

Cáncer oculto de mama: actitud diagnóstica y terapéutica

Ignacio González
Blanco
Ana Román
Ana Belén Rodríguez
Bújez
Javier Marina

Servicio de Ginecología
y Obstetricia
Hospital Universitario
"Río Hortega"
Valladolid

Correspondencia:
Ignacio González Blanco
Hospital Universitario
"Río Hortega"
Avda. Santa Teresa, s/n
47010 Valladolid
E-mail:
igblanco@hotmail.com

Resumen

El carcinoma oculto de mama mantiene su incidencia a pesar de los avances tecnológicos desarrollados en el contexto diagnóstico del cáncer mamario.

El hallazgo de una adenopatía axilar metastásica de un adenocarcinoma compatible con un cáncer primario de la mama homolateral, pero sin evidencia clínica ni radiológica de la tumoración, representa unas particularidades diagnósticas y terapéuticas especiales.

En este contexto, las pruebas diagnósticas básicas en el cáncer de mama se han visto superadas por técnicas de imagen de mayor complejidad, como la resonancia magnética o la tomografía por emisión de positrones.

Tampoco está claramente establecido una pauta de tratamiento unificada y las conductas quirúrgicas más radicales han ido dejando paso con el tiempo a protocolos terapéuticos más conservadores afianzados sobre pautas de radioterapia y de cirugía conservadora.

Finalmente, recordaremos que el pronóstico y la supervivencia del carcinoma oculto de mama ha demostrado no ser peor que el de aquellas pacientes con un cáncer de mama típico en estadios clínicos comparables.

Palabras clave: Carcinoma oculto de mama. Diagnóstico. Tratamiento.

Summary

The occult breast carcinoma supports its incidence in spite of the technological advances developed in the diagnostic context of the mammary cancer.

The find of a metastasis axillary adenopathy of an adenocarcinoma compatible with a primary ipsilateral breast cancer, but no clinical or radiological evidence of a tumour, represents a diagnostic and therapeutic special particularities.

In this context, the diagnostic basic tests in the breast cancer have happened to be overcome by a new radiological techniques of bigger complexity, as the magnetic resonance or the positrons emission tomography.

A unified guideline of treatment is not clearly established either and the most radical surgical conducts have gone opening way with the time to more conservative therapeutic protocols guaranteed on guidelines of radiotherapy and of conservative surgery.

Finally, we remember that the prognosis and survival of the occult breast cancer has demonstrated not to be bad

that those patients with a typical breast cancer in similar clinical stadiums.

Key Words: Occult breast cancer. Diagnosis. Treatment.

Concepto

El carcinoma oculto de mama definido como el cáncer de mama que se manifiesta con una adenopatía axilar metastásica asintomática homolateral y sin evidencia clínica ni radiológica de su localización dentro de la glándula mamaria, es una entidad poco frecuente pero bien conocida desde que fue descrita por Halsted a principios del siglo pasado¹.

Es de destacar que con el paso del tiempo y la mejora en la calidad de los estudios mamográficos se ha reducido la incidencia del carcinoma oculto de mama. Las lesiones tumorales mamarias no visibles en los mamogramas de hace décadas hoy se visualizan en las campañas de screening como lesiones no palpables radiológicamente sospechosas y forman parte del diagnóstico precoz del cáncer de mama.

La incidencia actual oscila entre 1-3 casos por cada 1.000 cánceres de mama, con una edad media de aparición similar a la de los cánceres de mama detectables.

En la clasificación clínica para la definición del TNM y por tanto en el estadije de la enfermedad se considera que puede variar desde un Estadio IIA a un IIIA dependiendo del grado de afectación ganglionar de la axila. Se presenta como un TO N1-N2 MO¹.

Este estadio se mantiene si después del tratamiento quirúrgico radical o conservador no se descubre el tumor primario en el estudio histológico de la pieza, ya que sí la tumoración se localiza se debería reestadiar variando la T según el tamaño tumoral encontrado y no pertenecería al grupo TO del carcinoma oculto de mama².

Así en los verdaderamente catalogables como carcinomas ocultos de mama no se puede evaluar muchas de las características del tumor primario que se revelan como factores pronósticos. El tamaño tumoral, el grado histológico, la actividad mitótica y el grado de necrosis son marcadores clásicos de pronóstico en todo cáncer de mama, y de los que no vamos a tener conocimiento.

Más recientemente se han descrito otros parámetros que complementan a los anteriores y que empiezan a tener mayor aceptación, destacamos la presencia de focos fibróticos tumorales, la densidad microvascular, los receptores hormonales, los factores de crecimiento y sus receptores, oncogenes, genes supresores tumorales o marcadores de proliferación que tampoco podemos determinar en el tumor primario aunque a veces sí en el examen de la adenopatía axilar metastásica³.

Una particularidad de este proceso oncológico es que antes de nada conocemos la afectación del considerado hoy día el más importante factor de predicción pronóstico, es decir, partimos de una afectación tumoral axilar o metástasis ganglionar N1-N2⁴.

Otra situación que se presta a confusión y en la que tampoco se habla apropiadamente de carcinoma oculto de mama es el hallazgo de un tumor sobre el tejido mamario que se prolonga hacia el interior del pliegue axilar anterior, es decir, en el tejido mamario ectópico o en la llamada cola mamaria de Spence. El análisis anatomopatológico detallado con la identificación de pequeñas porciones de tejido linfático residual, sobre todo senos corticales y cambios germinativos, es de gran valor diagnóstico para establecer esta diferenciación⁵.

Otra consideración de concepto sobre el carcinoma oculto de mama es la valoración de los antecedentes oncológicos mamarios previos de la paciente. Están descritas metástasis axilares contralaterales en la evolución de algunas mujeres operadas previamente de un cáncer primario de mama. En este caso no se correspondería con el debut de un segundo cáncer de mama oculto, sino con la metástasis contralateral de aquel primer tumor de mama ya operado⁶.

Diagnóstico

El hallazgo casual y generalmente asintomático de una adenopatía axilar no supone la necesidad de identificar un cáncer y menos aún que esté en la mama del mismo lado. La valoración clínica inicial de las adenopatías nos permite un acercamiento sobre la

posible etiología responsable del proceso. Están descritas patologías infecciosas, inflamatorias y tumorales no mamarias que se pueden presentar en algún momento evolutivo como una adenopatía axilar aislada de un tamaño medio de entre 2-4 cms.

La mayor parte de los carcinomas ocultos de mama tienen un diámetro máximo entre 1-2 cms. y aunque muchos de ellos suelen ser microscópicos también están descritos casos de tumores con un tamaño de casi 5 cms. Cualquier tipo histológico se puede manifestar como cáncer oculto y existen series en las que predomina el carcinoma medular sobre otros⁷.

Entre los tumores no mamarios destacan los linfomas como la causa más frecuente de enfermedad neoplásica maligna que debuta con una adenopatía axilar metastásica, pero también se incluyen otros tumores primarios localizados en órganos como el tiroides, pulmón, hígado, estómago, páncreas, colon, riñón, piel y las glándulas sudoríparas⁶.

La positividad o negatividad de los receptores hormonales de estrógenos y progesterona identificados en el tejido metastásico axilar no confirma ni excluye su origen mamario. Otros carcinomas ginecológicos, gastrointestinales y de pulmón pueden expresar receptores hormonales positivos y algunos cánceres de mama expresan receptores hormonales negativos.

La base del diagnóstico topográfico del tumor primario en la glándula mamaria requiere el empleo de métodos de diagnóstico técnicos que habitualmente no usamos en la práctica diaria en la consulta sobre patología mamaria.

Por definición, la exploración clínica mamaria no debe resultar exitosa en la localización tumoral.

Los estudios mamográficos que son el inicio del estudio radiológico de la glándula mamaria, no llegan habitualmente a precisar el asentamiento tumoral. Están descritos un gran número de estudios con una elevada proporción de mamogramas negativos en este tipo de pacientes⁸. La sensibilidad del método cae desde un 90% en el caso de cáncer de mama sintomático hasta un 25% en el caso del carcinoma oculto de mama, con una especificidad del 70%⁹.

Grandes series de pacientes como la del MD Anderson Cancer Center, del Memorial Sloan-Kettering Center ponen de manifiesto la baja sensibilidad y especificidad de las mamografías en el intento de detección de estas tumoraciones. Las lesiones no palpables radiológicamente sospechosas derivadas de los mamogramas no tienen un valor predictivo positivo realmente significativo¹⁰.

Aun cuando la mamografía digital manifiesta ventajas potenciales en la transmisión, almacenaje y manipulación de la imagen que podrían vincularse con mejores resultados en la detección y diagnóstico del cáncer de mama, en el caso del cáncer oculto no es así. Son necesarios mayores avances tecnológicos para determinar el valor clínico real de la digitalización de las imágenes en este proceder diagnóstico¹¹.

Todo esto hace que algunos autores adopten un posicionamiento cada vez más radical y no consideren beneficioso ni útil los estudios mamográficos para intentar descubrir el asentamiento de un carcinoma oculto con metástasis axilar¹².

La sensibilidad de los ultrasonidos convencionales en el diagnóstico precoz del cáncer de mama es tan baja que carece de interés práctico. No obstante en determinadas condiciones la ecografía es más sensible que la mamografía para demostrar pequeñas masas en mamas muy densas de pacientes jóvenes y en carcinomas no palpables y no visibles en las mamografías¹³.

También el Doppler tiene un limitado papel, ya que los flujos sanguíneos medidos en lesiones benignas y malignas presentan una gran superposición. La mayoría de carcinomas mamarios exhiben índices de resistencia y de pulsatilidad elevados y picos de velocidades sistólicas altos, pero sus valores no resultan discriminativos entre benignidad y malignidad¹⁴.

Recientemente el ensayo del Power Doppler parece mejorar algo las cifras de la ecografía convencional y demuestran sensibilidades entorno al 68% con un valor predictivo positivo del 85%¹⁵.

Por todo esto, pensamos que los ultrasonidos y sus variantes pueden ayudar a valorar una imagen ambigua detectada por mamografía, pero en raras ocasiones van a esclarecer el asiento tumoral de un carcinoma oculto con metastatización axilar en donde mamográficamente no existen áreas sospechosas¹⁶.

La poca rentabilidad diagnóstica de los estudios mamográficos y ecográficos han llevado al empleo de la resonancia nuclear magnética -RMN- que puede ser utilizada con y sin contraste (gadolinio) en la búsqueda de estos tumores.

Los últimos estudios relacionan una considerable fiabilidad entre los hallazgos radiológicos de la RNM con la detección posterior del carcinoma de mama en la pieza quirúrgica y con la posibilidad de hacer una cirugía conservadora. Se ha demostrado una alta sensibilidad entorno al 85-100% pero con una baja especificidad situada alrededor del 35-90%¹⁷.

Esto se traduce en que se ha observado que un dato sospechoso en RNM se acompaña de hasta en un 95% de los casos con la identificación del tumor en la pieza de cirugía, mientras que en estudios de no sospecha en la RNM el hallazgo tumoral en la biopsia quirúrgica baja a un 20%^{18,19}.

Con la adaptación de equipos de biopsia citológica o histológica a la RNM se puede empezar a protocolizar las opciones terapéuticas de estas pacientes. En las imágenes dudosas para la RNM y con biopsia dirigida confirmativa de tumor se puede ofrecer tratamiento condervador, y aquellas mujeres que no presenten un patrón de sospecha tumoral o no pueda ser ratificado con una biopsia específica se ofrece tratamiento quirúrgico radical o radioterápico global²⁰.

La medicina nuclear también se ha acercado al reto que supone la identificación de los carcinomas ocultos de mama.

La tomografía por emisión de positrones -PET- es una técnica de imagen que permite evaluar la actividad metabólica de los tumores y con ello su detección topográfica. Basado en dicha capacidad metabólica elevada de las neoplasias se administra de forma intravenosa isótopos radioactivos análogos de la glucosa que tras su distribución corporal total se fijarán a los hipotéticos tumores. Dentro de estos productos destaca 18FDG (fluro-deoxi-glucosa), que tiene la particularidad de no poder ser almacenado como glucógeno para un uso energético futuro y así sería empleado de forma inmediata en los puntos de alta actividad glucolítica²¹.

Los buenos resultados obtenidos hacen que actualmente muchos autores sugieren la PET como método de diagnóstico estandar en la búsqueda del carcinoma oculto de mama, en mujeres con mamogramas poco sensibles por tener una mama muy radiodensa.

La PET también se ha utilizado con éxito en la valoración de la posible afectación axilar en mujeres diagnosticadas de cáncer de mama. En este contexto sus datos son bastante fiables con una sensibilidad del 95% y con una especificidad del 65%. Podemos inferir, por tanto, que las pacientes con PET axilares negativos tienen un extremadamente bajo riesgo de tener invadidos los linfáticos axilares^{22,23}.

No obstante esta técnica tiene sus detractores por la incapacidad que manifiesta para distinguir las fijaciones fisiológicas que presentan órganos de gran actividad metabólica como son el cerebro, miocardio, intestino y sistema urinario. A la vez que en determinadas ocasiones no están bien diferenciados los valores de referencia SUV (standardized uptake value) entre lesión benigna y maligna²⁴.

La tomografía computerizada con emisión única de fotones -SPECT- se añade a las técnicas que la medicina nuclear está ensayando en el diagnóstico de estos tumores y hasta ahora se la considera una variante mejorada de la PET²⁵.

La escintigrafía con ^{99m}Tc-sestamibi que valora el nivel de captación del isótopo radioactivo por parte de las células tumorales se ha ensayado en la detección de cáncer de mama. En la primera serie preliminar sus resultados eran muy esperanzadores, con una sensibilidad del 92%, especificidad del 89% y valor predictivo positivo del 80%²⁶.

Esto ha conducido a su empleo en el intento de diagnóstico del carcinoma de mama oculto, sin los beneficios esperados. Estudios sucesivos constataron un elevado porcentaje de falsos negativos entre las tumoraciones menores de un centímetro de diámetro, la localización en la mama izquierda y en posiciones medias, los carcinomas lobulillares infiltrantes. La hiperplasia de algunas lesiones benignas y los episodios de mastitis agudas son causas de falsos positivos y que junto a los falsos negativos descrito hacen que este método no logre una adecuada sensibilidad y especificidad para este tipo de neoplasias^{27,28}.

Con la presunción diagnóstica de metástasis ganglionar axilar de adenocarcinoma, el origen mamario no es la única posibilidad. Esto nos obliga a finalizar el estudio de diagnóstico sobre la glándula mamaria con una serie de pruebas encaminadas a localizar otro posible origen tumoral. La tomografía axial computerizada cervico-toraco-abdominal, la urografía, ecografía ginecológica transvaginal y un estudio endoscópico gastrointestinal forman parte de este análisis. En caso de ser infructuosa dicha búsqueda se mantendrá la sospecha de neoplasia mamaria y se realizará un estudio de extensión pretratamiento como en cualquier otro cáncer de mama, con la realización de una gammagrafía ósea, ecografía hepática, analítica y marcadores tumorales.

Tratamiento

El tratamiento del carcinoma oculto de mama se inicia con su diagnóstico, al realizar la exéresis de la adenopatía aislada. Descartado un origen extramamario se asume el probable origen tumoral sobre la glándula mamaria ipsilateral y se nos plantean diversas posibilidades de cómo tratar la mama afectada. Los protocolos oncológicos han evolucionado con el tiempo y con el avance de las técnicas de diagnóstico.

Hace años algunos autores establecían una actitud expectante y pasiva respecto a la mama. Este planteamiento terapéutico se traducía en la mera observación mamaria y solo planteaban un tratamiento quirúrgico excisional cuando el tumor se hacía clínicamente evidente con el curso de los años. Hoy día esta opción se desaconseja por la inaceptable tasa de recidiva local y de descenso en la supervivencia global²⁹.

Las escuelas con gran tradición radioterápica en general y sobre la mama en particular plantean la radioterapia como otra posibilidad terapéutica global, sin necesidad de tratamiento quirúrgico. La mayoría de los autores presentan tasas de control local entre el 70-100% de las pacientes sometidas sólo a tratamiento radioterápico.

En la actualidad se emplea preferentemente acelerador de electrones y se realizan dos vertientes de tratamiento locoregional, uno sobre la axila con una dosis de radioterapia que oscila entre 40-60 Gy en 25 sesiones y una segunda sobre la glándula mamaria con generalmente 50 Gy igualmente fraccionadas en 25 sesiones³⁰.

La radioterapia axilar se administra en todas las cadenas linfáticas de drenaje locoregional mamario en aquellos casos en que sólo se realizó la extirpación de la adenopatía debutante, existe afectación axilar masiva o presenta rebasamiento tumoral capsular.

En aquellos otros casos en donde se realizó la linfadenectomía axilar completa solo se irradió el vértice axilar, la fosa supraclavicular y la cadena mamaria interna^{31,32}.

La radioterapia también forma parte del tratamiento complementario en aquellos casos en que se realiza lumpectomía a ciegas sobre el cuadrante superoexterno de la mama afecta o cualquier otra cuadrantectomía si existen estructuras sospechosas con las técnicas de diagnóstico por la imagen.

El tratamiento quirúrgico se mantiene como tercera opción terapéutica con un posible planteamiento radical o conservador.

- La mastectomía radical modificada junto a la linfadenectomía axilar se mantiene como una posibilidad a ofrecer a estas pacientes, aunque hace años se postulaba como método terapéutico de elección hoy día se considera un sobretratamiento. Además la identificación del tumor en las piezas de mastectomía sólo logran identificar el tumor en el 60% de los casos, y ello no significa que el tumor no esté en la mama. Esta

actitud ha derivado de gran número de estudios retrospectivos que han demostrado que no existen diferencias de supervivencia entre las mujeres mastectomizadas y las no mastectomizadas^{33,34}.

- La cuadrantectomía superoexterna es un abordaje cuya eficacia no ha sido demostrada y sólo está basado en porcentajes de probabilidad, ya que se realiza dicho tratamiento pensando en que existen mayores posibilidades de extirpación tumoral si se actúa sobre la localización mamaria con máxima incidencia de cáncer de mama³⁵. Su planteamiento puramente especulador y su muy escasa rentabilidad diagnóstica patológica hace que esta posibilidad terapéutica no goce actualmente de gran predicamento.
- La mastectomía subcutánea o adenomastectomía ha sido empleada por pocos autores como tratamiento quirúrgico conservador. Por dicha razón son cortas las series descritas hasta el momento con esta técnica que en principio conlleva bastantes reticencias para muchos autores por su dificultad técnica para la realización con garantías cosméticas y oncológicas³⁶. Por otra parte, no se debe olvidar que estamos ante un auténtico carcinoma de mama aunque no sea perceptible radiológicamente y en estos casos la mastectomía subcutánea no asegura una eficacia contrastada a la vez de necesitar un tratamiento radioterápico complementario.

Todas las posibilidades terapéuticas sobre la axila y sobre la glándula mamaria deben complementarse con una poliquimioterapia secuencial o con una terapéutica antiestrogénica dependiendo de la edad y del estatus menopáusico de las pacientes. En ocasiones se empleará la medicación antiestrogénica al término del tratamiento quimioterápico. El protocolo quimioterápico puede variar en función del resultado histológico y del número de ganglios afectados.

Supervivencia y pronóstico

En términos generales podemos concluir que el pronóstico del carcinoma oculto de mama es similar al carcinoma detectable de mama en estadios clínicos semejantes. Teniendo en cuenta factores pronósticos como el tipo y grado de diferenciación tumoral, el número de ganglios afectados, la edad de la mujer y la presencia o ausencia de receptores hormonales se concluye que tanto la supervivencia global como la supervivencia libre de enfermedad es similar, sino mejor, en las pacientes con carcinoma oculto que en

aquellas con tumores evidentes clínica o patológicamente¹.

Con respecto a los diferentes tratamientos posibles, estimamos que en relación con la supervivencia global, queda establecido que no existen diferencias estadísticamente significativas entre las pacientes que optan por un tratamiento radioterápico único en relación con aquellas otras mujeres que eligen una mastectomía radical modificada³⁴. Bien es cierto que la tasa de recurrencia local es superior en las pacientes tratado solamente con radioterapia y por tanto disminuye en este grupo la supervivencia libre de enfermedad³⁷.

Se establece también que las pacientes que mantuvieron un tratamiento adyuvante quimioterápico u hormonoterápico dependiendo de su edad manifestaron mejores tasa de supervivencia global.

En relación con la recurrencia local de la enfermedad se verifica que en las pacientes en quienes se optó por la observación pasiva alrededor del 85% tuvieron una recaída precoz con una mediana de supervivencia libre de enfermedad de 7 meses (95% CI 0-15 meses).

Mientras que en las pacientes tratadas solo con radioterapia mamaria y axilar la tasa de recurrencia fue del 25% y la mediana de supervivencia libre de enfermedad estuvo en 182 meses, siendo la diferencia claramente significativa ($p=0,003$)^{30,38}.

La mastectomía radical modificada presentada como técnica terapéutica de elección durante muchos años muestra una supervivencia global a los 5 y a los 10 años postratamiento del 76% y del 58% respectivamente. En algunos estudios en que se opta como primera elección por dicho tratamiento quirúrgico, se verifica un mejor pronóstico para aquellas pacientes con una disección axilar completa y sin evidencia de enfermedad residual axilar postquirúrgica^{2,25,39}.

No existen series lo suficientemente amplias como para evaluar con garantías estadísticas los parámetros de supervivencia y recurrencia local en pacientes tratadas con mastectomía subcutánea.

En definitiva decimos que esta infrecuente forma de patología oncológica mamaria que se presenta habitualmente como un estadio II del cáncer de mama provoca unos planteamientos diagnósticos muy diferentes a los usados con los tumores clínicamente evidenciables. Pero a su vez mantiene unos criterios de tratamiento quirúrgicos, radioterápicos y quimioterápicos muy similares a los del carcinoma de mama habitualmente sospechado en la mamografía y confirmado en la pieza histológica.

Bibliografía

1. Tench DW, Page DL. The unknown primary presenting with axillary lymphadenopathy. In: Bland KI, Copeland EM, editors. *The Breast: Comprehensive management of benign and malignant diseases*, vol.2. 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 1998:1447-52.
2. Merson M, Andreola S, Galimberti V, Bufalino R, Marchini S, Veronesi U. Breast carcinoma presenting as axillary metastases without evidence of a primary tumour. *Cancer* 1992;70:504-8.
3. Colpaert C, Vermeulen P, Jeuris W, Van Beest P, Goovaerts G, Weyler J, Van Dam P, Dirix L, Van Marck E. Early distant relapse in "node-negative" breast cancer patients is not predicted by occult axillary lymph node metastases, but by the features of the primary tumour. *J Pathol* 2001;193:442-9.
4. Rosen PP, Kimmel M. Occult breast carcinoma presenting with axillary lymph node metastases: a follow-up study of 48 patients. *Hum Pathol* 1990;21:518-23.
5. Yerra L, Karnad AB, Votaw ML. Primary breast cancer in aberrant breast tissue in the axilla. *South Med J* 1997;90:661-2.
6. Cisneros-Reig I, Laguna Sastre M, Alcalde Sánchez M, Nomdedeu Guinot J, Gamón Giner JL, Salvador Sanchis JL, Rodríguez Pereira C. Bilateral occult breast carcinoma: a second primary tumour or contralateral tumour metastases?. *Eur J Surg* 2001;167:312-5.
7. Whillis D, Brown PW, Rodger A. Adenocarcinoma from an unknown primary presenting in women with an axillary mass. *Clin Oncol* 1990;2:189-92.
8. Stevens KJ, Smith SL, Denley H, Pinder SE, Evans AJ, Chan SY. Is mammography of value in women with disseminated cancer of unknown origin? *Clin Oncol* 1999;11:90-2.
9. Leibman AJ, Kossoff MB. Mammography in women with axillary lymphadenopathy and normal breast on clinical examination. *Am J Roentgenol* 1992;159:493-5.
10. Sibbering DM, Burrell HC, Evans AJ, et al. Mammographic sensitivity in women under 50 years presenting symptomatically with breast cancer. *Breast* 1995;4:127-9.
11. Feig SA, Yaffe MJ. Digital mammography, computer-aided diagnosis, and telemammography. *Radiologic Clin N Am* 1995;33:1205-30.
12. Bick U, Giger ML, Schmidt RA, et al. Density correction of peripheral breast tissue on digital mammograms. *Radiographics* 1996;16:1403-11.
13. Majdar H, Prompeler HJ, Sauerbrei W, et al. Differential diagnosis of breast lesions by color Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995;6:199-204.
14. Youssefzadeh S, Eibenberger K, Helbich T, et al. Use of resistance index for the diagnosis of breast tumours. *Clin Radiol* 1996;51:418-20.
15. Raza S, Baum JK. Solid breast lesions: evaluation with Power Doppler US. *Radiology* 1997;203:164-8.
16. McNicholas MJ, Mercer PM, Miller JC, et al. Color doppler sonography in evaluation of palpable breast masses. *AJR* 1993;161:763-71.
17. Hulka CA, Smith BL, Sgroi DC, et al. Benign and malignant breast lesions: differentiation with echoplanar MR imaging. *Radiology* 1995;197:95-103.
18. Olson JA, Morris EA, Van Zee KJ, Linehan DC, Borgen PI. Magnetic resonance imaging facilities breast conservation for occult breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2000;6:411-5.
19. Stomper PC, Herman S, Klippenstein DL, et al. Suspect breast lesions: findings at dynamic gadolinium-enhanced MR imaging correlated with mammographic and pathologic features. *Radiology* 1995;197:387-95.
20. Orel SG, Schnall MD, Newman RW, Powell CM, Toroisian MH, Rosato EF. MR imaging-guided localization and biopsy of breast lesions: initial experience. *Radiology* 1994;193:97-102.
21. Block EF, Meyer MA. Positron emission tomography in diagnosis of occult adenocarcinoma of the breast. *Am Surg* 1998;9:906-8.
22. Kole AC, Nieweg OE, Pruijm J, Hoekstra HJ, Koops HS, Roodenburg JL, Vaalburg W, Vermey A. Detection of unknown occult primary tumors using positron emission tomography. *Cancer* 1998;6:1160-6.
23. Nieweg OE, Wong W, Singletary SE, Hortobagay GN, Kimm EE. Positron emission tomography with fluorine-18-deoxyglucose in the detection and staging of breast cancer. *Cancer* 1993;71:3920-5.
24. Tse NY, Hoh CK, Hawkins RA, et al. The application of positron emission tomographic imaging with fluorodeoxyglucose to the evaluation of breast. *Ann Surg* 1992;216:27-34.
25. Scoggings CR, Vitola JV, Sandler MP, Atkinson JB, Frexes-Steed M. Occult breast carcinoma presenting as an axillary mass. *Am Surg* 1999;65:1-5.
26. Khalkhali I, Cutrone JA, Mena IG, et al. Scintimammography: the complementary role of Tc-99m-sestamibi prone breast imaging for the diagnosis of breast carcinoma. *Radiology* 1995;196:421-6.
27. Horne T, Pappo I, Orda R. The use of technetium-99m-sestamibi (MIBI) scintimammography for the detection of breast malignancies. The contribution of the count ratio for the increasing of specificity. *Nucl Med Commun* 1999;20:511-6.
28. Palmedo H, Biersack HJ, Lastoria S, et al. Scintimammography with technetium-99m methoxyiso-

- butylisonitrile: result of a prospective European multicentre trial. *Europ J Nucl Med* 1998;25:375-85.
29. Van Oijen B, Botental M, Henzen-Logmans SC, et al. Axillary nodal metastases from an occult primary consistent with breast carcinoma. *Br J Surg* 1993; 80:1299-300.
30. Foroudi F, Tiver KW. Occult breast carcinoma presenting as axillary metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:143-7.
31. Ragaz J, Jackson SM, Le N, et al. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node positive premenopausal women with breast cancer. *N Engl J Med* 1997;337: 956-62.
32. Overgaard M, Nansen PS, Overgaard J, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 1997;337:949-55.
33. Ellerbroek N, Holmes F, Singletary E, Evans H, Oswald M, McNeese M. Treatment of patients with isolated axillary nodal metastases from an occult primary carcinoma consistent with breast origin. *Cancer* 1990; 66:1461-7.
34. Fourquet A, De La Rochefordiere A, Campana F. Occult primary cancer with axillary metastases. En: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Helina S, editores. *Diseases of the breast*. Filadelfia: Lippincott-Raven, 1996:892-6.
35. Fisher B, Anderson S, Redmond CK, et al. Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1995;333:313-9.
36. Millet A, Canet MA, Vázquez C. Carcinoma oculto de mama asociado a una adenopatía axilar. *Prog Obstet Ginecol* 2001;44:276-80.
37. Abe H, Naitoh H, Umeda T, Shiomi H, Tani T, Kodama M, Okabe H. Occult breast cancer presenting axillary nodal metastasis: a case report. *Jpn J Clin Oncol* 2000; 30:185-7.
38. Le Boudec G, Kauffmann P, Pingeon JM, Pomel C, Dauplat J. Clinically occult invasive cancers of the breast. A propos of 136 cases. *Ann Chir* 1994;48: 607-12.
39. Baron P, Moore M, Kinne D. Occult primary cancer presenting with axillary metastases. *Arch Surg* 1990; 125:210-4.