-patient clinic basis.

* Servicio de Cirugía General.
Hospital Universitario Príncipe
de Asturias. Alcalá de Henares
(Madrid).

** Servicio de Cirugía General.
Hospital de Jarrío. Coaña-Navia
(Asturias).

*** Servicio de Radioterapia.
Hospital Central de Asturias.
Oviedo (Asturias).

Correspondencia:
Servicio de Cirugía General.
Hospital Universitario Príncipe
de Asturias.
Carretera Alcalá-Meco, s/n.
28805 Alcalá de Henares (Madrid).

Palabras clave

Cáncer de mama mínimo, Linfadenectomía axilar innecesaria, Posible estrategia alternativa.

Key words

Minimal breast cancer, Unessential axillary clearance, Possible Alternative strategy.

INTRODUCCION

En la década de los años setenta el cáncer de mama mínimo (CMM) era un término con valor meramente testimonial por su infrecuencia, sugestivo de buen pronóstico pero implicando ineludiblemente un tratamiento convencional de mastectomía.

Con la llegada de los programas de *screening* generalizado, la incidencia de los CMM experimentó un notable aumento debido a una mayor detección de carcinomas ductales *in situ* o carcinomas de mama infiltrantes menores de 1 cm por ser subclínicos y de diagnóstico radiológico. Simultáneamente, con la consolidación de la cirugía conservadora en el tratamiento del carcinoma de mama *in situ* e infiltrante de

estadios I-II, el CMM empezó a ser objeto de un tratamiento más ajustado a su condición.

Recientemente, con la introducción de factores pronóstico emanados de una información histológica-inmunohistológica tumoral más completa, con la revisión de indicaciones sobre la linfadenectomía axilar en la cirugía del cáncer de mama y con la necesidad de conseguir tratamientos eficaces a un coste sanitario más reducido, se plantea la posibilidad de diseñar una estrategia de tratamiento ambulatorio para el CMM.

A raíz de 2 publicaciones recientes de nuestro grupo respecto al carcinoma de mama *in situ*¹ y a la linfadenectomía axilar en el tratamiento del cáncer de mama,² establecimos los objetivos que justifican la

presente: a) ratificar y actualizar el concepto de CMM, y b) justificar médica y económicamente una estrategia de tratamiento ambulatorio para el mismo complementada con nuestra propuesta al respecto. Por razones de extensión, la presentación será efectuada en 2 partes.

CONCEPTO DE CANCER DE MAMA MINIMO

Definición

El término cáncer de mama mínimo fue descrito por Gallagher y Martin en 1971 para delimitar un conjunto de entidades constituido por el carcinoma de mama *in situ* (CIS), tanto en su forma ductal (DCIS) como la lobulillar (LCIS), y el cáncer de mama infiltrante, ductal o lobulillar, con diámetro igual o menor de 0,5 cm.³

Posteriormente otros autores incluían en el colectivo de CMM a tumores con histología poco agresiva o cánceres con diseminación linfática muy esporádica (cáncer de mama tipo tubular, coloide, intraquistico, papilar o incluso el cystosarcoma phyllodes), independientemente de su tamaño^{4,5} o limitándolos a un diámetro máximo de 3 cm.⁶

El American College of Surgeons amplió el concepto de CMM a todos los LCIS, DCIS y cánceres infiltrantes menores de 1 cm (CMIInf:1cm), al tiempo que recomendó incluir exclusivamente a cánceres N(-),⁷ fuera en función del N-clínico⁴ o del N-histológico.^{6,8}

En otro sentido, algún autor optó por limitar el concepto de CMM a tumores ubicados en los cuadrantes externos de la mama,⁴ en base a la temida capacidad metastásica de los internos (vía cadena «mama interna»).

El término CMM debe ser diferenciado del llamado «cáncer de mama inicial», el cual implica un estadio sin invasión linfática [N(-)], independientemente de su tamaño, o del «cáncer de mama oculto», el cual puede ser mayor de 1 cm y pasar clínicamente desapercibido en una mama voluminosa.⁹

Dado que el concepto de CMM más aceptado en la actualidad es el formulado por el American College of Surgeons,^{5,9,10} nos adherimos al mismo y, por tanto, establecemos como definición inicial de CMM a todos los LCIS, DCIS (independientemente de su tamaño) y a los CMIInf:1cm con N-clínico(-), al tiem-

po que pretenderemos valorar en la presente revisión si existe fundamento para poder incluir en el contexto de CMM a ciertos casos de CMIInf:1cm con N(+).

Desistimos de incluir a los cánceres dotados con «histología poco agresiva» por su infrecuencia y carencia de unanimidad al respecto.

Incidencia

Atendiendo a datos del American College of Surgeons correspondientes a 1978,⁷ la incidencia de CMM sobre un colectivo de 16.894 piezas histológicas era del 10,4% (1,9% de CIS y 8,4% de CMIInf:1cm).

Atendiendo datos del Breast Cancer Detection Projects (BCDP), programa de *screening* generalizado patrocinado por el National Cancer Institute y la American Cancer Society, implicando a un colectivo de 280.000 mujeres procedentes de 27 centros:¹¹ En 1983 se habían registrado 2.601 pacientes con patología mamaria, de las cuales un 7,6% eran CIS y un 8% eran de CMIInf:1cm.⁵ Por tanto, la incidencia de CMM era de $\pm 15\%$ sobre el total.

En la actualidad, con el desarrollo de estos programas de *screening*, la incidencia de CIS puede ascender a un 25% de la totalidad de cánceres diagnosticados,¹ mientras que la del CMIInf: 1 cm puede alcanzar una cota del 25-38%.^{6,8,12,13}

Por consiguiente, prescindiendo momentáneamente del estadio ganglionar [N(-) o (+)], se podría considerar como cifra aceptable de incidencia mínima del CMM a la del 31%, descrita por Cady¹⁴ y como cifra de incidencia media a un 40% (20% de CIS y 20% de CMIInf:1cm) (fig. 1).

Tratamiento

Tratamiento quirúrgico. Durante la década de los años setenta el tratamiento quirúrgico convencional del CMIInf:1cm pasó de una mastectomía tipo Halsted a una mastectomía radical modificada (MRM) tipo Auchincloss o Madden, conservando ambos músculos pectorales,⁷ con una aceptación generalizada.^{4,9} En la década de los años ochenta el tratamiento quirúrgico convencional del cáncer infiltrante en estadio I-II experimentó un gran cambio mediante la consolidación de la cirugía conservadora (CC) basado en incuestionables estudios comparativos entre am-

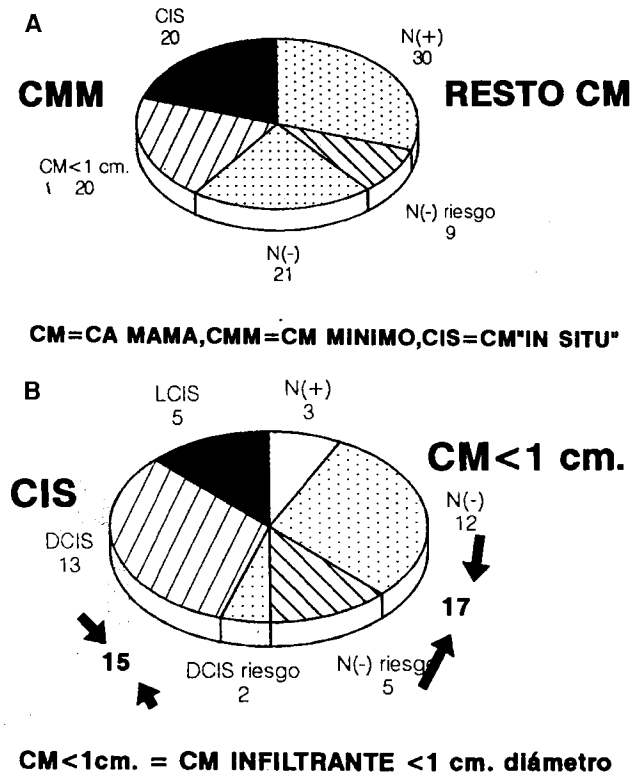


Fig. 1. Distribución del cáncer de mama y del CMM. A: Distribución del cáncer de mama sobre 100 casos. B: Distribución del CMM sobre 40 casos.

bas técnicas,^{15, 16} implicando un tratamiento más ajustado a la condición del CMInf:1cm: tumorectomía (Lumpectomy),^{17, 18} mastectomía segmentaria (Wide-Resection, tumorectomía ampliada)^{19, 20, 21, 22, 23, 24, 25} o cuadrantectomía²⁶ con una linfadenectomía axilar (LA) y radioterapia (RT) complementaria (mama y/o axila).

Recientemente se ha introducido la supresión de la RT complementaria en casos de buen pronóstico, tal como el CMM.^{24, 25}

La estrategia de tratamiento del CIS experimentó un proceso evolutivo similar al anterior, por lo que actualmente se indica de forma mayoritaria una CC sobre la mama, con o sin tiempo axilar, con o sin RT complementaria.¹

El tema de la linfadenectomía axilar en la cirugía del cáncer de mama ha sido objeto de reciente controversia: el objetivo (LA terapéutica, pronóstica o mixta), la indicación (LA sistemática o selectiva) y sobre todo la extensión (LA completa, niveles I-II-III;

parcial, niveles I-II, o una muestra axilar del nivel I), han sido los puntos discutidos.² Bajo esta perspectiva se polarizaron 3 escuelas distintas:

- *La completa*, con el fin de reducir al máximo el riesgo de una recidiva local axilar, conseguir una información pronóstica óptima y prescindir de una RT complementaria sistemática.^{27, 28, 29, 30, 31, 32, 33}
- *LA parcial*, por considerarla una resección válida para garantizar el control local, ofrecer un pronóstico y permitir una eventual RT asociada con menor morbilidad y estética favorable.^{18, 34, 35, 36, 37}
- *Muestra axilar*, pretendiendo sólo un objetivo pronóstico. En teoría se realiza una resección del grupo ganglionar «central» de la axila y se marca el trayecto del «nervio intercostobraquial» como límite de referencia superior, pero en la práctica resulta una técnica ambigua, heterogénea en las muestras obtenidas y poco recomendable por el riesgo de ofrecer un valor meramente testimonial.^{32, 38, 39}

Intentando racionalizar al máximo la indicación de una LA, Fisher⁴⁰ efectuó un estudio piloto sobre la eficacia de una citología intraoperatoria obtenida mediante una muestra axilar (mínimo de 4 adenopatías identificadas por palpación del nivel I mediante una incisión axilar anterior). El autor confirmaba la validez de esta técnica para evitar un 50% de LA innecesarias.

En función de los criterios actuales, resulta previsible que el futuro de una LA se oriente a un carácter «terapéutico selectivo completo».² Esta afirmación resulta particularmente válida para el CMM porque:

- Su papel pronóstico puede pasar a un segundo plano a causa de la baja incidencia de CMInf: 1 cm con N(+), lo cual obliga a identificar parámetros pronóstico alternativos obtenidos de una información histológica e inmunohistológica del tumor más completa.^{2, 12}
- Su papel terapéutico mantiene vigencia con el fin de reducir al máximo un riesgo de recidiva local y de mejorar la supervivencia en un determinado número de casos^{36, 38, 41, 42} (pertenecientes en su mayoría a un estadio I más parte del II), implicando un 5, 10 ó 40% de casos sobre el colectivo global.^{41, 42}

En las pacientes N(+) de este grupo, la LA consigue una mejoría significativa de supervivencia, otorgándoles un pronóstico similar al de pacientes N(-),⁴³ aun cuando se debe tener en cuenta la probable eficacia asociada del tratamiento coadyuvante, indicado mayoritariamente en casos N(+).³⁶

Procede matizar que la repercusión de una recidiva local axilar sobre la supervivencia es un tema controvertido.^{12, 44} Así, frente a los criterios descritos en el punto anterior, Fisher⁴⁵ publicó los resultados del NSABP-B 04 (con seguimiento a 10 años), concluyendo que «el N(+) es sólo un parámetro indicador de futuras metástasis a distancia y que la supervivencia no se modifica con variaciones en el tratamiento locorregional (sea con LA, RT axilar o ninguna de las 2)».

En cualquier caso, hasta la fecha se ha mantenido la norma de tratar sistemáticamente la axila de un cáncer infiltrante, sea mediante cirugía o RT.⁴⁶ Aun cuando se haya contrastado la eficacia de la RT en estadios I-II,⁴⁷ la cirugía es considerada como más efectiva (sobre todo en casos de afectación ganglionar masiva), al tiempo que resulta poco aconsejable la asociación de ambas por implicar una mayor morbilidad (linfedema de brazo) sin beneficio adicional.⁴⁶

Tratamiento coadyuvante sistémico. Tradicionalmente la indicación de un tratamiento coadyuvante en el cáncer de mama operable dependía del estadio N(+),^{6, 19} estableciéndose de forma progresiva la norma de tratar a pacientes premenopáusicas con quimioterapia (QT) y a postmenopáusicas con tamoxifen (TMX),^{39, 48} consiguiéndose prolongar significativamente el período «libre de enfermedad» (DFS) aun cuando la mejoría de la supervivencia global (OS) haya sido menos relevante.^{48, 49} En efecto, analizando con más detalle:

- *Quimioterapia.* El NSABP (B-05, 07, 08, 09, 10) efectuó una monoquimioterapia con L-PAM ± fluoracilo, obteniéndose malos resultados por ser una droga poco eficaz, siendo abandonada como tratamiento estándar de pacientes premenopáusicas.⁵⁰

Poco tiempo después, Bonadonna⁵¹ introduce la poliquimioterapia con la asociación de ciclofosfamida, methotrexate y 5-fluoracilo (CMF), administrada en 12 ciclos (1 año), siendo imitado por infinidad de autores.^{52, 53} Con el

CMF, la mejoría en la tasa de DFS a 10 años fue de un 28-34% y la de OS un 16-23%^{49, 53} respecto al grupo control.

Posteriormente se ha confirmado la eficacia de otros tipos de poliquimioterapia, incluso con tratamientos a 6 meses.^{49, 52}

- *Tamoxifen.* El TMX fue inicialmente indicado de forma coadyuvante en pacientes postmenopáusicas con N(+)-ER(+),⁴⁸ obteniéndose una mejoría en el DFS del 25% y en la OS del 17% respecto al grupo control (cifras con un seguimiento a 10 años).⁴⁹

No obstante, los estudios de Stewart⁵⁴ y de la NATO⁵⁵ confirman la eficacia del TMX, independientemente del estado menstrual o el estado N.

En la Conferencia de St. Gallen⁵⁶ se introducen algunas innovaciones, tal como la conveniencia de asociar QT al TMX de pacientes postmenopáusicas con N(+)-ER(-) o la opción de añadir TMX a la QT de premenopáusicas con N(+)-ER(+), en virtud de un efecto aditivo observado en el colectivo de 50-69 años o perimenopáusicas.⁴⁹

Valoración de resultados

1. Analizando la eficacia del tratamiento coadyuvante en función del estadio N, observamos una prolongación significativa del período DFS en pacientes N(+) o (-), pero con una mejoría de la OS en pacientes N(+) equivalente al doble respecto a la de N(-).^{49, 54, 57} Es más, en varias casuísticas de N(-) no se registra mejoría alguna de la OS, tanto en pacientes premenopáusicas (NSABP-B 13,⁵⁸ Ludwig Trial⁵⁹ y ECOG⁶⁰) como postmenopáusicas.⁶¹
2. Sólo un ± 30% del colectivo N(-) sometido a riesgo significativo de recidiva se beneficia de un tratamiento coadyuvante, con la posibilidad de que la prolongación del DFS sea de tan sólo 5 meses al precio de una determinada intolerancia o toxicidad a largo plazo.^{19, 57} Por consiguiente, en pacientes N(-) procede una indicación selectiva de tratamiento coadyuvante sistémico en función de nuevos parámetros de valor pronóstico.^{19, 57, 60}

3. En el CMM existe unanimidad en contraindicar de entrada cualquier tratamiento coadyuvante debido a su excelente pronóstico.³⁵ Esta postura resulta más enérgica en casos N(-),^{6, 8} pero entendemos que admitiría la excepción de algún caso N(+) incluido en este colectivo.

Pronóstico. Factores condicionantes

Existe unanimidad en considerar que el pronóstico del cáncer de mama viene condicionado primordialmente por el N-histológico y de forma secundaria por el tamaño tumoral (T)-grado nuclear (GN),^{2, 34, 62} mientras que en casos clínicamente N(-) adquiere protagonismo el GN,⁶³ el grado o tipo histológico (GH) o la asociación de T + GH o GN + SPF.^{6, 8}

Centrados en el CMM, y particularmente sobre el CMInf:1cm, procede realizar las siguientes observaciones:

- *Respecto al T.* Salvo puntuales excepciones, en cualquier CMInf:1cm el T desarrolla un efecto sinérgico respecto al N⁶⁴ y adquiere valor predictivo independiente de buen pronóstico, con una tasa de supervivencia excelente (tanto en T_{1-a} como T_{1-b}).^{2, 8, 12, 14, 35}

Según Carter,⁶⁴ la única excepción a la afirmación anterior se produce en el reducido subgrupo de pacientes con CMInf:1cm y 4-N(+). En este mismo sentido, Merson y Veronesi⁶⁵ han publicado una serie muy selectiva de pacientes con cáncer de mama oculto, considerados de entrada como «virulentos» por su elevado índice de N(+) [33% con más de 4-N(+)] asociado a un GN-3 en 86% de los casos. A pesar de ello, la supervivencia fue considerada como satisfactoria (77% a 5 años).

- *Respecto al N.* Resulta destacable la baja incidencia de N(+) en el CMInf:1cm, con una media del 13-15%^{13, 14} y una banda de oscilación entre el 10%⁹ y el 21%.⁷ No obstante, esta incidencia se reduce a un 9% en el subgrupo de pacientes sin infiltración linfático-vascular¹³ e incluso hasta un 3-5,5% en el subgrupo de CMInf:0,5cm.^{9, 12}

Respecto al N(+), la supervivencia está en función de: a) número de adenopatías infiltradas, a excepción del 1-N(+) por cursar con una

OS similar a la de casos N(-);^{26, 66} b) infiltración ganglionar extracapsular, dependiendo a su vez del número y tamaño de las adenopatías infiltradas^{66, 67} y con valor pronóstico independiente en el subgrupo de 1-3:N(+),⁶⁷ y c) infiltración linfático-vascular.¹³

Pues bien, en el CMInf:1cm la incidencia de N(+) de «alto riesgo» es prácticamente nula, dado que: a) un 21-42% de los casos cursan con 1-N(+);^{14, 65} b) la tasa de invasión extracapsular es de sólo un 12%,⁶⁶ y c) la media de infiltración linfático-vascular es del 20%.¹³ Por tanto, el pronóstico implicado resulta similar al del CMInf:1cm con N(-).

- *Respecto al GN.* El grado nuclear adquiere un protagonismo importante en el colectivo de CMInf:1cm, aceptándose una correlación mayoritaria entre T₁-N(-)-Bloom-I.⁶⁸ Incluso más, en las pacientes N(-) del colectivo, el GN condiciona el pronóstico al implicar una diferencia del 20% en la supervivencia a 10 años entre casos Bloom-I y II o III.⁶⁹
- *Respecto a los FCR.* Los factores citológicos de riesgo reflejan la actividad proliferativa del tumor y son predictivos de recidiva local, lo cual resulta fundamental en el subgrupo de pacientes con estadio-I-N(-).² Entre ellos, el «índice de Timidina» (TLI) es un índice fiable aun cuando Silvestrini⁷⁰ no consiguiera establecer subgrupos de pronóstico dentro de los T₁ en función del mismo. Por otra parte, resulta más completa y factible, desde el punto de vista técnico, la determinación de la ploidía (P) y la «fracción de fase S» (SPF) mediante citometría de flujo (FCM).² Incluso más, la asociación de la P-SPF al GN-GH y T adquiere un valor predictivo de recidiva y supervivencia que identifica a un 36% de pacientes N(-) con riesgo de recidiva a 5 años del 30%.⁷¹
- *Respecto a los ER.* Tradicionalmente la existencia de receptores estrógeno y progesterona ha sido considerado como indicativo de buen pronóstico. Sin embargo, actualmente se está cuestionando la capacidad predictiva de pronóstico del ER en tumores N(-).^{8, 57} De un modo similar, en el CMInf:1cm la limitación a 1 cm en el diámetro de muestra tumoral también parece reducir su capacidad predictiva.⁶

TABLA I

PORCENTAJES DE SUPERVIVENCIA DEL CÁNCER DE MAMA MÍNIMO (CMM), SEGUN DATOS PUBLICADOS (Ver citas bibliográficas)

Tipo, tamaño y ganglios. Supervivencia (Años)	Carcinoma <i>in situ</i>		Carcinoma infiltrante		Estadio ganglionar	
	LCIS	DCIS	Ca infiltr. < 0,5 cm	Ca infiltr. < 1 cm	N(-)	N(+)
5	100 ⁹	100 ⁹ 99,5 ⁷³	96 ^{26,64}	94 ^{26,64}	98 ⁶⁴	94 si 1-3 ⁶⁴
7			94 ²⁶	87 ²⁶	96 ⁸	89 si 1 ²⁶ 79 si 2-3 ²⁶
10	100 ⁹	97 ⁷⁴	90 ⁹	91 ⁶	96 ⁹	78,8 ⁹

— *Respecto a otros factores.* Por el momento, tanto el factor de crecimiento epidérmico (EGFR) como los oncogenes tipo HER-2/neu, deberían ser considerados como factores pronósticos complementarios. Ello es debido a la relativa inconstancia en su positividad (30-42%) y por ser más predictivos en el grupo de pacientes N(+) (caso del HER-2/neu).^{2, 8} En el caso de la p-53, su valor predictivo está en fase de consolidación, encontrándose en la literatura tanto datos preliminares prometedores² como desalentadores.⁷²

Bajo estas premisas podemos concluir que en el CMInf:1cm: a) el T es un parámetro constante por definición; b) el N tiene un valor muy limitado por su baja incidencia en N(+); c) el ER ofrece una fiabilidad escasa, y d) la asociación de GN-GH+P-SPF puede ser válida como parámetro pronóstico alternativo al N en casos de N(-).

Atendiendo lo descrito, se puede afirmar que la supervivencia media del CMM a 5 y 10 años es de ± 95 y 90%, respectivamente.^{6, 26, 64} Procede matizar que a 7-10 años la supervivencia específica del cáncer de mama *in situ*^{73, 74} y la del CMInf:1cm-N(-) es discretamente superior (96-97%)^{6, 8, 64} a la ofrecida por el CMInf:1cm-N(+),^{9, 26, 64} la cual desciende desde un $\pm 90\%$ en casos 1-N(+) hasta $\pm 80\%$ en casos con más de 2-N(+) (tabla I).

Por consiguiente, a la luz de las cifras presentadas, parece admisible la inclusión en el *concepto de CMM a todo carcinoma de mama in situ (ductal o lobulillar) y a todo cáncer de mama infiltrante menor de 1 cm, sea N(-) o 1-N(+)*.

CONCLUSIONES

- El CMM es un término en plena vigencia y con gran proyección de futuro, pudiendo alcanzar el 40% de una casuística sobre cáncer de mama con estrategia de diagnóstico adecuada.
- Considerando como CMM a todo cáncer cuya supervivencia a largo plazo (7-10 años) sea igual o superior al 90%, incluimos en el concepto al carcinoma de mama *in situ* (ductal o lobulillar) y al cáncer de mama infiltrante menor de 1 cm, sea N(-) o 1-N(+).
- En el CMInf:1cm el protagonismo del N-histológico es relativo en función de la infrecuencia de casos N(+) ($\pm 15\%$). En los N(-) ($\pm 85\%$ restante), destaca el valor pronóstico de la asociación GN-GH+P-SPF, obtenido de una completa información de la pieza tumoral.
- En tal supuesto la necesidad de una linfadenectomía axilar (como parte del tratamiento) es relativa. Por consiguiente, resulta factible diseñar una estrategia de tratamiento ambulatorio sin LA sistemática de entrada, la cual se expondrá en la segunda parte de esta publicación.

RESUMEN

Actualmente este término implica hasta un 40% del cáncer de mama. Está integrado por el carcinoma lobulillar y ductal *in situ* (20%) y por el cáncer infiltrante menor 1 cm (20%), caracterizándose por una supervivencia a 7-10 años igual o superior al 90%, sean N(-) o 1-N(+). Su tratamiento convencional es la cirugía conservadora en mama, con radioterapia (mama y/o axila) y linfadenectomía axilar en casos infiltrantes, si bien: a) sólo resulta terapéutica y mejora la supervivencia en casos N(+) y b) su valor pronóstico es relativo por la baja incidencia de casos N(+) (15%) y porque en el 85% de N(-) restantes destaca el valor predictivo de la asociación GN-GH+P-SPF. Por tanto, concluimos que la linfadenectomía podría ser evitada en la mayoría de cánceres mínimos, disponiendo de una estrategia alternativa apropiada, siendo factible su diseño en régimen ambulatorio.

REFERENCIAS

1. Torner Gracia J, Fernández Alonso A, García-Díaz M. Carcinoma de mama *in situ*. Revisión del tema. Rev Senología y Patol Mam 1994 (en prensa).
2. Torner Gracia J, Fernández Alonso A. Linfadenectomía axilar en el cáncer de mama. Pasado, presente y futuro. Rev Senología y Patol Mam 1994 (en prensa).
3. Gallager HS, Martin JE. An orientation to the concept of minimal breast cancer. Cancer 1971; 28: 1505-1507.
4. Wanebo HJ, Huvos AG, Urban JA. Treatment of minimal breast cancer. Cancer 1974; 33: 349-357.
5. Hartmann WH. Minimal breast cancer. An update. Cancer 1984; 53: 681-684.
6. Rosen PP, Groshen S, Kinne DW, Norton L. Factors influencing prognosis in node-negative breast carcinoma: Analysis of 767 T₁N₀M₀/T₂N₀M₀ patients with long-term follow-up. J Clin Oncol 1993; 11: 2090-2100.
7. Bedwani R, Vana J, Rosner D, Schmitz RL, Murphy GP. Management and survival of female patients with «minimal» breast cancer. An observed in the long-term and short-term surveys of the American College of Surgeons. Cancer 1981; 47: 2769-2778.
8. Rosner D, Lane WW. Node-negative minimal invasive breast cancer patients are not candidates for routine systemic adjuvant therapy. Cancer 1990; 66: 199-205.
9. Tinnemans JGM, Wobbles T, Holland R et al. Treatment and survival of female patients with nonpalpable breast carcinoma. Ann Surg 1989; 209: 249-253.
10. Parajó Calvo A, Sogo Manzano C, Acea Nebriil B et al. Estudio de supervivencia actuarial en el cáncer mínimo de mama (1986-1990). ¿Todavía un concepto válido? Rev Senología y Patol Mam 1992; 5 (1): 9-14.
11. Beahrs OH, Smart CR. Diagnosis of minimal breast cancers in the BCDDP. The 66 questionable cases. Cancer 1979; 43: 848-850.
12. Silverstein MJ, Gierson ED, Waisman JR et al. Axillary lymph node dissection for T_{1-a} breast carcinoma. Is it indicated? Cancer 1994; 73: 664-667.
13. Chadha M, Chabon AB, Friedmann P, Vikram B. Predictors of axillary lymph node metastases in patients with T₁ breast cancer. A multivariate analysis. Cancer 1994; 73: 350-353.
14. Cady B, Stone MD, Wayne J. New therapeutic possibilities in primary invasive breast cancer. Ann Surg 1993; 218 (3): 338-349.
15. Veronesi U, Saccozzi R, Del Vecchio M. Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection and radiotherapy in patients with small cancers of the breast. N Engl J Med 1981; 305: 6-11.
16. Fisher B, Bauer M, Margolese R et al. Five year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and segmental mastectomy with or without radiation in the treatment of breast cancer. N Engl J Med 1985; 312: 665-673.
17. Fisher B, Wolmark N, Fisher ER. Lumpectomy and axillary dissection for breast cancer: Surgical, pathological and radiation considerations. World J Surg, 1985; 9: 692-698.
18. Kurtz JM, Amalric R, Brandone H et al. Local recurrence after breast-conserving surgery and radiotherapy. Frequency, time course and prognosis. Cancer 1989; 63: 1912-1917.
19. Fentiman IS. Detection and treatment of early breast cancer. Ed. Martín Dunitz. Londres, 1990; 73-88; 110-139; 252-262.
20. Winchester DP, Murphy GP, Bowman HE et al. Surgical management of stages 0, I and II-a breast cancer. Cancer 1990; 65 (suppl): 2105-2107.
21. Gori J. Tratamiento conservador del cáncer de mama. Ed. Ascune Hermanos. Buenos Aires, 1991; 319-331.
22. Kinne DW. Surgical techniques of breast preservation for early breast cancer. En: Kubli F. Breast diseases. Ed. Springer-Verlag. Heidelberg, 1989; 218-221.
23. Modolell A, Yglesias JM, Madroñal C. Protocolo terapéutico general del Instituto Dexeus. En: Fernández-Cid Fenollera A. Patología mamaria. Salvat Editores. Barcelona, 1982; 407-409.
24. Moffat FL, Ketcham AS, Robinson DS et al. Segmental mastectomy without radiotherapy for T₁ and small T₂ breast carcinomas. Arch Surg 1990; 125: 364-369.
25. Hermann RE, Esselstyn CB, Grundfest-Broniatowski S et al. Partial mastectomy without radiation is adequate treatment for patients with stages 0 and I carcinoma of the breast. Surg Gynecol Obstet 1993; 177: 247-253.
26. Veronesi U, Salvadori B, Luini A et al. Conservative treatment of early breast cancer. Long-term results of 1.232 cases treated with quadrantectomy, axillary dissection and radiotherapy. Ann Surg 1990; 211 (3): 250-259.
27. Veronesi U. Trattamento del carcinoma mammario primario. En: Veronesi U. Carcinoma della mammella. Edizioni Sorbona. Milán, 1990; 181-199.
28. Fentiman IS. Surgery in the management of early breast cancer: A review. Eur J Cancer Clin Oncol 1988; 24 (1): 73-76.
29. Brondi LAG, Stecca J, Ferro MC. Complete axillary dissection in the treatment of breast cancer. En: Abstracts book of the 7th International Congress on Senology. Rhodes (Greece), 1992, 244.
30. Sacré R, VanLancker M, Goor C et al. Patterns of axillary lymph node metastasis in breast cancer. En: Abstracts book of the 7th International Congress on Senology. Rhodes (Greece), 1992; 253.
31. Cianchetti E, Saragani C, Ricci A, Nardi M, Napolitano AM. Axillary lymphadenectomy: Prophylactic or therapeutic? En: Abstracts book of the 7th International Congress on Senology. Rhodes (Greece), 1992; 245.
32. Kissin MW, Thompson EM, Price AB, Slavin G, Kark AE. The inadequacy of axillary sampling in breast cancer. The Lancet 1982; 2: 1210-1212.
33. Senofsky GM, Moffat FL, Davis K et al. Total axillary lymphadenectomy in the management of breast cancer. Arch Surg 1991; 126: 1336-1342.
34. Harris JR, Lippman ME, Veronesi U, Willett W. Breast cancer. Review article. Second of three parts. N Engl J Med 1992; 327 (6): 390-398.
35. NIH. Consensus Conference. Treatment of early stage breast cancer. JAMA 1991; 265 (3): 391-395.
36. Cabanes PA, Salmon RJ, Vilcoq JR et al. Value of axillary dissection in addition to lumpectomy and radiotherapy in early breast cancer. Lancet 1992; 339: 1245-1248.
37. Tubiana-Hulin M, LeDoussal V, Hacene K, Rouessé J, Brunet M. Sequential identification of factors predic-

- ting distant relapse in breast cancer patients treated by conservative surgery. *Cancer* 1993; 72: 1261-1271.
38. Fentiman IS, Mansel RE. The axilla: Not a no-go zone. *The Lancet* 1991; 337: 221-223.
 39. Scanlon EF. Progress in the treatment of early breast cancer. *Cancer* 1990; 65: 2110-2112.
 40. Fisher CJ, Boyle S, Burke M, Price AB. La evaluación intraoperatoria del estado de los ganglios linfáticos en la selección de pacientes con cáncer de mama para la disección axilar. *Br J Surg (ed. esp.)* 1993; 10 (1): 14-16.
 41. Gardner B, Feldman J. Are positive axillary nodes in breast cancer markers for incurable disease? *Ann Surg* 1993; 218 (3): 270-278.
 42. Harris JR, Osteen RT. Patients with early breast cancer benefit from effective axillary treatment. *Breast Cancer Res Treat* 1985; 5: 17-21.
 43. Haisworth MJ, Tjandra JJ, Stillwell RG et al. Detección e importancia de las metástasis ocultas en el cáncer de mama con ganglios negativos. *Br J Surg (ed. esp.)* 1993; 10 (1): 17-23.
 44. Stotter A, Atkinson EN, Fairston BA et al. Survival following locoregional recurrence after breast conservation therapy for cancer. *Ann Surg* 1990; 212 (2): 166-172.
 45. Fisher B, Redmond C, Fisher ER et al. Ten-year results of a randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation. *N Engl J Med* 1985; 312: 674-681.
 46. Mazeron JJ, Otmegzguine Y, Huart J, Pierquin B. Conservative treatment of breast cancer: Results of management of axillary lymph node area in 3.353 patients. *The Lancet* 1985; I: 1387.
 47. Pierquin B, Otmegzguine Y, Lobo PA. Conservative management of breast carcinoma. The cretiel experience. *Acta Radiologica Oncology* 1983; 22 (2): 101-107.
 48. Harris JR, Lippman ME, Veronesi U, Willett W. Breast cancer. Review article. Third of three parts. *N Engl J Med* 1992; 327 (7): 473-480.
 49. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group. Tratamiento sistémico del cáncer precoz de mama con hormonas, fármacos citotóxicos o inmunoterapia. *The Lancet (ed. esp.)* 1992; 20 (5): 261-276.
 50. Barber Mueller C, Lesperance ML. NSABP trials of adjuvant chemotherapy for breast cancer. A further look at the evidence. *Ann Surg* 1991; 214 (3): 206-212.
 51. Bonadonna G, Brusamolino E, Valagussa P et al. Combination chemotherapy as an adjuvant treatment in operable breast cancer. *N Engl J Med* 1976; 294: 405-410.
 52. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group. Tratamiento sistémico del cáncer precoz de mama con hormonas, fármacos citotóxicos o inmunoterapia. Segunda parte. *The Lancet (ed. esp.)* 1992; 20 (6): 319-335.
 53. Wilson AJ, Baum M. Trattamento delle metastasi occulte. En: Veronesi U. *Carcinoma della mammella*. Edizioni Sorbona. Milán, 1990; 201-223.
 54. Breast Cancer Trials Committee, Scottish Cancer Trials Office (MRC). Adjuvant tamoxifen in the management of operable breast cancer. *The Scottish Trial. The Lancet* 1987; II: 171-175.
 55. Novaldex Adjuvant Trial Organisation. Controlled trial of tamoxifen as a single adjuvant agent in the management of early breast cancer. Analysis at eight years by the Novaldex Adjuvant Trial Organisation. *Br J Cancer* 1988; 57: 608-611.
 56. Glick JH, Gelber RD, Goldhirsch A, Senn HJ. Adjuvant therapy of primary breast cancer. 4th International Conference on Adjuvant Therapy of Primary Breast Cancer, St. Gallen. Switzerland. *Annals of Oncology* 1992; 3: 801-807.
 57. Henderson IC, Hayes DF, Parker LM et al. Adjuvant systemic therapy for patients with node-negative tumors. *Cancer* 1990; 65: 2132-2147.
 58. Fisher B, Redmond C, Dimitrov NV et al. A randomized clinical trial evaluating sequential methotrexate and fluoracil in the treatment of patients with node-negative breast cancer who have estrogen-receptor-negative tumors. *N Engl J Med* 1989; 320: 473-478.
 59. Ludwig Breast Cancer Study Group. Prolonged disease-free survival after one course of perioperative adjuvant chemotherapy for node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 1989; 320: 491-496.
 60. Mansour EG, Gray R, Shatila AH et al. Efficacy of adjuvant chemotherapy in high-risk node-negative breast cancer. An intergroup study. *N Engl J Med* 1989; 320: 485-490.
 61. Fisher B, Costantino J, Redmond C et al. A randomized clinical trial evaluating tamoxifen in the treatment of patients with node-negative breast cancer who have estrogen-receptor-positive tumors. *N Engl J Med* 1989; 320: 479-484.
 62. Barr LC, Baum M. ¿Es hora de abandonar la clasificación TNM del cáncer de mama? *The Lancet (ed. esp.)* 1992; 21 (3): 172-173.
 63. Fisher ER, Redmond C, Fisher B et al. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Projects (NSABP). Prognostic discriminants for 8-year survival for node-negative invasive breast cancer patients. *Cancer* 1990; 65: 2121-2128.
 64. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status and survival in 24.740 breast cancer cases. *Cancer* 1989; 63: 181-187.
 65. Merson M, Andreola S, Galimberti V et al. Breast carcinoma presenting as axillary metastases without evidence of a primary tumor. *Cancer* 1992; 70 (2): 504-508.
 66. Cascinelli N, Greco M, Bufalino R et al. Prognosis of breast cancer with axillary node metastases after surgical treatment only. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1987; 23: 795-799.
 67. Donegan WL, Stine SB, Samter TG. Implications of extracapsular nodal metastases for treatment and prognosis of breast cancer. *Cancer* 1993; 72: 778-782.
 68. Buss J, Minguillon C, Schonegg W, Lichtenegger W. Importance of grading for predicting breast cancer behaviour with particular interest of lymph vessel invasion and nodal status. En: Abstracts book of the 7th International Congress on Senology. Rhodes (Greece), 1992; 119.
 69. Contesso G, Mouriessse H, Sarrazin D, Spielmann M, Petit JY. Long term prognostic factors in node-negative breast carcinoma. En: Abstracts book of the 7th In-

- ternational Congress on Senology. Rhodes (Greece), 1992; 116.
70. Silvestrini R, Daidone MG, Fronzo GD et al. Prognostic implications of labeling index *versus* estrogen receptors and tumor size in node-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1986; 7: 161-169.
71. Merkel DE, Winchester DJ, Goldschmidt RA et al. DNA flow cytometry and pathologic grading as prognostic guides in axillary lymph node-negative breast cancer. *Cancer* 1993; 72: 1926-1932.
72. Caleffi M, Teague MW, Jensen RA et al. p53 gene mutations and steroid receptor status in breast cancer. Clinicopathologic correlations and prognostic assessment. *Cancer* 1994; 73: 2147-2156.
73. Fisher B, Costantino J, Redmond C et al. Lumpectomy compared with lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer. *N Engl J Med* 1993; 328: 1581-1586.
74. Solin LJ, Recht A, Fourquet A et al. Ten-year results of breast conserving surgery and definitive irradiation for intraductal carcinoma (ductal carcinoma *in situ* of the breast). *Cancer* 1991; 68: 2337-2344.