

## ACTUALIZACION

# Cáncer de mama

Coordinador: Dr. Alberto Aguiar

Panelistas: Dres. Agustín D'Auria, Félix Leborgne,  
Miguel Musé, Julio C. Priario, Roberto Estrugo,  
Arturo Wilks, Jorge Maggiolo, Graciela Sabini  
y Jorge Vercelli.

Del panel discusión surge claramente el valor de la anamnesis y examen en el diagnóstico del cáncer de mama evaluando su eficacia diagnóstica en un 94%.

El diagnóstico se reafirma por los diversos exámenes complementarios solicitados según un algoritmo definido de acuerdo al estadio clínico obtenido según la clasificación T.N.M.

La mamografía, ecografía, teletermografía y la punción citológica (esta última opcional) darán información valiosa en lo local mientras que respecto a la pesquisa de las micrometástasis subclínicas, consideramos de valor el par radiológico de tórax, hemograma, V.E.S. enzimas hepáticas (F.A. y G.T.P.) en los estadios I y II.

En el estadio III se deberá solicitar en forma sistemática el centellograma óseo. Tanto la teletermografía como los receptores hormonales son importantes en el seguimiento y determinación de la terapéutica coadyuvante postoperatoria.

Referente a la terapéutica se nota un cambio en la década del 70 a nivel mundial en la conducta quirúrgica donde los procedimientos son cada vez más conservadores habiendo cedido su lugar la mastectomía radical a la mastectomía radical modificada e incluso a la cuadrantectomía y otros procedimientos menores, guiados por profundos cambios en los conceptos sobre la biología tumoral.

Se destaca el valor de la biopsia extemporánea y se discute su uso sistemático.

El tratamiento coadyuvante está condicionado por los hallazgos clínicos pero fundamentalmente anátomo patológicos.

Los indicadores pronósticos están dados por algunas características del tumor pero en forma principal por el número, nivel y forma de colonización neoplásica de los ganglios axilares.

**PALABRAS CLAVE (KEY WORDS, MOTS CLÉS) MEDLARS:**  
*Breast Neoplasms.*

## SUMMARY: Mammary gland cancer.

Panel discussions clearly indicate that the anamnesis and examination are valuable elements for the diagnosis of mammary gland cancer, evaluating its diagnostic efficiency in a 94%.

The diagnostic is confirmed by the several complementary examinations requested as per a defined algorithm, according to the clinical stage obtained as per T.N.M. classification.

The mammography, echography, telethermography and cytobiological puncture (the last one being optional) will provide valuable information as to conditions at the seat, while in respect of the search of the subclinical micrometastases, authors propound the thoracic radiological study, hemogram, E.S.R. hepatic enzyme (A.P. and G.P.T.) at stages I and II.

At stage III, the bone scanning shall be systematically required. We must remember that the telethermography and also the hormone receptors are important in the follow-up treatment after the operation and the determination of the post-operative complementary therapy.

Concerning therapy, there has been a change in the world, in the seventieth, as to surgical procedures, which have become more and more conservative, radical mastectomy having been substituted for modified radical mastectomy and also quadrantectomy and other lesser procedures, guided by significant changes in the concepts of tumoral biology.

Emphasis is laid on the value of extemporaneous biopsy discussing its systematic use.

The auxiliary treatment is conditioned by clinical findings, but, fundamentally, by anatomic-pathological condition.

---

Presentado como Panel Discusión al 34° Congreso Uruguayo de Cirugía.

Montevideo, 27 de noviembre al 1° de diciembre de 1983.

Prof. Director y Prof. Agregado de Clínica Quirúrgica, Médico Radiólogo, Prof. Adjunto de Oncología, Prof. Agregado y Prof. Adjunto de Clínica Quirúrgica. Ex-Jefe de Cirugía del Hospital de La Plata (R.A.), Prof. de Endocrinología, Prof. Agregado de Fisiopatología y Prof. Adjunto de Anatomía Patológica.

Dirección: Belastiquí 1472, Montevideo (Dr. A. Aguiar).

Prospective conditions arise from some characteristics of the tumour itself, but chiefly by the number, level and the way of neoplastic colonization of axillary nodes.

## RÉSUMÉ: Cancer du sein.

Le groupe de discussion établit clairement la valeur de l'anamnèse et de l'examen dans le diagnostic du cancer mammaire évalué dans un 94% des cas.

Le diagnostic est affirmé par les différents examens complémentaires utilisés selon un algorithme défini en accord avec le stade clinique obtenu selon la classification T.N.M.

La mammographie, l'échographie, la télétermographie et la ponction cytologique (celle-ci optionnelle) fournissent une information de valeur locale, tandis que en ce qui concerne la recherche de micrométastases subcliniques, nous considérons de valeur, la paire radiologique de thorax, hémogramme, V.E.S. enzymes hépatiques (F.A. et G.T.P.) aux stades I et II.

Dans le stade III on devra demander de façon systématique le scintillogramme osseux. La télétermographie ainsi que les récepteurs hormonaux sont importants pour le contrôle et la détermination de la thérapeutique adjuvante post-opératoire.

En ce qui concerne la thérapeutique il y a eu un changement depuis la décade du 70 à niveau mondial dans la conduite chirurgicale. Le procédé sont chaque fois plus conservateurs, la mastectomie radicale ayant cédé sa place à la mastectomie radicale modifiée ou même à la quadrantectomie et d'autres procédés mineurs guidés par de profonds changements sur les concepts de la biologie tumorale.

Ils mettent en valeur l'importance de la biopsie et ils discutent son emploi systématique.

Le traitement adjuvant est conditionné par les découvertes cliniques mais fondamentalement anatomopathologiques.

Les indicateurs pronostiques sont donnés par certaines caractéristiques de la tumeur mais fondamentalement par le nombre, le niveau et la forme de colonisation neoplasique des ganglions axillaires.

## INTRODUCCION

**Dr. AGUIAR:** Entendemos que puede ser más útil desarrollar este tema bajo la forma de un panel -discusión y esa es la forma que le daremos hoy a esta reunión sobre Cáncer de Mama.

El tema en discusión resulta siempre de gran interés, no sólo por la jerarquía de la afección y por su frecuencia, sino también por lo tremendamente cambiantes que vienen siendo en los últimos años los conceptos sobre el mismo.

Es difícil encontrar dentro de la Oncología un tema que recoja un número tan grande de publicaciones, trabajos e investigaciones.

Es tema en permanente revisión y cambio en el mundo entero. Periódicamente aparecen excelentes trabajos con determinadas

experiencias y casuísticas de miles de casos que nos obligan a replantear nuestra conducta en el tratamiento de esta afección.

En los distintos aspectos diagnósticos, de tratamientos quirúrgicos o de tratamientos coadyuvantes, se plantean posibles cambios de conducta sugeridos o indicados por investigaciones serias. Todo ello obliga a que el técnico que asuma la responsabilidad de la conducción del diagnóstico y el tratamiento de una paciente portadora de un neoplasma de mama, no hablamos de especialistas, debe estar permanentemente informado y actualizado, pero deberá también, agregamos, racionalizar los cambios de conducta, evitando así incorporar novedades que puedan parecer atractivas y aún espectaculares pero que a veces no han cumplido la etapa de demostrar su real y efectivo beneficio. Este tema fue tratado por última vez en forma integral, fuera de algunos aspectos parciales del mismo, en el IV Congreso Uruguayo de Cirugía en el año 1953 hace exactamente 30 años.

Fue entonces un relato oficial que estuvo a cargo del Dr. Gerardo Caprio y que tuvo como correlator al Dr. Alfonso Frangella, aparte de varias contribuciones al tema.

Es interesantísimo y tremendamente ilustrativo leer esta publicación.

Luego de esta lectura, que recomendamos, se obtendrá de allí la exacta noción de lo que han cambiado, no sólo algunos conceptos fundamentales sino también conductas, posturas y orientaciones en el diagnóstico y el tratamiento del cáncer de la mama en este lapso.

Hemos reunido en esta Mesa a figuras ampliamente conocidas de nuestro medio con incuestionable versación y actualización en el tema y cuya presentación obviamos por estas razones. Contamos también con la presencia de un distinguido y dilecto amigo, colega argentino, el Dr. Wilks de La Plata. Figura en el programa como comentarista. Nosotros lo calificamos como censor comparativo de las exposiciones por cuanto sometemos también a su juicio lo que aquí se exponga y le solicitaremos la opinión sobre las conductas que él sigue. Encaremos el desarrollo de la mesa bajo la forma de una serie de preguntas dirigidas a cada integrante, o más de uno en algún caso, cuando haya discrepancias en las respuestas de manera de transmitir a Uds. o por lo menos tratar de hacerlo, cuáles son las conductas que referentes a los distintos puntos que trataremos, adoptan en el momento actual, los integrantes de este panel.

Nos referiremos sólo al cáncer de mama en su etapa locorregional y lo enfocaremos

en los distintos pasos que deberán recorrerse para el diagnóstico y tratamiento inicial, sucesivos y el seguimiento ulterior.

Excluimos por razones de tiempo 2 aspectos de esta afección: el cáncer agudo de mama y el cáncer generalizado, ambos de tremenda importancia.

Creemos que cada uno de ellos puede ser objeto de tratamiento en congresos futuros y así lo sugiere este Panel.

Advertimos al auditorio sobre lo que puede aparecer como sorpresivo o novedoso en una mesa de carácter estrictamente científico. Es el hecho de que al lado de alguna pregunta referente sobre todo a procedimientos aún no totalmente difundidos o generalizados hayamos incluido la interrogante sobre el costo de los mismos.

Entendemos que debe ser orientación principal y lo es a nivel mundial en el momento actual, considerar este factor y sobre todo adecuar el costo asistencial a los reales beneficios que brinda tal o cual procedimiento.

Esa adecuación que no debe incidir sobre los beneficios a brindar debe sí estar presente en la elección de tácticas y conductas. Ello es así en el mundo entero en el día de hoy y nuestro medio no escapa obviamente a ese aspecto.

Pretendemos encarar y racionalizar así nuestras conductas diagnósticas y terapéuticas.

### **¿Cómo conduce el diagnóstico de un nódulo de mama? ¿Qué exámenes solicita y en qué orden lo hace?**

**Dr. D'AURIA:** Debemos señalar que el nódulo de mama se desarrolla en un ser humano, cargado de angustias, que concurre a nuestro consultorio y siempre es necesario un mínimo de interrogatorio que permita la relación entre el médico y la paciente, que logre hallar la existencia de factores de riesgo que muchas veces explican la cancerofobia de la paciente; que determine si la paciente se encuentra dentro de los dos extremos de esa gama que va desde la cancerofobia absoluta de algunas personas hasta otras que presentan una desaprensión con respecto a nódulos enormes que tienen dentro de la mama. Establecido ese elemento nosotros vamos a basarnos en la clínica y yo diría que ella en un 93 o 94% de los casos nos permite decir si el nódulo es maligno o no lo es y señalo como elemento principal a la inspección.

La inspección da más de un 97 o 98% del diagnóstico. La presencia de una depresión cutánea es índice que ese nódulo es un nódulo maligno: tendremos que completar el

examen luego con todas las maniobras semiológicas adecuadas. En cuanto a cuáles son los exámenes que solicito y en qué orden, en el momento actual diría que lo primero que oigo es una mamografía. En segundo término, si nos permiten los costos, en el momento actual solicitaría una termografía. La punción citológica, sobre la cual se va a referir después el Prof. Priario, la utilizamos en casos determinados, cuando existe una duda, después de la existencia de una mamografía y debemos destacar que afortunadamente varios de los consultorios radiológicos de nuestro medio disponen de la ecografía en el momento actual, lo cual les permite asociar la existencia de un elemento más a la mamografía para determinar si una tumoración es de tipo sólido o de tipo quístico.

### **¿Qué valor tienen la radiología y la ecografía en el diagnóstico del cáncer de mama y qué riesgos tiene la irradiación de la paciente?**

**Dr. LEBORGNE:** La ecografía se utiliza preferentemente cuando la mamografía muestra un nódulo circunscripto. En esta situación la ecografía puede determinar si el nódulo es sólido o quístico. Si el nódulo mamográfico circunscripto es quístico y la transluminación muestra que es claro, entonces el diagnóstico de un quiste es claro, el estudio y el tratamiento se detiene ahí. Si el nódulo circunscripto se revela ecográficamente como un nódulo sólido entonces el diagnóstico diferencial es imposible de hacer entre un fibroadenoma y un carcinoma circunscripto y eso se resuelve por la biopsia.

Cuando el nódulo circunscripto se demuestra que es sólido-quístico por la ecografía o ella muestra un nódulo quístico, pero la transluminación muestra que el contenido es opaco o negro, entonces el diagnóstico es entre cistoadenocarcinoma, carcinoma circunscripto necrótico, absceso o hematoma.

La precisión de la mamografía es bastante elevada cuando muestra los signos radiológicos del cáncer.

Cuando la mamografía es positiva para cáncer, la anatomía patológica es positiva en el 99% de los casos. Cuando la mamografía es negativa para cáncer, la anatomía patológica puede ser positiva para cáncer en aproximadamente el 10%.

Esto revela cifras de sensibilidad del 91%, especificidad del 99% y exactitud del 94.5%. Esto es comparado con anatomía patológica pero ustedes deben saber que todos los porcentajes de precisión de anatomía pa-

tológica están en relación con el material clínico de que se dispone. Por ejemplo, en un estudio americano sobre detección precoz del cáncer de mama por métodos radiológicos y clínicos, sobre aproximadamente 500 casos de cánceres mínimos de mama, (la definición corresponde a la corriente) el 10% de los cánceres mínimos de mama informados histológicamente como carcinomas resultaron en definitiva no carcinomas.

Quiere decir que la precisión histológica cuando es revisada por un panel de varios expertos en el tema para los cánceres mínimos de mama no es más allá de un 90%, hay un 10% de error en el diagnóstico patológico para los cánceres pequeños de mama.

Asumiendo que en el Uruguay la exactitud histológica no va a ser peor que en EE.UU. vamos a tener en ese material el mismo problema diagnóstico.

En cuanto a los riesgos, es conocido que la irradiación induce el cáncer de mama. Esto se sabe por los estudios posteriores a la bomba atómica en Japón, a la irradiación de las mastitis agudas y a la irradiación en personas que tienen TBC pulmonar. No está demostrado que el radiodiagnóstico induzca cáncer de mama pero es prudente asumir que esto es posible y hay una relación lineal experimentalmente entre la dosis recibida y el número de cánceres inducidos.

Es probable que la expectativa de inducción de cáncer por la mamografía sea mucho más baja porque es menor la incidencia de la carcinogénesis en enfermos mayores de 35 años y es probable que a bajos niveles de irradiación la proyección no sea lineal sino que sea otro tipo de curva, cuadrática por ejemplo. Pero puede estimarse que si hacemos un estudio radiológico de masas en 10.000 mujeres asintomáticas durante 3 años, sometidas a 3 estudios radiológicos periódicos, la carcinogénesis en esas 10.000 mujeres sería, calculando un período de latencia de 10 años y una expectativa de vida de 25 años, de 0,22 casos para 10.000 personas, de lo cual concluiríamos que 0,1 fallecería de la enfermedad. Entonces hay un pequeño riesgo de la irradiación pero esto se compensa con ventajas que obtenemos de la pesquisa. Por ejemplo se diagnosticarían en ese estudio 100 cánceres, 42 sólo por la mamografía, 89 por la mamografía y la clínica, la mayor parte de los cuales serían mínimos y no infiltrantes y sólo 25 mujeres fallecerían de la enfermedad en la serie estudiada de 10.000 versus 50 mujeres en una serie similar no sometida a pesquisa radiológica.

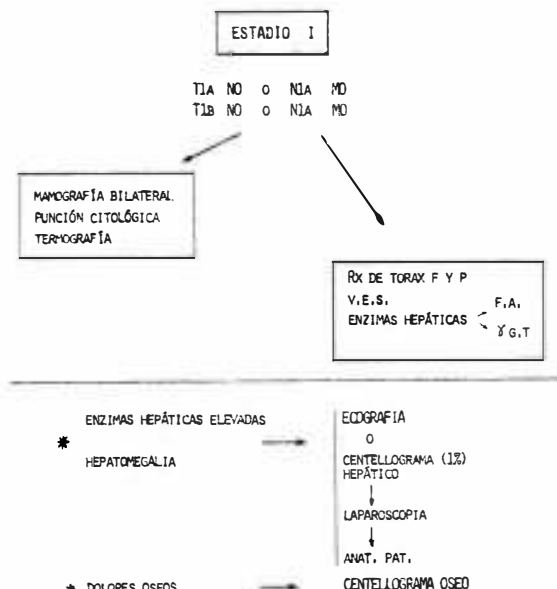


Fig. 1 Esquema de la cuadrantectomía con disección axilar en block por Carcinoma T1 en el cuadrante súpero externo.

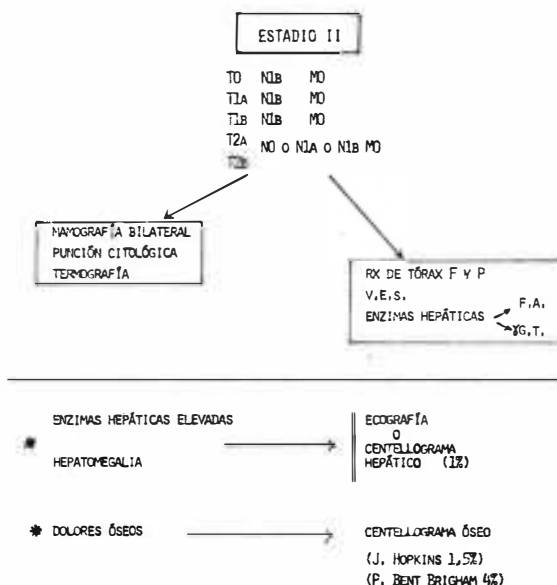


Fig. 2

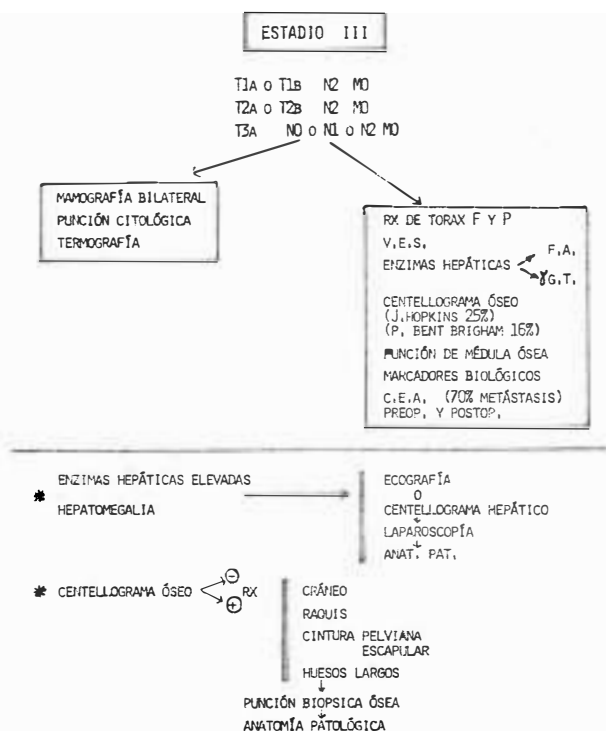


Fig. III

### ¿Qué valor tiene la termografía en el diagnóstico biológico de un cáncer de mama? ¿La hace siempre? ¿Cuánto cuesta?

**Dr. MUSE:** Los costos de un estudio paraclínico deben juzgarse en función de la información que aporta, esto es de su utilidad. La teletermografía es una técnica que tiene una serie de ventajas y algunas limitaciones.

Su costo promedio, a nivel mutal, es de alrededor de NS 1.000, el que es comparable al de la radiología mamaria convencional. Nos estamos refiriendo a la teletermografía, descartando desde ya a la termografía en placa por sus limitaciones técnicas.

La termografía mamaria, aplicada al diagnóstico del cáncer, tiene un 10% de falsos positivos y un 10% de falsos negativos<sup>(1)</sup>. Felizmente estos errores de la termografía no se superponen al 10% de error que tiene la radiología, sino que ambos recursos se complementan. La asociación de las dos técnicas reduce globalmente el número de errores, dado que "ven aspectos diferentes del cáncer de mama".

En lo referente al diagnóstico del cáncer de mama, la termografía tiene su valor, en combinación con la radiología y la punción citológica, aún cuando no es éste el aspecto de mayor valor del procedimiento.

La segunda indicación de la termografía es la de valorar el potencial termogénico de una

lesión neoplásica. En este aspecto su aporte es insustituible. Se presenta una lesión radiológica de 1 cm, con intensa termogénesis evidenciada por la teletermografía. El pronóstico de esa paciente no es comparable, dentro del mismo estadio clínico clásico (TNM), si se toma en cuenta su perfil térmico. Esta traducción biológica de la actividad del tumor no la ofrece ninguna otra técnica posibilitando la adecuación del tratamiento pre y/o postoperatorio en función de la misma y de los hechos morfológicos ya conocidos.

El perfil térmico de un cáncer de mama es pues fundamental para el oncólogo, para poder establecer un plan terapéutico ajustado a cada caso, pero es un examen que debe pedir el cirujano, porque es él quien ve a la enferma en el preoperatorio.

Los resultados de sobrevida<sup>(58)</sup>, a 3 y 5 años, de 34 pacientes con tumores clasificados como T2, N1, M0, tratados de idéntica manera muestran, que cuando la diferencia térmica era mayor de 3°C la sobrevida, en esos tiempos, es de 75 y 55% respectivamente. Cuando era menor de 3°C los valores correspondientes son 90 y 86%.

El tercer aspecto importante para el que sirve la termografía es para el seguimiento de los carcinomas mamarios tratados con terapéuticas conservadoras. En el caso de la irradiación exclusiva, es el único procedi-

miento que permite seguir la esterilización del proceso y su evolución posterior.

Por todo lo anterior entendemos que el estudio teletermográfico mamario de una paciente en que se sospecha o tiene confirmado un cáncer de mama, debe ser sistemático y debe hacerse asociado a las restantes técnicas de diagnóstico y no en su sustitución.

Como dato de interés práctico, la termografía debe realizarse siempre previamente a cualquier maniobra diagnóstica invasiva, dado que en caso contrario sus resultados carecen de valor.

### **¿Qué opinión tiene de la punción citodiagnóstica? ¿La realiza siempre? ¿Qué valor le asigna?**

**Dr. PRIARIO:** En primer lugar y como es por todos conocido el Prof. Paseyro fue uno de los pioneros del procedimiento. Con el realizamos en el Hospital de Clínicas un estudio sobre 800 punciones, tomando en cuenta solamente aquellos casos que fueron seguidos de estudio histológico. En 266 procesos malignos analizados, el diagnóstico positivo de cáncer se hizo en casi el 70% de los casos, mientras que en el restante 30% no fue posible expedirse<sup>(47)</sup>.

Puede afirmarse que la punción citológica además de ser una técnica sencilla de bajo costo, puede llevarse a cabo por cualquier médico en su propio consultorio, puesto que sólo debe puncionarse el tumor utilizando una aguja fina, hacer un extendido en lámina y enviar el espécimen al laboratorio.

Sin embargo es conveniente tener presente que la punción citodiagnóstica llega a un diagnóstico positivo en el 70% de los casos, mientras que la biopsia extemporánea aporta resultados precisos en el 95% de las veces.

En virtud de ello recurre casi sistemáticamente a éste procedimiento, mientras que empleo la punción citodiagnóstica (a pesar de haberla utilizado generosamente durante años) sólo en aquellos procesos que impresionan inicialmente como benignos o cuando sospecho un quiste. Pero en las tumores mamarias que clínica y radiológicamente son sospechosas de malignidad opto siempre por la biopsia por congelación.

**Dr. AGUIAR:** A nivel del panel existe alguna opinión que no coincide totalmente con la expuesta por el Dr. Priario. En lo que nos es personal realizamos en este momento la punción citodiagnóstica sistemáticamente en el

curso de todo diagnóstico de un nódulo de mama.

Queda planteada la pregunta y nos gustará mucho después escuchar opiniones de los diversos cirujanos presentes.

### **¿Cómo estadifica un cáncer de mama según los estudios clínicos?**

**Dr. ESTRUGO:** Creemos que la sistemática del estudio del cáncer de mama se hace fundamentalmente en la agrupación en estadios clínicos basados en la clasificación de TNM. El Estadio I agrupa fundamentalmente los casos T1, sin adenopatías y sin metástasis, entonces ¿qué es lo que nos interesa? Primero hacer todos los exámenes que ya se han planteado, los estudios complementarios para llegar al diagnóstico positivo de afección, de cáncer de mama, mamografía bilateral, punción citológica, termografía. Pero lo más importante es determinar que éste es realmente un Estadio I y para ello tenemos que hacer la pesquisa de las micrometástasis o de la enfermedad diseminada subclínica.

Para ello en este estadio hacemos: RX de tórax, frente y perfil, que al mismo tiempo que nos permite detectar la posibilidad de metástasis pulmonares, y deformaciones mediastinales, nos permite también encontrar alguna vez metástasis asintomáticas en el sector óseo correspondiente, clavículas, costillas o columna<sup>(12)</sup>.

Usamos la VES, un examen que es totalmente inespecífico pero que cuando hay diseminación neoplásica puede dar cifras elevadas y además por su bajo costo. Finalmente solicitamos un estudio enzimológico hepático del cual destacamos la Fosfatasa Alcalina (F.A.)<sup>(9)</sup> y la Gama-Glutamil-Transpeptidasa. (γ.G.T.) Cuando hay una elevación de las enzimas hepáticas, o el paciente es portador de una hepatomegalia, se plantea la posibilidad de metástasis hepáticas; entonces la sistemática del estudio estará dada por la ecografía o el centellograma hepático, recordando que ambos estudios tienen falsos positivos y falsos negativos. Los falsos negativos serán aquellos que tengan metástasis cuyo diámetro sea inferior a los 2 cm, no detectables por ninguno de los dos métodos, mientras que los falsos positivos pueden estar dados por otro tipo de afecciones que simulan metástasis hepáticas como segmentación hepática, impresión costal, o cualquier patología benigna.

Recordamos un estudio de Wiener<sup>(67)</sup> del Hospital Mount Sinai de Cleveland donde en 234 casos se encontraron 11 con centello-

**grama positivo.** De ellos 8 eran falsos positivos (3%), por lo tanto en 234 casos se encontró un 1% de centellogramas positivos en el Estadio I, cifra similar a la encontrada por Sears<sup>(54)</sup>.

Esta es la razón por la cual no se pide en forma sistemática el centellograma hepático tanto en el Estadio I como en el Estadio II entre los cuales no hay mayor diferencia.

En caso de que haya metástasis hepáticas se procederá a hacer fibrolaparoscopia para obtener material para estudio histológico y confirmar que se trata de metástasis con lo cual cambia el Estadio (pasa a ser Estadio IV) y en consecuencia la conducta terapéutica.

Si el paciente es portador además de sintomatología ósea, o se detecta alguna lesión ósea en la RX de tórax o aún frente a adenopatías axilares metastáticas<sup>(30)</sup> se realizará un centellograma óseo.

Tomaremos como ejemplo dos estudios realizados uno en el Hospital John Hopkins por Baker<sup>(3)</sup> y otro por Mc Neil<sup>(36)</sup> en el Hospital Peter Bent Brigham donde se encontró que ningún caso en 37 centellogramas óseos realizados y sólo un caso en 64 respectivamente eran positivos, lo que da un porcentaje muy bajo y prácticamente desechable en el Estadio I.

En el Estadio II vemos la existencia de metástasis ganglionares pero no hay metástasis a distancia. La sistemática de estudio para el tumor es la misma a la ya vista para el Estadio I. En cambio en la búsqueda de metástasis la única diferencia la encontramos en los pacientes sintomáticos a nivel del centellograma óseo. Barker<sup>(3)</sup> muestra un 1,5 de positividad para el centellograma óseo mientras que es de un 4% para Mc Neil<sup>(36)</sup>. Hay autores que en ambos estadios tienen porcentajes más elevados de positividad<sup>(21, 56)</sup>.

En el Estadio III la situación cambia porque la posibilidad de metástasis a distancia aumenta en forma progresiva lo que cambia la metodología del estudio. Además de solicitar Rx de Tórax, VES, enzimas hepáticas también usamos el centellograma óseo pero en forma sistemática.

En este estadio en el Hospital John Hopkins hay un 25% de positividad en el centellograma óseo mientras que es de 18% en el Hospital Peter Bent Brigham. Realizamos además en forma sistemática el estudio de la médula ósea por punción biopsica de esternón o por biopsia incisional en la cresta ilíaca, con un buen porcentaje de positividad en la enfermedad diseminada. Por último usamos los marcadores biológicos, de los cuales se usa fundamentalmente el antígeno carcinoembrionario, que no nos sirve para hacer el diagnóstico precoz de la enferme-

dad, en el momento en que la terapéutica es más efectiva sino que nos sirve para la búsqueda de metástasis a distancia con una positividad que oscila entre 50 y 70%<sup>(59, 60)</sup>.

Recordemos que hay falsos positivos y ello estará dado fundamentalmente por la presencia de fumadores. Los fumadores tienen un porcentaje de 80 a 90% de positividad presente también en otras enfermedades benignas.

Si el centellograma es positivo estaremos obligados a realizar un estudio radiológico completo de cráneo, columna, cintura escapular y pelviana así como huesos largos. Si todavía el diagnóstico es dudoso se realizará una biopsia ósea dirigida bajo pantalla fluoroscópica para obtener finalmente el estudio histológico que confirmará o no el diagnóstico de metástasis ósea y que eventualmente cambiará el Estadio de III a IV.

### **¿Cuándo realiza el estudio del esqueleto? ¿Cuándo lo cree indicado? ¿Cuándo lo hace con radiografía o con centellograma óseo?**

**Dr. LEBORGNE:** Hay que tener en cuenta que más del 90% de las pacientes que tienen metástasis, y que fallecen por ellas, las van a hacer en el esqueleto y por tanto la metástasis en el esqueleto es un indicador muy importante en esta situación. También sabemos que la centellografía ósea es un indicador de metástasis mucho más preciso que la radiología ósea. El flujo de decisiones sobre el estudio del esqueleto en el cáncer de mama es en nuestro servicio el siguiente. Si las enfermas son asintomáticas no comenzamos por RX sino por centellografía. Si la centellografía es normal, el estudio termina ahí. Si la centellografía es anormal, no quiere decir que la paciente tenga metástasis, es necesario radiografiar los focos de anomalías centellográficas. Si las RX de los focos anormales centellográficos muestran alguna alteración radiológica de tipo degenerativo, entonces la centellografía es en realidad un "falso positivo". Si la RX de los focos de alteración centellográfica es normal (RX normal con centellografía anormal) es muy probable que la enferma tenga metástasis. Si la RX muestra metástasis naturalmente confirma las anomalías centellográficas.

En las pacientes que son sintomáticas, comenzamos por problemas de costo, con la RX, que cuesta menos. Si la RX muestra metástasis entonces el estudio termina ahí, no es necesario hacer centellograma cuando tenemos evidencia radiológica de metástasis. Si la radiografía muestra alteraciones degenerativas es optativo el uso o no de centellografía.

Lo importante es emplear estos estudios cuando estamos enfrentados a decisiones terapéuticas, ya sea para tratar el tumor primario, el segundo tumor de la mama contralateral o cuando la enferma se enfrenta a reparaciones plásticas o a operaciones por enfermedades benignas.

### **¿Aparte de la clínica utiliza algún procedimiento para detectar adenopatías axilares?**

**Dr. PRIARIO:** No uso ningún procedimiento paraclínico. No ignoro algunos estudios realizados con radioisótopos inyectados en el tumor y en la vecindad del mismo a fin de determinar la cuenca linfática. Sin embargo creo que esto no es de aplicación práctica en el momento actual y no pasa de ser un procedimiento de investigación muy interesante.

### **Terminada la etapa de diagnóstico y estadificación de la paciente, le preguntamos si concuerda con estos planteos.**

**Dr. WILKS:** Quiero agradecer la distinción que se me ha conferido a participar como comentarista de este prestigioso panel que trata del cáncer de mama. El Dr. Aguiar, gran amigo, me ha designado censor. No, yo no puedo ser censor de tan prestigiosos profesionales. Yo lo único que puedo hacer es decir qué es lo que hacemos nosotros y qué resultados hemos tenido con los distintos procedimientos que se han expuesto recién. Indudablemente que la clínica en esta enfermedad, el cáncer de mama, creo que sigue teniendo un valor fundamental y cuanto más experiencia se tiene en el examen clínico de las mamas, más diagnósticos positivos se hacen con el mismo. Nosotros estamos en eso totalmente de acuerdo con lo que dijo el Dr. D'Auria. El examen clínico es fundamental y después por supuesto por razones de costo y también de seguridad somos muy partidarios de la mamografía.

En este momento casi todos los enfermos que vienen a la consulta, ya vienen con la mamografía. El Dr. Leborgne, bueno, hablar del valor que tiene la mamografía y la ecografía con el Dr. Leborgne, es como ir a vender naranjas al Paraguay. Esta es la catedral de la mamografía así que nosotros no podemos ni siquiera atrevernos a decir algo.

Nosotros la utilizamos y hemos tenido muy buen resultado. También debemos decir que a medida que va aumentando la experiencia del radiólogo, mejores han sido los diagnósticos al ir desapareciendo los falsos

positivos. El Dr. Leborgne tiene una media del 94,5% de diagnósticos positivos en que concuerda la A.P., creo que nosotros no llegamos a eso, aunque las mamografías que hacemos en la ciudad de La Plata no llegan al 90%.

No tengo experiencia con la termografía. En La Plata recién en este momento se ha instalado un aparato y la experiencia que hay recién comienza, así que no puede agregar nada ni aportar nada a lo expuesto por el Dr. Musé.

Conocemos los trabajos del Dr. Priario, sabíamos que había trabajado mucho con la punción, pero nosotros en este momento hemos hecho muchas punciones, en el Servicio que tuve oportunidad de dirigir, El Dr. Norrié hizo muchas punciones en tumores de mama y en este momento también, ya no somos sistemáticos en su realización. La hacemos en algunos casos, pero personalmente yo no la hago casi nunca porque la punción de mama cuando es un quiste está indicada y hasta inclusive puede ser la evacuación de quiste terapéutica, pero cuando la punción de mama es negativa yo lo mismo a esa enferma la opero y le hago una biopsia extemporánea por congelación.

El Dr. Estrugo habla sobre estadificación. Estamos de acuerdo, nosotros también usamos el TNM. Me parece que es una forma de hablar todos el mismo idioma, ya que esta clasificación es la de la Unión Internacional Contra el Cáncer. Con el asunto de centellograma hepático hemos tenido miedo, porque siempre que veo un centellograma hepático temo encontrar alguna sombra, algún falso positivo.

Esto lo hemos visto con mucha frecuencia y después los enfermos no tenían nada. Y lo hemos visto también cuando hemos hecho el seguimiento de estos pacientes, parece que aquellos pacientes que han sido sometidos a tratamientos con quimioterapia se produjera un efecto competitivo en la eliminación de los citostáticos y traerían falsos positivos.

El centellograma óseo, en los estadios III y IV somos firmes partidarios en su indicación, por supuesto. No lo hacemos sistemáticamente en el Estadio I ni II, nos hemos encontrado como también dijo el Dr. Leborgne con falsos positivos en pacientes que tienen alguna afección degenerativa del tipo de una artrosis, esas cosas en fin, que después en la biopsia hecha por punción no se comprobó tumor.

En cuanto al diagnóstico de adenopatías por otro medio que no sea la clínica así como el Dr. Priario no utilizamos ningún otro procedimiento. Alguna vez hemos tenido oportuni-

dad de usar la linfografía, a veces la T.A.C. pero que no nos ha dado mayor resultado para detectar adenopatías axilares.

### **¿Cuándo cree que está indicada la radioterapia preoperatoria?**

**Dr. LEBORGNE:** No todos están de acuerdo en la indicación de la irradiación preoperatoria, pero por ejemplo el resultado de un estudio escandinavo randomizado de más de 1.000 pacientes, con 300 casos por rama del estudio donde se ha empleado la RÖ preoperatoria, la postoperatoria y la cirugía exclusiva y se ve que los resultados de este estudio fueron más favorables para la irradiación preoperatoria y luego le sigue la irradiación postoperatoria y los peores resultados fueron sin irradiación.

Nuestra sugerencia es utilizar la irradiación preoperatoria en situaciones específicas puesto que en realidad no pretendemos mejorar sustancialmente los porcentajes de sobrevida sino mejorar la resecabilidad y disminuir las posibilidades de implantación en el lecho operatorio y de recidivas locales; por lo tanto en aquellos tumores que están alojados en el sector interno de la mama o en el surco submamario, que tienen proximidad con los planos profundos y donde las resecciones van a ser relativamente económicas. En esos casos nosotros aconsejamos la irradiación preoperatoria. También para aquellos tumores muy evolucionados localmente y para el caso en que haya adenopatías axilares numerosas y grandes.

Las complicaciones postoperatorias no están aumentadas después de la irradiación preoperatoria.

Una de las críticas que se puede hacer al método es que puede alterar los resultados de la determinación de los receptores hormonales, pero técnicas modernas permitirían también obtener estos receptores antes de la irradiación.

### **¿Cuándo cree que está indicada la poliquimioterapia preoperatoria? Cuando la hace: ¿la asocia a roentgenterapia preoperatoria? ¿Cuánto cuesta?**

**Dr. MUSE:** El costo depende del plan que se utilice. Si se hace una asociación tipo CMF (ciclofosfamida, Metotrexate, FluorUracilo), cada ciclo cuesta alrededor de N\$ 1.000. Si se utiliza un plan tipo FAC (FluorUracilo, Adriamicina, Ciclofosfamida) su costo se eleva, aproximadamente a los N\$ 8.000 por ciclo.

En ambos casos los ciclos preoperatorios son tres, con un intervalo de alrededor de 21 días entre cada uno. El F.A.C. es más efectivo que el C.M.F., pero su toxicidad suele también ser mayor. Comparativamente, el costo de la quimioterapia preoperatoria (FAC) es semejante al de la radioterapia con igual indicación.

Indicamos la quimioterapia preoperatoria cuando el riesgo de compromiso sistémico es muy alto y por tanto no se justifica el tratamiento locorregional radiante. La realizamos sistemáticamente en tumores grandes, T3 y T4. En tumores más chicos, T1 y T2, la indicamos únicamente si hay importante edema radiológico o si la teletermografía evidencia elevado gradiente térmico. En pacientes jóvenes preferimos el FAC y en las añosas el CMF. Cuando la respuesta es favorable, desde el punto de vista loco-regional, se observa un efecto comparable al obtenido con la irradiación.

### **¿Realiza sistemáticamente la biopsia extemporánea?**

**Dr. PRIARIO:** No la realizo en todos los casos como ya lo señalé al hablar de la punción citodiagnóstica, pero sí con gran frecuencia. Sin embargo es pertinente recordar que para realizar una biopsia por congelación se requiere fundamentalmente un patólogo bien entrenado y un criostato. Pero además es imprescindible que la paciente conozca con anterioridad las diversas eventualidades que pueden surgir de este examen. Por ello creo que es muy importante tener un diálogo con la enferma y de ser posible con la pareja poniéndoles en conocimiento de los posibles caminos terapéuticos que se podrán seguir según sea el resultado de esta biopsia.

Las ventajas que ofrece este procedimiento son el diagnóstico inmediato, una sola intervención quirúrgica y por lo tanto una anestesia general, y por último un alto porcentaje de diagnósticos positivos (95%).

Por otra parte entre los inconvenientes figura el apremio con que debe expedirse el patólogo y la existencia de casos dudosos donde no le es posible llegar a una conclusión.

Los inconvenientes señalados en cambio no existen en la biopsia diferida. Esta permite que la preparación histológica sea de mejor calidad, que el patólogo ante la duda proceda a discutir el caso recabando otras opiniones y por último da la oportunidad al cirujano para discutir con la propia paciente las alternativas terapéuticas, arribando así a un tratamiento de elección sobre el cual, ade-

más del médico, ha tomado decisión la paciente. Este último aspecto es muy importante y es imprescindible en otros medios, particularmente en Europa y en los EE.UU.

Pero también la biopsia diferida tiene ventajas. Una de ellas es la aparición de un hematoma por hemostasis deficiente el que puede complicarse más aún si se infecta secundariamente. Otro inconveniente del procedimiento es que entre la biopsia y la intervención definitiva la paciente recibe dos anestesiases generales.

**Dr. AGUIAR:** Es indudable que este punto es un punto en discusión. A nivel del panel hay discrepancias sobre todo radicadas en que como metodología diagnóstica puede realizarse la punción sistemática (a la cual somos fieles partidarios) o la biopsia extemporánea sobre la que inciden la radioterapia o quimioterapia o la asociación de ambas en el preoperatorio.

### **¿Qué valor le asigna a los receptores hormonales, en el manejo terapéutico del cáncer de mama?**

**Dr. MAGGIOLO:** Los receptores hormonales tienen importancia porque son un prerequisite para indicar la hormonoterapia. La hormonoterapia en el cáncer mamario sería en general más ventajosa que la quimioterapia, por que provoca remisión en principio más prolongada, con vida más apacible, menos tóxica, poco costosa, en algunas de sus indicaciones, por ejemplo con los andrógenos, en contraposición a la acción mielotóxica de la quimioterapia, éstos estimulan la producción de leucocitos y plaquetas.

Está subrayado que pusimos las palabras sería y ventajosa y no palabras definitivas, porque todos sabemos que desde el punto de vista estadístico, existe aún confusión en una estadificación adecuada y un conocimiento adecuado de las estadísticas hasta ahora realizadas en esta enfermedad, que por otra parte no es curable aún.

Pero la importancia que tienen los receptores para elegir la hormonoterapia deriva del hecho que los receptores de estrógenos (RE) son positivos en el 60 a 75% de los carcinomas mamarios y de ellos entre un 50 y 75% responden a hormonoterapia, sabiendo que responder quiere decir simplemente que los mejora.

En cambio los carcinomas mamarios con receptores de estrógenos negativos, que inciden en un 40% de los mismos, se caracterizan porque el 95% no responde a hormonoterapia.

Hay diversas explicaciones de porqué entre los carcinomas con receptores de estrógenos positivos hay algunos que no responden y que hay un 5% de RE negativos que sin embargo, a pesar de todo responden.

Si además de receptores de estrógenos se determinan receptores de progesterona simultáneamente y ambos son positivos aumenta la posibilidad de respuesta al tratamiento y mejora el pronóstico.

Cuando los RE son positivos, el intervalo libre y la sobrevida es mayor entre la mastectomía y la primer recidiva.

Además existe cierta relación entre la respuesta más positiva y la mayor concentración de RE; por otra parte del punto de vista práctico es importante que el tipo de RE en el cáncer primario se mantiene en la metástasis, aunque a veces con menor incidencia en ésta.

Por lo tanto, la hormonoterapia estaría indicada sólo en los carcinomas mamarios con RE positivos. No es curativa, es complementaria y paliativa. Sería positiva en un 25 a 35% de los carcinomas mamarios con metástasis. Se efectúa por procedimientos ablativos o aditivos mediante "cambio hormonal".

Sería independiente del tipo histológico, del grado de malignidad y de la extensión metastásica, dependiendo fundamentalmente de la existencia de receptores de estrógenos positivos.

### **Para clasificación de receptores hormonales, ¿Cómo debe recogerse el material? ¿Qué receptores se dosifican en nuestro medio? ¿Cuánto cuesta este examen y cuánto demora?**

**Dra. SABINI:** La recolección de la muestra, en lo que se refiere estrictamente al papel del cirujano, es la obtención de una muestra de tumor, que puede ser de tumor primario o de metástasis ganglionar o de otra metástasis accesible, como podría ser una recidiva cutánea.

La muestra debe pesar de 0,5 a 1 g y lo importante es una disección de la parte de tejido no tumoral que la rodea. Debe ser puesta inmediatamente en hielo, de preferencia hielo seco, y luego llevarlo al laboratorio correspondiente donde allí será almacenado a menos de 80°C hasta su procesamiento.

El tipo de receptor que dosificamos en nuestro medio es el receptor de estrógenos (RE) a través de una técnica bioquímica con la incubación de la muestra con múltiples concentraciones de hormona marcada.

Esto permite una alta especificidad de la técnica y una alta sensibilidad, con detec-

ción de hasta 3 Fentomoles por mg de proteína y sobre todo lo más importante permite una cuantificación del RE.

Es bien conocido que por encima de 100 Fentomoles por mg de proteína, de contenido de RE, la respuesta positiva a la endocrinoterapia está por encima del 80%.

A su vez, con la cuantificación del receptor de estrógeno, podría ser obviada en nuestro medio, donde tanto se habla de costos, la dosificación del receptor de progesterona, porque es bien conocida la relación que existe entre contenido de receptor de estrógeno y presencia de receptor de progesterona.

Aquellos tumores que tienen más alta concentración de RE, son seguramente receptores de progesterona positivos, dada la relación de regulación que existe entre ambos receptores.

En cuanto a la interpretación del resultado se informa como negativo o positivo y dentro del positivo se informa el contenido, es decir el número de receptores por mg de proteína. Para la clasificación de un tumor en positivo o negativo tenemos en cuenta 3 elementos:

- a) correlación o coeficiente de correlación entre los distintos puntos de incubación de la muestra que tiene que estar cercano a la unidad y que tiene que ser con una probabilidad estadísticamente significativa con respecto al número de puntos de incubación;
- b) una constante de afinidad entre la hormona que se pone a incubar y el receptor, es un índice de especificidad y el contenido de receptores que tiene que estar por encima de 3 Fentomoles por mg para ser considerado positivo.
- c) Es importante el estado menopáusico de la paciente, porque es bien conocida la alta frecuencia de positividad en las enfermas postmenopáusicas con una tendencia a un mayor contenido de receptores de estrógenos y cuya explicación escapa un poco a la pregunta del coordinador.

En cuanto a los costos, es un examen que es caro, pero el hablar de caro o barato implica hablar de una relación costo/beneficio, como ya se dijo por parte de otros expositores.

Un examen que cuesta N\$ 100 y que haya que repetirlo varias veces, puede resultar caro y también hay que ver los beneficios que se obtienen.

Es un examen que se hace solamente una vez en cada una de las pacientes, es decir, que diluido en lo que se gasta en una paciente con cáncer de mama, quizás resulta bara-

to, sobre todo si se tiene en cuenta la cantidad de tratamientos, a veces costosos, como puede ser la administración de antiestrógenos por largo tiempo, que pueden evitarse con este examen.

La demora en tener el resultado puede variar entre 1 y 2 semanas, pero este lapso no tiene importancia dado que es el oncólogo quien va a utilizarlo para una planificación de tratamiento postquirúrgico y lo va a hacer conjuntamente con otros parámetros para elaborar un pronóstico de la enfermedad. Cuesta N\$ 12.000.00.

**Dr. AGUIAR:** Pasamos a la terapéutica quirúrgica. Dentro de las posibles técnicas quirúrgicas a aplicar en el tratamiento quirúrgico de un cáncer de mama, el panel va a considerar cuatro: la mastectomía radical, la mastectomía radical modificada tipo Mérola, la radical modificada conservando ambos pectorales y el tratamiento conservador enfocando la cuadrantectomía o tumorrectomía, sin que de ninguna manera signifique una absoluta coincidencia de este panel vamos a tratar de dar a través de los distintos expositores las indicaciones para cada uno de estos tipos de intervención.

### Operación de Halsted.

**Dr. ESTRUGO:** No hablaremos de técnica operatoria bien conocida por todos<sup>(25)</sup>.

La mastectomía radical es una intervención que se continúa realizando, en nuestro medio y en todos los centros importantes del mundo, pero la razón por la cual se puso en práctica fue a partir de los conceptos halstedianos emitidos en 1890 y que rigieron durante varias décadas con la imposición consecuentemente de dicha intervención.

Estos conceptos han quedado perimidos, actualmente se reconoce que la circulación sanguínea es importante en la difusión de la enfermedad, que la embolización linfática desconocida por Halsted es un hecho, que los tratamientos loco-regionales no cambian, cualesquiera sean ellos la sobrevida del paciente y si inciden, es en forma principal sobre el fenómeno de las recidivas. Estos hechos muestran el cambio en los conceptos sobre biología tumoral.

Otro hecho que debemos destacar es que la mastectomía radical tiene una morbilidad mucho mayor que las otras intervenciones menores con similar índice de sobrevida. Esta mastectomía radical podemos decir que sufrió varias etapas, la primera diríamos "local" según el criterio de Halsted, otra etapa de "regionalización" cuando los estudios de

Turner-Warwick<sup>(61)</sup> así como los de Handley<sup>(26)</sup> mostraron que la invasión metastásica ganglionar se veía no sólo en la axila sino también en la cadena mamaria interna y en las regiones supraclaviculares lo que llevó a la ampliación de la mastectomía radical surgiendo la mastectomía radical ensanchada<sup>(10, 62)</sup> y la mastectomía radical superensanchada.

Según un estudio del Colegio Americano de Cirujanos en el año 1972, en 15.114 casos la mastectomía radical ensanchada se realizó sólo en 42 o sea un 3‰ de los pacientes operados<sup>(42)</sup>.

En 1977 ese porcentaje cayó a prácticamente el 3‰.

Respecto a la mastectomía radical superensanchada, que la vimos realizar en el Instituto Nacional de Tumores de Milán, prácticamente ha sido abandonada en el mundo salvo por pocos cirujanos<sup>(68)</sup>.

### ¿Cuándo realiza la intervención de Mérola?

**Dr. PRIARIO:** Primero quiero hacer una precisión respecto a la terminología<sup>(46)</sup>. La técnica de Mérola, como la llamamos en nuestro medio lamentablemente sólo se la conoce como tal en el Río de la Plata, mientras que en el resto del mundo recibe el nombre de operación de Patey<sup>(45)</sup> puesto que si bien Mérola la ideó en 1930 esta no fue publicada hasta 1936 por uno de sus discípulos, el Dr. Vigli<sup>(65)</sup>.

La operación consiste en una mastectomía radical que extirpa la totalidad del órgano y los linfáticos en continuidad además del músculo pectoral menor.

Nosotros en el cáncer de mama practicamos la operación de Mérola casi exclusivamente y reservamos la operación de Halsted para los casos en que existe infiltración en el músculo pectoral mayor.

En lo que respecta a las secuelas de la intervención de Mérola puedo decir que son muy pocas a condición de respetar la inervación del músculo pectoral mayor.

### ¿Cuándo realiza la mastectomía radical modificada con conservación de ambos pectorales?

**Dr. D'AURIA:** Hablando de eponimia tenemos que decir que esta técnica que en nuestro medio se conoce como operación de Madden porque publicó en tal sentido en el año 1965, es muchísimo más vieja ya que Moore<sup>(37)</sup> en Inglaterra, publicó muchos años antes, una técnica más o menos similar.

Fueron él, Von Winiwarter<sup>(67)</sup> en Alemania y Kirmisson<sup>(31)</sup> en Francia, los que por primera vez insistieron en que no había que sacar sólo el tumor y la mama, sino que había que hacer un vaciamiento axilar.

Hay que destacar además a dos autores, Verneuil<sup>(63)</sup> en Francia y a Volkmann<sup>(66)</sup> en Alemania, sobre todo este último, que insistieron en la extirpación de los pectorales. No voy a insistir tampoco en la técnica que es ampliamente conocida por Uds.

Ella permite hacer lo que a nosotros nos parece un vaciamiento correcto de toda la axila. Esta técnica requiere un mayor tiempo de ejecución que el necesario para una operación de Halsted porque hay que conservar ambos pectorales, pero con una extirpación de la aponeurosis de cobertura del pectoral mayor y una extirpación de la aponeurosis de cobertura del pectoral menor y de esa manera se puede entrar en la axila.

El problema fundamental es la persistencia del pectoral menor.

Este inconveniente se puede resolver por lo menos hasta la parte media de la axila haciendo adoptar a la paciente la denominada "posición de la vergüenza" por Vacarezza, es decir levantando el brazo y colocándolo a la altura de la frente, lo que requiere una gran movilidad del brazo. Finalmente en los casos en que es factible y sobre todo en aquellos en que no hay grandes adenopatías se puede hacer la maniobra que aprendimos de Stehlin que probablemente sea mucho más antigua. Consiste en hendir el pectoral mayor entre la zona correspondiente a sus haces claviculares y sus haces pectorales y realizar una división que permite llegar al vértice de la axila, colocando dos separadores grandes dobles. Se puede así realizar una disección perfecta del vértice de la axila, colocar ahí a ese nivel un hilo que se trae por detrás del pectoral menor y que permite la extirpación en block de todo el conjunto. En concreto ¿en qué circunstancias lo hago? Lo hago siempre cuando se trata de un Estadio I y en el Estadio II cuando existe N<sub>1</sub> es decir ganglios que no están fijos.

### ¿Cuándo está indicado un tratamiento quirúrgico conservador? Es decir tumorectomía o cuadrantectomía.

**Dr. ESTRUGO:** La cuadrantectomía es un procedimiento menor, pero sólo en la denominación porque la misma es una intervención bastante difícil.

Se debe reseca piel, la porción de la mama correspondiente al cuadrante donde asienta el tumor y también requiere reseca

la fascia pectoral subyacente. La incisión depende del cuadrante donde asienta la lesión, si un tumor asienta en el cuadrante superno-externo de la mama se realizará una incisión losángica que permitirá efectuar la cuadrantectomía en block con el vaciamiento axilar (Fig. IV). En otro caso, tumor topografiado en el cuadrante inferoexterno, aquí se realizaría la cuadrantectomía y el vaciamiento axilar por medio de incisiones separadas<sup>(53)</sup> (Fig. V).

Respecto a las indicaciones podemos decir que la cuadrantectomía se realiza en el Estadio I, en los casos  $T_1 N_0 M_0$ , puede ser  $N_0$  o  $N_{1a}$  (aquellos ganglios que no son clínicamente sospechosos de malignidad).

Debemos puntualizar que todos los procedimientos llamados menores, mastectomía simple, cuadrantectomía, o tumorectomía sólo deben realizarse previa valoración y estudio por un equipo multidisciplinario en estudios prospectivos de series randomizadas y controladas con un seguimiento estricto.

El esquema de estudio clínico controlado del Instituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori de Milán pone como patrón la mastectomía radical. En el  $T_1 N_0 M_0$  realizan mastectomía radical al azar o cuadrantectomía con disección axilar más radioterapia sobre la mama remanente promedialmente 20 días después.

La radioterapia dura de 5 a 6 semanas y consiste en dos campos tangenciales de 5.000 rad con T C T y una sobredosis de 1000 rad con roentgenterapia sobre la cicatriz.

Cualquiera de las dos intervenciones serán el único tratamiento si las adenopatías no son metastáticas, por el contrario si las adenopatías están colonizadas por células neoplásicas se realizará quimioterapia, C M F por un año.

### ¿Está de acuerdo en las indicaciones de la cirugía en menos, cuadrantectomía, en el cáncer de mama?

**Dr. PRIARIO:** Debo precisar antes que nada que la cuadrantectomía es una operación más difícil que la mastectomía radical, por tanto debe ser realizada por cirujanos de experiencia. Pero además debe practicarse en Institutos Universitarios, donde se tenga un plan de investigación aprobado por el "staff" del Hospital.

Ante todo se debe tener presente que se trata de una terapéutica no totalmente probada. Nosotros tenemos una experiencia limitada y hemos indicado dicha intervención en tumores de menos de 2 cm y con axila ne-

gativa. A posteriori de efectuar la cuadrantectomía se debe practicar la irradiación del resto de la mama. Esta es la técnica de Veronesi y con ello el autor ha demostrado que los resultados son superponibles a los obtenidos con la mastectomía radical.



ESQUEMA DE LA CUADRANTECTOMÍA CON DISECCIÓN AXILAR EN BLOCK POR CARCINOMA T1 EN EL CUADRANTE SUPERO EXTERNO.-

Fig. IV Esquema de la cuadrantectomía con disección axilar en block por Carcinoma T1 en el cuadrante superno.



ESQUEMA DE LA CUADRANTECTOMÍA CON DISECCIÓN AXILAR (EN DISCONTINUIDAD) POR CARCINOMA T1 DEL CUADRANTE INFERO EXTERNO.-

Fig. V Esquema de la cuadrantectomía con disección axilar (en discontinuidad) por Carcinoma T1 del cuadrante infero externo.

### Quando se realiza un tratamiento quirúrgico conservador, ¿qué indicaciones y tipo de roentgenterapia?

**Dr. Dr. LEBORGNE:** La mayor parte de las autoridades están ahora de acuerdo en que la cirugía conservadora del cáncer de la mama asociada a la irradiación postoperatoria

tiene iguales resultados que la mastectomía simple más irradiación, la mastectomía radical, subradical y supraradical.

Entonces esto agrega un nuevo dilema a la decisión terapéutica. ¿Qué es lo que debemos hacer en cada paciente? Es muy difícil tomar una decisión porque el estado clínico, el tipo histológico del tumor, las extensiones intramamarias observadas en la mamografía, la edad de la paciente, las facilidades locales, son todos factores que deben pesar en la decisión terapéutica final.

Nosotros analizamos en el Hosp. Pereira Rossell una serie reciente de 50 tumorrectomías y cuadrantectomías desde 1976 a 1983 y a pesar de que es una serie pequeña y con un tiempo de seguimiento sumamente corto, se observó un solo caso de recidiva local al 5° año asociado a metástasis generalizadas o sea que se ha obtenido un porcentaje de control local del 98%. Hubo recidivas axilares, una en un N<sub>1</sub> y otra en un N<sub>0</sub>. Uno de ellos curó con mastectomía radical posterior y el otro desarrolló metástasis generalizada. La sobrevida hasta la fecha es del 94,5% para estos 50 casos pero se debe esperar más tiempo para los resultados definitivos.

### ¿Qué elementos de significación pronóstica aporta el estudio anátomo-patológico para el tratamiento y pronóstico del cáncer de mama?

**Dr. VERCELLI:** Los estudios clínicos controlados en curso desde los últimos 15 años, han aportado nuevos conceptos sobre la biología del cáncer en general y del mamario en particular. La denominada teoría "Halstediana" o concepción anatómica de diseminación del cáncer mamario, implicaba una autonomía casi absoluta del tumor con respecto al huésped.

Se propuso una progresión tumoral mecánica que alcanzaba los ganglios linfáticos (GL) por extensión directa, exigiendo como tratamiento una resección quirúrgica en bloque de la región. Los GL se consideraron barreras anatómicas, y la vía hemática un camino tardío de extensión de la afección.

Como consecuencia, el cáncer de mama operable se consideró una enfermedad locorregional, y la extensión y características de la operación empleada, esenciales para la sobrevida de las enfermas.

Actualmente se considera el carcinoma mamario operable, como una afección sistémica y biológicamente heterogénea, incluyendo interacciones huésped-tumor muy complejas, con una diseminación linfohemá-

tica unitaria y concomitante. Los GL son elementos biológicos cuyo estado refleja la interrelación huésped-tumor, predictivos de la posibilidad potencial de desarrollar metástasis a distancia. Las variaciones en la terapéutica locorregional, de importancia en el control local de la afección, no inciden pues sustancialmente en la sobrevida de las enfermas<sup>(14, 32)</sup>.

Estos hechos han motivado la búsqueda de factores pronósticos que individualicen ya sea grupos de enfermas de alto riesgo, que justifiquen el empleo de terapéuticas adyuvantes tendientes a reducir los fallos terapéuticos (FT), recidivas locales o regionales metástasis a distancia, muerte por la afección; o pacientes de bajo riesgo en las que se justifique evitar un exceso terapéutico. Numerosos de estos indicadores pronóstico surgen del estudio histológico, habiéndose llegado a crear últimamente índices matemáticos al respecto<sup>(20, 27)</sup>.

La brevedad y practicidad de la presente comunicación nos impone un resumen de dichos factores patológicos, actualmente considerados de interés en el pronóstico y manejo terapéutico del carcinoma mamario.

### I. ELEMENTOS DE INTERES PRONOSTICO EN EL PROPIO TUMOR

1) *Tamaño tumoral.* El diámetro mayor de la lesión, es un discriminante pronóstico importante de la evolución de la enfermedad.

Estadísticamente el tamaño tumoral crítico, se sitúa alrededor de 3 a 4 cm<sup>(15, 17, 28)</sup>. Estas lesiones frecuentemente se acompañan de un número significativo de metástasis ganglionares, así como de diseminación sistémica. Por el contrario los tumores menores de 2 cm, son los de menor FT a los 5 años<sup>(15, 17, 44)</sup>.

2) *Clasificación histológica.* Los carcinomas ductales infiltrantes constituyen algo más del 90% de los cánceres mamarios.

Se presentan como distintos tipos histológicos, generalmente combinados. Los tipos mucinoso, tubular (también denominado "bien diferenciado") y papilar, cuando son puros tienen el mejor pronóstico<sup>(11, 15, 16)</sup>.

El tipo ductal común ("NOS" de los autores americanos), es el de mayor FT<sup>(15)</sup>.

3) *Diferenciación citoarquitectural.* La morfología nuclear y arquitectural (formación o no de glándulas), se ha considerado un índice de diferenciación tumoral. Se distinguen carcinomas pobremente, moderadamente y bien diferenciados. Los de mayor número de FT son los más anaplásicos. Este y otros indicadores

como la necrosis, tendrían importancia en la respuesta a la quimioterapia<sup>(18)</sup>.

4) **Necrosis.** La denominada "comedo-necrosis" carece de valor como discriminante pronóstico. La necrosis isquémica extensa de tipo infarto, es la que se acompaña de mayor FT<sup>(17)</sup>.

5) **Invasión vascular.** a. Linfática - La presencia de émbolos tumorales linfáticos múltiples, implica un pronóstico grave. Este tipo de compromiso linfático es el que caracteriza al carcinoma inflamatorio, cuya sobrevida a los 5 años no llega a un 5%.

b. Sanguínea. Difícil de valorar por motivos técnicos, su frecuencia global varía entre 5 y 40%. Esa diferencia de apreciación entre los autores, sugiere no utilizarla como discriminante pronóstico, salvo casos evidentes.

6) **Otros.** La invasión de la piel suprayacente o del pezón/aréola, son elementos agravantes del pronóstico. El borde o contorno del tumor, la presencia de infiltrados inmunocompetentes en el seno de la lesión, la topografía interna de las mismas, son actualmente discutibles como indicadores pronósticos<sup>(17, 41, 51, 52)</sup>.

Trabajos iniciales<sup>(34, 55)</sup> donde se demuestra la presencia de antígeno carcinoembrionario en cortes histológicos, sugieren que los carcinomas mamarios positivos tienen mayor número de FT y posiblemente menor sobrevida global. La demostración cualitativa y semicuantitativa de receptores de estrógeno, especialmente en material de punción citológica, aporta información complementaria, pero por el momento no sustitutiva de la técnica bioquímica habitual<sup>(22, 43)</sup>.

## II. ESTUDIO DE LOS GANGLIOS LINFATICOS AXILARES

El estado de los GL axilares continúa siendo por el momento, el indicador pronóstico más importante de la evolución de la enfermedad.

La valoración puramente clínica de la axila, implica aproximadamente un 35% de falsos positivos o negativos. Su estudio histopatológico es pues obligatorio.

Una de las principales controversias en el manejo del cáncer mamario, es si se considera la disección axilar como un gesto terapéutico, o como un procedimiento de estadificación para la identificación de pacientes con alto riesgo de recurrencias; por tanto candidatas a tratamiento sistémico adyuvante<sup>(29)</sup>.

En las resecciones radicales con disección axilar completa, el método más aceptado de estudio es la individualización manual

del mayor número posible de GL. Se determina microscópicamente el número total de GL con metástasis. A medida que se incrementa el número de GL positivos, disminuye la sobrevida libre de enfermedad así como la sobrevida global de las enfermas a los 5 años. Inicialmente se discriminaron 3 grupos de pacientes: aquellas sin GL metastásicos, aquellas con 1 a 3 GL metastásicos, y finalmente un grupo con 4 o más GL positivos. Estudios recientes confirman el valor pronóstico y terapéutico de esta división, sugiriéndose un cuarto grupo con aquellas enfermas que presenten 13 o más GL positivos (Tabla I)<sup>(13)</sup>. La exteriorización metastásica en el tejido adiposo periganglionar, aumenta el porcentaje de FT.

TABLA I  
(modificada de Fischer y col<sup>(13)</sup>)

| Nº GL + | Nº inicial<br>Enfermas | Sobrevida libre<br>enfermedad<br>(% a 5 años) | Sobrevida globa<br>(% a 5 años) |
|---------|------------------------|-----------------------------------------------|---------------------------------|
| 0       | 296                    | 85.4                                          | 82.8                            |
| 1 - 3   | 249                    | 60.1                                          | 73.0                            |
| 1       | 111                    | 63.6                                          | 80.1                            |
| 3       | 70                     | 57.3                                          | 70.0                            |
| 4       | 265                    | 30.5                                          | 45.7                            |
| 13      | 74                     | 16.4                                          | 28.4                            |

De acuerdo con su tamaño menor o mayor de 2 mm, las metástasis ganglionares se clasifican en micro y macrometástasis respectivamente<sup>(15, 28)</sup>. Las enfermas que presentan micrometástasis y especialmente aquellas iguales o menores de 1.3 mm, independientemente del número de GL afectados, tienen un pronóstico similar a aquellas cuyas axilas son negativas. Ello demuestra la irrelevancia de estudiar mediante secciones histológicas seriadas, aquellos GL cuyo estudio histológico convencional resulte negativo<sup>(15, 28, 50)</sup>.

Otro método de estudiar la axila consiste en clasificar los GL de acuerdo a su topografía, por debajo, a nivel o por encima (vértice axilar) del pectoral menor (nivel I, II y III respectivamente). Una vez resecado el órgano, el patólogo se verá impedido de identificar dichos niveles, si el cirujano no los ha señalado durante la intervención.

En las distintas variantes de cirugía conservadora, la disección axilar tiene como objetivo la estadificación. Hay autores que consideran que la biopsia de 3 o 4 GL da un asesoramiento histológico válido, con menos de 10% de falsos negativos<sup>(19)</sup>.

El punto es controvertido y otros investigadores sostienen que la biopsia ganglionar aislada, o el muestreo axilar parcial, implican el desconocimiento de metástasis en 40 y 24% de los casos respectivamente<sup>(29)</sup>.

En general se acepta que la diseminación metastásica axilar, sigue una progresión ascendente ordenada en el 97% de los casos.

La posibilidad estadística de metástasis en el nivel II y III con nivel I negativo (metástasis "skip"), sería pues menor del 5%<sup>(7, 49)</sup>. Trabajos recientes que remarcan la importancia de estudiar un número superior a 13 GL, aceptan que la disección del nivel I y II son suficientes para la estadificación axilar<sup>(13)</sup>.

Teniendo en cuenta la función inmunocompetente de los GL, se correlacionó la modalidad de reacción de los mismos con el pronóstico. La existencia de una reacción centrogerminal intensa, está en relación con mayor FT<sup>(17)</sup>.

### III. CARCINOMAS MAMARIOS "FAVORABLES"

A similitud de lo ocurrido en otros órganos, hace años se ha intentado definir el concepto de cáncer de mama "precoz", a pesar del error conceptual que tal denominación implica de acuerdo con el tiempo de evolución y a menudo el grado de extensión, que presentan tales lesiones.

Se han usado hasta tres criterios de definición: tamaño, la no invasividad, y tipos histológicos favorables de las lesiones<sup>(28, 32)</sup>.

La controversia nace de agrupar lesiones heterogéneas, con biología muy diferentes entre sí, como la de carcinomas no invasores, con cánceres infiltrantes de 5 o de 10 mm según los autores<sup>(35)</sup>.

Como denominaciones más adecuadas se sugiere por el momento, la de carcinomas preinvasores para las lesiones in situ; y la de carcinoma "mínimo" invasivo, para los tumores de 5 mm o menos.

a. *Neoplasia lobular* (carcinoma lobular in situ). También constituyen aproximadamente un 5% de todos los tumores malignos mamarios. El 90% se describen en la premenopausia. En 35% de los casos es bilateral. Su evolución es prolongada en años, pero el riesgo de desarrollar un carcinoma invasor es 6 a 10 veces mayor, que la población control. No se hallaron elementos histológicos que señalen la posible evolución a la malignidad de una lesión lobular dada. Teniendo en cuenta estos hechos, el tratamiento de la neoplasia lobular es controvertido, sugiriéndose una biopsia de la mama opuesta en caso de intervención quirúrgica.<sup>(23, 24, 48)</sup>

b. *Carcinoma intraductal* (in situ). También constituyen aproximadamente un 5% de los

carcinomas de mama. A menudo constituyen una lesión palpable, de más de 2 cm en el estudio histológico<sup>(28)</sup>. Se estima que la mitad evolucionan en el curso de años, al carcinoma ductal invasor. Dicha evolución se aprecia en la mama ipsilateral a la lesión, no habiéndose en estos casos hallado carcinomas controlaterales<sup>(28, 48)</sup>.

Considerando la neoplasia lobular y el carcinoma intraductal en conjunto, se han descrito metástasis axilares en aproximadamente el 1 a 2% de estas enfermas. A su vez en una mama cuya biopsia haya demostrado un carcinoma preinvasivo, el riesgo que exista un carcinoma invasor en otro sector de la misma ha sido estimado en 4% de los casos de neoplasia lobulares, y 6% de los carcinomas intraductales<sup>(48)</sup>. El seguimiento clínico de las enfermas con lesiones preinvasoras debe ser de por vida, ya que pueden desarrollar carcinomas infiltrantes luego de 10 y hasta 20 años<sup>(48)</sup>.

c. *Carcinoma Mamario T<sub>1</sub> N<sub>0</sub> M<sub>0</sub>*. Existe una tendencia actual a tratar estas lesiones con procedimientos quirúrgicos menores. A pesar del excelente pronóstico de estas enfermas, en un 6 a 13% de este grupo se producen FT<sup>(13, 51)</sup>.

Ello ha motivado la búsqueda de factores histopatológicos, capaces de discriminar este grupo de pacientes de mayor riesgo. Los discriminantes "desfavorables" descritos hasta el momento son la invasión de los vasos sanguíneos y linfáticos en la periferia de la lesión, la anaplasia, infiltración del tejido adiposo vecino al tumor, y la necrosis de tipo infarto<sup>(2, 4, 17, 40, 51, 52)</sup>.

De todos ellos impresiona que la invasión de los vasos linfáticos perilesionales, es el factor más importante<sup>(15, 52)</sup>.

Dicha comprobación sería para algunos autores, una indicación formal de terapia sistémica adyuvante.

Dentro de éste estadio se comprenden las denominadas lesiones invasoras "mínimas" o de 5 mm o menores. Es de destacar que aquellas de 5 a 10 mm, también consideradas como favorables por su reducido tamaño, tienden a excluirse de la definición de "mínimas", ya que en un 20% de los casos muestran metástasis axilares en el momento del diagnóstico<sup>(42)</sup>.

Las consideraciones expuestas implican que el estudio adecuado de lesiones T<sub>1</sub> N<sub>0</sub> M<sub>0</sub>, debe realizarse mediante biopsia escisional diferida (inclusión convencional en parafina). La biopsia por congelación no satisface los requerimientos de este tipo de estadificación.

#### IV. CONCLUSIONES

Las directivas actuales de manejo de las enfermas con carcinomas mamarios, implican un protocolo diagnóstico y terapéutico que sistematiza la conducta a seguir. El patólogo debe estar integrado en dicho protocolo, aportando la información que depende del tumor y de los GL axilares, sea de valor en el pronóstico y a su vez condicione normas terapéuticas a seguir.

#### ¿Cómo elabora un plan terapéutico postquirúrgico y en base a qué elementos lo hace?

**Dr. MUSE:** Para poder elaborar un plan terapéutico postoperatorio<sup>(38)</sup>, el oncólogo debe disponer de una serie de datos imprescindibles. La importancia de esta información es bien conocida por todos, el problema se plantea cuando algunos exámenes no se piden en el momento oportuno, ej.: termografía, receptores hormonales, o no llegan a nuestro poder, ej.: mamografía.

1°. *Estadio Clínico (TNM)*. Se exige la mayor precisión en cuanto al tamaño de la lesión, su topografía y relaciones anatómicas, las características de los ganglios axilares así como el resultado de todos los estudios de estadificación realizados en el preoperatorio.

2°. *Mamografía*. Este estudio debe llegar al oncólogo, porque además de permitirle al cirujano el diagnóstico, ofrece información valiosa para la planificación del tratamiento posterior. Son en este sentido particularmente importantes, las características de la lesión, la presencia o no de trazos linfagíticos, las vinculaciones con otras estructuras y la presencia o no de edema y su magnitud.

3°. *Termografía*. Su alcance para el diagnóstico ya fue considerado y puede ser discutible, pero para el oncólogo ofrece, además una valiosa información sobre el potencial biológico de la lesión. Si no la solicita quien no la va a usar, que es el cirujano, no la va a tener quien la necesita que es el oncólogo.

4°. *Estudio Patológico*. Toda la riqueza del informe anátomo-patológico, que va mucho más allá de la simple confirmación del cáncer, debe llegar al oncólogo, quien explotará esa información para el planteo terapéutico. Tipo de tumor, tamaño, invasión de estructuras vecinas, compromiso periganglionar, etc., son elementos determinantes de la conducta terapéutica post-quirúrgica y aún de los complementos de la estadificación.

5°. *Receptores Hormonales*. Este es un ejemplo típico de una información que debe recoger el cirujano, sin que ella condicione

para nada su conducta quirúrgica. Para el oncólogo, en función de la presencia o ausencia de receptores de estrógenos se plantearán pronósticos distintos y terapéuticas en consecuencia diferentes.

Es fundamental conocer la concentración de los receptores de estrógenos, dado que la frecuencia de respuestas a las manipulaciones hormonales es directamente proporcional a ella. En el mismo sentido permite racionalizar los recursos económicos, obteniendo de la medicación el mayor beneficio.

Téngase en cuenta que los antiestrógenos cuestan aproximadamente N\$ 3.000 por mes, con un porcentaje de respuesta del orden del 60 a 70% cuando los tumores tienen receptores de estrógenos, en tanto que este porcentaje no supera el 10% si ellos son negativos.

La suma de toda la información anterior, unida a la edad de la paciente permitirá planificar la conducta post-quirúrgica. Se establecerá si es necesario o no un tratamiento complementario. En caso afirmativo permitirá seleccionar el mismo, radioterapia local-regional, con o sin quimioterapia, o la aplicación de tratamientos sistémicos exclusivos, quimio o quimio-hormonoterapia postoperatoria.

#### ¿Cuándo cree indicada la radioterapia postoperatoria?

**Dr. LEBORGNE:** La irradiación postoperatoria está destinada a aumentar el control loco-regional de la enfermedad. Es así que se irradian las cadenas ganglionares del vértice de la axila, de la base del cuello, de la mama interna, cuando estas están expuestas al riesgo de metástasis sea en los tumores N<sub>1</sub> o en los tumores de los cuadrantes internos de la mama. La irradiación de la pared torácica no se hace en todos los casos; se hace cuando hay riesgos de siembra en la pared torácica ya sea en tumores extendidos localmente o con gran número de adenopatías axilares metastásicas. Es difícil demostrar la influencia de la irradiación postoperatoria en la sobrevida porque la mayor parte de las pacientes que eventualmente tienen micro-metástasis en estas áreas también van a tener metástasis generalizadas y van a fallecer de su tumor pero todos los esfuerzos deben ser realizados para aún en el caso de no curar la enferma, por lo menos lograr la curación local y regional, lo que aumenta el confort y la calidad de la sobrevida.

### ¿Cuándo cree indicada la poliquimioterapia postoperatoria?

**Dr. MUSE:** Brevemente, digamos que el grueso del volumen tumoral lo resuelve el cirujano con la exéresis. El control loco-regional de pequeños remanentes tumorales residuales los controla la radioterapia.

Finalmente, la enfermedad sistémica, subclínica, de la cual depende la vida de la enferma, es del dominio de la quimio y/o hormonoterapia<sup>(39)</sup>. Nosotros hacemos sistemáticamente quimioterapia postoperatoria<sup>(39)</sup> en los T<sub>3</sub>, independientemente del N y de los N<sub>1b</sub> y N<sub>2b</sub>, independientemente del T. Básicamente seguimos el esquema de Bonadonna<sup>(5)</sup>, haciendo 6 series de CMF. Si los receptores de estrógenos son positivos, agregamos Tamoxifen 20 mg diarios, durante un año. Frecuentemente la quimioterapia postoperatoria la realizamos en combinación con la preoperatoria, según criterios precedentemente expuestos.

Interesa destacar que la quimioterapia postoperatoria debe realizarse a las dosis adecuadas<sup>(6)</sup> y por tanto es menester que ella sea conducida en centros especializados. No aconsejamos la hormonoterapia exclusiva complementaria, porque ello induce la selección de poblaciones estrógeno-receptor negativas, resistentes a la terapéutica hormonal, las que quedan sin la adecuada cobertura sistémica.

### ¿Cuándo cree indicada la hormonoterapia postoperatoria? Fuera de los casos de carcinoma diseminado.

**Dr. MAGGIOLO:** El tratamiento indicado en base al conocimiento de los receptores, varía según que la paciente esté en la etapa de la premenopausia o de la postmenopausia. Queremos señalar que lo que vamos a decir ahora, lógicamente no es nuestro, puesto que no tenemos experiencia aún adecuada en la aplicación de los RE y que por lo tanto estamos siguiendo el esquema fundamental de Lipsett y Pippman. En la premenopausia si los receptores de estrógeno son positivos, nos fijamos si hay metástasis ganglionares o no; si como está planteado en la pregunta no hay metástasis ganglionares no se aconsejaría esta terapéutica, pero si hay metástasis ganglionares entonces sí estaría indicada la hormonoterapia. Si los RE son negativos con o sin metástasis ganglionares no estaría indicada la hormonoterapia; es tema de discusión como lo ha señalado el Dr. Musé, la aplicación o no de quimioterapia, pero si hay metástasis ganglionares esta última estaría realmente indicada. En la postmenopausia

sería más importante poner el punto de mira inicial en la existencia o no de metástasis ganglionares; en esta última situación sin metástasis por la relativa menor malignidad, tanto con RE positivos o negativos podría no estar indicada una terapéutica coadyuvante todavía.

En cambio cuando hay metástasis ganglionares con RE positivos podría estar indicada la hormonoterapia; con RE negativos y existencia de metástasis ganglionares en la postmenopausia estaría indicada sólo la quimioterapia.

Indicada la hormonoterapia la misma puede efectuarse según líneas de tratamiento que pueden ser distintas. Lo que vamos a decir ahora se aplica sin o con conocimiento de los RE. El que lo indiquemos o no como lo acabamos de señalar, está fundamentado en su conocimiento, pero si no lo tenemos, está indicación puede ser hecha en base a los conocimientos estadísticos hasta ahora acumulados. En la premenopausia las líneas de tratamiento comienzan generalmente con una terapéutica ablativa, la ovariectomía; luego si ésta falla, se hacen terapéuticas aditivas (estrógenos, estrógeno-progesterona o andrógenos, anti-andrógenos, e incluso corticoterapia con el agregado de triyodotironina), y en tercer lugar terapéuticas más severas desde el punto de vista de la entidad de las mismas (como hipofisectomía, adrenalectomía quirúrgica y adrenalectomía médica con el uso de la aminoglutetímida o de corticosteroides). En la postmenopausia en cambio por las razones ya señaladas se comenzaría de entrada con terapéuticas aditivas y luego las terapéuticas finales.

Queremos recordar además que una vez que se comienza con la terapéutica hormonal se pueden hacer variaciones al progresar la enfermedad que no tienen reglas y solamente tienen fundamento estadístico. La hormonoterapia actúa mediante cambio hormonal y por ese motivo es que cuando se fracasa con una determinada terapéutica es necesario cambiar. Desde el punto de vista práctico nosotros nos adscribiríamos a una terapéutica inicial en que se efectuaría por ejemplo en la premenopausia, ovariectomía en aquellos casos con RE positivos.

Por último desde el punto de vista del seguimiento, el mismo implica aguardar de seis a doce semanas para saber si va a ser efectiva o no y que puede haber inicialmente una reactivación con hipercalcemia inicial.

### Con esta orientación, ¿qué resultados se han obtenido?

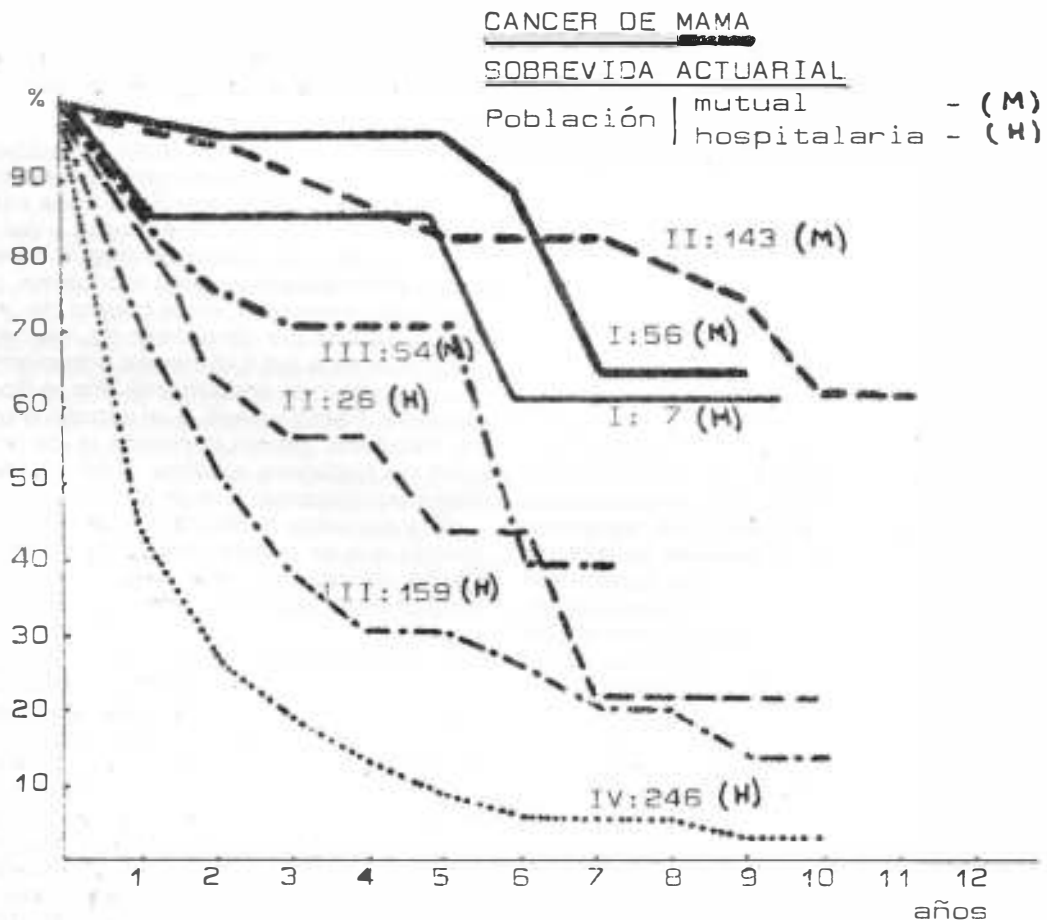
**Dra. SABINI:** Voy a mostrar brevemente una

experiencia nacional realizada por oncólogos de nuestro país como el Dr. Viola y el Dr. Musé que han seguido durante 10 años, enfermos personales en varias instituciones médicas. Esta experiencia abarca el seguimiento de 253 pacientes.

Se muestran las curvas actuariales de supervivencia (Fig. VI) para el Estadio I, 56 pacientes; para el Estadio II y para el III, englobando a y b. Lo interesante es comparar este estudio con los datos recogidos de un grupo de pacientes seguidas en el medio hospitalario, en el Hospital de Clínicas (Depto. de Oncología) y en el Instituto de Oncología del M.S.P. En conjunto, se trata entonces de un estudio de 700 pacientes. Si se comparan las enfermas hospitalarias y las enfermas mutuales, se ve la gran diferencia de supervivencia que existe entre los Estadios II de las enfermas hospitalarias con respecto a los Estadios II de las enfermas mutuales. El análisis de estos datos será motivo de una posterior comunicación.

## COMENTARIO

**Dr. WILKS:** He escuchado con mucha atención todas las exposiciones y en homenaje al tiempo Sr. Coordinador, voy a explayarme en mi condición de cirujano solamente en algunos de los puntos tratados. Con respecto a la quimio, nosotros quimioterapia preoperatoria solamente hacemos también en el Estadio III o IV, en el Estadio I y II no hacemos jamás. El Dr. Priario se refirió a la biopsia extemporánea, claro, las cosas se han modificado un poco, ahora con el advenimiento de las operaciones menores. Ya, el otro día salió publicado en una revista que las enfermas quieren discutir con su médico, con su cirujano, a que tipo de operación iban a ser sometidas en caso de tener un cáncer de mama, lo que significa que ya tenemos que dar el diagnóstico y también aceptar lo que la enferma nos puede solicitar. No obstante nosotros seguimos siendo fieles a las biopsias por congelación. Entendemos que la biopsia extemporánea se hace siempre, hacemos



la congelación y después viene el resultado final de la inclusión en parafina a los 6 o 7 días.

Hemos tenido en general buenos resultados. Yo de lo que recuerdo del 95 al 96 o 97% de los resultados han sido positivos y han estado de acuerdo y en algunos casos el patólogo no nos ha podido informar en ese momento que tipo de lesión era, si se trataba de una neoplasia o no. En ese caso hemos esperado la biopsia diferida. Por supuesto que siempre al enfermo tenemos que decirle, que es un procedimiento que en general nos va a dar el resultado inmediato, pero que en algunas ocasiones los resultados no son seguros, entonces tenemos que esperar.

Y también al enfermo hay que decirle el tipo de operación que se le va a hacer en caso de que sea un resultado positivo. Después el Dr. Priario se refirió al meollo de la cuestión, el tipo de operación a realizar, si él me pidiera a mí que firmara públicamente lo que él dijo, lo haría con los ojos cerrados. Esa es nuestra posición. Yo creo que la mastectomía radical modificada de Mérola bien hecha, es una mastectomía tan radical como la operación de Halsted o la operación de W. Meyer.

Nosotros en este momento es la operación que hacemos con más frecuencia.

Pero personalmente es la operación que hago casi exclusivamente.

En el Estadio I y en el Estadio II hacemos siempre la operación de Mérola. Hemos visto que los resultados se superponen con las operaciones radicales y la morbilidad, las secuelas de la operación son mucho menores. Casi no hemos tenido linfedema después de la operación de Mérola.

También me ha causado mucho agrado ver que no se habla de tumorectomía. Yo creo que tumorectomía es una palabra que es un poco conflictiva, que a veces confunde. Tenemos que hablar de cuadrantectomía como ya han expuesto los miembros del panel. Esa es la operación, la menor que nosotros podemos realizar. La tumorectomía que significaría solamente la biopsia escisional del tumor, no es una operación que esté indicada. En una estadística donde no son todos casos personales, sino que son los del Pabellón Finocchietto, que tuve oportunidad de dirigir, sobre 704 casos observados, hemos operado 685 y no se operaron 29 por distintas causas. Es indudable que la educación popular del cáncer de mama es una de las cosas que ha dado resultados. Nosotros vemos más ahora tumores de Estadio I que tumores de Estadio II y tumores de Estadio más avanzados.

En nuestra serie hubo franco predominio de los pacientes con Estadio I, la operación

de Mérola se hizo en gran número, 285 sobre un total de 685. La cuadrantectomía la hemos hecho en casos muy seleccionados, en caso de Estadios I solamente y cuando la enferma nos lo ha pedido y en cuanto a la sobrevida en el Estadio I a los 5 años hemos tenido 70% y a los 10 años 32%. En el Estadio II ha sido un poco menor, aunque a los 5 años ha sido prácticamente igual y en el Estadio III por supuesto va descendiendo. Es decir que yo comparto totalmente lo que se dijo.

Quedaría con respecto a la AP, también algo por decir por supuesto semejante a lo que dijo el Dr. Vercelli donde prácticamente los tumores ductales son el 90% de todos los tumores y no creemos que esté indicada ninguna terapéutica profiláctica sobre la mama opuesta.

En general el compromiso de la otra mama, oscila en distintas estadísticas entre el 8 y el 12%. No creemos en ello. Lo que sí creo que es fundamental en el control alejado de estas enfermas es controlar la mama opuesta, para eso nosotros somos firmes partidarios de la mamografía.

### **¿Cómo debe controlarse en su evolución una enferma operada de un cáncer de mama?**

**Dr. MUSE:** Una vez completa la terapéutica controlamos nuestras pacientes básicamente, con el examen clínico. Este debe estar dirigido al control de la otra mama y del resto de la economía. Creemos que la clínica sigue siendo enormemente elocuente, como punto de referencia, en el control de una enferma tratada por un cáncer de mama.

En cuanto a los exámenes complementarios, solicitamos anualmente una radiografía de tórax, frente y perfil, y un estudio enzimático hepático, particularmente la determinación de fosfatasa alcalina y de gamaglutamiltranspeptidasa, a nivel sérico.

Si la paciente presenta cualquier sintomatología que se puede vincular con su antecedente oncológico, realizamos los estudios paraclínicos correspondientes a cada situación.

Con respecto a la mama controlateral tenemos el siguiente criterio: autoexamen mensual, educando adecuadamente a la enferma, mamografía y termografía anual.

**Dr. PRIARIO:** Coincido casi totalmente con el Dr. Musé. Aunque no le hago una mamografía de la mama remanente por año, sino la pido recién al tercer año de operada. Pero sí controlo a las pacientes cada tres meses en forma clínica y con los exámenes de laboratorio que acaba de mencionar el Dr. Musé.

Después del segundo año veo a las enfermas cada seis meses y recién a los cinco años una vez por año.

**Dr. ESTRUGO:** Coincidimos totalmente con lo dicho y debemos recordar además que hay un tipo histológico de cáncer mamario que es el cáncer lobular que posee una frecuente bilateralidad y multicentricidad<sup>(33, 57)</sup>.

Estas características hacen que cuando tenemos el informe histológico de la pieza operatoria controlemos más acentuadamente la mama controlateral y el resto de la mama si se hizo un procedimiento menor tanto clínica como radiológicamente.

**Dr. LEBORGNE:** El interés del pesquiasaje precoz de la metástasis a distancia es relativo porque en este momento no tenemos posibilidades de curar ninguna paciente que tenga metástasis generalizadas. Pero hay dos situaciones en que las enfermas tienen una segunda opción de una terapéutica radical. La primera es la recidiva local o regional no asociada a metástasis generalizadas, que es poco frecuente pero que existe. La mayor parte de las recidivas cutáneas y ganglionares están asociadas a una diseminación pero hay un bajo porcentaje de ellas que no y por lo tanto pueden curar con una segunda opción terapéutica. Estos casos pueden pesquisarse con el examen clínico solamente. Y la segunda posibilidad es como ya se ha señalado el cáncer de mama controlateral.

De nuestra experiencia analizamos 592 casos de cáncer bilateral que ocurrieron en 5.339 pacientes (11%). De 427 cánceres sucesivos sólo 67 (1.2%) pacientes presentaron un segundo tumor mamario "operable" (excluidos los tumores inflamatorios y con metástasis a distancia) estando clínicamente curados de su primer tumor.

El intervalo promedio de aparición entre ambos tumores fue de 80 meses, y estos tumores sí tienen otra opción radical. Por lo tanto el seguimiento de pacientes asintomáticos se limitaría a un buen examen clínico y probablemente a una mamografía anual de su mama restante.

**Dr. D'AURIA:** Totalmente de acuerdo con los integrantes del panel.

Poco le cuesta a un médico pedir un hemograma previamente al examen de la enferma. Porque nos ha sucedido, casos de pacientes que vienen con anemia inexplicable y que respondían a una difusión a nivel de la médula ósea.

**¿Por qué no se hacen tratamientos sistémicos en todos los neoplasmas de mama, si se admite que el cáncer de mama biológicamente es una enfermedad sistémica de entrada?**

**Dr. MUSE:** La pregunta es muy inteligente. Si bien la postura intelectual es que un cáncer de mama está siempre diseminado, la clínica y la evolución no siempre confirman esta postura.

La "curabilidad" del cáncer de mama se puede establecer recién luego de 25 años de tratado<sup>(8)</sup>, porque a esa altura la curva actuarial de supervivencia de la población que tuvo un cáncer de mama y la de aquella que no tiene ese antecedente, tiene la misma pendiente. A esa altura, no obstante, la diferencia de supervivencia entre un Estadio I y un Estadio III es notoria. De tal manera que la evolución, en función de distintos parámetros, permite establecer la noción de riesgo diferencial.

Tomando en cuenta la importante yatrogenia de los tratamientos sistémicos actuales, su limitada eficacia y alto costo, sólo se justifica su aplicación a las poblaciones con alto riesgo de diseminación.

En suma: si nuestros tratamientos fueran altamente efectivos y totalmente inocuos se justificaría su aplicación a todos los cánceres de mama. Como por el momento eso no es así, sólo es ético tratar aquellos casos en que el riesgo de enfermedad justifica los inconvenientes que ocasiona la medicación.

**¿Falsos positivos de la biopsia extemporánea que indujeron a mastectomía radical?**

**Dr. PRIARIO:** No tengo en mi experiencia ningún caso de falso positivo.

Sin embargo hace pocos días operamos una enferma en la cual el patólogo presente pensó que se trataba de un cáncer, pero no se animó a afirmarlo y pidió hacer una biopsia diferida. Este caso entra en el 5% donde no es posible hacer diagnóstico por biopsia extemporánea.

Creo que hay situaciones donde no debe indicarse la biopsia por congelación:

- personas muy jóvenes
- casos de mama sangrante
- casos de carcinoma intracanalicular
- casos de comedo-carcinoma

Por último quiero decir concretamente que no tengo conocimiento de "falsos positivos" en la biopsia por congelación.

**Dr. AGUIAR:** Personalmente agregamos a lo expuesto que tampoco tenemos conoci-

miento de falsos positivos de la biopsia extemporánea. Tenemos sí conocimiento de falsos negativos de la biopsia extemporánea. La última pregunta que ya ha llegado es una consulta sobre un caso clínico, dice así: enferma de 47 años operada el 4 de octubre de 1983. Se le practicó una mastectomía simple por displasia mamaria fibroquística.

La AP informa displasia fibroquística proliferativa, un quiste de borde brotante, carcinoma epidermoide, cáncer-quiste.

### ¿Qué conducta debe adoptarse de aquí en más?

**Dr. MUSE:** A mi juicio, a esa paciente se le debe reintervenir, para realizarle un vaciamiento ganglionar y luego someterla a la irradiación de la pared y de las regiones ganglionares satélites.

**Dr. PRIARIO:** Aunque no tuve la suerte de ver la enferma, estoy de acuerdo con la conducta que indicó el Dr. Musé.

**Dr. D'AURIA:** Lo mismo.

**Dr. LEBORGNE:** El cáncer epidermoide de mama es excepcional, mismo hay autores que dicen que nunca observaron ninguno. Muchas veces se confunde con la metaplasia epidermoide de los carcinomas medulares necróticos.

En nuestra experiencia el pronóstico del carcinoma epidermoide es mucho peor que el del adenocarcinoma de mama. Creo que está bien justificado aumentar el alcance de la terapéutica en este caso.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. AMALRI R, BOJARSKI R, MURMESTEIR R, SPITALIER J. — Confiabilidad de los termogramas mamarios. En: Viola Alles A., Musé I, M. (Ed) Cáncer de mama, Montevideo, Universidad de la República, 1981, t. 1, p. 181.
2. ANDERSEN J., FISCHERMANN C., HOU JENSEN K., HENRIKSEN E., ANDERSEN K., JOHANSEN H., BRINSKER H., MOURIDSEN H., CASTBERG T., ROSSING N., ROTH M. — Selection of high risk groups among prognostically favorable patients with breast cancer. *Ann. Surg.* 194: 1, 1981.
3. BARKER R., HOLMES R. III, ALDERSON P., KHOURI N. and WAGNER H. — An evaluation of bone scans as screening procedures for occult metastases in primary breast cancer. *Ann. Surg.* 186: 363, 1977.
4. BAUER T., O'CEALLAIGH D., EGGLESTONE J., MOORE G., BAKER R. — Prognostic factors in patients with Stage I, estrogen receptor negative carcinoma of the breast. A clinicopathologic study. *Cancer*: 52: 1423, 1983.
5. BONADONNA G., VALAGUSSA P. — Chemotherapy of breast cancer: current views and results. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 9: 279, 1983.
6. BONADONNA G., VALAGUSSA P. — Dose-response effect of adjuvant chemotherapy in breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 304: 10, 1981.
7. BOOVA R., BONANNI R. y ROSATO F. — Patterns of axillary nodal involvement in breast cancer. Predictability of level one dissection. *Ann. Surg.* 196: 642, 1982.
8. BRINKLEY D., HAYBITTLE J. — The curability of breast cancer. *Lancet* 2: 95, 1975.
9. CASTAGNA J., BENFIELD J., HAMADA H., JOHNSON D. — The reliability of liver scans and function test in detecting metastases. *Surg. Gynecol. Obstet.* 134: 463, 1972.
10. DAHL IVERSEN E. — Recherches sur les metastases microscopiques des ganglios lymphatiques parasternaux dans le cancer du sein. *J. Int. Cir.* 11: 493, 1951.
11. DEOS P., NORRIS H. — Well-differentiated (tubular) carcinoma of the breast. A clinicopathologic study of 145 pure and mixed cases. *Am. J. Clin. Pathol.* 78: 1, 1982.
12. DUNN D. — The preoperative search for breast metastases. Is it cost effective? En: NAJARIAN J.S. and DELANEY J. — *Breast Surgery*. New York, Symposia Specialists Medical Books, 1982.
13. FISHER B., BAUER M., WICHRHAML L., REDMOND C., FISHER E. y NSABP col. — Relation of number of positive axillary nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer. An NSABP update. *Cancer* 52: 1551, 1983.
14. FISHER B., REDMOND C., FISCHER E., y NSABP clinical trials of primary breast cancer therapy to an understanding of tumor biology. An overview of findings. *Cancer* 46 (Suppl.): 1009, 1980.
15. FISHER E. — The pathologist's role in the diagnosis and treatment of invasive breast cancer. *Surg. Clin. North Am.* 58: 705, 1978.
16. FISHER E., PAL KAR A., REDMOND C., BARTON B. and FISHER B. — Pathologic findings from the NSABP (Protocol N° 4) VI Invasive papillary cancer. *Am. J. Clin. Pathol.* 73: 313, 1980.
17. FISHER E., REDMOND C., FISHER B. y NSABP col. — Pathologic findings from the NSABP (Protocol N° 4) VII Discriminants for five-year treatment failure. *Cancer* 46 (Suppl.): 908, 1980.
18. FISHER E., REDMOND C., FISHER B. and NSABP col. — Pathologic findings from the NSABP VIII. Relationship of chemotherapeutic responsiveness to tumor differentiation. *Cancer* 51: 181, 1983.
19. FORREST A., STEWART H., ROBERTS M. and STEELE R. — Simple mastectomy and axillary node sampling (pectoral node biopsy) in the management of primary breast cancer. *Ann. Surg.* 196: 371, 1982.
20. FUSTER E., GARCIA - VILLANOVA A., NARBONA B., ROMERO R. and LLOMBART - BOSCH A. — A statistical approach to an individualized prognostic index (IPI) for breast cancer survivability. *Cancer* 52: 728, 1983.
21. GALASKO C. — The detection of skeletal metastases from carcinoma of the breast. *Surg. Gynecol. Obstet.* 132: 1019, 1971.
22. GUNDUZ N., ZHENG S. and FISCHER B. — Fluoresceinated estrone binding by cells from human breast cancers obtained by needle aspiration. *Cancer* 52: 1251, 1983.
23. HAAGENSEN C., BODIAN C., HAAGENSEN Ch. — *Breast Carcinoma*. Philadelphia, Saunders, 1981.
24. HAAGENSEN C., LANE N., BODIAN C. — Coexisting lobular neoplasia and carcinoma of the breast. *Cancer* 51: 1468, 1983.
25. HALSTED W. — The results of radical operations for the cure of cancer of the breast. *Ann. Surg.* 46: 1, 1907.
26. HANDLEY R. — The early spread of breast carcinoma and its bearing on operative treatment. *Br. J. Surg.* 51: 206, 1964.
27. HAYBITTLE J., BLAMEY R., ELSTON C., JOHNSON J., DOYLE P., CAMPBELL F., NICHOLSON R. and GRIFFITHS K. — A prognostic index in primary breast cancer. *Br. J. Cancer* 45: 361, 1982.
28. HUTTER R. — The influence of pathologic factors on breast cancer management. *Cancer* 46 (Suppl.): 961, 1980.
29. KINNE D. — Surgical management of primary breast cancer. *Cancer* 51 (Suppl.): 2450, 1983.

30. KINNE D. and DE COSSE J. — New developments in the management of breast disease. *Surg. Ann.* 13: 163, 1981.
31. KIRMISSON E. — *Bull. et Memoires de la Soc. de Chir. Paris*, 1881.
32. LEWISON E. — Changing concepts in breast cancer. *Cancer* 46 (Suppl.): 859, 1980.
33. LEWISON E. and FINNEY G. — Lobular carcinoma in situ of the breast. *Surg. Gynecol. Obstet.* 126: 1280, 1968.
34. MANSOUR E., HASTERT M., PARK Ch., KOEHLER K. and PETRELLI M. — Tissue and plasma carcinoembryonic antigen in early breast cancer. A Prognostic factor. *Cancer* 51: 1243, 1983.
35. Mc DIVITT R. — Breast carcinoma. *Hum. Pathol.* 9: 3, 1978.
36. Mc NEIL B., PAGE P., GRAY E. — Preoperative and follow up bone scans in patients with primary carcinoma of the breast. *Surg. Gynecol. Obstet.* 147: 745, 1978.
37. MOORE Ch. — On the influence of inadequate operation on the theory of cancer transacion. *Soc. of the R. Med. Surg. London* 1: 245, 1867.
38. MUSE I., VIOLA ALLES A., KASDORF H. — *Normas terapéuticas. En: Viola Alles A., Musé I.M. (Ed.). Cáncer de Mama. Montevideo, Universidad de la República, 1981, v. 2, p. 139.*
39. MUSE I., VIOLA ALLES A. — Enfermedad residual. *En: Viola Alles A., Musé I.M. (Ed.) Cáncer de Mama. Montevideo, Universidad de la República, 1981, v. 2, p. 57.*
40. NEALON T. — A multiple level of risk approach to treatment of early carcinoma of the breast. *Surg. Gynecol. Obstet.* 151: 797, 1980.
41. NEMOTO T., NATARAJAN N., BEDWANI R., VANA J., MURPHY C — Breast cancer in the medial half. Results of 1978 National Survey of the American College of Surgeons. *Cancer* 51: 1332, 1983.
42. NEMOTO T., VANA J., BEDWANI R., BAKER H., Mc GREGOR F. and MURPHY G. — Management and survival of female breast cancer. Results of a National Survey of the American College of Surgeons. *Cancer* 45: 2917, 1980.
43. NENCI. — Estrogen receptor cytochemistry in human breast cancer. Status and prospects. *Cancer* 48: 2674, 1981.
44. PALMER M., LYTHGOE J. and SMITHA. — Prognostic factors in breast cancer. *Br. J. Surg.* 69: 697, 1982.
45. PATEY D. — A review of 146 cases of carcinoma of the breast operated between 1930 and 1943. *Br. J. Cancer* 21: 260, 1967.
46. PRIARIO J. — Mastectomla Radical Modificada. *Rev. Argent. Cir.* 30: 81, 1976.
47. PRIARIO J. — Evaluación del citograma en el diagnóstico de las enfermedades de la mama. *Cir. Urug.* 43: 364, 1973.
48. ROSEN P., BRAUN D. and KINNE D. — The clinical significance of pre-invasive breast carcinoma. *Cancer* 46 (Suppl.): 919, 1980.
49. ROSEN P., LESSER M., KINNE D. and BEATTLE E. — Discontinuous or "skip" metastases in breast carcinoma. Analysis of 1.228 axillary dissections. *Ann. Surg.* 197: 276, 1983.
50. ROSEN P., SAIGO P., BRAUN D., BEATTLE E. and KINNE D. — Occult axillary lymph node metastases from breast cancers with intramammary lymphatic tumor emboli. *Am. J. Surg. Pathol.* 6: 639, 1982.
51. ROSEN P., SAIGO P., BRAUN D., WEATHERS E. and DE PALO A. — Predictors of recurrence in Stage I (TINOMO) breast carcinoma. *Ann. Surg.* 193: 15, 1981.
52. ROSES D., BELL D., FLOTTE T., TAYLOR R., RATECH H. and DUBIN N. — Pathologic predictors of recurrence in stage I (TINOMO) breast cancer. *Am. J. Clin. Pathol.* 78: 817, 1982.
53. SACCOZZI R., ZUCALI R., GRECO M., LUINI A., SULTAN L. — Confronto tra mastectomia radicale e quadrantectomia con svuotamento ascellare nel carcinoma iniziale della mammella. *En: Veronesi U., Perussia A., Emanuelli H., De Lena M. I Tumori della mamella, Milano. Casa Editrice Ambrosiana, 1977.*
54. SEARS H., GERBER F., STURTZ D., FONTY W. — Liver scan and carcinoma of the breast. *Surg. Gynecol. Obstet.* 140: 409, 1975.
55. SHOUSA S., LYSSITOTIS T., GODFREY V. and SHEUER P. — CEA in breast cancer tissue: a useful prognostic indicator. *Br. Med. J.* 1: 779, 1979.
56. SKLAROFF R. and SKLAROFF D. — Bone metastases from breast cancer at the time of radical mastectomy as detected by bone scan. *Cancer* 38: 107, 1976.
57. SNYDER R. — Mammography and lobular carcinoma in situ. *Surg. Gynecol. Obstet.* 122: 255, 1966.
58. SPITALIER J., BURMESTER R., BOJARSKI R., AMALRIC R. — Pronóstico termográfico de los cánceres de mama operables. *En: Viola Alles A., Musé I.M. (Ed.): Cáncer de mama. Montevideo, Universidad de la República, 1981, v. 1, p. 191.*
59. STEWART A., NIXON D., SAMCHECK N. and AISENBERG A. — Carcinoembryonic antigen in breast cancer patients - serum levels and disease progress. *Cancer* 39: 1246, 1974.
60. TORMY D., WAALKES T., SNYDER J., SIMON R. — Biological markers in breast carcinoma III Clinical correlations with carcinoembryonic antigen. *Cancer* 39: 2397, 1977.
61. TURNER - WARWIK R. — The lymphatics of the breast. *Br. J. Surg.* 46: 574, 1959.
62. URBAN J. — Surgical excision of internal mammary nodes for breast cancer. *Br. J. Surg.* 51: 209, 1964.
63. VERNEUIL R. — Citado por Baumgartner A. - *Maladies de la mamelle. En: Le Dentu A. et Delbet P. - Nouveau Traité de Chirurgie, Paris, J.B. Maillare, 1913, t. 23.*
64. VERONESSI U., BANFI A., SACCOZZI R., SALVADORI B., ZUCALI R., USLENGHI C., GRECO M., LUINI A., RILKE F., SULTAN L. — Conservative treatment of breast cancer. A trial in progress at the Cancer Institute of Milan. *Cancer* 39 (Suppl.): 2822, 1977.
65. VIGIL E. — La aponeuroctomia del seno. Técnica del Prof. Lorenzo Mérola. *Sem. Med. Bs. As.* 7: 406, 1936.
66. VOLKMANN R. — *Vaitrage Zur Chirurgie. Leipzig, Breitcop und Hartel, 1875. Citado por Haagensen C.D., JAMA* 224: 1181, 1973.
67. VON WINIWARDER — *Bertrage zur statistic der Karzinom. Stuttgart* 1878.
68. WIENER S., SACHS S. — An assessment of routine liver scanning in patients with breast cancer. *Arch. Surg.* 113: 126, 1978.
69. ZINGO L. — Tecnica allargate di mastectomia. *En: Veronesi U., Prussia A., Emanuelli H., De Lena M. - I tumori della mammella. Milano, Casa Editrice Ambrosiana, 1977.*