

NOVEDADES EN EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA

José Antonio Alberro Aduriz

RESUMEN

El Cáncer de mama no distingue las razas, ni edad, ni el sexo; desconoce ideologías; afecta a pobres y a ricos; es una enfermedad verdaderamente democrática (J.M. Spitalier). En los últimos años, se ha convertido en la principal causa de muerte en la mujer en la mayor parte de los países industrializados. En Europa, va a padecerlo una de cada 9 mujeres

a lo largo de su vida y la tendencia sigue a más. Los avances en el diagnóstico por la imagen han experimentado un desarrollo espectacular los últimos años. Con estos medios, el diagnóstico temprano, lo que constituye la prevención secundaria, logra ya descubrir alrededor del 50% de lesiones no palpables; de ellas, más de la mitad lo constituyen cánceres no invasores que se curan en más del 95% de los casos.

A. NOVEDADES EN EL DIAGNÓSTICO

1. DIAGNÓSTICO POR LA IMAGEN

El diagnóstico precoz de la enfermedad neoplásica mamaria, mejora las cifras de morbimortalidad a medio y largo plazo, de tal manera que los expertos se encaminan a efectuar diagnósticos de cáncer mamario lo más pronto posible. La mamografía continúa hoy siendo la prueba por excelencia en el diagnóstico mamario en la mayoría de los casos. Las microcalcificaciones, que constituyen la base de las lesiones subclínicas, sólo son susceptibles de ser diagnosticadas radiológicamente, por lo que con los nuevos mamógrafos de foco digital y la posibilidad de manipulación de la imagen para su estudio, hemos podido acceder al diagnóstico de Carcinoma subclínico y aumentar las posibilidades de curación con una mejor calidad de vida, consiguiéndose en la mayor parte de los casos la conservación tanto de la mama como de la axila.

La mamografía digital

El equipo de mamografía digital está constituido por un tubo de Rx con doble pista de radio o tungsteno-rhenio y un detector digital, que puede estar en un primer plano de Silicio amorfo con yoduro de cesio o selenio que permite la optimización en la detección de RX. La imagen obtenida en el detector digital pasa a un sistema analógico digital y es procesada con un software adecuado. Se trata de un sistema modular que elimina la necesidad de chasis de película y aprovecha la tecnología digital, tanto en imagen de pantalla, como redes, impresiones en película especial y archivo de las mismas.

La mamografía digital consigue obtener con un mínimo número de disparos el número de imágenes que se precisen mediante la manipulación de la imagen primitiva obtenida de un solo disparo, lo que proporciona una menor irradiación y mayor rapidez en la realización de cada estudio. Se calcula que la dosis de irradiación se ve disminuida, gracias a una parrilla antidisfusa, entre

el 20 y 40% respecto a la radiografía analógica.

Esta nueva tecnología permite una aplicación informática, la del diagnóstico asistido por computador, por medio de la aplicación de un programa específico que detecta lesiones concretas de las mamografías: asimetrías, densidades, distorsiones, microcalcificaciones, etc., con lo que se mejora el rendimiento del sistema centrandó la atención en las zonas de la mamografía que indica el equipo y permitiendo así una segunda opinión o una segunda observación. El diagnóstico asistido por ordenador analiza las imágenes mediante una inteligencia artificial y puede complementar y autoevaluar al radiólogo, constituyéndose en una segunda lectura.

La mamografía digital aporta al diagnóstico de las lesiones mamarias los siguientes elementos:

- Menor dosis de irradiación.
- Regularidad en la información.
- Datos de exposición siempre correctos.
- Óptima calidad de imagen.
- Posibilidad posterior de manipulación de la imagen.
- Mayor rango de contrastes, con lo que se evita la mama densa.
- Almacenamiento, reproducción y envío.
- Agilidad en la realización en el estudio.
- Calidad en la presentación (láser).
- Aplicación de las técnicas informáticas (diagnóstico asistido por ordenador).

La ecografía mamaria tridimensional

En los últimos años, la tecnología ecográfica ha desarrollado un software específico para la aplicación ultrasónica en tres dimensiones (3D), que permite evaluar las lesiones tumorales en un volumen tridimensional predeterminado y conseguir estudiar in situ la morfología de la lesión y su entorno. Esta técnica tiene además especial interés en la planificación de tratamiento quirúrgico conservador para evaluar la distancia de la lesión, tanto a la piel como al plano profundo. La aplicación de la tecnología Doppler permite valorar las distintas características de la tumoración, en función de criterios funcionales vasculares lo que nos puede ayudar a efectuar un estudio pronóstico de la misma.

Las ventajas de esta tecnología como complementaria de la mamografía es que se puede aplicar en:

- Mamas densas y mujeres embarazadas.
- Diferenciación de lesiones quísticas o sólidas.
- Valoración de asimetrías mamarias radiológicas.
- Marcación de localización preoperatoria de lesiones no palpables.
- Seguimiento tras tratamiento conservador.
- Estudio de valoración de adenopatías axilares y/o supraclaviculares.

La resonancia magnética

Es una técnica que se ha convertido prácticamente en indispensable en el estudio de cáncer de mama. En sus inicios fue una exploración controver-

tida y discutida, dado que la curva de aprendizaje era larga y dificultosa y en muchos casos no exenta de problemas. Sin embargo, con los modernos equipos de alto campo y el soporte informático adecuado, esta técnica hoy en día, nos ayuda y nos aporta muchísima información. Aunque existen contraindicaciones para su empleo como la existencia de un marcapasos, clip metálicos cerebrales, implantes con mecanismos electromagnéticos, cocleares u oculares, válvulas protésicas y filtros intravasculares, nuestro equipo utiliza sistemáticamente un estudio de RMN siempre antes de cualquier tratamiento de un cáncer de mama.

La RMN es útil para:

1. Valorar preoperatoriamente el tamaño tumoral y su extensión.
2. Pacientes con estudios mamográficos discordantes.
3. Pacientes con mamas de alto riesgo y carga genética familiar (BRCA 1-2).
4. Carcinoma oculto de mama o de origen desconocido.
5. Sospecha de carcinomas múltiples, bilaterales, o afectación de la pared torácica.
6. Antes de la instauración de tratamientos neoadyuvantes.
7. Control de márgenes quirúrgicos dudosos/positivos.
8. Seguimiento para la diferenciación entre cicatriz postoperatoria y recidiva local.
9. Seguimiento de las reducciones mamarias.
10. La valoración de los implantes mamarios.
11. La biopsia dirigida, en ciertos casos de lesiones detectadas única y exclusivamente por RMN.

Intervencionismo Mamario Mínimamente Invasivo (IMMI)

Con la sistematización de los programas de diagnóstico precoz y la mayor conciencia de las mujeres que acuden cada vez con más frecuencia a revisiones periódicas, ha aumentado de forma considerable el descubrimiento de lesiones iniciales, la mayor parte de ellas no palpables, que requieren en ocasiones la práctica de una biopsia para su correcta catalogación y valorar en función del diagnóstico el tratamiento más adecuado. Para ello se cuenta actualmente con una mesa esterotóxica digital que permite colocar a la paciente "confortablemente acostada", boca abajo y con la mama que se visualiza mediante un sistema basado en mamografía digital. Esta técnica que emplea anestesia local, permite llevar a cabo con una máxima precisión y una mínima morbilidad:

- Biopsia de microcalcificaciones mediante mamotomo, que es un sistema de biopsia asistida por vacío y que permite la extracción con una sola punción de múltiples muestras de la zona sospechosa.
- Biopsia con aguja gruesa (TRUCUT) que se utiliza para nódulos y que se puede hacer también por ecografía.
- Colocación de arpón o sistema de guiado para lesiones no palpables y su posterior exéresis quirúrgica.
- Extirpación completa de lesiones de hasta 2 cm. de diámetro, con sistemas tipo ABBI o Site Select.

Este tipo de radiología intervencionista permite diagnosticar la mayor parte de las lesiones detectadas en la mamografía, evitando así para un 70% de estas mujeres con lesiones benignas, tener que pasar por el quirófano. Así mismo, el haber hecho una biopsia previa a la intervención, nos da un estudio anatomopatológico detallado del tipo de lesión que tenemos y nos ayuda de cara a la indicación de la técnicas quirúrgicas más adecuadas para su tratamiento.

La tomografía por la emisión de positrones (PET)

La tomografía por emisión de positrones, es una técnica no invasiva, de introducción reciente que ha determinado un cambio de mentalidad en la clínica diaria, pues aporta una información metabólica funcional y no morfológica como hasta ahora estábamos acostumbrados. Los isótopos radioactivos emisores de positrones tienen una actividad específica elevada y no alteran las características fisiológicas de las moléculas, lo cual, unido a su cortísima vida media (tiempo en el que emiten la radiación), permiten obtener imágenes de alta calidad con baja exposición para el paciente y con sensibilidades del orden de pico-moles.

El único radiofármaco autorizado para uso clínico en España es la 18F-FDG (flor-2-deoxi glucosa, marcada con 18 F), que tiene una vida media de 109,8 minutos. La 18F-FDG es captada por las células del organismo de un modo similar al de la glucosa; luego es fosforilada por la hexoquinasa pero a diferencia de aquella, no experimenta más pasos metabólicos, quedando atrapada en los tejidos tumorales, por lo

que su “acúmulo” es un indicador del consumo de glucosa por parte de las células. Los tumores presentan una glucolisis acelerada y una menor capacidad para generar energía vía glucolisis aeróbica, por lo que la captación de glucosa en éstos, se incrementa notablemente. De ahí, que sea precisamente la Oncología una de las aplicaciones clínicas más importantes de la PET. Hay que tener en cuenta, sin embargo, que dado que existe un consumo de glucosa por todas las células del organismo, incluso en condiciones fisiológicas, no podemos establecer que todo acúmulo de 18F-FDG sea sinónimo de tumor, pues tejidos en reparación, inflamaciones y otros procesos no neoplásicos, pueden determinar un aumento tisular de glucosa. Por ello, la FDG resulta un marcador muy sensible, pero poco específico.

La PET se puede utilizar en el despistaje, detección del tumor primario, diagnóstico de metástasis ganglionares, recidivas tumorales y metástasis a distancia, así como en el control evolutivo tras tratamiento, pero no siempre ha aportado resultados de interés práctico. En la evaluación locorregional de los tumores de mama, esta técnica parece útil sobre todo en los tumores de más de 1 cm y además ductales infiltrantes, ya que se ha visto que en los de tipo lobulillares infiltrantes, el hecho que presenten áreas de necrosis, hace que capten menos glucosa, por lo que se detectan hasta un 60% de falsos negativos.

La PET nos sirve también para evaluación del estadiaje axilar en el que se aprecia una alta sensibilidad y especificidad, por lo que en ciertos centros se emplea esta técnica previamente a la utilización del ganglio centinela. Es igualmente útil para detectar la exis-

tencia de ganglios afectados a nivel del mediastino, o de la cadena mamaria interna y la detección de metástasis a distancia. Como estrategias futuras parece que esta técnica puede sermos útil para la evaluación de los efectos de la quimioterapia, el estudio de mujeres asintomáticas con elevación de marcadores tumorales, para la planificación de tratamientos de radioterapia, para el seguimiento de pacientes con sospecha de recidiva tumoral y, finalmente, para la detección de tumores en pacientes con síndromes paraneoplásicos.

2. DIAGNÓSTICO ANATOMOPATOLÓGICO

Históricamente clasificamos el cáncer de mama según su tipo histológico, grado y expresión de los receptores hormonales, lo que nos ha permitido clasificar los tumores y hablar todos un mismo lenguaje cuando nos referíamos a un tumor de mama en función de su tamaño, de la afectación ganglionar axilar, del tipo histológico, del grado histológico, de la invasión vascular linfática, de los receptores hormonales etc. Sin embargo, esta clasificación siempre nos ha sorprendido porque no era capaz de explicar evoluciones que consideramos atípicas en función del pronóstico histológico de la tumoración. En efecto, teníamos tumores de mal pronóstico histológico que sin embargo tenían una excelente evolución y a su vez, otros tumores de muy pequeño tamaño sin afectación ganglionar que tenían una muy mala evolución. En los últimos 15 años, gracias a estudios con técnicas de reordenamiento genético o microarrays, nos estamos explicando porque tumores histológicamente similares muestran diferencias a nivel molecular.

El acino mamario, considerado como unidad fisiomorfológica del componente epitelial mamario, está constituido por al menos 3 tipos de células: Luminales (glandulares secretoras), Basales (mioepiteliales) y Células matriz (stem-cell). Esto ha permitido llevar a cabo el reconocimiento de subtipos de cáncer de mama en base a la clasificación molecular. Así, desde la publicación del año 2000 en la revista Nature realizada por el Prof. Perou, se sugiere la existencia de por lo menos 4 diferentes tipos moleculares de cáncer de mama:

- Luminal like.
- Normal like.
- Basal like.
- HER2 positivo.

Esta distinción entre los patrones de expresión génica en los cánceres de mama, nos permite distinguir subclases tumorales con evoluciones clínicas diferentes. Los mejores pronósticos están reservados para los grupo luminal A y B y los peores para los grupos HER2 positivo y basal, siendo los luminales A los de mejor pronóstico y los basales (triple negativo) los de evolución más agresiva.

Los avances de las técnicas genéticas han permitido que el diagnóstico de cáncer de mama también pueda participar en la nueva era genómica. Así, actualmente disponemos de 4 Test genéticos predictivos: Oncotype DX, Mamma Print, Rotterdam Signature Test, y H/I test, que pretenden determinar el perfil genético del tumor para en función del mismo valorar los tumores de buen pronóstico, en los cuales posiblemente el tratamiento hormonal sería suficiente, y los tumores de mal

pronóstico genético, para los cuales quizá estén indicados otros tratamientos oncológicos más agresivos.

Puede afirmarse que la era de la medicina personalizada ya ha empezado. Progresivamente, estaremos en condiciones de ofrecer a cada enferma una estrategia terapéutica integrada e individualizada en relación con la singular e irreplicable situación clínica y biológica de cada paciente.

B. NOVEDADES EN INVESTIGACION

Vamos a referirnos prácticamente en exclusiva a las novedades en cuanto a los estudios sobre el cáncer de mama y ovario hereditario porque se ha cumplido una década desde la identificación y clonación de los dos genes conocidos de susceptibilidad al cáncer de mama y ovario:

- BRCA1, localizado en el cromosoma 17 (17q21)
- BRCA2, localizado en el cromosoma 13 (13q12)

Aunque en un 95% de los casos, el cáncer en general y el de mama en particular se presenta de forma aparentemente esporádica y a una edad superior a los 55 años, hay alrededor de un 5% de los casos en los que el cáncer de mama aparece en varios miembros de una familia a lo largo de varias generaciones. A este grupo lo conocemos como cáncer familiar. El origen de esta susceptibilidad heredada, reside frecuentemente en la mutación de uno de los dos genes identificados hasta el momento, BRCA1 ó BRCA2. La presencia de estas mutaciones es sufi-

ciente para que los individuos portadores presenten una susceptibilidad muy alta para desarrollar cáncer de mama y otros tumores relacionados, como cáncer de ovario o próstata. El análisis genético del BRCA1 y 2, es laborioso y complejo, ya que son genes grandes y pocas las familias en las que finalmente se identifica una mutación. Por ello es necesario realizar una selección muy precisa de aquellas familias que se pueden considerar realmente de alto riesgo y en las que estaría indicado el estudio. Aunque existen diferentes estudios, los criterios de selección para el estudio de un análisis genético de BRCA1 y 2, podrían ser:

1. Familias en las que haya al menos 3 mujeres con cáncer de mama y/u ovario y al menos 1 de ellas, diagnosticada antes de los 50 años.
2. Familias en las que hay 2 mujeres con cáncer de mama, al menos una de ellas diagnosticada antes de los 50 años, y al menos un caso de aparición de un 2º tumor (cáncer de mama contralateral, cáncer de ovario etc.).
3. Familias en las que haya al menos 1 mujer y 1 varón afectados de cáncer de mama.
4. Familiares de un probandus portador de mutación en BRCA1 o BRCA2.
5. Mujeres con cáncer de mama-ovario, con o sin antecedentes pero de origen judío.

Una vez efectuado el estudio genético y si éste es positivo, se pueden estimar los riesgos de padecer cáncer en estas pacientes portadoras de muta-

ciones germinales en los genes BRCA1 y BRCA2. Así se considera que una paciente portadora de una mutación en el gen BRCA1 tiene entre un 46-85% de posibilidades de padecer un cáncer de mama y entre un 16 y un 63% de posibilidades de padecer un cáncer de ovario. Si la paciente es además portadora de una mutación BRCA2, las posibilidades de padecer un cáncer de mama van de un 23 a un 85% y de un cáncer de ovario de un 9 a un 27%. Cabe destacar que en pacientes varones con cáncer de mama, es frecuente la mutación del gen BRCA2. Uno de los temas de discusión en estos momentos es el manejo clínico de pacientes portadores de mutaciones BRCA1 y 2 que siempre se debe efectuar dentro de un equipo multidisciplinario que incluya a persona experta en Psicooncología, dado el fuerte impacto psicoemocional que produce tanto el resultado del estudio genético, como el impacto psicológico que pueden suponer las medidas terapéuticas que se puedan establecer.

Las medidas principales de prevención son:

- Vigilancia médica intensiva.
- Quimioprevención.
- Cirugía profiláctica.
- Cambios en el estilo de vida.

C. NOVEDADES EN EL TRATAMIENTO

Quirúrgico

La cirugía ha experimentado un cambio profundo en su planteamiento terapéutico del cáncer de mama. En

efecto, los diagnósticos cada vez más precoces y el hallazgo de tumores cada vez más pequeños, han hecho que hoy en día sean cada vez más frecuentes los tratamientos conservadores que han demostrado ser seguros y válidos, hasta el punto de que la supervivencia es idéntica en pacientes tratadas con mastectomía o con tratamiento conservador. En los últimos 10 años un gran avance ha venido de la sistematización del estudio del ganglio centinela, lo que ha permitido la estadificación axilar en función del estado del ganglio centinela, es decir, que si este ganglio es negativo se evita asimismo el vaciamiento axilar. Por ello, hoy en día, podemos decir que el tratamiento quirúrgico estándar del cáncer de mama es conservador, tanto para la mama, como para la axila para tumores menores o iguales a 4 cm. y los tumores con ganglio centinela negativo. Cabe destacar igualmente que el tratamiento quirúrgico ha evolucionado también en cuanto al aspecto reconstructivo y por ello, hoy se imponen cada vez más técnicas de reconstrucción mamaria inmediata en caso de tener que hacer mastectomía e incluso técnicas de cirugía oncoplástica, para conseguir un resultado estético cada vez más satisfactorio.

Radioterápico

Se acepta hoy que el tratamiento conservador es un tratamiento adecuado siempre y cuando vaya seguido por un tratamiento de radioterapia externa sobre la totalidad de la mama. Consiste normalmente en fracciones de irradiación diarias, 5 días/semana, durante un periodo de 5 a 6 semanas. Con estas técnicas se consiguen excelentes resultados estéticos, con

unos índices de control local superiores al 90%, lo que demuestra que este enfoque terapéutico es comparable al de la mastectomía. Sin embargo, la utilización de este tratamiento de radioterapia es a veces un verdadero problema logístico, a veces por problemas de recursos sanitarios en oncología radioterápica, o por imposibilidad o dificultad de desplazamiento a centro hospitalario, o por edad avanzada. Sabemos ahora que la región que realmente requiere un tratamiento radioterápico tras una tumorectomía con márgenes quirúrgicos libres probablemente se limita a 1 ó 2 cm. alrededor de la cavidad quirúrgica, es decir, de los márgenes de resección. Ello ha hecho que en los últimos años se vayan desarrollando técnicas de irradiación parcial de la mama, que van a hacer que este tratamiento de radioterapia local sea más fácil, y de una duración más reducida.

Las diferentes técnicas que tenemos a disposición para poder llevar a cabo este tratamiento de irradiación parcial de mama consisten en:

- Braquiterapia intersticial mediante múltiples catéteres.
- Braquiterapia mediante catéter balón (Mammosite)
- Radioterapia externa (conformal 3D) de intensidad modulada.
- Radioterapia intraoperatoria.

Los primeros resultados sobre este tipo de técnicas son muy esperanzadores, lo que va a hacer que esta sea posible de aplicar en algunos casos de cáncer de mama, como pueden ser:

- Carcinoma ductal infiltrante.
- Tumores de menos de 3 cm.

- Márgenes quirúrgicos libres.
- Ganglios axilares negativos.
- 45 o más años de edad.
- No existencia de Carcinoma Ductal In Situ asociado o de componente intraductal extenso.

Hormonal sistémico

En cuanto al tratamiento hormonal los inhibidores de la aromatasas están mostrándose igual de eficaces que el tamoxifeno y además con menos efectos secundarios, por lo que se han impuesto como el tratamiento estándar de hormonoterapia en pacientes postmenopáusicas. El papel de los taxanos (Paclitaxel y Docetaxel) es relevante y hay evidencia suficiente para considerar que los tratamientos en combinaciones con taxanos, son altamente eficaces en el tratamiento adyuvante en el cáncer de mama.

Aproximadamente el 30% de los cánceres de mama sobre-expresan HER-2/NEU (CERBB-2) que es una proteína que posee actividad tirosinquinasa. El Trastuzumab (Herceptin), es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une a esta proteína, interacción que supone la inhibición de la señalización intracelular inducida por los factores de crecimiento y el cese de la proliferación celular y la disminución del potencial maligno tumoral. El Trastuzumab representa una nueva modalidad de tratamiento frente al cáncer de mama, con un mecanismo de acción al margen de los agentes quimioterápicos convencionales, con escasos efectos secundarios. Los estudios en los que se utiliza este fármaco dentro del tratamiento adyuvante del

cáncer de mama muestran, en todos los casos una clara mejoría en cuanto a supervivencia libre de enfermedad, así como a supervivencia global.

En estos momentos se estudian diferentes combinaciones de Trastuzumab con antraciclinas, taxanos, platino y análogos, vinorelbina, para valorar la eficacia de estas nuevas combinaciones y poder considerarlas como opciones terapéuticas eficaces y seguras. Así mismo, la aparición de otros fármacos como el Bevacizumab que es un anticuerpo monoclonal dirigido frente al factor del crecimiento del endotelio vascular (VEGF), parecen mostrar también su eficacia en tumores en tratamiento con cáncer de mama y abre nuevas vías de tratamientos futuros eficaces.

CONCLUSIÓN

La cirugía ha experimentado una regresión evidente, siendo en este momento cada vez más conservadora, tanto para la mama como para la axila. La radioterapia es cada vez más precisa y se tolera mejor y además con la adaptación de las nuevas tecnologías se perfilan técnicas tales como la irradiación parcial de la mama, que van a mejorar muchísimo la calidad de vida de nuestras pacientes.

Los tratamientos sistémicos son cada vez menos tóxicos y más específicos. La hormonoterapia es enormemente eficaz y, además, con los nuevos fármacos presenta menos efectos secundarios. La quimioterapia empieza a utilizar ya en la clínica diaria anticuerpos monoclonales contra algunos tumores sensibles a ellos y se siguen investigando nuevas dianas

terapéuticas que van a ir sustituyendo paulatinamente a los citostáticos que se han venido empleando hasta ahora.

Finalmente, la investigación sigue también evolucionando y cada vez conocemos mejor los aspectos genéticos de esta enfermedad, así como su estrato molecular en el que comienzan las alteraciones que conducen al establecimiento del cáncer. Cuando logremos reparar en sus inicios el daño celular inducido por acontecimientos biológicos hasta ahora no bien conocidos, el cáncer de mama habrá conocido su final.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

PEROU C, SORLIE T, EISEN M, VAN DE RIJN M, JEFFREY S, REES C, et al. Molecular portraits of human tumors. *Nature* 2000; 406: 747-52.

National Cancer Institu. The TAILORx Breast Cancer Trial: 2007. Available at: www.cancer.gov/clinicaltrials/digestpage/TAILORx.

CAREY L, PEROU C, LIVASY C, DRESSLER L, COWAN D, CONWAY K, et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA* 2006; 295: 2492-502.

VERONESI U, GATTI G, LUINI A, et al: Full-dose intraoperative radiotherapy with electrons during breast-conserving surgery: *Arch Surg* 138: 1253-1256, 2003.

KEISCH M, VICINI F, SCROGGINS T, et al: Thirty month results with the mammosite breast brachytherapy applicator: Cosmesis, toxicity, local control in partial breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 60: s272,2003 (suppl 1).

- ARTHUR D, VICINI F, KUSKE RR, et al: Accelerated partial breast irradiation: An updated report from the American Brachytherapy Society. *Brachytherapy* 2: 124-130, 2003.
- VOGEL CL, COBLEIGH MA, TRIPATHY D et al. Efficacy and Safety of Trastuzumab as a Single Agent in First-Line Treatment of HER2-Overexpressing Metastatic Breast Cancer. *J. Clin Oncol* 2002; 20: 719-26.
- VOGEL CL, TAN-CHIU E. Trastuzumab plus chemotherapy: convincing survival benefit or not? *J Clin Oncol* 2005; 23: 4247-50.
- KUHL CK, SCHRADING S, WEIGEL S et al. The EVA Trial: Evaluation of the Efficacy of Diagnostic Methods (Mammography, Ultrasound, MRI) in the secondary and tertiary prevention of familial breast cancer, Prevention of familial breast cancer, Preliminary results after the first half of the study period. *Rofo*.2005; 177 (6); 818-27.
- Kuhl CK, Schild HH, Morakkabati N. Dinamic Bilateral contrast-enhanced MR imaging of the breast: trade-off between spatial and temporal resolution. *Radiology* 2005; 236(3); 789-800.
- Tejerina A, Lucas R, Rabadan F, Reillo A, Schneider J. Extirpación de Carcinomas no palpables de mama mediante el sistema ABBI. Estudio anatomopatológico de la glándula mamaria circunlesional. *Rev Senol Patol Mam* 2003; 16 (4): 131-5.
- Avril N, Rose CA, Schelling M, Dose J, Kuhn W, Bense S, et al: Breast imaging with positron emission tomography and fluorine-18 fluorodeoxyglucose: use and limitations. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3495-502.
- BOS R, VAN DER HOEVEN JJ, VAN DER VALL E, VAN DER GROEP P, VAN DIEST PJ, COMANS EF, et al: Biologic correlates of (18)F fluorodeoxyglucose uptake in human breast cancer measured by positron emission tomography. *J. Clin Oncol* 2002: 379-387.
- KUMAR R, ALAVI A. Fluorodeoxyglucose PET in the management of breast cancer. *Radiol Clin N Am*; 2004: 42: 1113-1122.