

VNIVERSITAT E VALÈNCIA



FACULTAD DE MEDICINA Y ODONTOLOGÍA

Departamento de Medicina

Programa de Radiología y Medicina Física

UTILIDAD DEL ANÁLISIS DE LOS PARÁMETROS METABÓLICOS DE LA 18F-FDG PET-TC EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA.

VALOR AÑADIDO DE LA TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES MAMODEDICADA (MAMMI-PET).

TESIS DOCTORAL

Presentada por:

Verónica López Prior

Dirigida por:

Carlos Camps Herrero

Rafael Díaz Expósito

María Puig Cozar Santiago

Valencia, 2019.

D. CARLOS CAMPS HERRERO, Jefe del Servicio de Oncología Médica y del Laboratorio de Oncología Molecular del Hospital General Universitario de Valencia y profesor titular del Departamento de Medicina de la Universidad de Valencia; D. RAFAEL DÍAZ EXPÓSITO, Jefe del Servicio de Medicina Nuclear de la Fundación Instituto Valenciano de Oncología y profesor asociado del Departamento de Medicina de la Universidad de Valencia; y Dña. MARÍA PUIG COZAR SANTIAGO, médico especialista del Servicio de Medicina Nuclear del Hospital General Universitario de Valencia (ERESA),

certifican que,

Dña. Verónica López Prior, licenciada en Medicina y Cirugía por la Universidad de Valencia y con título de Médico Especialista en Medicina Nuclear, ha realizado bajo nuestra dirección la presente Tesis Doctoral titulada UTILIDAD DEL ANÁLISIS DE LOS PARÁMETROS METABÓLICOS DE LA 18F-FDG PET-TC EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA. VALOR AÑADIDO DE LA TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES MAMODEDICADA (MAMMI-PET), que en el momento actual está finalizada y en disposición de ser defendida públicamente para la obtención del Grado de Doctor por la Universidad de Valencia.

Y para que conste a los efectos oportunos, firmamos en Valencia a 16 de Marzo de dos mil diecinueve.

Firmado:

Dr. Carlos Camps Herrero Dr. Rafael Díaz Expósito Dra. María Puig Cozar Santiago

AGRADECIMIENTOS

A Héctor. Todo es por y para ti.

I a cada instant gasteu tota una vida perquè no hi ha futur que no us pertanyi. Més enllà de temors i recances, s'obren sempre blaus horitzons.

A todas las mujeres que luchan contra el cáncer de mama, a todas las familias que resisten a su lado.

A mis directores de tesis. A Carlos por querer participar en este proyecto (ha sido todo un honor para mi), y por apoyarlo en las dificultades y contratiempos que encontramos en sus inicios. Gracias. A Rafa, por todo lo que tu y yo sabemos. Y no hay más que hablar. Porque, pese a todo, los finales felices son posibles... cerca o lejos de los que suponemos que nos acompañarán en el camino... Agradezco que nos des la oportunidad, a ti y a mi, de poder seguir creciendo juntos, y haciendo nuevos proyectos, aunque eso conlleve alguna que otra discusión... Por fin me traes algo de certidumbre y estabilidad a mi vida. Lo tendré presente. A Puig, por su inestimable ayuda en mis inicios con la PET/TC, y por sus apuntes tan oportunos en los momentos que este proyecto de investigación los exigía.

A Jose Ferrer, por abrirme las puertas de su casa y permitirme llevar a cabo este proyecto de investigación casi sin conocerme. Por facilitarme siempre todo en cualquier momento, sin ningún tipo de restricción. A Vega Irazo por echarnos siempre una mano y con una rapidez increíble; por su valía como oncóloga. A Francisco Santonja, por sus análisis tan precisos y por tener la filosofía de que, de vez en cuando, en el trabajo hay que darse un año sabático.

A los miembros del Servicio de Medicina Nuclear del Hospital General de Valencia, por su buen trabajo diario, por acogerme de la manera que lo hicieron durante mi estancia allí. En especial a Raúl, por su amabilidad y buena predisposición para todo. A Carol, por ser mi maestra en mis comienzos con la PET/TC. Siempre te agradeceré tu dedicación. Y por buena consejera... A Vanesa, por sus bromas, por sus ánimos, por ser mi "coach" personal, por su actitud ante la vida.

To Gustav von Schulthess. Thanks for encouraging me to learn CT as much as I could, and for the conversation we had at the beginning of my attendance to the course. To Urs Muehlematter, Michael Messerli, Ken Kudura, David Kenkel, Paul Stolzmannh, Irene Burger, Martin Huellner and Simone Wijnands. There are different reasons why I will never forget you and Zurich (April 2018). Finally, to my friends Frans and Halid. You are the best colleagues I could imagine. Thanks for the knowledge of radiology that you taught me, and for the laughs when I needed them. Gracias a ti también David, por ser amigo en el extranjero. Suerte que te encontré.

A los miembros de los Servicios de Medicina Nuclear de los hospitales Nou d'Octubre, Hospital de Bellvitge, La Fe y Provincial de Castellón, porque de todos ellos aprendí lo que sé de PET/TC. A la plantilla de Castellón, sobre todo a enfermeras y técnicos, por crear tan buen ambiente. A Aida Sabaté, per ser tan meticulosa en el seu treball, i respectuosa. Per portar-me a sopar aquell dissabte.... A algunos otros por mostrarme en lo que no me he de convertir jamás en mi trayectoria profesional ni personal...

Al Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Clínico Universitario por sus cuatro años de formación, no sólo en Medicina Nuclear. A Mónica Romero, por ser compañera.

A Alba Galí per la teua amabilitat i positivitat. Per ajudar-me a aconseguir un altre objectiu. Per els daiquiris amb "q" i la iuca amb "i".

A Alvaro Felici, per preocupar-se i ocupar-se. Per acompanyar-me en aquest últim any. A Marisa Serrano, por escucharme tantas veces. A Xavi García Ferrandis, pel any compartit a la docència i les cerveses al Carmen. Per dir-me amb la racionalitat que havia de centrar-me en el meu objectiu. Perquè tots tenim fantasmes interns que apareixen quan menys esperes. A Alfredo Traba, por ser mi maestro y también amigo. Por los consejos que me recondujeron y me alertaron. Por vivir casi simultaneamente nuestras tesis...

A Ricardo, por ser mi amigo. Por estar. No más. Porque eres incondicional, por tu lealtad.

A mis padres, mi hermana, Juan, Silvia y Dani. Estáis cuando os necesito.

A Darko, por todos los juegos perdidos, y a mis otros dos pequeños amigos que ya se fueron.

A Ruth, Rafa y Pilar, llegasteis en el momento oportuno. ¡Viva el forró y los parques de bolas!

A Jorge, por alentarme a la disposición de lucha y no dejarme vencer por el derrotismo. Por ayudarme a crecer y enseñarme a protegerme, a consolarme, a resolver, a valorar y alegrarme con lo positivo, a no poner condiciones para quererme. Por su pragmatismo, por todas sus orientaciones en los últimos años, porque él es también elemento clave en la realización de la tesis.

A la montaña (y su gente), en especial a la de Üetliberg, por la satisfacción al alcanzar la cima. Por la lluvia y granizo inesperados. Por aprender que hay que subir,...y caer...y otra vez subir.

*La destrál de guerra mai
s'enterra, s'esmola en la fosca.*

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN GENERAL	27
1.1 ASPECTOS GENERALES.....	29
1.1.1 CÁNCER DE MAMA.....	32
1.2 FACTORES PRONÓSTICOS Y PREDICTORES DEL CÁNCER DE MAMA.....	38
1.3 SCREENING DEL CÁNCER DE MAMA.....	44
1.4 ESTUDIO Y CONSEJO GENÉTICO.....	48
1.5 CÁNCER DE MAMA EN MUJERES JÓVENES Y DE EDAD AVANZADA.....	53
1.6 CÁNCER DE MAMA EN HOMBRES.....	62
1.7 CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO.....	70
1.8 ENFERMEDAD LOCAL RECURRENTE.....	84
1.9 DIAGNÓSTICO Y ESTADIAJE DEL CÁNCER DE MAMA.....	95
1.9.1 ESTUDIO PATOLÓGICO Y SUBTIPOS.....	107
1.9.2 IMPORTANCIA DE LOS PERFILES MUNOHISTOQUÍMICOS.....	114
1.10 TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA.....	119
1.10.1 MANEJO DEL CARCINOMA IN SITU.....	119
1.10.2 CIRUGÍA DEL CÁNCER DE MAMA.....	126
1.10.3 RADIOTERAPIA.....	137
1.10.4 TERAPIA ADYUVANTE SISTÉMICA.....	150
1.10.5 QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE Y MANEJO DE LA ENFERMEDAD LOCALMENTE AVANZADA.....	156
1.10.6 MANEJO DE LA ENFERMEDAD METASTÁSICA.....	161
1.10.7 NUEVOS FÁRMACOS EN EL CÁNCER DE MAMA.....	167
1.11 TÉCNICAS DE IMAGEN EN EL DIAGNÓSTICO DEL CÁNCER DE MAMA.....	172
1.12 PAPEL DE LA 18F-FDG PET/TC EN EL CÁNCER DE MAMA.....	182
1.13 TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES MAMODEDICADA (MAMMI PET).....	200

1.14 HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	207
1.14.1 HIPÓTESIS DE TRABAJO.....	207
1.14.2 OBJETIVOS CONCRETOS.....	207
2. METODOLOGÍA.....	209
2.1 PACIENTES INCLUIDAS EN EL ESTUDIO.....	211
2.2 ANÁLISIS HISTOLÓGICO E INMUNOHISTOQUÍMICO.....	213
2.3 TRATAMIENTO QUIMIOTERÁPICO.....	214
2.4 RESPUESTA CLÍNICO-ECOGRÁFICA.....	216
2.5 ANÁLISIS DEL GRADO DE RESPUESTA PATOLÓGICO.....	217
2.6 PET/TC.....	218
2.7 TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES MAMODEDICADA (MAMMIPET).....	221
2.8 FACTORES CLÍNICO-PATOLÓGICOS.....	223
2.9 ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	224
3. RESULTADOS.....	227
3.1 ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS.....	229
3.1.1 ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICO- PATOLÓGICAS.....	230
3.1.2 ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LOS PARÁMETROS METABÓLICOS.....	236
3.1.3 ESTUDIO DESCRIPTIVO DEL ANÁLISIS DE VARIACIONES DE LOS PARÁMETROS METABÓLICOS.....	237
3.1.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO AL COMPARAR PARÁMETRO METABÓLICO SUV max CON PARÁMETROS CLÍNICO-PATOLÓGICOS.....	242
3.1.5 ANÁLISIS ESTADÍSTICO AL COMPARAR PARÁMETRO METABÓLICO TLG CON PARÁMETROS CLÍNICO-PATOLÓGICOS.....	245
3.1.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO AL COMPARAR PARÁMETRO METABÓLICO SVMT CON PARÁMETROS CLÍNICO-PATOLÓGICOS.....	248
3.1.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO AL COMPARAR PARÁMETROS METABÓLICOS SUV max, TLG Y VMT CON PARÁMETROS CLÍNICO-PATOLÓGICOS. ESTUDIO	

EN LOS TRES PET/TC Y SUS VARIACIONES. VARIABLES NUMÉRICAS. MUESTRA GLOBAL Y POR ÓRGANOS.....	260
3.1.8 ANÁLISIS ESTADÍSTICO AL COMPARAR PARÁMETROS METABÓLICOS SUV max, TLG Y VMT CON PARÁMETROS CLÍNICO-PATOLÓGICOS. ESTUDIO EN LOS TRES PET/TC Y SUS VARIACIONES. VARIABLES DICOTÓMICAS. MUESTRA GLOBAL Y POR ÓRGANOS.....	269
3.1.9 ANÁLISIS ESTADÍSTICO AL COMPARAR PARÁMETROS METABÓLICOS SUV max, TLG Y VMT CON PARÁMETROS CLÍNICO-PATOLÓGICOS. ESTUDIO EN LOS TRES PET/TC Y SUS VARIACIONES. VARIABLES DE MÁS DE 2 CATEGORÍAS. MUESTRA GLOBAL Y POR ÓRGANOS.....	296
3.1.10 ESTUDIO DE LAS LESIONES TRATADAS CON QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE.....	332
3.1.11 ANÁLISIS DE RECURRENCIA.....	334
3.1.12 ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA. ANÁLISIS PUNTO DE CORTE PREDICTIVO.....	353
3.1.13 ANÁLISIS COMPARATIVO DE TÉCNICAS DE IMAGEN.....	366
4. DISCUSIÓN.....	373
4.1 ANÁLISIS DE LOS PARÁMETROS METABÓLICOS Y SUS VARIACIONES AL COMPARAR CON PARÁMETROS CLÍNICO-PATOLÓGICOS. MUESTRA GLOBAL Y POR ÓRGANOS.....	380
4.2 ANÁLISIS DE LAS LESIONES TRATADAS CON QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE. ANÁLISIS DE LESIONES SECUNDARIAS A RECURRENCIA VS NO RECURRENCIA. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA. ANÁLISIS COMPARATIVO DE TÉCNICAS DE IMAGEN.....	402
5. CONCLUSIONES.....	433
5.1 PARÁMETROS METABÓLICOS Y PARÁMETROS CLÍNICO-PATOLÓGICOS..	435
5.2 PARÁMETROS METABÓLICOS Y QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE.....	436
5.3 PARÁMETROS METABÓLICOS Y RECURRENCIA.....	437
5.4 PARÁMETROS METABÓLICOS Y SUPERVIVENCIA.....	437
5.5 COMPARATIVA TÉCNICAS DE IMAGEN.....	438
6. BIBLIOGRAFÍA.....	441
7. ANEXOS.....	495

7.1 ANEXO 1.....	497
7.2 ANEXO 2.....	499

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

CÁNCER DE MAMA: **CM**

RECEPTOR DE ESTRÓGENO: **RE**

RECEPTOR DE PROGESTERONA: **RP**

TRIPLE NEGATIVO: **TN**

INMUNOHISTOQUÍMICO: **IHQ**

TERAPIA HORMONAL: **TH**

RESPUESTA PATOLÓGICA COMPLETA: **RPC**

CARGA TUMORAL RESIDUAL: **CTR**

RESONANCIA MAGNÉTICA: **RM**

RADIOTERAPIA: **RT**

BIOPSIA SELECTIVA DEL GANGLIO CENTINELA: **BSGC**

GANGLIO CENTINELA: **GC**

QUIMIOTERAPIA: **QT**

TERAPIA ENDOCRINA: **TE**

RECEPTORES HORMONALES: **RH**

INHIBIDORES DE LA AROMATASA: **IA**

CÁNCER DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO: **CMLA**

CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO: **CMM**

TOMOGRAFÍA AXIAL COMPUTERIZADA: **TC**

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL: **SNC**

RECIDIVA LOCORREGIONAL: **RLR**

BIOPSIA PERCUTÁNEA CON AGUJA GRUESA: **BPAG**

BIOPSIA ASISTIDA POR VACIO: **BAV**

CITOLOGÍA POR ASPIRACIÓN CON AGUJA FINA: **PAAF**

DISECCIÓN AXILAR DE LOS GANGLIOS LINFÁTICOS: **DAGL**

LESIÓN NO INVASIVA DUCTAL y LOBULAR: **LNID y LNIL**

CARCINOMA DUCTAL IN SITU y CARCINOMA LOBULAR IN SITU: **CDIS y CLIS**

CIRUGÍA DE CONSERVACIÓN DE LA MAMA: **CCM**

CIRUGÍA ONCOPLÁSTICA DE CONSERVACIÓN DE LA MAMA: **COCM**

CARCINOMA LOBULAR INFILTRANTE: **CLI**

CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE: **CDI**

VALOR CAPTACIÓN ESTANDARIZADO: **SUV**

VOLUMEN METABÓLICO TUMORAL: **VMT**

GLICOLISIS LESIONAL TOTAL: **TLG**

SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD: **SLE**

SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN: **SLP**

SUPERVIVENCIA GLOBAL: **SG**

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Ensayos aleatorizados sobre screening de CM.....	45
Tabla 2. Clasificación LNID comparada con clasificación tradicional.	108
Tabla 3. Clasificación LNIL comparada con clasificación tradicional.....	109
Tabla 4. Especificaciones del equipo PET/TC Philips Gemini	219
Tabla 5. Distribución de las lesiones analizadas.....	229
Tabla 6 y 7. Distribución de las características clínico-patológicas de la muestra global.....	231
Tablas 8 a 19. Distribución de las características clínico-patológicas por órganos	236
Tablas 20 a 40. Valores de los parámetros metabólicos y sus variaciones en la muestra global y por órganos.....	242
Tablas 41 a 76. Análisis estadístico al comparar los parámetros metabólicos SUV max, TLG y VMT con parámetros clínico-patológicos.....	260
Tablas 77 a 97. Análisis estadístico al comparar los parámetros metabólicos SUVmax, TLG y VMT con los parámetros clínico-patológicos en los 3 PET/TC y sus variaciones. Variables numéricas. Muestra global y por órganos.....	269
Tablas 98 a 139. Análisis estadístico al comparar los parámetros metabólicos SUVmax, TLG y VMT con los parámetros clínico-patológicos en los 3 PET/TC y sus variaciones. Variables dicotómicas. Muestra global y por órganos.....	296
Tablas 140 a 187. Análisis estadístico al comparar los parámetros metabólicos SUVmax, TLG y VMT con los parámetros clínico-patológicos en los 3 PET/TC y sus variaciones. Variables de más de dos categorías. Muestra global y por órganos.....	332
Tablas 188 a 190. Valores de los parámetros metabólicos y sus variaciones en las pacientes tratadas con QT neoadyuvante.....	333
Tabla 191. Análisis estadístico de los parámetros metabólicos y sus variaciones en las pacientes tratadas con QT neoadyuvante	334
Tablas 192 a 240. Valores de los parámetros metabólicos y sus variaciones del análisis de recurrencia en la muestra global y por órganos.....	350
Tablas 241 a 250. Análisis de de la recurrencia según parámetros clínicos.....	352
Tablas 251 a 277. Análisis de supervivencia. Muestra global y por órganos.....	363

Tablas 278 a 281. Análisis corte predictivo.....	366
Tablas 282 a 293. Análisis comparativo de técnicas de imagen en momento diagnóstico 1 (valoración diagnóstica inicial) y en momento diagnóstico 2 (realización de segundo PET/TC).....	370
Tablas 294 y 295. Comparativa mammiPET y PET/TC.....	371

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Incidencia y mortalidad de tumores en hombres y mujeres. Fuente: GLOBOCAN. https://gco.iarc.fr/	30
Figura 2. Mortalidad asociada a cáncer en 2035. Fuente: GLOBOCAN. https://gco.iarc.fr/	30
Figura 3. Mortalidad por tumores en la población general en España en el año 2016. Fuente: INE. https://www.ine.es/	31
Figura 4. Incidencia del CM en mujeres en el mundo. Fuente: GLOBOCAN. https://gco.iarc.fr/	32
Figura 5. Tendencia en la incidencia de CM en diferentes países. GLOBOCAN. https://gco.iarc.fr/	33
Figura 6. Incidencia de CM en España en 2035. GLOBOCAN. https://gco.iarc.fr/	34
Figura 7. Variantes genómicas identificadas para CM según riesgo y frecuencia. Fuente: Am J Pathol 2013, 183: 1038-1051	35
Figura 8. Riesgo relativo de incidencia de CM en relación a la terapia hormonal sustitutiva. Fuente: The Lancet Volume 362, No. 9382, p419–427, 2003	36
Figura 9. Ejemplos de densidad mamográfica. Fuente: Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2013. doi: 10.1200/EdBook_AM.2013.33.e57	36
Figura 10. Supervivencia global según perfiles inmunohistoquímicos. Fuente: Hennigs et al. BMC Cancer (2016) 16:734	40
Figura 11. PAM 50 (Prosigna). Fuente: A. Prat et al. / The Breast 24 (2015) S26eS35	43
Figura 12. Curvas ROC de predicción de riesgo para modelo genético, modelo de imagen de mama, modelo combinado y exploración clínica. Fuente: Liu J, et al. Genetic Variants Improve Breast Cancer Risk Prediction on Mammograms. Proceedings of the American Medical Informatics Association Symposium (AMIA), Washington, DC, 2013	47
Figura 13. A. Hallazgos normales en la mamografía. B. Imagen de tomosíntesis que muestra masa espiculada que tras análisis histológico resultó ser un carcinoma ductal infiltrante. Fuente: Skaane et al. Comparison of Digital Mammography Alone	

and Digital Mammography Plus Tomosynthesis in a Populationbased Screening Program. Radiology: Volume 267: Number 1—April 2013.	48
Figura 14. Riesgo de desarrollo de CM por edad. Fuente: Amir et al. Assessing Women at High Risk of Breast Cancer: A Review of Risk Assessment Models. J Natl Cancer Inst 2010;102:680–691	50
Figura 15. Opciones terapéuticas durante el embarazo. Fuente: Loibl S, Schmidt A, Gentilini O, et al. Breast cancer diagnosed during pregnancy: adapting recent advances in breast cancer care for pregnant patients. JAMA Oncol 2015; 1:1145–1153.	58
Figura 16. Comparación de la edad de diagnóstico de CM en hombres y mujeres. Fuente: Korde LA, Zujewski JA, Kamin L, et al. Multidisciplinary meeting on male breast cancer: summary and research recommendations. J Clin Oncol 2010; 28:2114–2122.	63
Figura 17. . Supervivencia global y relativa del CM en hombres y mujeres. Fuente: Korde, L. et al. Multidisciplinary Meeting on Male Breast Cancer: Summary and Research Recommendations. J Clin Oncol. 2010 Apr 20; 28(12): 2114–2122.....	65
Figura 18. Supervivencia global para hombres con CM con y sin TH y QT. Fuente: Giordano SH, Perkins GH, Broglio K, et al. Adjuvant systemic therapy for male breast carcinoma. Cancer 2005; 104:2359–2364.	68
Figura 19. Gammagrafía ósea normal. Actividad de FDG en sacro izquierdo y en arco costal posterior derecho sin lesion en TC. Fuente: FDG avid breast cancer bone metastases silent on CT and scintigraphy: a case report with radiologic-pathologic correlation. Jeong D1, Bui M2,3, Peterson D3, Montilla-Soler J1, Gage KL1. Acta Radiol Open. 2017 Oct 6;6(10):2058460117734243	72
Figura 20. Supervivencia global desde el diagnóstico de metástasis cerebrales en estado Her 2 y tratamiento con trastuzumab. Fuente: Kirsch DG, Ledezma CJ, Mathews CS, et al. Survival after brain metastases from breast cancer in the trastuzumab era. J Clin Oncol2005; 23:2114–2116.	78
Figura 21. Lesiones nodulares en relación con recurrencia en imagenes T1 de RM. Fuente: Impressive Long-term Response with Pertuzumab and Trastuzumab in HER2-positive Breast Cancer with Brain Metastasis. Russillo M1, Ferretti G1, Vidiri	

A2, Gasparro S1, Cognetti F1, Pellegrini D1, Fabi A3. In Vivo. 2018 Jul-Aug;32(4):839-842	79
Figura 22. Resultados de intención de tratar según tamaño tumoral, extensión de le enfermedad intracraneal, dosis de radiación, y técnica de tratamiento. Fuente: Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, et al. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of RTOG 9508 randomised trial. Lancet 2004; 363:1665–1672.	81
Figura 23. Supervivencia global según localización de la recurrencia. Fuente: Essentials for clinicians. ESMO 2017.	85
Figura 24. Resultados tras recurrencia de CM ipsilateral y otras recurrencias locorregionales según estado de RE. Fuente: Anderson SJ, Wapnir I, Dignam JJ, et al. Prognosis after ipsilateral breast tumor recurrence and locoregional recurrences in patients treated by breast-conserving therapy in five National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocols of node-negative breast cancer. J Clin Oncol 2009; 27: 2466–73.	86
Figura 25. Curvas de Kaplan Meier de supervivencia libre de enfermedad y global según tratamiento asignado. Fuente: Aebi S, Gelber S, Anderson SJ, et al. Chemotherapy for isolated locoregional recurrence of breast cancer (CALOR): a randomised trial. Lancet Oncol 2014; 15:156–163.	89
Figura 26. Sitios de segunda RLR. Fuente: Hannoun-Levi JM, Resch A, Gal J, et al; GEC-ESTRO Breast Cancer Working Group. Accelerated partial breast irradiation with interstitial brachytherapy as second conservative treatment for ipsilateral breast tumour recurrence: multicentric study of the GEC-ESTRO Breast Cancer Working Group. Radiother Oncol 2013; 108:226-231.	94
Figura 27. Exploración física de la mama . Fuente: Essentials for clinicians. ESMO 2017.....	97
Figura 28. 1. Masa espiculada; 2. Masa redonda u oval; 3. Masa con microcalcificaciones; 4. Microcalcificaciones ramificadas; 5. Granulado fino de microcalcificaciones; 6. Densidad focal asimétrica; 7. Granulado grueso de microcalcificaciones; 8. Distorsión arquitectónica. Fuente: Schnejder-Wilk, A. Breast cancer imaging: Mammography among women of up to 45 years Pol J Radiol. 2010 Jan-Mar; 75(1): 37–42.	99-100

Figura 29. CDIS de bajo grado. A y B. Patrón micropapilar. C y D. Patrón cribiforme. Fuente: WHO Classification of Breast Cancer. 4th edition.	108
Figura 30. Hiperplasia ductal atípica. CLIS. CLIS pleomórfico. Fuente: WHO Classification of Breast Cancer. 4th edition	110
Figura 31. A. Carcinoma invasivo sin tipo especial. B. Carcinoma invasivo lobular, tipo clásico. C. Carcinoma invasivo mucinoso. D. Carcinoma tubular. Fuente: WHO Classification of Breast Cancer. 4th edition	111
Figura 32. Carcinoma invasivo sin tipo especial. A. Grado I. B. Grado II. C. Grado III. Fuente: WHO Classification of Breast Cancer. 4th edition.	112
Figura 33. Carcinoma microinvasivo. Fuente: WHO Classification of Breast Cancer. 4th edition.	112
Figura 34. Expresión de RE en cáncer de mama invasor. A. 0%. B. 1% C.10% D. 30% E. 60% F. 100%. Fuente: WHO Classification of Breast Cancer. 4th edition.....	113
Figura 35. Tests para HER2. A. Test IHC positivo. B. Test FISH positivo. Fuente: WHO Classification of Breast Cancer. 4th edition.	114
Figura 36. Grados de CDIS. Fuente: Allred DC. Ductal carcinoma in situ: terminology, classification, and natural history. J Natl Cancer Inst Monogr 2010; 2010:134–138	120
Figura 37. Patrón arquitectónico de crecimiento del DCIS. Fuente: Allred DC. Ductal carcinoma in situ: terminology, classification, and natural history. J Natl Cancer Inst Monogr 2010; 2010:134–138.	121
Figura 38. Imagen de RM en fase T1 de CDIS de alto grado. Fuente: Greenwood HI, Heller SL, Kim S, Sigmund EE, Shaylor SD, Moy L. Ductal carcinoma in situ of the breasts: review of MR imaging features. Radiographics 2013; 33; 1569–1588. CDIS de alto grado.	122
Figura 39. Efecto de la RT tras cirugía conservadora de la mama. Fuente: Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Correa C, McGale P, Taylor C, et al. Overview of the randomized trials of radiotherapy in ductal carcinoma in situ of the breast. J Natl Cancer Inst Monogr 2010; 2010:162–177.	124
Figura 40. Eventos ipsilaterales. Cohorte 1: CDIS bajo/intermedio, tamaño tumoral ≤ 2,5cm. Cohorte 2: CDIS alto grado, tamaño ≤ 1,0 cm. Fuente: Solin LJ, Gray R, Hughes LL, et al. Surgical excision without radiation for ductal carcinoma in	

situ of the breast: 12-Year results from the ECOG-ACRIN E5194 Study. J Clin Oncol 2015; 33:3938–3944.,	125
Figura 41. Imagen tras excision Benelli. Fuente: Silverstein MJ, Mai T, Savalia N, Vaince F, Guerra L (2014) Oncoplastic breast conservation surgery: the new paradigm. J Surg Oncol 110:82–89	128
Figura 42. Marcas preoperatorias de la técnica “muñeco de nieve”. Fuente: Yakup Cil Y, Kocman AE. A New Reduction Mastopexy Design for Young Women: Snowman Pattern. World J Plast Surg. 2015 Jul; 4(2): 110–119.	129
Figura 43. Riesgo a 10 años de recurrencia con y sin RT tras CCM en pacientes con ganglio negativo. Fuente: Early Breast Cancer Trialists’ Collaborative Group (EBCTCG), Darby S, McGale P, Correa C, et al. Effect of radiotherapy after breastconserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. Lancet 2011; 378:1707–1716.	138
Figura 44. Efecto de la RT tras CCM a los 10 años de una recurrencia y 15 años de riesgo de muerte por CM. Fuente: Early Breast Cancer Trialists’ Collaborative Group (EBCTCG), Darby S, McGale P, Correa C, et al. Effect of radiotherapy after breastconserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. Lancet 2011; 378:1707–1716.....	139
Figura 45. Efecto de la RT tras mastectomía y disección axillar a los 10 años de recurrencia y a los 20 años de riesgo de mortalidad por CM. Fuente: Early Breast Cancer Trialists’ Collaborative Group (EBCTCG), McGale P, Taylor C, Correa C, et al. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. Lancet 2014; 383:2127–2135.	142
Figura 46. Supervivencia global y libre de enfermedad. Comparación entre RT axilar y disección axilar. Fuente: Louis-Sylvestre C, Clough K, Asselain B, et al. Axillary treatment in conservative management of operable breast cancer: dissection or radiotherapy? Results of a randomized study with 15 years of follow-up. J Clin Oncol 2004; 22: 97–101. Imagen superior: supervivencia global. Imagen inferior: supervivencia libre de enfermedad.	143-144

Figura 47. Supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global. Tabla inferior: linfedema. Fuente: Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. <i>Lancet Oncol</i> 2014; 15:1303–1310.	145-146
Figura 48. Análisis de Kaplan Meier de muerte de CM y muertes no CM en TARGIT y RT externa. Fuente: Vaidya JS, Wenz F, Bulsara M, et al. Risk-adapted targeted intraoperative radiotherapy versus whole-breast radiotherapy for breast cancer: 5-year results for local control and overall survival from the TARGIT-A randomised trial. <i>Lancet</i> 2014; 383:603–613.....	147-148
Figura 49. Impacto en la supervivencia de la RT postmastectomía según estadio N. Fuente: Rusthoven CG, Rabinovitch RA, Jones BL, et al. The impact of postmastectomy and regional nodal radiation after neoadjuvant chemotherapy for clinically lymph node-positive breast cancer: a National Cancer Database (NCDB) analysis. <i>Ann Oncol</i> 2016; 5:818–827	149
Figura 50. Impacto pronóstico de la RPC en la supervivencia. Fuente: von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. <i>J Clin Oncol</i> 2012; 30:1796–1804.	157
Figura 51. Via del PI3K. Fuente: Liu P, Cheng H, M. Roberts T, Zhao J. Targeting the phosphoinositide 3-kinase (PI3K) pathway in cancer. <i>Nat Rev Drug Discov.</i> 2009 August; 8(8): 627–644. doi:10.1038/nrd2926.	168
Figura 52. Funciones diferenciales de las isoformas p110 α y p110 β . Fuente: Liu P, Cheng H, M. Roberts T, Zhao J. Targeting the phosphoinositide 3-kinase (PI3K) pathway in cancer. <i>Nat Rev Drug Discov.</i> 2009 August; 8(8): 627–644. doi:10.1038/nrd2926.	169
Figura 53. Captación de FDG vertebral correspondiente a metástasis probada histológicamente con imagen sagital negativa de RM. Fuente: Champion L, Brain E, Giraudet AL, et al. Breast cancer recurrence diagnosis suspected on tumor marker rising: value of whole-body 18FDG-PET/CT imaging and impact on patient management. <i>Cancer.</i> 2011;117(8):1621-1629	177

Figura 54. Desarrollo de la PET/TC. Fuente: Townsend. Combined Positron Emission Tomography–Computed Tomography: The Historical Perspective. Semin Ultrasound CT MRI 29:232-235. 2008	184
Figura 55. Diseño del primer prototipo de PET/TC de la Universidad de Pittsburgh y primer prototipo de PET/TC en 1998. Fuente: Townsend. Combined Positron Emission Tomography–Computed Tomography: The Historical Perspective. Semin Ultrasound CT MRI 29:232-235. 2008	185
Figura 56. Imágenes PET que muestran metástasis ganglionares, óseas y las lesiones primarias mamarias. Fuente: Çe rmik TF, M avi A , B asu S , A lavi A . I mpact of FDG PET on the preoperative staging of newly diagnosed breast cancer . Eur J Nucl Med Mol Imaging 2008 ; 35 : 475 – 83.....	187
Figura 57. Imágenes PET/TC de diferentes pacientes con CM T1 que muestran ausencia de avidéz por FDG a), captación cuestionable en b), intensa avidéz por FDG en c), intensa avidéz en ganglios axilares y periclaviculares en d) y e), captación en colon ascentende f), y metástasis pulmonares con avidéz por FDG g) y h). Fuente: bas b. koolen, femke van der leij, wouter v. vogel, emiel j. th. rutgers, marie-jeanne t. f. d. vrancken peeters, paula h. m. elkhuisen, renato a. vald é s olmos . Accuracy of 18F-FDG PET/CT for primary tumor visualization and staging in T1 breast cancer. Acta Oncologica, 2014; 53: 50–57	188
Figura 58. Imágenes PET/TC de paciente con CM izquierdo estadio II-III con metástasis ganglionares axilares, en la que la PET/TC detectó metástasis ganglionares adicionales mediastínicas e intercostales. Fuente: Aukema TS, STrever ME, Peeters M-JTFDV, et al. Detection of extra-axillary lymph node involvement with FDG PET/TC in patients with stage II-III breast cancer. Eur J Cancer 2010; 46 (18): 3205-10	190
Figura 59. Imagen de RM y PET/TC de diferentes subtipos de CM. Moderada respuesta al tratamiento en A, buena respuesta en RM pero moderada en PET/TC en B, y buena respuesta tanto en RM como PET/TC en C. Fuente: Schmitz AMT, Teixeira SC, Pengel KE, Loo CE, Vogel WV, Wesseling J. Monitoring tumor response to neoadjuvant chemotherapy using MRI and 18F-FDG PET/CT in breast cancer subtypes. PLoS One. 2017 May 22;12(5):e0176782	192
Figura 60. Imágenes PET/TC en pacientes con estadio IV de cáncer de pulmón. A) VMT 62.6 y TLG 452.9. Supervivencia global 44 meses. B) VMT 458.5 y TLG	

1,782.1. Supervivencia global 10,3 meses. Chung HW, Lee KY, Kim HJ, Kim WS, So Y. FDG PET/CT metabolic tumor volume and total lesion glycolysis predict prognosis in patients with advanced lung adenocarcinoma. J Cancer Res Clin Oncol. 2014;140:89-98	195
Figura 61. MIP, imágenes PET e imagen fusión. CM localmente avanzado izquierdo. SUV _{máx} de 12,7, SUV _{med} de 4,3, VMT de 100,3 cm ³ y TLG de 431,3 g. Fuente: Jimenez Ballvé A, García Esquinas M, Salsidua Arroyo O, Serrano Palacio A, García Saenz JA, Ortega Candil A, et al. Papel pronóstico del volumen metabólico tumoral y de la glucólisis tumoral en los estudios 18F-FDG PET/TC de estadificación del cáncer localmente avanzado de mama. Rev Esp Med Nucl Imagen Mol 2016; 35 (6): 365-372	199
Figura 62. Prototipo de Mammi PET. Fuente: A. Soriano, A. González, A. Orero et al., "Attenuation correction without transmission scan for the MAMMI breast PET," Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A, vol. 648, supplement 1, pp. S75-S78, 2011.....	204
Figura 63. MammiPET con camilla para posición de la mama colgando. Fuente: Koolen et al Molecular Imaging in Breast Cancer: FromWhole-Body PET/CT to Dedicated Breast PET. J Oncol. 2012; 2012: 438647	205
Figura 64. Imágenes de mammiPET que muestra la evaluación de la respuesta metabólica del tumor a la QT neoadyuvante en a-b y c-d, pero ausencia de respuesta en otros pacientes en e-f y g-h. Fuente: Koolen et al Molecular Imaging in Breast Cancer: FromWhole-Body PET/CT to Dedicated Breast PET. J Oncol. 2012; 2012: 438647	205
Figura 65. Ejemplo de RPC a la QT neoadyuvante. Fuente: WHO Classification of Tumours of the Breast. Lakhani et al.	218
Figura 66. Diseño del anillo de mammiPET. Fuente: García Hernández et al. Performance evaluation of a high resolution dedicated breast PET scanner. Med. Phys. 43 (5), May 2016	221
Figura 67. Posición del paciente en el mammiPET. Fuente: García Hernández et al. Performance evaluation of a high resolution dedicated breast PET scanner. Med. Phys. 43 (5), May 2016.	222
Figura 68. Paciente del estudio con afectación mamaria sin afectación de otros órganos. Imagen PET a la izquierda y fusión PET/TC a la derecha.....	375

Figura 69. Paciente del estudio con diagnóstico de CM y afectación ósea y ganglionar. Imagen MIP.....	375
Figura 70. Ejemplo de análisis semicuantitativo de uno de los parámetros metabólicos analizados mediante realización de ROIs y cálculo de sus valores por la estación de trabajo MIMVista software, version 6.7.....	377
Figura 71. Paciente del estudio con CM con perfil IHQ TN con lesión hipermetabólica a nivel de sacro.....	382
Figura 72. Paciente del estudio con CLI en mama derecha. Imagen MIP y de fusión.....	384
Figura 73. Paciente del estudio con lesiones hipermetabólicas ganglionares.....	393
Figura 74. Paciente del estudio con lesiones hipermetabólicas óseas.....	395
Figura 75. Paciente del estudio con lesiones hipermetabólicas pulmonares.....	396
Figura 76. Paciente del estudio con lesión hipermetabólica hepática.....	397
Figura 77. Comparativa de dos estudios de paciente incluida en la tesis. Variación de metabolismo en lesión vertebral.....	399
Figura 78. Paciente del estudio con CM. Imagen superior: reducción significativa de la actividad metabólica tras QT neoadyuvante. Imagen inferior: estudio basal.....	406
Figura 79. Paciente del estudio con CDI de mama derecha, grado II, perfil IHQ TN con recurrencia tumoral (imagen derecha) en el periodo transcurrido de 3 meses desde el estudio basal (imagen izquierda).....	409
Figura 80. Paciente del estudio con CDI de mama derecha, grado II, perfil IHQ luminal A con recurrencia tumoral (imagen derecha) en el periodo transcurrido de 10 años desde el estudio basal (imagen izquierda).....	410
Figura 81. Paciente del estudio con CM izquierda que tras el estudio PET/TC corporal basal se le realiza mammi PET (ver figura 82).....	420
Figura 82. Imágenes de mammiPET de la paciente de nuestro estudio referida en la figura 81. Imagen volumétrica (arriba) y cortes sagital, transversal y coronal (abajo). Se aprecia una mejor caracterización de la lesión.....	421
Figura 83. Captación de FDG en un tumor cercano a músculo pectoral con área de necrosis en su interior. En imágenes inferiores se muestra la captación de otro	

utmor en una mama de poco volumen. Fuente: B. B. Koolen, T. S. Aukema, A. J. G. Martínez, W. V. Vogel, L. C. Ontanaya, and M. J. T. Peeters, “First clinical experience with a dedicated PET for hanging breast molecular imaging” Q J NUCL MED MOL IMAGING 2012;56:1-2.....	423
Figura 84. Heterogeneidad de la captación de FDG en la imagen de mammiPET. Las áreas más intensas posiblemente representan diferentes clones celulares. Fuente: Koolen BB1, Vidal-Sicart S, Benlloch Baviera JM, Valdés Olmos RA. Evaluating heterogeneity of primary tumor 18F-FDG uptake in breast cancer with a dedicated breast PET (MAMMI): a feasibility study based on correlation with PET/CT Nucl Med Commun. 2014 May;35(5):446-52.....	424
Figura 85. Comparación imagen MAMMI PET con imagen de RM. Fuente: Teixeira et al Evaluation of a Hanging-Breast PET System for Primary Tumor Visualization in Patients With Stage I–III Breast Cancer: Comparison With Standard PET/CT. AJR 2016; 206:1–8.....	425

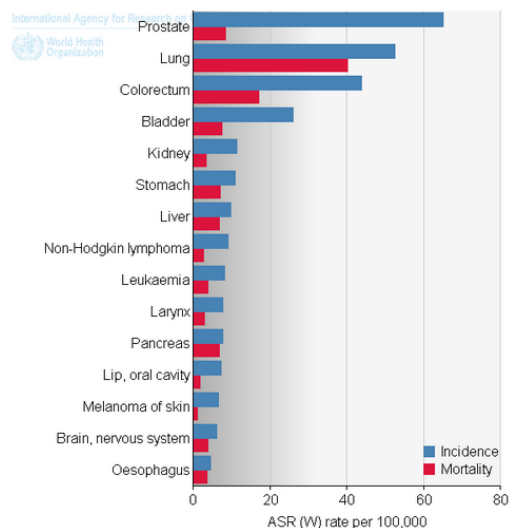
1. INTRODUCCIÓN GENERAL

1.1 ASPECTOS GENERALES

El cáncer sigue constituyendo una de las principales causas de morbilidad del mundo con aproximadamente 14 millones de casos nuevos en el mundo en el año 2012 (últimos datos disponibles a nivel mundial estimados por los proyectos EUCAN y GLOBOCAN, de la OMS). Las estimaciones poblacionales indican que el número de casos nuevos probablemente aumente en un 70% en las próximas décadas, alcanzando los 24 millones de casos aproximadamente en el año 2035. También en España el cáncer es una de las principales causas de morbilidad, con 215.535 casos para el año 2012, 228.482 casos para el año 2017 y una previsión de 315.413 casos para el año 2035.

Los tumores más frecuentemente diagnosticados en España en el año 2017 fueron los de colorrecto, próstata, pulmón, mama, vejiga y estómago. Si fragmentamos la incidencia de los distintos tumores por sexo se estima que los tumores más frecuentemente diagnosticados en varones en España en 2017 fueron los de próstata, pulmón, colorrecto, vejiga, estómago, riñón, hígado, páncreas, linfoma no Hodgkin y leucemias. Por otra parte, se estima que en España, en el año 2017, los tumores más frecuentemente diagnosticados en mujeres fueron los de mama, colon, útero, pulmón, ovario, páncreas, estómago, LNH, melanoma cutáneo y cérvix¹.

Estimated age-standardised incidence and mortality rates: men



Estimated age-standardised incidence and mortality rates: women

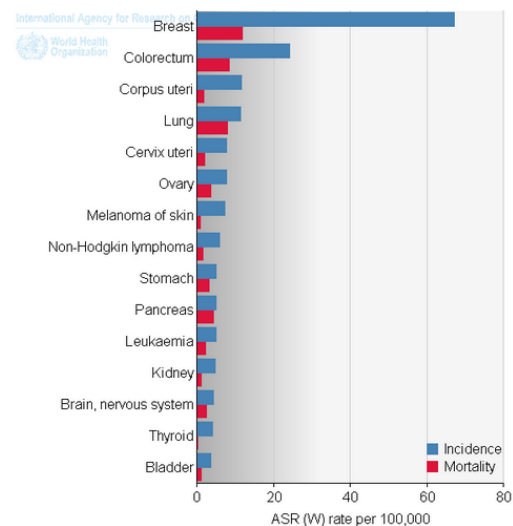


Figura 1. Incidencia y mortalidad de tumores en hombres y mujeres. Fuente: GLOBOCAN. <https://gco.iarc.fr/>

El cáncer es la segunda causa de muerte a nivel global y fue responsable de 8,8 millones de muertes en el año 2015 (OMS). Atendiendo a predicciones poblacionales, se calcula que el número de muertes producidas por tumores aumentará a más de 14 millones en el año 2035. Los tumores responsables del mayor número de fallecimientos a nivel mundial en el año 2012 fueron el cáncer de pulmón, de hígado, cáncer gástrico, el cáncer colorrectal y el de mama. Datos recientes indican que en 2017 el cáncer de mama presentó una tasa de mortalidad del 14,0/100.000 (el tercero después del cáncer de pulmón y cáncer colorrectal).

En España el cáncer es también una causa fundamental de mortalidad, ya que de acuerdo con los datos del INE, en el año 2016, un 27,5% de las muertes se debieron a tumores. Las predicciones poblacionales indican que la mortalidad asociada a tumores para el año 2035 ascenderá a 156.898 (GLOBOCAN 2012).

Spain				
All cancers excl. non-melanoma skin cancer				
Year	Estimated number of cancer deaths (all ages)	Male	Female	Both sexes
2012		63579	39183	102762
	ages < 65	16679	9995	26674
	ages >= 65	46900	29188	76088
2035		99869	57029	156898
	ages < 65	22697	11609	34306
	ages >= 65	77172	45420	122592
	Demographic change	36290	17846	54136
	ages < 65	6018	1614	7632
	ages >= 65	30272	16232	46504

Figura 2. Mortalidad asociada a cáncer en 2035. Fuente: GLOBOCAN. <https://gco.iarc.fr/>

Los tumores responsables del mayor número de fallecimientos en 2016 en España en la población general fueron el cáncer de pulmón (22.187 muertes) y el cáncer colorrectal (15.802), seguidos a una gran distancia del

cáncer de páncreas (6.789 casos), el cáncer de mama (CM) (6.477 muertes), y de próstata (5.752 muertes)².

En cuanto a la información desglosada por sexo, los tumores fueron la causa más frecuente de muerte entre los varones en España en 2016 por delante de las enfermedades cardiovasculares. Sin embargo, los tumores supusieron la segunda causa de muerte en mujeres en España, por detrás de las enfermedades cardiovasculares. El tumor maligno de mama fue el causante de mayor mortalidad entre todos los tumores (6.385 muertes).

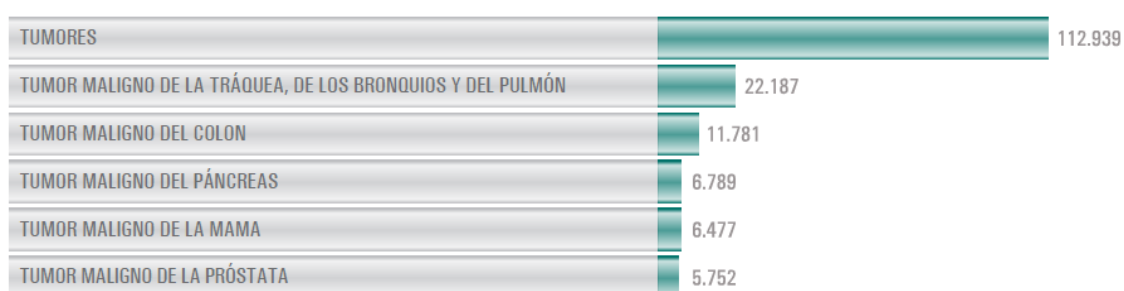


Figura 3. Mortalidad por tumores en la población general en España en el año 2016.

Fuente: INE. <https://www.ine.es/>

Por grupos de edad, los tumores fueron la causa principal de muerte en los grupos de 1 a 14 años de edad (28,4%) y de 40 a 79 años de edad (44,5% del total).

Por otra parte, según el Instituto Nacional de Epidemiología, entre los años 2003-2012 la tasa de mortalidad por tumores se redujo un 1,32% y un 0,56% al año en hombres y mujeres respectivamente, pese a que experimentó un aumento global de la incidencia. Estas tendencias reflejan las mejoras en la supervivencia de los pacientes con tumores debido a las actividades preventivas, las campañas de diagnóstico precoz y a los avances terapéuticos.

En números absolutos, España es uno de los países europeos en los que se diagnostican más tumores y en los que fallecen un mayor número de personas por cáncer. Sin embargo, puesto que contamos con una de las

mayores esperanzas de vida del mundo, si comparamos la incidencia y mortalidad ajustadas por edad, la incidencia y la mortalidad en Europa se homogenizan. Por otro lado, la supervivencia de los pacientes con cáncer en nuestro país es similar a la del resto de países de nuestro entorno situándose en España en un 53% a los 5 años. Recientemente se publicaron los datos de supervivencia entre los años 2000-2007 de los registros españoles participantes en el proyecto EUROCORE y, aunque necesariamente estos datos no pueden reflejar los avances de tratamiento acontecidos en los últimos 10 años, que serán evidentes en la próxima década, confirma el aumento de supervivencia de los últimos años.

1.1.1 CÁNCER DE MAMA

El CM es la neoplasia más frecuente en mujeres en todo el mundo. La Agencia Internacional de Investigación en Cáncer estima una incidencia de 1.4 millones de casos por año, 450000 en mujeres europeas. La incidencia es mayor en Europa del Este, Australia, Nueva Zelanda y Norte América, y más baja en África y Asia. La mitad de los casos actualmente ocurren en las regiones menos desarrolladas.

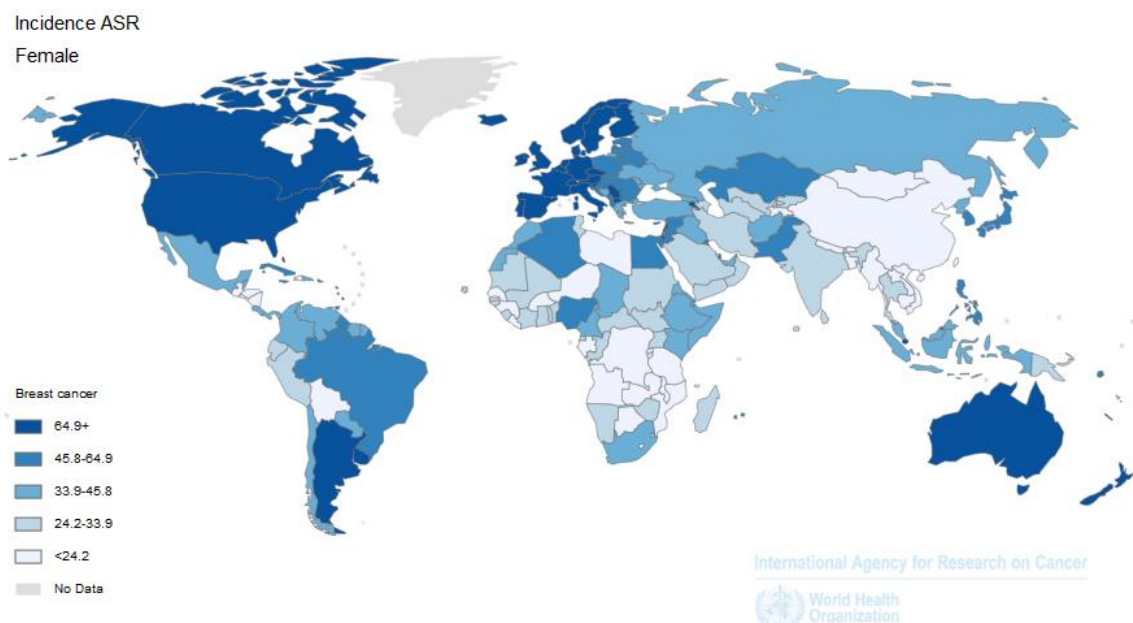


Figura 4. Incidencia del CM en mujeres en el mundo. Fuente: GLOBOCAN. <https://gco.iarc.fr/>

El CM es también la causa más frecuente de muerte por cáncer en mujeres, con más de 450000 muertes en el mundo y 139000 en Europa.

Durante la segunda mitad del siglo XX, la incidencia del CM aumentó constantemente en la mayoría de las regiones. Los mayores incrementos fueron vistos en países con tasas de incidencia más bajas.

En mujeres posmenopáusicas blancas, se objetivó una caída repentina en las tasas del CM en muchos países al comienzo del siglo XXI, pero las tendencias se estabilizaron o aumentaron después. Esta desaceleración inesperada se relacionó con una caída en el uso de la terapia de reemplazo hormonal en algunos países (EE. UU.) y con saturación de los métodos de screening en otros (España).

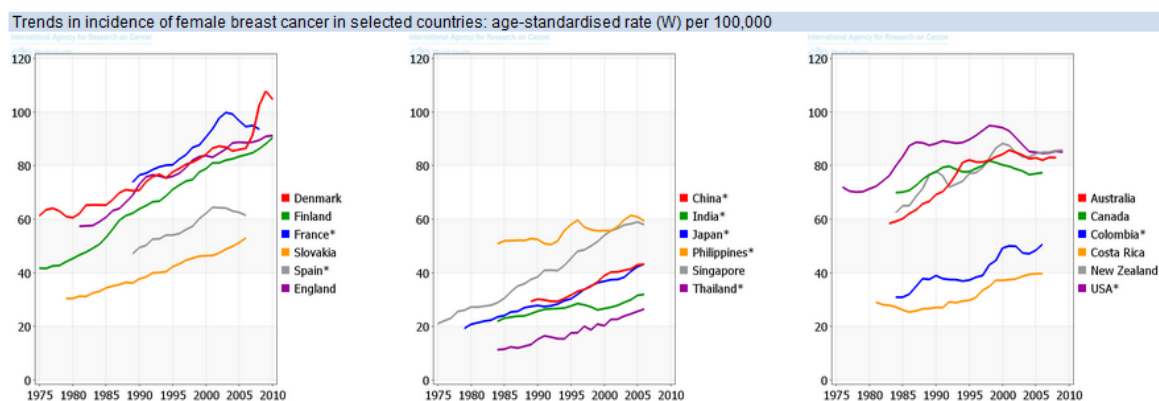


Figura 5. Tendencia en la incidencia de CM en diferentes países. GLOBOCAN. <https://gco.iarc.fr/>

En Europa, aunque la incidencia de CM es menor en las mujeres jóvenes (<45 años), las tasas están aumentando. Esta tendencia puede constituir un desafío en el futuro cercano.

Spain Breast				
Year	Estimated number of new cancers (all ages)	Male	Female	Both sexes
2012		-	25215	-
	ages < 65	-	15625	-
	ages >= 65	-	9590	-
2035		-	31213	-
	ages < 65	-	16146	-
	ages >= 65	-	15067	-
	Demographic change	-	5998	-
	ages < 65	-	521	-
	ages >= 65	-	5477	-

Figura 6. Incidencia de CM en España en 2035. GLOBOCAN. <https://gco.iarc.fr/>

Independientemente de la edad, el CM es 100 veces más frecuente en mujeres que en hombres³. También hay diferencias étnicas (menor frecuencia en mujeres asiáticas e hispanas).

Si bien los factores genéticos también tienen un papel independiente, la tendencia temporal y los estudios en inmigrantes confirman la influencia de los factores ambientales en la etiología de este cáncer.

El CM tiene un componente genético⁴. La historia familiar es un importante factor de riesgo. El número de familiares afectados, particularmente familiares de primer grado, aumenta el riesgo. Mutaciones en genes de alta penetración como BRCA1 / 2 y otros explican la agregación de casos en familias de alto riesgo y también están vinculados con otros tumores.

En casos esporádicos, variantes de baja penetrancia, algo común en la población general, modula el riesgo. Hasta ahora, estudios de asociación de todo el genoma han identificado más de 70 de estas variantes.

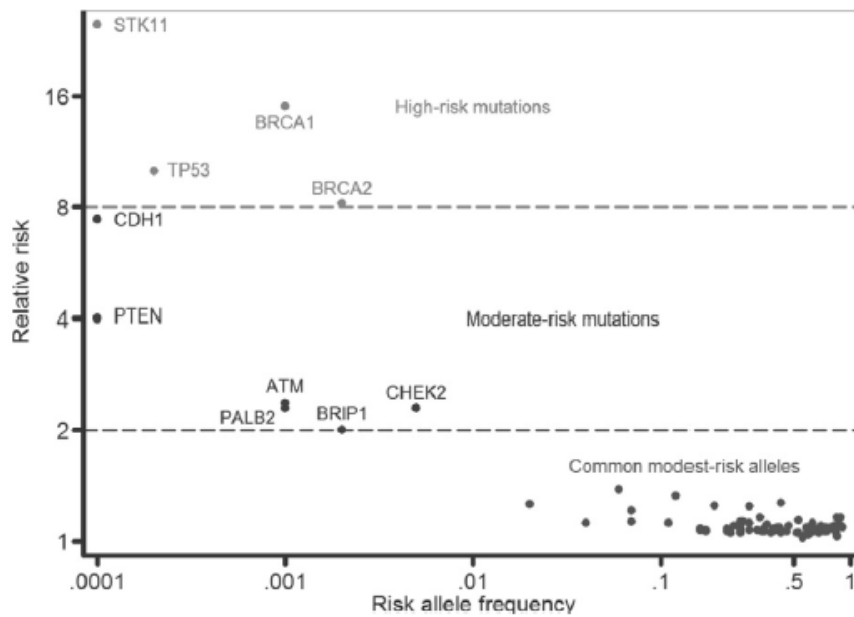


Figura 7. Variantes genómicas identificadas para CM según riesgo y frecuencia. Fuente: Am J Pathol 2013, 183: 1038-1051

Las hormonas desempeñan un papel clave en el desarrollo de CM. Los factores reproductivos influyen en el riesgo de CM. Paridad tardía, temprana menarquia y la menopausia tardía aumentan el riesgo de CM. El embarazo precoz es un factor de protección.

Hormonas administradas de forma exógena (anticonceptivos orales y terapia hormonal sustitutiva) aumentan el riesgo de CM durante el tratamiento. El exceso de riesgo se reduce notablemente después del cese. La terapia hormonal sustitutiva es un factor de riesgo importante. La terapia combinada por períodos de ≥ 5 años conlleva un mayor riesgo⁵.

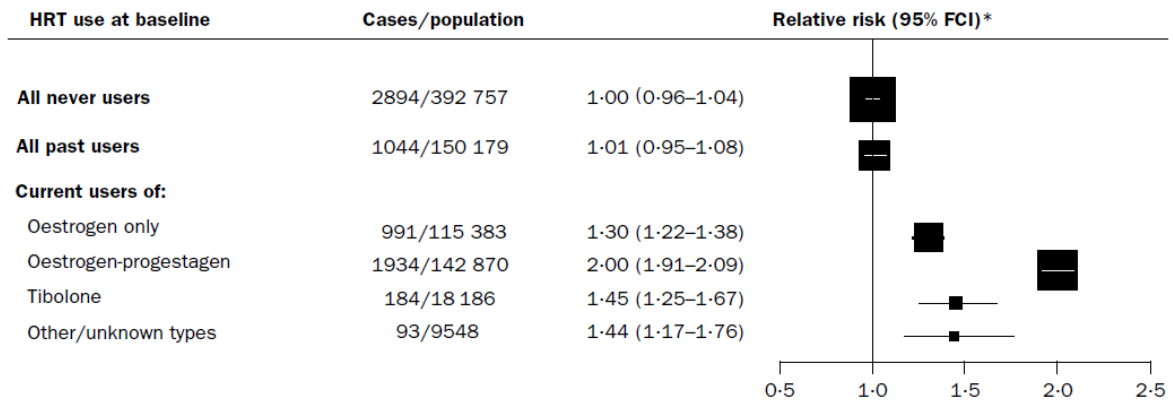


Figura 8. Riesgo relativo de incidencia de CM en relación a la terapia hormonal sustitutiva.
Fuente: The Lancet Volume 362, No. 9382, p419–427, 9 August 2003

Las enfermedades mamarias benignas están asociadas con un aumento de riesgo, particularmente lesiones proliferativas con atipia. El CLIS se considera un indicador de riesgo para carcinoma invasivo (4-10 veces más riesgo).

La cantidad de tejido denso en la mamografía es un fuerte determinante del riesgo de CM⁶. La densidad mamaria es en parte heredada pero también influenciada por factores no genéticos, siendo usada como un fenotipo intermedio en la investigación del CM. El exceso de riesgo persiste al menos 6-8 años después de la exploración mamográfica.

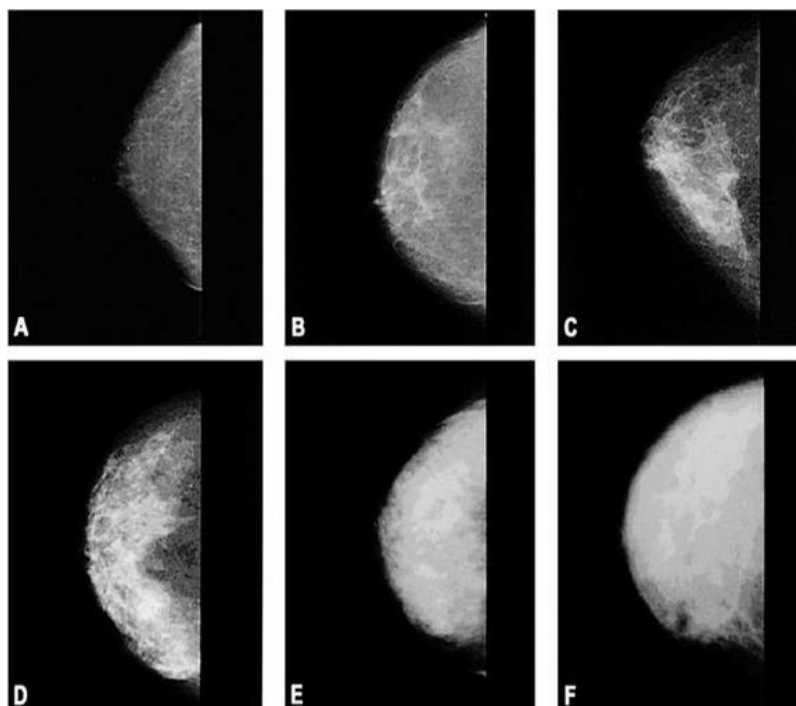


Figura 9. Ejemplos de densidad mamográfica. Fuente: Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2013. doi: 10.1200/EdBook_AM.2013.33.e57.

La obesidad, la obesidad abdominal y el aumento de peso en adultos se asocian con un mayor riesgo de CM después de la menopausia. La obesidad está inversamente relacionada con el CM en mujeres premenopáusicas. Existe amplia evidencia de un menor riesgo de CM en la etapa posmenopáusica en mujeres físicamente activas. Incluso una actividad moderada ejerce un efecto protector después de la menopausia⁷.

El consumo de bebidas alcohólicas aumenta la incidencia de CM en mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas, con clara tendencia dosis-respuesta. El tabaco influye en el riesgo de CM, particularmente en ciertas etapas de la vida. Tabaquismo activo antes de un primer embarazo a término completo es particularmente dañino.

La radiación ionizante puede inducir malignidad mamaria en mujeres expuestas. La sensibilidad carcinogénica es más alta cuando la exposición ocurre en la infancia y la adolescencia⁸.

La evidencia disponible sobre la influencia de otras dietas, factores ambientales y ocupacionales (es decir, disruptores endocrinos, hidrocarburos aromáticos policíclicos, turno de noche) es menos concluyente⁹.

El tamaño al nacer, considerado un reflejo del ambiente hormonal prenatal, se ha asociado positivamente con el riesgo de CM, mostrando la influencia de las exposiciones en las etapas tempranas de la vida.

Los factores de riesgo del CM interaccionan e interfieren con la transformación normal de la mama, ya sea directamente o influyendo en el ambiente hormonal regulatorio.

1.2 FACTORES PRONÓSTICOS Y PREDICTORES DEL CÁNCER DE MAMA

Los factores de pronóstico clásico comprenden edad, estadio, grado tumoral, tipo de tumor e invasión vascular. El CM antes de los 35 años es raro (<5%) y potencialmente más agresivo.

Los parámetros TNM, que reflejan la carga tumoral (tamaño tumoral, número y tamaño de metástasis ganglionares) y la diseminación, aún son fuertes factores pronósticos.

La BSGC permite localizar el primer ganglio de drenaje del tumor lo que a su vez se traduce, por ejemplo, en la detección de pequeños depósitos de metástasis (0.2 a 2 mm, micrometástasis, pN1mi), lo que tiene un impacto en la supervivencia en más del 3% y 5% a los 5 y 10 años (metástasis a distancia), respectivamente¹⁰.

Con el incremento de los métodos de screening, el estadio en el momento del diagnóstico es menor. La historia natural del CM se ha modificado a lo largo de los años, dando lugar a que uno de los factores determinantes en el manejo del tumor sea la biología (tipo, grado, receptor de estrógeno (RE), receptor de progesterona (RP), estado de HER2 y proliferación).

El grado histológico del tumor (clasificación de Scarff-Bloom-Richardson en 3 grados) es un poderoso factor pronóstico. Desafortunadamente, el 50% de los pacientes pertenecen a grados mayores al grado I ¹¹.

Entre los 20 tipos especiales de tumores RE-positivos, tubular, mucinosos y cribriformes muestran un excelente pronóstico, pero lobular pleiomórfico, uno pobre.

El grupo heterogéneo triple negativo (TN) incluye los tumores adenocarcinoma, juvenil secretor y metaplásico medular de bajo grado, tumores de buen pronóstico.

Un estado positivo del receptor de la hormona, definido por al menos 1% de las células RE-positivas, se requiere para la terapia hormonal (TH). El estado de RP es un fuerte factor de pronóstico, utilizado para la definición de cáncer de mama luminal.

EL estado HER2-positivo (10% de tinción completa de la membrana o amplificado por hibridación in situ) es requisito para indicación de la terapia específica que existe para los tumores con este perfil. Los casos equívocos (4-6 copias) son elegibles para la indicación de terapia después de considerar otros factores pronósticos¹².

Ki-67 es una proteína nuclear que se expresa en todas las fases del ciclo celular (G1, S, G2 y M) salvo G0. Es, por tanto, un indicador de la actividad proliferativa del tumor y tiene valor pronóstico, pues cuanto mayor es su presencia, más agresivo es el tumor. Además, predice la quimiosensibilidad. Su uso no está estandarizado y no se recomienda de manera uniforme, aunque es ampliamente utilizado en la mayoría de los centros. El límite de corte más utilizado es del 20%.

Las categorías moleculares del CM descritas por Perou¹³, o "clasificación molecular", permite clasificar al CM en 4 categorías: luminal A, luminal B, HER2 y basal-like, que muestran pronósticos radicalmente diferentes. Cada uno de ellos expresan diferentes genes y, por tanto, se pueden utilizar diferentes dianas terapéuticas.

Los tumores con perfil por inmunohistoquímica (IHQ) tipo "Luminal A" se caracterizan por expresar RE, negatividad de HER2, actividad proliferativa (ki67) <20%, y expresión de RP >20%". Estaría indicada la TH.

Los tumores tipo "Luminal B" (HER2-negativos) por IHQ son RE-positivo, tienen baja expresión de RP y actividad proliferativa valorada mediante ki67 >20%.

Los tumores "similares a HER2" son HER2-positivos, RE negativos y RP ausentes. "Luminal B-like" (HER2-positivo) son RP-positivo, HER2-positivo, y presentan cualquier valor de Ki67 y de RP.

Los tumores TN son aquellos con ausencia de expresión de RRHH y HER2 y cualquier valor de ki67.

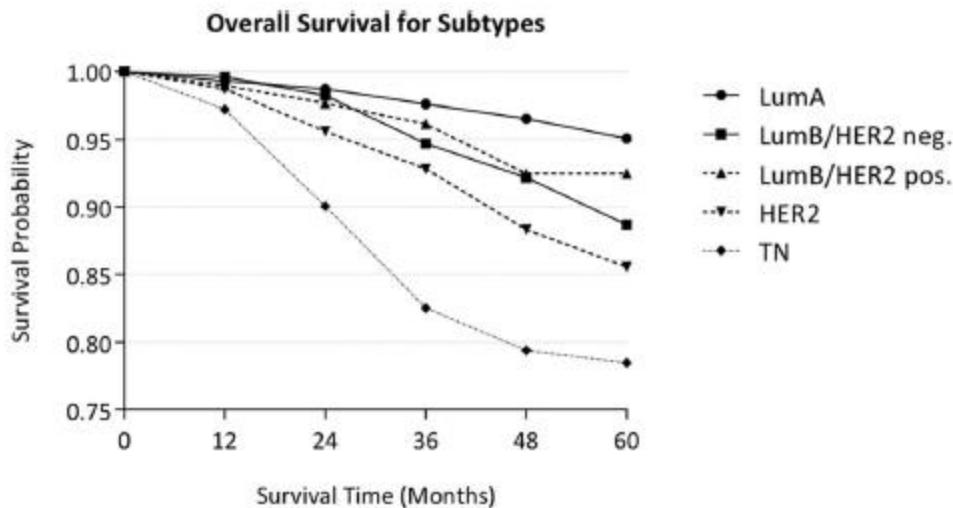


Figura 10: Supervivencia global según perfiles inmunohistoquímicos. Fuente: Hennigs et al. BMC Cancer (2016) 16:734

Existen sistemas de puntuación, como el índice de pronóstico de Nottingham y Adjuvant online, que se utilizan para determinar el pronóstico y que tienen en cuenta parámetros clínicos (edad, estadio, presencia de RE o grado histológico), pero no tienen en cuenta el estado HER2.

Los perfiles de expresión génica han sido desarrollados para obtener información pronóstica adicional y permiten que el especialista pueda desarrollar tratamientos lo más precisos posibles¹⁴.

El análisis de la expresión de múltiples genes puede ayudar a predecir la evolución clínica en pacientes con CM en estadio precoz, e incluso la información obtenida puede tener mayor valor predictivo que las características pronósticas clínicas y patológicas consideradas como estándar. Los perfiles de expresión genética podrían permitir la estratificación de determinados subgrupos en categorías pronósticas definidas diferentes. Esencialmente, hay dos aproximaciones metodológicas para la evaluación de perfiles génicos: perfil de expresión genética por medio de microarrays de cDNA, que requiere tejido mamario fresco congelado (MammaPrint) y, por otro lado, el uso de la técnica de RT-PCR para cuantificar la expresión de genes prospectivamente seleccionados sobre tumor fijado en formol e incluido en parafina, de los que el ejemplo más conocido sería el denominado test Oncotype Dx.

MammaPrint® es una prueba diagnóstica in Vitro que clasifica los pacientes en dos grupos de riesgo, en función de los niveles de expresión del ARN (ácido ribonucleico), usando un microarray en el que se encuentran fijadas secuencias de 70 genes seleccionados por su relación con el pronóstico de la neoplasia de interés. MammaPrint® mide los niveles de expresión de cada gen en una muestra de tumor de mama y emplea un algoritmo para determinar si el paciente tiene un riesgo alto de desarrollar metástasis a lo largo de 10 años (probabilidad de 50%) o bajo (probabilidad entre 10% y 15%), con la finalidad de determinar la necesidad y adecuación de la indicación de QT¹⁵.

MammaPrint®: prueba MINDACT, nivel de evidencia IA para pronóstico (riesgo de metástasis bajo, alto riesgo clínico, 5 años supervivencia libre de metástasis a distancia >94%) y predicción: la quimioterapia de grupo clínico de alto riesgo disminuyó en un 46%.

Oncotype Dx es un test que incluye de 21 genes (16 genes diana implicados en el desarrollo del CM y 5 genes de referencia) que ha posibilitado el diseño de un algoritmo predictivo de riesgo agrupado en tres categorías pronósticas: riesgo alto (>30% riesgo de recaída), intermedio ($\geq 18\%$ y $\leq 30\%$) y bajo (<18%). La expresión elevada de genes “favorables” como el grupo de los regulados por el RE, GSTM1 o BAG1 resulta en una puntuación de recurrencia baja, mientras que la expresión elevada de genes “desfavorables” como HER2, grupo de genes relacionados con invasión, y CD68 genera una puntuación elevada.

Oncotype Dx®: Nivel de Evidencia I, Grado de Recomendación B para pronóstico y predicción (antraciclina); IA para el pronóstico de bajo puntaje de recurrencia con TH para CM ER-positivo, HER2-negativo en TAILORx (Intervalo libre de metástasis a distancia de 5 años > 99,3%).

Varios otros ensayos pueden tener utilidad en este contexto clínico o quizás para identificar pacientes que no requieran una TE adyuvante extendida. Estos ensayos incluyen los siguientes: PAM 50 Riesgo de recurrencia (ROR) Score (Prosigna™), Índice de cáncer de mama y EndoPredict®¹⁶.

Prosigna®: Nivel de Evidencia I, Grado de Recomendación B para pronóstico y predicción de recurrencia tardía después de 5 años para CM ER-positivo, HER2- negativo tratado con TH. Incluye subtipos intrínsecos categorización.

Endopredict®: Nivel de Evidencia I, Grado de Recomendación B para el pronóstico y predicción de recurrencia tardía después de 5 años para CM ER-positivo, HER2-negativo tratado con TH.

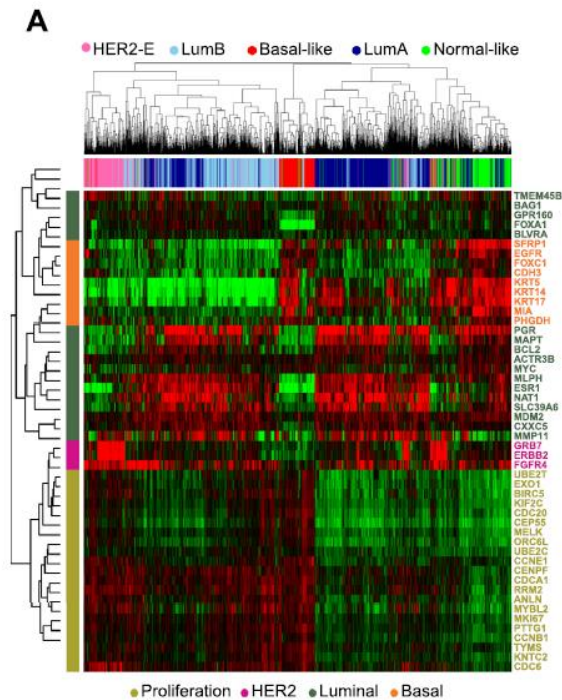


Figura 11. PAM 50 (Prosigna). Fuente: A. Prat et al. / The Breast 24 (2015) S26eS35

UPA-PAI-1, un marcador de invasividad tumoral, ha sido validado en ensayos clínicos prospectivos como pronóstico marcador tanto para CM con axila negativa como positiva (Nivel de Evidencia I, Grado de Recomendación A). Pero se requiere una biopsia en fresco, lo que limita su uso¹⁷.

Lograr la respuesta patológica completa (RPC) después de la terapia neoadyuvante es altamente pronóstico para CM HER2-positivo y TN. Hay más de 10 clasificaciones publicadas para gradar la respuesta patológica a la QNA destacan el sistema de Miller y Payne y el de la carga tumoral residual (CTR) (residual cancer burden). El sistema de Miller y Payne¹⁸ es uno de los más utilizados y establece 5 grados de respuesta local en función de la reducción de la celularidad tumoral tras el tratamiento. El grado 1 corresponde a la ausencia de respuesta y el grado 5 a la RPC, en la que puede haber carcinoma in situ. La puntuación de CTR es utilizada para estandarizar la cuantificación de la enfermedad residual. Se recogen datos como el

tamaño del tumor residual (determinado en mm en sus dimensiones mayores), porcentaje global de celularidad tumoral (incluyendo componente invasivo e in situ), porcentaje de tumor que es in situ, número de ganglios afectos y tamaño en mm de la metástasis mayor. Con ello se obtiene un resultado numérico con 3 decimales que se extrapola a una escala cualitativa de 4 categorías, correspondiendo el 0 a la respuesta patológica completa y el III a la ausencia de respuesta¹⁹.

1.3 SCREENING DEL CÁNCER DE MAMA

Los primeros métodos de cribado en CM incluyeron el autoexamen de la mama y el examen clínico de los senos, además de la mamografía. Ni el autoexamen ni el examen clínico han demostrado ser efectivos en la reducción de la mortalidad del CM y ya no son recomendados como parte de los programas de detección (ESMO 2017). La detección temprana a través de detección masiva con mamografía tiene el potencial de reducir la mortalidad, pero también conduce a un sobrediagnóstico y sobretratamiento²⁰.

La gran cantidad de revisiones refleja las controversias que rodean a la mamografía y las incertidumbres de sus efectos en mujeres de diversas edades. Existe una amplia variación en las políticas de detección entre diferentes países, con algunos países absteniéndose de la introducción de métodos de screening en parte debido a la falta de una documentación en la reducción en la mortalidad por todas las causas.

De 1963 a 1991, se completaron ocho ensayos controlados aleatorizados en diferentes grupos de edad, con diferentes diseños y resultados.

Health Insurance Plan of Greater New York (HIP) 1963
Edinburgh trial 1976
Malmö Mammographic Screening Trial (MMST I and MMST II) 1976
Swedish Two-County Study (Östergötland and Kopparberg) 1977
Canadian National Breast Screening Study 1 and 2 (CNBSS-1, CNBSS-2) 1980
Stockholm trial 1981
Gothenburg trial 1982
United Kingdom Age Trial (Age) 1991

Tabla 1. Ensayos aleatorizados sobre screening de CM.

Se han clasificado²¹ tres ensayos como adecuadamente aleatorizados (ensayo de Canadá, Malmö y Reino Unido) y cuatro como subóptimamente aleatorizados (Göteborg, Nueva York, Estocolmo, Two-County), como también fue subóptima la extensión de Malmö, MMST II. Un ensayo (Edimburgo) no fue adecuadamente aleatorizado y no puede proporcionar datos fiables. Los ensayos adecuadamente aleatorizados proporcionaron el 40% de muertes de CM después de 13 años.

El rango de edad más común para el cribado de CM es de 50 a 70 años. El screening también es común realizarlo fuera de este rango, pero es probable que el beneficio sea pequeño, especialmente en pacientes más jóvenes de 50 años. El intervalo de detección más común es de dos años, que se considera óptimo para una mujer con riesgo promedio. Aunque intervalos inferiores a dos años han sido propuestos, no hay estudios que comparen el beneficio de realizar screening con diferentes intervalos de detección. Los ensayos de Nueva York, United Kingdom o Canadá utilizaron un intervalo de cribado de 12 meses, Gotemburgo de 18 meses y en el ensayo sueco los intervalos variaron de 24 a 36 meses.

El principal efecto del interés en el cribado es el grado de reducción en la mortalidad de CM. Esto se expresa como reducción del riesgo relativo (%).

Los ensayos adecuadamente aleatorizados no encontraron un efecto estadísticamente significativo del cribado sobre las muertes atribuidas al CM en el grupo de edad más joven (riesgo relativo del 0.94 a los 7 años según datos del ensayo Malmö), mientras que en el grupo de pacientes de alto riesgo el efecto es sustancial (riesgo relativo de 0.88 a los 7 años).

La reducción relativa del riesgo en la mortalidad de CM por los ensayos antes mencionados no mostraron diferencia en mujeres de 40-49 años, 14% de reducción en mujeres de 50-59 años, y una reducción del 33% en mujeres de 60-69 años. Las tasas absolutas de reducción de la mortalidad de CM derivadas de los mismos ensayos fueron 2.9 para la edad 40-49, 7.7 para la edad 50-59, y 21.3 para la edad 60-69 años, como números de muertes de CM evitadas por 10 000 mujeres evaluadas durante 10 años. El cribado reduce la incidencia de ganglios positivos y CM más avanzado. Esto puede ser usado como un marcador de mejor pronóstico. Sin embargo, la asociación puede estar sesgada de varias maneras (edad, comorbilidades, tratamiento). Algunos de los cánceres detectados precozmente en el screening no se manifestarían nunca clínicamente nunca. Esto da lugar a la existencia del sobrediagnóstico y causa el sobretratamiento, el mayor problema del screening de CM. El grado de sobrediagnóstico sigue siendo muy incierto. Las estimaciones oscilan entre 0% -54%.

El cambio de la mamografía “film-screen” a la mamografía digital es probable que aumente la tasa de sobrediagnóstico o que aumente la incidencia de carcinoma ductal in situ (CDIS). Un resultado falso positivo en la mamografía causa ansiedad y estrés, y conduce a pruebas complementarias innecesarias y biopsias. Estos ocurren en 1% -7% de las mamografías en los programas de detección europeos. Un resultado de cribado de mamografía falso negativo se traduce en un perjuicio evidente, pero relativamente raro. La relación beneficio/daño en la detección por mamografía generalmente es poco conocida.

Enfoques más elaborados en el screening pueden incluir el análisis de polimorfismos de nucleótido único junto con los modelos de riesgo (Tyrer-Cuzick, Claus y Gail).

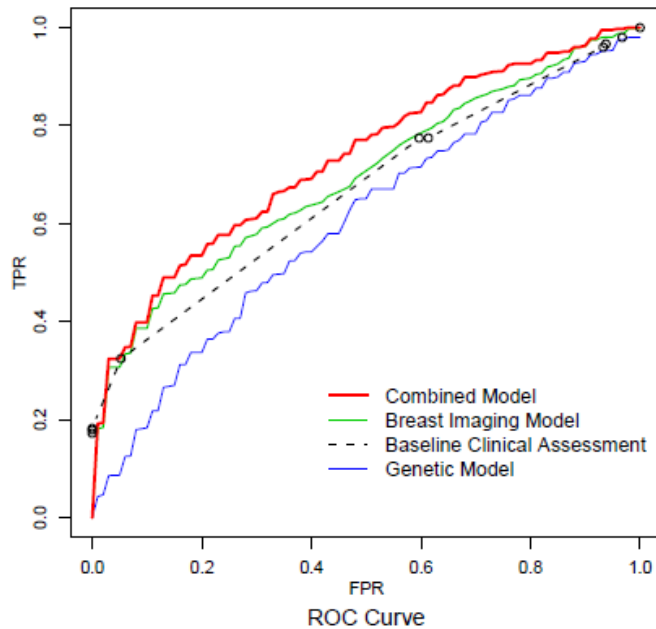


Figura 12. Curvas ROC de predicción de riesgo para modelo genético, modelo de imagen de mama, modelo combinado y exploración clínica. Fuente: Liu J, et al. Genetic Variants Improve Breast Cancer Risk Prediction on Mammograms. Proceedings of the American Medical Informatics Association Symposium (AMIA), Washington, DC, 2013.

La mamografía digital de campo completo ha reemplazado en gran parte la mamografía “film-screen”, siendo mucho más sensible en las mujeres menores de 50 años y en aquellas con mamas densas. La RM con contraste ha demostrado tener mayor sensibilidad que la mamografía en mujeres con una fuerte historia familiar de CM. Se usa como complemento de la mamografía en la población de alto riesgo, no la población general. La tomosíntesis digital de mama ha sido probada en varios ensayos e incluso utilizado para la detección en algunos países. Todavía no se sabe si añade algún beneficio de detección sobre la mamografía estándar.

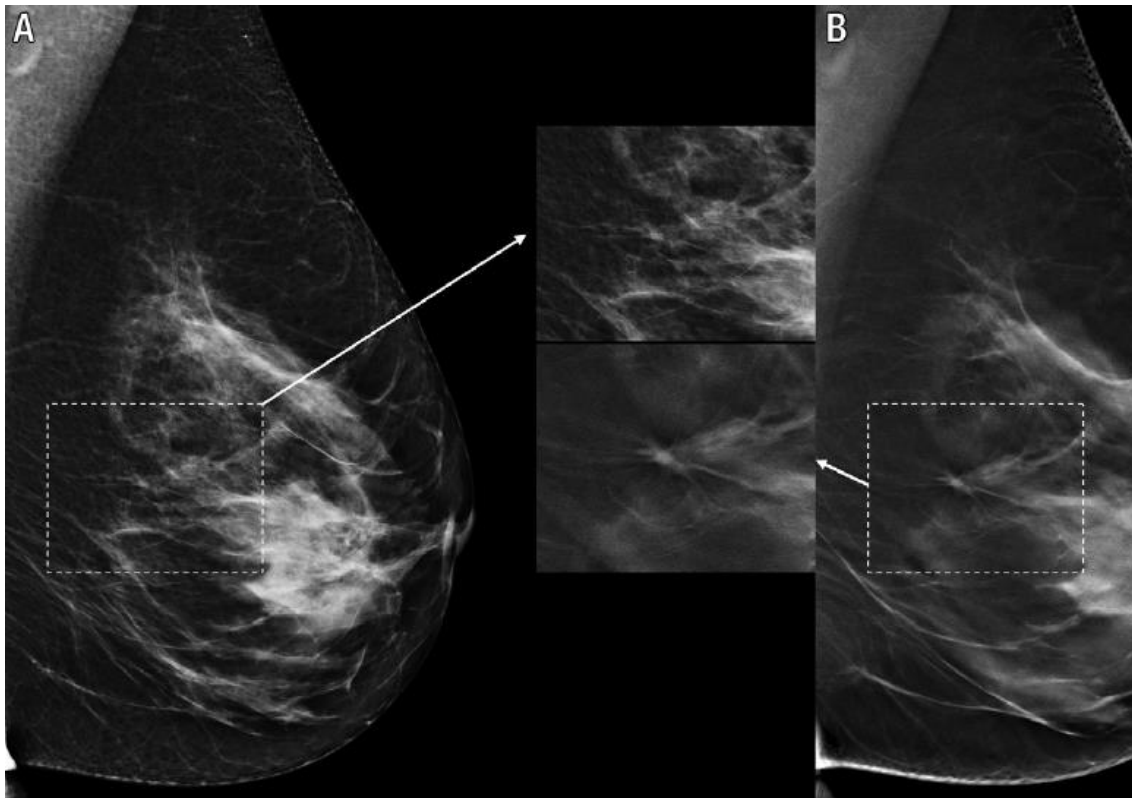


Figura 13. A. Hallazgos normales en la mamografía. B. Imagen de tomosíntesis que muestra masa espiculada que tras análisis histológico resultó ser un carcinoma ductal infiltrante. Fuente: Skaane et al. Comparison of Digital Mammography Alone and Digital Mammography Plus Tomosynthesis in a Populationbased Screening Program. *Radiology*: Volume 267: Number 1—April 2013.

1.4 ESTUDIO Y CONSEJO GENÉTICO

En general, los cánceres hereditarios y familiares suponen un 20-30% de todos los CM. Los cánceres hereditarios a menudo se caracterizan por mutaciones asociadas con una alta probabilidad de desarrollo de cáncer (es decir, un genotipo de alta penetrancia), transmisión vertical a través de madre o padre, y una asociación con otros tipos de tumores. Los cánceres hereditarios a menudo tienen una edad temprana de inicio y exhiben un patrón de herencia autosómica dominante (es decir, una mutación en una sola copia de un gen).

Los cánceres familiares comparten algunas, pero no todas las características de cánceres hereditarios. Por ejemplo, aunque el CM familiar ocurre en una familia dada de forma más frecuente que en la población general, generalmente no exhibe los patrones de herencia o la edad de inicio consistente con cánceres hereditarios. Cánceres familiares pueden estar asociados con la aparición aleatoria de casos esporádicos de cáncer dentro de las familias, variación genética en genes de penetración baja, un entorno compartido, o una combinación de estos factores²².

El cáncer hereditario representa un 5-10% de ocurrencia de cáncer. La susceptibilidad familiar al CM representa <25% de todos casos de CM. El CM familiar se define cuando una persona tiene dos o más parientes de primer o segundo grado con CM. Normalmente tiene un inicio posterior en comparación con el CM hereditario y generalmente es unilateral. El cáncer hereditario de mama / ovario se define cuando hay un historial de cánceres múltiples en múltiples generaciones de la familia de una persona. Estos cánceres normalmente tienen inicio temprano y múltiples cánceres pueden ocurrir en el mismo paciente.

Mutaciones en los genes supresores de tumores BRCA1 y BRCA2 se cree que son responsables de la mayoría de los casos de CM hereditario. Se estima que las mujeres con mutaciones BRCA1 y BRCA2 tienen un riesgo de desarrollar CM del 87%. Varios estudios han demostrado que las portadoras de la mutación BRCA1 son más probablemente diagnosticadas con CM TN que las no portadoras. En cambio, las portadoras de mutaciones BRCA2 parecen compartir características patológicas similares con las no portadoras²³.

Mutaciones en BRCA1/2 explican el 20% de la agrupación familiar de CM. Mutaciones en la línea germinal en otros genes de alto riesgo TP53, PTEN y STK11 se identifican en <1% de las familias con CM y generalmente se asocian con síndromes de cáncer raros (Li-Síndromes de Fraumeni, Cowden

y Peutz-Jeghers, respectivamente). Cribado de genes funcionalmente relacionados con BRCA1 y/o BRCA2 ha identificado mutaciones en CHEK2, ATM, BRIP1 y PALB2. Las mutaciones en estos genes son raras y confieren un riesgo intermedio de CM y, por lo tanto, solo explican una pequeña proporción de la predisposición restante²⁴.

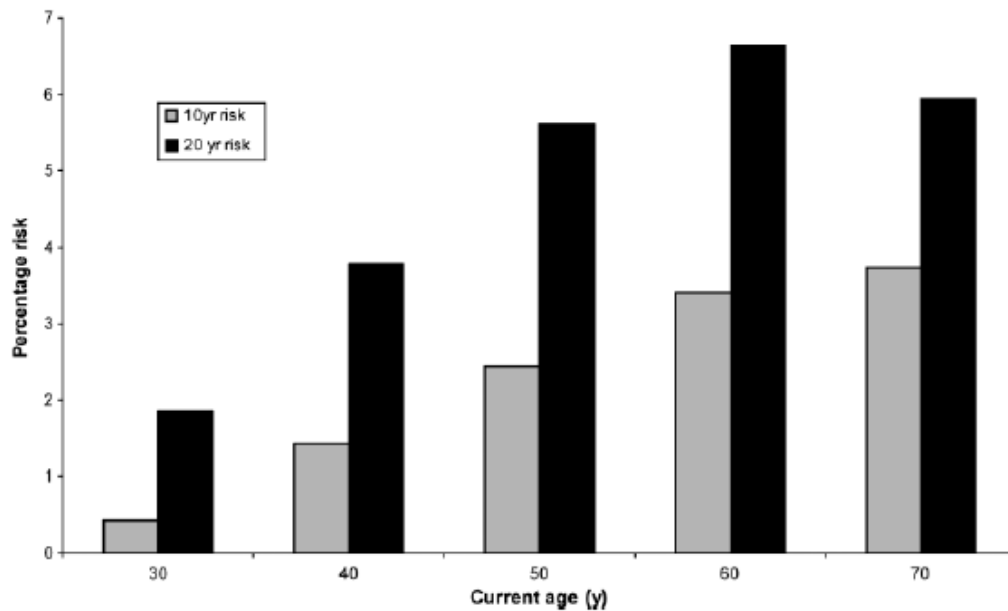


Figura 14. Riesgo de desarrollo de CM por edad. Fuente: Amir et al. Assessing Women at High Risk of Breast Cancer: A Review of Risk Assessment Models. J Natl Cancer Inst 2010;102:680–691

La frecuencia estimada de la población de mutaciones en genes BRCA1/2 es 1/800 -1/1000 por gen. En general, esto equivale a 15-20% del exceso de riesgo familiar de CM. La prevalencia de las mutaciones en la línea germinal BRCA1 o BRCA2 varía considerablemente entre grupos étnicos y áreas geográficas. Mutaciones población-específicas y mutaciones recurrentes han sido descrito entre los judíos Ashkenazi, en Islandia, Países Bajos, Suecia, Noruega, Alemania, Francia, España, Canadá y países de Europa oriental y meridional²⁴.

La edad media del diagnóstico de CM es más reciente para portadoras BRCA1 que para las personas que portan la mutación BRCA2. Las pacientes con CM con mutaciones BRCA1/2 también tienen un aumento del riesgo de CM contralateral (~ 3%/año). La mutación BRCA1 está asociada con cánceres de ovario, de tubo peritoneal y trompa de Falopio, mientras que la mutación BRCA2 está asociada con cáncer de ovario, CM en el varón, y cánceres de próstata y páncreas²⁵.

Los criterios para la realización de pruebas genéticas pueden diferir según los países según la prevalencia de mutación. Criterios clínicos ampliamente aceptados incluyen: tres o más casos de CM y/o ovario, al menos uno <50 años; dos casos de CM <40 años; CM masculino y cáncer de ovario o CM en mujer de inicio precoz; judío Ashkenazi con CM de <60 años; CM bilateral de inicio temprano; y CM y ovario en el mismo paciente. En algunos países, el criterio para la prueba se basa en una probabilidad a priori del 10-20% de encontrar una mutación basada en modelos predictivos como BRCAPRO, BOADICEA o Manchester score, mientras que criterios menos específicos incluyen un beneficio potencial en el ámbito médico o manejo quirúrgico del individuo o sus parientes. Las características patológicas del CM, como carcinoma medular y fenotipo TN en mujeres menores de 50 años, ha sido evaluada como una estrategia de costo-efectividad para la detección de mutaciones²⁴.

Opciones preventivas no quirúrgicas de reducción de riesgo

La vigilancia del CM en portadores de BRCA incluye autoexámenes mensualmente, exámenes clínicos de mama dos veces al año y mamografías anuales y RM de los senos a partir de los 25-30 años. Todavía no hay datos disponibles para determinar si la mamografía y RM alternas cada 6 meses, o tener ambos una vez al año, es más eficaz a edades tempranas, teniendo en cuenta la alta tasa de intervalo de cánceres en portadoras BRCA1²⁵.

Quimioprevención

El tamoxifeno adyuvante reduce el riesgo de CM contralateral en las portadoras de la mutación BRCA afectadas, mientras que el beneficio de tamoxifeno para la prevención primaria del CM en BRCA portadores no ha sido demostrado²⁵.

Cirugía profiláctica

El objetivo de la cirugía preventiva es reducir el riesgo de cáncer y mortalidad. Las opciones de reducción de riesgo incluyen mastectomía bilateral profiláctica, salpingooforectomía bilateral profiláctica y ambas²⁵. No hay ensayos controlados aleatorizados para apoyar recomendaciones sobre cirugía profiláctica, pero recientes estudios de cohorte prospectivos sobre cirugía profiláctica han demostrado una reducción consistente del riesgo en esta población.

La mastectomía bilateral profiláctica es la estrategia más efectiva disponible para la reducción del riesgo de CM en portadoras de mutaciones. Los estudios han demostrado una reducción del riesgo de al menos 90% con mastectomía bilateral profiláctica. En los estudios prospectivos publicados hasta la fecha, no se diagnosticaron CM en el grupo con mastectomía reductora del riesgo en comparación con 7-13% CM en mujeres bajo vigilancia con una media seguimiento de 3 años.

La salpingo-ooforectomía bilateral profiláctica se asocia con una reducción del riesgo de CM en portadoras de mutaciones BRCA premenopáusicas, reducción del riesgo de cáncer de ovario, y hay evidencia de reducción en la mortalidad global. Se recomienda la salpingooforectomía bilateral después de los 35 años y cuando no se desee tener hijos más hijos. El riesgo significativamente reducido de CM por salpingo-ooforectomía bilateral profiláctica parece ser mayor en portadores de mutaciones BRCA2 que en portadoras BRCA1.

1.5 CÁNCER DE MAMA EN MUJERES JÓVENES Y DE EDAD AVANZADA

CÁNCER DE MAMA EN MUJERES JOVENES

El CM en mujeres jóvenes (≤ 40 años) no es común, con un riesgo acumulativo de 0.40-0,45% para esa edad. En general, representan menos del 7% de las mujeres diagnosticadas con CM en países desarrollados. A pesar de un riesgo acumulativo relativamente bajo, en los países desarrollados el CM es la principal causa de muerte entre mujeres menores de 45 años, siguiendo a los accidentes de tráfico y las autolesiones, lo que hace que el CM en mujeres jóvenes sea un problema significativo de salud pública²⁶.

El CM en mujeres jóvenes muestra características clínicas y patológicas adversas con más frecuencia que el CM diagnosticado en mujeres mayores. Como la detección precoz de CM no está indicada en esta población joven, y debido a la intrínseca biología tumoral más agresiva, a las mujeres jóvenes con CM se les diagnostican tumores más grandes, con mayor compromiso de los ganglios linfáticos, mayor grado histológico, mayor índice de proliferación y más invasión linfovascular que a las mujeres de edad más avanzada. Una mayor proporción de CM en las mujeres jóvenes muestra perfil IHQ TN (estrógeno y receptor de progesterona negativo y sin sobreexpresión HER2/neu) y, una mayor proporción tienen sobreexpresión de HER2/neu, según la mayoría de los estudios²⁷. En mujeres más jóvenes es mayor la indicación de recibir QT en comparación con pacientes mayores, y es más probable que requieran una mastectomía que una lumpectomía. Entre las pacientes que albergan un BRCA1 o una mutación BRCA2, el CM se diagnostica a menor edad y tiene características clínica-patológico distintas²⁸.

El CM en mujeres jóvenes está asociado con peores resultados, específicamente, el aumento de recurrencia a distancia y peor supervivencia²⁹. La literatura sigue dividida en lo referente a la cuestión de si la edad es en sí misma un factor de riesgo independiente o si el pobre pronóstico es el resultado de un diagnóstico en una etapa más avanzada y una biología más adversa ^{30, 31}.

Una mutación en la línea germinal de los genes BRCA1 o BRCA2 es el factor de riesgo conocido más importante para el desarrollo el CM de aparición temprana. La presencia de una mutación genética heredable forma parte de lo que ya es una situación desafiante clínica y psicológicamente, particularmente para mujeres jóvenes que se enfrentan a muchas decisiones desalentadores con respecto a la cirugía, la fertilidad y la menopausia prematura.

El CM en mujeres menores de 40 años es una enfermedad devastadora y compleja. Golpea a estas mujeres cuando están en la cima de su años reproductivos, luchando por establecer y equilibrar vida familiar y carreras, y en un momento en que tienen muchos años por delante para sufrir enfermedad recurrente y/o efectos a largo plazo del tratamiento. Son más propensas que las mujeres mayores a estar preocupadas con la apariencia, el atractivo y la imagen corporal, lo que las pone en mayor riesgo de angustia psicológica. Enfrentarse a la menopausia prematura y la disfunción sexual y después del tratamiento es también una gran preocupación para las mujeres jóvenes con CM de mama. Muchas de ellas quisieran comenzar o ampliar sus familias después del tratamiento, pero la fertilidad a menudo se ve afectado por el tratamiento.

Estadio precoz

A pesar de que la edad joven es un factor de riesgo independiente para aumento de la recidiva local, un metanálisis reciente no confirmó ninguna mejora en la supervivencia general entre pacientes jóvenes con CM que se sometieron a una mastectomía en comparación con la conservación de la mama³². La cirugía conservadora se considera como la primera opción cada vez que sea posible. La mastectomía debe realizarse solo si está médicamente indicada o es la preferencia de la paciente. Cuando está indicada la mastectomía, las técnicas de conservación de la piel y el pezón con reconstrucción mamaria inmediata cuando sea factible, puede proporcionar un control oncológico adecuado mientras que también abordar las necesidades cosméticas. La reconstrucción mamaria inmediata después de la mastectomía ofrece las mismas tasas de supervivencia que la mastectomía sin reconstrucción, y debe ofrecerse a todas las pacientes excepto aquellas con CM inflamatorio. Con las nuevas técnicas de radioterapia (RT) no hay necesidad de posponer la reconstrucción.

También está indicada la BSGC y el manejo quirúrgico de las pacientes con afectación del ganglio centinela (GC) debe ser el mismo que en pacientes mayores.

Las indicaciones para RT adyuvante son las mismas que para pacientes mayores. Los datos son más sólidos en apoyo de los beneficios de RT posterior a la mastectomía y RT de la cadena mamaria interna para mujeres jóvenes. Después de la cirugía conservadora de la mama (CCM), se recomienda el refuerzo de la irradiación mamaria. Las pacientes jóvenes deben ser informadas acerca del alto riesgo de recurrencia local si se evita la RT después de la cirugía, y sobre el beneficio de RT sobre la reducción de la recurrencia local y la mejora en la SG. Esto debe equilibrarse con información sobre las posibles toxicidades a largo plazo. El

hipofraccionamiento se puede discutir en casos seleccionados. Las indicaciones de RT adyuvante son independientes del estado de BRCA²⁶.

Todas las mujeres jóvenes deben recibir asesoramiento sobre los riesgos, los síntomas asociados y los resultados de la amenorrea relacionada con el tratamiento y la menopausia prematura antes del inicio de la terapia sistémica (ya sea quimioterapia (QT) o terapia endocrina (TE)) y derivada para asesoramiento/ consulta especial.

El régimen de QT (neo) adyuvante óptimo específicamente para las mujeres jóvenes con respecto a la eficacia y la tolerancia a largo plazo es actualmente desconocido. Como para todas las pacientes con CM en estadio I y III, los regímenes preferidos son antraciclina estándar, regímenes basados en alquilantes y taxanos. Se debe prescribir la duración estándar del tratamiento (mínimo de 4 y máximo de 8 ciclos). Los regímenes secuenciales tienen al menos una eficacia igual o superior a las combinaciones y son mejor tolerados. La edad joven por sí sola no debería ser una indicación para prescribir una combinación de agentes citotóxicos. Un tratamiento de un año con trastuzumab adyuvante, junto con QT, está indicado para mujeres con perfil IHQ HER-2-positivo, CM con ganglios negativos o de alto riesgo de ganglios negativos (tamaño del tumor > 0,5 cm)²⁶.

TE neoadyuvante no debe utilizarse en mujeres jóvenes fuera de los ensayos clínicos. Todas las pacientes con enfermedad con RH positivos deben recibir TE adyuvante³³.

El tamoxifeno como terapia única durante 5 años está indicado para pacientes de bajo riesgo. El cambio a inhibidores de la aromatasa (IA), después de 5 años de tamoxifeno, se debe considerar para las mujeres que se han vuelto definitivamente postmenopáusicas. El tamoxifeno durante 10 años se debe considerar en pacientes de alto riesgo, si se tolera. La adición de un agonista de GnRH al tamoxifeno está indicada en pacientes con mayor riesgo que permanecen premenopáusicas después de la QT. Los IA solo

están contraindicados en mujeres premenopáusicas. La combinación de un IA y un agonista de GnRH (o ablación ovárica) debe considerarse en pacientes de alto riesgo si son tolerados³⁴.

Las mujeres jóvenes con CM en estadios I o II que no pueden tomar tamoxifeno (debido a contraindicaciones o efectos secundarios graves) pueden recibir un agonista de GnRH solo, ooforectomía o un IA + agonista de GnRH. La duración óptima del agonista de GnRH solo, es actualmente desconocida. La elección dependerá del riesgo de recaída, toxicidad y preferencias de la paciente. Si se usa un agonista de GnRH en este grupo de edad, se debe administrar mensualmente (y no cada 3 meses) para optimizar la supresión ovárica. Los niveles de estradiol deben revisarse si existe preocupación de que la función ovárica no se suprima, especialmente si se produce un sangrado intercurrente. En casos de supresión inadecuada, se deben discutir estrategias alternativas (ooforectomía o continuación del tamoxifeno solo). Pacientes jóvenes (> 35 años en el momento del diagnóstico) con enfermedad de riesgo bajo de enfermedad RH positiva, tienen excelentes resultados con TE sola. La adición de quimioterapia adyuvante no debe ser estándar, sino que debe plantearse de forma individual.

Estadio avanzado

Las estrategias de tratamiento no deben diferir de aquellas para mujeres mayores con las mismas características de enfermedad y la edad joven en sí misma no es una indicación para prescribir QT de combinación sobre el uso secuencial de la monoterapia³⁵.

Embarazo

El CM diagnosticado durante el embarazo es complejo y su enfoque diagnóstico-terapéutico debe ser multidisciplinar. El trimestre y el parto deben tomarse en consideración para la planificación de terapia.

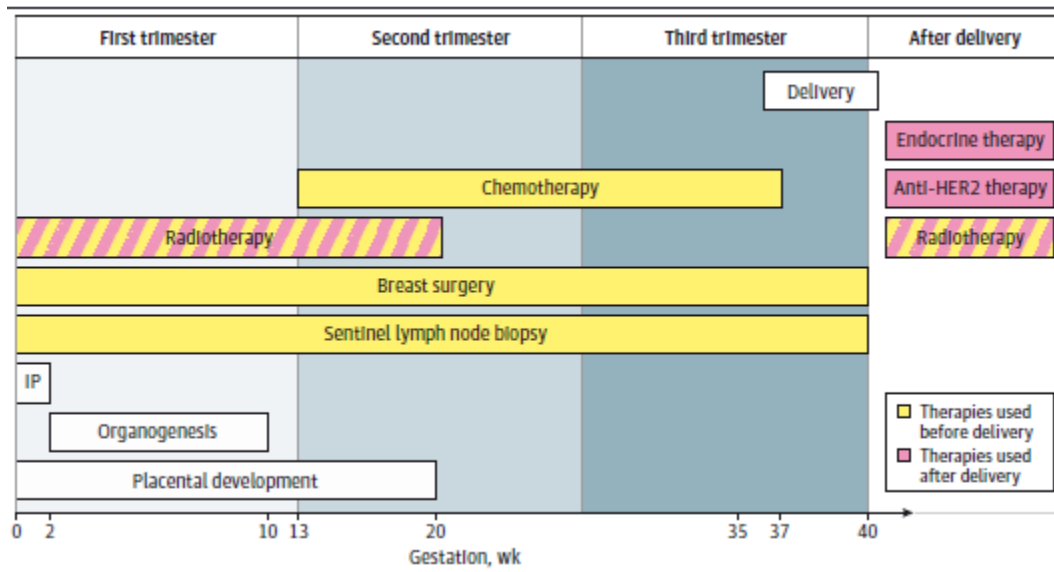


Figura 15. Opciones terapéuticas durante el embarazo. Fuente: Loibl S, Schmidt A, Gentilini O, et al. Breast cancer diagnosed during pregnancy: adapting recent advances in breast cancer care for pregnant patients. JAMA Oncol 2015; 1:1145–1153.

Los datos retrospectivos existentes sobre la seguridad del embarazo tras un CM indican que este no está contraindicado. La elección y el momento del embarazo son complejos para las mujeres en alto riesgo de recurrencia³⁶.

Síntomas menopáusicos, disfunción sexual y aspectos psicológicos

Los síntomas de la menopausia, la posible disfunción sexual y los problemas psicosociales afectan significativamente la calidad de vida en las mujeres jóvenes, y debe abordarse adecuadamente.

Los síntomas de la menopausia prematura pueden incluir síntomas vasomotores, trastornos del sueño, fatiga y aumento de peso, así como disfunción sexual, y todo ello puede ser muy angustiante para las mujeres jóvenes. Para los sofocos, se han realizado estudios de acetato de megesterol y acetato de medroxiprogesterona y parecieron ser eficaces, sin embargo, los datos de seguridad a largo plazo son limitados^{37,38}.

CÁNCER DE MAMA EN MUJERES DE EDAD AVANZADA

En comparación con las mujeres más jóvenes, las mujeres mayores tienen más probabilidad de tener CM con expresión de RE y RP, con o sin sobreexpresión de HER2³⁹. La variación en la expresión de los RH existe principalmente entre mujeres muy jóvenes (<35 años) en comparación con otros grupos de edad. Hay menos variación entre los grupos de edad entre las mujeres posmenopáusicas. Los cánceres RE positivos aumentan a más del 60% entre mujeres de 30-34 años, hasta 85% entre mujeres de 80-84 años ⁴⁰. Los tumores HER2 positivos disminuyen del 22% entre las mujeres menores de 40 años al 10% en las mujeres 70 años o más⁴¹. El tamaño del tumor y la afectación ganglionar aumentan con la edad lo que se explica, en parte, por el retraso en el diagnóstico en mujeres mayores. Sin embargo, el aumento de la afectación nodal se observa principalmente con tumores más pequeños, lo que sugiere la existencia de tumores pequeños más agresivos en mujeres mayores. La supervivencia relativa a 5 años y 10 años de pacientes de 70 años o mayores es más baja que la de las pacientes de 40-70 años, incluso cuando se ajusta por estadio de la enfermedad⁴². El infratratamiento, las diferencias socioeconómicas, y el acceso desigual a la atención de la salud contribuyen a un peor pronóstico.

El Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos de Estados Unidos concluyó que no hay datos suficientes sobre el efecto de la mamografía en la mortalidad por CM entre las mujeres de 70 años o más⁴³. Mientras falta evidencia directa, los estudios de sugieren que la reducción de la mortalidad puede ser lograda con una buena relación coste-efectividad hasta los 74 años de edad, y es recomendada en varios países europeos⁴⁴. En la ausencia de un beneficio de SG, sin embargo, la decisión de pasar el límite de los 70 años debe ser tomada individualmente y por el médico, en función de los

riesgos y beneficios del screening, preferencia del paciente y esperanza de vida.

El estándar de tratamiento para el CM operable es el tratamiento quirúrgico más RT de mama completa o mastectomía seguido de RT posoperatoria en pacientes seleccionadas. Para pacientes con ganglios axilares clínicamente positivos, se recomienda la disección de los ganglios linfáticos axilares, sin embargo, el manejo de la axila en la enfermedad con ganglio linfático clínica y radiológicamente negativo es controvertida. El estándar de tratamiento ha sido BSGC con linfadenectomía axilar completa para pacientes con GC positivos, idealmente con linfadenectomía inmediata para evitar el aumento de la morbilidad asociada a una linfadenectomía demorada en una segunda cirugía. Sin embargo, estudios recientes sugieren que la omisión de la linfadenectomía completa en pacientes con GC positivo, e incluso omisión de la BSGC en pacientes de edad avanzada, podría ser razonable⁴⁵. Por otro lado, la omisión de rutina de BSGC o linfadenectomía axilar (o ambos) en esta población aumentará las recurrencias locorregionales, que aunque puedan ser pacientes rescatables por una segunda cirugía, podría tener consecuencias psicológicas que no deben subestimarse.

La terapia adyuvante con antihormona disminuye la mortalidad por CM de manera similar en pacientes mayores que en las más jóvenes, pero las mujeres de edad avanzada son más vulnerables a los efectos adversos de la hormonoterapia. La revisión Cochrane mostró una disminución en la progresión local con cirugía más TE en comparación con TE primaria sola; Sin embargo, no se observó diferencias en la supervivencia global⁴⁶. La irradiación adyuvante de la mama después de la CCM debe considerarse en todas las pacientes con CM de mayor edad, pero en tumores de bajo riesgo o esperanza de vida corta, el beneficio absoluto puede ser muy limitado. En el metanálisis de Clarke et al, solo el 9% (550 de 6097) de pacientes con ganglios negativos a las que se le hizo cirugía tenían más de 70 años. Este metanálisis mostró una reducción del 16% en la enfermedad locorregional

de la RT después de la cirugía y una reducción del 5% en la mortalidad por CM a los 15 años. Sin embargo, ninguno de los ensayos aleatorizados incluido en el metanálisis mostró una disminución en SG con omisión de la RT completa de la mama⁴⁷. Los programas de irradiación hipofraccionada dan como resultado un buen control locorregional y mismos efectos adversos, mientras que requieren menos visitas. La irradiación parcial de la mama en pacientes mayores todavía está en investigación. Ensayos canadienses han mostrado un control local equivalente para la irradiación completa de la mama estándar y la irradiación hipofraccionada. Las pacientes de edad avanzada estuvieron bien representadas en estos ensayos⁴⁸. En una serie no aleatorizada específicamente en pacientes de edad avanzada informaron una supervivencia libre de recurrencia local y una supervivencia libre de metástasis similar para el hipofraccionamiento (32.5 Gy en cinco fracciones una vez por semana) y RT completa de la mama⁴⁹. La indicación de QT adyuvante depende de la extensión del tumor, biología del mismo, estado general de salud y preferencia del paciente. En pacientes mayores con ganglios positivos y enfermedad hormono-negativa es donde se encuentra el mayor beneficio. La QT adyuvante generalmente es factible, pero los pacientes de edad avanzada son más sensibles a los efectos adversos y son más frecuentemente hospitalizados por complicaciones relacionadas con la quimioterapia. El tratamiento quimioterápico DC estándar (doxorubicina + ciclofosfamida) y CMF (ciclofosfamida, metotrexato y fluorouracilo) son mejores que el agente único capecitabina. Los taxanos se pueden agregar a las antraciclinas en pacientes ancianas sanos de alto riesgo, o reemplazar antraciclinas (por ejemplo, docetaxel + ciclofosfamida) para reducir la cardiotoxicidad⁵⁰. La terapia hormonal es el tratamiento de elección para personas mayores con CM metastásica sensible a las hormonas, mientras la quimioterapia (principalmente agente único) se puede utilizar en tumores insensibles o resistentes a hormonas. Los pacientes con enfermedad HER2 positiva deben recibir terapia HER2-

dirigida y QT. Si la QT está contraindicada, la terapia anti-HER2 también se puede combinar con TH o usar sola si es insensible a las hormonas⁵¹. La farmacología de los agentes quimioterapéuticos puede cambiar con el aumento de la edad. Reducciones de dosis y modificaciones del cronograma son controvertidas, pero deben ser consideradas en base a la farmacología y toxicidad conocidas.

1.6 CÁNCER DE MAMA EN HOMBRES

El CM masculino representa menos del 1% de todos cánceres en hombres y menos del 1% de CM. De acuerdo con los datos de la SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) la mediana de edad al momento del diagnóstico entre los pacientes fue levemente mayor en hombres que en mujeres (67 vs 61 años). Las tasas de incidencia de CM masculino fueron ligeramente más altas entre los hombres negros que blancos. La presencia de características tumorales avanzadas relacionadas con el estadio (tamaño del tumor > 2.0 cm y ganglios linfáticos axilares positivos) fueron más comunes en hombres que en mujeres.

Las tasas de incidencia específicas por edad para CM masculino aumentan linealmente y de manera constante con la edad. En contraste, las tasas específicas por edad para el CM femenino aumentan rápidamente hasta los 50 años y luego siguen aumentando a un ritmo más lento para las mujeres mayores⁵².

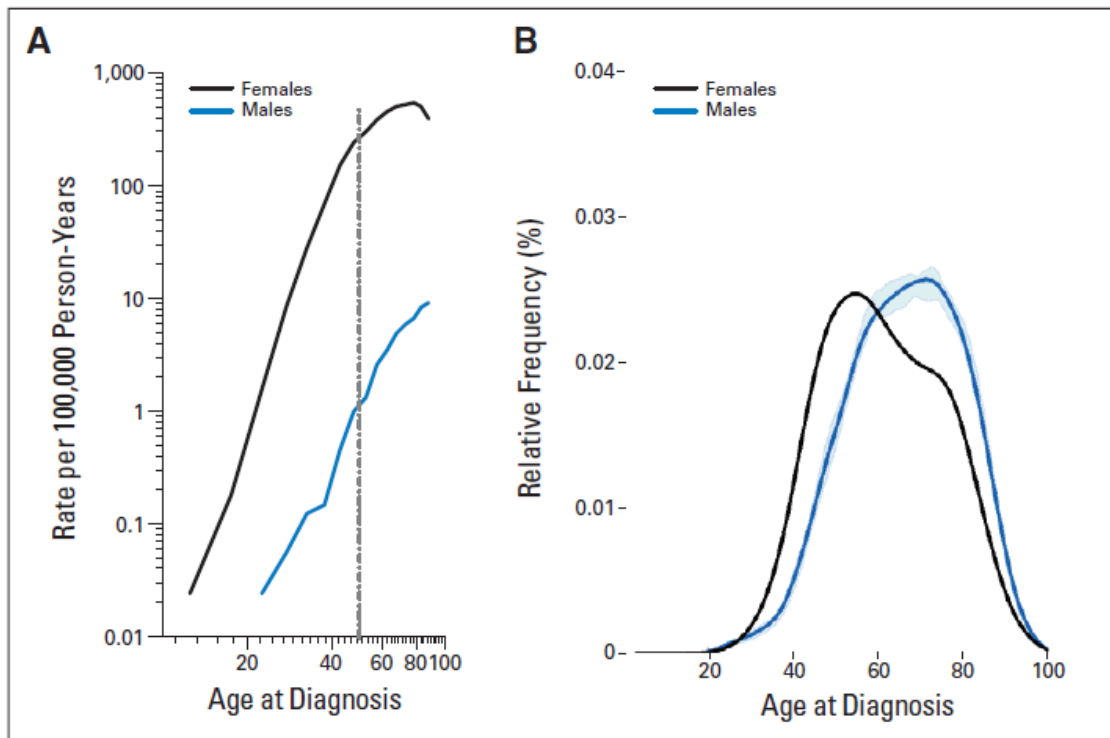


Figura 16. Comparación de la edad de diagnóstico de CM en hombres y mujeres. Fuente: Korde LA, Zujewski JA, Kamin L, et al. Multidisciplinary meeting on male breast cancer: summary and research recommendations. J Clin Oncol 2010; 28:2114–2122.

Aproximadamente del 15% al 20% de los hombres con CM tienen una historia familiar de CM o de ovario. Se estima que aproximadamente 10% de los hombres con CM tienen una predisposición genética, y BRCA2 es la mutación genética más claramente asociada. La mutación BRCA1 también está asociada, y también han sido sugeridas asociaciones con PTEN, P53 y CHEK2. Se ha descrito en la literatura que el síndrome de Klinefelter (XXY) ocurre en 3% a 7.5% de los hombres con CM. Entre los hombres portadores de mutaciones BRCA2 el riesgo estimado de CM es de 5% a 10% en comparación con el riesgo de 0.1% de la población general⁵³. La asociación entre CM masculino y mutación BRCA1 no es tan fuerte como para las mutaciones BRCA2. El riesgo de CM masculino con mutaciones BRCA1 es aproximadamente del 1% al 5%⁵⁴.

Los datos de los estudios de casos y controles y de cohortes también sugieren que los niveles aumentados de estradiol están asociados con el CM masculino. Cirrosis del hígado, la obesidad y estrógenos exógenos aumentan los niveles circulantes de estrógenos y, por lo tanto, pueden contribuir a un aumento riesgo de CM masculino⁵⁵. También hay posibles asociaciones con anormalidades testiculares, que se cree que son un resultado de bajos niveles de testosterona y la alteración del ratio de andrógenos/estrógenos.

Datos de la NIH American Association of Retired Persons Diet and Health Study Cohort⁵⁶ confirman una asociación entre la historia familiar y el CM masculino. Estos datos también sugieren que la obesidad y la fractura osteoporótica son factores de riesgo. La correlación fue más fuerte para los pacientes que tenían una hermana sola con CM en comparación con una madre con CM solo; el pequeño número de pacientes que informaron tanto una madre como una hermana con CM presentaron un riesgo 10 veces más alto de CM masculino. Un índice de masa corporal de 30 tenía un riesgo 80% mayor en comparación con hombres con un índice de masa corporal de menos de 25. Un hallazgo adicional interesante fue que una fractura de hueso después de la edad de 45 años fue un factor de riesgo significativo para el hombre CM, con un riesgo relativo de 2.20.

Las tasas de supervivencia a 5 años para el CM masculino varían del 36% al 66%⁵⁷. El amplio rango de supervivencia probablemente esté relacionado con una combinación de enfermedad en diferentes estadios y diagnóstico en diferentes momentos, lo que refleja diferentes directrices de tratamiento. En general, los hombres se diagnostican con mayor frecuencia en estadio más avanzado que las mujeres, particularmente en regiones donde las mujeres son sistemáticamente examinadas con mamografía. Los indicadores de pronóstico más importante son el estadio al diagnóstico y la afectación ganglionar. Se ha descrito una supervivencia a 5 años del 75-100% para la enfermedad del estadio I, 50-80% para la enfermedad del estadio II, y cayendo al 30-60% para la etapa III de la enfermedad ⁵⁸. La base de datos

SEER sugiere que los hombres tienen una peor supervivencia que las mujeres en las etapas I a III de la enfermedad. Sin embargo, las tasas de supervivencia relativa, que se ajustan a la edad más avanzada en el momento del diagnóstico y una peor esperanza de vida en los hombres que en las mujeres, son bastante similares para hombres y mujeres. La base de datos NORDCAN mostró una tendencia general a la baja en la mortalidad estandarizada por edad a lo largo del tiempo para mujeres y hombres.

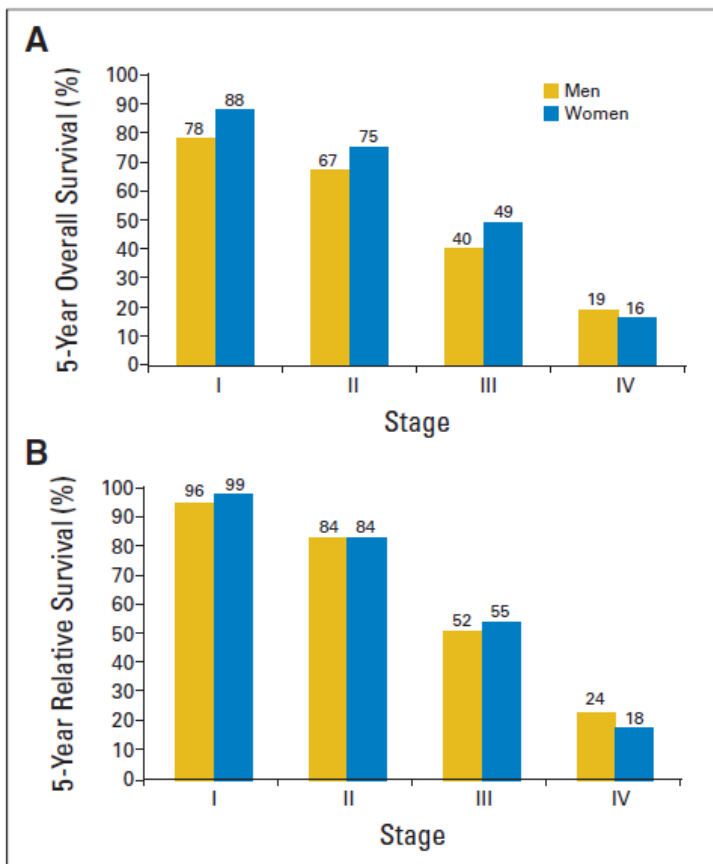


Figura 17. Supervivencia global y relativa del CM en hombres y mujeres. Fuente: Korde, L. et al. Multidisciplinary Meeting on Male Breast Cancer: Summary and Research Recommendations. J Clin Oncol. 2010 Apr 20; 28(12): 2114–2122.

En cuanto a la raza, el estudio realizado por Crew et al. mostró peor pronóstico en el hombre negro tras el ajuste por factores clínicos, demográficos, y factores de tratamiento⁵⁹.

Los hombres con un diagnóstico de CM tienen un mayor riesgo de padecer segunda malignidad primaria. En una revisión de la base de datos SEER que incluyó 4,873 hombres con CM diagnosticados entre 1973 y 2003, hubo un 1,9% de incidencia de un segundo CM masculino primario⁶⁰. En este estudio, el 21% de los hombres con CM desarrollaron un segundo tumor no mamario; las segundas neoplasias informadas con más frecuencia fueron cánceres de próstata, colon y genitourinarios.

A modo de recapitulación se puede decir que, en comparación con las mujeres, los pacientes masculinos se diagnostican en una etapa posterior de la enfermedad, tienen tumores más grandes y afectación ganglionar de forma más frecuente, histología ductal y RE positivos. La presentación más común es una masa subareolar indolora (50% -97%). Se identifica afectación clínica de ganglios axilares en 40% -55% de los pacientes en el momento del diagnóstico.

Histopatología y tratamiento

La mayoría de los tumores son carcinoma ductal invasivo (85% a 95%), seguido de carcinoma ductal in situ (5% a 10%). El carcinoma papilar invasivo es más común en hombres que en mujeres, representa aproximadamente el 2% al 4% de los CM en hombres, en comparación con el 1% en las mujeres⁵⁸.

Proporcionalmente, el CM masculino parece ser más RH positivo que los CM femeninos, en línea con los datos SEER citados anteriormente, con más del 90% de los tumores siendo RE positivo, y 92-96% positivo para RP⁶¹. En relación al perfil IHQ que expresa el tumor, los datos sobre HER2 son escasos e inconsistentes (positividad de HER2 descrita en 2% - 15% de los

casos)⁶². Los subtipos moleculares son Luminal A en 83% -98%, Luminal B en 17%, y basal / triple negativo en 0% -2%⁶³. Un estudio encontró dos subgrupos genómicos de CM masculino que se diferenciaron de los subtipos de CM femenino y se clasificaron como Luminal M1 y M2. Luminal M1 corresponde a tumores más agresivos y con peor pronóstico, mientras que los Luminal M2 presentan una respuesta inmunitaria regulada y activación del receptor estrogénico, y están asociados con un pronóstico favorable⁶⁴.

El procedimiento quirúrgico más común para el CM masculino es la mastectomía radical modificada. La literatura de series de casos de CM masculino sugiere que la mastectomía radical modificada se usa en aproximadamente 70% de los pacientes, seguido de mastectomía radical (8% a 30%), mastectomía total (5% a 14%) y tumorectomía con o sin radiación (1% a 13%)⁶⁵. La afectación ganglionar axilar es el predictor más fuerte tanto de recurrencia local como de riesgo metastásico y está presente en aproximadamente 50% de los hombres con CM. Aproximadamente en el 40% de los pacientes con afectación ganglionar hay más de tres ganglios afectados. La BSGC en todas las series parece ser una técnica factible y exacta. Ha de realizarse en CM masculino con ganglios clínicamente negativos, cuando sea posible, lo que estará asociado a menor morbilidad⁶¹.

La radioterapia sigue las indicaciones aceptadas para CM femenino, pero debe equilibrarse con el riesgo de complicaciones cardíacas, ya que la morbilidad cardiovascular es frecuente en esta población⁶⁵.

El tamoxifeno es el fármaco más extensamente estudiado en el CM masculino y se recomienda en la adyuvancia de tumores receptores positivos durante 5 años. El uso del tratamiento hormonal se describió en el 72% de los casos en un estudio francés (Cutuli et al., 2010), y el tamoxifeno fue el fármaco más usado en el 85% de pacientes. Los datos retrospectivos muestran resultados sobre el CM masculino tratado con tamoxifeno vs CM masculino sin tamoxifeno. En el estudio MDACC⁶⁶ el 92% de los pacientes

recibieron tamoxifeno y esto se asoció con una disminución de la recurrencia y una mejora de la SG (HR=0.45; p=0.01).

No hay datos sobre los beneficios de la adyuvancia con trastuzumab en CM masculino. Dado el beneficio sustancial visto con el trastuzumab en el CM femenino HER2 positivo, y el hecho de que no existe una razón biológica para pensar que el trastuzumab actúe de forma diferente en hombres con CM que en el CM femenino, el trastuzumab debería ser considerado como adyuvancia en el CM masculino con HER2 positivo siguiendo las mismas recomendaciones que para el CM femenino.

Datos sobre la QT adyuvante en CM masculino provienen de estudios pequeños no randomizados, pero consistentemente sugieren una reducción del riesgo de recurrencia y muerte, y que debería considerarse para hombres con enfermedad de riesgo intermedio o alto, especialmente aquellos con RH negativos. En el estudio del Centro M.D. Anderson del Cáncer, 25% de los pacientes recibieron QT sola, y el 37% de los pacientes recibieron QT y TH⁶⁶. El uso de quimioterapia se asoció con una disminución no significativa del riesgo de muerte (HR= 0.78). Un segundo estudio que analiza la supervivencia a 20 años después de la QT con ciclofosfamida, fluorouracilo, y metotrexato en el CM masculino sugirió un beneficio para los pacientes con afectación de ganglios linfáticos (supervivencia a los 20 años del 42.4%(95% CI:25.8– 60.8%))⁶⁷.

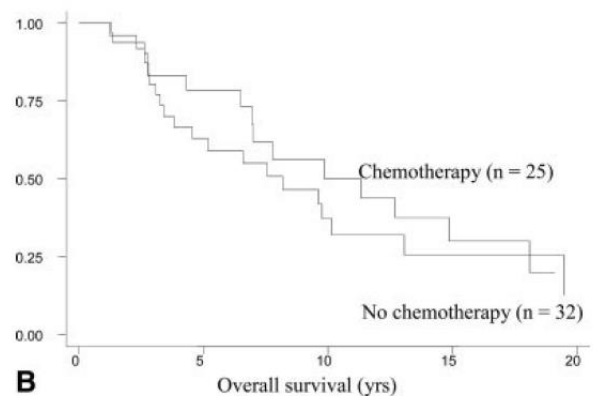
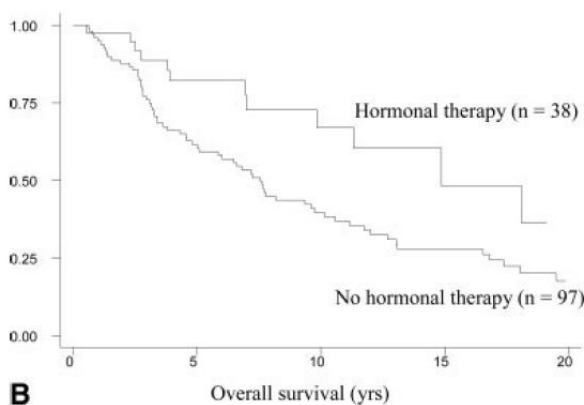


Figura 18. Supervivencia global para hombres con CM con y sin TH y QT. Fuente: Giordano SH, Perkins GH, Broglio K, et al. Adjuvant systemic therapy for male breast carcinoma. *Cancer* 2005; 104:2359-2364.

Alrededor de un 2% a 29% de los pacientes con CM masculino tratado tendrán una recurrencia local y del 18% al 54% desarrollarán metástasis a distancia. EL tiempo medio de supervivencia tras la presentación de enfermedad metastásica es de 26,5 meses⁶⁸.

La QT para el CM masculino metastásico ha sido usado como segunda o tercera línea de tratamiento tras fallo de la terapia endocrina o en casos de pacientes con RE negativos. Los datos sobre QT en CM masculino provienen de estudios con muestras muy limitadas, por lo que se realiza un planteamiento terapéutico similar al de CM femenino. Hay estudios sobre agentes en monoterapia como 5-fluoracilo, ciclofosfamida, metrotexato, clorambucil, melfalan o tiotepa⁶⁹. Una tasa del 67% de respuesta fue descrita con el tratamiento QT en régimen FAC⁷⁰.

La TH ha sido siempre el pilar del tratamiento del CM masculino metastásico. Como en el CM femenino, la positividad para RE predice respuesta a la TH. El tamoxifeno, que tiene tasas de repuesta por encima del 80% es mejor tolerado que la mayoría de los otros agentes y es la primera opción de tratamiento en el CM⁷¹.

El papel de los IA en CM masculino avanzado es incierto. En el contexto clínico, los IA han sido usados para tratar algunos pacientes con enfermedad metastásica tras tamoxifeno y QT, pero pocos casos están disponibles. En 5 casos tratados con anastrozol, 3 alcanzaron enfermedad estable pero todos estos casos tenían enfermedad indolente⁷².

Finalmente, recientes estudios incluyeron 15 pacientes con enfermedad visceral y ósea tratados con anastrozol, letrozol o exemestano: dos pacientes

tuvieron respuesta completa, 4 respuesta parcial y dos enfermedad estable⁷³. Aunque no se pueden sacar conclusiones definitivas provenientes de estos datos, se cree que los IA no pueden inducir marcada supresión estrógena en hombres como en las mujeres debido al feedback negativo hipotálamo-pituitario. Esto también lleva a pensar que los IA podrían tener mayor eficacia en aquellos hombres en los que la función testicular se regule a la baja, bien mediante cirugía o orquidectomía médica. Hay dos estudios de casos tratados con combinación de anastrozol y leuprolide, y muestran respuesta significativa en un paciente con metástasis pulmonares, tratado con varias líneas de tratamiento, y en otro paciente con metástasis óseas y pulmonares como progresión tras la QT (6 meses de tratamiento)⁷⁴. Se han publicado otros dos estudios de casos que incluyen 3 pacientes tratados con fulvestrant, con dos pacientes que tuvieron respuesta parcial y uno enfermedad estable⁷⁵. Debido al hecho de que no se dispone de información adicional, el papel del fulvestrant en el CM masculino sigue siendo incierto.

Como se ha dicho anteriormente, la amplificación del HER2 en el CM masculino es rara (2-15%). Hay solamente estudios de casos con el uso de trastuzumab en CM masculino metastático, así que la efectividad de este tratamiento continua no estando claro⁷⁶. Dada la fuerte evidencia del beneficio del trastuzumab en el CM en mujeres, su uso en este contexto se sigue recomendando.

1.7 CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO

El CM avanzado comprende tanto el CM localmente avanzado (CMLA) como el CM metastático (CMM). Aunque tratable, el CM metastático sigue siendo una enfermedad incurable con una media de SG de 2-3 años y una supervivencia a 5 años de solo 25⁷⁷. El CMM es una enfermedad heterogénea

que tiene una variedad de escenarios clínicos, que van desde lesiones metastásicas solitarias hasta la afectación difusa y la participación de múltiples órganos.

Un subconjunto distintivo de pacientes con CMM que son más propensas a obtener un beneficio sustancial de la terapia multidisciplinaria intensificada está representado por la enfermedad "oligometastásica". La definición de enfermedad oligometastásica se ha ampliado para abarcar la enfermedad metastásica de bajo volumen, es decir número y tamaño limitados de lesiones metastásicas (hasta cinco y no necesariamente en el mismo órgano) y potencialmente receptiva para tratamientos locales que están dirigidos a lograr una remisión completa. El desarrollo de técnicas quirúrgicas mínimamente invasivas y la RT ablativa altamente definida permite la ablación segura y efectiva de lesiones metastásicas en la mayoría de las localizaciones.

Los órganos más comúnmente involucrados en el CMM, en orden decreciente de frecuencia, son hueso, pulmón, hígado y cerebro.

Metástasis óseas

El hueso es el sitio más común de metástasis en CMM. Hasta 80% de los pacientes, en su mayoría con subtipo RH positivo desarrollarán metástasis en hueso predominantemente mixtas - osteolíticas y osteoblásticas.

Los procedimientos de detección estándar para las metástasis óseas son la gammagrafía ósea, rayos X o tomografía computerizada (TC). La enfermedad espinal debe ser evaluada por resonancia magnética (RM).

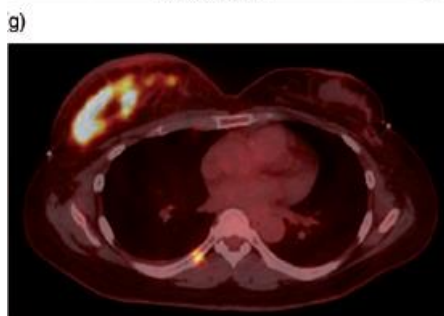
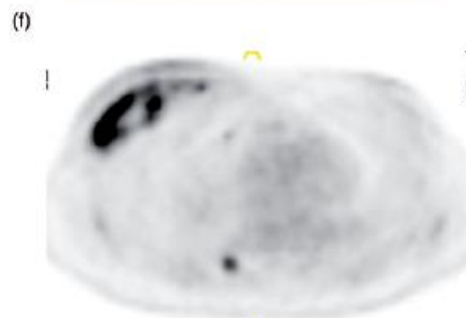
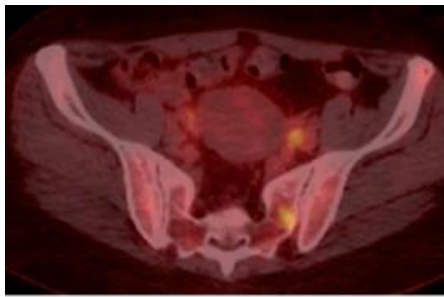
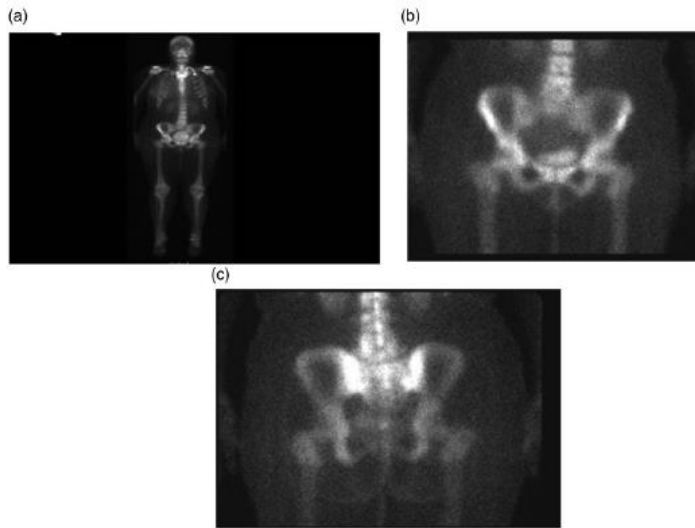


Figura 19. Gammagrafía ósea normal. Actividad de FDG en sacro izquierdo y en arco costal posterior derecho sin lesión en TC. Fuente: FDG avid breast cancer bone metastases silent on CT and scintigraphy: a case report with radiologic-pathologic correlation. Jeong D1, Bui M2,3, Peterson D3, Montilla-Soler J1, Gage KL1. Acta Radiol Open. 2017 Oct 6;6(10):2058460117734243

Si se diagnostica una fractura de un hueso largo se requiere una evaluación ortopédica, ya que el tratamiento de elección puede ser la estabilización quirúrgica, que es generalmente seguida por RT. En ausencia de un claro riesgo de fractura, la RT es el tratamiento de elección. Si el paciente presenta compresión de médula espinal, se requiere una valoración quirúrgica de emergencia (neuroquirúrgica u ortopédica) para la descompresión quirúrgica. Si no es factible la descompresión/estabilización, la RT de emergencia es el tratamiento de elección y la vertebroplastia también es una opción³⁵.

Los radionucleidos dirigidos específicamente a hueso se dirigen a la metástasis ósea y pueden proporcionar alivio temporal del dolor para algunos pacientes, aunque pueden ocasionar mielosupresión prolongada, y es común que interfiera con la QT. Por lo tanto, son solo recomendados en la última fase de la enfermedad.

Agentes moduladores de hueso, bisfosfonatos o denosumab, deben usarse en combinación con la terapia sistémica y otras terapias para disminuir la tasa de eventos esqueléticos.

Ensayos aleatorizados controlados con placebo de infusiones de pamidronato por hasta 2 años, además de QT o TH, en pacientes con CM con al menos una metástasis ósea lítica, demostró que los bisfosfonatos pueden reducir la tasa de morbilidad del esqueleto en más de un tercio, aumentar el tiempo medio hasta la aparición del primer evento esquelético en casi un

50%, y reducir la proporción de pacientes que tienen cualquier evento esquelético⁷⁸.

Posteriormente, han surgido aminobifosfonatos más convenientes y eficaces, incluido el ácido zoledrónico y el ibandronato oral e intravenoso. Un ensayo aleatorizado, doble ciego, multicéntrico comparó la eficacia del ácido zoledrónico y pamidronato en 1648 pacientes con CM o mieloma múltiple. La proporción de pacientes con al menos un evento esquelético (punto final primario de eficacia) fue similar en todos los grupos de tratamiento y se encontró el criterio preestablecido para la no inferioridad del ácido zoledrónico respecto al pamidronato⁷⁹. Un análisis de eventos múltiples en el subgrupo de CM, sin embargo, mostró que el ácido zoledrónico (4 mg) redujo el riesgo de desarrollar una complicación esquelética un 20% adicional comparado con el logrado por el pamidronato ($P < 0.05$)⁸⁰. El corto tiempo de infusión también ofrece una opción más conveniente de terapia. El ibandronato oral se ha comparado recientemente con ácido zoledrónico iv en un gran ensayo aleatorizado en 1404 pacientes. El ibandronato oral se consideró inferior al zoledrónico ácido en la reducción del riesgo global de eventos esqueléticos, aunque similar al ácido zoledrónico en retrasar el tiempo al primero evento⁸¹.

Denosumab ha sido evaluado en tres estudios idénticos, doble ciego, de fase III que incluyeron un total de 5723 pacientes que no habían recibido bisfosfonatos con metástasis óseas^{82,83,84}. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir 4 inyecciones s.c. de denosumab (120 mg) o ácido zoledrónico i.v (4 mg), con suplementos de calcio y vitamina D. El punto final primario era el momento del primer evento esquelético. En los 2046 pacientes con metástasis de hueso secundaria al CM, el denosumab fue estadísticamente superior al ácido zoledrónico en el retraso del primer evento esquelético (HR 0,82, IC del 95%: 0,71 a 0,95; $P = 0.01$). La mediana del tiempo para un primer evento esquelético fue 26.4 meses para los pacientes tratados con ácido zoledrónico, mientras que el tiempo medio

para el primer evento esquelético no se alcanzó durante el estudio en aquellos tratados con denosumab⁸². Denosumab también fue superior al ácido zoledrónico para evitar eventos esqueléticos posteriores y reducir el riesgo general en un 23% (HR 0,77; IC del 95%: 0,66-0,89; P = 0,001⁸². En pacientes que no tenían/tenían dolor leve al inicio del estudio, se observó un retraso de 4 meses en la progresión a dolor moderado/severo con denosumab en comparación con ácido zoledrónico, mientras que pocos pacientes que recibieron denosumab informaron un empeoramiento clínicamente significativo de la gravedad del dolor⁸⁵. Un 10% adicional de pacientes tenían una mejora clínicamente significativa en la calidad de vida relacionada con la salud con denosumab en relación con el ácido zoledrónico, independientemente de los niveles de dolor basal⁸⁶

Se recomienda comenzar con ácido zoledrónico o denosumab en todos los pacientes con CM metastásico y metástasis óseas, tanto si son sintomáticos o no⁸⁷. La terapia con agentes modificadores del hueso debe comenzar en el momento del diagnóstico de las metástasis óseas y continuar a partir de entonces, incluso en la progresión de la enfermedad. Se ha sugerido continuar hasta que exista un deterioro importante del estado general. Generalmente son bien toleradas; toxicidad renal y osteonecrosis de la mandíbula son poco comunes pero condiciones potencialmente graves asociadas con el uso de estos agentes. Los suplementos de calcio y vitamina D son necesarios; deben ser evitados los procedimientos dentales invasivos.

Metástasis pulmonares

Alrededor del 10-25% de los pacientes con CMM tienen afectación pulmonar única⁸⁸. Greenberg et al. estudiaron 1.581 pacientes tratados con QT combinada para CMM, incluidos 697 pacientes con metástasis pulmonares o pleurales. La tasa de SLE a 5 años fue solo del 2,4%⁸⁹. Por el contrario, los estudios de metastasectomía pulmonar en pacientes con CMM (1.058

pacientes en total) muestran una mediana de supervivencia de 32 a 96,9 meses y tasas de supervivencia a 5 años de 27 a 80%⁹⁰. Los resultados de estos estudios también sugirieron que en pacientes con una metástasis pulmonar solitaria, metastasectomía completa versus incompleta, y un intervalo largo libre de enfermedad antes de la metástasis pulmonar, predicen un mejor resultado⁹¹.

Metástasis hepáticas

A diferencia del compromiso hepático en el cáncer colorrectal metastásico, la afectación hepática metastásica en el CM suele tener un desarrollo tardío y suele estar en relación con el final del curso de la enfermedad. El pronóstico asociado con la metástasis hepática en el CM es mucho peor que la metástasis hepática en el cáncer colorrectal. Aproximadamente la mitad de los pacientes con el CMM tiene compromiso hepático durante el curso de su enfermedad, y alrededor de 5-12% de los pacientes con CM solo tienen afectación hepática⁹². Se han descrito múltiples estudios de metastasectomía hepática en CMM (602 pacientes en total). Los resultados mostraron duraciones de supervivencia media de 15 a 63 meses y tasas de supervivencia a 5 años del 12 al 61%⁹³. Los resultados también sugieren que en pacientes con metástasis hepática solitaria, reserva hepática normal e intervalo largo de libre de enfermedad antes de la metástasis hepática predice un mejor resultado⁹⁴. Otras terapias locales para la metástasis hepática incluyen ablación por radiofrecuencia, crioterapia, inyección percutánea de etanol, terapia con láser intersticial, infusión arterial hepática y quimioembolización transarterial. Todas estas terapias locales están bien estudiadas en pacientes con cáncer colorrectal metastásico con oligometastasis hepática y en pacientes con carcinoma hepatocelular primario irresecable. Sin embargo, el uso de terapias locales no quirúrgicas en pacientes con CMM con oligometastasis hepática ha sido limitado⁹⁵. En general, los resultados con terapias no quirúrgicas son inferiores a aquellos con metastasectomía hepática. Sin embargo, una combinación de terapia

local no quirúrgica y la resección quirúrgica puede proporcionar un mejor resultado que cualquier abordaje solo.

Metástasis en Sistema Nervioso Central

De un 10 a un 16% de los casos de CMM con el tiempo desarrollarán metástasis cerebrales sintomáticas, lo que hace que el CM sea la segunda causa más común de metástasis del sistema nervioso central (SNC) entre todos los cánceres sólidos; solamente en segundo lugar tras el cáncer de pulmón. Estos datos realmente infraestiman la incidencia real, ya que se observa hasta un 30% de metástasis cerebrales en los estudios de autopsia⁹⁶. Además de las lesiones sólidas del SNC, el CM es la causa más común de carcinomatosis leptomeningea⁹⁷. La afectación de las leptomeninges es menos común clínicamente que las metástasis en el parénquima cerebral, y se encuentra en 5% a 16% de los pacientes en autopsia⁹⁶.

Varios estudios investigaron posibles factores de riesgo asociados con la aparición de metástasis cerebrales: edad joven avanzada y enfermedad negativa para RH, corto intervalo sin enfermedad, alta carga tumoral y metástasis viscerales⁹⁸. En el CM HER2 positivo, el riesgo de ser diagnosticado de metástasis del SNC es de dos a cuatro veces mayor que en la enfermedad HER2-negativa⁹⁹. Este hecho es usualmente atribuido a una mayor supervivencia desde la introducción de trastuzumab, de hecho, pacientes con CM HER2-positivo hoy en día viven lo suficiente como para desarrollar metástasis cerebrales¹⁰⁰. Además, el trastuzumab tiene una capacidad limitada para penetrar en la barrera hematoencefálica, lo que convierte al SNC en una célula tumoral santuario¹⁰¹. De acuerdo con esa suposición, Yau et al. informaron que el número de pacientes con el SNC como el primer sitio de progresión de la enfermedad ha aumentado con el tiempo en el subtipo HER2-positivo¹⁰². Sin embargo, un estudio retrospectivo de unas 9.500 pacientes con CM en etapa inicial, que se

inscribieron en ensayos adyuvantes en la era previa al trastuzumab también identificó la expresión de HER2 como un factor de riesgo para el desarrollo de recaída del SNC independientemente de la exposición a trastuzumab¹⁰³ Por lo tanto, la amplificación HER2 puede conferir una predisposición biológica para las metástasis cerebrales, por ejemplo, induciendo la activación del factor angiogénico de crecimiento endotelial vascular¹⁰⁴. Más recientemente se describe que el subtipo TN, caracterizado por falta de expresión de HER2 y de RE y RP, alberga un riesgo para metástasis cerebrales comparable a la enfermedad HER2-positiva. Lin et al describió que hasta el 46% de los pacientes con enfermedad metastásica triple negativa será diagnosticado con lesiones del SNC¹⁰⁵. Además, el cáncer TN tiene un intervalo de tiempo más corto desde diagnóstico de CMM para el diagnóstico de metástasis cerebrales comparado con tumores HER2-positivos o luminales ¹⁰⁶.

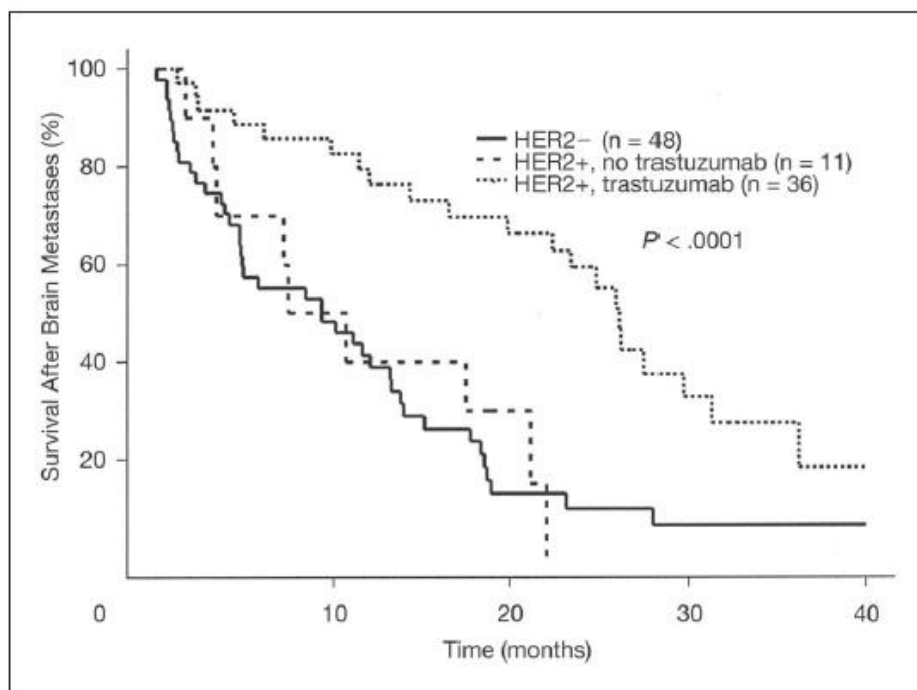


Figura 20. Supervivencia global desde el diagnóstico de metástasis cerebrales en estado Her 2 y tratamiento con trastuzumab. Fuente: Kirsch DG, Ledezma CJ, Mathews CS, et al. Survival after brain metastases from breast cancer in the trastuzumab era. J Clin Oncol 2005; 23:2114–2116.

La RM es más sensible que la TC para identificar tanto metástasis en el parénquima como la enfermedad leptomeníngea y, por lo tanto, es el método diagnóstico no invasivo preferido¹⁰⁷. La RM puede detectar lesiones que la TC no diagnostica, particularmente en la fosa posterior y tronco encefálico, donde artefactos del haz debido al hueso circundante puede interferir los hallazgos de la TC¹⁰⁸. La RM también es superior en la diferenciación entre lesiones solitarias y múltiples, una distinción que tiene una importancia clínica crítica¹⁰⁹.

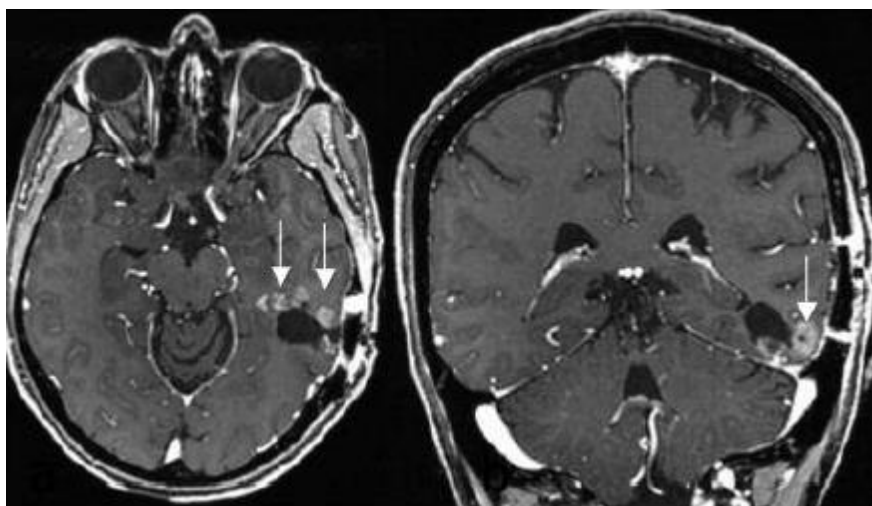


Figura 21. Lesiones nodulares en relación con recurrencia en imágenes T1 de RM. Fuente: Impressive Long-term Response with Pertuzumab and Trastuzumab in HER2-positive Breast Cancer with Brain Metastasis. Russillo M1, Ferretti G1, Vidiri A2, Gasparro S1, Cognetti F1, Pellegrini D1, Fabi A3. In Vivo. 2018 Jul-Aug;32(4):839-842

Los corticosteroides representan la terapia de emergencia, proporcionando alivio rápido de los síntomas. En pacientes con CMM con progresión solo en el SNC, la terapia sistémica debe continuarse. Además, en pacientes HER2 + con metástasis en SNC recién diagnosticada, la terapia anti-HER2 debe iniciarse, si no se había proporcionado ya.

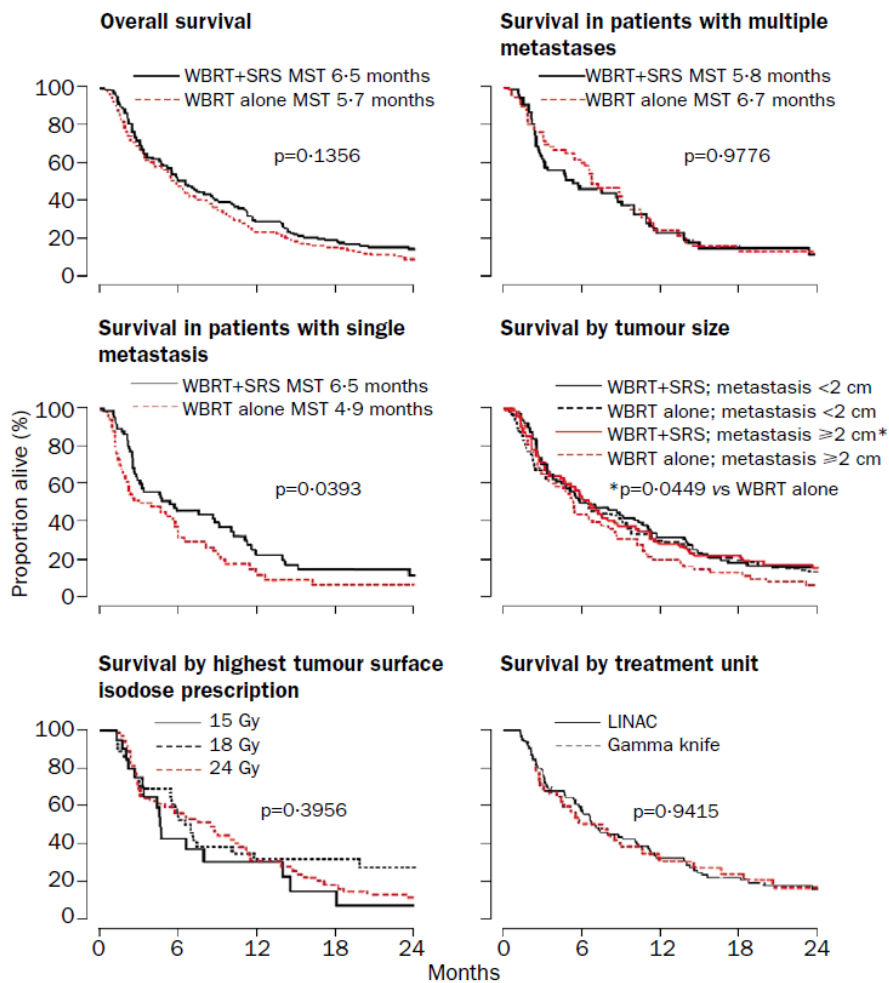
Intervenciones locales tales como neurocirugía, RT holocraneal y la radiocirugía sigue siendo el pilar del tratamiento para las metástasis cerebrales.

En pacientes con cuatro o más metástasis cerebrales, la terapia local generalmente consiste en RT holocraneal sola y todavía se considera el estándar de tratamiento¹¹⁰. Se ha investigado la eficacia de diferentes dosis totales y fracciones; 30 Gray de dosis total en dosis únicas de 5 x 3 Gray por semana es el régimen más comúnmente aplicado. Dosis totales más altas no dieron beneficio, aunque datos más recientes sugieren que una dosis de 40 Gray aplicados en 20 fracciones pueden ser beneficiosos en tumores menos radiosensibles¹¹¹.

La supervivencia después de RT holocraneal depende en gran medida del estado general, control de la enfermedad extracraneal y edad del paciente. En un metanálisis de 32 estudios de RT holocraneal para metástasis cerebrales, Pease et al sugirió que los pacientes con bajo estado general no se beneficiaron de la irradiación¹¹². Por lo tanto, únicamente medidas de soporte parece ser una alternativa significativa a estrategias de tratamiento más intensivas como RT holocraneal en pacientes con estado general deficiente y metástasis cerebrales múltiples.

En pacientes con una a tres metastásis intracerebrales la radiocirugía (además de RT holocraneal) tiene tasas de control local superiores en comparación con RT holocraneal sola¹¹³. Un estudio de 333 pacientes (167 pacientes tratados con RT holocraneal y cirugía estereotáxica; 164 tratados con RT holocraneal sola) mostró que había una mayor supervivencia en el

grupo de RT holocraneal y cirugía estereotáxica que en el grupo de RT holocraneal sola en el caso de pacientes con una metástasis cerebral única (tiempo de supervivencia promedio 6,5 vs 4,9 meses, $p = 0,0393$). Los pacientes en el grupo de cirugía estereotáxica eran más propensos a tener un estado general de Karnofsky estable o mejor puntuación a los 6 meses de seguimiento que los pacientes RT holocraneal sola (43% frente a 27%, respectivamente, $p = 0,03$)¹¹⁴.



MST=mean survival time.

Figura 22. Resultados de intención de tratar según tamaño tumoral, extensión de la enfermedad intracraneal, dosis de radiación, y técnica de tratamiento. Fuente: Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, et al. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of RTOG 9508 randomised trial. *Lancet* 2004; 363:1665–1672.

La resección neuroquirúrgica se aplica comúnmente en pacientes con una lesión única del SNC y generalmente es seguido por RT adyuvante. Además, la cirugía es necesaria en pacientes con disfunción neurológica severa, hidrocefalia oclusiva o con una lesión de histología desconocida¹¹⁵. Los estudios aleatorizados prospectivos establecieron claramente que la RT holocraneal añadida a la radiocirugía tiene mayores tasas de control local, pero no mejoró el resultado en términos de supervivencia¹¹⁶. Los posibles efectos adversos de la RT están bien establecidos. Por lo tanto, la omisión de RT holocraneal podría ser una opción en pacientes con un número limitado de metástasis cerebrales¹¹⁷.

Las metástasis leptomeníngeas típicamente se presentan con síntomas no localizados, como dolor de cabeza. El tratamiento estándar consiste en RT holocraneal con o sin QT intratecal. La modalidad combinada con RT holocraneal y QT intratecal puede ser superior a la RT sola¹¹⁸. En términos de tratamiento intratecal, el metotrexato todavía está considerado como estándar de tratamiento. Por lo general, el medicamento se administra a dosis de 5-12 mg por vía intratecal de dos a tres veces por semana. En un estudio de cohorte que acumula pacientes con CM con metástasis cerebrales y células tumorales dentro del LCR, 56 mujeres recibieron citarabina liposomal, una formulación de liberación lenta de citarabina desarrollada específicamente para el tratamiento de meningitis neoplásicas, a una dosis de 50 mg una vez cada 2 semanas como terapia de inducción¹¹⁹. La respuesta se definió como conversión de citología de LCR de positiva a negativa en la ausencia de progresión neurológica. Con esta estricta evaluación de la respuesta, el RR fue del 21% (IC 95% 12-34) en la población con intención de tratar y, por lo tanto, comparable a RR de metotrexato intratecal¹²⁰. La mediana de supervivencia en el estudio con citarabina liposomal fue de 88 días (rango 1-515 días), y se concluyó que la tasa de supervivencia a 1 año sería de 9%.

Trastuzumab administrado intratecalmente, por otro lado, es una opción prometedora de tratamiento. Oliveira et al describió el caso de una mujer de 44 años que logró la remisión completa de las metástasis cerebrales con administraciones semanales de 25 mg de trastuzumab¹²¹; la paciente sobrevivió durante 27 meses después del diagnóstico. Mego et al trataron a dos pacientes con una combinación de trastuzumab, citarabina y metotrexato como terapia intratecal de combinación. Los autores informaron que hasta 100 mg de trastuzumab fueron seguros cuando se administraron concurrentemente a la QT; la duración del control de la enfermedad fue prometedora (13.5 y 6 meses, respectivamente)¹²².

Enfermedad oligometastásica

El término enfermedad oligometastásica describe pacientes con una enfermedad metastásica de bajo volumen, es decir, número limitado y tamaño de las lesiones (hasta cinco y no necesariamente en el mismo órgano). Pacientes con enfermedad oligometastásica representan menos del 5% de los pacientes con CMM. Los pacientes con enfermedad oligometastásica se consideran potencialmente susceptibles de tratamiento local, dirigido a lograr un estado completo de remisión¹²³. La evidencia sugiere que algunos pacientes con CMM oligometastásico tratado con terapia multimodal, es decir, terapia sistémica y local, puede permanecer libre de enfermedad por más de una década; si estos pacientes están "curados" o no depende principalmente de otras causas de muerte. La resección quirúrgica en combinación con terapia sistémica es un tratamiento potencialmente curativo en pacientes con CM oligometastásico, siendo especialmente útil en enfermedad oligometastásica en pulmón, hígado, cerebro o esternón. La radioterapia estereotáxica corporal (SBRT) en lesiones oligometastáticas en combinación con terapia sistémica representa una nueva estrategia prometedora para el control de la enfermedad a largo

plazo, con el potencial para mejorar tanto la supervivencia general como el intervalo libre de progresión en pacientes con CM oligometastásico¹²⁴. No hay criterios firmes para seleccionar pacientes que podrían beneficiarse de la terapia multimodalidad; supervivencia larga sin enfermedad, baja carga tumoral, positividad del RE o positividad HER2, resección completa y un buen estado general puede ser útil. Aproximadamente el 5% de todos los pacientes con CMM desarrollan metástasis hepáticas sin enfermedad extrahepática. La evidencia disponible de series de pacientes altamente seleccionados muestra una alta tasa de supervivencia en pacientes tratados con terapia ablativa local además de la terapia sistémica¹²⁵. Como no hay datos aleatorizados que respalden el efecto de la terapia local en la supervivencia, se necesitan ensayos prospectivos. La terapia local solo se debe proponer en los casos seleccionados de buen estado general, compromiso hepático limitado y después de efecto demostrado de la terapia sistémica. Actualmente, no hay datos para seleccionar la mejor técnica local para pacientes individuales con afectación hepática oligometastásica (cirugía, ablación por radiofrecuencia, SBRT, QT intrahepática u otro).

1.8 ENFERMEDAD LOCAL RECURRENTE

La recurrencia *local* se define como la reaparición del cáncer en la pared torácica ipsilateral o en el resto del tejido mamario. La recurrencia local puede extenderse fuera del lugar donde se presentó originalmente el tumor en la mama. La recurrencia *regional* indica tumor que afecta a ganglios linfáticos. En el momento de la recidiva locorregional (RLR), se debe realizar re-estadaje para descartar enfermedad metastásica. La recurrencia debe confirmarse histológicamente (incluido factores pronósticos y predictivos). La ubicación de la recurrencia es importante para la supervivencia global.

La RLR en los CM puede ocurrir en hasta un tercio de los pacientes previamente tratados, y casi el 80% de estos generalmente se presentan dentro de los primeros 5 años de su tratamiento primario¹²⁶. Incluso después de la RT adyuvante, 5% a 15% de los pacientes aún podían desarrollar recurrencias locorregionales¹²⁷.

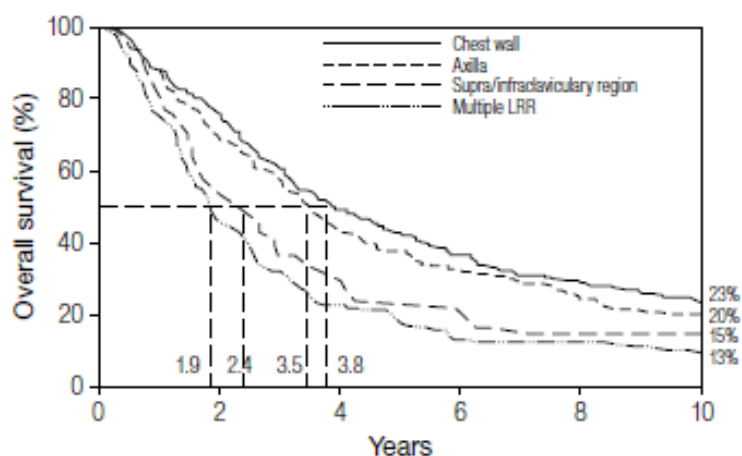


Figura 23. Supervivencia global según localización de la recurrencia. Fuente: Essentials for clinicians. ESMO 2017.

Pacientes con RLR aisladas, es decir, aquellos sin evidencia de metástasis a distancia, albergan un riesgo sustancial de desarrollo posterior de metástasis a distancia, con probabilidades de supervivencia a 5 años entre 45% y 80% después de la RLR, según lo revisado por Wapnir y sus colegas¹²⁸. En una revisión retrospectiva de diez ensayos del National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project con 6468 pacientes que se habían sometido a tumorectomía, la SLE a distancia a 5 años después de la recurrencia del tumor de mama ipsilateral fue del 67% para las mujeres con CM con ganglios negativos, y 51% para mujeres con CM con ganglios positivos¹²⁹. Otras RLR, como la nodal o en pared torácica, presentaron una supervivencia del 29% y 19% para cánceres con ganglios negativos y ganglios positivos, respectivamente. La correspondiente SG a 5 años después de recurrencia del tumor de mama ipsilateral fue del 77% en pacientes con

enfermedad ganglionar negativa y del 60% en pacientes con enfermedad con ganglios positivos, y 35% y 24%, respectivamente, después de otras RLR. Estos análisis muestran la importancia pronóstica negativa de la RLR y la necesidad de tratamientos más allá de la extirpación quirúrgica de la RLR.

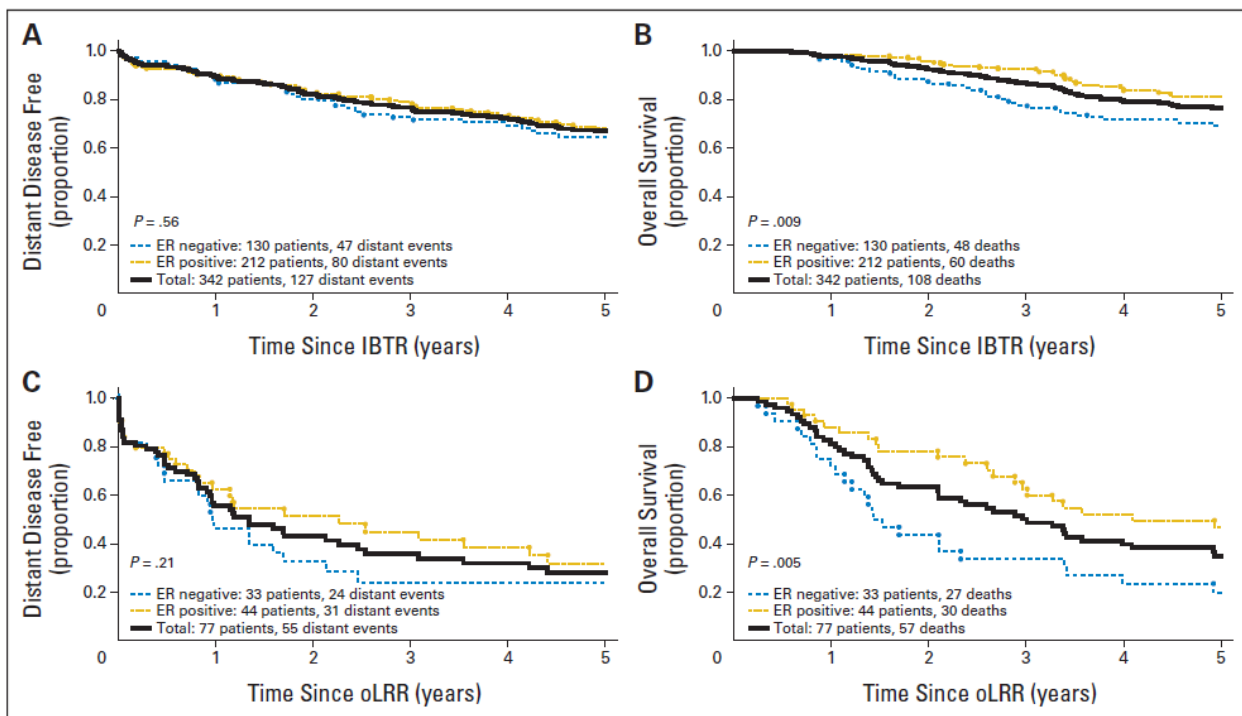


Figura 24. Resultados tras recurrencia de CM ipsilateral y otras recurrencias locoregionales según estado de RE. Fuente: Anderson SJ, Wapnir I, Dignam JJ, et al. Prognosis after ipsilateral breast tumor recurrence and locoregional recurrences in patients treated by breast-conserving therapy in five National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocols of node-negative breast cancer. J Clin Oncol 2009; 27: 2466–73.

El tratamiento de rescate depende de las características del cáncer primario y el recurrente, el tratamiento sistémico previo y el sitio de recurrencia, la extensión de la enfermedad, las comorbilidades del paciente y sus deseos.

Aproximadamente del 5% al 17% de los pacientes sometidos a la mastectomía tendrá RLR dentro de los 10 años, la mayoría en la pared del tórax clínicamente aparente¹³⁰. Para pacientes que no se sometieron a una RT posmastectomía inmediata, la RT de pared torácica y RT regional linfática es el tratamiento estándar, seguido de un refuerzo de RT a la pared del tórax después de la resección de la enfermedad recurrente, con una dosis más alta en caso de enfermedad macroscópica residual¹³¹. El tratamiento limitado de la pared torácica (RT de la pared torácica solamente o parte de la pared torácica), o RT a los ganglios linfáticos afectados solo, aumenta el riesgo de recurrencias futuras¹³².

Otros factores que se encontraron asociados con pobre SG en el momento de la RLR fueron: tumores primarios grandes, múltiple afectación ganglionar, invasión extracapsular, recurrencia supra/ infraclaviculares, combinación de RLR local y nodal, y un intervalo corto (<48 meses) para la primera RLR¹³³.

El tratamiento tiene el potencial de proporcionar una supervivencia a largo plazo libre de enfermedad. Por lo tanto, se debe hacer una meticulosa delineación del volumen a tratar y usar técnicas de RT, como la de inspiración profunda, para disminuir el riesgo de toxicidad, especialmente en pacientes que fueron intensamente tratados con QT. Los pacientes con RLR también deben ser considerados para tratamiento sistémico como parte de su manejo terapéutico. Para esto, puede ser importante volver a determinar el estado de receptores.

El ensayo CALOR¹³⁴ reclutó pacientes con una RLR histológicamente probada y resecada completamente, en pacientes tras CM unilateral que habían sido tratadas con mastectomía o tumorectomía con claros márgenes quirúrgicos. Las pacientes seleccionadas fueron asignadas aleatoriamente al grupo de QT o al grupo de no QT, y estratificadas según QT previa, RE y RP positivos y la localización de la RLR. Las pacientes con RLR RE positivos recibieron TE adyuvante, la RT se dio obligatoriamente si se objetivó afectación de márgenes quirúrgicos, y la terapia anti HER 2 fue opcional.

El objetivo primario del estudio fue la SLE. Se asignaron 85 pacientes al grupo de QT y 77 pacientes al grupo de no QT. En el seguimiento medio de 4,9 años, 24 (28%) pacientes tuvieron una supervivencia libre de eventos en el grupo de QT comparado con 34 (44%) en el grupo de no QT.

La SLE a 5 años fue del 69% con QT vs 57% sin QT. La QT adyuvante fue significativamente más efectiva para mujeres con RLR RE negativos ($p=0,046$), pero el análisis de la SLE de acuerdo a RE del tumor primario no fue estadísticamente significativa ($p=0,43$). De 81 pacientes que recibieron QT, 12 (15%) tuvieron efectos adversos severos. El efecto adverso más común fue la neutropenia, neutropenia febril y la infección intestinal. Los autores del artículo concluyen que la QT adyuvante debería ser recomendada para pacientes con RLR de CM completamente resecada, especialmente si la RLR es RE negativa.

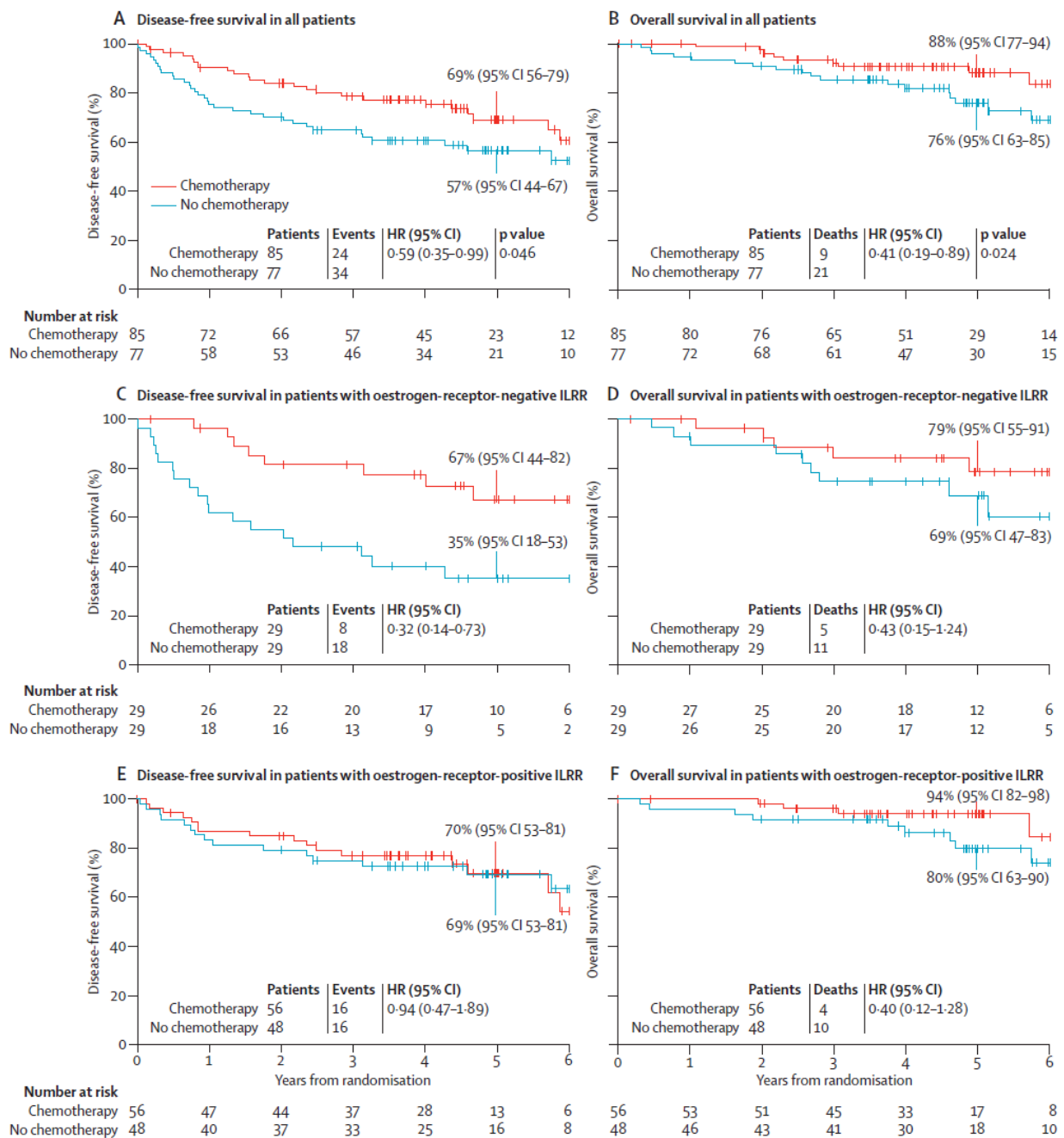


Figura 25. Curvas de Kaplan Meier de supervivencia libre de enfermedad y global según tratamiento asignado. Fuente: Aebi S, Gelber S, Anderson SJ, et al. Chemotherapy for isolated locoregional recurrence of breast cancer (CALOR): a randomised trial. *Lancet Oncol* 2014; 15:156-163.

Recurrencia locorregional de cáncer de mama tras mastectomía

La recurrencia de la pared torácica después de la mastectomía clásicamente se ha considerado que confiere un mal pronóstico, tanto si la RT se administró en la posmastectomía inmediata como si no. Las recurrencias de la pared torácica se asocian típicamente con un aumento riesgo de recaídas sistémicas concurrentes o posteriores¹³⁵. Se ha debatido el papel de la resección quirúrgica. Pequeñas series retrospectivas han descrito un adecuado control local y una supervivencia prolongada tras la resección quirúrgica¹³⁶. Sin embargo, la resección sola a menudo no proporciona control local, con tasas de recaída local del 70% después de la cirugía¹³⁷. La adición de RT después la escisión parece reducir el riesgo de recurrencia local a 30- 50%¹³⁶. Después de la terapia conservadora de la mama, el abordaje quirúrgico estándar para la recurrencia local en la mama es la mastectomía. El riesgo de una subsecuente recurrencia en la pared torácica después de la mastectomía para la recidiva local en la mama oscila entre 3- 32%¹³⁸. Algunas series han explorado el papel de la conservación de la mama sola después de una recaída local. Se describen tasas de recurrencia de 7-50% después de la CCM sola¹³⁹. Sin embargo, algunos pacientes presentan recurrencias en la mama que son irresecables. En pacientes que han recibido RT previa en la mama o pared torácica, Volver a irradiar ese territorio es controvertido. Varios investigadores han revisado retrospectivamente los resultados de re-irradiar la pared torácica y de la hipertermia concurrente con dosis acumulativas (dosis del primer ciclo de RT combinado con la dosis de segundo) que van desde 77 hasta 101 Gy y que dan como resultado tasas de respuesta completa de 40-70%^{140,126}.

La re-irradiación se puede realizar para enfermedad grave, si la cirugía no es factible, o considerada en casos con riesgo de tener tumor residual microscópico después de la resección. La dosis efectiva de re-irradiación es generalmente ≤ 50 Gy para reducir los efectos adversos de la acumulación dosis de radiación. La combinación de re-irradiación de dosis baja con

hipertermia da como resultado un control tumoral mejor sin agregar toxicidad. La hipertermia debe ser realizada en centros especializados, que en la actualidad no existen en todos los países europeos. La hipertermia se administra una o dos veces por semana 60 minutos a una temperatura objetivo de 42-43 ° C.

Wahl et al¹⁴² revisaron 81 pacientes que recibieron re-irradiación de la mama o pared torácica tras RLR de CM en 8 instituciones. La dosis media del primer tratamiento de RT fue de 60 Gy y 48 Gy para el segundo. La dosis total media de radiación fue de 106 Gy (rango de 74,4-137,5). En el segundo tratamiento de RT, 20% recibió RT dos veces/día, 54% fueron tratadas con hipertermia concurrente, y 54% recibieron QT concurrente. El seguimiento fue de unos 12 meses (rango de 1-144 meses). Cuatro pacientes desarrollaron toxicidad grado 3 o 4 y consistió en fibrosis/induración, infección de piel, linfedema y dermatitis. Sin embargo, 25 pacientes tuvieron un seguimiento de más de 20 meses y no presentaron toxicidad tardía grado 3 o 4. No hubo muertes relacionadas con el tratamiento. El desarrollo de toxicidad grado 3 o 4 no estuvo asociada con ninguna variable de RT. La tasa de respuesta completa global fue de 57%. No se encontraron parámetros de la RT asociados con la mejora de la tasa de respuesta completa, aunque se objetivó una tendencia para la respuesta completa con la adición de hipertermia que casi alcanzó la significancia estadística (67% vs 39%, $p=0,08$). La tasa de SLE local para pacientes con enfermedad severa fue del 53% comparada con el 100% para aquellos sin enfermedad severa ($p<0,0001$). El resultado de este estudio mostró que la re-irradiación de la pared torácica para pacientes con RLR de CM es factible porque se asocia con una aceptable morbilidad y tasas de respuesta local prometedoras.

En el meta-ánalisis de Datta et al¹⁴³ se revisó 708 abstracts de los cuales se analizaron 34 estudios. En ellos los pacientes fueron tratados con una media de 7 sesiones de hipertermia, con un promedio de temperatura de 42,5°. La dosis media de RT fue de 38,2 Gy (rango 26-60 Gy). La hipertermia fue

normalmente dada tras la RT. En los estudios de dos brazos, la respuesta completa de un 60,2% se alcanzó con RT más hipertermia vs un 38,1% con RT sola (odds ratio 2,64, 95% de IC 1,66-4,18, $p < 0,001$). El ratio de riesgo y la diferencia de riesgo fue 1,57 (95% IC 1,25-1,96 $p < 0,001$) y 0,22 (95% IC 0,11-0,33 $p < 0,0001$) respectivamente. En 26 estudios de un brazo, RT más hipertermia alcanzó una respuesta completa del 63,4% (tasa de evento 0,62, 95% IC 0,57-0,66). Además, 779 pacientes habían sido previamente irradiados (696 de estudios de brazo único y 83 de los estudios de dos brazos). Una respuesta completa de 66,6% (tasa de evento 0,64, 95% IC 0,58-0,70) se alcanzó con la hipertermia y re-irradiación (media \pm ds: 36,7 \pm 7,7 Gy). Las toxicidades de grado 3 y 4 agudas y tardías con RT e hipertermia fueron del 14,4% y 5,2%, respectivamente. Estos autores concluyen que la termorradiación aumenta la probabilidad de tasas de respuesta completa en la RLR del CM sobre la RT sola en un 22% con morbilidades mínimas agudas y tardías. Para pacientes previamente irradiadas, la re-irradiación con hipertermia proporciona control locorregional en dos tercios de los pacientes. Así, la termorradiación puede ser considerada como un tratamiento efectivo y seguro para la RLR.

Recurrencia locorregional del cáncer de mama tras tratamiento conservador de la mama

En base a un metanálisis de 17 ensayos aleatorizados, las pacientes mayores de 40 años en el momento de la terapia de conservación de la mama (incluyendo cirugía y RT) tiene una tasa de RLR $< 3\%$. Pacientes tratadas con CCM sola, sin RT, tienen aproximadamente un riesgo del 35% de RLR. La irradiación parcial de la mama como parte de terapia conservadora de la mama puede estar asociada con mayores tasas de RLR. Casi el 50% de las RLR después de terapia conservadora de la mama se diagnostican dentro de

los 5 primeros años. La RLR temprana (<48 meses de intervalo sin enfermedad) es un indicador de una enfermedad biológicamente agresiva¹⁴⁴.

En caso de RLR después de la realización de la terapia conservadora de la mama, la mastectomía radical actualmente se considera el tratamiento estándar. En pacientes seleccionadas que solicitan la conservación de la mama, la CCM puede ser considerada incluso en el caso de RT anterior. En este caso es necesaria una cuidadosa selección de las pacientes. Consideraciones tales como tamaño del tumor (<2 cm), ubicación, intervalo libre de enfermedad, genética (BRCA) y la preferencia de la paciente deben ser evaluadas. La re-irradiación del lecho tumoral después de CCM puede ser realizada en centros especializados a través de braquiterapia intersticial multicatéter, sin efectos adversos significativos efectos en la mayoría de los pacientes. Dado que no hay pautas que indiquen para qué pacientes es apropiado este enfoque, solo las pacientes que tienen bajo riesgo de recurrencia y prefieran cirugía conservadora deben ser consideradas como posibles candidatas para dicha gestión.

El Grupo Europeo de Curiterapia-Sociedad Europea de Radiología Terapéutica y el Grupo de Trabajo de Oncología de Cáncer de Mama realizaron un estudio Europeo multicéntrico retrospectivo y analizaron el resultado de mujeres que tuvieron una RLR tras un tratamiento RT-cirugía conservador y que fueron tratadas de nuevo con tratamiento conservador de la mama con lumpectomía y re-irradiación post-cirugía usando implantes intersticiales (braquiterapia)¹⁴⁵. Doscientos diecisiete pacientes que presentaban una RLR se sometieron a una tumorectomía y braquiterapia multicatéter (baja, pulsada o tasa de dosis alta). Se analizó las tasas de supervivencia sin segunda recurrencia local, metástasis a distancia y supervivencia global, así como los efectos tardíos y resultados cosméticos.

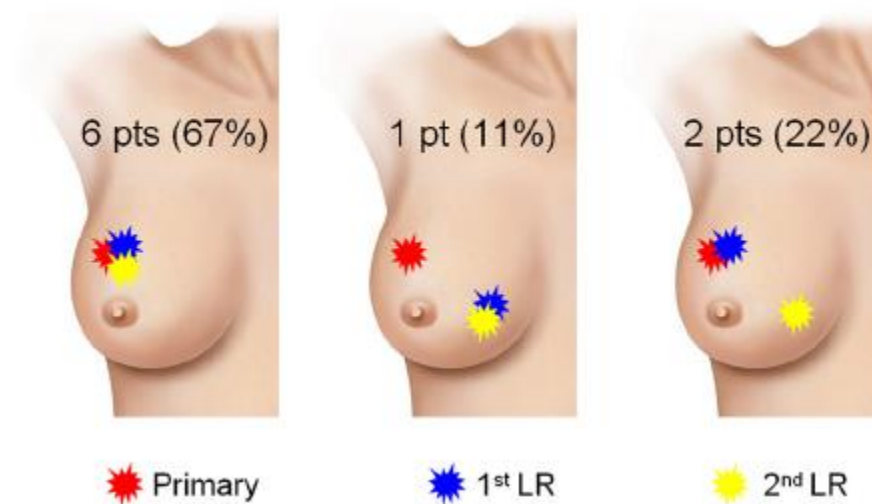


Figura 26. Sitios de segunda RLR. Fuente: Hannoun-Levi JM, Resch A, Gal J, et al; GEC-ESTRO Breast Cancer Working Group. Accelerated partial breast irradiation with interstitial brachytherapy as second conservative treatment for ipsilateral breast tumour recurrence: multicentric study of the GEC-ESTRO Breast Cancer Working Group. *Radiother Oncol* 2013; 108:226-231.

El tiempo medio de seguimiento tras la RLR ipsilateral fue de 3,9 años (rango 1,1-10,3). Las tasas de segunda recurrencia a 5 y 10 años fueron de 5,6% y 7,2%, respectivamente. Las tasas de metástasis a distancia a 5 y 10 años fueron de 9,6% y 19,1%, respectivamente. Las tasas de SG a 5 y 10 años fueron de 88,7% y 76,4% respectivamente. En el análisis multivariante, el grado histológico fue un factor pronóstico para segunda RLR ($p=0,008$) y SG ($p=0,02$); mientras que el tamaño tumoral fue factor pronóstico para las metástasis a distancia ($p=0,03$). La tasa de las complicaciones grado 3-4 fue del 11%. Resultados cosméticos excelentes/buenos se alcanzaron en un 85%. Los resultados del estudio sugieren que en caso de RLR ipsilateral, la lumpectomía más braquiterapia intersticial multicatéter es factible y previene de segundas RLR con una tasa de SG al menos equivalente a la que se alcanza con la mastectomía.

1.9 DIAGNÓSTICO Y ESTADIAJE DEL CÁNCER DE MAMA

Signos y síntomas clínicos

Más del 90% de los CM son locales o regionales cuando se detectan por primera vez. Al menos 60% de las pacientes presentan una tumoración en la mama, que puede o no ser doloroso, fijo o demarcado del tejido circundante. El CM puede causar retracción de la piel o del pezón, secreción del pezón, y/o cambios en el tamaño o la forma del busto. Erupción cutánea, ulceración, eritema y eccema del complejo pezón-areola también pueden ocurrir. Un tumor en la axila o la fosa supraclavicular, dolor esquelético o abdominal, tos, dificultad para respirar, o signos o síntomas neurológicos son sugestivos de cáncer metastásico.

Uno de los cambios más frecuentemente descritos asociados con el CM inflamatorio es el eritema, donde la piel que cubre la mama muestra un tono rosado o rosado moteado. El eritema puede estar asociado con una sensación de calor en la mama afectada y aumentar de tamaño secundario al edema. El edema está asociado con una exageración del folículo piloso, que causan una característica apariencia de la piel o peau d'orange (piel de naranja). La progresión rápida, junto con el eritema difuso de más de un tercio de la piel que recubre la mama, distingue al CM inflamatorio del CM localmente avanzado con afectación de la piel. En casos más avanzados y agresivos, el color puede mostrar cambios dramáticos de rosado a rojo oscuro o morado en pocos días y puede extenderse difusamente sobre toda la mama. El bloqueo de canales linfáticos puede causar ronchas o surcos de la piel en el montículo de la mama y puede ir acompañada de una induración generalizada de la misma. La característica patognomónica que distingue al CM inflamatorio es la presencia de numerosas embolias tumorales en la

dermis papilar y reticular de la piel que cubre la mama¹⁴⁶. Muchos de los espacios en la dermis que contienen embolias tumorales no contienen glóbulos rojos y, por lo tanto, se consideran que son espacios linfáticos.

Escasas patologías se han de tener en cuenta en el diagnóstico diferencial del CM inflamatorio, y aquellas más típicas pueden ser excluidas sobre la base de una historia médica precisa y biopsia de diagnóstico. La infección bacteriana, incluyendo mastitis y absceso, es un error diagnóstico común. Sin embargo, tales infecciones son raras en mujer no lactante. El enrojecimiento de la piel relacionado con la infección de mama y el edema está a menudo asociado con fiebre y sensibilidad, que no es típico del CM inflamatorio. Además, algunas de las mujeres con mamas grandes tienen un eritema leve en la parte inferior de la mama.

La enfermedad de Paget de la mama es una enfermedad poco común descrita como un "síndrome en el que la ulceración del pezón es invariablemente asociado con un cáncer subyacente". La mayoría de los estudios informan la presencia de neoplasia maligna concurrente en más del 90% de pacientes¹⁴⁷. Clínicamente, los pacientes pueden presentar picazón, eczema, eritema del pezón y la areola, erosión del pezón o ulceración, piel escamosa, retracción del pezón, secreción sanguinolenta del pezón, o una combinación de estos. Ocasionalmente, una masa palpable o engrosamiento es detectable en el examen físico. Entre un 90-94% de las pacientes con masas palpables presentan enfermedad invasiva, mientras que las lesiones no palpables generalmente están en relación con carcinoma ductal in situ¹⁴⁷. Por otro lado, menos del 5% de CM están asociados con Enfermedad de Paget. La resolución temporal de los cambios eccematosos se puede observar con la terapia con esteroides tópicos, pero esto, a su vez, podría causar más retraso en el diagnóstico de la enfermedad de Paget mamaria. La biopsia de la región pezón-areolar es necesaria para confirmar el diagnóstico¹⁴⁷.

Examen clínico e imagen

Los antecedentes familiares de CM, edad de la menarquia, cantidad de nacimientos y embarazos, edad en el primer nacimiento, historia de biopsias de mama y operaciones de mama, fecha de la última menstruación, el uso de la terapia de reemplazo hormonal y detección de tumor de mama en la detección precoz por mamografía son los eventos clave a tener en cuenta.

Los senos deben palparse cuando la paciente está sentada o de pie, los brazos colgando libremente, así como elevados. El examen se repite cuando la paciente está acostada en decúbito supino. Las lesiones localizadas en las partes superiores de la mama son mejor detectadas con la paciente sentada o de pie. Las lesiones en las partes inferiores de la mama pueden volverse obvias solo cuando la paciente está acostada en decúbito supino con los brazos elevados.

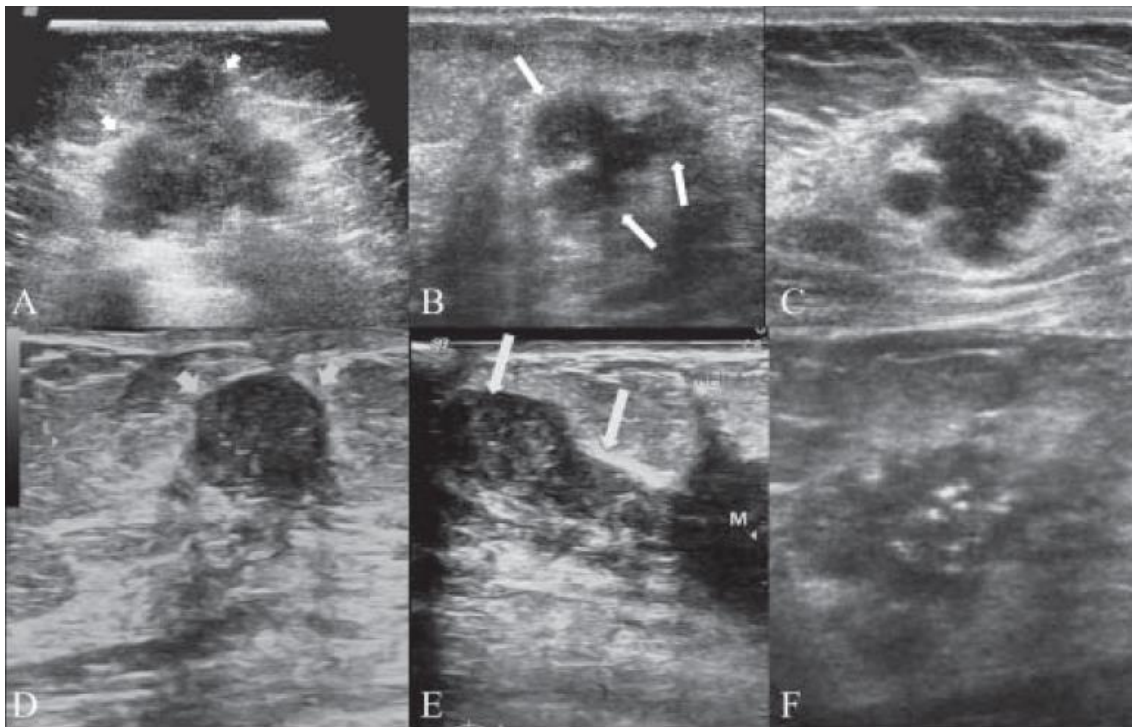


Figura 27. Exploración física de la mama . Fuente:. Essentials for clinicians. ESMO 2017.

El enfoque de triple diagnóstico consiste en la inspección y palpación de la mama, imágenes de la mama usualmente con mamografía y ultrasonido, y biopsia de la lesión mamaria.

Los hallazgos típicos que sugieren cáncer en mamografía incluyen una masa irregular, tipo estrella o lesiones espiculadas, microcalcificaciones y

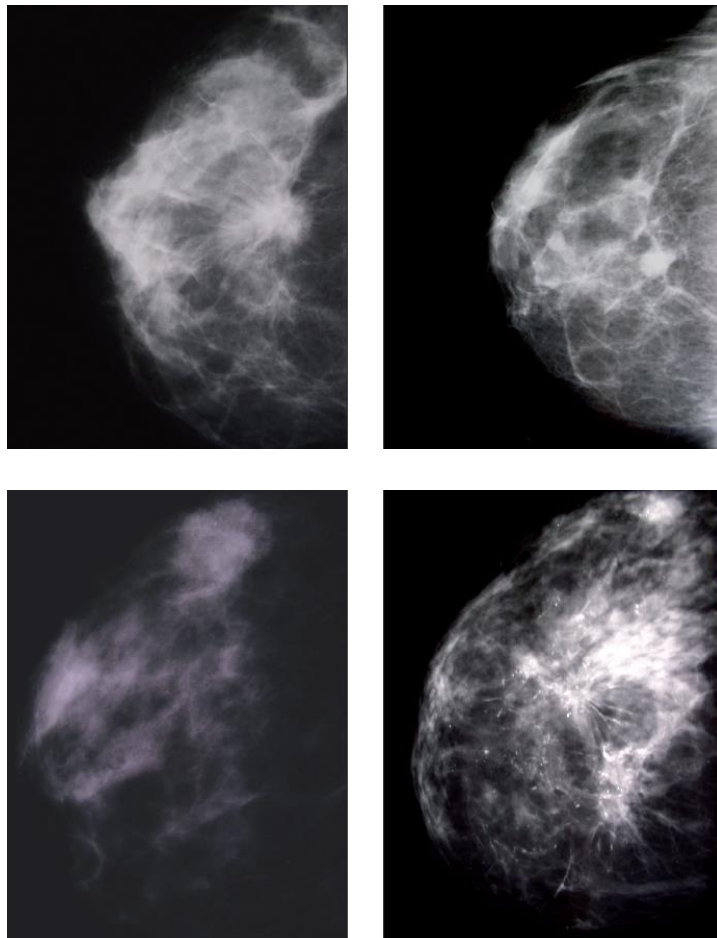
distorsiones estructurales. La sensibilidad de la mamografía es menor en las pacientes con tejido mamario denso, típicamente asociado con edad más joven. El CM generalmente causa una lesión irregular con eco pobre en la ultrasonografía. Las lesiones malignas por ecografía son comúnmente lesiones hipoecoicas con bordes mal definidos. Por lo general, una lesión maligna se presenta como una lesión nodular hipoecoica, que es "más alta que más ancha" y tiene márgenes espiculados, sombreado acústico posterior y microcalcificaciones¹⁴⁸. Las lesiones benignas y malignas no siempre pueden ser distinguidas por imágenes de mama. Algunos CM se parecen a una lesión benigna, vista como una masa regular y bien definida.



Lesiones malignas. Fuente: Gokhale, S. Ultrasound characterization of breast masses. Indian J Radiol Imaging. 2009 Aug; 19(3): 242-247.

En un estudio¹⁴⁹ que analizó retrospectivamente las imágenes de 144 casos de CM en 140 mujeres de hasta 45 años de edad, las imágenes más frecuentemente encontradas en la mamografía fue la masa espiculada con márgenes irregulares, estrellados. Esta lesión representó el 22.2% de todos

los casos. La segunda más frecuente fue la masa microcalcificada, independientemente de su forma, presente en 20.8% de los casos. Masas redondas u ovals, con contorno regular fue visto en 18.8% de los casos. Microcalcificaciones ductales, irregulares, ramificadas, en formaciones continuas, así como racimos de granulado fino y granulado grueso de las microcalcificaciones representaron el 17,4% de todas lesiones mamográficas. En 12.5% de los casos, se observó asimetría del tejido mamario. La distorsión arquitectónica del estroma de del tejido mamario estuvo presente en el 3.5% de los casos. En 7 pacientes (4.9%), la mamografía no reveló ninguna lesión sospechosa.



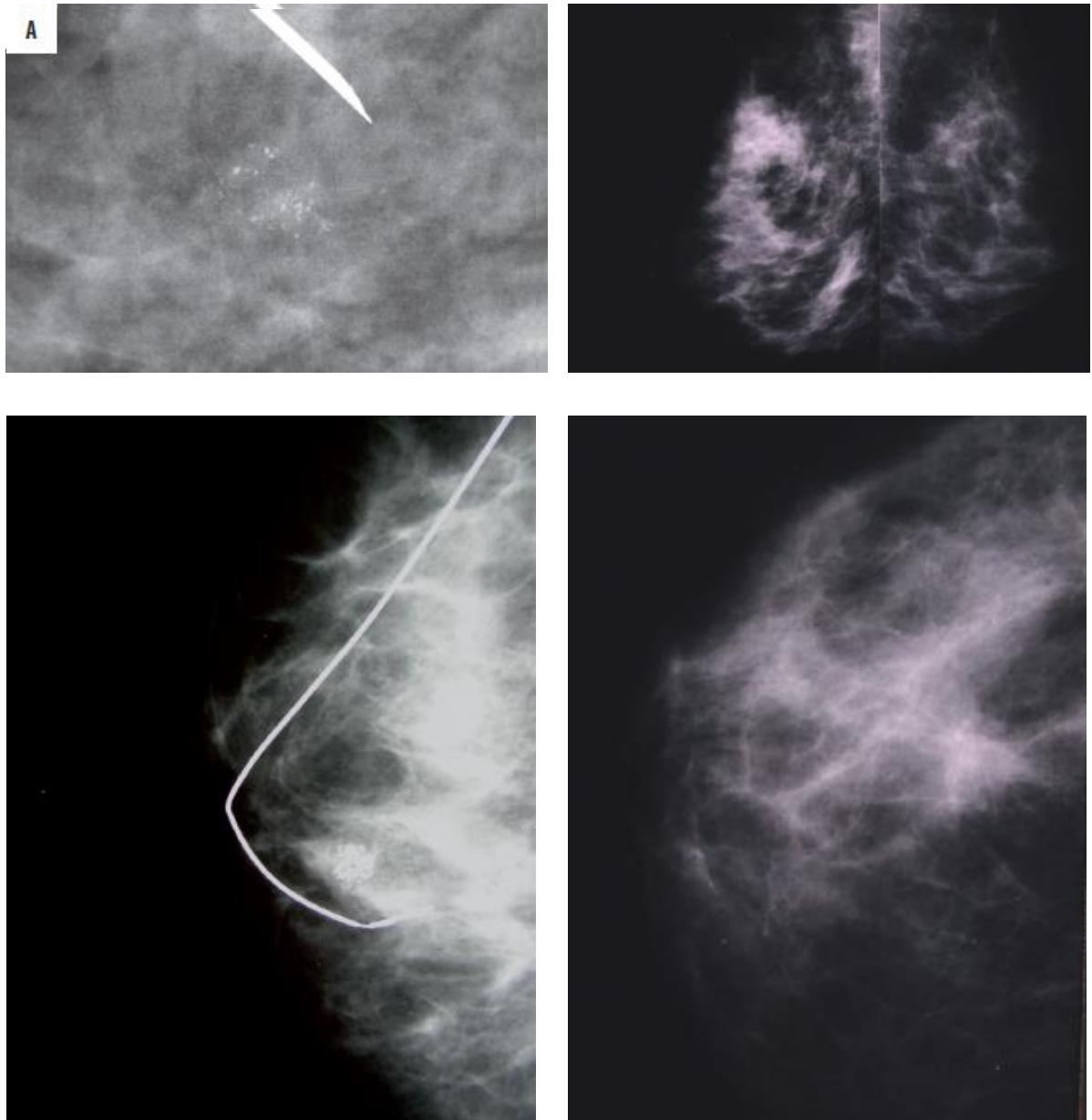


Figura 28. 1. Masa espiculada; 2. Masa redonda u oval; 3. Masa con microcalcificaciones; 4. Microcalcificaciones ramificadas; 5. Granulado fino de microcalcificaciones; 6. Densidad focal asimétrica; 7. Granulado grueso de microcalcificaciones; 8. Distorsión arquitectónica. Fuente: Schneider-Wilk, A. Breast cancer imaging: Mammography among women of up to 45 years Pol J Radiol. 2010 Jan-Mar; 75(1): 37-42.

Estadificación axilar

La biopsia percutánea con aguja gruesa (BPAG) o biopsia asistida por vacío (BAV) es frecuentemente guiada por ultrasonografía, a veces con mamografía o imágenes de RM. La sensibilidad excede el 98%¹⁵⁰. Los

hallazgos falsos positivos son raros. El material de tejido obtenido con BPAG y BAV por lo general permite la detección de crecimiento tumoral invasivo, histológico tipificación del cáncer y la realización de ensayos para determinar el estado del receptor de estrógeno del tumor, estado del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico (HER2) y expresión Ki-67.

La citología por aspiración con aguja fina (PAAF) no hace distinción fiable entre cáncer invasivo e in situ. La especificidad y la sensibilidad varían según la habilidad del radiólogo. La PAAF es útil en el diagnóstico y tratamiento de quistes mamarios.

Un estudio¹⁵¹ analizó retrospectivamente los datos de 150840 mujeres que se habían sometido a screening de CM durante un periodo de 4 años. Se estudiaron los datos de mujeres que se habían sometido tanto a PAAF como a BPAG de la misma lesión en el preoperatorio y cuya excisión quirúrgica posterior confirmó la malignidad. En 763 cánceres, PAAF fue insuficiente en el 8% y benigna en 10%. La mayoría de los casos se presentaron con microcalcificaciones (25%). La BPAG fue no representativa o benigna en 7%. La sensibilidad fue del 65%- 82% para PAAF y 80-93% para BPAG en el diagnóstico de cáncer. LA BPAG fue anormal en 86% de los cánceres que no se habían diagnosticado por PAAF y la PAAF fue anormal en 65% de los no diagnosticados por BPAG. Así, el estudio concluyó que la BPAG es mejor que la PAAF en el diagnóstico preoperatorio de CM.

El estado ganglionar axilar se considera el factor pronóstico aislado más importante, y puede ayudar en la selección de pacientes para tratamientos sistémicos adyuvantes y RT. La ecografía axilar se realiza antes de comenzar el tratamiento para el cáncer. Se toma biopsia con aguja, guiados por ecografía, de los ganglios sospechosos. La BSGC se lleva a cabo cuando las metástasis no se detectan en la ecografía axilar. El GC es el primer ganglio que recibe la linfa de drenaje del sitio del tumor en la mama. La BSGC es actualmente el estándar para la estadificación ganglionar de pacientes sin

metástasis en la ecografía axilar. Las pacientes con metástasis ganglionares axilares, detectados antes cirugía, deben someterse a la disección axilar de los ganglios linfáticos (DAGL). Hasta hace poco la DAGL también había sido el tratamiento estándar para pacientes con metástasis de GC. Pero la RT u observación axilar también puede ser una opción, especialmente cuando se ofrece terapia sistémica adyuvante.

Un metaanálisis¹⁵² analizó 31 estudios con datos de 2874 biopsias con aguja guiadas por ecografía de unos 6166 pacientes (proporción media de ganglios metastásicos 47,2%). La sensibilidad para la biopsia con aguja guiada por ecografía fue de 79,6% (95% IC 74,1-84,2), la especificidad de 98,3% (95% IC 97,2-99,0), VPP 97,1% (95% IC 95,2-98,3). La biopsia con aguja guiada por ecografía fue insuficiente en el 4,1%. La sensibilidad de la biopsia con aguja guiada por ecografía aumenta cuando aumenta la sensibilidad de la ecografía, y fue mayor en estudios en los que se hizo por ganglios “sospechosos” que por ganglios “visibles”. La media de mujeres a las que se le hizo DAGL (por la biopsia guiada por ecografía) fue de 19,8% o 17,7% si se analizan solo las series con ganglios negativos. La media de mujeres con metástasis ganglionares axilares a las que se le hizo DAGL fue de 55,2% y fue mayor en el subgrupo de estudios con tumores de más de 21 mm. Así en esta revisión se concluye que la biopsia con aguja guiada por ecografía preoperatoria es precisa para el estadiaje inicial axilar en mujeres con CM invasivo. El metaanálisis indicó que la biopsia con aguja guiada por ecografía era de más utilidad en mujeres con un riesgo medio o alto de metástasis ganglionares.

En un ensayo¹⁵³ randomizado en fase 3 se pretendió establecer si la BSGC en pacientes con CM alcanzaba la misma supervivencia y control regional que la DAGL, pero con menores efectos secundarios. La BSGC se realizó con colorante azul y trazador radioactivo. Cinco mil seiscientos once mujeres fueron asignadas aleatoriamente a los grupos de tratamiento, 3989 tuvieron ganglios negativos. Se dieron 309 muertes en 3986 pacientes con ganglios

negativos en el seguimiento: 140 de 1975 pacientes en el grupo 1 y 169 de 2011 en el grupo 2. La comparación de la SG en el grupo 1 y 2 dio lugar a una HR de 1,20 (95% CI 0,96–1,50; p=0,12). Las curvas de Kaplan Meier para la SG a 8 años fue de 91,8% (95% CI 90,4–93,3) en el grupo 1 y 90,3% (88,8–91,8) en el grupo 2. La comparación de los tratamientos para la SLE dio lugar a un HR de 1,05 (95% CI 0,90–1,22; p=0,54). Las curvas de Kaplan Meier para la SG a 8 años fue de 82,4% (80,5–84,4) en el grupo 1 y 81,5% (79,6–83,4) in group 2. Se dieron 8 RLR en el grupo 1 y 14 en el grupo 2 (p=0,22). Los efectos adversos más comunes fueron reacciones alérgicas, la mayoría relacionadas con la administración del colorante azul. Según los resultados del ensayo, la SG, la SLE, y el control regional fueron estadísticamente equivalentes entre los dos grupos. Cuando los ganglios axilares son negativos, la BSGC sin realizar DAGL, es apropiada, segura y efectiva para pacientes con CM con ganglios clínicamente negativos

No hay un consenso definido para la evaluación patológica de la BSGC. La importancia de las micrometástasis ocultas en términos del manejo quirúrgico y el resultado del paciente parece ser insignificante¹⁵⁴. Las directrices publicadas por ASCO¹⁵⁵, el National Comprehensive Cancer Network¹⁵⁶, y otros¹⁵⁷ no recomiendan la reacción en cadena de IHC o polimerasa de rutina para la evaluación de ganglios linfáticos centinela.

El manejo óptimo de las micrometastásis y las células tumorales aisladas son objeto de investigación continua. Si nos basamos en los resultados del ensayo IBCSG 23-01, el tratamiento axilar adicional no parece ser necesario cuando un ganglio centinela tiene micrometástasis (0,2-2 mm)¹⁵⁸. La presencia de macrometastasis provocó que se realizara la resección del ganglio axilar como tratamiento tradicional obligatorio. Resultados recientes de un ensayo controlado y aleatorizado (6,3 años de seguimiento medio) para pacientes con CM invasivo clínico T1-T2 cN0 y uno a dos ganglios linfáticos centinela que contienen metástasis (tratados con CCM y RT adyuvante), informó tasas de supervivencia general, SLE y supervivencia

libre de recidiva locorregional no inferiores¹⁵⁹. Otra opción en pacientes con cN0 y metástasis en el GC (independientemente de los factores de riesgo) es la irradiación axilar, como lo demuestra el estudio AMAROS¹⁶⁰. Por lo tanto, todo pacientes con extensión micrometastásica o células tumorales aisladas (<0.2 mm) en el ganglio centinela y pacientes con afectación limitada al ganglio linfático centinela, que se van a someter a irradiación de mama y tratamiento sistémico adyuvante, pueden no necesitar ningún otro procedimiento axilar.

Otras pruebas de imagen y pruebas complementarias

La RM puede identificar CM no detectado por mamografía o ultrasonografía. La RM se puede asociar con reducción de las tasas de reexcisión en pacientes con CM lobular, pero a expensas de una mayor tasa de mastectomía. Los hallazgos falsos positivos de RM ocurren en 10% -15% de los pacientes. Se debe considerar una biopsia cuando una lesión es visible solo en RM. Para evaluar la respuesta a la QT neoadyuvante, y en el cribado de mujeres que son susceptibles a CM, la RM es superior a otros métodos de imagen, aunque el ultrasonido puede ser igualmente útil para la evaluación de la respuesta. También es útil en la detección de CM oculto en una paciente con evidencia clara de metástasis axilares de un primario desconocido.

Con respecto a la RM, el metaanálisis de Houssami et al¹⁶¹ examinó el efecto de la RM preoperatoria en comparación con la evaluación preoperatoria estándar en los resultados quirúrgicos, centrándose en los estudios que usaron un diseño controlado. Mediante métodos estadísticos, estimaron la proporción de mujeres con cada resultado en los grupos con RM versus sin RM, y calculó la odds ratio (OR) y la OR ajustada para cada modelo. Hubo 9 estudios elegibles (2 ensayos aleatorizados, 7 comparativos de cohortes). Los resultados en 3112 pacientes con CM (cualquier tipo de tumor histológico) para RM versus no-RM (referente) fueron los siguientes: mastectomía inicial 16.4% frente al 8,1% [OR, 2,22 (P <0,001); OR ajustado,

3.06 (P <0.001)]; reexcisión después de la conservación inicial de la mama 11.6% versus 11.4% [OR, 1.02 (P = 0.87); OR ajustado, 0,95 (P = 0,71)]; mastectomía global 25.5% versus 18.2% [OR, 1,54 (P <0,001); ajustado OR, 1.51 (P <0.001)]. En 766 pacientes con cáncer lobular invasivo (ILC), los resultados fueron los siguientes: mastectomía inicial 31.1% versus 24.9% [OR, 1.36 (P = 0.056); OR ajustada, 2.12 (P = 0.008)]; reexcisión después de la conservación inicial de la mama 10.9% versus 18.0% [OR, 0.56 (P = 0.031); OR ajustada, 0.56 (P = 0.09)]; mastectomía general 43.0% versus 40.2% [OR, 1.12 (P = 0.45); OR ajustada, 1,64 (P = 0,034)]. Así concluyeron que existe evidencia que muestra que la RM significativamente aumenta las tasas de mastectomía y sugiere una relación daño-beneficio desfavorable para uso de rutina de la RM preoperatoria en CM. Encontraron evidencia débil de que la RM reducía la cirugía de reexcisión en pacientes con CM lobular, pero esto fue a expensas de aumentar las mastectomías, y un beneficio general de la RM para la paciente no estaba claro a partir de ese estudio.

Para la evaluación del estado de salud general, se recomienda análisis de sangre completa, pruebas de función hepática, renal y cardíaca, y los niveles de fosfatasa alcalinas y calcio. Para pacientes con riesgo alto e intermedio de recaídas a distancia, antes de administrar los tratamientos sistémicos, se recomiendan imágenes de tórax, abdomen y hueso. Esto se puede hacer a través de la gammagrafía ósea isotópica, radiografía o TC del tórax, o TC o ultrasonido del abdomen. Si los signos clínicos o los valores de laboratorio sugieren la presencia de metástasis, obligatoriamente se harán pruebas complementarias de imagen.

La PET-CT (tomografía por emisión de positrones -tomografía computerizada), basada en la absorción de glucosa marcada con flúor-18 (fluorodeoxiglucosa, FDG) en tumor, por lo general no está indicada en la estadificación de la mayoría de CM (estadio clínico I, II o estadio IIIA operable). La resolución espacial de PET (5-6 mm) no permite detección de

pequeñas lesiones y PET-CT puede mostrar hallazgos falsos positivos debido a la inflamación u otras enfermedades o condiciones no malignas con una mayor captación de glucosa. La PET puede mostrar una respuesta a la terapia sistémica antes que TC o RM. FDG-PET puede identificar enfermedad regional o metástasis a distancia no detectadas por otros medios, como metástasis óseas no detectadas por TC, y pueden ser útiles cuando los hallazgos de las imágenes estándar no están claros.

Equipo multidisciplinar

Todas las pacientes con CM deben ser comentadas por un equipo multidisciplinar, antes y después de la cirugía. Así mismo, debe discutirse cuando es necesario el tratamiento del CM metastásico. El equipo debe incluir un cirujano de mama, un médico oncólogo, radioterapeuta, radiólogo y patólogo. Además, enfermera/os con experiencia en CM son esenciales en la atención al paciente. Cirujanos plásticos, especialistas en medicina nuclear, genetistas, los fisioterapeutas y los trabajadores sociales también pueden contribuir sustancialmente a la planificación del tratamiento.

Un estudio detectó una reducción del 18% de la mortalidad por CM y una reducción del 11% de la mortalidad por todas las causas cuando se introducía una intervención multidisciplinar frente a cuando se proveía una atención convencional¹⁶².

El informe de patología es un documento clave en el equipo multidisciplinar y debe incluir las dimensiones del tumor y el ancho de los márgenes quirúrgicos en milímetros, independientemente del tipo de cirugía de mama. También se informan el tipo y grado histológico del cáncer y la presencia de invasión linfovascular. El número de ganglios linfáticos regionales examinados, los ganglios linfáticos afectados, el tamaño del nódulo más grande metastásico y cualquier presencia de crecimiento de cáncer más allá de la cápsula del ganglio se debe informar. Como mínimo, el perfil biológico del tumor incluye inmunotinción para el RE, RP, HER2 y Ki-67 para estimar tasa

de proliferación celular. Se realiza estudio de hibridación in situ para demostrar complementos de amplificación HER2. La secuencia y el momento de los exámenes de estadificación, las terapias sistémicas neoadyuvantes y adyuvantes, la selección del tipo de cirugía, reconstrucción mamaria y la RT se optimizan en la reunión del equipo. El flujo fluido y la documentación exacta de la información de todas las partes son esenciales para el éxito de todo el trabajo del equipo multidisciplinar.

1.9.1 ESTUDIO PATOLÓGICO Y SUBTIPOS

Neoplasia intraepitelial

Debido a la detección precoz con la mamografía cada vez son más frecuentes las lesiones proliferativas intraepiteliales no invasivas. Estas lesiones incluyen la lesión no invasiva ductal (LNID) o la lobular (LNIL). Las LNID o LNIL incluyen entidades no presentes en el carcinoma ductal in situ (CDIS) o el carcinoma lobular in situ (CLIS). Los términos de LNID y LNIL se introdujeron para reemplazar a los de CDIS y CLIS. Una de las razones es que LNID y LNIL no se asocian a incremento de mortalidad a menos que se transformen en enfermedad invasiva. Solo una fracción de los casos de LNID y LNIL progresa a enfermedad maligna si no se trata. Se estima que de 14-53% de LNID sin tratamiento progresaran a CM invasivo en un período de 10 o más años¹⁶³. Para LNIL se ha descrito que de 20-25% de los pacientes desarrollan CM invasivo dentro de 15-20 años de diagnóstico¹⁶⁴. Sin embargo, Tavassoli ha informado que alrededor de 50% de casos de LNIL se convierten en enfermedad invasiva, aunque el riesgo varía con el grado de LNIL¹⁶⁵.

Las clasificaciones de LNID y LNIL comparadas con la clasificación tradicional de CDIS y CLIS se muestran en las tablas:

Clasificación LNID en comparación con clasificación tradicional

LNID grado 1A	Atipia epitelial plana
LNID grado 1B	Hiperplasia ductal atípica
LNID grado 1C	CDIS bajo grado cribiforme o micropapilar
LNID grado 2	CDIS grado intermedio cribiforme o micropapilar con necrosis o atipia
LNID grado 3	CDIS grado alto con o sin necrosis

Tabla 2. Clasificación LNID comparada con clasificación tradicional.

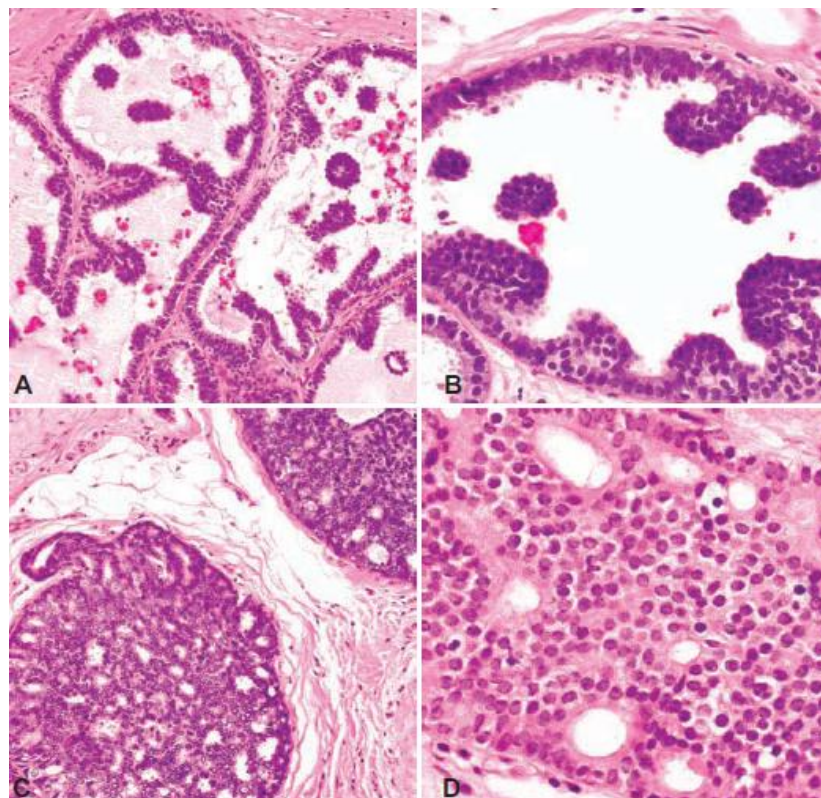


Figura 29. CDIS de bajo grado. A y B. Patrón micropapilar. C y D. Patrón cribiforme.
Fuente: WHO Classification of Breast Cancer. 4th edition.

Clasificación LNIL en comparación con clasificación tradicional	
LNIL 1	Hiperplasia lobular atípica
LNIL 2	CLIS clásico
LNIL 3	CLIS alto grado o pleomórfico

Tabla 3. Clasificación LNIL comparada con clasificación tradicional.

DIN1A muestra conductos ligeramente dilatados bordeados por una sola capa o unas pocas capas de células epiteliales, atipia leve, acinos dilatados y células apicales con una mayor actividad mitótica. Hay estudios que sugieren que el riesgo de recurrencia local o progresión a cáncer invasivo de estas lesiones es bajo¹⁶⁶. DIN1B es una lesión pequeña (menos de 2 mm de tamaño), característicamente involucrando uno o pocos ductos. Es morfológicamente indistinguible de un grado bajo de CDIS. Desde un punto de vista práctico, la hiperplasia ductal atípica debe considerarse como un CDIS de bajo grado, con morfología y características biológicas similares¹⁶⁷. La neoplasia lobular es la proliferación de células epiteliales débilmente cohesionadas dentro de la unidad lobular ductal terminal. Tradicionalmente se han dividido en hiperplasia lobular atípica (LNIL1) y CLIS clásico (LNIL2). LNIL1 y LNIL2 tienen características citológicas similares, que difieren solo en el grado de involucramiento del espacio lobular.

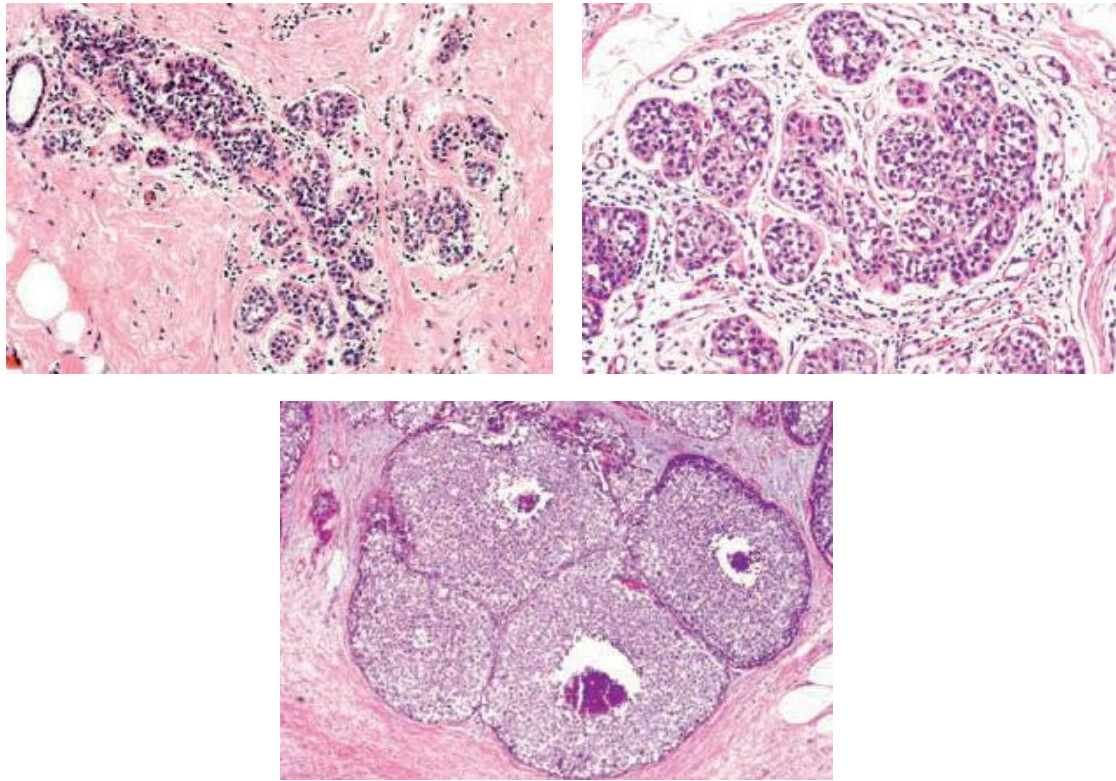


Figura 30. Hiperplasia ductal atípica. CLIS. CLIS pleomórfico. Fuente:WHO Classification of Breast Cancer. 4th edition.

LIN3 muestra un mayor grado de atipia, a veces con células en anillo de sello, y pueden sufrir necrosis, imitando proliferación ductal (LNID3), que difieren en características morfológicas¹⁶⁸.

Carcinoma

De acuerdo con la clasificación de la 4^a edición de la World Health Organisation (WHO), el CM se divide en carcinomas invasivos sin tipo especial, carcinomas lobulares y carcinomas de tipo especial (incluidos 20 histotipos diferentes).

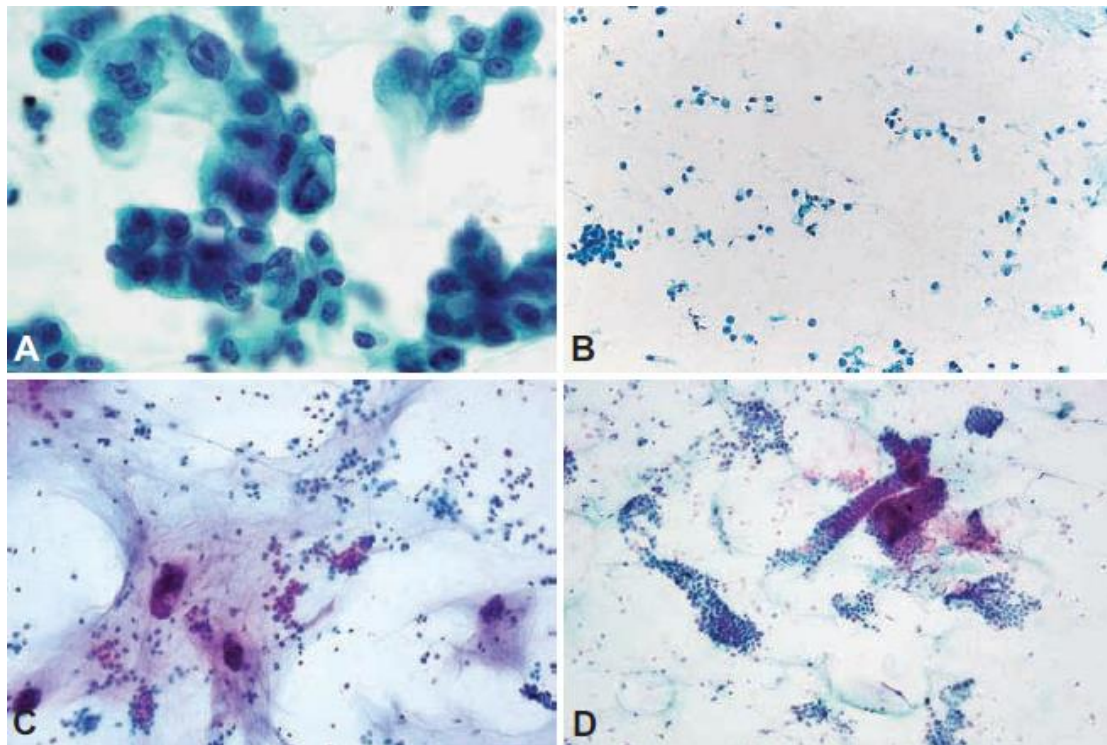


Figura 31. A. Carcinoma invasivo sin tipo especial. B. Carcinoma invasivo lobular, tipo clásico. C. Carcinoma invasivo mucinoso. D. Carcinoma tubular. Fuente: WHO Classification of Breast Cancer. 4th edition

Algunos de los tipos especiales (por ejemplo, tubular, cribiforme, mucinoso, medular) con al menos 90% de pureza (es decir, no mezclado con diferentes tipos) tienen muy buen pronóstico. Por otro lado, algunos otros tipos especiales (por ejemplo, carcinoma con necrosis central/fibrosis, carcinoma metaplásico) tienen un pronóstico clínico más pobre. La evaluación del grado histológico se basa en tres características del tumor: formación de túbulos, atipia nuclear y pleomorfismo, y el número de mitosis. El grado del tumor es un espejo fiel de todas las características biológicas y su potencial agresividad. Por lo tanto, la evaluación precisa del grado del tumor tiene un valor pronóstico importante. Cada característica se califica con un sistema de 3 niveles, siendo 1 el mejor y 3 lo peor. La puntuación final (G1, G2, G3) se determina agregando las puntuaciones individuales.

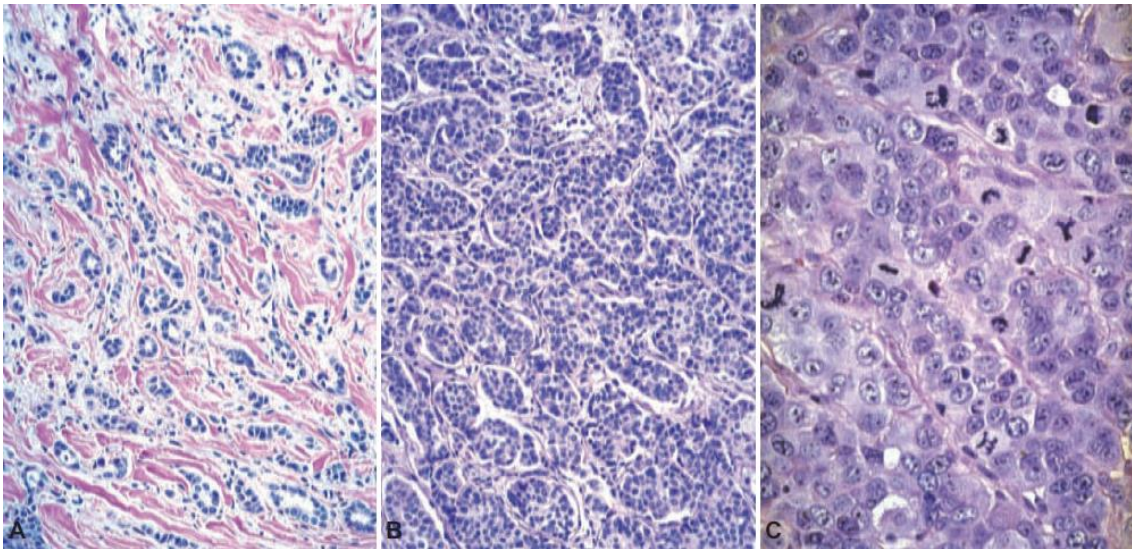


Figura 32. Carcinoma invasivo sin tipo especial. A. Grado I. B. Grado II. C. Grado III. Fuente: WHO Classification of Breast Cancer. 4th edition.

Debe informarse el grado de invasión vascular peritumoural, el componente intraductal extenso dentro y alrededor del tumor invasivo y el estado de los ganglios linfáticos regionales. La invasión vascular peritumoural está altamente correlacionada con las metástasis ganglionares. Debe diferenciarse de la dislocación artefactual de células neoplásicas (o incluso benignas) después de procedimientos de diagnóstico. La dislocación de artefactos es reconocible porque las células epiteliales se encuentran en el trayecto de la aguja, o en espacios vacíos no alineados por las células endoteliales, y a menudo se entremezclan con muchos glóbulos rojos o células inflamatorias.

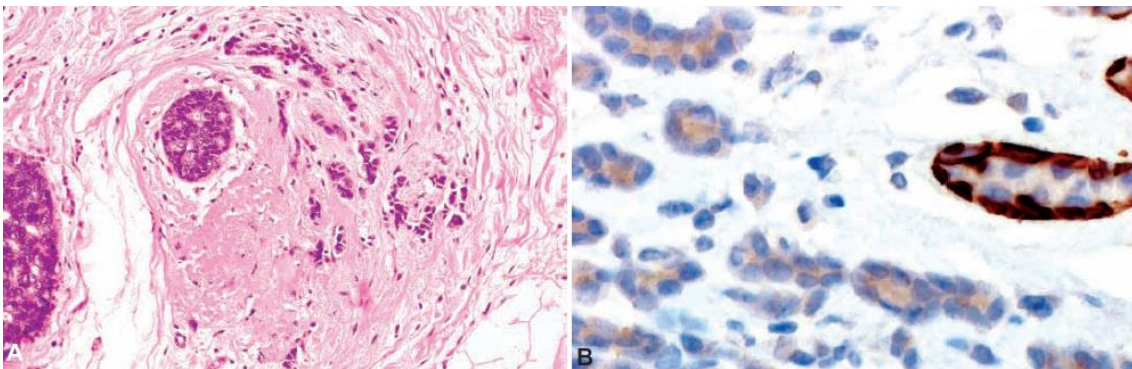


Figura 33. Carcinoma microinvasivo. Fuente: WHO Classification of Breast Cancer. 4th edition.

Estadificación ganglionar y caracterización biológica

El estado de los ganglios linfáticos axilares es el factor pronóstico más importante. Es importante que todo el ganglio sea ampliamente examinado mediante un corte en serie para maximizar su valor predictivo. De acuerdo con el tamaño, los depósitos metastásicos son clasificados como células tumorales aisladas (<0.2 mm), micro- (hasta 2 mm) y macro-metástasis (> 2 mm). El informe de patología debe incluir la evaluación de RE, RP y HER2, y la evaluación de la fracción proliferativa (índice de Ki67) del tumor. RE y RP son evaluados por inmunohistoquímica y generalmente se informan como porcentaje de células tumorales invasivas. Otros métodos (puntuación Allred o H-score) también tienen en cuenta la intensidad de la tinción, además del porcentaje de células positivas.

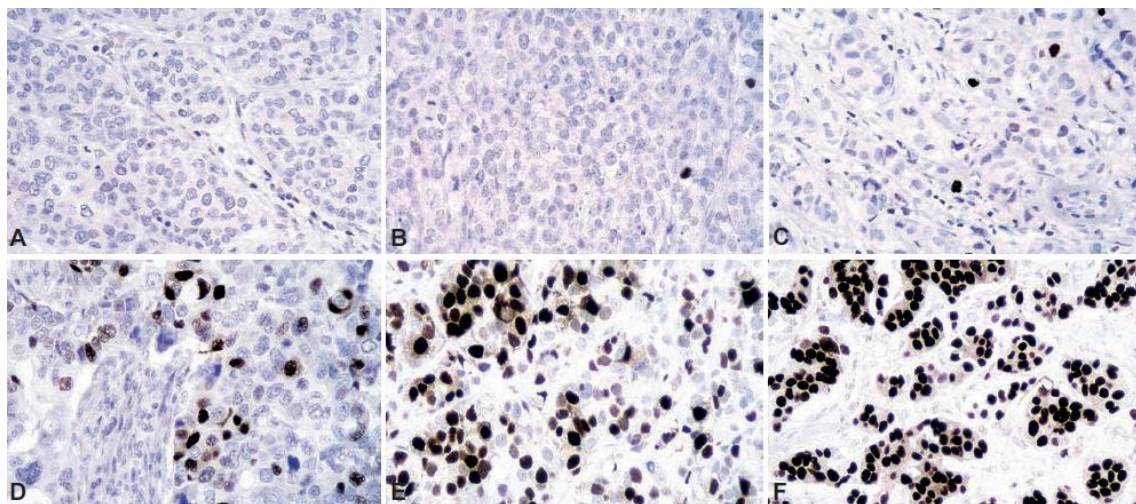


Figura 34. Expresión de RE en cáncer de mama invasor. A. 0%. B. 1% C. 10% D. 30% E. 60% F. 100% Fuente: WHO Classification of Breast Cancer. 4th edition.

La evaluación de HER2 es muy importante debido a su papel como factor pronóstico (los tumores HER2-positivos tienen peor pronóstico) pero, más

importante aún, su capacidad para predecir la respuesta a terapias dirigidas anti-HER2. IHC es el procedimiento de prueba más utilizado para HER2, porque es fácil de realizar, económico y rápido, lo que permite la correlación de las características biológicas de los tumores y su características morfológicas. Ensayos de hibridación in situ (fluorescentes o cromogénico) se utilizan para evaluar la amplificación del gen HER2 en casos con resultados equívocos con IHC.

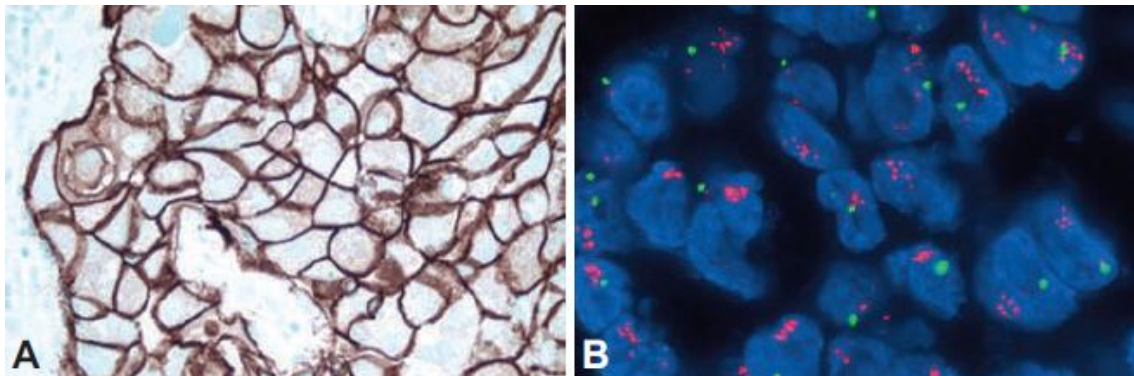


Figura 35. Tests para HER2. A. Test IHC positivo. B. Test FISH positivo . Fuente: WHO Classification of Breast Cancer. 4th edition.

1.9.2 IMPORTANCIA DE LOS PERFILES INMUNOHISTOQUÍMICOS

A lo largo de la pasada década, ha aumentado el conocimiento molecular y genético, lo que ha proporcionado una nueva comprensión del CM como una enfermedad sistémica heterogénea que puede ser clasificada en diferentes subtipos con diferente clínica y características patológicas, diferentes patrones de respuesta terapéutica y diferentes pronósticos.

Los subtipos moleculares del CM se corresponden razonablemente bien a una caracterización clínica sobre la base de RH y estado HER2, así como marcadores de proliferación o grado histológico. Debido a esto, la

clasificación basada en marcadores IHQ fue recomendada por el Consenso de expertos de St. Gallen en 2011 y confirmado nuevamente en 2013 ^{169,170}.

La clasificación en cinco subtipos moleculares (Luminal A, Luminal B -HER2 negativo, Luminal B-HER2 positivo, HER2, TN) ayuda a clasificar a los pacientes en grupos con pronósticos divergentes y diferentes patrones de respuesta.

En un estudio¹⁷¹ de cohortes de un único centro que incluyó a 4102 mujeres con CM unilateral no metastásicos, se clasificaron en subtipos moleculares (Luminal A, Luminal B/HER2 negativo, Luminal B/HER2 positivo, HER2, TN) y se siguió a la cohorte una media de 55 meses. Analizaron las tasas de control local, la SLE, la SLE a distancia y la SG y SG relativa. Los tumores luminal A fueron los más frecuentes (44,7%) y mostraron el mejor pronóstico con tasas de control local de 99,1% (95 % IC 98.5-99.7), SG de 95,1% (95 % IC, 93.7- 96.5), y relativa de 100% (95 % IC 98.5- 101.5). Los tumores TN (12,3%) son los que presentaron el peor pronóstico con tasas de control local del 89,6% (95 % IC 85.8- 93.4), supervivencia global del 78,5% % (95 % IC 73.8-83.3), y relativa del 80.1 % (95 % IC 73.8 -83.2). Así los autores de este estudio concluyen que las pacientes con subtipos favorables pueden tener una SG del 95% y una tasa de control locorregional de casi el 100% a los 5 años. Por otro lado, las pacientes con subtipos HER2 y TN tenían pobre pronóstico, necesitando un cuidado y una investigación más intensa.

Además de los parámetros histopatológicos convencionales, la evaluación de la proliferación es uno de los principales factores para las decisiones de tratamiento en pacientes con CM. Ki-67 es una proteína nuclear que se asocia con proliferación celular y fue identificada originalmente por Gerdes et al¹⁷² a principios de la década de 1980, utilizando un anticuerpo monoclonal de ratón dirigido contra un antígeno nuclear de una línea celular

de un linfoma de Hodgkin. El método de análisis más frecuente del antígeno Ki-67 es la evaluación inmunohistoquímica. Se demostró que el antígeno nuclear Ki-67 es expresado en ciertas fases del ciclo celular, concretamente S, G1, G2 y M fases, pero no existe en G0¹⁷³. En muestras de tejido mamario normal, se encontró que Ki-67 también se expresa en niveles bajos (<3% de células) en células RE negativas, pero no en células RE positivas¹⁷⁴. Por medio de la inmunotinción con el anticuerpo monoclonal Ki-67, es posible evaluar la fracción de crecimiento de poblaciones de células neoplásicas. Sin embargo, hasta la fecha no hay un procedimiento operativo estándar o no existe una definición de corte generalmente aceptada para Ki-67¹⁷⁵.

Inwald et al¹⁷⁶ evaluaron el uso en la práctica clínica habitual y el valor del Ki-67 como marcador pronóstico, y analizaron la asociación entre Ki-67 y los parámetros histopatológicos comunes en la clínica. Se analizó el Ki-67 en 3658 pacientes de un total de 4692 mujeres. La expresión del Ki67 estuvo asociada con los parámetros histopatológicos comunes. La correlación más fuerte se encontró con el grado y Ki67 ($p < 0,001$). En términos de análisis de supervivencia, el Ki67 se dividió en 5 categorías (categoría de referencia <15%) debido a una relación no lineal de supervivencia global. En el análisis multivariante, Ki67 fue un parámetro pronóstico independiente tanto para la SLE (Ki-67>45 %, HR = 1.96, P = 0.001), como para la SG (Ki-67: 26–35 %, HR = 1.71, P = 0.017; Ki-67: 36–45 %, HR = 2.05, P = 0.011; Ki-67>45 %, HR = 2.06, P = 0.002), independientemente de factores clínicos e histopatológicos. La tasa de SLE fue del 86,7% en pacientes con Ki67 ≤15% comparado con 75,8% en pacientes con Ki67 >45%. Basándose en los datos de esta cohorte de gran número de casos, se demuestra que el Ki67 se determina frecuentemente en la práctica clínica habitual. La expresión de Ki67 se asociaba a los parámetros histopatológicos comunes, pero fue un parámetro histopatológico adicional independiente para la SLE y SG en pacientes con CM.

Se ha demostrado que el Ki67 es útil en discriminar entre los subtipos luminal A y luminal B sin sobreexpresión de HER2¹⁷⁷. Un estudio describió que el índice de Ki-67 era útil como un pronóstico para identificar tumores de alto riesgo luminales/HER2-negativos ganglios negativos en pacientes japonesas independientemente de 3 valores de corte diferentes¹⁷⁸. En estos casos, se mostró que cualquiera de los valores de corte Ki-67 (10%, 14% y 20%) podría ser aplicable en la toma de decisiones en CM invasivos entre alto riesgo y bajo riesgo luminales/HER2 negativos y ganglios negativos.

Un estudio reciente mostró que la expresión del RP así como el índice de Ki-67 usando inmunohistoquímica fueron factores pronósticos importantes en CM luminal/HER2, lo que sugiere la utilidad de RP como un marcador para la diferenciación entre los subtipos luminal A y luminal B¹⁷⁹. De hecho, estudios anteriores revelaron que la expresión de RP era un factor pronóstico en CM con RH positivos¹⁸⁰. En el estudio de Ono et al¹⁸¹ se evaluó la importancia pronóstica de la expresión de RP utilizando la cohorte en la que el índice de Ki-67 fue examinado previamente¹⁷⁸ y se investigó el corte óptimo del índice de Ki-67 y expresión RP. Trescientas sesenta y nueve pacientes con CM con RH positivos y HER2 negativos se seleccionaron, fueron clasificadas en luminales A o B de acuerdo al índice de Ki67 (corte 14%) y se analizó el significado pronóstico de la expresión de RP. De 205 luminales A y 163 luminales B, los RP fueron positivos en 149 (73%) y 103 (63%). La expresión de RP fue un factor pronóstico en luminales A pero no en los luminales B. En luminales A RP positivos, luminales A RP negativos y luminales B, la SLE a 12 años fue de 94,8%, 81,6% y 70,7% ($p=0,03$) y la supervivencia específica por CM de 98,4%, 97,4% y 92,0% respectivamente ($p=0,05$). La recurrencia tardía ocurrió en luminales A/RP negativos y las diferencias en el pronóstico entre luminales A/RP positivos y luminales A/RP negativos surgieron a los 5 años tras la cirugía. Las tasas de supervivencia a los 12 años de luminales A/RP negativos fueron casi iguales a aquellas del subtipo luminal B, mientras que la supervivencia específica

por CM de los luminales A/RP negativos fue superior a la del subtipo luminal B. En el análisis multivariante, la expresión de RP y el tamaño tumoral fueron factores pronósticos significativos o casi significativos. Con los resultados de su estudio estos autores concluyen que la expresión de RP y el tamaño tumoral fueron factores pronósticos independientes en el subtipo luminal A, y el subtipo luminal A/RP negativos tuvo el mayor riesgo de recurrencia, especialmente recurrencia tardía, más que el subtipo luminal A/RP positivos. En el subtipo luminal A la estratificación de acuerdo a la expresión de RP y el tamaño tumoral es importante.

Por otro lado, en el estudio de Ferguson et al¹⁸² la clasificación TNM/estadio anatómico del CM y la edad fueron predictores de supervivencia en su población de estudio, pero no los subtipos de CM ni el índice de proliferación de Ki67. Se clasificaron 628 pacientes con CM invasivo según los subtipos moleculares. Se analizó el estado de RE, RP, y HER2 y su efecto en la supervivencia. Se analizó el estado hormonal, el grado tumoral y afectación ganglionar (TNM)/ estadio anatómico, y la edad en términos de supervivencia. El Ki67 se analizó en los grupos RE/RP/Her2 y los resultados mostraron que los estadio IIB al IV tuvieron 2,1 a 16 veces más probabilidad de morir que pacientes en estadios IA-B y IIA, respectivamente (95% IC 1.17-3.81 a 9.68-28.03, respectivamente), independientemente del subtipo RE/RP/HER2. Un efecto similar se vio en T2, N2/N3 o en tumores M1 en comparación con tumores T1 y M0. La probabilidad de muerte se incrementaba en un 5% por cada año que aumentaba la edad. Hubo un efecto significativo del índice de Ki67 en los grupos RE/RP/HER2, $p < 0,01$, pero el Ki67 no pudo predecir supervivencia.

1.10 TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA

1.10.1 MANEJO DEL CARCINOMA IN SITU

El carcinoma in situ de la mama se puede dividir en dos categorías:CDIS, una condición no invasiva de células anormales que se encuentran en el revestimiento de un conducto mamario, y CLIS, una lesión no invasiva que surge de los lóbulos y conductos terminales de la mama. CLIS es un indicador de riesgo para el desarrollo de CM invasivo en cualquiera de los senos. No es considerado precáncer, por lo tanto, no es necesario tratamiento local.

CDIS es el principal tipo de carcinoma in situ en la mama (80% -90%), una forma no invasiva de CM, que supone alrededor de 20-25% de los CM¹⁸³. Patológicamente el CDIS se refiere a la proliferación de células del epitelio neoplásico dentro del sistema tubulolobular de la mama. Estas células epiteliales anormales tienen las características morfológicas del carcinoma invasivo de mama, pero difieren de él por estar confinadas por las células mioepiteliales y la membrana basal de los conductos, sin invasión del estroma o de vasos linfáticos o sanguíneos.

Histológicamente, el CDIS se clasifica comúnmente en tres grados: bajo (bien diferenciado), intermedio y alto grado (pobrementemente diferenciado). Además de la evaluación del grado nuclear, el examen histológico de rutina de una muestra de CDIS implica analizar la presencia de comedo-necrosis (necrosis confluyente dentro de una lesión CDIS), la presencia y grado de microcalcificaciones para la correlación con las imágenes del preoperatorio, evaluación del alcance de la lesión CDIS, distancia de la lesión desde los márgenes de escisión y, lo que es más importante, excluir la presencia de enfermedad invasiva.

**Example of
histological scoring and grading of DCIS**

Microscopic feature	Score		
	1	2	3
A. Glands/papillae	>75%	10 – 75%	<10%
B. Nuclear grade	Low	Intermediate	High
C. Mitotic rate	<1	1 – 2	>2
D. Central necrosis	<10%	10 – 50%	>50%

Σ= total score (range 4–12)
 Grade 1 = 4 –7 points (well differentiated)
 Grade 2 = 8–9 points (intermediate differentiated)
 Grade 3 = 10–12 points (poorly differentiated)

Clin Cancer Res 14:339, 2008 (based on modified *SBR* method of grading IBC)

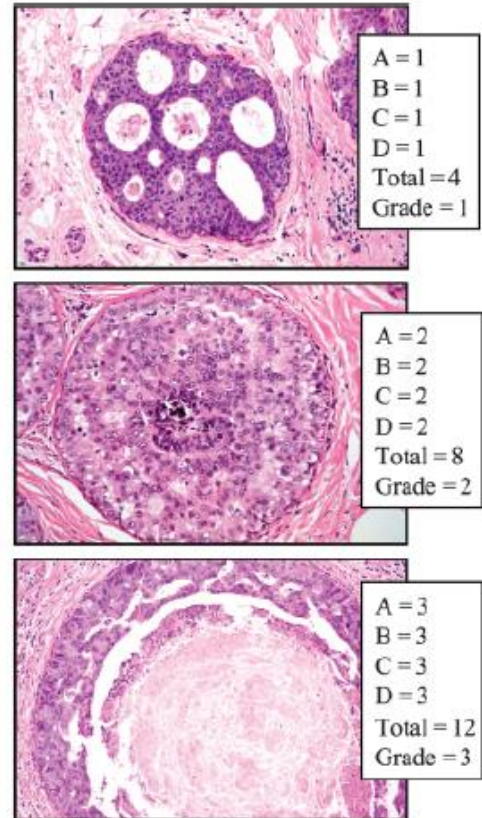


Figura 36. Grados de CDIS. Fuente: Allred DC. Ductal carcinoma in situ: terminology, classification, and natural history. J Natl Cancer Inst Monogr 2010; 2010:134–138

Los diferentes tipos de CDIS, clasificados principalmente de acuerdo con su patrón arquitectónico, incluyen los siguientes tipos: comedo, cribiforme, sólido, papilar y micropapilar.

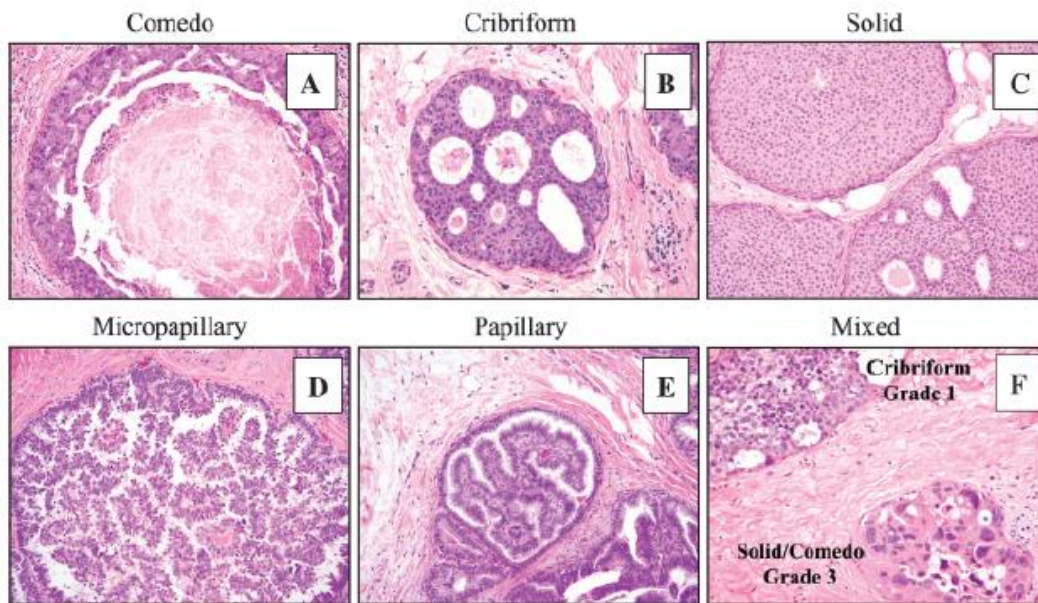


Figura 37. Patrón arquitectónico de crecimiento del DCIS. Fuente: Allred DC. Ductal carcinoma in situ: terminology, classification, and natural history. J Natl Cancer Inst Monogr 2010; 2010:134–138.

El CDIS generalmente se detecta mediante el examen mamográfico de rutina¹⁸⁴ habiendo solo una minoría que se presenta sintomáticamente como un bulto de mama palpable, secreción del pezón o cambios en la piel. Los datos internacionales muestran un marcado aumento en la incidencia de CDIS posterior a la introducción de la mamografía de screening¹⁸⁵. El CDIS aparece como microcalcificaciones en la mamografía en el 90% de los casos. Las calcificaciones lineales finas o en ramificación en una distribución agrupada o segmentaria están asociadas con CDIS de alto grado, mientras que el CDIS de bajo grado se asocia con calcificaciones amorfas. Anomalías de los tejidos blandos, como una masa o distorsión de la arquitectura también puede estar presente, y están asociadas más comúnmente con CDIS de bajo grado que con alto grado¹⁸⁶. Como la mamografía depende en gran medida de la presencia de calcificaciones para la detección de CDIS, las lesiones sin calcificaciones son generalmente mamográficamente ocultas, y lesiones donde las calcificaciones están presentes en solo una parte de la lesión pueden ser subestimadas en extensión¹⁸⁷. La RM es una modalidad más

sensible para la detección de CDIS, especialmente para alto e intermedio grado debido al aumento de la densidad microvascular y permeabilidad vascular en estas lesiones¹⁸⁶. Sin embargo, su uso está actualmente restringido a la detección de poblaciones de alto riesgo y para estimar la enfermedad a distancia al diagnóstico de CDIS.

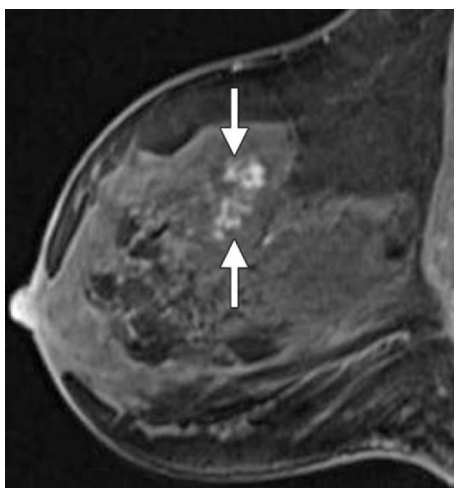


Figura 38. Imagen de RM en fase T1 de CDIS de alto grado. Fuente: Greenwood HI, Heller SL, Kim S, Sigmund EE, Shaylor SD, Moy L. Ductal carcinoma in situ of the breasts: review of MR imaging features. *Radiographics* 2013; 33; 1569–1588. CDIS de alto grado.

El diagnóstico de CDIS se confirma mediante una biopsia de mama, como una BPAG o una biopsia excisional. La PAAF es inadecuada para distinguir entre enfermedad invasiva e in situ. Las técnicas de BAV obtienen un mayor volumen de muestreo de tejido, debido a la posibilidad de obtener múltiples muestras con una sola inserción, disminuyendo la tasa de subestimación de carcinoma invasivo en casos con CDIS. Un clip localizador se coloca frecuentemente como marcador al final de la biopsia.

El objetivo de la intervención quirúrgica/médica en CDIS es prevenir el desarrollo futuro de carcinoma invasivo de mama. El tratamiento primario de CDIS es la cirugía, ya sea por mastectomía o lumpectomía (escisión local quirúrgica). Como la mastectomía elimina casi todo el tejido mamario, el

riesgo de recurrencia local es mínimo. La mastectomía es el tratamiento quirúrgico preferido en casos donde hay una enfermedad extensa o multifocal (donde no es posible lograr márgenes quirúrgicos claros y cosmesis satisfactoria con tumorectomía), o en pacientes con alto riesgo subyacente de CM (por ejemplo, portadoras de mutación BRCA1 o BRCA2), o debido a la preferencia de la paciente. Debido a la naturaleza no invasiva de CDIS, la BSGC generalmente no se realiza, excepto en casos donde existe un alto riesgo de carcinoma invasivo oculto, como la presencia de una masa mamaria grande, gran extensión de CDIS en imágenes radiológicas o alto grado de CDIS en la biopsia. La mastectomía es también una indicación para BSGC, ya que no es posible trazar el drenaje linfático desde el sitio del tumor posteriormente¹⁸⁸.

Tratamiento adyuvante como RT y/o tamoxifeno se puede ofrecer después de la escisión quirúrgica local. Varios ensayos clínicos que incluyeron gran cantidad de pacientes¹⁸⁹.

Holmberg et al¹⁹⁰ han demostrado que el uso de RT adyuvante reduce significativamente el riesgo de recurrencia local en pacientes con CDIS tratados por tumorectomía. En general, el 12.9% de los pacientes que recibió RT desarrolló recurrencia ipsilateral (in situ o invasivo) a los 10 años en comparación con 28.1% de los pacientes tratados con tumorectomía sola ($P < 0.00001$)¹⁹¹ con reducciones estadísticamente significativas en ambos, carcinomas invasores [hazard ratio (HR) 0,50, 95% intervalo de confianza (IC) 0.32-0.76] y recidivas in situ (HR 0,61; IC del 95%: 0,39-0,95)¹⁹². Recientemente, los estudios han investigado si la RT se puede omitir en grupos específicos de pacientes con CDIS sin riesgo de recurrencia¹⁹³. Estos estudios muestran que los parámetros histopatológicos se pueden usar para definir un grupo de pacientes con DCIS de bajo riesgo que tienen un tasa aceptable de eventos mamarios ipsilaterales cuando se trata con tumorectomía sola, al menos durante los primeros 5 años de seguimiento.

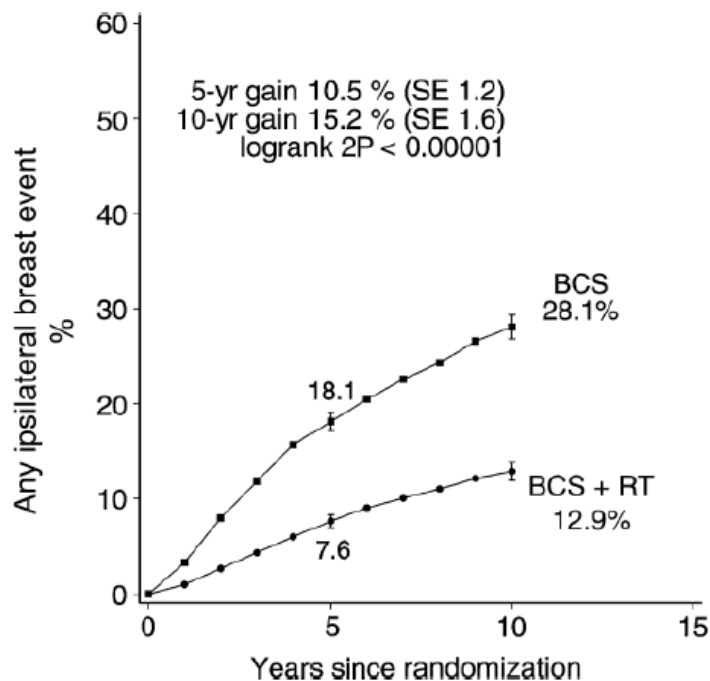


Figura 39. Efecto de la RT tras cirugía conservadora de la mama. Fuente: Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Correa C, McGale P, Taylor C, et al. Overview of the randomized trials of radiotherapy in ductal carcinoma in situ of the breast. J Natl Cancer Inst Monogr 2010; 2010:162-177.

Como se ha descrito que las tasas de recurrencia para el CDIS no de alto grado son similares a la de CDIS comedo de alto grado a largo plazo¹⁹⁴ queda por ver si estos pacientes con CDIS pequeño, de grado bajo/intermedio con escisión amplia de los márgenes continúan experimentando un nivel suficientemente bajo de tasas de recurrencia local sin RT. Interesantemente, incluso en esta población de CDIS altamente seleccionada y de bajo riesgo, la RT adyuvante aún estaba asociada con una reducción significativa de eventos en la mama ipsilateral, pero como era de esperar, no se observó una diferencia en la supervivencia global¹⁹³.

La mitad de las recurrencias son recurrencias invasoras en la mama y la mitad son recurrencias in situ¹⁹⁵. Pacientes con recurrencias invasivas experimentan un aumento en la mortalidad de CM.

Un ensayo clínico prospectivo¹⁹⁶ tratando de definir el subgrupo de pacientes de bajo riesgo que pueden ser tratados con cirugía conservadora solo, concluyó que para CDIS grade 1 y 2 diagnosticados en pacientes posmenopáusicas, la tasa de recurrencia local es de alrededor del 1% por año (sin meseta en el seguimiento a largo plazo) con cirugía local solo para las lesiones más pequeñas que 1 cm, con excisiones con márgenes libres de tumor. Para CDIS grado 3, la incidencia de recurrencia local es alta si se trata solo con cirugía, incluso en lesiones muy pequeñas resecaadas con márgenes libres de tumor.

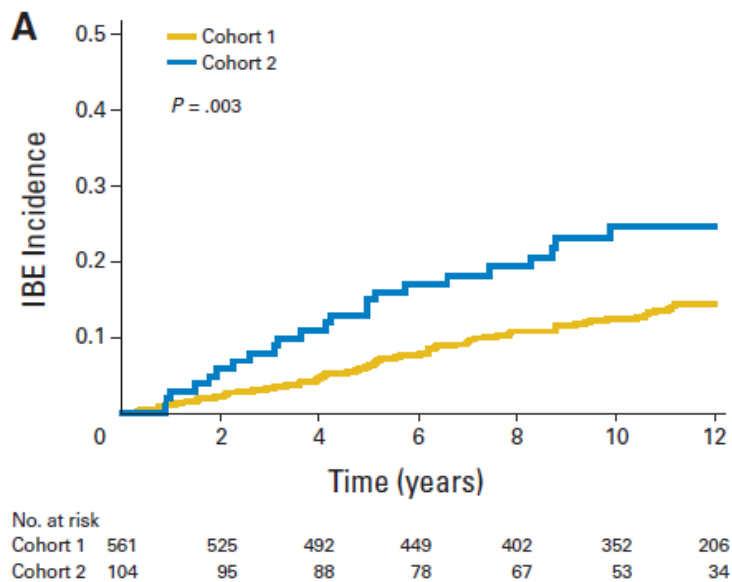


Figura 40. Eventos ipsilaterales. Cohorte 1: CDIS bajo/intermedio, tamaño tumoral $\leq 2,5$ cm. Cohorte 2: CDIS alto grado, tamaño $\leq 1,0$ cm. Fuente: Solin LJ, Gray R, Hughes LL, et al. Surgical excision without radiation for ductal carcinoma in situ of the breast: 12-Year results from the ECOG-ACRIN E5194 Study. J Clin Oncol 2015; 33:3938–3944.,

En cuanto a las estrategias preventivas, en CLIS el tamoxifeno es el tratamiento selectivo modulador del RE más ampliamente aceptado para la prevención, aunque su aceptación es baja debido a una preocupación por los efectos adversos y la escasa capacidad para identificar mujeres en alto

riesgo¹⁹⁷. Los IA están siendo estudiados en grandes ensayos. Agentes más nuevos, los bisfosfonatos y la metformina también son prometedores¹⁹⁸.

El beneficio del tamoxifeno adyuvante en pacientes con CDIS tratado con lumpectomía fue investigado en dos ensayos clínicos, del Reino Unido, Australia y Nueva Zelanda (UK / ANZ DCIS)¹⁹⁹ y el Proyecto nacional de adyuvancia quirúrgica en mama e intestino (NSABP) B-24 trial²⁰⁰. Un metanálisis de los dos ensayos²⁰¹ informó una reducción general en ambos, el riesgo de recurrencia ipsilateral (HR 0,75; IC del 95%: 0,61-0,92) y el riesgo de recurrencia contralateral (RR 0,50; IC del 95%: 0,28-0,87), y menor riesgo de enfermedad invasiva contralateral (RR 0,57; IC del 95%: 0,39-0,83) con tratamiento con tamoxifeno. Hubo una tendencia hacia la reducción de eventos ipsilaterales de carcinoma invasivo (HR 0.79, IC 95% 0.62- 1.01). Además, los datos del ensayo NSABP B-35 muestran beneficio mejorado de anastrozol en comparación con tamoxifeno en la prevención de eventos invasivos de carcinoma en mujeres posmenopáusicas con CDIS RH positivo tratado por tumorectomía y RT²⁰².

Los factores que pueden influir en el no uso de tamoxifeno, particularmente cuando el riesgo de recurrencia local es bajo, incluyen: CDIS RE-negativos y pacientes con alto riesgo de complicaciones posteriores tales como trombosis venosas profundas (especialmente edad > 65 años).

1.10.2 CIRUGÍA DEL CÁNCER DE MAMA

Cirugía de la mama

Lumpectomía, tumorectomía, escisión amplia, cuadrantectomía, etc., son en su mayoría términos sinónimos para la CCM. El objetivo es extirpar los

componentes invasivo e intraductal del tumor con márgenes de resección claros y un resultado cosmético aceptable para la paciente.

El número de procedimientos de CCM ha aumentado durante los últimos años. El énfasis en los resultados estéticos y calidad de vida después de la cirugía de CM ha motivado a los cirujanos a desarrollar la cirugía oncológica de conservación de la mama (COCM). Las primeras técnicas de COCM fueron descritas hace más de dos décadas²⁰³. Posteriormente, una amplia gama de técnicas han llegado a estar disponibles y se seleccionan en función del tamaño y la forma de la mama como así como el tamaño y la ubicación del tumor²⁰⁴.

La COCM aumenta el riesgo de complicaciones en comparación con los convencionales de la CCM. Esta declaración se apoya en una revisión reciente de 11 estudios prospectivos que incluyen 998 pacientes, con 7 estudios que informan sobre complicaciones²⁰⁵. Aunque las tasas de complicaciones variaron ampliamente entre los estudios, se describe comúnmente una tasa de complicaciones tempranas del 20%, consistiendo principalmente en retraso de curación de heridas, necrosis parcial de la piel, infección, hematoma, y seroma. En consecuencia, se ha descrito un aumento de 3 a 8 veces en el riesgo de la morbilidad²⁰⁶. La asimetría es un fenómeno común después de técnicas oncológicas y puede conducir a cirugía de la mama contralateral al mismo tiempo o en un momento posterior en el tiempo (por ejemplo, después de la RT adyuvante).

A pesar del impacto potencial de las complicaciones a la hora de la terapia adyuvante, prácticamente todos los expertos están de acuerdo en que COCM no aumenta el riesgo de recurrencia local en comparación con CCM. De hecho, aunque no hay ensayos controlados aleatorios, hay un gran aumento de evidencia observacional que consistentemente indica que la COCM es oncológicamente segura, aunque la duración del seguimiento sigue siendo limitada²⁰⁷. Un reciente revisión sistemática de los resultados oncológicos

después de COCM mostró altas tasas de SG (95%) y libre de enfermedad (90%), así como bajas tasas de RLR (3.2%), márgenes positivos (10,8%) y reescisión (6%), en un seguimiento medio de 4.2 años²⁰⁸. Concordantemente, la serie publicada más grande hasta la fecha no reveló diferencias en la SG y la supervivencia libre de recurrencia entre los grupos de COCM y CCM con una mediana de seguimiento de 3.4 años²⁰⁷.

Un ejemplo de las técnicas de COCM es la mastopexia en donut o round-block mastopexia (Benelli). Para lesiones en senos pequeños-medianos con ptosis leve-moderada, este tipo de mastopexia da excelentes resultados.

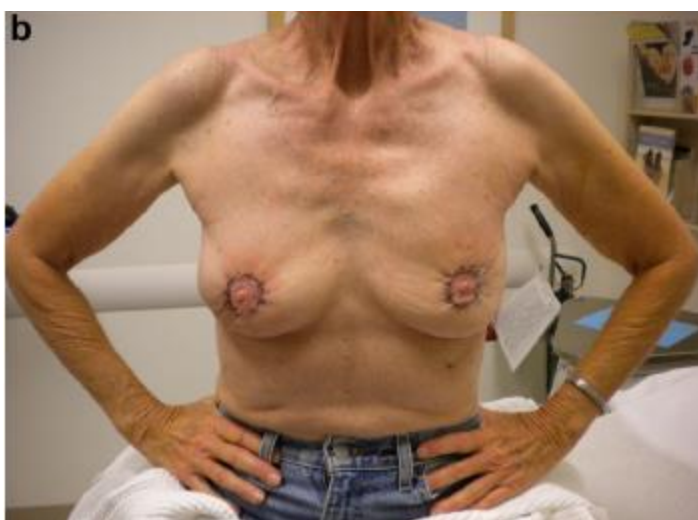


Figura 41. Imagen tras excisión Benelli. Fuente: Silverstein MJ, Mai T, Savalia N, Vaince F, Guerra L (2014) Oncoplastic breast conservation surgery: the new paradigm. J Surg Oncol 110:82-89

La B-plastia permite la reconstrucción de grandes defectos periféricos que incluyen la eliminación de la piel. Típicamente, tumores grandes con afectación de la piel son buenas indicaciones para esta técnica.

En principio, el parénquima y la eliminación de la piel es compensado por una de-epitelización circular de la piel y rotación del parénquima en el defecto de resección.

Otro ejemplo típico de cirugía oncoplástica es el técnica del “muñeco de nieve” (Hall-Findlay). Esta técnica permite mamoplastias de reducción en pechos de tamaño pequeño a mediano. Hasta aproximadamente 800 g de tejido mamario pueden ser eliminado, lo que permite la resección de grandes masas de tumor o componentes intraductales extensos.

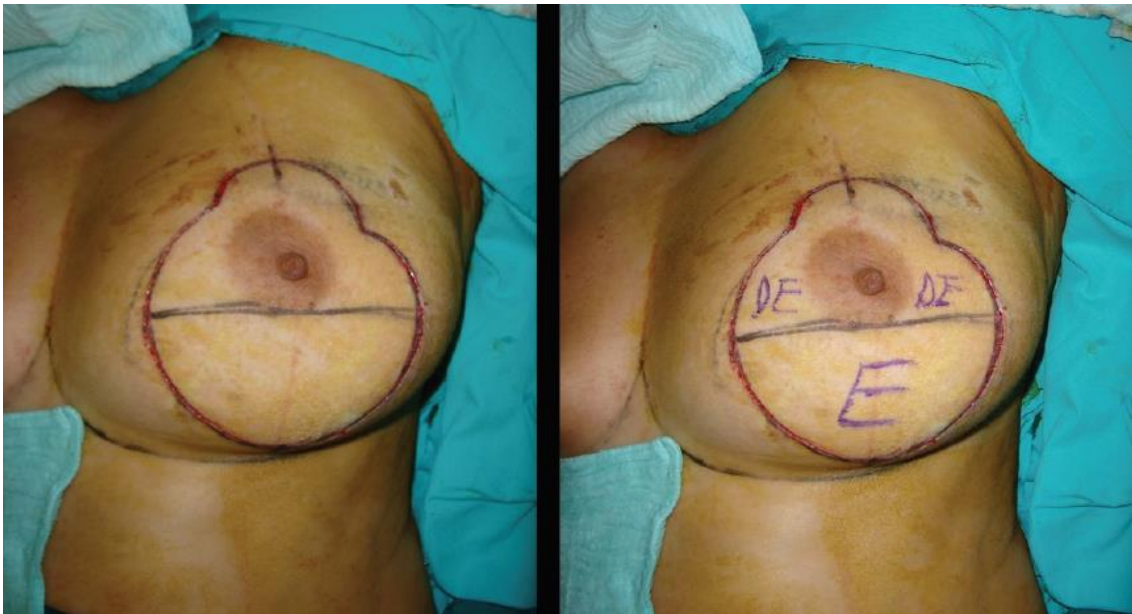


Figura 42. Marcas preoperatorias de la técnica “muñeco de nieve”. Fuente: Yakup Cil Y, Kocman AE. A New Reduction Mastopexy Design for Young Women: Snowman Pattern. *World J Plast Surg.* 2015 Jul; 4(2): 110–119.

La BSGC debe llevarse a cabo antes de la movilización de la mama en todas las técnicas oncoplásticas.

A principios del siglo XX, Halsted estableció la mastectomía radical como el método primario de tratamiento para el CM y esto se continuó durante los siguientes 70 años. En 1948 Patey y Dyson introdujeron una forma modificada de mastectomía radical, reduciendo el número de resecciones cutáneas y preservando el músculo pectoral mayor, reduciendo así el impacto cosmético del procedimiento sin reducir la tasa de supervivencia de las pacientes. Implica la extracción de todo el seno y ganglios linfáticos (niveles I y II) de la axila²⁰⁹. Se usan incisiones fusiformes que dependen de la ubicación del tumor. Las “solapas” de la piel se ven socavadas en un plano

entre grasa subcutánea y tejido mamario. La mama, e incluida la fascia pectoral, se elimina. Las modificaciones de la mastectomía conservadoras de piel son cada vez más usadas, lo que permite la reconstrucción primaria con prótesis o tejido autólogo.

Cirugía de la axila

La BSGC es un procedimiento estándar en CM invasivo con ganglios linfáticos clínicamente negativo. Las mujeres con ganglios clínicamente positivos deben someterse a disección axilar primaria, si no reciben terapia sistémica preoperatoria. No todas las mujeres con ganglios positivos sufren disección axilar. La RT axilar en lugar de cirugía, o ningún otro tratamiento local aparte del de la irradiación completa de la mama, surgen como opciones de tratamiento en mujeres seleccionadas. El objetivo es minimizar la morbilidad y maximizar la seguridad oncológica.

El Grupo del Colegio Americano de Cirujanos Oncológicos (ACOSOG) con su ensayo Z1071 quiso medir la fiabilidad de la BSGC en pacientes con ganglios positivos confirmados por biopsia que habían recibido QT neoadyuvante²¹⁰.

El punto final de estudio fue una tasa de falsos negativos de 10% o menos. Se requirió que al menos ≥ 2 GC se identificaran para poder incluir a las pacientes en el cálculo de la tasa de falsos negativos. Se hizo la cirugía a 649 pacientes con enfermedad N1 al diagnóstico. Tras la QT neoadyuvante, 83% pacientes fueron N0 por examen físico, 13% tenían adenopatías residuales palpables, y el estado clínico axilar era desconocido en 4%. Al menos 1 GC fue detectado en 639 (93%) de todas las pacientes. La tasa de falsos negativos en las mujeres que tenían ≥ 2 GC fue de 13% y falló en alcanzar el 10% predefinido para considerar el procedimiento exitoso. Se observó una reducción significativa en la tasa de falsos negativos cuando se usó un trazador doble (11% trazador doble vs 20% único; $p=0,05$) y cuando se

obtenían ≥ 3 GC (9% con ≥ 3 GC; 21% con 2 GC; $p=0.007$). En el análisis multivariante solo el número de GC extraídos en la cirugía continuó estando significativamente asociado a la tasa de falsos negativos.

Si bien la irradiación ganglionar después de BSGC se ha demostrado como una alternativa segura a DAGL en pacientes con 1-2 ganglios positivos sometidos a cirugía primaria, la combinación óptima de cirugía y RT después de QT neoadyuvante permanece incierta. Una revisión retrospectiva de National Cancer Database de 1560 pacientes con ganglios linfáticos positivos con RPC nodal después de QT neoadyuvante evaluó el papel de la RT posmastectomía en esa cohorte. La RT posmastectomía se administró al 58% de los pacientes, siendo significativamente más común entre las pacientes con mayor T o N y la negatividad de RH. En una mediana de seguimiento de 56 meses, no se observó diferencia estadística en la SG entre los grupos. En los análisis de subgrupos, la La RT posmastectomía se asoció a una mejora significativa en la SG en pacientes con enfermedad en estadio clínico IIIB / IIIC o enfermedad invasiva residual en la mama después de QT neoadyuvante ($p < 0,05$)²¹¹. Los datos prospectivos que abordan la necesidad de RT después de respuesta patológica completa nodal proviene del ensayo NSABP B-51, un ensayo aleatorizado que recluta pacientes con CM en estadio II-III con metástasis ganglionares confirmadas por biopsia que se convierten en pN0 (estadificado por BSGC o DAGL) tras QT neoadyuvante²¹². Las pacientes con mastectomía se asignan al azar a la irradiación ganglionar regional y nodal de la pared torácica vs no irradiación, mientras que las pacientes con tumorectomía se asignan al azar a la irradiación total de la mama con o sin tratamiento ganglionar.

La necesidad de DAGL en mujeres con enfermedad ganglionar residual después del QT neoadyuvante se aborda en el ensayo ALLIANCE A01120249 comparando los resultados de supervivencia general, RLR y linfedema después de DAGL versus irradiación ganglionar axilar en mujeres que se someten a BSGC y tienen enfermedad ganglionar residual. Es posible que la

efectividad de la RT sin DAGL varíe según el receptor de la hormona y el estado HER2, dado que no se logró la respuesta patológica completa en pacientes con CM TN está fuertemente asociada con un pobre pronóstico, mientras que la misma relación no se observa en pacientes con cáncer de RE positivo que tienen el beneficio de 5-10 años adicionales de TE²¹³.

Reconstrucción

La mastectomía conservadora se ha convertido en la opción más nueva en el arsenal de la cirugía oncoplástica. La mastectomía conservadora se define como la preservación de la totalidad de la envoltura de piel que incluye el complejo areola-pezones. Esto puede realizarse con fines terapéuticos así como indicaciones profilácticas²¹⁴. El beneficio de este enfoque es que los resultados reconstructivos están optimizados ya que el volumen, el contorno y la apariencia de la mama generalmente se mantienen o mejoran. La reconstrucción puede ser realizada utilizando dispositivos protésicos o tejidos autólogos. En los Estados Unidos, aproximadamente el 80% de las reconstrucciones se realizan utilizando dispositivos protésicos, con la gran mayoría realizados inmediatamente en el momento de la mastectomía²¹⁵.

Las cirugías protésicas incluyen técnicas *inmediatas de una etapa* (directo al implante) o *dos etapas* (expansor / implante de tejido). La *reconstrucción protésica retrasada* también es posible con la mastectomía conservadora. Los defensores de la técnica de una etapa subrayan el bajo índice de revisión, menos operaciones, costo general reducido, y excelentes resultados para la paciente²¹⁶. Los que abogan por la técnica de dos etapas enfatizan los mejores resultados en las pacientes basándose en la posibilidad de delinear y seleccionar un dispositivo ideal para la segunda etapa, reducción de la contractura capsular en el entorno de la radiación posterior a la mastectomía, una tasa de revisión no planificada más baja, y excelentes resultados para la paciente²¹⁷.

La *reconstrucción directa a implante* a veces se considera en mujeres con pequeño a moderado volumen de mama. Los resultados después de la reconstrucción en una etapa han sido favorables, sin embargo, la tasa de revisión secundaria no planificada puede ser más alta en comparación con la técnica de dos etapas. Se pueden utilizar dispositivos redondos o con forma en función de la mama y las características y deseo de la paciente. Los dispositivos seleccionados suelen ser de gel de silicona, pero los dispositivos salinos también puede considerarse. El dispositivo se puede colocar en una variedad de lugares que incluyen prepectoral, subpectoral total o subpectoral parcial. Las matrices dérmicas acelulares a menudo se usan para prepectoral y subpectoral parcial, pero no son necesarias en el subpectoral. En un periodo de seguimiento de 8 años, Salzberg et al. ha demostrado tasas de complicaciones consistentemente bajas con excelentes resultados estéticos en la mayoría de los pacientes²¹⁸. En 466 senos reconstruidos en una sola etapa, la tasa global de complicación fue de 3.9% que incluyó enucleación en 1.3%, curación tardía en 1.1%, infección en 0.2% y contractura capsular en 0.4%. Dent et al. han evaluado la isquemia del complejo areola-pezón después de la mastectomía conservadora en la reconstrucción en una etapa²¹⁹. Revisaron 318 mastectomías conservadoras del complejo areola-pezón que se realizaron a través de una incisión inframamaria y demostraron necrosis parcial de pezón-areola en 44 mamas (13.8%) y necrosis completa del espesor pezón-areolar en 21 mamas (6.6%).

Con un volumen mamario más grande y un IMC creciente o por preferencia del cirujano, la *reconstrucción en dos etapas* puede ser considerada²²⁰. Otras indicaciones para la reconstrucción en dos etapas sería piel de mastectomía excesivamente delgada, socavación excesiva más allá de los bordes de la mama, necesidad de radiación postoperatoria, una gran cantidad de piel con suministro de sangre aleatorio, o evidencia de piel pobre y vascularidad cuestionable del pezón.

Después de la mastectomía, el borde inferior del músculo pectoral mayor generalmente se eleva y se crea un espacio subpectoral. Un expansor de tejido es usualmente utilizado y asegurado con suturas absorbibles colocadas a lo largo del pliegue inframamario para asegurar firmemente el dispositivo. La cobertura anterior del dispositivo se puede lograr usando el músculo pectoral mayor completa o parcialmente. En el ajuste de la cobertura muscular parcial, generalmente se usa una matriz dérmica acelular y se sutura primero al borde inferior del músculo pectoral mayor y luego a la fascia a lo largo el pliegue inframamario. El expansor de tejido generalmente se llena al 40-60% de la capacidad para minimizar la presión de los colgajos de piel en la mastectomía y en el complejo pezón-areola.

Los resultados tras la reconstrucción inmediata en dos tiempos también son buenos. Sbitany et al revisaron 122 pacientes y 202 senos después de la reconstrucción protésica en dos etapas en el contexto de la mastectomía conservadora total de la piel²²¹. La cobertura total con pectoral mayor se utilizó en 113 pechos y se utilizó cobertura pectoral parcial con matriz dérmica acelular en 89 pechos. El volumen de llenado intraoperatorio fue mayor en el grupo de cobertura muscular parcial (205 vs. 52 cc). Las complicaciones postoperatorias con respecto al retraso de curación, seroma e infección fueron similares para las dos cohortes. La posición final del pezón se controló mejor con la técnica de cobertura muscular parcial.

La *reconstrucción protésica retrasada* se considera a veces después de una mastectomía conservadora. Esto es usualmente en el marco de colgajos de mastectomía delgados, viabilidad dudosa para el complejo areola-pezón, o para minimizar la incidencia de eventos adversos en pacientes con mayor riesgo debido al consumo de tabaco o mal control de diabetes mellitus²²². La razón es que la colocación de un expansor tisular o implante en estas situaciones presentaría un riesgo innecesario de fallo reconstructivo. El tiempo puede ser tan pronto como 4 semanas después de la mastectomía o años más tarde. Se prefiere la técnica de dos etapas en el contexto de la

reconstrucción retrasada debido a un grado moderado a severo de contractura de la piel que generalmente requerirá reexpansión. Los resultados después de la reconstrucción protésica retrasada han sido favorables. Sullivan et al han demostrado menos complicaciones después de una reconstrucción prótesisica retrasada en comparación con la inmediata ($P = 0.008$) (27). La contractura capsular ocurrió significativamente más a menudo después de la reconstrucción inmediata en comparación con el retraso en la reconstrucción (40.4% vs. 17%, $P = 0.001$). Esto se explica parcialmente debido a un mayor grado de contaminación de la herida durante la reconstrucción inmediata, compromiso de la vascularización de los colgajos cutáneos de mastectomía, y menos infecciones después de la reconstrucción tardía en comparación con inmediata (2,4% vs. 5.4%, $P = 0.26$)²²².

La *reconstrucción autóloga* es realizada mediante trasplante adecuado de tejido de una región donante y transfiriéndolo al área receptora. La microcirugía es necesaria para restablecer el suministro de sangre del tejido, lo que resulta en un procedimiento quirúrgico más largo y complejo. Los vasos que se utilizan en la reconstrucción mamaria son los vasos mamarios internos o los toracodorsales.

La reconstrucción autóloga basada en el abdomen puede realizarse usando un colgajo pediculado del músculo transverso miocutáneo del abdomen o un colgajo libre sin músculo recto abdominal (perforador epigástrico inferior profundo). En pacientes sin exceso de tejido en el abdomen, músculos de la cara interna del muslo (gracilis miocutáneo transversal o superior) o la nalga (Gluteo Superior o Inferior) pueden ser buenas alternativas para sitios donantes. En pacientes de alto riesgo o después de una reconstrucción mamaria fallida, un colgajo pediculado del latissimus dorsi con o sin implante puede ser una buena alternativa.

En lo que respecta a la aplicación de RT tras la colocación permanente del implante protésico, 8 estudios incluidos en una revisión²²³ evaluaron las complicaciones después de una reconstrucción protésica en dos etapas con posterior RT. En estos estudios, la infección varió de 0% a 9.1% y las contracturas capsulares grado III-IV variaron de 46.6% a 57.8%. La pérdida de prótesis varió de 0% a 29%. La RT a menudo comenzó aproximadamente 4 semanas después en la mayoría de los centros.

En esa misma revisión, tres estudios compararon las complicaciones tras reconstrucción autóloga inmediata seguida de RT, con la reconstrucción retrasada con RT preoperatoria, todos proporcionando un nivel III de evidencia. Tran et al describió un aumento significativo de complicaciones tardías en pacientes con reconstrucción inmediata con músculo transversal abdominal incluyendo contracturas (75% vs. 0%), pérdida de volumen (87.5% vs. 0%), y necrosis de la grasa (43.8% vs. 8.6%), comparado con pacientes con reconstrucción de músculo transversal abdominal tardía²²⁴. Sin embargo, se encontró que el grupo de reconstrucción retrasada tienen una incidencia levemente mayor de pérdida parcial de colgajo (7.1% vs. 0%) y pérdida total de colgajo (1.4% vs. 0%). En un estudio similar, Carlson et al. informó más altas tasas de necrosis grasa en la cohorte inmediata (32.0% vs. 13.3%)²²⁵. Comparando el grupo retrasada- inmediata con la reconstrucción tardía, Patel et al. informó una tasa de complicaciones similar, pero una incidencia significativamente menor de la revisión de la cirugía en la cohorte de retrasada- inmediata, lo que sugiere un resultado general mejorado²²⁶. En general, la evidencia sugiere que los pacientes que tienen una reconstrucción mamaria autóloga antes de la RT postmastectomía tienen un riesgo más alto de complicaciones tardías.

En muchos pacientes es necesaria una mastopexia contralateral. Esto se puede realizar ya sea junto con la reconstrucción mamaria o en una segunda cirugía. La reconstrucción del complejo pezón-areola se puede hacer ya sea

con colgajos locales y tatuajes, o con injertos de piel de la ingle en combinación con pezón del lado contralateral.

1.10.3 RADIOTERAPIA

Radioterapia adyuvante tras cirugía conservadora

Después de la CCM, el lugar más común de recurrencia local es el tejido mamario que se conservó (o la axila, si no ha sido tratada eficazmente). El riesgo de recurrencia en un seno conservado puede ser significativo, incluso en la enfermedad de ganglio negativo, y puede ser muy reducido por la RT²²⁷. Así, el consenso de la conferencia del Instituto Nacional de la Salud (Estados Unidos) sobre CM precoz²²⁸ recomendó que después de CCM debería haber RT en la mama conservada. Encuestas en América del Norte y Europa indican que este tratamiento generalmente se administra²²⁹. Sin embargo, no es siempre dado²³⁰, ya que una recurrencia tardía en la mama conservada generalmente se puede eliminar por cirugía.

Un metaanálisis²³¹ que incluye 10801 mujeres en 17 ensayos randomizados de RT vs no RT tras CCM, con 8337 de ellas con ganglios negativos o enfermedad axilar ganglionar positiva patológicamente confirmados, concluyó que la RT tras CCM reduce a la mitad la tasa de recurrencia y reduce la tasa de muerte por CM un sexto. Este beneficio proporcional varía poco entre grupos de mujeres. Por el contrario, el beneficio absoluto de la RT varía sustancialmente de acuerdo a las características de la paciente y pueden ser previstos en el momento de las decisiones terapéuticas.

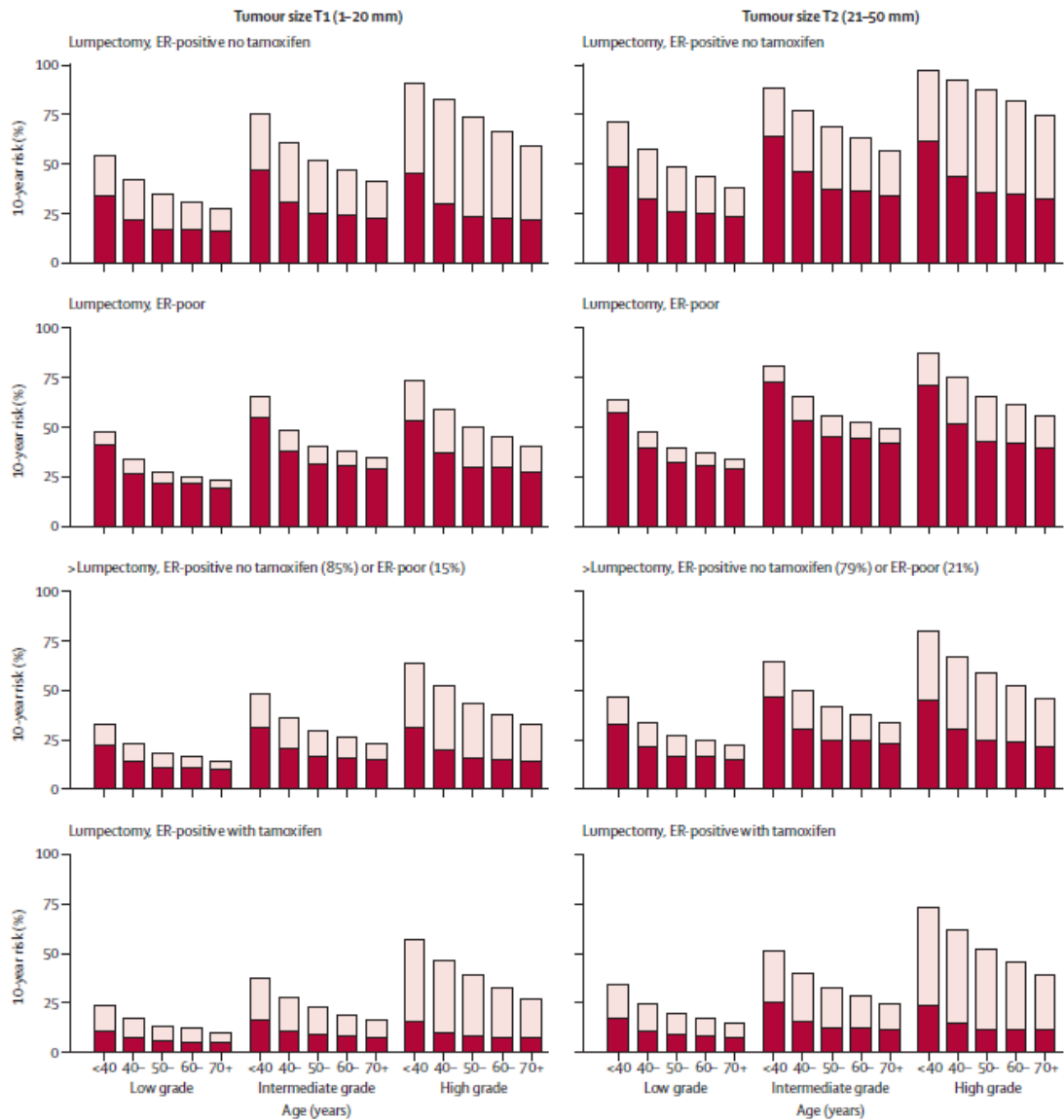


Figura 43. Riesgo a 10 años de recurrencia con y sin RT tras CCM en pacientes con ganglio negativo. Fuente: Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Darby S, McGale P, Correa C, et al. Effect of radiotherapy after breastconserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. Lancet 2011; 378:1707–1716.

En general, la RT reduce el riesgo a 10 años de cualquier primera recurrencia (locorregional o a distancia) del 35,0% al 19,3% ($p < 0,00001$) y reduce el riesgo de muerte a 15 años de 25,2% a 21,4% ($p < 0,00005$). En mujeres con enfermedad pN0 ($n = 7287$), la RT redujo el riesgo de 31,0% a

15,6% ($p < 0,00001$) y de 20,5% a 17,2% (0,005) respectivamente. En estas mujeres con pN0, la reducción absoluta de recurrencia varía de acuerdo a la edad, grado, RE, uso de tamoxifeno, y extensión de la cirugía, y esas características se usaron para predecir reducciones absolutas grandes ($\geq 20\%$), intermedias (10-19%), o bajas ($< 10\%$) en los 10 años de riesgo de recurrencia. Las reducciones absolutas del riesgo de muerte por CM a 15 años en esas tres categorías fueron 7,8%, 1,1% y 0,1% respectivamente. En las pocas mujeres con enfermedad pN+ ($n=1050$), la RT redujo el riesgo de recurrencia a 10 años del 63,7% al 42,5% ($p < 0,00001$) y el riesgo a 15 años del 51,3% al 42,8%. En general, alrededor de una muerte por CM se evitó a los 15 años por cada 4 recurrencias evitadas a los 10 años, y la reducción de la mortalidad no difirió significativamente en ninguna de las tres categorías de predicción para enfermedad pN0 o pN+.

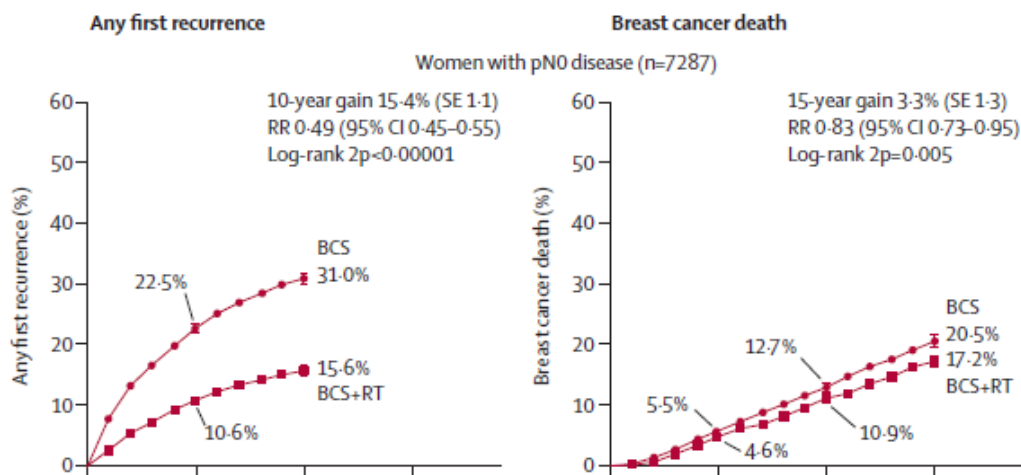


Figura 44. Efecto de la RT tras CCM a los 10 años de una recurrencia y 15 años de riesgo de muerte por CM. Fuente: Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Darby S, McGale P, Correa C, et al. Effect of radiotherapy after breastconserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. Lancet 2011; 378:1707-1716.

Todas las pacientes deben ser consideradas para 45-50 Gy de RT mamaria completa postoperatoria después de una escisión amplia local con márgenes claros. Una dosis de refuerzo (10-16 Gy) en el sitio de la escisión después de cCM (con márgenes claros) reduce el riesgo de recurrencia adicionalmente en el 50%. El seguimiento de 10 años muestra que todos los grupos de edad se benefician. La dosis de refuerzo se debe considerar especialmente si: edad <50 años, enfermedad positiva para ganglios linfáticos axilares, tumor de grado 3, invasión vascular y / o márgenes cercanos. Esquemas de fraccionamiento más cortos (por ejemplo, 15-16 fracciones con dosis única de 2.5-2.67 Gy; es decir, hipofraccionamiento) han demostrado efectividad similar y efectos adversos comparables.

En un estudio²³² de mujeres con CM invasivo que se sometieron a CCM con márgenes claros y ganglios linfáticos axilares negativos fueron asignadas aleatoriamente para recibir irradiación total de la mama con una dosis estándar de 50.0 Gy en 25 fracciones durante un período de 35 días (el grupo de control) o en una dosis de 42.5 Gy en 16 fracciones durante un período de 22 días (el grupo de radiación hipofraccionada). El riesgo de recurrencia local a los 10 años fue del 6,7% entre las 612 mujeres asignadas a la irradiación estándar en comparación con el 6,2% entre las 622 mujeres asignadas al régimen hipofraccionado (diferencia absoluta, 0.5 puntos porcentuales, 95% de intervalo confianza, -2.5 a 3.5). A los 10 años, el 71.3% de las mujeres en el grupo de control en comparación con el 69.8% de las mujeres en el grupo de radiación hipofraccionada tenían un resultado cosmético bueno o excelente (diferencia absoluta, 1,5 puntos porcentuales; IC del 95%, -6,9 a 9,8).

Resultados similares se obtuvieron en el ensayo START²³³. En el START-A se comparó un régimen de 50 Gy en 25 fracciones durante 5 semanas con 41,6 Gy o 39 Gy en 13 fracciones durante 5 semanas. En START-B, se comparó un régimen de 50 Gy en 25 fracciones durante 5 semanas con 40 Gy en 15 fracciones durante 3 semanas. En START-A las tasas de recaída

localrregional a 10 años no variaron significativamente entre los grupos de 41,6 Gy y grupos de regímenes de 50 Gy (6,3%, IC 95% 4,7-8,5 vs 7,4%, 5,5-10,0; HR 0,91, IC 95% 0,59-1,38; p = 0,65) o los grupos de régimen de 39 Gy (8,8%, 95% CI 6,7-11,4) y 50 Gy (HR 1,18, IC 95% 0,79-1,76; p = 0,41). La induración mamaria moderada o marcada, telangiectasia y edema de mama fueron efectos secundarios significativamente menos comunes en el grupo de 39 Gy que en el grupo de 50 Gy. En el START-B la proporción de pacientes con recaída local-regional a los 10 años no difirió significativamente entre el grupo de 40 Gy (4,3%, IC 95% 3,2-5,9) y el grupo de 50 Gy (5,5%, IC 95% 4,2-7,2; HR 0,77, IC 95% 0,51-1,16; p = 0,21). Retracción, telangiectasia y edema de la mama fueron efectos del tejido normal significativamente menos comunes en el grupo de 40 Gy que en el grupo de 50 Gy.

Radioterapia postmastectomía

La evidencia actual muestra que la RT postmastectomía reduce los riesgos de recurrencia locorregional, la recurrencia global y la mortalidad del CM, también para pacientes con CM T1-2 con uno a tres ganglios axilares positivos²³⁴. Sin embargo, es probable que algunos de estos pacientes tengan tan bajo riesgo de RLR que el beneficio absoluto de la RT postmastectomía es superado por sus posibles toxicidades. En las mujeres que también se administra terapia sistémica junto con la RT, también se observa una reducción de la recurrencia locorregional, la recurrencia global y la mortalidad del CM. La RT postmastectomía se recomienda también en CM T3-4 ganglios negativos.

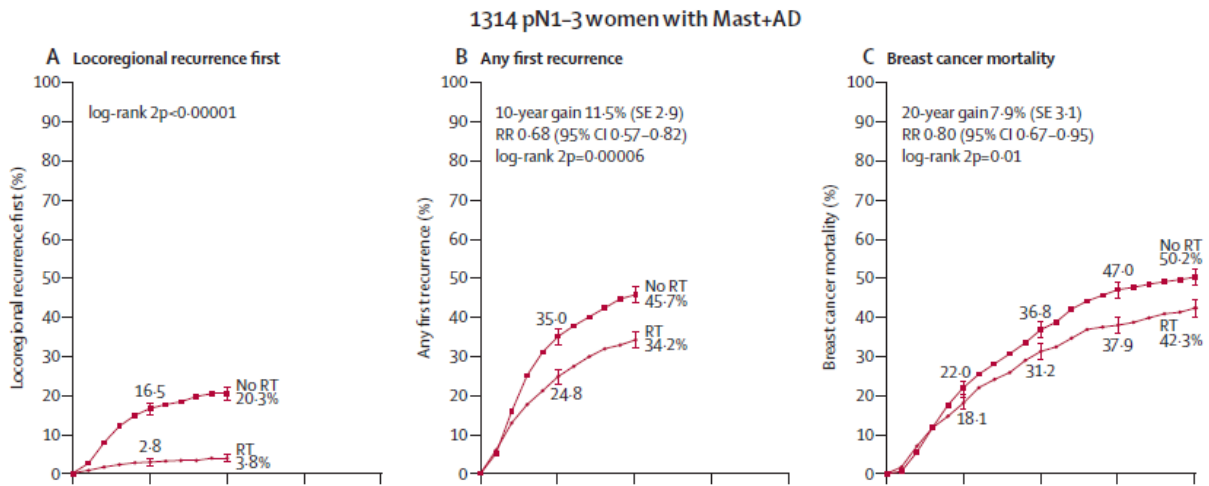
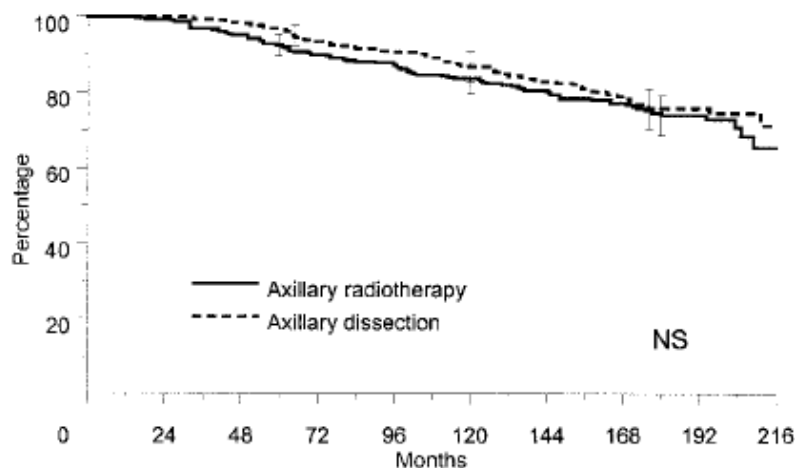


Figura 45. Efecto de la RT tras mastectomía y disección axilar a los 10 años de recurrencia y a los 20 años de riesgo de mortalidad por CM. Fuente: Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), McGale P, Taylor C, Correa C, et al. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. Lancet 2014; 383:2127-2135.

Las dosis utilizadas para la irradiación adyuvante local y/o regional han sido tradicionalmente 45-50 Gy, en 25-28 fracciones de 1.8-2.0 Gy. El volumen objetivo incluye la pared torácica, la ganglios linfáticos más caudales alrededor del arco subclavicular y base de la vena yugular, y la cicatriz quirúrgica. Esquemas de fraccionamiento más cortos (por ejemplo, 15-16 fracciones con dosis única de 2.5-2.67 Gy; es decir, hipofraccionamiento) han demostrado efectividad similar y efectos adversos comparables²³³.

Radioterapia de la axila

La BSGC ha reemplazado a la DAGL como el método estándar para la evaluación de estado de los ganglios linfáticos axilares clínicamente negativos en el CM. Muchos estudios han demostrado la precisión y alto valor predictivo negativo del procedimiento²³⁵. Hallazgos de varios ensayos aleatorios mostraron que los pacientes con GC negativo pueden ahorrarse la morbilidad generada tanto a corto como a largo plazo de la DAGL, y esto se traduce en una mejor calidad de vida²³⁶. Los hallazgos del ensayo ACOSOG Z0011²³⁷ y del IBCSG 23-01²³⁸ mostraron que los pacientes con enfermedad limitada en el ganglio o GC tratados con CCM, irradiación completa de la mama y tratamiento sistémico adyuvante se pueden librar de la DAGL sin comprometer el control locorregional o la supervivencia. Sin embargo, para un subconjunto de pacientes con afectación del GC, el tratamiento axilar sigue siendo considerado útil. Antes de la introducción de la BSGC, la RT axilar se describió como una alternativa para la DAGL en pacientes con ganglios clínicamente negativos²³⁹.



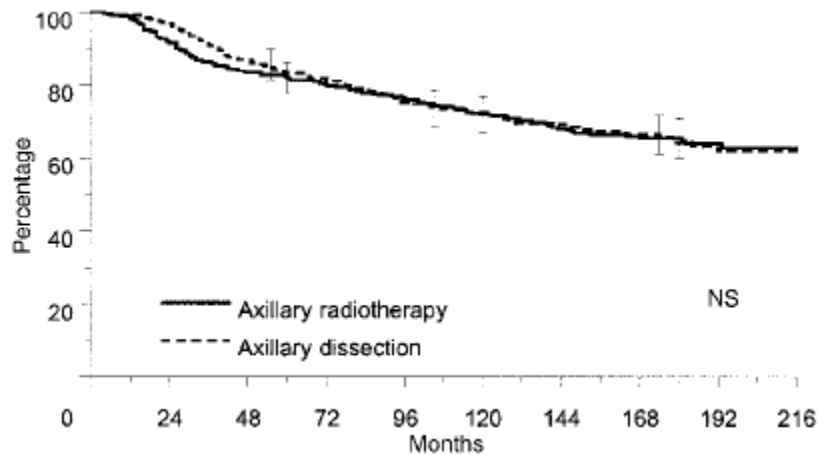
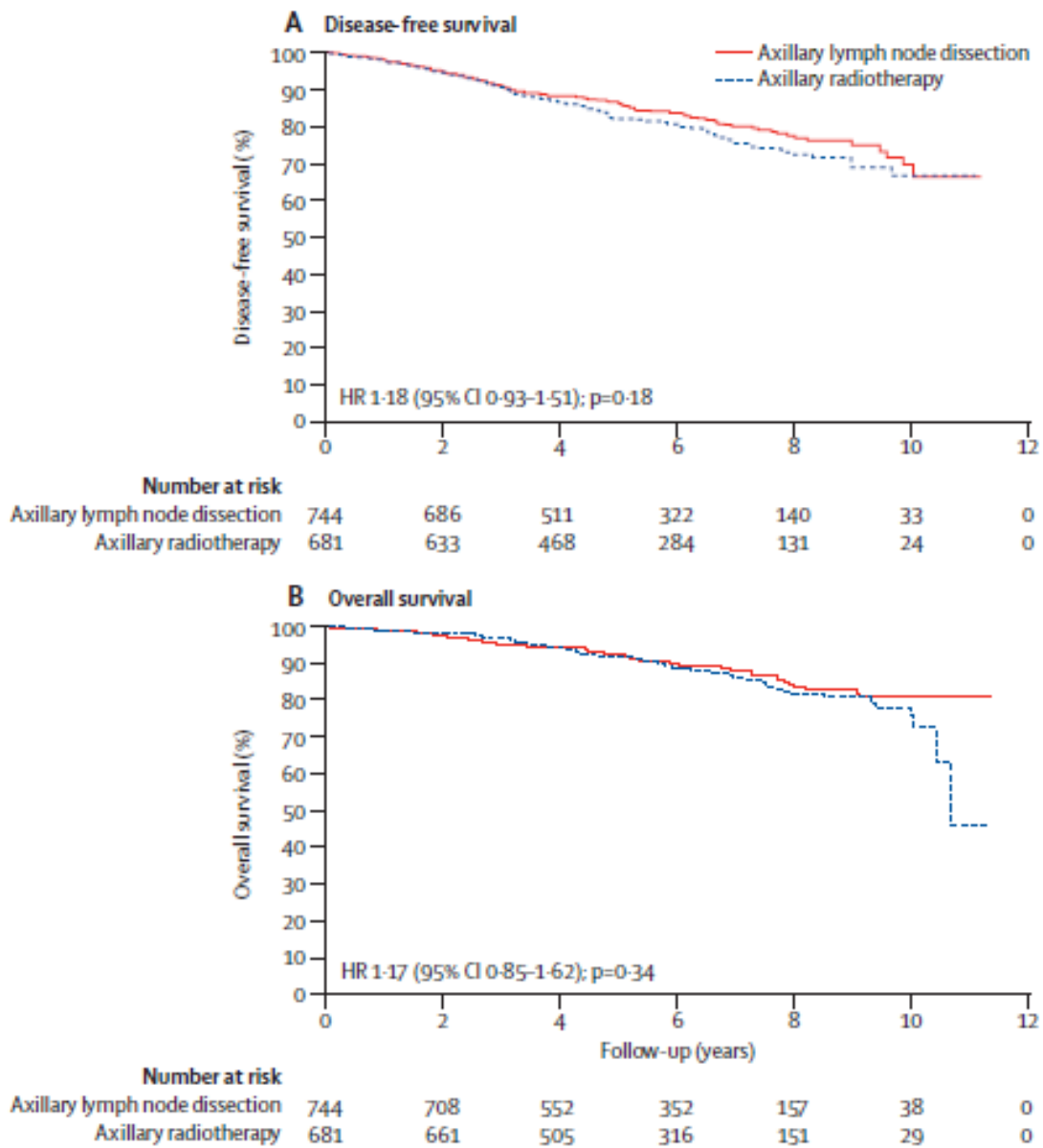


Figura 46. Supervivencia global y libre de enfermedad. Comparación entre RT axilar y disección axilar. Fuente: Louis-Sylvestre C, Clough K, Asselain B, et al. Axillary treatment in conservative management of operable breast cancer: dissection or radiotherapy? Results of a randomized study with 15 years of follow-up. J Clin Oncol 2004; 22: 97–101. Imagen superior: supervivencia global. Imagen inferior: supervivencia libre de enfermedad.

Las conclusiones confirmaron un control local satisfactorio con RT axilar, con menos efectos secundarios comparados con la DAGL (menor riesgo de linfedema)²⁴⁰. Con las técnicas modernas y la planificación del tratamiento, la irradiación axilar conlleva escasos efectos secundarios en relación con la movilidad del hombro, neumonitis y plexopatía braquial. Sin embargo, la DAGL y la RT axilar nunca se han comparado prospectivamente en pacientes con GC positivo. Existen dudas sobre qué subconjuntos de pacientes con GC positivos deberían recibir irradiación axilar en lugar de DAGL.

El ensayo EORTC 10981-22023 AMAROS²⁴¹ comparó irradiación nodal regional a la disección axilar en pacientes con un ganglio centinela positivo. El linfedema en el brazo ipsilateral se notó significativamente más a menudo después de la DAGL que después de RT axilar a 1 año, 3 años y 5 años.

La recidiva axilar a 5 años fue del 0,43% después de la DGAL versus 1.19% después de la RT axilar y no hubo diferencias en la SLE y la SG.



	Axillary lymph node dissection	Axillary radiotherapy	p value
Clinical sign of lymphoedema in the ipsilateral arm			
Baseline	3/655 (<1%)	0/586 (0%)	0.25
1 year	114/410 (28%)	62/410 (15%)	<0.0001
3 years	84/373 (23%)	47/341 (14%)	0.003
5 years	76/328 (23%)	31/286 (11%)	<0.0001
Arm circumference increase \geq10% of the ipsilateral upper or lower arm, or both			
Baseline	33/655 (5%)	24/586 (4%)	0.497
1 year	32/410 (8%)	24/410 (6%)	0.332
3 years	38/373 (10%)	22/341 (6%)	0.080
5 years	43/328 (13%)	16/286 (6%)	0.0009
Data are n/N (%), unless otherwise specified.			

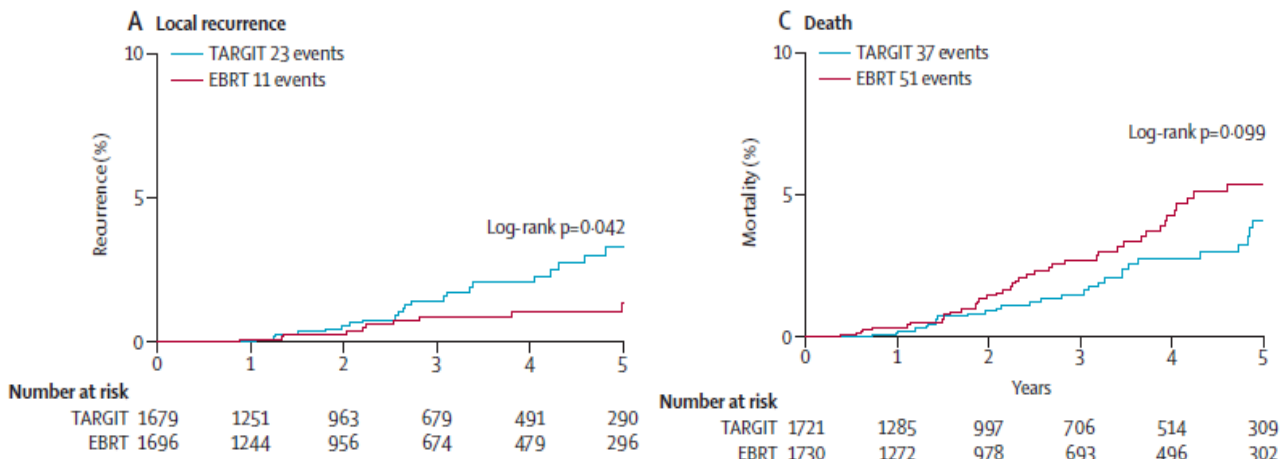
Figura 47. Supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global. Tabla inferior: linfedema. Fuente: Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2014; 15:1303–1310.

Irradiación parcial de la mama

La irradiación parcial de la mama consiste en la administración de una dosis de radiación selectivamente al sitio de la escisión. Las técnicas incluyen: implantación intersticial, RT intraoperatoria, y haz externo. La irradiación parcial se basa en la observación de que la mayoría de las recurrencias ocurren en, o cerca de, el sitio primario.

El ensayo TARGIT-A (TARGeted Intraoperative radioTherapy Alone)²⁴² fue una intervención experimental (radioterapia adaptada al riesgo) que consistió en una dosis de radiación en el lecho tumoral usando radioterapia intraoperatoria dirigida (también conocida como TARGIT), complementado cuando era necesario con RT externa completa de la mama en pacientes en las que se descubrieron factores de riesgo imprevistos en el informe de patología final. La intervención de control fue el tratamiento estándar, que consta de varias semanas de RT completa externa de la mama. El riesgo a 5 años para la recidiva local en la mama conservada fue de 3,3% para TARGIT

frente a 1,3% para RT externa fraccionada ($p = 0,042$). TARGIT concurrentemente con tumorectomía (prepatología $n=2298$) tuvo los mismos resultados que la RT externa: 2,1% versus 1,1%. Con TARGIT tardía (postpatología, $n = 1153$) la diferencia entre grupos fue mayor que 2,5% (TARGIT 5,4% vs RT externa 1,7% $p = 0,069$). En general, la mortalidad por CM fue muy similar entre los grupos (2,6% para TARGIT vs 1,9% para la RT externa, $p = 0,56$) pero hubo significativamente menos muertes no relacionadas con el CM con TARGIT (1,4% frente a 3,5% $p = 0,0086$), atribuible a menos muertes por causas cardiovasculares y otros cánceres. La mortalidad global fue del 3,9% para TARGIT versus 5,3% para RT externa ($p = 0,099$). Las complicaciones relacionadas con las heridas fueron muy similares entre grupos, pero las complicaciones cutáneas de grado 3 o 4 se redujeron significativamente con TARGIT (cuatro de 1720 frente a 13 de 1731, $p = 0,029$).



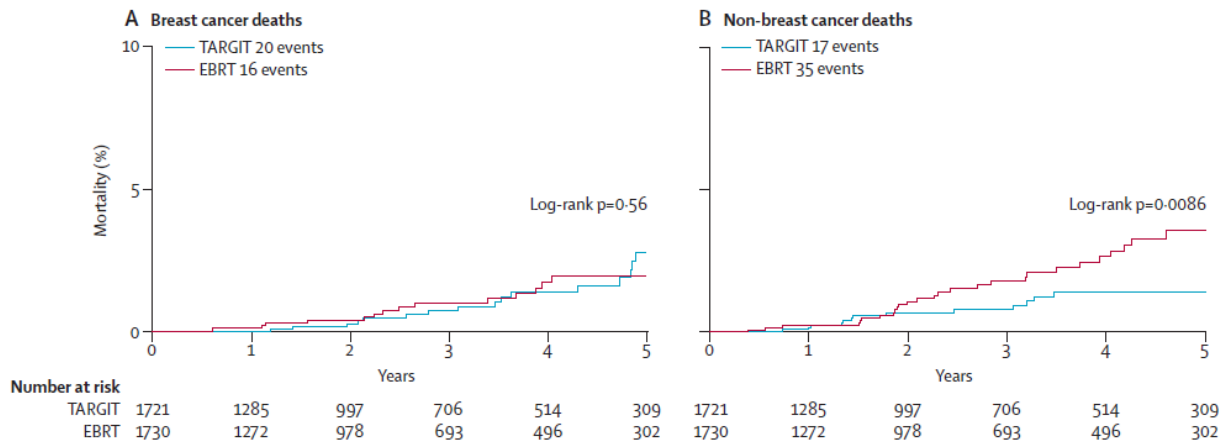


Figura 48. Análisis de Kaplan Meier de muerte de CM y muertes no CM en TARGIT y RT externa. Fuente: Vaidya JS, Wenz F, Bulsara M, et al. Risk-adapted targeted intraoperative radiotherapy versus whole-breast radiotherapy for breast cancer: 5-year results for local control and overall survival from the TARGIT-A randomised trial. Lancet 2014; 383:603–613

Así, concluyeron que TARGIT concurrente con tumorectomía dentro de un enfoque adaptado al riesgo debe considerarse como opción para pacientes elegibles con CM cuidadosamente seleccionadas según el protocolo de ensayo TARGIT-A, como alternativa a la RT externa postoperatoria.

Por otro lado, el ensayo ELIOT²⁴³ es un ensayo aleatorizado que compara la recurrencia local y la SG después de RT intraoperatoria de electrones o con radioterapia externa postoperatoria. La tasa de eventos a 5 años de recurrencias ipsilaterales fue 4,4% en el grupo de radioterapia intraoperatoria y 0,4% en el grupo de RT externa. Durante el mismo período, 34 mujeres asignadas a la RT intraoperatoria y 31 a la radioterapia externa murieron ($p = 0,59$). La SG a 5 años fue de 96,8% en el grupo de RT intraoperatoria y 96,9% en el grupo de RT externa. En pacientes con datos disponibles ($n = 464$ para RT intraoperatoria, $n = 412$ para RT externa) observaron significativamente menos efectos secundarios de la piel en mujeres en el grupo de RT intraoperatoria que en aquellas en el grupo de RT externa ($p = 0,0002$). Por tanto, aunque la tasa de recurrencias ipsilaterales

en el grupo de RT intraoperatoria estaba dentro del margen previamente especificado, la tasa fue significativamente mayor que con la RT externa, y la SG no fue diferente entre los grupos. Una mejor selección de pacientes podría reducir la tasa de recurrencias ipsilaterales con la RT intraoperatoria con electrones.

Radioterapia del cáncer de mama localmente avanzado

En la mayoría de los casos, la enfermedad localmente avanzada es tratada por QT neoadyuvante, mastectomía más irradiación de la pared torácica a una dosis de 45-50 Gy. No hay datos aleatorizados disponibles para las mujeres tratadas con QT neoadyuvante antes de la cirugía para aclarar el papel de RT postmastectomía o la adición de irradiación nodal regional a la RT de la mama en este escenario.

En un estudio²⁴⁴ de cohortes de 15315 casos se observó que la RT postmastectomía en pacientes con CM cN1 tratadas con QT neoadyuvante, la adición de RT se asoció a una mejora de la SG para todos los grupos patológicos ganglionares. No se observaron diferencias en la SG con la adición de irradiación nodal regional a la RT de la mama.

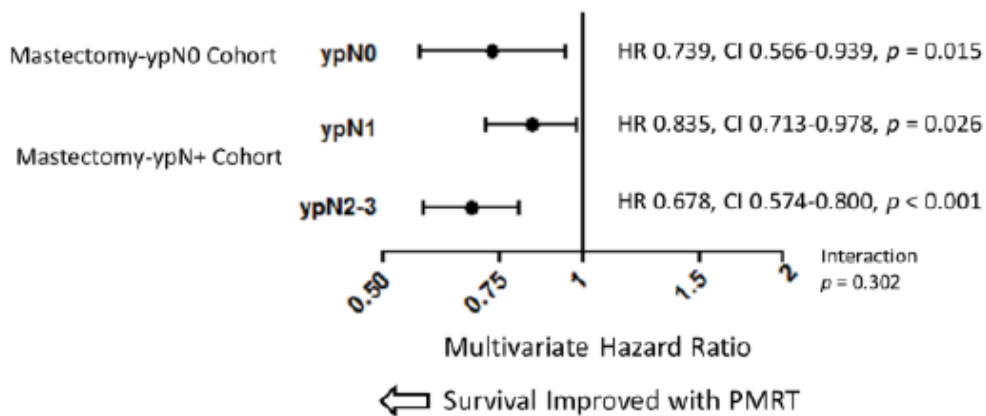


Figura 49. Impacto en la supervivencia de la RT postmastectomía según estadio N. Fuente: Rusthoven CG, Rabinovitch RA, Jones BL, et al. The impact of postmastectomy and regional nodal radiation after neoadjuvant chemotherapy for clinically lymph node-positive breast cancer: a National Cancer Database (NCDB) analysis. *Ann Oncol* 2016; 5:818–827

Un metaanálisis²⁴⁵ concluyó que la hipertermia aumenta las probabilidades de respuesta completa sobre la RT sola en un 22% con mínima morbilidad. En los estudios de dos brazos, una respuesta completa del 60.2% se logró con RT más hipertermia versus 38.1% con RT sola (odds ratio 2.64, 95% de IC 1.66-4.18, $P < .0001$). Además, en los pacientes ya irradiados, la re-irradiación más hipertermia consiguió hasta un 66,6% de respuestas completas.

La revisión de Zagar et al²⁴⁶ refleja que las tasas obtenidas en diferentes series de respuesta patológica completa en el CM localmente avanzado tratado con hipertermia concurrentemente con QT oscilan entre 16-44%.

1.10.4 TERAPIA ADYUVANTE SISTÉMICA

Terapia endocrina para el cáncer de mama luminal

El CM con RH positivos representa el mayor número de CM en todo el mundo. Aproximadamente del 60% al 75% de las mujeres con CM tiene RE positivos, y el 65% de estos cánceres son también RP positivo²⁴⁷. La TE adyuvante es altamente efectiva y apropiada para casi todas las mujeres con tumores RE y/o RP positivos, haciendo que sea la terapia más ampliamente prescrita para pacientes con cáncer en el mundo desarrollado. Durante décadas, el tamoxifeno tomado durante 5 años fue el tratamiento endocrino adyuvante estándar. Más recientemente, las pacientes posmenopáusicas también tienen la opción de tomar un IA como alternativa al tamoxifeno o en secuencia después de tamoxifeno²⁴⁸.

El tratamiento durante 5 años con tamoxifeno adyuvante reduce sustancialmente la tasa de recurrencia no solo durante el período de tratamiento, sino a lo largo de la primera década, y reduce la mortalidad por CM aproximadamente un tercio a lo largo de los primeros 15 años, con poco efecto neto sobre otras mortalidades. Esquemas de tratamiento a 5 años de tamoxifeno son más efectivos que 1-2 años de tratamiento²⁴⁹.

En mujeres posmenopáusicas, los IA pueden reducir en gran medida las concentraciones de estrógenos, evitando así estimulación de células de CM RE positivo. Los IA, ya sean dados durante 5 años o durante 2-3 años después 2-3 años de tamoxifeno, producen mayores reducciones de recurrencias que 5 años de tamoxifeno solo²⁵⁰ pero el efecto sobre la mortalidad por CM y la forma óptima de programar los IA y tamoxifeno en el tratamiento del CM temprano, sigue siendo incierto. Las guías clínicas de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) reflejan esto, recomendando que el CM precoz RE positivos en mujeres posmenopáusicas puede ser tratado con tamoxifeno hasta 10 años, IA durante 5 años, el tamoxifeno inicialmente 5 años seguidos por un IA hasta otros 5 años, o tamoxifeno durante 2-3 años seguido de un IA hasta 5 años más²⁴⁸.

Un metaanálisis²⁵¹ analizó datos de 31920 mujeres postmenopáusicas con CM temprano RE positivos en ensayos randomizados de 5 años de IA vs 5 años de tamoxifeno; 5 años de IA vs 2-3 años de tamoxifeno y luego IA hasta 5 años; y 2-3 años de tamoxifeno e IA 5 años vs 5 años de tamoxifeno. Concluyó que los IA reducen las tasas de recurrencia en aproximadamente un 30% (proporcionalmente) en comparación con el tamoxifeno mientras que los tratamientos difieren, pero no después de eso. Cinco años de un IA reduce la mortalidad del CM a 10 años en aproximadamente un 15% en comparación con 5 años de tamoxifeno, por lo tanto, en un 40% (proporcionalmente) en comparación con ningún tratamiento endocrino.

Para mujeres premenopáusicas con CM precoz y RH positivos la QT y/o supresión de la función ovárica pueden ser recomendados además de tamoxifeno. Dos ensayos internacionales aleatorizados fase III TEXT (tamoxifeno y exemestano) y SOFT (supresión de la función ovárica)²⁵² demostraron que 5 años de tratamiento adyuvante con el IA exemestano, en combinación con supresión de la función ovárica, mejora los resultados relativos al tamoxifeno más supresión ovárica o tamoxifeno solo²⁵³. SOFT demostró además que el tamoxifeno más supresión ovárica mejora resultados relativos al tamoxifeno solo en mujeres que están en suficiente riesgo para justificar la QT adyuvante y seguir siendo premenopáusicas después, y que el tamoxifeno solo sigue siendo una opción adecuada para algunas mujeres premenopáusicas²⁵⁴. En general, IA más supresión ovárica debería considerarse en casos de mayor riesgo, donde el beneficio absoluto sobre tamoxifeno +/- supresión ovárica es mayor. Tamoxifeno solo es suficiente en pacientes premenopáusicas de bajo riesgo, donde los resultados son buenos. El análisis de la población de mujeres con CM precoz RH positivos, Her2 negativo, de los ensayos TEXT y SOFT permitió concluir que las mujeres premenopáusicas con RH positivos, enfermedad HER2 negativa y alto riesgo de recurrencia, según lo definido por características clínico-patológicas, pueden experimentar una mejora del 10% a 15% en intervalo libre de enfermedad a 5 años con exemestano más supresión ovárica versus tamoxifeno solo. Una mejora de al menos 5% se puede lograr para las mujeres en riesgo intermedio, y la mejora es mínima para aquellas con el menor riesgo²⁵⁵.

La combinación de un IA más supresión ovárica reduce la recurrencia comparado con tamoxifeno solo o tamoxifeno más supresión, sin embargo, la adición de supresión ovárica a la TE aumenta los efectos adversos, en particular, síntomas menopáusicos y sexuales²⁵⁶.

Los efectos adversos de tamoxifeno incluyen tromboembolismo y, raramente, cáncer de útero. Los IA pueden causar osteoporosis y artralgias.

Todas las TE pueden causar o empeorar los síntomas de menopausia. La monitorización de la salud ósea de las mujeres en terapia endocrina, especialmente los que toman IA o con supresión ovárica, es crucial.

Mientras que la duración de la TE es generalmente de 5 años, la terapia extendida de tamoxifeno a 10 años pueden ser beneficiosa, con mejores resultados vistos en los ensayos ATLAS, aTTom, MA.17 y DATA, pero probablemente no después de los IA iniciales (IDEAL, NSABP-B42)^{257,258,259}.

Los ensayos IDEAL y NSABP B42 mostraron que la TE adyuvante prolongada con IA más allá de 5 años en mujeres posmenopáusicas con CM temprano redujo la aparición de tumores de mama secundarios, pero no tuvo o tuvo un pequeño impacto en la supervivencia libre de metástasis a distancia. Además, la toxicidad de los IA adyuvantes llevó a la disminución gradual de las tasas de cumplimiento y toxicidad a largo plazo que se asocia a las muertes no relacionadas con el CM. Debido a los efectos adversos asociados, y el limitado beneficio absoluto en la enfermedad de bajo riesgo, es más apropiado reservar la terapia extendida para enfermedades de alto riesgo^{260,261}.

Cáncer de mama Her 2 positivo

Quince al veinte por cien de los pacientes con CM temprano tienen tumores que exhiben sobreexpresión, amplificación, o ambos, del receptor u oncogen HER2, y el uso adyuvante de trastuzumab es ahora el estándar de cuidado para estos pacientes. Trastuzumab es un anticuerpo monoclonal contra HER2, que se une y previene la activación del receptor, inhibiendo la señal en sentido descendente para la proliferación. Pertuzumab bloquea la dimerización de HER2, y actúa sinérgicamente con trastuzumab, mejorando las tasas de RPC en la neoadyuvancia. Se están realizando ensayos en el escenario de la adyuvancia con pertuzumab (Aphinity trial)²⁶².

Grandes ensayos aleatorizados han demostrado claramente que el trastuzumab tiene un efecto importante en la reducción de la recurrencia y la muerte en pacientes con este tipo de CM temprano. Pruebas iniciales compararon 1 año de tratamiento con trastuzumab con un grupo control sin trastuzumab²⁶³. El seguimiento más prolongado ha confirmado un beneficio persistente de 1 año de tratamiento con trastuzumab versus observación (sin trastuzumab)²⁶⁴. En el ensayo HERA los pacientes son asignados al azar a uno de estos tres grupos: un grupo de control, 1 año de trastuzumab, o 2 años de trastuzumab. Este ensayo es único porque asignó pacientes a 2 años de trastuzumab. En el seguimiento a 11 años que se realizó en el ensayo HERA se observó que un año de trastuzumab adyuvante después de la QT para pacientes con CM temprano positivo para HER2 mejora significativamente la SLE a largo plazo, en comparación con la observación. Dos años de trastuzumab no tuvieron beneficio adicional²⁶⁵.

Los regímenes estándar incluyen antraciclina-taxano secuencial con trastuzumab comenzado con el taxano. La duración estándar de Trastuzumab es de 12 meses. El ensayo PHARE comparó 6 y 12 meses de trastuzumab, donde la no inferioridad de 6 meses de trastuzumab no pudo ser demostrado. Por lo tanto, una duración de un año sigue siendo el estándar²⁶⁶. Los regímenes sin antraciclina incluyen trastuzumab con docetaxel más carboplatino, o docetaxel más ciclofosfamida. El paclitaxel semanal solo puede ser un régimen acompañante suficiente para tumores T1a/b, N0.

Trastuzumab es generalmente bien tolerado, aunque puede ocurrir disfunción cardíaca (generalmente reversible). La selección del paciente debe basarse en la función cardíaca basal (expresada por la fracción de eyección del ventrículo izquierdo). Es necesario un seguimiento periódico (generalmente cada 3-4 meses) de la función cardíaca durante el tratamiento. Debido a su cardiotoxicidad, el trastuzumab no debe ser administrado concomitantemente con antraciclinas de forma rutinaria. La

combinación con taxanos es segura y se ha demostrado que es más efectiva que el tratamiento secuencial²⁶⁷.

Cáncer de mama triple negativo

El CM TN se asocia típicamente con mal pronóstico; sin embargo, los datos moleculares, clínicos y patológicos emergentes indican que el grupo de CM TN es heterogéneo. Los carcinomas metaplásicos muestran un peor pronóstico en comparación con CM TN de ningún tipo especial. Por el contrario, carcinomas adenoide quístico y medular, a pesar del alto índice de proliferación de este último, se ha descrito consistentemente que tienen pronósticos excelentes. Sin embargo, se carecen de datos sobre el papel de la QT adyuvante para tipos especiales de CM, principalmente debido a sus bajas frecuencias. En el caso de un CM TN de buen pronóstico, el diagnóstico primero debe ser confirmado por un patólogo con experiencia en subtipos de tumores raros. Entonces, en ausencia de compromiso ganglionar, se puede evitar la QT adyuvante. Sin embargo, para enfermedad con ganglios positivos, incluso en subtipo de buen pronóstico, se recomienda la QT adyuvante, ya que se desconoce la seguridad de no tratar con QT en este escenario debido a la ausencia de datos²⁶⁸.

Excluyendo los tipos histológicos más raros y de mejor pronóstico, el CM TN debe tratarse con QT, generalmente un régimen de antraciclina/taxano, especialmente en pacientes con enfermedad con ganglios positivos. No hay datos que comparen un uso de régimen de QT menos intensivo con antraciclina estándar más taxano para CM TN de bajo riesgo (pT1, pN0); aunque podría considerarse la administración de regímenes tales como docetaxel/ ciclofosfamida o ciclofosfamida / metrotexato / fluoruracilo, particularmente si hubiera una preocupación específica con respecto a toxicidades del tratamiento. Con CM TN y mutación BRCA, se ha considerado el uso de platinos. Aunque se han visto excelentes respuestas al cisplatino en pacientes con CM TN asociado a BRCA1, con tasas de RPC de más del 80%,

las tasas de respuesta patológica completa con cisplatino para CM TN esporádicos son considerablemente más bajas, alrededor del 20%^{269,270}. Por lo tanto, los regímenes a base de platino no se recomiendan por encima de regímenes adyuvantes estándar en CM TN esporádicos fuera de ensayos clínicos.

1.10.5 QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE Y MANEJO DE LA ENFERMEDAD LOCALMENTE AVANZADA

El tratamiento QT neoadyuvante (o terapia sistémica administrada antes de la cirugía definitiva del CM) tiene una serie de ventajas. En primer lugar, brinda la oportunidad de monitorizar la respuesta durante el tratamiento y permite cambiar o interrumpir el tratamiento en caso de falta de respuesta. Incluso si aún no se ha demostrado una ventaja al cambiar de terapia, se puede evitar la toxicidad de un tratamiento. La demostración de la eficacia del tratamiento, por el contrario, motiva a los pacientes a continuar la terapia a pesar de las toxicidades. En segundo lugar, la tasa de conservación de la mama puede aumentarse, y en el caso de CCM, la extensión de la cirugía se puede reducir. Además, tumores inoperables pueden reducirse de tamaño permitiendo una intención curativa de la intervención. En tercer lugar, la CTR (*residual cancer burden*) es un poderoso marcador de pronóstico, a veces cambiando el perfil pronóstico inicial. Además, en ensayos de neoadyuvancia se pueden investigar marcadores predictivos, biología tumoral, mecanismos de resistencia, y nuevos enfoques de tratamiento más rápidamente y con menos pacientes que en estudios adyuvantes²⁷¹.

En muchos ensayos de neoadyuvancia, los pacientes que lograron RPC tuvieron un mejor resultado a largo plazo, lo que indica que RPC es un factor

de pronóstico poderoso, aunque existe discusión sobre su valor predictivo, particularmente en enfermedad RH positivos.

Un estudio²⁷² valoró en siete ensayos aleatorizados la respuesta tumoral en la cirugía y su asociación con el resultado a largo plazo en 6.377 pacientes con CM primario que recibieron QT neoadyuvante basada en antraciclina-taxano. La SLE fue significativamente superior en pacientes sin invasión y sin focos residuales in situ en mama o ganglios (n=955), en comparación con pacientes con CDIS residual solo (n=309), sin focos residuales invasivos en mama pero afectación ganglionar (n=186), enfermedad focal invasiva en la mama solo (n=478) y enfermedad residual invasiva macroscópica (n=4,449; $p < 0,001$). La hazard ratio para la comparación de la SLE entre pacientes con o sin RPC fueron más bajas cuando se definieron como no invasivos y no focos residuales in situ (0.446), y aumentó cuando se incluían en la definición focos residuales in situ (0.523), no residuos mamarios invasivos pero ganglios afectados (0.623), y enfermedad focal invasiva (0.727). La RPC se asoció con una mejor SLE en luminal B/ HER2-negativo ($p=005$), HER2-positivo/no-luminal ($p < 001$), y tumores TN ($p < 001$), pero no en CM luminal A ($p=0.39$) o luminal B/HER2-positivo ($p=45$). La RPC en tumores HER2-positivos (no luminales) y TN se asoció con excelente pronóstico.

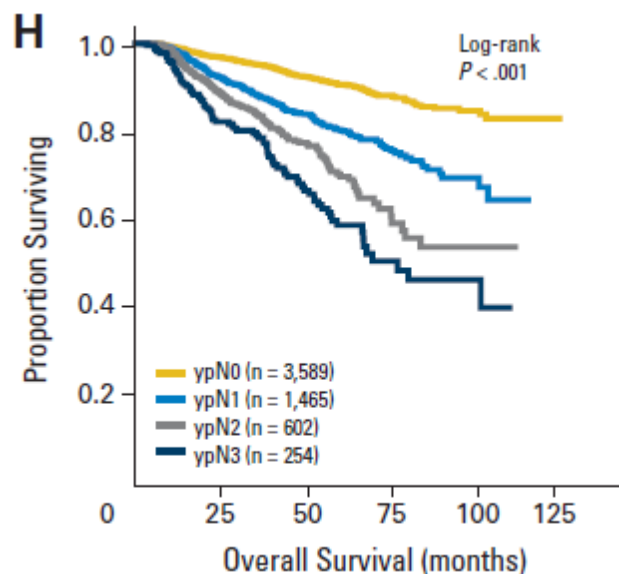


Figura 50. Impacto pronóstico de la RPC en la supervivencia. Fuente: von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol* 2012; 30:1796–1804.

Así, la RPC definida como no invasiva y sin focos residuales in situ en mama y ganglios puede discriminar entre pacientes con resultados favorables y desfavorables.

Por otra lado, un metaanálisis de 12 ensayos que incluían 11955 pacientes obtuvo como resultados que la asociación entre la RPC y los resultados a largo plazo fue más fuerte en pacientes con CM TN (supervivencia libre de enfermedad: HR 0,24; supervivencia global: 0,16,) y en aquellos con HER2-positivo, CM RH negativo que recibieron trastuzumab (0,15, y 0,08). En el análisis se registró poca asociación entre los aumentos en la frecuencia de la RPC y la supervivencia libre de enfermedad ($R^2 = 0,03$) y supervivencia global ($R^2 = 0,24$). Por tanto, los pacientes que obtienen una RPC definida como ypT0 ypN0 o ypT0/is ypN0 tienen mejor supervivencia. El valor pronóstico es mayor en los subtipos de tumores agresivos. El análisis agrupado de este metaanálisis no pudo validar la RPC como punto final indicador de mejoría de SLE y SG.

En los primeros ensayos de neoadyuvancia que utilizaron antraciclinas la tasa de RPC fue baja (4% -29%)²⁷³. La adición de taxanos llevó a tasas significativamente más altas de RPC, especialmente con taxanos administrados secuencialmente a antraciclinas y ciclofosfamida²⁷⁴. En el ensayo NOAH, la adición de trastuzumab a la QT en pacientes con tumores HER2-positivos aumentó la tasa de RPC (38% frente a 19%) y el resultado a largo plazo en comparación con QT solo. El trastuzumab mejoró significativamente la supervivencia libre de eventos en pacientes con CM HER2-positivo (3 años supervivencia libre de eventos, 71% con

trastuzumab, frente al 56% sin trastuzumab. El trastuzumab fue bien tolerado y, a pesar de la administración concurrente con doxorubicina, solo dos pacientes (2%) desarrollaron insuficiencia cardíaca sintomática²⁷⁵.

Se describen tasas más bajas de RPC para lapatinib en combinación con QT en comparación con trastuzumab más QT o trastuzumab/lepatinib más QT²⁷⁶.

El estudio de Tryphaena mostró una tasa de RPC > 60% con trastuzumab y pertuzumab más antraciclina-taxano o un carboplatino-taxano²⁷⁷.

Dos ensayos de neoadyuvancia (GeparQuinto y NSABP B-40) mostraron una tasa de RPC significativamente mayor con la adición de bevacizumab a la QT neoadyuvante en CM HER2-negativo²⁷⁸.

Tras la QT neoadyuvante es necesario tener una exactitud precisa de si se ha logrado la RPC o, por el contrario, una detección precisa de la presencia de tumor residual para realizar la planificación quirúrgica. Actualmente, la evaluación de la presencia o ausencia de tumor residual después de QT neoadyuvante informa del alcance de la cirugía posterior, sin embargo, evitar la cirugía sigue siendo un futuro objetivo para pacientes en las que la ausencia de tumor residual pueda ser detectada de forma precisa. Varias modalidades de imágenes de mama se han utilizado para detectar si la enfermedad residual está presente o ausente después de QT neoadyuvante, de las cuales la imagen de RM es cada vez más utilizada y recomendada en los últimos años²⁷⁹.

Una revisión²⁸⁰ describe que la RM detecta con precisión el tumor residual después de la QT neoadyuvante. La precisión de detección para la RM fue del 0.88. La precisión fue menor cuando la RPC era más rigurosamente definida, y la especificidad fue menor cuando los umbrales de negatividad de la prueba eran más estrictos; estas definiciones requieren estandarización. La

RM es más precisa que la mamografía ($p=0.02$) y no se encontraron diferencias en la precisión de la RM y el ultrasonido ($p = 0,15$).

Sin embargo, a pesar de las mejoras en las técnicas de imagen, una predicción precisa del tamaño del tumor patológico durante el tratamiento neoadyuvante aún no es posible.

Debido a la ubicación anatómica del CM, biopsias secuenciales durante el tratamiento neoadyuvante pueden realizarse fácilmente. De esta manera, los cambios moleculares inducidos por el tratamiento pueden ser monitorizados de forma temprana para identificar pacientes que responden. Este principio se ha demostrado para TE neoadyuvante, donde el grado de expresión de Ki-67 después de solo 2 semanas de tratamiento fue significativamente correlacionado con la supervivencia²⁸¹. Además del ensayo neoadyuvante clásico, un nuevo diseño podría ser de mayor interés: el llamado ensayo “ventana de oportunidad”. En este caso, un curso corto de terapia se administra antes de la resección quirúrgica o antes del estándar de terapia. El punto final de tales ensayos no es necesariamente la tasa de respuesta sino cambios de marcadores biológicos, por ejemplo, para apoptosis o proliferación. Un ensayo de este tipo se hizo con la metformina en el CM operable, donde la metformina se administró dos veces al día durante una media de 18 días antes de la cirugía. La tinción de Ki-67 en tejido tumoral invasivo disminuyó significativamente (de 37 a 34%, $P = 0.016$) y la tinción TUNEL aumentó (de 0,56 a 1,05, $P = 0,004$)²⁸². Se pueden iniciar estudios de “ventana de oportunidad” para demostrar el mecanismo de acción esperado, para identificar la resistencia tumoral y sensibilidad, o para establecer una dosis “biológicamente efectiva” del agente terapéutico investigado.

1.10.6 MANEJO DE LA ENFERMEDAD METASTÁSICA

El CM metastásico se considera una enfermedad incurable siendo los objetivos principales del tratamiento la prolongación de supervivencia y paliación de los síntomas. Aproximadamente el 3-8% de las pacientes con enfermedad recién diagnosticada tienen metástasis en la presentación inicial²⁸³. El pilar del tratamiento es una terapia sistémica, que incluye QT y TE. A pesar del tratamiento, el CM metastásico tiene una supervivencia media de 2 a 5 años tras el diagnóstico, dependiendo del fenotipo. Según una revisión²⁸⁴ la quimioterapia secuencial de agente único tiene un efecto positivo en la SLP, mientras que la QT de combinación tiene un mayor tasa de respuesta y un mayor riesgo de neutropenia febril en el CM metastásico. No hay diferencia en el tiempo de SG entre estas estrategias de tratamiento, tanto en general como en los subgrupos analizados. En particular, no hubo diferencia en la supervivencia de acuerdo con el esquema de la QT (administrar QT en la progresión de la enfermedad o después de un número determinado de ciclos) o de acuerdo con la línea de QT (primera línea versus segunda o tercera línea). En general, esta revisión respalda las recomendaciones de las directrices internacionales de usar monoterapia secuencial a menos que haya una progresión rápida de la enfermedad.

El examen mínimo de estadificación para CM metastásico incluye una historia clínica y un examen físico, pruebas de hematología y bioquímica, e imágenes de tórax, abdomen y hueso. La imagen cerebral no debe realizarse de forma rutinaria en pacientes asintomáticos. Este enfoque es aplicable a todos los pacientes con CM metastásico, incluidos aquellos pacientes con HER-2 positivo y/o TN. El valor clínico de los marcadores tumorales no está bien establecido para el diagnóstico o el seguimiento después de la terapia adyuvante, pero su uso es razonable (si es elevado) como una ayuda para evaluar la respuesta al tratamiento, particularmente en pacientes con enfermedad metastásica no medible de otra manera. Únicamente un cambio

en los marcadores tumorales no debe usarse para iniciar una modificación en el tratamiento. La evaluación de la respuesta a la terapia generalmente debe hacerse cada 2-4 meses para TE o después de dos a cuatro ciclos para QT, dependiendo de la dinámica de la enfermedad, la ubicación y el grado de afectación metastásica y el tipo de tratamiento. Las imágenes de las lesiones diana pueden ser suficientes en muchos pacientes. En ciertos pacientes, como aquellos con enfermedad indolente, una monitorización menos frecuente es aceptable. Se deben realizar pruebas adicionales de manera oportuna, independientemente de los intervalos planificados, si se sospecha de progresión de enfermedad o aparecen nuevos síntomas. La elección del tratamiento debe tener en cuenta al menos estos factores: estado de la RH y HER-2, terapias y toxicidades previas, intervalo libre de enfermedad, carga tumoral, edad biológica, estado general, comorbilidades, estado de la menopausia, necesidad de rápido control de síntomas, factores socioeconómicos y psicológicos, terapias disponibles en el país del paciente y la preferencia de la paciente.

Cáncer de mama luminal-Her2 negativo

La TE es de elección en estas pacientes, excluyendo a aquellas con crisis visceral o prueba de resistencia endocrina, donde estaría indicada la QT. Las terapias aprobadas prolongadoras de SLP incluyen el inhibidor de mTOR everolimus y los inhibidores de CDK 4/6 palbociclib y ribociclib. Ninguno de ellos ha demostrado prolongación de la SG. La secuencia óptima de agentes endocrinos únicos y combinaciones con agentes específicos es actualmente desconocida.

El avance más importante en el manejo del CM luminal-Her2 negativo en los últimos años ha sido indudablemente la introducción de una nueva clase de

agentes, los inhibidores CDK4/6, en combinación con un agente endocrino. El valor del inhibidor de CDK4/6 palbociclib, combinado con un IA como terapia de primera línea se evaluó inicialmente en un estudio aleatorizado de fase II, el ensayo PALOMA 1²⁸⁶. El ensayo PALOMA 3²⁸⁷ demostró que palbociclib combinado con fulvestrant resultó en una mayor SLP que fulvestrant solo.

Otra posible terapia es la combinación de TE con el inhibidor de mTOR, everolimus. Esta combinación muestra un beneficio de prolongación de la SLP de 6 meses, sin un beneficio significativo en la SG, y con toxicidad significativa²⁸⁸. Sin embargo, como con muchos agentes, a medida que se gana más experiencia con respecto al uso de everolimus y el manejo de sus toxicidades, su uso clínico se vuelve más fácil. Además, la educación del paciente es fundamental para prevención y manejo temprano de los efectos secundarios asociados. De atención particular es la posibilidad de un exceso de mortalidad de esta combinación en pacientes de edad avanzada (> 70 años)²⁸⁹. Actualmente, y a pesar de una investigación intensiva, no hay un biomarcador predictivo, otro que no sea el estado de RH, para identificar pacientes que se beneficiarán más de m-TOR o CDK4-6.

La resistencia a la terapia endocrina puede superarse con terapias dirigidas a los mecanismos desregulados: receptores del factor de crecimiento, ruta PI3K/Akt/mTOR y regulación del ciclo celular.

Cáncer de mama Her 2 positivo

Actualmente hay aprobados cuatro agentes anti-HER2 con diferentes actividades y mecanismos: trastuzumab, lapatinib, pertuzumab y T-DM1. El bloqueo de HER2 generalmente se combina con QT o TE. En progresión, se recomienda la supresión continua de HER-2 con el mismo o un agente alternativo.

Pertuzumab agregado a trastuzumab y QT proporciona beneficio significativo en la supervivencia global y se recomienda en el tratamiento de primera línea, especialmente para pacientes no previamente tratados con trastuzumab. Pertuzumab no debe ser usado posteriormente a la existencia de progresión.

Según una revisión de 16 ensayos²⁹⁰ la terapia dirigida a HER2 se recomienda para pacientes con CM avanzado positivo para HER2, a excepción de aquellos con insuficiencia cardíaca congestiva clínica o compromiso significativo de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, que debe evaluarse caso por caso. Trastuzumab, pertuzumab y taxanos se recomiendan para el tratamiento de primera línea y T-DM1 para el tratamiento de segunda línea. En el de tercera línea, los médicos deberían ofrecer otras combinaciones de terapia dirigida a HER2 o T-DM1 (si no administrado previamente) y puede ofrecer pertuzumab, si el paciente no lo ha recibido previamente. La duración óptima de la QT es de al menos 4 a 6 meses o hasta la respuesta máxima, dependiendo de la toxicidad y en ausencia de progresión.

En el ensayo CLEOPATRA²⁹¹ los pacientes se asignaron aleatoriamente a terapia con pertuzumab, trastuzumab y docetaxel, en comparación con placebo, trastuzumab y docetaxel. En este estudio encontraron que la mediana de SG fue de 56,5 meses en el grupo que recibió la combinación de pertuzumab, en comparación con 40.8 meses en el grupo que recibió la combinación de placebo, una diferencia de 15.7 meses. La mediana de SLP evaluada por los investigadores mejoró en 6.3 meses en el grupo de pertuzumab. Pertuzumab extendió la duración media de la respuesta 7.7 meses. La mayoría de los eventos adversos ocurrieron durante la administración de docetaxel en los dos grupos, con mantenimiento de la seguridad cardíaca a largo plazo.

Por otro lado, en el ensayo EMILIA²⁹² las pacientes con CM que habían sido tratadas con trastuzumab y taxanos fueron aleatorizadas a T-DM1 o lapatinib más capecitabine, y concluyeron que T-DM1 prolongó significativamente la SLP y global con menos toxicidad que lapatinib más capecitabina. La mediana de SLP fue de 9.6 meses con T-DM1 versus 6.4 meses con lapatinib más capecitabina y y mediana de SG 30.9 meses vs 25.1 meses.

EL CM que coexpresa los RH y HER2 es un subtipo distinto con mejor pronóstico. La limitada sensibilidad a la terapia endocrina es atribuida al cruce de señal en las vías activadas por el RE y el HER2. En el CM luminal HER2-positivo, agentes anti-HER2 se pueden combinar con la terapia endocrina. Este enfoque es menos tóxico y ofrece una SLP significativa, pero ningún beneficio de la SG²⁹³.

Cáncer de mama triple negativo

Las opciones de terapia sistémica están limitadas a QT. La mayoría de CM TN son altamente quimiosensibles. Se prefiere la monoterapia secuencial de agente único. En el ensayo TNT²⁹⁴ se comparó el docetaxel "estándar" con el carboplatino en pacientes CM TN no seleccionados (con análisis de subgrupos preespecificados de portadores de mutación BRCA). La superioridad del carboplatino se demostró solo entre pacientes con BRCA positivo, mientras que en la población no seleccionada docetaxel y carboplatino parecen tener una eficacia similar. Es importante destacar que, debido al significativo mejor perfil de toxicidad del carboplatino, sigue siendo una atractiva opción de tratamiento incluso para pacientes no seleccionados con CM TN.

Tratamiento local

La razón biológica para eliminar el tumor primario en el caso de la diseminación probada de la enfermedad es discutible. Se han propuesto varias ventajas potenciales. Una de ellas es que al eliminar el tumor primario se erradica una de las fuentes de mayor diseminación metastásica²⁹⁵. Los datos de estudios en animales sugieren que la eliminación de la masa tumoral puede restaurar la inmunocompetencia porque el tumor primario parece modular el sistema inmune mediante la liberación de factores inmunosupresores²⁹⁶. Una reducción en el número de células cancerosas también puede conducir a una mayor eficacia de la terapia sistémica al disminuir el riesgo de aparición de células quimiorresistentes y al eliminar el tejido tumoral necrótico deficientemente accesible para los fármacos ²⁹⁷.

Así pues, la resección del tumor primario mejora el control local sin impacto comprobado en la SG, y puede ser considerado en pacientes seleccionados. La pregunta es si estos pacientes vivieron más tiempo debido a la extirpación del tumor o si se les extirpó el tumor debido a una supervivencia más larga predicha²⁹⁸.

Algunas pacientes de CM con metástasis cerebrales (particularmente HER2 +) pueden lograr una supervivencia relativamente larga; se deben usar terapias locales menos tóxicas para evitar la toxicidad tardía. En pacientes con metástasis cerebrales limitadas, se prefiere cirugía y/o la RT estereotáctica. Si no es factible, se usa RT de cerebro completo. El tratamiento sistémico no debe ser cambiado. Las metástasis óseas causan morbilidad y disminución de la calidad de vida. Su tratamiento incluye terapias locales (cirugía, RT), agentes modificadores de los huesos y, a veces, radioisótopos. La resección pulmonar en pacientes con CM metastásico, además de su potencial valor terapéutico, es también una importante herramienta de diagnóstico, especialmente en pacientes con sospecha de primera recurrencia, que permite el diagnóstico diferencial con segundos cánceres de pulmón primarios y lesiones benignas²⁹⁹. La cirugía para

eliminar metástasis hepáticas es una modalidad de tratamiento aceptada en pacientes con cáncer colorrectal. Su papel en el CM es, sin embargo, mucho menos reconocido. En varias series de resección hepática para metástasis de CM, la mediana de supervivencia informada varió de 14,5 a 63 meses y la supervivencia a 5 años de 14% a 61%, en general, comparado con pacientes no tratados quirúrgicamente³⁰⁰. Curiosamente, a diferencia de las metástasis pulmonares, donde la mayoría de los pacientes resecados desarrollan recidiva fuera del pulmón o con enfermedad diseminada, en el caso de resecciones hepáticas, la mayoría de las recidivas ocurren en el hígado³⁰¹. La resección repetida da resultados favorables en algunos de estos pacientes³⁰².

1.10.7 NUEVOS FÁRMACOS EN EL CÁNCER DE MAMA

Hay una creciente evidencia de que una señal aberrante a través de la vía PI3K-mTOR juega un papel crítico en la resistencia endocrina³⁰³. La vía PI3K-mTOR es la vía alterada con mayor frecuencia en el CM RE positivo³⁰⁴. La activación aberrante puede ocurrir a través de varios mecanismos, incluyendo la activación de mutaciones o amplificación de las subunidades catalíticas PI3K p110 α (PIK3CA) y p110 β (PIK3CB), los efectores AKT1, AKT2 o PDK1 o activación del receptor tirosina quinasas como el receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2), EGFR o FGFR1, o a través de la pérdida de los reguladores negativos PTEN o INPP4B³⁰⁵.

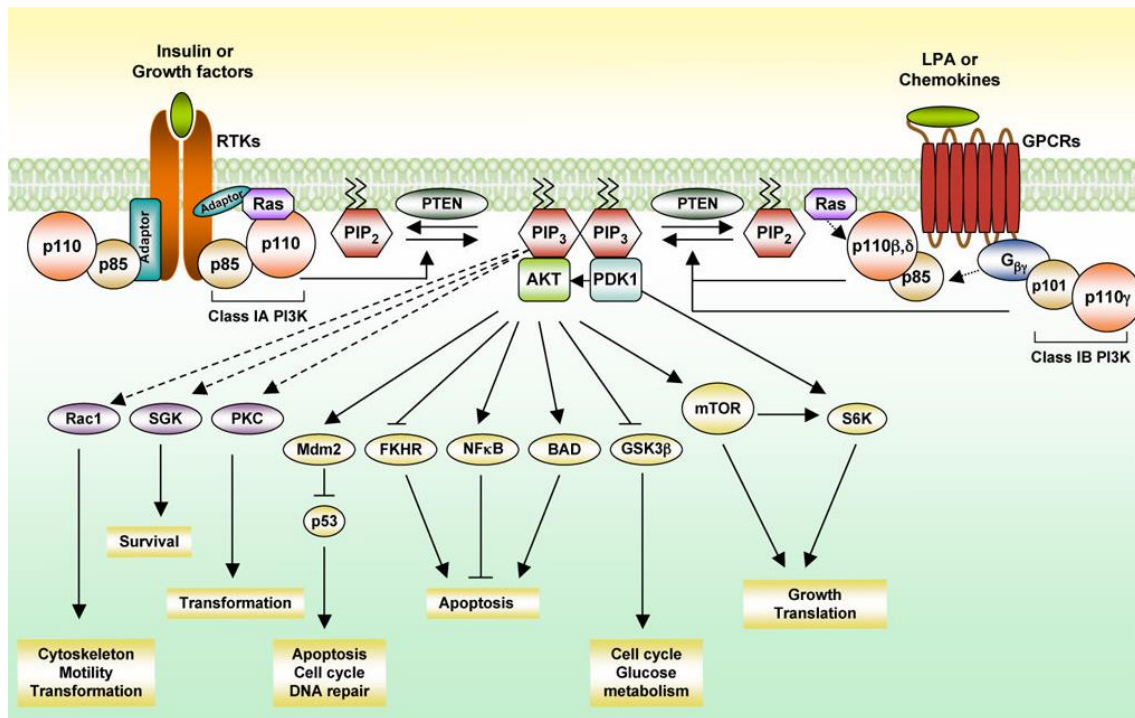


Figura 51. Via del PI3K. Fuente: Liu P, Cheng H, M. Roberts T, Zhao J. Targeting the phosphoinositide 3-kinase (PI3K) pathway in cancer. Nat Rev Drug Discov. 2009 August; 8(8): 627–644. doi:10.1038/nrd2926.

Los inhibidores de PI3K y mTOR se evalúan en ensayos solos o combinados. Agentes como pictilisib, alpelisib, buparlisib, taselisib y gedatolisib están en desarrollo.

Múltiples líneas de investigación preclínica y clínica demuestran que la inhibición de la vía PI3K-mTOR puede mejorar la eficacia del tratamiento endocrino³⁰⁶.

El ensayo OPPORTUNE³⁰⁷ (Estudio aleatorizado de Fase II de tratamiento preoperatorio a corto plazo con el inhibidor PI3K GDC-0941 más Anastrozol versus anastrozol solo en pacientes con CM RE positivo) fue diseñado para evaluar si la adición de la inhibidor de pan3 PI3K pictilisib (PIC; GDC-0941) podría aumentar el efectos antiproliferativos del tratamiento preoperatorio a corto plazo con anastrozol en CM primario RE-positivo. Los estudios preoperatorios a corto plazo son una estrategia validada para evaluar el

impacto de terapias dirigidas junto con agentes endocrinos mediante el uso del marcador de proliferación nuclear Ki-67 como punto final sustituto de beneficio del tratamiento. Hubo una supresión de Ki-67 media significativamente mayor de 83.8% para la combinación y 66.0% para anastrozol. Las mutaciones PIK3CA no fueron predictivas de respuesta a pictilisib, pero hubo una interacción significativa entre la respuesta al tratamiento y subtipo molecular; para pacientes con tumores luminales B el ratio de la supresión de Ki-67 en la combinación con anastrozol fue 0,37 mientras que no se observó una respuesta Ki-67 significativa para pictilisib en tumores luminales A. El análisis multivariable confirmó la respuesta de Ki-67 al tratamiento combinado de pacientes con tumores luminales B independientemente del estado del RP o la expresión de Ki-67 basal.

La pérdida convergente del homólogo de fosfatasa y tensina (PTEN) conduce a resistencia clínica a un inhibidor de PI (3) $K\alpha^{308}$.

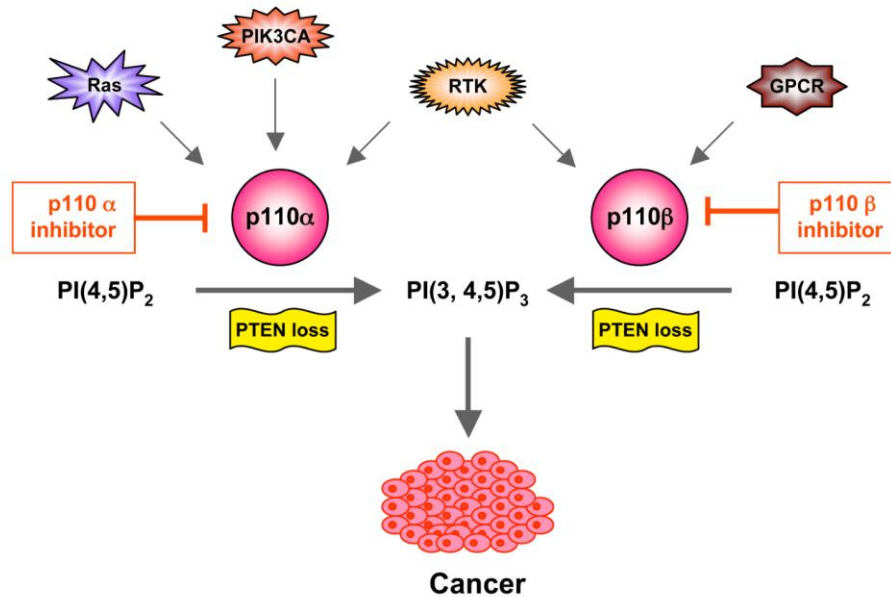


Figura 52. Funciones diferenciales de las isoformas p110α y p110β. Fuente: Liu P, Cheng H, M. Roberts T, Zhao J. Targeting the phosphoinositide 3-kinase (PI3K) pathway in cancer. Nat Rev Drug Discov. 2009 August; 8(8): 627–644. doi:10.1038/nrd2926.

Palbociclib es un inhibidor de las quinasas dependientes de ciclina 4 y 6. En el ensayo aleatorizado, abierto, fase II PALOMA-1/TRIO-18, palbociclib en combinación con letrozol mejoró la SLP en comparación con letrozol solo como tratamiento de primera línea del CM avanzado RE positivo HER2 negativo (20.2 meses versus 10.2 meses). La neutropenia de grado 3-4 fue el evento adverso más común en el brazo de palbociclib + letrozol³⁰⁹. Otros inhibidores selectivos de CDK 4-6 están en desarrollo en ensayos clínicos: ribociclib y abemaciclib.

Recientemente ha sido identificado la mutación constitutivamente activa en el RE como un evento recurrente en el CM RE-positivo metastásico. La mutación receptor de estrógeno 1 (ESR1) reduce la actividad de los IA. Estas mutaciones se observan en el dominio de la unión al ligando y promueve que los receptores adopten una conformación activa, incluso en ausencia de ligando³¹⁰.

Un estudio³¹¹ intentó determinar la prevalencia de mutaciones de ESR1 (Y537S y D538G) en CM RE positivo y determinar si la mutación se asocia con resultados inferiores. De 541 pacientes evaluables, 156 (28.8%) tenían la mutación ESR1 D538G (21.1%) y / o Y537S (13.3%) y 30 tenían ambos. Estas mutaciones se asociaron con menor SG (tipo salvaje, 32.1 meses; D538G, 25.99 meses; Y537S, 19.98 mese; ambas mutaciones, 15.15 meses. El grupo D538G obtuvo un beneficio similar de SLP como tipo salvaje a partir de la adición de everolimus a exemestano. Así pues, las mutaciones Y537S y D538G están asociadas con biología más agresiva de la enfermedad.

Están en desarrollo nuevos agentes para superar la resistencia inducida por ESR1: LSD102, GDC-0810, AZD9496

Cáncer de mama Her 2 positivo

La actividad de la ruta PI3K/Akt tiene un papel fundamental en la predicción de respuesta o resistencia a la terapia anti-HER2. Los tumores PIK3CA

mutantes / HER2-positivos tienen significativamente menores tasas de RPC a la QT neoadyuvante más bloqueo dual. La coexistencia de mutaciones de PIK3CA y la amplificación de ERBB2 se ha asociado con la resistencia a los fármacos dirigidos a HER2, trastuzumab y lapatinib³¹², proporcionando la razón fundamental para combinar inhibidores de PI3K y HER2 en diferentes ensayos clínicos. Curiosamente, esta resistencia a la terapia anti-HER2 debido a la presencia de mutaciones de PIK3CA no se ha observado cuando se logró el bloqueo doble de HER2 mediante el uso de dos anticuerpos monoclonales³¹³, o en ensayos realizados donde la presencia de mutaciones de PIK3CA ya es evidente³¹⁴.

El sistema inmune puede jugar un papel importante en los efectos terapéuticos de los agentes dirigidos a HER2. Altos niveles de linfocitos infiltrantes de tumor en CM HER2 positivos, de pacientes incluidos en el ensayo FinHER, fueron predictivos para el beneficio de la terapia adyuvante con trastuzumab. Un estudio prospectivo-retrospectivo³¹⁵ se realizó con muestras de las pacientes del ensayo FinHER, ensayo de fase III que incluyó a 1010 pacientes con CM en estadio temprano, 778 de los cuales no tenían amplificación HER2. Aquellos con la enfermedad HER2 + (n = 232) se aleatorizaron a 9 semanas de trastuzumab o sin trastuzumab además de la QT. Dos patólogos cuantificaron de forma independiente los linfocitos intratumorales estromales en 935 (92.6%) muestras disponibles. En CM TN (n = 134) cada 10% de aumento en linfocitos intratumorales se asoció significativamente con disminución de la recurrencia a distancia. En CM HER2 + (n = 209), cada 10% de aumento en la infiltración linfocítica fue significativamente asociado con la disminución de la recurrencia a distancia en pacientes asignados al azar al brazo de trastuzumab.

En el ensayo N9831, la presencia de linfocitos infiltrantes tumorales se asoció pronósticamente con la supervivencia libre de recaída en pacientes tratadas solo con QT, pero no en pacientes tratadas con QT más trastuzumab³¹⁶.

Margetuximab es un anticuerpo monoclonal optimizado para Fc que se dirige a los tumores HER2-positivos, mejora los anticuerpos dependientes de citotoxicidad celular y mejora la unión a células inmunes. ONT-380 (tucatinib) es una pequeña molécula potente, selectiva, inhibidor de HER2 que ha demostrado eficacia en pacientes con CM HER2-positivo^{317,318}.

Cáncer de mama triple negativo

El CM TN comprenden un conjunto muy diverso de cánceres: la basal 1 y 2, inmunomoduladores, mesenquimatosos, stem-like y receptor de andrógeno luminal. Inhibidores de la poli (ADP-ribosa) polimerasa demuestran actividad en pacientes con línea germinal BRCA1 o mutaciones del gen BRCA2³¹⁹. Los derivados de platino pueden ser considerados una opción en tales subtipos de CM TN³²⁰. Varios inhibidores del sistema inmune están bajo desarrollo: pembrolizumab, durvalumab, atezolizumab, nivolumab y tremelimumab. Agentes inmunoterapéuticos para aumentar o reactivar el sistema inmune están siendo ampliamente estudiados en CM TN e incluyen anticuerpos conjugados y células T modificadas genéticamente³²¹.

1.11 TÉCNICAS DE IMAGEN EN EL DIAGNÓSTICO DEL CÁNCER DE MAMA

El aumento de la detección temprana del CM es el principal objetivo de programas de detección y avances tecnológicos. El diagnóstico precoz permite procedimientos quirúrgicos menos agresivos. La cirugía conservadora requiere una evaluación precisa de la extensión de la enfermedad para contener tanto el número de escisiones repetidas debido a

márgenes quirúrgicos positivos como recurrencias locales que surgen de focos de enfermedades fuera del campo de RT. La mamografía, la ecografía, RM y otras modalidades de imagen tienen un papel fundamental en el diagnóstico y manejo de las pacientes. El *Breast Imaging Reporting and Data System* (BI-RADS®) es un sistema estandarizado de presentación de la patología mamaria que se encuentra en mamografías, ultrasonidos y RM. Este sistema estructurado fomenta la coherencia entre los informes y facilita una comunicación clara entre el radiólogo y otros médicos al proporcionar un léxico de descriptores, una estructura de informes que relaciona las recomendaciones de gestión de categorías de evaluación y un marco para la recopilación y auditoría de datos³²².

La **mamografía** ha demostrado ser efectiva como la modalidad de imagen convencional para establecer la extensión de la enfermedad local por aumento específico de la lesión índice y de cualquier anomalía sospechosa en la misma mama o la mama contralateral³²³. Los carcinomas invasivos se presentan en mamografía como masas, asimetrías, distorsiones de la arquitectura y calcificaciones. Las masas microlobuladas, irregulares y espiculadas son sugestivas de malignidad. En el nuevo léxico de la quinta edición de BI-RADS®, la morfología de calcificación típicamente sospechosa incluye "amorfo", "grueso heterogéneo", "fino pleomórfico" y "fina-lineal" o "ramificación fina lineal"³²⁴. Los tipos de asimetría son "global" (al menos un cuadrante mamario), "focal" (menos de un cuadrante mamario) y "asimetría en desarrollo" (aumento de densidad nueva o creciente). Esta última se asocia con un riesgo de malignidad lo suficientemente alto como para justificar posible biopsia³²⁵.

La **ecografía de mama** se realiza para evaluar anomalías palpables, dolor de la mama, lesiones sospechosas en mamografía o RM, alteraciones en pacientes con implantes mamarios así como para valorar adenopatías axilares. Las masas se caracterizan en función de "forma", "orientación", "margen", "patrón de eco" y "características posteriores". La imagen más

típica de los carcinomas infiltrantes es la de lesiones hipoecoicas (en comparación con la grasa normal) masas con formas irregulares y sombras acústicas posteriores, mientras que muchos fibroadenomas son ovoides o macrolobulados en forma, márgenes suaves, y masas isoecoicas o hipoecoicas³²⁶.

Las indicaciones actuales para realizar **RM** son el *screening* en pacientes de alto riesgo, evaluación de implantes de silicona, extensión de enfermedad en pacientes con diagnóstico reciente, evaluación de la respuesta a tratamiento neoadyuvante e identificación de primario desconocido en pacientes con enfermedad axilar metastásica y mamografía y ecografía negativas. De forma menos frecuente se utiliza para casos dudosos o no resueltos tras examen físico y otras exploraciones de imagen³²⁷.

La tomografía por emisión de positrones/tomografía axial computerizada (**PET/TC**) ha demostrado ser útil en la evaluación de muchos cánceres. Sin embargo, como con todas las modalidades de imágenes, la PET/TC es mejor usarla en los escenarios clínicos adecuados. Mientras que la 18F-FDG PET/TC no debe ser usado rutinariamente para la detección inicial de CM o para la detección de la afectación ganglionar axilar, PET/TC FDG en las poblaciones de mayor riesgo tienen un gran valor en el estadiaje inicial, en la diferenciación de tumor recurrente de la secuela posterior a la terapia, y en el reestadificación de pacientes con tumores recurrentes. Así mismo, es una herramienta potente en la estratificación pronóstica y para evaluar la respuesta temprana a la terapia.

El PET/TC con FDG no se recomienda como una modalidad primaria de estadificación para lesiones mamarias primarias debido a que el PET tiene menor sensibilidad para la detección de pequeñas lesiones. En un estudio de Avril et al, mientras que las imágenes PET detectaron el 92% de las lesiones pT2, solo el 68% de lesiones pT1 (<2 cm) fueron detectadas. Además, el 65% de carcinomas lobulares en esa serie tenían resultados falsos negativos en

comparación con carcinomas ductales (24% falso negativo)³²⁸. Por su alto valor predictivo positivo para la identificación de tumores, el PET/TC puede ser útil en resolver problemas en casos en los que la RM no puede hacerlo. De la misma forma, pueden encontrarse incidentalmente actividades focales en la mama en el PET/TC FDG de evaluación de otros cánceres y, así, indicarse una investigación mayor del hallazgo.

Aunque la PET/TC FDG tiene alto valor predictivo positivo en la detección de nodos axilares, tiene sensibilidad insuficiente para detectar enfermedades de pequeño volumen en comparación con la BSGC³²⁹. Sin embargo, aunque la PET/TC no se recomienda para la estadificación ganglionar axilar inicial, muchos estudios han demostrado la superioridad de la PET/TC en comparación con imágenes convencionales como CT o MRI para afectación ganglionar mediastínica, de mamaria interna y supraclavicular. En un estudio realizado por Eubank et al³³⁰ la PET mostró una precisión de 88% en comparación con la precisión de estadificación de la TC de 70%, aumentando de estadio 10 de 33 pacientes. La PET/TC, por lo tanto, es especialmente útil para ayudar a guiar las decisiones de planificación de la RT.

Las guías de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) recomiendan la evaluación con tomografía por emisión de positrones con 2-desoxi-2- [flúor-18] fluoro-D-glucosa integrado con tomografía computarizada (18F-FDG PET / CT) en la estadificación del CM, a partir del estadio IIIA³³¹. En el estudio prospectivo de Yararbas et al ³³² que incluyó 234 pacientes con CM observaron que después de las imágenes PET/TC, se realizó una modificación en la estadificación en pacientes con hallazgos metastásicos. Se detectó por la PET/TC ganglios linfáticos regionales extraaxilares hipermetabólicos en 42/234 (17.9%) pacientes, y afectación metastásica a distancia en 65/234 pacientes (27.7%). La modificación en la estadificación se aplicó en 82/234 (35%) pacientes. El manejo del paciente se modificó en 69/234 (29,4%) casos. El porcentaje de pacientes que

pasaron a un estadio mayor, según cada estadio, fue el siguiente: IIA: 18,6%, IIB: 30%, IIIA: 46,3%, IIIB: 68,8% y IIIC: 20.8%. Así, estos autores concluyen que la PET/TC contribuyó significativamente a la estadificación y manejo precisos de las pacientes con CM incluidas en su estudio, a partir del estadio IIA.

La gran utilidad de la PET/TC está en la detección de metástasis a distancia. En un estudio retrospectivo de 225 pacientes, Niikura et al informaron 97.4% de sensibilidad y 91.2% de especificidad para imágenes de PET/TC con FDG en comparación con las técnicas convencionales con 85.9% de sensibilidad y 67.3% de especificidad³³³.

Ha habido cierta controversia en cuanto al papel de FDG PET versus exploración ósea de rutina para la detección de metástasis esqueléticas. En un estudio de 89 pacientes que se sometieron a ambos FDG PET y gammagrafía ósea de cuerpo entero, mientras que el PET/TC FDG tuvo un rendimiento inferior en comparación con la exploración ósea de lesiones puramente osteoblásticas, PET/TC FDG superó al rastreo óseo para lesiones osteolíticas, mixtas, y lesiones TC-silenciosas³³⁴. Finalmente, las lesiones en la exploración ósea pueden manifestarse con mayor fijación del radiofármaco, cuando en realidad las lesiones están curando (fenómeno en llamarada). Aunque se ha informado de un fenómeno en llamarada con PET/TC FDG en respuesta a la terapia hormonal, se considera raro con otra terapia sistémica. Por lo tanto, en general, FDG PET refleja con mayor precisión la respuesta metabólica a la terapia.

La PET/TC FDG también ha demostrado ser útil para controlar la respuesta a QT en los entornos neoadyuvante y metastásico³³⁵ informaron por primera vez que la respuesta en la obtención de imágenes de PET con FDG a mitad de la terapia podría discriminar entre los que responden y no respondedores. El consenso general actual es que: la FDG PET/TC en la mitad del

tratamiento neoadyuvante es el mejor predictor de la respuesta final; la respuesta deficiente en FDG PET/TC es altamente predictivo de fracaso terapéutico; y la ausencia de captación de la FDG no es sensible para la respuesta completa histológica ya que la enfermedad residual mínima podría no ser detectada. Además, captación inicial y criterios de respuesta óptima en imágenes de PET/TC FDG dependen del subtipo histológico, y el tipo e incluso la secuencia de QT neoadyuvante³³⁶. FDG PET/TC es muy valiosa en el contexto de la recurrencia. Con las imágenes convencionales, puede ser difícil diferenciar cáncer recurrente de secuelas posquirúrgicas y por radiación. Sin embargo, la FDG PET/TC tiene valor en este sentido, con excelente rendimiento diagnóstico en la detección y estadificación de CM recurrente. La exploración FDG PET/TC ha demostrado ser precisa dentro o fuera de la terapia hormonal, y puede modificar el manejo de hasta un 51% de los pacientes. Aunque FDG PET no se recomienda para vigilancia de rutina de pacientes asintomáticos después de una completa respuesta a la terapia, la reestadificación de todo el cuerpo con imágenes FDG PET tiene un valor probado sobre las imágenes convencionales para pacientes con marcadores tumorales en aumento o sospecha clínica de recurrencia³³⁷.

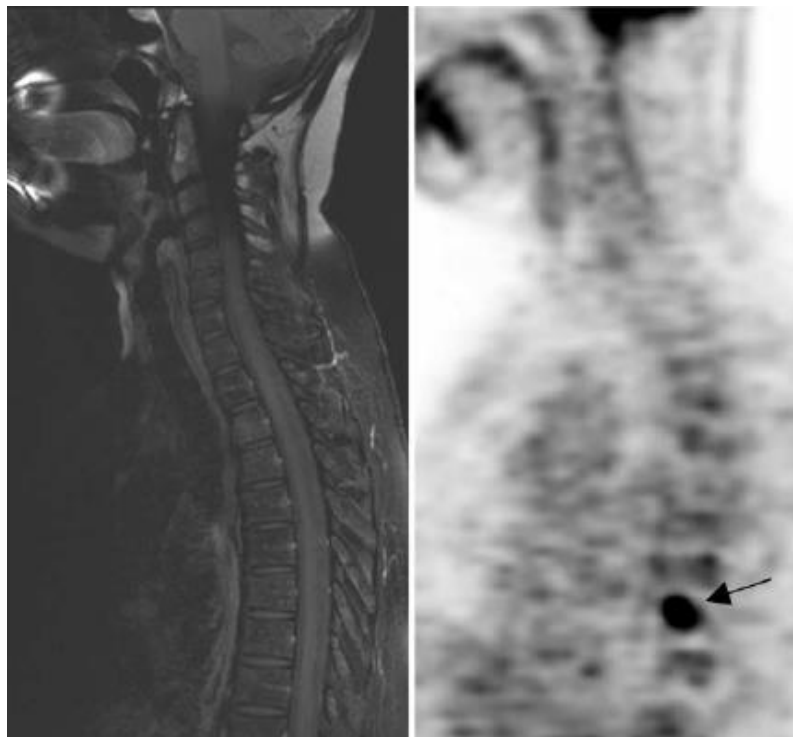


Figura 53. Captación de FDG vertebral correspondiente a metástasis probada histológicamente con imagen sagital negativa de RM. Fuente: Champion L, Brain E, Giraudet AL, et al. Breast cancer recurrence diagnosis suspected on tumor marker rising: value of whole-body 18FDG-PET/CT imaging and impact on patient management. *Cancer*. 2011;117(8):1621-1629

Valoración de la respuesta al tratamiento. Evolución de los criterios de respuesta en los tumores sólidos.

Se han desarrollado diversos métodos para medir la tasa de respuesta, comenzando con el original de Moertel sobre el examen físico en 1976 y continuando con los criterios de la World Health Organization (WHO) (1979), criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos o *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) (2000) y RECIST 1.1 (2009). La tasa de respuesta generalmente se refiere a la frecuencia con la que un tumor se reduce anatómicamente y se ha definido de varias maneras. Se definen los términos de respuesta completa, respuesta parcial, enfermedad estable y enfermedad progresiva en los criterios WHO y criterios RECIST.

Las tasas de respuesta se deben considerar con precaución cuando se trata de predecir los resultados en terapias contra el cáncer más nuevas que pueden ser más citostáticas que citocidas. Con tales tratamientos más nuevos, la falta de progresión puede asociarse con una buena mejoría en el resultado, incluso en ausencia de una reducción importante de los tumores, como lo demuestra la respuesta parcial o la respuesta completa³³⁸. Para determinar la falta de progresión por los cambios en el tamaño del tumor se requiere evaluaciones regulares y sistemáticas de la carga tumoral. Medidas más recientes como el PET pueden aportar más información.

La reducción a cuatro posibilidades (respuesta completa, respuesta parcial, enfermedad estable y enfermedad progresiva) de los criterios anatómicos

puede llevar a que información potencialmente valiosa se pierda. Por ejemplo, con algunos tratamientos nuevos contra el cáncer que son principalmente citostáticos, la enfermedad estable de larga duración es un resultado altamente beneficioso. De hecho, ejemplos de tales efectos incluyen el comportamiento de los tumores GIST, en los cuales el tamaño del tumor se reduce lentamente, pero los pacientes pueden vivir durante largos períodos con una enfermedad estable³³⁹. Hallazgos en esta línea, es decir, de incremento de supervivencia, con limitaciones en la respuesta de tamaño tumoral por RECIST se ha visto en hepatomas tratados con sorafenib³⁴⁰. Es por este motivo que se han producido intentos de utilizar características tumorales distintas del tamaño para evaluar respuesta.

Parece haber una relación bastante fuerte entre la captación de 18F-FDG y número de células cancerígenas en un número sustancial de estudios. En consecuencia, es razonable esperar que disminuciones en la captación de 18F-FDG tumoral se vean con una pérdida de la viabilidad de las células cancerosas, y que el incremento en el consumo de la glucosa del tumor y del volumen de las células tumorales se espere ante una progresión del tumor. El tiempo para la normalización de la exploración PET también es importante, ya que el tiempo debe reflejar la tasa de muerte celular y, por lo tanto, predecir la probabilidad de curación. Debido a que una PET positiva al final de 2 ciclos sugiere que se han eliminado menos de 1 o 2 logs de células tumorales, es poco probable que los 10 o 11 logs necesarios para la curación sean erradicados por 8 ciclos de tratamientos de duración estándar. Una exploración negativa verdadera después de 1 o 2 ciclos implica lo contrario; es decir, la tasa de muerte de células tumorales para este tumor es suficiente para producir curación, o al menos una valiosa remisión.

Se pueden considerar dos enfoques básicos para evaluar los cambios metabólicos del tratamiento: cualitativo y cuantitativo. Las interpretaciones cualitativas incluyen una gran cantidad de información, como experiencia clínica, expectativas de patrones de enfermedad para enfermedades

específicas, y conocimiento de variantes y artefactos normales. Debido a que la PET es intrínsecamente un método de imagen cuantitativo, la medición cuantitativa de los cambios tempranos inducidos por el tratamiento es una herramienta potencial atractiva para medir respuesta subclínica y cambios más completos. Se han discutido más de 30 formas diferentes de valorar la respuesta tumoral, pero el **SUV** ("standardized uptake value"-valor de captación estandarizado) parece ser el más ampliamente aplicado, generalmente se correlaciona bien con valoraciones analíticas más complejas. SUV puede ser normalizado a la masa corporal, masa corporal magra (SUL) o área de superficie corporal. El área de superficie corporal y los SUL son menos dependientes del habitus corporal en las poblaciones que el SUV basado en la masa corporal total.

El SUV es frecuentemente obtenido del píxel con el **SUVmax**, y podría considerarse un ROI (region of interest) de píxel único. Una pregunta biológica fundamental que subyace a las elecciones de las regiones de interés es si el volumen tumoral total o la porción metabólicamente activa máxima del tumor es lo más importante. Intuitivamente, ambos parecen importantes y deseables de determinar. Sin embargo, los conceptos de la biología celular sugieren que las partes más importantes de los tumores son las porciones más agresivas, que pueden no ser el tumor completo. Este controvertido concepto está en estudio para muchos cánceres. En la práctica, gran parte del desarrollo temprano de la PET para la respuesta al tratamiento estaba en el contexto de un solo tumor, como terapia neoadyuvante o como tratamiento paliativo. La mayoría de los trabajos se centran en uno o algunos focos tumorales en la selección de ROI. Sin embargo, el volumen total de la lesión y su actividad metabólica, conocida como la **glicólisis de la lesión total, volumen glucolítico efectivo, o volumen glucolítico total** ($\text{SUV media} \times \text{volumen tumoral total}$, en ml), son parámetros potencialmente importantes para estudiar el comportamiento de el tumor total³⁴¹.

Se han usado una variedad de métodos para determinar el cambio en los SUV con tratamiento. Los datos prospectivos de Weber et al son los más atractivos. Usando un ROI de 1.5 cm, mostraron en cáncer de pulmón, gástrico y esofágico que una disminución en la captación de 18F-FDG de 20% -35% después de 1-2 dosis de terapia son predictivas de los resultados, y a mayor la caída, mayor es el efecto beneficioso. En cáncer de esófago, por ejemplo, Weber et al encontraron que una caída mayor del 35% en el SUV parece ser un buen predictor de respuesta³⁴². Weber ha argumentado que cualquier caída de más del 20% es significativa y debería considerarse respuesta.

Los métodos para evaluar la respuesta al tratamiento con glicólisis de la lesión total aún están evolucionando. Parece que las disminuciones porcentuales en la glicólisis de la lesión total a veces son mayores que las disminuciones en SUV y esa glicólisis de lesión total da una gama más amplia de cambios después del tratamiento que lo aporta el SUV³⁴³. Esto sugeriría que se requerirían cambios más grandes en la glicólisis de la lesión total para tener una respuesta significativa de la requerida para SUV.

La premisa del criterio PERCIST 1.0 es que la respuesta al cáncer evaluada por PET es variable continua y tiempo-dependiente. Un tumor puede evaluarse cualquier cantidad de veces durante el tratamiento, y el uso de glucosa puede aumentar o disminuir desde los valores iniciales. El SUV probablemente variará para el mismo tumor y el mismo tratamiento en diferentes momentos.

La cantidad óptima de ciclos de QT antes de obtener una exploración PET 18F-FDG y el intervalo óptimo entre el último tratamiento y el PET son cuestiones de debate y pueden ser tratamiento-específico. La literatura sugiere que de forma precoz tras el tratamiento (es decir, después de 1 ciclo, justo antes del próximo ciclo) puede ser un tiempo razonable para monitorizar la respuesta, para determinar si el tumor no muestra una

resistencia primaria al tratamiento. De hecho, varios estudios, incluido uno de Avril et al. en cáncer de ovario, muestran que el 60% -70% de la disminución total del SUV ocurre después de solo 1 ciclo de efectividad tratamiento³⁴⁴. Después de la QT, se recomienda esperar un mínimo de 10 días antes de realizar 18F-FDG PET. Este tiempo permite eludir el efecto quimioterapéutico y las fluctuaciones transitorias en la captación de 18F-FDG que puede ocurrir temprano después del tratamiento: aturdimiento o captación en llamarada ^{345,346}.

En PERCIST, la respuesta a la terapia se evalúa como una variable continua y se expresa como cambio porcentual en el pico de SUL (o suma de SULs de lesión) entre el pre y post tratamiento. En resumen, una respuesta metabólica completa se define como la desaparición visual de todos los tumores metabólicamente activos. Una respuesta parcial se considera más de un 30% y una unidad de 0.8 de disminución en el pico de SUL entre la lesión más intensa antes del tratamiento y la más intensa después del tratamiento, aunque no necesariamente la misma lesión. Incremento de más de un 30% y 0.8 unidades en el pico SUL o nuevas lesiones, si se confirma, se clasifica como enfermedad progresiva. Se propone un aumento mayor de 75% en la glicólisis de la lesión total como otra medida de la progresión³⁴⁷.

1.12 PAPEL DE LA 18F-FDG PET/CT EN EL CÁNCER DE MAMA

La tomografía por emisión de positrones con la tomografía computerizada de bajas dosis es una modalidad de imagen que usa radiofármacos que son

capaces de diferenciar entre actividad patológica (malignidad o inflamación) y fisiológica en órganos y tejidos. Estos trazadores son generalmente moléculas ligando, anticuerpos o fármacos marcados con emisores de positrones o radionúclidos como el 18-Fluor. El 18-Fluor unido al análogo de la glucosa, fluorodeoxiglucosa, (18F-FDG) es el trazador más comúnmente usado en oncología, pero también tiene valor diagnóstico en neurología y cardiología. El valor diagnóstico de la PET/TC FDG en oncología es debido al incremento del metabolismo de la glucosa en las células malignas comparado con la captación fisiológica en células no malignas. Las células malignas muestran aumento de la captación de glucosa, y así de FDG, la cual puede ser visualizada en la imagen PET/TC³⁴⁸.

La propuesta de combinar la tomografía por emisión de positrones (PET) con tomografía computarizada (TC) se hizo a principios de la década de 1990 por David Townsend, Ronald Nutt y colaboradores. El concepto se originó a partir de un diseño anterior de PET de bajo costo, el escáner ECAT ART, que comprendía detectores de bloque en forma de bancos giratorios de bismuto de germanio que fue desarrollado por Townsend y compañeros de trabajo en la Universidad de Ginebra en 1991³⁴⁹. Los espacios entre los bancos de detectores ofrecían la posibilidad de incorporar una modalidad de imagen diferente dentro del escáner PET. Un cirujano de oncología suizo, el Dr. Rudi Egeli sugirió agregar algo útil para el diseño, como un escáner TC en los huecos que proporcionaría información anatómica más familiar para los cirujanos en ese tiempo.

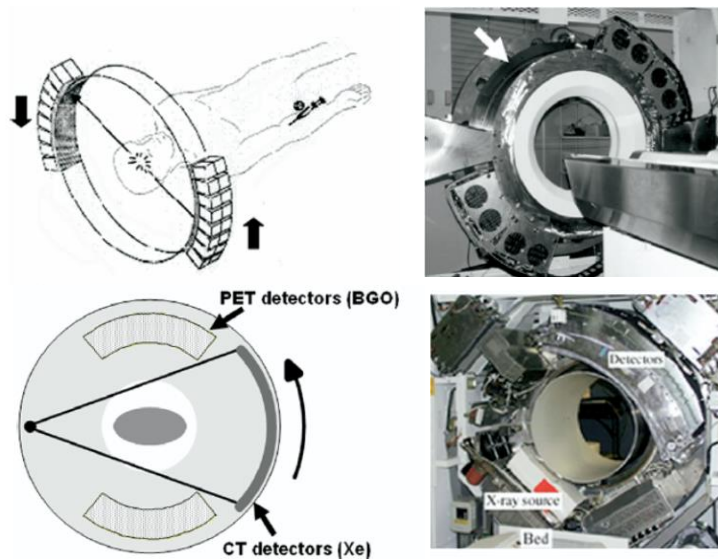


Figura 54. Desarrollo de la PET/TC. Fuente: Townsend. Combined Positron Emission Tomography-Computed Tomography: The Historical Perspective. Semin Ultrasound CT MRI 29:232-235. 2008

Así pues, el concepto de PET-TC nació en 1991, en el que los componentes de un escáner de TC serían montados en los huecos entre los bancos de los bloques de detectores de bismuto de germanio. Sin embargo, pronto fue evidente por la inspección de un escáner TC típico que tal concepto no sería factible debido a la densidad de componentes de rayos X montados en el soporte giratorio.

Por lo tanto, iban a ser necesarios que pasaran 7 años antes de que el primer prototipo combinado escáner PET-TC se completara e instalara en el centro médico de la Universidad de Pittsburgh. Un escáner TC espiral y los componentes PET de la rotación se montaron en la parte posterior del conjunto de TC. Este enfoque superó el problema de encontrar espacio en la parte frontal del conjunto de TC para los componentes de PET. Por lo tanto,

los componentes TC y PET rotaron como un solo ensamblaje adquiriendo datos de TC y PET secuencialmente. Todo el conjunto giratorio estaba alojado dentro de una sola cubierta.

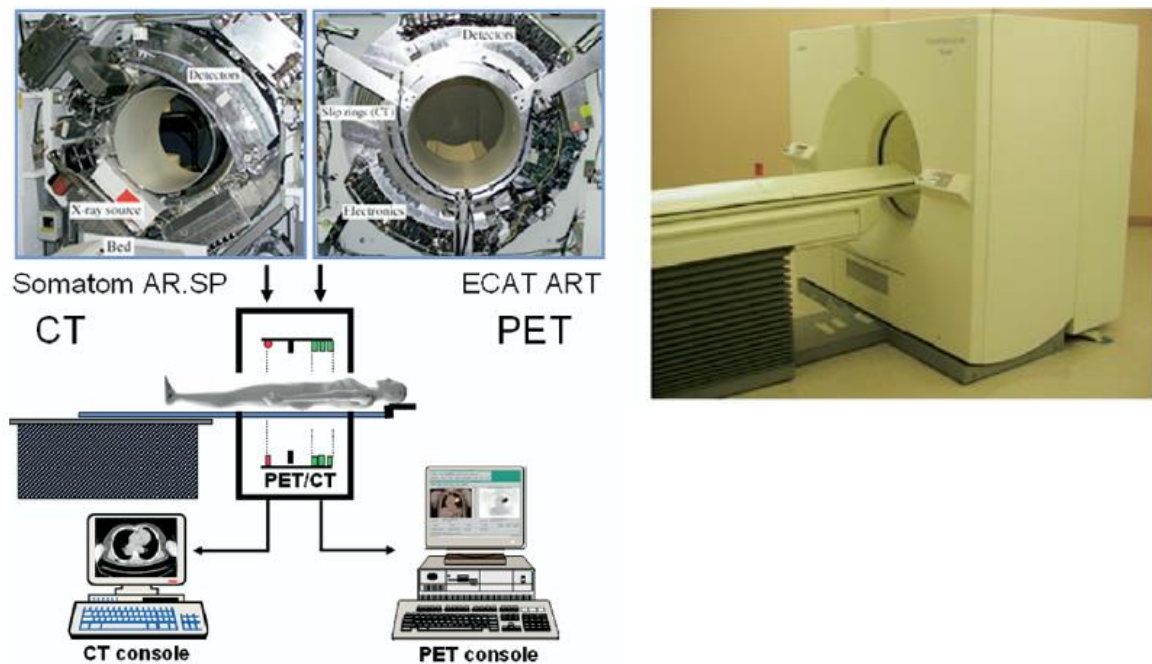


Figura 55. Diseño del primer prototipo de PET/TC de la Universidad de Pittsburgh y primer prototipo de PET/TC en 1998. Fuente: Townsend. Combined Positron Emission Tomography-Computed Tomography: The Historical Perspective. Semin Ultrasound CT MRI 29:232-235. 2008

Pasamos de una modalidad de imagen a otra en la que existía un deslizamiento del paciente en la camilla³⁵⁰. El primer prototipo de escáner PET-TC entró en funcionamiento en 1998, diseñado y construido por CTI PET Systems en Knoxville, TN (ahora Siemens Molecular Imaging) y el

primer escáner PET-TC comercial en ser anunciado fue el Discovery LS (GE Healthcare) a principios de 2001. Esto fue seguido algunos meses después por Biograph (Siemens Medical Solutions), y luego algo más tarde por el GEMINI (Philips Medical Systems). En los últimos años se han producido tanto avances en la TC con el aumento en el número de filas de detectores y tiempos de rotación más cortos; y en la PET, que incluyen mejoras en el diseño del detector y materiales que resultan en mayor sensibilidad y resolución espacial, la introducción de algoritmos de reconstrucción basados en un sistema modelo que incorpora explícitamente todos los factores de corrección de datos, métodos de tiempo de vuelo de reconstrucción de imágenes, estrategias para controlar el movimiento respiratorio y corregir errores de registro y mejoras en la velocidad de la reconstrucción de la imagen y flujo de trabajo en el entorno clínico³⁵⁰.

Papel de la PET/TC FDG en el estadiaje del cáncer de mama T1

El uso de la PET/TC para la detección del tumor primario actualmente no está recomendado, principalmente por su baja sensibilidad en carcinomas de pequeño tamaño. Debido al efecto de volumen parcial y a su limitada resolución, se han descrito sensibilidades de 25-63% en T1a-b (<10mm) y 80-94% en T1c (11-20mm)³⁵¹. El valor de la PET/TC en la detección de las metástasis axilares se ha evaluado más extensamente. Varios estudios han mostrado un excelente valor predictivo positivo pero también una pobre sensibilidad y valor predictivo negativo, recomendando el uso de la BSGC en caso de ausencia de PET positivo para ganglios axilares³⁵². La investigación sobre el valor de la PET/TC en la detección de ganglios linfáticos extra axilares es limitada, especialmente en el CM en estadio temprano.

Los artículos publicados en el uso de la PET/TC FDG en tumores T1 comprenden un grupo de pacientes pequeño y heterogéneo^{353,354,355,351}. Además, muchos de esos estudios usaron solo PET sin TC concomitante y no

son directamente comparables con los equipos actuales de última generación. El estudio de Koolen et al³⁵⁶ mostró que el 67% de CM T1b y 98% de tumores T1c podían ser visualizados con PET/TC. Dos tumores más pequeños de 5 mm (T1a) no se vieron con la PET/TC. Todos los tumores TN y Her2 positivos fueron visualizados, comparado con el 83% de los tumores RE positivos – Her2 negativos.

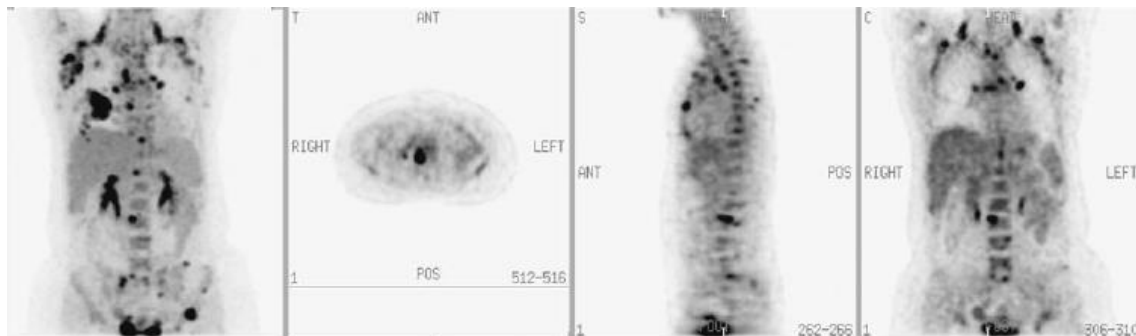


Figura 56. Imágenes PET que muestran metástasis ganglionares, óseas y las lesiones primarias mamarias. Fuente: Çermik TF, Mavi A, Basu S, Alavi A. Impact of FDG PET on the preoperative staging of newly diagnosed breast cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2008 ; 35 : 475 – 83

En cuanto a la valoración de la afectación axilar linfática en el CM estadio temprano, el estudio de Koolen et al confirman que la sensibilidad de la PET/TC es subóptima pero que tiene un excelente valor predictivo positivo (sensibilidad 73%, especificidad 100%, valor predictivo positivo 100% y 72% de valor predictivo negativo), confirmando que la DAGL en lugar de la BSGC es razonable en el caso de ganglios con avidéz de FDG en la PET/TC. En cambio, la BSGC sigue siendo obligada en axilas sin aumento de la captación de FDG. Igualmente, el estudio de Koolen confirma la baja utilidad como herramienta para el estadiaje en el CM estadio temprano. En su estudio, la PET/TC detectó metástasis pulmonares en un paciente. Tres lesiones sospechosas con captación FDG fueron falsos positivos, y las dos lesiones encontradas en la mama contralateral, sospechosas de ser una nueva lesión primaria maligna, se detectaron también por ecografía y RM. De 12 lesiones

a distancia, tres se localizaron fuera del tórax, todas siendo hallazgos incidentales que no influían en el CM de las pacientes.

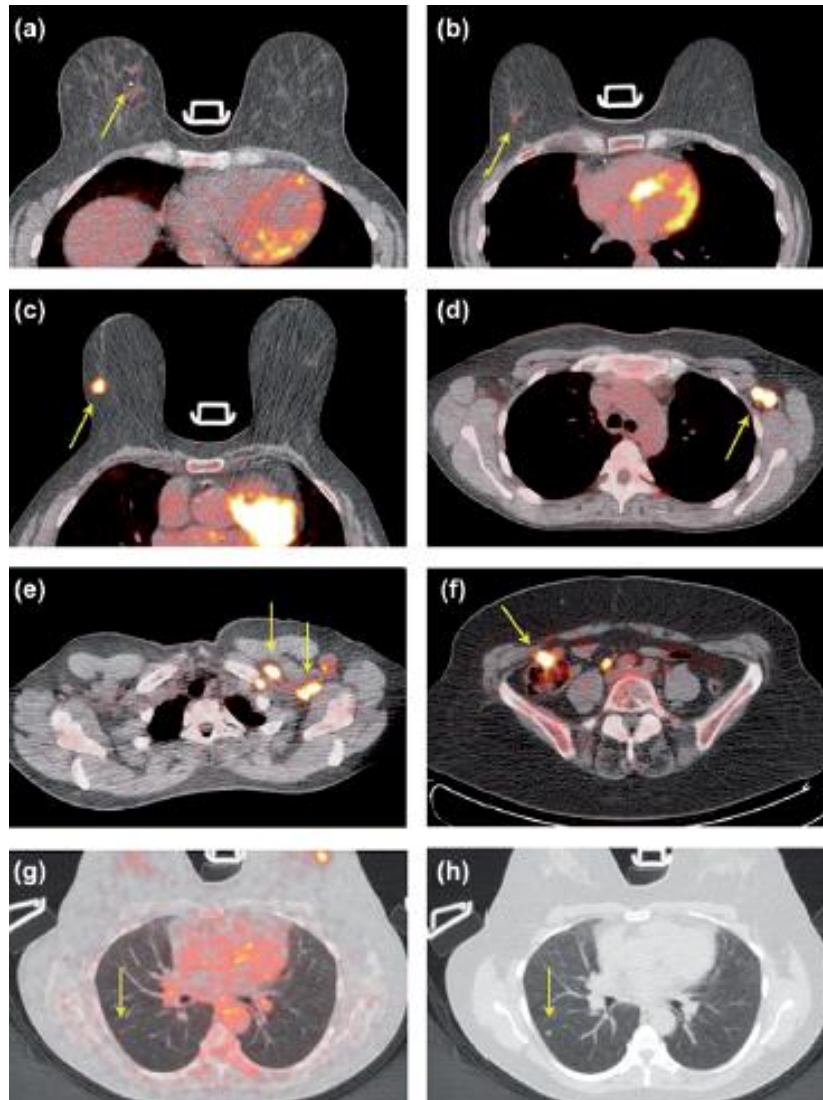


Figura 57. Imágenes PET/TC de diferentes pacientes con CM T1 que muestran ausencia de avidéz por FDG a), captación cuestionable en b), intensa avidéz por FDG en c), intensa avidéz en ganglios axilares y periclaviculares en d) y e), captación en colon ascendente f), y metástasis pulmonares con avidéz por FDG g) y h). Fuente: bas b. koolen, femke van der leij, wouter v. vogel, emiel j. th. rutgers, marie-jeanne t. f. d. vrancken peeters, paula h. m. elkhuisen, renato a. valdés olmos . Accuracy of 18F-FDG PET/CT for primary tumor visualization and staging in T1 breast cancer. Acta Oncologica, 2014; 53: 50–57

Papel de la PET/TC en el estadiaje del cáncer de mama estadio II y III.

Una relativa nueva indicación en la cual la PET/TC FDG puede proporcionar valor adicional en el CM estadio II y III es el estadiaje ganglionar. En el CM estadio II y III el valor predictivo negativo tanto de la PET/TC realizada en supino como en prono para el estadiaje de los ganglios axilares está por debajo del 80% (53-79%)³⁵⁷. Así, cuando la PET/TC no muestra captación en axila, la axila no puede ser considerada libre de metástasis. Por esta razón, se aconseja la BSGC post-tratamiento QT sistémico. Al contrario del valor predictivo negativo, se ha descrito que la PET/TC tiene una especificidad de aproximadamente el 100% para la detección de metástasis ganglionares axilares³⁵⁸.

Esto implica que las lesiones altamente sospechosas por PET/TC tienen que ser confirmadas mediante examen histológico.

La presencia de metástasis axilares ganglionares en el momento del diagnóstico es de particular importancia a la hora de prescribir el tratamiento quimioterápico sistémico. Sin embargo, como las pacientes en estadio N2/3 recibirán además tratamiento de la axila o regiones ganglionares extraaxilares, es necesario tener conocimiento de cuáles son ganglios linfáticos en riesgo al estadio inicial. El PET/TC facilita la exploración de todas las regiones linfáticas, incluyendo cadena mamaria interna, mediastino y cuello.

El papel de la PET/TC para visualizar metástasis ganglionares extra-axilares no ha sido estudiado extensamente. En el estudio de Aukema et al³⁵⁹ a 60 pacientes se les prescribió tratamiento quimioterápico sistémico y fueron adicionalmente estadiados con PET/TC en posición prono. En este estudio, PET/TC visualizó metástasis ganglionares extra-axilares en 17 pacientes (28%) comparado con 7 detectados por PAAF guiada por ecografía. Consecuentemente la planificación de RT cambió en 7 (12%) de los pacientes debido a una reestadificación a un estadio mayor con la PET/TC.

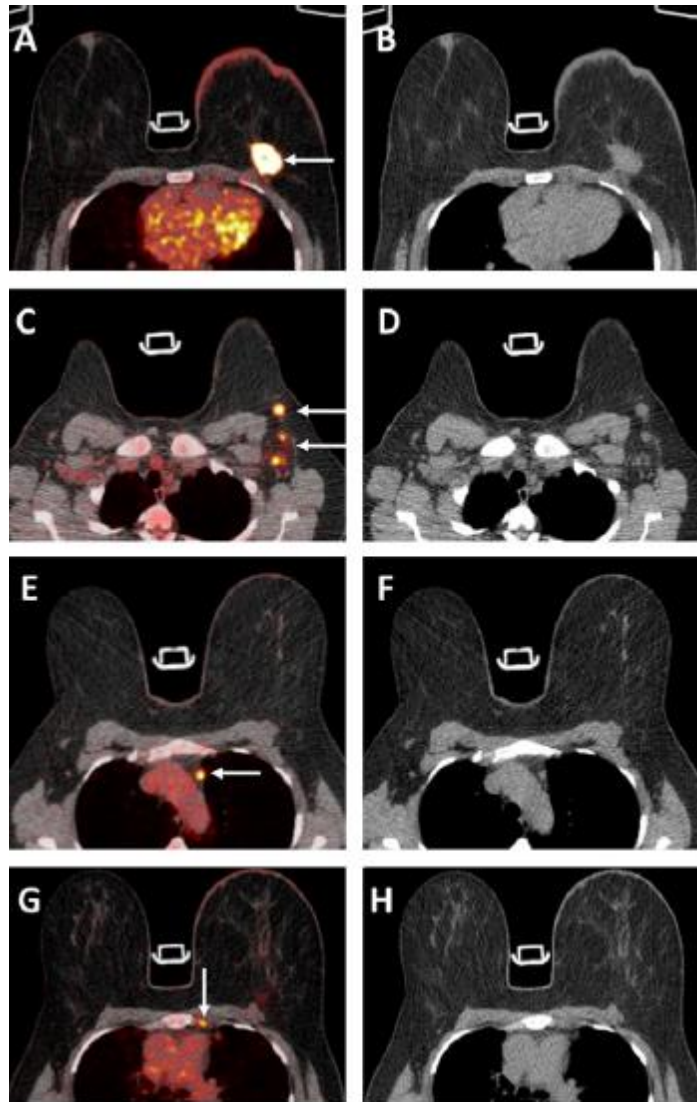


Figura 58. Imágenes PET/TC de paciente con CM izquierdo estadio II-III con metástasis ganglionares axilares, en la que la PET/TC detectó metástasis ganglionares adicionales mediastínicas e intercostales. Fuente: Aukema TS, STrever ME, Peeters M-JTFDV, et al. Detection of extra-axillary lymph node involvement with FDG PET/TC in patients with stage II-III breast cancer. Eur J Cancer 2010; 46 (18): 3205-10

En el estudio de Bernsdorf et al³⁶⁰ de 103 pacientes y con la PET/TC realizada en supino, se encontraron nuevas lesiones ganglionares metastásicas en 15 pacientes (15%), lo que llevó a estadiar a un estadio mayor del inicial en un 14% y a una modificación de tratamiento en el 8% de los pacientes. Koolen en su trabajo³⁵⁸ que incluyó 311 pacientes que iban a

recibir tratamiento sistémico quimioterápico y a las que se les realizó PET/TC en posición prono, encontró 58 nuevos ganglios sospechosos N3 (26 en cadena mamaria interna y 32 periclaviculares) que no fueron detectados por otras técnicas convencionales, cambiando la planificación de la RT en 16% de los pacientes.

Considerando la re-estadificación a un estadio superior por la PET/TC comparado con técnicas convencionales de imagen, la PET/TC parece ser más adecuada para visualizar todos los ganglios afectados en CM estadio II y III antes del tratamiento sistémico quimioterápico.

Monitorización de la respuesta

Se ha investigado el papel de la PET/TC para monitorizar la respuesta del CM a la QT neoadyuvante^{361,362}.

Los resultados muestran una dependencia según el subtipo de CM, indicando buenos resultados para el CM TN y RE positivos, pero resultados pobres para los Her2 positivos.

Se hipotetiza un valor complementario de la RM y la PET/TC, ya que la RM valora cambios morfológicos y de la vascularización y la PET/TC cambios en el metabolismo de la glucosa por el tumor. Se ha realizado un estudio para explorar ese valor complementario de ambas técnicas, pero el estudio tiene un número insuficiente de pacientes (n=93) para determinar cómo habrían de combinarse esas técnicas en la práctica clínica habitual³⁶³. En el estudio de Schmitz et al³⁶⁴ se intentó explorar la forma de monitorizar la respuesta a la QT neoadyuvante teniendo en cuenta el subtipo de CM y los diferentes escenarios de imagen: RM sola, PET/TC sola, combinación de ambas. Para los tumores HER2-positivos, la RM fue la técnica de imagen que monitorizó la respuesta tumoral de forma más precisa superando la PET/TC y con resultados comparables a las imágenes combinadas. En tumores RE

positivos tumores, la combinación de RM y PET/TC fue ligeramente superior sobre la RM sola y PET/TC sola. Para tumores TN, la RM, PET/TC e imagen combinada obtuvieron resultados comparables.

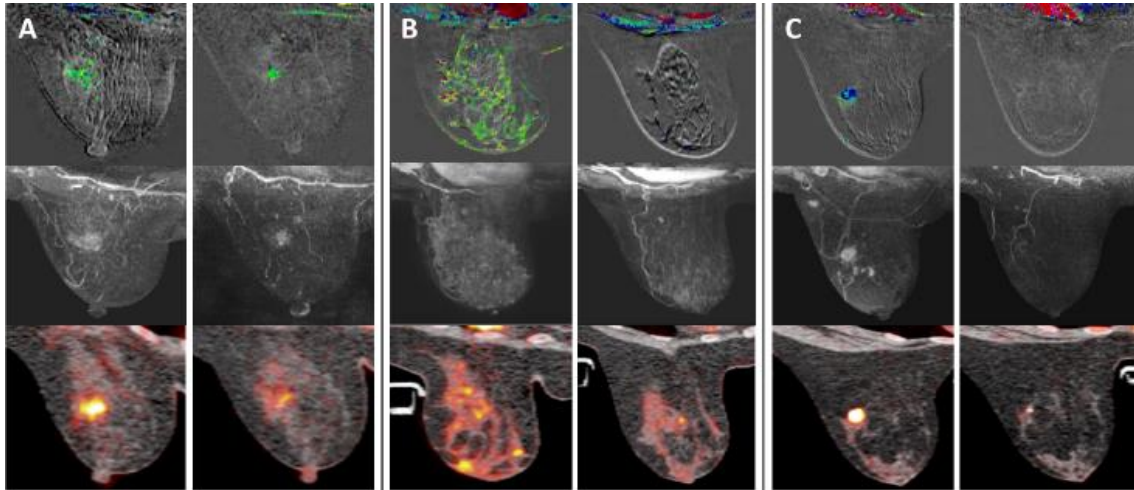


Figura 59. Imagen de RM y PET/TC de diferentes subtipos de CM. Moderada respuesta al tratamiento en A, buena respuesta en RM pero moderada en PET/TC en B, y buena respuesta tanto en RM como PET/TC en C. Fuente: Schmitz AMT, Teixeira SC, Pengel KE, Loo CE, Vogel WV, Wesseling J. Monitoring tumor response to neoadjuvant chemotherapy using MRI and 18F-FDG PET/CT in breast cancer subtypes. PLoS One. 2017 May 22;12(5):e0176782

En general, un resultado óptimo a largo plazo se ve tras RPC en mama y axila pero la sensibilidad al tratamiento quimioterápico sistémico puede diferir en las dos regiones³⁶⁵.

En el estudio de Ramshorst et al³⁶⁶ realizado en pacientes con CM TN y Her2 positivo, se midió la correlación entre respuesta metabólica en mama y axila y se evaluó el valor adicional de incorporar la respuesta metabólica axilar sobre la de la mama únicamente en la predicción de la RPC total. La PET / TC 18F-FDG se realizó al inicio (PET1), 2-3 semanas (PET2) y 6-8 semanas (PET3) del tratamiento quimioterápico sistémico. La respuesta metabólica en la mama y la axila se correlacionaron moderadamente en tumores TN usando Δ SUVmax entre PET1-PET3 y mal en tumores HER2 positivos

usando SUVmax en PET2. En los tumores TN, la respuesta metabólica de la mama predijo bien la RPC sin mejoría después de agregar la respuesta axilar. En tumores HER2-positivos, la respuesta metabólica de la mama predijo la RPC deficientemente, con mejoría después de agregar la respuesta axilar. Así, en tumores TN, la predicción de RPC total puede hacerse independiente de la respuesta metabólica axilar. En tumores HER2-positivos, la respuesta axilar puede mejorar la predicción total de RPC.

Relación de la captación de FDG con las características clínicas, histopatológicas y moleculares del cáncer de mama

La correlación entre captación de FDG e histopatología se ha investigado en varios estudios. Una de las investigaciones con un grupo homogéneo y grande de pacientes con CM estadio II y III es la de Koolen et al³⁶⁷. Además esta investigación se realizó llevando a cabo la exploración de la PET/TC en posición prono, lo que facilita la comparación con la RM y ha demostrado resultar en una mejor visualización y mayores valores semicuantitativos comparado con la posición supina. En el estudio se establece que el subtipo clínico principalmente determina el grado de captación de FDG. El grado histológico también está asociado a la captación de FDG, pero cualquier otro factor asociado con la captación de FDG en el análisis multivariante no tuvo contribución cuando se consideraban el subtipo clínico o el grado histológico.

En este estudio se vió que las pacientes que presentaban metástasis en el momento del estadiaje mostraron un mayor grado de captación de FDG en el tumor primario que las que no presentaban metástasis. Esto está relacionado con el hecho de que la enfermedad metastásica al diagnóstico es más frecuentemente encontrada con tumores de alto grado y RE negativos. No encontraron diferencias en cuanto al tamaño tumoral o los ganglios linfáticos afectados.

Otro de los hallazgos, concordante con lo descrito previamente en la literatura, es que el carcinoma lobular infiltrante (CLI) presenta valores de SUV max menores que otros tipos de carcinomas invasivos y que la PET/TC no es la técnica elegible para la monitorización de la respuesta al tratamiento. Esto es consistente con el hecho de que el CLI normalmente es RE positivo y de grado histológico 2.

Los tumores TN presentan un SUV max mayor que los Her2 positivos, pero en los tumores RE positivos este efecto no se percibe. Además, en los tumores Her2 negativos la negatividad para RE significativamente aumenta el SUV max en el análisis multivariante. Los tumores TN son más agresivos y muestran con mayor frecuencia recurrencias o metástasis.

La inmunohistoquímica y el subtipo molecular mostraron concordancia con la excepción del grupo de Her2 positivo. Este grupo de tumores es heterogéneo y muestra grados variables de captación de FDG. También en este estudio el Ki67 y el grado III se asociaron con una mayor captación de FDG.

El nivel de captación basal proporciona información para la predicción de la respuesta al tratamiento. Los tumores TN están asociados a tasas relativamente altas de RPC. La monitorización de la respuesta tiene importancia en aquellos tumores que se espera que reduzcan su tamaño rápidamente. Así, los tumores TN y tumores de alto grado representan la mejor indicación para la PET/TC en la monitorización de respuesta al tratamiento.

Parámetros metabólicos

Los parámetros derivados más frecuentemente de PET FDG son el valor de captación estandarizado (SUV) y parámetros metabólicos volumétricos (incluido el volumen metabólico del tumor (MVT) y glicolisis lesional total (TLG)). El VMT es el volumen de tejido tumoral con una actividad determinada de captación de ^{18}F -FDG, representando la extensión de la captación de FDG por los tejidos del tumor más allá de la intensidad de captación. La TLG, obtenida del producto entre el MVT y el SUV medio (SUVmed), refleja la relación entre el grado de captación del radiotrazador y el volumen tumoral^{368,369}.

En varios tumores sólidos el MVT y la TLG parecen ser parámetros metabólicos asociados a la carga tumoral total y el grado de agresividad, y por lo tanto aportan información pronóstica de la enfermedad^{370,371}. SUVmax refleja solo el metabolismo máximo de la glucosa medido en los píxeles más altos dentro de una región designada de interés. Por tanto, SUVmax no siempre revela el metabolismo total de la glucosa dentro del tumor. Por esta razón, TLG y MVT también se toman en consideración como parámetros volumétricos representantes para estimar la radioactividad total a lo largo de un tumor por encima de un umbral mínimo y tienen utilidad en la evaluación del pronóstico y efecto terapéutico de la QT.

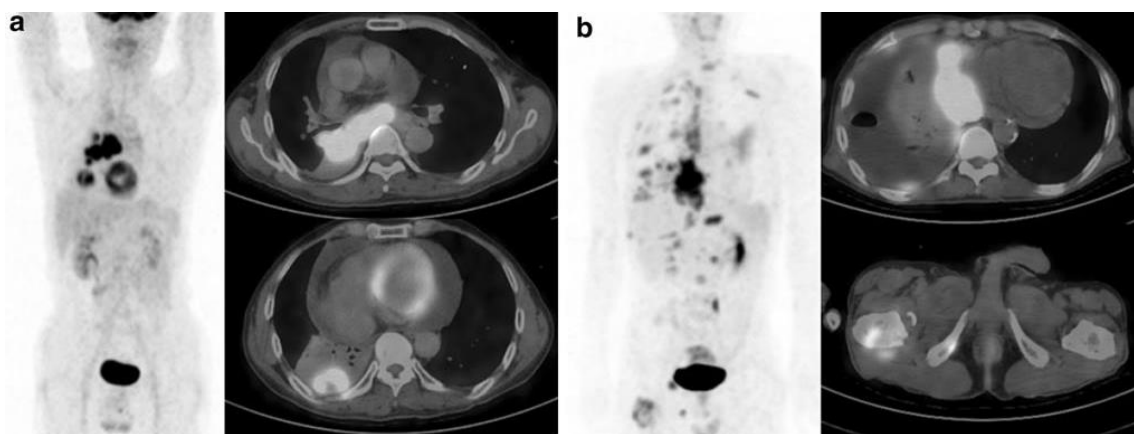


Figura 60. Imágenes PET/TC en pacientes con estadio IV de cáncer de pulmón. A) VMT 62.6 y TLG 452.9. Supervivencia global 44 meses. B) VMT 458.5 y TLG 1,782.1. Supervivencia global 10,3 meses. Chung HW, Lee KY, Kim HJ, Kim WS, So Y. FDG PET/CT metabolic tumor volume and total lesion glycolysis predict prognosis in patients with advanced lung adenocarcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2014;140:89–98

Existen bastantes investigaciones sobre la asociación entre la captación de FDG expresada por el SUV y los diferentes subtipos histopatológicos y moleculares de CM. En 2010, Osborne et al³⁷² afirmaron que en el CM localmente avanzado, los tumores sin expresión de RE mostraban más captación de 18F-FDG que los tumores con expresión de los mismos. Heudel et al³⁷³ encontraron una relación positiva entre SUV y grado histológico, tipo histológico, tamaño tumoral y presencia de RH de estrógeno y progesterona. Estos autores concluyeron que la 18F-FDG PET/TC es una herramienta útil en el estadiaje preoperatorio de pacientes con tumores TN o pobremente diferenciados, pero no para la evaluación de los ganglios linfáticos axilares o carcinomas lobulillares. Groheux et al³⁷⁴ demuestran que la captación de FDG es mayor en aquellas pacientes con peores características pronósticas: alto grado, negatividad para RH, triple negatividad, tumores metaplásicos. Así mismo, Kim³⁷⁵ concluyó en su estudio que una alta captación de FDG se correlaciona con factores de peor pronóstico como invasión tumoral de más de 2 cm, grado tumoral más alto, nivel más alto de MIB-1, negatividad para RH y triple negatividad. Sin embargo, la 18F-FDG PET/TC tuvo valor limitado en el estudio de los ganglios linfáticos axilares. Por último, Koolen et al en su estudio obtuvieron como resultados que el SUV max era significativamente mayor en pacientes con metástasis a distancia en el momento del estadiaje, carcinomas no lobulares, tumores con RH negativos, tumores TN, tumores grado 3 y en tumores con alto índice de proliferación (expresión Ki67). Tras un análisis de regresión lineal, los tumores TN y el grado 3 se asociaban significativamente a un SUV max mayor.

Más recientemente e incluyendo otros parámetros metabólicos (no solo SUV) en el análisis, Tang et al³⁷⁶ concluyeron que hubo diferencias estadísticamente significativas de los parámetros metabólicos de la lesión primaria (SUVmax, MTV, TLG) en diferentes estadios patológicos, estadios T, con o sin invasión de los ganglios linfáticos. Solo el TLG de los pacientes con RE negativo fue mayor que el de los pacientes con RE positivo. TLG, MTV de pacientes con RP negativo fueron más altos que los de pacientes con RP positivo. No se encontraron diferencias significativas de los parámetros metabólicos entre los pacientes positivos y negativos para HER-2. SUVmax, MTV, TLG de lesión primaria se asociaron positivamente con Ki-67 y el diámetro máximo, y el coeficiente de correlación de TLG fue el más alto. SUVmax, SUVmean, MTV y TLG se asociaron positivamente con la etapa T, y el coeficiente de correlación de TLG fue el más alto. Ninguno de los parámetros tuvo correlación con la etapa N. Solo TLG tuvo una correlación positiva con el estadio clínico. El SUVmax de los ganglios linfáticos metastásicos se asoció positivamente con los parámetros metabólicos de la lesión primaria, el estadio T y el estadio clínico, respectivamente.

Últimas investigaciones³⁷⁷, no ya en PET/TC si no en PET/RM, van en la misma línea y observan una correlación significativa entre SUV medio y valores máximos de SUV (SUVmax) derivados con PET corporal completo y PET regional de los senos realizados simultáneamente con MRI. Se observó una diferencia significativa en los valores de SUVmean, SUVmax y TLG entre los grados y los subtipos moleculares de CM. Los valores altos de SUVmean, SUVmax y TLG se correlacionaron con mayor tamaño tumoral, mayor índice de proliferación, grado más alto, y el estado del receptor hormonal TN.

La 18F-FDG PET/TC ha sido evaluada como herramienta útil para predecir la respuesta tras QT en varios tipos de cáncer, incluyendo el CM. Específicamente en el CM, varios estudios^{378, 379} mostraron un posible papel de la 18F-FDG PET/TC para la predicción temprana de la respuesta a la QT

neoadyuvante. En estos estudios, cambios relativos en el valor de captación máxima estandarizada (SUV max) tras el primer o segundo ciclo de QT son un predictor fuerte de respuesta.

Sin embargo, actualmente no está completamente establecido el papel de la 18F-FDG PET/TC en la predicción temprana a la QT en la práctica clínica. Algunos estudios³⁸⁰ afirman que los índices combinados volumen-metabólicos como el VMT o la TLG podrían ser más fiables en la predicción de la respuesta a la QT que el SUV max, dado que éste representa sólo la porción más activa del tumor, y puede no representar el estado tumoral de forma global, especialmente tras QT. Se ha sugerido que los índices VMT y GTL de la 18F-FDG PET/TC son mejores indicadores de la carga tumoral total que el SUV max, y se ha comprobado que presentan características pronósticas en relación al diagnóstico en una variedad de tumores malignos ^{381,382}.

Jiménez-Ballvé et al³⁸³ estudiaron retrospectivamente pacientes con CM localmente avanzado tratadas con tratamiento neoadyuvante, local y adyuvante, en seguimiento. Se realizó una 18F-FDG PET/TC para estadificar la enfermedad, midiéndose diferentes parámetros metabólicos (VMT, TLG, SUV max y SUV med), tanto en el tumor primario, como en los ganglios metastásicos y en el cuerpo entero. Concluyeron que los parámetros metabólicos que más se asocian con la tasa de recidiva son el VMT y la TLG en el tumor primario, el SUV max en la enfermedad ganglionar regional y los 3 índices PET en el cuerpo entero (Para el cálculo de los parámetros metabólicos de cuerpo entero, SUVmáx CE, VMT CE y TLG CE, se sumaron el SUVmáx, VMT y TLG del tumor (T) y de los ganglios locorregionales (N), respectivamente).

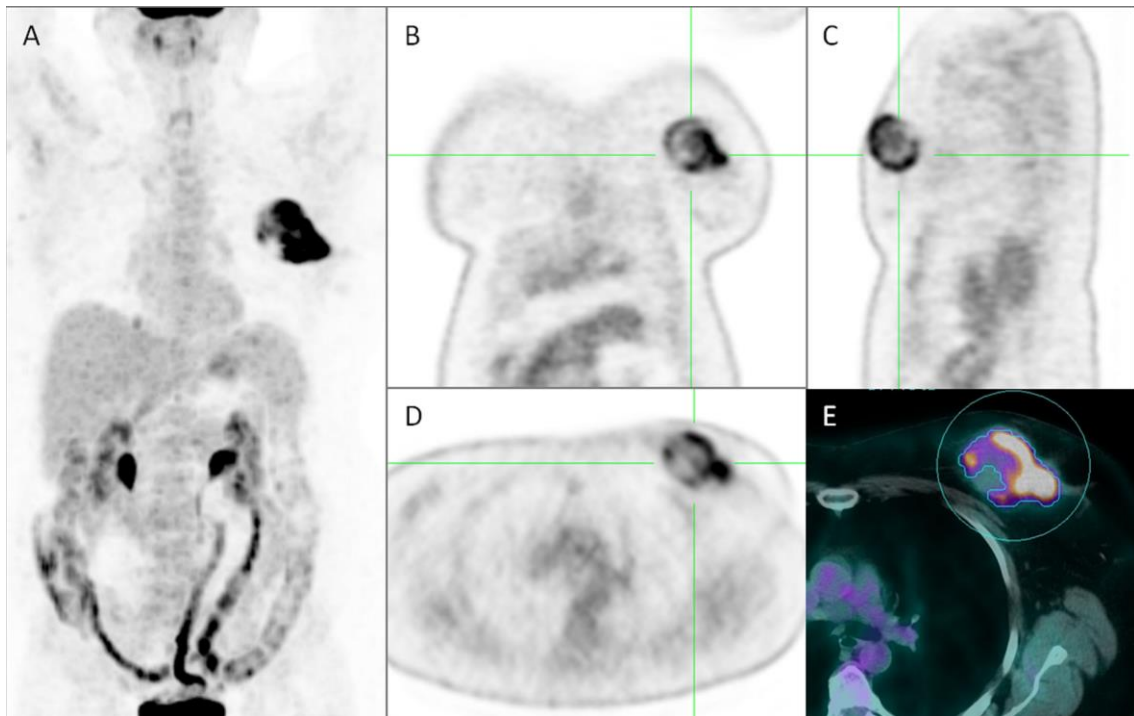


Figura 61. MIP, imágenes PET e imagen fusión. CM localmente avanzado izquierdo. SUVmáx de 12,7, SUVmed de 4,3, VMT de 100,3 cm³ y TLG de 431,3 g. Fuente: Jimenez Ballvé A, García Esquinas M, Salsidua Arroyo O, Serrano Palacio A, García Saenz JA, Ortega Candil A, et al. Papel pronóstico del volumen metabólico tumoral y de la glucólisis tumoral en los estudios ¹⁸F-FDG PET/Tc de estadificación del cáncer localmente avanzado de mama. REv Esp Med Nucl Imagen Mol 2016; 35 (6): 365-372

Con el análisis de los parámetros metabólicos tumorales (SUV max, GTL, VMT) la ¹⁸F-FDG PET/TC se presenta como una técnica de imagen molecular importante no sólo para el diagnóstico, estadiaje inicial o monitorización del tratamiento, sino como herramienta para la detección de enfermedad recurrente y buen marcador pronóstico.

1.13 TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES MAMODEDICADA (MAMMI PET)

Desde hace unos años se ha comercializado y empezado a trabajar con un prototipo de PET dedicado a mama (MAMMI-PET, Oncovisión®), el sistema PET con mayor resolución y sensibilidad del mercado, especialmente útil en la detección precoz del CM en mujeres jóvenes y de mamas densas. Proporciona una extraordinaria definición de tumores con áreas heterogéneas, así como de los límites tumorales, y proporciona una elevada rentabilidad diagnóstica en lesiones difíciles de evaluar como las situadas en la pared torácica, mamas pequeñas, lesiones multifocales, cercanas al pezón y en pacientes con prótesis mamarias.

Los sistemas actuales de PET/TC corporal típicamente producen imágenes reconstruidas con una resolución de 5–15 mm dependiendo de la dosis inyectada, el tiempo de imagen, la postreconstrucción, filtrado de imágenes, y de la resolución intrínseca del escáner. Esto reduce su utilidad en la detección de pequeñas lesiones (<1 cm) y / o aquellos con baja captación de trazador³⁵³. Lo ideal es que el CM se trate en las primeras etapas de la enfermedad. Para superar los inconvenientes mencionados de la PET/TC corporal para uso en la detección de CM, varios grupos están trabajando en sistemas de imágenes de mama dedicados basados en detectores de alta resolución que se pueden colocar cerca de la mama. La alta resolución, pequeño tamaño de vóxel, y la distancia corta de tumor a detector podría mejorar la detección y cuantificación de tumores. Además, podrían facilitarse biopsias guiadas por PET, permitiendo una biopsia de la parte más proliferativa del tumor (en la ubicación con mayor grado de captación de FDG³⁸⁴, especialmente en tumores con un patrón de captación de FDG

heterogéneo o en tumores ocultos³⁸⁵. Las PET mama-dedicadas pueden ser clasificadas de acuerdo con el posicionamiento de la mama y paciente, usando la compresión de la mama con el posicionamiento vertical del paciente (PEM) o con la mama colgante sin compresión en decúbito prono (PEM / PET, mama dedicada PET/TC, MAMMI PET).

PET mamodedicado: compresión

Hay varios sistemas de tomografía por emisión de positrones mamodedicados por compresión. El sistema de mamografía por emisión de positrones (**PEM**) (Naviscan, San Diego, EE. UU.) ha sido investigado más extensamente. Thompson et al³⁸⁶ informó de su viabilidad en 1994. Posteriormente se obtuvieron los primeros resultados clínicos con otros estudios. En el de Murthy et al³⁸⁷ PEM detectó correctamente la presencia de enfermedad en 8 de 10 sujetos. Los hallazgos fueron falsos negativos en 2 casos y falso positivo en ninguno, dando al instrumento 80% sensibilidad, 100% de especificidad y 86% de precisión. En el de Levine et al³⁸⁸ se concluyó que una relación de lesión- fondo >2,5 parece ser un indicador robusto de malignidad y arrojó una sensibilidad del 86%, una especificidad del 91% y una precisión diagnóstica global del 89%. MacDonald et al³⁸⁹ presentó el segundo prototipo (PEM Flex Solo II) en 2009. El sistema consta de dos detectores planos que están integrados en un dispositivo de mamografía convencional mejorando la comparación de imágenes de PEM y mamografía.

En el procedimiento que se lleva a cabo en varios estudios recientes generalmente se inyectan 301-472 MBq de 18F-FDG por vía intravenosa y las imágenes se adquieren tras un período de reposo de aproximadamente 60 minutos. PEM usa la compresión de la mama durante la adquisición de imágenes que es de unos 10-20 minutos por mama en promedio. La resolución es de 2.4 mm y el campo de visión máximo es 24 × 16,4 cm. Hay

estudios que demuestran una mayor sensibilidad del PEM comparado con la PET/TC convencional corporal, principalmente debido a que mejora la detección de tumores pequeños³⁹⁰.

Por último, un estudio prospectivo multicéntrico ha tratado de evaluar la eficacia y seguridad de la PEM para guiar la biopsia de lesiones mamarias con avidéz por la FDG sospechosas de malignidad. El cáncer invasivo se identificó en 13 de 24 lesiones (54%), mientras que el 33% de las lesiones biopsiadas con avidéz de FDG fueron eventualmente benignas. No ocurrieron eventos adversos graves y todos los pacientes encontraron que el procedimiento causaba una incomodidad mínima a leve.

PET mamodedicado: mama colgando en posición prona

En 2008 Raylman et al³⁹¹ describió el diseño y construcción del **PEM/PET** (mamografía por emisión de positrones/tomografía). El escáner PEM / PET consta de dos juegos de rotación de cabezales detectores planares. Cada detector consiste en una matriz 4 × 3 de panel plano H8500 Hamamatsu de fotomultiplicadores sensibles a la posición acoplados a una matriz de elementos detectores LYSO de 96 × 72 de 2 × 2 × 15 mm³. La resolución espacial en el centro del campo de visión es de 2.01 ± 0.09 mm (radial), 2.04 ± 0.08 mm (tangencial) y 1.84 ± 0.07 mm (axial). Los primeros resultados en 5 pacientes con CM³⁹² han demostrado que este sistema es capaz de identificar algunas lesiones no visibles en las mamografías estándar. Además, mientras que todas las lesiones grandes en este estudio se visualizaron mediante un escáner PET / TC de cuerpo entero estándar, parte de la morfología de los tumores (infiltración ductal, por ejemplo) se definió mejor con el sistema PEM / PET.

En 2009, Wu et al. y Bowen et al. introdujeron una **PET/TC de mama dedicada**^{393,394}. El sistema consistía en una cámara PET de un cabezal de

doble plano basado en oxortosilicato de lutecio (tamaño de cristal, $3 \times 3 \times 20$ mm) y TC de haz de cono de 768 cortes. El paciente se pone boca abajo en una cama especializada e inserta un único seno colgante a través de una abertura en la mesa. El escáner adquiere imágenes tomográficas de la mama mediante la rotación de dos detectores PET, un detector de TC y un tubo de rayos X en el plano coronal alrededor de un solo seno. A los pacientes se les inyectó 170-477 MBq de FDG y se obtuvieron imágenes durante 12.5 min por mama. Para todos los pacientes, hubo confirmación de la biopsia de los cánceres que se visualizaron en una PET / TC de mama dedicada en todos los escaneos de pacientes. Se encontró que los senos más grandes tienden hacia mayores tasas de conteo de ruido equivalente en la imagen.

El **MAMMI PET** se ha desarrollado recientemente en el contexto del proyecto europeo de Mamografía con Imagen Molecular (MAMMI). El MAMMI PET de mama consiste de 12 módulos de detectores dando forma a un dodecágono con una abertura de 190 mm. Cada cabeza de detector contiene crystal LYSO centelleante, un fotodetector, y una electrónica de suministro de alta potencia. La característica más notable cuando se compara con otros PET es el uso de cristales monolíticos $40 \times 40 \times 10$ mm³ en lugar de pequeñas vidrieras pixelladas. El fotodetector elegido fue el H8500 de HAMMAMATSUPHOTONICS. Cada fotomultiplicador tiene 64 ánodos. Toda la información del ánodo se resume usando la información de 5 señales (4 para las posiciones X e Y y una adicional para la información de Z), para cada evento generado. El MAMMI PET fue diseñado para que el paciente esté en posición prona. La posición prona del paciente sin compresión de la mama permite mejor delineación del tumor, diferenciación y localización que la posición supina. Las imágenes de MAMMI PET se reconstruyen con MLEM ·D con un tamaño de voxel de 1 mm³. Se dispone de un diámetro transversal de campo de visión de 170 mm. El tamaño del detector restringe la longitud del campo de visión a 40 mm por corte. Aquí, un elevador vertical permite mover el anillo detector incrementando el

campo de visión axial a 170 mm. El MAMMI PET adquiere imágenes con una resolución espacial de 1,5 mm³⁹⁵.



Figura 62. Prototipo de Mammi PET. Fuente: A. Soriano, A. González, A. Orero et al., “Attenuation correction without transmission scan for the MAMMI breast PET,” Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A, vol. 648, supplement 1, pp. S75–S78, 2011.

Un segundo prototipo está disponible y en él se mantienen sin cambios las características técnicas y se realizaron ligeros ajustes a los cristales de centelleo. En los estudios, el tiempo de adquisición por cada mama son unos 15 min aproximadamente³⁹⁶.

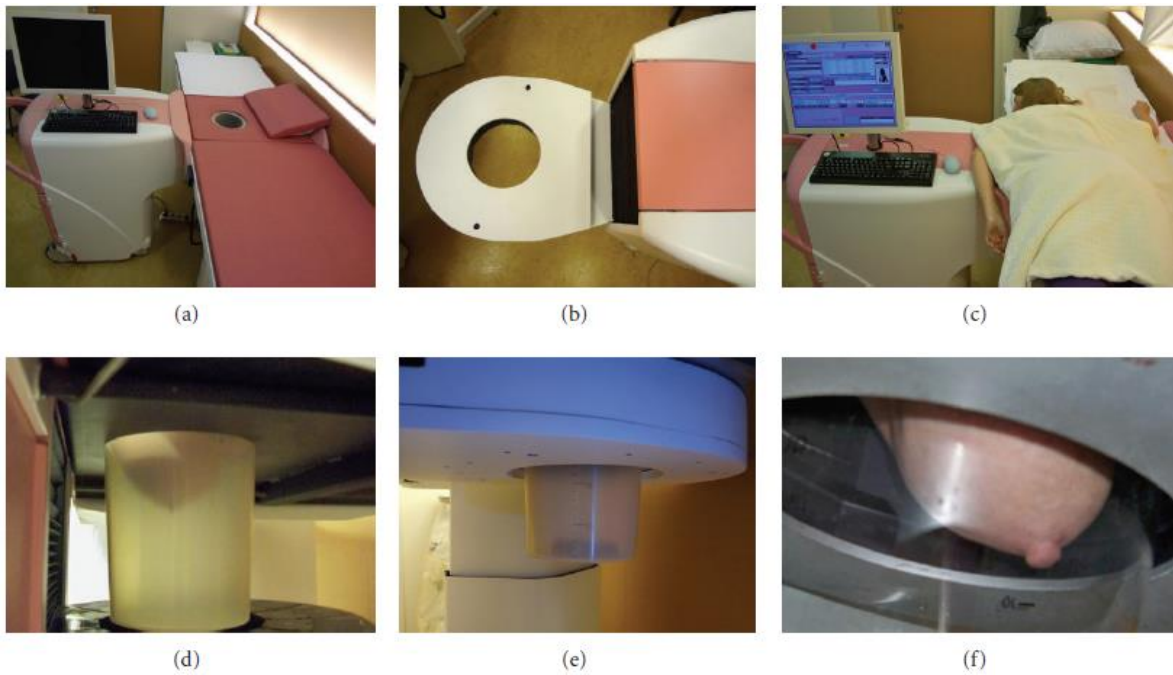


Figura 63. MammiPET con camilla para posición de la mama colgando. Fuente: Koolen et al Molecular Imaging in Breast Cancer: From Whole-Body PET/CT to Dedicated Breast PET. J Oncol. 2012; 2012: 438647.

La primera experiencia clínica llevada a cabo con el primer prototipo de MAMMI PET fue realizada por Koolen et al con buenos resultados comparando con la PET/TC convencional³⁹⁷.

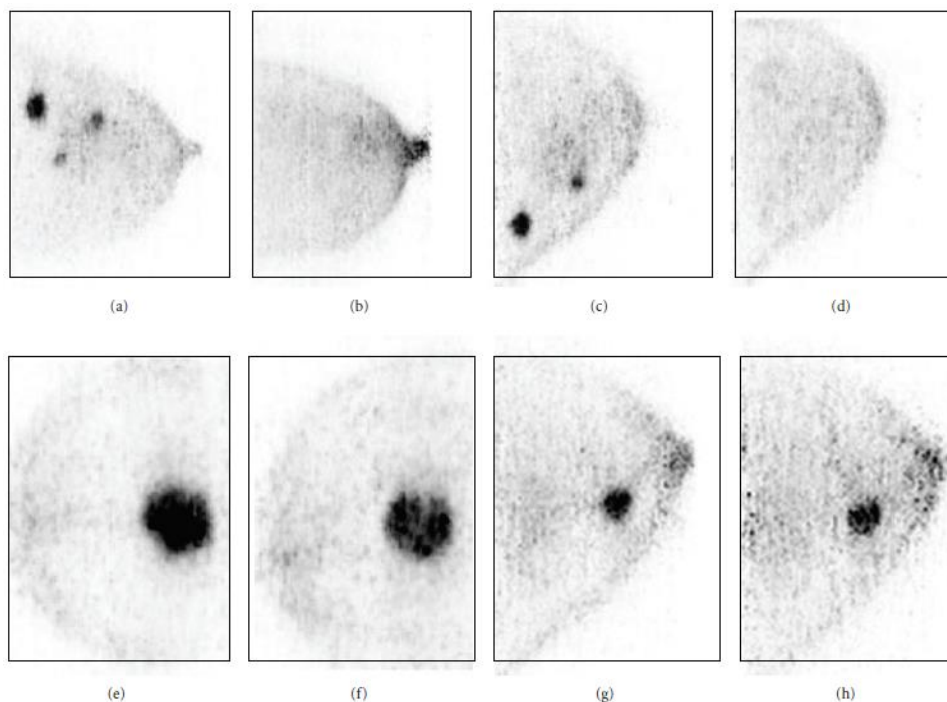


Figura 64. Imágenes de mammiPET que muestra la evaluación de la respuesta metabólica del tumor a la QT neoadyuvante en a-b y c-d, pero ausencia de respuesta en otros pacientes en e-f y g-h. Fuente: Koolen et al Molecular Imaging in Breast Cancer: From Whole-Body PET/CT to Dedicated Breast PET. J Oncol. 2012; 2012: 438647

1.14 HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

1.14.1 HIPÓTESIS DE TRABAJO

Evaluar la utilidad del análisis de los parámetros metabólicos de la 18F-FDG PET-TC (SUV max, GTL y VMT) en la predicción pronóstica en pacientes con cáncer de mama con diferentes perfiles inmunohistoquímicos.

1.14.2 OBJETIVOS CONCRETOS

- Correlacionar los parámetros metabólicos analizados en función de los diferentes perfiles inmunohistoquímicos (luminal, HER 2 y triple negativo).
- Correlacionar los parámetros metabólicos con las características clínico-tumorales de las pacientes (edad, tipo y grado histológico, localización y tamaño del tumor, actividad proliferativa medida por ki67, expresión de receptores).
- Correlacionar los parámetros metabólicos analizados en los diferentes tipos de lesiones (tumor primario, enfermedad ganglionar o metástasis a distancia) con la posibilidad de recurrencia.
- Comprobar el valor del análisis de los parámetros metabólicos en la evaluación de la respuesta a la quimioterapia (adyuvante o neoadyuvante) y predicción de recurrencia.
- Evaluar el poder predictivo de la 18F-FDG PET/TC en el análisis de la supervivencia de las pacientes.

- Establecer un nivel de corte para cada parámetro metabólico que permita predecir la supervivencia de los pacientes.
- Comparar la utilidad de la tomografía por emisión de positrones en el reestadiaje de la enfermedad en comparación con las técnicas de imagen convencionales.
- Comparar los resultados de la tomografía por emisión de positrones mamodedicada con el PET/TC convencional de cuerpo entero.

2. METODOLOGÍA

2.1 PACIENTES INCLUIDAS EN EL ESTUDIO

Todas las pacientes incluidas en nuestro trabajo se estudiaron en la Unidad Funcional de Mama del Hospital General Universitario de Valencia. El manejo diagnóstico-terapéutico de las mismas se estableció siguiendo un planteamiento de consenso en el Comité de Tumores de Mama del mismo centro. La Unidad Funcional de Mama del Hospital General Universitario de Valencia es un equipo multidisciplinar compuesto por diversos especialistas. Entre ellos destacan los pertenecientes a los Servicios de Cirugía General, Radiodiagnóstico, Medicina Nuclear, Anatomía Patológica y Oncología Médica principalmente.

Se estudiaron retrospectivamente 65 pacientes con CM, bien en estadio localizado o con enfermedad metastásica, y que podían haber recibido tratamiento quimioterápico (neoadyuvante o adyuvante), durante el periodo comprendido entre 2009 a diciembre de 2017.

Todas las pacientes fueron diagnosticadas con diversas técnicas de imagen que incluyen ecografía y mamografía, y RM cuando se consideró necesario, como componentes del protocolo diagnóstico para caracterizar las lesiones primarias mamarias y hacer el estadiaje locorregional.

A todas las pacientes se les realizó, al menos, 3 estudios 18F- FDG PET-TC. Se valoraron los parámetros metabólicos derivados de la 18-FDG PET/TC: SUV max, VMT y GTL, tanto en el tumor primario como en la enfermedad ganglionar locorregional y en los diferentes tipos de lesiones metastásicas. Se realizó en todos los casos un análisis de la variación de los parámetros metabólicos estudiados entre primer y segundo PET/TC (SUVmax1-2, TLG1-2 y VMT1-2), así como entre segundo y tercer PET/TC (SUVmax2-3, TLG2-3, VMT2-3).

El número de lesiones en las que se valoraron los parámetros metabólicos es de 555. La distribución del análisis de los parámetros metabólicos es la siguiente:

- 1) Se realizaron 40 valoraciones del tumor mamario primario.
- 2) Lesiones metastásicas óseas: 202.
- 3) Lesiones ganglionares: 198.
- 4) Lesiones pulmonares: 56.
- 5) Lesiones en partes blandas viscerales: 12.
- 6) Lesiones hepáticas: 47.

En el seguimiento de las pacientes, que abarca una media de 8 años, se evaluó el porcentaje de recurrencias, la supervivencia libre de enfermedad (SLE) (tiempo en meses desde la fecha de estadificación inicial hasta la recurrencia del tumor o muerte por cualquier causa), y la supervivencia global (SG) (tiempo en meses desde la fecha de estadificación inicial hasta la muerte por cualquier causa o última fecha de control en que la paciente es observada).

La mayoría de las pacientes llevaban tratamiento quimioterápico o RT en el periodo de estudio en el que se realizaron las PET/TC. A un 26,2% (17/65) de las pacientes se les ha administrado tratamiento con QT neoadyuvante. Se analizará el valor predictivo de respuesta al tratamiento quimioterápico neoadyuvante de la 18F-FDG PET/TC en estas pacientes.

En un grupo de 27 (27/65) pacientes (41,5%) se ha valorado qué aporta Mammi-PET en el diagnóstico del tumor primario en comparación con la valoración de la mama en la imagen de cuerpo entero de la PET/TC. Se realizaron 31 exploraciones PET mamodedicadas en esas 27 pacientes.

2.2 ANÁLISIS HISTOLÓGICO E INMUNOHISTOQUÍMICO

El diagnóstico anatomopatológico inicial del tumor se realizó en muestras obtenidas mediante BAG. Los tumores se asignaron a los tipos histológicos definidos por la OMS³⁹⁸ y para el grado histológico se utilizó el sistema de Nottingham (Scarff-Bloom-Richardson). Este grado valora la diferenciación de luces glandulares, el pleomorfismo nuclear y el número de mitosis, estableciendo tres categorías:

Grado I o bien diferenciado.

Grado II o moderadamente diferenciado.

Grado III o pobremente diferenciado.

En cada caso se realizó estudio IHQ valorando la expresión de los RE, RP, ki-67 y del protooncogen HER2, mediante el sistema automatizado Benchmark XT (Ventana Medical System)³⁹⁹. La expresión de RE y RP se categorizó como positiva o negativa con un nivel de corte sobre el 10% de expresión: menos del 10% se aceptó como negativa y 10% o más como positiva. HER2 se categorizó con puntuaciones de 0, 1+, 2+ y 3+. HER2 fue evaluado como positivo cuando la inmunotinción de membrana puntuó 3+. En los casos con sobreexpresión de HER2 no concluyente (2+, 1+) en estudio IHQ, se realizó estudio de hibridación in situ para el gen HER2 (HER2 FISH PharmDx kit, Dako). HER2 fue aceptado como negativo cuando la inmunotinción de membrana puntuó 0 y también cuando las puntuaciones fueron 2+ y 1+ en el análisis de hibridación por fluorescencia in situ. El índice de proliferación del Ki67 fue considerado positivo con un nivel de corte de 20% de tinción nuclear. Los resultados se categorizaron en dos grupos: menos de 20% y puntuaciones de 20% o mayores.

De los 5 perfiles IHQ de la clasificación tumoral clásica (LUMINAL A, LUMINAL B, LUMINAL B-HER2 (+), HER2 (+), TRIPLE NEGATIVO), para este trabajo hemos utilizado el agrupamiento de las pacientes en tres perfiles IHQ:

-“Perfil luminal”: luminal A + luminal B.

-“Perfil HER2”: luminal B-HER2 + HER2.

-“Perfil triple negativo”: triple negativo.

2.3 TRATAMIENTO QUIMIOTERÁPICO

En los estadios iniciales del CM el objetivo del tratamiento es eliminar el tumor quirúrgicamente (siempre que sea posible), precedido o no de tratamiento neoadyuvante, y, posteriormente administrar el tratamiento adyuvante con RT y/o tratamiento sistémico (QT-hormonoterapia-terapia dirigida).

En pacientes con recaída a distancia o local inoperable, el tratamiento sistémico es la principal opción. La elección del mismo puede depender de varios factores como la biología del tumor, los tratamientos previos, la duración del intervalo libre de enfermedad, comorbilidades, etcétera. Casi todos los CM metastásicos son incurables por lo que el tratamiento está encaminado a mantener o incrementar la calidad de vida y, en la medida de lo posible, aumentar la supervivencia. Para pacientes con una expectativa de vida relativamente alta y sin sintomatología grave, el tratamiento secuencial con monoterapia es preferible a las combinaciones de QT.

Tratamiento quimioterápico neoadyuvante

Las pacientes recibieron durante 6 meses tratamiento con QT neoadyuvante con esquemas que incluyen antraciclinas y taxanos de manera secuencial.

El esquema de tratamiento fue de ACx4 ciclos (adriamicina a 60 mg/m² día 1 cada 21 días y ciclofosfamida 600 mg/m² día 1 cada 21 días) seguido de Paclitaxel semanal durante 12 semanas para las pacientes con enfermedad TN y para las pacientes con CM Her2+ se empleó el esquema semanal de antraciclina liposomal, Paclitaxel y Trastuzumab durante 18 semanas junto a GCSF profiláctico los días 11 y 13 de cada ciclo de 21 días por un total de 6 ciclos.

En los pacientes con sobreexpresión y/o amplificación de HER2 se añadió la terapia específica anti-HER2 con trastuzumab. Éste es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG1 contra el receptor HER2 que reconoce el dominio extracelular del receptor y posee actividad antitumoral. La dosis habitualmente utilizada es de 6 mg/kg de peso cada 21 días, con dosis de carga de 8 mg/kg en el caso de administración cada 3 semanas).

Tratamiento quimioterápico adyuvante

A continuación se describen las opciones de tratamiento en pacientes con CM metastásico.

En general, las pacientes con tumores con RH positivo, el tratamiento hormonal fue la mejor opción, siempre y cuando la agresividad del tumor, la afectación visceral y la sintomatología no fueran indicación del uso de QT. Los medicamentos utilizados fueron tamoxifeno, fulvestrant, inhibidores de la aromatasa (anastrozol, letrozol y exemestano) y análogos de la hormona liberadora de hormona luteinizante (goserelina, leuprorelina y triptorelina). El uso de uno u otro vino marcado por diferentes factores, como el estado menopáusico de la paciente, el uso previo de alguno de ellos y/o el perfil de seguridad. Cuando la resistencia a estos tratamientos, ya sea tras una primera o sucesivas líneas, fue evidente, el siguiente paso fue la asociación de terapias dirigidas a revertir la resistencia endocrina como el everolimus (inhibidor de mTOR) o los nuevos inhibidores de ciclinas como el palbociclib y el ribociclib y si no, el uso de QT.

En los tumores HER2 positivo, se añadió al tratamiento sistémico (QT u hormonoterapia en función de la expresión, o no, de receptores hormonales) medicamentos antiHER2 (trastuzumab, pertuzumab o lapatinib) o bien trastuzumab emtansina tras el uso de trastuzumab y un taxano.

Para las pacientes con tumores TN, y para aquellas con RH positivo no subsidiarias de hormonoterapia, la QT fue el tratamiento de elección. La primera línea de tratamiento solía incluir un taxano y/o antraciclina, ya sea en monoterapia o en regímenes de QT, aunque la elección del tratamiento estuvo condicionada por los medicamentos utilizados en la adyuvancia, el intervalo libre de enfermedad, la sintomatología de la enfermedad, y/o la localización de las metástasis, entre otros factores. En los tumores TN y en tumores con receptor hormonal positivo con afectación visceral, la adición de bevacizumab a paclitaxel mejoró la SLP. No existe una segunda línea clara y se dispone de múltiples alternativas (capecitabina, eribulina, vinorelbina, platinos, gemcitabina).

2.4 RESPUESTA CLÍNICO-ECOGRÁFICA

A todas las pacientes se les hizo un seguimiento clínico estrecho y se las valoró mediante exploración física y estudios ecográficos. De esta manera, se clasificó el grado de respuesta en:

RESPUESTA CLÍNICA

- Ausencia de respuesta clínica: el tumor no presentó cambios respecto a su morfología antes del inicio del tratamiento quimioterápico.
- Respuesta clínica parcial: reducción parcial del tamaño del tumor.
- Respuesta clínica completa: desaparición del tumor a la exploración física.

RESPUESTA ECOGRÁFICA

-Ausencia de respuesta ecográfica: el tumor presentó el mismo tamaño que antes del comienzo del tratamiento quimioterápico.

-Respuesta ecográfica parcial menor: reducción del tamaño tumoral \leq del 50% respecto al tamaño en el momento del diagnóstico.

-Respuesta ecográfica parcial mayor: reducción del tamaño tumoral $>$ del 50% respecto al tamaño en el momento del diagnóstico.

-Respuesta ecográfica completa: no se visualizó el tumor.

2.5 ANÁLISIS DEL GRADO DE RESPUESTA PATOLÓGICO

Cuando fue posible se realizó un análisis comparando el grado de respuesta patológico en aquellas pacientes intervenidas y tratadas previamente con QT y la respuesta metabólica obtenida mediante el análisis de imágenes PET-TC.

El grado de respuesta patológico se analizó según el sistema de Miller-Payne⁴⁰⁰. Este sistema establece 5 grados de respuesta local en función de la reducción de la celularidad tumoral tras el tratamiento, sin tener en cuenta ni el tamaño del tumor ni la respuesta ganglionar. Se clasifica la respuesta en 5 grados:

Grado 1: sin cambios, o alteraciones en células individuales pero sin reducción en la celularidad global.

Grado 2: reducción discreta en la celularidad tumoral, inferior al 30%.

Grado 3: reducción de la celularidad invasiva entre el 30% y el 90%.

Grado 4: marcada reducción en la celularidad invasiva, superior al 90%, con persistencia de pequeños grupos microscópicos de células tumorales.

Grado 5: ausencia de células epiteliales invasivas sobre un lecho tumoral fibroso. Se permite la presencia de componente in situ residual.

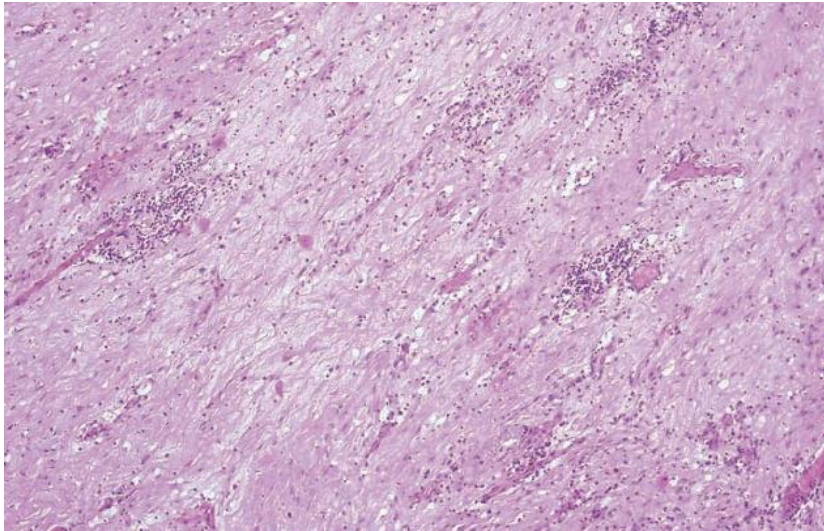


Figura 65. Ejemplo de RPC a la QT neoadyuvante. Fuente: Who Classification of Tumours of the Breast. Lakhani et al.

2.6 PET/TC

La imagen PET/TC se adquirió usando un PET/TC escáner (Philips). Se realizó un PET de cuerpo entero en posición supina desde cabeza a porción proximal de muslo. Todas las pacientes realizaron ayuno previo de 6 horas y se realizó verificación de la glucemia capilar inferior a 200 mg/dl antes de la administración de 5 MBq/dl de ^{18}F -FDG por kilogramo de peso. Tras un tiempo de espera de 40-60 min en reposo sensorial para la correcta distribución de las ^{18}F -FDG por el organismo, comenzó la adquisición de las imágenes. Se realizó por protocolo un TC sin contraste para corrección de la atenuación. Las imágenes PET se reconstruyeron por métodos iterativos.

El PET/TC Philips Gemini usa cristales de lutecio-itrio oxyortosilicato (LYSO) para el componente PET. Este escáner, que opera en modo totalmente tridimensional, tiene un diámetro de 90 cm y un campo de visión

axial de 18 cm. Utiliza cristales de LYSO de dimensiones de 4 x 4 x 22 mm³ dispuestos en un detector de diseño pixelado Anger-logic. Este escáner fue diseñado como un escáner PET convencional de alto rendimiento, y para proporcionar una buena resolución de tiempo al operar como escáner PET con tiempo de vuelo. La resolución transversal y axial cerca del centro es de 4,7 mm. La sensibilidad absoluta de este escáner medida con una fuente lineal de 70 cm de largo es 6.6 cps / kBq, mientras que la fracción de dispersión es 27% medida con una fuente de lineal de 70 cm de largo en un cilindro de 20 cm de diámetro. Para el mismo cilindro de fuente lineal, la tasa máxima de NEC es de 125 kcps a una concentración de actividad de 17,4 kBq / mL (0,47 mCi / mL)⁴⁰¹.

Las especificaciones del equipo se muestran en la tabla siguiente:

General			
Peso máximo paciente	195/430/kg/lbs	Tamaño entrada paciente	70 cm
Rango scan PET/TC	190 cm	Gantry diseño openview	sí
PET			
Material cristal	LYSO	Dimensiones cristal	4 x 4 x 22 mm
Imagen TOF	sí	Sensibilidad (centro)	7000 cps/MBq (NEMA) y >14.000 (TOF)
NECR pico	110 kcps (NEMA) y >220 (TOF)	Resolución espacial transversal	4,7 mm (NEMA)
TC			
Configuraciones	64 canales o 16 cortes	MRC Tubo rayos X	Capacidad ánodo 8.0 MHU

Tabla 4. Especificaciones del equipo PET/TC Philips Gemini

Análisis de la imagen

El análisis de la imagen constó de dos aspectos. En primer lugar se realizó una valoración visual del estudio de cuerpo entero atendiendo a un detallado análisis tanto del tumor primario como de las lesiones que expresan metabolismo y que pueden considerarse como no fisiológicas. Se realizó una evaluación de cortes sagitales, coronales y transversales, siendo interpretado como anormal un aumento de actividad significativo respecto a una zona considerada como fondo. Las imágenes fueron evaluadas por dos médicos nucleares expertos y en caso de discordancia se llegó a una decisión de consenso.

Se realizó manualmente un volumen de interés (VOI) sobre la lesión de estudio, con los márgenes necesarios para incluirla completamente, verificándolo en los 3 planos del espacio (axial, coronal y sagital). Todos los parámetros metabólicos se midieron tanto en el tumor primario, como en la enfermedad ganglionar locorregional y en las metástasis a distancia.

El SUV max fue el del voxel en la región de interés con mayor SUV. El VMT es el volumen de tejido tumoral con una actividad determinada de captación de ¹⁸F-FDG, representando la extensión de la captación de FDG por los tejidos del tumor más allá de la intensidad de captación. La TLG se define mediante el producto entre el MVT y el SUV medio (SUVmed), y refleja la relación entre el grado de captación del radiotrazador y el volumen tumoral. Todos los índices semicuantitativos se obtuvieron de forma automática por el software de la estación de trabajo MIMVista software, version 6.7.

Los parámetros metabólicos analizados se compararon con los parámetros histopatológicos (tipo histológico tumoral, grado tumoral, tamaño del tumor, etc), así como con los parámetros IHQ (RE, progesterona, porcentaje de ki67).

2.7 TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES MAMODEDICADA (MAMMIPET)

A un subgrupo de 27 pacientes, del total de población de 65 pacientes que componen el proyecto de investigación, se les realizó, añadido al estudio PET-CT de cuerpo entero, un estudio de tomografía por emisión de positrones mamodedicada (mammiPET). En total se realizaron 31 exploraciones con mammiPET.

Se realizó un análisis visual de las imágenes obtenidas tanto con mammiPET como con PET/TC de cuerpo entero, y un análisis semicuantitativo con la valoración del número y tamaño de las lesiones por mammiPET para comparar con los resultados obtenidos con la PET/TC convencional y otras modalidades de imágenes (ecografía, mamografía y RM), y establecer una correlación con las características clinicopatológicas del CM.

El mammiPET de Oncovision usado en este trabajo de investigación consta de 12 módulos detectores extraíbles idénticos formando un dodecágono con una apertura del escáner de 186 mm.

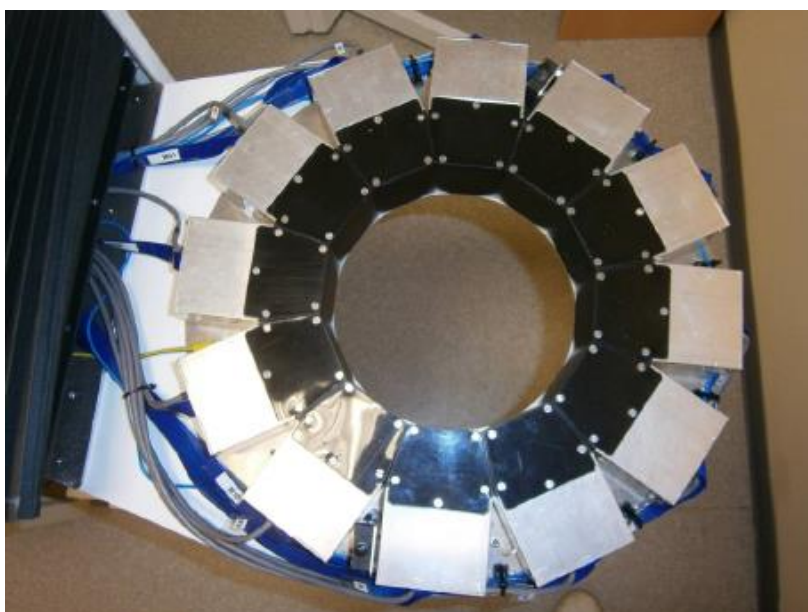


Figura 66. Diseño del anillo de mammiPET. Fuente: García Hernández et al. Performance evaluation of a high resolution dedicated breast PET scanner. Med. Phys. 43 (5), May 2016

Cada módulo detector consta de un único cristal continuo (no pixelado) centelleante LYSO ($40 \times 40 \times 10 \text{ mm}^3$), un PSPMT, y una tarjeta electrónica que incluye la fuente de alimentación de alta tensión. El sistema de adquisición incorporado en el mammiPET tiene capacidad de medición de la profundidad de interacción (DOI). El campo de visión transaxial (FOV) es de 170 mm y el tiempo de ventana para coincidencias se fija en 8 ns. El tamaño del módulo detector restringe la longitud axial de FOV a 40 mm/*frame*. Aquí, un elevador vertical permite que el sistema mueva secuencialmente todo el anillo detector en un modo de paso y disparo para aumentar el FOV axial a 170 mm.

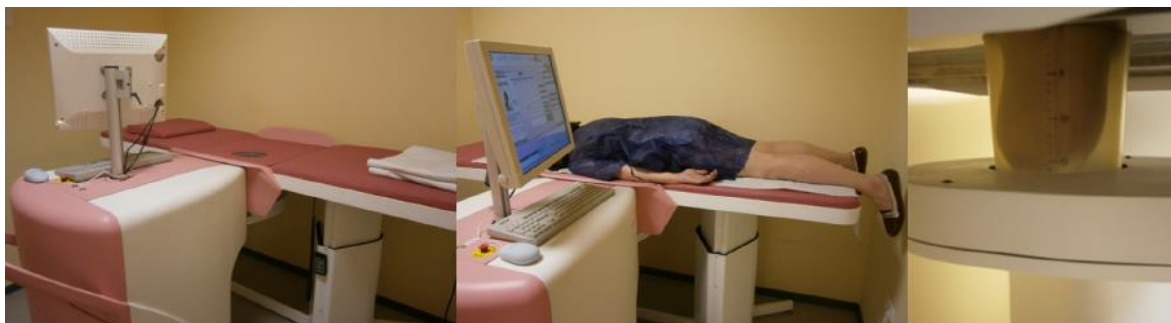


Figura 67. Posición del paciente en el mammiPET. Fuente: García Hernández et al. Performance evaluation of a high resolution dedicated breast PET scanner. Med. Phys. 43 (5), May 2016.

Todos los *frames* se fusionaron después de su reconstrucción con el fin de proporcionar una imagen de toda la mama en estudio. El escáner mammiPET funciona en modo de adquisición de datos 3D. Las imágenes mammiPET se reconstruyen con un algoritmo 3D máximo de probabilidad de expectativa de maximización (MLEM 3D) con un tamaño de voxel de $0.5 \times$

0.5 × 0.5 o 1 × 1 × 1 mm³. El tiempo muerto, las correcciones de dispersión y eventos aleatorios se pueden utilizar en el proceso de reconstrucción. Un método innovador para la corrección de atenuación fue desarrollado para este mammiPET que identifica la forma del pecho segmentando la imagen PET⁴⁰².

En el estudio de García et al se evaluaron las características de este equipo obteniéndose como resultado que la sensibilidad pico absoluta medida era del 2,0%. La resolución energética fue de 24.0% ± 1%. La uniformidad integral y diferencial fue del 10% y 6% en el campo de visión total (FOV) y del 9%. y 5% en el FOV central, respectivamente. La resolución espacial medida fue de 2.0, 1.9 y 1.7 mm en las direcciones radial, tangencial y axial. El sistema exhibió muy buena detectabilidad para fantasmas de esferas ≥4 mm y ratio lesión-fondo ≥10 con una detección de esfera del 100% cuando se configuró el tiempo de adquisición > 3 min/*bed*. Para ratio lesión-fondo = 5 y un tiempo de adquisición de 7 min, la detectabilidad fue del 100% para esferas de 6 mm y 75% para esferas de 5, 4 y 2,5 mm. La detectabilidad de PET convencional de cuerpo entero de la lesión solo fue comparable a la de mammiPET para tamaños de lesión ≥5 mm cuando el tiempo de adquisición fue > 3 min y ratio lesión-fondo > 10⁴⁰³.

2.8 FACTORES CLÍNICO-PATOLÓGICOS

Los factores clínico-patológicos que se valorarán serán los siguientes:

- Edad
- Localización de la lesión tumoral y lateralidad.
- Tamaño del tumor y estadio T.
- Tipo histológico (carcinoma infiltrante sin tipo especial, CDIS, carcinoma lobulillar, otros).

- Grado histológico (I, II, III).
- En pacientes ya intervenidas, estadio T patológico (pT).
- Receptores de estrógenos.
- Receptores de progesterona.
- Expresión de HER2.
- Actividad proliferativa medida por ki67.
- Perfil inmunohistoquímico en que se clasificó finalmente el tumor.

2.9 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

En esta sección, se detalla el tipo de análisis estadístico que se ha hecho de la información disponible con el fin de alcanzar los objetivos propuestos en el estudio.

Análisis univariante

Este análisis descriptivo se ha hecho teniendo en cuenta la naturaleza de las variables. Así, las variables numéricas se han descrito mediante los estadísticos media, mediana y los percentiles 25, 50 y 75; y se ha analizado su dispersión a partir de la desviación típica y el rango intercuartílico. Para las variables categóricas, se han considerado las frecuencias, tanto absolutas como relativas.

Análisis bivariante

El análisis de la posible asociación entre pares de variables, siendo una de ellas categórica y la otra numérica, se ha realizado a partir de contrastes de hipótesis no paramétricos. En nuestro caso, se han empleado los siguientes tests:

a. Test de Mann-Whitney-Wilcoxon para muestras independientes. Este test permite contrastar la homogeneidad de una variable numérica en dos muestras independientes provenientes de la misma población y no necesariamente del mismo tamaño.

b. Test de Kruskal-Wallis. Este test nos permite analizar la posible homogeneidad de una variable numérica en más de dos muestras independientes provenientes de la misma población.

En el análisis de la posible asociación entre pares de variables categóricas, se ha considerado el test Chi-cuadrado de independencia de variables. Para el análisis de pares de variables numéricas, en un escenario paramétrico, se ha utilizado el coeficiente de correlación de Pearson. A diferencia de la covarianza, este coeficiente es independiente de la escala de medida de las variables consideradas. También se ha utilizado, desde una perspectiva no paramétrica, el coeficiente de correlación de Spearman.

Análisis multivariante

Con el análisis multivariante, se ha estudiado la posible relación conjunta entre distintas covariables, tanto numéricas como categóricas, y la aparición de los eventos de interés. Este análisis se ha llevado a cabo con el método de regresión de Cox, que modeliza la función de riesgo y estudia las posibles relaciones del riesgo asociado a una paciente en relación a alguna variable explicativa.

Análisis corte predictivo

Se utiliza el análisis de curvas ROC para determinar la capacidad predictiva de los parámetros metabólicos en el diagnóstico de supervivencia libre de enfermedad. Con este análisis, se determinará el punto de corte con el índice de Youden, con el valor más alto (de manera conjunta) de la sensibilidad y especificidad.

3. RESULTADOS

Se estudiaron de forma retrospectiva 65 pacientes con diagnóstico confirmado de CM confirmado mediante estudio anatomopatológico. Previamente, todas las pacientes fueron evaluadas en el Comité de Tumores de Mama del Hospital General de Valencia. Las pacientes fueron estudiadas en el periodo comprendido entre los años 2009 y 2017.

3.1 ANÁLISIS DE RESULTADOS

Este proyecto se ha basado en el análisis de 555 lesiones confirmadas mediante diversos procedimientos diagnósticos, consideradas bien como tumor primario, bien como lesiones metastásicas en los siguientes órganos: ganglios, hueso, pulmón, hígado u otros (en este caso se incluyeron lesiones musculares, partes blandas, glándulas suprarrenales, lesiones medulares o cutánides). El número global de lesiones analizadas incluyó 40 de mama, 198 lesiones ganglionares, 202 lesiones óseas, 56 pulmonares, 47 lesiones hepáticas y 12 de otros órganos.

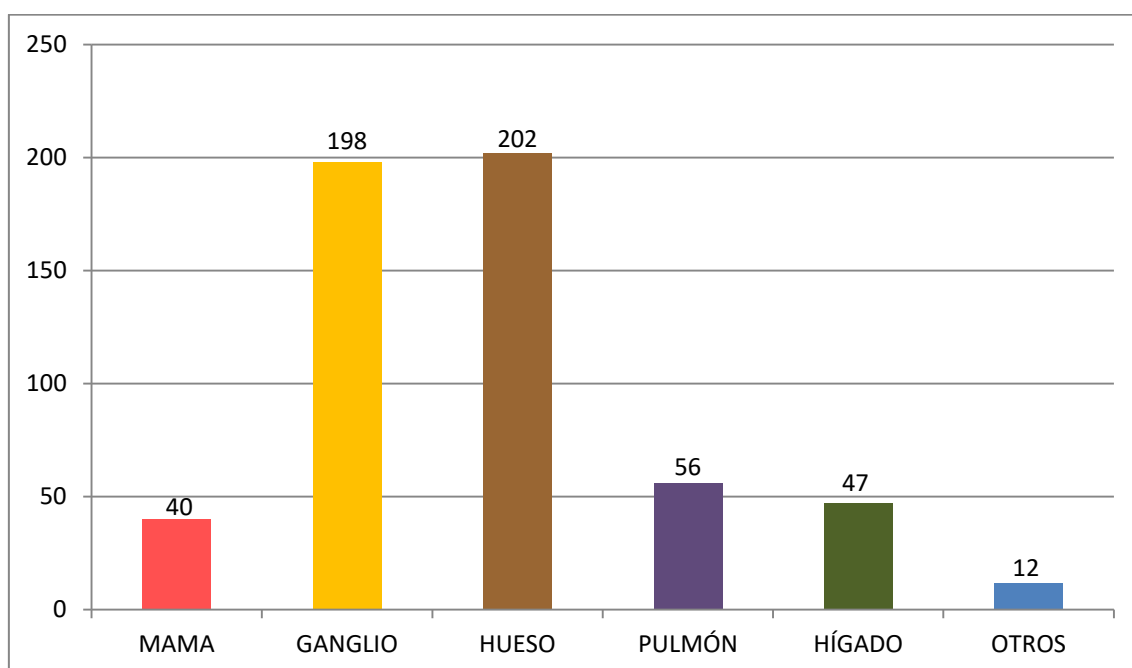


Tabla 5. Distribución de las lesiones analizadas.

Procederemos a continuación a exponer los resultados descriptivos obtenidos atendiendo a la muestra global del total de lesiones analizadas y, cuando se ha considerado necesario, a su valoración por órganos.

3.1.1 ANÁLISIS DESCRIPTIVO CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-PATOLÓGICAS

Las principales características clínico-patológicas consideradas en nuestras pacientes se exponen en la tabla 6 a 19.

	Mínimo	1er cuartil	Mediana	Media	3er cuartil	Máximo
EDAD	28,00	48,00	56,00	57,11	66,00	88,00
IMC	16,56	21,80	25,15	25,61	28,20	47,26
RE	0,00	0,00	100,00	68,22	100,00	100,00
RP	0,00	0,00	0,00	36,50	90,00	100,00
KI67	5,00	15,00	20,00	24,83	30,00	80,00
SUV MAX	0,760	2,575	3,510	4,179	5,090	18,790
TLG	-56,66	2,16	4,46	22,57	9,91	2647,00
VMT	0,030	0,980	1,360	6,223	2,345	772,380

	TOTAL	PORCENTAJE (%)	
ÓRGANO	Mama	40	7,21
	Ganglio	198	35,68
	Hueso	202	36,40
	Pulmón	56	10,09
	Hígado	47	8,47
	Otros	12	2,16
	MAMA	Derecha	298
	Izquierda	257	46,31
TIPO HISTOLÓGICO	Ductal infiltrante	518	93,33
	Otros	37	6,67
	GRADO HISTOLÓGICO	I	30
	II	301	54,23
	III	224	40,36
PERFIL IHQ	Her2	56	10,09
	Triple negativo	129	23,24
	Luminal	370	66,67
QNA	Sí	78	14,05
	No	477	85,95
MILLER-PAYNE	1	18	23,08
	2	14	17,95
	3	8	10,26
	4	4	5,13
	5	34	43,59

Tabla 6 y 7. Distribución de las características clínico-patológicas en la muestra global.

La **edad media** global fue de 57,1 (88-28), mientras que los valores medios cuando la consideración fue por órganos fueron de 53,6 (mama), 58,9 (ganglios), 57,7 (huesos), 58,3 (pulmones), 46,6 (hígado) y 62,9 (otros órganos).

El valor medio para el **índice de masa corporal** (IMC, kg/m²) de las pacientes considerando el conjunto de lesiones fue de 25,6 (47,2-16,5), mientras que cuando se consideró el análisis por órganos fue de 26,6 (mama), 26,1 (ganglios), 25 (huesos), 25,5 (pulmones), 23,8 (hígado) y 29,5 (otros órganos).

Al considerar la expresión de **receptores hormonales** (RRHH), el valor medio en porcentaje de receptores de estrógenos (RE) y progesterona (RP) de la muestra global fue de 68,2 (100-0) y 36,5 (100-0), respectivamente. Del mismo modo y para los diferentes órganos se obtuvieron los siguientes valores para RE y RP, respectivamente: en mama (46,5 y 14,6), ganglios (69,9 y 21,2), huesos (74 y 51,6), pulmones (63,3 y 52,2), hígado (73,7 y 30,9) y otros órganos (64,1 y 54,1).

La actividad proliferativa medida según la expresión de **ki67** presentó un valor medio al considerar la muestra global de 24,8% (80-5). En el caso de las lesiones de mama fue de 25,1, 26, 4 para ganglios, 21,5 para huesos, 24, 8 en pulmones, 33,7 hígado y 18,1 en otros órganos.

Al considerar las 555 lesiones, 298 (53,7%) tenían como origen CM en la mama **derecha** y 257 (46,3%) en la **izquierda**. La mayoría de lesiones (518, 93,3%) se originaron con CM con **tipo histológico** de carcinoma infiltrante sin tipo especial mientras que 37 lesiones (6,6%) lo hicieron en otros tipos histológicos.

El **grado histológico** más frecuente fue el tipo II en 301 casos (54,2%), seguido del tipo III con 224 (40,3%). El menos frecuente fue el tipo I, 30 casos (5,4%).

En cuanto al **perfil inmunohistoquímico (IHQ)**, el que se expresaba de forma más frecuente en la mayoría de lesiones fue el tipo 3 (tumor luminal) con 370 casos (66,6%), seguido del tipo 2 (TN) con 129 (23,2%) y tipo 3 (expresión HER2), 56 casos (10%).

Hubo 78 lesiones de pacientes que recibieron **QT neoadyuvante** (14%) y 477 (85,9%) que no lo hicieron.

MAMA						
	Mínimo	1er cuartil	Mediana	Media	3er cuartil	Máximo
EDAD	32,00	40,00	53,00	53,67	62,25	75,00
IMC	16,56	19,61	21,60	26,65	33,58	47,26
RE	0,00	0,00	15,00	46,5	100,00	100,00
RP	0,00	0,00	0,00	14,62	10,00	100,00
KI67	5,00	15,00	17,50	25,12	20,00	80,00
SUV MAX	0,760	1,893	4,215	4,792	6,588	13,140
TLG	0,170	2,373	7,460	26,936	26,610	214,630
VMT	0,110	1,155	1,690	8,043	6,933	62,020

Tabla 8

MAMA		
	TOTAL	PORCENTAJE (%)
MAMA	Derecha	25 62,50
	Izquierda	15 37,50
TIPO HISTOLÓGICO	Ductal infiltrante	37 92,50
	Otros	3 7,5
GRADO HISTOLÓGICO	I	4 10,0
	II	15 37,5
	III	21 52,5
PERFIL IHQ	Her2	15 37,5
	Triple negativo	12 30,0
	Luminal	13 32,50
QNA	Sí	29 72,50
	No	11 27,50
MILLER-PAYNE	1	6 20,69
	2	5 17,24
	3	5 17,24
	4	1 3,45
	5	12 41,38

Tabla 9

GANGLIO						
	Mínimo	1er cuartil	Mediana	Media	3er cuartil	Máximo
EDAD	32,00	49,25	59,00	58,97	66,00	85,00
IMC	16,56	21,51	24,90	26,12	29,70	47,26
RE	0,00	0,00	100,00	66,99	100,00	100,00
RP	0,00	0,00	0,00	21,24	23,75	100,00
KI67	5,00	15,00	20,00	26,43	30,00	80,00
SUV MAX	1,030	2,752	3,960	4,559	5,760	16,670
TLG	-56,660	1,532	3,790	8,694	7,128	92,120
VMT	0,070	0,812	1,190	2,355	1,692	79,270

Tabla 10

GANGLIO			
		TOTAL	PORCENTAJE (%)
MAMA	Derecha	104	52,53
	Izquierda	94	47,47
TIPO HISTOLÓGICO	Ductal infiltrante	192	96,97
	Otros	6	3,03
GRADO HISTOLÓGICO	I	1	0,50
	II	105	53,03
	III	92	46,47
PERFIL IHQ	Her2	23	11,62
	Triple negativo	57	28,79
	Luminal	118	59,59
QNA	Sí	44	22,22
	No	154	77,78
MILLER-PAYNE	1	11	25,00
	2	8	18,18
	3	3	6,82
	4	3	6,82
	5	19	43,18

Tabla 11

HUESO						
	Mínimo	1er cuartil	Mediana	Media	3er cuartil	Máximo
EDAD	40,00	49,00	54,00	57,73	66,75	85,00
IMC	16,56	21,90	25,21	25,09	27,18	34,71
RE	0,00	75,00	100,00	74,01	100,00	100,00
RP	0,00	0,00	75,00	51,66	100,00	100,00
KI67	5,00	10,50	20,00	21,53	30,00	80,00
SUV MAX	1,050	2,527	3,225	3,634	4,130	18,790
TLG	0,170	2,953	5,515	14,704	17,777	144,770
VMT	0,030	1,140	1,755	4,671	6,575	38,940

Tabla 12

HUESO			
		TOTAL	PORCENTAJE (%)
MAMA	Derecha	110	52,46
	Izquierda	92	45,54
TIPO HISTOLÓGICO	Ductal infiltrante	177	87,62
	Otros	25	12,38
GRADO HISTOLÓGICO	I	18	8,91
	II	130	64,36
	III	54	26,73
PERFIL IHQ	Her2	13	6,44
	Triple negativo	32	15,84
	Luminal	157	77,72
QNA	Sí	4	1,98
	No	198	98,02
MILLER-PAYNE	1	1	25,00
	2	1	25,00
	3	0	0,00
	4	0	0,00
	5	2	50,00

Tabla 13

PULMÓN						
	Mínimo	1er cuartil	Mediana	Media	3er cuartil	Máximo
EDAD	40,00	48,00	48,50	58,30	74,00	88,00
IMC	18,20	25,15	25,15	25,54	25,36	36,45
RE	0,00	0,00	100,00	63,39	100,00	100,00
RP	0,00	0,00	80,00	52,23	100,00	100,00
KI67	10,00	20,00	25,00	24,82	25,00	80,00
SUV MAX	1,100	2,100	2,730	3,119	3,692	7,680
TLG	0,100	1,343	2,885	3,991	5,008	18,440
VMT	0,040	0,897	1,110	1,170	1,365	3,890

Tabla 14

PULMÓN			
		TOTAL	PORCENTAJE (%)
MAMA	Derecha	18	32,14
	Izquierda	38	67,86
TIPO HISTOLÓGICO	Ductal infiltrante	56	100
	Otros	0	0,00
GRADO HISTOLÓGICO	I	6	10,71
	II	18	32,14
	III	32	57,14

PERFIL IHQ	Her2	3	5,36
	Triple negativo	16	28,57
	Luminal	37	66,07
QNA	Sí	1	1,79
	No	55	98,21
MILLER-PAYNE	1	0	0,00
	2	0	0,00
	3	0	0,00
	4	0	0,00
	5	1	100,00

Tabla 15

HÍGADO						
	Mínimo	1er cuartil	Mediana	Media	3er cuartil	Máximo
EDAD	28,00	37,00	47,00	46,66	52,50	78,00
IMC	18,20	21,05	21,80	23,87	28,20	33,40
RE	0,00	62,50	100,00	73,72	100,00	100,00
RP	0,00	0,00	20,00	30,96	62,50	100,00
KI67	5,00	15,00	30,00	33,72	60,00	80,00
SUV MAX	1,490	3,550	4,340	5,556	7,520	13,680
TLG	0,64	3,15	6,10	137,59	10,38	2647,00
VMT	0,310	1,035	1,300	34,830	2,310	772,380

Tabla 16

HÍGADO		
	TOTAL	PORCENTAJE (%)
MAMA	Derecha	31 65,96
	Izquierda	16 34,04
TIPO HISTOLÓGICO	Ductal infiltrante	45 95,75
	Otros	2 4,25
GRADO HISTOLÓGICO	I	1 2,13
	II	25 53,19
	III	21 44,68
PERFIL IHQ	Her2	2 4,25
	Triple negativo	8 17,02
	Luminal	37 78,72
QNA	Sí	0 0
	No	47 100
MILLER-PAYNE	1	0 0,00
	2	0 0,00
	3	0 0,00
	4	0 0,00
	5	0 0,00

Tabla 17

OTROS						
	Mínimo	1er cuartil	Mediana	Media	3er cuartil	Máximo
EDAD	47,00	59,75	63,50	62,92	66,00	79,00
IMC	24,02	25,71	28,48	29,51	33,73	34,71
RE	0,00	0,00	95,00	64,17	100,00	100,00
RP	0,00	0,00	85,00	54,17	90,00	100,00
KI67	5,00	7,00	17,50	18,17	30,00	30,00
SUV MAX	2,560	3,710	4,385	4,592	5,492	7,010
TLG	0,650	4,060	5,865	5,599	7,442	10,420
VMT	0,260	1,215	1,340	1,614	2,115	3,830

Tabla 18

OTROS		
	TOTAL	PORCENTAJE (%)
MAMA	Derecha	10 83,33
	Izquierda	2 16,67
TIPO HISTOLÓGICO	Ductal infiltrante	11 91,67
	Otros	1 8,33
GRADO HISTOLÓGICO	I	0 0
	II	8 66,67
	III	4 33,33
PERFIL IHQ	Her2	0 4,25
	Triple negativo	4 33,33
	Luminal	8 66,67
QNA	Sí	0 0
	No	12 100
MILLER-PAYNE	1	0 0,00
	2	0 0,00
	3	0 0,00
	4	0 0,00
	5	0 0,00

Tabla 19

Tablas 8 a 19. Distribución de las características clínico-patológicas por órganos.

3.1.2 ANÁLISIS DESCRIPTIVO PARÁMETROS METABÓLICOS

El conjunto de valores de los parámetros metabólicos aparecen en las tablas 20 a 40.

El valor medio de SUVmax para el global de la muestra fue de 4.1, el de TLG de 27.1 y VMT de 6.2. Los valores medios cuando la consideración fue por órganos fueron, respectivamente, para SUVmax, TLG y VMT de 4.7, 26.9 y 8.0

(mama), 4.5, 8.6 y 2.3 (ganglios), 3.6, 14.7 y 4.6 (huesos), 3.1, 3.9 y 1.1 (pulmones), 5.5, 137.5 y 34.8 (hígado) y 4.5, 5.5 y 1.6 (otros órganos).

3.1.3 ESTUDIO DESCRIPTIVO DEL ANÁLISIS DE VARIACIONES DE LOS PARÁMETROS METABÓLICOS

Se consideró el valor de cada uno de los parámetros metabólicos (SUVmax, TLG y VMT) en cada uno de los momentos diagnósticos estudiados, siendo esto variable para cada paciente y realizándose un mínimo de 2 estudios y un máximo de 3 (PET-TC 1, PET-TC 2, PET-TC 3). El conjunto de resultados aparecen reflejados en las tablas 20 a 40.

Se calculó el porcentaje de variación obtenido para los parámetros metabólicos entre el primero y segundo estudio (V suv max 1-2) y entre el segundo y tercer estudio (V suv max 2-3).

La variación de SUVmax entre los diferentes PET-TC se denominó Vsuv max 1-2, Vsuv max 2-3. Del mismo modo se denominaron las variaciones para TLG (V tlg) y para VMT (V vmt).

Descriptivo SUVmax en análisis de variaciones

La mediana de SUVmax1 fue de 4.0, SUVmax2 (2.0), SUVmax3 (1.8). La mediana de variación (en porcentajes) entre SUVmax1 y SUVmax2 fue de -39.2 (Vsuvmax 1-2), -3.9 (Vsuvmax 2-3). Los valores obtenidos para cada órgano aparecen reflejados en las tablas 23, 26, 29, 32, 35 y 38.

Descriptivo TLG en análisis de variaciones

La mediana de TLG1 fue de 4.4, TLG2 (2.0), TLG3 (1.5). La mediana de variación (en porcentajes) entre TLG1 y TLG2 fue de -54.9 (Vtlg 1-2), -9.0 (Vtlg 2-3). Los valores obtenidos para cada órgano aparecen reflejados en las tablas 24, 27, 30, 33, 36 y 39.

Descriptivo VMT en análisis de variaciones

La mediana de VMT1 fue de 1.3, VMT2 (1.1), VMT3 (1.1). El valor medio de variación (en porcentajes) entre VMT1 y VMT2 fue de -19.6 (Vvmt 1-2), 0.0 (Vvmt 2-3). Los valores obtenidos para cada órgano aparecen reflejados en las tablas 25, 28, 31, 37 y 40.

SUV max						
	Mínimo	1er cuartil	Mediana	Media	3er cuartil	Máximo
SUVmax 1	1	3,00	4,00	4,19	5,00	19
SUVmax 2	0,080	1,100	2,030	2,785	3,545	18,970
SUVmax 3	0,240	1,100	1,810	2,712	3,910	15,870
V*SUVmax 1-2	-96,85	-65,68	-39,20	-25,26	1,63	285,71
V*SUVmax 2-3	-80,670	-25,990	-3,960	8,658	19,200	547,010

Tabla 20. V*=variación

TLG						
	Mínimo	1er cuartil	Mediana	Media	3er cuartil	Máximo
TLG 1	-56,66	2,16	4,46	27,14	9,95	2647,00
TLG 2	0,000	0,360	2,040	11,840	6,975	692,750
TLG 3	0,00	0,15	1,52	31,58	8,51	3498,91
V* TLG 1-2	-99,94	-92,12	-54,91	64,07	50,44	5898,84
V* TLG 2-3	-99,72	-65,47	-9,04	854,60	52,16	98493,28

Tabla 21

VMT						
	Mínimo	1er cuartil	Mediana	Media	3er cuartil	Máximo
VMT 1	0,030	0,980	1,360	6,223	2,345	772,380
VMT 2	0,010	0,290	1,150	3,803	2,175	251,000
VMT 3	0,000	0,150	1,100	5,348	2,310	347,800
V* VMT 1-2	-99,62	-79,61	-19,62	73,51	48,14	3905,53
V* VMT 2-3	-99,40	-63,79	0,00	370,09	45,75	30286,89

Tabla 22

MAMA						
	SUV max					
	Mínimo	1er cuartil	Mediana	Media	3er cuartil	Máximo
SUVmax 1	0,760	1,893	4,215	4,792	6,588	13,140
SUVmax 2	0,4700	0,7475	1,0650	1,9218	2,2250	13,3700
SUVmax 3	0,6500	0,7025	0,9300	0,9500	1,1775	1,2900
V*SUVmax 1-2	-94,42	-76,90	-58,96	-51,92	-36,06	96,53
V*SUVmax 2-3	-62,56	-44,83	-34,87	-39,67	-29,70	-26,39

Tabla 23

MAMA						
	TLG					
	Mínimo	1er cuartil	Mediana	Media	3er cuartil	Máximo
TLG 1	0,170	2,373	7,460	26,936	26,610	214,630
TLG 2	0,0200	0,2425	0,8300	6,8530	4,9475	59,5900

TLG 3	0,0000	0,0075	0,0150	0,0925	0,1000	0,3400
V* TLG 1-2	-99,70	-93,75	-85,15	-54,92	-37,38	169,37
V* TLG 2-3	-99,72	-99,37	-66,55	-66,09	-33,27	-31,55

Tabla 24

MAMA						
	VMT					
	Mínimo	1er cuartil	Mediana	Media	3er cuartil	Máximo
VMT 1	0,110	1,155	1,690	8,043	6,933	62,020
VMT 2	0,0300	0,2975	1,1350	3,3930	2,8425	33,4400
VMT 3	0,0000	0,0075	0,0200	0,0800	0,0925	0,2800
V* VMT 1-2	-97,930	-84,490	-65,355	-15,453	1,792	498,550
V* VMT 2-3	-99,400	-98,980	-56,230	-49,965	-7,215	12,000

Tabla 25

GANGLIO						
	SUV max					
	Mínimo	1er cuartil	Mediana	Media	3er cuartil	Máximo
SUVmax 1	1,030	2,752	3,960	4,559	5,760	16,670
SUVmax 2	0,1800	0,9725	1,5900	2,4597	2,7675	14,0200
SUVmax 3	0,240	0,770	1,290	1,953	2,190	9,790
V*SUVmax 1-2	-96,85	-75,65	-51,78	-39,05	-12,36	225,36
V*SUVmax 2-3	-80,670	-26,3175	-7,9500	-0,5585	16,3900	258,1600

Tabla 26

GANGLIO						
	TLG					
	Mínimo	1er cuartil	Mediana	Media	3er cuartil	Máximo
TLG 1	-56,660	1,532	3,790	8,694	7,128	92,120
TLG 2	0,000	0,180	1,170	5,597	3,212	164,060
TLG 3	0,0000	0,0775	0,2000	7,0208	1,4000	361,0000
V* TLG 1-2	-99,94	-95,73	-73,35	12,96	0,00	5740,33
V* TLG 2-3	-94,58	-66,03	-20,64	38,84	13,60	1208,48

Tabla 27

GANGLIO						
	VMT					
	Mínimo	1er cuartil	Mediana	Media	3er cuartil	Máximo
VMT 1	0,0700	0,8125	1,1900	2,3549	1,6925	79,2700
VMT 2	0,010	0,195	0,880	2,692	1,393	251,000
VMT 3	0,0100	0,0875	0,2500	0,8376	1,2725	11,1800
V* VMT 1-2	-99,300	-84,748	-26,385	28,919	8,325	3353,700
V* VMT 2-3	-94,00	-64,13	0,00	25,44	2,13	1205,41

Tabla 28

HUESO						
	SUV max					
	Mínimo	1er cuartil	Mediana	Media	3er cuartil	Máximo
SUVmax 1	1,050	2,527	3,225	3,634	4,130	18,790
SUVmax 2	0,500	1,617	2,565	2,904	3,770	10,960
SUVmax 3	0,560	1,302	2,695	3,000	4,162	8,820
V*SUVmax 1-2	-90,62	-49,72	-21,59	-13,12	18,98	192,07
V*SUVmax 2-3	-68,27	-26,08	-0,40	12,40	21,80	547,01

Tabla 29

HUESO						
	TLG					
	Mínimo	1er cuartil	Mediana	Media	3er cuartil	Máximo
TLG 1	0,170	2,953	5,515	14,704	17,777	144,770
TLG 2	0,010	1,583	4,060	13,546	16,198	218,260
TLG 3	0,0500	0,7475	5,2650	17,5844	23,0600	272,000
V* TLG 1-2	-99,90	-75,86	-23,29	101,78	88,87	2814,70
V* TLG 2-3	-99,30	-78,95	0,23	1950,17	56,24	98493,28

Tabla 30

HUESO						
	VMT					
	Mínimo	1er cuartil	Mediana	Media	3er cuartil	Máximo
VMT 1	0,030	1,140	1,755	4,671	6,575	38,940
VMT 2	0,0100	0,9675	1,6550	4,9720	6,9975	60,0600
VMT 3	0,0400	0,3375	1,9250	5,3134	7,4375	53,9700
V* VMT 1-2	-99,620	-62,162	-1,995	129,010	101,237	3905,530
V* VMT 2-3	-99,18	-76,28	0,00	808,28	55,81	30286,89

Tabla 31

PULMÓN						
	SUV max					
	Mínimo	1er cuartil	Mediana	Media	3er cuartil	Máximo
SUVmax 1	1,100	2,100	2,730	3,119	3,692	7,680
SUVmax 2	0,080	0,625	0,880	2,348	2,312	18,970
SUVmax 3	0,450	0,765	1,150	2,629	4,543	7,540
V*SUVmax 1-2	-90,19	-77,24	-62,83	-26,03	10,12	285,71
V*SUVmax 2-3	-32,34	-11,86	13,04	45,96	75,32	208,83

Tabla 32

PULMÓN						
	TLG					
	Mínimo	1er cuartil	Mediana	Media	3er cuartil	Máximo
TLG 1	0,100	1,343	2,885	3,991	5,008	18,440
TLG 2	0,030	0,090	0,630	7,518	3,205	194,400
TLG 3	0,050	0,100	1,435	3,575	6,058	10,780
V* TLG 1-2	-99,72	-94,67	-80,64	79,39	72,85	1582,39
V* TLG 2-3	-59,40	19,58	41,87	56,83	108,73	169,21

Tabla 33

PULMÓN						
	VMT					
	Mínimo	1er cuartil	Mediana	Media	3er cuartil	Máximo
VMT 1	0,0400	0,8975	1,1100	1,1709	1,3650	3,8900
VMT 2	0,0400	0,1175	0,9550	1,7112	1,2425	37,5500
VMT 3	0,080	0,120	0,795	1,946	1,667	8,420
V* VMT 1-2	-97,80	-80,09	-22,59	70,70	47,11	1252,75
V* VMT 2-3	-73,150	-1,312	7,085	36,201	84,880	156,290

Tabla 34

HÍGADO						
	SUV max					
	Mínimo	1er cuartil	Mediana	Media	3er cuartil	Máximo
SUVmax 1	1,490	3,550	4,340	5,556	7,520	13,680
SUVmax 2	1,030	2,170	2,990	4,700	6,945	13,320
SUVmax 3	1,130	2,165	3,330	4,494	6,027	15,870
V*SUVmax 1-2	-91,720	-44,760	-7,040	2,099	38,065	265,410
V*SUVmax 2-3	-39,960	-11,350	-0,375	17,372	18,907	197,760

Tabla 35

HÍGADO						
	TLG					
	Mínimo	1er cuartil	Mediana	Media	3er cuartil	Máximo
TLG 1	0,64	3,15	6,10	137,59	10,38	2647,00
TLG 2	0,02	0,77	4,04	42,34	18,92	692,75
TLG 3	0,020	2,465	6,055	202,889	37,905	3498,910
V* TLG 1-2	-99,73	-95,66	-43,49	214,01	163,54	5898,84
V* TLG 2-3	-77,93	-12,21	45,76	227,82	121,99	2536,70

Tabla 36

HÍGADO						
	VMT					
	Mínimo	1er cuartil	Mediana	Media	3er cuartil	Máximo
VMT 1	0,310	1,035	1,300	34,830	2,310	772,380
VMT 2	0,020	0,325	1,120	7,004	3,750	104,130
VMT 3	0,020	1,167	1,650	25,091	12,765	347,800
V* VMT 1-2	-99,57	-88,81	-17,20	120,28	101,28	2679,09
V* VMT 2-3	-68,84	0,00	10,36	179,89	83,61	1395,30

Tabla 37

OTROS						
	SUV max					
	Mínimo	1er cuartil	Mediana	Media	3er cuartil	Máximo
SUVmax 1	2,560	3,710	4,385	4,592	5,492	7,010
SUVmax 2	0,960	2,022	3,045	3,584	5,428	6,670
SUVmax 3	2,77	4,10	5,43	4,99	6,10	6,77
V*SUVmax 1-2	-82,00	-57,16	-14,17	-16,69	0,94	85,28
V*SUVmax 2-3	-15,000	8,595	32,190	24,407	44,110	56,030

Tabla 38

OTROS						
	TLG					
	Mínimo	1er cuartil	Mediana	Media	3er cuartil	Máximo
TLG 1	0,650	4,060	5,865	5,599	7,442	10,420
TLG 2	0,050	1,215	2,970	3,473	3,950	13,510
TLG 3	14,93	17,06	19,19	20,13	22,73	26,26
V* TLG 1-2	-99,52	-78,31	-49,08	10,41	1,02	503,82
V* TLG 2-3	206,7	236,9	267,2	370,5	452,4	637,6

Tabla 39

OTROS						
	VMT					
	Mínimo	1er cuartil	Mediana	Media	3er cuartil	Máximo
VMT 1	0,260	1,215	1,340	1,614	2,115	3,830
VMT 2	0,0600	0,4125	0,9750	1,0300	1,2575	2,4700
VMT 3	6,660	6,955	7,250	7,300	7,620	7,990
V* VMT 1-2	-98,530	-65,315	-18,605	1,406	19,617	311,390
V* VMT 2-3	223,9	300,5	377,2	357,1	423,6	470,1

Tabla 40

Tablas 20 a 40. Valores de los parámetros metabólicos y sus variaciones en la muestra global y por órganos.

3.1.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO AL COMPARAR PARÁMETRO METABÓLICO SUV_{max} CON PARÁMETROS CLÍNICO-PATOLÓGICOS

Análisis considerando la muestra global

Los resultados obtenidos se muestran en las tablas 41 a 51.

Cuando se analizó la relación con los diferentes parámetros clínicos, hemos de destacar como hechos significativos que se encontró una correlación lineal entre SUV_{max} y la expresión de RP (p 0.02) así como con la actividad proliferativa medida mediante KI67 (p 8.9 e⁻⁷).

En el caso de variables con más de una categoría, cabe destacar que el SUV_{max} fue significativamente mayor en el grado histológico II (4.2±2.2) respecto al I (3.1±1.3) (p 0.02).

Cuando se analizó el perfil IHQ correspondiente a las lesiones, encontramos que SUV_{max} fue significativamente mayor (p 0.02) en aquellas lesiones cuyos tumores expresaban un perfil IHQ HER2 (5.0±3.2) respecto a los que expresaban un perfil TN (3.8±2.6).

En relación con el grado de respuesta patológico, encontramos que el SUVmax es significativamente mayor (p 0.03) en aquellas con mayor grado de respuesta (Miller-Payne 5, SUVmax 5.8 ± 3.4) respecto a tumores con respuesta patológica intermedia (Miller-Payne 3, SUVmax 2.3 ± 1.7).

Análisis considerando los diferentes órganos

Lesiones de mama

Los resultados obtenidos se muestran en las tablas 52 a 54.

Se realizó un análisis de la posible relación entre SUVmax con las variables numéricas. No se estableció una correlación entre el valor de SUVmax y edad, IMC, expresión de RRHH o actividad proliferativa medida mediante ki67.

Tampoco hubo diferencias significativas al considerar una posible relación entre SUVmax y variables dicotómicas como lateralidad de la mama, tipo histológico o si las pacientes habían recibido QNA.

Por último, no se encontró relación entre SUVmax con variables categóricas de más de 2 categorías como son el grado histológico, el perfil IHQ expresado por el tumor o la respuesta patológica valorada mediante Miller-Payne.

Lesiones ganglionares

Los resultados obtenidos se muestran en las tablas 55 a 60.

Al valorar la relación existente entre variables numéricas y SUVmax, se encontró una relación con la edad (p 0.04), no existiendo con el IMC, expresión de RRHH o Ki67.

Tampoco existió correlación con lateralidad de la mama. Sí encontramos una correlación con tipo histológico, existiendo una relación significativa (p 0.04,

con un valor medio de SUVmax en los carcinomas infiltrantes de 4.6 ± 2.5 frente a otros tipos histológicos (2.7 ± 1.0).

En relación con las variables de más de dos categorías, hemos de destacar que se encontró que el valor de SUVmax era significativamente mayor ($p < 0.01$) en aquellas lesiones cuyo perfil IHQ era del tipo HER2 (5.8 ± 3.7) respecto a los TN (3.7 ± 2.3).

Lesiones óseas

Los resultados obtenidos se muestran en las tablas 61 a 63.

No se encontró relación entre SUVmax y las variables numéricas (edad, IMC, RRHH) excepto con ki67 ($p < 0.0001$).

En el análisis de las variables dicotómicas cabe destacar que el SUVmax fue mayor, siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.04$) en los carcinomas infiltrantes (3.7 ± 2.1) respecto a otros tipos (2.9 ± 0.9).

Por último, no hubo diferencias significativas al valorar grado histológico o perfil IHQ expresado por el tumor.

Lesiones pulmonares

Los resultados obtenidos se muestran en las tablas 64 a 69.

Al igual que con las lesiones óseas, no se encontró relación entre SUVmax y las variables numéricas (edad, IMC, RRHH) excepto con ki67 ($p < 0.001$).

No hubo diferencias significativas al valorar las variables dicotómicas ni con las variables categóricas de más de 2 categorías.

Lesiones hepáticas

Los resultados obtenidos se muestran en las tablas 70 a 73.

No se encontró correlación entre SUVmax y las variables numéricas al analizar las lesiones hepáticas, excepto al analizar ki67 ($p < 0.003$). No se

encontró relación entre el parámetro metabólico y tipo histológico o que las pacientes recibieran QNA.

Cuando se analizó la relación entre SUVmax y grado histológico, se encontró que las lesiones derivadas de tumores grado III presentaban un valor medio de SUVmax (7.0 ± 3.5) estadísticamente mayor ($p 0.031$) que los grado II (4.4 ± 2.2).

No hubo diferencias significativas al analizar los diferentes perfiles IHQ.

Otros órganos

Los resultados obtenidos se muestran en las tablas 74 a 76.

Cuando se analizaron otros órganos, no se encontró relación entre SUVmax y ninguna de las variables analizadas.

3.1.5 ANÁLISIS ESTADÍSTICO AL COMPARAR PARÁMETRO METABÓLICO TLG CON PARÁMETROS CLÍNICO-PATOLÓGICOS

Análisis considerando la muestra global

Los resultados obtenidos se muestran en las tablas 41 a 51.

Al analizar la relación con los diferentes parámetros clínicos, cabe destacar que no se encontró una correlación lineal entre TLG y las variables numéricas.

En el caso de variables con más de una categoría, cabe destacar que el TLG fue significativamente mayor en aquellas lesiones con perfil IHQ HER2 (25.0 ± 7.6) respecto a tumores TN (8.9 ± 18.3) ($p 0.01$).

Análisis considerando los diferentes órganos

Lesiones de mama

Los resultados obtenidos se muestran en las tablas 52 a 54.

Al calcular el coeficiente de correlación entre TLG y las variables numéricas para las lesiones de mama, no se encontró relación con edad, IMC, RRHH o Ki67.

Tampoco se encontró relación con el tipo o grado histológico, o que las pacientes hubieron recibido QNA ni con el grado de respuesta patológico.

Lesiones ganglionares

Los resultados obtenidos se muestran en las tablas 55 a 60.

Al valorar la relación existente entre variables numéricas y TLG, se encontró una relación con la edad (p 0.007), no existiendo con el IMC, expresión de RRHH o Ki67.

Tampoco existió correlación con lateralidad de la mama. Sí encontramos una correlación con tipo histológico, existiendo una relación significativa (p 0.01, con un valor medio de TLG en los carcinomas infiltrantes de 9.2 ± 16.1 frente a otros tipos histológicos.

En relación con las variables de más de dos categorías, hemos de destacar que se encontró que el valor de SUVmax era significativamente mayor (p 0.00) en aquellas lesiones cuyo perfil IHQ era del tipo HER2 (8.5 ± 23.1) respecto a los TN (4.1 ± 5.6).

Lesiones óseas

Los resultados obtenidos se muestran en las tablas 61 a 63.

No se encontró relación entre TLG y las variables numéricas (edad, IMC, RRHH) excepto con ki67 (p 0.03).

En el análisis de las variables dicotómicas cabe destacar que el TLG fue mayor, siendo la diferencia estadísticamente significativa (p 0.021) en los perfiles IHQ HER2 (14.1 ± 19.4) respecto a los TN (18.6 ± 31.3).

Lesiones pulmonares

Los resultados obtenidos se muestran en las tablas 64 a 69.

No se encontró relación entre TLG y las variables numéricas (edad, IMC, RRHH o Ki67).

No hubo diferencias significativas al valorar las variables dicotómicas (mama, tipo histológico o haber recibido QNA). Sí cuando se valoró el grado histológico puesto que las lesiones cuyo origen eran tumores con grado histológico II (3.6 ± 4.2) o grado III (4.6 ± 3.9) presentaron un significativo mayor valor medio de TLG (p 0.02 y 0.03, respectivamente) respecto a los de grado I (1.4 ± 2.4).

No hubo diferencias al valorar el perfil IHQ.

Lesiones hepáticas

Los resultados obtenidos se muestran en las tablas 70 a 73.

No se encontró correlación entre TLG y las variables numéricas. No se encontró relación entre el parámetro metabólico y tipo histológico o que las pacientes recibieran QNA.

Cuando se analizó la relación entre TLG y grado histológico, así como con el perfil IHQ tampoco se encontró relación.

Otros órganos

Los resultados obtenidos se muestran en las tablas 74 a 76.

Cuando se analizaron otros órganos, no se encontró relación entre TLG y ninguna de las variables analizadas.

3.1.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO AL COMPARAR PARÁMETRO METABÓLICO VMT CON PARÁMETROS CLÍNICO-PATOLÓGICOS

Análisis considerando la muestra global

Los resultados obtenidos se muestran en las tablas 41 a 51.

Al analizar la relación con los diferentes parámetros clínicos, cabe destacar que no se encontró una correlación lineal entre VMT y las variables numéricas.

En el caso de variables con más de una categoría, cabe destacar que el VMT mostró una tendencia a un valor medio mayor en las lesiones derivadas de tumores con grado histológico II (8.2 ± 5.3) respecto a los de grado I (4.7 ± 8.9) aunque sin diferencias significativas.

Al analizar el perfil IHQ, se observaron diferencias significativas entre el perfil HER2 (6.3 ± 14.3) y el TN (2.3 ± 4.1).

Análisis considerando los diferentes órganos

Lesiones de mama

Los resultados obtenidos se muestran en las tablas 52 a 54.

Al calcular el coeficiente de correlación entre VMT y las variables numéricas para las lesiones de mama, no se encontró relación con edad, IMC, RRHH o Ki67.

Tampoco se encontró relación con el tipo o grado histológico, o que las pacientes hubieron recibido QNA ni con el grado de respuesta patológico.

Lesiones ganglionares

Los resultados obtenidos se muestran en las tablas 55 a 60.

No se encontró una relación significativa entre el parámetro VMT y las variables numéricas analizadas.

Al analizar las variables dicotómicas, cabe destacar que se observó una tendencia a un valor medio mayor de VMT en las lesiones ganglionares derivadas de tumores infiltrantes (2.4 ± 6.3) respecto a otros tipos histológicos (0.89 ± 0.6) aunque sin significatividad.

En relación con las variables de más de dos categorías, no encontramos una relación significativa entre las variables analizadas y VMT.

Lesiones óseas

Los resultados obtenidos se muestran en las tablas 61 a 63.

Al analizar las variables numéricas respecto al parámetro metabólico VMT, no se encontró ninguna correlación de carácter significativo.

En el análisis de las variables dicotómicas así como aquellas con más de 2 categorías no se encontró relación significativa en ningún caso.

Lesiones pulmonares

Los resultados obtenidos se muestran en las tablas 64 a 69.

No se encontró relación entre VMT y las variables numéricas (edad, IMC o Ki67) aunque sí observamos una correlación entre VMT y la expresión de RE ($p < 0.01$).

No hubo diferencias significativas al valorar las variables dicotómicas (mama, tipo histológico o haber recibido QNA). Sí cuando se valoró el grado histológico puesto que las lesiones cuyo origen eran tumores con grado histológico II (1.08 ± 0.8) o grado III (1.3 ± 0.7) presentaron un significativo mayor valor medio de VMT ($p < 0.03$ y 0.008 , respectivamente) respecto a los de grado I (0.3 ± 0.4).

Del mismo modo se observó una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.016$) al analizar el perfil IHQ puesto que el valor medio de VMT de las

lesiones originadas de tumores TN fue mayor (1.3 ± 0.8) que el de los tumores HER2 (0.7 ± 0.5).

Lesiones hepáticas

Los resultados obtenidos se muestran en las tablas 70 a 73.

No se encontró correlación entre VMT con las variables numéricas ni con las variables dicotómicas analizadas.

Cuando se analizó la relación entre VMT y las variables de más de 2 categorías tampoco se encontró ninguna relación significativa.

Otros órganos

Los resultados obtenidos se muestran en las tablas 74 a 76.

Cuando se analizaron otros órganos, no se encontró relación entre VMT y variables numéricas, dicotómicas o variables de más de 2 categorías.

PARÁMETROS CLÍNICO PATOLÓGICOS	SUV max		TLG		VMT	
	p valor	c. correlación	p valor	c. correlación	p valor	c. correlación
EDAD	0,387	0,037	0,232	-0,051	0,219	-0,052
IMC	0,948	-0,003	0,231	-0,051	0,324	-0,042
RE	0,560	0,025	0,318	0,042	0,279	0,046
RP	0,020	-0,099	0,351	-0,040	0,473	-0,031
Ki67	$8,965e^{-07}$	0,207	0,977	-0,001	0,541	-0,026

Tabla 41

PARÁMETROS CLÍNICO PATOLÓGICOS	SUV max		TLG		VMT	
	(valor \pm DS)	p valor	(valor \pm DS)	p valor	(valor \pm DS)	p valor
MAMA DERECHA	$4,26 \pm 2,33$	0,032	$14,81 \pm 39,57$	0,928	$4,27 \pm 9,63$	0,458
MAMA IZQUIERDA	$4,08 \pm 2,66$		$31,57 \pm 201,36$		$8,49 \pm 57,31$	
TIPO HISTOLÓGICO	$4,26 \pm 2,53$	0,003	$22,95 \pm 144,48$	0,785	$6,25 \pm 40,88$	0,225

CDI TIPO HISTOLÓGICO OTROS						
QNA SÍ	3,07 ± 1,31		17,19 ± 50,02		5,83 ± 13,70	
QNA NO	4,83 ± 3,28	0,245	13,27 ± 31,23	0,476	4,04 ± 8,98	0,716
	4,07 ± 2,32		24,09 ± 150,63		6,58 ± 42,60	

Tabla 42

PARÁMETROS CLÍNICO PATOLÓGICOS		PARÁMETROS METABÓLICOS				
	SUV max (valor ± DS)	SUV max p valor	TLG (valor ± DS)	TLG p valor	VMT (valor ± DS)	VMT p valor
GRADO I	3,17 ± 1,34		12,77 ± 23,87		4,70 ± 8,92	
GRADO II	4,23 ± 2,29	0,029	29,30 ± 185,19	0,047	8,28 ± 53,09	0,235
GRADO III	4,24 ± 2,80		14,83 ± 49,56		3,65 ± 9,46	
HER 2	5,05 ± 3,22		25,03 ± 76,94		6,31 ± 14,30	
TN	3,84 ± 2,66	0,008	8,95 ± 18,37	0,003	2,37 ± 4,18	0,013
LUMINAL	4,16 ± 2,26		26,94 ± 168,55		7,55 ± 48,13	
M-P 1	3,50 ± 2,12		12,08 ± 20,30		3,57 ± 5,32	
M-P 2	4,67 ± 2,41		14,92 ± 20,48		5,04 ± 8,92	
M-P 3	2,39 ± 1,75	0,011	2,28 ± 2,32	0,111	1,21 ± 0,74	0,472
M-P 4	7,56 ± 6,45		27,21 ± 34,62		4,14 ± 3,90	
M-P 5	5,84 ± 3,42		14,16 ± 41,62		4,53 ± 11,75	

Tabla 43. M-P: Miller-Payne

SUV max Y GRADO HISTOLÓGICO		
	I	II
II	0,022	-
III	0,147	0,230

Tabla 44

SUV max Y PERFIL INMUNOHISTOQUÍMICO		
	HER 2	TN
TN	0,022	-
LUMINAL	0,133	0,027

Tabla 45

SUV max Y MILLER-PAYNE				
	1	2	3	4
2	0,964	-	-	-
3	0,510	0,416	-	-
4	0,964	1,000	0,388	-
5	0,140	0,964	0,039	1,000

Tabla 46

TLG Y GRADO HISTOLÓGICO		
	I	II
II	0,19	-
III	0,37	0,11

Tabla 47

TLG Y PERFIL INMUNOHISTOQUÍMICO		
	HER 2	TN
TN LUMINAL	0,0103	-
	0,3194	0,0067

Tabla 48

VMT Y GRADO HISTOLÓGICO		
	I	II
II	0,67	-
III	0,75	0,36

Tabla 49

VMT Y PERFIL INMUNOHISTOQUÍMICO		
	HER 2	TN
TN LUMINAL	0,030	-
	0,461	0,023

Tabla 50

VMT Y MILLER-PAYNE				
	1	2	3	4
2	1,00	-	-	-
3	1,00	1,00	-	-
4	1,00	1,00	1,00	-
5	1,00	0,89	1,00	1,00

Tabla 51

MAMA						
PARÁMETROS CLÍNICO PATOLÓGICOS	PARÁMETROS METABÓLICOS					
	SUV max p valor	SUV max c. correlación	TLG p valor	TLG c. correlación	VMT p valor	VMT c. correlación
EDAD	0,594	0,087	0,739	0,054	0,967	-0,007
IMC	0,488	0,113	0,253	0,184	0,346	0,153
RE	0,582	0,090	0,884	0,024	0,886	0,023
RP	0,420	-0,131	0,266	0,180	0,255	0,184
Ki67	0,412	0,133	0,715	-0,060	0,650	-0,074

Tabla 52

MAMA						
PARÁMETROS CLÍNICO PATOLÓGICOS	PARÁMETROS METABÓLICOS					
	SUV max (valor ± DS)	SUV max p valor	TLG (valor ± DS)	TLG p valor	VMT (valor ± DS)	VMT p valor
MAMA DERECHA	4,39 ± 3,19	0,459	29,17 ± 58,33	0,332	8,98 ± 17,45	0,171
MAMA IZQUIERDA	5,45 ± 3,57		23,22 ± 23,26		6,48 ± 8,45	
TIPO HISTOLÓGICO CDI	4,86 ± 3,35	0,720	27,28 ± 49,14	0,771	8,29 ± 15,13	0,608
TIPO HISTOLÓGICO OTROS	3,89 ± 3,62		22,66 ± 35,76		5,00 ± 6,83	
QNA SÍ	4,79 ± 3,32	0,903	25,98 ± 43,87	0,765	7,99 ± 13,51	0,449
QNA NO	4,80 ± 3,54		29,45 ± 59,63		8,18 ± 18,05	

Tabla 53

MAMA						
PARÁMETROS CLÍNICO PATOLÓGICOS	PARÁMETROS METABÓLICOS					
	SUV max (valor ± DS)	SUV max p valor	TLG (valor ± DS)	TLG p valor	VMT (valor ± DS)	VMT p valor
GRADO I	3,15 ± 2,98	0,309	16,46 ± 24,47	0,935	4,45 ± 3,97	0,373
GRADO II	5,62 ± 3,33		23,95 ± 53,45		5,19 ± 10,28	
GRADO III	4,51 ± 3,38	0,283	31,06 ± 48,39	0,378	10,76 ± 18,05	0,43
HER 2	4,68 ± 3,56		31,01 ± 57,65		9,41 ± 16,84	
TN	3,88 ± 3,21	0,283	12,82 ± 17,09	0,378	3,49 ± 3,85	0,43
LUMINAL	5,76 ± 3,17		35,27 ± 54,98		10,67 ± 17,96	
M-P 1	4,10 ± 2,15	0,435	19,44 ± 20,08	0,148	5,65 ± 5,20	0,431
M-P 2	4,52 ± 2,28		32,31 ± 27,34		11,45 ± 13,35	
M-P 3	2,83 ± 2,13	0,435	2,80 ± 2,83	0,148	1,28 ± 0,78	0,431
M-P 4	7,51		29,52		6,66	
M-P 5	5,83 ± 4,30	0,435	35,99 ± 63,61	0,148	10,63 ± 18,72	0,431

Tabla 54

GANGLIO						
PARÁMETROS CLÍNICO PATOLÓGICOS	PARÁMETROS METABÓLICOS					
	SUV max p valor	SUV max c. correlación	TLG p valor	TLG c. correlación	VMT p valor	VMT c. correlación
EDAD	0,042	0,145	0,008	0,189	0,203	0,091
IMC	0,247	-0,083	0,067	-0,130	0,601	0,037
RE	0,595	0,038	0,087	0,122	0,345	0,0675
RP	0,739	0,024	0,068	0,130	0,011	0,181
Ki67	0,512	0,047	0,801	-0,018	0,760	-0,022

Tabla 55

GANGLIO						
PARÁMETROS CLÍNICO PATOLÓGICOS	PARÁMETROS METABÓLICOS					
	SUV max (valor ± DS)	SUV max p valor	TLG (valor ± DS)	TLG p valor	VMT (valor ± DS)	VMT p valor
MAMA DERECHA	4,57 ± 2,40	0,527	6,88 ± 14,06	0,830	2,57 ± 8,06	0,974
MAMA IZQUIERDA	4,55 ± 2,77		10,69 ± 18,91		2,12 ± 3,16	
TIPO HISTOLÓGICO	4,62 ± 2,59		9,21 ± 16,15		2,40 ± 6,32	
CDI		0,046		0,016		0,246
TIPO HISTOLÓGICO OTROS	2,72 ± 1,10		-7,79 ± 23,98		0,90 ± 0,68	
QNA SÍ	5,06 ± 3,36	0,483	6,05 ± 17,83	0,617	1,77 ± 2,97	0,907
QNA NO	4,41 ± 2,30		9,45 ± 16,23		2,52 ± 6,88	

Tabla 56

GANGLIO						
PARÁMETROS CLÍNICO PATOLÓGICOS	PARÁMETROS METABÓLICOS					
	SUV max (valor ± DS)	SUV max p valor	TLG (valor ± DS)	TLG p valor	VMT (valor ± DS)	VMT p valor
GRADO I	3,85		1,21		0,26	
GRADO II	4,90 ± 2,84	0,303	10,84 ± 17,74	0,068	2,93 ± 8,16	0,081
GRADO III	4,18 ± 2,21		6,32 ± 15,03		1,72 ± 2,65	
HER 2	5,82 ± 3,73		8,60 ± 23,17		2,19 ± 2,61	
TN	3,72 ± 2,34	0,001	4,13 ± 5,63	0,010	1,21 ± 0,94	0,333
LUMINAL	4,72 ± 2,30		10,92 ± 18,25		2,94 ± 7,91	
M-P 1	3,34 ± 2,18		9,09 ± 21,06		2,73 ± 5,49	
M-P 2	5,18 ± 2,45		5,73 ± 3,75		1,54 ± 0,43	
M-P 3	1,66 ± 0,61	0,018	1,41 ± 1,02	0,249	1,10 ± 0,83	0,470
M-P 4	7,57 ± 7,90		26,44 ± 42,36		3,30 ± 4,31	
M-P 5	6,15 ± 3,01		1,93 ± 14,54		1,17 ± 0,82	

Tabla 57

GANGLIO		
	SUV max Y PERFIL INMUNOHISTOQUÍMICO	
	HER 2	TN
TN	0,0134	-
LUMINAL	0,2379	0,0036

Tabla 58

GANGLIO				
	SUV MAX Y MILLER-PAYNE			
	1	2	3	4
2	0,773	-	-	-
3	0,773	0,388	-	-
4	1,000	1,000	0,700	-
5	0,112	1,000	0,052	1,000

Tabla 59

GANGLIO		
	TLG Y PERFIL INMUNOHISTOQUÍMICO	
	HER 2	TN
TN	0,024	-
LUMINAL	0,549	0,021

Tabla 60

HUESO						
PARÁMETROS CLÍNICO PATOLÓGICOS	PARÁMETROS METABÓLICOS					
	SUV max p valor	SUV max c. correlación	TLG p valor	TLG c. correlación	VMT p valor	VMT c. correlación
EDAD	0,274	0,077	0,498	0,048	0,778	0,020
IMC	0,248	0,082	0,576	0,040	0,616	0,035
RE	0,860	0,012	0,872	-0,011	0,724	0,025
RP	0,493	0,049	0,461	0,052	0,478	0,050
Ki67	0,0002	0,261	0,039	0,145	0,407	-0,059

Tabla 61

HUESO						
PARÁMETROS CLÍNICO PATOLÓGICOS	PARÁMETROS METABÓLICOS					
	SUV max (valor ± DS)	SUV max p valor	TLG (valor ± DS)	TLG p valor	VMT (valor ± DS)	VMT p valor
MAMA DERECHA	3,66 ± 1,41	0,026	15,92 ± 22,21	0,351	5,11 ± 7,03	0,761
MAMA IZQUIERDA	3,60 ± 2,56		13,24 ± 20,82		4,14 ± 5,11	
TIPO HISTOLÓGICO	3,73 ± 2,10		15,01 ± 22,24		4,72 ± 6,41	
CDI		0,045		0,557		0,950
TIPO HISTOLÓGICO	2,97 ± 0,99		12,53 ± 16,32		4,36 ± 4,88	
OTROS						
QNA SÍ	3,14 ± 2,13	0,450	3,44 ± 3,16	0,136	1,19 ± 0,68	0,192
QNA NO	3,64 ± 2,01		14,93 ± 21,73		4,74 ± 6,27	

Tabla 62

HUESO						
PARÁMETROS CLÍNICO PATOLÓGICOS	PARÁMETROS METABÓLICOS					
	SUV max (valor ± DS)	SUV max p valor	TLG (valor ± DS)	TLG p valor	VMT (valor ± DS)	VMT p valor
GRADO I	3,33 ± 1,01		16,90 ± 28,02		6,66 ± 10,97	
GRADO II	3,63 ± 1,40	0,078	15,33 ± 20,20	0,402	4,93 ± 6,15	0,599
GRADO III	3,75 ± 3,20		12,45 ± 22,64		3,39 ± 3,66	
HER 2	3,87 ± 1,19		14,11 ± 19,45		5,72 ± 8,40	
TN	3,88 ± 3,46	0,229	18,69 ± 31,35	0,981	4,94 ± 7,24	0,990
LUMINAL	3,56 ± 1,65		13,94 ± 19,27		4,53 ± 5,84	
M-P 1	1,73		0,72		0,33	
M-P 2	1,42		1,54		1	
M-P 3		0,259		0,259		*
M-P 4						
M-P 5	4,71 ± 1,95		5,75 ± 2,88		1,71 ± 0,25	

Tabla 63. *: Insuficiente muestra

PULMÓN						
PARÁMETROS CLÍNICO PATOLÓGICOS	PARÁMETROS METABÓLICOS					
	SUV max p valor	SUV max c. correlación	TLG p valor	TLG c. correlación	VMT p valor	VMT c. correlación
EDAD	0,190	0,178	0,467	0,991	0,907	-0,016
IMC	0,787	0,037	0,849	0,026	0,948	0,009
RE	0,590	-0,073	0,330	0,133	0,018	0,314
RP	0,898	0,018	0,406	0,113	0,097	0,224
Ki67	0,001	0,416	0,198	0,174	0,595	0,073

Tabla 64

PULMÓN						
PARÁMETROS CLÍNICO PATOLÓGICOS	PARÁMETROS METABÓLICOS					
	SUV max (valor ± DS)	SUV max p valor	TLG (valor ± DS)	TLG p valor	VMT (valor ± DS)	VMT p valor
MAMA DERECHA	3,14 ± 1,59	0,979	2,78 ± 2,56	0,081	0,002 ± 0,51	0,003
MAMA IZQUIERDA	3,11 ± 1,45		4,56 ± 4,45		1,36 ± 0,83	
TIPO HISTOLÓGICO	3,12 ± 1,48		3,99 ± 4,01		1,17 ± 0,79	
CDI		*		*		*
TIPO HISTOLÓGICO OTROS						
QNA SÍ	2,44	0,578	1,65	0,536	0,8	0,353
QNA NO	3,13 ± 1,49		4,03 ± 4,03		1,18 ± 0,80	

Tabla 65. *: Insuficiente muestra

PULMÓN						
PARÁMETROS CLÍNICO PATOLÓGICOS	PARÁMETROS METABÓLICOS					
	SUV max (valor ± DS)	SUV max p valor	TLG (valor ± DS)	TLG p valor	VMT (valor ± DS)	VMT p valor
GRADO I	2,58 ± 1,01		1,43 ± 2,48		0,34 ± 0,50	
GRADO II	3,18 ± 1,73	0,554	3,69 ± 4,24	0,009	1,08 ± 0,80	0,001
GRADO III	3,19 ± 1,42		4,64 ± 3,98		1,38 ± 0,73	
HER 2	4,64 ± 2,57		6,51 ± 6,38	0,287	1,29 ± 0,70	
TN	3,18 ± 1,68	0,470	2,90 ± 2,69		0,75 ± 0,52	0,018
LUMINAL	2,97 ± 1,25		4,26 ± 4,26		1,34 ± 0,84	
M-P 1						
M-P 2						
M-P 3		*		*		*
M-P 4						
M-P 5	2,44		1,65		0,8	

Tabla 66. *: Insuficiente muestra

PULMÓN		
	TLG Y GRADO HISTOLÓGICO	
	I	II
II	0,037	-
III	0,022	0,120

Tabla 67

PULMÓN		
	VMT Y GRADO HISTOLÓGICO	
	I	II
II	0,034	-
III	0,008	0,034

Tabla 68

PULMÓN		
	VMT Y PERFIL INMUNOHISTOQUÍMICO	
	HER 2	TN
TN	0,576	-
LUMINAL	0,681	0,016

Tabla 69

HÍGADO						
PARÁMETROS CLÍNICO PATOLÓGICOS	PARÁMETROS METABÓLICOS					
	SUV max p valor	SUV max c. correlación	TLG p valor	TLG c. correlación	VMT p valor	VMT c. correlación
EDAD	0,215	-0,184	0,965	0,007	0,990	-0,002
IMC	0,565	-0,086	0,394	-0,127	0,371	-0,133
RE	0,272	0,163	0,424	0,119	0,371	0,133
RP	0,003	-0,423	0,238	-0,175	0,266	-0,165
Ki67	0,003	0,4193	0,431	-0,118	0,338	-0,143

Tabla 70

HÍGADO						
PARÁMETROS CLÍNICO PATOLÓGICOS	PARÁMETROS METABÓLICOS					
	SUV max (valor ± DS)	SUV max p valor	TLG (valor ± DS)	TLG p valor	VMT (valor ± DS)	VMT p valor
MAMA DERECHA	5,71 ± 3,42	0,816	35,83 ± 96,63	0,262	6,08 ± 15,05	0,092
MAMA IZQUIERDA	5,26 ± 2,69		334,74 ± 762,72		90,54 ± 219,24	
TIPO HISTOLÓGICO	5,62 ± 3,23		137,16 ± 474,56		34,51 ± 134,82	
CDI		0,599		0,445		0,140
TIPO HISTOLÓGICO	4,12 ± 0,83		147,13 ± 199,97		42,02 ± 57,07	
OTROS		*		*		*
QNA SÍ						
QNA NO	5,56 ± 3,17		137,59 ± 465,07		34,83 ± 132,13	

Tabla 71

HÍGADO						
PARÁMETROS CLÍNICO PATOLÓGICOS	PARÁMETROS METABÓLICOS					
	SUV max (valor ± DS)	SUV max p valor	TLG (valor ± DS)	TLG p valor	VMT (valor ± DS)	VMT p valor
GRADO I	3,09		3,42		1,11	
GRADO II	4,41 ± 2,25	0,027	208,56 ± 621,92	0,190	57,36 ± 178,67	0,468
GRADO III	7,04 ± 3,58		59,48 ± 140,44		9,62 ± 22,05	
HER 2	7,04 ± 3,86		268,1 ± 367,67		41,94 ± 55,97	
TN	5,07 ± 2,46	0,706	12,37 ± 18,24	0,311	2,43 ± 2,57	0,188
LUMINAL	5,58 ± 3,33		157,61 ± 517,40		41,45 ± 148,12	
M-P 1						
M-P 2						
M-P 3		*		*		*
M-P 4						
M-P 5						

Tabla 72. *:insuficiente muestra

HÍGADO		
	SUV max Y GRADO HISTOLÓGICO	
	I	II
II	0,909	-
III	0,909	0,031

Tabla 73

OTROS						
PARÁMETROS CLÍNICO PATOLÓGICOS	PARÁMETROS METABÓLICOS					
	SUV max p valor	SUV max c. correlación	TLG p valor	TLG c. correlación	VMT p valor	VMT c. correlación
EDAD	0,359	0,290	0,145	0,447	0,258	0,355
IMC	0,797	0,829	0,534	0,199	0,907	0,038
RE	0,489	-0,222	0,982	-0,007	0,620	0,160
RP	0,886	-0,046	0,721	0,116	0,472	0,230
Ki67	0,939	-0,025	0,452	0,240	0,745	0,105

Tabla 74

OTROS						
PARÁMETROS CLÍNICO PATOLÓGICOS	PARÁMETROS METABÓLICOS					
	SUV max (valor ± DS)	SUV max p valor	TLG (valor ± DS)	TLG p valor	VMT (valor ± DS)	VMT p valor
MAMA DERECHA	4,93 ± 1,18	0,061	5,69 ± 2,94	0,909	1,58 ± 1,01	0,909
MAMA IZQUIERDA	2,91 ± 0,49		5,17 ± 3,01		1,77 ± 0,93	
TIPO HISTOLÓGICO	4,71 ± 1,33		5,45 ± 2,90		1,54 ± 0,97	
CDI		0,5		0,667		0,333
TIPO HISTOLÓGICO OTROS	3,26		7,29		2,42	
QNA SÍ		*		*		*
QNA NO	4,59 ± 1,34		5,60 ± 2,82		1,61 ± 0,96	

Tabla 75

OTROS						
PARÁMETROS CLÍNICO PATOLÓGICOS	PARÁMETROS METABÓLICOS					
	SUV max (valor ± DS)	SUV max p valor	TLG (valor ± DS)	TLG p valor	VMT (valor ± DS)	VMT p valor
GRADO I						
GRADO II	4,57 ± 1,34	0,865	5,92 ± 2,86	0,610	1,75 ± 1,07	0,50
GRADO III	4,63 ± 1,53		4,96 ± 3,03		1,35 ± 0,74	
HER 2						
TN	5,06 ± 0,84	0,308	5,63 ± 2,74	1	1,41 ± 0,72	1
LUMINAL	4,36 ± 1,52		5,58 ± 3,04		1,71 ± 1,09	
M-P 1						
M-P 2						
M-P 3		*		*		*
M-P 4						
M-P 5						

Tabla 76

Tablas 41 a 76. Análisis estadístico al comparar parámetros metabólicos SUV max, TLG y VMT con parámetros clínico-patológicos.

3.1.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO AL COMPARAR PARÁMETROS METABÓLICOS (SUVmax, TLG y VMT) CON PARÁMETROS CLÍNICO-PATOLÓGICOS (ESTUDIO EN LOS 3 PET-TC Y SUS VARIACIONES). VARIABLES NUMÉRICAS. TOTAL Y POR ÓRGANOS.

Se valoró si existía una relación entre los parámetros metabólicos (SUV max, TLG, VMT) y las variables analizadas, al valorar la variación de dichos parámetros metabólicos entre el primer PET-TC y el segundo así como entre este último y el tercero.

Análisis considerando la muestra global

Los resultados obtenidos se muestran en las tablas 77 a 79.

SUVmax

Se encontró una relación estadísticamente significativa entre la variación de SUVmax entre el primer PET-TC y el segundo (SUVmax 1-2) para la edad (p 0.010), IMC (0.000) y expresión de RE (0.036).

Al analizar la variación de las variables numéricas entre el segundo y tercer PET-TC (SUVmax 2-3), también se encontró correlación entre la variación del parámetro metabólico y la edad (p 0.010), IMC (p 0.001) y el valor de Ki67 (p 0.027).

TLG

Se encontró una relación estadísticamente significativa para TLG 1-2 con la edad (p 0.010), IMC (0.000) y expresión de RP (0.03). Al valorar TLG 2-3, se encontró que existía correlación entre la variación del parámetro metabólico y IMC (p 0.044), expresión de RE (0.037) y valor de ki67 (0.003).

VMT

Se encontró una relación estadísticamente significativa para VMT 1-2 con la edad (p 0.011), IMC (0.009) y expresión de RP (0.000). Al valorar VMT 2-3, se encontró que existía correlación entre la variación del parámetro metabólico y edad (p 0.022), expresión de RE (0.02) y valor de ki67 (0.005).

Análisis considerando los diferentes órganos

Los resultados obtenidos se muestran en las tablas 80 a 97.

Lesiones de mama

Se obtuvo una correlación entre SUVmax 1-2 y la expresión de RP (p 0.025), así como entre TLG 1-2 y la edad (0.001) y la expresión de RP (p0.018). Por último, también hubo una correlación significativa entre VMT 1-2 y edad (p 0.023).

Lesiones ganglionares

Se obtuvo una correlación significativa entre SUVmax 1-2 y el IMC (p 0.022) y de SUVmax 2-3 y la edad (p 0.020).

Hubo una correlación significativa entre TLG 1-2 y IMC (p 0.010), RE (p 0.026) y RP (p 0.010).

Por último, hubo correlación entre VMT 1-2 y IMC (p 0.007), RE (p 0.008) y RP (p 0.017).

Lesiones óseas

Se encontró una correlación entre SUVmax 1-2 e IMC (p 0.004), expresión de RE (p 0.002), RP (p 0.015) y Ki67 (p 0.000), y de SUVmax 2-3 con expresión de RE (p 0.004) y ki67 (p 0.029).

La variación de TLG 1-2 presentó correlación con la expresión de RE (p 0.001), RP (p 0.000) y con Ki67 (p 0.001). TLG 2-3 tuvo correlación con la edad (p 0.016), RE (0.002) y ki67 (p 0.001).

La variación de VMT 1-2 presentó correlación con la expresión de RE (p 0.003), RP (p 0.000) y con Ki67 (p 0.011). Del mismo modo VMT 2-3 presentó correlación con la edad (p 0.002), RE (p 0.006) y ki67 (p 0.001).

Lesiones pulmonares

Hubo correlación entre SUVmax 1-2 y la edad (p 0.000), IMC (p 0.001), RE (0.000) y RP (p 0.000); por otro lado, de SUVmax 2-3 con ki67 (p 0.023).

TLG 1-2 presentó correlación con edad (0.000), IMC (p 0.042), RE (p 0.000) y RP (p 0.000) y, por otro lado, TLG 2-3 con RE (p 0.047).

VMT 1-2 presentó correlación con edad (p 0.001), RE (p 0.000) y RP (p 0.000). VMT 2-3 con ki67 (p 0.006).

Lesiones hepáticas

En las lesiones hepáticas hubo correlación entre SUVmax 1-2 con edad (p 0.002), IMC (p 0.000), RP (p 0.001) y Ki67 (0.006); de TLG 1-2 con IMC (p 0.000) y RP (p 0.025) y de VMT 1-2 con IMC (p 0.002).

Otros órganos

No se encontró correlación entre ninguna de las variables y los parámetros metabólicos.

SUV max						
		EDAD	IMC	RE	RP	KI67
SUVmax 1	c. correlación	0,135	0,079	0,095	0,036	0,081
	p valor	0,001	0,065	0,025	0,395	0,057
SUVmax 2	c. correlación	0,195	0,280	0,002	0,002	0,079
	p valor	0,000	0,000	0,956	0,969	0,063
SUVmax 3	c. correlación	0,030	0,364	-0,049	0,061	0,210
	p valor	0,680	0,000	0,497	0,398	0,003
SUVmax 1-2	c. correlación	0,110	0,205	-0,089	-,071	0,038
	p valor	0,010	0,000	0,036	0,094	0,377
SUVmax 2-3	c. correlación	0,186	0,233	-0,136	-0,125	0,159
	p valor	0,010	0,001	0,058	0,084	0,027

Tabla 77

TLG						
		EDAD	IMC	RE	RP	KI67
TLG 1	c. correlación	0,140	0,065	0,059	0,121	0,042
	p valor	0,001	0,126	0,167	0,004	0,329
TLG 2	c. correlación	0,161	0,174	-0,002	-0,045	0,068
	p valor	0,000	0,000	0,958	0,285	0,107
TLG 3	c. correlación	-0,036	0,252	-0,054	0,053	0,233
	p valor	0,618	0,000	0,452	0,464	0,001
TLG 1-2	c. correlación	0,109	0,148	-0,060	-0,126	0,060
	p valor	0,010	0,000	0,161	0,003	0,159
TLG 2-3	c. correlación	-0,064	0,145	-0,151	-0,111	0,211
	p valor	0,380	0,044	0,037	0,125	0,003

Tabla 78

VMT						
		EDAD	IMC	RE	RP	KI67
VMT 1	c. correlación	0,127	0,041	0,004	0,085	0,002
	p valor	0,003	0,335	0,923	0,045	0,956
VMT 2	c. correlación	0,137	0,117	-0,002	-0,041	0,055
	p valor	0,001	0,006	0,967	0,331	0,194
VMT 3	c. correlación	-0,083	0,153	-0,058	0,035	0,233
	p valor	0,250	0,034	0,421	0,631	0,001
VMT 1-2	c. correlación	0,108	0,111	-0,036	-0,147	0,067
	p valor	0,011	0,009	0,399	0,000	0,115
VMT 2-3	c. correlación	-0,164	0,074	-0,164	-0,060	0,203
	p valor	0,022	0,304	0,022	0,406	0,005

Tabla 79

MAMA						
	SUV max					
		EDAD	IMC	RE	RP	KI67
SUVmax 1	c. correlación	0,027	0,115	0,118	-0,024	0,269

SUVmax 2	p valor	0,869	0,479	0,468	0,884	0,093
	c. correlación	0,377	0,319	0,074	0,425	0,027
SUVmax 3	p valor	0,016	0,045	0,650	0,006	0,868
	c. correlación	*	*	*	*	*
SUVmax 1-2	p valor					
	c. correlación	0,249	0,193	-0,086	0,354	-0,084
SUVmax 2-3	p valor	0,122	0,233	0,597	0,025	0,604
	c. correlación	-0,775	*	*	*	0,775
	p valor	0,225				0,225

Tabla 80

MAMA						
	TLG					
	EDAD	IMC	RE	RP	KI67	
TLG 1	c. correlación	0,079	0,266	0,037	0,155	0,149
	p valor	0,626	0,096	0,820	0,339	0,360
TLG 2	c. correlación	0,217	0,156	-0,088	0,285	0,235
	p valor	0,179	0,336	0,588	0,075	0,144
TLG 3	c. correlación	*	*	*	*	*
	p valor					
TLG 1-2	c. correlación	0,504	0,064	0,065	0,373	0,070
	p valor	0,001	0,697	0,690	0,018	0,669
TLG 2-3	c. correlación	-0,258	*	*	*	0,258
	p valor	0,742				0,742

Tabla 81

MAMA						
	VMT					
	EDAD	IMC	RE	RP	KI67	
VMT 1	c. correlación	0,129	0,267	0,037	0,177	0,045
	p valor	0,427	0,095	0,823	0,275	0,781
VMT 2	c. correlación	0,376	0,205	0,017	0,353	0,131
	p valor	0,017	0,203	0,919	0,025	0,419
VMT 3	c. correlación	*	*	*	*	*
	p valor					
VMT 1-2	c. correlación	0,359	-0,047	0,038	0,108	0,133
	p valor	0,023	0,773	0,814	0,506	0,414
VMT 2-3	c. correlación	-0,272	*	*	*	0,272
	p valor	0,728				0,728

Tabla 82

GANGLIO						
	SUV max					
	EDAD	IMC	RE	RP	KI67	
SUVmax 1	c. correlación	0,231	-0,002	0,047	0,160	0,058
	p valor	0,001	0,976	0,514	0,024	0,419
SUVmax 2	c. correlación	0,419	0,217	0,200	0,019	-0,081
	p valor	0,000	0,002	0,005	0,788	0,255
SUVmax 3	c. correlación	0,188	0,519	-0,098	0,062	-0,063
	p valor	0,105	0,000	0,401	0,594	0,586

SUVmax 1-2	c. correlación	0,062	0,163	0,108	-0,131	-0,071
	p valor	0,388	0,022	0,128	0,065	0,320
SUVmax 2-3	c. correlación	0,267	0,279	-0,113	0,000	0,019
	p valor	0,020	0,015	0,330	0,997	0,871

Tabla 83

GANGLIO						
		TLG				
		EDAD	IMC	RE	RP	KI67
TLG 1	c. correlación	0,242	-0,014	0,036	0,174	0,061
	p valor	0,001	0,845	0,617	0,014	0,393
TLG 2	c. correlación	0,275	0,206	0,199	-0,056	-0,007
	p valor	0,000	0,004	0,005	0,430	0,922
TLG 3	c. correlación	0,260	0,482	-0,085	0,003	0,102
	p valor	0,023	0,000	0,465	0,977	0,383
TLG 1-2	c. correlación	0,104	0,183	0,158	-0,183	-0,002
	p valor	0,145	0,010	0,026	0,010	0,973
TLG 2-3	c. correlación	0,133	0,225	-0,193	-0,082	0,055
	p valor	0,251	0,051	0,095	0,482	0,638

Tabla 84

GANGLIO						
		VMT				
		EDAD	IMC	RE	RP	KI67
VMT 1	c. correlación	0,198	-0,008	-0,041	0,093	0,095
	p valor	0,005	0,906	0,570	0,194	0,182
VMT 2	c. correlación	0,276	0,204	0,166	-0,053	0,082
	p valor	0,000	0,004	0,020	0,461	0,253
VMT 3	c. correlación	0,199	0,372	-0,103	-0,076	0,177
	p valor	0,086	0,001	0,378	0,513	0,126
VMT 1-2	c. correlación	0,132	0,191	0,189	-0,169	0,025
	p valor	0,064	0,007	0,008	0,017	0,722
VMT 2-3	c. correlación	-0,004	0,126	-0,218	-0,087	0,039
	p valor	0,974	0,279	0,058	0,453	0,741

Tabla 85

HUESO						
		SUV max				
		EDAD	IMC	RE	RP	KI67
SUVmax 1	c. correlación	0,177	0,167	0,163	0,222	0,033
	p valor	0,012	0,018	0,021	0,002	0,636
SUVmax 2	c. correlación	0,070	0,343	-0,165	-0,049	0,323
	p valor	0,323	0,000	0,019	0,493	0,000
SUVmax 3	c. correlación	0,021	0,370	-0,361	0,075	0,562
	p valor	0,855	0,001	0,001	0,511	0,000
SUVmax 1-2	c. correlación	-0,064	0,201	-0,214	-0,170	0,288
	p valor	0,367	0,004	0,002	0,015	0,000
SUVmax 2-3	c. correlación	0,091	0,218	-0,320	-0,198	0,244
	p valor	0,421	0,052	0,004	0,078	0,029

Tabla 86

HUESO						
	TLG					
		EDAD	IMC	RE	RP	KI67
TLG 1	c. correlación	0,158	0,114	0,039	0,119	0,041
	p valor	0,024	0,105	0,585	0,092	0,564
TLG 2	c. correlación	0,021	0,160	-0,168	-0,141	0,220
	p valor	0,765	0,023	0,017	0,046	0,002
TLG 3	c. correlación	-0,134	0,245	-0,441	0,029	0,594
	p valor	0,235	0,028	0,000	0,799	0,000
TLG 1-2	c. correlación	-0,077	0,075	-0,222	-0,246	0,235
	p valor	0,274	0,287	0,001	0,000	0,001
TLG 2-3	c. correlación	-0,268	0,102	-0,349	-0,104	0,359
	p valor	0,016	0,370	0,002	0,360	0,001

Tabla 87

HUESO						
	VMT					
		EDAD	IMC	RE	RP	KI67
VMT 1	c. correlación	0,109	0,043	-0,019	0,020	-0,018
	p valor	0,122	0,540	0,784	0,776	0,798
VMT 2	c. correlación	-0,002	0,037	-0,162	-0,169	0,135
	p valor	0,974	0,600	0,021	0,017	0,055
VMT 3	c. correlación	-0,198	0,162	-0,445	0,022	0,535
	p valor	0,079	0,150	0,000	0,847	0,000
VMT 1-2	c. correlación	-0,066	-0,003	-0,212	-0,269	0,179
	p valor	0,352	0,964	0,003	0,000	0,011
VMT 2-3	c. correlación	-0,336	0,078	-0,302	-0,026	0,373
	p valor	0,002	0,494	0,006	0,820	0,001

Tabla 88

PULMÓN						
	SUV max					
		EDAD	IMC	RE	RP	KI67
SUVmax 1	c. correlación	0,141	0,167	0,006	0,130	0,153
	p valor	0,298	0,219	0,965	0,338	0,261
SUVmax 2	c. correlación	0,718	0,534	-0,598	-0,683	0,155
	p valor	0,000	0,000	0,000	0,000	0,252
SUVmax 3	c. correlación	0,626	0,604	-0,021	-0,557	0,665
	p valor	0,053	0,064	0,954	0,094	0,036
SUVmax 1-2	c. correlación	0,689	0,427	-0,599	-0,759	0,056
	p valor	0,000	0,001	0,000	0,000	0,681
SUVmax 2-3	c. correlación	0,618	0,365	0,171	-0,406	0,705
	p valor	0,057	0,300	0,637	0,244	0,023

Tabla 89

PULMÓN						
	TLG					
		EDAD	IMC	RE	RP	KI67
TLG 1	c. correlación	-0,028	0,139	0,159	0,276	0,253
	p valor	0,839	0,307	0,241	0,039	0,060

TLG 2	c. correlación	0,560	0,371	-0,482	-0,639	0,197
	p valor	0,000	0,005	0,000	0,000	0,145
TLG 3	c. correlación	0,360	0,406	0,339	-0,359	0,338
	p valor	0,307	0,245	0,337	0,308	0,340
TLG 1-2	c. correlación	0,550	0,272	-0,556	-0,736	0,030
	p valor	0,000	0,042	0,000	0,000	0,827
TLG 2-3	c. correlación	0,532	0,459	0,638	-0,058	-0,157
	p valor	0,113	0,182	0,047	0,873	0,664

Tabla 90

PULMÓN						
	VMT					
		EDAD	IMC	RE	RP	KI67
VMT 1	c. correlación	-0,039	0,107	0,215	0,184	0,198
	p valor	0,776	0,433	0,111	0,174	0,143
VMT 2	c. correlación	0,335	0,120	-0,341	-0,560	0,150
	p valor	0,012	0,377	0,010	0,000	0,270
VMT 3	c. correlación	-0,121	-0,084	0,479	-0,311	-0,094
	p valor	0,739	0,817	0,161	0,382	0,796
VMT 1-2	c. correlación	0,448	0,152	-0,503	-0,684	0,045
	p valor	0,001	0,263	0,000	0,000	0,740
VMT 2-3	c. correlación	-0,416	-0,258	0,158	0,290	-0,793
	p valor	0,232	0,472	0,663	0,416	0,006

Tabla 91

HÍGADO						
	SUV max					
		EDAD	IMC	RE	RP	KI67
SUVmax 1	c. correlación	-0,093	-0,138	0,373	-0,366	0,323
	p valor	0,534	0,355	0,010	0,011	0,027
SUVmax 2	c. correlación	0,254	0,660	0,332	0,225	-0,234
	p valor	0,085	0,000	0,023	0,129	0,114
SUVmax 3	c. correlación	-0,455	0,053	0,566	-0,082	-0,009
	p valor	0,044	0,825	0,009	0,730	0,970
SUVmax 1-2	c. correlación	0,436	0,721	-0,029	0,481	-0,398
	p valor	0,002	0,000	0,849	0,001	0,006
SUVmax 2-3	c. correlación	-0,089	-0,240	0,190	-0,249	0,163
	p valor	0,710	0,308	0,422	0,290	0,492

Tabla 92

HÍGADO						
	TLG					
		EDAD	IMC	RE	RP	KI67
TLG 1	c. correlación	0,123	0,076	0,222	-0,281	0,175
	p valor	0,412	0,613	0,133	0,055	0,240
TLG 2	c. correlación	0,171	0,465	0,288	0,040	-0,211
	p valor	0,250	0,001	0,049	0,789	0,155
TLG 3	c. correlación	-0,303	0,002	0,487	-0,063	-0,184
	p valor	0,194	0,992	0,029	0,793	0,438
TLG 1-2	c. correlación	0,174	0,495	0,078	0,326	-0,269

TLG 2-3	p valor	0,243	0,000	0,602	0,025	0,067
	c. correlación	-0,225	-0,160	0,282	-0,177	0,171
	p valor	0,340	0,500	0,228	0,455	0,470

Tabla 93

HÍGADO						
	VMT					
		EDAD	IMC	RE	RP	KI67
VMT 1	c. correlación	0,232	0,167	0,091	-0,136	0,063
	p valor	0,117	0,263	0,542	0,363	0,674
VMT 2	c. correlación	0,152	0,374	0,262	0,017	-0,136
	p valor	0,308	0,010	0,076	0,907	0,363
VMT 3	c. correlación	-0,189	0,075	0,407	0,018	-0,311
	p valor	0,425	0,752	0,075	0,940	0,182
VMT 1-2	c. correlación	0,113	0,440	0,127	0,266	-0,231
	p valor	0,448	0,002	0,394	0,070	0,118
VMT 2-3	c. correlación	-0,130	-0,036	0,141	-0,035	0,193
	p valor	0,586	0,880	0,554	0,884	0,415

Tabla 94

OTROS						
	SUV max					
		EDAD	IMC	RE	RP	KI67
SUVmax 1	c. correlación	0,222	0,160	-0,125	-0,202	0,009
	p valor	0,488	0,620	0,699	0,528	0,977
SUVmax 2	c. correlación	-0,036	0,142	-0,442	-0,301	0,195
	p valor	0,911	0,660	0,151	0,341	0,545
SUVmax 3	c. correlación	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
	p valor	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
SUVmax 1-2	c. correlación	-0,265	0,040	-0,289	-0,225	0,118
	p valor	0,405	0,903	0,361	0,481	0,714
SUVmax 2-3	c. correlación	-0,866	0,866	-0,866	-0,866	0,866
	p valor	0,333	0,333	0,333	0,333	0,333

Tabla 95

OTROS						
	TLG					
		EDAD	IMC	RE	RP	KI67
TLG 1	c. correlación	0,287	0,312	-0,071	-0,013	0,310
	p valor	0,367	0,323	0,827	0,968	0,326
TLG 2	c. correlación	-0,122	0,269	-0,553	-0,505	0,245
	p valor	0,707	0,398	0,062	0,094	0,443
TLG 3	c. correlación	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
	p valor	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
TLG 1-2	c. correlación	-0,290	0,083	-0,469	-0,425	0,055
	p valor	0,360	0,799	0,124	0,168	0,864
TLG 2-3	c. correlación	-0,866	0,866	-0,866	-0,866	0,866
	p valor	0,333	0,333	0,333	0,333	0,333

Tabla 96

OTROS						
		VMT				
		EDAD	IMC	RE	RP	KI67
VMT 1	c. correlación	0,197	0,261	0,061	0,072	0,278
	p valor	0,538	0,413	0,852	0,823	0,382
VMT 2	c. correlación	-0,057	0,142	-0,345	-0,404	0,091
	p valor	0,860	0,661	0,272	0,193	0,780
VMT 3	c. correlación	-0,500	0,500	-0,500	-0,500	0,500
	p valor	0,667	0,667	0,667	0,667	0,667
VMT 1-2	c. correlación	-0,215	0,004	-0,434	-0,395	-0,037
	p valor	0,502	0,991	0,158	0,203	0,909
VMT 2-3	c. correlación	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
	p valor	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000

Tabla 97

Tablas 77 a 97. Análisis estadístico al comparar los parámetros metabólicos (SUV max, TLG y VMT) con los parámetros clínico-patológicos en los tres PET/TC y sus variaciones. Variables numéricas. Muestra global y por órganos.

3.1.8 ANÁLISIS ESTADÍSTICO AL COMPARAR PARÁMETROS METABÓLICOS (SUVmax, TLG y VMT) CON PARÁMETROS CLÍNICO-PATOLÓGICOS (ESTUDIO EN LOS 3 PET-TC Y SUS VARIACIONES). VARIABLES DICOTÓMICAS. TOTAL Y POR ÓRGANOS.

Análisis considerando la muestra global

Los resultados obtenidos se muestran en las tablas 98 a 106.

SUVmax

Se obtuvo una relación estadísticamente significativa entre SUVmax 2-3 (p 0.000) y el tipo histológico estudiado, siendo la mediana para CDI de -2.00% y para los otros tipos histológicos del -36.00%.

Globalmente, el haber recibido QNA, mostró una relación significativa con SUVmax 1-2 (p 0.000), siendo el porcentaje de variación del -66.0% para los que recibieron tratamiento y del -30.0% para los que no. También fue significativa (p 0.002) la relación con SUVmax 2-3, con un porcentaje del -29.0% para los tratados y del -2.0% para los que no.

TLG

Cuando se analizó el tipo histológico tumoral, hubo una relación estadísticamente significativa con TLG 2-3 (p 0.000) siendo la mediana para el ductal infiltrante de -1.00% y para los otros tipos histológicos del -98.00%.

En el análisis de las lesiones tratadas con QNA, obtuvimos una relación estadísticamente significativa con TLG 1-2 (p 0.000)(-89.0% para las tratadas y -43.0% para las no tratadas) y con TLG 2-3 (p 0.013)(-40.0% en las tratadas y -3.50% en las no tratadas).

VMT

En la valoración del tipo histológico, VMT 2-3 presentó una relación significativa (p 0.000) siendo la mediana para el CDI de 0.00% y para los otros tipos del -96.00%.

Las lesiones tratadas con QNA, presentaron una relación significativa (p 0.000) con VMT 1-2 (p 0.000), con un descenso del -66.0% frente a las no tratadas con un -11.0%.

Análisis considerando los diferentes órganos

Los resultados obtenidos se muestran en las tablas 107 a 139.

Lesiones de mama

No hubo relación estadísticamente significativa al relacionar las variaciones de SUVmax con tipo histológico o haber recibido tratamiento con QNA.

Tampoco hubo significatividad entre variación de TLG y tipo histológico y QNA e igualmente ocurrió con las variaciones de VMT 1-2 y tipo histológico aunque sí con haber recibido QT neoadyuvante (p 0.048), de forma que las lesiones tratadas presentaron un descenso del -75.0% frente a las no tratadas del -18.0%.

Lesiones ganglionares

Se encontró una relación estadísticamente significativa entre haber recibido QNA y la variación SUVmax 1-2 (p 0.000): lesiones tratadas (-73.5%) frente a las no tratadas (-43.0%). Igual ocurrió con TLG 1-2 (p 0.000): tratadas (-89.0%) frente a no tratadas (-57.50%). Y por último con VMT 1-2 y QNA (p 0.016): tratadas (-66.00%) frente a no tratadas (-16.0%).

Lesiones óseas

Hubo una relación significativa entre el tipo histológico tumoral y SUVmax 2-3 (p 0.000): la variación para CDI fue del 2.00% mientras que para los otros tipos histológicos del -36.0%. también hubo significatividad en la relación entre haber recibido QNA y SUVmax 1-2 (p 0.045): tratadas, -66.5% frente a no tratadas, -21.0%.

Al analizar la variación de TLG, hubo una relación estadísticamente significativa entre TLG 2-3 (p 0.000) y el tipo histológico: CDI, 8.0% y otros tipos histológicos, -98.0%.

Por último, también hubo una tendencia a un descenso mayor en los tipos histológicos de otros tipos (-96.0%) frente a CDI (9.0%) en relación con VMT 2-3.

Lesiones pulmonares, hepáticas y otros órganos

No hubo muestra suficientemente representativa.

SUV max					
	MAMA DERECHA				
	SUVmax 1	SUVmax 2	SUVmax 3	SUVmax 1-2	SUVmax 2-3
Media ± DS	4,29 ± 2,37	2,69 ± 2,23	3,12 ± 2,57	-26,89 ± 57,25	6,84 ± 55,89
Mínimo	1	0	0	-97	-81
Máximo	14	19	16	286	393
1er cuartil	3,00	1,00	1,00	-66,25	-24,00
Mediana	4,00	2,00	2,00	-43,50	-2,00
3er cuartil	5,00	3,00	4,00	3,25	21,00

	MAMA IZQUIERDA				
	SUVmax 1	SUV max 2	SUVmax 3	SUVmax 1-2	SUVmax 2-3
Media ± DS	4,08 ± 2,70	2,98 ± 2,66	1,86 ± 1,57	-23,35 ± 51,74	12,75 ± 89,70
Mínimo	1	0	0	-95	-68
Máximo	19	14	7	225	547
1er cuartil	2,00	1,00	1,00	-62,00	-30,00
Mediana	3,00	2,00	1,00	-33,00	-9,00
3er cuartil	5,00	4,00	2,00	0,50	18,00
U de Mann-Whitney	34319,000	37910,500	2659,500	35546,000	3598,000
W de Wilcoxon	67472,000	82461,500	4429,500	80097,000	5368,000
Z	-2,144	-,209	-3,740	-1,458	-0,993
p valor	0,032	0,835	0,000	0,145	0,321

Tabla 98

	TLG				
	MAMA DERECHA				
	TLG 1	TLG 2	TLG 3	TLG 1-2	TLG 2-3
Media ± DS	14,82 ±39,56	11,65 ±51,89	43,06 ±304,51	60,36 ±456,94	155,96 ±1031,93
Mínimo	-57	0	0	-100	-100
Máximo	409	693	3499	5899	11480
1er cuartil	2,00	0,00	0,00	-95,00	-58,00
Mediana	5,00	2,00	2,50	63,00	-9,50
3er cuartil	9,00	6,00	11,25	59,00	69,50
	MAMA IZQUIERDA				
	TLG 1	TLG 2	TLG 3	TLG 1-2	TLG 2-3
Media ± DS	31,67 ±201,75	11,97 ±28,56	5,36 ±9,91	68,32 ±467,50	2441,27 ±14008,63
Mínimo	0	0	0	-100	-99
Máximo	2647	194	47	5740	98493
1er cuartil	2,00	1,00	0,00	-88,00	-86,00
Mediana	4,00	2,00	1,00	-43,00	0,00
3er cuartil	12,00	8,00	6,00	48,00	36,00
U de Mann-Whitney	37819,000	34399,000	3304,000	35080,000	3523,500
W de Wilcoxon	70715,000	78950,000	5074,000	79631,000	5293,500
Z	-0,174	-2,098	-1,875	-1,706	-1,201
p valor	0,862	0,036	0,061	0,088	0,230

Tabla 99

	VMT				
	MAMA DERECHA				
	VMT 1	VMT 2	VMT 3	VMT 1-2	VMT 2-3
Media ± DS	4,18 ±9,63	3,22 ±9,32	6,48 ±30,99	63,99 ±382,010	88,16 ±436,09
Mínimo	0	0	0	-100	-99
Máximo	79	104	348	3906	4373
1er cuartil	1,00	0,00	0,00	-85,00	-46,75
Mediana	1,00	1,00	1,00	-30,50	,00
3er cuartil	2,00	2,00	2,00	34,00	58,50

	MAMA IZQUIERDA				
	VMT 1	VMT 2	VMT 3	VMT 1-2	VMT 2-3
Media ± DS	8,43 ±57,297	4,32 ±16,598	2,46 ±3,997	84,54 ±395,926	1010,32 ±5437,44
Mínimo	0	0	0	-100	-99
Máximo	772	251	15	3401	30287
1er cuartil	1,00	0,00	0,00	-74,00	-81,00
Mediana	1,00	1,00	0,00	-9,00	-4,00
3er cuartil	3,50	2,00	4,00	62,50	27,00
U de Mann-Whitney	37111,500	34649,500	3535,500	33714,000	3397,500
W de Wilcoxon	81662,500	79200,500	5305,500	78265,000	5167,500
Z	-0,652	-2,003	-1,225	-2,431	-1,556
p valor	0,515	0,045	0,221	0,015	0,120

Tabla 100

	SUV max				
	TIPO HISTOLÓGICO CDI				
	SUVmax 1	SUVmax 2	SUVmax 3	SUVmax 1-2	SUVmax 2-3
Media ± DS	4,27 ± 2,58	2,89 ± 2,5	2,84 ± 2,41	-24,65 ± 55,89	11,16 ± 68,99
Mínimo	1	0	0	-97	-81
Máximo	19	19	16	286	547
1er cuartil	3,00	1,00	1,00	-66,00	-24,00
Mediana	4,00	2,00	2,00	-39,00	-2,00
3er cuartil	5,00	4,00	4,00	4,00	22,25
	TIPO HISTOLÓGICO OTROS				
	SUVmax 1	SUV max 2	SUVmax 3	SUVmax 1-2	SUVmax 2-3
Media ± DS	3,11 ± 1,329	2,00 ±1,247	1,00 ±0,00	-33,57 ±34,49	-32,91 ±14,29
Mínimo	1	1	1	-93	-49
Máximo	8	6	1	41	3
1er cuartil	2,00	1,00	1,00	-58,00	-38,00
Mediana	3,00	2,00	1,00	-43,00	-36,00
3er cuartil	4,00	3,00	1,00	-10,00	-30,00
U de Mann-Whitney	6980,500	7808,500	429,000	9365,000	333,000
W de Wilcoxon	7683,500	8511,500	495,000	10068,000	399,000
Z	-2,807	-1,937	-3,287	-0,231	-3,713
p valor	0,005	0,053	0,001	0,817	0,000

Tabla 101

	TLG				
	TIPO HISTOLÓGICO CDI				
	TLG 1	TLG 2	TLG 3	TLG 1-2	TLG 2-3
Media ± DS	23,00 ±144,62	12,19 ±43,96	33,43 ±261,59	68,07 ±473,93	911,90 ±8049,26
Mínimo	0	0	0	-100	-100
Máximo	2647	693	3499	5899	98493
1er cuartil	2,00	0,00	0,00	-92,25	-52,50
Mediana	5,00	2,00	2,00	-55,50	-1,00

3er cuartil	9,50	7,00	10,00	56,75	62,75
TIPO HISTOLÓGICO OTROS					
	TLG 1	TLG 2	TLG 3	TLG 1-2	TLG 2-3
Media ± DS	17,19 ±50,130	6,30 ±15,299	0,09 ±0,302	7,73 ±218,85	-93,82 ±8,59
Mínimo	-57	0	0	-99	-99
Máximo	289	92	1	899	-71
1er cuartil	2,00	1,00	0,00	-86,00	-99,00
Mediana	4,00	2,00	0,00	-50,00	-98,00
3er cuartil	13,50	5,50	0,00	-19,00	-94,00
U de Mann-Whitney	9325,500	9493,000	405,500	9345,00	93,000
W de Wilcoxon	10028,500	143914,00	471,500	10048,00	159,000
Z	-0,255	-0,097	-3,419	-0,253	-5,047
p valor	0,799	0,923	0,001	0,801	0,000

Tabla 102

VMT					
TIPO HISTOLÓGICO CDI					
	VMT 1	VMT 2	VMT 3	VMT 1-2	VMT 2-3
Media ± DS	6,17±40,874	3,71±13,539	5,56±26,700	69,34±369,25	397,91 ±3129,31
Mínimo	0	0	0	-100	-99
Máximo	772	251	348	3906	30287
1er cuartil	1,00	,00	,00	-80,00	-38,75
Mediana	1,00	1,00	1,00	-21,00	,00
3er cuartil	2,00	2,00	4,00	50,00	58,50
TIPO HISTOLÓGICO OTROS					
	VMT 1	VMT 2	VMT 3	VMT 1-2	VMT 2-3
Media ± DS	5,78 ±13,665	3,95 ±6,968	0,09 ±0,302	131,84 ±598,72	-90,73 ±14,464
Mínimo	0	0	0	-100	-99
Máximo	82	31	1	3401	-50
1er cuartil	1,00	0,00	0,00	-76,50	-98,00
Mediana	2,00	1,00	0,00	-4,00	-96,00
3er cuartil	6,00	2,00	0,00	56,00	-91,00
U de Mann-Whitney	8413,500	8827,500	460,000	8840,00	103,000
W de Wilcoxon	142834,500	143248,50	526,000	143261,00	169,000
Z	-1,289	-0,830	-3,154	-0,789	-5,000
p valor	0,197	0,406	0,002	0,430	0,000

Tabla 103

SUV max					
	QNA SI				
	SUVmax 1	SUVmax 2	SUVmax 3	SUVmax 1-2	SUVmax 2-3
Media ± DS	4,81 ± 3,346	1,37 ± 0,995	0,82 ± 0,41	-63,63 ± 24,88	-29,00 ± 19,95
Mínimo	1	0	0	-97	-63
Máximo	17	7	1	21	16
1er cuartil	2,00	1,00	1,00	-84,25	-39,00
Mediana	4,00	1,00	1,00	-66,00	-29,00
3er cuartil	7,00	1,25	1,00	-51,00	-24,00
	QNA NO				
	SUVmax 1	SUV max 2	SUVmax 3	SUVmax 1-2	SUVmax 2-3
Media ± DS	4,09 ± 2,36	3,06 ± 2,53	2,85 ± 2,40	-18,97 ± 55,74	10,92 ± 69,05
Mínimo	1	0	0	-94	-81
Máximo	19	19	16	286	547
1er cuartil	3,00	1,00	1,00	-61,00	-24,00
Mediana	3,00	2,00	2,00	-30,00	-2,00
3er cuartil	5,00	4,00	4,00	11,50	22,25
U de Mann-Whitney	17189,500	8932,500	348,000	8367,00	438,000
W de Wilcoxon	131192,500	12013,50	414,000	11448,00	504,000
Z	-1,094	-7,578	-3,752	-7,797	-3,130
p valor	0,274	0,000	0,000	0,000	0,002

Tabla 104

TLG					
	QNA SI				
	TLG 1	TLG 2	TLG 3	TLG 1-2	TLG 2-3
Media ± DS	13,44 ± 31,45	2,12 ± 6,17	0,00 ± 0,00	-74,91 ± 33,10	-49,82 ± 37,95
Mínimo	-57	0	0	-100	-100
Máximo	215	38	0	59	12
1er cuartil	2,00	0,00	0,00	-97,00	-93,00
Mediana	4,00	0,00	0,00	-89,00	-40,00
3er cuartil	9,00	1,00	0,00	-64,25	-24,00
	QNA NO				
	TLG 1	TLG 2	TLG 3	TLG 1-2	TLG 2-3
Media ± DS	24,09 ± 150,63	13,38 ± 45,77	33,44 ± 261,59	86,77 ± 493,95	909,24 ± 8049,58
Mínimo	0	0	0	-100	-99
Máximo	2647	693	3499	5899	98493
1er cuartil	2,00	0,50	0,00	-90,00	-63,25
Mediana	5,00	3,00	2,00	-43,00	-3,50

3er cuartil	10,00	9,00	10,00	72,00	62,75
U de Mann-Whitney	17614,500	10494,50	357,500	10607,50	554,500
W de Wilcoxon	20617,500	13575,50	423,500	13688,50	620,500
Z	-0,578	-6,269	-3,695	-6,091	-2,482
p valor	0,564	0,000	0,000	0,000	0,013

Tabla 105

VMT					
	QNA SI				
	VMT 1	VMT 2	VMT 3	VMT 1-2	VMT 2-3
Media ± DS	3,95 ± 8,98	1,53 ± 4,16	0,00 ± 0,00	-38,10 ± 83,66	-33,45 ± 48,01
Mínimo	0	0	0	-99	-99
Máximo	57	33	0	499	29
1er cuartil	1,00	0,00	0,00	-86,00	-86,00
Mediana	1,00	0,50	0,00	-66,00	-14,00
3er cuartil	2,00	1,25	0,00	-12,50	8,00
	QNA NO				
	VMT 1	VMT 2	VMT 3	VMT 1-2	VMT 2-3
Media ± DS	6,51 ± 42,60	4,09 ± 14,11	5,57 ± 26,70	91,76 ± 414,70	394,45 ± 3129,80
Mínimo	0	0	0	-100	-99
Máximo	772	251	348	3906	30287
1er cuartil	1,00	0,00	0,00	-78,00	-63,50
Mediana	1,00	1,00	1,00	-11,00	0,00
3er cuartil	2,00	2,00	4,00	72,00	58,50
U de Mann-Whitney	18079,000	14036,00	401,500	12894,50	724,500
W de Wilcoxon	21160,000	17117,00	467,500	15975,50	790,500
Z	-0,415	-3,602	-3,495	-4,348	-1,540
p valor	0,678	0,000	0,000	0,000	0,124

Tabla 106

MAMA					
	SUV max MAMA DERECHA				
	SUVmax 1	SUVmax 2	SUVmax 3	SUVmax 1-2	SUVmax 2-3
Media ± DS	4,40 ± 3,24	1,44 ± 0,87	1,00 ± 0,00	-56,08 ± 38,56	-39,75 ± 16,40
Mínimo	1	1	1	-94	-63
Máximo	13	4	1	97	-26
1er cuartil	2,00	1,00	1,00	-81,00	-57,00
Mediana	3,00	1,00	1,00	-62,00	-35,00
3er cuartil	6,00	1,50	1,00	-42,00	-27,25

	MAMA IZQUIERDA				
	SUVmax 1	SUV max 2	SUVmax 3	SUVmax 1-2	SUVmax 2-3
Media ± DS	5,40 ±3,62	2,87 ±3,36		-44,73 ±32,75	
Mínimo	1	0		-94	
Máximo	12	13		8	
1er cuartil	2,00	1,00		-61,00	
Mediana	5,00	1,00		-54,00	
3er cuartil	8,00	3,00		-13,00	
U de Mann-Whitney	160,500	146,000		136,000	
W de Wilcoxon	485,500	471,000		461,000	
Z	-,762	-1,365		-1,440	
p valor	0,446	0,172		0,150	
	0,455	0,255		0,156	

Tabla 107

	MAMA				
	TLG MAMA DERECHA				
	TLG 1	TLG 2	TLG 3	TLG 1-2	TLG 2-3
Media ± DS	29,28 ±58,29	3,32 ±7,45	0,00 ±0,00	-62,32 ±59,40	-66,25 ±38,41
Mínimo	0	0	0	-100	-100
Máximo	215	35	0	136	-32
1er cuartil	2,50	0,00	0,00	-94,50	-99,75
Mediana	7,00	0,00	0,00	-89,00	-66,50
3er cuartil	23,50	5,00	0,00	-54,00	-32,50
	MAMA IZQUIERDA				
	TLG 1	TLG 2	TLG 3	TLG 1-2	TLG 2-3
	Media ± DS	23,33 ±23,22	12,60 ±20,48		-42,53 ±72,49
Mínimo	1	0		-99	
Máximo	75	60		169	
1er cuartil	2,00	1,00		-93,00	
Mediana	14,00	2,00		-60,00	
3er cuartil	38,00	18,00		-28,00	
U de Mann-Whitney	152,000	118,500		147,000	
W de Wilcoxon	477,000	443,500		472,000	
Z	-0,994	-2,005		-1,132	
p valor	0,320	0,045		0,258	
	0,332	0,053		0,267	

Tabla 108

MAMA					
	VMT				
	MAMA DERECHA				
	VMT 1	VMT 2	VMT 3	VMT 1-2	VMT 2-3
Media ± DS	8,88 ±17,42	3,04 ±6,83	0,00 ±0,00	-24,08 ±123,10	-50,00 ±57,57
Mínimo	0	0	0	-98	-99
Máximo	62	33	0	499	12
1er cuartil	1,00	0,00	0,00	-91,00	-99,00
Mediana	1,00	1,00	0,00	-72,00	-56,50
3er cuartil	7,00	2,00	0,00	-5,00	5,50
MAMA IZQUIERDA					
	VMT 1	VMT 2	VMT 3	VMT 1-2	VMT 2-3
Media ± DS	6,53 ± 8,53	3,73 ±4,94		-1,13 ±118,29	
Mínimo	0	0		-96	
Máximo	35	18		313	
1er cuartil	2,00	1,00		-84,00	
Mediana	6,00	2,00		-29,00	
3er cuartil	8,00	6,00		12,00	
U de Mann-Whitney	136,500	142,500		146,500	
W de Wilcoxon	461,500	467,500		471,500	
Z	-1,467	-1,296		-1,146	
p valor	0,142	0,195		0,252	
	0,156	0,211		0,255	

Tabla 109

MAMA					
	SUV max				
	TIPO HISTOLÓGICO CDI				
	SUVmax 1	SUVmax 2	SUVmax 3	SUVmax 1-2	SUVmax 2-3
Media ± DS	4,86 ±3,38	2,05 ±2,31	1,00 ±0,00	-49,78 ±37,01	-39,75 ±16,40
Mínimo	1	0	1	-94	-63
Máximo	13	13	1	97	-26
1er cuartil	2,00	1,00	1,00	-76,50	-57,00
Mediana	4,00	1,00	1,00	-54,00	-35,00
3er cuartil	7,00	3,00	1,00	-32,50	-27,25
TIPO HISTOLÓGICO OTROS					
	SUVmax 1	SUV max 2	SUVmax 3	SUVmax 1-2	SUVmax 2-3
Media ± DS	3,67 ±3,79	1,00 ±0,00		-77,00 ±16,52	
Mínimo	1	1		-93	
Máximo	8	1		-60	
1er cuartil	1,00	1,00		-93,00	
Mediana	2,00	1,00		-78,00	
3er cuartil		1,00			
U de Mann-Whitney	41,000	37,500		25,500	

W de Wilcoxon	47,000	43,500	31,500
Z	-0,752	-1,088	-1,542
p valor	0,452	0,277	0,123
	0,492	0,373	0,130

Tabla 110

MAMA					
	TLG				
	TIPO HISTOLÓGICO CDI				
	TLG 1	TLG 2	TLG 3	TLG 1-2	TLG 2-3
Media ± DS	27,41 ±49,10	7,19 ±14,83	0,00 ±0,00	-54,08 ±66,38	-66,25 ±38,41
Mínimo	0	0	0	-100	-100
Máximo	215	60	0	169	-32
1er cuartil	2,50	0,00	0,00	-94,50	-99,75
Mediana	8,00	1,00	0,00	-85,00	-66,50
3er cuartil	27,50	5,00	0,00	-35,00	-32,50
	TIPO HISTOLÓGICO OTROS				
	TLG 1	TLG 2	TLG 3	TLG 1-2	TLG 2-3
	Media ± DS	22,67 ±35,81	2,00 ±2,65	-65,00 ±38,43	
Mínimo	1	0		-92	
Máximo	64	5		-21	
1er cuartil	1,00	0,00		-92,00	
Mediana	3,00	1,00		-82,00	
3er cuartil					
U de Mann-Whitney	46,000	54,000		54,000	
W de Wilcoxon	52,000	60,000		60,000	
Z	-0,489	-0,080		-0,080	
p valor	0,625	0,936		0,936	
	0,662	0,962		0,962	

Tabla 111

MAMA					
	VMT				
	TIPO HISTOLÓGICO CDI				
	VMT 1	VMT 2	VMT 3	VMT 1-2	VMT 2-3
Media ± DS	8,24 ±15,12	3,19 ±6,23	0,00 ±0,00	-18,92±124,09	-50,00 ±57,57
Mínimo	0	0	0	-98	-99
Máximo	62	33	0	499	12
1er cuartil	1,00	0,00	0,00	-88,00	-99,00
Mediana	2,00	1,00	0,00	-72,00	-56,50
3er cuartil	7,50	3,00	0,00	4,00	5,50
TIPO HISTOLÓGICO OTROS					

	VMT 1	VMT 2	VMT 3	VMT 1-2	VMT 2-3
Media ± DS	5,00 ±6,93	4,67 ±5,51		27,00 ±69,35	
Mínimo	1	1		-16	
Máximo	13	11		107	
1er cuartil	1,00	1,00		-16,00	
Mediana	1,00	2,00		-10,00	
3er cuartil					
U de Mann-Whitney	51,500	34,000		23,000	
W de Wilcoxon	57,500	737,000		726,000	
Z	-0,211	-1,138		-1,670	
p valor	0,832	0,255		0,095	
	0,847	0,296		0,104	

Tabla 112

MAMA					
	SUV max QNA SI				
	SUVmax 1	SUVmax 2	SUVmax 3	SUVmax 1-2	SUVmax 2-3
Media ± DS	4,79 ±3,40	1,66 ±1,30	1,00 ±0,00	-57,24 ±25,83	-39,75 ±16,40
Mínimo	1	1	1	-94	-63
Máximo	13	7	1	-2	-26
1er cuartil	2,00	1,00	1,00	-81,00	-57,00
Mediana	4,00	1,00	1,00	-60,00	-35,00
3er cuartil	8,00	2,00	1,00	-42,00	-27,25
	QNA NO				
	SUVmax 1	SUV max 2	SUVmax 3	SUVmax 1-2	SUVmax 2-3
Media ± DS	4,73 ±3,50	2,82 ±3,71		-37,55 ±54,90	
Mínimo	1	0		-94	
Máximo	12	13		97	
1er cuartil	2,00	1,00		-77,00	
Mediana	4,00	1,00		-54,00	
3er cuartil	6,00	4,00		-7,00	
U de Mann-Whitney	159,500	148,500		130,000	
W de Wilcoxon	225,500	583,500		565,000	
Z	0,000	-0,392		-0,894	
p valor	1,000	0,695		0,371	
	1,000	0,743		0,385	

Tabla 113

MAMA					
	TLG				
	QNA SI				
	TLG 1	TLG 2	TLG 3	TLG 1-2	TLG 2-3
Media ± DS	26,10 ±43,92	4,66 ±9,61	0,00 ±0,00	-68,83 ±1,50	-66,25 ±38,41
Mínimo	0	0	0	-100	-100
Máximo	215	38	0	59	-32
1er cuartil	2,50	0,00	0,00	-95,00	-99,75
Mediana	8,00	1,00	0,00	-89,00	-66,50
3er cuartil	29,50	5,00	0,00	-50,00	-32,50
	QNA NO				
	TLG 1	TLG 2	TLG 3	TLG 1-2	TLG 2-3
Media ± DS	29,55 ±59,43	12,45 ±22,22		-18,18 ±96,56	
Mínimo	1	0		-99	
Máximo	202	60		169	
1er cuartil	2,00	0,00		-93,00	
Mediana	7,00	1,00		-52,00	
3er cuartil	22,00	14,00		56,00	
U de Mann-Whitney	151,500	128,500		112,500	
W de Wilcoxon	217,500	563,500		547,500	
Z	-0,243	-0,977		-1,424	
p valor	0,808	0,329		0,154	
	0,811	0,353		0,157	

Tabla 114

MAMA					
	VMT				
	QNA SI				
	VMT 1	VMT 2	VMT 3	VMT 1-2	VMT 2-3
Media ± DS	7,93 ±13,48	3,14 ±6,51	0,00 ±0,00	-30,69 ±116,89	-50,00 ±57,57
Mínimo	0	0	0	-98	-99
Máximo	57	33	0	499	12
1er cuartil	1,00	0,00	0,00	-91,00	-99,00
Mediana	2,00	1,00	0,00	-75,00	-56,50
3er cuartil	8,50	2,00	0,00	-13,00	5,50
	QNA NO				
	VMT 1	VMT 2	VMT 3	VMT 1-2	VMT 2-3
Media ± DS	8,18 ±18,07	3,73 ±5,26		24,64 ±127,60	
Mínimo	0	0		-90	
Máximo	62	18		313	
1er cuartil	1,00	1,00		-72,00	
Mediana	1,00	1,00		-18,00	
3er cuartil	7,00	6,00		34,00	
U de Mann-Whitney	140,500	131,500		94,000	

W de Wilcoxon	206,500	566,500	529,000
Z	-0,593	-0,874	-1,985
p valor	0,553	0,382	0,047
	0,570	0,402	0,048

Tabla 115

GANGLIO					
	SUV max MAMA DERECHA				
	SUVmax 1	SUVmax 2	SUVmax 3	SUVmax 1-2	SUVmax 2-3
Media ± DS	4,60 ±2,42	2,06 ±1,89	2,24 ±2,25	-46,45 ±48,86	0,22 ±49,09
Mínimo	1	0	0	-97	-81
Máximo	12	10	10	188	258
1er cuartil	3,00	1,00	1,00	-81,00	-27,50
Mediana	4,00	1,00	1,50	-59,00	-7,00
3er cuartil	6,00	2,00	2,25	-39,25	16,50
	MAMA IZQUIERDA				
	SUVmax 1	SUV max 2	SUVmax 3	SUVmax 1-2	SUVmax 2-3
Media ± DS	4,56 ±2,85	2,98 ±2,79	1,11 ±0,58	-30,87 ±52,33	-3,33 ±31,99
Mínimo	1	0	0	-95	-50
Máximo	17	14	3	225	77
1er cuartil	3,00	1,00	1,00	-68,25	-26,25
Mediana	4,00	2,00	1,00	-39,50	-15,00
3er cuartil	6,00	4,00	1,00	0,00	19,00
U de Mann-Whitney	4581,500	3947,500	347,000	3702,000	508,500
W de Wilcoxon	9046,500	9407,500	518,000	9162,000	679,500
Z	-0,770	-2,450	-2,300	-2,946	-0,165
p valor	0,441	0,014	0,021	0,003	0,869

Tabla 116

GANGLIO					
	TLG MAMA DERECHA				
	TLG 1	TLG 2	TLG 3	TLG 1-2	TLG 2-3
Media ± DS	6,88 ±14,09	3,04 ±10,70	8,78 ±47,61	-28,18 ±189,37	62,09 ±280,83
Mínimo	-57	0	0	-100	-95
Máximo	69	73	361	1527	1208
1er cuartil	2,00	0,00	0,00	-97,75	-59,75
Mediana	4,00	0,00	0,00	-91,50	-17,00
3er cuartil	7,00	2,00	1,25	-46,50	14,75
	MAMA IZQUIERDA				
	TLG 1	TLG 2	TLG 3	TLG 1-2	TLG 2-3
Media ± DS	10,74 ±18,10	8,23 ±22,84	1,00 ±2,47	58,40 ±618,04	-36,33 ±47,71

Mínimo	0	0	0	-100	-94
Máximo	92	164	10	5740	46
1er cuartil	1,00	1,00	0,00	-87,25	-82,25
Mediana	4,00	1,00	0,00	-45,50	-45,50
3er cuartil	7,00	6,00	1,00	10,00	13,25
U de Mann-Whitney	4740,500	3220,500	437,500	3252,500	405,000
W de Wilcoxon	10200,500	8680,500	608,500	8712,500	576,000
Z	-0,241	-4,305	-1,174	-4,065	-1,430
p valor	0,810	0,000	0,240	0,000	0,153

Tabla 117

GANGLIO					
	VMT				
	MAMA DERECHA				
	VMT 1	VMT 2	VMT 3	VMT 1-2	VMT 2-3
Media ± DS	2,46 ±8,06	0,95 ±2,41	0,74 ±1,63	-5,90 ±198,94	44,71 ±217,99
Mínimo	0	0	0	-99	-94
Máximo	79	16	11	1522	1205
1er cuartil	1,00	0,00	0,00	-91,00	-38,75
Mediana	1,00	0,00	0,00	-73,50	0,00
3er cuartil	2,00	1,00	1,00	-4,75	5,00
	MAMA IZQUIERDA				
	VMT 1	VMT 2	VMT 3	VMT 1-2	VMT 2-3
Media ± DS	2,00 ±3,21	4,41 ±25,91	0,61 ±1,29	67,45 ±394,69	-36,78 ±45,42
Mínimo	0	0	0	-99	-93
Máximo	19	251	4	3354	43
1er cuartil	0,00	0,00	0,00	-67,25	-75,25
Mediana	1,00	1,00	0,00	0,00	-47,50
3er cuartil	2,00	2,00	1,00	31,25	5,75
U de Mann-Whitney	4866,500	3481,000	479,500	3124,500	374,000
W de Wilcoxon	9331,500	8941,000	650,500	8584,500	545,000
Z	-0,056	-3,746	-,617	-4,382	-1,828
p valor	0,955	0,000	0,537	0,000	0,068

Tabla 118

GANGLIO					
	SUV max				
	TIPO HISTOLÓGICO CDI				
	SUVmax 1	SUVmax 2	SUVmax 3	SUVmax 1-2	SUVmax 2-3
Media ± DS	4,64 ±2,64	2,54 ±2,42	1,97 ±2,04	-38,27 ±51,51	-0,62 ±45,45
Mínimo	1	0	0	-97	-81
Máximo	17	14	10	225	258
1er cuartil	3,00	1,00	1,00	-75,75	-26,75

Mediana	4,00	2,00	1,00	-51,00	-8,00
3er cuartil	6,00	3,00	2,00	-9,50	17,50
TIPO HISTOLÓGICO OTROS					
	SUVmax 1	SUV max 2	SUVmax 3	SUVmax 1-2	SUVmax 2-3
Media ± DS	2,67 ±1,03	1,00 ±0,00		-64,33 ±18,98	
Mínimo	1	1		-84	
Máximo	4	1		-32	
1er cuartil	1,75	1,00		-81,75	
Mediana	3,00	1,00		-66,00	
3er cuartil	3,25	1,00		-50,75	
U de Mann-Whitney	289,500	279,000		569,000	
W de Wilcoxon	310,500	300,000		590,000	
Z	-2,098	-2,254		-0,051	
p valor	0,036	0,024		0,960	

Tabla 119

GANGLIO					
	TLG				
	TIPO HISTOLÓGICO CDI				
	TLG 1	TLG 2	TLG 3	TLG 1-2	TLG 2-3
Media ± DS	9,23 ±16,18	5,66 ±17,95	6,93 ±41,66	15,42 ±455,02	38,78 ±249,45
Mínimo	0	0	0	-100	-95
Máximo	92	164	361	5740	1208
1er cuartil	2,00	0,00	0,00	-96,00	-66,75
Mediana	4,00	1,00	0,00	-74,50	-20,50
3er cuartil	7,00	3,00	1,00	0,00	13,75
	TIPO HISTOLÓGICO OTROS				
	TLG 1	TLG 2	TLG 3	TLG 1-2	TLG 2-3
	Media ± DS	-8,17 ±23,97	0,50 ±0,55		-66,83 ±21,33
Mínimo	-57	0		-97	
Máximo	4	1		-46	
1er cuartil	-14,25	0,00		-91,00	
Mediana	1,00	0,50		-60,50	
3er cuartil	2,50	1,00		-47,50	
U de Mann-Whitney	218,500	400,500		569,000	
W de Wilcoxon	239,500	421,500		590,000	
Z	-2,595	-1,320		-0,051	
p valor	0,009	0,187		0,960	

Tabla 120

GANGLIO					
	VMT				
	TIPO HISTOLÓGICO CDI				
	VMT 1	VMT 2	VMT 3	VMT 1-2	VMT 2-3
Media ± DS	2,29 6,32	2,65 18,25	0,71 1,55	29,49 313,72	25,41 194,42
Mínimo	0	0	0	-99	-94
Máximo	79	251	11	3354	1205
1er cuartil	1,00	0,00	0,00	-85,00	-64,75
Mediana	1,00	1,00	0,00	-31,50	0,00
3er cuartil	2,00	1,00	1,00	9,50	3,50
	TIPO HISTOLÓGICO OTROS				
	VMT 1	VMT 2	VMT 3	VMT 1-2	VMT 2-3
Media ± DS	0,83 ±0,75	0,83 ±0,75		10,50 ±76,66	
Mínimo	0	0		-85	
Máximo	2	2		151	
1er cuartil	0,00	0,00		-24,25	
Mediana	1,00	1,00		0,00	
3er cuartil	1,25	1,25		38,50	
U de Mann-Whitney	455,500	547,500		417,500	
W de Wilcoxon	476,500	19075,500		18945,500	
Z	-0,920	-0,221		-1,147	
p valor	0,357	0,825		0,251	

Tabla 121

GANGLIO					
	SUV max				
	QNA SI				
	SUVmax 1	SUVmax 2	SUVmax 3	SUVmax 1-2	SUVmax 2-3
Media ± DS	5,05 ±3,42	1,23 ±0,74	0,71 ±0,49	-68,84 ±22,05	-22,86 ±20,19
Mínimo	1	0	0	-97	-49
Máximo	17	4	1	21	16
1er cuartil	2,25	1,00	0,00	-86,00	-34,00
Mediana	4,00	1,00	1,00	-73,50	-26,00
3er cuartil	7,00	1,00	1,00	-53,75	-14,00
	QNA NO				
	SUVmax 1	SUV max 2	SUVmax 3	SUVmax 1-2	SUVmax 2-3
Media ± DS	4,45 ±2,35	2,86 ±2,58	2,10 ±2,10	-30,55 ±53,72	1,64 ±46,76
Mínimo	1	0	0	-94	-81
Máximo	12	14	10	225	258
1er cuartil	3,00	1,00	1,00	-68,00	-26,00
Mediana	4,00	2,00	1,00	-43,00	-5,00
3er cuartil	6,00	3,00	2,00	0,00	18,50

U de Mann-Whitney	3178,000	1790,000	112,500	1631,500	141,500
W de Wilcoxon	15113,000	2780,000	140,500	2621,500	169,500
Z	-0,634	-5,000	-2,492	-5,241	-1,797
p valor	0,526	0,000	0,013	0,000	0,072

Tabla 122

GANGLIO					
	TLG				
	QNA SI				
	TLG 1	TLG 2	TLG 3	TLG 1-2	TLG 2-3
Media ± DS	6,07 ±18,03	0,61 ±0,10	0,00 ±0,00	80,34 ±5,58	-40,43 ±37,14
Mínimo	-57	0	0	-100	-93
Máximo	75	4	0	31	12
1er cuartil	2,00	0,00	0,00	-98,00	-67,00
Mediana	3,00	0,00	0,00	-89,00	-40,00
3er cuartil	7,00	1,00	0,00	-70,50	-6,00
	QNA NO				
	TLG 1	TLG 2	TLG 3	TLG 1-2	TLG 2-3
Media ± DS	9,44 ±16,24	6,90 ±19,85	7,64 ±43,69	39,57 ±505,31	46,81 ±260,38
Mínimo	0	0	0	-100	-95
Máximo	92	164	361	5740	1208
1er cuartil	1,00	0,00	0,00	-95,00	-66,50
Mediana	4,00	1,00	0,00	-57,50	-19,00
3er cuartil	7,25	5,00	1,50	12,25	18,50
U de Mann-Whitney	3158,000	2051,000	136,500	2074,500	188,500
W de Wilcoxon	4104,000	3041,000	164,500	3064,500	216,500
Z	-0,466	-4,146	-2,145	-3,921	-0,952
p valor	0,641	0,000	0,032	0,000	0,341

Tabla 123

GANGLIO					
	VMT				
	QNA SI				
	VMT 1	VMT 2	VMT 3	VMT 1-2	VMT 2-3
Media ± DS	1,64 ±2,98	0,55 ±0,73	0,00 ±0,00	-44,64 ±57,79	-24,00 ±43,57
Mínimo	0	0	0	-99	-86
Máximo	19	2	0	151	29
1er cuartil	1,00	0,00	0,00	-86,00	-64,00
Mediana	1,00	0,00	0,00	-66,00	0,00
3er cuartil	2,00	1,00	0,00	-14,50	8,00

	QNA NO				
	VMT 1	VMT 2	VMT 3	VMT 1-2	VMT 2-3
Media ± DS	2,42 ±6,88	3,18 ±20,35	0,78 ±1,61	49,94 ±346,60	30,42 ±203,10
Mínimo	0	0	0	-99	-94
Máximo	79	251	11	3354	1205
1er cuartil	0,00	0,00	0,00	-83,25	-66,50
Mediana	1,00	1,00	0,00	-16,00	0,00
3er cuartil	2,00	2,00	1,00	16,00	3,00
U de Mann-Whitney	3275,000	2675,000	150,500	2583,000	237,500
W de Wilcoxon	4265,000	3665,000	178,500	3573,000	265,500
Z	-0,356	-2,280	-1,942	-2,402	-0,073
p valor	0,722	0,023	0,052	0,016	0,942

Tabla 124

	HUESO				
	SUV max MAMA DERECHA				
	SUVmax 1	SUVmax 2	SUVmax 3	SUVmax 1-2	SUVmax 2-3
Media ± DS	3,65 ±1,47	2,83 ±1,42	3,66 ±1,90	-18,21 ±42,70	11,02 ±63,93
Mínimo	1	0	1	-85	-52
Máximo	11	8	9	102	393
1er cuartil	3,00	2,00	2,00	-55,25	-22,00
Mediana	3,00	3,00	4,00	-23,50	1,00
3er cuartil	4,00	4,00	5,00	13,25	23,00
	MAMA IZQUIERDA				
	SUVmax 1	SUV max 2	SUVmax 3	SUVmax 1-2	SUVmax 2-3
Media ± DS	3,62 ±2,57	3,07 ±2,05	2,12 ±1,69	-6,99 ±47,92	14,39 ±108,38
Mínimo	1	1	1	-91	-68
Máximo	19	11	7	192	547
1er cuartil	2,00	2,00	1,00	-43,75	-36,50
Mediana	3,00	3,00	1,00	-12,00	-12,00
3er cuartil	4,00	4,00	3,00	24,00	22,50
U de Mann-Whitney	4313,000	5034,500	381,000	4348,000	629,000
W de Wilcoxon	8591,000	11139,500	942,000	10453,000	1190,000
Z	-1,877	-0,063	-3,937	-1,721	-1,432
p valor	0,061	0,950	0,000	0,085	0,152

Tabla 125

HUESO					
	TLG				
	MAMA DERECHA				
	TLG 1	TLG 2	TLG 3	TLG 1-2	TLG 2-3
Media ± DS	15,95 ±22,16	13,74 ±26,77	25,19 ±44,87	97,00 ±399,09	251,49 ±1675,56
Mínimo	0	0	0	-100	-99
Máximo	110	218	272	2815	11480
1er cuartil	3,00	1,00	3,00	-83,50	-66,00
Mediana	6,00	4,00	8,00	-33,00	2,00
3er cuartil	20,00	17,25	31,00	101,50	68,00
	MAMA IZQUIERDA				
	TLG 1	TLG 2	TLG 3	TLG 1-2	TLG 2-3
	Media ± DS	13,27 ±20,84	13,28 ±21,76	6,73 ±11,59	107,49 ±404,63
Mínimo	0	0	0	-100	-99
Máximo	145	93	47	2758	98493
1er cuartil	3,00	2,00	0,00	-65,75	-95,50
Mediana	5,00	4,50	1,00	-17,00	-2,00
3er cuartil	13,00	15,75	7,50	75,75	53,00
U de Mann-Whitney	4639,000	4947,000	422,000	4757,500	684,500
W de Wilcoxon	8917,000	11052,000	983,000	10862,500	1245,500
Z	-1,020	-0,274	-3,481	-0,731	-0,890
p valor	0,308	0,784	0,000	0,465	0,374

Tabla 126

HUESO					
	VMT				
	MAMA DERECHA				
	VMT 1	VMT 2	VMT 3	VMT 1-2	VMT 2-3
Media ± DS	5,05 ±7,06	4,77 ±8,28	6,96 ±10,72	123,55 ±502,20	99,72 ±643,82
Mínimo	0	0	0	-100	-98
Máximo	39	60	54	3906	4373
1er cuartil	1,00	1,00	1,00	-73,00	-70,00
Mediana	2,00	2,00	2,00	-9,50	0,00
3er cuartil	7,00	7,00	10,00	105,75	54,00
	MAMA IZQUIERDA				
	VMT 1	VMT 2	VMT 3	VMT 1-2	VMT 2-3
	Media ± DS	4,15 ± 5,20	5,10 ±7,40	2,73 ±4,18	135,48 ±484,48
Mínimo	0	0	0	-100	-99
Máximo	25	32	15	3401	30287
1er cuartil	1,00	1,00	0,00	-54,50	-94,50
Mediana	2,00	2,00	1,00	2,50	-4,00

3er cuartil	5,75	7,75	4,00	86,75	71,00
U de Mann-Whitney	4948,500	4970,000	473,500	4759,000	702,500
W de Wilcoxon	9226,500	11075,000	1034,500	10864,000	1263,500
Z	-0,274	-0,221	-3,000	-0,728	-0,714
p valor	0,784	0,825	0,003	0,467	0,476

Tabla 127

HUESO					
	SUV max				
	TIPO HISTOLÓGICO CDI				
	SUVmax 1	SUVmax 2	SUVmax 3	SUVmax 1-2	SUVmax 2-3
Media ± DS	3,72 ±2,14	3,05 ±1,78	3,35 ±1,92	-11,29 ±46,95	19,64 ±88,77
Mínimo	1	0	1	-91	-68
Máximo	19	11	9	192	547
1er cuartil	3,00	2,00	2,00	-51,50	-21,50
Mediana	3,00	3,00	3,00	-18,00	2,00
3er cuartil	4,00	4,00	4,50	21,50	26,50
	TIPO HISTOLÓGICO OTROS				
	SUVmax 1	SUV max 2	SUVmax 3	SUVmax 1-2	SUVmax 2-3
Media ± DS	3,04 ±0,98	2,12 ±1,09	1,00 ±0,00	-25,88 ±29,85	-32,91 ±14,29
Mínimo	2	1	1	-61	-49
Máximo	5	5	1	41	3
1er cuartil	2,00	1,00	1,00	-48,50	-38,00
Mediana	3,00	2,00	1,00	-37,00	-36,00
3er cuartil	3,50	3,00	1,00	-7,50	-30,00
U de Mann-Whitney	1772,500	1511,50	71,500	1867,500	112,000
W de Wilcoxon	2097,500	1836,50	137,500	2192,500	178,000
Z	-1,672	-2,619	-4,394	-1,261	-3,738
p valor	0,095	0,01	0,000	0,207	0,000

Tabla 128

HUESO					
	TLG				
	TIPO HISTOLÓGICO CDI				
	TLG 1	TLG 2	TLG 3	TLG 1-2	TLG 2-3
Media ± DS	15,03 ±22,21	14,19 ±25,30	20,36 ±38,28	109,59±416,81	2276,01 ±13009,11
Mínimo	0	0	0	-100	-99
Máximo	145	218	272	2815	98493
1er cuartil	3,00	1,00	2,00	-77,00	-56,00
Mediana	6,00	4,00	6,00	-17,00	8,00
3er cuartil	18,50	18,00	27,50	94,00	86,00
	TIPO HISTOLÓGICO OTROS				

	TLG 1	TLG 2	TLG 3	TLG 1-2	TLG 2-3
Media ± DS	12,60 ±16,39	8,84 ±18,15	0,09 ±0,30	46,48 ±258,32	-93,82 ±8,59
Mínimo	1	0	0	-96	-99
Máximo	71	92	1	899	-71
1er cuartil	3,00	2,00	0,00	-78,50	-99,00
Mediana	4,00	3,00	0,00	-40,00	-98,00
3er cuartil	20,50	8,50	0,00	4,50	-94,00
U de Mann-Whitney	2081,000	2016,500	56,500	1960,000	40,000
W de Wilcoxon	2406,000	2341,500	122,500	2285,000	106,000
Z	-0,482	-0,719	-4,547	-0,923	-4,744
p valor	0,630	0,472	0,000	0,356	0,000

Tabla 129

HUESO						
	VMT					
	TIPO HISTOLÓGICO CDI					
	VMT 1	VMT 2	VMT 3	VMT 1-2	VMT 2-3	
Media ± DS	4,69 ±6,46	4,90 ±7,87	6,03 ±9,28	118,86 ±453,76	951,58 ±5046,69	
Mínimo	0	0	0	-100	-98	
Máximo	39	60	54	3906	30287	
1er cuartil	1,00	1,00	1,00	-62,00	-57,50	
Mediana	2,00	2,00	2,00	-3,00	9,00	
3er cuartil	7,00	7,00	9,00	104,00	72,50	
	TIPO HISTOLÓGICO OTROS					
	VMT 1	VMT 2	VMT 3	VMT 1-2	VMT 2-3	
	Media ± DS	4,32 ±4,93	5,08 ±8,03	0,09 ±0,30	200,68 ±720,89	-90,73 ±14,46
	Mínimo	0	0	0	-88	-99
	Máximo	18	31	1	3401	-50
	1er cuartil	1,00	1,00	0,00	-69,00	-98,00
	Mediana	2,00	1,00	0,00	,00	-96,00
	3er cuartil	8,00	7,00	0,00	74,50	-91,00
	U de Mann-Whitney	2211,000	2126,500	78,500	2193,500	45,000
	W de Wilcoxon	2536,000	2451,500	144,500	2518,500	111,000
	Z	-0,006	-0,320	-4,274	-0,069	-4,674
p valor	0,996	0,749	0,000	0,945	0,000	

Tabla 130

HUESO					
	SUV max				
	QNA SI				
	SUVmax 1	SUVmax 2	SUVmax 3	SUVmax 1-2	SUVmax 2-3
Media ± DS	3,00 ±2,16	1,00 ±0,82		-54,50 ±42,12	
Mínimo	1	0		-91	
Máximo	6	2		6	
1er cuartil	1,25	,25		-86,00	
Mediana	2,50	1,00		-66,50	
3er cuartil	5,25	1,75		-11,00	
	QNA NO				
	SUVmax 1	SUV max 2	SUVmax 3	SUVmax 1-2	SUVmax 2-3
Media ± DS	3,65 ±2,04	2,97 ±1,73	3,03 ±1,96	-12,26 ±45,16	12,41 ±84,50
Mínimo	1	1	1	-85	-68
Máximo	19	11	9	192	547
1er cuartil	3,00	2,00	1,00	-49,00	-26,00
Mediana	3,00	3,00	3,00	-21,00	-0,50
3er cuartil	4,00	4,00	4,00	19,00	22,50
U de Mann-Whitney	293,000	102,000		164,000	
W de Wilcoxon	303,000	112,000		174,000	
Z	-0,925	-2,597		-2,004	
p valor	0,355	0,009		0,045	

Tabla 131

HUESO					
	TLG				
	QNA SI				
	TLG 1	TLG 2	TLG 3	TLG 1-2	TLG 2-3
Media ± DS	3,75 ±3,10	0,50 ±0,58		-66,25 ±38,90	
Mínimo	1	0		-94	
Máximo	8	1		-11	
1er cuartil	1,25	0,00		-93,75	
Mediana	3,00	0,50		-80,00	
3er cuartil	7,00	1,00		-25,00	
	QNA NO				
	TLG 1	TLG 2	TLG 3	TLG 1-2	TLG 2-3
Media ± DS	14,95 ±21,72	13,79 ±24,73	17,58 ±36,20	105,17 ±403,95	1950,16 ±12097,38
Mínimo	0	0	0	-100	-99
Máximo	145	218	272	2815	98493
1er cuartil	3,00	2,00	1,00	-75,25	-81,75
Mediana	6,00	4,00	5,50	-23,00	0,00
3er cuartil	19,00	17,00	23,00	89,25	60,00
U de Mann-Whitney	236,500	100,000		213,000	

W de Wilcoxon	246,500	110,000	223,000
Z	-1,382	-2,566	-1,581
p valor	0,167	0,010	0,114

Tabla 132

HUESO					
	VMT				
	QNA SI				
	VMT 1	VMT 2	VMT 3	VMT 1-2	VMT 2-3
Media ± DS	1,25 ±0,96	0,75 ±0,50		-40,50 ±28,54	
Mínimo	0	0		-73	
Máximo	2	1		-11	
1er cuartil	0,25	0,25		-68,50	
Mediana	1,50	1,00		-39,00	
3er cuartil	2,00	1,00		-14,00	
	QNA NO				
	VMT 1	VMT 2	VMT 3	VMT 1-2	VMT 2-3
Media ± DS	4,71 ±6,33	5,01 ±7,93	5,21 ±8,85	132,41 ±497,39	808,26 ±4696,09
Mínimo	0	0	0	-100	-99
Máximo	39	60	54	3906	30287
1er cuartil	1,00	1,00	0,00	-62,75	-79,50
Mediana	2,00	2,00	2,00	0,00	0,00
3er cuartil	7,00	7,00	7,75	102,25	58,50
U de Mann-Whitney	265,000	212,000		268,000	
W de Wilcoxon	275,000	222,000		278,000	
Z	-1,151	-1,618		-1,106	
p valor	0,250	0,106		0,269	

Tabla 133

PULMÓN					
	SUV max				
	MAMA DERECHA				
	SUVmax 1	SUVmax 2	SUVmax 3	SUVmax 1-2	SUVmax 2-3
Media ± DS	3,17 ±1,76	3,83 ±4,12	2,60 ±3,05	22,78 ±85,10	24,00 ±43,93
Mínimo	1	1	1	1	-32
Máximo	8	19	8	8	88
1er cuartil	2,00	1,75	1,00	-46,25	-12,00
Mediana	3,00	3,00	1,00	9,50	18,00
3er cuartil	4,25	4,00	5,00	68,00	63,00
	MAMA IZQUIERDA				
	SUVmax 1	SUV max 2	SUVmax 3	SUVmax 1-2	SUVmax 2-3
Media ± DS	3,03 ±1,46	1,87 ±2,57	2,60 ±2,70	-49,13 ±51,32	68,00 ±114,80
Mínimo	1	0	0	-90	-24
Máximo	7	12	6	94	209

1er cuartil	2,00	1,00	0,50	-80,25	-18,50
Mediana	3,00	1,00	1,00	-73,00	-9,00
3er cuartil	4,00	1,25	5,50	-43,50	193,00
U de Mann-Whitney	334,500	147,000	11,000	137,500	12,000
W de Wilcoxon	1075,500	888,000	26,000	878,500	27,000
Z	-0,136	-3,766	-,334	-3,589	-0,104
p valor	0,892	0,000	0,738	0,000	0,917
			0,841		1,000

Tabla 134

PULMÓN					
	TLG				
	MAMA DERECHA				
	TLG 1	TLG 2	TLG 3	TLG 1-2	TLG 2-3
Media ± DS	2,78 ±2,67	6,11 ±11,47	2,40 ±4,83	197,39 ±361,80	16,80 ±56,92
Mínimo	0	0	0	-99	-59
Máximo	8	49	11	1290	93
1er cuartil	0,75	0,00	0,00	-73,75	-34,00
Mediana	1,50	3,00	0,00	66,50	15,00
3er cuartil	5,25	5,25	6,00	357,00	68,50
	MAMA IZQUIERDA				
	TLG 1	TLG 2	TLG 3	TLG 1-2	TLG 2-3
Media ± DS	4,50 ±4,40	8,11 ±33,31	4,60 ±3,85	23,45 ±325,28	96,80 ±59,10
Mínimo	0	0	0	-100	32
Máximo	18	194	10	1582	169
1er cuartil	2,00	0,00	1,00	-97,25	36,00
Mediana	3,00	0,50	5,00	-87,00	114,00
3er cuartil	5,25	1,25	8,00	-34,00	149,00
U de Mann-Whitney	254,000	224,500	7,500	165,000	4,000
W de Wilcoxon	425,000	965,500	22,500	906,000	19,000
Z	-1,558	-2,167	-1,078	-3,108	-1,776
p valor	0,119	0,030	0,281	0,002	0,076
			0,310		0,095

Tabla 135

PULMÓN					
	VMT				
	MAMA DERECHA				
	VMT 1	VMT 2	VMT 3	VMT 1-2	VMT 2-3
Media ± DS	0,67 ±0,59	1,06 ±1,11	0,20 ±0,447	143,28 ±282,93	13,80 ±74,90
Mínimo	0	0	0	-96	-73
Máximo	2	4	1	1001	134
1er cuartil	0,00	0,00	0,00	-21,50	-37,50

Mediana	1,00	1,00	0,00	21,00	0,00
3er cuartil	1,00	1,25	0,50	314,25	72,00
MAMA IZQUIERDA					
	VMT 1	VMT 2	VMT 3	VMT 1-2	VMT 2-3
Media ± DS	1,24 ±0,88	1,92 ±6,24	3,40 ±3,435	36,42 ±268,47	58,60 ±70,89
Mínimo	0	0	0	-98	-22
Máximo	4	38	8	1253	156
1er cuartil	1,00	0,00	0,50	-89,75	-9,00
Mediana	1,00	1,00	2,00	-41,50	63,00
3er cuartil	1,00	1,00	7,00	8,00	124,00
U de Mann-Whitney	216,500	298,000	3,500	202,000	8,000
W de Wilcoxon	387,500	1039,000	18,500	943,000	23,000
Z	-2,585	-0,829	-2,012	-2,457	-0,940
p valor	0,010	0,407	0,044	0,014	0,347
			0,056		0,421

Tabla 136

HÍGADO					
SUV max					
MAMA DERECHA					
	SUVmax 1	SUVmax 2	SUVmax 3	SUVmax 1-2	SUVmax 2-3
Media ± DS	5,84 ±3,46	4,39 ±3,36	4,94 ±3,80	0,29 ±82,07	20,71 ±61,87
Mínimo	1	1	1	-92	-40
Máximo	14	13	16	265	198
1er cuartil	4,00	2,00	2,00	-46,00	-12,50
Mediana	4,00	3,00	4,00	-29,00	5,00
3er cuartil	8,00	6,00	7,00	40,00	36,00
MAMA IZQUIERDA					
	SUVmax 1	SUV max 2	SUVmax 3	SUVmax 1-2	SUVmax 2-3
Media ± DS	5,31 ±2,75	5,25 ±3,34	2,33 ±0,58	5,56 ±46,87	-1,00 ±8,66
Mínimo	2	2	2	-79	-6
Máximo	11	11	3	99	9
1er cuartil	3,25	2,00	2,00	-16,50	-6,00
Mediana	5,00	4,50	2,00	-2,00	-6,00
3er cuartil	6,00	8,00		44,25	
U de Mann-Whitney	239,500	206,500	16,000	199,500	25,500
W de Wilcoxon	375,500	702,500	22,000	695,500	31,500
Z	-0,194	-0,948	-1,032	-1,089	0,000
p valor	0,847	0,343	0,302	0,276	1,000
			0,358		1,000

Tabla 137

HÍGADO					
	TLG				
	MAMA DERECHA				
	TLG 1	TLG 2	TLG 3	TLG 1-2	TLG 2-3
Media ± DS	35,77 ±96,64	45,61 ±148,25	235,59 ±843,37	259,39±1086,69	267,47 ±626,40
Mínimo	1	0	0	-100	-78
Máximo	409	693	3499	5899	2537
1er cuartil	3,00	1,00	2,50	-90,00	-30,00
Mediana	6,00	3,00	6,00	-54,00	51,00
3er cuartil	9,00	13,00	40,50	119,00	273,50
	MAMA IZQUIERDA				
	TLG 1	TLG 2	TLG 3	TLG 1-2	TLG 2-3
Media ± DS	334,81 ±762,68	36,19 ±62,505	17,67 ±13,650	126,00 ±264,395	4,00 ±5,292
Mínimo	1	0	2	-100	0
Máximo	2647	193	27	684	10
1er cuartil	3,75	1,25	2,00	-98,75	0,00
Mediana	7,00	14,00	24,00	25,50	2,00
3er cuartil	227,25	24,75		325,75	
U de Mann-Whitney	195,500	195,500	25,500	246,000	18,000
W de Wilcoxon	691,500	691,500	31,500	742,000	24,000
Z	-1,183	-1,184	0,000	-0,045	-0,794
p valor	0,237	0,236	1,000	0,964	0,427
			1,000		0,479

Tabla 138

HÍGADO					
	VMT				
	MAMA DERECHA				
	VMT 1	VMT 2	VMT 3	VMT 1-2	VMT 2-3
Media ± DS	6,00 ±15,04	7,42 ±22,46	27,94 ±83,74	129,32 ±534,08	211,35 ±415,29
Mínimo	0	0	0	-99	-69
Máximo	66	104	348	2679	1395
1er cuartil	1,00	0,00	1,00	-89,00	0,00
Mediana	1,00	1,00	2,00	-23,00	50,00
3er cuartil	2,00	3,00	12,00	84,00	180,50
	MAMA IZQUIERDA				
	VMT 1	VMT 2	VMT 3	VMT 1-2	VMT 2-3
Media ± DS	90,50 ±219,17	6,00 ±8,17	9,00 ±6,93	102,81 ±246,79	1,33 ±2,31
Mínimo	0	0	1	-100	0
Máximo	772	24	13	558	4
1er cuartil	1,00	0,00	1,00	-97,75	0,00
Mediana	2,00	2,00	13,00	14,50	0,00
3er cuartil	62,75	12,25		343,50	

U de Mann-Whitney	187,000	201,000	20,500	245,500	13,500
W de Wilcoxon	683,000	697,000	173,500	381,500	19,500
Z	-1,442	-1,082	-0,536	-0,056	-1,276
p valor	0,149	0,279	0,592	0,955	0,202
			0,616		0,216

Tabla 139

Tablas de la 98 a 139. Análisis estadístico al comparar parámetros metabólicos (SUV max, TLG y VMT) con parámetros clínico-patológicos en los tres PET/TC y sus variaciones. Variables dicotómicas. Muestra global y por órganos.

3.1.9 ANÁLISIS ESTADÍSTICO AL COMPARAR PARÁMETROS METABÓLICOS (SUVmax, TLG y VMT) CON PARÁMETROS CLÍNICO-PATOLÓGICOS (ESTUDIO EN LOS 3 PET-TC Y SUS VARIACIONES). VARIABLES DE MÁS DE 2 CATEGORIAS. TOTAL Y POR ÓRGANOS.

Análisis considerando la muestra global

Los resultados obtenidos se muestran en las tablas 140 a 151.

SUVmax

Al analizar el grado histológico tumoral, hubo una relación significativa, p (0.006), con SUVmax 1-2, de forma que el porcentaje de variación fue del -40% para aquellos tumores con grado III, del -41% para los grado II frente a -1.0% para los grado I.

Al valorar el perfil IHQ expresado por el tumor, hubo una relación significativa (p 0.000) con SUVmax 1-2, de forma que en los perfiles HER2 el descenso fue del -70.0%, frente a los TN con un -32.0% o los luminales con un -37.0%.

Del mismo modo fue significativa la relación con SUVmax 2-3 (p 0.000), siendo el descenso de HER2 del -25.0%, TN del +10.0% y Luminal del -8.0%.

Por último, al analizar la relación con el grado de respuesta patológica valorada mediante Miller-Payne, se encontró una relación estadísticamente significativa (p0.000) con SUVmax 1-2: M-P 1 (-52.0%), M-P 2 (-59.9%), M-P 3 (-53.50%), M-P 4 (-84.50%), M-P 5 (-83.0%).

TLG

Con respecto al grado histológico, se obtuvo significatividad (p 0.015) con TLG 1-2 (grado III, -58.0%, grado II, -59.0% frente a grado I, -16.5%) y con TLG 2-3 (p 0.000), (grado III, 32%), grado II, -19.0% y grado I, 62%).

El análisis del perfil IHQ, mostró significatividad (p 0.036) en su relación con TLG 1-2, siendo el descenso para HER2 del -85.50% frente al -46.0% para los TN y del -54.50% para los luminales.

En relación al análisis de variación TLG 2-3, también hubo significatividad (p 0.003): HER2, -37%, TN, 8%, y luminales, -11%.

Por último, al analizar la relación con el grado de respuesta patológica valorada mediante Miller-Payne, se encontró una relación estadísticamente significativa (p0.003) con TLG 1-2: M-P 1 (-75.50%), M-P 2 (-68.50%), M-P 3 (-85.50%), M-P 4 (-96%), M-P 5 (-95%).

VMT

En el análisis del grado histológico hubo significatividad con VMT 2-3 (p 0.000), siendo la variación del 18% para el grado III, 0.0% para el grado II y del 54% para el grado I.

Al considerar el perfil IHQ, no hubo significatividad, siendo la mediana de VMT 1-2 para los HER2 fue de -21.50%, para los tumores TN del -11.0% y para los luminal del -21.0%.

Igual ocurrió con la relación con VMT 2-3, con valores del -12.0% para tumores HER2, 0.00% para TN y luminales.

Análisis considerando los diferentes órganos

Los resultados obtenidos se muestran en las tablas 152 a 187.

Lesiones de mama

Al analizar la relación entre los parámetros metabólicos y el grado histológico tumoral o perfil IHQ del tumor no se encontró relación estadísticamente significativa.

Lesiones ganglionares

Se encontró una relación significativa (p 0.013) entre el grado histológico y la variación de SUVmax 1-2: grado I: 3%, grado II: -59.0%, grado III: -44.5%.

También fue significativa (p 0.000) la relación entre el perfil IHQ y SUVmax 1-2: HER2: -81.0%, TN: -56.0%, Luminal: -45.0%.

También fue significativa (p 0.009) la relación entre el grado histológico y la variación de TLG 1-2: grado I, 262%, grado II, -86.0%, grado III, -61.0%. La variación de TLG 1-2 se relacionó significativamente (p 0.004) con el perfil IHQ: HER2, -95.0%, TN, -77.0%, luminal, -61.0%.

Por último, también fue significativa la relación entre TLG 2-3 (p 0.017) y el perfil IHQ: HER2, -41.0%, TN, -2.0% y luminal, -37.0%.

Hubo significatividad al analizar la relación entre la variación de VMT y grado histológico. De esta forma, para VMT1-2: grado I, 304%, grado II, -61.0%, grado III, -14.0% (p 0.022). De la misma forma, los perfiles IHQ se relacionaron con significatividad (p 0.059) con VMT 1-2: HER2, -77.0%, TN, -34.0%, Luminal, -15.50%. Para VMT 2-3 (p 0.050): HER2, -33.0%, TN, 0.00% y luminal, -9.00%.

Lesiones óseas

Se encontró significatividad entre el grado histológico y SUVmax 1-2: grado I, 2.00%, grado II, -27.50%, grado III, -3.00% (p 0.004). también ocurrió (p 0.014) entre perfil IHQ y SUVmax 2-3: HER2, -14.50%, TN, 19.50%, Luminal, -8.0%.

Hubo relación significativa entre grado histológico y TLG 1-2: grado I, 0.50%, grado II, -35.0% y grado III, 20.0% (p 0.045). Y entre TLG 2-3 y grado histológico: grado I, 68.0%, grado II, -33.50%, grado III, 32.0% (p 0.006).

Por último, al analizar la relación entre variación de VMT y grado histológico, hubo relación con VMT 2-3: grado I, 54.0, grado II, -28.0%, grado III, 18% (p 0.008).

Lesiones pulmonares

Cuando analizamos las variaciones de SUVmax, encontramos significatividad con grado histológico (SUVmax 1-2 (p 0.000): grado I, 1.50%, grado II, 35.50%, grado III, -75%), (SUVmax 2-3(p 0.033): grado I, -12.0%, grado II, 88.0%, grado III, -13.0%), con perfil IHQ (SUVmax 1-2 (p 0.000), HER2, 10.0%, TN, 20.50%, luminal, -73.0%.

Al analizar la variación de TLG, hubo relación con el grado histológico (TLG 1-2: grado I, 167.50%, grado II, 78.50%, grado III, -91.0% (p 0.000). También hubo significatividad en la relación con el perfil IHQ (TLG 1-2: HER2, 5.0%, TN, 98.0%, Luminal, -90.0% (p 0.000).

La variación de VMT se relacionó con el grado histológico (VMT 1-2 (p 0.000): grado I, 161.50%, grado II, 34.0%, grado III, -62.50% (VMT 2-3 (p 0.032): grado I, 72.0%, grado II, -2.0%, grado III, 92.0%) y con el perfil IHQ (VMT 1-2 (p 0.002): HER2, 44.0%, TN, 23.50%, luminal, -55.0%.

Lesiones hepáticas y otros órganos

No se encontraron relaciones entre los parámetros metabólicos y las variables analizadas.

SUV max					
	GRADO HISTOLÓGICO I				
	SUVmax 1	SUVmax 2	SUVmax 3	SUVmax 1-2	SUVmax 2-3
Media ± DS	3,17 ±1,44	3,27 ±1,80	2,14 ±1,22	2,70 ±57,64	1,29 ±21,17
Mínimo	1	1	1	-84	-32
Máximo	8	7	4	192	38
1er cuartil	2,00	2,00	1,00	-41,75	-10,00
Mediana	3,00	3,00	2,00	-1,00	-1,00
3er cuartil	4,00	4,25	3,00	27,25	8,00
	GRADO HISTOLÓGICO II				
	SUVmax 1	SUV max 2	SUVmax 3	SUVmax 1-2	SUVmax 2-3
Media ± DS	4,26 ±2,35	2,71 ±2,34	2,43 ±2,19	-27,02 ±55,48	5,12 ±67,17
Mínimo	1	0	0	-95	-81
Máximo	17	19	16	286	547
1er cuartil	3,00	1,00	1,00	-65,50	-31,00
Mediana	4,00	2,00	2,00	-41,00	-8,00
3er cuartil	5,00	3,00	4,00	,00	18,50
	GRADO HISTOLÓGICO III				
	SUVmax 1	SUV max 2	SUVmax 3	SUVmax 1-2	SUVmax 2-3
Media ± DS	4,23 ±2,84	2,93 ±2,64	3,49 ±2,71	-26,61 ±52,55	17,53 ±72,81
Mínimo	1	0	0	-97	-68
Máximo	19	13	10	192	393
1er cuartil	2,00	1,00	1,00	-68,00	-14,00
Mediana	3,00	2,00	2,00	-40,00	0,00
3er cuartil	5,00	4,00	6,00	4,00	26,00
Chi cuadrado	7,857	5,110	7,290	10,132	2,883
p valor	0,020	0,078	0,026	0,006	0,237

Tabla 140

TLG					
	GRADO HISTOLÓGICO I				
	TLG 1	TLG 2	TLG 3	TLG 1-2	TLG 2-3
Media ± DS	12,80 ±23,86	13,37±22,64	2,71 ±2,75	290,90±608,49	51,57±65,37
Mínimo	0	0	0	-100	-64
Máximo	104	92	6	2283	147
1er cuartil	1,00	0,75	0,00	-71,25	15,00
Mediana	3,50	3,50	3,00	-16,50	62,00
3er cuartil	8,25	12,00	6,00	385,75	89,00

	GRADO HISTOLÓGICO II				
	TLG 1	TLG 2	TLG 3	TLG 1-2	TLG 2-3
Media ± DS	29,31 ±185,20	12,14 ±46,22	39,60 ±309,77	55,35 ±436,34	1124,36 ±9510,30
Mínimo	0	0	0	-100	-100
Máximo	2647	693	3499	5740	98493
1er cuartil	2,00	0,00	0,00	-95,00	-76,50
Mediana	5,00	2,00	1,00	-59,00	-19,00
3er cuartil	13,00	8,00	8,00	40,50	22,50
	GRADO HISTOLÓGICO III				
	TLG 1	TLG 2	TLG 3	TLG 1-2	TLG 2-3
Media ± DS	14,88 ±49,66	11,13 ±39,77	16,82 ±39,49	45,36 ±466,23	342,65 ±1533,24
Mínimo	-57	0	0	-100	-99
Máximo	528	487	260	5899	11480
1er cuartil	2,00	,00	,00	-91,00	-21,50
Mediana	4,00	2,00	3,00	-58,00	32,00
3er cuartil	8,00	6,00	15,00	49,00	159,50
Chi cuadrado	6,520	3,267	3,709	8,439	18,260
p valor	0,038	0,195	0,157	0,015	0,000

Tabla 141

	VMT				
	GRADO HISTOLÓGICO I				
	VMT 1	VMT 2	VMT 3	VMT 1-2	VMT 2-3
Media ± DS	4,67 ±9,03	4,27 ±7,54	0,86 ±0,90	289,60 ±762,67	50,29 ±71,66
Mínimo	0	0	0	-99	-70
Máximo	39	32	2	3906	134
1er cuartil	,00	0,75	0,00	-48,50	10,00
Mediana	1,00	1,00	1,00	-6,50	54,00
3er cuartil	4,25	4,75	2,00	338,25	119,00
	GRADO HISTOLÓGICO II				
	VMT 1	VMT 2	VMT 3	VMT 1-2	VMT 2-3
Media ± DS	8,21 ±53,08	3,56 ±8,79	5,53 ±31,04	71,22 ±387,38	463,80 ±3696,86
Mínimo	0	0	0	-100	-99
Máximo	772	104	348	3401	30287
1er cuartil	1,00	0,00	0,00	-83,00	-73,50
Mediana	1,00	1,00	1,00	-23,00	,00
3er cuartil	4,00	2,00	2,00	45,50	10,50
	GRADO HISTOLÓGICO III				
	VMT 1	VMT 2	VMT 3	VMT 1-2	VMT 2-3
Media ± DS	3,58 ±9,50	3,88 ±17,93	5,14 ±10,27	47,64 ±300,15	197,19 ±26,94
Mínimo	0	0	0	-99	-97
Máximo	82	251	59	2679	4373
1er cuartil	1,00	0,00	0,00	-77,00	-20,00
Mediana	1,00	1,00	1,00	-18,50	18,00

3er cuartil	2,00	2,00	7,50	44,00	148,50
Chi cuadrado	2,613	2,018	3,416	4,551	18,209
p valor	0,271	0,365	0,181	0,103	0,000

Tabla 142

SUV max					
	HER 2				
	SUVmax 1	SUVmax 2	SUVmax 3	SUVmax 1-2	SUVmax 2-3
Media ± DS	5,02 ±3,33	2,34 ±2,60	1,11 ±0,70	-41,71 ±66,53	-21,22 ±1,08
Mínimo	1	1	0	-95	-63
Máximo	17	13	3	192	18
1er cuartil	3,00	1,00	1,00	-84,00	-34,50
Mediana	4,00	1,00	1,00	-70,00	-25,00
3er cuartil	7,75	3,00	1,00	-24,00	-6,00
	TN				
	SUVmax 1	SUV max 2	SUVmax 3	SUVmax 1-2	SUVmax 2-3
Media ± DS	3,84 ±2,69	2,95 ±2,87	3,16 ±2,72	-14,47 ±67,10	23,05 ±71,83
Mínimo	1	0	0	-92	-81
Máximo	19	19	10	286	393
1er cuartil	2,00	1,00	1,00	-62,00	-10,25
Mediana	3,00	2,00	2,00	-32,00	10,00
3er cuartil	5,00	4,00	4,25	16,50	38,00
	LUMINAL				
	SUVmax 1	SUV max 2	SUVmax 3	SUVmax 1-2	SUVmax 2-3
Media ± DS	4,19 ±2,30	2,86 ±2,25	2,78 ±2,27	-26,51 ±46,40	6,10 ±69,05
Mínimo	1	0	0	-97	-70
Máximo	14	14	16	174	547
1er cuartil	3,00	1,00	1,00	-62,00	-26,50
Mediana	4,00	2,00	2,00	-37,00	-8,00
3er cuartil	5,00	3,00	4,00	0,00	17,50
Chi cuadrado	8,298	11,751	14,213	18,309	15,716
p valor	0,016	0,003	0,001	0,000	0,000

Tabla 143

TLG					
	HER 2				
	TLG 1	TLG 2	TLG 3	TLG 1-2	TLG 2-3
Media ± DS	25,11 ±76,96	19,04 ±67,86	6,44 ±26,10	143,46 ±851,80	-41,72 ±39,33
Mínimo	-57	0	0	-100	-100
Máximo	528	487	111	5899	35
1er cuartil	3,00	0,00	0,00	-97,00	-72,25
Mediana	7,00	1,00	0,00	-85,50	-37,00

3er cuartil	12,00	4,75	0,25	2,25	-16,50
	TN				
	TLG 1	TLG 2	TLG 3	TLG 1-2	TLG 2-3
Media ± DS	8,95 ±18,35	8,18 ±22,41	13,88 ±38,56	70,05 ±330,85	333,48 ±1549,04
Mínimo	0	0	0	-100	-94
Máximo	145	218	272	2283	11480
1er cuartil	1,00	0,00	0,00	-89,00	-29,75
Mediana	3,00	2,00	1,00	-46,00	8,00
3er cuartil	7,00	6,00	11,00	85,50	95,00
	LUMINAL				
	TLG 1	TLG 2	TLG 3	TLG 1-2	TLG 2-3
Media ± DS	27,00 ±168,78	11,96 ±43,13	44,15 ±324,10	49,94 ±415,24	1250,79 ±9979,38
Mínimo	0	0	0	-100	-99
Máximo	2647	693	3499	5740	98493
1er cuartil	2,00	0,00	0,00	-91,00	-76,50
Mediana	5,00	2,00	3,00	-54,50	-11,00
3er cuartil	12,00	8,00	10,00	49,00	51,50
Chi cuadrado	11,833	6,274	11,612	6,624	11,442
p valor	0,003	0,043	0,003	0,036	0,003

Tabla 144

VMT					
	HER 2				
	VMT 1	VMT 2	VMT 3	VMT 1-2	VMT 2-3
Media ± DS	6,23 ±14,37	5,04 ±12,13	2,67 ±10,57	93,34 ±425,50	-28,39 ±46,25
Mínimo	0	0	0	-99	-99
Máximo	82	76	45	2679	36
1er cuartil	1,00	0,00	0,00	-85,75	-73,25
Mediana	1,00	1,00	0,00	-21,50	-12,00
3er cuartil	4,75	2,00	0,25	40,75	9,00
	TN				
	VMT 1	VMT 2	VMT 3	VMT 1-2	VMT 2-3
Media ± DS	2,34 ±4,24	2,66 ±6,85	3,52 ±8,26	76,33 ±392,09	163,79 ±628,58
Mínimo	0	0	0	-99	-92
Máximo	39	60	54	3906	4373
1er cuartil	1,00	0,00	0,00	-74,00	-14,75
Mediana	1,00	1,00	1,00	-11,00	0,00
3er cuartil	2,00	2,00	2,00	58,50	91,00
	LUMINAL				
	VMT 1	VMT 2	VMT 3	VMT 1-2	VMT 2-3
Media ± DS	7,46 ±48,12	3,90 ±14,92	6,50 ±32,57	69,52 ±382,07	533,62 ±3877,35
Mínimo	0	0	0	-100	-99
Máximo	772	251	348	3401	30287
1er cuartil	1,00	0,00	0,00	-80,25	-73,50

Mediana	1,00	1,00	1,00	-21,00	0,00
3er cuartil	4,00	2,00	4,50	50,25	59,00
Chi cuadrado	4,866	1,579	10,391	1,866	5,234
p valor	0,088	0,454	0,006	0,393	0,073

Tabla 145

SUV max					
	MILLER PAYNE				
	SUVmax 1	SUVmax 2	SUVmax 3	SUVmax 1-2	SUVmax 2-3
Media ± DS	4,09 ±2,36	3,06 ±2,53	2,85 ±2,40	-18,97 ±55,74	10,92 ±69,05
Mínimo	1	0	0	-94	-81
Máximo	19	19	16	286	547
1er cuartil	3,00	1,00	1,00	-61,00	-24,00
Mediana	3,00	2,00	2,00	-30,00	-2,00
3er cuartil	5,00	4,00	4,00	11,50	22,25

Tabla 146

TLG					
	MILLER PAYNE				
	TLG 1	TLG 2	TLG 3	TLG 1-2	TLG 2-3
Media ± DS	24,09 ±150,63	13,38 ±45,77	33,44 ±261,59	86,77 ±493,95	909,24 ±8049,58
Mínimo	0	0	0	-100	-99
Máximo	2647	693	3499	5899	98493
1er cuartil	2,00	0,50	0,00	-90,00	-63,25
Mediana	5,00	3,00	2,00	-43,00	-3,50
3er cuartil	10,00	9,00	10,00	72,00	62,75

Tabla 147

VMT					
	MILLER PAYNE				
	VMT 1	VMT 2	VMT 3	VMT 1-2	VMT 2-3
Media ± DS	6,51 ±42,60	4,09 ±14,11	5,57 ±26,70	91,76 ±414,70	394,45 ±3129,804
Mínimo	0	0	0	-100	-99
Máximo	772	251	348	3906	30287
1er cuartil	1,00	0,00	0,00	-78,00	-63,50
Mediana	1,00	1,00	1,00	-11,00	0,00
3er cuartil	2,00	2,00	4,00	72,00	58,50

Tabla 148

SUV max					
	MILLER PAYNE 1				
	SUVmax 1	SUVmax 2	SUVmax 3	SUVmax 1-2	SUVmax 2-3
Media ± DS	3,50 ±2,09	1,83 ±1,654		-49,56 ±16,12	
Mínimo	1	0		-71	
Máximo	8	7		-2	
1er cuartil	2,00	1,00		-60,25	
Mediana	3,00	1,00		-52,00	
3er cuartil	5,00	2,25		-42,25	
	MILLER PAYNE 2				
	SUVmax 1	SUV max 2	SUVmax 3	SUVmax 1-2	SUVmax 2-3
Media ± DS	4,57 ±2,44	1,93 ±0,83		-47,50 ±33,85	
Mínimo	1	1		-87	
Máximo	8	3		21	
1er cuartil	2,50	1,00		-72,75	
Mediana	4,50	2,00		-59,50	
3er cuartil	6,25	3,00		-17,00	
	MILLER PAYNE 3				
	SUVmax 1	SUV max 2	SUVmax 3	SUVmax 1-2	SUVmax 2-3
Media ± DS	2,50 ±1,93	0,88 ±0,35		-51,13 ±22,90	
Mínimo	1	0		-84	
Máximo	6	1		-13	
1er cuartil	1,00	1,00		-67,75	
Mediana	2,00	1,00		-53,50	
3er cuartil	4,25	1,00		-31,50	
	MILLER PAYNE 4				
	SUVmax 1	SUV max 2	SUVmax 3	SUVmax 1-2	SUVmax 2-3
Media ± DS	7,75 ±6,65	1,00 ±0,00		-82,25 ±13,05	
Mínimo	2	1		-95	
Máximo	17	1		-65	
1er cuartil	2,50	1,00		-93,50	
Mediana	6,00	1,00		-84,50	
3er cuartil	14,75	1,00		-68,75	
	MILLER PAYNE 5				
	SUVmax 1	SUV max 2	SUVmax 3	SUVmax 1-2	SUVmax 2-3
Media ± DS	5,79 ±3,52	1,06 ±0,42		-78,47 ±14,40	
Mínimo	1	0		-97	
Máximo	13	3		-44	
1er cuartil	3,00	1,00		-89,25	
Mediana	5,00	1,00		-83,00	
3er cuartil	9,25	1,00		-68,00	
Chi cuadrado	10,987	20,181		33,227	
p valor	0,027	0,000		0,000	

Tabla 149

TLG					
	MILLER PAYNE 1				
	TLG 1	TLG 2	TLG 3	TLG 1-2	TLG 2-3
Media ± DS	12,17 ±20,26	3,72 ±8,90		-70,22 ±31,50	
Mínimo	0	0		-98	
Máximo	72	38		31	
1er cuartil	1,00	0,00		-93,25	
Mediana	3,00	0,50		-75,50	
3er cuartil	11,50	4,00		-58,75	
	MILLER PAYNE 2				
	TLG 1	TLG 2	TLG 3	TLG 1-2	TLG 2-3
Media ± DS	15,92±21,02	5,07 ±9,73		-47,71 ±51,22	
Mínimo	1	1		-95	
Máximo	75	35		59	
1er cuartil	2,00	1,00		-89,00	
Mediana	7,00	1,00		-68,50	
3er cuartil	24,00	4,00		-14,00	
	MILLER PAYNE 3				
	TLG 1	TLG 2	TLG 3	TLG 1-2	TLG 2-3
Media ± DS	2,25 ±2,32	0,13 ±0,35		-80,13 ±20,29	
Mínimo	0	0		-98	
Máximo	7	1		-40	
1er cuartil	0,25	0,00		-96,50	
Mediana	2,00	0,00		-85,50	
3er cuartil	3,50	0,00		-65,50	
	MILLER PAYNE 4				
	TLG 1	TLG 2	TLG 3	TLG 1-2	TLG 2-3
Media ± DS	27,25 ±34,47	0,50 ±0,58		-91,50 ±10,50	
Mínimo	1	0		-98	
Máximo	75	1		-76	
1er cuartil	1,50	0,00		-98,00	
Mediana	16,50	0,50		-96,00	
3er cuartil	63,75	1,00		-80,50	
	MILLER PAYNE 5				
	TLG 1	TLG 2	TLG 3	TLG 1-2	TLG 2-3
Media ± DS	14,18 ±41,71	0,71 ±1,45	0,00 ±0,00	-85,41 ±20,86	-49,82±37,95
Mínimo	-57	0	0	-100	-100
Máximo	215	5	0	-21	12
1er cuartil	2,75	0,00	0,00	-98,00	-93,00
Mediana	4,50	0,00	0,00	-95,00	-40,00
3er cuartil	9,00	1,00	0,00	-84,25	-24,00
Chi cuadrado	7,935	19,316		16,273	
p valor	0,094	0,001		0,003	

Tabla 150

VMT					
	MILLER PAYNE 1				
	VMT 1	VMT 2	VMT 3	VMT 1-2	VMT 2-3
Media ± DS	3,56 ±5,37	1,39 ±2,36		-43,06 ±55,42	
Mínimo	0	0		-95	
Máximo	19	8		138	
1er cuartil	0,00	0,00		-85,50	
Mediana	1,50	0,50		-42,50	
3er cuartil	3,50	2,00		-22,00	
	MILLER PAYNE 2				
	VMT 1	VMT 2	VMT 3	VMT 1-2	VMT 2-3
Media ± DS	4,93 ±9,02	4,21 ±8,62		23,07 ±149,07	
Mínimo	1	0		-96	
Máximo	35	33		499	
1er cuartil	1,00	1,00		-66,75	
Mediana	1,50	1,50		-12,00	
3er cuartil	6,00	2,00		56,00	
	MILLER PAYNE 3				
	VMT 1	VMT 2	VMT 3	VMT 1-2	VMT 2-3
Media ± DS	1,13 ±0,84	0,13 ±0,35		-67,75 ±30,06	
Mínimo	0	0		-95	
Máximo	2	1		0	
1er cuartil	0,25	0,00		-90,50	
Mediana	1,00	0,00		-71,00	
3er cuartil	2,00	0,00		-62,25	
	MILLER PAYNE 4				
	VMT 1	VMT 2	VMT 3	VMT 1-2	VMT 2-3
Media ± DS	4,00 ±4,08	0,75 ±0,95		-68,75 ±22,90	
Mínimo	0	0		-86	
Máximo	8	2		-35	
1er cuartil	0,25	0,00		-83,75	
Mediana	4,00	0,50		-77,00	
3er cuartil	7,75	1,75		-45,50	
	MILLER PAYNE 5				
	VMT 1	VMT 2	VMT 3	VMT 1-2	VMT 2-3
Media ± DS	4,41 ±11,70	0,91 ±2,01	0,00 ±0,00	-50,09 ±60,66	-33,45 ±48,01
Mínimo	0	0	0	-99	-99
Máximo	57	11	0	151	29
1er cuartil	1,00	0,00	0,00	-94,00	-86,00
Mediana	1,00	0,00	0,00	-79,50	-14,00
3er cuartil	2,00	1,00	0,00	-14,50	8,00
Chi cuadrado	2,825	15,801		8,531	
p valor	0,588	0,003		0,074	

Tabla 151

MAMA					
SUV max					
GRADO HISTOLÓGICO I					
	SUVmax 1	SUVmax 2	SUVmax 3	SUVmax 1-2	SUVmax 2-3
Media ± DS	3,25 ±3,20	2,50 ±3,00		-41,75 ±27,65	
Mínimo	1	1		-62	
Máximo	8	7		-2	
1er cuartil	1,25	1,00		-61,25	
Mediana	2,00	1,00		-51,50	
3er cuartil	6,50	5,50		-12,50	
GRADO HISTOLÓGICO II					
	SUVmax 1	SUV max 2	SUVmax 3	SUVmax 1-2	SUVmax 2-3
Media ± DS	5,67 ±3,48	1,47 ±1,13	1,00 ±0,00	-66,00 ±27,23	-44,33 ±16,65
Mínimo	1	1	1	-94	-63
Máximo	11	5	1	-7	-31
1er cuartil	2,00	1,00	1,00	-89,00	-63,00
Mediana	5,00	1,00	1,00	-76,00	-39,00
3er cuartil	9,00	1,00	1,00	-54,00	
GRADO HISTOLÓGICO III					
	SUVmax 1	SUV max 2	SUVmax 3	SUVmax 1-2	SUVmax 2-3
Media ± DS	4,43 ±3,33	2,24 ±2,68	1,00	-43,62 ±41,47	-26,00
Mínimo	1	0	1	-94	-26
Máximo	13	13	1	97	-26
1er cuartil	2,00	1,00	1,00	-66,00	-26,00
Mediana	4,00	1,00	1,00	-51,00	-26,00
3er cuartil	6,00	3,00	1,00	-27,50	-26,00
Chi cuadrado	2,298	1,246	0,000	5,116	1,800
p valor	0,317	0,536	1,000	0,077	0,180

Tabla 152

MAMA					
TLG					
GRADO HISTOLÓGICO I					
	TLG 1	TLG 2	TLG 3	TLG 1-2	TLG 2-3
Media ± DS	16,75 ±24,36	9,50 ±19,00		-76,75 ±32,63	
Mínimo	2	0		-97	
Máximo	53	38		-28	
1er cuartil	2,25	0,00		-95,75	
Mediana	6,00	0,00		-91,00	
3er cuartil	42,00	28,50		-43,50	
GRADO HISTOLÓGICO II					
	TLG 1	TLG 2	TLG 3	TLG 1-2	TLG 2-3
Media ± DS	24,07 ±53,52	7,60 ±16,97	0,00 ±0,00	-38,47 ±83,01	-77,00 ±38,97
Mínimo	1	0	0	-100	-100
Máximo	215	60	0	169	-32

1er cuartil	4,00	0,00	0,00	-98,00	-100,00
Mediana	8,00	1,00	0,00	-85,00	-99,00
3er cuartil	22,00	5,00	0,00	46,00	
GRADO HISTOLÓGICO III					
	TLG 1	TLG 2	TLG 3	TLG 1-2	TLG 2-3
Media ± DS	31,14 ±48,29	5,71 ±11,90	0,00	-62,48 ±52,48	-34,00
Mínimo	0	0	0	-98	-34
Máximo	202	53	0	136	-34
1er cuartil	2,00	0,00	0,00	-93,00	-34,00
Mediana	7,00	1,00	0,00	-82,00	-34,00
3er cuartil	47,50	5,00	0,00	-46,00	-34,00
Chi cuadrado	0,085	0,868	0,000	0,405	0,200
p valor	0,958	0,648	1,000	0,817	0,655

Tabla 153

MAMA					
VMT					
GRADO HISTOLÓGICO I					
	VMT 1	VMT 2	VMT 3	VMT 1-2	VMT 2-3
Media ± DS	4,25 ±4,27	1,75 ±3,50		-72,25 ±29,31	
Mínimo	1	0		-94	
Máximo	10	7		-29	
1er cuartil	1,00	0,00		-91,50	
Mediana	3,00	0,00		-83,00	
3er cuartil	8,75	5,25		-42,25	
GRADO HISTOLÓGICO II					
	VMT 1	VMT 2	VMT 3	VMT 1-2	VMT 2-3
Media ± DS	5,20 ±10,21	4,53 ±9,06	0,00 ±0,00	46,73 ±175,33	-62,00 ±64,09
Mínimo	0	0	0	-98	-99
Máximo	41	33	0	499	12
1er cuartil	1,00	0,00	0,00	-84,00	-99,00
Mediana	1,00	1,00	0,00	-20,00	-99,00
3er cuartil	6,00	2,00	0,00	107,00	
GRADO HISTOLÓGICO III					
	VMT 1	VMT 2	VMT 3	VMT 1-2	VMT 2-3
Media ± DS	10,71 ±18,05	2,71 ±3,45	0,00	-49,10 ±45,94	-14,00
Mínimo	0	0	0	-97	-14
Máximo	62	11	0	53	-14
1er cuartil	1,00	0,00	0,00	-90,00	-14,00
Mediana	2,00	1,00	0,00	-70,00	-14,00
3er cuartil	11,00	5,00	0,00	-13,00	-14,00
Chi cuadrado	1,083	1,306	0,000	3,470	0,222
p valor	0,582	0,521	1,000	0,176	0,637

Tabla 154

GANGLIO					
SUV max					
GRADO HISTOLÓGICO I					
	SUVmax 1	SUVmax 2	SUVmax 3	SUVmax 1-2	SUVmax 2-3
Media ± DS	4,00	4,00		3,00	
Mínimo	4	4		3	
Máximo	4	4		3	
1er cuartil	4,00	4,00		3,00	
Mediana	4,00	4,00		3,00	
3er cuartil	4,00	4,00		3,00	
GRADO HISTOLÓGICO II					
	SUVmax 1	SUV max 2	SUVmax 3	SUVmax 1-2	SUVmax 2-3
Media ± DS	4,93 ±2,88	2,36 ±2,54	1,36 ±1,03	-46,38 ±49,80	-6,13 ±36,58
Mínimo	1	0	0	-95	-81
Máximo	17	14	6	225	97
1er cuartil	3,00	1,00	1,00	-80,00	-32,00
Mediana	4,00	1,00	1,00	-59,00	-10,00
3er cuartil	6,50	2,00	2,00	-32,50	15,00
GRADO HISTOLÓGICO III					
	SUVmax 1	SUV max 2	SUVmax 3	SUVmax 1-2	SUVmax 2-3
Media ± DS	4,18 ±2,27	2,63 ±2,25	3,57 ±3,01	-31,15 ±51,51	13,81 ±61,90
Mínimo	1	0	0	-97	-38
Máximo	12	11	10	188	258
1er cuartil	3,00	1,00	1,00	-67,75	-20,00
Mediana	4,00	2,00	2,00	-44,50	-1,00
3er cuartil	5,00	3,00	5,00	-6,25	22,00
Chi cuadrado	3,143	5,437	11,847	8,737	1,928
p valor	0,208	0,066	0,001	0,013	0,165

Tabla 155

GANGLIO					
TLG					
GRADO HISTOLÓGICO I					
	TLG 1	TLG 2	TLG 3	TLG 1-2	TLG 2-3
Media ± DS	1,00	4,00		262,00	
Mínimo	1	4		262	
Máximo	1	4		262	
1er cuartil	1,00	4,00		262,00	
Mediana	1,00	4,00		262,00	
3er cuartil	1,00	4,00		262,00	
GRADO HISTOLÓGICO II					
	TLG 1	TLG 2	TLG 3	TLG 1-2	TLG 2-3
Media ± DS	10,83 ±17,72	6,58 ±20,82	7,51 ±48,59	32,50 ±603,86	-13,42 ±83,85
Mínimo	0	0	0	-100	-95
Máximo	92	164	361	5740	459
1er cuartil	2,00	0,00	0,00	-97,00	-58,00

Mediana	4,00	1,00	0,00	-86,00	-22,00
3er cuartil	9,00	2,50	1,00	-7,50	12,00
GRADO HISTOLÓGICO III					
	TLG 1	TLG 2	TLG 3	TLG 1-2	TLG 2-3
Media ± DS	6,33 ±15,16	4,29 ±13,39	5,43 ±11,41	-12,13 ±128,56	175,48 ±432,73
Mínimo	-57	0	0	-100	-94
Máximo	72	106	48	715	1208
1er cuartil	1,00	0,00	0,00	-90,00	-73,00
Mediana	3,00	1,00	0,00	-61,00	-13,00
3er cuartil	6,00	3,00	7,00	37,75	222,00
Chi cuadrado	6,399	3,230	1,188	9,446	0,527
p valor	0,041	0,199	0,276	0,009	0,468

Tabla 156

GANGLIO					
VMT					
GRADO HISTOLÓGICO I					
	VMT 1	VMT 2	VMT 3	VMT 1-2	VMT 2-3
Media ± DS	0,00	1,00		304,00	
Mínimo	0	1		304	
Máximo	0	1		304	
1er cuartil	0,00	1,00		304,00	
Mediana	0,00	1,00		304,00	
3er cuartil	0,00	1,00		304,00	
GRADO HISTOLÓGICO II					
	VMT 1	VMT 2	VMT 3	VMT 1-2	VMT 2-3
Media ± DS	2,81 ±8,16	1,52 ±3,25	0,53 ±0,94	33,77 ±381,86	-10,35 ±64,14
Mínimo	0	0	0	-99	-94
Máximo	79	19	4	3354	331
1er cuartil	1,00	0,00	0,00	-87,00	-55,00
Mediana	1,00	1,00	0,00	-61,00	0,00
3er cuartil	2,00	1,00	1,00	0,00	0,00
GRADO HISTOLÓGICO III					
	VMT 1	VMT 2	VMT 3	VMT 1-2	VMT 2-3
Media ± DS	1,62 ±2,69	3,84 ±26,15	1,19 ±2,50	20,39 ±198,34	119,05 ±343,389
Mínimo	0	0	0	-99	-93
Máximo	19	251	11	1496	1205
1er cuartil	0,25	0,00	0,00	-76,75	-69,50
Mediana	1,00	1,00	0,00	-14,00	-10,00
3er cuartil	2,00	1,00	2,00	22,75	133,00
Chi cuadrado	3,378	0,200	0,663	7,656	0,073
p valor	0,185	0,905	0,416	0,022	0,787

Tabla 157

HUESO					
	SUV max				
	GRADO HISTOLÓGICO I				
	SUVmax 1	SUVmax 2	SUVmax 3	SUVmax 1-2	SUVmax 2-3
Media ± DS	3,28 ±1,07	3,50 ±1,72	2,60 ±1,14	7,61 ±62,20	6,60 ±18,68
Mínimo	2	1	1	-84	-10
Máximo	6	7	4	192	38
1er cuartil	2,75	2,00	1,50	-34,25	-6,00
Mediana	3,00	3,00	3,00	2,00	-1,00
3er cuartil	4,00	5,00	3,50	27,25	23,00
	GRADO HISTOLÓGICO II				
	SUVmax 1	SUV max 2	SUVmax 3	SUVmax 1-2	SUVmax 2-3
Media ± DS	3,64 ±1,44	2,68 ±1,41	3,11 ±1,95	-21,35 ±40,26	7,85 ±82,75
Mínimo	1	1	1	-91	-52
Máximo	11	8	9	92	547
1er cuartil	3,00	2,00	1,00	-56,25	-31,75
Mediana	3,00	2,00	3,00	-27,50	-2,50
3er cuartil	4,25	4,00	4,25	12,00	21,00
	GRADO HISTOLÓGICO III				
	SUVmax 1	SUV max 2	SUVmax 3	SUVmax 1-2	SUVmax 2-3
Media ± DS	3,76 ±3,22	3,35 ±2,28	2,90 ±2,19	-0,13 ±46,27	25,52 ±98,71
Mínimo	1	0	1	-81	-68
Máximo	19	11	9	122	393
1er cuartil	2,00	2,00	1,00	-36,25	-22,00
Mediana	3,00	3,00	2,00	-3,00	1,00
3er cuartil	4,00	4,00	3,50	27,25	31,00
Chi cuadrado	5,089	5,233	0,472	10,831	0,935
p valor	0,079	0,073	0,790	0,004	0,627

Tabla 158

HUESO					
	TLG				
	GRADO HISTOLÓGICO I				
	TLG 1	TLG 2	TLG 3	TLG 1-2	TLG 2-3
Media ± DS	16,94 ±27,97	18,83 ±26,87	3,80 ±2,49	372,00 ±712,72	60,40 ±77,22
Mínimo	0	0	0	-100	-64
Máximo	104	92	6	2283	147
1er cuartil	2,75	2,75	1,50	-52,50	-1,00
Mediana	5,00	4,00	4,00	0,50	68,00
3er cuartil	16,00	27,75	6,00	715,75	118,00
	GRADO HISTOLÓGICO II				
	TLG 1	TLG 2	TLG 3	TLG 1-2	TLG 2-3
Media ± DS	15,38 ±20,17	12,86 ±25,68	19,20 ±40,70	54,10 ±305,27	2639,41 ±14638,29
Mínimo	0	0	0	-100	-99
Máximo	110	218	272	2815	98493

1er cuartil	3,00	1,00	0,00	-85,00	-88,25
Mediana	6,50	4,00	5,50	-35,00	-33,50
3er cuartil	23,00	14,25	26,00	72,75	35,75
GRADO HISTOLÓGICO III					
	TLG 1	TLG 2	TLG 3	TLG 1-2	TLG 2-3
Media ± DS	12,43 ±22,66	13,37 ±20,95	16,67 ±27,03	126,48 ±433,61	627,76 ±2493,12
Mínimo	0	0	0	-100	-99
Máximo	145	93	111	2758	11480
1er cuartil	2,00	2,00	1,00	-58,50	1,50
Mediana	5,00	5,00	6,00	20,00	32,00
3er cuartil	13,00	17,25	20,50	110,25	144,00
Chi cuadrado	2,416	1,732	0,590	6,209	10,089
p valor	0,299	0,421	0,744	0,045	0,006

Tabla 159

HUESO					
VMT					
GRADO HISTOLÓGICO I					
	VMT 1	VMT 2	VMT 3	VMT 1-2	VMT 2-3
Media ± DS	6,72 ±11,04	6,44 ±0,05	1,20 ±0,84	393,67 ±946,76	41,60 ±73,83
Mínimo	0	0	0	-99	-70
Máximo	39	32	2	3906	119
1er cuartil	1,00	1,00	0,50	-31,75	-28,00
Mediana	2,00	1,50	1,00	1,50	54,00
3er cuartil	6,25	10,25	2,00	665,00	105,00
GRADO HISTOLÓGICO II					
	VMT 1	VMT 2	VMT 3	VMT 1-2	VMT 2-3
Media ± DS	4,88 ±6,20	4,79 ±8,12	5,15 ±8,73	95,82 ±436,77	1085,78 ±5681,85
Mínimo	0	0	0	-100	-99
Máximo	36	60	54	3401	30287
1er cuartil	1,00	1,00	0,00	-72,25	-91,00
Mediana	2,00	2,00	2,00	-11,00	-28,00
3er cuartil	7,00	7,00	7,25	91,50	25,25
GRADO HISTOLÓGICO III					
	VMT 1	VMT 2	VMT 3	VMT 1-2	VMT 2-3
Media ± DS	3,39 ±3,74	4,72 ±6,88	6,33 ±10,11	120,59 ±378,74	277,19 ±952,51
Mínimo	0	0	0	-99	-97
Máximo	18	33	45	2444	4373
1er cuartil	1,00	1,00	0,50	-48,75	-7,50
Mediana	2,00	2,00	2,00	11,00	18,00
3er cuartil	5,25	6,25	9,00	127,50	140,50
Chi cuadrado	0,729	0,917	1,117	3,904	9,655
p valor	0,694	0,632	0,572	0,142	0,008

Tabla 160

PULMÓN					
	SUV max				
	GRADO HISTOLÓGICO I				
	SUVmax 1	SUVmax 2	SUVmax 3	SUVmax 1-2	SUVmax 2-3
Media ± DS	2,67 ±1,21	2,67 ±1,21	1,00 ±0,00	5,33 ±53,94	-12,00 ±28,28
Mínimo	2	1	1	-62	-32
Máximo	5	4	1	80	8
1er cuartil	2,00	1,75	1,00	-46,25	-32,00
Mediana	2,00	2,50	1,00	1,50	-12,00
3er cuartil	3,50	4,00	1,00	59,00	
	GRADO HISTOLÓGICO II				
	SUVmax 1	SUV max 2	SUVmax 3	SUVmax 1-2	SUVmax 2-3
Media ± DS	3,11 ±1,91	4,39 ±4,49	4,40 ±2,88	35,33 ±83,00	106,00 ±84,18
Mínimo	1	1	1	-86	18
Máximo	8	19	8	286	209
1er cuartil	2,00	2,00	1,50	-11,00	28,00
Mediana	2,50	2,50	5,00	35,50	88,00
3er cuartil	4,25	5,50	7,00	78,00	193,00
	GRADO HISTOLÓGICO III				
	SUVmax 1	SUV max 2	SUVmax 3	SUVmax 1-2	SUVmax 2-3
Media ± DS	3,13 ±1,41	1,41 ±2,03	0,67 ±0,58	-66,41 ±30,49	-15,33 ±7,77
Mínimo	1	0	0	-90	-24
Máximo	7	12	1	64	-9
1er cuartil	2,00	1,00	0,00	-81,00	-24,00
Mediana	3,00	1,00	1,00	-75,00	-13,00
3er cuartil	4,00	1,00		-66,50	
Chi cuadrado	0,825	26,599	5,623	26,816	6,818
p valor	0,662	0,000	0,060	0,000	0,033

Tabla 161

PULMÓN					
	TLG				
	GRADO HISTOLÓGICO I				
	TLG 1	TLG 2	TLG 3	TLG 1-2	TLG 2-3
Media ± DS	1,33 ±2,34	2,17 ±2,48	0,00 ±0,00	326,17 ±529,52	29,50 ±20,51
Mínimo	0	0	0	-86	15
Máximo	6	5	0	1290	44
1er cuartil	0,00	0,00	0,00	-75,50	15,00
Mediana	0,50	1,50	0,00	167,50	29,50
3er cuartil	2,25	5,00	0,00	690,00	
	GRADO HISTOLÓGICO II				
	TLG 1	TLG 2	TLG 3	TLG 1-2	TLG 2-3
Media ± DS	3,67 ±4,28	17,28 ±45,51	5,60 ±5,03	242,72 ±439,19	64,60 ±95,59
Mínimo	0	0	0	-99	-59
Máximo	18	194	11	1582	169

1er cuartil	1,00	1,75	0,50	1,00	-34,00
Mediana	2,00	3,50	6,00	78,50	93,00
3er cuartil	5,25	8,50	10,50	317,25	149,00
GRADO HISTOLÓGICO III					
	TLG 1	TLG 2	TLG 3	TLG 1-2	TLG 2-3
Media ± DS	4,59 ±3,93	2,94 ±13,37	2,33 ±2,52	-58,81 ±109,54	62,00 ±45,21
Mínimo	1	0	0	-100	32
Máximo	18	76	5	452	114
1er cuartil	2,25	0,00	0,00	-98,00	32,00
Mediana	3,00	0,00	2,00	-91,00	40,00
3er cuartil	5,75	1,00		-82,00	
Chi cuadrado	8,251	18,137	3,267	24,800	0,276
p valor	0,016	0,000	0,195	0,000	0,871

Tabla 162

PULMÓN					
VMT					
GRADO HISTOLÓGICO I					
	VMT 1	VMT 2	VMT 3	VMT 1-2	VMT 2-3
Media ± DS	0,17 ±0,41	0,50 ±0,55	0,00 ±0,00	260,17 ±08,39	72,00 ±87,68
Mínimo	0	0	0	-61	10
Máximo	1	1	0	1001	134
1er cuartil	0,00	0,00	0,00	-50,50	10,00
Mediana	0,00	0,50	0,00	161,50	72,00
3er cuartil	0,25	1,00	0,00	509,00	
GRADO HISTOLÓGICO II					
	VMT 1	VMT 2	VMT 3	VMT 1-2	VMT 2-3
Media ± DS	1,06 ±0,87	3,44 ±8,69	0,80 ±0,84	186,44 ±358,45	-18,60 ±32,03
Mínimo	0	0	0	-94	-73
Máximo	4	38	2	1253	4
1er cuartil	1,00	1,00	0,00	9,75	-47,50
Mediana	1,00	1,00	1,00	34,00	-2,00
3er cuartil	1,00	2,00	1,50	229,00	2,00
GRADO HISTOLÓGICO III					
	VMT 1	VMT 2	VMT 3	VMT 1-2	VMT 2-3
Media ± DS	1,22 ±0,79	0,84 ±1,78	4,67 ±4,16	-29,81 ±109,12	103,67 ±47,59
Mínimo	0	0	0	-98	63
Máximo	4	9	8	345	156
1er cuartil	1,00	0,00	0,00	-92,75	63,00
Mediana	1,00	,00	6,00	-62,50	92,00
3er cuartil	1,00	1,00		-21,75	
Chi cuadrado	12,959	10,619	2,829	19,261	6,909
4p valor	0,002	0,005	0,243	0,000	0,032

Tabla 163

HÍGADO					
SUV max					
GRADO HISTOLÓGICO I					
	SUVmax 1	SUVmax 2	SUVmax 3	SUVmax 1-2	SUVmax 2-3
Media ± DS	3,00	5,00		76,00	
Mínimo	3	5		76	
Máximo	3	5		76	
1er cuartil	3,00	5,00		76,00	
Mediana	3,00	5,00		76,00	
3er cuartil	3,00	5,00		76,00	
GRADO HISTOLÓGICO II					
	SUVmax 1	SUV max 2	SUVmax 3	SUVmax 1-2	SUVmax 2-3
Media ± DS	4,60 ±2,31	3,52 ±2,93	3,73 ±4,32	-0,40 ±78,41	17,45 ±67,69
Mínimo	1	1	1	-84	-40
Máximo	10	13	16	265	198
1er cuartil	3,50	2,00	2,00	-54,50	-22,00
Mediana	4,00	3,00	2,00	-23,00	-6,00
3er cuartil	6,00	3,50	4,00	38,00	48,00
GRADO HISTOLÓGICO III					
	SUVmax 1	SUV max 2	SUVmax 3	SUVmax 1-2	SUVmax 2-3
Media ± DS	7,05 ±3,68	6,05 ±3,43	5,56 ±2,40	1,52 ±64,07	17,44 ±45,81
Mínimo	2	1	2	-92	-13
Máximo	14	13	9	192	135
1er cuartil	4,00	2,00	3,00	-40,00	-7,50
Mediana	6,00	6,00	6,00	-7,00	6,00
3er cuartil	10,50	8,00	7,00	34,00	20,50
Chi cuadrado	6,094	6,342	4,428	2,143	0,579
p valor	0,048	0,042	0,035	0,343	0,447

Tabla 164

HÍGADO					
TLG					
GRADO HISTOLÓGICO I					
	TLG 1	TLG 2	TLG 3	TLG 1-2	TLG 2-3
Media ± DS	3,00	7,00		119,00	
Mínimo	3	7		119	
Máximo	3	7		119	
1er cuartil	3,00	7,00		119,00	
Mediana	3,00	7,00		119,00	
3er cuartil	3,00	7,00		119,00	
GRADO HISTOLÓGICO II					
	TLG 1	TLG 2	TLG 3	TLG 1-2	TLG 2-3
Media ± DS	208,52 ±621,93	33,48 ±137,72	328,27 ±1051,71	87,72 ±332,04	268,45 ±764,16
Mínimo	1	0	0	-100	-78

Máximo	2647	693	3499	1126	2537
1er cuartil	2,00	0,00	2,00	-98,00	-36,00
Mediana	5,00	3,00	4,00	-65,00	2,00
3er cuartil	13,00	6,50	27,00	128,50	142,00
GRADO HISTOLÓGICO III					
	TLG 1	TLG 2	TLG 3	TLG 1-2	TLG 2-3
Media ± DS	59,52 ±140,42	54,71 ±113,41	49,67 ±84,18	368,81 ±1286,59	178,44 ±268,25
Mínimo	1	0	0	-100	-44
Máximo	528	487	260	5899	727
1er cuartil	6,00	2,50	3,00	-77,00	24,50
Mediana	8,00	15,00	8,00	6,00	65,00
3er cuartil	20,00	43,50	64,50	252,50	331,50
Chi cuadrado	3,706	5,208	0,703	2,329	1,571
p valor	0,157	0,074	0,402	0,312	0,210

Tabla 165

HÍGADO					
VMT					
GRADO HISTOLÓGICO I					
	VMT 1	VMT 2	VMT 3	VMT 1-2	VMT 2-3
Media ± DS	1,00	1,00		26,00	
Mínimo	1	1		26	
Máximo	1	1		26	
1er cuartil	1,00	1,00		26,00	
Mediana	1,00	1,00		26,00	
3er cuartil	1,00	1,00		26,00	
GRADO HISTOLÓGICO II					
	VMT 1	VMT 2	VMT 3	VMT 1-2	VMT 2-3
Media ± DS	57,28 ±178,62	6,04 ±20,71	36,00 ±103,63	53,56 ±287,64	151,73 ±419,66
Mínimo	0	0	0	-100	-69
Máximo	772	104	348	1220	1395
1er cuartil	1,00	0,00	1,00	-96,00	0,00
Mediana	1,00	1,00	2,00	-60,00	0,00
3er cuartil	4,00	2,00	13,00	57,00	69,00
GRADO HISTOLÓGICO III					
	VMT 1	VMT 2	VMT 3	VMT 1-2	VMT 2-3
Media ± DS	9,57 ±22,14	8,29 ±16,98	11,78 ±19,06	204,24 ±601,01	214,22 ±369,38
Mínimo	0	0	0	-99	-31
Máximo	82	76	59	2679	1002
1er cuartil	1,00	1,00	1,00	-68,00	4,00
Mediana	1,00	2,00	2,00	-9,00	50,00
3er cuartil	3,00	8,50	16,00	235,50	408,50

Chi cuadrado	0,754	3,564	0,037	3,417	1,224
p valor	0,686	0,168	0,847	0,181	0,269

Tabla 166

OTROS					
	SUV max				
	GRADO HISTOLÓGICO I				
	SUVmax 1	SUVmax 2	SUVmax 3	SUVmax 1-2	SUVmax 2-3
Media ± DS					
Mínimo					
Máximo					
1er cuartil					
Mediana					
3er cuartil					
	GRADO HISTOLÓGICO II				
	SUVmax 1	SUV max 2	SUVmax 3	SUVmax 1-2	SUVmax 2-3
Media ± DS	4,50 ±1,41	3,63 ±2,39	5,00	-15,25 ±61,27	-15,00
Mínimo	3	1	5	-82	-15
Máximo	7	7	5	85	-15
1er cuartil	3,25	1,25	5,00	-74,00	-15,00
Mediana	4,00	3,00	5,00	-14,50	-15,00
3er cuartil	5,75	6,00	5,00	40,50	-15,00
	GRADO HISTOLÓGICO III				
	SUVmax 1	SUV max 2	SUVmax 3	SUVmax 1-2	SUVmax 2-3
Media ± DS	4,75 ±1,26	3,50 ±1,29	5,00 ±2,83	-19,75 ±27,16	44,00 ±16,97
Mínimo	3	2	3	-54	32
Máximo	6	5	7	4	56
1er cuartil	3,50	2,25	3,00	-47,75	32,00
Mediana	5,00	3,50	5,00	-14,50	44,00
3er cuartil	5,75	4,75		3,00	
Chi cuadrado	0,189	0,007	0,000	0,115	1,500
p valor	0,664	0,931	1,000	0,734	0,221

Tabla 167

OTROS					
	TLG				
	GRADO HISTOLÓGICO I				
	TLG 1	TLG 2	TLG 3	TLG 1-2	TLG 2-3
Media ± DS					
Mínimo					
Máximo					

1er cuartil					
Mediana					
3er cuartil					
	GRADO HISTOLÓGICO II				
	TLG 1	TLG 2	TLG 3	TLG 1-2	TLG 2-3
Media ± DS	5,88 ±2,70	3,63 ±4,69	19,00	28,50 ±207,57	207,00
Mínimo	1	0	19	-100	207
Máximo	10	14	19	504	207
1er cuartil	4,25	0,25	19,00	-92,00	207,00
Mediana	6,00	2,00	19,00	-69,00	207,00
3er cuartil	7,75	5,50	19,00	103,00	207,00
	GRADO HISTOLÓGICO III				
	TLG 1	TLG 2	TLG 3	TLG 1-2	TLG 2-3
Media ± DS	5,00 ±2,94	3,25 ±0,96	20,50 ±7,78	-26,00 ±27,12	452,50 ±262,34
Mínimo	2	2	15	-55	267
Máximo	8	4	26	0	638
1er cuartil	2,25	2,25	15,00	-52,00	267,00
Mediana	5,00	3,50	20,50	-24,50	452,50
3er cuartil	7,75	4,00		-1,50	
Chi cuadrado	0,117	0,362	0,000	0,462	1,500
p valor	0,733	0,547	1,000	0,497	0,221

Tabla 168

OTROS					
VMT					
GRADO HISTOLÓGICO I					
	VMT 1	VMT 2	VMT 3	VMT 1-2	VMT 2-3
Media ± DS					
Mínimo					
Máximo					
1er cuartil					
Mediana					
3er cuartil					
	GRADO HISTOLÓGICO II				
	VMT 1	VMT 2	VMT 3	VMT 1-2	VMT 2-3
Media ± DS	1,50 ±1,20	0,88 ±0,84	7,00	4,63 ±135,52	377,00
Mínimo	0	0	7	-99	377
Máximo	4	2	7	311	377
1er cuartil	1,00	0,00	7,00	-83,25	377,00
Mediana	1,00	1,00	7,00	-47,00	377,00
3er cuartil	2,00	1,75	7,00	50,50	377,00
	GRADO HISTOLÓGICO III				
	VMT 1	VMT 2	VMT 3	VMT 1-2	VMT 2-3
Media ± DS	1,25 ±0,96	1,00 ±0,82	7,50 ±0,707	-5,00 ±22,38	347,00 ±173,95

Mínimo	0	0	7	-35	224
Máximo	2	2	8	19	470
1er cuartil	0,25	0,25	7,00	-27,25	224,00
Mediana	1,50	1,00	7,50	-2,00	347,00
3er cuartil	2,00	1,75		14,25	
Chi cuadrado	0,008	0,074	0,500	0,260	0,000
p valor	0,928	0,786	0,480	0,610	1,000

Tabla 169

MAMA					
	SUV max HER 2				
	SUVmax 1	SUVmax 2	SUVmax 3	SUVmax 1-2	SUVmax 2-3
Media ± DS	4,73 ±3,71	1,40 ±0,91	1,00 ±0,00	-57,40 ±46,49	-39,75 ±16,40
Mínimo	1	1	1	-93	-63
Máximo	11	4	1	97	-26
1er cuartil	2,00	1,00	1,00	-89,00	-57,00
Mediana	2,00	1,00	1,00	-62,00	-35,00
3er cuartil	8,00	1,00	1,00	-50,00	-27,25
	TN				
	SUVmax 1	SUV max 2	SUVmax 3	SUVmax 1-2	SUVmax 2-3
Media ± DS	3,75 ±3,11	2,42 ±3,53		-44,50 ±30,60	
Mínimo	1	1		-85	
Máximo	12	13		8	
1er cuartil	1,25	1,00		-72,50	
Mediana	3,00	1,00		-52,50	
3er cuartil	5,00	1,75		-14,00	
	LUMINAL				
	SUVmax 1	SUV max 2	SUVmax 3	SUVmax 1-2	SUVmax 2-3
Media ± DS	5,77 ±3,17	2,23 ±1,79		-52,15 ±29,21	
Mínimo	1	0		-94	
Máximo	13	7		-2	
1er cuartil	4,00	1,00		-77,50	
Mediana	5,00	2,00		-54,00	
3er cuartil	7,00	3,00		-27,50	
Chi cuadrado	2,963	2,250		2,669	
p valor	0,227	0,325		0,263	

Tabla 170

MAMA					
	TLG HER 2				
	TLG 1	TLG 2	TLG 3	TLG 1-2	TLG 2-3
Media ± DS	31,20 ±57,69	1,73 ±2,28	0,00 ±0,00	-59,93 ±68,69	-66,25 ±8,41
Mínimo	1	0	0	-100	-100
Máximo	215	6	0	136	-32

1er cuartil	2,00	0,00	0,00	-97,00	-99,75
Mediana	8,00	1,00	0,00	-92,00	-66,50
3er cuartil	30,00	5,00	0,00	-45,00	-32,50
	TN				
	TLG 1	TLG 2	TLG 3	TLG 1-2	TLG 2-3
Media ± DS	12,92 ±16,97	13,50 ±22,43		-31,67 ±82,85	
Mínimo	1	0		-94	
Máximo	57	60		169	
1er cuartil	1,25	0,25		-85,75	
Mediana	4,50	1,00		-73,00	
3er cuartil	22,00	28,50		32,75	
	LUMINAL				
	TLG 1	TLG 2	TLG 3	TLG 1-2	TLG 2-3
Media ± DS	35,31 ±54,87	6,46 ±11,10		-70,54 ±29,35	
Mínimo	0	0		-99	
Máximo	202	38		-28	
1er cuartil	5,00	0,00		-94,00	
Mediana	12,00	1,00		-89,00	
3er cuartil	45,50	9,50		-35,00	
Chi cuadrado	1,795	1,414		3,832	
p valor	0,408	0,493		0,147	

Tabla 171

MAMA					
VMT					
HER 2					
	VMT 1	VMT 2	VMT 3	VMT 1-2	VMT 2-3
Media ± DS	9,27 ±16,79	2,07 ±2,89	0,00 ±0,00	-19,33 ±109,94	-50,00 ±57,57
Mínimo	0	0	0	-98	-99
Máximo	57	11	0	313	12
1er cuartil	1,00	0,00	0,00	-93,00	-99,00
Mediana	1,00	1,00	0,00	-79,00	-56,50
3er cuartil	7,00	2,00	0,00	12,00	5,50
TN					
	VMT 1	VMT 2	VMT 3	VMT 1-2	VMT 2-3
Media ± DS	3,50 ±3,94	5,92 ±10,00		34,00 ±170,74	
Mínimo	0	0		-90	
Máximo	13	33		499	
1er cuartil	1,00	0,25		-67,75	
Mediana	1,50	1,00		-34,50	
3er cuartil	6,00	7,50		79,25	
LUMINAL					
	VMT 1	VMT 2	VMT 3	VMT 1-2	VMT 2-3
Media ± DS	10,69 ±17,98	2,31 ±3,28		-56,69 ±48,55	

Mínimo	0	0	-97
Máximo	62	10	53
1er cuartil	1,00	0,00	-91,00
Mediana	2,00	1,00	-79,00
3er cuartil	9,50	4,00	-14,50
Chi cuadrado	1,213	0,644	4,071
p valor	0,545	0,725	0,131

Tabla 172

GANGLIO					
	SUV max HER 2				
	SUVmax 1	SUVmax 2	SUVmax 3	SUVmax 1-2	SUVmax 2-3
Media ± DS	5,83 ±3,83	1,30 ±1,26	0,91 ±0,54	-72,35 ±30,75	-17,09 ±21,73
Mínimo	1	1	0	-95	-49
Máximo	17	7	2	26	18
1er cuartil	3,00	1,00	1,00	-89,00	-34,00
Mediana	4,00	1,00	1,00	-81,00	-24,00
3er cuartil	8,00	1,00	1,00	-73,00	4,00
	TN				
	SUVmax 1	SUV max 2	SUVmax 3	SUVmax 1-2	SUVmax 2-3
Media ± DS	3,79 ±2,37	2,12 ±2,17	2,66 ±2,79	-32,28 ±65,30	7,38 ±55,15
Mínimo	1	0	0	-92	-81
Máximo	10	10	10	225	258
1er cuartil	2,00	1,00	1,00	-75,50	-17,50
Mediana	3,00	1,00	1,00	-56,00	-3,00
3er cuartil	5,00	3,00	4,00	-7,50	23,50
	LUMINAL				
	SUVmax 1	SUV max 2	SUVmax 3	SUVmax 1-2	SUVmax 2-3
Media ± DS	4,72 ±2,35	2,91 ±2,58	1,67 ±1,08	-35,84 ±43,72	-2,88 ±39,83
Mínimo	1	0	0	-97	-70
Máximo	12	14	6	174	97
1er cuartil	3,00	1,00	1,00	-67,00	-29,50
Mediana	4,00	2,00	2,00	-45,00	-10,00
3er cuartil	6,00	3,00	2,00	-6,75	17,00
Chi cuadrado	10,426	24,761	5,693	22,739	3,302
p valor	0,005	0,000	0,058	0,000	0,192

Tabla 173

GANGLIO					
	TLG HER 2				
	TLG 1	TLG 2	TLG 3	TLG 1-2	TLG 2-3
Media ± DS	8,57 ±23,23	3,52 ±15,16	0,18 ±0,60	-55,22 ±131,80	-45,55 ±33,48
Mínimo	-57	0	0	-100	-93
Máximo	75	73	2	519	12

1er cuartil	3,00	0,00	0,00	-99,00	-67,00
Mediana	5,00	0,00	0,00	-95,00	-41,00
3er cuartil	9,00	1,00	0,00	-76,00	-23,00
	TN				
	TLG 1	TLG 2	TLG 3	TLG 1-2	TLG 2-3
Media ± DS	4,12 ±5,64	1,67 ±2,82	3,94 ±9,45	-15,65 ±198,74	122,03 ±355,20
Mínimo	0	0	0	-99	-94
Máximo	34	12	48	1324	1208
1er cuartil	1,00	0,00	0,00	-95,00	-38,75
Mediana	3,00	1,00	0,50	-77,00	-2,00
3er cuartil	4,00	2,00	3,50	-11,50	51,25
	LUMINAL				
	TLG 1	TLG 2	TLG 3	TLG 1-2	TLG 2-3
Media ± DS	10,96 ±18,32	7,75 ±21,61	12,09 ±62,68	40,01 ±560,47	-13,85 ±105,06
Mínimo	0	0	0	-100	-95
Máximo	92	164	361	5740	459
1er cuartil	2,00	0,00	0,00	-95,00	-81,00
Mediana	4,00	1,50	0,00	-61,00	-37,00
3er cuartil	7,50	5,00	1,00	1,00	13,50
Chi cuadrado	9,224	17,878	5,549	11,258	8,125
p valor	0,010	0,000	0,062	0,004	0,017

Tabla 174

GANGLIO					
	VMT				
	HER 2				
	VMT 1	VMT 2	VMT 3	VMT 1-2	VMT 2-3
Media ± DS	2,04 ±2,65	1,09 ±3,32	0,09 ±0,30	-25,35 ±149,18	-33,55 ±41,13
Mínimo	0	0	0	-99	-89
Máximo	11	16	1	607	29
1er cuartil	1,00	0,00	0,00	-95,00	-69,00
Mediana	1,00	0,00	0,00	-77,00	-33,00
3er cuartil	2,00	1,00	0,00	-7,00	0,00
	TN				
	VMT 1	VMT 2	VMT 3	VMT 1-2	VMT 2-3
Media ± DS	1,14 ±1,06	0,72 ±0,86	1,03 ±2,06	-5,18 ±119,70	87,69 ±277,67
Mínimo	0	0	0	-99	-89
Máximo	6	4	11	534	1205
1er cuartil	0,00	0,00	0,00	-84,50	-10,75
Mediana	1,00	1,00	0,00	-34,00	0,00
3er cuartil	2,00	1,00	1,00	7,50	36,50
	LUMINAL				
	VMT 1	VMT 2	VMT 3	VMT 1-2	VMT 2-3
Media ± DS	2,81 ±7,91	3,80 ±23,18	0,61 ±1,12	55,97 ±384,72	-15,33 ±81,15

Mínimo	0	0	0	-99	-94
Máximo	79	251	4	3354	331
1er cuartil	0,00	0,00	0,00	-81,50	-82,00
Mediana	1,00	1,00	0,00	-15,50	-9,00
3er cuartil	2,00	2,00	1,00	19,75	1,50
Chi cuadrado	1,253	6,099	5,351	5,645	5,982
p valor	0,535	0,047	0,069	0,059	0,050

Tabla 175

HUESO					
	SUV max HER 2				
	SUVmax 1	SUVmax 2	SUVmax 3	SUVmax 1-2	SUVmax 2-3
Media ± DS	3,77 ±1,24	3,69 ±2,06	2,00 ±1,41	4,46 ±76,02	-14,50 ±12,02
Mínimo	2	1	1	-91	-23
Máximo	6	7	3	192	-6
1er cuartil	3,00	1,50	1,00	-53,00	-23,00
Mediana	3,00	4,00	2,00	-4,00	-14,50
3er cuartil	4,50	5,50		39,00	
	TN				
	SUVmax 1	SUV max 2	SUVmax 3	SUVmax 1-2	SUVmax 2-3
Media ± DS	3,78 ±3,49	3,63 ±2,31	4,19 ±2,37	-0,41 ±42,10	43,88 ±97,97
Mínimo	1	0	1	-84	-34
Máximo	19	11	9	102	393
1er cuartil	2,25	2,00	2,25	-31,25	-1,75
Mediana	3,00	3,00	4,00	5,00	19,50
3er cuartil	3,75	4,00	5,00	27,00	48,50
	LUMINAL				
	SUVmax 1	SUV max 2	SUVmax 3	SUVmax 1-2	SUVmax 2-3
Media ± DS	3,60 ±1,68	2,73 ±1,52	2,76 ±1,76	-17,14 ±42,22	5,16 ±80,92
Mínimo	1	1	1	-85	-68
Máximo	11	9	7	122	547
1er cuartil	3,00	2,00	1,00	-52,00	-32,00
Mediana	3,00	2,00	2,00	-24,00	-8,00
3er cuartil	4,00	4,00	4,00	13,50	17,25
Chi cuadrado	2,605	7,632	5,914	5,011	8,600
p valor	0,272	0,022	0,052	0,082	0,014

Tabla 176

HUESO					
	TLG HER 2				
	TLG 1	TLG 2	TLG 3	TLG 1-2	TLG 2-3
Media ± DS	14,23 ±19,54	29,92 ±33,57	56,00 ±77,78	307,23±594,76	7,50 ±38,89
Mínimo	1	0	1	-94	-20
Máximo	63	92	111	1756	35

1er cuartil	3,00	2,00	1,00	-55,50	-20,00
Mediana	7,00	18,00	56,00	18,00	7,50
3er cuartil	15,50	61,00		552,50	
TN					
	TLG 1	TLG 2	TLG 3	TLG 1-2	TLG 2-3
Media ± DS	18,72 ±31,30	19,06 ±39,50	36,44 ±67,61	184,31±483,57	746,44 ±2863,451
Mínimo	0	0	0	-100	-88
Máximo	145	218	272	2283	11480
1er cuartil	2,00	2,00	3,25	-57,75	-52,00
Mediana	6,50	6,50	9,00	26,00	43,50
3er cuartil	25,25	22,75	37,00	196,00	129,50
LUMINAL					
	TLG 1	TLG 2	TLG 3	TLG 1-2	TLG 2-3
Media ± DS	13,96 ±19,26	11,04 ±18,58	11,47 ±17,15	67,94 ±356,48	2323,47 ±13670,01
Mínimo	0	0	0	-100	-99
Máximo	110	97	99	2815	98493
1er cuartil	3,00	1,00	0,00	-81,50	-88,25
Mediana	5,00	4,00	4,00	-33,00	-11,00
3er cuartil	16,50	13,00	16,75	77,00	42,25
Chi cuadrado	0,040	4,518	3,875	5,282	3,263
p valor	0,980	0,104	0,144	0,071	0,196

Tabla 177

HUESO					
VMT					
HER 2					
	VMT 1	VMT 2	VMT 3	VMT 1-2	VMT 2-3
Media ± DS	5,77 ±8,54	10,62 ±12,02	23,00 ±31,11	241,54 ±376,87	27,00 ±12,73
Mínimo	0	1	1	-55	18
Máximo	25	33	45	1125	36
1er cuartil	1,00	1,00	1,00	-21,50	18,00
Mediana	2,00	8,00	23,00	43,00	27,00
3er cuartil	6,00	19,00		514,00	
TN					
	VMT 1	VMT 2	VMT 3	VMT 1-2	VMT 2-3
Media ± DS	5,00 ±7,27	6,22 ±11,40	8,81 ±13,88	222,13 ±715,36	283,50 ±1092,84
Mínimo	0	0	0	-99	-92
Máximo	39	60	54	3906	4373
1er cuartil	1,00	1,00	1,00	-41,25	-49,00
Mediana	2,00	2,00	2,00	4,00	7,00
3er cuartil	7,75	8,00	11,00	199,50	104,50
LUMINAL					
	VMT 1	VMT 2	VMT 3	VMT 1-2	VMT 2-3
Media ± DS	4,48 ±5,89	4,18 ±6,27	3,71 ±4,72	100,68 ±443,77	968,89 ±5305,53

Mínimo	0	0	0	-100	-99
Máximo	36	39	19	3401	30287
1er cuartil	1,00	1,00	0,00	-72,50	-85,50
Mediana	2,00	2,00	2,00	-11,00	-6,00
3er cuartil	6,50	6,00	6,25	91,50	49,50
Chi cuadrado	0,205	4,006	2,931	5,359	1,884
p valor	0,902	0,135	0,231	0,069	0,390

Tabla 178

PULMÓN					
	SUV max HER 2				
	SUVmax 1	SUVmax 2	SUVmax 3	SUVmax 1-2	SUVmax 2-3
Media ± DS	4,33 ±2,52	5,67 ±5,69		6,00 ±60,10	
Mínimo	2	1		-56	
Máximo	7	12		64	
1er cuartil	2,00	1,00		-56,00	
Mediana	4,00	4,00		10,00	
3er cuartil					
	TN				
	SUVmax 1	SUV max 2	SUVmax 3	SUVmax 1-2	SUVmax 2-3
Media ± DS	3,19 ±1,87	4,19 ±4,25	2,60 ±3,05	34,25 ±84,36	24,00 ±43,93
Mínimo	1	1	1	-86	-32
Máximo	8	19	8	286	88
1er cuartil	2,00	2,00	1,00	-9,50	-12,00
Mediana	2,50	3,50	1,00	20,50	18,00
3er cuartil	4,75	4,00	5,00	72,00	63,00
	LUMINAL				
	SUVmax 1	SUV max 2	SUVmax 3	SUVmax 1-2	SUVmax 2-3
Media ± DS	2,92 ±1,30	1,51 ±1,92	2,60 ±2,70	-54,68 ±47,37	68,00 ±114,80
Mínimo	1	0	0	-90	-24
Máximo	6	11	6	94	209
1er cuartil	2,00	1,00	0,50	-80,50	-18,50
Mediana	3,00	1,00	1,00	-73,00	-9,00
3er cuartil	3,50	1,00	5,50	-60,00	193,00
Chi cuadrado	1,174	22,905	0,112	18,586	0,011
p valor	0,556	0,000	0,738	0,000	0,917

Tabla 179

PULMÓN					
	TLG HER 2				
	TLG 1	TLG 2	TLG 3	TLG 1-2	TLG 2-3
Media ± DS	6,67 ±6,43	27,00 ±42,46		136,67±274,32	
Mínimo	2	1		-47	
Máximo	14	76		452	

1er cuartil	2,00	1,00		-47,00	
Mediana	4,00	4,00		5,00	
3er cuartil					
	TN				
	TLG 1	TLG 2	TLG 3	TLG 1-2	TLG 2-3
Media ± DS	2,88 ±2,80	6,88 ±11,98	2,40 ±4,83	233,13±368,89	16,80 ±56,92
Mínimo	0	0	0	-99	-59
Máximo	8	49	11	1290	93
1er cuartil	0,25	0,50	0,00	-7,75	-34,00
Mediana	1,50	3,50	0,00	98,00	15,00
3er cuartil	5,75	5,75	6,00	369,00	68,50
	LUMINAL				
	TLG 1	TLG 2	TLG 3	TLG 1-2	TLG 2-3
Media ± DS	4,19 ±4,19	6,14 ±31,79	4,60 ±3,85	8,22 ±322,432	96,80 ±59,10
Mínimo	0	0	0	-100	32
Máximo	18	194	10	1582	169
1er cuartil	2,00	0,00	1,00	-98,00	36,00
Mediana	3,00	0,00	5,00	-90,00	114,00
3er cuartil	5,00	1,00	8,00	-73,00	149,00
Chi cuadrado	2,278	12,656	1,161	15,872	3,153
p valor	0,320	0,002	0,281	0,000	0,076

Tabla 180

PULMÓN					
	VMT				
	HER 2				
	VMT 1	VMT 2	VMT 3	VMT 1-2	VMT 2-3
Media ± DS	1,33 ±0,58	3,67 ±4,62		126,67 ±185,38	
Mínimo	1	1		-3	
Máximo	2	9		339	
1er cuartil	1,00	1,00		-3,00	
Mediana	1,00	1,00		44,00	
3er cuartil					
	TN				
	VMT 1	VMT 2	VMT 3	VMT 1-2	VMT 2-3
Media ± DS	0,69 ±0,60	1,19 ±1,11	0,20 ±0,45	167,81 ±291,03	13,80 ±74,90
Mínimo	0	0	0	-94	-73
Máximo	2	4	1	1001	134
1er cuartil	0,00	0,25	0,00	-11,25	-37,50
Mediana	1,00	1,00	0,00	23,50	0,00
3er cuartil	1,00	1,75	0,50	328,75	72,00
	LUMINAL				
	VMT 1	VMT 2	VMT 3	VMT 1-2	VMT 2-3
Media ± DS	1,19 ±0,91	1,68 ±6,22	3,40 ±3,44	24,27 ±268,11	58,60 ±70,89

Mínimo	0	0	0	-98	-22
Máximo	4	38	8	1253	156
1er cuartil	1,00	0,00	0,50	-92,00	-9,00
Mediana	1,00	0,00	2,00	-55,00	63,00
3er cuartil	1,00	1,00	7,00	-9,00	124,00
Chi cuadrado	5,393	5,380	4,050	12,419	0,884
p valor	0,067	0,068	0,044	0,002	0,347

Tabla 181

HÍGADO					
	SUV max HER 2				
	SUVmax 1	SUVmax 2	SUVmax 3	SUVmax 1-2	SUVmax 2-3
Media ± DS	7,00 ±4,24	7,50 ±7,78	2,00	56,50 ±191,63	-6,00
Mínimo	4	2	2	-79	-6
Máximo	10	13	2	192	-6
1er cuartil	4,00	2,00	2,00	-79,00	-6,00
Mediana	7,00	7,50	2,00	56,50	-6,00
3er cuartil			2,00		-6,00
	TN				
	SUVmax 1	SUV max 2	SUVmax 3	SUVmax 1-2	SUVmax 2-3
Media ± DS	5,25 ±2,55	3,63 ±3,99	2,67 ±2,89	-0,25 ±119,00	63,67 ±116,65
Mínimo	3	1	1	-83	-12
Máximo	10	13	6	265	198
1er cuartil	3,25	1,25	1,00	-79,75	-12,00
Mediana	4,00	2,00	1,00	-39,00	5,00
3er cuartil	7,50	4,50		51,25	
	LUMINAL				
	SUVmax 1	SUV max 2	SUVmax 3	SUVmax 1-2	SUVmax 2-3
Media ± DS	5,68 ±3,36	4,76 ±2,97	5,06 ±3,75	-0,35 ±50,89	10,25 ±42,90
Mínimo	1	1	2	-92	-40
Máximo	14	11	16	135	135
1er cuartil	3,50	2,00	2,00	-43,50	-12,50
Mediana	5,00	3,00	4,00	-3,00	0,00
3er cuartil	8,00	7,50	7,00	38,00	22,25
Chi cuadrado	0,384	2,662	3,394	1,164	0,274
p valor	0,825	0,264	0,183	0,559	0,872

Tabla 182

HÍGADO					
	TLG HER 2				
	TLG 1	TLG 2	TLG 3	TLG 1-2	TLG 2-3
Media ± DS	268,00±367,70	244,50±342,95	2,00	2899,50 ±4241,93	0,00
Mínimo	8	2	2	-100	0

Máximo	528	487	2	5899	0
1er cuartil	8,00	2,00	2,00	-100,00	0,00
Mediana	268,00	244,50	2,00	2899,50	0,00
3er cuartil			2,00		0,00
TN					
	TLG 1	TLG 2	TLG 3	TLG 1-2	TLG 2-3
Media ± DS	12,13 ±18,25	6,75 ±12,49	14,33 ±24,83	80,38 ±379,66	835,00 ±1473,99
Mínimo	3	0	0	-100	-24
Máximo	57	37	43	1002	2537
1er cuartil	3,50	0,00	0,00	-97,75	-24,00
Mediana	6,50	2,50	0,00	-77,00	-8,00
3er cuartil	8,50	6,50		82,00	
LUMINAL					
	TLG 1	TLG 2	TLG 3	TLG 1-2	TLG 2-3
Media ± DS	157,65 ±517,39	39,19 ±118,78	250,81 ±868,59	97,70 ±268,39	128,38 ±230,03
Mínimo	1	0	0	-99	-78
Máximo	2647	693	3499	1126	727
1er cuartil	2,50	1,00	3,25	-86,00	-26,50
Mediana	6,00	5,00	7,00	-21,00	50,00
3er cuartil	14,00	22,50	38,00	191,50	135,25
Chi cuadrado	2,069	2,099	2,582	0,988	0,381
p valor	0,355	0,350	0,275	0,610	0,827

Tabla 183

HÍGADO					
VMT					
HER 2					
	VMT 1	VMT 2	VMT 3	VMT 1-2	VMT 2-3
Media ± DS	42,00 ±56,57	38,50 ±53,03	1,00	1290,00 ±1964,34	4,00
Mínimo	2	1	1	-99	4
Máximo	82	76	1	2679	4
1er cuartil	2,00	1,00	1,00	-99,00	4,00
Mediana	42,00	38,50	1,00	1290,00	4,00
3er cuartil			1,00		4,00
TN					
	VMT 1	VMT 2	VMT 3	VMT 1-2	VMT 2-3
Media ± DS	2,38 ±2,72	1,00 ±1,07	4,67 ±8,08	-12,88 ±131,45	465,00 ±805,40
Mínimo	1	0	0	-99	0
Máximo	9	3	14	292	1395
1er cuartil	1,00	0,00	0,00	-93,75	0,00
Mediana	1,50	1,00	0,00	-63,00	0,00
3er cuartil	2,00	1,75		16,75	
LUMINAL					

	VMT 1	VMT 2	VMT 3	VMT 1-2	VMT 2-3
Media ± DS	41,38 ±148,07	6,51 ±17,52	30,44 ±85,94	85,86 ±267,52	137,38 ±291,08
Mínimo	0	0	0	-100	-69
Máximo	772	104	348	1220	1002
1er cuartil	1,00	,00	1,25	-86,00	0,00
Mediana	1,00	1,00	2,00	-16,00	32,00
3er cuartil	3,00	5,50	13,00	130,00	112,50
Chi cuadrado	2,763	2,292	2,253	1,189	0,129
p valor	0,251	0,318	0,324	0,552	0,938

Tabla 184

OTROS					
	SUV max HER 2				
	SUVmax 1	SUVmax 2	SUVmax 3	SUVmax 1-2	SUVmax 2-3
Media ± DS					
Mínimo					
Máximo					
1er cuartil					
Mediana					
3er cuartil					
	TN				
	SUVmax 1	SUV max 2	SUVmax 3	SUVmax 1-2	SUVmax 2-3
Media ± DS	5,00 ±0,82	4,50 ±2,08	5,00 ±2,83	-6,50 ±47,74	44,00 ±16,97
Mínimo	4	2	3	-54	32
Máximo	6	7	7	57	56
1er cuartil	4,25	2,50	3,00	-47,75	32,00
Mediana	5,00	4,50	5,00	-14,50	44,00
3er cuartil	5,75	6,50		42,75	
	LUMINAL				
	SUVmax 1	SUV max 2	SUVmax 3	SUVmax 1-2	SUVmax 2-3
Media ± DS	4,38 ±1,51	3,13 ±1,96	5,00	-21,88 ±54,88	-15,00
Mínimo	3	1	5	-82	-15
Máximo	7	6	5	85	-15
1er cuartil	3,00	1,25	5,00	-74,00	-15,00
Mediana	4,00	3,00	5,00	-14,50	-15,00
3er cuartil	5,75	5,25	5,00	0,75	-15,00
Chi cuadrado	0,914	1,249	0,000	0,260	1,500
p valor	0,339	0,264	1,000	0,610	0,221

Tabla 185

OTROS					
	TLG				
	HER 2				
	TLG 1	TLG 2	TLG 3	TLG 1-2	TLG 2-3
	Media ± DS				
	Mínimo				
	Máximo				
	1er cuartil				
	Mediana				
	3er cuartil				
	TN				
TLG 1	TLG 2	TLG 3	TLG 1-2	TLG 2-3	
Media ± DS	5,75 ±2,63	6,00 ±5,42	20,50 ±7,78	9,50 ±87,58	452,50 ±262,34
Mínimo	2	2	15	-55	267
Máximo	8	14	26	136	638
1er cuartil	3,00	2,50	15,00	-52,00	267,00
Mediana	6,50	4,00	20,50	-21,50	452,50
3er cuartil	7,75	11,50		102,00	
LUMINAL					
TLG 1	TLG 2	TLG 3	TLG 1-2	TLG 2-3	
Media ± DS	5,50 ±2,88	2,25 ±2,12	19,00	10,75 ±203,09	207,00
Mínimo	1	0	19	-100	207
Máximo	10	6	19	504	207
1er cuartil	3,25	0,25	19,00	-92,00	207,00
Mediana	5,50	2,00	19,00	-69,00	207,00
3er cuartil	7,75	3,75	19,00	1,50	207,00
Chi cuadrado	0,066	2,395	0,000	1,413	1,500
p valor	0,798	0,122	1,000	0,234	0,221

Tabla 186

OTROS					
	VMT				
	HER 2				
	VMT 1	VMT 2	VMT 3	VMT 1-2	VMT 2-3
	Media ± DS				
	Mínimo				
	Máximo				
	1er cuartil				
	Mediana				
	3er cuartil				
	TN				
VMT 1	VMT 2	VMT 3	VMT 1-2	VMT 2-3	
Media ± DS	1,25 ±0,96	1,25 ±0,96	7,50 ±0,71	11,00 ±39,59	347,00 ±173,95
Mínimo	0	0	7	-35	224
Máximo	2	2	8	60	470

1er cuartil	0,25	0,25	7,00	-26,25	224,00
Mediana	1,50	1,50	7,50	9,50	347,00
3er cuartil	2,00	2,00		49,75	
	LUMINAL				
	VMT 1	VMT 2	VMT 3	VMT 1-2	VMT 2-3
Media ± DS	1,50 ±1,20	0,75 ±0,71	7,00	-3,38 ±133,66	377,00
Mínimo	0	0	7	-99	377
Máximo	4	2	7	311	377
1er cuartil	1,00	0,00	7,00	-83,25	377,00
Mediana	1,00	1,00	7,00	-47,00	377,00
3er cuartil	2,00	1,00	7,00	15,50	377,00
Chi cuadrado	0,008	0,990	0,500	1,413	0,000
p valor	0,928	0,320	0,480	0,234	1,000

Tabla 187

Tablas 140 a 187. Análisis estadístico al comparar los parámetros metabólicos (SUVmax, TLG y VMT) con los parámetros clínico-patológicos en los tres PET/TC y sus variaciones. Variables de más de 2 categorías. Muestra global y por órganos.

3.1.10 ESTUDIO DE LESIONES TRATADAS CON QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE

En el análisis de lesiones de aquellos pacientes tratados con QNA se obtuvieron los resultados que se expresan a continuación (ver tablas 188 a 190).

Para el total de lesiones estudiadas en este apartado, la mediana referida a SUVmax fue de 4.0 para SUVmax1, 1.0 SUVmax2 y 1.0 en SUVmax3. La variación global SUVmax 1-2 fue de -60 y para SUVmax 2-3 de -35.

En el caso del parámetro metabólico TLG, la mediana para TLG1 fue de 8.0, TLG2 de 1.0, TLG3 de 0.0. El valor obtenido para TLG1-2 fue de -89.0 y para TLG2-3 de -66.5.

Por último y respecto al parámetro VMT, la mediana de VMT1 fue de 2.0, VMT2 de 1.0 y VMT3 de 0.0. Los valores de variación fueron de -75.0 para VMT1-2 y de -56.5 para VMT2-3.

QNA						
	SUV max					
	Mínimo	1er cuartil	Mediana	Media	3er cuartil	Máximo
SUVmax 1	1	2,00	4,00	4,79	8,00	13
SUVmax 2	1	1,00	1,00	1,66	2,00	7
SUVmax 3	1	1,00	1,00	1,00	1,00	1
V* SUVmax 1-2	-94	-81,00	-60,00	-57,24	-42,00	-2
V* SUVmax 2-3	-63	-57,00	-35,00	-39,75	-27,25	-26

Tabla 188

QNA						
	TLG					
	Mínimo	1er cuartil	Mediana	Media	3er cuartil	Máximo
TLG 1	0	2,50	8,00	26,10	29,50	215
TLG 2	0	0,00	1,00	4,66	5,00	38
TLG 3	0	0,00	0,00	0,00	0,00	0
V* TLG 1-2	-100	-95,00	-89,00	-68,83	-50,00	59
V* TLG 2-3	-100	-99,75	-66,50	-66,25	32,50	-32

Tabla 189

QNA						
	VMT					
	Mínimo	1er cuartil	Mediana	Media	3er cuartil	Máximo
VMT 1	0	1,00	2,00	7,93	8,50	57
VMT 2	0	0,00	1,00	3,14	2,00	33
VMT 3	0	0,00	0,00	0,00	0,00	0
V* VMT 1-2	-98	-91,00	-75,00	-30,69	-13,00	499
V* VMT 2-3	-99	-99,00	-56,50	-50,00	5,50	12

Tabla 190

Tablas 188 a 190. Valores de los parámetros metabólicos y sus variaciones en las pacientes tratadas con QNA.

Se analizó estadísticamente el comportamiento de los parámetros metabólicos y sus variaciones en las 29 lesiones mamarias estudiadas. No se observaron diferencias significativas en las variaciones experimentadas entre los 3 PET-TC analizados en ninguno de los 3 parámetros analizadas (SUVmax, TLG o VMT).

Los resultados obtenidos se muestran en las tabla 191.

MAMA					
U de Mann-Whitney W de Wilcoxon Z p valor	SUV max				
	SUVmax 1	SUVmax 2	SUVmax 3	SUVmax 1-2	SUVmax 2-3
	44,500	56,000	1,500	52,500	1,000
	344,500	71,000	2,500	352,500	7,000
	-0,903	-0,283	0,000	-0,434	-0,447
	0,366	0,777	1,000	0,665	0,655
0,382	0,845	1,000	0,674	1,000	
U de Mann-Whitney W de Wilcoxon Z p valor	TLG				
	TLG 1	TLG 2	TLG 3	TLG 1-2	TLG 2-3
	56,000	59,000	1,500	45,000	0,000
	356,000	359,000	2,500	60,000	6,000
	-0,231	-0,061	0,000	-0,867	-1,342
	0,817	0,952	1,000	0,386	0,180
0,845	0,978	1,000	0,414	0,500	
U de Mann-Whitney W de Wilcoxon Z p valor	VMT				
	VMT 1	VMT 2	VMT 3	VMT 1-2	VMT 2-3
	58,500	55,500	1,500	42,000	0,000
	73,500	70,500	2,500	57,000	6,000
	-0,089	-0,272	0,000	-1,040	-1,414
	0,929	0,786	1,000	0,299	0,157
0,933	0,801	1,000	0,323	0,500	

Tabla 191

Tabla 191. Análisis estadístico de los parámetros metabólicos y sus variaciones en las pacientes tratadas con QNA.

3.1.11 ANÁLISIS DE RECURRENCIA

Se realizó un análisis para obtener la relación entre los parámetros metabólicos y la existencia o no de recurrencia, tanto a nivel global como en los diferentes órganos analizados. Los resultados se muestran en las tablas 192 a 240.

Del total de lesiones analizadas, 193 (34.7%) fueron secundarias a recurrencia tumoral y en 362 (65.3%) lesiones, no.

Análisis de lesiones con recurrencia tumoral versus no recurrencia. Análisis global y por órganos.

Los valores obtenidos al analizar la muestra global se muestran en las tablas 192 a 198.

Se encontró una relación estadísticamente significativa entre la mediana de SUVmax2 2.0 (p 0.000) y la existencia de recurrencia. La variación de SUVmax mostró igualmente valores significativos (p 0.000) de -12.0 para SUVmax 1-2 y de 3 (p 0.001) para SUVmax 2-3.

Las medianas cuando no hubo recurrencia fueron de SUVmax1 fue de 4.0, SUVmax2 2.0 y SUVmax3 de 1.0. La variación de SUVmax mostró valores de -47.0 para SUVmax 1-2 y de -13 para SUVmax 2-3.

En el caso de TLG cuando existió recurrencia, TLG mostró un valor de 4.0 para TLG1, 3.0 para TLG2 (relación significativa con recurrencia, p 0.000) y 2.0 en el caso de TLG3. TLG 1-2 obtuvo un valor de -15.0 y TLG 2-3 de 9.5, en ambos casos con significatividad (p0.000 y 0.002, respectivamente).

En el caso de no existencia de recurrencia, TLG mostró un valor de 5.0 para TLG1, 1.0 para TLG2 y 1.0 en el caso de TLG3. TLG 1-2 obtuvo un valor de -67.5 y TLG 2-3 de -24.0.

Por último, en el caso de VMT, VMT1, VMT2 y VMT3 ofrecieron valores de 1.0. VMT 1-2 de 0.0 e igual valor para VMT 2-3. Se encontró una relación significativa entre VMT2 (p 0.008), VMT1-2 (p 0.006) y VMT2-3 (0.041) con la existencia de recurrencia.

Por último, en el caso de VMT, VMT1, VMT2 y VMT3 ofrecieron valores de 1.0. VMT 1-2 de -26.5 y 0 para VMT 2-3 cuando no hubo recurrencia.

Los valores obtenidos en función de los diferentes órganos analizados se muestran en las tablas 199 a 240. No se encontró una relación significativa entre la aparición de recurrencia y SUVmax, TLG o VMT en las **lesiones mamarias**.

En las **lesiones ganglionares**, hubo una relación estadísticamente significativa (p 0.000) entre la aparición de recurrencia y SUVmax2 (mediana de 2 si recurrencia, 1 no recurrencia), SUVmax 3 (p 0.002)(mediana de 2 si recurrencia-1 no recurrencia), con la variación (p 0.000) SUVmax1-2 (-19.35% en recurrencia frente a -60% cuando no la hay). También hubo significatividad al analizar TLG2 (p 0.000)(mediana de 2 frente a 1 sino recurrencia), la variación de TLG1-2 (p 0.000)(-26% frente a -82% si no recurrencia). Igualmente hubo significatividad (p 0.003) entre recurrencia y el parámetro VMT2 (mediana de 1 frente a 0 sino recurrencia) así como con la variación VMT1-2 (p0.037)(-7% versus -61%).

En las **lesiones óseas**, se encontró una relación significativa (p 0.019) entre SUVmax1-2 y la existencia de recurrencia (-3.50% versus -26%) e igual ocurrió (p 0.004) para SUVmax2-3 (7% versus -19.0%) y TLG2-3 (p 0.005) (25% versus -47%). También se encontró significatividad (p 0.019) en relación con VMT2-3 (p 0.019)(5% frente a -25.0%).

En las **lesiones pulmonares**, se encontró significatividad al valorar SUVmax1-2 (p 0.006) (6% versus -72%), TLG1-2 (p 0.003)(67% versus -85%), TLG2-3 (p 0.04)(68.5% versus -34%) y con VMT1-2 (p 0.003)(62% versus -36.5%).

En las **lesiones hepáticas y otros órganos** no se encontraron relaciones significativas.

RECURRENCIA						
SUV max						
	Mínimo	1er cuartil	Mediana	Media	3er cuartil	Máximo

SUVmax 1	1	2,00	3,00	3,92	5,00	19
SUVmax 2	0	2,00	2,00	3,31	4,00	14
SUVmax 3	0	1,00	2,00	2,93	4,00	16
V*SUVmax 1-2	-89	-53,50	-12,00	-11,21	19,00	188
V*SUVmax 2-3	-70	-17,50	3,00	20,30	32,00	547

Tabla 192

RECURRENCIA						
	TLG					
	Mínimo	1er cuartil	Mediana	Media	3er cuartil	Máximo
TLG 1	0	2,00	4,00	35,30	11,00	2647
TLG 2	0	1,00	3,00	15,94	10,50	693
TLG 3	0	0,00	2,00	45,71	10,75	3499
V* TLG 1-2	-100	-80,50	-15,00	113,92	88,00	5740
V* TLG 2-3	-99	-56,50	9,50	1451,75	92,75	98493

Tabla 193

RECURRENCIA						
	VMT					
	Mínimo	1er cuartil	Mediana	Media	3er cuartil	Máximo
VMT 1	0	1,00	1,00	10,15	3,00	772
VMT 2	0	0,00	1,00	4,25	3,50	104
VMT 3	0	0,00	1,00	6,73	4,00	348
V* VMT 1-2	-100	-71,50	0,00	112,99	90,00	3906
V* VMT 2-3	-98	-52,25	0,00	618,46	76,00	30287

Tabla 194

NO RECURRENCIA						
	SUV max					
	Mínimo	1er cuartil	Mediana	Media	3er cuartil	Máximo
SUVmax 1	1	3,00	4,00	4,33	5,00	17
SUVmax 2	0	1,00	2,00	2,57	3,00	19
SUVmax 3	0	1,00	1,00	2,47	4,00	9
V*SUVmax 1-2	-97	-71,00	-47,00	-32,73	-8,75	286
V*SUVmax 2-3	-81	-31,00	-13,00	-7,47	8,50	198

Tabla 195

NO RECURRENCIA						
	TLG					
	Mínimo	1er cuartil	Mediana	Media	3er cuartil	Máximo
TLG 1	-57	2,00	5,00	15,82	9,50	528
TLG 2	0	0,00	1,00	9,59	5,00	487
TLG 3	0	0,00	1,00	11,94	8,00	260
V* TLG 1-2	-100	-94,00	-67,50	37,46	23,75	5899
V* TLG 2-3	-100	-78,00	-24,00	28,86	18,00	2537

Tabla 196

NO RECURRENCIA						
	VMT					
	Mínimo	1er cuartil	Mediana	Media	3er cuartil	Máximo

VMT 1	0	1,00	1,00	4,02	2,00	82
VMT 2	0	0,00	1,00	3,45	2,00	251
VMT 3	0	0,00	1,00	3,20	2,00	59
V* VMT 1-2	-100	-83,00	-26,50	52,46	31,75	3401
V* VMT 2-3	-99	-72,50	0,00	26,59	16,00	1395

Tabla 197

RECURRENCIA GLOBAL					
U de Mann-Whitney W de Wilcoxon Z p valor	SUV max				
	SUVmax 1	SUVmax 2	SUVmax 3	SUVmax 1-2	SUVmax 2-3
	31466,500	27267,000	3982,000	24659,000	3262,500
	50187,500	92970,000	7303,000	90362,000	6583,500
	-1,958	-4,384	-1,495	-5,711	-3,326
	0,050	0,000	0,135	0,000	0,001
U de Mann-Whitney W de Wilcoxon Z p valor	TLG				
	TLG 1	TLG 2	TLG 3	TLG 1-2	TLG 2-3
	33647,000	28455,500	3951,000	27477,000	3356,500
	52368,000	94158,500	7272,000	93180,000	6677,500
	-0,665	-3,655	-1,578	-4,145	-3,080
	0,506	0,000	0,115	0,000	0,002
U de Mann-Whitney W de Wilcoxon Z p valor	VMT				
	VMT 1	VMT 2	VMT 3	VMT 1-2	VMT 2-3
	33738,000	30311,500	4090,500	30022,000	3756,000
	99441,000	96014,500	7411,500	95725,000	7077,000
	-0,690	-2,660	-1,220	-2,730	-2,040
	0,490	0,008	0,222	0,006	0,041

Tabla 198

MAMA						
	RECURRENCIA					
	SUV max					
	Mínimo	1er cuartil	Mediana	Media	3er cuartil	Máximo
SUVmax 1	1	1,00	1,00	1,00	1,00	1
SUVmax 2	0	0,00	0,00	0,00	0,00	0
SUVmax 3						
V*SUVmax 1-2	-54	-54,00	-54,00	-54,00	-54,00	-54
V*SUVmax 2-3						

Tabla 199

MAMA						
	NO RECURRENCIA					
	SUV max					
	Mínimo	1er cuartil	Mediana	Media	3er cuartil	Máximo
SUVmax 1	1	2,00	4,00	4,87	8,00	13
SUVmax 2	1	1,00	1,00	2,03	3,00	13
SUVmax 3	1	1,00	1,00	1,00	1,00	1
V*SUVmax 1-2	-94	-78,00	-59,00	-51,77	-35,00	97
V*SUVmax 2-3	-63	-57,00	-35,00	-39,75	-27,25	-26

Tabla 200

MAMA						
	RECURRENCIA					
	TLG					
	Mínimo	1er cuartil	Mediana	Media	3er cuartil	Máximo
TLG 1	1	1,00	1,00	1,00	1,00	1
TLG 2	1	1,00	1,00	1,00	1,00	1
TLG 3						
V* TLG 1-2	-52	-52,00	-52,00	-52,00	-52,00	-52
V* TLG 2-3						

Tabla 201

MAMA						
	NO RECURRENCIA					
	TLG					
	Mínimo	1er cuartil	Mediana	Media	3er cuartil	Máximo
TLG 1	0	3,00	8,00	27,72	29,00	215
TLG 2	0	0,00	1,00	6,95	5,00	60
TLG 3	0	0,00	0,00	0,00	0,00	0
V* TLG 1-2	-100	-94,00	-85,00	-54,97	-30,00	169
V* TLG 2-3	-100	-99,75	-66,50	-66,25	-32,50	-32

Tabla 202

MAMA						
	RECURRENCIA					
	VMT					
	Mínimo	1er cuartil	Mediana	Media	3er cuartil	Máximo
VMT 1	1	1,00	1,00	1,00	1,00	1
VMT 2	1	1,00	1,00	1,00	1,00	1
VMT 3						
V* VMT 1-2	8	8,00	8,00	8,00	8,00	8
V* VMT 2-3						

Tabla 203

MAMA						
	NO RECURRENCIA					
	VMT					
	Mínimo	1er cuartil	Mediana	Media	3er cuartil	Máximo
VMT 1	0	1,00	2,00	8,18	8,00	62

VMT 2	0	0,00	1,00	3,36	4,00	33
VMT 3	0	0,00	0,00	0,00	0,00	0
V* VMT 1-2	-98	-86,00	-70,00	-16,08	0,00	499
V* VMT 2-3	-99	-99,00	-56,50	-50,00	5,50	12

Tabla 204

GANGLIO						
	RECURRENCIA					
	SUV max					
	Mínimo	1er cuartil	Mediana	Media	3er cuartil	Máximo
SUVmax 1	1	3,00	4,00	4,45	6,00	10
SUVmax 2	0	1,00	2,00	3,57	6,00	14
SUVmax 3	0	1,00	2,00	2,43	3,00	10
V*SUVmax 1-2	-89	-61,00	-29,00	-19,35	0,00	188
V*SUVmax 2-3	-70	-26,00	-2,00	6,20	25,00	258

Tabla 205

GANGLIO						
	NO RECURRENCIA					
	SUV max					
	Mínimo	1er cuartil	Mediana	Media	3er cuartil	Máximo
SUVmax 1	1	3,00	4,00	4,66	6,00	17
SUVmax 2	0	1,00	1,00	1,84	2,00	11
SUVmax 3	0	1,00	1,00	1,04	1,00	2
V*SUVmax 1-2	-97	-81,00	-60,00	-51,07	-37,00	225
V*SUVmax 2-3	-81	-30,50	-14,00	-14,52	5,00	40

Tabla 206

GANGLIO						
	RECURRENCIA					
	TLG					
	Mínimo	1er cuartil	Mediana	Media	3er cuartil	Máximo
TLG 1	0	1,00	4,00	9,55	7,00	92
TLG 2	0	0,00	2,00	10,69	8,00	164
TLG 3	0	0,00	0,00	10,20	4,00	361
V* TLG 1-2	-100	-92,00	-26,00	94,19	55,00	5740
V* TLG 2-3	-95	-67,00	-14,00	71,92	25,00	1208

Tabla 207

GANGLIO						
	NO RECURRENCIA					
	TLG					
	Mínimo	1er cuartil	Mediana	Media	3er cuartil	Máximo
TLG 1	-57	1,75	4,00	8,18	7,00	75
TLG 2	0	0,00	1,00	2,34	2,00	106
TLG 3	0	0,00	0,00	0,28	0,00	3
V* TLG 1-2	-100	-97,00	-82,00	-36,63	-46,00	1324
V* TLG 2-3	-93	-66,50	-29,00	-28,84	-8,00	136

Tabla 208

GANGLIO						
	RECURRENCIA					
	VMT					
	Mínimo	1er cuartil	Mediana	Media	3er cuartil	Máximo
VMT 1	0	0,00	1,00	2,97	2,00	79
VMT 2	0	0,00	1,00	2,27	2,00	19
VMT 3	0	0,00	0,00	0,92	1,00	11
V* VMT 1-2	-99	-80,00	-7,00	84,56	40,00	3354
V* VMT 2-3	-94	-68,00	0,00	47,53	18,00	1205

Tabla 209

GANGLIO						
	NO RECURRENCIA					
	VMT					
	Mínimo	1er cuartil	Mediana	Media	3er cuartil	Máximo
VMT 1	0	1,00	1,00	1,80	2,00	19
VMT 2	0	0,00	0,00	2,80	1,00	251
VMT 3	0	0,00	0,00	0,28	0,00	2
V* VMT 1-2	-99	-86,00	-61,00	-5,01	4,00	1496
V* VMT 2-3	-89	-59,50	0,00	-19,72	0,00	78

Tabla 210

HUESO						
	RECURRENCIA					
	SUV max					
	Mínimo	1er cuartil	Mediana	Media	3er cuartil	Máximo
SUVmax 1	1	2,00	3,00	3,54	4,00	19
SUVmax 2	1	2,00	3,00	3,06	4,00	11
SUVmax 3	1	2,00	2,00	3,09	4,00	9
V*SUVmax 1-2	-85	-41,75	-3,50	-5,54	26,75	122
V*SUVmax 2-3	-68	-12,00	7,00	30,43	32,00	547

Tabla 211

HUESO						
	NO RECURRENCIA					
	SUV max					
	Mínimo	1er cuartil	Mediana	Media	3er cuartil	Máximo
SUVmax 1	1	3,00	3,00	3,71	4,00	11
SUVmax 2	0	2,00	3,00	2,85	4,00	9
SUVmax 3	1	1,00	3,00	2,94	4,00	7
V*SUVmax 1-2	-91	-52,50	-26,00	-18,48	7,50	192
V*SUVmax 2-3	-49	-35,50	-19,00	-13,24	5,50	35

Tabla 212

HUESO						
	RECURRENCIA					
	TLG					
	Mínimo	1er cuartil	Mediana	Media	3er cuartil	Máximo
TLG 1	0	3,00	6,00	14,12	18,75	145
TLG 2	0	2,00	5,50	14,80	17,75	218

TLG 3	0	1,00	5,00	20,32	26,00	272
V* TLG 1-2	-100	-73,00	5,50	128,04	120,00	2758
V* TLG 2-3	-99	-64,00	25,00	3335,38	101,00	98493

Tabla 213

HUESO						
	NO RECURRENCIA					
	TLG					
	Mínimo	1er cuartil	Mediana	Media	3er cuartil	Máximo
TLG 1	0	3,00	5,00	15,16	17,50	110
TLG 2	0	1,00	4,00	12,63	15,25	97
TLG 3	0	0,00	6,00	13,67	23,00	99
V* TLG 1-2	-100	-83,50	-33,00	83,08	78,00	2815
V* TLG 2-3	-99	-94,50	-47,00	-22,73	16,00	285

Tabla 214

HUESO						
	RECURRENCIA					
	VMT					
	Mínimo	1er cuartil	Mediana	Media	3er cuartil	Máximo
VMT 1	0	1,00	2,00	4,52	7,00	39
VMT 2	0	1,00	2,00	5,39	7,75	60
VMT 3	0	1,00	2,00	6,23	10,00	54
V* VMT 1-2	-100	-47,75	2,00	141,33	115,50	3906
V* VMT 2-3	-98	-60,00	5,00	1385,19	91,00	30287

Tabla 215

HUESO						
	NO RECURRENCIA					
	VMT					
	Mínimo	1er cuartil	Mediana	Media	3er cuartil	Máximo
VMT 1	0	1,00	2,00	4,73	6,25	36
VMT 2	0	1,00	1,50	4,58	7,00	39
VMT 3	0	0,00	2,00	3,76	6,50	19
V* VMT 1-2	-100	-72,00	-8,00	120,19	94,75	3401
V* VMT 2-3	-99	-93,00	-25,00	-13,42	20,50	430

Tabla 216

PULMÓN						
	RECURRENCIA					
	SUV max					
	Mínimo	1er cuartil	Mediana	Media	3er cuartil	Máximo
SUVmax 1	1	2,00	2,00	2,60	3,00	6
SUVmax 2	0	1,00	2,00	3,00	4,00	11
SUVmax 3	0	1,00	1,00	2,88	5,75	8
V*SUVmax 1-2	-81	-49,00	6,00	4,73	52,00	94
V*SUVmax 2-3	-32	-21,25	-0,50	50,50	154,75	209

Tabla 217

PULMÓN						
	NO RECURRENCIA					
	SUV max					
	Mínimo	1er cuartil	Mediana	Media	3er cuartil	Máximo
SUVmax 1	1	2,00	3,00	3,24	4,00	8
SUVmax 2	0	1,00	1,00	2,32	2,00	19
SUVmax 3	1	1,00	1,50	1,50		2
V* SUVmax 1-2	-90	-79,50	-72,00	-37,27	-9,00	286
V* SUVmax 2-3	18	18,00	28,00	28,00		38

Tabla 218

PULMÓN						
	RECURRENCIA					
	TLG					
	Mínimo	1er cuartil	Mediana	Media	3er cuartil	Máximo
TLG 1	0	0,00	1,00	2,73	3,00	18
TLG 2	0	0,00	3,00	15,53	5,00	194
TLG 3	0	0,00	3,50	4,25	9,00	11
V* TLG 1-2	-99	-72,00	67,00	317,07	490,00	1582
V* TLG 2-3	15	34,00	68,50	79,50	125,25	169

Tabla 219

PULMÓN						
	NO RECURRENCIA					
	TLG					
	Mínimo	1er cuartil	Mediana	Media	3er cuartil	Máximo
TLG 1	0	2,00	3,00	4,39	6,00	18
TLG 2	0	0,00	1,00	4,51	2,00	76
TLG 3	0	0,00	0,50	0,50		1
V* TLG 1-2	-100	-97,50	-85,00	-7,61	14,00	765
V* TLG 2-3	-59	-59,00	-34,00	-34,00		-9

Tabla 220

PULMÓN						
	RECURRENCIA					
	VMT					
	Mínimo	1er cuartil	Mediana	Media	3er cuartil	Máximo
VMT 1	0	0,00	1,00	0,80	1,00	4
VMT 2	0	0,00	1,00	3,67	2,00	38
VMT 3	0	0,00	1,00	2,25	5,00	8
V* VMT 1-2	-95	-32,00	62,00	276,27	345,00	1253
V* VMT 2-3	-22	-0,50	36,50	54,38	123,50	156

Tabla 221

PULMÓN						
	NO RECURRENCIA					
	VMT					
	Mínimo	1er cuartil	Mediana	Media	3er cuartil	Máximo
VMT 1	0	1,00	1,00	1,15	1,00	4

VMT 2	0	0,00	1,00	0,90	1,00	9
VMT 3	0	0,00	0,00	0,00	0,00	0
V* VMT 1-2	-98	-90,50	-34,00	-4,41	10,00	576
V* VMT 2-3	-73	-73,00	-36,50	-36,50		0

Tabla 222

HÍGADO						
	RECURRENCIA					
	SUV max					
	Mínimo	1er cuartil	Mediana	Media	3er cuartil	Máximo
SUVmax 1	2	2,00	4,00	4,44	6,00	10
SUVmax 2	2	2,00	2,00	4,22	6,00	11
SUVmax 3	2	2,00	3,00	7,00		16
V*SUVmax 1-2	-60	-37,50	-2,00	1,67	38,50	76
V*SUVmax 2-3	-6	-6,00	9,00	17,00		48

Tabla 223

HÍGADO						
	NO RECURRENCIA					
	SUV max					
	Mínimo	1er cuartil	Mediana	Media	3er cuartil	Máximo
SUVmax 1	1	4,00	4,50	5,95	8,25	14
SUVmax 2	1	2,00	3,00	4,79	8,00	13
SUVmax 3	1	2,00	4,00	4,12	6,50	9
V*SUVmax 1-2	-92	-45,25	-12,00	2,18	41,25	265
V*SUVmax 2-3	-40	-12,50	-6,00	17,53	20,50	198

Tabla 224

HÍGADO						
	RECURRENCIA					
	TLG					
	Mínimo	1er cuartil	Mediana	Media	3er cuartil	Máximo
TLG 1	1	2,50	7,00	534,78	1066,50	2647
TLG 2	0	1,00	7,00	84,89	24,50	693
TLG 3	24	24,00	27,00	1183,33		3499
V* TLG 1-2	-99	-97,00	-65,00	-27,33	46,50	119
V* TLG 2-3	2	2,00	10,00	139,00		405

Tabla 225

HÍGADO						
	NO RECURRENCIA					
	TLG					
	Mínimo	1er cuartil	Mediana	Media	3er cuartil	Máximo
TLG 1	1	3,00	6,00	43,50	9,00	528
TLG 2	0	1,00	3,50	32,34	17,50	487
TLG 3	0	2,00	4,00	29,88	38,00	260
V* TLG 1-2	-100	-97,00	-36,00	271,13	289,50	5899
V* TLG 2-3	-78	-30,00	49,00	243,65	128,50	2537

Tabla 226

HÍGADO						
	RECURRENCIA					
	VMT					
	Mínimo	1er cuartil	Mediana	Media	3er cuartil	Máximo
VMT 1	0	1,00	2,00	147,56	272,50	772
VMT 2	0	0,00	1,00	14,78	13,00	104
VMT 3	13	13,00	13,00	124,67		348
V* VMT 1-2	-98	-95,50	-76,00	-39,33	7,00	96
V* VMT 2-3	0	0,00	0,00	78,00		234

Tabla 227

HÍGADO						
	NO RECURRENCIA					
	VMT					
	Mínimo	1er cuartil	Mediana	Media	3er cuartil	Máximo
VMT 1	0	1,00	1,00	8,05	2,00	82
VMT 2	0	0,00	1,00	5,08	3,25	76
VMT 3	0	1,00	2,00	7,53	9,50	59
V* VMT 1-2	-100	-89,00	-14,00	158,11	201,00	2679
V* VMT 2-3	-69	0,00	14,00	197,82	98,00	1395

Tabla 228

OTROS						
	RECURRENCIA					
	SUV max					
	Mínimo	1er cuartil	Mediana	Media	3er cuartil	Máximo
SUVmax 1	4	4,00	5,00	5,11	6,00	7
SUVmax 2	1	1,50	3,00	3,44	5,50	7
SUVmax 3	3	3,00	5,00	5,00		7
V*SUVmax 1-2	-82	-72,00	-29,00	-31,11	-4,50	57
V*SUVmax 2-3	-15	-15,00	32,00	24,33		56

Tabla 229

OTROS						
	NO RECURRENCIA					
	SUV max					
	Mínimo	1er cuartil	Mediana	Media	3er cuartil	Máximo
SUVmax 1	3	3,00	3,00	3,00	3,00	3
SUVmax 2	3	3,00	3,00	4,00		6
SUVmax 3						
V*SUVmax 1-2	-10	-10,00	4,00	26,33		85
V*SUVmax 2-3						

Tabla 230

OTROS						
	RECURRENCIA					
	TLG					
	Mínimo	1er cuartil	Mediana	Media	3er cuartil	Máximo
TLG 1	2	4,50	6,00	6,22	8,00	10
TLG 2	0	0,50	3,00	3,78	5,00	14

TLG 3	15	15,00	19,00	20,00		26
V* TLG 1-2	-100	-86,00	-55,00	-32,33	2,00	136
V* TLG 2-3	207	207,00	267,00	370,67		638

Tabla 231

OTROS						
	NO RECURRENCIA					
	TLG					
	Mínimo	1er cuartil	Mediana	Media	3er cuartil	Máximo
TLG 1	1	1,00	3,00	3,67		7
TLG 2	1	1,00	3,00	2,67		4
TLG 3						
V* TLG 1-2	-83	-83,00	-6,00	138,33		504
V* TLG 2-3						

Tabla 232

OTROS						
	RECURRENCIA					
	VMT					
	Mínimo	1er cuartil	Mediana	Media	3er cuartil	Máximo
VMT 1	0	1,00	1,00	1,56	2,00	4
VMT 2	0	0,00	1,00	1,00	2,00	2
VMT 3	7	7,00	7,00	7,33		8
V* VMT 1-2	-99	-69,50	-33,00	-22,78	20,50	60
V* VMT 2-3	224	224,00	377,00	357,00		470

Tabla 233

OTROS						
	NO RECURRENCIA					
	VMT					
	Mínimo	1er cuartil	Mediana	Media	3er cuartil	Máximo
VMT 1	0	0,00	1,00	1,00		2
VMT 2	0	0,00	1,00	0,67		1
VMT 3						
V* VMT 1-2	-85	-85,00	-4,00	74,00		311
V* VMT 2-3						

Tabla 234

MAMA					
	SUV max				
	SUVmax 1	SUVmax 2	SUVmax 3	SUVmax 1-2	SUVmax 2-3
U de Mann-Whitney	2,500	,000		17,000	
W de Wilcoxon	3,500	1,000		797,000	
Z	-1,487	-1,988		-0,217	

p valor	0,137	0,047		0,828	
	0,150	0,050		0,900	
	TLG				
	TLG 1	TLG 2	TLG 3	TLG 1-2	TLG 2-3
U de Mann-Whitney	3,500	19,000		12,000	
W de Wilcoxon	4,500	799,000		792,000	
Z	-1,389	-0,045		-0,650	
p valor	0,165	0,964		0,516	
	0,200	1,000		0,650	
	VMT				
	VMT 1	VMT 2	VMT 3	VMT 1-2	VMT 2-3
U de Mann-Whitney	10,000	17,500		8,500	
W de Wilcoxon	11,000	18,500		788,500	
Z	-0,847	-0,179		-0,953	
p valor	0,397	0,858		0,340	
	0,550	0,900		0,450	

Tabla 235

GANGLIO					
SUV max					
	SUVmax 1	SUVmax 2	SUVmax 3	SUVmax 1-2	SUVmax 2-3
U de Mann-Whitney	4537,000	2946,000	382,500	2762,000	477,500
W de Wilcoxon	7387,000	10572,000	707,500	10388,000	802,500
Z	-0,195	-4,469	-3,032	-4,732	-1,769
p valor	0,845	0,000	0,002	0,000	0,077
	TLG				
	TLG 1	TLG 2	TLG 3	TLG 1-2	TLG 2-3
U de Mann-Whitney	4511,000	3257,000	419,500	3249,000	522,500
W de Wilcoxon	12014,000	10883,000	744,500	10875,000	847,500
Z	-0,166	-3,603	-2,741	-3,489	-1,272
p valor	0,868	0,000	0,006	0,000	0,204
	VMT				
	VMT 1	VMT 2	VMT 3	VMT 1-2	VMT 2-3
U de Mann-Whitney	4492,000	3516,000	492,000	3795,000	591,000
W de Wilcoxon	12118,000	11142,000	817,000	11421,000	916,000
Z	-0,325	-3,005	-1,911	-2,091	-0,520

p valor	0,745	0,003	0,056	0,037	0,603
----------------	-------	-------	-------	-------	-------

Tabla 236

HUESO						
	SUV max					
	SUVmax 1	SUVmax 2	SUVmax 3	SUVmax 1-2	SUVmax 2-3	
	U de Mann-Whitney	4041,500	4639,000	743,500	3994,500	479,000
	W de Wilcoxon	7611,500	11660,000	1304,500	11015,500	1040,000
	Z	-2,322	-0,791	-0,319	-2,348	-2,898
p valor	0,020	0,429	0,749	0,019	0,004	
	TLG					
	TLG 1	TLG 2	TLG 3	TLG 1-2	TLG 2-3	
	U de Mann-Whitney	4881,500	4744,500	720,500	4418,500	488,500
	W de Wilcoxon	8451,500	11765,500	1281,500	11439,500	1049,500
	Z	-0,182	-0,518	-0,542	-1,313	-2,805
p valor	0,855	0,604	0,588	0,189	0,005	
	VMT					
	VMT 1	VMT 2	VMT 3	VMT 1-2	VMT 2-3	
	U de Mann-Whitney	4613,000	4729,500	695,000	4710,000	535,500
	W de Wilcoxon	11634,000	11750,500	1256,000	11731,000	1096,500
	Z	-0,852	-0,563	-0,800	-0,601	-2,346
p valor	0,394	0,573	0,424	0,548	0,019	

Tabla 237

PULMÓN						
	SUV max					
	SUVmax 1	SUVmax 2	SUVmax 3	SUVmax 1-2	SUVmax 2-3	
	U de Mann-Whitney	225,500	217,000	8,000	158,500	6,000
	W de Wilcoxon	345,500	1078,000	11,000	1019,500	42,000
	Z	-1,569	-1,843	0,000	-2,758	-0,522
p valor	0,117	0,065	1,000	0,006	0,602	
	TLG					
	TLG 1	TLG 2	TLG 3	TLG 1-2	TLG 2-3	
	U de Mann-	160,500	216,500	4,500	144,500	,000

Whitney W de Wilcoxon Z p valor	280,500	1077,500	7,500	1005,500	3,000
	-2,745	-1,770	-0,943	-3,019	-2,089
	0,006	0,077	0,346	0,003	0,037
			0,400		0,044
	VMT				
U de Mann- Whitney W de Wilcoxon Z p valor	VMT 1	VMT 2	VMT 3	VMT 1-2	VMT 2-3
	207,500	219,500	3,000	146,000	2,000
	327,500	1080,500	6,000	1007,000	5,000
	-2,172	-1,748	-1,398	-2,989	-1,567
	0,030	0,080	0,162	0,003	0,117
		0,267		0,178	

Tabla 238

HÍGADO					
U de Mann- Whitney W de Wilcoxon Z p valor	SUV max				
	SUVmax 1	SUVmax 2	SUVmax 3	SUVmax 1-2	SUVmax 2-3
	125,500	150,500	21,000	152,500	17,500
	170,500	195,500	174,000	893,500	170,500
	-1,248	-,564	-,489	-0,500	-0,848
0,212	0,573	0,625	0,617	0,396	
0,223	0,585	0,689	0,623	0,416	
U de Mann- Whitney W de Wilcoxon Z p valor	TLG				
	TLG 1	TLG 2	TLG 3	TLG 1-2	TLG 2-3
	150,000	148,500	10,000	132,000	23,000
	891,000	889,500	163,000	177,000	176,000
	-0,570	-0,611	-1,646	-1,055	-0,265
0,569	0,541	0,100	0,291	0,791	
0,585	0,549	0,118	0,304	0,842	
U de Mann- Whitney W de Wilcoxon Z p valor	VMT				
	VMT 1	VMT 2	VMT 3	VMT 1-2	VMT 2-3
	126,500	169,500	6,000	123,500	22,000
	867,500	910,500	159,000	168,500	28,000
	-1,267	-0,042	-2,092	-1,285	-0,372
0,205	0,967	0,036	0,199	0,710	
0,233	0,968	0,040	0,203	0,765	

Tabla 239

OTROS					
U de Mann-Whitney W de Wilcoxon Z p valor	SUV max				
	SUVmax 1	SUVmax 2	SUVmax 3	SUVmax 1-2	SUVmax 2-3
	0,000	10,500		4,000	
	6,000	55,500		49,000	
	-2,555	-0,562		-1,757	
	0,011	0,574		0,079	
0,009	0,600		0,100		
U de Mann-Whitney W de Wilcoxon Z p valor	TLG				
	TLG 1	TLG 2	TLG 3	TLG 1-2	TLG 2-3
	6,500	13,000		10,000	
	12,500	19,000		55,000	
	-1,301	-0,094		-0,647	
	0,193	0,925		0,518	
0,209	1,000		0,600		
U de Mann-Whitney W de Wilcoxon Z p valor	VMT				
	VMT 1	VMT 2	VMT 3	VMT 1-2	VMT 2-3
	10,000	10,500		12,000	
	16,000	16,500		57,000	
	-0,685	-0,591		-0,277	
	0,493	0,555		0,782	
0,600	0,600		0,864		

Tabla 240

Tablas 192 a 240. Valores de los parámetros metabólicos y sus variaciones del análisis de recurrencia en la muestra global y por órganos.

Análisis de recurrencia según parámetros clínicos

Los resultados obtenidos se muestran en la tablas 241 a 250, tanto para la muestra global como para el análisis por órganos.

La mediana de **edad** en los casos de lesiones analizadas secundarias a recurrencia fue de 59.0, siendo de 54 en los casos de no recurrencia, existiendo diferencias significativas (p 0.000).

Cuando se valoró el **grado histológico**, la gran mayoría de lesiones eran secundarias a tumores con grado histológico II tanto en los casos de recurrencia (104 lesiones) como sin recurrencia (197) (NS).

En el análisis de las lesiones según el **perfil IHQ**, los tumores luminales eran los más frecuentes (recurrencia 128, 66.3%; no recurrencia 242, 66.9%) seguidos de los TN (recurrencia 62, 32.1%; no recurrencia 67, 18.5%) (p 0.000).

Al valorar la actividad proliferativa medida por **Ki67**, la mediana del mismo en los casos de recurrencia fue de 20, sin diferencias respecto a los casos en que no existió recurrencia (20) (NS)

RECURRENCIA						
EDAD	Mínimo	1er cuartil	Mediana	Media	3er cuartil	Máximo
	33	49,00	59,00	60,14	66,00	85

Tabla 241

NO RECURRENCIA						
EDAD	Mínimo	1er cuartil	Mediana	Media	3er cuartil	Máximo
	28	47,00	54,00	55,50	67,00	88

Tabla 242

	RECURRENCIA Y EDAD
U de Mann-Whitney	28613,500
W de Wilcoxon	94316,500
Z	-3,516
p valor	0,000

Tabla 243

GRADO HISTOLÓGICO				
	I	II	III	TOTAL
RECURRENCIA	17	104	72	193
NO RECURRENCIA	13	197	152	362
TOTAL	30	301	224	555

Tabla 244

	RECURRENCIA Y GRADO HISTOLÓGICO	
	valor	p valor
Chi-cuadrado de Pearson	7,030	0,030
Razón de verosimilitudes	6,669	0,036
Asociación lineal por lineal	3,671	0,055

Tabla 245

PERFIL INMUNOHISTOQUÍMICO				
RECURRENCIA	HER 2	TN	LUMINAL	TOTAL
NO RECURRENCIA	3 (1,6%)	62 (32,1%)	128 (66,3%)	193 (100%)
NO RECURRENCIA	53 (14,6%)	67 (18,5%)	242 (66,9%)	362 (100%)
TOTAL	56 (10,1%)	129 (23,2%)	370 (66,7%)	555 (100%)

Tabla 246

	RECURRENCIA E IHQ	
	valor	p valor
Chi-cuadrado de Pearson	31,412	0,000
Razón de verosimilitudes	37,844	0,000
Asociación lineal por lineal	4,428	0,035

Tabla 247

RECURRENCIA						
KI67	Mínimo	1er cuartil	Mediana	Media	3er cuartil	Máximo
	5	15,00	20,00	21,16	25,00	80

Tabla 248

NO RECURRENCIA						
KI67	Mínimo	1er cuartil	Mediana	Media	3er cuartil	Máximo
	5	15,00	20,00	26,79	30,00	80

Tabla 249

	RECURRENCIA Y KI 67
U de Mann-Whitney	31546,500
W de Wilcoxon	50267,500
Z	-1,902
p valor	0,057

Tabla 250

Tablas 241 a 250. Análisis de la recurrencia según parámetros clínicos.

3.1.12 ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA

Para el total de 65 pacientes estudiadas, 9 fallecieron (13.8%) a lo largo del periodo de estudio. El tiempo medio de seguimiento desde el diagnóstico hasta la muerte fue de 57.66 meses (rango 15-111 meses). Para las 56 pacientes no fallecidas (86.1%), el tiempo medio de seguimiento hasta el último control fue de 57.87 meses.

De las 65 pacientes, el 16 (24.6%) hubo alguna recurrencia de enfermedad a nivel local o sistémico.

Se realizó un análisis estadístico tanto del total de lesiones (análisis global) como estratificando las mismas según los diferentes órganos estudiados, valorando el tiempo transcurrido (en meses) desde la realización del primer PET-TC hasta la muerte del paciente, si se produjo, o hasta el último momento en que se pudo realizar seguimiento del paciente. Al tiempo transcurrido se le denominó SG considerando como evento la muerte del paciente.

Por otro lado, se analizó la SLE considerándose en este caso el tiempo que transcurrió (en meses) desde la realización del primer PET-TC hasta la presentación de recurrencia de enfermedad cuando ésta se presentó. El evento a considerar en este análisis fue la presentación de recurrencia.

Supervivencia global en el total de lesiones analizadas

Los resultados se muestran en la tabla 251.

No se encontró una relación estadísticamente significativa entre la determinación del SUVmax y la supervivencia estimada para el total de lesiones analizadas derivadas del global de pacientes estudiados (riesgo

relativo 1.017; p 0.644), es decir, no hubo mayor probabilidad de que ocurriera el evento analizado (muerte del paciente) y el parámetro analizado.

Sí se encontró una relación directa entre el parámetro TLG1 y la probabilidad de que ocurriera el evento (riesgo relativo 1.001; p 0.022), es decir, a mayor valor de TLG1, mayor probabilidad de que ocurra el evento estudiado (muerte del paciente).

También se encontró una relación directa entre VMT1 y la probabilidad de que ocurriera el evento analizado (riesgo relativo 1.002; p 0.030).

No se encontró relación directa ($p > 0.05$) entre el evento estudiado y ninguno de los 3 parámetros metabólicos al analizar el valor de los mismos en el segundo PET-TC (SUVmax2, TLG 2 y VMT 2).

Tampoco se encontró relación directa entre las variaciones entre SUVmax (SUVmax 1-2 y SUVmax 2-3), TLG (TLG 1-2 y TLG 2-3) ni VMT (VMT 1-2 y VMT 2-3) con la probabilidad del evento estudiado ($p > 0.05$).

VARIABLE	p valor	Riesgo relativo	(IC 95%)
SUVMAX 1	0,644	1,017	(0,947;1,092)
TLG 1	0,022*	1,001	(1,000;1,001)
VMT 1	0,030*	1,002	(1,000;1,005)

Tabla 251

Supervivencia global en análisis por órganos

Los resultados obtendios se muestran en las tablas 252 a 256.

No se pudieron analizar las **lesiones mamarias** dada la falta de muestra en relación con el evento estudiado (muerte del paciente) para este órgano.

No se encontró relación directa ($p > 0.05$) entre ninguno de los tres parámetros analizados y la probabilidad de muerte al valorar las **lesiones**

ganglionares (SUVmax 1: riesgo relativo 0.937; TLG1: riesgo relativo 0.995; VMT1: riesgo relativo 0.967).

Al analizar las **lesiones óseas**, se encontró un riesgo relativo del evento estudiado de 1.320 para SUVmax1 (p 0.000) existiendo, por tanto, una relación directa entre el valor de SUVmax1 y supervivencia. No hubo relación directa (p > 0.05) entre TLG1 (riesgo relativo 1.011) ni VMT1 (riesgo relativo 0.990) y SG del paciente.

No se encontró relación directa (p > 0.05) entre ninguno de los tres parámetros analizados y la probabilidad de muerte al valorar las **lesiones pulmonares** (SUVmax 1: riesgo relativo 1.104; TLG1: riesgo relativo 1.027; VMT1: riesgo relativo 1.162).

Al valorar las **lesiones hepáticas**, no se encontró relación estadísticamente significativa entre SUVmax1 y la probabilidad del evento estudiado (riesgo relativo 0.994; p 0.960), sin embargo, sí existió una relación directa entre los otros dos parámetros metabólicos, TLG1 (riesgo relativo 1.001; p 0.023) y VMT1 (riesgo relativo 1.003; p 0.028).

Al analizar **otras lesiones**, no hubo relación entre ninguno de los tres parámetros metabólicos (SUVmax1, TLG1 y VMT1) y SG.

VARIABLE	GANGLIO		
	p valor	Riesgo relativo	(IC 95%)
SUVMAX 1	0,193	0,937	(0,848; 1,034)
TLG 1	0,491	0,995	(0,982; 1,009)
VMT 1	0,422	0,967	(0,889;1,050)

Tabla 252

VARIABLE	HUESO		
	p valor	Riesgo relativo	(IC 95%)
SUVMAX 1	0,000*	1,320	(1,130; 1,544)
TLG 1	0,189	1,011	(0,994; 1,029)
VMT 1	0,790	0,990	(0,917; 1,068)

Tabla 253

VARIABLE	PULMÓN		
	p valor	Riesgo relativo	(IC 95%)
SUVMAX 1	0,715	1,104	(0,649; 1,879)
TLG 1	0,687	1,027	(0,902; 1,169)
VMT 1	0,638	1,162	(0,621; 2,173)

Tabla 254

VARIABLE	HÍGADO		
	p valor	Riesgo relativo	(IC 95%)
SUVMAX 1	0,960	0,994	(0,787; 1,255)
TLG 1	0,023*	1,001	(1,000; 1,002)
VMT 1	0,028*	1,003	(1,000; 1,006)

Tabla 255

VARIABLE	OTROS		
	p valor	Riesgo relativo	(IC 95%)
SUVMAX 1	0,757	1,170	(0,432; 3,174)
TLG 1	0,858	1,037	(0,694; 1,550)
VMT 1	0,953	0,972	(0,378; 2,498)

Tabla 256

Supervivencia libre de enfermedad en el total de lesiones analizadas

Los resultados se muestran en las tablas 257 a 259.

Cuando se analizó la probabilidad de que ocurriera el evento (recurrencia) en el total de lesiones incluidas, no se encontró una relación directa con un mayor valor de ninguno de los tres parámetros analizados en el momento del primer PET-TC (SUVMAX1: riesgo relativo 0.943; TLG1: riesgo relativo 1.001; VMT1: riesgo relativo 1.002).

Sí se encontró una relación directa (p 0.000) entre SUVMAX2 y probabilidad de que ocurriera el evento en estudio, es decir, la recurrencia del paciente (riesgo relativo 1.142). Igualmente, se encontró una relación directa entre TLG2 (riesgo relativo 1.003; p 0.003) y VMT2 (riesgo relativo 1.013; p 0.003) y la probabilidad del evento en estudio.

Al valorar el análisis de variaciones entre PET-TC 1 y 2 así como entre PET-TC 2 y 3 para los 3 parámetros metabólicos, se encontró una relación directa entre SUVmax 1-2 (riesgo relativo 1.006; p 0.000) y la probabilidad de que ocurriera recurrencia. Existió un aumento de probabilidad del evento para TLG 1-2 (riesgo relativo 1.000; p 0.028) y no fue significativa la probabilidad de recurrencia para VMT 1-2 (riesgo relativo 1.000; p 0.154).

No se encontró relación entre las variaciones de los parámetros SUVmax 2-3, TLG 2-3 y VMT 2-3 y la probabilidad de que ocurriera el evento recurrencia ($p > 0.05$).

VARIABLE	p valor	Riesgo relativo	(IC 95%)
SUVMAX 1	0,063*	0,943	(0,886; 1,003)
TLG 1	0,114	1,001	(1,000; 1,001)
VMT 1	0,079	1,002	(1,000; 1,004)

Tabla 257

VARIABLE	p valor	Riesgo relativo	(IC 95%)
SUVMAX 2	0,000*	1,142	(1,089; 1,198)
TLG 2	0,003*	1,003	(1,001; 1,005)
VMT 2	0,003*	1,013	(1,004; 1,021)

Tabla 258

VARIABLE	p valor	Riesgo relativo	(IC 95%)
SUVMAX1-2	0,000*	1,006	(1,004; 1,008)
TLG 1-2	0,028*	1,000	(1,000; 1,000)
VMT 1-2	0,154	1,000	(1,000; 1,000)

Tabla 259

Supervivencia libre de enfermedad en análisis por órganos

Los resultados se muestran en las tablas 260 a 277.

Al analizar la probabilidad de recurrencia para el total de **lesiones mamarias** valoradas en esta Tesis Doctoral, no se encontró una relación directa entre SUVmax1 (riesgo relativo 0.250; p 0.449), TLG1 (riesgo relativo 0.960; p 0.719) o VMT1 (riesgo relativo 0.619; p 0.694) y probabilidad el evento estudiado.

Al analizar en las **lesiones mamarias**, SUVmax2, TLG2 y VMT2, tampoco se encontró relación directa (SUVmax2: riesgo relativo 0.007, p 0.271; TLG2: riesgo relativo 0.732, p 0.606; VMT2: riesgo relativo 0.666, p 0.596) con la probabilidad de recurrencia.

No se encontró relación en las **lesiones mamarias** entre la variación de SUVmax 1-2 (riesgo relativo 1.034, p 0.555), de TLG 1-2 (riesgo relativo 1.007, p 0.701) ni de VMT 1-2 (riesgo relativo 0.666, p 0.596) y la probabilidad de que ocurriera el evento en estudio.

No se encontró relación entre SUVmax 2-3, TLG 2-3 ni VMT 2-3 y la probabilidad del evento en estudio ($p > 0.05$) en las **lesiones mamarias** analizadas.

En relación con las **lesiones ganglionares** analizadas, no hubo relación entre SUVmax 1 (riesgo relativo 0.965, p 0.454), TLG1 (riesgo relativo 1.001, p 0.832) ni VMT1 (riesgo relativo 1.011, p 0.408) y la probabilidad de que existiera recurrencia.

Al analizar la relación entre SUVmax2, TLG2 y VMT2 y la probabilidad del evento estudiado en las **lesiones ganglionares**, se encontró una relación directa entre la probabilidad de recurrencia y SUVmax2 (riesgo relativo 1.319, p 0.000), TLG2 (riesgo relativo 1.017, p 0.000) y VMT2 (riesgo relativo 1.019, p 0.022).

También se encontró una relación directa entre SUVmax1-2 (riesgo relativo 1.010, p 0.000) y recurrencia al valorar las **lesiones ganglionares**. También fue significativa la relación entre TLG1-2 (riesgo relativo 1.000, p 0.006) y VMT 1-2 (riesgo relativo 1.001, p 0.006) y la probabilidad de recurrencia aunque en estos dos últimos casos la probabilidad se multiplica por 1.

No hubo relación entre la variación de los parámetros metabólicos entre 2º y 3er PET-TC (SUVmax 2-3, TLG 2-3 y VMT 2-3) en el conjunto de **lesiones ganglionares** analizadas.

En el análisis de las **lesiones óseas**, no se encontró relación directa con los parámetros metabólicos SUVmax 1 (riesgo relativo 0.972, p 0.676), TLG1 (riesgo relativo 1.000, p 0.980) ni VMT1 (riesgo relativo 1.002, p 0.902). sin embargo, sí hubo relación directa con TLG 2 (riesgo relativo 1.010, p 0.013) y VMT2 (riesgo relativo 1.038, p 0.005).

Respecto al análisis de variaciones, se encontró relación entre la probabilidad de recurrencia para **lesiones óseas** y SUVmax 1-2 (riesgo relativo 1.005, p 0.032) no ocurriendo para TLG 1-2 (riesgo relativo 1.000, p 0.359) ni para VMT 1-2 (riesgo relativo 1.000, p 0.705).

No hubo relación entre la variación de los parámetros metabólicos entre 2º y 3er PET-TC (SUVmax 2-3, TLG 2-3 y VMT 2-3) en el conjunto de **lesiones óseas** analizadas.

No hubo relación estadísticamente significativa entre SUVmax1 (riesgo relativo 0.864, p 0.484), TLG1 (riesgo relativo 0.979, p 0.783) ni VMT1 (riesgo relativo 1.037, p 0.919) y probabilidad del evento en estudio en las **lesiones pulmonares**. Sin embargo, al analizar el valor de los parámetros metabólicos al realizar el segundo PET-TC se encontró una relación directa con la probabilidad de recurrencia con VMT2 (riesgo relativo 1.062, p 0.044), cosa que con ocurrió con SUVmax 2 (riesgo relativo 1.044, p 0.563) ni con TLG2 (riesgo relativo 1.009, p 0.154).

En relación con el análisis de variaciones respecto a las **lesiones pulmonares**, se encontró una relación directa entre probabilidad del evento estudiado y TLG 1-2 (riesgo relativo 1.001, p 0.043) no ocurriendo esto con SUVmax 1-2 (riesgo relativo 1.005, p 0.118) ni con VMT 1-2 (riesgo relativo 1.001, p 0.051).

No hubo relación entre la variación de los parámetros metabólicos entre 2º y 3er PET-TC (SUVmax 2-3, TLG 2-3 y VMT 2-3) en el conjunto de **lesiones pulmonares** analizadas.

En relación con el análisis de las **lesiones hepáticas**, no se encontró relación directa entre la probabilidad de recurrencia y SUVmax 1 (riesgo relativo 0.862, p 0.197), TLG 1 (riesgo relativo 1.001, p 0.052) o VMT 1 (riesgo relativo 1.002, p 0.051). Ocurrió lo mismo con SUVmax 2 (riesgo relativo 1.027, p 0.805), TLG2 (riesgo relativo 1.002, p 0.187) y VMT2 (riesgo relativo 1.016, p 0.150).

Tampoco hubo relación entre los valores obtenidos al analizar las variaciones entre SUVmax 1-2, TLG 1-2, VMT 1-2 ni tampoco SUVmax 2-3, TLG 2-3 ni VMT 2-3, para **lesiones hepáticas**.

Al analizar **otras lesiones**, no se encontró relación directa con ninguno de los parámetros ni con sus variaciones.

VARIABLE	MAMA		
	p valor	Riesgo relativo	(IC 95%)
SUVMAX 1	0,449	0,250	(0,007; 9,060)
TLG 1	0,719	0,960	(0,770; 1,198)
VMT 1	0,694	0,619	(0,057; 6,729)

Tabla 260

VARIABLE	MAMA		
	p valor	Riesgo relativo	(IC 95%)
SUVMAX 2	0,271	0,007	(0,000; 49,73)
TLG 2	0,606	0,732	(0,224; 2,392)
VMT 2	0,596	0,666	(0,149; 2,985)

Tabla 261

VARIABLE	MAMA		
	p valor	Riesgo relativo	(IC 95%)
SUVMAX1-2	0,555	1,034	(0,925; 1,157)
TLG 1-2	0,701	1,007	(0,972; 1,043)
VMT 1-2	0,596	0,666	(0,149; 0,298)

Tabla 262

VARIABLE	GANGLIO		
	p valor	Riesgo relativo	(IC 95%)
SUVMAX 1	0,454	0,965	(0,878; 1,060)
TLG 1	0,832	1,001	(0,989; 1,014)
VMT 1	0,408	1,011	(0,985; 1,039)

Tabla 263

VARIABLE	GANGLIO		
	p valor	Riesgo relativo	(IC 95%)
SUVMAX 2	0,000*	1,319	(1,228; 1,418)
TLG 2	0,000*	1,017	(1,010; 1,024)
VMT 2	0,022*	1,019	(1,003; 1,036)

Tabla 264

VARIABLE	GANGLIO		
	p valor	Riesgo relativo	(IC 95%)
SUVMAX1-2	0,000*	1,010	(1,007; 1,013)
TLG 1-2	0,006*	1,000	(1,000; 1,001)
VMT 1-2	0,006*	1,001	(1,000; 1,001)

Tabla 265

VARIABLE	HUESO		
	p valor	Riesgo relativo	(IC 95%)
SUVMAX 1	0,676	0,972	(0,850; 1,111)
TLG 1	0,980	1,000	(0,990; 1,010)
VMT 1	0,902	1,002	(0,971; 1,034)

Tabla 266

VARIABLE	HUESO		
	p valor	Riesgo relativo	(IC 95%)
SUVMAX 2	0,051	1,141	(1,000; 1,302)
TLG 2	0,013*	1,010	(1,002; 1,018)
VMT 2	0,005*	1,038	(1,011; 1,066)

Tabla 267

VARIABLE	HUESO		
	p valor	Riesgo relativo	(IC 95%)
SUVMAX1-2	0,032*	1,005	(1,000; 1,009)
TLG 1-2	0,359	1,000	(1,000; 1,001)
VMT 1-2	0,705	1,000	(1,000; 1,000)

Tabla 268

VARIABLE	PULMÓN		
	p valor	Riesgo relativo	(IC 95%)
SUVMAX 1	0,484	0,864	(0,573; 1,302)
TLG 1	0,783	0,979	(0,840; 1,141)
VMT 1	0,919	1,037	(0,513; 2,096)

Tabla 269

VARIABLE	PULMÓN		
	p valor	Riesgo relativo	(IC 95%)
SUVMAX 2	0,563	1,044	(0,903; 1,207)
TLG 2	0,154	1,009	(0,997; 1,022)
VMT 2	0,044*	1,062	(1,002; 1,127)

Tabla 270

VARIABLE	PULMÓN		
	p valor	Riesgo relativo	(IC 95%)
SUVMAX1-2	0,118	1,005	(0,999; 1,012)
TLG 1-2	0,043*	1,001	(1,000; 1,002)
VMT 1-2	0,051	1,001	(1,000; 1,003)

Tabla 271

VARIABLE	HÍGADO		
	p valor	Riesgo relativo	(IC 95%)
SUVMAX 1	0,197	0,862	(0,687; 1,080)
TLG 1	0,052	1,001	(1,000; 1,001)
VMT 1	0,051	1,002	(1,000; 1,005)

Tabla 272

VARIABLE	HÍGADO		
	p valor	Riesgo relativo	(IC 95%)
SUVMAX 2	0,805	1,027	(0,829; 1,273)
TLG 2	0,187	1,002	(0,999; 1,006)
VMT 2	0,150	1,016	(0,994; 1,038)

Tabla 273

VARIABLE	HÍGADO		
	p valor	Riesgo relativo	(IC 95%)
SUVMAX1-2	0,690	1,002	(0,993; 1,010)
TLG 1-2	0,352	0,997	(0,992; 1,003)
VMT 1-2	0,317	0,996	(0,988; 1,004)

Tabla 274

VARIABLE	OTROS		
	p valor	Riesgo relativo	(IC 95%)
SUVMAX 1	0,687	1,108	(0,672; 1,828)
TLG 1	0,416	1,101	(0,872; 1,390)
VMT 1	0,760	1,081	(0,657; 1,778)

Tabla 275

VARIABLE	OTROS		
	p valor	Riesgo relativo	(IC 95%)
SUVMAX 2	0,820	1,036	(0,763; 1,407)
TLG 2	0,130	1,197	(0,948; 1,511)
VMT 2	0,535	1,318	(0,551; 3,154)

Tabla 276

VARIABLE	OTROS		
	p valor	Riesgo relativo	(IC 95%)
SUVMAX1-2	0,855	0,999	(0,987; 1,011)
TLG 1-2	0,401	0,998	(0,993; 1,003)
VMT 1-2	0,419	0,997	(0,991; 1,004)

Tabla 277

Tablas 251 a 277. Análisis de supervivencia. Muestra global y por órganos.

ANÁLISIS PUNTO DE CORTE PREDICTIVO

Dentro de la valoración de si los parámetros metabólicos (SUVmax, TLG o VMT) permiten predecir el riesgo de recurrencia, se compararon los valores obtenidos en el primer PET-TC realizado, en el segundo así como en la variación de los valores de dichos parámetros entre ambos PET-TC, entre los pacientes con y sin recurrencia. Se estudió la relación de las variables metabólicas tanto en el tumor primario como en los diferentes órganos en que se expresó enfermedad a distancia (locorregional u otros órganos). De este modo, se intentaron estimar los puntos de corte que maximizaban los niveles de sensibilidad y especificidad en la predicción de la recurrencia.

Análisis de la muestra global

Los resultados se muestran en la tabla 278.

No se pudo obtener un punto de corte óptimo (p valor > 0.05) cuando se analizó el evento recurrencia en relación con los valores obtenidos en el primer PET-TC (SUVmax1, TLG1 o VMT1).

Al analizar los valores de los parámetros metabólicos de la muestra global en el segundo PET-TC se obtuvieron valores muy bajos como punto de corte para una $p < 0.05$ (SUVmax2: 0.50; TLG2: 0.50; VMT2: 0.50) con áreas bajo la curva similares (0.610, 0.593 y 0.566, respectivamente), siendo considerados, por tanto, variables escasamente predictivas en este caso.

En el caso del análisis de la variación de los parámetros metabólicos entre el primer y segundo PET-TC, tanto para la variación de SUVmax (SUVmax 1-2), de TLG (TLG 1-2) como de VMT (VMT 1-2) se pudieron establecer los valores de sensibilidad que permiten pronosticar correctamente a partir de que punto de corte ocurrirá o no el evento recurrencia. De esta forma, en el caso del SUVmax 1-2, una variación del 88.50% entre el primer y segundo

estudio fue el valor de corte que permitía predecir la existencia o no de recurrencia (p 0.000, sensibilidad 0.984, área bajo la curva 0.647). En el caso de TLG 1-2 y VMT 1-2, una variación del 99.50% (p 0.000 y 0.006; sensibilidad 0.972 y 0.994; área bajo la curva 0.607 y 0.570, respectivamente).

	Punto de corte	Área bajo la curva	Sensibilidad	Especificidad	p-valor
SUVMAX1	--	0,450	--	--	0,054
TLG1	--	0,483	--	--	0,508
VMT1	--	0,517	--	--	0,507
SUVMAX2	0,50	0,610	0,979	0,978	0,000
TLG2	0,50	0,593	0,777	0,677	0,000
VMT2	0,50	0,566	0,725	0,635	0,010
SUVmax 1-2	-88,50	0,647	0,984	0,939	0,000
TLG 1-2	-99,50	0,607	0,964	0,972	0,000
VMT 1-2	-99,50	0,570	0,995	0,994	0,006

Tabla 278

Análisis por órganos

No se pudo obtener un punto de corte que permitiera predecir la existencia o no de recurrencia al analizar los valores de los parámetros metabólicos en las **lesiones mamarias, hepáticas** ni en el grupo de **otros órganos**.

En el caso de las **lesiones ganglionares** (tabla 279), no se obtuvo un valor de corte óptimo (p valor > 0.05) cuando se analizó el evento recurrencia en relación con los valores obtenidos en el primer PET-TC (SUVmax1, TLG1 o VMT1). Al igual que ocurrió con la muestra global, en el segundo PET-TC se obtuvieron valores muy bajos como punto de corte para una p<0.05 (SUVmax2: 0.50; TLG2: 0.50; VMT2: 0.50) con áreas bajo la curva similares (0.681, 0.647 y 0.619, respectivamente), siendo considerados, por tanto, variables escasamente predictivas. Por último y de forma coincidente con el análisis global de lesiones, la variación de los parámetros metabólicos entre el primer y segundo PET-TC, permitieron establecer los valores de sensibilidad que permiten pronosticar correctamente a partir de que punto de corte ocurrirá o no el evento recurrencia. De esta forma, en el caso del

SUVmax 1-2, una variación del 88.50% fue el valor de corte que permitía predecir la existencia o no de recurrencia (p 0.000, sensibilidad 0.960, área bajo la curva 0.701). En el caso de TLG 1-2, 99,50% (p 0.000; sensibilidad 0.973 y área bajo la curva 0.701) y VMT 1-2, 98,5% (p 0.037; sensibilidad 0.973 y área bajo la curva 0.589).

	Punto de corte	Área bajo la curva	Sensibilidad	Especificidad	p-valor
SUVMAX1	--	0,492	--	--	0,848
TLG1	--	0,507	--	--	0,869
VMT1	--	0,513	--	--	0,764
SUVMAX2	0,5	0,681	0,973	0,951	0,000
TLG2	0,5	0,647	0,680	0,553	0,001
VMT2	0,5	0,619	0,640	0,480	0,042
SUVmax 1-2	-88,5	0,701	0,960	0,902	0,000
TLG 1-2	-99,50	0,648	0,973	0,959	0,000
VMT 1-2	-98,50	0,589	0,973	0,984	0,037

Tabla 279

En el caso de las **lesiones óseas** (tabla 280), se obtuvo un valor de corte muy bajo, 1.5 en el caso de SUVmax1 (p 0.026, sensibilidad 0.952 y área bajo la curva de 0.408). El otro valor de corte (p 0.019) que permitió establecer un valor de sensibilidad (0.988) que pronosticaba correctamente a partir de cuando ocurrirá o no el evento recurrencia se obtuvo con una variación de SUVmax 1-2 del 84.5%.

En las **lesiones pulmonares** (tabla 281), fueron las variaciones de SUVmax 1-2, TLG 1-2 y VMT 1-2 las que ofrecieron puntos de corte que permitían predecir la existencia de recurrencia. En el caso de SUVmax 1-2 una variación del 80.5% (p 0.006, sensibilidad 0.933, área bajo la curva 0.742), para TLG 1-2 del 98.5% (p 0.003, sensibilidad 0.933 y área bajo la curva 0.765) y para VMT 1-2 del 94.5% (p 0.003, sensibilidad 0.933 y área bajo la curva 0.763).

	Punto de corte	Área bajo la curva	Sensibilidad	Especificidad	p-valor
SUVMAX1	1,5	0,408	0,952	0,992	0,026
TLG1	--	0,492	--	--	0,856
VMT1	--	0,535	--	--	0,402
SUVMAX2	--	0,532	--	--	0,439
TLG2	--	0,521	--	--	0,606
VTM2	--	0,523	--	--	0,580
SUVmax 1-2	-84,5	0,597	0,988	0,992	0,019
TLG 1-2	--	0,554	--	--	0,189
VMT 1-2	--	0,525	--	--	0,548

Tabla 280

	Punto de corte	Área bajo la curva	Sensibilidad	Especificidad	p-valor
SUVMAX1	--	0,367	--	--	0,129
TLG1	0,5	0,261	0,733	0,976	0,007
VMT1	--	0,337	--	--	0,064
SUVMAX2	--	0,647	--	--	0,094
TLG2	--	0,648	--	--	0,092
VTM2	--	0,643	--	--	0,103
SUVmax 1-2	-80,5	0,742	0,933	0,780	0,006
TLG 1-2	-98,5	0,765	0,933	0,854	0,003
VMT 1-2	-94,5	0,763	0,933	0,902	0,003

Tabla 281

Tablas 278 a 281. Análisis corte predictivo.

3.1.13 ANÁLISIS COMPARATIVO DE TÉCNICAS DE IMAGEN

Se realizó un análisis de la **positividad de las técnicas convencionales** en la valoración de las lesiones mamarias (ecografía, mamografía, RM, PET-TC, MammiPet) en dos momentos diagnósticos:

- Momento 1: cuando se realizó la valoración diagnóstica de la paciente inicial, coincidiendo con la realización del primer PET-TC-
- Momento 2: cuando se realizó el segundo PET-TC, momento en que se realizaron igualmente dichas técnicas convencionales.

En el **momento diagnóstico 1** se analizaron 41 estudios con ecografía, 41 con mamografía, 41 con RM, 41 también con PET-TC y 35 lesiones mamarias con Mammi-PET.

En el **momento diagnóstico 2** se analizaron 36 estudios con ecografía, 36 con mamografía, 36 con RM, 38 también con PET-TC y 26 lesiones mamarias con Mammi-PET.

Los resultados estadísticos y tablas correspondientes se muestran y comentan en el apartado de análisis estadístico correspondiente.

También se valoró la utilidad de las diferentes técnicas diagnósticas al valorar las lesiones mamarias en relación con la **localización** de la misma (cuadrante externo, cuadrante interno y otras localizaciones) tanto en el momento diagnóstico 1 como 2. Los resultados y tablas obtenidas se comentan en el apartado de análisis estadístico.

Por último, se realizó un análisis de la **media tumoral** valorada con las diferentes técnicas de imagen tanto en el momento diagnóstico 1 como 2 (resultados y tablas. igualmente en análisis estadístico).

Al analizar las lesiones mamarias analizadas por las **diferentes técnicas de imagen** en el momento diagnóstico 1, se encontró diferencias estadísticamente significativas ($p = 0.017$) en cuanto a la positividad de las lesiones analizadas (ecografía 35, 85.4%; mamografía 32, 78%; RM 33, 80.5%, PET-TC 40, 97.6%, Mammi-PET 34, 97.1%). Lo mismo ocurrió ($p = 0.001$) al analizar dichas técnicas en el momento diagnóstico 2 (ecografía 26, 72.2%; mamografía 20, 55.6%; RM 22, 61.1%; PET-TC 37, 97.4%, Mammi-PET 17, 65.4%).

Los resultados obtenidos se muestran en las tablas 282 a 293.

MOMENTO 1

TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS						
	ECOGRAFÍA	MAMOGRAFÍA	RM	PET/TC	MAMMIPET	TOTAL
PRUEBA POSITIVA	35 (85,4%)	32 (78,0 %)	33 (80,5%)	40 (97,6%)	34 (97,1%)	174 (87,4%)
PRUEBA NEGATIVA	6 (14,6%)	9 (22,0%)	8 (19,5%)	1 (2,4%)	1 (2,9%)	25 (12,6%)
TOTAL	41(100,0%)	41 (100%)	41 (100%)	41 (100%)	35 (100%)	199 (100,0%)

Tabla 282

	TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS	
	valor	p valor
Chi-cuadrado de Pearson	12,080	0,017
Razón de verosimilitudes	14,190	0,007
Asociación lineal por lineal	6,395	0,011

Tabla 283

MOMENTO 2

TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS						
	ECOGRAFÍA	MAMOGRAFÍA	RM	PET/TC	MAMMIPET	TOTAL
PRUEBA POSITIVA	26 (72,2%)	20 (55,6 %)	22 (61,1%)	37 (97,4%)	17 (65,4%)	122 (70,9%)
PRUEBA NEGATIVA	10 (27,8%)	16 (44,4%)	14 (38,9%)	1 (2,6%)	9 (34,6%)	50 (29,1%)
TOTAL	36(100,0%)	36 (100%)	36 (100%)	38 (100%)	26 (100%)	172 (100,0%)

Tabla 284

	TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS	
	valor	p valor
Chi-cuadrado de Pearson	19,109	0,001
Razón de verosimilitudes	24,449	0,000
Asociación lineal por lineal	2,086	0,149

Tabla 285

En relación a la valoración de las lesiones en función de la **localización** de las mismas no se encontraron diferencias significativas entre las diferentes técnicas de imagen según las lesiones estuvieran en cuadrantes externos, internos u otras localizaciones, tanto en el momento diagnóstico 1 como 2.

LOCALIZACIÓN EN MOMENTO 1

TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS						
	ECOGRAFÍA	MAMOGRAFÍA	RM	PET/TC	MAMMIPET	TOTAL
CUADRANTE EXTERNO	20 (57,1%)	19 (59,4%)	13 (56,5 %)	21 (53,8%)	23 (67,6%)	73 (56,6%)
CUADRANTE INTERNO	8 (22,9%)	6 (18,8%)	4 (17,4%)	9 (23,1%)	7 (20,6%)	27 (20,9%)
OTROS	7 (20,0%)	7 (21,9%)	6 (26,1%)	9 (23,1%)	4 (11,8%)	29 (22,5%)
TOTAL	35 (100,0%)	32 (100%)	23 (100%)	39 (100%)	34 (100%)	129 (100,0%)

Tabla 286

	TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS	
	valor	p valor
Chi-cuadrado de Pearson	2,806	0,946
Razón de verosimilitudes	2,973	0,936
Asociación lineal por lineal	0,452	0,501

Tabla 287

LOCALIZACIÓN EN MOMENTO 2

TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS						
	ECOGRAFÍA	MAMOGRAFÍA	RM	PET/TC	MAMMIPET	TOTAL
CUADRANTE EXTERNO	19 (57,6%)	12 (57,1 %)	12 (57,1%)	22 (61,1%)	18 (72,0%)	65 (58,6%)
CUADRANTE INTERNO	8 (24,2%)	4 (19,0%)	4 (19,0%)	6 (16,7%)	4 (16,0%)	22 (19,8%)
OTROS	6 (18,2%)	5 (23,8%)	5 (23,8%)	8 (22,2%)	3 (12,0%)	24 (21,6%)
TOTAL	33 (100,0%)	21 (100%)	21 (100%)	36 (100%)	25 (100%)	111 (100,0%)

Tabla 288

	TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS	
	valor	p valor
Chi-cuadrado de Pearson	2,611	0,956
Razón de verosimilitudes	2,671	0,953
Asociación lineal por lineal	0,700	0,403

Tabla 289

Por último, y en relación con el **tamaño tumoral** (medido en milímetros), la media del tamaño tumoral en el momento diagnóstico inicial (momento diagnóstico 1) fue significativamente mayor ($p = 0.041$) con RM (32.87 ± 18.0) respecto al resto de técnicas (ecografía, 25.06 ± 14.6 ; mamografía, 22.81 ± 14.7 ; Mammi-PET, 23.26 ± 17.5). No hubo diferencias significativas en

al analizar la media de tamaño tumoral entre las diferentes técnicas en el momento diagnóstico 2.

TAMAÑO MOMENTO 1

TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS				
	ECOGRAFÍA	MAMOGRAFÍA	RM	MAMMIPET
Media ± DS	25,06 ± 14,623	22,81 ± 14,791	32,87 ± 18,013	23,26 ± 17,540
Mínimo	5	5	10	7
Máximo	60	60	75	88
1er cuartil	15,00	12,00	20,00	12,00
Mediana	22,00	20,00	30,00	18,50
3er cuartil	30,00	25,00	40,00	27,25

Tabla 290

	TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS	
	valor	p valor
Chi-cuadrado de Pearson	8,243	0,041

Tabla 291

TAMAÑO MOMENTO 2

TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS				
	ECOGRAFÍA	MAMOGRAFÍA	RM	MAMMIPET
Media ± DS	14,35 ± 14,379	13,19 ± 15,667	14,23 ± 16,033	10,84 ± 11,760
Mínimo	0	0	0	0
Máximo	56	60	70	44
1er cuartil	5,00	2,50	0,00	0,00
Mediana	10,00	10,00	10,00	10,00
3er cuartil	20,00	17,50	24,00	15,50

Tabla 292

	TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS	
	valor	p valor
Chi-cuadrado de Pearson	0,960	0,811

Tabla 293

Tablas 282 a 293. Análisis comparativo de técnicas de imagen en el momento diagnóstico 1 (valoración diagnóstica inicial) y momento diagnóstico 2 (realización de segundo PET/TC).

Comparativa mammiPET con PET/TC

Se analizaron aquellos casos en que se realizaron simultáneamente, es decir, aprovechando la misma inyección de 18F-FDG, un estudio PET-TC y un estudio con el equipo mammo-dedicado Mammi-PET. El número de casos coincidentes fueron 24.

Se analizaron el número de lesiones detectadas por ambas técnicas, independientemente de la localización o tamaño que presentaran. El total de lesiones detectadas por las técnicas fueron 33 en el caso del PET-TC y 44 para el Mammi-PET (**tabla 294**). Cuando se realizó el análisis estadístico (**tabla 295**), se encontró que la concordancia entre ambas técnicas es prácticamente simétrica, ya que todos los valores del coeficiente de Somers son muy similares y, si bien las técnicas presentan un moderado grado de concordancia (p 0.001), no existe entre ellas una relación de dependencia, es decir, el patrón de lesiones encontradas es independiente de la técnica utilizada (valor d de Somers 0.606 para PET-TC y 0.556 para Mammi-PET).

Por tanto, las diferencias encontradas no son suficientemente significativas como para deducir que una de ellas detecta de forma significativa mayor número de lesiones.

	Nº de lesiones detectadas PET-TC	Nº de lesiones detectadas Mammi-PET
Casos	24	24
Lesiones detectadas	33	44

Tabla 294

	valor	p-valor
Simétrica	0.580	0.001
d de Somers PET-TC dependiente	0.606	0.001
Mammi-PET dependiente	0.556	0.001

Tabla 295

Tablas 294 y 295. Comparativa mammiPET y PET/TC.

4. DISCUSIÓN

El CM es el cáncer invasivo más frecuente en mujeres. Aunque puede ser curable, alrededor de un tercio de las mujeres con CM fallecen en el curso de la enfermedad. Por tanto, es fundamental un manejo adecuado de las pacientes, incluyendo un estadiaje inicial preciso y una predicción de pronóstico. El estadiaje inicial de la enfermedad en todas las pacientes consiste en una valoración del estadiaje regional y sistémico mediante técnicas de imagen y con la obtención de muestras del tumor primario y de la axila, cuando se considera necesario, mediante biopsia guiada por ecografía.

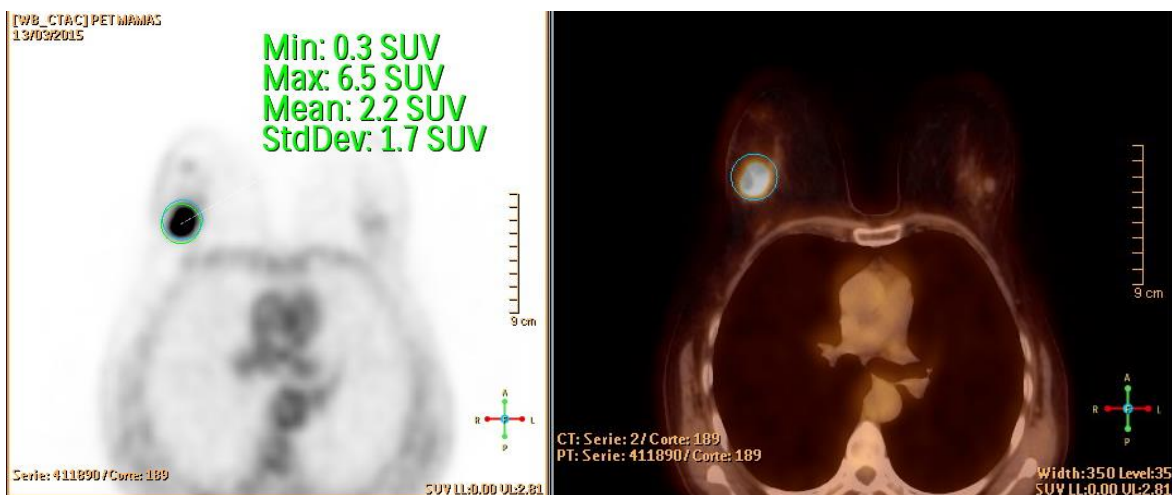
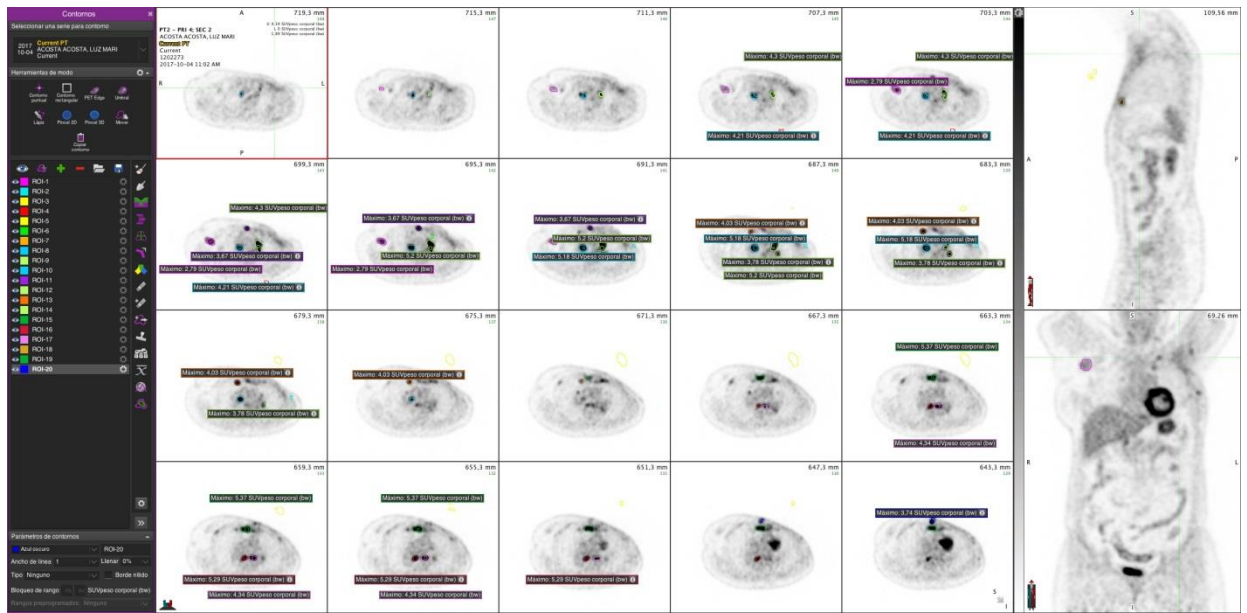


Figura 68. Paciente del estudio con afectación mamaria sin afectación de otros órganos. Imagen PET a la izquierda y fusión PET/TC a la derecha.



Figura 69. Paciente del estudio con diagnóstico de CM y afectación ósea y ganglionar. Imagen MIP.

La RM de la mama y la PET/TC no están recomendadas de rutina para el estadiaje inicial de las pacientes con CM. Según guías sobre el CM como la NCCN (National Comprehensive Cancer Network), la ESMO (European Society for Medical Oncology) o la SEOM (Sociedad Española de Oncología Médica), la 18F-FDG PET/CT no está indicada en mujeres con CM estadios I y II, ni tampoco incluso en las que tienen CM estadio IIIBC operable ^{404, 405, 406, 407, 408}. Se considera opcional para mujeres con hallazgos equívocos en la TC o la RM y para las mujeres con CM localmente avanzado, especialmente aquellas con enfermedad axilar avanzada, porque el riesgo de metástasis a distancia de forma temprana es lo suficientemente alto como para justificar la realización de la técnica como parte de la evaluación inicial. Sin embargo, la 18-FDG PET/TC se usa ampliamente en la práctica clínica para el diagnóstico, estadiaje, monitorización del tratamiento y detección de recurrencia en las pacientes con CM. La 18-FDG PET/TC tiene la ventaja frente a otras técnicas de imagen, de que se puede cuantificar la actividad metabólica del tumor. La cuantificación de la actividad metabólica puede proporcionar información sobre el pronóstico y ayudar a la monitorización de la respuesta al tratamiento. El valor estandarizado de captación o *standardized uptake value* (SUV) se usa como parámetro en el análisis semicuantitativo de las imágenes PET y proporciona una medida observador-independiente. El SUV_{máx} corresponde al punto con SUV más alto cuantificado dentro de una región de interés (ROI), pero no necesariamente representa la actividad tumoral total de toda la masa tumoral, porque un único pixel puede no ser representativo de la captación tumoral global no homogénea. Además, el tamaño y la forma ideales del ROI no se han establecido aún.



Contorno	Hallazgo	Glicólisis de lesión total (SU Vpeso corporal (bw) ml)	Glicólisis de lesión total (% de cambio (SU Vpeso corporal (bw) ml)
ROI-1	Hallazgo 1	20,34	-
ROI-1	Hallazgo 1	21,7	6,7
ROI-2	Hallazgo 2	7,06	-
ROI-2	Hallazgo 2	1,62	-76,98
ROI-3	Hallazgo 3	60,52	-
ROI-3	Hallazgo 3	0,25	-99,59
ROI-4	Hallazgo 4	3,05	-
ROI-4	Hallazgo 4	0,45	-85,35
ROI-5	Hallazgo 3	3,35	-
ROI-5	Hallazgo 3	0,01	-99,84
ROI-6	Hallazgo 5	1,74	-
ROI-6	Hallazgo 5	0,92	-46,96
ROI-7	Hallazgo 6	6,16	-
ROI-8	Hallazgo 7	7,24	-
ROI-9	Hallazgo 8	5,44	-
ROI-10	Hallazgo 7	50,87	-
ROI-11	Hallazgo 9	6,22	-
ROI-12	Hallazgo 8	61,81	-
ROI-13	Hallazgo 10	7,92	-
ROI-14	Hallazgo 8	4,55	-
ROI-15	Hallazgo 11	69,49	-
ROI-16	Hallazgo 12	17,97	-
ROI-17	Hallazgo 13	23,25	-
ROI-18	Hallazgo 14	16,56	-
ROI-19	Hallazgo 11	23,27	-
ROI-20	Hallazgo 15	7,77	-

Figura 70. Ejemplo de análisis semicuantitativo de uno de los parámetros metabólicos analizados mediante realización de ROIs y cálculo de sus valores por la estación de trabajo MIMVista software, version 6.7.

El volumen metabólico tumoral (VMT) y la glicólisis lesional total (TLG), parámetros de medida de los cambios de la glicólisis tumoral global, se proponen como una medida de la actividad metabólica de toda la masa tumoral. El VMT es una medida volumétrica de las células tumorales con actividad glicolítica más alta, y la TLG se define como el producto del SUV y el volumen lesional. Estos parámetros no se usan en la práctica clínica habitual debido a que su obtención lleva tiempo y esfuerzo. Se han desarrollado programas informáticos que facilitan el análisis cuantitativo de las imágenes PET y la obtención de estos parámetros, pero, pese a este hecho, las guías actuales del CM no incluyen todavía este avance y los parámetros de VMT y TLG no se usan, en la práctica clínica diaria, para la monitorización de la respuesta al tratamiento o para predecir el pronóstico del paciente. Sin embargo, pueden ser índices útiles que, usados en la estadificación inicial de la enfermedad, proporcionan información sobre la agresividad del tumor y pueden predecir el riesgo de recurrencia tumoral, medir la respuesta terapéutica y tener significado pronóstico.

Por este motivo, en esta Tesis Doctoral se plantea correlacionar los parámetros metabólicos en función de los diferentes perfiles IHQ y las características clínico-tumorales de las pacientes, correlacionar los parámetros metabólicos analizados en los diferentes tipos de lesiones (tumor primario, enfermedad ganglionar o metástasis a distancia) con la posibilidad de recurrencia, comprobar el valor del análisis de dichos parámetros en la evaluación de la respuesta a la QT, y evaluar el poder predictivo de la ^{18}F -FDG PET/TC en el análisis de la supervivencia de las pacientes.

Los resultados más relevantes de esta Tesis Doctoral son los siguientes: los parámetros metabólicos presentan valores significativamente mayores en aquellos tumores con perfil IHQ más agresivo, y los mayores descensos también se dan en estos mismos tumores y los de mayor grado histológico; existe una correlación lineal entre SUV max y actividad proliferativa del

tumor; el porcentaje de variación (descenso) es mayor en las lesiones tratadas con QT neoadyuvante que en las no tratadas; existe una correlación lineal entre los valores medios de los 3 parámetros metabólicos y la existencia de recurrencia; los valores de TLG y VMT se correlacionan de forma estadísticamente significativa con mortalidad de las pacientes; y SUVmax, TLG y VMT se correlacionan directamente con la existencia de recurrencia tumoral y, por tanto, son predictores de SLE.

Igualmente, la 18-FDG PET/TC se describe como una modalidad de imagen efectiva para el estadiaje de tumores malignos. En el CM, ecografía y mamografía son técnicas precisas en el screening. En el caso de la mamografía puede haber dificultades en situaciones específicas como pacientes con mamas densas, distorsiones arquitecturales significativas, o la presencia de cicatrices por biopsias previas⁴⁰⁹. La RM con contraste puede proporcionar información detallada sobre el tamaño y extensión del tumor primario y valor adicional a la hora de evaluar tumores multifocales y/o multicéntricos⁴¹⁰. Sin embargo, las técnicas de imagen convencionales no pueden detectar de forma precisa la afectación ganglionar axilar y /o la presencia de metástasis a distancia, lo cual cambia significativamente el manejo terapéutico de estas pacientes. La inclusión de la PET/TC como técnica para la evaluación del CM conduce a una detección de metástasis inesperadas en el estadiaje inicial, así como, a la detección de recurrencias. Varios metaanálisis indican la alta precisión y superioridad de la FDG PET/TC sobre las técnicas convencionales ^{411, 412, 413} y que puede tener un impacto significativo en el manejo terapéutico ^{414, 415}.

Por eso en esta Tesis Doctoral también se ha tenido como objetivo comparar la utilidad de 18-FDG PET/TC en el estadiaje o reestadiaje de la enfermedad en comparación con las técnicas de imagen convencionales, y comparar los resultados de la PET mamodedicada con la PET/TC convencional de cuerpo entero.

En este trabajo obtenemos que al diagnóstico inicial de CM, PET-TC y Mammi-PET son significativamente superiores en la detectabilidad del tumor respecto a ecografía, mamografía y RM.

Se pasa, a continuación, a analizar más en profundidad todos los resultados obtenidos.

4.1 ANÁLISIS DE LOS PARÁMETROS METABÓLICOS Y SUS VARIACIONES AL COMPARAR CON PARÁMETROS CLÍNICO-PATOLÓGICOS. MUESTRA GLOBAL Y POR ÓRGANOS.

Varios estudios han comparado la captación de 18F-FDG con los parámetros histopatológicos y clínicos. Algunos sugieren que una captación tumoral de 18F-FDG elevada se correlaciona con factores de peor pronóstico tales como el tipo y grado histológico, el tamaño tumoral, la invasividad, la negatividad para RH y perfil IHQ TN. Kim et al³⁷⁵ estudió a 91 mujeres con CDI de mama ≥ 1 cm de tamaño para excluir el efecto de volumen parcial y comparó el SUV max de los tumores con los hallazgos histopatológicos e IHQ. En su muestra poblacional, tamaños tumorales más grandes presentaban significativamente valores de SUV max mayores, siendo estos hallazgos similares a lo publicado por otros autores^{416, 354}. En su estudio los tumores con grado histológico III tenían SUV max más altos que aquellos con grado más bajo. En otros trabajos ya se había observado esa correlación entre SUV max y grado tumoral⁴¹⁷. Además, las pacientes con RE negativos tenían incrementos de SUV max más altos que aquellas con RE positivos, resultados similares a lo descrito en estudios previos³⁷². Algunos estudios, en cambio, habían descrito lo contrario⁴¹⁸.

El estado de RP también tuvo una correlación significativa con el SUV max del CM³⁷⁴ encontrando en la literatura, sin embargo, resultados opuestos³⁷². El estudio de Kim et al, como otros numerosos estudios³⁷², demuestra que no hubieron diferencias significativas entre SUV max y positividad c-erb-B2 con los grupos de pacientes negativos. Los tumores TN tuvieron un SUV max más alto que los tumores no TN, como ya se había mencionado⁴¹⁹. Por último, las pacientes menopáusicas tenían tendencia a presentar un SUV max más bajo que las pacientes premenopáusicas, aunque no hubo diferencias significativas.

Por otro lado, Groheux et al³⁷⁴ que estudió a 132 mujeres con CM ≥ 2 cm, concluyeron que el valor de SUV fue independiente del tamaño tumoral, con captación similar en pacientes con tumores T2 (2,1-5 cm) y T3 (>5 cm). Pacientes con tumores T4 tuvieron valores de SUV más altos, pero este resultado no alcanzó la significación estadística. No hubo tampoco influencia del estado ganglionar en el SUV del tumor primario. En la serie de Groheux, la captación de 18F-FDG fue significativamente menor en los 15 pacientes con CLI respecto a aquellos que tenían CDI, estando este hallazgo ya descrito por otros autores⁴¹⁷. Una densidad celular tumoral más baja, un bajo nivel de expresión de GLUT1 y una disminución de la tasa de proliferación en el CLI podrían explicar estos resultados.

Groheux encontró además una correlación positiva entre grado tumoral alto y valor de SUV, hallazgo que está en consonancia con estudios previos⁴²⁰. El marcador de proliferación Ki 67 no se midió de rutina en las pacientes de esa serie. Sin embargo, autores que sí estudiaron este parámetro, encontraron que existe una correlación positiva entre el porcentaje de Ki67 y el valor de SUV ⁴¹⁷.

En cuanto al análisis de los RH, algunos estudios⁴¹⁸ no encuentran correlación con los valores de SUV, aunque autores como Groheux

muestran que los tumores RE negativos presentan SUV más alto que los tumores RE positivos.

Hay autores³⁷² que no encuentran asociación significativa entre SUV y estado RP. En el estudio de Groheux, en cambio, documentan una captación de FDG más elevada en tumores RP negativos que en tumores RP positivos.

Ueda et al⁴²¹ encontraron una relación significativa entre captación de FDG y expresión de c-er-B2. Sin embargo, 51% de los tumores eran < 2 cm, lo que puede que sesgara los resultados. En el estudio de Groheux y otras series³⁷² no se encontró influencia significativa de la sobreexpresión de c-er-B2, lo que podría sugerir que HER 2 no tiene influencia en las vías glicolíticas.

Hay estudios, como el de Groheaux, que muestran que los tumores TN tienen un SUV significativamente más alto que otros tumores⁴¹⁹.

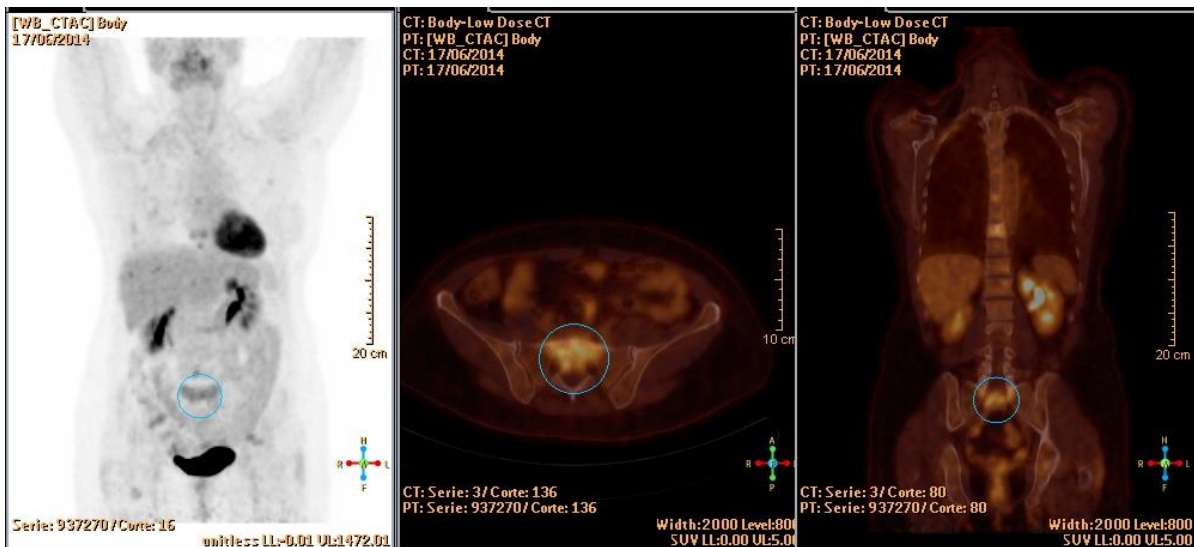


Figura 71. Paciente del estudio con CM con perfil IHQ TN con lesión hipermetabólica a nivel de sacro.

En el estudio de Groheux se obtuvo, en el análisis múltiple, que el grado III y el estado no-menopáusico estaban asociados independientemente con un aumento en el SUVmax. Más precisamente, los tumores grado III tenían en promedio un SUVmax multiplicado por 2.1 en comparación con los tumores de menor grado y esto mismo ocurría en mujeres no menopáusicas (SUVmax multiplicado por 1.3) en comparación con posmenopáusicas. Se sabe que las más jóvenes y las pacientes no menopáusicas tienden a tener un peor pronóstico. Hay una clara interacción entre perfil triple negativo, alto grado y mutación p53. En la serie de Groheux, el grado III estuvo presente en el 77% de los TN y en un 26% de los tumores no TN. También es sabido que una proporción significativa de TN y carcinomas basal-like están asociados a mutaciones esporádicas de P53 y/o sobreexpresión de proteína p53⁴²². Groheux encontró que la mutación p53 se hallaba en el 83% de los tumores TN vs 32% de los tumores no TN.

Cabe mencionar otro estudio importante como el de Ekmekcioglu et al⁴²³ en relación a la correlación de la captación de 18F-FDG con los factores pronósticos histopatológicos del CM. En su estudio, el SUV max del tumor y el ratio SUV max de tumor-SUV max fondo fue significativamente más alto para los pacientes con CDI respecto a CLI. Además, se encontró una captación de FDG más alta en pacientes con CDI que en carcinomas de otros tipos patológicos. Igualmente este autor encontró una correlación positiva entre la captación de FDG y el tamaño tumoral, a diferencia de Groheux et al.

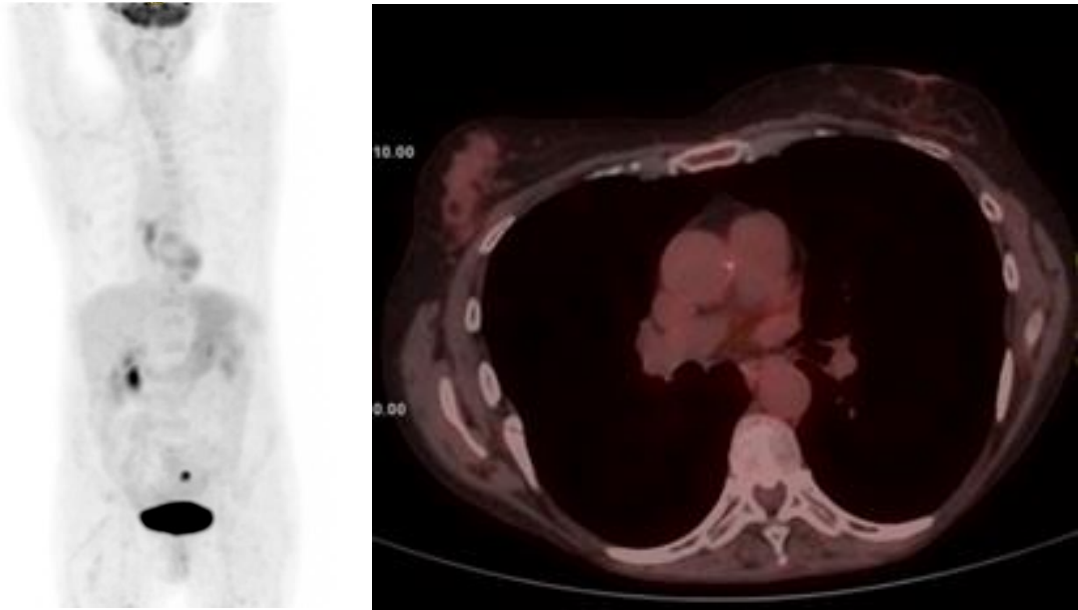


Figura 72. Paciente del estudio con CLI en mama derecha. Imagen MIP y de fusión.

Los resultados de Ekmekcioglu corroboran hallazgos ya descritos en otros estudios como la significativa relación entre grado histológico y captación de FDG ^{417, 374}. Berriolo- Riedinger et al⁴²⁴ encontró una relación significativa entre captación de 18F-FDG y pleomorfismo nuclear y actividad mitótica, pero no con la formación tubular. Estos resultados indican que la actividad mitótica y pleomorfismo nuclear pueden estar más implicados en las vías glicolíticas y el consumo de glucosa.

El estudio de Ekmekcioglu et al demostró una asociación entre captación de 18F-FDG y la invasión linfática peritumoral, pero no se encontró una relación con la invasión vascular ni perineural. Otro elemento estudiado indicativo de agresividad tumoral es la necrosis. Este autor encontró que tumores con necrosis probada histopatológicamente tenían una captación de 18F-FDG significativamente mayor. A diferencia de eso, la captación de 18F-FDG puede ser más baja en la parte mucinosa de los tumores, el tejido conectivo y en las áreas necróticas, lo cual puede causar un falso negativo. Ekmekcioglu tampoco encontró relación significativa entre la calcificación

intratumoral y la captación de FDG, o entre captación de FDG y grado de desmoplasia. Las calcificaciones pueden verse tanto en tumores benignos como malignos, aunque es más frecuentemente vista en CDIS y menos frecuente en lesiones benignas. Se ha demostrado que en algunos pacientes con desmoplasia intensa existe un descenso de la SLE y SG comparado con los pacientes que tienen bajo grado de desmoplasia⁴²⁵. Así, la reacción estromal puede que no refleje adecuadamente el consumo de glucosa o la implicación de vías glicolíticas.

Cuando Ekmekcioglu examinó las relaciones entre la captación de 18F-FDG y los valores porcentuales de RE y RP, los valores de captación de 18F-FDG mostraron una pobre correlación lineal negativa con el porcentaje de valores de RP. Por el contrario, el estado de RP negativo no mostró diferencias significativas en los valores de captación de 18F-FDG. Esto podría estar relacionado con el nivel de corte del límite de positividad de RP. Se han descrito resultados conflictivos en relación a la relación entre captación de 18F-FDG y el estado de RH. Algunos estudios⁴¹⁸ afirman que no hay asociación, mientras otros indican que la captación de FDG es significativamente más alta en pacientes con estado RE negativo^{374, 426}. Algunos estudios³⁷³ han demostrado niveles de SUV max más altos en pacientes con RP negativos, mientras que otros informan de niveles de SUV max más altos en pacientes RE negativos comparado con pacientes RE positivos, pero sin existir asociación entre RP y la expresión de c-erb-B2⁴²⁷. De forma similar, Osborne et al³⁷² demostró niveles más altos de SUV max en pacientes RE negativos, con ratios SUV max tumor-fondo más altos, aunque el estado de RP no se correlacionó con la captación de FDG. Este mismo autor concluyó que el perfil genético de pacientes con elevada captación de FDG podía corresponderse con un fenotipo molecular de RE.

En el estudio de Ekmekcioglu et al no se demostró asociación entre la captación de 18F-FDG y la sobreexpresión de c-erb-B2. Como ya se ha comentado anteriormente, Ueda et al. demostró una relación positiva entre

captación de 18F-FDG y expresión del oncogén CerbB2, aunque otros estudios no han descrito una relación significativa³⁷². De forma similar, Ekmekcioglu tampoco demostró asociación entre expresión c-erb2 y captación de FDG. Groheux et al³⁷⁴ sugirió que el gen HER 2 no jugaba un papel importante en la vía glicolítica.

Tanto en el estudio de Ekmekcioglu et al como para otros autores ^{367,374}, los pacientes con CM TN mostraron niveles de captación de FDG más altos que la de pacientes de otros grupos de receptores. Ekmekcioglu et al también mostró una correlación positiva entre Ki-67 y SUV max tumoral, y en los ratios SUV max tumor-SUV max fondo. Cuando los pacientes eran agrupados según niveles de Ki-67, <20% y ≥20%, el último grupo mostraba ratios de SUV max significativamente más altos. Varios estudios^{417, 418} han demostrado que el índice Ki-67 se correlaciona positivamente con la captación de 18F-FDG en el tumor primario.

Tanto el estudio de Ekmekcioglu et al como otros ^{426, 421} no han encontrado asociación entre la edad y la captación de FDG de los tumores. Groheux et al³⁷⁴ informó que la captación de 18F-FDG fue 1.3 veces mayor en pacientes premenopáusicas, mientras que Kim et al³⁷⁵ no encontró correlación entre el estado menopáusico y el tumor SUVmax, e informó que las pacientes menopáusicas tendieron a tener una menor captación de 18F-FDG en sus tumores primarios.

En nuestra Tesis Doctoral, en el análisis de nuestra muestra global se encontró una relación estadísticamente significativa entre SUV max y RP, y SUV max y Ki67. Es decir, cuando aumenta o disminuye el **SUVmax** aumenta o disminuye los **RP** y **Ki67**. Esto está en consonancia con lo observado por Groheux et al³⁷⁴ que en su estudio encontró que los valores de SUV max eran significativamente más bajos en pacientes con tumores positivos para RE y en tumores RP positivos. E igualmente Kim et al³⁷⁵ encontró que las pacientes con CM con RE negativos tenían valores de SUV mayores que las

pacientes con RE positivos. En referencia al estado de RP, este autor también encontró que los RP tenían una correlación significativa con el SUV max. De forma similar a nosotros, aquellos autores ^{428, 429, 417, 418} que han estudiado el Ki67 encontraron una correlación positiva entre porcentaje de células positivas al Ki67 y la captación de FDG.

En el caso de variables con más de una categoría, cabe destacar que en nuestro trabajo, el **SUVmax** fue significativamente mayor en el **grado histológico II** (4.2) respecto al I (1.3). El grado tumoral es un factor predictivo importante en el CM y es probablemente el factor pronóstico en el que más frecuentemente se ha demostrado una correlación con la captación de FDG ^{424, 417, 418}. Esta asociación se explica porque tumores con metabolismo celular elevado proliferan rápidamente, y tumores con proliferación celular elevada generalmente tienen un grado histológico elevado. Como era de esperar, en nuestro trabajo encontramos diferencias estadísticamente significativas en el SUV max de tumores dependiendo de si el grado histológico era bajo, intermedio o alto (grados I, II y III).

Igualmente, en el análisis de variables con más de una categoría, el **VMT** mostró una tendencia a un valor medio mayor en las lesiones derivadas de tumores con grado histológico II (8.2 ± 5.3) respecto a los de grado I (4.7 ± 8.9) aunque sin diferencias significativas.

A pesar de que SUVmax es un índice ampliamente utilizado para indicar la captación de ¹⁸F-FDG del tumor, representa sólo el valor más alto de un solo vóxel en el tumor y tiene limitaciones en la evaluación de la actividad heterogénea del tumor y la carga tumoral total. SUVmax también es altamente sensible al ruido y es afectado por muchos factores⁴³⁰. Se ha demostrado en varios estudios recientes y para varias neoplasias malignas que otros parámetros derivados de la imagen ¹⁸F-FDG PET pueden tener un valor pronóstico estadísticamente significativo mayor que SUV en la determinación de la respuesta del tumor⁴³¹. Estos parámetros, que permiten

una evaluación más completa del nivel funcional del tumor, incluyen el volumen de tumor metabólicamente activo (VMT)⁴³² y glucólisis lesional total (TLG)³⁴¹, definida como el producto de VMT y su SUV_{medio} asociado. Existen programas informáticos que permiten la medición de estos parámetros a partir de las imágenes 18F-FDG PET. Se ha demostrado³⁸⁰ que estos nuevos índices metabólicos (VMT y TLG) pueden predecir mejor la respuesta al tratamiento del CM que el tradicional SUV_{máx}, estando los cambios en el volumen metabólico del tumor relacionados con el riesgo de recurrencia⁴³³. El posible valor pronóstico de estos parámetros se ha estudiado en tumores de mama operables³⁸², en tumores con afectación axilar tratados con mastectomía⁴³⁴ y en pacientes con enfermedad metastásica a distancia⁴³⁵, siendo los resultados de estos trabajos contradictorios. Kim et al³⁸² describieron que valores altos de SUV_{máx} y VMT en la enfermedad ganglionar regional se asociaban con un menor tiempo libre de enfermedad y de SG, mientras que en el tumor no existía esta asociación. Por el contrario, Nakajima et al⁴³⁴ observaron que el VMT y TLG, calculados tanto en el tumor primario como en los ganglios metastásicos locorregionales, se relacionaban con la recurrencia de la enfermedad. Otros grupos han sugerido que valores altos de SUV_{máx} en el tumor se relacionan con un peor pronóstico de la enfermedad en estas pacientes.

Kaida et al⁴³⁶ examinaron la relación entre parámetros de PET basados en el volumen y factores clínico-patológicos en pacientes con CM. Una de sus conclusiones fue que VMT y TLG están asociados con el estadio pT, el estado de los ganglios linfáticos y el perfil TN. En línea con estos trabajos, en el estudio de Nakajima⁴³⁴, VMT y TLG fueron significativamente mayores en pacientes con un tamaño de tumor más grande, 2 o 3 ganglios linfáticos afectados, mayor grado nuclear, tumores RE negativos, tumores TN y recurrencia. Por otro lado, el estado HER2 no mostró una correlación significativa con todos los parámetros de PET o recurrencia, lo cual pudo

haber sido porque se incluyeron 11 pacientes TN (15,3%) entre los 74 pacientes con tumores HER2 negativos.

Kaida et al⁴³⁶ describió que la TLG estaba relacionada con la invasión linfática, grado nuclear y estado de RE, aunque el VMT no estuvo significativamente relacionado con ellos. Así, este autor sugirió que la TLG refleja el metabolismo tumoral comparado con el VMT, y que la TLG puede ser más útil para la predicción pronóstica en el CM. Nakajima et al⁴³⁴, sin embargo, no encontró relación estadísticamente significativa entre los parámetros PET y la invasión linfática, y tanto VMT como TLG se relacionaron con el grado nuclear y el estado de RE.

Como hemos mencionado más arriba, en los resultados de esta Tesis Doctoral, al igual que Nakajima, el **VMT** mostró una tendencia a un valor medio mayor en las lesiones derivadas de tumores con grado histológico II respecto a los de grado I.

Cuando analizamos el **perfil IHQ** correspondiente a las lesiones, encontramos que **SUVmax** fue significativamente mayor en aquellas lesiones cuyos tumores expresaban un perfil IHQ HER2 (5.0 ± 3.2) respecto a los que expresaban un perfil TN (3.8 ± 2.6). En relación a la relación del SUV max con HER 2, la mayoría de estudios coinciden en que HER 2 no parece influenciar significativamente las vías del metabolismo de la glucosa ^{424, 417, 374}.

En el trabajo de García Esquinas et al⁴³⁷ se observó una relación con tendencia a la significación estadística entre SUV max de la enfermedad locorregional dependiendo de la existencia o no de la sobreexpresión de HER 2. Si las diferencias se estudiaban según el fenotipo molecular, hubo diferencias en el SUV max en tumores con fenotipo HER 2 comparado con los luminal A o B. En la comparación de tumores luminal A y tumores HER 2, el 100% de los tumores luminal A eran de bajo grado, pero en los tumores HER2 el 50% fueron de alto grado. Esto quizás explica las diferencias en el

SUV max en ambos tipos de tumores. Sin embargo, las diferencias en el SUVmax en tumores HER 2 y luminales B no se explican tan fácilmente. Los luminal B expresaron RE en el 100% de los casos mientras que los tumores HER 2 expresaron RE en el 80%. Sin embargo, estos autores observaron que en los tumores HER 2 positivos, el SUV max fue independiente de la expresión de RE, y fue similar en tumores HER 2 y RE positivos que en los HER 2 positivos con RE negativos. En los tumores HER 2 negativos, se encontraron diferencias significativas según la expresión o no de RE y la presencia de porcentajes de tumores de alto grado fue similar en tumores luminal B y tumores HER 2 positivos, así que las diferencias no se debían al grado histológico. Por tanto, para García Esquinas et al, la presencia de sobreexpresión de HER 2 afecta al metabolismo de la glucosa y magnifica el efecto de los RE en el SUV max.

Por el contrario, Groheux³⁷⁴ no encontró una influencia significativa de la sobreexpresión de HER2 en el SUV max.

En nuestro estudio, al analizar variables con más de una categoría, cabe destacar que el **TLG** fue significativamente mayor en aquellas lesiones con **perfil IHQ HER2** (25.0 ± 7.6) respecto a tumores TN (8.9 ± 18.3) ($p < 0.01$). Igualmente, al analizar el perfil IHQ respecto a **VMT**, se observaron diferencias significativas entre el perfil HER2 (6.3 ± 14.3) y el perfil IHQ TN (2.3 ± 4.1). Nuestros resultados difieren de los de Kaida y Nakajima^{436,434} ya que ninguno de los dos autores encontró asociación estadísticamente significativa entre los parámetros metabólicos y la expresión de Her2. Hatt et al⁴³⁸ en su análisis por subgrupos de pacientes confirmó una significativa mayor precisión de TLG frente a SUV para tumores RE positivos/HER 2 negativos pero no para TN y HER2 positivos. Sin embargo, Kajary et al⁴³⁹ encontró valores medios de SUV max, SUV promedio y TLG, mayores en tumores HER2 positivos que en HER2 negativos, pero la correlación significativa se encontró solo para SUV max. Cabe mencionar que, tanto en el estudio de Nakajima et al⁴³⁴, Hatt et al⁴³⁸ y Kajary et al⁴³⁹, la muestra

poblacional era pequeña lo que supone una limitación, y era especialmente restrictiva en el subgrupo de pacientes TN y HER 2 positivos.

En nuestros resultados, en relación con el grado de respuesta patológico, encontramos que el **SUVmax** es significativamente mayor ($p = 0.03$) en aquellas lesiones mamarias con mayor grado de respuesta (Miller-Payne 5, SUVmax 5.8 ± 3.4) respecto a tumores con respuesta patológica intermedia (Miller-Payne 3, SUVmax 2.3 ± 1.7).

El sistema de Miller y Payne refleja la disminución en la celularidad viable del cáncer, no del tamaño del tumor. Hay estudios³⁷⁹ en los que 18F-FDG PET ha demostrado discriminar entre pacientes respondedores/no respondedores según el sistema de Miller y Payne con SUVmax, que refleja el estado metabólico de cáncer viable. En este estudio el SUV max en el estudio basal era de 11,3 (rango 4,5-23) en los respondedores y 9,3 (rango 2,5-19,9) en no respondedores. Estos resultados coinciden con lo encontrado en nuestro trabajo. La media de descenso de valor de SUV en ese estudio fue mayor en pacientes que habían tenido respuesta patológica frente a los que no la habían tenido durante todo el periodo de monitorización con PET-FDG, sin embargo, la diferencia no alcanzó significación estadística. Del mismo modo, en el estudio de Im et al³⁸⁰, SUVmax disminuyó más en los respondedores ($72.8 \pm 23.2\%$) que en no respondedores ($53.6 \pm 25.7\%$) tras el segundo ciclo de QT. Además, el nivel de decremento en los respondedores y no respondedores es similar a estudios previos⁴⁴⁰. Sin embargo, la diferencia no fue estadísticamente significativa, probablemente debido a la pequeña cantidad de pacientes en el estudio. Por otro lado, MTV y TLG en su estudio discriminó respondedores de no respondedores con significación estadística, a pesar del pequeño número de pacientes.

En el estudio de Martoni et al³⁷⁹, en el análisis según la caracterización biológica del tumor, la identificación temprana de los no respondedores se reservó exclusivamente para los pacientes que tenían tumores RE-positivos

y para aquellos que tenían tumores RE-positivos / HER2 negativos. En particular, la evaluación PET precoz predice la no respuesta patológica en el 40% de tumores RE-positivos. Esto estaría en relación, y también explicaría el hecho de que en nuestros resultados el SUVmax es significativamente mayor en aquellas pacientes con mayor grado de respuesta (Miller-Payne 5) respecto a tumores con respuesta patológica intermedia (Miller-Payne 3), con el hecho bien documentado⁴⁴¹ de la baja quimiosensibilidad de los tumores RE positivos comparado con los tumores RE-negativos en el escenario preoperatorio, tumores (los RE positivos) que, por otro lado, como reflejan los estudios de Nakajima y Naida et al, presentan valores de los parámetros metabólicos en la PET FDG más bajos ^{434, 436}.

Análisis considerando los diferentes órganos

Existe mucha menos bibliografía que establezca la existencia de una posible correlación entre los parámetros metabólicos y las variables analizadas comparando diferentes órganos afectados.

En nuestro trabajo, al analizar las *lesiones mamarias*, no se encontró relación entre ninguno de los 3 parámetros analizados y las variables analizadas.

En el caso de las *lesiones ganglionares*, al valorar la relación existente entre variables numéricas y **TLG**, se encontró una relación con la **edad** (p 0.007). En el estudio de Groheux et al³⁷⁴ ya se informó que los valores de captación de FDG eran mayores en mujeres no menopáusicas. Sin embargo, nuestros resultados contradicen los de Satoh et al, el cual no obtuvo diferencias significativas en el SUVmax o TLG en los dos grupos de edad analizados⁴³⁵.

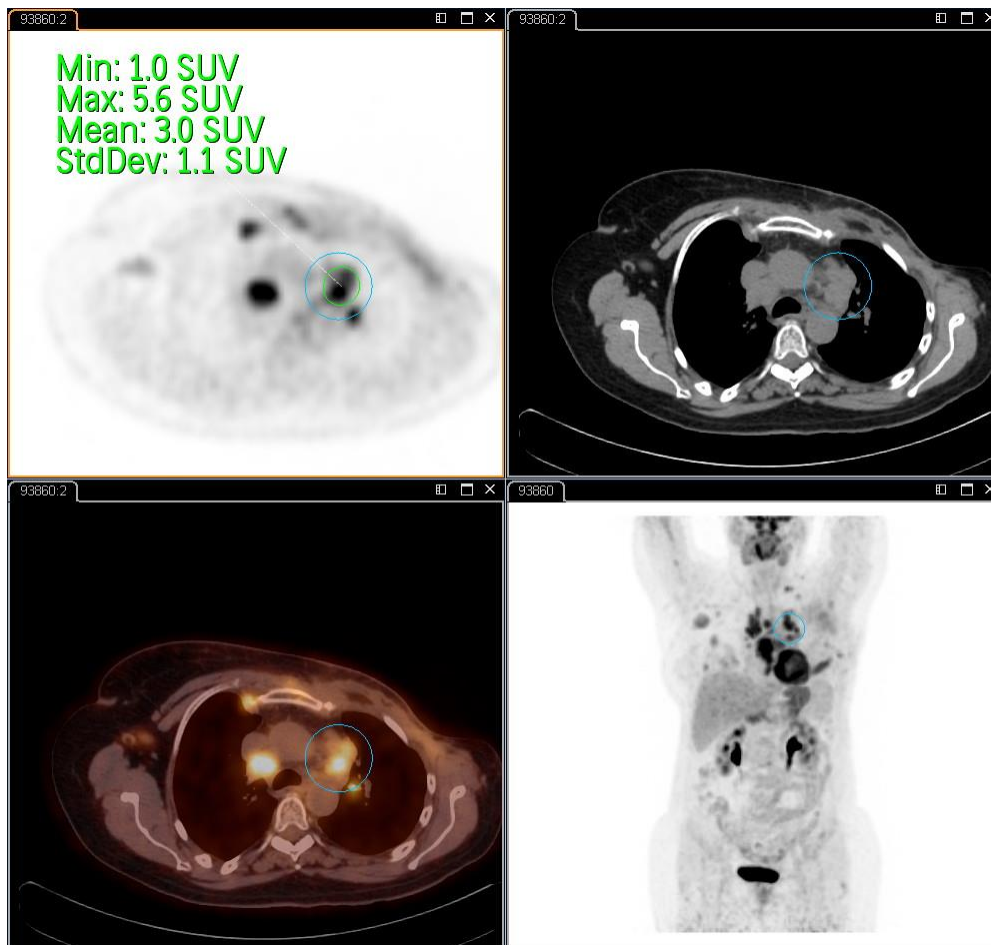


Figura 73. Paciente del estudio con lesiones hipermetabólicas ganglionares.

Igualmente, encontramos una correlación con el **tipo histológico**, existiendo una relación significativa ($p 0.04$) con un valor medio de **SUVmax** en los CDI de 4.6 ± 2.5 frente a otros tipos histológicos (2.7 ± 1.0). También encontramos una correlación con el tipo histológico, existiendo una relación significativa ($p 0.01$) con un valor medio de **TLG** en los CDI de 9.2 ± 16.1 frente a otros tipos histológicos. Al analizar las variables dicotómicas, cabe destacar que se observó una tendencia a un valor medio mayor de **VMT** en las lesiones ganglionares derivadas de tumores infiltrantes (2.4 ± 6.3) respecto a otros tipos histológicos (0.89 ± 0.6) aunque sin significatividad.

Al revisar la bibliografía existente respecto a los resultados anteriormente reseñados, se ha descrito por varios autores que existe una captación más baja de 18F-FDG en CLI comparado con CDI ^{374,367}. En el estudio de Kajary et al⁴³⁹, la captación 18F-FDG descrita para todos los parámetros metabólicos (SUV max, VMT y TLG) fue más baja también en CLI que en otros tumores.

En los resultados de esta Tesis Doctoral, en relación con las variables de más de dos categorías, se encontró que el valor de **SUVmax** es significativamente mayor (p 0.01) en aquellas lesiones cuyo **perfil IHQ** era del tipo HER2 (5.8±3.7) respecto a los TN (3.7±2.3). En el análisis de las variables de más de dos categorías, igualmente hemos de destacar que se encontró que el valor de **TLG** era significativamente mayor (p 0.00) en aquellas lesiones cuyo perfil IHQ era del tipo HER2 (8.5±23.1) respecto a los tumores TN (4.1±5.6). Ya se ha comentado con anterioridad como, en lo referente a este aspecto, los estudios existentes son contradictorios, si bien la mayoría parecen reflejar que la sobreexpresión de HER2 no estaría implicada en las vías del metabolismo glucolítico. Nuestros resultados contradicen esta idea.

En cuanto a las **lesiones óseas**, no se encontró relación entre **SUVmax** y las variables numéricas (edad, IMC, RH) excepto con **ki67** (p 0.0001). Igualmente, no se encontró relación entre **TLG** y las variables numéricas (edad, IMC, RRHH) excepto con **ki67** (p 0.03). La mayoría de los estudios coinciden con nuestros resultados y encontraron una correlación positiva entre expresión de Ki67 y la captación de FDG, tal y como se ha comentado anteriormente en el análisis global de la muestra, no existiendo resultados específicos en órganos concretos.

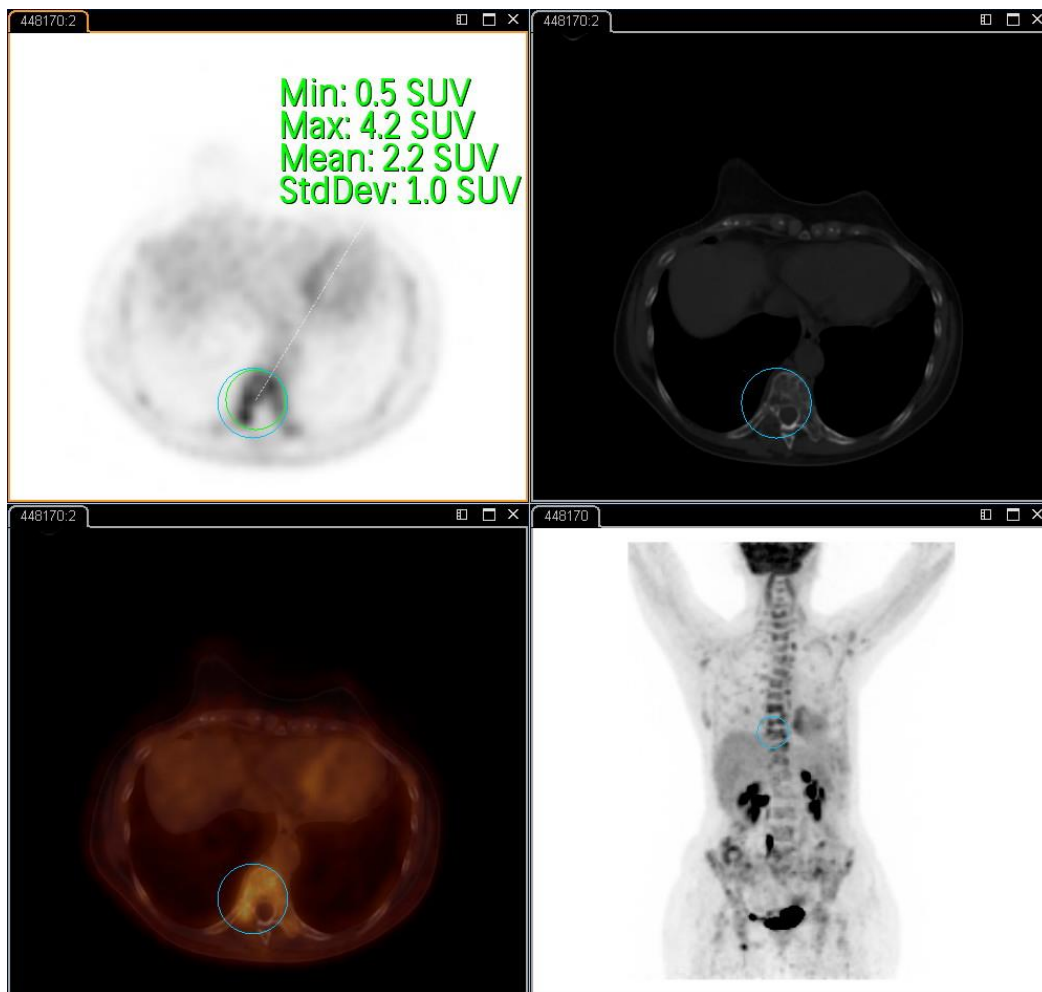


Figura 74. Paciente del estudio con lesiones hipermetabólicas óseas.

En relación con nuestros resultados, recordamos que el **SUVmax** fue mayor en los CDI (3.7 ± 2.1) respecto a otros tipos (2.9 ± 0.9), y que **TLG** fue mayor en los perfiles IHQ HER2 (14.1 ± 19.4) respecto a los TN (18.6 ± 31.3).

En referencia a las **lesiones pulmonares** al igual que con las lesiones óseas, no se encontró relación entre **SUVmax** y las variables numéricas (edad, IMC, RH) excepto con **ki67**, y observamos una correlación entre **VMT** y la expresión de **RE**.

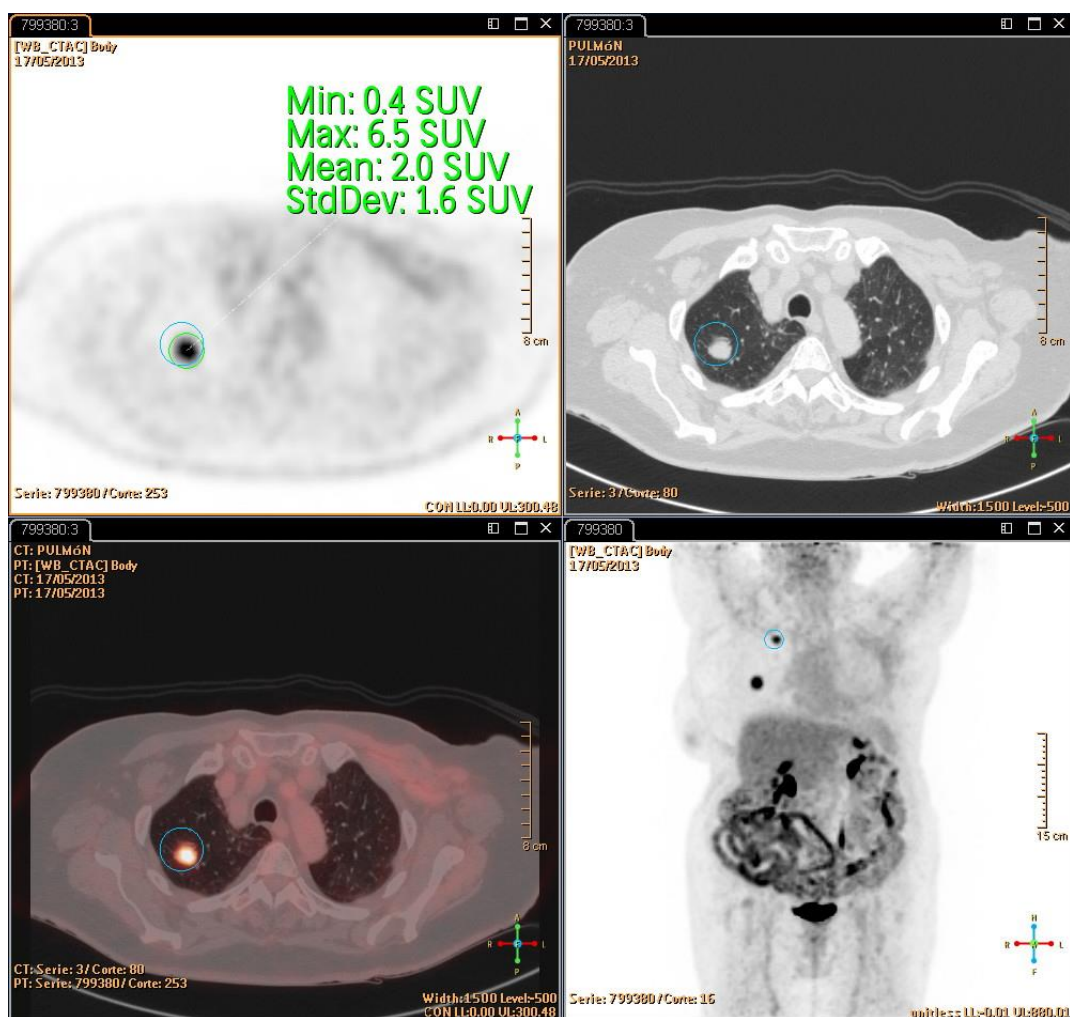


Figura 75. Paciente del estudio con lesiones hipermetabólicas pulmonares.

En el análisis concreto de lesiones en pulmón encontramos una relación entre TLG y VMT y grado histológico, puesto que tumores de mayor grado tuvieron valores medios más altos, no existiendo tampoco bibliografía específica sobre este apartado. Cuando hablamos de TLG, se encontró valores para grado histológico II (3.6 ± 4.2) o grado III (4.6 ± 3.9) significativamente mayores que para grado I (1.4 ± 2.4). Igualmente, para VMT, los valores de grado histológico II o grado III fueron 1.08 ± 0.8 y 1.3 ± 0.7 respectivamente, frente a 0.3 ± 0.4 en el grado I.

En cuanto al análisis del **perfil IHQ**, el valor medio de **VMT** de las lesiones originadas de tumores TN fue mayor (1.3 ± 0.8) que el de los tumores HER2

(0.7 ± 0.5). En nuestro análisis de lesiones pulmonares, de forma diferente a lo encontrado en la muestra global u otras lesiones por órganos, encontramos un resultado más en consonancia con lo describen otros autores^{436,434} para los que los parámetros metabólicos eran mayores en tumores TN en su población de estudio.

En el caso de las *lesiones hepáticas* no se encontró correlación entre **SUVmax** y las variables numéricas, excepto al analizar **ki67**. Cuando se analizó la relación entre SUVmax y **grado histológico**, se encontró, al igual que hemos descrito anteriormente, valores medios mayores en tumores de mayor grado (7.0 ± 3.5 grado III vs 4.4 ± 2.2 grado II).

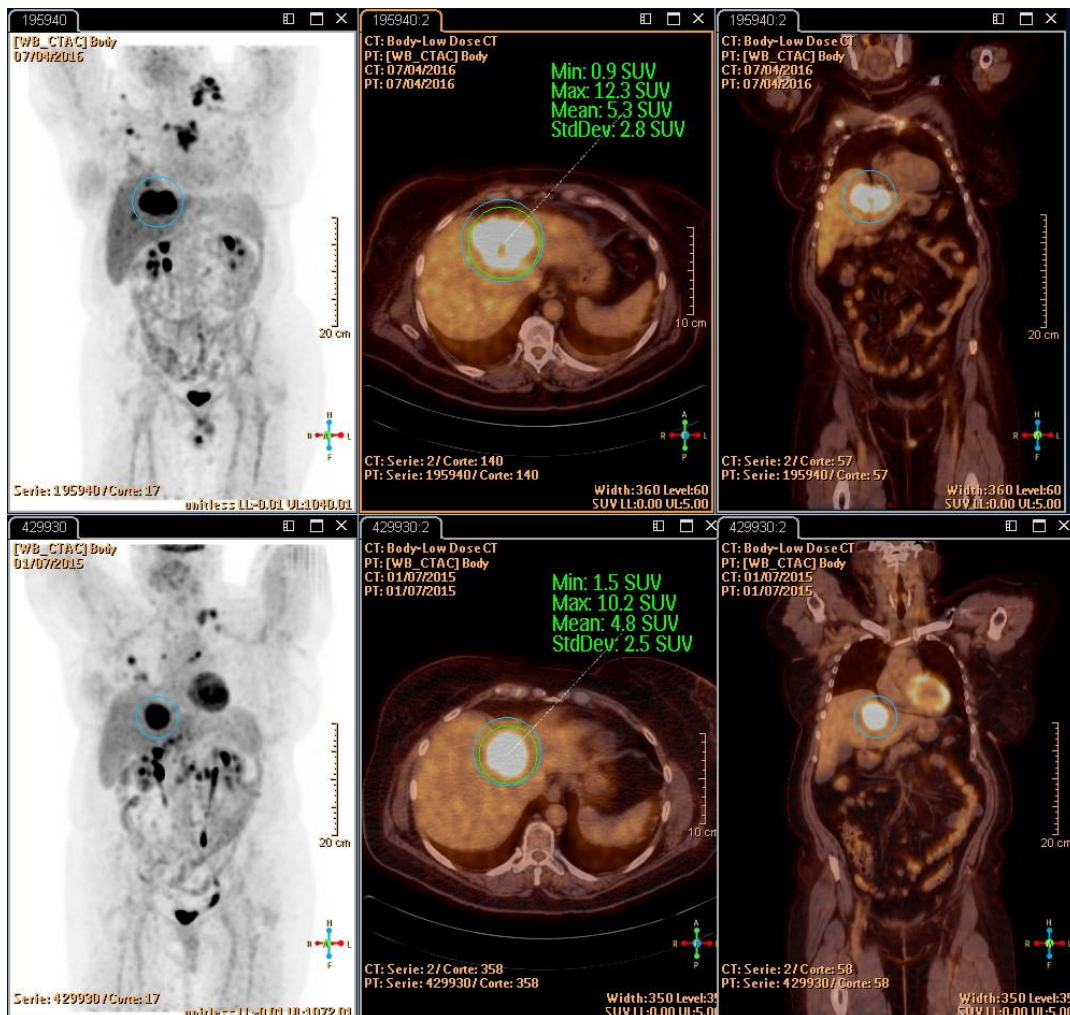


Figura 76. Paciente del estudio con lesión hipermetabólica hepática.

En referencia al grado histológico, en nuestra Tesis Doctoral se observó que en la mayoría de las lesiones por órganos los valores de los parámetros metabólicos son mayores en los tumores de mayor grado histológico, siendo estos resultados concordantes con lo descrito en la literatura ^{442, 434}.

Por último, merece la pena recordar nuevamente que no hemos encontrado en la literatura estudios que analicen la relación de los valores de los parámetros metabólicos con los parámetros clínico-patológicos sistemáticamente en cada uno de los órganos.

Análisis de las variaciones entre estudios PET/TC.

Un aspecto a tener en cuenta en esta Tesis Doctoral es que no sólo se estableció la relación existente entre los parámetros metabólicos derivados de los 3 PET-TC (valorados éstos, a modo de corte temporal transversal en cada uno de los momentos en que se llevó a cabo el PET-TC) realizados durante el seguimiento de nuestras pacientes y su relación con los parámetros clínico-patológicos, sino que se valoró si los porcentajes de variación que se obtuvieron en los valores de SUVmax, TLG y VMT entre primer y segundo PET-TC (SUVmax 1-2, TLG 1-2 y VMT 1-2) así como entre segundo y tercer PET-TC (SUVmax 2-3, TLG 2-3 y VMT 2-3) presentaron alguna relación con dichos parámetros.

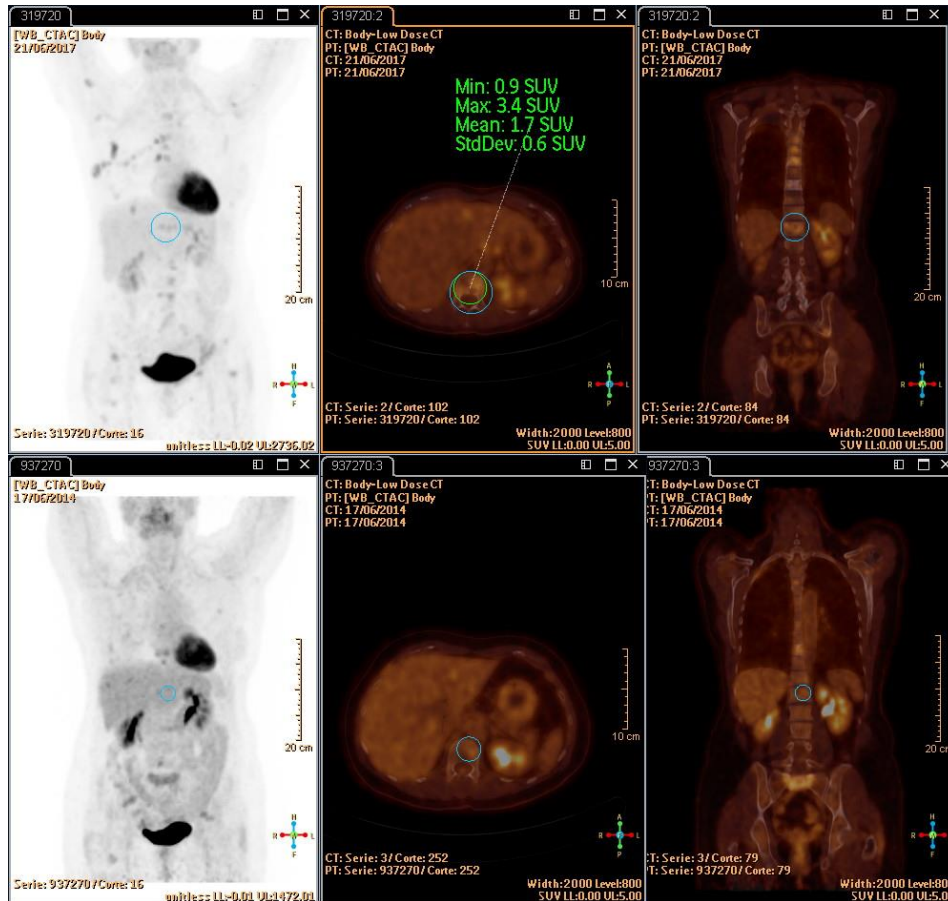


Figura 77. Comparativa de dos estudios de paciente incluida en la tesis. Variación de metabolismo en lesión vertebral.

Es escasa la bibliografía que valora, no solo la correlación cuantitativa de cualquiera de los parámetros metabólicos con factores clínico-patológicos, sino cómo evolucionan estos a lo largo de la evolución de la enfermedad en diferentes estudios PET-TC. Habitualmente los estudios publicados valoran la evolución de SUVmax en función de tratamientos con QT neoadyuvante. Por ejemplo, Hatt et al⁴³⁸ analizan 51 pacientes con CM y los clasifican en respondedores y no respondedores en función del estado histopatológico y valoran SUV y TLG de forma basal y tras 2 ciclos de QT neoadyuvante.

En nuestros resultados, la correlación existente entre las variaciones de parámetros metabólicos y variables numéricas de carácter clínico como la **edad** o el **IMC** (SUVmax 1-2, SUVmax 2-3, TLG 1-2, TLG 2-3, VMT 1-2, VMT

2-3) tanto en el análisis de la muestra global como en el análisis realizado por órganos (lesiones mamarias, ganglionares, pulmonares o hepáticas) probablemente obedezcan a otros factores asociados, por ejemplo, a la propia edad. En este sentido, y tal y como se ha descrito en el apartado 4.1 (por ejemplo al valorar los resultados en lesiones ganglionares), diversos autores analizan la relación entre parámetros metabólicos y factores asociados a la edad como pueden ser el estado o no de menopausia de la paciente ^{426, 421, 374}.

Quizá la actividad proliferativa medida mediante KI67 es uno de los parámetros clínico-patológicos más estudiados en la práctica clínica diaria. Los resultados de nuestro análisis de variaciones, considerando la muestra global, tanto para SUVmax, TLG como VMT, muestran una correlación entre el segundo PET-TC y el tercero, al analizar la actividad proliferativa medida mediante **Ki67**. Cuando dicho análisis se realiza órgano a órgano, cabe destacar que existe una correlación estadísticamente significativa entre la variación de SUVmax 1-2, SUVmax 2-3, TLG 1-2, TLG 2-3 y VMT 1-2, VMT 2-3 con Ki67 en las lesiones óseas. Estos resultados coinciden con los ya descritos anteriormente en el apartado de valoración de los parámetros metabólicos tanto globalmente como en el análisis por órganos (hueso, hígado y lesiones pulmonares) considerados aisladamente y con autores que lo confirman en sus resultados⁴¹⁷.

El análisis del comportamiento de la variación de los parámetros metabólicos en relación con los diferentes órganos es especialmente llamativo en las lesiones óseas (SUVmax 1-2, SUVmax 2-3, TLG 1-2, TLG 2-3, VMT 1-2 y VMT 2-3).

La correlación entre las variaciones de SUVmax, TLG y VMT en relación con la expresión de **RH** es variable en nuestros resultados tanto en la muestra global como en el análisis de los diferentes órganos, aunque en prácticamente todos los órganos existe una correlación con la expresión de

RE y RP. La bibliografía al respecto también muestra resultados contradictorios en este sentido encontrando ausencia de asociación de SUV con RRHH o autores que comunican resultados contrarios ^{372, 418} .

Nuestros resultados confirman que el descenso del porcentaje de variación en el tipo histológico **ductal infiltrante** es menor, o dicho de otro modo, hay una relación significativa entre la variación del 2º y 3er PET-TC (tanto en el análisis global como al valorar las lesiones óseas) , siendo siempre mayor el descenso de la variación en el grupo de otros tipos histológicos no infiltrantes en relación con lo ya descrito anteriormente referente a la menor agresividad de los “otros” tipos histológicos³⁷⁴. Tal y como se ha descrito con anterioridad, hay autores que confirman en sus resultados valores de SUVmax o relación ratio SUVmax tumor-fondo mayor en tumores ductales⁴²³.

No existió una correlación entre las variaciones de parámetros metabólicos y tipo histológico en lesiones mamarias, ganglionares, pulmonares o hepáticas a diferencia de lo encontrado en el apartado 4.1 donde se confirmó la correlación con tipos histológicos infiltrantes en lesiones ganglionares y óseas.

Es razonable pensar que el efecto de la QT neoadyuvante da lugar a porcentajes de variación (descenso) mayor en el conjunto de las lesiones tratadas respecto a las no tratadas, hecho que se corrobora en lesiones ganglionares especialmente. Hay autores⁴⁴³ que monitorizan la actividad metabólica en CM precoz durante tratamiento con QT neoadyuvante y comparan los resultados obtenidos en lesiones mamarias y ganglionares encontrando que el grado de repuesta a la QT difiere entre mama y axila. De esta forma, en tumores TN, la predicción de que exista respuesta patológica completa puede ser realizada independientemente de la respuesta axilar metabólica.

Las variaciones existentes entre primer y segundo PET-TC confirman el análisis descrito anteriormente, en el sentido de que hay un significativo descenso del metabolismo en **grados histológicos** II y III frente a grado histológico I. Este hecho ocurre tanto en las lesiones ganglionares como en las óseas. Quizá esto obedezca a que tumores más agresivos a veces son los que mejor responden al tratamiento quimioterápico. En este sentido habría que ver si los que más responden son de perfiles favorables a tratamientos neoadyuvantes o adyuvantes como los HER2, cuestión esta que no hemos valorado en esta Tesis Doctoral. La bibliografía existente al respecto³⁷⁵ no valora el comportamiento de la variación de los parámetros metabólicos sino la relación directa entre valores de SUVmax, por ejemplo, y grado tumoral.

Hay estudios⁴⁴³ que concluyen que la correlación entre el grado de respuesta de 18F-FDG PET-TC durante la QN en lesiones de mama y ganglios linfáticos axilares es moderada en los subtipos triple negativos y pobre en CM HER2 (+). En esta Tesis Doctoral al analizar las variaciones de SUVmax, TLG y VMT, también se valoró la correlación con el perfil IHQ expresado por el tumor y el hecho de que el **perfil IHQ HER2** presentara significativos porcentajes de descenso respecto a TN y luminals, tanto para SUVmax como para TLG, pensamos obedece a las significativas mejoras introducidas en los tratamientos quimioterápicos en este tipo de tumores en los últimos años. En este sentido, son las lesiones ganglionares las que presentan mayor correlación con la variación metabólica (SUVmax 1-2, TLG 1-2, TLG 2-3, VMT 1-2 y VMT 2-3). Lo descrito habitualmente en la literatura son mayores valores de SUVmax en relación con el perfil TN expresado por el tumor ^{372, 419}.

En relación con el grado de respuesta patológica valorado mediante la clasificación de Miller-Payne, las variaciones de SUVmax y TLG entre primer y segundo PET-TC presentan descensos en los porcentajes de dichos valores de carácter significativo. Hay autores⁴³⁸ que concluyen que la reducción, tras

tratamiento con QT neoadyuvante, del volumen metabólico activo medido en el tumor valorado mediante la variación de TLG, predice la respuesta histopatológica con mayor exactitud que la variación de SUV.

Probablemente, la variabilidad de resultados en la variación entre PET-TCs sea debida a la muestra heterogénea que ha sido analizada, lo cual supone una limitación en nuestro trabajo, existiendo lesiones valoradas (tanto global como por órganos) en diferentes estadios de enfermedad o de evolución terapéutica y esto puede haber afectado a nuestros resultados.

4.2 ANÁLISIS DE LAS LESIONES TRATADAS CON QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE. ANÁLISIS DE LESIONES SECUNDARIAS A RECURRENCIA VS NO RECURRENCIA. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA. ANÁLISIS COMPARATIVO DE TÉCNICAS DE IMAGEN.

Análisis de la predicción de los parámetros metabólicos de la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante.

El tratamiento estándar para el CM localmente avanzado incluye QT neoadyuvante, debido a sus múltiples ventajas, siendo la principal la

reducción de la carga tumoral. Como resultado, los tumores inoperables avanzados pueden volverse operables, y pacientes con tumores grandes operables se les puede ofrecer cirugía conservadora de la mama. Otra ventaja de la QT neoadyuvante es la posibilidad de monitorizar la respuesta del tumor primario a los agentes quimioterápicos que fueron utilizados. La respuesta clínica temprana después dos ciclos de QT neoadyuvante resultó ser un predictor de remisión completa patológica, y podría ser un predictor de resultados a largo plazo⁴⁴⁴. Así, la predicción temprana de la respuesta de la QT neoadyuvante es invaluable, porque la predicción temprana podría garantizar una guía precoz para escoger el tratamiento apropiado⁴⁴⁵. El CM engloba un grupo heterogéneo de tumores, y la inmunohistoquímica permite la definición de 3 subgrupos principales con diferentes respuestas terapéuticas y diferentes pronósticos (TN, HER2 positivo, y tumores luminales). La RPC está asociada con un mejor resultado en el HER2 sobreexpresado y pacientes con CM TN. Por otra parte, hay estudios que mostraron que en tumores luminales, especialmente para luminal A, el impacto de la RPC en la supervivencia de un paciente sigue estando menos establecido²⁷². Así, una respuesta intermedia con reducción del tamaño tumoral que permite una CCM podría considerarse un objetivo clínico razonable para este grupo.

En este contexto, la 18F-FDG se ha identificado como una herramienta predictora muy útil. Así, se han establecido correlaciones entre la QT neoadyuvante y el descenso del valor del SUV tras 1-2 ciclos de QT en diferentes estudios ^{446, 444, 440, 447}. En el metaanálisis de Wang et al⁴⁴⁷, basado en 19 estudios incluyendo 920 pacientes para predicción de la respuesta a la QT neoadyuvante, se concluyó una sensibilidad del 84% y especificidad del 66% para identificar respondedores.

Groheux et al⁴⁴⁶ estudió pacientes con CM TN a los que se les realizó una exploración basal de 18F-FDG PET/TC y otra tras dos ciclos de QT neoadyuvante. En la exploración basal, los valores de SUV max estaban entre

1,5 y 27,0 (media 11,2). Tras dos ciclos de QT, los valores de SUV max se encontraban entre 1,1 y 30,6 (media 5,8). La media de la variación de SUV max entre el estudio inicial y el interim PET fue de -45% (rango -91% y -13%). La media de la variación de SUV fue de -73% en los pacientes que alcanzaron la RPC vs -33% en pacientes que no la alcanzaron. Estos autores establecieron un nivel de corte de descenso en el SUV del 42%. En pacientes no respondedores, el riesgo de tumor residual en la cirugía fue del 100% (vs 45% en respondedores) y el riesgo de recurrencia temprana fue de 44% (vs 0%). La conclusión a la que llegaron con su estudio es que un descenso menor del 42% en la captación de FDG a los dos ciclos de QT implica la existencia de tumor residual al final del tratamiento quimioterápico y mayor riesgo de recaída.

Como demuestran los estudios, la QT neoadyuvante produce un descenso de los valores de los parámetros metabólicos tanto en los valores medios como en la variación entre los diferentes PET-TC.

En esta Tesis Doctoral, se analizó estadísticamente el comportamiento de los parámetros metabólicos y sus variaciones en las 29 lesiones mamarias estudiadas. No se observaron diferencias significativas en las variaciones experimentadas entre los 3 PET-TC analizados en ninguno de los 3 parámetros analizadas (SUVmax, TLG o VMT).

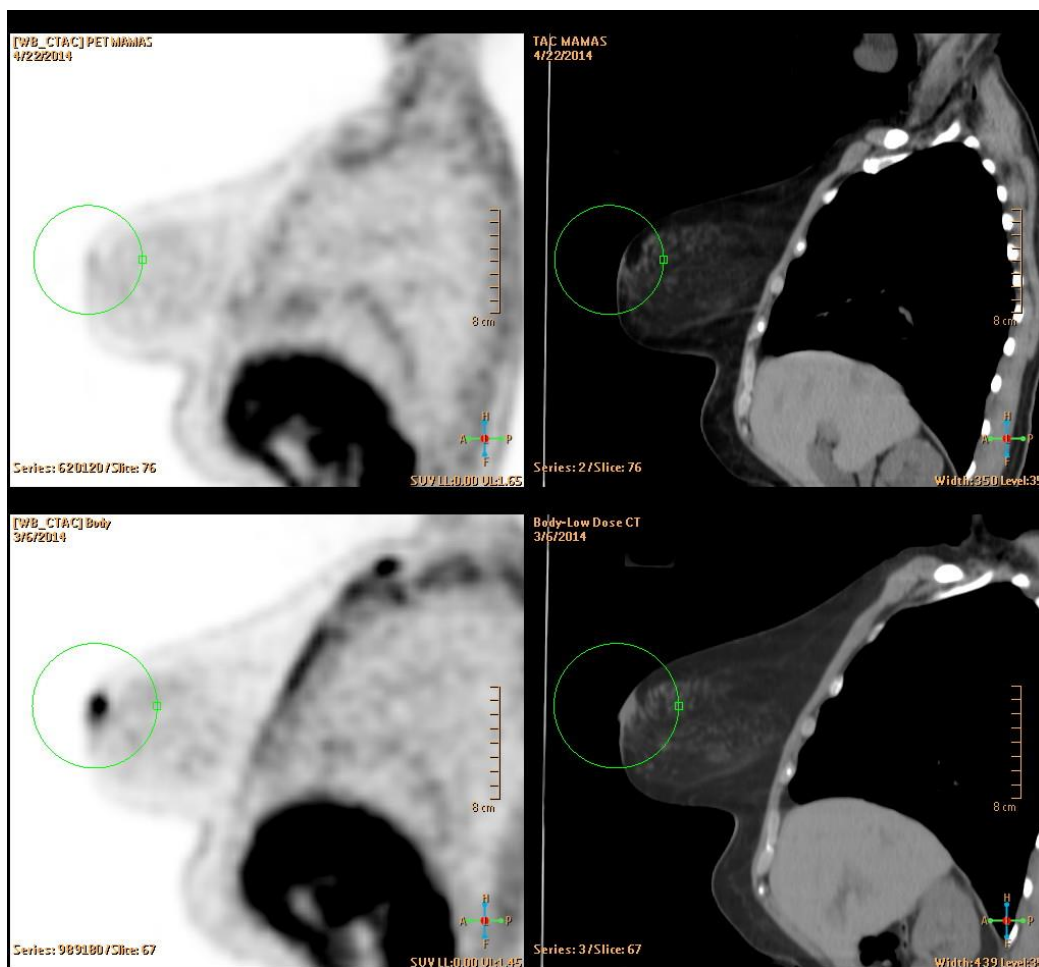


Figura 78. Paciente del estudio con CM. Imagen superior: reducción significativa de la actividad metabólica tras QT neoadyuvante. Imagen inferior: estudio basal.

En relación al uso de los parámetros metabólicos de la 18F-FDG en la predicción de los resultados tras QT neoadyuvante, el estudio de Im et al³⁸⁰ se realizó para demostrar una superioridad de VMT y TLG sobre SUV max en la capacidad predictora de respuesta tumoral, y demostraron que VMT y TLG se correlacionan de forma más precisa con la tasa de reducción del tamaño tumoral que el SUV max. En este estudio, que incluyó 24 pacientes con CM localmente avanzado, las tasas de reducción de VMT y TLG fueron significativamente más altas en respondedores que no respondedores, como se determinó tras cirugía en el análisis patológico (Miller-Payne). Sin embargo, las tasas de reducción del SUV max no mostraron diferencias. En el

análisis ROC, el área bajo la curva de VMT y TLG fue 0.886 y la de SUV max fue de 0,743. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, y valor predictivo negativo para la predicción de respuesta histopatológica fue la misma para VMT y TLG, y los valores fueron 100%, 85,7%, 83,3% y 100% respectivamente (en la tasa de reducción de 93,2% para el VMT y 95,8% para el TLG).

Evangelista et al⁴⁴⁸ estudiaron prospectivamente a 99 pacientes con CM en estadios II/III a las que se le realizó un estudio pretratamiento quimioterápico neoadyuvante de 18F-FDG PET/TC. Concluyeron que la TLG y el VMT eran factores predictores independientes de recurrencia de CM, mientras que en su población de estudio el SUV max tuvo pobre significado pronóstico. Los valores medios de SUV max, VMT y TLG fueron 16,2, 14 cm³ y 62,5 gr respectivamente. Todos los valores fueron mayores en pacientes con estadio TNM mayor, aunque sin alcanzar la significación estadística. Tanto la SLE como la SG de los pacientes con bajo SUV max, VMT y TLG fueron más prolongadas que la de pacientes con altos valores de los parámetros, aunque no estadísticamente significativos. Sin embargo, si se estratificaba a los pacientes de acuerdo al estadio de enfermedad, la SLE y SG fueron significativamente más bajas en pacientes con TLG más alto y estadio III que en pacientes con estadio II.

En el trabajo de Hatt et al⁴³⁸ observaron que la reducción de la actividad metabólica tumoral tras dos ciclos de QT neoadyuvante en el tumor primario medida por la TLG predice una respuesta histopatológica tumoral con mayor precisión que el SUV max, especialmente en tumores RE positivos /HER 2 negativos.

Hyun et al⁴³³ encontraron que el VMT tras QT neoadyuvante tenía la mayor asociación con el resultado final comparado con otros parámetros, y señalaron que un VMT de hasta 0,2 cm³ tras QT neoadyuvante estaba

significativamente asociado con un resultado favorable en pacientes que no alcanzaban RPC tras la misma.

Por último, incluso en el CM inflamatorio, que es una entidad más rara pero mayoritariamente una forma mortal de adenocarcinoma primario de mama, se ha evaluado⁴⁴⁹ el valor predictivo de las imágenes PET/TC para no RPC a la QT neoadyuvante y pronóstico en una serie homogénea de pacientes con CM inflamatorio no metastásicos. Estos autores propusieron un nivel de corte del 72% para la variación del SUV del PET 1 (basal) al PET 3 (previo a cirugía) como el mejor nivel que predice enfermedad residual con una sensibilidad, especificidad y precisión del 61%, 80% y 65% respectivamente. El nivel de corte del 72% en la variación del SUV1-3 fue el mejor predictor y el factor predictor independiente de supervivencia libre de metástasis a distancia.

Como hemos analizado, se describen en la literatura relaciones significativas entre porcentajes de variación de los parámetros metabólicos y grado de respuesta a tratamiento con QT neoadyuvante. Y, tal y como hemos dicho, nuestros resultados no mostraron significación en el grado de variación de SUVmax, VMT o TLG lo que probablemente obedece al bajo número muestral y a la heterogeneidad de nuestra población.

Análisis de la recurrencia

Nuestros resultados muestran una correlación (significatividad) entre los valores medios de SUVmax, TLG y VMT y la existencia de recurrencia, tumoral.

En segundo lugar, encontramos de forma significativa que cuando no hay recurrencia, los parámetros muestran porcentajes de descenso mayores con respecto a cuando existe.

Los resultados descritos en el análisis global se confirman cuando se realiza el análisis por órganos tanto en **lesiones ganglionares, óseas** como **pulmonares**.

Cabe señalar que se encontró de forma significativa que la recurrencia se asocia a pacientes de más edad. En segundo lugar, que más de la mitad (51%) de las lesiones derivadas de tumores TN se asocian a no recurrencia mientras que este porcentaje es significativamente mayor en luminales (65%) y HER2 (94%). Esto hay que relacionarlo con la mayor agresividad de los tumores TN, por un lado, y a la gran respuesta que está descrita presentan los tumores HER2 a los tratamientos actuales.

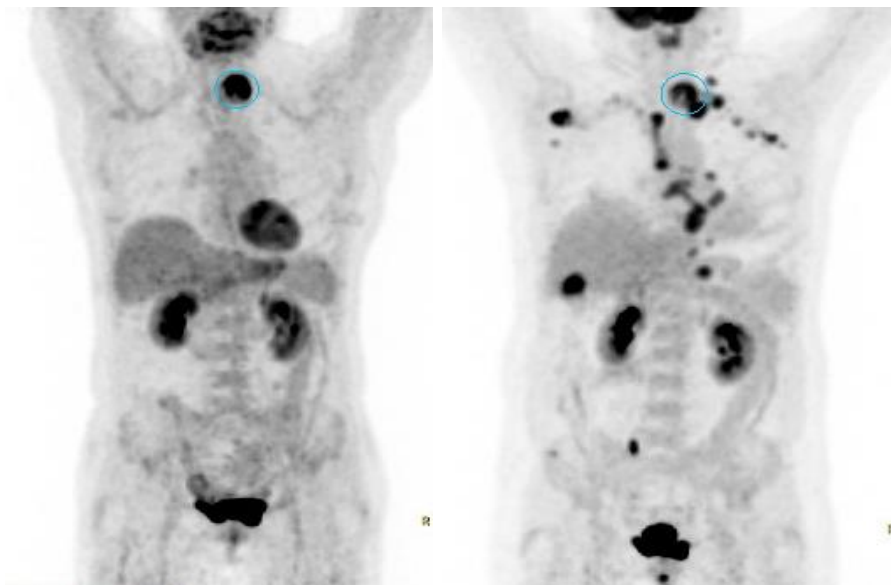


Figura 79. Paciente del estudio con CDI de mama derecha, grado II, perfil IHQ TN con recurrencia tumoral (imagen derecha) en el periodo transcurrido de 3 meses desde el estudio basal (imagen izquierda).

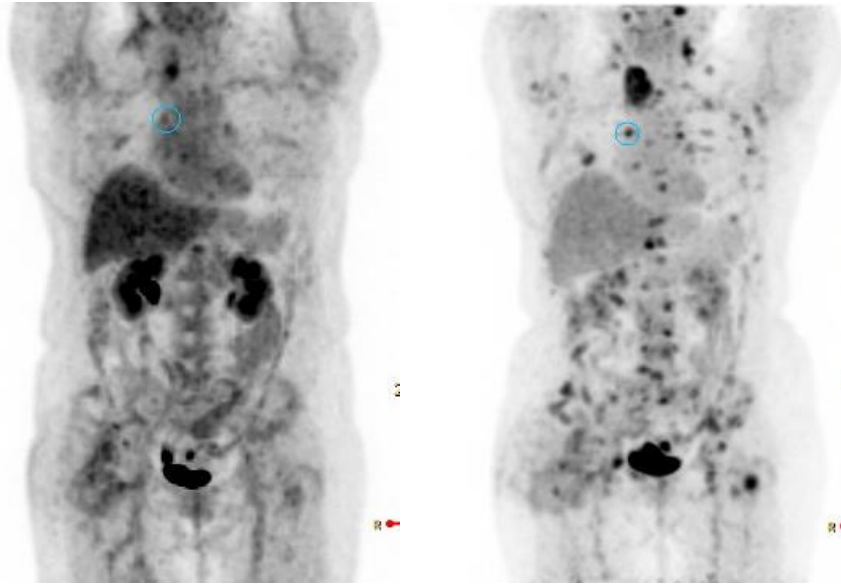


Figura 80. Paciente del estudio con CDI de mama derecha, grado II, perfil IHQ luminal A con recurrencia tumoral (imagen derecha) en el periodo transcurrido de 10 años desde el estudio basal (imagen izquierda).

Nakajima et al⁴³⁴ encontró una correlación significativa entre estado de RE o tumores TN y recurrencia. Adicionalmente, un VMT $\geq 53,1$ ml o TLG $\geq 110,0$ gr estuvieron asociados significativamente a peor supervivencia libre de recurrencia locorregional y SLE. En su análisis de curvas ROC para evaluar si existían diferencias entre los parámetros PET y RE o triple negatividad en términos de su relación con la recurrencia, encontraron que el área bajo la curva de VMT y TLG mostró significativamente mejor potencial pronóstico para SLE que las curvas del estado de RE o TN. La combinación de RE negativos y mayor VMT o TLG adquiere mayor especificidad y precisión para la recurrencia que el estado RE negativo únicamente. Adicionalmente, la combinación de TN y mayor VMT o TLG mostró mayor especificidad para recurrencia que TN solo.

En el estudio de Jimenez Ballvé et al³⁸³ se estudiaron 40 mujeres con CM que habían recibido QT neoadyuvante, tratamiento local y adyuvante. El VMT y la TLG medidos en el tumor primario y el SUV_{máx} de la enfermedad

ganglionar locorregional parecen ser los parámetros que mejor se relacionan con la tasa de recidiva de la enfermedad, existiendo una mayor probabilidad de recidivar en aquellas pacientes con un VMT en el tumor primario $\geq 19,3$ cm³, una TLG del tumor primario $\geq 74,4$ g y un SUVmáx N $\geq 13,8$. Cuando medimos la enfermedad del cuerpo entero (tumor primario + ganglios) los 3 índices PET (SUVmáx, VMT y TLG) parecen relacionarse bien con la tasa de recurrencia, encontrando diferencias estadísticamente significativas entre el grupo con y sin recidiva. Respecto al estudio de otras variables, únicamente el alto grado histológico resultó estadísticamente significativo para predecir la recidiva. No encontraron relación entre los parámetros PET estudiados y la respuesta patológica, de forma estadísticamente significativa.

Análisis de la supervivencia

En nuestro estudio se relacionaron los 3 parámetros metabólicos (SUVmax, TLG y VMT) con la SG de las pacientes siendo el evento (muerte del paciente) base en el análisis.

De esta forma, se encontró una relación estadísticamente significativa entre **TLG1** y **VMT1** y la posibilidad de que sucediera el evento analizado (muerte del paciente). Sin embargo, no ocurrió esto con SUVmax1.

No se encontró una relación significativa entre las variaciones de ninguno de los parámetros metabólicos y la existencia de mayor mortalidad, es decir, no obtuvimos que la variación de los parámetros fuera predictora de mortalidad (o dicho de otro modo de supervivencia global).

El análisis por órganos confirmó lo que hemos obtenido en el análisis global puesto que solo encontramos una relación directa entre SUVmax1 y supervivencia en las **lesiones óseas** y de TLG1 y VMT1 en las **lesiones hepáticas**.

En el análisis de la SLE en el total de lesiones analizadas sí encontramos que los valores medios de **SUVmax2, TLG2 y VMT2 se relacionan directamente** (con significación) con la existencia de recurrencia, es decir, que cuando realizamos un segundo PET-TC los parámetros metabólicos son significativamente mayores en los casos en que hay recurrencia, luego son predictores de SLE.

Esto se confirma al valorar como varían los parámetros metabólicos puesto que existe una relación significativa entre SUVmax1-2 y TLG1-2 y la existencia del evento estudiado (existencia de recurrencia).

En el análisis por órganos, no hay relación directa entre la posibilidad de recurrencia y ninguno de los 3 parámetros en las **lesiones mamarias**.

Sí se confirma la relación entre SUVmax2, TLG2 y VMT 2 y recurrencia en las **lesiones ganglionares**, en las **lesiones óseas** (TLG2 y VMT2), en **pulmonares** (VMT2).

Del mismo modo, la variación de los parámetros entre los diferentes PET-TC confirma la relación entre recurrencia y SUVmax 1-2 (lesiones ganglionares y lesiones óseas) fundamentalmente.

Al analizar la bibliografía existente respecto a este tema, encontramos autores como Kim et al³⁸² que concluyeron que un SUV alto en ganglios linfáticos metastásicos, un VMT de los ganglios y del tumor primario alto, así como un alto grado histológico y RH negativos estaba asociado a una SLE y SG más corta en su población de pacientes con CM operable.

Otro estudio retrospectivo de Taghipour et al⁴⁵⁰ incluyó 78 pacientes con CM recurrente y analizó valores de SUV, el VMT y la TLG en la recurrencia de la lesión primaria, a nivel ganglionar y en las metástasis a distancia. El análisis estadístico demostró que el SUV max, SUV pico, y TLG eran factores predictivos de muerte durante el seguimiento. Igualmente establecieron unos valores de corte en la predicción de SG: 2,9 para SUVmax, 2,34 para

SUV pico, 11,85 g para TLG y 7,9 ml para VMT. Finalmente, al estudiar el efecto predictivo combinado del SUV max y VMT, establecieron 3 subgrupos de pacientes: grupo A en las que las pacientes tenían los dos parámetros por debajo de los valores de corte (SG 53 meses), grupo B en las que las pacientes tenían uno de los parámetros por encima de los valores de corte (SG 58 meses), y grupo C las que tenían los dos parámetros por encima (SG 29 meses).

El estudio de Hyun et al⁴³³ de 167 pacientes con CM localmente avanzado mostró que los parámetros metabólicos de respuesta tumoral tras QT neoadyuvante predicen el riesgo de recurrencia, independientemente del subtipo tumoral y la respuesta patológica tumoral. El estudio indicó que el VMT total tenía el valor predictivo más alto para el resultado del tratamiento comparado con otros parámetros de respuesta. Un VMT total post-tratamiento de menos de 2 cm³ estuvo asociado significativamente con resultado favorable, incluso en aquellos pacientes que no alcanzaron la RPC. En el estudio de Taghipour et al⁴⁵⁰ se demostró que SUV max, SUV pico y TLG podían predecir la SG en pacientes con CM recurrente. Otros estudios ^{451, 452} han mostrado que SUV max y TLG eran predictores de supervivencia en pacientes con CM con metástasis óseas y que la TLG de las lesiones metastásicas en ganglios linfáticos e hígado era un biomarcador de SG. Los resultados de Taghipour et al⁴⁵⁰ reflejan un pronóstico basado en todas las lesiones recurrentes, no sólo metástasis óseas o hepáticas, y muestran un mayor valor predictivo de los parámetros PET/TC de SG en los pacientes con CM recurrente. Lo encontrado por Taghipour et al difiere de nuestros resultados ya que nosotros solo encontramos una relación directa entre SUVmax1 y supervivencia en las **lesiones óseas**, y de TLG1 y VMT1 en las **lesiones hepáticas**. Pero nosotros, al igual que él, confirmamos al valorar como varían los parámetros metabólicos que existe una relación significativa entre SUVmax1-2 y TLG1-2 y la existencia del evento estudiado (existencia de recurrencia). Sin embargo, este autor para evaluar una más

amplia capacidad predictiva estratificó a los pacientes en 3 grupos en base a SUV max óptimo 2,9 y VMT total 7,9 ml. Los resultados mostraron que los pacientes con alto SUV max y alto VMT total tenían significativamente más baja supervivencia comparado con el otro grupo de pacientes. Aunque la TLG es una combinación inherente de SUV y VMT, el método de *scoring* discriminó peor pronóstico de buen pronóstico mejor que la TLG porque el método considera pacientes con moderado buen pronóstico, y el cálculo de TLG implica un promedio de todos los voxels que producen el SUV medio, el cual fue incluido en la derivación de la TLG. Sin embargo, es probable que la parte más intensa del metabolismo del tumor influye el pronóstico a través de la carga tumoral.

Son et al⁴⁵³ evaluaron la relevancia pronóstica de los parámetros de PET medido por 18F-FDG PET / CT en pacientes con CDI de mama que tenía metástasis a distancia en el momento del diagnóstico inicial. En su análisis obtuvieron que la categoría T, realización de cirugía paliativa, presencia de metástasis viscerales, SUVmax (global de todas las lesiones malignas), MTV y TLG eran factores de pronóstico, mientras que no lo eran la edad, la categoría N, el estado del receptor hormonal, el estado TN, SUVmax tumor primario y SUVmax ganglios. El análisis multivariado reveló que solo el MTV global era predictor de forma independiente.

Varios estudios anteriores ^{454, 451, 455} señalan al SUV max en el tumor primario como SUV max en ganglios linfáticos como predictores de SLE o SG, pero estos estudios no tienen en cuenta que en CM metastásico, SUV max en el tumor primario como SUV max en ganglios linfáticos pueden ser subóptimos porque no mide la agresividad metabólica de todas las lesiones metastásicas en el cuerpo completo. En estos estudios se incluyó el SUV max más alto en el análisis, lo que parece que pudo haber infraestimado el riesgo que pueden representar los otros sitios metastásicos.

Diferentes estudios existentes ^{456, 457} han encontrado que la localización de lesiones metastásicas afecta significativamente el resultado pronóstico de

pacientes con CM. El cerebro se identificó como el órgano más influyente en el pronóstico, seguido del hígado, pulmón, hueso, ganglios linfáticos y la piel. En el estudio de Son et al⁴⁵³ la presencia de metastasis viscerales se asoció significativamente con pobre pronóstico, aunque este resultado no se confirmó en el análisis multivariable. Este autor tampoco realizó un análisis para determinar el órgano de mayor influencia en el pronóstico debido a una muestra pequeña en su cohorte de pacientes. Además, en su estudio se excluyeron las pacientes con metástasis cerebrales.

En el estudio retrospectivo de Ulaner et al⁴⁵² evaluaron el valor pronóstico de la avidéz de FDG en CM metastásico estratificado por lugar de metástasis. En el análisis univariable, TLG se asoció con la SG en la mayoría de las localizaciones metastásica. Las asociaciones estadísticamente significativas se encontraron entre SG y SUV max de metástasis óseas, VMT en ganglios linfáticos y metástasis hepáticas, y TLG en metástasis óseas, ganglios e hígado. En el análisis multivariable sitio-específico, SUV max y TLG fueron predictores independientes de SG en metástasis óseas, y TLG fue marginalmente significativo en metástasis ganglionares. En el análisis del modelo multivariable combinado con datos de todos los sitios metastásicos, TLG de hígado y ganglios estaban significativamente asociados a supervivencia, sin embargo, SUV de hígado y ganglios no.

El nuestro análisis por órganos, como ya hemos dicho más arriba, solo encontramos una relación directa entre SUVmax1 y supervivencia en las **lesiones óseas** y de TLG1 y VMT1 en las **lesiones hepáticas**. Estos resultados son similares a los que encuentra Ulaner et al. En nuestro estudio se confirmó la relación entre SUVmax2, TLG2 y VMT 2 y recurrencia en las **lesiones ganglionares**, en las **lesiones óseas** (TLG2 y VMT2), en **pulmonares** (VMT2). Del mismo modo, la variación de los parámetros entre los diferentes PET-TC confirma la relación entre recurrencia y SUVmax 1-2 (lesiones ganglionares y lesiones óseas) fundamentalmente.

En el estudio de Ulaner et al⁴⁵² el análisis primario estratificó la enfermedad metastásica por órgano afectado. Esto se hizo para tener en cuenta factores técnicos que frecuentemente afectan a la medida de la avidéz de FDG, el más importante el del movimiento respiratorio. La PET/TC FDG se adquiere con movimiento respiratorio libre, de forma que ocasiona medidas imprecisas en la avidéz de FDG, ya que la lesión se mueve debido al movimiento respiratorio durante la adquisición de las imágenes. Esto produce efectos importantes en la medida de las lesiones pulmonares. Así, en el estudio de este autor las medidas de SUV max y TLG fueron más bajas en pulmón que en otros sitios metastásicos. Nosotros, en cambio, encontramos relación entre el VMT de las lesiones pulmonares en la medición del PET/TC del segundo estudio con la recurrencia. Este autor hipotetiza que el movimiento respiratorio resulta en una medida de FDG más baja. Las metástasis pulmonares en su estudio fue el único lugar donde no se encontró asociación estadísticamente significativa entre TLG y OS.

Estos autores sugieren que la TLG puede ser un biomarcador que proporciona más información que el SUV max para pacientes con metástasis ganglionares y hepáticas. TLG fue significativo para SG en metástasis ganglionares en el análisis univariable y marginalmente significativo en el modelo multivariable. Así mismo, TLG fue significativo para SG en metástasis hepáticas en el análisis univariable, pero el análisis multivariable no se realizó por muestra insuficiente. Nosotros encontramos igualmente que el TLG1 de las lesiones hepáticas se correlaciona de forma significativa estadísticamente con la SG. Así mismo, TLG es mayor en el segundo PET/TC y en la variación TLG1-2, y estos parámetros junto con TLG2 en lesiones óseas se correlaciona de forma significativa estadísticamente con la SLE. Sin embargo, varios autores encuentran al VMT únicamente como factor pronóstico independiente para SG ^{458, 453, 450}.

Por otro lado, Kim et al⁴⁵⁹ evaluó el papel de los parámetros metabólicos en la predicción de la recurrencia de la enfermedad en pacientes con CM ductal invasivo operable tratados con QT neoadyuvante. EL SUV basal, VMT y la tasa de reducción de VMT después de la QT neoadyuvante fueron significativos factores pronósticos independientes para la SLE. La supervivencia difería significativamente entre bajo y alto grados histológicos. La SLE de los pacientes con MTV basal alto (≥ 5.23 cm³) fue significativamente más pobre que la de pacientes con MTV bajo. La supervivencia del grupo con tasa de reducción baja de MTV después de QT neoadyuvante (90.72%) fue más pobre que el la del grupo de MVT con tasa de reducción más alta.

Un resultado inesperado en el estudio de ese autor fue que la TLG no era un factor pronóstico independiente; en contra los parámetros de VMT mostraban poder pronóstico para SLE. La razón de esto permanece incierta, pero una posible explicación puede ser que la TLG más grande represente no sólo VMT más grandes sino también VMT pequeños con elevado SUV, así que VMT pequeño con intensa captación de FDG puede afectar el valor pronóstico de la TLG. Pero serían necesarios más estudios para validar esta suposición.

Igualmente, en el estudio de García Vicente et al⁴⁵⁸ con 67 pacientes con CM localmente avanzado e indicación de QT neoadyuvante, el VTM y la TLG mostraron asociación con el estado libre de enfermedad. No se encontró relación con las variables de SUV y el estado libre de enfermedad. Las variables volumétricas se asociaron de forma significativa con la SG y SLE, aunque en el análisis multivariante solo el VMT se relacionó con la SG. Ninguna variable de SUV mostró asociación con el pronóstico. Estos resultados dan un valor pronóstico más relevante a la carga metabólica tumoral comparado con la medida aislada del SUV (SUV max o SUV pico), el cual únicamente representa la porción tumoral más hipermetabólica pero no la extensión metabólica completa. Además, VMT mantuvo su asociación

significativa con la SG en el análisis multivariable pero falló en la predicción de SLE contra el estadio metabólico. Así, el VMT en el tumor mamario parece que pierde su valor pronóstico (tiempo de recurrencia) en los pacientes con estadio IV, lo cual significa que probablemente una medida de la carga metabólica tumoral más integrada, incluyendo todas las lesiones patológicas, debería ser tomada en consideración en casos sugestivos de metástasis a distancia en la 18F-FDG PET/TC.

En cuanto al establecimiento de un valor de **corte predictivo**, en nuestro trabajo de investigación no se pudo obtener un punto de corte óptimo (p valor > 0.05) cuando se analizó el evento recurrencia en relación con los valores obtenidos en el primer PET-TC (SUVmax1, TLG1 o VMT1). En el caso del SUVmax 1-2, una variación del 88.50% entre el primer y segundo estudio fue el valor de corte que permitía predecir la existencia o no de recurrencia (p 0.000, sensibilidad 0.984, área bajo la curva 0.647). En el caso de TLG 1-2 y VMT 1-2, una variación del 99.50%.

Hay diferentes autores que han establecido puntos de corte para maximizar la sensibilidad y especificidad de la 18F-FDG PET/TC. Hatt et al⁴³⁸ obtuvo como valores de corte -48%, -42%, -30%, -42% y -56% para la variación de SUV max, variación de SUV pico, variación de SUV medio, variación de VMT, y variación de TLG respectivamente.

En el estudio de Jimenez Ballvé et al³⁸³ los puntos de corte óptimos para predecir recurrencia fueron: VMT tumor primario $\geq 19,3$ cm³, TLG tumor primario $\geq 74,4$ g y SUVmáx ganglios $\geq 13,8$, existiendo 10-12 veces más probabilidad de experimentar progresión tumoral cuando superaban estos umbrales.

El hallazgo más importante del estudio de Champion et al⁴⁴⁹ fue que la variación SUV 1-3 (entre primer estudio PET/TC y tercero) con un valor de corte de 72% fue un factor predictor independiente de supervivencia libre de metástasis a distancia.

Por último, Taghipour et al⁴⁵⁰ encontró que los valores de corte óptimos en la predicción fueron 2,9 para SUV max, 2,34 para SUV pico, 11,85 g para TLG y 7,9 ml para VMT total.

En global, nuestros valores de corte predictivo son mayores que algunos descritos en la literatura y no obtuvimos un punto de corte óptimo cuando se analizó el evento recurrencia en relación con los valores obtenidos en el primer PET-TC probablemente a que nuestra muestra poblacional es heterogénea, las exploraciones PET/TC se hicieron en diferentes momentos evolutivos y las pacientes se encontraban en diferentes fases de tratamiento. De cualquier forma, señalar valores de corte predictivo de los parámetros metabólicos obtenidos de la imagen PET/TC es importante cuando se quieren identificar factores pronósticos específicos del CM que puedan ser de utilidad en la práctica clínica habitual y en la modificación de estrategias terapéuticas.

Análisis comparativo de técnicas de imagen

En cuanto a este apartado, cabe referir que en esta Tesis Doctoral este análisis se realizó en el momento del diagnóstico de la paciente, momento en que se realiza el primer PET-TC, y destacamos la superioridad tanto de PET-TC como de Mammi-PET sobre el resto de técnicas convencionales (ecografía, mamografía y RM) a la hora de considerar la prueba positiva.

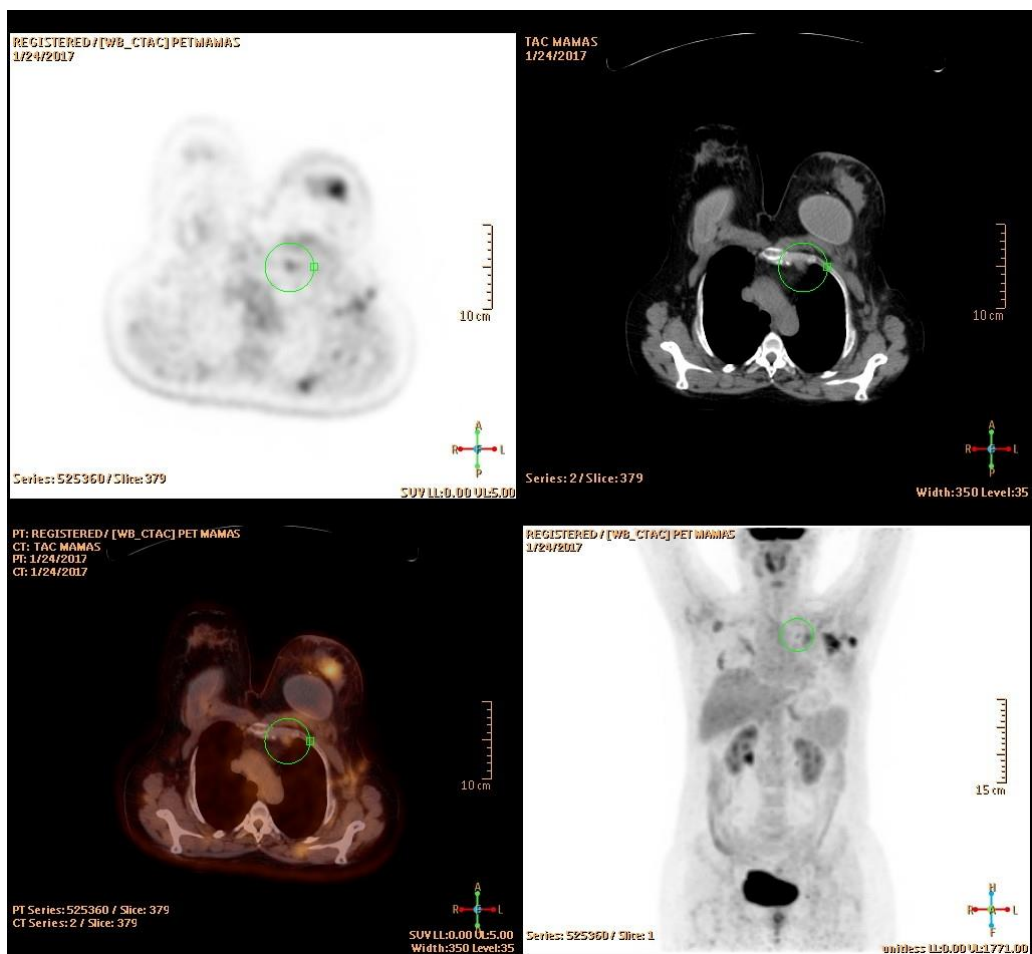
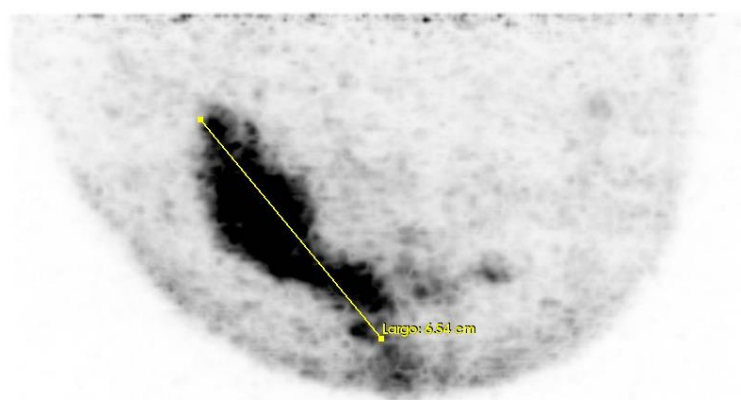


Figura 81. Paciente del estudio con CM izquierda que tras el estudio PET/TC corporal basal se le realiza mammi PET (ver figura 82).



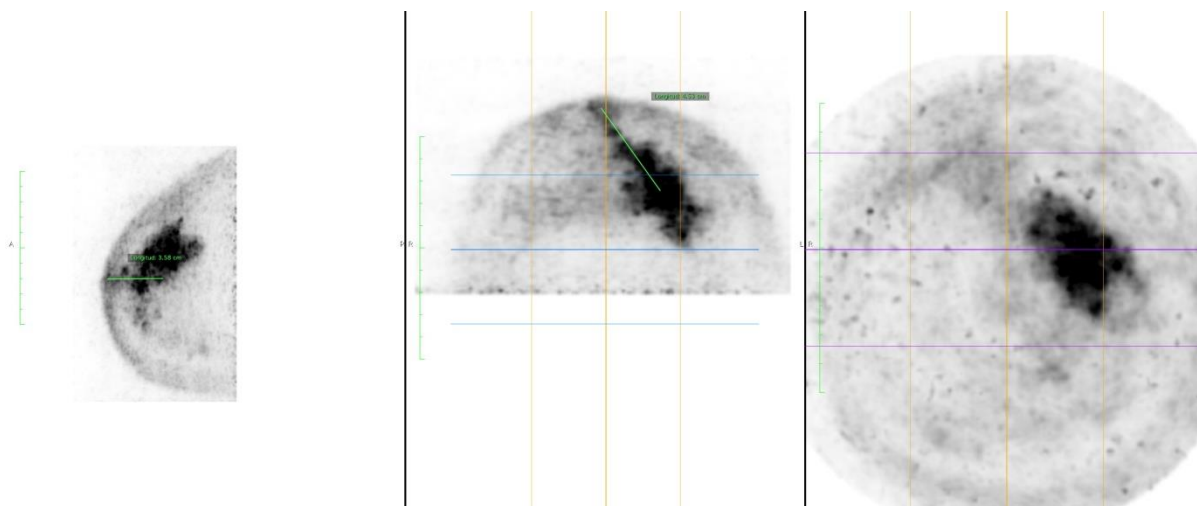


Figura 82. Imágenes de mammiPET de la paciente de nuestro estudio referida en la figura 81. Imagen volumétrica (arriba) y cortes sagital, transversal y coronal (abajo). Se aprecia una mejor caracterización de la lesión.

Cuando evoluciona la enfermedad y entran en juego otros factores como tratamiento con QT o RT (momento diagnóstico 2) solo muestra superioridad el PET-TC pero no el Mammi-PET.

No hay diferencias entre las diferentes técnicas a la hora de valorar si las lesiones estaban localizadas en un cuadrante u otro (cuadrante externo, interno u otros).

Cuando analizamos la media de tamaño tumoral, la RM es la que ofrece valores medios mayores (probablemente porque es la que permite delimitar más precisamente el tamaño tumoral, mientras que las técnicas metabólicas son menos precisas en este sentido).

Por último, en cuanto a la comparativa de MammiPET frente a PET/TC de cuerpo entero las diferencias encontradas no son suficientemente significativas como para deducir que una de ellas detecta de forma significativa mayor número de lesiones.

Existen estudios que afirman que la PEM (positrón emission mammography) y la RM tienen una precisión comparable para la detección del tumor primario y similar efectividad en relación con la planificación prequirúrgica ^{460, 461}.

También se ha descrito que la PEM es igual de efectiva que la RM en el cribado de la mama contralateral de mujeres con CM recién diagnosticado⁴⁶⁰.

La PEM también tiene limitaciones. Las lesiones cercanas al músculo pectoral pueden no ser diagnosticadas^{462, 463}. Así mismo, en las lesiones que estén en el límite del campo de visión o se visualicen de forma incompleta, la cuantificación de la captación de FDG puede ser menos fiable. Una segunda cuestión es que se administran dosis elevadas de FDG lo que conlleva mayor riesgo de cáncer radioinducido.

Hay un estudio⁴⁶⁴ que afirma que si las técnicas de imagen molecular pueden ser valiosas en el cribado del CM, las dosis administradas deben reducirse sustancialmente para que coincida mejor con las dosis efectivas de mamografía. Administrando 370 MBq de FDG para PEM, la incidencia acumulada de cáncer y la mortalidad fueron 15-30 veces más altas que la mamografía digital. Se deberían administrar 35 -70 MBq de FDG con el fin de obtener relaciones de beneficio/riesgo comparables a las de la mamografía. Por último, la compresión de la mama afectada es desagradable o dolorosa y dificulta la comparación con imágenes obtenidas con RM.

En el estudio de Koolen et al³⁹⁷ se seleccionaron 32 pacientes con CM estadio II-III y se hizo una comparación con un equipo mamodedicado (Mammi-PET) con PET/TC convencional. El Mammi-PET se realizó tras el PET/TC a los 110 min de la inyección de FDG. Tanto Mammi-PET como PET/TC convencional visualizaron el tumor primario en 31 pacientes (97%). La distancia media del tumor al músculo pectoral fue de 26,4 mm (distancia más pequeña 3,3 mm). La concordancia en la captación de FDG entre PET/TC y Mammi-PET fue alta. Sin embargo, el SUVmax evaluado con Mammi-PET

fue consistentemente mayor que con PET/TC en todos los pacientes con una ratio promedio de 2,7.

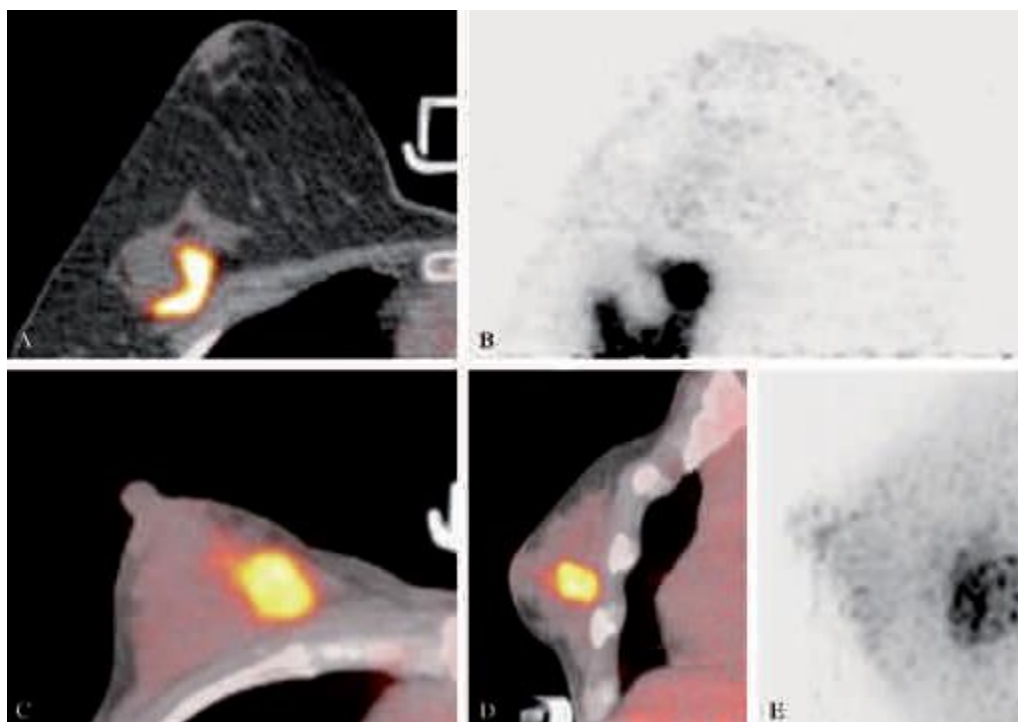


Figura 83. Captación de FDG en un tumor cercano a músculo pectoral con área de necrosis en su interior. En imágenes inferiores se muestra la captación de otro tumor en una mama de poco volumen. Fuente: B. B. Koolen, T. S. Aukema, A. J. G. Martínez, W. V. Vogel, L. C. Ontanaya, and M. J. T. Peeters, "First clinical experience with a dedicated PET for hanging breast molecular imaging" Q J NUCL MED MOL IMAGING 2012;56:1-2.

En esta Tesis Doctoral ya se ha comentado anteriormente que en la comparativa del equipo mammo-dedicado (MammiPET) frente a PET/TC de cuerpo entero las diferencias encontradas no son suficientemente significativas como para deducir que una de ellas detecta de forma significativa mayor número de lesiones. Aun así, el número de lesiones detectadas por MammiPET fue mayor que el de PET/TC corporal. Una limitación de nuestro trabajo puede ser que la muestra de las exploraciones realizadas con MammiPET fue pequeña y se necesitaría un mayor tamaño muestral para alcanzar la significación estadística.

Posteriormente, el mismo autor en otro estudio⁴⁶⁵ midió el grado de heterogeneidad como se muestra con un PET de mama dedicado de alta resolución en pacientes con CM en comparación con la PET/TC convencional. La evaluación de la heterogeneidad intratumoral en la captación de 18F-FDG puede mejorar la calidad de las biopsias de mama mediante la realización de muestras de tumores de la zona con la mayor captación de 18F-FDG (es decir, zona altamente proliferativa). Esto podría ser particularmente interesante en pacientes tratados con QT neoadyuvante, en quienes las biopsias pretratamiento se utilizan para la determinación del régimen quimioterapéutico. Se incluyeron en este análisis treinta y cinco pacientes en los que el tumor primario se visualizó en ambas exploraciones. El tamaño medio del tumor primario fue de 35.1 mm. La puntuación media de intensidad fue similar en ambos dispositivos (2.4 para PET / CT y 2.3 para Mammi), pero la puntuación de heterogeneidad media en las imágenes Mammi fue significativamente mayor (PET-TC 1.9 vs. Mammi 2.3; P = 0.005). El Mammi mostró una mayor puntuación de heterogeneidad en 11 (31%) de 35 pacientes, especialmente en tumores con moderada o alta intensidad. Puntuaciones de heterogeneidad significativamente mayores en ambos PET-TC y Mammi se observaron en tumores grandes y en tumores con puntuaciones de alta intensidad de captación de FDG.

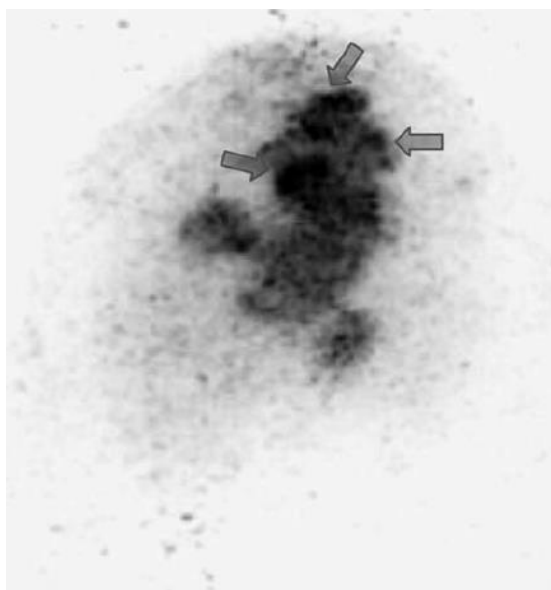


Figura 84. Heterogeneidad de la captación de FDG en la imagen de mammiPET. Las áreas más intensas posiblemente representan diferentes clones celulares. Fuente: Koolen BB1, Vidal-Sicart S, Benlloch Baviera JM, Valdés Olmos RA. Evaluating heterogeneity of primary tumor 18F-FDG uptake in breast cancer with a dedicated breast PET (MAMMI): a feasibility study based on correlation with PET/CT Nucl Med Commun. 2014 May;35(5):446-52

Más recientemente, Teixeira et al⁴⁶⁶ incluyó en su estudio 230 pacientes con CM estadio I-III a las que se le realizó PET/TC convencional y Mammi-PET. Para 234 lesiones, indexadas del 0 al 2 según grado de captación de FDG y diámetros de 5 a 170 mm, la sensibilidad global de Mammi-PET fue de 88,9% y 91% para PET/TC. Mammi-PET perdió 23 lesiones (9,8%) de las lesiones localizadas muy cerca de músculo pectoral. La PET/TC perdió 20 lesiones de las cuales 16 fueron visualizadas por el Mammi-PET. La visibilidad de la lesión en el Mammi-PET se veía influenciada por el grado tumoral pero no por el subtipo de cáncer.

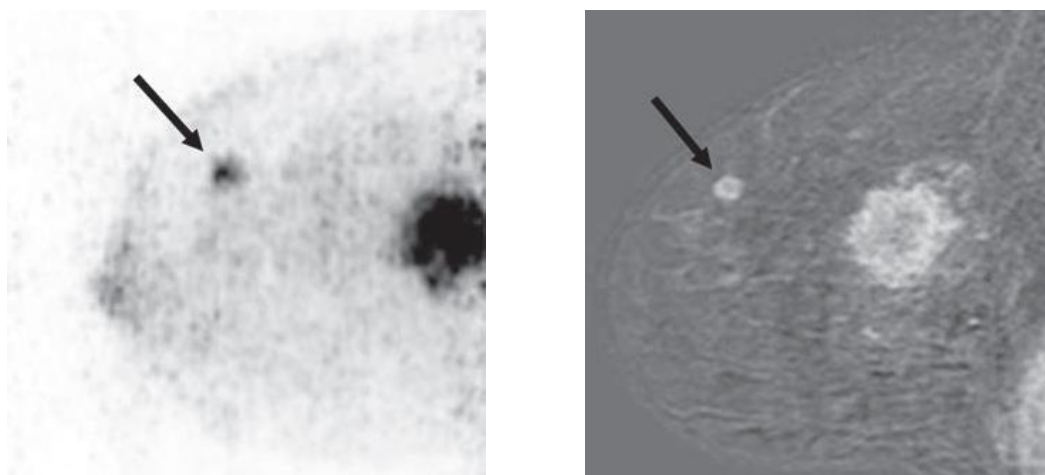


Figura 85. Comparación imagen MAMMI PET con imagen de RM. Fuente: Teixeira et al Evaluation of a Hanging-Breast PET System for Primary Tumor Visualization in Patients With Stage I-III Breast Cancer: Comparison With Standard PET/CT. AJR 2016; 206:1-8

Un estudio más antiguo⁴⁶⁷ comparó la 18-FDG PET/TC con técnicas convencionales, en concreto TC torácico, ecografía hepática y gammagrafía ósea en todas las pacientes diagnosticadas de CM >3 cm por RM. En su estudio el tumor primario fue identificado por ambas técnicas (PET/TC y RM) en las 60 pacientes. Los tumores multifocales y/o multicéntricos se encontraron en 19 pacientes por RM. Las metástasis ganglionares axilares se encontraron en 20 de 52 pacientes. También se encontraron ganglios linfáticos metastásicos extra-axilares en 3 pacientes. La sensibilidad y especificidad de PET/TC para detectar ganglios linfáticos axilares metastásicos fue de 70% y 100% respectivamente. PET/TC diagnosticó todos los ganglios linfáticos extraaxilares. La sensibilidad y especificidad de la PET/TC en detectar metástasis a distancia fue de 100% y 98% respectivamente; mientras que la sensibilidad y especificidad de las técnicas de imagen convencional fue del 60% y 83%. La PET/TC llevó a un cambio en el estadiaje inicial en el 42% de las pacientes.

Posteriormente Koolen et al⁴⁶⁸ estudió ciento cincuenta y cuatro pacientes con CM en estadio II o III, programadas para recibir QT neoadyuvante, que se sometieron a una exploración PET-TC 18F-FDG y técnicas de imagen convencionales (gammagrafía ósea, ecografía del hígado y radiografía de tórax). La sospecha de lesiones adicionales en la estadificación se confirmó mediante biopsia e histopatología y / o técnicas de imagen adicionales. Las metástasis que fueron detectados dentro de los 6 meses posteriores a la PET-TC fueron consideradas de metástasis ocultas, perdidas en el momento de la estadificación. Cuarenta y dos lesiones a distancia adicionales fueron vistas en 25 pacientes con PET-TC y pudieron ser confirmadas en 20 (13%) de 154 pacientes. PET-TC fue falso positivo para 8 lesiones adicionales (19%) y clasificó erróneamente la presencia de enfermedad metastásica en 5 (3%) de 154 pacientes. En 16 (80%) de 20 pacientes, se observaron lesiones adicionales exclusivamente con PET-TC, lo que lleva a un cambio en el tratamiento en 13 (8%) de 154 pacientes. En 129 pacientes con

estadificación negativa en PET-TC, no se desarrollaron metástasis durante el seguimiento de 9.0 meses. La sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y precisión de PET-TC en la detección de lesiones distantes adicionales en pacientes con CM en estadio II o III son 100, 96, 80, 100 y 97%, respectivamente. La FDG PET-TC es superior a las técnicas convencionales de imagen en la detección de metástasis a distancia en pacientes con CM en estadio II o III sin tratar y está asociado con una baja tasa de falsos positivos. Así, este autor concluyó que la PET-TC puede ser de valor adicional en la estadificación del CM antes de la QT neoadyuvante.

Varios metaanálisis sobre el diagnóstico de CM recurrente (tres sobre estudios de pacientes con metástasis a distancia y uno sobre pacientes con recurrencia locoregional) indican la elevada precisión y superioridad de la PET-TC FDG sobre las técnicas de imagen convencionales ^{411, 469, 470, 471}. Igualmente nosotros destacamos la superioridad tanto de PET-TC como de Mammi-PET sobre el resto de técnicas convencionales (ecografía, mamografía y RM) a la hora de considerar la prueba positiva.

Esos metanálisis informaron de sensibilidades de 0,88 a 0,95 y especificidades de 0,69 a 0,93 para PET-TC FDG. La variabilidad en los niveles de precisión puede ser parcialmente explicada por el hecho de que los estudios revisados eran mayoritariamente retrospectivos, muchos realizados sin tests comparativos y, cuando estaban presentes, el tiempo entre test se retrasaba varios meses. Además, influyen también cuestiones metodológicas como diferentes tecnologías (FDG-PET y FDG- PET/TC), técnicas de enmascaramiento (ciego), o los estándares de referencia.

El estudio de Hildebrant et al⁴⁷² que estudió a 100 mujeres con sospecha de recurrencia de CM para valorar la precisión de la FDG PET-TC con imagen *dual time point* a la hora y 3 h comparado con el TC con contraste y la gammagrafía ósea, encontró que para la recurrencia a distancia, el área bajo

la curva fue de 0,99 para FDG-PET-TC, 0,84 para la TC y 0,86 para la combinación TC y gammagrafía ósea. Se identificaron 22 pacientes de 100 con recurrencia a distancia, 18 de ellas tenían afectación ósea. Diecinueve pacientes (19%) tuvieron recurrencia local solamente. La precisión de la FDG-PET/TC fue mejor que TC solo o la combinación TC más gammagrafía ósea en el diagnóstico de enfermedad a distancia, ósea y recurrencia local, mostrando un área mayor bajo la curva, mayor sensibilidad, especificidad e índices de probabilidad superiores (sensibilidad FDG PET-TC a la hora 1,0; a las 3 h 1,0; especificidad FDG PET-TC a la hora 0,91; a las 3 h 0,90; índice de probabilidad positivo FDG PET-TC a la hora 0,76; a las 3h 0,73; índice de probabilidad negativo FDG PET-TC a la hora 0,00; a las 3h 0,00).

Un estudio retrospectivo⁴⁷³ con PET-TC FDG y gammagrafía ósea realizadas a 163 mujeres con sospecha de cáncer metastásico, examinó los resultados de ambas exploraciones y detectó 31 casos de discordancia; 12 de estos tenían patología que confirmaba las metástasis óseas. Nueve fueron PET-TC FDG positivos y gammagrafía ósea negativa, uno fue PET-TC FDG positivo y gammagrafía ósea equívoca, y dos fueron PET-TC FDG equivoco y gammagrafía ósea negativa. Una posible explicación para la discordancia entre los resultados de los test de imagen puede ser que las metástasis óseas muestran heterogeneidad en la representación de una variedad de lesiones de médula ósea y lesiones óseas osteoclásticas, osteolíticas y mixtas.

La importancia de un diagnóstico correcto y temprano de las metástasis óseas es obvia porque, cuando se asocian eventos óseos, la afectación ósea puede comprometer la calidad de vida de la paciente y reducir su supervivencia. Los resultados del estudio de Hildebrant et al⁴⁷² parecen indicar que la PET-TC FDG puede mejorar la detección temprana de la afectación ósea.

En el estudio de Cochet et al⁴⁷⁴ 42 pacientes tuvieron recaída confirmada con 37 (88%) positiva en técnicas convencionales y 40 (95%) positiva en

PET-TC. Al comparar con las técnicas convencionales (que incluyeron ecografía y mamografía mamaria), PET-TC tuvo un valor predictivo negativo (86% vs 54%) y valor predictivo positivo (95% vs 70%). El impacto de la PET-TC en el manejo es alto (cambio en la modalidad de tratamiento) en 30 pacientes (48%), y medio (cambio en el volumen de tratamiento o dosis de fraccionamiento) en 6 pacientes (9%). El resultado de la PET-TC fue un predictor significativo elevado para la SG. En el análisis multivariable de Cox incluyendo otros factores pronósticos, los hallazgos de la PET-TC predijeron la supervivencia. Por el contrario, el re-estadiaje con las técnicas de imagen convencionales no fue un predictor significativo de supervivencia.

En el estudio de ese autor, la PET-TC FDG tuvo impacto en el manejo terapéutico en 57% de los pacientes; en particular, la intención de tratamiento cambió en 38% de los pacientes. Este resultado es consistente con el de otros estudios los cuales muestran el impacto importante de la PET-TC FDG en el manejo terapéutico en pacientes con sospecha de recurrencia de CM^{475, 476}. La mayoría de estos estudios informaron que la 18F-FDG PET-TC tiene una elevada precisión para detectar enfermedad recurrente en pacientes con hallazgos en técnicas convencionales negativos o no concluyentes. En el estudio de Cochet, por el contrario, los hallazgos de las técnicas convencionales fueron consistentes con recaída en la mayoría de los pacientes (51/63) pero la PET-TC FDG estadió a la baja 12 de ellos, proporcionando un mejor valor predictivo negativo al comparar con las técnicas convencionales solas. Estos hallazgos sugieren que la 18F-FDG PET-TC no solo fue efectiva para la detección precoz de recaída en pacientes con hallazgos de técnicas convencionales negativos, si no que también proporcionó una mejor caracterización de los hallazgos de las técnicas convencionales en pacientes con alta sospecha de recaída.

Por ultimo, Choi et al⁴⁷⁷ concluyó en su estudio que la PET-TC tenía más baja especificidad y precisión que la RM en la evaluación de la respuesta a la QT neoadyuvante. Sin embargo, no hubo diferencias estadísticamente

significativas entre los parámetros. SUL pico, VMT y los parámetros de la RM (diámetro unidimensional y volumen tumoral) y las tasas de reducción de estos parámetros (entre estudio basal y tras QT neoadyuvante) predijeron las respuestas tumorales patológicas. En particular, el volumen tumoral en ambos, PET-TC y RM pueden tener valor predictivo en la distinción entre respondedores patológicos y no respondedores.

A diferencia del estudio de Hatt et al⁴³⁸ el estudio de Choi et al no encontró diferencias significativas entre SUL pico y VMT para la predicción de respuesta a la QT neoadyuvante. Cuando aplicaban un punto de corte de SUL pico del 70%, los valores predictivos para respondedores patológicos fueron sensibilidad de 70,5%, especificidad de 93,7% y precisión de 81,8%, mientras que los del corte de VMT de 96% fueron 70,6%, 87,5% y 78,8%.

Un estudio prospectivo⁴⁷⁸ con 142 pacientes encontró que la sensibilidad, especificidad, valor predictivo negativo de PET-TC eran significativamente mayores que las de la RM en la evaluación de respuesta a QT neoadyuvante. Sin embargo, Choi et al encuentra que no hubieron diferencias significativas en la sensibilidad, especificidad, precisión, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo entre PET-TC y RM, aunque la RM tuvo una más alta especificidad (62,5% vs 25%), precisión (75,7% vs 63,6%) y valor predictivo positivo (71,4% vs 58,6%), pero más baja sensibilidad (88,2% vs 100%) y valor predictivo negativo (83,3% vs 100%) que los valores de la PET/TC.

Algunos estudios realizados en pacientes con CM^{479, 480} muestran que el análisis volumétrico con RM es útil para la predicción de la respuesta a QT neoadyuvante (a pesar de que el grupo de trabajo RECIST no recomienda la medida volumétrica de los tumores en la práctica clínica habitual). Partridge et al⁴⁷⁹ describió que el volumen tumoral de la RM antes de la QT neoadyuvante y el cambio tras la QT neoadyuvante fueron predictores independientes significativamente para la supervivencia libre de

recurrencia. An et al⁴⁸⁰ encontró que existía buena concordancia entre las medidas del volumen tumoral por RM y la respuesta patológica en la predicción de respuesta a la QT neoadyuvante. Estos resultados son consistentes con los de Choi et al que también concluye que las medidas de volumen tumoral por RM son capaces de predecir la respuesta a la QT neoadyuvante en las pacientes con CM.

En nuestro trabajo de investigación no analizamos la correlación entre las medidas de la RM y la respuesta patológica, pero uno de nuestros resultados es que la RM ofrece valores medios de de tamaño tumoral mayores, probablemente porque es la que permite delimitar más precisamente el tamaño tumoral, mientras que las técnicas metabólicas son menos precisas en este sentido. De cualquier forma, se deberían idear futuros trabajos de investigación en los que se evaluara el impacto clínico en el cambio de tratamiento de acuerdo a la respuesta a la QT neoadyuvante valorada por PET-TC FDG y RM, con un mayor número de pacientes y/o seguimiento.

5. CONCLUSIONES

5.1. PARÁMETROS METABÓLICOS Y PARÁMETROS CLÍNICO-PATOLÓGICOS

Ki67

- 1) Cuando se analiza la muestra global, existe una correlación entre el valor medio de SUVmax y la actividad proliferativa medida mediante **ki67**. Estos mismos hallazgos se confirman en la valoración aislada de lesiones óseas, pulmonares y hepáticas.
- 2) En el análisis de variación de los parámetros metabólicos (variaciones entre primero y segundo PET-TC así como entre segundo y tercero), confirmamos que se confirma esta correlación lineal con los porcentajes de variación (SUVmax, TLG y VMT). Cabe destacar que este hecho se pone de manifiesto especialmente en las lesiones óseas.

PERFIL IHQ

- 1) El valor medio de SUVmax es significativamente mayor en aquellas lesiones derivadas de tumores que expresan perfil inmunohistoquímico HER2 tanto en el análisis global de órganos como al analizar las lesiones ganglionares.
- 2) Los parámetros metabólicos TLG y VMT presentan valores significativamente mayores en aquellos tumores que expresan perfil inmunohistoquímico HER2 tanto en el análisis global de lesiones como en el análisis de lesiones óseas y ganglionares.
- 3) En el análisis de variaciones de los parámetros metabólicos los mayores porcentajes de descenso se dan en las lesiones derivadas de tumores con perfil inmunohistoquímico HER2. Este hecho se confirma en el análisis de lesiones ganglionares como de lesiones óseas.

TIPO HISTOLÓGICO

- 1) Al analizar los valores medios de los 3 parámetros metabólicos, no se observan diferencias entre tumores ductales infiltrantes y otros tipos histológicos.
- 2) Sin embargo, en el análisis de los diferentes órganos se encontró que los tumores de tipo histológico ductal infiltrante presentaron mayores valores medios de SUVmax, TLG y VMT tanto en lesiones ganglionares como en las óseas (en este último caso, SUVmax).
- 3) El análisis de los porcentajes de variación confirma que los parámetros metabólicos presentan menores descensos en sus valores en la valoración global de la muestra en los tumores infiltrantes, hecho que se confirma en lesiones ganglionares y óseas.

GRADO HISTOLÓGICO

- 1) Aquellas lesiones derivadas de tumores con grados histológicos mayores presentan valores medios de SUVmax y VMT significativamente mayores, pero no de TLG. Este hecho se confirma en la valoración de lesiones pulmonares y hepáticas.
- 2) Los resultados derivados del análisis de variaciones entre los diferentes PET-TC, mostraron mayores descensos de SUVmax y TLG en aquellos tumores con mayores grados histológicos.

5.2 PARÁMETROS METABÓLICOS Y QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE

- 1) Al analizar el porcentaje de variación de los parámetros metabólicos de aquellas lesiones que habían sido tratadas con quimioterapia neoadyuvante frente a las que no, se observó que el descenso medio de

las tratadas fue mayor que en aquellas lesiones de pacientes que no recibieron el tratamiento, sin que se encontrara una relación estadísticamente significativa.

5.3 PARÁMETROS METABÓLICOS Y RECURRENCIA TUMORAL

- 1) Existe una correlación lineal entre los valores medios de los 3 parámetros metabólicos (SUVmax, TLG y VMT) y la existencia de recurrencia tumoral.
- 2) Al analizar la variación de valores de los parámetros metabólicos existe una relación significativa entre la no existencia de recurrencia en el curso evolutivo de las pacientes y mayores porcentajes de descenso de los mismos. Estos hallazgos se confirman en el análisis por órganos a nivel de lesiones ganglionares, óseas y pulmonares.
- 3) Los tumores de perfil inmunohistoquímico triple negativo se asocian de una forma significativamente mayor a recurrencia tumoral respecto a los tumores luminales y HER2.

5.4 PARÁMETROS METABÓLICOS Y SUPERVIVENCIA

Supervivencia global

- 1) La valoración mediante los parámetros metabólicos TLG y VMT permite establecer una correlación estadísticamente significativa con la predicción de mortalidad de las pacientes.
- 2) Sin embargo, los porcentajes de variación de los parámetros metabólicos no se correlacionan con una mayor probabilidad de mortalidad.
- 3) La valoración mediante el parámetro metabólico SUVmax es predictor de mortalidad en las lesiones óseas mientras que TLG y VMT lo son en las lesiones hepáticas.

Supervivencia libre de enfermedad

- 1) Los parámetros metabólicos SUVmax, TLG y VMT se correlacionan directamente con la existencia de recurrencia tumoral y, por tanto, son predictores de supervivencia libre de enfermedad.
- 2) Del mismo modo, las variaciones experimentadas, entre los diferentes PET-TC, de SUVmax y TLG se asocian con la mayor probabilidad de presentar recurrencia, es decir, con una menor supervivencia libre de enfermedad.
- 3) En el análisis por órganos, se confirma una relación estadísticamente significativa entre los valores de SUVmax, TLG y VMT en las lesiones ganglionares, óseas y pulmonares.
- 4) La variación experimentada por el parámetro SUVmax presenta una relación con la supervivencia libre de enfermedad en lesiones ganglionares y óseas.

5.5 COMPARATIVA TÉCNICAS DE IMAGEN

- 1) La detectabilidad del tumor en el diagnóstico inicial de cáncer de mama fue significativamente superior para PET-TC y Mammi-PET respecto a ecografía, mamografía y RM.
- 2) La RM ofrece valores medios de tamaño tumoral significativamente superiores a otras técnicas.

Hemos confirmado, por tanto, la hipótesis de trabajo de esta Tesis Doctoral de que los parámetros metabólicos obtenidos de la 18F-FDG PET/TC (SUV max, GTL y VMT) en pacientes con cáncer de mama pueden ser útiles en la valoración pronóstica dependiendo del perfil inmunohistoquímico de los tumores, ya que todos los parámetros se correlacionan directamente con la

existencia de recurrencia tumoral y, por tanto, son predictores de supervivencia libre de enfermedad, y en concreto TLG y VMT permiten establecer una correlación estadísticamente significativa con la predicción de mortalidad de las pacientes. Así mismo, todos los parámetros metabólicos presentan valores y porcentajes de descenso significativamente mayores en aquellos tumores que expresan perfil inmunohistoquímico HER2, tanto en la muestra global como en el análisis de lesiones óseas y ganglionares. Esto creemos que obedece a las significativas mejoras introducidas en los tratamientos quimioterápicos en este tipo de tumores en los últimos años.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Globocan [Internet]. Lyon: Globocan; 2013 [actualizado Sept 2018; citado 25 may 2018]. Disponible en <https://gco.iarc.fr/>
2. Instituto Nacional de Estadística (INE). [Internet]. España: INE; 1945 [actualizado Dic 2018; citado 25 may 2018]. Disponible en <https://www.ine.es/>
3. Weiss JR, Moysich KB, Swede H. Epidemiology of male breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005 Jan;14(1):20-26.
4. Ghoussaini M, Pharoah PDP, Easton DF. Inherited genetic susceptibility to breast cancer: the beginning of the end or the end of the beginning? *Am J Pathol* 2013 Oct;183(4):1038-1051.
5. Nelson H, Zakher B, Cantor A, Fu R, Griffin J, O'Meara ES et al. Risk Factors for Breast Cancer for Women Age 40 to 49: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2012;156(9):635–648.
6. Boyd NF, Martin LJ, Yaffe MJ, Minkin S. Mammographic density and breast cancer risk: current understanding and future prospects. *Breast Cancer Res* 2011;13(6):223.
7. Cummings SR, Tice JA, Bauer S, Browner WS, Cuzick J, Ziv E et al. Prevention of Breast Cancer in Postmenopausal Women: Approaches to Estimating and Reducing Risk. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101(6):384 – 398.
8. MacMahon B. Epidemiology and the causes of breast cancer. *Int. J. Cancer.* 2006;118(10):2373–2378
9. Brody JG, Rudel RA, Michels KB, Moysich KB, Bernstein L, Attfield KR, et al. Environmental Pollutants, Diet, Physical Activity, Body Size, and Breast Cancer. *Cancer.* 2007 Jun 15;109(12 Suppl):2627-34.
10. Veronesi U, Viale G, Paganelli G, Zurrada S, Luini A, Galimberti V, et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: ten-year results of a randomized controlled study. *Ann Surg* 2010 Apr;251(4):595-600.
11. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long term follow-up. *Histopathology* 1991;19(5):403–410.
12. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF, et al. Prospective validation of a 21-gene expression assay in breast cancer. *N Engl J Med* 2015;373(21):2005–2014.

13. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000 Aug 17;406(6797):747-752.
14. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001 Sep 11;98(19):10869-10874.
15. Piccart M, Rutgers E, van' t Veer L, Slaets L, Delaloge S, Viale G, et al. Primary analysis of the EORTC 10041/ BIG 3-04 MINDACT study: a prospective, randomized study evaluating the clinical utility of the 70-gene signature (MammaPrint) combined with common clinical-pathological criteria for selection of patients for adjuvant chemotherapy in breast cancer with 0 to 3 positive nodes. AACR meeting, 2016; CT039[Abstract].
16. Cobain EF, Hayes DF. Indications for prognostic gene expression profiling in early breast cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2015 May;16(5):23-015-0340-x.
17. Duffy MJ, McGowan PM, Harbeck N, Thomssen C, Schmitt M. uPA and PAI-1 as biomarkers in breast cancer: validated for clinical use in level-of-evidence-1 studies. *Breast Cancer Res.* 2014 Aug 22;16(4):428.
18. Ogston KN, Miller ID, Payne S, Hutcheon AW, Sarkar TK, Smith I, et al. A new histological grading system to assess response of breast cancers to primary chemotherapy: Prognostic significance and survival. *Breast* 2003;12(5):320-327.
19. Symmans WF, Peintinger F, Hatzis C, Rajan R, Kuerer H, Valero V, et al. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2007 Oct 1;25(28):4414-4422.
20. Vainio H. Breast Cancer Screening .IARC Handbook of Cancer Prevention. Volume 7. Lyon: IARCPress; 2002
21. Gotzsche PC, Jorgensen KJ. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 Jun 4;(6):CD001877. doi(6):CD001877.
22. Daly M, Pilarski R, Axilbund J, Buys S, Crawford B, Friedman S, et al. Genetic/Familial High- Risk Assessment: Breast and Ovarian, Version 1.2014. *J Natl Compr Canc Netw.* 2014 Sep;12(9):1326-38.
23. Atchley D, Albarracin C, Lopez A, Valero V, Amos C, Gonzalez-Angulo AM, et al. Clinical and Pathologic Characteristics of Patients With BRCA-Positive and BRCA-Negative Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2008 Sep 10;26(26):4282-8.

24. Balmana J, Diez O, Rubio IT, Cardoso F, ESMO Guidelines Working Group. BRCA in breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2011 Sep;22 Suppl 6:vi31-4
25. Pruthi S, Gostout BS, Lindor NM. Identification and Management of Women With BRCA Mutations or Hereditary Predisposition for Breast and Ovarian Cancer. *Mayo Clin Proc* 2010 Dec;85(12):1111-1120.
26. Paluch-Shimon S, Pagani O, Partridge AH, Bar-Meir E, Fallowfield L, Fenlon D, et al. Second international consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY2). *Breast*. 2016 Apr;26:87-99.
27. Keegan TH, DeRouen MC, Press DJ, Kurian AW, Clarke CA. Occurrence of breast cancer subtypes in adolescent and young adult women. *Breast Cancer Res*. 2012 Mar 27;14(2):R55.
28. Atchley DP, Albarracin CT, Lopez A, Valero V, Amos CI, Gonzalez-Angulo AM, et al. Clinical and pathologic characteristics of patients with BRCA-positive and BRCA-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2008 Sep 10;26(26):4282-4288.
29. Fredholm H, Eaker S, Frisell J, Holmberg L, Fredriksson I, Lindman H. Breast cancer in young women: poor survival despite intensive treatment. *PLoS One* 2009 Nov 11;4(11):e7695.
30. Paluch-Shimon S, Wolf I, Sadetzki S, Gluck I, Oberman B, Papa MZ, et al. Association between very young age and adverse characteristics of breast cancer at presentation amongst Israeli women. *Am J Clin Oncol* 2011 Jun;34(3):219-222.
31. Dubsky PC, Gnant MF, Taucher S, Roka S, Kandioler D, Pichler-Gebhard B, et al. Young age as an independent adverse prognostic factor in premenopausal patients with breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2002 Apr;3(1):65-72.
32. Vila J, Gandini S, Gentilini O. Overall survival according to type of surgery in young (≤ 40 years) early breast cancer patients: A systematic meta-analysis comparing breast-conserving surgery versus mastectomy. *Breast* 2015 Jun;24(3):175-181.
33. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Davies C, Godwin J, Gray R, Clarke M, Cutter D, et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2011 Aug 27;378(9793):771-784.

34. Lambertini M, Ceppi M, Poggio F, Peccatori FA, Azim Jr HA, Ugolini D, et al. Ovarian suppression using luteinizing hormone-releasing hormone agonists during chemotherapy to preserve ovarian function and fertility of breast cancer patients: a meta-analysis of randomized studies. *Ann Oncol*. 2015 Dec;26(12):2408-19.
35. Cardoso F, Costa A, Norton L, Senkus E, Aapro M, Andre F, et al. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2)dagger. *Ann Oncol* 2014 Oct;25(10):1871-1888.
36. Azim Jr HA, Kroman N, Paesmans M, Gelber S, Rotmensz N, Ameye L, et al. Prognostic impact of pregnancy after breast cancer according to estrogen receptor status: a multicenter retrospective study. *J Clin Oncol*. 2013 Jan 1;31(1):73-9.
37. Quella SK, Loprinzi CL, Sloan JA, Vaught NL, DeKrey WL, Fischer T, et al. Long term use of megestrol acetate by cancer survivors for the treatment of hot flashes. *Cancer* 1998 May 1;82(9):1784-1788.
38. Bertelli G, Venturini M, Del Mastro L, Bergaglio M, Sismondi P, Biglia N, et al. Intramuscular depot medroxyprogesterone versus oral megestrol for the control of postmenopausal hot flashes in breast cancer patients: a randomized study. *Ann Oncol*. 2002 Jun;13(6):883-8.
39. Schonberg MA, Marcantonio ER, Li D, Silliman RA, Ngo L, McCarthy EP. Breast cancer among the oldest old: tumor characteristics, treatment choices, and survival. *J Clin Oncol* 2010 Apr 20;28(12):2038-2045.
40. Anderson WF, Katki HA, Rosenberg PS. Incidence of breast cancer in the United States: current and future trends. *J Natl Cancer Inst* 2011 Sep 21;103(18):1397-1402.
41. de Munck L, Schaapveld M, Siesling S, Wesseling J, Voogd AC, Tjan-Heijnen VC, et al. Implementation of trastuzumab in conjunction with adjuvant chemotherapy in the treatment of non-metastatic breast cancer in the Netherlands. *Breast Cancer Res Treat* 2011 Aug;129(1):229-233.
42. Rosso S, Gondos A, Zanetti R, Bray F, Zakelj M, Zagar T, et al. Up-to-date estimates of breast cancer survival for the years 2000-2004 in 11 European countries: the role of screening and a comparison with data from the United States. *Eur J Cancer* 2010 Dec;46(18):3351-3357.

43. Nelson HD, Tyne K, Naik A, Bougatsos C, Chan BK, Humphrey L. Screening for breast cancer: an update for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2009 Nov 17;151(10):727-37, W237-42.
44. Zappa M, Visioli CB, Ciatto S. Mammography screening in elderly women: efficacy and cost-effectiveness. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2003 Jun;46(3):235-9.
45. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2011 Feb 9;305(6):569-575.
46. Hind D, Wyld L, Reed MW. Surgery, with or without tamoxifen, vs tamoxifen alone for older women with operable breast cancer: cochrane review. *Br J Cancer* 2007 Apr 10;96(7):1025-1029.
47. Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans V, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005 Dec 17;366(9503):2087-2106.
48. Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN, Julian JA, MacKenzie R, Parpia S, et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2010 Feb 11;362(6):513-520.
49. Kirova YM, Campana F, Savignoni A, Laki F, Muresan M, Dendale R, et al. Breast-conserving treatment in the elderly: long-term results of adjuvant hypofractionated and normofractionated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009 Sep 1;75(1):76-81.
50. Jones S, Holmes FA, O'Shaughnessy J, Blum JL, Vukelja SJ, McIntyre KJ, et al. Docetaxel With Cyclophosphamide Is Associated With an Overall Survival Benefit Compared With Doxorubicin and Cyclophosphamide: 7-Year Follow-Up of US Oncology Research Trial 9735. *J Clin Oncol* 2009 Mar 10;27(8):1177-1183.
51. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thurlimann B, Senn HJ. Strategies for subtypes—dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol.* 2011 Aug;22(8):1736-47.

52. Anderson WF, Chu KC, Chang S, Sherman ME. Comparison of age-specific incidence rate patterns for different histopathologic types of breast carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004 Jul;13(7):1128-1135.
53. Easton D, Thompson D, McGuffog L, Haites N, Schofield A, Scott RJ, et al. Cancer risks in BRCA2 mutation carriers: The Breast Cancer Linkage Consortium. *J Natl Cancer Inst.* 1999 Aug 4;91(15):1310-6.
54. Brose MS¹, Rebbeck TR, Calzone KA, Stopfer JE, Nathanson KL, Weber BL. Cancer risk estimates for BRCA1 mutation carriers identified in a risk evaluation program. *J Natl Cancer Inst.* 2002 Sep 18;94(18):1365-72.
55. Hsing AW, McLaughlin JK, Cocco P, Co Chien HT, Fraumeni JF, Jr. Risk factors for male breast cancer (United States). *Cancer Causes Control* 1998 May;9(3):269-275.
56. Brinton LA, Richesson DA, Gierach GL, Lacey JV, Jr, Park Y, Hollenbeck AR, et al. Prospective evaluation of risk factors for male breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2008 Oct 15;100(20):1477-1481.
57. Goss PE, Reid C, Pintilie M, Lim R, Miller N. Male breast carcinoma: a review of 229 patients who presented to the Princess Margaret Hospital during 40 years: 1955-1996. *Cancer* 1999 Feb 1;85(3):629-639.
58. Fentiman IS, Fourquet A, Hortobagyi GN. Male Breast Cancer. *Lancet.* 2006 Feb 18;367(9510):595-604.
59. Crew KD, Neugut AI, Wang X, Jacobson JS, Grann VR, Raptis G, et al. Racial disparities in treatment and survival of male breast cancer. *J Clin Oncol.* 2007 Mar 20;25(9):1089-98.
60. Wernberg JA, Yap J, Murekeyisoni C, Mashtare T, Wilding GE, Kulkarni SA. Multiple primary tumors in men with breast cancer diagnoses: a SEER database review. *J Surg Oncol* 2009 Jan 1;99(1):16-19.
61. Giordano SH, Cohen DS, Buzdar AU, Perkins G, Hortobagyi GN. Breast carcinoma in men: a population-based study. *Cancer* 2004 Jul 1;101(1):51-57.
62. Gomez-Raposo C, Zambrana Tevar F, Sereno Moyano M, Lopez Gomez M, Casado E. Male breast cancer. *Cancer Treat Rev* 2010 Oct;36(6):451-457.
63. Shaaban AM, Ball GR, Brannan RA, Cserni G, Di Benedetto A, Dent J, et al. A comparative biomarker study of 514 matched cases of male and female breast cancer reveals gender-specific biological differences. *Breast Cancer Res Treat* 2012 Jun;133(3):949-958.

64. Johansson I, Nilsson C, Berglund P, Lauss M, Ringner M, Olsson H, et al. Gene expression profiling of primary male breast cancers reveals two unique subgroups and identifies N-acetyltransferase-1 (NAT1) as a novel prognostic biomarker. *Breast Cancer Res* 2012 Feb 14;14(1):R31
65. Cutuli B. Strategies in treating male breast cancer. *Expert Opin Pharmacother* 2007 Feb;8(2):193-202.
66. Giordano SH, Perkins GH, Broglio K, Garcia SG, Middleton LP, Buzdar AU, et al. Adjuvant systemic therapy for male breast carcinoma. *Cancer* 2005 Dec 1;104(11):2359-2364.
67. Walshe JM, Berman AW, Vatas U, Steinberg SM, Anderson WF, Lippman ME, et al: A prospective study of adjuvant CMF in males with node positive breast cancer: 20-year follow-up. *Breast Cancer Res Treat.* 2007 Jun;103(2):177-83.
68. Sandler B, Carman C, Perry RR. Cancer of the male breast. *Am Surg* 1994 Nov;60(11):816-820.
69. Yap HY, Tashima CK, Blumenschein GR, Hortobagyi GN, Eckles N. Chemotherapy for advanced male breast cancer. *JAMA* 1980 May 2;243(17):1739-1741.
70. Lopez M, Di Lauro L, Papaldo P, Lazzaro B. Chemotherapy in metastatic male breast cancer. *Oncology* 1985;42(4):205-209.
71. Jaiyesimi IA, Buzdar AU, Sahin AA, Ross MA. Carcinoma of the male breast. *Ann Intern Med* 1992 Nov 1;117(9):771-777
72. Giordano SH, Valero V, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Efficacy of anastrozole in male breast cancer. *Am J Clin Oncol* 2002 Jun;25(3):235-237.
73. Doyen J, Italiano A, Largillier R, Ferrero JM, Fontana X, Thyss A. Aromatase inhibition in male breast cancer patients: biological and clinical implications. *Ann Oncol* 2010 Jun;21(6):1243-1245.
74. Giordano SH, Hortobagyi GN. Leuprolide acetate plus aromatase inhibition for male breast cancer. *J Clin Oncol* 2006 Jul 20;24(21):e42-3.
75. Agrawal A, Cheung KL, Robertson JF. Fulvestrant in advanced male breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2007 Jan;101(1):123-006-9266-0. Epub 2006 Jun 29.
76. Rudlowski C, Rath W, Becker AJ, Wiestler OD, Buttner R. Trastuzumab and breast cancer. *N Engl J Med* 2001 Sep 27;345(13):997-998.

77. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Bishop K, Altekruse SF, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2013. Bethesda, MD: National Cancer Institute. [http:// seer.cancer.gov/csr/1975_2013/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2013/), based on November 2015 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2016 (updated September 12 2016, 27 October 2016, date last accessed)
78. Theriault RL, Lipton A, Hortobagyi GN, Leff R, Gluck S, Stewart JF, et al. Pamidronate reduces skeletal morbidity in women with advanced breast cancer and lytic bone lesions: a randomized, placebo-controlled trial. Protocol 18 Aredia Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1999 Mar;17(3):846-854.
79. Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, Howell A, Belch A, Mackey J, et al. Zoledronic acid versus pamidronate in the treatment of skeletal metastases in patients with breast cancer or osteolytic lesions of multiple myeloma: a phase III, double-blind, comparative trial. *Cancer J*. 2001 Sep-Oct;7(5):377-87.
80. Rosen LS¹, Gordon D, Kaminski M, Howell A, Belch A, Mackey J, et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast carcinoma: a randomized, double-blind, multicenter, comparative trial. *Cancer*. 2003 Oct 15;98(8):1735-44.
81. Barrett-Lee P, Casbard A, Abraham J, Hood K, Coleman R, Simmonds P et al. Oral ibandronic acid versus intravenous zoledronic acid in treatment of bone metastases from breast cancer: a randomised, open label, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014 Jan;15(1):114-22.
82. Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, Steger GG, Tonkin K, de Boer RH, et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol* 2010 Dec 10;28(35):5132-5139.
83. Fizazi K, Carducci M, Smith M, Damiao R, Brown J, Karsh L, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet* 2011 Mar 5;377(9768):813-822.
84. Henry DH, Costa L, Goldwasser F, Hirsh V, Hungria V, Prausova J, et al. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the

treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2011 Mar 20;29(9):1125-32.

85. Cleeland CS, Body JJ, Stopeck A, von Moos R, Fallowfield L, Mathias SD, et al. Pain outcomes in patients with advanced breast cancer and bone metastases: results from a randomized, double-blind study of denosumab and zoledronic acid. *Cancer* 2013 Feb 15;119(4):832-838.

86. Martin M, Bell R, Bourgeois H, Brufsky A, Diel I, Eniu A, et al. Bone-related complications and quality of life in advanced breast cancer: results from a randomized phase III trial of denosumab versus zoledronic acid. *Clin Cancer Res* 2012 Sep 1;18(17):4841-4849.

87. Aapro M, Abrahamsson PA, Body JJ, Coleman RE, Colomer R, Costa L, et al. Guidance on the use of bisphosphonates in solid tumours: recommendations of an international expert panel. *Ann Oncol* 2008 Mar;19(3):420-432.

88. Friedel G, Linder A, Toomes H. The significance of prognostic factors for the resection of pulmonary metastases of breast cancer. *Thorac Cardiovasc Surg* 1994 Apr;42(2):71-75.

89. Greenberg PA, Hortobagyi GN, Smith TL, Ziegler LD, Frye DK, Buzdar AU. Long-term follow-up of patients with complete remission following combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1996 Aug;14(8):2197-2205.

90. Yoshimoto M, Tada K, Nishimura S, Makita M, Iwase T, Kasumi F, et al. Favourable long-term results after surgical removal of lung metastases of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2008 Aug;110(3):485-491.

91. Friedel G, Pastorino U, Ginsberg RJ, Goldstraw P, Johnston M, Pass H, et al. Results of lung metastasectomy from breast cancer: prognostic criteria on the basis of 467 cases of the International Registry of Lung Metastases. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002 Sep;22(3):335-344.

92. Atalay G, Biganzoli L, Renard F, Paridaens R, Cufer T, Coleman R, et al. Clinical outcome of breast cancer patients with liver metastases alone in the anthracycline-taxane era: a retrospective analysis of two prospective, randomised metastatic breast cancer trials. *Eur J Cancer* 2003 Nov;39(17):2439-2449.

93. Caralt M, Bilbao I, Cortes J, Escartin A, Lazaro JL, Dopazo C, et al. Hepatic resection for liver metastases as part of the "oncosurgical" treatment of metastatic breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2008 Oct;15(10):2804-2810.
94. Pocard M, Pouillart P, Asselain B, Falcou MC, Salmon RJ. Hepatic resection for breast cancer metastases: results and prognosis (65 cases). *Ann Chir* 2001 Jun;126(5):413-420.
95. Buijs M, Kamel IR, Vossen JA, Georgiades CS, Hong K, Geschwind JF. Assessment of metastatic breast cancer response to chemoembolization with contrast agent enhanced and diffusion-weighted MR imaging. *J Vasc Interv Radiol* 2007 Aug;18(8):957-963.
96. Tsukada Y, Fouad A, Pickren JW, Lane WW. Central nervous system metastasis from breast carcinoma. Autopsy study. *Cancer* 1983 Dec 15;52(12):2349-2354.
97. Weil RJ, Palmieri DC, Bronder JL, Stark AM, Steeg PS. Breast cancer metastasis to the central nervous system. *Am J Pathol* 2005 Oct;167(4):913-920.
98. Evans AJ, James JJ, Cornford EJ, Chan SY, Burrell HC, Pinder SE, et al. Brain metastases from breast cancer: identification of a high-risk group. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2004 Aug;16(5):345-9.
99. Gabos Z, Sinha R, Hanson J, Chauhan N, Hugh J, Mackey JR, et al. Prognostic significance of human epidermal growth factor receptor positivity for the development of brain metastasis after newly diagnosed breast cancer. *J Clin Oncol* 2006 Dec 20;24(36):5658-5663.
100. Brufsky AM, Mayer M, Rugo HS, Kaufman PA, Tan-Chiu E, Tripathy D, et al. Central nervous system metastases in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: incidence, treatment, and survival in patients from registHER. *Clin Cancer Res* 2011 Jul 15;17(14):4834-4843.
101. Stemmler HJ, Schmitt M, Willems A, Bernhard H, Harbeck N, Heinemann V. Ratio of trastuzumab levels in serum and cerebrospinal fluid is altered in HER2-positive breast cancer patients with brain metastases and impairment of blood-brain barrier. *Anticancer Drugs* 2007 Jan;18(1):23-28.
102. Yau T, Swanton C, Chua S, Sue A, Walsh G, Rostom A, et al. Incidence, pattern and timing of brain metastases among patients with advanced breast cancer treated with trastuzumab. *Acta Oncol* 2006;45(2):196-201.

103. Pestalozzi BC, Zahrieh D, Price KN, Holmberg SB, Lindtner J, Collins J, et al. Identifying breast cancer patients at risk for Central Nervous System (CNS) metastases in trials of the International Breast Cancer Study Group (IBCSG). *Ann Oncol* 2006 Jun;17(6):935-944.
104. Konecny GE, Meng YG, Untch M, Wang HJ, Bauerfeind I, Epstein M, et al. Association between HER-2/neu and vascular endothelial growth factor expression predicts clinical outcome in primary breast cancer patients. *Clin Cancer Res* 2004 Mar 1;10(5):1706-1716.
105. Lin NU, Claus E, Sohl J, Razzak AR, Arnaout A, Winer EP. Sites of distant recurrence and clinical outcomes in patients with metastatic triple-negative breast cancer: high incidence of central nervous system metastases. *Cancer* 2008 Nov 15;113(10):2638-2645.
106. Berghoff A, Bago-Horvath Z, De Vries C, Dubsky P, Pluschnig U, Rudas M, et al. Brain metastases free survival differs between breast cancer subtypes. *Br J Cancer* 2012 Jan 31;106(3):440-446.
107. Jeyapalan SA, Batchelor TT. Diagnostic evaluation of neurologic metastases. *Cancer Invest* 2000;18(4):381-394.
108. Sze G, Milano E, Johnson C, Heier L. Detection of brain metastasis: Comparison of contrastenhanced MR with unenhanced MR and enhanced CT. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1990 Jul-Aug;11(4):785-91.
109. Schellinger PD, Meinck HM, Thron A. Diagnostic accuracy of MRI compared to CCT in patients with brain metastases. *J Neurooncol* 1999;44(3):275-281.
110. Feyer P, Sautter-Bihl ML, Budach W, Dunst J, Haase W, Harms W, et al. DEGRO Practical Guidelines for palliative radiotherapy of breast cancer patients: brain metastases and leptomeningeal carcinomatosis. *Strahlenther Onkol* 2010 Feb;186(2):63-69.
111. Rades D, Panzner A, Dziggel L, Haatanen T, Lohynska R, Schild SE. Dose-escalation of wholebrain radiotherapy for brain metastasis in patients with a favorable survival prognosis. *Cancer.* 2012 Aug 1;118(15):3852-9.
112. Pease NJ, Edwards A, Moss LJ. Effectiveness of whole brain radiotherapy in the treatment of brain metastases: a systematic review. *Palliat Med* 2005 Jun;19(4):288-299.

113. Patil CG, Pricola K, Garg SK, Bryant A, Black KL. Whole brain radiation therapy (WBRT) alone versus WBRT and radiosurgery for the treatment of brain metastases. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 Jun 16;(6):CD006121. doi(6):CD006121.
114. Andrews DW1, Scott CB, Sperduto PW, Flanders AE, Gaspar LE, Schell MC, et al. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of RTOG 9508 randomised trial. *Lancet*. 2004 May 22;363(9422):1665-72.
115. Mut M. Surgical treatment of brain metastasis: a review. *Clin Neurol Neurosurg*. 2012;114(1):1-8
116. Rades D, Schild SE. Do patients with a limited number of brain metastases need whole-brain radiotherapy in addition to radiosurgery? *Strahlenther Onkol* 2012 Aug;188(8):702-706.
117. Kondziolka D1, Niranjan A, Flickinger JC, Lunsford LD. Radiosurgery with or without whole-brain radiotherapy for brain metastases: the patients' perspective regarding complications. *Am J Clin Oncol*. 2005 Apr;28(2):173-9.
118. Chamberlain MC, Kormanik PR. Carcinomatous meningitis secondary to breast cancer: predictors of response to combined modality therapy. *J Neurooncol* 1997 Oct;35(1):55-64.
119. Jaeckle KA1, Phuphanich S, Bent MJ, Aiken R, Batchelor T, Campbell T, et al. Intrathecal treatment of neoplastic meningitis due to breast cancer with a slow-release formulation of cytarabine. *Br J Cancer*. 2001 Jan;84(2):157-63.
120. Grossman SA, Finkelstein DM, Ruckdeschel JC, Trump DL, Moynihan T, Ettinger DS. Randomized prospective comparison of intraventricular methotrexate and thiotepa in patients with previously untreated neoplastic meningitis. Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 1993 Mar;11(3):561-569.
121. Oliveira M, Braga S, Passos-Coelho JL, Fonseca R, Oliveira J. Complete response in HER2+ leptomeningeal carcinomatosis from breast cancer with intrathecal trastuzumab. *Breast Cancer Res Treat* 2011 Jun;127(3):841-844.
122. Mego M, Sycova-Mila Z, Obertova J, Rajec J, Liskova S, Palacka P, et al. Intrathecal administration of trastuzumab with cytarabine and methotrexate in breast cancer patients with leptomeningeal carcinomatosis. *Breast* 2011 Oct;20(5):478-480.

123. Greenberg PA, Hortobagyi GN, Smith TL, Ziegler LD, Frye DK, Buzdar AU. Long-term follow-up of patients with complete remission following combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1996 Aug;14(8):2197-2205.
124. Lanza LA, Natarajan G, Roth JA, Putnam JB, Jr. Long-term survival after resection of pulmonary metastases from carcinoma of the breast. *Ann Thorac Surg* 1992 Aug;54(2):244-7; discussion 248.
125. Schneebaum S, Walker MJ, Young D, Farrar WB, Minton JP. The regional treatment of liver metastases from breast cancer. *J Surg Oncol* 1994 Jan;55(1):26-31; discussion 32.
126. Cheng L, Swartz MD, Zhao H, Kapadia AS, Lai D, Rowan PJ, et al. Hazard of recurrence among women after primary breast cancer treatment--a 10-year follow-up using data from SEER-Medicare. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012 May;21(5):800-809.
127. Ragaz J, Olivetto IA, Spinelli JJ, Phillips N, Jackson SM, Wilson KS, et al. Locoregional radiation therapy in patients with high-risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: 20-year results of the British Columbia randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2005 Jan 19;97(2):116-126
128. Wapnir IL, Aebi S, Geyer CE, Zahrieh D, Gelber RD, Anderson SJ, et al. A randomized clinical trial of adjuvant chemotherapy for radically resected locoregional relapse of breast cancer: IBCSG 27-02, BIG 1-02, and NSABP B-37. *Clin Breast Cancer* 2008 Jun;8(3):287-292.
129. Anderson SJ, Wapnir I, Dignam JJ, Fisher B, Mamounas EP, Jeong JH, et al. Prognosis after ipsilateral breast tumor recurrence and locoregional recurrences in patients treated by breast-conserving therapy in five National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocols of node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2009 May 20;27(15):2466-2473.
130. Kuerer HM, Arthur DW, Haffty BG. Repeat breast-conserving surgery for in-breast local breast carcinoma recurrence: the potential role of partial breast irradiation. *Cancer* 2004 Jun 1;100(11):2269-2280.
131. Overgaard M, Christiansen P. The role of local management in locally recurrent and metastatic breast cancer. *Eur J Cancer Suppl* 2003;1:265-73

132. Recht A, Come S, Troyan S, Sadowsky N. Local-regional recurrence after mastectomy or breast-conserving therapy. En: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, editors. Diseases of the breast. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. p. 731-48.
133. Nielsen HM, Overgaard M, Grau C, Jensen AR, Overgaard J. Loco-regional recurrence after mastectomy in high-risk breast cancer--risk and prognosis. An analysis of patients from the DBCG 82 b&c randomization trials. *Radiother Oncol* 2006 May;79(2):147-155.
134. Aebi S, Gelber S, Anderson SJ, Lang I, Robidoux A, Martin M, et al. Chemotherapy for isolated locoregional recurrence of breast cancer (CALOR): a randomised trial. *Lancet Oncol* 2014 Feb;15(2):156-163.
135. Aberizk WJ, Silver B, Henderson IC, Cady B, Harris JR. The use of radiotherapy for treatment of isolated locoregional recurrence of breast carcinoma after mastectomy. *Cancer* 1986 Sep 15;58(6):1214-1218.
136. Schwaibold F, Fowble BL, Solin LJ, Schultz DJ, Goodman RL. The results of radiation therapy for isolated local regional recurrence after mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991 Jul;21(2):299-310.
137. Dahlstrom KK, Andersson AP, Andersen M, Krag C. Wide local excision of recurrent breast cancer in the thoracic wall. *Cancer* 1993 Aug 1;72(3):774-777.
138. Huang E, Buchholz TA, Meric F, Krishnamurthy S, Mirza NQ, Ames FC, et al. Classifying local disease recurrences after breast conservation therapy based on location and histology: New primary tumors have more favorable outcomes than true local disease recurrences. *Cancer*. 2002 Nov 15;95(10):2059-67.
139. Alpert TE, Kuerer HM, Arthur DW, Lannin DR, Haffty BG. Ipsilateral breast tumor recurrence after breast conservation therapy: outcomes of salvage mastectomy vs. salvage breast-conserving surgery and prognostic factors for salvage breast preservation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005 Nov 1;63(3):845-851.
140. van der Zee J1, van der Holt B, Rietveld PJ, Helle PA, Wijnmaalen AJ, van Putten WL, et al. Reirradiation combined with hyperthermia in recurrent breast cancer results in a worthwhile local palliation. *Br J Cancer*. 1999 Feb;79(3-4):483-90.

141. Li G, Mitsumori M, Ogura M, Horii N, Kawamura S, Masunaga S, et al. Local hyperthermia combined with external irradiation for regional recurrent breast carcinoma. *Int J Clin Oncol* 2004 Jun;9(3):179-183
142. Wahl AO, Rademaker A, Kiel KD, Jones EL, Marks LB, Croog V, et al. Multi-institutional review of repeat irradiation of chest wall and breast for recurrent breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008 Feb 1;70(2):477-484.
143. Datta NR, Puric E, Klingbiel D, Gomez S, Bodis S. Hyperthermia and Radiation Therapy in Locoregional Recurrent Breast Cancers: A Systematic Review and Meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016 Apr 1;94(5):1073-1087.
144. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet* 2011 Nov 12;378(9804):1707-1716.
145. Hannoun-Levi JM, Resch A, Gal J, Kauer-Dorner D, Strnad V, Niehoff P, et al. Accelerated partial breast irradiation with interstitial brachytherapy as second conservative treatment for ipsilateral breast tumour recurrence: multicentric study of the GEC-ESTRO Breast Cancer Working Group. *Radiother Oncol* 2013 Aug;108(2):226-231.
146. Jardines L, Haffty B, Theriault R. Locally advanced, locally recurrent and metastatic breast cancer. En: Pazdur R, Coia L, Hoskins W, Wagman L, eds. *Cancer Management. A Multidisciplinary Approach*. 3rd ed. Melville, NY: PRR; 1999:73-88
147. Lim HS, Jeong SJ, Lee JS, Park MH, Kim JW, Shin SS, et al. Paget disease of the breast: mammographic, US, and MR imaging findings with pathologic correlation. *Radiographics*. 2011 Nov-Dec;31(7):1973-87
148. Gokhale S. Ultrasound characterization of breast masses. *Indian J Radiol Imaging* 2009 Jul-Sep;19(3):242-247.
149. Schneider-Wilk A. Breast cancer imaging: Mammography among women of up to 45 years. *Pol J Radiol* 2010 Jan;75(1):37-42.
150. Park HL1, Kim LS. The Current Role of Vacuum Assisted Breast Biopsy System in Breast Disease *J Breast Cancer*. 2011 Mar;14(1):1-7.

151. Lieske B, Ravichandran D, Wright D. Role of fine-needle aspiration cytology and core biopsy in the preoperative diagnosis of screen-detected breast carcinoma. *Br J Cancer* 2006 Jul 3;95(1):62-66.
152. Houssami N, Ciatto S, Turner RM, Cody HS,3rd, Macaskill P. Preoperative ultrasound-guided needle biopsy of axillary nodes in invasive breast cancer: meta-analysis of its accuracy and utility in staging the axilla. *Ann Surg* 2011 Aug;254(2):243-251.
153. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM, Harlow SP, Costantino JP, et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010 Oct;11(10):927-933.
154. Giuliano AE, Hawes D, Ballman KV, Whitworth PW, Blumencranz PW, Reintgen DS, et al. Association of occult metastases in sentinel lymph nodes and bone marrow with survival among women with early-stage invasive breast cancer. *JAMA* 2011 Jul 27;306(4):385-393.
155. Lyman GH, Temin S, Edge SB, Newman LA, Turner RR, Weaver DL, et al. Sentinel lymph node biopsy for patients with early-stage breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2014 May 1;32(13):1365-1383
156. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer Version 3.2014, http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf (30 July 2015, date last accessed)
157. Kaufmann M, Morrow M, von Minckwitz G, Harris JR, Biedenkopf Expert Panel Members. Locoregional treatment of primary breast cancer: consensus recommendations from an International Expert Panel. *Cancer* 2010 Mar 1;116(5):1184-1191.
158. Galimberti V, Cole BF, Zurrada S, Viale G, Luini A, Veronesi P, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013 Apr;14(4):297-305.
159. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive

breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2011 Feb 9;305(6):569-575.

160. Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, Meijnen P, van de Velde CJ, Mansel RE, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2014 Nov;15(12):1303-1310.

161. Houssami N, Turner R, Morrow M. Preoperative magnetic resonance imaging in breast cancer: meta-analysis of surgical outcomes. *Ann Surg* 2013 Feb;257(2):249-255.

162. Kesson EM, Allardice GM, George WD, Burns HJ, Morrison DS. Effects of multidisciplinary team working on breast cancer survival: retrospective, comparative, interventional cohort study of 13 722 women. *BMJ* 2012 Apr 26;344:e2718.

163. Erbas B, Provenzano E, Armes J, Gertig D. The natural history of ductal carcinoma in situ of the breast: a review. *Breast Cancer Res Treat* 2006 May;97(2):135-144.

164. Page DL, Kidd TE, Jr, Dupont WD, Simpson JF, Rogers LW. Lobular neoplasia of the breast: higher risk for subsequent invasive cancer predicted by more extensive disease. *Hum Pathol* 1991 Dec;22(12):1232-1239.

165. Bratthauer GL, Tavassoli FA. Lobular intraepithelial neoplasia: previously unexplored aspects assessed in 775 cases and their clinical implications. *Virchows Arch* 2002 Feb;440(2):134-138.

166. Schnitt SJ. The diagnosis and management of pre-invasive breast disease: flat epithelial atypia--classification, pathologic features and clinical significance. *Breast Cancer Res* 2003;5(5):263-268.

167. Tavassoli FA, Devilee P, editors. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. Lyon: IARC Press, International Agency for Research on Cancer; 2003

168. Moninfar F, editor. Essentials of diagnostic breast pathology. A practical approach. Berlin: Springer-Verlag; 2007

169. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thurlimann B, Senn HJ, et al. Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of

the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol* 2011 Aug;22(8):1736-1747.

170. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thurlimann B, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol* 2013 Sep;24(9):2206-2223.

171. Hennigs A, Riedel F, Gondos A, Sinn P, Schirmacher P, Marme F, et al. Prognosis of breast cancer molecular subtypes in routine clinical care: A large prospective cohort study. *BMC Cancer* 2016 Sep 15;16(1):734-016-2766-3.

172. Gerdes J, Schwab U, Lemke H, Stein H. Production of a mouse monoclonal antibody reactive with a human nuclear antigen associated with cell proliferation. *Int J Cancer* 1983 Jan 15;31(1):13-20.

173. Gerdes J, Lemke H, Baisch H, Wacker HH, Schwab U, Stein H (1984) Cell cycle analysis of a cell proliferation-associated human nuclear antigen defined by the monoclonal antibody Ki- 67. *J Immunol* 133(4):1710–1715

174. Urruticoechea A, Smith IE, Dowsett M. Proliferation marker Ki-67 in early breast cancer. *J Clin Oncol* 2005 Oct 1;23(28):7212-7220.

175. Yerushalmi R, Woods R, Ravdin PM, Hayes MM, Gelmon KA. Ki67 in breast cancer: prognostic and predictive potential. *Lancet Oncol* 2010 Feb;11(2):174-183.

176. Inwald EC, Klinkhammer-Schalke M, Hofstadter F, Zeman F, Koller M, Gerstenhauer M, et al. Ki-67 is a prognostic parameter in breast cancer patients: results of a large population-based cohort of a cancer registry. *Breast Cancer Res Treat* 2013 Jun;139(2):539-552.

177. Cheang MC, Chia SK, Voduc D, Gao D, Leung S, Snider J, et al. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2009 May 20;101(10):736-750.

178. Ono M1, Tsuda H, Yunokawa M, Yonemori K, Shimizu C, Tamura K, et al. Prognostic impact of Ki-67 labeling indices with 3 different cutoff values, histological grade, and nuclear grade in hormonereceptor- positive, HER2- negative, node-negative invasive breast cancers. *Breast Cancer*. 2015 Mar;22(2):141-52.

179. Prat A, Cheang MC, Martin M, Parker JS, Carrasco E, Caballero R, et al. Prognostic significance of progesterone receptor-positive tumor cells within

immunohistochemically defined luminal A breast cancer. *J Clin Oncol* 2013 Jan 10;31(2):203-209.

180. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Davies C, Godwin J, Gray R, Clarke M, Cutter D, et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2011 Aug 27;378(9793):771-784.

181. Ono M, Tsuda H, Yoshida M, Shimizu C, Kinoshita T, Tamura K. Prognostic Significance of Progesterone Receptor Expression in Estrogen-Receptor Positive, HER2- Negative, Node-Negative Invasive Breast Cancer With a Low Ki-67 Labeling Index *Clin Breast Cancer*. 2017 Feb;17(1):41-47.

182. Ferguson NL, Bell J, Heidel R, Lee S, Vanmeter S, Duncan L, et al. Prognostic value of breast cancer subtypes, Ki-67 proliferation index, age, and pathologic tumor characteristics on breast cancer survival in Caucasian women. *Breast J* 2013 Jan-Feb;19(1):22-30.

183. Kerlikowske K. Epidemiology of ductal carcinoma in situ. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2010;2010(41):139-141

184. Bijker N, Rutgers EJ, Peterse JL, Fentiman I.S, Julien J.P, Duchateau L, et al. Variations in diagnostic and therapeutic procedures in a multicentre, randomized clinical trial (EORTC 10853) investigating breast-conserving treatment for DCIS. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2001; 27(2); 135–140

185. Virnig BA, Wang SY, Shamilyan T, Kane RL, Tuttle TM. Ductal carcinoma in situ: risk factors and impact of screening. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2010;2010(41):113-116.

186. Greenwood HI, Heller SL, Kim S, Sigmund EE, Shaylor SD, Moy L. Ductal carcinoma in situ of the breasts: review of MR imaging features. *Radiographics* 2013 Oct;33(6):1569-1588.

187. Bijker N, Donker M, Wesseling J, den Heeten GJ, Rutgers EJ. Is DCIS breast cancer, and how do I treat it? *Curr Treat Options Oncol* 2013 Mar;14(1):75-87.

188. Nicholson S, Hanby A, Clements K, Kearins O, Lawrence G, Dodwell D, et al. Variations in the management of the axilla in screen-detected ductal carcinoma in situ: evidence from the UK NHS breast screening programme audit of screen detected DCIS. *Eur J Surg Oncol* 2015 Jan;41(1):86-93.

189. Cuzick J, Sestak I, Pinder SE, Ellis IO, Forsyth S, Bundred NJ, et al. Effect of tamoxifen and radiotherapy in women with locally excised ductal carcinoma in situ: long-term results from the UK/ANZ DCIS trial. *Lancet Oncol* 2011 Jan;12(1):21-29.
190. Holmberg L, Garmo H, Granstrand B, Ringberg A, Arnesson LG, Sandelin K, et al. Absolute risk reductions for local recurrence after postoperative radiotherapy after sector resection for ductal carcinoma in situ of the breast. *J Clin Oncol* 2008 Mar 10;26(8):1247-1252.
191. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Correa C, McGale P, Taylor C, Wang Y, Clarke M, et al. Overview of the randomized trials of radiotherapy in ductal carcinoma in situ of the breast. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2010;2010(41):162-177.
192. Goodwin A, Parker S, Gherzi D, Wilcken N. Post-operative radiotherapy for ductal carcinoma in situ of the breast. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 Nov 21;(11):CD000563. doi(11):CD000563.
193. McCormick B, Winter K2, Hudis C2, Kuerer HM2, Rakovitch E2, Smith BL, et al. RTOG 9804: a prospective randomized trial for good-risk ductal carcinoma in situ comparing radiotherapy with observation. *J Clin Oncol*. 2015 Mar 1;33(7):709-15.
194. Solin LJ, Kurtz J, Fourquet A, Amalric R, Recht A, Bornstein BA, et al. Fifteen-year results of breast-conserving surgery and definitive breast irradiation for the treatment of ductal carcinoma in situ of the breast. *J Clin Oncol* 1996 Mar;14(3):754-763.
195. Kerlikowske K, Molinaro A, Cha I, Ljung BM, Ernster VL, Stewart K, et al. Characteristics associated with recurrence among women with ductal carcinoma in situ treated by lumpectomy. *J Natl Cancer Inst* 2003 Nov 19;95(22):1692-1702.
196. Solin LJ, Gray R, Hughes LL, Wood WC, Lowen MA, Badve SS, et al. Surgical Excision Without Radiation for Ductal Carcinoma in Situ of the Breast: 12-Year Results From the ECOG-ACRIN E5194 Study. *J Clin Oncol* 2015 Nov 20;33(33):3938-3944.
197. Cuzick J. Chemoprevention of breast cancer. *Breast Cancer* 2008;15(1):10-16.
198. Rennert G, Pinchev M, Rennert HS. Use of bisphosphonates and risk of postmenopausal breast cancer. *J Clin Oncol* 2010 Aug 1;28(22):3577-3581.

199. Cuzick J, Sestak I, Pinder SE, Ellis IO, Forsyth S, Bundred NJ, et al. Effect of tamoxifen and radiotherapy in women with locally excised ductal carcinoma in situ: long-term results from the UK/ANZ DCIS trial. *Lancet Oncol* 2011 Jan;12(1):21-29.
200. Wapnir IL, Dignam JJ, Fisher B, Mamounas EP, Anderson SJ, Julian TB, et al. Long-term outcomes of invasive ipsilateral breast tumor recurrences after lumpectomy in NSABP B-17 and B-24 randomized clinical trials for DCIS. *J Natl Cancer Inst* 2011 Mar 16;103(6):478-488.
201. Staley H, McCallum I, Bruce J. Postoperative Tamoxifen for ductal carcinoma in situ: Cochrane systematic review and meta-analysis. *Breast* 2014 Oct;23(5):546-551.
202. Margolese RG, Cecchinini RS, Julian TB, Ganz P, Constantino J, Vallow L, et al. Primary results, NRG Oncology/NSABP B-35: a clinical trial of anastrozole (A) versus tamoxifen (tam) in postmenopausal patients with DCIS undergoing lumpectomy plus radiotherapy. ASCO Annual Meeting. *J. Clin. Oncol.* 2015; 33(Suppl); abstract LBA500.
203. Clough KB, Nos C, Salmon RJ, Soussaline M, Durand JC. Conservative treatment of breast cancers by mammoplasty and irradiation: a new approach to lower quadrant tumors. *Plast Reconstr Surg* 1995 Aug;96(2):363-370.
204. Silverstein MJ, Mai T, Savalia N, Vaince F, Guerra L. Oncoplastic breast conservation surgery: the new paradigm. *J Surg Oncol* 2014 Jul;110(1):82-89.
205. Haloua MH, Krekel NM, Winters HA, Rietveld DH, Meijer S, Bloemers FW, et al. A systematic review of oncoplastic breast-conserving surgery: current weaknesses and future prospects. *Ann Surg* 2013 Apr;257(4):609-620.
206. Panhofer P, Ferenc V, Schutz M, Gleiss A, Dubsky P, Jakesz R, et al. Standardization of morbidity assessment in breast cancer surgery using the Clavien Dindo Classification. *Int J Surg* 2014;12(4):334-339.
207. Carter SA, Lyons GR, Kuerer HM, Bassett RL Jr, Oates S, Thompson A, et al (2016) Operative and oncologic outcomes in 9861 patients with operable breast cancer: single institution analysis of breast conservation with oncoplastic reconstruction. *Ann Surg Oncol.* 2016 Oct;23(10):3190-8.
208. De La Cruz L, Blankenship SA, Chatterjee A, Geha R, Nocera N, Czerniecki BJ, et al. Outcomes After Oncoplastic Breast-Conserving Surgery in Breast Cancer

Patients: A Systematic Literature Review. *Ann Surg Oncol* 2016 Oct;23(10):3247-3258.

209. Francescato D, Soares Moreira F, Marques L, Archangelo I, Veiga J; Juliano Y. Mastectomy versus conservative surgical treatment: the impact on the quality of life of women with breast cancer. *Rev. Bras. Saude Mater. Infant.* 2010;10(1):51-57

210. Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, Ahrendt GM, Wilke LG, Taback B, et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. *JAMA* 2013 Oct 9;310(14):1455-1461.

211. Liu J, Mao K, Jiang S, Jiang W, Chen K, Kim BY, et al. The role of postmastectomy radiotherapy in clinically node-positive, stage II-III breast cancer patients with pathological negative nodes after neoadjuvant chemotherapy: an analysis from the NCDB. *Oncotarget* 2016 Apr 26;7(17):24848-24859.

212. Tweigeri A, AlSayed A, Alawadi S, et al. A multicenter prospective phase II trial of neoadjuvant epirubicin, cyclophosphamide, and 5-fluorouracil (FEC100) followed by cisplatin-docetaxel with or without trastuzumab in locally advanced breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2016 Jan;77(1):147-53.

213. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet* 2014 Jul 12;384(9938):164-172.

214. Endara M, Chen D, Verma K, Nahabedian MY, Spear SL. Breast reconstruction following nipple-sparing mastectomy: a systematic review of the literature with pooled analysis. *Plast Reconstr Surg* 2013 Nov;132(5):1043-1054.

215. Albornoz CR1, Bach PB, Mehrara BJ, Disa JJ, Pusic AL, McCarthy CM, et al. A paradigm shift in U.S. Breast reconstruction: increasing implant rates. *Plast Reconstr Surg.* 2013 Jan;131(1):15-23.

216. Colwell AS. Current strategies with 1-stage prosthetic breast reconstruction. *Gland Surg* 2015 Apr;4(2):111-115.

217. Spear SL, Seruya M, Rao SS, Rottman S, Stolle E, Cohen M, et al. Two-stage prosthetic breast reconstruction using AlloDerm including outcomes of different timings of radiotherapy. *Plast Reconstr Surg* 2012 Jul;130(1):1-9.

218. Salzberg CA, Ashikari AY, Koch RM, Chabner-Thompson E. An 8-year experience of direct-to-implant immediate breast reconstruction using human acellular dermal matrix (AlloDerm). *Plast Reconstr Surg* 2011 Feb;127(2):514-524.
219. Dent BL, Small K, Swistel A, Talmor M. Nipple-areolar complex ischemia after nipple-sparing mastectomy with immediate implant-based reconstruction: risk factors and the success of conservative treatment. *Aesthet Surg J* 2014 May 1;34(4):560-570.
220. Spear SL, Seruya M, Rao SS, Rottman S, Stolle E, Cohen M, et al. Two-stage prosthetic breast reconstruction using AlloDerm including outcomes of different timings of radiotherapy. *Plast Reconstr Surg* 2012 Jul;130(1):1-9.
221. Sbitany H, Wang F, Peled AW, Alvarado M, Ewing CA, Esserman LJ, et al. Tissue Expander Reconstruction After Total Skin-Sparing Mastectomy: Defining the Effects of Coverage Technique on Nipple/Areola Preservation. *Ann Plast Surg* 2016 Jan;77(1):17-24.
222. Sullivan SR, Fletcher DR, Isom CD, Isik FF. True incidence of all complications following immediate and delayed breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 2008 Jul;122(1):19-28.
223. El-Sabawi B, Carey JN, Hagopian TM, Sbitany H, Patel KM. Radiation and breast reconstruction: Algorithmic approach and evidence-based outcomes. *J Surg Oncol* 2016 Jun;113(8):906-912.
224. Tran NV, Chang DW, Gupta A, Kroll SS, Robb GL. Comparison of immediate and delayed free TRAM flap breast reconstruction in patients receiving postmastectomy radiation therapy. *Plast Reconstr Surg* 2001 Jul;108(1):78-82.
225. Carlson GW, Page AL, Peters K, Ashinoff R, Schaefer T, Losken A. Effects of radiation therapy on pedicled transverse rectus abdominis myocutaneous flap breast reconstruction. *Ann Plast Surg*. 2008 May;60(5):568-72.
226. Patel KM, Albino F, Fan KL, Liao E, Nahabedian MY. Microvascular autologous breast reconstruction in the context of radiation therapy: comparing two reconstructive algorithms. *Plast Reconstr Surg* 2013 Aug;132(2):251-257.
227. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002 Oct 17;347(16):1233-1241.

228. Eifel P1, Axelson JA, Costa J, Crowley J, Curran WJ Jr, Deshler A, et al . National Institutes of Health Consensus Development Panel. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: adjuvant therapy for breast cancer, November 1–3, 2000. *J Natl Cancer Inst.* 2001 Jul 4;93(13):979-89.
229. Ceilley E, Jagsi R, Goldberg S, Grignon L, Kachnic L, Powell S, et al. Radiotherapy for invasive breast cancer in North America and Europe: results of a survey. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005 Feb 1;61(2):365-373.
230. Nattinger AB, Hoffmann RG, Kneusel RT, Schapira MM. Relation between appropriateness of primary therapy for early-stage breast carcinoma and increased use of breast-conserving surgery. *Lancet* 2000 Sep 30;356(9236):1148-1153.
231. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet* 2011 Nov 12;378(9804):1707-1716.
232. Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN, Julian JA, MacKenzie R, Parpia S, et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2010 Feb 11;362(6):513-520.
233. Haviland JS, Owen JR, Dewar JA, Agrawal RK, Barrett J, Barrett-Lee PJ, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials. *Lancet Oncol.* 2013 Oct;14(11):1086-1094.
234. EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group), McGale P, Taylor C, Correa C, Cutter D, Duane F, et al. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet* 2014 Jun 21;383(9935):2127-2135.
235. van der Ploeg IM, Nieweg OE, van Rijk MC, Valdes Olmos RA, Kroon BB. Axillary recurrence after a tumour-negative sentinel node biopsy in breast cancer patients: A systematic review and meta-analysis of the literature. *Eur J Surg Oncol* 2008 Dec;34(12):1277-1284.

236. Land SR1, Kopec JA, Julian TB, Brown AM, Anderson SJ, Krag DN, et al. Patient-reported outcomes in sentinel node-negative adjuvant breast cancer patients receiving sentinel-node biopsy or axillary dissection: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project phase III protocol B-32. *J Clin Oncol*. 2010 Sep 1;28(25):3929-36.
237. Giuliano AE1, McCall L, Beitsch P, Whitworth PW, Blumencranz P, Leitch AM, et al. Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases: the American College of Surgeons Oncology Group Z0011 randomized trial. *Ann Surg*. 2010 Sep;252(3):426-32; discussion 432-3.
238. Galimberti V, Cole BF, Zurrada S, Viale G, Luini A, Veronesi P, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013 Apr;14(4):297-305.
239. Louis-Sylvestre C, Clough K, Asselain B, Vilcoq JR, Salmon RJ, Campana F, et al. Axillary treatment in conservative management of operable breast cancer: dissection or radiotherapy? Results of a randomized study with 15 years of follow-up. *J Clin Oncol* 2004 Jan 1;22(1):97-101.
240. Hoebbers FJ, Borger JH, Hart AA, Peterse JL, Th EJ, Lebesque JV. Primary axillary radiotherapy as axillary treatment in breast-conserving therapy for patients with breast carcinoma and clinically negative axillary lymph nodes. *Cancer* 2000 Apr 1;88(7):1633-1642.
241. Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, Meijnen P, van de Velde CJ, Mansel RE, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2014 Nov;15(12):1303-1310.
242. Vaidya JS, Wenz F, Bulsara M, Tobias JS, Joseph DJ, Keshtgar M, et al. Risk-adapted targeted intraoperative radiotherapy versus whole-breast radiotherapy for breast cancer: 5-year results for local control and overall survival from the TARGIT-A randomised trial. *Lancet* 2014 Feb 15;383(9917):603-613.
243. Veronesi U, Orecchia R, Maisonneuve P, Viale G, Rotmensz N, Sangalli C, et al. Intraoperative radiotherapy versus external radiotherapy for early breast cancer

(ELIOT): a randomised controlled equivalence trial. *Lancet Oncol* 2013 Dec;14(13):1269-1277.

244. Rusthoven CG, Rabinovitch RA, Jones BL, Koshy M, Amini A, Yeh N, et al. The impact of postmastectomy and regional nodal radiation after neoadjuvant chemotherapy for clinically lymph node-positive breast cancer: a National Cancer Database (NCDB) analysis. *Ann Oncol* 2016 May;27(5):818-827.

245. Datta NR, Puric E, Klingbiel D, Gomez S, Bodis S, et al. Hyperthermia and radiation therapy in locoregional recurrent breast cancers: a systematic review and meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016 Apr 1;94(5):1073-87.

246. Zagar TM, Oleson JR, Vujaskovic Z, Dewhirst MW, Craciunescu OI, Blackwell KL, et al. Hyperthermia for locally advanced breast cancer. *Int J Hyperthermia* 2010;26(7):618-624.

247. WebMD: Types of Breast Cancer: ER Positive, HER2 Positive, and Triple Negative. [Internet]. Last updated on November 02, 2016. Disponible en: <http://www.webmd.com/breast-cancer/breast-cancer-types-er-positive-her2-positive>, 2012

248. Burstein HJ, Prestrud AA, Seidenfeld J, Anderson H, Buchholz TA, Davidson NE et al: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline: Update on adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol.* 2010 Aug 10;28(23):3784-96.

249. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG). , Davies C, Godwin J, Gray R, Clarke M, Cutter D, Darby S et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2011 Aug 27;378(9793):771-84.

250. Dowsett M1, Cuzick J, Ingle J, Coates A, Forbes J, Bliss J, et al. Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors vs tamoxifen. *J Clin Oncol.* 2010 Jan 20;28(3):509-18

251. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Dowsett M, Forbes JF, Bradley R, Ingle J, Aihara T, Bliss J, et al. Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet.* 2015 Oct 3;386(10001):1341-1352.

252. Regan MM, Pagan O, Fleming GF, Walley BA, Price KN, Rabaglio M, et al. Adjuvant treatment of premenopausal women with endocrine-responsive early

breast cancer: design of the TEXT and SOFT trials. *Breast* 2013 Dec;22(6):1094-1100.

253. Pagani O, Regan MM, Walley BA, Fleming GF, Colleoni M, Lang I, et al. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2014 Jul 10;371(2):107-118.

254. Francis PA, Regan MM, Fleming GF. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med*. 2015 Jan 29;372(5):436-46.

255. Regan MM, Francis PA, Pagani O, Fleming GF, Walley BA, Viale G, et al. Absolute Benefit of Adjuvant Endocrine Therapies for Premenopausal Women With Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Early Breast Cancer: TEXT and SOFT Trials. *J Clin Oncol* 2016 Jul 1;34(19):2221-2231.

256. Bernhard J, Luo W, Ribí K, Colleoni M, Burstein HJ, Tondini C, et al. Patient-reported outcomes with adjuvant exemestane versus tamoxifen in premenopausal women with early breast cancer undergoing ovarian suppression (TEXT and SOFT): a combined analysis of two phase 3 randomised trials. *Lancet Oncol* 2015 Jul;16(7):848-858.

257. Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V, et al; Adjuvant Tamoxifen: Longer Against Shorter (ATLAS) Collaborative Group. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet*. 2013 Mar 9;381(9869):805–816.

258. Gray RG, Rea DW, Handley K, Marshall A, Pritchard M, Gerry P, et al. ATTom: randomized trial of 10 versus 5 years of adjuvant tamoxifen among 6,934 women with estrogen receptor-positive (ER+) or ER untested breast cancer—preliminary results. *Proc Am J Clin Oncol* 2008; 26 (suppl 10): abstr 513. Goss PE. Preventing relapse beyond 5 years: the MA.17 extended adjuvant trial. *Semin Oncol* 2006; 33 (suppl 7): S8–S12.

259. Tjan-Heijnen VCG, van Hellemond IEG, Peer PGM, Swinkels ACP, Smorenburg CH, van der Sangen MJC, et al. Breast Cancer Research Group for the DI (2017) Extended adjuvant aromatase inhibition after sequential endocrine therapy (DATA): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017 Nov;18(11):1502-1511.

260. Blok EJ, Kroep JR, Meershoek-Klein Kranenbarg E, Duijm-de Carpentier M, Putter H, van den Bosch J, et al. Optimal Duration of Extended Adjuvant Endocrine Therapy for Early Breast Cancer; Results of the IDEAL Trial (BOOG 2006-05). *J Natl Cancer Inst* 2018 Jan 1;110(1):10.1093/jnci/djx134.
261. Mamounas EP, Bandos H, Lembersky BC, Geyer JCE, Fehrenbacher L, Graham ML, et al. A Randomized, double-blinded, placebo- controlled clinical trial of extended adjuvant endocrine therapy (tx) with letrozole (L) in postmenopausal women with hormone-receptor (+) breast cancer (BC) who have completed previous adjuvant tx with an aromatase inhibitor (AI): results from NRG Oncology/ NSABP B-42. En: Presented at: 2016 San Antonio Breast Cancer Symposium; December 6–10; San Antonio, TX, 2016.
262. von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, Zardavas D, Benyunes M, Viale G, et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2017 Jul 13;377(2):122-131.
263. Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2011 Oct 6;365(14):1273-1283.
264. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, Jeong JH, Davidson NE, Geyer CE,Jr, et al. Four-year follow-up of trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: joint analysis of data from NCCTG N9831 and NSABP B-31. *J Clin Oncol* 2011 Sep 1;29(25):3366-3373.
265. Cameron D, Piccart-Gebhart MJ, Gelber RD, Procter M, Goldhirsch A, de Azambuja E, et al. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. *Lancet* 2017 Mar 25;389(10075):1195-1205.
266. Pivot X, Romieu G, Debled M, Pierga JY, Kerbrat P, Bachelot T, et al. 6 months versus 12 months of adjuvant trastuzumab for patients with HER2-positive early breast cancer (PHARE): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013 Jul;14(8):741-748.
267. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, Jeong JH, Sledge G, Geyer CE,Jr, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor

receptor 2-positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831. *J Clin Oncol* 2014 Nov 20;32(33):3744-3752.

268. Turner N, Biganzoli L, Malorni L, Migliaccio I, Moretti E, Pestrin M, et al. Adjuvant chemotherapy: which patient? What regimen? *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2013:3-8.

269. Byrski T, Gronwald J, Huzarski T, Grzybowska E, Budryk M, Stawicka M, et al. Pathologic complete response rates in young women with BRCA1-positive breast cancers after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2010 Jan 20;28(3):375-379.

270. Silver DP, Richardson AL, Eklund AC, Wang ZC, Szallasi Z, Li Q, et al. Efficacy of neoadjuvant Cisplatin in triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2010 Mar 1;28(7):1145-1153.

271. Gampenrieder SP, Rinnerthaler G, Greil R. Neoadjuvant chemotherapy and targeted therapy in breast cancer: past, present, and future. *J Oncol* 2013;2013:732047.

272. von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, Costa SD, Eidtmann H, Fasching PA, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol* 2012 May 20;30(15):1796-1804.

273. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, Geyer CE, Kahlenberg MS, Robidoux A, et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol* 2008 Feb 10;26(5):778-785.

274. Hutcheon AW, Heys SD, Sarkar TK, Ogston KN, Eremin P, Walker L et al. Docetaxel primary chemotherapy in breast cancer: a five year update of the Aberdeen trial. *Breast Cancer Research and Treatment*, vol. 82, suppl 1, p. S6, 2003.

275. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Manikhas A, Lluch A, Tjulandin S, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet* 2010 Jan 30;375(9712):377-384.

276. Dent S, Oyan B, Honig A, Mano M, Howell S. HER2-targeted therapy in breast cancer: a systematic review of neoadjuvant trials. *Cancer Treat Rev* 2013 Oct;39(6):622-631.

277. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, Hickish T, Harvey V, Eniu A, Hegg R, et al. Neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab concurrent or sequential with an anthracycline-containing or concurrent with an anthracycline-free standard regimen: a randomized phase II study (TRYPHAENA). *Cancer Res* 2011;7(S):112s. Abstract S5–S6.
278. Untch M1, Loibl S, Bischoff J, Eidtmann H, Kaufmann M, Blohmer JU, et al. Lapatinib versus trastuzumab in combination with neoadjuvant anthracycline-taxane-based chemotherapy (GeparQuinto, GBG 44): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012 Feb;13(2):135-44. von Minckwitz G, Eidtmann H, Rezai M, et al. Neoadjuvant chemotherapy and bevacizumab for HER2-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2012; 366:299–309.
279. Morrow M, Waters J, Morris E. MRI for breast cancer screening, diagnosis, and treatment. *Lancet* 2011 Nov 19;378(9805):1804-1811.
280. Marinovich ML, Houssami N, Macaskill P, Sardanelli F, Irwig L, Mamounas EP, et al. Meta-analysis of magnetic resonance imaging in detecting residual breast cancer after neoadjuvant therapy. *J Natl Cancer Inst* 2013 Mar 6;105(5):321-333.
281. Dowsett M, Smith IE, Ebbs SR, Dixon JM, Skene A, A'Hern R, et al. Prognostic value of Ki67 expression after short-term presurgical endocrine therapy for primary breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007 Jan 17;99(2):167-170.
282. Niraula S, Dowling R.J.O, Ennis M, Chang M, Done S, Hood N, et al. Metformin in early breast cancer: a prospective window of opportunity neoadjuvant study. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 135(3):821–830.
283. Sant M, Allemani C, Berrino F, Coleman MP, Aareleid T, Chaplain G, et al. Breast carcinoma survival in Europe and the United States. *Cancer* 2004 Feb 15;100(4):715-722.
284. Dear RF, McGeechan K, Jenkins MC, Barratt A, Tattersall MH, Wilcken N. Combination versus sequential single agent chemotherapy for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 Dec 18;(12):CD008792. doi(12):CD008792.
285. Cardoso F, Costa A, Senkus E, Aapro M, Andre F, Barrios CH, et al. 3rd ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). *Ann Oncol* 2017 Jan 1;28(1):16-33.

286. Finn RS, Crown JP, Lang I, Boer K, Bondarenko IM, Kulyk SO et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of estrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2015 Jan;16(1):25-35.
287. Turner NC, Ro J, Andre F, Loi S, Verma S, Iwata H, et al. Palbociclib in Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2015 Jul 16;373(3):209-219.
288. Piccart M, Hortobagyi GN, Campone M, Pritchard KI, Lebrun F, Ito Y, et al. Everolimus plus exemestane for hormone-receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: overall survival results from BOLERO-2 dagger. *Ann Oncol* 2014 Dec;25(12):2357-2362.
289. Pritchard KI, Burris HA, 3rd, Ito Y, Rugo HS, Dakhil S, Hortobagyi GN, et al. Safety and efficacy of everolimus with exemestane vs. exemestane alone in elderly patients with HER2-negative, hormone receptor-positive breast cancer in BOLERO-2. *Clin Breast Cancer* 2013 Dec;13(6):421-432.e8.
290. Giordano SH, Temin S, Kirshner JJ, Chandarlapaty S, Crews JR, Davidson NE, et al. Systemic therapy for patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2014 Jul 1;32(19):2078-2099.
291. Swain SM, Baselga J, Kim SB, Ro J, Semiglazov V, Campone M, et al; CLEOPATRA Study Group. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2015 Feb 19;372(8):724-34.
292. Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012 Nov 8;367(19):1783-1791.
293. Giordano SH, Temin S, Kirshner JJ, Chandarlapaty S, Crews JR, Davidson NE, et al. Systemic therapy for patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2014 Jul 1;32(19):2078-2099.
294. Tutt A, Ellis P, Kilburn L, Gilett C, Pinder S, Abraham J, et al. TNT: a randomized phase III trial of carboplatin compared to docetaxel for patients with metastatic or

recurrent locally advanced triple-negative or BRCA1/2 breast cancer. *Cancer Res* 2015; 75 (9 Suppl): S3-01

295. Khan SA. Does resection of an intact breast primary improve survival in metastatic breast cancer? *Oncology*. 2007;21(8):924-931

296. Gnerlich J, Jeffe DB, Deshpande AD, Beers C, Zander C, Margenthaler JA. Surgical removal of the primary tumor increases overall survival in patients with metastatic breast cancer: analysis of the 1988-2003 SEER data. *Ann Surg Oncol* 2007 Aug;14(8):2187-2194.

297. Sinha P, Clements VK, Miller S, Ostrand-Rosenberg S. Tumor immunity: a balancing act between T cell activation, macrophage activation and tumor-induced immune suppression. *Cancer Immunol Immunother*. 2005; 54(11):1137-1142.

298. Olson JA Jr, Marcom PK. Benefit or bias? The role of surgery to remove the primary tumor in patients with metastatic breast cancer. *Ann Surg*. 2008;247(5):739-740.

299. Ludwig C, Stoelben E, Hasse J. Disease-free survival after resection of lung metastases in patients with breast cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2003; 29(6):532-535

300. Adam R, Aloia T, Krissat J, Bralet MP, Paule B, Giacchetti S, et al. Is liver resection justified for patients with hepatic metastases from breast cancer? *Ann Surg*. 2006 Dec;244(6):897-907; discussion 907-8.

301. Bathe OF, Kaklamanos IG, Moffat FL, Boggs J, Franceschi D, Livingstone AS. Metastasectomy as a cytoreductive strategy for treatment of isolated pulmonary and hepatic metastases from breast cancer. *Surg Oncol* 1999 Jul;8(1):35-42.

302. Adam R, Aloia T, Krissat J, Bralet MP, Paule B, Giacchetti S, et al. Is liver resection justified for patients with hepatic metastases from breast cancer? *Ann Surg*. 2006;244(6):897-907.

303. Miller TW, Balko JM, Arteaga CL: Phosphatidylinositol 3-kinase and antiestrogen resistance in breast cancer. *J Clin Oncol*. 2011 Nov 20;29(33):4452-61.

304. Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2012 Oct 4;490(7418):61-70.

305. Thorpe LM, Yuzugullu H, Zhao JJ. PI3K in cancer: divergent roles of isoforms, modes of activation and therapeutic targeting. *Nat Rev Cancer* 2015 Jan;15(1):7-24.

306. Ghayad SE, Vendrell JA, Ben Larbi S, Dumontet C, Bieche I, Cohen PA. Endocrine resistance associated with activated ErbB system in breast cancer cells is reversed by inhibiting MAPK or PI3K/Akt signaling pathways. *Int J Cancer*. 2010 Jan 15;126(2):545-62.
307. Schmid P, Pinder SE, Wheatley D, Macaskill J, Zammit C, Hu J, et al. Phase II Randomized Preoperative Window-of-Opportunity Study of the PI3K Inhibitor Pictilisib Plus Anastrozole Compared With Anastrozole Alone in Patients With Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2016 Jun 10;34(17):1987-1994.
308. Juric D, Castel P, Griffith M, Griffith OL, Won HH, Ellis H, et al. Convergent loss of PTEN leads to clinical resistance to a PI(3)K α inhibitor. *Nature*. 2015 Feb 12;518(7538):240-4.
309. Finn RS, Crown JP, Lang I, Boer K, Bondarenko IM, Kulyk SO, et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2015;16(1):25–35
310. Robinson DR, Wu YM, Vats P, Su F, Lonigro RJ, Cao X, et al. Activating ESR1 mutations in hormone-resistant metastatic breast cancer. *Nat Genet* 2013 Dec;45(12):1446-1451.
311. Chandarlapaty S, Chen D, He W, Sung P1, Samoila A1, You D, et al. Prevalence of ESR1 mutations in cell-free DNA and outcomes in metastatic breast cancer: a secondary analysis of the BOLERO-2 clinical trial. *JAMA Oncol*. 2016 Oct 1;2(10):1310-1315.
312. Fontanella C, Lederer B, Nekljudova V, Untch M, von Minckwitz G, Loibl S. Does toxicity predict efficacy? Insight into the mechanism of action of lapatinib. *J Clin Oncol* 2014 Oct 20;32(30):3458-3459.
313. Baselga J, Cortes J, Im SA, Clark E, Ross G, Kiermaier A, et al. Biomarker analyses in CLEOPATRA: a phase III, placebo-controlled study of pertuzumab in human epidermal growth factor receptor 2-positive, first-line metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2014 Nov 20;32(33):3753-3761.
314. Schneeweiss A, Chia S, Hegg R, Tausch C, Deb R, Ratnayake J, et al. Evaluating the predictive value of biomarkers for efficacy outcomes in response to

pertuzumab- and trastuzumab-based therapy: an exploratory analysis of the TRYPHAENA study. *Breast Cancer Res* 2014 Jul 8;16(4):R73.

315. Loi S1, Michiels S2, Salgado R3, Sirtaine N3, Jose V4, Fumagalli D. Tumor infiltrating lymphocytes are prognostic in triple negative breast cancer and predictive for trastuzumab benefit in early breast cancer: results from the FinHER trial. *Ann Oncol.* 2014 Aug;25(8):1544-50.

316. Perez EA, Ballman KV, Tenner KS, Thompson EA, Badve SS, Bailey H et al. Association of stromal tumor-infiltrating lymphocytes with recurrence-free survival in the N9831 adjuvant trial in patients with early-stage HER2-positive breast cancer. *JAMA Oncol.* 2015:1-9

317. Bang YJ, Giaccone G, Im SA, Oh DY, Bauer TM, Nordstrom JL, et al. First-in-human phase 1 study of margetuximab (MGAH22), an Fc-modified chimeric monoclonal antibody, in patients with HER2-positive advanced solid tumors. *Ann Oncol* 2017 Apr 1;28(4):855-861.

318. Borges VF, Ferrario C, Aucoin N, Falkson C, Khan Q, Krop I, et al. Tucatinib Combined With Ado-Trastuzumab Emtansine in Advanced ERBB2/HER2-Positive Metastatic Breast CancerA Phase 1b Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2018 Sep 1;4(9):1214-1220.

319. Tung N, Garber J. BRCA1/2 testing: therapeutic implications for breast cancer management. *British Journal of Cancer.* 2018 Jun 5; 119(2):141-152.

320. Rastelli F, Biancanelli S, Falzetta A, Martignetti A, Casi C, Bascioni R, et al. Triple-negative breast cancer: current state of the art. *Tumori* 2010 Nov-Dec;96(6):875-888.

321. Deng S, Lin Z, Li W. Recent Advances in Antibody-Drug Conjugates for Breast Cancer Treatment. *Curr Med Chem* 2017;24(23):2505-2527.

322. American College of Radiology. ACR BI-RADS atlas: breast imaging reporting and data system. 5th ed. Virginia: Reston; 2013

323. Morrow M, Schmidt R, Hassett C. Patient selection for breast conservation therapy with magnification mammography. *Surgery* 1995 Oct;118(4):621-626.

324. Spak DA, Plaxco JS, Santiago L, Dryden MJ, Dogan BE. BI-RADS((R)) fifth edition: A summary of changes. *Diagn Interv Imaging* 2017 Mar;98(3):179-190.

325. Leung JWT, Sickles EA. Developing asymmetry identified on mammography: correlation with imaging outcome and pathologic findings. *AJR Am J Roentgenol*. 2007 Mar;188(3):667-75.
326. Jackson VP, Reynolds HE, Hawes DR. Sonography of the breast. *Semin Ultrasound CT MR* 1996 Oct;17(5):460-475.
327. Girardi V, Carbognin G, Camera L, Baglio I, Bucci A, Bonetti F, et al. Multifocal, multicentric and contralateral breast cancers: breast MR imaging in the preoperative evaluation of patients with newly diagnosed breast cancer. *Radiol Med* 2011 Dec;116(8):1226-1238.
328. 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 Oct 15;18(20):3495-3502
329. Pritchard KI, Julian JA, Holloway CM, McCreedy D, Gulenchyn KY, George R, et al. Prospective study of 2-[(1)(8)F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the assessment of regional nodal spread of disease in patients with breast cancer: an Ontario clinical oncology group study. *J Clin Oncol* 2012 Apr 20;30(12):1274-1279.
330. Eubank WB, Mankoff DA, Takasugi J, Vesselle H, Eary JF, Shanley TJ, et al. 18fluorodeoxyglucose positron emission tomography to detect mediastinal or internal mammary metastases in breast cancer. *J Clin Oncol*. 2001 Aug 1;19(15):3516-23.
331. NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer. Version 3; 2017. [citado 10 Aug 2017]. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf
332. Yararbas U, Avci NC, Yeniay L, Argon AM. The value of 18F-FDG PET/CT imaging in breast cancer staging. *Bosn J Basic Med Sci* 2018 Feb 20;18(1):72-79.
333. Niikura N, Costelloe CM, Madewell JE, Hayashi N, Yu TK, Liu J, et al. FDG-PET/CT compared with conventional imaging in the detection of distant metastases of primary breast cancer. *Oncologist* 2011;16(8):1111-1119.
334. Nakai T, Okuyama C, Kubota T, Yamada K, Ushijima Y, Taniike K, et al. Pitfalls of FDG-PET for the diagnosis of osteoblastic bone metastases in patients with breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2005 Nov;32(11):1253-8

335. Wahl RL, Zasadny K, Helvie M, Hutchins GD, Weber B, Cody R. Metabolic monitoring of breast cancer chemohormonotherapy using positron emission tomography: initial evaluation. *J Clin Oncol* 1993 Nov;11(11):2101-2111.
336. Garcia Vicente AM, Cruz Mora MA, Leon Martin AA, Munoz Sanchez Mdel M, Relea Calatayud F, Van Gomez Lopez O, et al. Glycolytic activity with 18F-FDG PET/CT predicts final neoadjuvant chemotherapy response in breast cancer. *Tumour Biol* 2014 Nov;35(11):11613-11620.
337. Champion L, Brain E, Giraudet AL, Le Stanc E, Wartski M, Edeline V, et al. Breast cancer recurrence diagnosis suspected on tumor marker rising: value of whole-body 18FDG-PET/CT imaging and impact on patient management. *Cancer* 2011 Apr 15;117(8):1621-1629.
338. Ratain MJ, Eckhardt SG. Phase II studies of modern drugs directed against new targets: if you are fazed, too, then resist RECIST. *J Clin Oncol* 2004 Nov 15;22(22):4442-4445.
339. Benjamin RS, Choi H, Macapinlac HA, Burgess MA, Patel SR, Chen LL, et al. We should desist using RECIST, at least in GIST. *J Clin Oncol* 2007 May 1;25(13):1760-1764.
340. Forner A, Ayuso C, Varela M, Rimola J, Hessheimer AJ, de Lope CR, et al. Evaluation of tumor response after locoregional therapies in hepatocellular carcinoma: are response evaluation criteria in solid tumors reliable? *Cancer* 2009 Feb 1;115(3):616-623.
341. Larson SM, Erdi Y, Akhurst T, Mazumdar M, Macapinlac HA, Finn RD, et al. Tumor Treatment Response Based on Visual and Quantitative Changes in Global Tumor Glycolysis Using PET-FDG Imaging. The Visual Response Score and the Change in Total Lesion Glycolysis. *Clin Positron Imaging* 1999 May;2(3):159-171.
342. Weber WA, Ott K, Becker K, Dittler HJ, Helmberger H, Avril NE, et al. Prediction of response to preoperative chemotherapy in adenocarcinomas of the esophagogastric junction by metabolic imaging. *J Clin Oncol* 2001 Jun 15;19(12):3058-3065.
343. Francis RJ, Byrne MJ, van der Schaaf AA, Boucek JA, Nowak AK, Phillips M, et al. Early prediction of response to chemotherapy and survival in malignant pleural mesothelioma using a novel semiautomated 3-dimensional volume-based analysis of serial 18F-FDG PET scans. *J Nucl Med* 2007 Sep;48(9):1449-1458.

344. Avril N, Sassen S, Schmalfeldt B, Naehrig J, Rutke S, Weber WA, et al. Prediction of response to neoadjuvant chemotherapy by sequential F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with advanced-stage ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2005 Oct 20;23(30):7445-7453.
345. Engles JM, Quarless SA, Mambo E, Ishimori T, Cho SY, Wahl RL. Stunning and its effect on 3H-FDG uptake and key gene expression in breast cancer cells undergoing chemotherapy. *J Nucl Med* 2006 Apr;47(4):603-608.
346. Dehdashti F, Flanagan FL, Mortimer JE, Katzenellenbogen JA, Welch MJ, Siegel BA. Positron emission tomographic assessment of "metabolic flare" to predict response of metastatic breast cancer to antiestrogen therapy. *Eur J Nucl Med*. 1999 Jan;26(1):51-6.
347. Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA. From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET response criteria in solid tumors. *J Nucl Med* 2009 May;50 Suppl 1:122S-50S.
348. Rigo P, Paulus P, Kaschten BJ, Hustinx R, Bury T, Jerusalem G, et al. Oncological applications of positron emission tomography with fluorine-18 fluorodeoxyglucose. *Eur J Nucl Med* 1996 Dec;23(12):1641-1674.
349. Townsend DW, Wensveen M, Byars LG, Geissbuhler A, Tochon-Danguy HJ, Christin A, et al: A rotating PET scanner using BGO block detectors: design, performance and applications. *J Nucl Med*. 1993 Aug;34(8):1367-76.
350. Townsend DW. Combined Positron Emission Tomography-Computed Tomography: The Historical Perspective. *Semin Ultrasound CT MR*. 2008 Aug;29(4):232-5.
351. Garami Z, Hascsi Z, Varga J, Dinya T, Tanyi M, Garai I, et al. The value of 18-FDG PET/CT in early-stage breast cancer compared to traditional diagnostic modalities with an emphasis on changes in disease stage designation and treatment plan. *Eur J Surg Oncol* 2012 Jan;38(1):31-37.
352. Pritchard KI, Julian JA, Holloway CM, McCreedy D, Gulenchyn KY, George R, et al. Prospective study of 2-[(1)(8)F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the assessment of regional nodal spread of disease in patients with breast cancer: an Ontario clinical oncology group study. *J Clin Oncol* 2012 Apr 20;30(12):1274-1279.

353. 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 Oct 15;18(20):3495-3502.
354. Cermik TF, Mavi A, Basu S, Alavi A. Impact of FDG PET on the preoperative staging of newly diagnosed breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008 Mar;35(3):475-483.
355. Lavayssière R, Cabée AE, Filmont JE. Positron emission tomography (PET) and breast cancer in clinical practice. *Eur J Radiol.* 2009 Jan;69(1):50-8.
356. Koolen BB, van der Leij F, Vogel WV, Rutgers EJ, Vrancken Peeters MJ, Elkhuizen PH, et al. Accuracy of 18F-FDG PET/CT for primary tumor visualization and staging in T1 breast cancer. *Acta Oncol* 2014 Jan;53(1):50-57.
357. Segaert I, Mottaghy F, Ceysens S, De Wever W, Stroobants S, Van Ongeval C, et al. Additional value of PET-CT in staging of clinical stage IIB and III breast cancer. *Breast J* 2010 Nov-Dec;16(6):617-624.
358. Koolen BB1, Valdés Olmos RA, Elkhuizen PH, Vogel WV, Vrancken Peeters MJ, Rodenhuis S, et al. Locoregional lymph node involvement with FDG PET/TC in breast cancer patients scheduled for neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat.* 2012 Aug;135(1):231-40.
359. Aukema TS, Straver ME, Peeters MJ, Russell NS, Gilhuijs KG, Vogel WV, et al. Detection of extra-axillary lymph node involvement with FDG PET/TC in patients with stage II-III breast cancer. *Eur J Cancer.* 2010 Dec;46(18):3205-10.
360. Bernsdorf M, Berthelsen AK, Wielenga VT, Kroman N, Teilum D, Binderup T, et al. Preoperative PET/CT in early-stage breast cancer. *Ann Oncol* 2012 Sep;23(9):2277-2282.
361. Duch J, Fuster D, Munoz M, Fernandez PL, Paredes P, Fontanillas M, et al. 18F-FDG PET/CT for early prediction of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009 Oct;36(10):1551-1557
362. Kumar A, Kumar R, Seenu V, Gupta SD, Chawla M, Malhotra A, et al. The role of 18F-FDG PET/CT in evaluation of early response to neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced breast cancer. *Eur Radiol* 2009 Jun;19(6):1347-1357.
363. Pengel KE, Koolen BB, Loo CE, Vogel WV, Wesseling J, Lips EH, et al. Combined use of (1)(8)F-FDG PET/CT and MRI for response monitoring of breast cancer

during neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014 Aug;41(8):1515-1524.

364. Schmitz AMT, Teixeira SC, Pengel KE, Loo CE, Vogel WV, Wesseling J, et al. Monitoring tumor response to neoadjuvant chemotherapy using MRI and 18F-FDG PET/CT in breast cancer subtypes. *PLoS One* 2017 May 22;12(5):e0176782.

365. Garcia Vicente AM, Amo-Salas M, Relea Calatayud F, Munoz Sanchez MD, Pena Pardo FJ, Jimenez Londono GA, et al. Prognostic Role of Early and End-of-Neoadjuvant Treatment 18F-FDG PET/CT in Patients With Breast Cancer. *Clin Nucl Med*. 2016 Jul;41(7):e313-22.

366. van Ramshorst MS¹, Teixeira SC², Koolen BB^{2,3}, Pengel KE⁴, Gilhuijs KG⁵, Wesseling J. Additional value of 18F-FDG PET/CT response evaluation in axillary nodes during neoadjuvant therapy for triplenegative and HER2-positive breast cancer. *Cancer Imaging*. 2017 May 25;17(1):15.

367. Koolen BB, Vrancken Peeters MJ, Wesseling J, Lips EH, Vogel WV, Aukema TS, et al. Association of primary tumour FDG uptake with clinical, histopathological and molecular characteristics in breast cancer patients scheduled for neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012 Dec;39(12):1830-1838.

368. Moon SH, Hyun SH, Choi JY. Prognostic significance of volume-based PET parameters in cancer patients. *Korean J Radiol* 2013 Jan-Feb;14(1):1-12.

369. Rahim MK, Kim SE, So H, Kim HJ, Cheon GJ, Lee ES, et al. Recent Trends in PET Image Interpretations Using Volumetric and Texture-based Quantification Methods in Nuclear Oncology. *Nucl Med Mol Imaging* 2014 Mar;48(1):1-15.

370. Chung HW, Lee KY, Kim HJ, Kim WS, So Y. FDG PET/CT metabolic tumor volume and total lesion glycolysis predict prognosis in patients with advanced lung adenocarcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2014 Jan;140(1):89-98.

371. Pak K, Cheon GJ, Nam HY, Kim SJ, Kang KW, Chung JK, et al. Prognostic value of metabolic tumor volume and total lesion glycolysis in head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Nucl Med* 2014 Jun;55(6):884-890.

372. Osborne JR, Port E, Gonen M, Doane A, Yeung H, Gerald W, et al. 18F-FDG PET of locally invasive breast cancer and association of estrogen receptor status with standardized uptake value: microarray and immunohistochemical analysis. *J Nucl Med* 2010 Apr;51(4):543-550.

373. Heudel P, Cimarelli S, Montella A, Bouteille C, Mognetti T. Value of PET-FDG in primary breast cancer based on histopathological and immunohistochemical prognostic factors. *Int J Clin Oncol* 2010 Dec;15(6):588-593.
374. Groheux D, Giacchetti S, Moretti JL, Porcher R, Espie M, Lehmann-Che J, et al. Correlation of high 18F-FDG uptake to clinical, pathological and biological prognostic factors in breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011 Mar;38(3):426-435.
375. Kim BS, Sung SH. Usefulness of 18F-FDG uptake with clinicopathologic and immunohistochemical prognostic factors in breast cancer. *Ann Nucl Med* 2012 Feb;26(2):175-183.
376. Tang B, Zhang Y, Zhou J, Xu Y, Li TR, Ding CY. The relationship between (18)F-FDG PET/CT metabolic parameters and clinicopathological features of breast cancer. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 2017 Apr 23;39(4):280-285.
377. Jena A, Taneja S, Singh A, Negi P, Sarin R, Das PK, et al. Reliability of (18)F-FDG PET Metabolic Parameters Derived Using Simultaneous PET/MRI and Correlation With Prognostic Factors of Invasive Ductal Carcinoma: A Feasibility Study. *AJR Am J Roentgenol* 2017 Sep;209(3):662-670.
378. Duch J, Fuster D, Munoz M, Fernandez PL, Paredes P, Fontanillas M, et al. 18F-FDG PET/CT for early prediction of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009 Oct;36(10):1551-1557.
379. Martoni A, Zamagni C, Quercia S, Rosati M, Cacciari N, Bernardi A, et al. Early 18 F-2- fluoro-2-Deoxy-D-Glucose Positron Emission Tomography May Identify a Subset of Patients With Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer Who Will Not Respond Optimally to Preoperative Chemotherapy. *Cancer* 2010; 116(4):805-13
380. Im HJ, Kim YK, Kim YI, Lee JJ, Lee WW, Kim SE. Usefulness of Combined Metabolic-Volumetric Indices of (18)F-FDG PET/CT for the Early Prediction of Neoadjuvant Chemotherapy Outcomes in Breast Cancer. *Nucl Med Mol Imaging* 2013 Mar;47(1):36-43.
381. Zhu D, Ma T, Z Niu Z, Zheng J, Han A, Zhao S, et al. Prognostic significance of metabolic parameters measured by 18 F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in patients with small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2011;73 (3) 332– 337.

382. Kim BS, Kim IJ, Kim SJ, Nam HY, Pak KJ, Kim K, et al. The Prognostic Value of the Metabolic Tumor Volume in FIGO stage IA to IIB Cervical Cancer for Tumor Recurrence: Measured by F-18 FDG PET/CT. *Nucl Med Mol Imaging* 2011 Mar;45(1):36-42.
383. Jimenez Ballvé A, García Esquinas M, Salsidua Arroyo O, Serrano Palacio A, García Saenz JA, Ortega Candil A, et al. Papel pronóstico del volumen metabólico tumoral y de la glucólisis tumoral en los estudios 18F-FDG PET/Tc de estadificación del cáncer localmente avanzado de mama. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol.* 2016 Nov - Dec;35(6):365-372.
384. Vriens D, Disselhorst JA, Oyen WJ, de Geus-Oei LF, Visser EP. Quantitative assessment of heterogeneity in tumor metabolism using FDG-PET. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012 Apr 1;82(5):e725-31.
385. Gerlinger M, Rowan AJ, Horswell S, Math M, Larkin J, Endesfelder D, et al. Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing. *N Engl J Med* 2012 Mar 8;366(10):883-892.
386. Thompson CJ, Murthy K, Weinberg IN, Mako F. Feasibility study for positron emission mammography. *Med Phys* 1994 Apr;21(4):529-538.
387. Murthy K, Aznar M, Thompson CJ, Loutfi A, Lisbona R, Gagnon JH. Results of preliminary clinical trials of the positron emission mammography system PEM-I: a dedicated breast imaging system producing glucose metabolic images using FDG. *J Nucl Med* 2000 Nov;41(11):1851-1858.
388. Levine EA, Freimanis RI, Perrier ND, Morton K, Lesko NM, Bergman S, et al. Positron emission mammography: initial clinical results. *Ann Surg Oncol* 2003 Jan-Feb;10(1):86-91.
389. MacDonald L, Edwards J, Lewellen T, Haseley D, Rogers J, Kinahan P. Clinical imaging characteristics of the positron emission mammography camera: PEM Flex Solo II. *J Nucl Med* 2009 Oct;50(10):1666-1675.
390. Eo JS, Chun IK, Paeng JC, Kang KW, Lee SM, Han W, et al. Imaging sensitivity of dedicated positron emission mammography in relation to tumor size. *Breast* 2012 Feb;21(1):66-71.
391. Raylman RR, Majewski S, Smith MF, Proffitt J, Hammond W, Srinivasan A, et al. The positron emission mammography/tomography breast imaging and biopsy

- system (PEM/PET): design, construction and phantom-based measurements. *Phys Med Biol* 2008 Feb 7;53(3):637-653.
392. Raylman RR, Abraham J, Hazard H, Koren C, Filburn S, Schreiman JS, et al. Initial clinical test of a breast-PET scanner. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2011 Feb;55(1):58-64.
393. Wu Y, Bowen SL, Yang K, Packard N, Fu L, Burkett G, et al. PET characteristics of a dedicated breast PET/CT scanner prototype. *Phys Med Biol* 2009 Jul 7;54(13):4273-4287.
394. Bowen SL, Wu Y, Chaudhari AJ, Fu L, Packard NJ, Burkett GW, et al. Initial characterization of a dedicated breast PET/CT scanner during human imaging. *J Nucl Med* 2009 Sep;50(9):1401-1408.
395. Soriano A, González A, Orero A, et al. Attenuation correction without transmission scan for the MAMMI breast PET. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A* 648 2011:suppl 1, S75–S78.
396. Koolen BB, Vogel WV, Vrancken Peeters MJ, Loo CE, Rutgers EJ, Valdes Olmos RA. Molecular Imaging in Breast Cancer: From Whole-Body PET/CT to Dedicated Breast PET. *J Oncol* 2012;2012:438647.
397. Koolen BB, Aukema TS, Gonzalez Martinez AJ, Vogel WV, Caballero Ontanaya L, Vrancken Peeters MJ, et al. First clinical experience with a dedicated PET for hanging breast molecular imaging. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2013 Mar;57(1):92-100.
398. Sinn H, Kreipe H. A brief overview of the WHO classification of breast tumors, 4th edition, focusing on issues and updates from the 3rd edition. *Breast Care (Basel)*. 2013 May;8(2):149-54
399. O'Brien KM, Cole SR, Tse CK, Perou CM, Carey LA, Foulkes WD, et al. Intrinsic breast tumor subtypes, race, and long-term survival in the Carolina Breast Cancer Study. *Clin Cancer Res* 2010 Dec 15;16(24):6100-6110.
400. Ogston KN, Miller ID, Payne S, Hutcheon AW, Sarkar TK, Smith I, et al. A new histological grading system to assess response of breast cancers to primary chemotherapy: Prognostic significance and survival. *Breast* 2003;12(5):320-327
401. Surti S, Kuhn A, Werner ME, Perkins AE, Kolthammer J, Karp JS. Performance of Philips Gemini TF PET/CT scanner with special consideration for its time-of-flight imaging capabilities. *J Nucl Med* 2007 Mar;48(3):471-480.

402. Soriano A, González A, Orero A, et al. Attenuation correction without transmission scan for the MAMMI breast PET. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A* 648 2011:suppl 1, S75–S78.
403. García Hernández T, Vicedo González A, Ferrer Rebolleda J, Sánchez Jurado R2, Roselló Ferrando J, Brualla González L, et al. Performance evaluation of a high resolution dedicated breast PET scanner. *Med Phys*. 2016 May;43(5):2261.
404. Gavila J, Lopez-Tarruella S, Saura C, Munoz M, Oliveira M, De la Cruz-Merino L, et al. SEOM clinical guidelines in metastatic breast cancer 2015. *Clin Transl Oncol* 2015 Dec;17(12):946-955.
405. Garcia-Saenz JA, Bermejo B, Estevez LG, Palomo AG, Gonzalez-Farre X, Margeli M, et al. SEOM clinical guidelines in early-stage breast cancer 2015. *Clin Transl Oncol* 2015 Dec;17(12):939-945.
406. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rutgers E, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015 Sep;26 Suppl 5:v8-30.
407. Cardoso F, Costa A, Norton L, Senkus E, Aapro M, Andre F, et al. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2) dagger. *Ann Oncol* 2014 Oct;25(10):1871-1888.
408. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN guidelines). Breast cancer version 1.2016. Disponible en: www.nccn.org.
409. Kalisher L. Factors influencing false negative rates in xeromammography. *Radiology* 1979 Nov;133(2):297-301.
410. Amano G, Ohuchi N, Ishibashi T, Ishida T, Amari M, Satomi S. Correlation of three-dimensional magnetic resonance imaging with precise histopathological map concerning carcinoma extension in the breast. *Breast Cancer Res Treat* 2000 Mar;60(1):43-55.
411. Evangelista L, Cervino AR, Ghiotto C, Al-Nahhas A, Rubello D, Muzzio PC. Tumor marker-guided PET in breast cancer patients-a recipe for a perfect wedding: a systematic literature review and meta-analysis. *Clin Nucl Med* 2012 May;37(5):467-474.
412. Pan L, Han Y, Sun X, Liu J, Gang H. FDG-PET and other imaging modalities for the evaluation of breast cancer recurrence and metastases: a meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol* 2010 Jul;136(7):1007-1022.

413. Pennant M, Takwoingi Y, Pennant L, Davenport C, Fry-Smith A, Eisinga A, et al: A systematic review of positron emission tomography (PET) and positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) for the diagnosis of breast cancer recurrence. *Health Technol Assess*. 2010 Oct;14(50):1-103.
414. Aukema TS, Rutgers EJ, Vogel WV, Teertstra HJ, Oldenburg HS, Vrancken Peeters MT, et al. The role of FDG PET/CT in patients with locoregional breast cancer recurrence: a comparison to conventional imaging techniques. *Eur J Surg Oncol* 2010 Apr;36(4):387-392.
415. Evangelista L, Baretta Z, Vinante L, Cervino AR, Gregianin M, Ghiotto C, et al. Tumour markers and FDG PET/CT for prediction of disease relapse in patients with breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011 Feb;38(2):293-301.
416. Avril N, Menzel M, Dose J, Schelling M, Weber W, Janicke F, et al. Glucose metabolism of breast cancer assessed by 18F-FDG PET: histologic and immunohistochemical tissue analysis. *J Nucl Med* 2001 Jan;42(1):9-16.
417. Gil-Rendo A, Martinez-Regueira F, Zornoza G, Garcia-Velloso MJ, Beorlegui C, Rodriguez-Spiteri N. Association between [18F]fluorodeoxyglucose uptake and prognostic parameters in breast cancer. *Br J Surg*. 2009;96(2):166-70.
418. Shimoda W, Hayashi M, Murakami K, Oyama T, Sunagawa M. The relationship between FDG uptake in PET scans and biological behavior in breast cancer. *Breast Cancer* 2007;14(3):260-268.
419. Basu S, Chen W, Tchou J, Mavi A, Cermik T, Czerniecki B, et al. Comparison of triple-negative and estrogen receptor-positive/progesterone receptor-positive/HER2-negative breast carcinoma using quantitative fluorine-18 fluorodeoxyglucose/positron emission tomography imaging parameters: a potentially useful method for disease characterization. *Cancer* 2008 Mar 1;112(5):995-1000.
420. Ikenaga N, Otomo N, Toyofuku A, Ueda Y, Toyoda K, Hayashi T, et al. Standardized uptake values for breast carcinomas assessed by fluorodeoxyglucose-positron emission tomography correlate with prognostic factors. *Am Surg* 2007 Nov;73(11):1151-1157.
421. Ueda S, Tsuda H, Asakawa H, Shigekawa T, Fukatsu K, Kondo N, et al. Clinicopathological and prognostic relevance of uptake level using 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography fusion

imaging (18F-FDG PET/CT) in primary breast cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2008 Apr;38(4):250-258.

422. Rakha EA, El-Sayed ME, Green AR, Lee AH, Robertson JF, Ellis IO. Prognostic markers in triple-negative breast cancer. *Cancer*. 2007 Jan 1;109(1):25-32.

423. Ekmekcioglu O, Aliyev A, Yilmaz S, Arslan E, Kaya R, Kocael P, et al. Correlation of 18F-fluorodeoxyglucose uptake with histopathological prognostic factors in breast carcinoma. *Nucl Med Commun* 2013 Nov;34(11):1055-1067.

424. Berriolo-Riedinger A, Touzery C, Riedinger JM, Toubreau M, Coudert B, Arnould L, et al. 18F]FDG-PET predicts complete pathological response of breast cancer to neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007 Dec;34(12):1915-1924.

425. Mezi S, Aloise G, Marzullo A, Marchei P, Di Benedetto A, Modica A, et al. Prognostic significance of desmoplasia in breast carcinoma. A preliminary clinical study. *G Chir* 1997 May;18(5):263-268.

426. De Cicco C, Gilardi L, Botteri E, Fracassi SL, Di Dia GA, Botta F, et al. Is [(18)F] fluorodeoxyglucose uptake by the primary tumor a prognostic factor in breast cancer? *Breast* 2013 Febr; 22(1):39-43.

427. Mavi A, Cermik TF, Urhan M, Puskulcu H, Basu S, Yu JQ, et al. The effects of estrogen, progesterone, and C-erbB-2 receptor states on 18F-FDG uptake of primary breast cancer lesions. *J Nucl Med* 2007 Aug;48(8):1266-1272.

428. Bos R, van Der Hoeven JJ, van Der Wall E, van Der Groep P, van Diest PJ, Comans EF, et al. Biologic correlates of (18)fluorodeoxyglucose uptake in human breast cancer measured by positron emission tomography. *J Clin Oncol* 2002 Jan 15;20(2):379-387.

429. Buck A, Schirrmeister H, Kuhn T, Shen C, Kalker T, Kotzerke J, et al. FDG uptake in breast cancer: correlation with biological and clinical prognostic parameters. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002 Oct;29(10):1317-1323.

430. Westerterp M, Pruim J, Oyen W, Hoekstra O, Paans A, Visser E, et al. Quantification of FDG PET studies using standardised uptake values in multi-centre trials: effects of image reconstruction, resolution and ROI definition parameters. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007 Mar;34(3):392-404.

431. Cazaentre T, Morschhauser F, Vermandel M, Betrouni N, Prangere T, Steinling M, et al. Pre-therapy 18F-FDG PET quantitative parameters help in predicting the

response to radioimmunotherapy in non-Hodgkin lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010 Mar;37(3):494-504

432. Hatt M, Visvikis D, Pradier O, Cheze-le Rest C. Baseline (1)(8)F-FDG PET image-derived parameters for therapy response prediction in oesophageal cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011 Sep;38(9):1595-1606.

433. Hyun SH, Ahn HK, Park YH, Im YH, Kil WH, Lee JE, et al. Volume-based metabolic tumor response to neoadjuvant chemotherapy is associated with an increased risk of recurrence in breast cancer. *Radiology*. 2015 Apr;275(1):235-44.

434. Nakajima N, Kataoka M, Sugawara Y, Ochi T, Kiyoto S, Ohsumi S, et al. Volume-based parameters of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography improve disease recurrence prediction in postmastectomy breast cancer patients with 1 to 3 positive axillary lymph nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013 Nov 15;87(4):738-46.

435. Satoh Y, Nambu A, Ichikawa T, Onishi H. Whole-body total lesion glycolysis measured on fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography as a prognostic variable in metastatic breast cancer. *BMC Cancer* 2014 Jul 21;14:525-31.

436. Kaida H, Toh U, Hayakawa M, Hattori S, Fujii T, Kurata S, et al. The relationship between 18F-FDG metabolic volumetric parameters and clinicopathological factors of breast cancer. *Nucl Med Commun*. 2013;34:562-70

437. Garcia Garcia-Esquinas M, Garcia-Saenz JA, Arrazola Garcia J, Enrique Fuentes Ferrer M, Furio V, Rodriguez Rey C, et al. 18F-FDG PET-CT imaging in the neoadjuvant setting for stages II-III breast cancer: association of locoregional SUVmax with classical prognostic factors. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2014 Mar;58(1):66-73.

438. Hatt M, Groheux D, Martineau A, Espie M, Hindie E, Giacchetti S, et al. Comparison between 18F-FDG PET image-derived indices for early prediction of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *J Nucl Med* 2013 Mar;54(3):341-349

439. Kajary K, Tokes T, Dank M, Kulka J, Szakall S,Jr, Lengyel Z. Correlation of the value of 18F-FDG uptake, described by SUVmax, SUVavg, metabolic tumour volume and total lesion glycolysis, to clinicopathological prognostic factors and biological subtypes in breast cancer. *Nucl Med Commun* 2015 Jan;36(1):28-37.

440. Schwarz-Dose J, Untch M, Tiling R, Sassen S, Mahner S, Kahlert S, et al. Monitoring primary systemic therapy of large and locally advanced breast cancer by using sequential positron emission tomography imaging with [18F]fluorodeoxyglucose. *J Clin Oncol* 2009 Feb 1;27(4):535-541.
441. Guarneri V, Broglio K, Kau SW, Cristofanilli M, Buzdar AU, Valero V, et al. Prognostic value of pathologic complete response after primary chemotherapy in relation to hormone receptor status and other factors. *J Clin Oncol* 2006 Mar 1;24(7):1037-1044.
442. Song BI, Hong CM, Lee HJ, Kang S, Jeong SY, Kim HW, et al. Prognostic Value of Primary Tumor Uptake on F-18 FDG PET/CT in Patients with Invasive Ductal Breast Cancer. *Nucl Med Mol Imaging* 2011 Jun;45(2):117-124.
443. van Ramshorst MS, Teixeira SC, Koolen BB, Pengel KE, Gilhuijs KG, Wesseling J, et al. Additional value of (18)F-FDG PET/CT response evaluation in axillary nodes during neoadjuvant therapy for triple-negative and HER2-positive breast cancer. *Cancer Imaging*. 2017 May 25;17(1):15.
444. Rousseau C, Devillers A, Sagan C, Ferrer L, Bridji B, Campion L, et al. Monitoring of early response to neoadjuvant chemotherapy in stage II and III breast cancer by [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J Clin Oncol* 2006 Dec 1;24(34):5366-5372.
445. Groheux D, Giacchetti S, Espie M, Rubello D, Moretti JL, Hindie E. Early monitoring of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer with 18F-FDG PET/CT: defining a clinical aim. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011 Mar;38(3):419-425.
446. Groheux D, Hindie E, Giacchetti S, Delord M, Hamy AS, de Roquancourt A, et al. Triple-negative breast cancer: early assessment with 18F-FDG PET/CT during neoadjuvant chemotherapy identifies patients who are unlikely to achieve a pathologic complete response and are at a high risk of early relapse. *J Nucl Med*. 2012 Feb;53(2):249-54
447. Wang Y, Zhang C, Liu J, Huang G. Is 18F-FDG PET accurate to predict neoadjuvant therapy response in breast cancer? A meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2012 Jan;131(2):357-369.
448. Evangelista L, Cervino AR, Ghiotto C, Saibene T, Michieletto S, Fernando B, et al. Could semiquantitative FDG analysis add information to the prognosis in

patients with stage II/III breast cancer undergoing neoadjuvant treatment? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015 Oct;42(11):1648-1655.

449. Champion L, Lerebours F, Alberini JL, Fourme E, Gontier E, Bertrand F, et al. 18F-FDG PET/CT to Predict Response to Neoadjuvant Chemotherapy and Prognosis in Inflammatory Breast Cancer. *J Nucl Med* 2015 Sep;56(9):1315-1321.

450. Taghipour M, Wray R, Sheikhabaei S, Wright JL, Subramaniam RM. FDG Avidity and Tumor Burden: Survival Outcomes for Patients With Recurrent Breast Cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2016 Apr;206(4):846-855.

451. Morris PG, Ulaner GA, Eaton A, Fazio M, Jhaveri K, Patil S, et al. Standardized uptake value by positron emission tomography/computed tomography as a prognostic variable in metastatic breast cancer. *Cancer* 2012 Nov 15;118(22):5454-5462

452. Ulaner GA, Eaton A, Morris PG, Lilienstein J, Jhaveri K, Patil S, et al. Prognostic value of quantitative fluorodeoxyglucose measurements in newly diagnosed metastatic breast cancer. *Cancer Med* 2013 Oct;2(5):725-733.

453. Son SH, Lee SW, Jeong SY, Song BI, Chae YS, Ahn BC, et al. Whole-Body Metabolic Tumor Volume, as Determined by (18)F-FDG PET/CT, as a Prognostic Factor of Outcome for Patients With Breast Cancer Who Have Distant Metastasis. *AJR Am J Roentgenol* 2015 Oct;205(4):878-885.

454. Song BI, Lee SW, Jeong SY, Chae YS, Lee WK, Ahn BC, et al. 18F-FDG uptake by metastatic axillary lymph nodes on pretreatment PET/CT as a prognostic factor for recurrence in patients with invasive ductal breast cancer. *J Nucl Med* 2012 Sep;53(9):1337-1344.

455. Zhang J, Jia Z, Ragaz J, Zhang YJ, Zhou M, Zhang YP, et al. The maximum standardized uptake value of 18 F-FDG PET scan to determine prognosis of hormone-receptor positive metastatic breast cancer. *BMC Cancer* 2013 Jan 31;13:42

456. Largillier R, Ferrero JM, Doyen J, Barriere J, Namer M, Mari V, et al. Prognostic factors in 1,038 women with metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2008 Dec;19(12):2012-2019.

457. Jung SY, Rosenzweig M, Sereika SM, Linkov F, Brufsky A, Weissfeld JL. Factors associated with mortality after breast cancer metastasis. *Cancer Causes Control*. 2012 Jan;23(1):103-12.

458. Garcia-Vicente AM, Perez-Beteta J, Amo-Salas M, Molina D, Jimenez-Londono GA, Soriano-Castrejon AM, et al. Predictive and prognostic potential of volume-based metabolic variables obtained by a baseline (18)F-FDG PET/CT in breast cancer with neoadjuvant chemotherapy indication. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* 2018 Mar - Apr;37(2):73-79.
459. Kim TH, Yoon JK, Kang DK, Kang SY, Jung YS, Han S, et al. Value of volume-based metabolic parameters for predicting survival in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Medicine (Baltimore)* 2016 Oct;95(41):e4605.
460. Berg WA, Madsen KS, Schilling K, Tartar M, Pisano ED, Larsen LH, et al. Breast cancer: comparative effectiveness of positron emission mammography and MR imaging in presurgical planning for the ipsilateral breast. *Radiology*. 2011 Jan;258(1):59-72.
461. Schilling K, Narayanan D, Kalinyak JE, The J, Velasquez MV, Kahn S, et al. Positron emission mammography in breast cancer presurgical planning: comparisons with magnetic resonance imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011 Jan;38(1):23-36.
462. Rosen EL, Turkington TG, Soo MS, Baker JA, Coleman RE. Detection of primary breast carcinoma with a dedicated, large-field-of-view FDG PET mammography device: initial experience. *Radiology* 2005 Feb;234(2):527-534.
463. Berg WA, Weinberg IN, Narayanan D, Lobrano ME, Ross E, Amodei L, et al. High-resolution fluorodeoxyglucose positron emission tomography with compression ("positron emission mammography") is highly accurate in depicting primary breast cancer. *Breast J* 2006 Jul-Aug;12(4):309-323.
464. O'Connor MK, Li H, Rhodes DJ, Hruska CB, Clancy CB, Vetter RJ. Comparison of radiation exposure and associated radiation-induced cancer risks from mammography and molecular imaging of the breast. *Med Phys* 2010 Dec;37(12):6187-6198.
465. Koolen BB, Vidal-Sicart S, Benlloch Baviera JM, Valdes Olmos RA. Evaluating heterogeneity of primary tumor (18)F-FDG uptake in breast cancer with a dedicated breast PET (MAMMI): a feasibility study based on correlation with PET/CT. *Nucl Med Commun* 2014 May;35(5):446-452.

466. Teixeira SC, Rebolleda JF, Koolen BB, Wesseling J, Jurado RS, Stokkel MP, et al. Evaluation of a Hanging-Breast PET System for Primary Tumor Visualization in Patients With Stage I-III Breast Cancer: Comparison With Standard PET/CT. *AJR Am J Roentgenol* 2016 Jun;206(6):1307-1314.
467. Fuster D, Duch J, Paredes P, Velasco M, Munoz M, Santamaria G, et al. Preoperative staging of large primary breast cancer with [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography compared with conventional imaging procedures. *J Clin Oncol* 2008 Oct 10;26(29):4746-4751.
468. Koolen BB, Vrancken Peeters MJ, Aukema TS, Vogel WV, Oldenburg HS, van der Hage JA, et al. 18F-FDG PET/CT as a staging procedure in primary stage II and III breast cancer: comparison with conventional imaging techniques. *Breast Cancer Res Treat* 2012 Jan;131(1):117-126.
469. Pan L, Han Y, Sun X, Liu J, Gang H. FDG-PET and other imaging modalities for the evaluation of breast cancer recurrence and metastases: a meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol* 2010 Jul;136(7):1007-1022.
470. Pennant M, Takwoingi Y, Pennant L, Davenport C, Fry-Smith A, Eisinga A, et al. A systematic review of positron emission tomography (PET) and positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) for the diagnosis of breast cancer recurrence. *Health Technol Assess*. 2010 Oct;14(50):1-103
471. Aukema TS, Rutgers EJ, Vogel WV, Teertstra HJ, Oldenburg HS, Vrancken Peeters MT, et al. The role of FDG PET/CT in patients with locoregional breast cancer recurrence: a comparison to conventional imaging techniques. *Eur J Surg Oncol* 2010 Apr;36(4):387-392.
472. Hildebrandt MG, Gerke O, Baun C, Falch K, Hansen JA, Farahani ZA. 18F]Fluorodeoxyglucose (FDG)-Positron emission Tomography (PET)/Computed Tomography (CT) in Suspected Recurrent Breast Cancer: A Prospective Comparative Study of Dual-Time-Point FDG-PET/CT, Contrast-Enhanced CT, and Bone Scintigraphy. *J Clin Oncol*. 2016 Jun 1;34(16):1889-97.
473. Morris PG, Lynch C, Feeney JN, Patil S, Howard J, Larson SM, et al. Integrated positron emission tomography/computed tomography may render bone scintigraphy unnecessary to investigate suspected metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2010 Jul 1;28(19):3154-3159.

474. Cochet A, David S, Moodie K, Drummond E, Dutu G, MacManus M, et al. The utility of 18 F-FDG PET/CT for suspected recurrent breast cancer: impact and prognostic stratification. *Cancer Imaging* 2014 Apr 22;14:13
475. Filippi V, Malamitsi J, Vlachou F, Laspas F, Georgiou E, Prassopoulos V, et al. The impact of FDG-PET/CT on the management of breast cancer patients with elevated tumor markers and negative or equivocal conventional imaging modalities. *Nucl Med Commun* 2011 Feb;32(2):85-90.
476. Grassetto G, Fornasiero A, Otello D, Bonciarelli G, Rossi E, Nashimben O, et al. 18 F-FDG-PET/CT in patients with breast cancer and rising Ca 15-3 with negative conventional imaging: a multicentre study. *Eur J Radiol* 2010, 80(3):828–833.
477. Choi EK, Yoo IR, Kim SH, Park SY, O JH, Kang BJ. The value of pre- and post-neoadjuvant chemotherapy F-18 FDG PET/CT scans in breast cancer: comparison with MRI. *Acta Radiol* 2018 Jan;59(1):41-49.
478. Tateishi U, Miyake M, Nagaoka T, Terauchi T, Kubota K, Kinoshita T, et al. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: prediction of pathologic response with PET/CT and dynamic contrast-enhanced MR imaging--prospective assessment. *Radiology* 2012 Apr;263(1):53-63.
479. Partridge SC, Gibbs JE, Lu Y, Esserman LJ, Tripathy D, Wolverson DS, et al. MRI measurements of breast tumor volume predict response to neoadjuvant chemotherapy and recurrence-free survival. *AJR Am J Roentgenol* 2005 Jun;184(6):1774-1781.
480. An YY, Kim SH, Kang BJ, Lee AW, Song BJ. MRI volume measurements compared with the RECIST 1.1 for evaluating the response to neoadjuvant chemotherapy for mass-type lesions. *Breast Cancer* 2014 May;21(3):316-324.

7. ANEXOS

ANEXO 1



CONSORCI
HOSPITAL GENERAL
UNIVERSITARI
VALÈNCIA
SERVICIO DE MEDICINA NUCLEAR

IMPRESO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE, AUTORIZACIÓN DE ACTO MÉDICO Y ASUNCIÓN DE RIESGOS Y SECUELAS IMPLÍCITAS

D/D^a..... con D.N.I..... y con historia clínica nº..... o, en su defecto, D/D^a..... con D.N.I..... por concurrir en el mismo la condición de (familiar, representante legal), por medio del siguiente escrito:

MANIFIESTA:

PRIMERO.- Que le ha sido explicado en un lenguaje comprensible, exhaustivamente y de forma detallada por el Dr. la realización de la prueba que recibe el nombre de **Tomografía por Emisión de positrones (PET) en la Patología Oncológica**.

SEGUNDO.- Que asimismo le han sido extensamente explicados y ha entendido los riesgos, complicaciones y secuelas relacionadas más frecuentes y probables que tal actuación médica lleva aparejada y que como consecuencia lógica pueden producirse, los cuales asume en su totalidad y que se encuentran reflejados en el anexo I del presente documento.

TERCERO.- Que la presente autorización de acto médico puede ser revocada en cualquier momento del tratamiento, debiendo ser comunicada tal revocación al facultativo o equipo médico actuante, asumiendo las posibles consecuencias que tal revocación supone en la eficacia del tratamiento.

CUARTO.- Que otorga su autorización para la utilización de los datos e imágenes obtenidas durante el proceso terapéutico con finalidad docente y/o científica preservando en todo momento su identidad.

Y para que así conste, a los efectos antes descritos, firma el presente documento en

Valencia a.....de..... de.....

FIRMADO: El Médico
El paciente o responsable

Dr. D..... Col. Nº.....

DENEGACIÓN CONSENTIMIENTO

D/D^a como paciente (o representante del paciente D/D^a), manifiesto de forma libre y consciente mi DENEGACIÓN DE CONSENTIMIENTO para la realización del tratamiento explicado, haciéndome responsable de las consecuencias que pueden derivarse de esta decisión.

En a de de 20.....

Firma del paciente o de su representante legal:

Firma del médico:

Fdo.:

Fdo.:

(Nombre y Apellidos)

(Nombre y Apellidos)

REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO

D/D^a como paciente (o representante del paciente D/D^a), retiro la autorización para la realización del procedimiento indicado, haciéndome responsable de las consecuencias que pueden derivarse de esta decisión.

En a de de 20.....

Firma del paciente o de su representante legal:

Firma del médico:

Fdo.:

Fdo.:

(Nombre y Apellidos)

(Nombre y Apellidos)

La firma de este documento es un derecho del paciente y una obligación ineludible del médico, en virtud de la Ley General de Sanidad Pto. 6 Art. 10.

FC-751-10-01-A

ANEXO I

1. IDENTIFICACIÓN Y DESCRIPCIÓN DEL PROCEDIMIENTO:

La tomografía por emisión de positrones (PET) es una técnica de diagnóstico por la imagen que utiliza moléculas marcadas con isótopos radioactivos emisores de positrones, siendo el trazador radiactivo más utilizado un derivado de la glucosa, la fluorodesoxiglucosa marcada con Flúor-18 (FDG) que se utiliza en el estudio de extensión, valoración prequirúrgica, seguimiento y detección de recurrencias y metástasis de la mayoría de las enfermedades tumorales.

Técnica: El paciente acudirá en ayunas. Tras la inyección intravenosa del trazador radiactivo, el paciente permanece acostado en reposo y en silencio durante 45-60 minutos. Puede ser necesario la determinación de los niveles de glucosa en sangre. Transcurrido este tiempo se obtienen las imágenes (40 minutos) del cuerpo entero, obteniendo tras procesado informático, imágenes tridimensionales de la distribución del trazador radiactivo en todo el organismo. A juicio del médico especialista en Medicina Nuclear pueden precisarse más imágenes a continuación.

Es aconsejable la administración de relajantes musculares antes de la realización del estudio, para la obtención de imágenes óptimas.

Previamente a la realización de la exploración, el personal del Servicio de Medicina Nuclear le informará del procedimiento y responderá a todas sus preguntas acerca del mismo.

2. OBJETIVO DEL MISMO Y BENEFICIOS QUE SE ESPERAN ALCANZAR:

Diagnóstico, valoración del grado de extensión, pronóstico y seguimiento de pacientes con patología tumoral.

Es un procedimiento diagnóstico sencillo, fácil de realizar, muy sensible, sin molestias para el paciente, que supone una baja dosis de radiación, muy inferior a otras técnicas radiológicas.

3. ALTERNATIVAS RAZONABLES A DICHO PROCEDIMIENTO:

Otras exploraciones de imagen como la TAC y RMN pueden ser complementarias.

4. CONSECUENCIAS PREVISIBLES DE SU REALIZACIÓN:

Contribuir al diagnóstico, valoración pronóstica y tratamiento adecuado del paciente. Es una técnica de gran utilidad en el diagnóstico diferencial de benignidad y malignidad de lesiones no bien definidas por técnicas radiológicas convencionales (RX, TAC, RMN). Asimismo es muy eficaz en la valoración de la extensión de la enfermedad tumoral y en la detección de recurrencias y metástasis. También permite evaluar la respuesta al tratamiento aplicado.

5. CONSECUENCIAS PREVISIBLES DE SU NO REALIZACIÓN:

Retraso en el diagnóstico.

Retraso en la toma de decisiones terapéuticas.

Obtención de un diagnóstico y pronóstico incompletos o incorrectos.

6. RIESGOS FRECUENTES:

No descritos.

7. RIESGOS POCO FRECUENTES:

No descritos.

8. RIESGOS EN FUNCIÓN DE LA SITUACIÓN CLÍNICA DEL PACIENTE:

La exploración está contraindicada en las mujeres embarazadas, si bien en situaciones excepcionales se valorará el riesgo/beneficio. **SI ESTÁ Ó CREE ESTAR EMBARAZADA, ES IMPORTANTE QUE NOS LO COMUNIQUE.**

En caso de realizar el estudio en periodo de lactancia, ésta debe interrumpirse durante un corto periodo de tiempo.

Durante el día de la exploración debe evitarse el contacto estrecho con niños pequeños y mujeres embarazadas.

De conformidad con lo establecido en el Reglamento General de Protección de Datos (RGPD) y cualquier otra legislación vigente que pudiese resultar aplicable en materia de protección de datos de carácter personal, [] tratará sus datos de carácter personal con la finalidad de prestarle asistencia sanitaria mediante la realización de la prueba de diagnóstico solicitada. Sus datos serán conservados durante el plazo determinado por la legislación vigente en cada momento en relación con la historia clínica del paciente. En el caso de que nos informe ser beneficiario de un concierto, póliza o cobertura de la asistencia por parte de una entidad aseguradora, podrán facilitarse a la misma aquellos datos mínimos que sean necesarios para verificar la prestación del servicio y gestionar su cobro. Asimismo, sus datos podrán ser comunicados a órganos administrativos y judiciales en el caso de que fuesen requeridos legalmente o fuesen necesarios para el cumplimiento de una obligación legal o la satisfacción de un interés legítimo del responsable. Finalmente, tendrán acceso a sus datos proveedores que nos prestan servicios, como, por ejemplo, proveedores de servicios informáticos, cumpliendo, en todo caso, la legislación aplicable al respecto. Puede solicitar un listado completo de las categorías de proveedores que tendrán acceso a sus datos. Sus datos, completamente anonimizados, podrán ser utilizados con fines docentes y de investigación médica y científica, cumpliendo, en todo caso, la legislación aplicable al respecto. Puede ejercer sus derechos de acceso, rectificación, supresión, limitación y/o portabilidad, así como efectuar cualquier consulta o sugerencia en relación con el tratamiento de sus datos de carácter personal, dirigiéndose al Delegado de Protección de Datos (DPD) a través de alguno de los siguientes medios, acompañando copia de su DNI o documento identificativo equivalente:

(i). Mediante correo electrónico que deberá dirigir a la dirección dpo@ascires.com

(ii). Correo postal dirigido al Delegado de Protección de Datos - []

En caso de entender vulnerados sus derechos, puede presentar una reclamación ante la Agencia Española de Protección de Datos (AEPD), autoridad competente en materia de protección de datos.

FC-751-10-01-A

ANEXO 2

Sistema de estadiaje TNM (AJCC 8ª edición)

T Category	T Criteria
TX	Primary tumor cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumor
Tis (DCIS)*	Ductal carcinoma <i>in situ</i>
Tis (Paget)	Paget disease of the nipple NOT associated with invasive carcinoma and/or carcinoma <i>in situ</i> (DCIS) in the underlying breast parenchyma. Carcinomas in the breast parenchyma associated with Paget disease are categorized based on the size and characteristics of the parenchymal disease, although the presence of Paget disease should still be noted.
T1	Tumor ≤20 mm in greatest dimension
T1mi	Tumor ≤1 mm in greatest dimension
T1a	Tumor >1 mm but ≤5 mm in greatest dimension (round any measurement >1.0–1.9 mm to 2 mm).
T1b	Tumor >5 mm but ≤10 mm in greatest dimension
T1c	Tumor >10 mm but ≤20 mm in greatest dimension
T2	Tumor >20 mm but ≤50 mm in greatest dimension
T3	Tumor >50 mm in greatest dimension
T4	Tumor of any size with direct extension to the chest wall and/or to the skin (ulceration or macroscopic nodules); invasion of the dermis alone does not qualify as T4
T4a	Extension to the chest wall; invasion or adherence to pectoralis muscle in the absence of invasion of chest wall structures does not qualify as T4
T4b	Ulceration and/or ipsilateral macroscopic satellite nodules and/or edema (including peau d'orange) of the skin that does not meet the criteria for inflammatory carcinoma
T4c	Both T4a and T4b are present
T4d	Inflammatory carcinoma (see section "Rules for Classification")

Tumor primario (T)

cN Category	cN Criteria
cNX*	Regional lymph nodes cannot be assessed (e.g., previously removed)
cN0	No regional lymph node metastases (by imaging or clinical examination)
cN1	Metastases to movable ipsilateral Level I, II axillary lymph node(s)
cN1mi**	Micrometastases (approximately 200 cells, larger than 0.2 mm, but none larger than 2.0 mm)
cN2	Metastases in ipsilateral Level I, II axillary lymph nodes that are clinically fixed or matted; <i>or</i> in ipsilateral internal mammary nodes in the absence of axillary lymph node metastases

cN Category	cN Criteria
cN2a	Metastases in ipsilateral Level I, II axillary lymph nodes fixed to one another (matted) or to other structures
cN2b	Metastases only in ipsilateral internal mammary nodes in the absence of axillary lymph node metastases
cN3	Metastases in ipsilateral infraclavicular (Level III axillary) lymph node(s) with or without Level I, II axillary lymph node involvement; <i>or</i> in ipsilateral internal mammary lymph node(s) with Level I, II axillary lymph node metastases; <i>or</i> metastases in ipsilateral supraclavicular lymph node(s) with or without axillary or internal mammary lymph node involvement
cN3a	Metastases in ipsilateral infraclavicular lymph node(s)
cN3b	Metastases in ipsilateral internal mammary lymph node(s) and axillary lymph node(s)
cN3c	Metastases in ipsilateral supraclavicular lymph node(s)

Ganglios linfáticos regionales (N)

M Category	M Criteria
M0	No clinical or radiographic evidence of distant metastases*
cM0(i+)	No clinical or radiographic evidence of distant metastases in the presence of tumor cells or deposits no larger than 0.2 mm detected microscopically or by molecular techniques in circulating blood, bone marrow, or other nonregional nodal tissue in a patient without symptoms or signs of metastases
cM1	Distant metastases detected by clinical and radiographic means
pM1	Any histologically proven metastases in distant organs; or if in non-regional nodes, metastases greater than 0.2 mm

Metástasis a distancia (M)

When T is...	And N is...	And M is...	Then the stage group is...
Tis	N0	M0	0
T1	N0	M0	IA
T0	N1mi	M0	IB
T1	N1mi	M0	IB
T0	N1	M0	IIA
T1	N1	M0	IIA
T2	N0	M0	IIA
T2	N1	M0	IIB
T3	N0	M0	IIB
T0	N2	M0	IIIA
T1	N2	M0	IIIA
T2	N2	M0	IIIA
T3	N1	M0	IIIA
T3	N2	M0	IIIA
T4	N0	M0	IIIB
T4	N1	M0	IIIB
T4	N2	M0	IIIB
Any T	N3	M0	IIIC
Any T	Any N	M1	IV

Grupos de estadiaje/pronóstico anatómico

