

EXPERIENCIA EN EL TRATAMIENTO DE LOS SARCOMAS DE NOVO: EN LA GLÁNDULA MAMARIA

FELIPE SALDIVIA¹, YSMAEL VEGAS¹, ANDRÉS MORA¹, ALFREDO BORGES¹, RODOLFO PÉREZ¹, EDDY MORA²

¹SERVICIO DE PATOLOGÍA MAMARIA, ²SERVICIO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA, INSTITUTO DE ONCOLOGÍA "DR. MIGUEL PÉREZ CARREÑO", VALENCIA. VENEZUELA

RESUMEN

OBJETIVO: El objetivo del presente trabajo es conocer la incidencia y la experiencia en el tratamiento de los sarcomas primitivos de la glándula mamaria, en nuestro instituto. **MÉTODOS:** Se analizaron retrospectivamente, las historias de las pacientes con el diagnóstico de neoplasia maligna de la mama, ingresadas al Servicio de Patología Mamaria del Instituto de Oncología "Dr. Miguel Pérez Carreño" entre diciembre de 1998 y diciembre de 2003, revisándose un total de 856 historias, de donde se extrajeron sólo 6 casos de sarcomas primitivos de la mama, lo que representó un total de 0,74 %. **RESULTADOS:** El 100 % de los casos se presentó en el sexo femenino, y con lesiones mayores de 5 cm de diámetro. En ninguno de los casos se presentaron adenopatías axilares clínicamente sospechosas. La edad de presentación osciló entre los 13 y los 60 años, con una media de 36 años. El estadio predominante al momento del diagnóstico fue el III-B (50 %). El tratamiento en la mayoría de los casos consistió en la mastectomía simple, radioterapia y quimioterapia adyuvante. **CONCLUSIONES:** Se presentaron un total de seis sarcomas primitivos de la mama, distribuidos así: 3 angiosarcomas, 1 neurofibrosarcoma, 1 fibrohistiocitoma, 1 un tumor neuroectodérmico primitivo. El tratamiento realizado se basó en la mastectomía simple sin disección axilar, y el tratamiento adyuvante con radioterapia y quimioterapia. La sobrevida global osciló entre 10 y 60 meses.

PALABRAS CLAVE: Sarcoma, mama, tratamiento, cirugía.

Recibido: 15/07/2004 Revisado: 12/09/2004
Aceptado para Publicación: 20/11/2004

SUMMARY

OBJECTIVES: The objective of this present work is to know the incidence, and the experience in the treatment of primary sarcomas of the breast in our institute. **METHOD:** Analyze retrospective review of clinical records of patients with diagnosis of malignant mammary neoplasia, checked into the mammary pathology service of the Institute of Oncology "Dr. Miguel Perez Carreño" between December of 1998 and December of 2003, reviewing a total of 856 clinical records, and extract of them only 6 cases with primitive sarcoma of the breast they, represented a total of 0.74 %. **RESULTS:** The 100 % of the cases were in female patients, with lesions bigger than 5 cm. None of the cases presented clinically suspected of axillary's node metastases. The ages of the patients with the disease varied between 13 and 60 years old, with an age-average of 36 years old. The predominant stage at the time of diagnosis was III-B (50 %). The treatment in most of the cases, consisted in simple mastectomy, radiation therapy and adjuvant chemotherapy. **CONCLUSIONS:** Had been presented a total six cases of primitive sarcomas of the breast distribute in this way: 03 angiosarcomas, 01 neurofibrosarcoma, 01 fibrohistiocitoma and 01 primitive neuroectodermic tumor. The treatment in most of the cases was based in simple mastectomy without axilar dissection and the adjuvant treatment with radiotherapy and chemotherapy. The global survival oscillates between 10 and 60 months.

KEY WORDS: Sarcoma, breast, treatment, surgery.

Correspondencia: Dr. Felipe Saldivia
Servicio de Patología Mamaria,
Instituto de Oncología "Dr. Miguel Pérez Carreño",
Bárbula, Valencia, Estado Carabobo, Venezuela
Tel: 0(241) 868.8284

INTRODUCCIÓN

El sarcoma primitivo de la mama es una entidad infrecuente, la cual según la mayoría de las series publicadas, representan entre el 0,5 % y el 1 % de todas las neoplasias malignas de la mama⁽¹⁻⁵⁾. Se originan de novo, sin tener ninguna vinculación con lesiones previas y además se excluyen de esta definición los secundarios al tratamiento con radioterapia, los originados en la piel, y aquellos originados en los tumores bifásicos con diferenciación sarcomatosa⁽⁶⁻¹¹⁾.

El grupo etario predominante al momento del diagnóstico oscila entre la segunda y séptima década de la vida⁽¹¹⁾.

Desde el punto de vista clínico la masa palpable y de crecimiento rápido representa el signo clínico que con mayor frecuencia se encuentra en estos pacientes. Rara vez provocan alteraciones en la piel, adherencias al complejo areola pezón y al músculo pectoral⁽¹²⁻¹⁹⁾.

Radiológicamente no existen características patognomónicas, que nos permitan diferenciarlos de neoplasias benignas⁽¹⁹⁾. No reflejan imágenes especuladas o estelares así como tampoco microcalcificaciones⁽¹⁰⁾.

Desde el punto de vista histológico, en la mama se pueden presentar buena parte de las diferentes variantes sarcomatosas encontradas en los tejidos blandos del resto del cuerpo⁽¹⁹⁾.

Dentro de los factores pronósticos histológicos se incluyen el grado histológico, el número de mitosis y los márgenes de la neoplasia⁽¹⁾.

El tratamiento de estas neoplasias requiere de una evaluación clínica, radiológica e histológica exhaustiva, que nos permita establecer el diagnóstico preciso de la enfermedad local como de su extensión, para así iniciar el tratamiento adecuado⁽⁷⁾.

El bajo número de casos presentados en la literatura mundial, limita la experiencia en el tratamiento de estas lesiones, por lo que aún se mantienen discrepancias⁽¹⁹⁾.

El tratamiento recomendado es la mastectomía sin disección axilar, más la terapia adyuvante, que consiste en radioterapia y quimioterapia⁽¹⁷⁾.

En las últimas décadas, el pronóstico de estas neoplasias ha mejorado, hasta el punto que después de tener un pronóstico fatal, actualmente la sobrevivida a 5 años es del 65 % aproximadamente⁽¹⁷⁾.

MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo, de tipo descriptivo, clínico patológico de los sarcomas primitivos de la mama tratados en nuestro Instituto, por lo que fueron revisadas las historias de pacientes con el diagnóstico de neoplasia maligna de la mama correspondientes al Servicio de Patología Mamaria, del Instituto de Oncología "Dr. Miguel Pérez Carreño" en el lapso comprendido entre diciembre del año 1998 y diciembre del año 2003, con la finalidad de buscar aquellas neoplasias sarcomatosas primitivas de la mama (de novo), excluyéndose por supuesto aquellas originadas en los tumores bifásicos (Tumor Phyllodes), así como los originados en la piel y los inducidos por la radioterapia (por transformación sarcomatosa). De esta forma se revisaron un total de 856 historias, de donde se extrajeron tan sólo 6 casos de sarcomas primitivos de la mama, lo que representó el 0,74 %. Todos los casos fueron evaluados desde el punto de vista clínico patológico, describiéndose para el aspecto clínico datos pertinentes como: edad, sexo, mama afecta, tamaño de la lesión, estadio clínico, tratamiento realizado, sobrevivida global; mientras que desde el punto de vista patológico, se describieron parámetros como:

tipo histológico, grado histológico, marcadores inmunohistoquímicos.

Para el estadio se utilizó la clasificación TNM de los sarcomas de partes blandas de la *American Joint Comite of Cancer 2002* ⁽⁶⁾.

RESULTADOS

De las 856 historias evaluadas, sólo se encontraron 6 sarcomas primitivos de la mama, todos se presentaron en pacientes del sexo femenino, con una edad media de 33 años y con un rango de 13 a 53 años. La mama derecha fue la más afectada, con un 66,4 %.

El 100 % de las lesiones al momento del diagnóstico presentaron un diámetro superior a 5 cm, y en su mayoría se encontraban entre 8 cm y 15 cm de diámetro. Ninguno de los casos presentó afectación axilar y en los casos donde posterior al tratamiento quirúrgico se lograron evidenciar algunos nódulos linfáticos en la pieza quirúrgica, estos eran negativos.

La mayoría de las pacientes se presentaron en estadios avanzados, 1 en estadio IV, 3 en estadio III-B y 2 en estadio II-B. De los 6 casos presentados, el 50 % estuvo constituido por angiosarcomas, 16,6 % neurofibrosarcomas, 16,6 % fibrohistiocitomas y el otro 16,6 % por tumor neuroectodérmico primitivo.

La sobrevida global osciló entre 2 y 5 años. De los seis casos, 1 presentó enfermedad metastásica 3 meses posterior al tratamiento quirúrgico, mientras que otras 2 presentaron progresión ósea 18 meses posterior al tratamiento quirúrgico. Los restantes tres casos, se encuentran actualmente sin evidencias de enfermedad metastásica, con un intervalo libre de enfermedad que oscila entre 18, 45 y 60 meses.

El tratamiento estándar fue el de mastectomía total sin disección axilar radioterapia local y quimioterapia: 6 ciclos o más de cyvadic (ciclofosfamida, vincristina, adriamicina y

dacarbazine) o de MAID (mesna, adriamicina ifosfamida, dacarbazine) ⁽⁹⁾.

DISCUSIÓN

Los tumores malignos primarios no epiteliales de la mama son extremadamente inusuales, con una incidencia de entre 0,2 % a 0,6 % en la mayoría de las series reportadas. A su vez, los sarcomas mamarios representan menos del 5 % del total de tumores de tejidos blandos y entre ellos, el sarcoma primario del estroma mamario es infrecuente ⁽¹³⁾.

Los sarcomas de la mama son una entidad poco frecuente, representan menos del 1 % de los tumores malignos de la mama, y por ello poco conocida ⁽¹⁴⁾, y entre ellos, el sarcoma del estroma mamario es una variedad infrecuente. En nuestra serie estas neoplasias representaron el 0,7 % (Cuadro 1).

Cuadro 1. Distribución de las neoplasias malignas de la glándula mamaria según su origen histológico.

Neoplasias malignas	Nº de pac.	%
Epiteliales	850	97,3
Mesenquimales	06	0,7
Total	856	100

Tienen en común una estructura básica "parecida al estroma", compuesta por células elongadas con núcleo excéntrico, y sobre la base de esto se acuñó el término "sarcoma estromal". Dicho estroma especializado, ubicado en los lóbulos y alrededor de los ductos, es el responsable de la respuesta a la acción hormonal ⁽¹⁹⁾.

El término sarcoma del estroma mamario fue introducido por J.W. Berg y col. ⁽³⁾, en 1962. Excluyendo al cistosarcoma maligno, linfosarcomas y angiosarcomas; ellos se refirieron a

una serie de 25 casos de tumores más bien homogéneos, con patrón histológico fibroso, mixoide y graso. Dado que estos elementos fueron considerados variaciones normales del estroma mamario, los tumores fueron denominados “sarcomas del estroma mamario”⁽¹⁴⁾.

Según Rosai, sarcoma del estroma mamario es el término genérico que se les da a los tumores malignos, que se suponen originados a partir del estroma especializado de este órgano, pero que carecen del componente epitelial típico del tumor phyllodes⁽¹⁶⁾.

Se sostiene que el tumor nace del tejido conectivo periductal e interlobular y difiere básicamente del cistosarcoma phyllodes porque no tiene componente epitelial. En adición, su crecimiento es menos rápido y es poco frecuente la bilateralidad. Una vez extirpados, el riesgo de recurrencia resulta mayor dentro de los 2 primeros años⁽¹⁴⁾.

Los modelos histológicos son similares a los sarcomas de partes blandas originados en otras partes del cuerpo, pero son más frecuentes aquellos tumores que incluyen la formación de cartílago, hueso, músculo y grasa⁽¹⁹⁾.

La revisión de la bibliografía de los últimos años y de las publicaciones clásicas sobre sarcomas de mama pone de manifiesto interesantes criterios, nomenclaturas, y por supuesto diferentes alternativas terapéuticas. Uriburu en su capítulo sobre sarcomas mamarios, hacía ya consideraciones de valor y manifestaba que todas las variantes de tumores mesenquimáticos malignos pueden ser halladas en la mama⁽²⁰⁾.

En nuestra pequeña serie, donde revisamos las pacientes ingresadas con neoplasias malignas de la mama en 5 años, sólo fueron tratadas 6 pacientes, con el diagnóstico de sarcoma mamario, con una edad media de 36 años, (Cuadro 2), donde el 100 % de los casos se presentó en el sexo femenino, de las cuales 3 fueron angiosarcomas, 1 fibrosarcoma, 1 fibrohistiocitoma y 1 tumor neuroectodérmico

primitivo.

Cuadro 2. Distribución según edad de los sarcomas de la mama.

Edad	Nº de pac.	%
10-30	2	33,33
31-50	3	50
51-70	1	16,6
Total	6	100

Una casuística reportada por Gutman y col.⁽⁸⁾, tras analizar una serie de 60 pacientes tratadas por sarcomas primarios de la mama en el M.D. *Anderson Cancer Center* entre 1947 y 1990 obtuvo que sólo 16 (27 %) fueron sarcomas del estroma mamario (según J.W. Berg) y el resto fueron angiosarcomas (28 %), fibrosarcomas (17 %), histiocitomas fibrosos malignos (10 %) y otras variedades (18 %). Asimismo McGowan y col.⁽¹³⁾, en la Universidad de Toronto, efectuaron un análisis retrospectivo de los casos de sarcomas mamarios diagnosticados y tratados entre 1958 y 1990, donde fueron identificados 78 pacientes. (76 mujeres y 2 hombres), con una edad mediana al momento del diagnóstico de 50 años.

En la serie del M.D. *Anderson Cancer Center*⁽⁸⁾, los tumores menores de 5 cm se asociaron con mejor sobrevida global y libre de enfermedad comparados con tumores de 5 cm o más de diámetro (P= 0,04 y P= 0,009, respectivamente), y para la casuística del *National Cancer Institute of Rabat* por Kanouni L. y col.⁽⁹⁾, quienes retrospectivamente identificaron una serie de 24 sarcomas mamarios tratados entre 1985 y 2000, la mayoría de los pacientes presentaban lesiones avanzadas locorregionalmente al momento del diagnóstico: 10 pacientes con tumores T3, 10 con T4, y sólo 4 con T2, muy similar a la encontrada en nuestro

estudio, ya que todos eran mayores de 5 cm.

Ciatto y col. ⁽⁴⁾, en una serie de 70 casos tratados en varios centros de Italia. Encontraron que sólo 8 (11 %), fueron sarcomas del estroma mamario y el tamaño tumoral resultó el predictor más importante de recaída.

Para la serie del M.D. *Anderson Cancer Center* ⁽⁸⁾, las pacientes con angiosarcoma exhibieron el mejor pronóstico, a diferencia de la nuestra donde representó el tipo histológico de peor pronóstico.

Los factores pronósticos que condicionan su tratamiento son: el tipo histológico (el angiosarcoma es el de mayor agresividad, tal y como ocurrió en nuestra casuística, el tamaño tumoral (los menores de 5 cm presentan tendencia a la recidiva local, mientras que los de más de 5 cm suelen evolucionar con metástasis a distancia), el grado histológico y los márgenes quirúrgicos ⁽²⁻⁸⁾.

El manejo terapéutico de estas pacientes pareciera que no debe apartarse de los lineamientos generales usualmente seguidos ante otros sarcomas de partes blandas ⁽⁷⁻¹⁹⁾.

Los datos analizados sugieren que no existe un rol para la disección axilar con propósitos de estadificación, tal cual como fue reportada por Gutman y col. ⁽⁸⁾.

Lesiones menores de 5 cm podrían ser tratadas por medio de una escisión amplia y la adición de radioterapia adyuvante puede ser considerada para intentar mejorar el control local. Para tumores mayores de 5 cm, un enfoque más agresivo parece justificado. Basándonos en la experiencia de los sarcomas de partes blandas de las extremidades, para los tumores mayores de 5 cm se puede intentar, dentro del contexto de un ensayo clínico, la radioterapia y la quimioterapia adyuvante preoperatoria, seguido de cirugía con márgenes libres, y con quimioterapia posoperatoria en los casos que demuestran su sensibilidad previamente ⁽⁸⁾.

El tratamiento podría comenzar con radio-

quimioterapia neoadyuvante, tal como es usualmente administrado para lograr un *down staging* de los sarcomas de las extremidades, seguido de una cirugía que permita, de ser posible, obtener márgenes de seguridad.

Quimioterapia adyuvante podría entonces reservarse para aquellas lesiones que hayan demostrado quimiosensibilidad. En conclusión, un esfuerzo unificado para el mejor estudio de este tipo infrecuente de tumores sería bienvenido en el área de la oncología ⁽⁸⁾.

El tratamiento aceptado es la resección amplia con márgenes libres y sin linfadenectomía, si bien el tratamiento más utilizado es la mastectomía simple, avalado por sólo un 8 % de recidivas, frente al 23 % con la resección amplia ⁽⁸⁾.

Aunque la radioquimioterapia como tratamiento adyuvante no ha demostrado su superioridad frente a la cirugía sola, en los sarcomas con alto riesgo de recidiva local mayores de 5 cm, multifocal, con invasión (linfática, vascular, de piel o pared torácica) y sarcomas del tipo estromal, actualmente se justifica la radioterapia posoperatoria en un intento de mejorar su control local ⁽⁸⁻²⁰⁾.

En nuestra casuística el tratamiento quirúrgico practicado en todos los casos fue la mastectomía simple sin disección axilar, radioterapia y/o quimioterapia, con control local en todos los casos tratados, inclusive en aquellos que no recibieron radioterapia adyuvante, que representó el 50 %

En la serie del M.D. *Anderson Cancer Center* ⁽⁸⁾, el estado ganglionar fue evaluado por disección axilar en 35 pacientes., y en todos los casos los ganglios fueron negativos. En nuestro registro a ninguna paciente se le practicó disección axilar, sin evidencias de recaída local en el 100 % de las pacientes.

En el M.D. *Anderson Cancer Center*, la administración de quimioterapia y/o radioterapia adyuvantes se asoció con una mejor

sobrevida libre de enfermedad ($P= 0,015$) y aunque la radioterapia no disminuyó significativamente la tasa de recurrencias locales, se observó una tendencia hacia un mejor control local (fallas: 3/15 tratadas vs. 16/39 no tratadas, $P= 0,014$). En nuestra serie el tratamiento adyuvante con radioterapia y/o quimioterapia logramos obtener un excelente control local (100 %), así como una tasa de supervivencia global comparable a la de otras series⁽⁸⁾.

McGowan y col.⁽¹²⁾, en la Universidad de Toronto hicieron la comparación entre cirugía conservadora y mastectomía concluyendo que no hay diferencias estadísticamente significativas en supervivencia global, libre de progresión o de recaída local. El análisis concluye que si se pueden obtener márgenes quirúrgicos apropiados, los sarcomas mamarios deberían manejarse por medio de cirugía conservadora, seguida de irradiación posoperatoria al volumen mamario empleando una dosis de 50 Gy a la mama en general y llegando a 60 Gy en el lecho tumoral.

Para la serie del M.D. *Anderson Cancer Center* (8), los sitios iniciales de recaída fueron sólo local (12 pacientes.), sólo a distancia (15 pacientes.) o sincrónicos local y distante (7 pacientes.), mientras que en nuestra casuística las recaídas fueron sólo a distancia (3 pacientes).

En la serie del M.D. *Anderson Cancer Center*, la mayoría de las recaídas (62 %) ocurrieron dentro de los 12 meses del tratamiento inicial. La falla más tardía fue observada 144 meses después de la terapia con intento curativo. En

nuestra serie las recaídas se presentaron entre los 3 y 18 meses.

Para nuestra serie la supervivencia global oscila entre 24 y 60 meses, mientras que para la serie del M.D. *Anderson Cancer Center*, la mediana de supervivencia fue de 67 meses, en tanto que la mediana de supervivencia libre de enfermedad fue 18 meses y para la serie de McGowan (12), en la Universidad de Toronto, la supervivencia actuarial a 5 y 10 años para los 78 pacientes fue 57 % y 48 %, en tanto las tasas de supervivencia libre de progresión de enfermedad fueron 47 % y 42 %, respectivamente. La tasa de supervivencia libre de recaída local fue 75 % tanto a 5 como a 10 años. La supervivencia a 5 años para los tumores grados I y II fue 84 %, vs. 55 % para los grados III y IV ($P= 0,01$).

Sólo 2 pacientes fallecieron por metástasis y fueron de tipos histológicos desfavorables (tumor neuroectodérmico primitivo y angiosarcoma). No hay evidencia de recidivas locales y la supervivencia es larga en el resto de los casos, independientemente del tamaño tumoral, el grado histológico y el tratamiento efectuado.

Podemos concluir que los sarcomas primarios de mama son tumores malignos poco frecuentes, cuyo diagnóstico se basa en la biopsia y su tratamiento consiste en la mastectomía simple, seguida de radioterapia posoperatoria y quimioterapia adyuvante en aquellos casos que tienen factores de mal pronóstico asociados. El único factor de riesgo que parece asociado a la diseminación metastásica y la mortalidad en esta serie es el tipo histológico.

REFERENCIAS

1. Barnes L, Pietruszka M. Sarcomas of the breast: A clinicopathologic analysis of ten cases. *Cancer*. 1977;40(4):1577-1585.
2. Barrow BJ, Janjan NA, Gutman H, Benjamin RS, Allen P, Romsdahl MM, et al. Role of radiotherapy in sarcoma of the breast: A retrospective review of the M.D.

- Anderson experience. *Radiother Oncol.* 1999;52(2):173-178.
3. Berg JW, De Crosse JJ, Fracchia AA, Farrow J. Stromal sarcomas of the breast. A unified approach to connective tissue sarcomas other than cystosarcoma phyllodes. *Cancer.* 1962;15(2):418-424.
 4. Ciatto S, Bonardi R, Cataliotti L, Cardona G. Sarcomas of the breast: A multicenter series of 70 cases. *Neoplasma.* 1992;39(6):375-379.
 5. Christensen L, Schiodt T, Blichert-Toft M, Hansen JP, Hansen OH. Sarcomas of the breast: Sarcomas of the breast: A clinico-pathological study of 67 patients with long term follow-up. *Eur J Surg Oncol.* 1988;14(3):241-247.
 6. Grenn, FL., *AJCC Cáncer Staging Manual.* 6ª edición. New York: Springer; 2002
 7. Gutman H. Society of Surgical Oncology. 46th Annual Cancer Symposium in Conjunction with the Society of Head and Neck Surgeons. March 18-21, 1993:76.
 8. Gutman H, Pollock RE, Ross MI, Benjamin RS, Johnston DA, Janjan NA, et al. S Sarcoma of the breast: Implications for extent of therapy. The M. D. Anderson experience. *Surgery.* 1994;116(3):505-509.
 9. Kanouni L Jr., Errihani H, Bakkali H, Lamalmi N, El Ghazi E, Jalil A, et al. Breast Sarcoma: About 24 cases. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2002;2941 (abstract).
 10. Kopans DB. *La mama en imagen.* 2ª edición. España: Editorial Marban SL; 1999:594-603.
 11. Lunar M, Betancourt LJ, Estévez JA. Sarcomas de la glándula mamaria. Estudio clínico patológico retrospectivo de 8 casos. *Rev Venez Oncol.* 1990;(2):55-62.
 12. McGowan TS, Cummings BJ, O'Sullivan B, Catton CN, Miller N, Panzarella T. An analysis of 78 breast sarcoma patients without distant metastases at presentation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;46(2):383-390.
 13. Moore MP, Kinne DW. Breast sarcoma. *Surg Clin North Am.* 1996;76(2):383-392.
 14. Norris H.J, Taylor HB. Relationship of histologic features to behavior of cystosarcoma phyllodes. Analysis of ninety-four cases. *Cancer.* 1967;20(12):2090-2099.
 15. Pollard SG, Marks PV, Temple LN, Thompson HH. Breast sarcoma. A clinicopathologic review of 25 cases. *Cancer.* 1990;66(5):941-944.
 16. Rosai J. *Ackerman's Surgical Pathology.* Filadelfia: Mosby; 1996;2:1633.
 17. Singer S, Demetri GD, Baldini EH, Fletcher C. Management of soft-tissue sarcomas: An overview and update. *Lancet Oncol.* 1999;1(2):75-85.
 18. Stout AP, Lattes R. Tumors of the soft tissues. En: *Atlas of Tumor Pathology, Washington, D.C., Armed Forces Institute of Pathology, Series 2, Fascicle 1,* 1966.
 19. Tavassoli, F. *Pathology of the breast.* 2ª edición. NY: Appleton & Lange; 2000:700-722.
 20. Uriburu JV. *La mama. Patología maligna: Sarcomas de mama.* México: López Editores; 1983;2:1357-1377.