

ANGIOSSARCOMA DA MAMA

CARMEN PERES CALÇADA, BERTA CABANELAS, PAULO FIGUEIREDO, ÉLIO F. VIEIRA

Departamento de Radioterapia do IPOFG. Centro Regional do Porto. Porto

Serviço de Anatomia patológica do IPOFG. Centro de Coimbra.

RESUMO

O angiossarcoma da mama é um tumor de origem vascular, muito raro mas altamente maligno. A sobrevida média nos casos publicados é de cerca de 22 meses. O tratamento de escolha é a mastectomia simples. Apesar do papel da Radioterapia e da Quimioterapia como tratamento únicos ser limitado, o seu valor como terapia adjuvante deve ser melhor estudado. Neste artigo é referido um caso clínico e é feita uma revisão da leitura sobre o assunto.

SUMMARY

Angiosarcoma of the Breast

Angiosarcoma of the breast is a rare but highly malignant neoplasm of vascular origin. The median survival in previously reported cases is 22 months. The treatment of choice is simple mastectomy. Although the value of irradiation or chemotherapy as the only form of treatment is limited, their role as adjuvant therapy should be explored. One case is presented and a review of the literature is made.

INTRUDUÇÃO

O angiossarcoma da mama foi pela primeira vez descrito na literatura em 1887 por Schmidt.

É um tumor de origem vascular, muito raro e altamente maligno¹. Estão descritos vários nomes para esta entidade, nomeadamente: *hemangioma benigno metastizante*, *angiossarcoma*, *hemangioendotelioma*, *hemangioblastoma* e *hemangios-sarcoma*. Este último termo é o mais apropriado porque descreve simultaneamente a natureza maligna e a origem vascular do tumor.

Chen² ao fazer uma revisão da literatura referiu 38% de taxa de sobrevida aos 3 anos, 14% de sobrevida livre de doença aos 3 anos e 21% de envolvimento bilateral da mama.

Corresponde a 0,04% de todos os tumores da mama³. A frequência dos angiossarcomas dentro dos sarcomas da mama é de 2,7% a 9,1%^{4,5}.

CASO CLINICO

Indivíduo do sexo feminino, raça branca, 63 anos de idade, casada, trabalhadora rural.

A primeira manifestação da doença foi em Out. de 1990; quando notou um nódulo no quadrante inferior-externo (QE) da mama direita e mastodinia à direita.

Foi enviada pelo Médico de família ao IPOFG-Centro de Coimbra em Abril de 1991, sendo portadora de Mamografia e Ecografia mamária que mostraram: *Formação nodular só lida no QIE da mama direita, com cerca de 2,5cm de diametro com características mamográficas e ecográficas de malignidade.*

Sem antecedentes pessoais ou familiares de interesse oncológico.

Apresentava ao exame objectivo uma formação nodular dura, dolorosa no QIE da mama direita, com cerca de 2,5 cm. Sem adenopatias axilares ou supraclaviculares palpáveis. Mama esquerda normal.

Fez punção biópsia do referido nódulo e o material colhido não foi representativo para citodiagnóstico.

Fez mamografia pós-insuflação que revelou no QIE da mama direita, junto à linha de separação dos quadrantes inferiores e em posição muito posterior, uma formação nodular de estrutura um pouco heterogénea porque misturada com ar, medindo 2,5 cm no seu maior diâmetro, de características radiológicas suspeitas de malignidade,

recomendando-se a realização de biópsia cirúrgica. Mama esquerda sem alterações.

Os exames de estadiamento realizados (Rx tórax, crâneo, coluna e bacia) foram normais.

Em Julho de 1991 realizou exêrese do nódulo do QIE da mama direita, tendo sido o exame extemporâneo diferido para definitivo.

O relatório anátomo-patológico referiu no exame macroscópico: ... massa de tecido irregular parcialmente

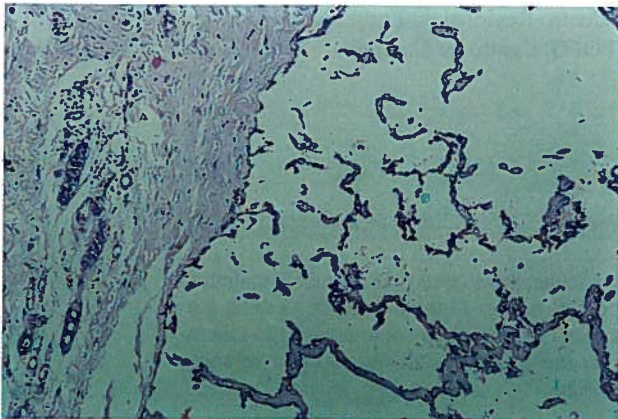


Fig. 1 – H/E x 100 Tecido mamário e Tumor

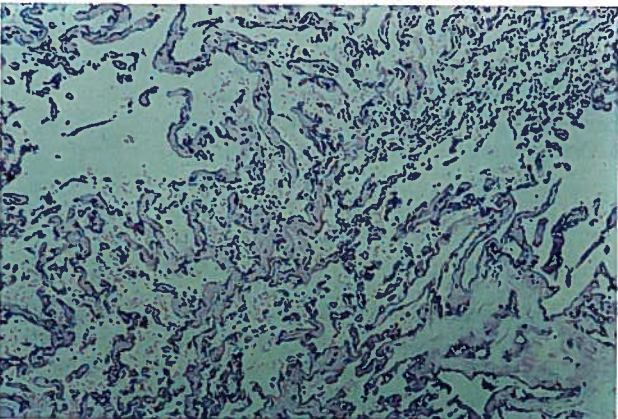


Fig. 2 – H/E x 100 Tumor

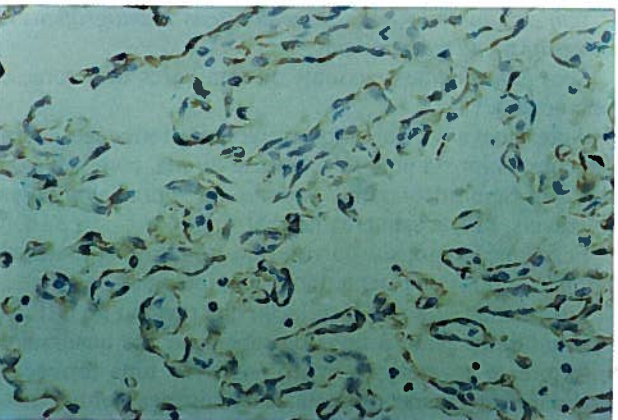


Fig. 3 – Streptavidina - Ag relacionado com F-VIII

seccionada com 2,8 cm de maior eixo, contida por um tecido amarelado lobulado e mole e por uma zona avermelhada irregular de consistência ligeiramente aumentada, parecendo corresponder à parede de uma formação cavitária e no exame histológico: No estudo histológico dos cortes efectuados no material recebido observa-se aspectos de angiossarcoma de baixo grau de malignidade, no seio do tecido mamário. (Fig. 1, 2, 3).

Dois meses depois da exêrese do nódulo, efectuou mastectomia radical modificada, tendo o exame anátomo-patológico revelado ausência de tumor, tanto na mama como nos 9 ganglios do esvaziamento axilar.

Por sua vontade, a doente foi transferida para o IPOFG - Centro do Porto em Nov. de 1991, cinco meses após a Cirurgia.

Clinicamente estava sem sinais de recidiva loco-regional e a cicatrização completa.

Efectuou Radioterapia (RT) à parede torácica e áreas ganglionares de drenagem linfática. Fez 15 fracções totalizando 3900 cGy à parede torácica com campos tangenciais, 3900cGy à cadeia mamária interna com campo directo, 4500 cGy à região supra claviclar direita a 2 cm de profundidade e 4500 cGy à axila a meia espessura. Teve boa tolerância clínica e hematológica.

Cerca de um mês após o final da RT, iniciou Quimioterapia (QT), esquema FEC (1000 mg de 5 FU, IV+ 100 mg Epirubicina IV + 1000 mg Ciclofosfamida IV no dia 1 e depois de 3/3 semanas). Efectuou 7 ciclos até 21 de Out. de 1992, de uma forma irregular, com várias interrupções por leucopenia, perfazendo as seguintes doses totais: 5 - FU - 7000 mg; Epirubicina 700mg;Ciclofosfamida 7000 mg.

Os exames efectuados durante e após o tratamento, nomeadamente Rx tórax, Cintilograma ósseo e Ecografia hepática não revelaram imagens sugestivas de metastização.

13 meses após o tratamento, está viva, assintomática e sem evidência clínico-radiológica de tumor.

REVISÃO DA LITERATURA

O caso que descrevemos é o único angiossarcoma da mama tratado no IPOFG - Centro do Porto em 20 anos, o que confirma a sua raridade, descrita por outros autores^{2,4,6}. Incluindo este caso, estão publicados até à data 243 casos de angiossarcoma da mama⁷⁻¹⁸.

Corresponde a 0,04% de todos os tumores da mama³ e é o de pior prognóstico¹⁹. A frequência dos angiossarcomas dentro dos sarcomas da mama é de 2,7% a 9,1%^{4,5}. Apesar dos angiossarcomas serem raros, a mama é um dos locais mais frequentes¹.

Há apenas 2 casos descritos de angiossarcoma da mama no homem²⁰.

Chen et al² e Hunter et al²¹, ao fazerem uma revisão da literatura, concluíam que a idade de apresentação variou dos 14 aos 82 anos, mas com uma maior incidência na 3ª, e 4ª, décadas de vida, ocorrendo portanto em idades mais jovens do que o carcinoma da mama.

Este tumor está frequentemente associado à gravidez⁴. Como ocorre frequentemente em mulheres jovens, em idade fértil e por vezes associado à gravidez, pensou-se que poderia haver uma influência hormonal. Está des-

crito em alguns casos a presença de receptores hormonais mas o seu significado terapêutico e prognóstico ainda não está bem determinado.

Apesar de algumas publicações referirem maior incidência na mama direita, actualmente⁷ pensa-se que não há uma predilecção significativa por uma das mamas.

O angiossarcoma da mama bilateral na altura de apresentação, apesar de raro, está descrito²⁰. O envolvimento da mama contralateral geralmente corresponde a metastização e Chen² referiu uma incidência de 21%. Estes valores sugerem que se faça uma vigilância apertada da mama contralateral. Há apenas 2 casos descritos⁷ de angiossarcoma da mama bilateral associado à gravidez.

A forma de apresentação clínica mais frequente do angiossarcoma da mama é um nódulo mamário indolor e de crescimento progressivo. Por vezes, pode haver um aumento difuso da mama, sem massa palpável. Em geral, o nódulo é móvel, sem fixação à pele ou parede torácica. A pele da mama pode apresentar uma coloração azul, vermelha, violácea ou escura, indicando nesses casos uma maior probabilidade da lesão ser superficial^{2,21}. Pode surgir sinal de flutuação e até pulsatilidade.

Segundo Stewart²², um angioma benigno da mama nunca se manifesta como nódulo palpável. Por tal razão²³, sempre que estivermos perante uma lesão vascular da mama com tumefacção palpável, deve-se excluir primeiramente a hipótese de angiossarcoma da mama.

A via de disseminação metastática mais frequente é a hematogénea, sendo os locais mais comuns de metastização, por ordem decrescente de frequência: pulmão, pele e tecido subcutâneo, osso, fígado, cérebro, ovário, ganglios linfáticos e coração.

Estão descritos casos de apresentação destes tumores na mama após Cirurgia conservadora associada a Radio-terapia^{24,25}. Apesar de terem sido publicados apenas 16 destes casos²⁴, o número de doentes com sobrevidas longas após Cirurgia conservadora e RT está a aumentar e chama-se a atenção para a necessidade de uma vigilância cuidada da pele das mamas tratadas, já que a suspeita clínica é a chave do diagnóstico destas lesões. A mamografia não é necessariamente elucidativa para distinguir fibrose de recorrência tumoral e a interpretação da punção aspirativa ou da biópsia pode ser difícil. Na revisão da literatura feita por Wijnmaalen²⁴, o tempo de intervalo entre o tratamento e o aparecimento de angiossarcoma variou de 29 a 150 meses, com uma média de 76 meses. Os aspectos clínicos são semelhantes aos dos tumores primários da mama. Este autor calculou uma taxa de risco de desenvolvimento de angiossarcoma da mama, de 6 anos após terapêutica conservadora, de 0,4%. É uma complicação rara e não deve influenciar a decisão de efectuar uma terapêutica conservadora no Ca. da mama²⁵.

As imagens radiográficas do angiossarcoma da mama não são patognomónicas e o diagnóstico não pode ser feito apenas pela mamografia. Há no entanto alguns achados mamográficos que podem orientar no sentido do angiossarcoma quando ele é clinicamente suspeito. Enquanto que o carcinoma da mama tem frequentemente um diâmetro de 2-3 cm na altura do diagnóstico, o

tamanho médio do angiossarcoma é de 4,6 cm²⁶. As massas são mal definidas mas sem as especulações características dos carcinomas. As calcificações presentes em mais de metade dos carcinomas não são frequentes no angiossarcoma. A diferença radiológica mais importante entre os angiossarcomas e os carcinomas é a incapacidade de detectar o tumor. Enquanto nos carcinomas só cerca de 9% não são detectáveis na mamografia, no angiossarcoma isso acontece em cerca de 33% dos casos²⁶. Isto é devido provavelmente à dificuldade de detecção duma massa mal definida, sem calcificações, sem deformidades associadas na arquitectura, em mulheres jovens cujas mamas são mais densas.

O papel da ecografia mamária, tal como no diagnóstico dos carcinomas, é, em primeiro lugar, confirmar a presença duma massa(s) sólida(s) numa doente que tem uma alteração focal na mamografia ou ao exame físico. Os angiossarcomas podem ser solitários ou múltiplos e podem ser bem circunscritos ou mal delimitados. A ecotextura também é variável²⁶.

Há vários estudos recentes²⁷ que demonstram o valor diagnóstico da RM nas lesões da mama. Tem importância como complemento da mamografia e da ecografia mamária para diferenciar nódulos benignos de malignos. No entanto, o uso da Ressonância Magnética nos angiossarcomas da mama ainda não está devidamente estudado.

Do ponto de vista anatomo-patológico, estes tumores põem alguns problemas, quer na distinção entre tumor vascular benigno e maligno, quer na própria gradação histológica. Por causa da sua raridade e da sua aparência histológica benigna, 25% segundo Kumar⁷ e 37% segundo Chen² dos casos revistos, foram mal diagnosticados como lesões benignas nas primeiras biópsias, nomeadamente como hemangiomas, linfangiomas, hematomas ou displasia. Por outro lado, recentemente, Hode²⁸, na sua revisão de 18 casos de hemangiomas da mama classificados como hemangiomas com achados histológicos atípicos e que levantaram a questão de poderem ser angiossarcomas de baixo grau, ele confirmou a sua natureza benigna e a não progressão para angiossarcomas.

Muitas vezes estas lesões são bem diferenciadas na sua periferia em comparação com o resto do tumor, pelo que se aconselha biópsias profundas²⁹.

Apesar da raridade deste tumor e da dificuldade diagnóstica, é possível o diagnóstico citológico por punção aspirativa, sobretudo se a lesão for extensa e o material celular³⁰. Nestes casos a imunocitoquímica é útil para ajudar ao diagnóstico. A punção aspirativa, quando positiva, tal como a biópsia, é útil para orientação da abordagem terapêutica e até como indicador do prognóstico.

Apesar de alguns doentes terem ganglios palpáveis, eles são histologicamente negativos; há apenas 4 casos na literatura de ganglios linfáticos regionais histologicamente positivos.

O tratamento de escolha para o angiossarcoma da mama é a excisão cirúrgica completa e o mais precoce possível. A excisão simples do tumor leva invariavelmente à recorrência local porque a lesão, com frequência, se estende microscopicamente para lá dos seus limites macroscópicos. Apesar de alguns casos documentados, a

metastização ganglionar axilar é extremamente rara e, por isso, deve-se efectuar uma mastectomia simples, a não ser que haja ganglios axilares clinicamente positivos ou invasão da parede torácica/musculo peitoral que necessite dum procedimento mais radical².

A alta taxa de atingimento da mama contralateral (21%) obriga a uma vigilância apertada. A distinção entre Ca. da mama bilateral e metastização, por vezes, é difícil e depende do intervalo de tempo entre as duas lesões e dos achados anatomo-patológicos². Os casos de atingimento contralateral sem outra evidência de disseminação tumoral, devem ser tratados como outro angiossarcoma primário da mama.

O papel da terapêutica adjuvante ainda não está devidamente esclarecido. A Quimioterapia (QT), só ou em associação com a Radioterapia (RT), foi tentada e com resultados muito variáveis. Foram tentados vários agentes de QT, mas sem um aumento significativo na sobrevida. Donnell³¹ foi mais optimista nos seus resultados com a QT (com actinomicina D e posteriormente com a adriamicina), referindo uma resposta à QT relacionada com o grau histológico e uma melhoria na taxa de recorrência. No entanto, não foi possível demonstrar um efeito estatisticamente significativo no prognóstico. A raridade deste tumor explica a dificuldade de execução de estudos prospectivos apropriados.

O papel da RT também é controverso. No entanto Morales³² recomendou o uso da RT externa à mama ou parede torácica após excisão cirúrgica adequada e enumerou 3 princípios: 1) a RT quando usada adequadamente é capaz de controlar a doença microscópica após Cirurgia; 2) para doentes com axilas clinicamente negativas, uma Cirurgia *limitada* (excisão alargada para tumores pequenos e mastectomia simples ou total para tumores grandes) seguida de RT à mama ou parede torácica são tão eficazes como uma mastectomia radical e 3) quando a axila é clinicamente negativa não é necessário irradiar os ganglios linfáticos regionais.

Estes tumores têm um mau prognóstico; são frequentemente multifocais, com um crescimento rápido e alta tendência à recorrência local e à metastização à distância por via hematogénea³³. Chen², numa revisão de 87 casos de angiossarcoma da mama, a maioria tratados com mastectomia (simples ou radical) e um pequeno número tratado com Cirurgia e Radioterapia, referiu uma taxa de sobrevida aos 3 anos de 38% e uma taxa de sobrevida livre de doença aos 3 anos de 14%. A sobrevida média destes tumores é de 22 meses. Num estudo de 44 casos de angiossarcoma da pele e tecidos moles, Maddox e Evans³⁴ concluíram que o tamanho tumoral >5 cm estava correlacionado com um mau prognóstico. Donnell³¹ também referiu importância prognóstica do tamanho tumoral nos angiossarcomas da mama. No entanto, Rosen²⁹, ao estudar 63 casos de angiossarcoma primário da mama, não confirmou que o tamanho tumoral tivesse valor prognóstico. Ele referiu 3 tipos (graus) de diferenciação de angiossarcoma e esses sim relacionados com o prognóstico. Para os graus I, II e III, a taxa de sobrevida livre de doença aos 5 anos foi de 76%, 70% e 15 %, respectivamente.

CONCLUSÃO

A precocidade da exêrese cirúrgica indicada como um dos factores mais importantes do prognóstico, presuppõe um reconhecimento rápido do tumor. E, para isso, é preciso não esquecer que a todos os níveis clínico, radiológico e anatomo-patológico, o raro angiossarcoma da mama pode ter o aspecto duma lesão benigna vulgar.

No entanto, clinicamente é necessário pesquisar sinais indicativos de tumor vascular: alteração da cor da pele para além da tumefacção, se tem carácter fluante ou até pulsátil, evolução rápida, etc. Considerar que todos os tumores vasculares da mama palpáveis, de aparecimento recente, são um angiossarcoma em potencial até se provar o contrário (os angiomas benignos da mama são ainda mais raros que os angiossarcomas).

Na realização dos exames de imagem deve-se ter em atenção que não são sensíveis nem específicos de angiossarcoma; pelo contrário, podem sugerir um diagnóstico errado de lesão benigna.

De facto, quaisquer que sejam os aspectos clínicos e radiológicos, o diagnóstico faz-se pela comprovação histológica.

A punção aspirativa só tem valor quando é positiva.

Pode-se tentar a punção-biópsia mas nem sempre é representativa, tal como no nosso caso clínico. Se revela um angiossarcoma, qualquer que seja o grau, deve efectuar-se a mastectomia simples.

Se não temos comprovação histológica de malignidade, actuar como nos casos de suspeita de carcinoma e, no caso de confirmação de angiossarcoma, efectuar sempre a mastectomia simples. No presente caso, a doente efectuou mastectomia radical modificada após tumorectomia.

Não devemos esquecer que em quase 40% destas lesões, não é reconhecido o seu carácter maligno num primeiro tempo, provavelmente devido à existência de tumores bem diferenciados que se confundem histologicamente com lesões benignas. Outros mal diferenciados confundem-se com tumores anaplásticos. Apesar de algumas lesões não apresentarem características de malignidade, a maioria destes tumores vasculares evolui como angiossarcoma. Estes factores sublinham a importância da exêrese de todos os tumores vasculares macroscópicos e da realização de mastectomia sempre que houver dúvidas do ponto de vista anatomo-patológico¹⁴. A dificuldade de realização de ensaios prospectivos para estes tumores mantém-se, devido à sua raridade e os estudos publicados não são conclusivos acerca do valor das terapêuticas adjuvantes. No entanto, em nossa opinião, tal como preconizamos para esta doente, devido à agressividade destes tumores e ao mau prognóstico, independentemente do tamanho tumoral e do grau histológico, é importante a realização de QT e RT adjuvantes. A QT, devido à grande predisposição destes tumores à metastização hematogénea e a RT para controle de doença microscópica na parede torácica, com consequente diminuição das recidivas locais.

BIBLIOGRAFIA

1. STOUT AP et al: Hemangioendothelioma - A tumor of blood vessels featuring vascular endothelial cells *Ann Surg* 1943; 118: 445 - 64.
2. KARL TK CHEN et al: Angiosarcoma of the breast *Cancer* 1980; 46: 368 - 371.
3. AGARWAL PP et al: Hemangiosarcoma of the breast *Ind J Cancer* 1977; 14: 182-5.
4. HORNE WI et al: Hemangiosarcoma of the breast *Can J Surg* 1975, 18: 81-4.
5. MIEROWITZRL et al: Primary angiosarcoma of the breast *JAMA* 1978; 239: 403-5.
6. MERINO MJ et al: Angiosarcoma of the breast. *Amer J Surg Pathol* 1983; 7: 53-60.
7. ARVIND KUMAR et al: Bilateral angiosarcoma of the breast: an overview *N Z J Surg* 1990; 60: 341 -345.
8. TASSIN GB et al: Primary multifocal angiosarcoma of the breast - Sonografic evaluation with pathologic correlation. *J - Ultrasound - Med* 1990; 9: 481-3.
9. SEPAROVIC V et al: Angiosarcoma of the breast-histopathologic and electron microscopy picture. *Lijec-Vjesn.* 1990.; 112: 224-7.
10. GUPTARK et al: Needle aspiration cytology and immunocytochemical study in a case of angiosarcoma of the breast. *Diagn Cytopathol* 1991; 7: 363-5.
11. KHOSHIM M et al: Bilateral angiosarcoma of the breast-a case report. *Jpn-J Surg* 1991; 21: 693-5.
12. LIBERMAN L et al: Angiosarcoma of the breast. *Radiology* 1992; 183: 649-54.
13. WIN KK et al: Breast angiosarcoma metastatic to the maxillary gingiva. Case report. *Int J Oral Maxillofac-Surg* 1992; 21: 282-3.
14. VENTRILLONE et al: Angiosarcoma of the breast: 4 case reports and review of the literature *Rev Fr Gynecol Obstet* 1992;87: 449-50, 453-6.
15. CIATTOS et al: Sarcomas of the breast: a multicenter series of 70 cases. *Neoplasma* 1992; 39: 375-9.
16. KIM W H et al: Differential pattern of perivascular type IV collagen deposits in phyllodes tumors of the breast *J Korean Med Sci* 1992; 7: 360-3.
17. MAZZOCCHI A et al: Kasabach-Merritt syndrome associated to angiosarcoma of the breast. A case report and review of the literature. *Tumori* 1993; 79: 137-40.
18. MISRALK et al: Exclusion of residual angiosarcoma of the breast by MRI (letter). *Breast Cancer Res Treat* 1992; 21: 221-4.
19. JOYCE GT et al: Angiosarcoma of the breast. *J Iowa Med Soc* 1980; 70: 463-465.
20. YADAU RVS et al: Angiosarcoma of the male breast. *Int Surg* 1976; 61: 463-464.
21. THOMAS B HUNTER et al: Angiosarcoma of the breast: two case reports and a review of the literature. *Cancer* 1985; 56: 2099-2106.
22. STEWART, FW et al: Tumors of the breast, in *Atlas of tumor pathology. Section I*, 1950. Washington, DC., Armed Forces Institute of Pathology. p. 75.
23. LJ DUNEGAN et al: Angiosarcoma of the breast: a report of two cases and a review of the literature. *Surgery* 1976; 79: 57-59.
24. ARENDJAN WIJNMAALEN et al: Angiosarcoma of the breast following lumpectomy, axillary lymph node dissection and radiotherapy for primary breast cancer: three case reports and a review of the literature. *Int. J Radiation Oncology Biol Phys* 1993; 26, 1: 135-139.
25. STANLEY EDEIKEN et al: Angiosarcoma after tylectomy and radiation therapy for carcinoma of the breast. *Cancer*; 1992; 70, 3: 644-47.
26. LAIJRA LEIBERMAN et al: Angiosarcoma of the breast. *Radiology* 1992; 183: 649-654.
27. LALITH K MISRA et al: Exclusion of residual angiosarcoma of the breast by MRI *Breast Cancer Res and Treat* 1992; 21: 221-224.
28. SYED A HODA, CRANOR and ROSEN: Hemangiomas of the breast with a typical histological features. *Am J Surg Pathol* 1992; 16: 553-560.
29. ROSEN PP et al: Mammary angiosarcoma. The prognostic significance of tumor differentiation. *Cancer* 1988; 62: 2145-215.
30. RAJGUPTA et al: Needle aspiration cytology and immunocytochemical study in a case of angiosarcoma of the breast. *Diagn cytopathol* 1991; 7: 363-65.
31. DONNELL RM, ROSEN PP et al: Angiosarcoma and other vascular tumors of the breast. Pathologic analysis as a guide to prognosis. *Am J Surg Pathol* 1981; 5: 629-642.
32. PEDRO H MORALES et al: Soft tissue angiosarcomas. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1981; 7: 1655-1659.
33. VIRGIL GADALEANU et al: Angiosarcoma of the breast: a report of three cases. *Acta Path Microbiol Immun Scand Sect A* 1987; 95: 333-338.
34. JOHN C MADDOX et al: Angiosarcoma of skin and soft tissue. A study of forty-four cases. *Cancer* 1981; 48: 1907-1921.

BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

- ROBERT SAVAGE et al: The treatment of angiosarcoma of the breast. *J Surg Oncol* 1981; 18: 129- 134.
- K H ANTMAN et al: Multimodality therapy in the management of angiosarcoma of the breast. *Cancer* 1982; 50:2000-2003.
- L M RAINWATER et al: Angiosarcoma of the breast. *Arch Surg* 1986; 121: 669-72.
- CARLOS A PEREZ; LUTHER W BRADY (2th edition). Principles and practice of radiation oncology. Breast: Chap 42, 43; p. 877.
- JUAN ROSAI Surgical Pathology Vol.II, Chap 20, p. 1249.