

**UNIVERSIDAD DE VALENCIA**  
**FACULTAD DE MEDICINA Y ODONTOLOGÍA**  
**DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA**

PROGRAMA DE DOCTORADO: 3139 Medicina  
LÍNEA DE INVESTIGACIÓN: CIRUGÍA ONCOLÓGICA

**“Implicaciones del MAMMI-PET en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama. Comparación con los resultados anatomopatológicos y con otras pruebas de imagen”**

**TESIS DOCTORAL**

Presentada por:

Dña. Alejandra de Andrés Gómez

Dirigida por:

Dr. D. Carlos A. Fuster Diana

Dr. D. Francisco Villalba Ferrer

Dra. Dña. Ana Lluch Hernández

Valencia, Diciembre 2019



Los doctores D. Carlos Alberto Fuster Diana, D. Francisco Villalba Ferrer y Dña. Ana LLuch Hernández, como directores de la tesis doctoral titulada **“Implicaciones del MAMMI-PET en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama. Comparación con los resultados anatomopatológicos y con otras pruebas de imagen”**, autorizamos a Dña. Alejandra de Andrés Gómez, autora de la misma bajo nuestra dirección, para su lectura y defensa.

D. Carlos A. Fuster Diana

D. Francisco Villalba Ferrer

D<sup>a</sup> Ana LLuch Hernández



# AGRADECIMIENTOS

A mis directores de tesis, por todo el apoyo y tiempo dedicado al proyecto y por la atención y accesibilidad mostrada durante todas las fases del desarrollo de la tesis a lo largo de estos tres años.

A los miembros del Servicio de Medicina Nuclear, Radiología y Anatomía Patológica por su colaboración en el estudio y todo el trabajo suplementario realizado en el análisis de las imágenes o la pieza quirúrgica y la recogida de datos.

A mis residentes pequeños, por la ayuda en la inclusión, firma de consentimientos y marcaje de las pacientes del estudio durante mis periodos de ausencia del hospital.

A mi marido, por toda la ayuda informática y estadística brindada y por la comprensión mostrada en los momentos de dificultades o mayor agobio durante estos años.

Al resto de mi familia, por el respeto y apoyo siempre mostrado hacia mi estudio o trabajo, ahora y en las diferentes etapas de mi vida.



# ÍNDICES





# ÍNDICE DE CONTENIDOS

❖ INTRODUCCIÓN .....	1
1. GENERALIDADES.....	3
1.1. Cáncer de mama. Epidemiología.....	3
1.2. Tipos de lesiones mamarias.....	5
1.3. Factores pronósticos en el cáncer de mama.....	10
1.4. Clasificación TNM del cáncer de mama.....	17
1.5. Clasificación molecular del cáncer de mama.....	23
2. PRUEBAS DE IMAGEN EN EL CÁNCER DE MAMA.....	25
2.1. La mamografía.....	29
2.2. La ecografía.....	32
2.3. La Resonancia Magnética Nuclear (RMN).....	34
2.4. La Tomografía por Emisión de Positrones (PET).....	39
2.5. Las PET mamodedicadas (Dedicated breast PET, dbPET).....	45
2.6. La Mamografía mediante Imagen Molecular PET (MAMMI-PET).....	50

2.7. Las gammacámaras específicas para el estudio de la mama.....	57
2.8. Otras técnicas de imagen para el estudio de extensión.....	59
2.9. Asociación del SUV con factores pronósticos en el cáncer de mama.....	60
3. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO .....	67
<b>❖ HIPÓTESIS Y OBJETIVOS .....</b>	<b>71</b>
1. HIPÓTESIS.....	73
2. OBJETIVOS.....	73
2.1. Objetivo principal.....	73
2.2. Objetivos secundarios.....	73
<b>❖ MATERIAL Y MÉTODOS .....</b>	<b>75</b>
1. DISEÑO DEL ESTUDIO Y RECOGIDA DE DATOS.....	77
2. POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	78
2.1. Criterios de inclusión y exclusión .....	78
2.2. Tamaño muestral.....	79
3. ANÁLISIS DE LAS PRUEBAS DE IMAGEN Y DE LA PIEZA QUIRÚRGICA.....	80

3.1. Mamografía y ecografía.....	80
3.2. Estudio anatomopatológico de la biopsia preoperatoria.....	81
3.3. Resonancia Magnética Nuclear.....	81
3.4. PET/TAC.....	83
3.5. MAMMI-PET.....	84
3.6. Neoadyuvancia y pruebas de imagen.....	88
3.7. Informe y recogida de datos de las imágenes preoperatorias.....	89
3.8. Intervención quirúrgica.....	92
3.9. Análisis anatomopatológico de la pieza quirúrgica .....	94
4. VARIABLES DEL ESTUDIO.....	101
5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	111
5.1. Estudio descriptivo de las pacientes y las lesiones evaluadas.....	111
5.2. Estudio comparativo entre el número global de lesiones visualizado en la anatomía patológica y en cada prueba de imagen.....	112
5.3. Estudio de validez y seguridad del MAMMI-PET .....	113

5.3.1. Análisis por grupos de quimioterapia.....	115
5.3.2. Análisis por subtipos tumorales.....	116
5.3.3. Análisis por valor de Ki-67.....	116
5.3.4. Análisis por grado de CDIS en el tumor infiltrante .....	117
5.3.5. Análisis por grado histológico .....	117
5.3.6. Correlación entre el SUVmáx de las lesiones malignas y factores histopatológicos.....	118
5.4. Estudio de validez y seguridad de la ecografía, mamografía y RMN.....	119
5.5. Estudio comparativo entre el MAMMI-PET y las otras pruebas de imagen.....	119
5.6. Estudio comparativo de los resultados obtenidos entre la biopsia preoperatoria y la AP final .....	120
5.6.1. Estudio de concordancia en el subtipo tumoral.....	120
5.6.2. Estudio de concordancia entre la expresión de RE y RP.....	120
5.6.3. Estudio de concordancia entre el valor del Ki-67.....	121
5.6.4. Estudio de concordancia entre biopsia y AP en los casos de quimioterapia neoadyuvante.....	121
5.7. Estudio de concordancia entre los diámetros de las pruebas de imagen y la AP.....	121

5.8. Estudio descriptivo de satisfacción con el MAMMI-PET.....	122
<b>❖ RESULTADOS.....</b>	<b>123</b>
1. ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LA MUESTRA.....	125
1.1. Pacientes evaluadas.....	125
1.2. Pérdida de datos.....	126
1.3. Estudio descriptivo de las pacientes evaluadas .....	127
1.4. Estudio descriptivo de las lesiones evaluadas.....	131
1.4.1. Número de lesiones evaluadas y localización.....	131
1.4.2. Resultados por subtipos tumorales.....	133
1.5. Estudio descriptivo de las biopsias preoperatorias.....	133
2. ESTUDIO COMPARATIVO DE LA MUESTRA.....	136
2.1. Estudio comparativo entre el número global de lesiones visualizado en la anatomía patológica y en cada prueba de imagen.....	136
2.1.1. MAMMI-PET .....	136
2.1.2. Ecografía .....	138
2.1.3. Mamografía .....	141
2.1.4. Resonancia Magnética Nuclear.....	144

2.2. Estudio de validez y seguridad del MAMMI-PET .....	146
2.2.1. Análisis por grupos de quimioterapia.....	147
2.2.2. Análisis por subtipos tumorales.....	148
2.2.3. Análisis por valor de Ki-67 .....	150
2.2.4. Análisis por grado de CDIS en el tumor infiltrante .....	150
2.2.5. Análisis por grado histológico.....	151
2.2.6. Correlación entre el SUVmáx y el Ki-67 .....	152
2.2.7. Correlación entre el SUVmáx y el subtipo tumoral .....	156
2.2.8. Correlación entre el SUVmáx y el tipo y grado histológico... ..	158
2.3. Estudio de validez y seguridad de la ecografía, mamografía y RMN .....	159
2.3.1. Ecografía.....	159
2.3.2. Mamografía.....	160
2.3.3. Resonancia Magnética Nuclear.....	162
2.4. Estudio comparativo entre el MAMMI-PET y las otras pruebas de imagen.....	164
2.5. Estudio comparativo de los resultados obtenidos entre la biopsia preoperatoria y la AP final .....	167
2.5.1. Concordancia en el diagnóstico.....	168

2.5.2. Concordancia en el subtipo tumoral.....	169
2.5.3. Concordancia entre la expresión de RE.....	171
2.5.4. Concordancia entre la expresión de RP.....	172
2.5.5. Concordancia en el valor de Ki-67.....	174
2.5.6. Concordancia entre biopsia y AP en los casos de quimioterapia neoadyuvante.....	175
2.6. Concordancia entre los diámetros de las pruebas de imagen y la AP.....	176
3. ESTUDIO DESCRIPTIVO DE SATISFACCIÓN CON EL MAMMI-PET.....	188
3.1. Duración de la prueba.....	188
3.2. Comodidad de la prueba.....	189
3.3. Información recibida sobre la prueba.....	190
<b>❖ DISCUSIÓN.....</b>	<b>191</b>
1. ACTUALIZACIÓN BIBLIOGRÁFICA DEL MAMMI-PET ....	193
2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.....	198
3. ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE EL NÚMERO GLOBAL DE LESIONES VISUALIZADO EN LA ANATOMÍA PATOLÓGICA Y EN CADA PRUEBA DE IMAGEN.....	200

4. ESTUDIO DE VALIDEZ Y SEGURIDAD DEL MAMMI-PET.....	203
4.1. Revisión de los casos falsos negativos.....	209
4.2. Revisión de los casos falsos positivos .....	212
4.3. Análisis por grupos de quimioterapia.....	214
4.4. Análisis por subtipos tumorales, grado histológico y valor de Ki-67 .....	217
4.5. Análisis por grado de CDIS en el tumor infiltrante .....	220
4.6. Correlación entre el valor de SUV <sub>máx</sub> y los factores histopatológicos del tumor.....	221
5. ESTUDIO DE VALIDEZ Y SEGURIDAD DE LA ECOGRAFÍA, MAMOGRAFÍA Y RMN. COMPARACIÓN CON EL MAMMI-PET.....	226
6. CONCORDANCIA ENTRE LOS DIÁMETROS DE LAS PRUEBAS DE IMAGEN Y AP.....	231
<b>❖ CONCLUSIONES Y FUTURAS LÍNEAS DE     INVESTIGACIÓN .....</b>	<b>237</b>
1. CONCLUSIONES.....	239
2. FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN .....	241



❖ <b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>243</b>
❖ <b>ANEXOS</b> .....	<b>263</b>
1. ANEXO 1: HOJA DE INFORMACIÓN DEL ESTUDIO.....	265
2. ANEXO 2: CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	270
3. ANEXO 3: ENCUESTA DE SATISFACCIÓN CON EL MAMMI-PET.....	274

# ABREVIATURAS Y SIGLAS

<b>ACR</b>	<i>American College of Radiology</i>
<b>AJCC</b>	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
<b>AP</b>	Anatomía Patológica
<b>ASCO</b>	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
<b>BAG</b>	Biopsia de Aguja Gruesa
<b>BAV</b>	Biopsia Asistida por Vacío
<b>BI-RADS</b>	<i>Breast Imaging Reporting and Data System</i>
<b>BSGC</b>	Biopsia Selectiva Ganglio Centinela
<b>CAP</b>	<i>College of American Pathologists</i>
<b>CCI</b>	Coeficiente de Correlación Intraclase
<b>CDI</b>	Carcinoma Ductal Infiltrante
<b>CDIS</b>	Carcinoma Ductal In Situ
<b>CI</b>	Intervalo de Confianza
<b>CISH</b>	Hibridación In Situ Cromogénica
<b>CLI</b>	Carcinoma Lobulillar Infiltrante
<b>CLIS</b>	Carcinoma Lobulillar In Situ
<b>cTNM</b>	Clasificación TNM clínica

<b>dbPET</b>	<i>Dedicated breast PET</i>
<b>Diámetro AP</b>	Diámetro antero-posterior
<b>Diámetro CC</b>	Diámetro cráneo-caudal
<b>Diámetro LL</b>	Diámetro latero-lateral
<b>DM</b>	Diabetes Mellitus
<b>DS</b>	Desviación estándar
<b>F18-FDG</b>	Flúor-18-fluorodesoxiglucosa
<b>FDA</b>	Administración de Alimentos y Medicamentos
<b>FISH</b>	Hibridación Fluorescente In Situ
<b>FN</b>	Falso Negativo
<b>FOV</b>	<i>Field Of View</i>
<b>FP</b>	Falso Positivo
<b>FSE</b>	<i>Fast Spin Echo</i>
<b>G</b>	Gauje
<b>HER2</b>	Receptor 2 del factor de crecimiento Epidérmico Humano
<b>IHQ</b>	Inmunohistoquímica
<b>IMC</b>	Índice de Masa Corporal
<b>K</b>	Índice de concordancia <i>Kappa</i>

<b>keV</b>	Kiloelectronvoltio
<b>LYSO</b>	Ortosilicato de lutecio dopado con ytrio
<b>MAMMI</b>	Mamografía Mediante Imagen Molecular
<b>MD</b>	Mama Derecha
<b>mGy</b>	<i>miliGreys</i>
<b>MI</b>	Mama Izquierda
<b>MLEM</b>	Algoritmo de Estimación de Máxima Verosimilitud
<b>N</b>	Número de casos
<b>OSNA</b>	<i>One Step Nucleic Acid Amplification</i>
<b>pCR</b>	Respuesta Úatológica completa
<b>PEM</b>	Mamografía por Emisión de Positrones
<b>PET</b>	Tomografía por Emisión de Positrones
<b>pPR</b>	Respuesta Úatológica parcial
<b>pTNM</b>	Clasificación TNM patológica
<b>PSPMT</b>	Fotomultiplicadores sensibles a posición
<b>QT</b>	Quimioterapia
<b>RE</b>	Receptores Estrogénicos
<b>RH</b>	Receptores Hormonales

<b>Rho</b>	Coeficiente de correlación de Spearman
<b>RIC</b>	Rango intercuartílico
<b>RP</b>	Receptores de Progesterona
<b>RMN</b>	Resonancia Magnética Nuclear
<b>SEOM</b>	Sociedad Española de Oncología Médica
<b>SNMMI</b>	Sociedad de Medicina Nuclear e Imagen Molecular
<b>STIR</b>	<i>Short Time Inverted Recovery</i>
<b>SUV</b>	<i>Standardized Uptake Value</i>
<b>SUVmáx</b>	<i>Maximum Standardized Uptake Value</i>
<b>TAC</b>	Tomografía Axial Computerizada
<b><sup>99m</sup>Tc-HDP</b>	Hidroximetilendisfostonato marcado con tecnecio <sup>99m</sup>
<b>TN</b>	Triple Negativo
<b>VN</b>	Verdadero Negativo
<b>VP</b>	Verdadero Positivo
<b>WBPET</b>	<i>Whole Body Positron Emission Tomography</i>
<b>ypTNM</b>	Clasificación TNM patológica en pacientes que han recibido quimioterapia
<b>3D</b>	3 dimensiones

# ÍNDICE DE TABLAS

- Tabla 1.** Tasas de supervivencia del cáncer de mama por estadios.
- Tabla 2.** Clasificación TNM de la *American Joint Committee on Cancer (AJCC)*. Manual de la 8ª Edición<sup>(1)</sup>.
- Tabla 2a.** Definición clínica y patológica del tumor primario (T).
- Tabla 2b.** Definición clínica de afectación regional linfática (cN).
- Tabla 2c.** Definición patológica de afectación regional linfática (pN).
- Tabla 2d.** Definición de metástasis a distancia (M).
- Tabla 2e.** Estadios anatómicos del cáncer de mama según la AJCC.
- Tabla 3.** Subtipos moleculares de cáncer de mama. Clasificación de St. Gallen.
- Tabla 4.** Clasificación BI-RADS de la ACR para la evaluación de las lesiones mamarias.
- Tabla 5.** Resumen de las ventajas aportadas por el MAMMI-PET.

**Tabla 6.** Interpretación de valores del índice de concordancia *Kappa*.

**Tabla 7.** Motivos de exclusión del estudio.

**Tabla 8.** Datos epidemiológicos de las pacientes.

**Tabla 9.** Resultados definitivos del estudio anatomopatológico.

**Tabla 10.** Distribución de las lesiones malignas por subtipos moleculares.

**Tabla 11.** Resultados anatomopatológicas de las biopsias.

**Tabla 12.** Resultados inmunohistoquímicos de las biopsias compatibles con carcinoma infiltrante.

**Tabla 13.** Estudio de concordancia entre MAMMI-PET y AP.

**Tabla 13a.** Índice de concordancia *Kappa* del MAMMI-PET.

**Tabla 13b.** Concordancia en número de lesiones entre MAMMI-PET y AP.

**Tabla 13c.** Índices de concordancia del MAMMI-PET para lesiones benignas y malignas.

**Tabla 14.** Estudio de concordancia entre ecografía y AP.

**Tabla 14a.** Índice de concordancia *Kappa* de la ecografía.

**Tabla 14b.** Concordancia en número de lesiones entre ecografía y AP.

**Tabla 14c.** Índices de concordancia de la ecografía para lesiones benignas y malignas.

**Tabla 15.** Estudio de concordancia entre mamografía y AP.

**Tabla 15a.** Índice de concordancia *Kappa* de la mamografía.

**Tabla 15b.** Concordancia en número de lesiones entre mamografía y AP.

**Tabla 15c.** Índices de concordancia de la mamografía para lesiones benignas y malignas.

**Tabla 16.** Estudio de concordancia entre RMN y AP.

**Tabla 16a.** Índice de concordancia *Kappa* de la RMN.

**Tabla 16b.** Concordancia en número de lesiones entre RMN y AP.

**Tabla 16c.** Índices de concordancia de la RMN para lesiones benignas y malignas.

**Tabla 17.** Estudio de validez y seguridad del MAMMI-PETÈ

**Tabla 17a.** Tabla de contingencia entre diagnósticos de MAMMI-PET y AP.



**Tabla 17b.** Indicadores de validez y seguridad del MAMMI-PET.

**Tabla 17c.** Grado de precisión del MAMMI-PET.

**Tabla 18.** Indicadores de validez y seguridad según grupos de QT neoadyuvante.

**Tabla 19.** Sensibilidad y tasa de falsos negativos del MAMMI-PET por subtipos tumorales.

**Tabla 20.** Sensibilidad y tasa de falsos negativos del MAMMI-PET según valor de Ki-67.

**Tabla 21.** Sensibilidad y tasa de falsos negativos del MAMMI-PET según proporción de CDIS.

**Tabla 22.** Sensibilidad y tasa de falsos negativos del MAMMI-PET según grado histológico.

**Tabla 23.** Valores de SUV<sub>máx</sub> según grupos de Ki-67.

**Tabla 23a.** Correlación entre valor de SUV<sub>máx</sub> y Ki-67 con dos puntos de corte.

**Tabla 23b.** Correlación entre valor de SUV<sub>máx</sub> y Ki-67 con un punto de corte.

**Tabla 24.** Correlación entre valor de SUV<sub>máx</sub> y subtipo tumoral de St. Gallen.

**Tabla 25.** Correlación entre valor de SUV<sub>máx</sub> y positividad a receptores IHQ.

**Tabla 26.** Correlación entre valor de SUVmáx y tipo histológico.

**Tabla 27.** Correlación entre valor de SUVmáx y grado histológico.

**Tabla 28.** Estudio de validez y seguridad de la ecografía.

**Tabla 28a.** Tabla de contingencia entre diagnósticos de ecografía y AP.

**Tabla 28b.** Indicadores de validez y seguridad de la ecografía.

**Tabla 28c.** Grado de precisión de la ecografía.

**Tabla 29.** Estudio de validez y seguridad de la mamografía.

**Tabla 29a.** Tabla de contingencia entre diagnósticos de mamografía y AP.

**Tabla 29b.** Indicadores de validez y seguridad de la mamografía.

**Tabla 29c.** Grado de precisión de la mamografía.

**Tabla 30.** Estudio de validez y seguridad de la RMN.

**Tabla 30a.** Tabla de contingencia entre diagnósticos de RMN y AP.

**Tabla 30b.** Indicadores de validez y seguridad de la RMN.

**Tabla 30c.** Grado de precisión de la RMN.

**Tabla 31.** Tabla comparativa de parámetros entre las pruebas de imagen.

**Tabla 32.** Comparación de sensibilidad entre MAMMI-PET y resto de pruebas de imagen.

**Tabla 32a.** Comparación de sensibilidad entre MAMMI-PET y ECOGRAFÍA.

**Tabla 32b.** Comparación de sensibilidad entre MAMMI-PET y MAMOGRAFÍA.

**Tabla 32c.** Comparación de sensibilidad entre MAMMI-PET y RMN.

**Tabla 33.** Estudio de validez y seguridad de las biopsias preoperatorias.

**Tabla 33a.** Tabla de contingencia entre diagnósticos de biopsias preoperatorias y AP.

**Tabla 33b.** Indicadores de validez y seguridad de las biopsias preoperatorias.

**Tabla 33c.** Grado de precisión de las biopsias preoperatorias.

**Tabla 34.** Índice de concordancia *Kappa* de las biopsias preoperatorias en el subtipo tumoral.

**Tabla 35.** Concordancias de subtipo tumoral entre biopsias preoperatorias y AP.

- Tabla 36.** Índice de concordancia *Kappa* para RE entre biopsias preoperatorias y AP.
- Tabla 37.** Concordancias en la positividad de RE entre biopsias preoperatorias y AP.
- Tabla 38.** Índice de concordancia *Kappa* para RP entre biopsias preoperatorias y AP.
- Tabla 39.** Concordancias en la positividad de RP entre biopsias preoperatorias y AP.
- Tabla 40.** CCI para los valores de Ki-67 entre biopsias preoperatorias y AP.
- Tabla 41.** Concordancias de subtipo tumoral entre biopsias preoperatoria y AP en los casos de quimioterapia.
- Tabla 42.** Concordancia (CCI) de los diámetros de las pruebas de imagen.
- Tabla 43.** Correlación Rho de Spearman para los diámetros del MAMMI-PET.
- Tabla 43a.** Correlación para el diámetro cráneo-caudal.
- Tabla 43b.** Correlación para el diámetro latero-lateral.
- Tabla 43c.** Correlación para el diámetro antero-posterior.

# ÍNDICE DE FÍGURAS

**Figura 1.** Imagen de tomosíntesis de mama.

**Figura 2.** Fórmula para el cálculo del Valor de Captación Estándar (SUV).

**Figura 3.** Imagen de PEM (*Naviscan PET Systems*).

**Figura 4.** Imagen de posición de la paciente en la mesa del MAMMI-PET.

**Figura 5.** Imagen de mama en decúbito prono dentro del anillo detector del MAMMI-PET.

**Figura 6.** Imagen de gammacámara para el estudio de la mama (*Dilon Technologies*).

**Figura 7.** Ejemplo de reconstrucción de imagen 3D de la mama tras realización de MAMMI-PET.

**Figura 8.** Imagen de MAMMI-PET con medidas de los diámetros de las lesiones.

**Figura 9.** Imagen de MAMMI-PET con toma de medidas para la localización de las lesiones.

**Figura 10.** Imagen de MAMMI-PET con valoración de lesión antes y después del tratamiento neoadyuvante.

- Figura 11.** Formulario para la recogida de datos de las pruebas radiológicas (mamografía, ecografía y RMN).
- Figura 12.** Formulario para la recogida de datos de las pruebas de medicina nuclear.
- Figura 13.** Imagen de marcaje intraoperatorio con hilos para la orientación de la pieza remitida a anatomía patológica.
- Figura 14.** Formulario para la recogida de datos de anatomía patológica.
- Figura 15.** Gráfico de anillos de la proporción de pacientes que recibieron neoadyuvancia.
- Figura 16.** Gráfico de anillos de la distribución del número de lesiones por paciente.
- Figura 17.** Imagen de la distribución de las lesiones malignas por cuadrantes.
- Figura 18.** Diagrama de dispersión de la correlación entre el valor del SUV<sub>máx</sub> y el de Ki-67.
- Figura 19.** Diagrama de dispersión de la correlación entre el valor del SUV<sub>máx</sub> y el de Ki-67 según grupos de quimioterapia.
- Figura 20.** Diagonal que representa el CCI entre el valor de Ki-67 de las biopsias y la AP.

- Figura 21.** Patrones de concordancias de diámetros entre pruebas de imagen y AP.
- Figura 22.** Diagrama de dispersión de la correlación del diámetro cráneo-caudal medido por el MAMMI-PET con el de la AP.
- Figura 23.** Diagrama de cajas que compara los diámetros entre mamografía y AP: A) Cráneo-caudal, B) Latero-lateral, C) Antero-posterior.
- Figura 24.** Diagrama de cajas que compara los diámetros entre ecografía y AP: A) Cráneo-caudal, B) Latero-lateral, C) Antero-posterior.
- Figura 25.** Diagrama de cajas que compara los diámetros entre RMN y AP: A) Cráneo-caudal, B) Latero-lateral, C) Antero-posterior.
- Figura 26.** Diagrama de cajas que compara los diámetros entre MAMMI-PET y AP: A) Cráneo-caudal, B) Latero-lateral, C) Antero-posterior.
- Figura 27.** Diagrama de barras que muestra la opinión de las pacientes acerca de la duración de la prueba.
- Figura 28.** Diagrama de barras que muestra la opinión de las pacientes acerca de la comodidad de la prueba.
- Figura 29.** Diagrama de barras que muestra la opinión de las pacientes acerca de la información previa recibida sobre la prueba.





# INTRODUCCIÓN



# 1. GENERALIDADES

## 1.1. Cáncer de mama. Epidemiología

El cáncer de mama es el tumor más frecuente en la población femenina tanto en países desarrollados como en los que se encuentran en vías de desarrollo. Se calcula que 1 de cada 8 mujeres padecerá cáncer de mama a lo largo de su vida. La incidencia en España es menor que en Estados Unidos, Reino Unido o Canadá pero similar a lo de otros países del mediterráneo y centroeuropeos<sup>(2)</sup>.

De acuerdo con los datos proporcionados por la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM)<sup>(3)</sup>, en 2015 se detectaron 22.747 nuevos casos de cáncer de mama, lo que supone un 29% de todos los cánceres que se diagnostican en el sexo femenino. Según el observatorio de la Asociación Española Contra el Cáncer, la cifra subió a 33.307 nuevos casos en 2019<sup>(4)</sup>.

La incidencia de cáncer de mama se ha ido incrementando a un ritmo de 0,4% por año desde 2004<sup>(5)</sup> debido fundamentalmente a la extensión de los programas de cribado y el envejecimiento global de la población. Se han descrito una serie de factores que aumentan el riesgo de padecer cáncer de mama. La edad es el principal factor de riesgo con máxima incidencia por encima de los 50 años. Sin embargo, hasta un 10% de los cánceres de mama aparece en mujeres menores de 40 años.

Los principales factores de riesgo se relacionan con la exposición hormonal a estrógenos endógenos a lo largo de la vida (menarquia precoz, menopausia tardía, nuliparidad...). También son importantes los antecedentes familiares de cáncer de mama sobre todo en familiares de primer grado (madre, hermana, hija). Otros factores de riesgo son: antecedentes personales de carcinoma invasivo de mama, carcinoma in situ o enfermedad proliferativa benigna, la exposición a radiaciones ionizantes, la densidad mamaria alta, las mutaciones hereditarias, el aporte de hormonas exógenas, la obesidad y el consumo de alcohol.

Entre un 5 y 10% de los cánceres de mama son hereditarios y tienen su origen en alguna mutación genética. Los genes implicados con mayor frecuencia son el BRCA 1 y BRCA 2 (25%). Las mujeres que poseen una mutación en el gen BRCA1 tienen un riesgo, hablando en porcentajes mayores según algunos estudios<sup>(3)</sup>, de un 60% de desarrollar un cáncer de mama a lo largo de su vida y de un 50% cuando se trata del BRCA 2.

La mortalidad por cáncer de mama está disminuyendo en los últimos años, gracias a la detección en estadios más precoces por los programas de cribado y a la mejora en los tratamientos, sin embargo, sigue siendo la principal causa de muerte por cáncer en España en las mujeres. La supervivencia media global a los 5 años es de 89,2%, no obstante, las cifras varían según el estadio en el que se haya diagnosticado el tumor.

**Tabla 1.** Tasas de supervivencia del cáncer de mama por estadios<sup>(6)</sup>.

ESTADIO TUMORAL	SUPERVIVENCIA A LOS 5 AÑOS (%)
Estadio I	98%
Estadio II	93%
Estadio III	72%
Estadio IV	22%

## **1.2. Tipos de lesiones mamarias**

### **a) Lesiones benignas**

Se deben diferenciar las lesiones proliferativas de los tumores benignos propiamente dichos. Dentro de las lesiones proliferativas se encuentran las **displasias** y las **hiperplasias no atípicas**. Las primeras son proliferaciones de tejido conjuntivo o epitelial y tienden a la quistificación. Las segundas se caracterizan por un aumento de la celularidad ductal con núcleos ovoides y necrosis ocasional<sup>(7)</sup>.

Los tumores benignos pueden ser del parénquima, del estroma y de la piel o mixtos. Pueden ser asintomáticos y detectarse con las exploraciones complementarias o manifestarse como un nódulo doloroso o no a la palpación, deformidad o

secreción por el pezón. Lo fundamental ante estos hallazgos es descartar malignidad.

El **fibroadenoma** es el tumor benigno más frecuente. Generalmente aparece en mujeres de entre 15 y 25 años, su crecimiento es limitado y muy raramente supera los 3cm. Se suele diagnosticar por ecografía, que en los casos de nueva aparición puede asociarse a biopsia. Puede realizarse control periódico, pero en situaciones de dolor, crecimiento o imposibilidad de seguir controles periódicos, se realiza su exéresis como tratamiento.

El **tumor Phyllodes benigno** suele ser de mayor tamaño que los fibroadenomas ya que su crecimiento no es limitado. Presenta oquedades que dividen al tumor en masas foliáceas con excrecencias irregulares y presenta una proliferación de células de aspecto fibroblástico. Aparece en edades más avanzadas que los fibroadenomas y su tratamiento siempre es la exéresis quirúrgica amplia, por su crecimiento continuo y el mayor riesgo de recidiva local.

#### *b) Lesiones premalignas o preinvasivas*

Se trata de un grupo variado de entidades que presentan diferente potencial maligno y diversas opciones de tratamientos. Con la implantación de programas de cribado cada vez son más las lesiones que se detectan en una fase preinfiltrativa y por ello en muchas ocasiones no llegan a ser nódulos palpables sino lesiones no clínicas detectadas por la mamografía.

Como definición general, las lesiones preinvasivas son aquellas lesiones epiteliales proliferativas malignas que se encuentran todavía limitadas por la membrana basal. Al no haber infiltrado el estroma no pueden acceder a los vasos y por lo tanto no pueden haberse diseminado<sup>(8)</sup>.

Las lesiones hiperplásicas, fueron descritas por Azzopardi como epiteliosis en 1979<sup>(9)</sup>. La **hiperplasia intraductal sin atipias** corresponde a un aumento de la celularidad ductal con agrupamiento sincitial y formación de luces secundarias. En la **hiperplasia intraductal con atipias** aparecen figuras de mitosis atípicas y los núcleos presentan una morfología redonda; además esto se produce en un conducto o en varios pero sin superar una extensión de 2mm. Por otro lado, la **hiperplasia lobulillar** siempre es atípica y se trata de una proliferación de células monoformas en una o más unidades lobulillares que afecta a más de un 50% del lóbulo<sup>(10)</sup>.

El **carcinoma ductal in situ (CDIS)** fue definido por Tavassoli<sup>(11)</sup>, al diferenciarlo de la hiperplasia intraductal con atipia, señalando que el CDIS debía tener un diámetro mayor de 2mm. Actualmente se trata de una lesión que en el 90% de los casos se encuentra clínicamente oculta y aparece generalmente como microcalcificaciones en la mamografía. Se clasifica en tres grados de acuerdo a criterios histológicos:

- Grado I o bajo grado: no hay atipia nuclear ni necrosis intraluminal.

- Grado II o grado medio: solo hay una de estas dos características.
- Grado III o alto grado: hay atipia nuclear y necrosis intraluminal.

Actualmente, al poseer más conocimiento de la genética de estos tumores, parece que se trata de una amplia entidad con gran diversidad y que existen diversos subtipos moleculares con diferente grado de agresividad y pronóstico. En todos ellos es necesaria la exéresis quirúrgica con especial atención en el estudio de los márgenes libres ya que es la cirugía la que debe conseguirlos y no la radioterapia. De lo contrario existe un elevado riesgo de recidiva local y en el caso de que ésta se produzca, existe un 50% de probabilidades de que sea una recidiva invasiva<sup>(12)</sup>.

El **carcinoma lobulillar in situ (CLIS)** es una lesión con un elevado riesgo de desarrollar un carcinoma invasor (un 1% al año, ductal o lobulillar). El riesgo de desarrollar una recurrencia es similar en ambas mamas, por lo que no es necesario obtener márgenes libres. Además en esta entidad no se asocia la radioterapia como parte del tratamiento puesto que no es un tumor radiosensible. Hasta un 18-25% de las pacientes diagnosticadas como CLIS en la biopsia resultan infiltrantes al llevarse a cabo la exéresis quirúrgica. Son pacientes candidatas a recibir quimioprevención para disminuir el riesgo o puede incluso proponerse la mastectomía bilateral en casos muy seleccionados en los que la paciente no quiera asumir el riesgo.



En las **lesiones papilares** como son el papiloma intraductal, papiloma atípico, carcinoma papilar intraductal e intraquístico, el tratamiento de elección es la exéresis con márgenes libres.

La **enfermedad de Paget** es una lesión eccematosa o erosiva del pezón que no responde al tratamiento convencional. Es necesario un buen estudio para ver si existe un carcinoma in situ o infiltrante asociado en los casos en los que aparecen estas lesiones.

### c) Lesiones malignas

En la mama pueden aparecer lesiones infiltrantes epiteliales, mesenquimales, mixtas, linfoproliferativas o metástasis de otros tumores. Nos centraremos en los tumores epiteliales de la mama que por ser los más frecuentes son los más estudiados y a los que nos referimos cuando de forma genérica hablamos de cáncer de mama<sup>(13)</sup>.

El **carcinoma ductal infiltrante (CDI)** es el tipo histológico más frecuente. Se trata de una proliferación celular que forma túbulos desprovistos de membrana basal y de las células mioepiteliales, que aparecen en los conductos mamarios normales entre la membrana basal y las células epiteliales. Estos túbulos están rodeados por una hilera celular con diversos grados de atipias. En un elevado número de casos se asocia a CDIS.

El **carcinoma lobulillar infiltrante (CLI)** es el segundo en frecuencia tras el ductal. Frecuentemente es multifocal y multicéntrico y esto genera grandes problemas para su detección con las pruebas de imagen convencionales. Se trata de una proliferación de células de pequeño tamaño con núcleo redondo que se disponen en fila y rodean de forma concéntrica a los conductos mamarios normales. Al igual que sucedía en el CDI, suele asociarse al CLIS. La E-cadherina aportada por la inmunohistoquímica (IHQ) tumoral se expresa en las células del carcinoma ductal y sólo en el 15% de los carcinomas lobulillares.

Otras variedades histológicas menos frecuentes de carcinomas epiteliales de mama son el tubular, cribiforme mucinoso, medular, el carcinoma con diferenciación apocrina, de células en anillo de sello, metaplásico, secretor...

### **1.3. Factores pronósticos en el cáncer de mama**

Se definen como aquellas características que informan del comportamiento y pronóstico de la enfermedad y que están en relación con el grado de agresividad de la misma. Hay que diferenciarlos de los *factores predictivos* definidos como aquellas características que aportan información sobre el comportamiento tumoral ante un determinado tratamiento.

Dentro de los *factores pronósticos* se diferencian aquellos propios del tumor de aquellos propios del paciente. La importancia

de estos factores reside en su utilidad clínica ya que nos permite predecir la evolución de la enfermedad<sup>(14)</sup>. Los principales factores que han demostrado tener un valor pronóstico y que además tienen utilidad en la práctica clínica son:

### a) **Dependientes del tumor**

#### ❖ **Tamaño tumoral (T)**

El tamaño tumoral es un factor pronóstico reconocido en múltiples estudios<sup>(15, 16)</sup>. Se define como el diámetro mayor del componente infiltrante del tumor primario. Aunque se correlaciona con la afectación axilar, es un factor pronóstico independiente habiéndose demostrado una disminución de la supervivencia al aumentar el tamaño tumoral<sup>(17)</sup>.

#### ❖ **Ganglios linfáticos axilares (N)**

La afectación axilar linfática es el factor pronóstico histológico más importante en el cáncer de mama. Existe una fuerte correlación entre el número de ganglios afectados por enfermedad y la supervivencia del paciente de forma que la supervivencia a los 5 años desciende de un 96% a un 66% cuando existe afectación de más de 4 ganglios<sup>(17)</sup>.

Existen tres formas diferentes de afectación axilar con distintos pronóstico. Las *macrometástasis* se definen como

metástasis axilares de tamaño superior a 2mm o más de 5.000 copias con el método OSNA (*One Step Nucleic Acid Amplification*) y son por sí solas un factor pronóstico independiente. Las *micrometástasis* presentan un tamaño comprendido entre 0.2 y 2mm o entre 250 y 5.000 copias con el método OSNA, y por último las *células tumorales aisladas*, en las que la afectación es inferior a 0.2mm o menos de 250 copias con el método OSNA, presentan un valor pronóstico menos claro a día de hoy. En estos dos últimos supuestos y e casos seleccionados de macrometástasis puede evitarse la linfadenectomía axilar rutinaria<sup>(18)</sup>.

### ❖ Tipo histológico

El carcinoma ductal infiltrante y el lobulillar infiltrante tienen un comportamiento biológico diferente pero el valor pronóstico de cada una de estas estirpes no está claro. Otros subtipos más infrecuentes como el micropapilar y el metaplásico, se asocian a un peor pronóstico. El cáncer de mama inflamatorio se presenta como eritema y edema por infiltración tumoral de la dermis y se asocia a un mal pronóstico. Se trata de una entidad difícil de clasificar y no se puede considerar un subtipo propiamente dicho<sup>(19)</sup>.

### ❖ Grado histológico y grado nuclear

El grado histológico en el cáncer de mama se calcula con la escala de Scarff-Bloom-Richardson modificada por Elston y Ellis o

escala de Nottingham. Esta escala da un valor total comprendido entre 3 y 9, donde el rango 3-5 corresponde al grado 1 (bien diferenciado), el rango 6-7 corresponde al grado 2 (moderadamente diferenciado) y el rango 8-9 corresponde al grado 3 (mal diferenciado). Tiene en cuenta tres características anatomopatológicas del tumor y puntúa cada una de ellas de 1 a 3. Estas características son: el porcentaje de formación tubular, el pleomorfismo nuclear y la actividad mitótica. Es un factor pronóstico independiente validado<sup>(20)</sup>.

Es importante diferenciar el grado histológico del grado nuclear de Fisher. Su valor pronóstico no es tan importante como el del grado histológico. Valora únicamente características nucleares como el tamaño, la forma o el componente nucleolar<sup>(21)</sup>.

### ❖ **Invasión vascular y linfática**

Es un factor de mal pronóstico, se trata de la presencia de émbolos tumorales intraendoteliales en tejido cercano al tumor infiltrante. Se relaciona con otros factores de mal pronóstico como el tamaño tumoral o la afectación axilar<sup>(14)</sup>.

### ❖ **Receptores estrogénicos (RE)**

Es un factor pronóstico conocido desde 1977, existen dos isoformas, alfa y beta. Forma parte del estudio inmunohistoquímico imprescindible del tumor que debe realizarse previo a la toma de

decisiones terapéuticas. La positividad de estos receptores predice la respuesta tumoral al tratamiento con hormonoterapia por lo que también es considerado un factor predictivo.

Se ha asociado con un mejor pronóstico. Se relaciona con un menor grado histológico y menor índice mitótico. Múltiples estudios han demostrado un aumento de la supervivencia global y disminución de la tasa anual de recurrencias en pacientes con tumores con RE positivos<sup>(22)</sup>.

### ❖ **Receptores de progesterona (RP)**

También presenta formas alfa y beta. No se considera de forma aislada un factor predictivo de respuesta a hormonoterapia, debe valorarse conjuntamente a los RE. Sí que es, por el contrario, un factor pronóstico independiente de cáncer de mama<sup>(23)</sup>.

### ❖ **Receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2)**

La sobreexpresión de este receptor en el tumor es un factor de mal pronóstico, asociado a tumores de mayor agresividad<sup>(24)</sup>. Sin embargo, con la aparición de anticuerpos monoclonales dirigidos contra este receptor (trastuzumab, pertuzumab, TDMI) ha mejorado el pronóstico de estas pacientes convirtiéndose en la actualidad en un factor predictivo de respuesta biológica del tumor

al tratamiento con estos fármacos combinados con la quimioterapia.

Se debe considerar positivo cuando encontramos en la IHQ una alta expresión del receptor (+++/+++ en más del 30%). En los casos dudosos con una expresividad amentada pero moderada (++/+++) se debe realizar una técnica de hibridación fluorescente in situ (FISH) o hibridación in situ cromogénica (CISH).

### ❖ Índice de proliferación celular Ki-67

Es un antígeno policlonal presente en la fase G1 tardía del ciclo celular y traduce proliferación celular. Al aumentar el valor de Ki-67 también lo hace la capacidad proliferativa del tumor asociándose por lo tanto a un peor pronóstico.

Es otro de los valores imprescindibles que debe aportar el estudio inmunohistoquímico tumoral. Junto con los RE, RP y el HER2 son los datos fundamentales que condicionan la clasificación molecular del cáncer de mama según el consenso de St. Gallen<sup>(25)</sup> que se explicará en otro apartado. Además tiene un valor predictivo de respuesta a hormonoterapia con letrozol, de forma que los pacientes con un valor más alto de Ki-67 se asocia con una mayor eficiencia del tratamiento con este fármaco<sup>(26)</sup>.

## **b) Dependientes del paciente**

### **❖ Edad**

Las mujeres que presentan una neoplasia de mama en edad posmenopáusica suelen presentar tumores menos agresivos, con mayor concentración de receptores hormonales (RH). Generalmente son cánceres bien diferenciados, con bajo índice de proliferación y buen pronóstico<sup>(14)</sup>.

Cuando el tumor aparece en mujeres menores de 35 años, generalmente se trata de tumores más agresivos (más grandes, afectación axilar, mayor grado histológico...), con mayor índice de proliferación y con negatividad para la expresión de receptores hormonales. La edad inferior a 35 años es por tanto un factor pronóstico negativo, asociado a mayor posibilidad de recidiva y muerte<sup>(27)</sup>.

### **❖ Raza**

En diversos estudios se ha demostrado que el pronóstico en las mujeres de raza negra es peor. Presentan tumores más grandes, invasión axilar, receptores hormonales negativos y altos índices de proliferación. En este grupo aparece una alta proporción de tumores triple negativos. Sin embargo, no se sabe si estos resultados pueden ser sesgados por factores sociales, que llevarían a estas mujeres a consultar en estadios más avanzados de la enfermedad<sup>(28)</sup>.



Existen muchos otros factores pronósticos que se encuentran en estudio a día de hoy. Algunos ya han sido reconocidos y validados pero todavía no conocemos su utilidad clínica como son la proteína p53, la angiogénesis o el activador/inhibidor del plasminógeno. El resto se encuentra todavía en fase de estudio, pendientes de validar.

#### **1.4. Clasificación TNM del cáncer de mama**

El sistema de estadificación TNM surge por primera vez en 1959 al publicar la American Joint Committee on Cancer (AJCC) en ese año su primera edición. Este sistema surge con el objetivo de conseguir una nomenclatura estándar a nivel mundial para clasificar a los enfermos con cáncer y definir el pronóstico de los pacientes en cada uno de los estadios tumorales. Desde entonces se han publicado 8 ediciones del manual<sup>(29)</sup>, incorporando los nuevos hallazgos surgidos en el estudio de los diferentes tumores.

Este sistema se basa en principios puramente anatómicos. Emplea para la determinación del estadio tumoral tres parámetros:

- Tamaño tumoral (T)
- Afectación ganglionar regional (N)
- Existencia de enfermedad metastásica (M).

Sirve tanto para los carcinomas in situ como para los infiltrantes. Cuando esta clasificación se emplea antes de la intervención, se dice que es una clasificación clínica cTNM. Cuando se emplea, una vez ya llevada a cabo la intervención con un resultado anatomopatológico de la pieza y del estudio axilar se denomina clasificación patológica pTNM y cuando la paciente ha recibido neoadyuvancia previa a la cirugía se añade el prefijo ypTNM.

En el caso del cáncer de mama, en el que el ámbito de la biología molecular y la genética han ido adoptando protagonismo en los últimos años, la relevancia de esta clasificación es un tema controvertido. En la séptima edición, el panel de expertos no consideró que existiera suficiente evidencia para la incorporación de parámetros de biología molecular en la clasificación. Sin embargo en la nueva edición, aunque sigue reconociendo el valor de los parámetros del TNM como predictores de supervivencia global y libre de enfermedad, reconoce la importancia de factores propios de la biología tumoral como los receptores hormonales, el HER2 y el grado histológico como valores determinantes adicionales en el resultado y los incorporan en grupos de estadios pronósticos paralelos.

**Tabla 2. Clasificación TNM de la *American Joint Committee on Cancer (AJCC)*. Manual de la 8ª Edición<sup>(1)</sup>.**

**Tabla 2a.** Definición clínica y patológica del tumor primario (T).

Categoría T	Criterios T
<b>TX</b>	No se puede evaluar el tumor primario
<b>Tis</b>	Carcinoma ductal in situ
<b>Tis (Paget)</b>	Enfermedad de Paget no asociada a carcinoma in situ
<b>T1</b>	Tumor $\leq 20$ mm en su máxima dimensión
<b>T1mi</b>	Tumor $\leq 1$ mm
<b>T1a</b>	Tumor $> 1$ mm y $\leq 5$ mm
<b>T1b</b>	Tumor $> 5$ mm y $\leq 10$ mm
<b>T1c</b>	Tumor $> 10$ mm y $\leq 20$ mm
<b>T2</b>	Tumor $> 20$ mm y $\leq 50$ mm en su máxima dimensión
<b>T3</b>	Tumor $> 50$ mm en su máxima dimensión
<b>T4</b>	Tumor de cualquier tamaño con extensión a la pared torácica y/o a la piel
<b>T4a</b>	Extensión a pared torácica
<b>T4b</b>	Ulceración y/o nódulos satélite macroscópicos ipsilaterales y/o edema
<b>T4c</b>	Ambas cosas
<b>T4d</b>	Carcinoma inflamatorio

Nota: El carcinoma lobulillar in situ ha sido considerado una entidad benigna y se ha sacado del sistema TNM.

**Tabla 2b.** Definición clínica de afectación regional linfática (cN).

Categoría cN	Criterios cN
<b>cNX</b>	No se pueden evaluar los ganglios regionales
<b>cN0</b>	No metástasis en ganglios regionales
<b>cN1</b>	Metástasis en ganglios móviles de los ipsilaterales de los niveles I y II
<b>cN2</b>	Metástasis en ganglios ipsilaterales de los niveles I y II que están fijos o en cadena mamaria interna en ausencia de axilares
<b>cN2a</b>	Metástasis en Metástasis en ganglios ipsilaterales de los niveles I y II que están fijos entre sí o a otras estructuras
<b>cN2b</b>	Metástasis solo en ganglios de cadena mamaria interna sin afectación axilar
<b>cN3</b>	Metástasis en ganglios linfáticos ipsilaterales infraclaviculares (nivel III) con/sin afectación de los niveles I y II; o en cadena mamaria interna con afectación de ganglios axilares; o afectación de ganglios supraclaviculares con/sin afectación de ganglios de la mamaria
<b>cN3a</b>	Metástasis en ganglios linfáticos ipsilaterales infraclaviculares
<b>cN3b</b>	Metástasis en ganglios linfáticos de cadena mamaria interna y axilares ipsilaterales
<b>cN3c</b>	Metástasis en ganglios supraclaviculares ipsilaterales

**Tabla 2c.** Definición patológica de afectación regional linfática (pN).

Categoría pN	Criterios pN
<b>pNX</b>	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales
<b>pN0</b>	No metástasis en los ganglios linfáticos o solo CTC
<b>pN0(i+)</b>	Solo células tumorales circulantes (< 0.2mm) en los ganglios linfáticos regionales

<b>pN0(mol+)</b>	Hallazgos moleculares positivos con reacción en cadena de la polimerasa
<b>pN1</b>	Micrometástasis; o metástasis en 1-3 ganglios axilares; y/o ganglios de cadena mamaria interna negativos con micro o macrometástasis por ganglio centinela
<b>pN1mi</b>	Micrometástasis (>0.2mm y <2mm)
<b>pN1a</b>	Metástasis en 1-3 ganglios linfáticos axilares (al menos una metástasis >2mm)
<b>pN1b</b>	Metástasis en ganglios centinela de cadena mamaria interna ipsilaterales
<b>pN1c</b>	Combinación de pN1a y pN1b
<b>pN2</b>	Metástasis en 4-9 ganglios linfáticos axilares; o ganglios positivos en cadena mamaria interna ipsilateral por imagen en ausencia de afectación axilar
<b>pN2a</b>	Metástasis en 4-9 ganglios linfáticos axilares (al menos una metástasis >2mm)
<b>pN2b</b>	Metástasis en ganglios de cadena mamaria interna detectado clínicamente con/sin confirmación microscópica
<b>pN3</b>	Metástasis en 10 o más ganglios linfáticos axilares; o metástasis en ganglios infraclaviculares (nivel III); o ganglios positivos ipsilaterales en mamaria interna por imagen en presencia de una o más metástasis en ganglios axilares de los niveles I y II; o metástasis en más de 3 ganglios linfáticos axilares y micro o macrometástasis por ganglio centinela en ganglios clínicamente negativos en cadena mamaria interna; o metástasis en ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales
<b>pN3a</b>	Metástasis en 10 o más ganglios linfáticos axilares; o metástasis en ganglios infraclaviculares (nivel III);
<b>pN3b</b>	pN1a o pN2a en la presencia de cN2a (ganglios de mamaria interna positivos por imagen) o pN2a en la presencia de N1b
<b>pN3c</b>	Metástasis en ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales

**Tabla 2d.** Definición de metástasis a distancia (M).

Categoría M	Criterios M
<b>MO</b>	No evidencia clínica ni radiológica de metástasis a distancia
<b>cM0(i+)</b>	No evidencia clínica ni radiológica de metástasis a distancia en la presencia de depósitos de células tumorales <0.2mm detectados microscópicamente o por técnicas moleculares
<b>cM1</b>	Metástasis a distancia detectadas por medios clínicos o radiológicos
<b>pM1</b>	Cualquier metástasis probada histológicamente en órganos a distancia; o en ganglios no regionales, metástasis >0.2mm

**Tabla 2e.** Estadios anatómicos del cáncer de mama según la AJCC.

ESTADIOS CÁNCER DE MAMA	CRITERIOS BASADOS EN EL TNM
<b>Estadio 0</b>	Tis N0 M0
<b>Estadio IA</b>	T1 N0 M0
<b>Estadio IB</b>	T0 N1mi M0 T1 N1mi M0
<b>Estadio IIA</b>	T0 N1 M0 T1 N1 M0 T2 N0 M0
<b>Estadio IIB</b>	T2 N1 M0 T3 N0 M0
<b>Estadio IIIA</b>	T0 N2 M0 T1 N2 M0 T2 N2 M0 T3 N1 M0 T3 N2 M0
<b>Estadio IIIB</b>	T4 N0 M0 T4 N1 M0 T4 N2 M0
<b>Estadio IIIC</b>	Cualquier T, N3, M0
<b>Estadio IV</b>	Cualquier T, Cualquier N, M1

## **1.5. Clasificación molecular del cáncer de mama**

La realidad actual en el cáncer de mama es que se posee mucho conocimiento sobre su biología y su genética por lo que la información aportada por los tres parámetros incluidos en la clasificación TNM no resultan suficientes para determinar los subtipos tumorales ni para lo que es más importante, seleccionar el mejor tratamiento para cada paciente.

En las diferentes conferencias de consenso de St. Gallen<sup>(25, 30)</sup>, los expertos están de acuerdo en que los subtipos tumorales deben establecerse de acuerdo a unos criterios biológicos o moleculares. El estudio genético con matrices ha descubierto la existencia de múltiples subtipos de cáncer de mama pero el acceso a esta tecnología no es siempre posible en todas las instituciones por cuestiones logísticas o económicas. Por ello, se acepta que la clasificación más difundida sea la basada en los hallazgos de la IHQ y los esfuerzos en todos los centros deben ir orientados a estandarizar estas mediciones.

Los hallazgos en cuanto a receptores de estrógeno, de progesterona, HER2 y el valor de Ki-67 dan lugar a los diferentes subtipos tumorales y para cada uno de ellos existe un protocolo de tratamiento consensuado en las mismas conferencias de St. Gallen que de forma genérica se presenta en la Tabla 3.

**Tabla 3.** Subtipos moleculares de cáncer de mama. Clasificación de St. Gallen<sup>(30)</sup>.

SUBTIPO	IHQ	TRATAMIENTO
<b>Luminal A</b>	RE y/o RP + HER2 – Ki-67 <14%	Hormonoterapia
<b>Luminal B HER2 negativo</b>	RE y/o RP + HER2 – Ki-67 ≥14%	Hormonoterapia Quimioterapia
<b>Luminal B HER2 positivo</b>	RE y/o RP + HER2 + Cualquier Ki-67	Hormonoterapia Quimioterapia Anti-HER2
<b>HER2 positivo No Luminal</b>	RE y RP – HER2 +	Quimioterapia Anti-HER2
<b>Triple negativo</b>	RE y RP – HER2 -	Quimioterapia



## 2. PRUEBAS DE IMAGEN EN EL CÁNCER DE MAMA

La detección precoz del cáncer de mama es el principal elemento que mejora el pronóstico de las pacientes<sup>(31)</sup>. En esta batalla son muy importantes las pruebas de imagen dedicadas al estudio de la mama y muy especialmente las que se emplean en los programas de cribado poblacional.

Las pruebas de imagen en el cáncer de mama han experimentado muchos avances en los últimos años y continúan siendo imprescindibles para el manejo clínico de las pacientes en los comités multidisciplinares<sup>(32)</sup>. El Colegio Americano de Radiología (*American College of Radiology, ACR*) clasificó las lesiones de mama en función de la susceptibilidad a ser malignas creando el sistema *Breast Imaging-Reporting and Data System (BI-RADS)*. La última clasificación corresponde a la quinta edición del año 2013<sup>(33)</sup>. A día de hoy es la clasificación más extendida a nivel mundial para evaluar las lesiones mamarias. Divide los hallazgos del I al VI, en relación a la mayor probabilidad de que la lesión sea maligna (Tabla 4). Todos los estudios por imagen de patología mamaria, tanto de cribado como de pacientes con lesiones conocidas deben ir acompañados de esta clasificación.

Además, en el inicio de cualquier informe de una prueba de imagen mamaria, el radiólogo debe aportar una descripción de la composición de la mama de acuerdo a las clasificaciones del ACR<sup>(33)</sup>. Las mamas presentan diferentes grados de densidad en

función de la cantidad de tejido fibroglandular y de grasa que posean. Esta información es importante, ya que la densidad de la mama condiciona la eficacia de las pruebas de imagen. Las categorías se expresan como A, B, C y D para que no exista confusión con la clasificación numérica BI-RADS.

En la **mamografía** se distinguen 4 categorías de densidad mamaria que condicionarán la eficacia de la prueba en la detección precoz del cáncer de mama. A mayor densidad de la mama, mayor tamaño de la lesión que puede pasar desapercibida con la prueba:

- A. Mamas grasas.
- B. Mamas con áreas dispersas de densidad fibroglandular.
- C. Mamas heterogéneamente densas, lo que puede esconder masas de pequeño tamaño.
- D. Mamas extremadamente densas, lo que reduce la sensibilidad de la mamografía.

En la **ecografía**, la composición del tejido mamario se determinada por la ecogenicidad. El tejido subcutáneo graso con el que es comparada la ecogenicidad de la mama es de color gris intermedio, más oscuro que el tejido fibroglandular que es gris claro. Las mamas heterogéneas presentan una mezcla de áreas hipoecoicas y ecogénicas. Se diferencian tres categorías:

- A. Fondo homogéneo con textura ecográfica grasa.
- B. Fondo homogéneo con textura ecográfica fibroglandular.
- C. Fondo heterogéneo.

Por último, también la **resonancia magnética nuclear (RMN)** debe dar una descripción global de la composición mamaria. Se definen 4 categorías en función del contenido de tejido fibroglandular que presenten las mamas y que se corresponde con las 4 categorías de la mamografía:

- A. Mamas grasas.
- B. Áreas dispersas de tejido fibroglandular.
- C. Tejido fibroglandular heterogéneo.
- D. Tejido fibroglandular extremo.

**Tabla 4.** Clasificación BI-RADS de la ACR para la evaluación de las lesiones mamarias<sup>(33)</sup>.

CATEGORÍA BI-RADS	PROBABILIDAD DE CÁNCER	MANEJO
<b>0:</b> Incompleta	No evaluable	Llamar para nueva prueba o comparar con previa
<b>1:</b> Negativa	0% probabilidad de malignidad	Seguir controles habituales del cribado
<b>2:</b> Benigna	0% probabilidad de malignidad	Seguir controles habituales del cribado
<b>3:</b> Probablemente benigna	>0% y ≤2% de probabilidad de malignidad	Prueba de imagen de control a los 6 meses
<b>4:</b> Sospechosa de malignidad  <u>En mamó y eco:</u>  <b>4A:</b> Baja sospecha  <b>4B:</b> Moderada sospecha  <b>4C:</b> Alta sospecha	>2% y <95% de probabilidad de malignidad  >2% y ≤10%  >10% y ≤50%  >50% y <95%	Biopsia
<b>5:</b> Altamente sospechosa de malignidad	≥95% de probabilidad de malignidad	Biopsia
<b>6:</b> Malignidad confirmada por biopsia	No evaluable	Exéresis quirúrgica cuando esté indicada

## **2.1. La mamografía**

La mamografía es la técnica de elección para el cribado poblacional y la única que ha demostrado asociar una disminución de la mortalidad a largo plazo<sup>(34)</sup>. La mamografía es más útil en pacientes mayores de 40 años, postmenopáusicas y con mamas con menor cantidad de agua donde la grasa permite un mejor contraste de densidades. Facilita la detección de lesiones malignas en estadios precoces por lo que supone la herramienta fundamental en los programas de cribado<sup>(35)</sup>.

Tiene una elevada sensibilidad, entre un 85-95% y una especificidad superior al 90%<sup>(36)</sup>. Sin embargo, la precisión diagnóstica de la mamografía puede variar dependiendo de múltiples factores como la densidad mamaria. En las mamas más densas, la sensibilidad de la prueba puede disminuir hasta un 40%<sup>(37)</sup> y es en este grupo donde la prueba presenta más limitaciones. La falta de contraste entre lesiones malignas que aparecen de color blanco en la mamografía y el color blanco del tejido mamario reduce la habilidad de la mamografía para detectar lesiones rodeadas de mucho parénquima mamario, mientras que si la lesión se encuentra rodeada por tejido graso, de color negro en la mamografía, la detección resulta más fácil.

Además, este subgrupo de pacientes con una mayor densidad de tejido mamario y menos grasa, se asocia con un mayor riesgo de desarrollo de cáncer de mama. Al tratarse de una imagen bidimensional, en las mamas densas se puede producir una mayor

superposición de tejidos, lo que hace más difícil la detección de lesiones sospechosas de malignidad o por el contrario, se crean imágenes de falsos positivos conduciendo esto último a segundas exploraciones o tomas de biopsias innecesarias.

Con el desarrollo de la mamografía digital se han mejorado discretamente estos números en el caso de las mamas densas alcanzando una sensibilidad en torno al 60%<sup>(38)</sup> en la detección de lesiones infiltrantes así como una mejora en la detección de carcinomas intraductales y de microcalcificaciones. En la mamografía digital, la dosis de radiación se emite en una dirección única desde un tubo de rayos X que permanece estático durante la prueba. La dosis de radiación atraviesa la mama, que se encuentra comprimida durante la prueba, con el fin de administrar menos dosis de radiación y dispersar el tejido mamario. Un detector recoge la radiación que ha atravesado la mama y la codifica en una señal eléctrica que forma la imagen<sup>(39)</sup>.

A partir de la mamografía digital se desarrolló la *tomosíntesis de mama* (Figura 1), que obtuvo la conformidad europea en 2008 y la aprobación de la Agencia de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA) en 2011. Se diferencia de la mamografía digital en que en la tomosíntesis el tubo de rayos X no permanece estático durante la prueba sino que describe un arco de rotación alrededor de la mama de entre 11° y 50°. En este proceso de movimiento toma entre 9 y 25 imágenes que son procesadas para conseguir una reconstrucción digital de la mama en 3 dimensiones (3D). Existen diferentes equipos, algunos adquieren imágenes

bidimensionales de mamografía digital y tridimensionales de tomosíntesis en una sola compresión mamaria, mientras que otros equipos sintetizan las imágenes en 3D obtenidas por la tomosíntesis y las presentan sintetizadas como imágenes bidimensionales.

**Figura 1.** Imagen de tomosíntesis de mama<sup>(40)</sup>.



La tomosíntesis permite obtener múltiples planos paralelos al detector de 1mm de grosor evitando con ello la superposición de tejidos. Esto mejora la detección de cánceres ocultos dentro del parénquima y la caracterización de la lesión, delimita con mejor precisión los márgenes de un nódulo e identifica bordes espiculados o mal definidos. Es una técnica muy sensible para

detectar distorsiones arquitecturales. Los equipos están diseñados de forma que la suma de radiación de todas las proyecciones sea equivalente a la de una o dos proyecciones en la mamografía convencional. La dosis de radiación varía entre 1,42 y 2,3 miliGreys (mGy) según el espesor mamario<sup>(41)</sup>. Sin embargo, también presenta limitaciones: la lesión debe tener una densidad diferente al tejido circundante para detectarse, debe entrar dentro del campo detector para poder ser vista y en las mamas densas la dosis de radiación necesaria es más elevada.

## **2.2. La ecografía**

La limitación diagnóstica de la mamografía en las mamas densas debido a la falta de contraste comentada anteriormente, hace que la ecografía sea también una prueba fundamental en la detección de lesiones sospechosas. La ecografía detecta lesiones que pueden pasar desapercibidas mamográficamente en mamas muy densas. Asimismo, sirve para diferenciar lesiones quísticas de sólidas por lo que tiene mayor utilidad en mujeres jóvenes en las que todavía existe una gran cantidad de tejido glandular. Es la técnica de elección para mujeres sintomáticas menores de 30 años. Además a día de hoy, supone la herramienta más empleada para llevar a cabo las biopsias de las lesiones.

La suma de la ecografía a la mamografía en el cribado ha demostrado aumentar la sensibilidad de detección sobretodo en mamas densas y en cánceres infiltrantes de pequeño tamaño sin



afectación linfática<sup>(42)</sup>. Sin embargo, sumar la ecografía de forma rutinaria a la mamografía, supone incrementar en 19 minutos el tiempo que debe dedicar un radiólogo para el estudio de cada paciente, lo que resulta poco eficiente en un programa de cribado donde se tienen que cumplir los tiempos establecidos de revisión bienal para todas las pacientes incluidas en los programas.

Se está trabajando en el desarrollo de la ecografía automatizada, de forma que el radiólogo sólo tuviera que interpretar las imágenes y no invertir el tiempo de realización de la prueba para conseguir que fuera más eficiente. Otro de los problemas que presenta la ecografía es una elevada tasa de falsos positivos. Basándonos únicamente en los hallazgos de la ecografía se practicarían cinco veces más biopsias de las que se realizan empleando la mamografía<sup>(43)</sup>.

Se han realizado estudios para intentar definir cuáles serían los subgrupos de pacientes que más se beneficiarían de la suma de la ecografía a la mamografía rutinaria. Aunque esto no está definido claramente sí que parece que las mamas con categoría de densidad 3 y 4 (sobre todo esta última) de la clasificación del ACR serían las que más se beneficiarían de asociar una ecografía que pudiera detectar lesiones ocultas en la mamografía<sup>(44)</sup>.

A pesar de que la mamografía y la ecografía en manos de un radiólogo experto unida a la exploración física son pruebas suficientes para la mayoría de las pacientes, no son perfectas y existe entre un 10-15% de focos tumorales que pueden pasar

desapercibidos. Esto se explica por la aparición de errores observador-dependiente o más frecuentemente porque el cáncer se encuentra escondido por tejido denso parenquimatoso normal<sup>(45)</sup>. Por ello otras pruebas de imagen dedicadas al estudio de las lesiones mamarias han sufrido un desarrollo exponencial en las últimas décadas.

### **2.3. La Resonancia Magnética Nuclear (RMN)**

Desde la introducción de la Resonancia Magnética Nuclear entre 1982 y 1983, esta técnica de imagen ha ido adquiriendo protagonismo en muchos campos de la medicina. Fue en la década de los 90 cuando empezó a ser una herramienta empleada para el estudio de la patología mamaria. En los últimos años sus indicaciones en la patología neoplásica mamaria se han disparado ya que alcanza sensibilidades cercanas al 100% en la detección de cáncer infiltrante.

La RMN obtiene imágenes a partir de la magnetización de los átomos de hidrógeno. Al ser sometidos a un campo magnético, los diferentes tejidos emiten señales que son interpretadas por un ordenador que las transforma en imágenes. Esta prueba de imagen no emplea radiaciones ionizantes lo que presenta escasas contraindicaciones. En el caso del estudio de la mama, el examen se realiza en decúbito prono y ambas mamas se sitúan en una bobina de superficie dedicada, en secuencias T2 y T1 antes y después de la administración de medio de contraste paramagético

intravenoso en bolo (gadolinio 0,2 ml/kg)<sup>(46)</sup>. El tejido mamario normal también capta contraste de forma fisiológica durante la fase proliferativa del ciclo menstrual, por lo que es conveniente que la prueba se realice en los días 5 y 13 del ciclo para evitar la detección de falsos positivos<sup>(47)</sup>.

El uso asociado de contraste de gadolinio dentro de un protocolo dinámico de obtención de imágenes se basa en la neoangiogénesis. El tumor se asocia a la aparición de vasos sanguíneos con alta permeabilidad, lo que explica la captación y posterior lavado tras la administración de contraste<sup>(48)</sup>. De esta manera la valoración de las lesiones se basa tanto en las características morfológicas como en la cinética de refuerzo y posterior lavado que siga la lesión tras la administración del contraste. Se han descritos tres tipos de curvas tiempo-intensidad para la captación del contraste:

- Tipo I o mantenida en la que persiste posteriormente el incremento del refuerzo obtenido.
- Tipo II o “plateau” donde se alcanza el máximo de intensidad a los dos minutos y después se mantiene constante.
- Tipo III o “de lavado” en la que, obtenida la máxima intensidad en la señal desaparece a los dos minutos. Posteriormente cae al menos un 10%.

Las lesiones con una cinética tipo I se consideran benignas mientras que aquellas que presenta una cinética tipo III se consideran malignas. La captación periférica se consiera una característica de las lesiones malignas.

Las clasificaciones de las lesiones mamarias más relevantes, ambas validadas, son las de Fisher y la de la ACR. Esta última presenta la ventaja que ofrece un paralelismo con la clasificación BI-RADS de la ecografía y de la mamografía y es por ello la más utilizada<sup>(49)</sup>.

Su empleo se ha incrementado como estudio de extensión presentando una mayor precisión que la ecografía y la mamografía en la determinación de múltiples focos, en la evaluación del tamaño, la extensión de un tumor primario y en el diagnóstico de cáncer sincrónico contralateral<sup>(50)</sup>. Debido a su alta sensibilidad y valor predictivo negativo puede determinar la presencia de multifocalidad (diferentes focos en el mismo cuadrante mamario) y muticentricidad (diferentes focos en diferentes cuadrantes mamarios) en el lado ipsilateral llegando a cambiar la actitud terapéutica inicial entre un 14% a un 24% de los casos<sup>(46)</sup>.

Se ha descrito que la RMN puede detectar nuevos focos tumorales ipsilaterales ocultos con las pruebas de imagen tradicionales hasta en un tercio de los pacientes evaluados<sup>(51)</sup>. Por otro lado, las tasas de incidencia de cáncer de mama contralateral hallado con RMN son variables según las series y oscilan entre un 3% y un 24%<sup>(52)</sup>. Es especialmente útil en mamas densas con

categoría 3 y 4 de la ACR, ya que es en estas mamas donde la mamografía tiene menos capacidad de detectar lesiones y en los carcinomas lobulillares. También se está empleando en la evaluación de la respuesta a la neoadyuvancia con el fin de identificar de manera temprana a las pacientes no respondedoras así como para delimitar el tumor residual y plantear una adecuada extensión de la resección quirúrgica<sup>(53, 54)</sup>.

La RMN presenta una sensibilidad cercana al 100% en la detección de carcinomas infiltrantes, sin embargo esta sensibilidad desciende hasta un 60-90% cuando se trata de carcinomas in situ<sup>(55)</sup>. Los carcinomas ductales in situ de bajo grado fácilmente detectados en la mamografía, pueden perderse en el estudio con RMN<sup>(48)</sup>. El principal problema que presenta es su baja especificidad en torno a un 72%<sup>(48)</sup> ya que existen muchas lesiones benignas que también captan gadolinio. Se trata de lesiones que por su propia naturaleza se encuentran muy vascularizadas y por lo tanto captan mucho contraste como los fibroadenomas o las lesiones papilares.

El empleo de la RMN, de forma rutinaria, en el preoperatorio de todas las pacientes con cáncer de mama es motivo de discusión ya que a día de hoy no existe evidencia de que su uso mejore la supervivencia global y el pronóstico<sup>(56)</sup>. De acuerdo a las recomendaciones de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria, su empleo estaría aceptado en:

- Estadificación loco-regional para detectar focos adicionales de tumor ipsi o contralateral antes de la cirugía o de la terapia neoadyuvante.
- Evaluación de respuesta a terapia neoadyuvante.
- Detección de tumor en caso de carcinoma oculto.
- Detección de recidiva tanto en pacientes que han recibido cirugía conservadora como en pacientes mastectomizadas o con prótesis.
- Detección sistémica en mujeres con alto riesgo de desarrollar cáncer de mama.
- Situaciones dudosas con otras técnicas de imagen como nódulos múltiples o telorragias no aclaradas.
- Sospecha clínica o radiológica de rotura de prótesis.

Diferentes estudios han observado que el empleo rutinario de la RMN cambia la actitud terapéutica hacia una cirugía más radical con excisiones más amplias o incluso mastectomía frente al tratamiento conservador<sup>(57)</sup>. En un estudio reciente de Duygulu et al<sup>(50)</sup> realizado en pacientes candidatas a cirugía conservadora, se concluyó que el empleo preoperatorio de la RMN cambiaba el plan quirúrgico en un 20% incrementando la tasa de mastectomías. Estos hallazgos llevaron a pensar que quizás la RMN estaba conduciendo a un sobretratamiento del tumor con una mayor tasa

de mastectomías innecesarias. Además, la RMN es un procedimiento que no puede llevarse a cabo hasta en un 15% de pacientes por las siguientes razones: claustrofobia, enfermedad renal, implantes metálicos, ser portador de un marcapasos o malas condiciones generales del enfermo que hagan que no pueda soportar la prueba<sup>(58)</sup>.

En este escenario temporal, surge una nueva herramienta para el diagnóstico de la extensión de la afectación mamaria, basada en la medicina nuclear que trataremos en el siguiente apartado.

#### **2.4. La Tomografía por Emisión de Positrones (PET)**

Las imágenes moleculares usando la Tomografía por Emisión de Positrones se han convertido en una parte importante en la evaluación de los pacientes con diversos tipos de neoplasias. La historia de los equipos PET se remonta a la década de los 50. Wrent, uno de sus precursores, sugirió su empleo en 1951 y Brownell y Sweet describieron el primer equipo en 1953. Posteriormente en la década de los 90 se produjo el despegue y aplicación clínica definitiva en un primer momento experimental y posteriormente en el campo de la oncología, llegando al siglo XXI como una herramienta fundamental en el campo del diagnóstico por la imagen. Forma parte de la especialidad médica de medicina

nuclear con infinidad de aplicaciones clínicas basadas fundamentalmente en el ámbito de la patología maligna<sup>(59)</sup>.

La PET es una prueba de imagen no invasiva empleada para el diagnóstico y estadificación de muchas patologías malignas, incluido el cáncer de mama. Técnicamente se basa en la física de desintegración de los isótopos emisores de positrones<sup>(60)</sup> al detectar la máquina los fotones duales emitidos en direcciones opuestas tras la aniquilación de un positrón. Esta técnica permite llevar a cabo un estudio no solo anatómico de las lesiones sino también metabólico. Se puede emplear el estudio del metabolismo de la glucosa, de los ácidos grasos, del dióxido de carbono o del agua, entre otros. Los radiofármacos capaces de emitir radiación de positrones empleados en la PET son constituyentes orgánicos vitales como el Oxígeno 15, el Carbono 11, el Nitrógeno 13 o el Flúor 18.

El Flúor-18 es actualmente el emisor de positrones más usado en todos los centros a nivel mundial por su disponibilidad y propiedades. Se une a desoxiglucosa, formando Flúor-18 Flúordesoxiglucosa (F18-FDG). La flúordesoxiglucosa es un análogo de la glucosa usado como trazador para evaluar el metabolismo de ésta. F18-FDG es captado por todas las células (normales y cancerosas) que expresen transportadores de glucosa y es fosforilado en la posición 6-OH por la hexoquinasa. El metabolito FDG-6-PO<sub>2</sub> no puede ser metabolizado por la vía glucolítica como ocurre con la glucosa por la ausencia de grupo 2-



OH en la molécula. En vez de ser metabolizado, es atrapado intracelularmente y sirve como marcador de metabolismo glucolítico durante un cierto periodo de tiempo en el que se lleva a cabo la PET (generalmente entre 45 y 60 minutos tras la inyección)<sup>(61)</sup>. La captación intracelular de F18-FDG está incrementada en la mayoría de los cánceres cuando se compara con la captación de los tejidos normales. Esto refleja el elevado consumo de glucosa que se produce en las células tumorales, bien debido a la sobreexpresión de proteínas transportadoras de glucosa en la superficie celular y/o al nivel elevado de hexoquinasa activada.

El F18-FDG es producido por un ciclotrón y tiene una vida media de 110 minutos. Se desintegra dando lugar a la emisión de un positrón de baja energía. El positrón sufre dispersión al atravesar los tejidos y rápidamente para de viajar. Esto produce aproximadamente a 1mm del punto en el que se desintegró el F18-FDG. Tras detenerse, el positrón cargado positivamente se combina con un electrón cargado negativamente generando un fenómeno de aniquilación por el que tanto el positrón como el electrón desaparecen y dan lugar a dos gamma-fotones de 511keV de energía que viajan en direcciones opuestas. Los detectores de la PET, situados en forma de anillo alrededor de la zona corporal a estudio, detectan estos gamma-fotones y determinan la línea en la que se produjo el fenómeno de aniquilación. Estos detectores emiten un *flash* de luz visible en el lugar en el que el gamma-fotón es absorbido. La cantidad de luz visible emitida es proporcional a

la energía del fotón absorbido. Los fotomultiplicadores sensibles a posición (PSPMT), acoplados a los cristales centelleantes de la PET, transforman esta luz en señales eléctricas que contienen información acerca de las coordenadas del cristal y la energía del fotón. Cuando dos detectores opuestos detectan simultáneamente la señal eléctrica, el sistema registra un evento de coincidencia y se recogen las coordenadas de los cristales que han recibido la señal. En ese momento, se sabe que la desintegración del F18-FDG ocurrió en algún lugar en la línea de respuesta que une los dos cristales opuestos. La adquisición de un elevado número de líneas de respuesta permitirá la reconstrucción de la distribución del radiofármaco dentro del campo de visión (*Field of view*, FOV) de la PET.

El grado de captación puede ser expresado de forma cuantitativa usando el valor estandarizado de captación (*Standardized Uptake Value*, SUV). Este índice refleja el grado de captación de F18-FDG dentro de un volumen de interés. Su cálculo está basado en la cantidad de actividad inyectada y la masa de los pacientes (Figura 2). No está claro cuál es el tiempo óptimo para la relación de la prueba y por lo tanto para determinar el SUV. Aunque de forma estándar se consideran 60 minutos por su universalidad y simplicidad. Está demostrado que los tumores de mama siguen captando tras ese tiempo<sup>(62)</sup>. Sin embargo, existen riesgos de error en el análisis de esta medida por lo que su valor debe ser interpretado con cautela y a día de hoy está fundamentalmente aceptada para la evaluación de respuesta al tratamiento<sup>(60)</sup>.

**Figura 2.** Fórmula para el cálculo del Valor de Captación Estándar (SUV).

$$SUV = \frac{\text{Concentración de actividad en región de interés (tumor)}}{\text{Dosis de radiotrazador inyectada/peso corporal}}$$

Hoy en día existen equipos modernos de PET que realizan estudios en menos de 20 minutos con una resolución entre 6 y 10mm. La PET evalúa características funcionales y metabólicas. Su combinación desde hace unos años con la tomografía axial computerizada (TAC) supuso un paso muy importante para la implantación de técnicas de imagen multimodales. Los equipos híbridos PET/TAC prácticamente han sustituido a la PET tradicional en la mayoría de los departamentos de medicina nuclear. Estos equipos suman a las propiedades funcionales de la PET la capacidad de una mejor localización anatómica aportada por la TAC llevando a una mejor interpretación de la señal captada por la PET. La combinación de ambas técnicas permite una perfecta corrección de la atenuación y una mejor localización de las lesiones por presentar mejor sensibilidad y resolución de contraste. La sinergia entre ambas técnicas consigue un mejor rendimiento que si se emplean ambas por separado<sup>(63)</sup>.

En la actualidad, la PET/TAC se usa para el estadiaje de pacientes ya diagnosticas de cáncer de mama mediante otras pruebas de imagen, pero todavía no está definido a partir de que estadio tumoral se debería realizar esta prueba.

Se ha descrito su utilidad en lo siguientes escenarios:

- Detectar metástasis a distancia.
- Detectar afectación ganglionar tanto en el nivel III de Berg como extra-axilar.
- Detectar recidiva local.
- Evaluar la respuesta al tratamiento con quimioterapia neoadyuvante.

Como evaluador de respuesta al tratamiento quimioterápico, la PET ha demostrado una gran sensibilidad en la detección de cambios en la tasa metabólica del tumor que no serían detectables con las pruebas anatómicas, al menos en los estadios iniciales<sup>(61)</sup>. Es por ello que cada vez se implementa más su uso como evaluador precoz de la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante. Podría convertirse en los próximos años en un predictor de la respuesta final al tratamiento que implicaría cambios en la actitud terapéutica a seguir en el paciente.

A día de hoy, no es una prueba de imagen de elección en el proceso de detección rutinario del cáncer de mama. Una de sus limitaciones es el límite de resolución ente 6 y 10mm, lo que supone que lesiones de menor tamaño pueden pasar desapercibidas. Además, una ausencia de captación de F18-FDG en la mama no excluye la presencia de lesión. Los datos de sensibilidad y especificidad varían mucho entre los diferentes estudios.

La PET/TAC no es una buena prueba para la evaluación del tamaño del tumor primario o el estudio de multifocalidad debido a su limitada resolución espacial<sup>(64)</sup> ni para la detección de tumores subcentimétricos y sigue siendo superada por la RMN. Actualmente, se han desarrollado equipos PET mamodedicados que aumentan la resolución espacial ampliando las aplicaciones de la medicina nuclear en el cáncer de mama.

### **2.5. Las PET mamodedicadas (Dedicated breast PET, dbPET)**

El uso de la PET/TAC no está recomendado a día de hoy para la detección y estudio del tumor primario de mama por varias razones. En primer lugar, la ya comentada limitada resolución espacial y en segundo lugar, los efectos de volumen parcial que dificultan la obtención de imágenes precisas y la cuantificación de tumores pequeños<sup>(65)</sup>.

A pesar del empleo conjunto de todas las pruebas de imagen descritas anteriormente para determinar el estadio y la extensión tumoral, a día de hoy se siguen practicando hasta 1 millón de procedimientos quirúrgicos o biopsias innecesarias en lesiones benignas<sup>(66)</sup>. Es por ello que todavía se requieren pruebas de imagen más precisas que nos permitan diferenciar las lesiones benignas de las malignas y determinar con más exactitud la extensión tumoral.

Con el objetivo de mejorar la resolución aportada por la PET y la RMN, se han desarrollado maquinarias de PET con alta resolución órgano específicas dedicadas al estudio de la mama (Dedicated Breast PET, dbPET). Estos dispositivos se pueden clasificar en dos grupos de acuerdo a la posición que presenta la mama y la paciente durante el estudio. En el primer grupo, entrarían los dispositivos en los que la paciente se encuentra sentada y la mama se coloca entre dos detectores planos o curvos que comprimen la mama, de manera similar a como se realiza la mamografía convencional. Estos dispositivos reciben el nombre de Mamografía por Emisión de Positrones (*Positron Emission Mammography*, PEM). El sistema más conocido dentro de este grupo es el del *Naviscan* (*Naviscan, San Diego, USA*), cuyos principios se explicarán a continuación. En el segundo grupo de escáneres se incluyen aquellos en los que la paciente se encuentra en decúbito prono y la mama permanece colgando durante el estudio colocada dentro de un anillo detector, de forma que no es sometida a ninguna compresión<sup>(65)</sup>. Dentro de este grupo, se encuentra el sistema de Mamografía mediante Imagen Molecular (MAMMI), motivo de esta tesis y cuyo diseño se comentará en el siguiente apartado.

Otros dispositivos incluidos en este segundo grupo en los que la mama de la paciente permanece colgando son el PEM/PET desarrollado por Raylman en 2008<sup>(67)</sup> consistente en dos juegos de cabezales planos rotadores que generan tras la reconstrucción imágenes en 3D con una resolución de 1,84-2,04mm y la PET/TAC

mamodedicada, desarrollada por Wu et al y Bowen et al en 2009<sup>(68)</sup> que obtiene imágenes tomográficas de la mama mediante la rotación de dos detectores PET, un detector de TAC y un tubo de rayos X en un plano coronal alrededor de una mama.

El sistema Naviscan (*Naviscan, San Diego, USA*) ha sido el más ampliamente investigado. Tras su desarrollo en 1994 y los primeros estudios<sup>(69, 70)</sup>, MacDonald et al presentaron el segundo prototipo PEM Flex Solo II en 2009<sup>(71)</sup>. El dispositivo incluye dos detectores planos dispuestos de manera similar a la mamografía convencional (Figura 3) de forma que permite llevar a cabo fácilmente una comparación entre las imágenes de ambas pruebas. La mama de la paciente es comprimida durante el estudio que suele durar entre 10 y 20 minutos de media por cada mama. La resolución del dispositivo es de 2,4mm y el campo de visión máximo es de 24x16,4cm. Emplea cristales de ortosilicato de lutecio dopado con ytrio (LYSO) de 2x2x13mm<sup>3</sup> y una matriz de 5cm<sup>2</sup> de tubos fotomultiplicadores sensibles a posición. La detección de coincidencia genera imágenes 3D tomográficas de la mama llevando a cabo la reconstrucción mediante un algoritmo de estimación de máxima verosimilitud (*Maximum Likelihood Estimation Method*, MLEM). También hay disponibilidad comercial de dispositivos para la toma de biopsias esteroatáxicas<sup>(72)</sup>. Otros dispositivos PEM son el Clear-PEM desarrollado por un grupo portugués y que se encuentra en periodo de estudio con ensayos clínicos en marcha<sup>(73, 74)</sup> o los dispositivos desarrollados por Peng y Levin<sup>(75)</sup> o Vandembrouck et al<sup>(76)</sup>.

**Figura 3.** Imagen de PEM (Naviscan PET Systems)<sup>(72)</sup>.



Se trata de PET órgano-específicas con una mayor resolución espacial y sensibilidad en la detección de radiotrazador comparado con la la PET corporal total (*Whole Body PET*, WBPET). Los sistemas dbPet son capaces de identificar enfermedad o multifocalidad cuando otras pruebas como la mamografía o la RMN no lo hacen. En estudios con pacientes con cáncer de mama conocido, la sensibilidad de la PEM para la detección de la lesión índice resultó comparable a la de la RMN con un valor de 93%<sup>(77)</sup>. En un estudio realizado en mujeres asiáticas comparando los resultados de la PEM versus WBPET se evidenciaron diferencias estadísticamente significativa a favor de la



PEM en cuanto a la sensibilidad en la detección de tumores, sobretodo en los que presentan un tamaño inferior a 1cm<sup>(78)</sup>.

Otro estudio comparó los resultado del mammo-PET-TAC (*E-cam scintimammography pallet, Siemens*) frente a PET/TAC. Los resultados obtenidos fueron que el primero aportaba una mejor definición del estadio T tumoral al aportar unas medidas más precisas del tumor así como de la distancia del tumor respecto a la pared torácica y la piel<sup>(79)</sup>. Este mismo resultado se repite en otro estudio japonés de 2018 en el que se evaluaron pacientes con tumores T1 en los que el tumor era igual o inferior a 20mm. La sensibilidad y poder de resolución de la PEM resultó ser hasta dos o tres veces superior respecto a la PET/TAC convencional al evaluar tumores de pequeño tamaño<sup>(80)</sup>. Asimismo, al efectuar la comparación de los hallazgos de la PEM respecto a la RMN mamaria, la PEM proporcionaba una mejor clasificación de la focalidad de la lesión y el estadio T determinado por la prueba, se correlacionaba más con los resultados definitivos de anatomía patológica<sup>(79)</sup>.

Sin embargo, los estudios realizados en este campo son todavía muy escasos y poco uniformes en cuanto al tipo de tecnología empleada ya que se están desarrollando diferentes sistemas de obtención de imágenes mammo específicas y en cada estudio se emplea una máquina diferente. Es un campo en el que se está trabajando en los últimos años pero la realidad es que, a día de hoy, la verdadera utilidad clínica de estas nuevas

herramientas en el diagnóstico y manejo del cáncer de mama no está bien definida.

## **2.6. La Mamografía mediante Imagen Molecular PET (MAMMI-PET)**

La Mamografía mediante Imagen Molecular PET (MAMMI-PET) surgió como un proyecto dentro de la Unión Europea con el objetivo de mejorar la detección en el cáncer de mama. El prototipo original del MAMMI-PET fue desarrollado por el grupo de Moliner en 2010<sup>(81)</sup>. Su validación clínica se llevó a cabo en 35 pacientes con cáncer de mama publicándose los resultados en 2013<sup>(82)</sup>, mientras que la primera experiencia clínica con el prototipo actual, más fácil y cómodo de usar se describió por los grupos de Koolen y Gonzalez-Martínez<sup>(82-84)</sup>.

El diseño de este prototipo detallado en la publicación del grupo de Moliner en 2012<sup>(85)</sup>, está basado en el empleo de cristales monolíticos LYSO acoplados a PSPMTs. Dada la experiencia del grupo en el empleo de este tipo de cristales centelleantes continuos en las pequeñas gammacámaras, incorporaron esta tecnología al prototipo. El MAMMI-PET escáner consiste en 12 módulos detectores idénticos extraíbles colocados formando un dodecágono con una apertura de escáner de 186mm y un FOV efectivo de 170mm. La especial presentación de los cristales en pirámide truncada encaja a la perfección en esta forma minimizando los puntos muertos y por lo tanto incrementando la

sensibilidad global del escáner. Cada módulo detector está formado por un cristal centelleante continuo (no pixelado) , un PSPMT y una pizarra electrónica, además de la fuente de alimentación de alto voltaje. Una de las principales diferencias y ventajas respecto al Naviscan es esta disposición de los detectores en los 360° alrededor de la mama por la que la valoración en el eje Z es igual de efectiva.

El material elegido para los cristales fue el LYSO debido a sus propiedades favorables para la PET como son el alto rendimiento de la luz, la rápida respuesta y la alta densidad. La característica fundamental, que lo diferencia del resto de escáneres es el empleo de un único cristal monolítico de 10mm de grosor por módulo en lugar de pequeñas matrices de cristales pixelados. Los cristales presentan una cara frontal de 40x40mm<sup>2</sup> y una trasera de 50x50mm<sup>2</sup> ópticamente acoplada al fotomultiplicador *PSPMT H8500 (Hamamatsu Photonics)*. Todas las superficies, excepto esta cara posterior acoplada, son tintadas de negro para evitar reflejos no deseados que podrían degradar la resolución espacial. El detector resultante tiene una resolución intrínseca de 1,6mm.

El campo de visión axial se puede extender hasta 170mm al encontrarse el anillo detector dentro de un brazo elevador que se mueve en sentido vertical de forma muy precisa. La dirección de adquisición de imágenes es desde el tórax hasta el pezón. El anillo avanza en el plano axial 34mm en cada posición, lo que crea un

solapamiento de imágenes de 6mm entre las adquisiciones adyacentes. El número de posiciones del anillo dependerá del tamaño de la mama estudiada. Todos los fotogramas son fusionados después de la reconstrucción donde se corrige este solapamiento y se obtiene una imagen completa de la mama estudiada.

El escáner trabaja en un modo de adquisición de imágenes 3D en el que las imágenes son reconstruidas con un algoritmo de estimación de máxima verosimilitud 3D estándar con un tamaño de voxel de  $1 \times 1 \times 1 \text{mm}^3$ . Además emplea un nuevo método de cálculo de corrección de la atenuación específicamente diseñado para el MAMMI. Esta corrección de la atenuación es necesaria para la evaluación cuantitativa de la respuesta del tumor al tratamiento y para una precisa localización de la lesión<sup>(86)</sup>. Este método aprovecha la simplicidad anatómica de la mama de forma que identifica su forma mediante la segmentación de la imagen de la PET en 12 segmentos consiguiendo una corrección de atenuación similar a la de los escaneos de transmisión. La ventaja fundamental de este método es una reducción importante de la dosis y el tiempo de exposición al escáner al no requerir estos escaneos de transmisión. La resolución espacial que se consigue varía entre 1,6mm en el centro del campo de visión hasta 2,7mm en los extremos.

En cuanto a la posición de la paciente durante el estudio, aunque la mayoría de las PET se realizan en decúbito supino por ser una buena posición para la adquisición de imágenes de todo el

cuerpo, no es la más indicada para la obtención de imágenes de mama. En decúbito supino, las mamas están comprimidas por la gravedad lo que puede dificultar la discriminación de la captación tumoral respecto a la del tejido glandular normal, además de dificultar su comparación con las imágenes de la RMN tomadas con la paciente en prono. Las imágenes obtenidas en decúbito prono son más favorables debido a que se consigue una buena separación de las estructuras mamarias respecto del miocardio en el lado izquierdo y del hígado en el lado derecho, órganos con gran captación en la PET<sup>(87)</sup> y cuya proximidad podría llevar a confusión. Además, el decúbito prono minimiza los movimientos respiratorios de la pared torácica y por lo tanto de las mamas.

Muchas de las PET dedicadas al estudio de la mama diseñadas hasta el momento, requieren compresión de la mama, lo que genera una distorsión de su anatomía. Esto comprende una mayor dificultad para determinar el tamaño exacto del tumor así como su precisa localización. Debido a esta compresión se han descrito tasas de falsos negativos con estos dispositivos de hasta un 25%, fundamentalmente cuando se trata de lesiones cercanas a la pared torácica<sup>(77)</sup>. Además esta compresión mamaria resulta dolorosa e incómoda para la paciente.

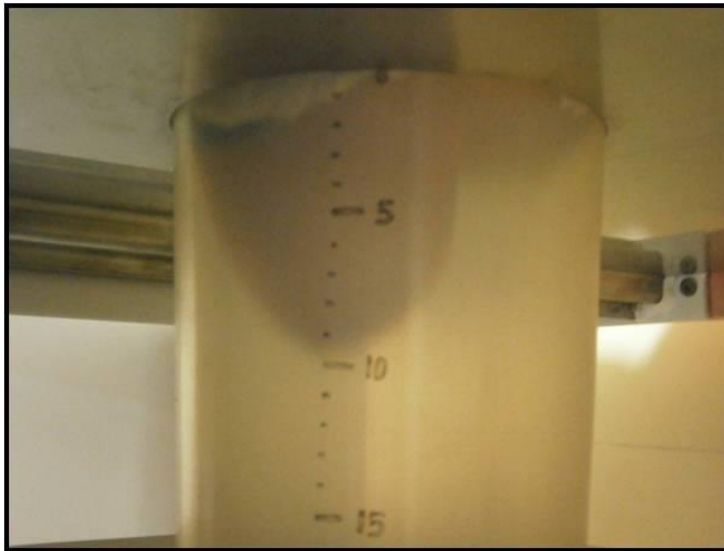
Sin embargo, el MAMMI-PET se diseñó para que las pacientes se colocaran en decúbito prono de forma que las mamas quedan colgando y caen dentro del anillo detector sin que ninguna compresión se establezca sobre el tejido mamario. La posición de

la paciente en prono con el brazo correspondiente a la mama que se está estudiando en adducción (Figura 4) durante el escáner resulta en una situación óptima de la mama dentro del anillo detector (Figura 5) consiguiendo una mejor delimitación, diferenciación y localización tumoral.

**Figura 4.** Imagen de posición de la paciente en la mesa del MAMMI-PET.



**Figura 5.** Imagen de mama en decúbito prono dentro del anillo detector del MAMMI-PET.



Asimismo se trata de una máquina mucho más pequeña y barata que una PET corporal total. Podría convertirse en una alternativa para obtener los beneficios de los estudios de medicina nuclear en los hospitales que no pueden permitirse disponer de una PET corporal total.

Algunas de las posibles indicaciones que se han propuesto en torno a esta nueva herramienta son:

- Evaluación de la multifocalidad, multicentralidad o bilateralidad de un tumor.
- Detección temprana de cáncer en pacientes de alto riesgo.

- Estratificación de pacientes con lesiones sospechosas evitando la necesidad de biopsia.
- Evaluación de respuesta a tratamientos neoadyuvantes como la quimioterapia basado en la cuantificación de actividad tumoral.
- Seguimiento postoperatorio con detección precoz de recidivas.

En los primeros estudios realizados se han definido sensibilidades de la prueba de un 88,9%, que ascendía hasta un 98,6% si se excluían aquellas lesiones que quedaban fuera del rango de escaneo del anillo<sup>(88)</sup>. No se han realizado estudios hasta la fecha que describan la tasa de falsos positivos ni la especificidad, al realizar la prueba generalmente en pacientes con un diagnóstico ya probado de cáncer de mama. A continuación en la Tabla 5 se reumen las posibles ventajas de la prueba.



**Tabla 5.** Resumen de las ventajas aportadas por el MAMMI-PET.

<b>VENTAJAS DEL MAMMI-PET</b>
<ol style="list-style-type: none"><li>1. Adquisición de imágenes con alta resolución espacial.</li><li>2. Posición de la paciente en decúbito prono evitando la compresión de la mama.</li><li>3. Disposición de detectores en los 360° alrededor de la mama a estudio.</li><li>4. Reconstrucciones de la mama en 3D con un avanzado procesador de imágenes.</li><li>5. Adquisición rápida de imágenes entre 5 y 15 minutos.</li><li>6. Fácil de usar y reproducible.</li><li>7. Imágenes de alta resolución con empleo de bajas dosis de radiotrazador.</li></ol>

## **2.7. Las gammacámaras específicas para el estudio de la mama**

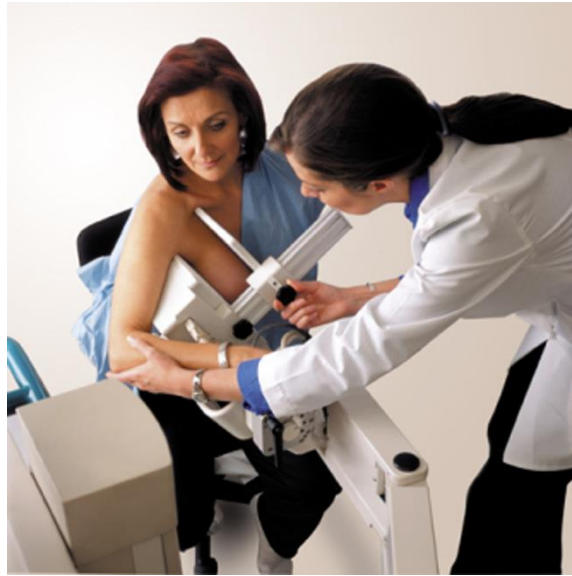
Las gammacámaras estándar con  $^{99m}\text{Tc}$ -sestametoxi-isobutil-isonitrilo resultaron tener una muy baja sensibilidad y valor predictivo negativo en la detección de cáncer de mama en paciente con denso tejido mamario por problemas en su resolución<sup>(89)</sup>. Es por ello que también se han desarrollado gammacámaras específicas para el estudio de la mama mejorando su resolución. La *Dilon 6800 Gamma Camera* (*Dilon Technologies, Newport*

*News, VA*) ha sido aprobada por la FDA (Figura 6). Se trata de un dispositivo basado en una cabeza dual de matriz pixelada con cristales de sodio iodado de 3mm<sup>2</sup>. El sistema tiene una resolución espacial intrínseca entre 3,3mm y 4,7mm y una resolución extrínseca de 6mm a una distancia de 3cm de la cámara. Existe disponibilidad de un dispositivo de biopsia estereotáxica guiada<sup>(72)</sup>.

Su utilidad clínica solo ha sido estudiada en revisiones retrospectivas obteniendo una sensibilidad global de 96,4% y una especificidad de 59,5%<sup>(90)</sup>. En pacientes con cáncer de mama conocido, se detectaron nuevos focos de cáncer en un 9% de los pacientes y hasta en un 22% cambió la actitud quirúrgica debido a los hallazgos de la gammacámara<sup>(91)</sup>.

Existen otros sistemas de gammacámara como la que emplea cristales de telururo de cadmio-zinc con la que se han llevado a cabo ensayos clínicos prospectivos por investigadores de la Clínica Mayo. En ellos se conseguía detectar con la gammacámara hasta un 90% de todos los cánceres y un 93% de los que tenían un tamaño superior a 5mm. Sin embargo, su sensibilidad era muy baja (67%) para los tumores menores de 5mm<sup>(92)</sup>. Todos estos sistemas se encuentran en proceso de desarrollo y estudio y para ello la Sociedad Americana de Medicina Nuclear ha desarrollado una serie de recomendaciones para la interpretación y de indicaciones clínicas para el empleo de estas gammacámaras.

**Figura 6.** Imagen de gammacámara para el estudio de la mama (*Dilon Technologies*)<sup>(72)</sup>.



## **2.8. Otras técnicas de imagen para el estudio de extensión**

Otras pruebas también utilizadas en el estudio de extensión del cáncer de mama son<sup>(32)</sup>:

**Radiografía de tórax:** permite evaluar la presencia de metástasis pulmonares así como el mediastino y el esqueleto torácico.

**Ecografía abdominal:** para la evaluación de metástasis hepáticas. Se indica en pacientes con cánceres agresivos o

estadios avanzados, es la prueba de primera elección por su sencillez y bajo coste. Si se detectan lesiones que pueden corresponderse con metástasis, se completaría el estudio con TAC o RMN.

**Gammagrafía ósea con hidroximetilendisfostonato marcado con tecnecio<sup>99m</sup> (<sup>99m</sup>Tc-HDP):** permite evaluar la existencia de metástasis óseas. Tiene una alta sensibilidad y una baja especificidad. Las metástasis óseas son frecuentes en las pacientes con cáncer de mama y esta prueba permite su detección precoz. El 80% de las pacientes con afectación metastásica presenta metástasis óseas. Las localizaciones más frecuentes son las vértebras, costillas, esternón, la pelvis y las zonas proximales de los huesos largos. Las metástasis visualizadas por la gammagrafía son las osteoblásticas por su elevada avidéz por el radiofármaco. Las metástasis osteolíticas, menos frecuentes, son más difíciles de visualizar con esta prueba.

**Tomografía axial computerizada (TAC):** se emplea para evaluar la existencia de enfermedad a distancia a nivel craneal, óseo, abdominal, retroperitoneal y mediastínico.

## **2.9. Asociación del SUV con factores pronósticos en el cáncer de mama.**

La captación de F18-FDG detectada por la PET que presenta un tumor primario, se expresa de forma cuantitativa como

el valor estandarizado SUV. En muchos tumores como el cáncer de pulmón, el linfoma o el cáncer de esófago, el grado de captación de F18-FDG se correlaciona con marcadores pronósticos validados<sup>(93)</sup>. En el caso del cáncer de mama, aunque ha sido un proceso más complejo, ya existen numerosos estudios que demuestran esta correlación del valor del SUV con determinados marcadores tumorales.

De forma general, como se ha evidenciado en otras patologías, el valor del SUV aumenta a medida que lo hace la agresividad tumoral. Está influenciado por algunas de las características clinicopatológicas e inmunistoquímicas del tumor.

El primer factor que ha demostrado asociación con la captación en la PET es el tamaño tumoral. Algunos autores han objetivado un aumento significativo de este valor cuando realizaban la comparación entre tumores mayores y menores o iguales a 2cm<sup>(94)</sup>. En este mismo sentido y empleando la clasificación TNM de la AJCC<sup>(95)</sup>, en los tumores estadificados como T2 o T3 la captación era mayor que en los que se estadificaban como T1. Sin embargo, algunos autores consideran que la medición de SUV en los tumores T1 ( $\leq 2\text{cm}$ ) puede estar infraestimada ya se que se encuentra afectada por efectos de volumen parcial. Al realizar el análisis excluyendo los tumores T1, no se encontraron asociaciones significativas entre el valor del SUV y el tamaño tumoral ni entre el valor del SUV y el estadio T<sup>(96)</sup>.

En la mayoría de estudios el hecho de que las pacientes sean premenopáusicas o postmenopáusicas no ha demostrado asociación con el valor del SUV<sup>(97)</sup>. Sin embargo, muchos de los parámetros relacionados con la histología tumoral sí que afectan este valor. La captación en los carcinomas ductales infiltrantes es mayor que en los lobulillares infiltrantes<sup>(98)</sup>. Asimismo, la captación en los carcinomas ductales in situ es mucho más débil que en los infiltrantes<sup>(99)</sup>. El grado histológico del tumor también se relaciona con el SUV. El valor del SUV aumenta a medida que lo hace el grado histológico siendo mayor en el grado 3 respecto al 1 ó 2<sup>(94, 97)</sup>. Esta asociación no parece sorprendente ya que los tumores con alto metabolismo de glucosa tienen un alto grado de proliferación por lo que generalmente son tumores de alto grado histológico.

Las características biológicas del tumor que nos aporta la inmunohistoquímica también influyen en la actividad metabólica tumoral traducida en captación en la PET. De acuerdo con la clasificación del consenso de expertos de St. Gallen en 2011<sup>(30)</sup>, los tumores de mama se dividían en subtipos de acuerdo a la expresión por parte del tumor de receptores hormonales (estrógenos y progesterona), el receptor HER2 y el valor del índice de proliferación celular Ki-67. La negatividad en la expresión de receptores estrogénicos se ha asociado de forma significativa al aumento en la captación de F18-FDG en la PET, al compararlos con los tumores en los que estos receptores sí que resultaban positivos<sup>(93, 97, 99)</sup>. Aunque con resultados más controvertidos, esa misma asociación con un incremento del SUV se encontraba al

comparar los tumores con negatividad para los receptores de progesterona frente a los tumores que expresaban dicho receptor. Por lo tanto, la negatividad para los receptores hormonales, generalmente asociado a una mayor agresividad tumoral, aumenta el valor del SUV.

Por otro lado, aunque en algunos estudios aislados sí que se ha demostrado relación, en la mayoría de los trabajos la expresión del receptor HER2 no ha parecido demostrar asociación con el SUV cuando se comparaban los tumores en los que este receptor se expresaba frente a los que no<sup>(93, 96, 97)</sup>. Sin embargo, sí que parece claro que los tumores triples negativos se asociaban a un incremento en el grado de captación cuando se comparaban con los subtipos no triples negativos<sup>(97, 100)</sup>. Esta idea va en consonancia con el hecho de que a mayor agresividad tumoral, mayor captación de F18-FDG por parte del tumor.

Del mismo modo, siendo el Ki-67 un índice de proliferación celular generalmente elevado en los casos de tumores más agresivos, tampoco resulta sorprendente que también se haya correlacionado de forma significativa con el valor del SUV<sup>(99, 101)</sup>. Las células que se dividen consumen glucosa, por lo tanto, los tumores con un alto índice de crecimiento muestran un aumento del metabolismo de glucosa reflejado en la captación en la PET.

También se han buscado relaciones con la genética. Muchos autores han probado una relación positiva entre la captación de F18-FDG y la sobreexpresión del gen p53<sup>(96, 99, 102)</sup>. Se trata de un

gen supresor tumoral (TP53) que se localiza en el brazo corto del cromosoma 17 en la posición 17p13.1 y que codifica la fosfoproteína nuclear p53. TP53 se encuentra mutado en el 25-30% de los tumores de mama. Se han identificado hasta 15.000 mutaciones diferentes. Por lo tanto la sobreexpresión de la forma mutada conduce a un rápido crecimiento tumoral. En general, esta mutación se encuentra presente en tumores más avanzados y/o agresivos: mayor tamaño, afectación linfática o negatividad de los receptores hormonales. Incluso se ha descrito su asociación con una disminución de la supervivencia global y libre de enfermedad<sup>(103)</sup>.

La predicción pronóstica preoperatoria de los pacientes está adquiriendo una gran importancia de cara a conseguir un tratamiento cada vez más individualizado. La mayoría de factores pronósticos que se conocen en el caso del cáncer de mama en la actualidad, son postoperatorios. Por ello, la estandarización del valor de SUV como valor pronóstico preoperatorio puede adquirir protagonismo en los próximos años. Se ha sugerido incluso que el valor bajo de SUV podría relacionarse con una mayor supervivencia libre de enfermedad. En un análisis multivariante con una serie larga de pacientes se demostró que el SUV era un predictor independiente de supervivencia libre de enfermedad en mujeres con cáncer de mama<sup>(104)</sup>. Son necesarios más estudios en este campo para conseguir llegar a implantar estándares que nos permitan emplear el valor del SUV como un factor pronóstico como lo son el grado histológico o la positividad de los ganglios linfáticos.



Asimismo, son necesarias pruebas de imagen que nos permitan evaluar el grado de quimiosensibilidad del tumor. La PET puede detectar cambios en el comportamiento tumoral mucho antes de que aparezcan cambios anatómicos que puedan detectar otras pruebas de imagen, por ello puede jugar un papel fundamental en este campo.

Otra cuestión es la de la heterogeneidad intratumoral. La captación de un tumor primario de mama no es igual en todo su interior, sobre todo en las pacientes que han recibido neoadyuvancia con quimioterapia. Como se revela posteriormente en los estudio patológicos, dentro de una misma masa tumoral coexisten clones celulares con diferentes genotipos y fenotipos<sup>(105)</sup>, por lo tanto con diferente capacidad de captación de F18-FDG .

Ya se han realizado los primeros estudios con el dispositivo de MAMMI-PET intentando evaluar esta heterogeneidad de forma estandarizada y se obtuvo como resultado que la heterogeneidad intratumoral resultaba mejor evaluada por el MAMMI que por la PET convencional<sup>(83)</sup>. Una de las aplicaciones más interesantes que se está desarrollando en este sentido, es la posibilidad de añadir al MAMMI un dispositivo de toma de biopsias de forma que se obtendrían biopsias guiadas por imagen molecular. De esta forma se podría tomar una muestra de la zona del tumor de mayor captación de F18-FDG que en teoría, se correlacionaría con el área de mayor actividad tumoral y permitiría un mejor asesoramiento de la respuesta al tratamiento neoadyuvante.

En resumen, la estrecha relación que existe entre las características histológicas y biológicas del tumor y la captación en la PET es una realidad. Conocer esta asociación podría llevar en el futuro a la selección de pacientes que de acuerdo a su biología tumoral se beneficiarían más de la realización de una PET<sup>(96)</sup>. Asimismo, su empleo como factor pronóstico preoperatorio esta adquiriendo más importancia sobre todo como prueba de imagen evaluadora de respuesta a la quimioterapia ya que es capaz de detectar cambios en el tumor antes que el resto de pruebas de imagen. Por último, dada la heterogeneidad intratumoral, el desarrollo próximo de dispositivos de obtención de biopsias guiadas por imagen molecular supondrá una mayor efectividad del análisis histológico al tomar muestras dirigidas a la zona de mayor captación.

### 3. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

En un contexto temporal en el que la medicina nuclear se va estableciendo como una herramienta fundamental en el estudio de la patología maligna, el papel que va a ocupar en la evaluación preoperatoria del cáncer de mama todavía no está bien definido.

En los últimos años, se han desarrollado múltiples dispositivos con diferentes diseños con el fin de mejorar la detección de focos tumorales en el cáncer de mama. Sin embargo, todavía no se han consensuado unos criterios que definan qué pacientes son las que se van a beneficiar de adicionar una prueba de imagen de estas características ni la fiabilidad con la que podemos tratar los hallazgos descritos por estas pruebas hasta el punto que nos hagan incluso cambiar la estrategia terapéutica en determinadas pacientes.

En el caso del MAMMI-PET, si lo comparamos con los dispositivos de tipo *Naviscan*, es especialmente evidente la esasez de estudios clínicos. Es por ello, que resulta fundamental el desarrollo de estudios prospectivos como el presentado en esta tesis, centrados en la evaluación de los parámetros de validez y seguridad de la prueba. Debemos empezar a trabajar con datos reales de pacientes para asentar las bases que nos permitirán definir el papel que esta nueva tecnología va a desempeñar en el estudio preoperatorio de una patología tan prevalente como el cáncer de mama.

Asimismo, uno de los problemas fundamentales a los que se enfrentan todos los profesionales dedicados a la patología mamaria en los comités multidisciplinares, es la dificultad para correlacionar entre sí los hallazgos o lesiones descritas por las distintas pruebas de imagen, en muchas ocasiones llevadas a cabo por diferentes especialistas.

En este trabajo se ha realizado un gran esfuerzo por parte de todo el grupo para llevar a cabo un exhaustivo marcaje y localización de las lesiones con el fin de correlacionar los hallazgos de las pruebas entre sí. Además, se ha pretendido estudiar no solo de las claras lesiones macroscópicas sino de todas las zonas descritas como sospechosas de malignidad por la prueba para asegurar la existencia o no de células tumorales en dichas localizaciones. De esta manera, se pretende que la tasa de falsos positivos y negativos presentada sea lo más ajustada a la realidad posible.

Aunque el tamaño muestral empleado es pequeño para el estudio de subgrupos, se ha intentado comenzar a definir el perfil de paciente que más beneficios puede obtener de la realización de una prueba de estas características. Hay que tener en cuenta que se trata de una tecnología cara y que no puede estar disponible en todos los centros en los que se intervienen pacientes con cáncer de mama. Es por ello, que otro de los retos fundamentales que se presentan para el futuro es la adecuada selección de pacientes, teniendo en cuenta el perfil molecular del tumor.

Nos encontramos en una época en la que tanto la selección de pruebas preoperatorias como el tratamiento va a ser cada vez más individualizado y ajustado a las características específicas de cada tumor por lo que resulta fundamental el estudio de todas las características clinicopatológicas del tumor que puedan afectar a su mejor o peor visualización con la prueba y con ello al coste/beneficio de la misma.

Por todos estos motivos, planteamos el siguiente trabajo con el que esperamos obtener parámetros de calidad que nos permitan empezar a conocer el valor que debemos dar a esta prueba en la toma de decisiones y abrir una línea de investigación en nuestro centro que puede extenderse en múltiples áreas del cáncer de mama, tal como lo está haciendo la medicina nuclear en otras patologías malignas.



# **HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**





# 1. HIPÓTESIS

El MAMMI-PET mejora el estudio preoperatorio de las pacientes con carcinoma de mama aumentando la detección de focos tumorales y ayudando a definir la naturaleza benigna o maligna de las lesiones mamarias.

## 2. OBJETIVOS

### 2.1. Objetivo principal

- Determinar la correlación de los hallazgos del MAMMI-PET con la anatomía patológica calculando para ello los parámetros de validez y seguridad de la prueba. Comparar los resultados con los de las otras pruebas de imagen.

### 2.2. Objetivos secundarios

- Determinar si los parámetros de validez y seguridad del MAMMI-PET varían según si las pacientes han recibido o no tratamiento neoadyuvante.
- Evaluar en qué subtipo tumoral y perfil molecular la tasa de correlación entre el MAMMI-PET y la anatomía patológica es mayor.

- Evaluar la asociación entre el SUVmáx de la PET y los siguientes parámetros: tipo histológico, subtipo tumoral, grado histológico y valor de Ki-67.
- Determinar qué prueba de imagen es más precisa en la evaluación de cada uno de los diámetros (cráneo-caudal, latero-lateral y antero-posterior) de las lesiones mamarias.
- Estudiar la correlación entre la inmunohistoquímica de las biopsias preoperatorias y la anatomía patológica definitiva, en el caso de pacientes que no han recibido neoadyuvancia.
- Detectar las limitaciones y efectos adversos en el uso del MAMMI-PET. Describir la satisfacción y comodidad de las pacientes con la prueba.

# **MATERIAL Y MÉTODOS**



# **1. DISEÑO DEL ESTUDIO Y RECOGIDA DE DATOS**

Estudio observacional prospectivo, descriptivo y analítico sobre una muestra de pacientes con cáncer de mama confirmado histológicamente, atendidas en el Hospital General de Valencia entre enero de 2017 y noviembre de 2018.

Dichas pacientes fueron sometidas a intervención quirúrgica y como parte de su estudio preoperatorio se les realizó mamografía, ecografía, RMN, PET/TAC y MAMMI-PET.

El estudio fue aprobado por los Comités de Ética e Investigación del Hospital General Universitario de Valencia.

Para la recopilación de las variables estudiadas ha sido necesaria la colaboración de personas procedentes de los servicios de radiodiagnóstico, medicina nuclear y anatomía patológica conocedoras e implicadas en el grupo de trabajo del proyecto.

Todos los datos fueron recogidos de forma prospectiva en base electrónica por parte del investigador principal del estudio empleando el programa IBM SPSS Statistics 23.

## 2. POBLACIÓN DE ESTUDIO

### 2.1. Criterios de inclusión y exclusión

Las pacientes fueron incluidas en el estudio, tras entrega de hoja de información del estudio y firma del consentimiento informado correspondiente (Anexos 1 y 2), desde consultas de cirugía de mama. En la primera consulta, las pacientes que cumplían los criterios de inclusión fueron informadas por el cirujano y entraron en el estudio tras aceptar la participación y firmar el consentimiento.

#### ❖ Criterios de inclusión

- Pacientes con cáncer de mama confirmado histológicamente que vayan a ser sometidas a intervención quirúrgica y que, como parte de su estudio preoperatorio tengan realizadas las pruebas de imagen de: mamografía, ecografía, RMN, PET/TAC y MAMMI-PET.

#### ❖ Criterios de exclusión

- Pacientes embarazadas.
- Pacientes con diabetes mellitus mal controlada.

- Pacientes no candidatas a intervención quirúrgica por tratarse de un estadio IV tumoral con enfermedad a distancia.
- Pacientes con biopsia de CDIS o CLIS sin componente infiltrante.
- Pacientes en las que la lesión quede fuera del campo de visión del MAMMI-PET por encontrarse en una región muy posterior.

## **2.2. Tamaño muestral**

Dado que no existen estudios con diseño similar al planteado en el presente trabajo, se decidió llevar a cabo un estudio exploratorio inicial en el que la muestra debía alcanzar los 30 sujetos.

Para decidir el tamaño muestral se tuvo en cuenta tanto el análisis estadístico que se iba a plantear como el volumen de pacientes en el hospital investigador que cumpliera los criterios de inclusión así como los medios disponibles para la realización del estudio.

### **3. ANÁLISIS DE LAS PRUEBAS DE IMAGEN Y DE LA PIEZA QUIRÚRGICA**

#### **3.1. Mamografía y ecografía**

Todas las pacientes incluidas iniciaron el estudio con la realización de mamografía y ecografía, muchas de ellas procedentes del cribado poblacional. Por protocolo se realiza mamografía bilateral en la que se obtienen dos proyecciones (medio-lateral oblicua y cráneo-caudal). Anteriormente se empleaba mamógrafo digital (*Siemens MAMMOMAT Inspiration*) y desde octubre de 2018 se cuenta con un mamógrafo con tomosíntesis (*Hologic Selenia Dimensions*). Se realizó ecografía (*Toshiba Aplio 500*) con sonda lineal de 14 Herzios de ambas mamas.

El mismo radiólogo, especialista en estudios mamarios, llevó a cabo el informe tanto de la ecografía como de la mamografía y completó la hoja de recogida de datos (Figura 11). Con las imágenes de ambas pruebas se clasificó cada una de las lesiones según el sistema BI-RADS.

Para la recogida y el análisis de datos, se han considerado lesiones benignas las clasificadas como BI-RADS 4A o inferiores mientras que se han considerado como lesiones malignas las calificadas por el radiólogo como BI-RADS 4B o superiores.

Las lesiones sospechosas, a partir de BI-RADS 4A fueron biopsiadas por ecografía o mediante mamografía con estereotaxia,



previo consentimiento de la paciente. Se llevó a cabo biopsia de aguja gruesa (BAG) con aguja de 14G x 115mm 22mm (TSK Acecut) como método de obtención de muestra.

### **3.2. Estudio anatomopatológico de la biopsia preoperatoria**

En los casos con informe de malignidad se valoró si se trataba de un carcinoma in situ o infiltrante, si era ductal o lobulillar y se completó el estudio con la IHQ tumoral que permitió clasificar el tumor de acuerdo a los subtipos de St. Gallen<sup>(25)</sup>.

En las pacientes que precisaron neoadyuvancia se recogieron los datos de las biopsias previas a la administración de la misma, por lo que ha sido considerado el subtipo tumoral que presentara la lesión inicialmente, antes de recibir ningún tratamiento.

### **3.3. Resonancia Magnética Nuclear**

La RMN fue solicitada en los casos en los que se sospechaba multicentricidad o multifocalidad, en el caso de mamas densas, tumores con escasa traducción en la mamografía y en todas las pacientes que fueran a recibir QT neoadyuvante. En las pacientes premenopáusicas se practicó la prueba entre el 5º y 15º día del ciclo menstrual, cuando la impregnación hídrica de la mama

es menos importante. No fueron necesarias las ayunas y la prueba fue realizada en decúbito prono. En el caso de pacientes claustrofóbicas el estudio se llevó a cabo bajo sedación. Al inicio de la prueba se colocó una vía con un alargador para la inyección de contraste.

Se empleó contraste de gadolinio de la marca *Dotarem* (ácido gadotérico) a razón de 0,2ml/kg de peso de la paciente. La máquina de resonancia empleada es la *Siemens Sonata* de 1.5 teslas con bobina de 2 canales específica para el estudio de la mama.

En una primera fase anatómica de la prueba se llevaron a cabo secuencias en vacío. Se obtuvo una primera secuencia sagital STIR (*short time inverted recovery*) seguida de un axial T1 FSE (*fast spin echo*) de ambas mamas. Se continuó con una misma secuencia FSE en T2 y una axial de difusión con un valor de B de 700.

Posteriormente se pasó a la fase dinámica de la prueba en la que se obtiene una primera secuencia axial en vacío 3D eco de gradiente potenciada en T1. En ese momento se comienza la inyección intravenosa de contraste a un ritmo de 2-3ml/segundo y posteriormente es arrastrado por suero fisiológico. Se tomaron 6 secuencias consecutivas con duración de aproximadamente un minuto, dependiendo del tamaño de la mama pero siempre sin superar un minuto y diez segundos.

Posteriormente, en la consola se realizó el procesado de las imágenes de todas las secuencias para el estudio tanto morfológico como dinámico de las lesiones. Se llevó a cabo la sustracción de las imágenes sin y con contraste con el fin de analizar las curvas de captación, para definir la naturaleza de la lesión.

### **3.4. PET/TAC**

Para llevar a cabo la PET/TAC (*Philips GEMINI TF 16*) las pacientes fueron informadas telefónicamente de la necesidad de cumplimentación de los siguientes requisitos: 6 horas de ayuno antes de la administración del radiotrazador y no haber realizado ejercicio extenuante el día anterior.

El mismo día de realización de las pruebas, las pacientes fueron medidas y pesadas antes de pasar a realizar la PET para un cálculo más aproximado del SUV<sub>máx</sub> ajustado al índice de masa corporal (IMC) en el momento del escáner. Se les colocó una vía intravenosa y se llevó a cabo una determinación de glucemia. El valor debía ser inferior a 180mg/dl para poder realizar la prueba y entrar en el estudio. Si las pacientes sobrepasaban estos niveles, generalmente diabéticas mal controladas, no serían candidatas a la realización de la prueba.

La dosis de F18-FDG (*F18-FDG Gluscan*) administrada de forma intravenosa se calculó de acuerdo al IMC de la paciente de forma que se administraron entre 6.9-11.1 Megabequerelios/IMC.

La PET/TAC se llevó a cabo a los  $60 \pm 10$  minutos de la administración del radiotrazador. Si la paciente era capaz de aguantar toda la prueba en decúbito prono se completó todo el escáner en esta posición. Si por el contrario, estaba incómoda o no aguantaba la posición, se obtuvieron los cortes de las mamas en prono y el resto del cuerpo en decúbito supino, desde el cuello hasta el plano femoral.

Se realizó una PET/TAC diagnóstica al principio a 120kilovoltios y 200-250miliamperios. Los cortes de esta TAC fueron de 5mm. El tiempo por posición de la cama de la PET/TAC fue de 1,5 minutos con una duración total de la prueba de entre 15 y 18 minutos según la altura de la paciente.

### **3.5. MAMMI-PET**

A las pacientes incluidas en el estudio, el MAMMI-PET se realizó el mismo día de la adquisición de la PET/TAC con la misma dosis de radiotrazador para ambas pruebas.

Tras finalizar el tiempo de la PET/TAC, las pacientes pasaron a otra habitación donde se encuentra el MAMMI-PET (*MAMMI breast PET; Oncovision, Valencia, Spain*) desarrollado en el contexto del proyecto europeo (MAMMI EU-037555). Por lo tanto, las pacientes llegaron a esta prueba a los  $90 \pm 10$  minutos de la administración inicial del radiotrazador. No se administró una dosis adicional. En esta prueba las pacientes permanecieron en

decúbito prono con el brazo en aducción y las imágenes fueron adquiridas de pectoral a pezón.

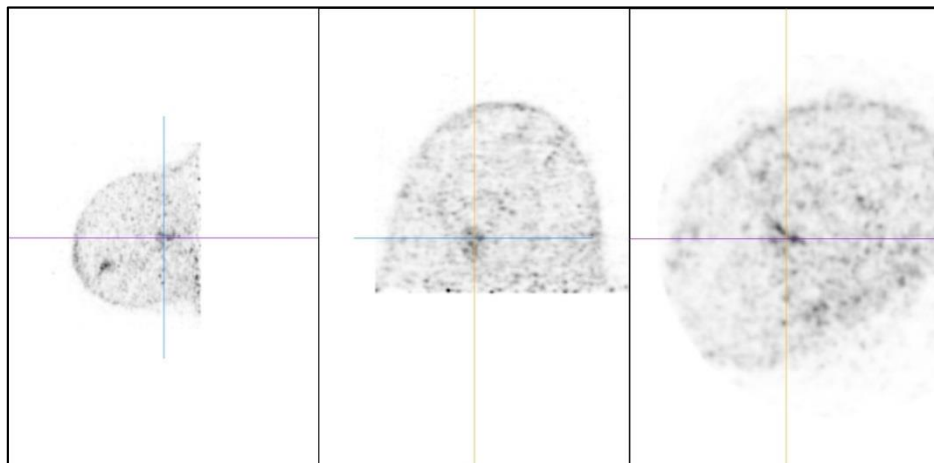
El MAMMI-PET presenta un anillo de grosor de 4cm y se produce un solapamiento de 1cm por arriba y por abajo con la imagen precedente y la posterior respectivamente. Este hecho se corrige posteriormente en la reconstrucción de las imágenes. En este caso el tiempo por posición de la cama es de 4 minutos. Dependiendo del tamaño de la mama se pueden tomar entre 3 y 5 posiciones lo que da una duración de la prueba entre 12 y 20 minutos por mama.

Las imágenes fueron reconstruidas en 3D mediante el uso de un algoritmo de estimación de máxima verosimilitud (*Maximum Likelihood Expectation Maximization*, MLEM) con 16 iteraciones. La corrección de atenuación de las imágenes se realizó para segmentación, dispersión y decaimiento. El MAMMI-PET es capaz de adquirir imágenes con un tamaño de voxel de  $1\text{mm}^3$  (Figura 7).

Al salir de la prueba las pacientes rellenaron un cuestionario con tres preguntas de múltiple opción acerca de la comodidad, la duración y la información recibida previamente a la realización de la prueba (Anexo 3).

Las imágenes fueron interpretadas por un médico nuclear especialista en la realización de la prueba, partícipe de los estudios en relación a este prototipo.

**Figura 7.** Ejemplo de reconstrucción de imagen 3D de la mama tras realización de MAMMI-PET.



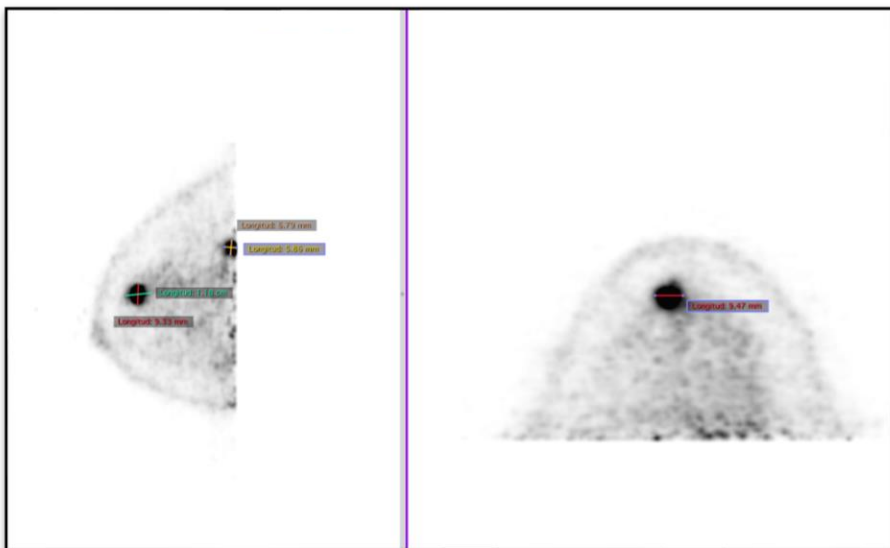
Las imágenes del MAMMI-PET fueron comparadas con las de la PET/TAC pero se completó la hoja de recogida de datos de acuerdo al número de lesiones, localización y medidas de las mismas visualizadas en el MAMMI.

Las imágenes obtenidas con el MAMMI-PET fueron procesadas antes de la intervención quirúrgica por el equipo de medicina nuclear quienes marcaron las lesiones detectadas y aportando datos de su localización y tamaño (Figura 8). Asimismo, se marcaron las distancias de las lesiones al pezón, piel y pared torácica para su fácil orientación y localización en el momento del corte de la pieza (Figura 9).

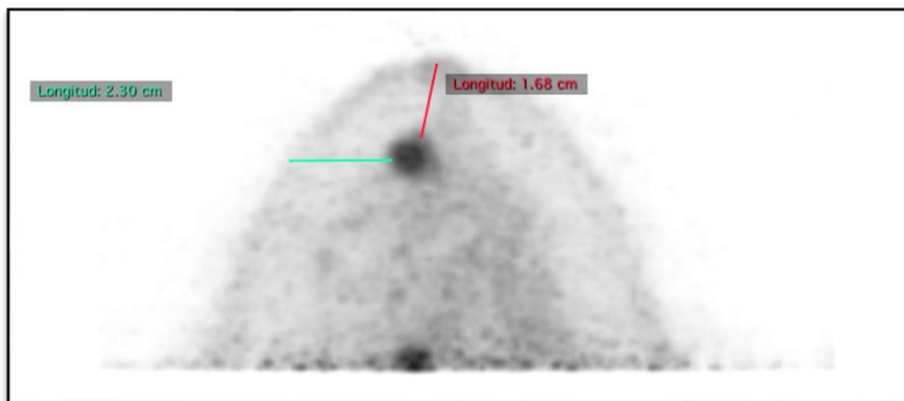
Se aportó un valor de  $SUV_{máx}$  para cada una de las lesiones pero éste fue calculado a partir de la PET/TAC ya que a

día de hoy, no ha sido todavía posible validar el cálculo de este valor solo con las imágenes del MAMMI. Con las coordenadas de la lesión aportadas por el MAMMI, se localizó la lesión en la PET corporal total y se calculó el valor del SUV. En los casos en los que las lesiones únicamente fueron detectadas por el MAMMI y no se pudieron visualizar en la PET/TAC corporal total, por su menor resolución, dicho valor no fue calculado ni recogido en la base de datos.

**Figura 8.** Imagen de MAMMI-PET con medidas de los diámetros de las lesiones.



**Figura 9.** Imagen de MAMMI-PET con toma de medidas para la localización de las lesiones.



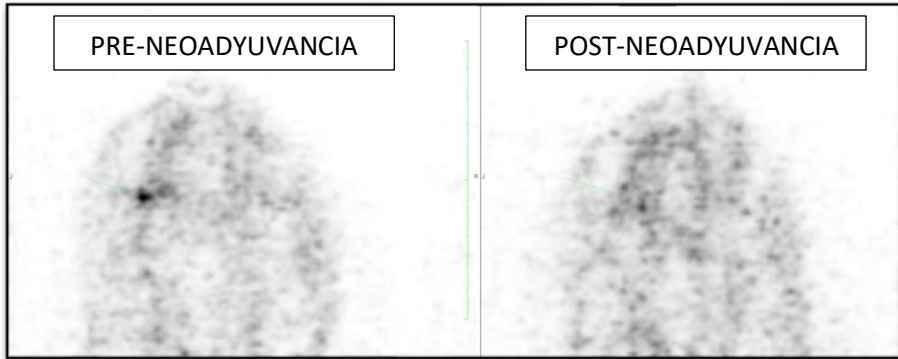
### **3.6. Neoadyuvancia y pruebas de imagen**

A las pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante, se les repitieron todas las pruebas de imagen tras la finalización de la misma. De esta manera se consideraron los hallazgos de las imágenes más próximas a la de la fecha de la cirugía. El único parámetro que se tomó de las pruebas previas a la neoadyuvancia fue la clasificación BI-RADS inicial de las lesiones que dio el radiólogo ya que tras la biopsia y tratamiento todas son consideradas BI-RADS 6 (Figura 10).

El plazo desde la realización de las pruebas de imagen de reevaluación y la intervención quirúrgica fue inferior a un mes en todas las pacientes incluidas en el estudio.



**Figura 10.** Imagen de MAMMI-PET con valoración de lesión antes y después del tratamiento neoadyuvante.



### **3.7. Informe y recogida de datos de las imágenes preoperatorias**

El informe de las pruebas de imagen tanto del servicio de radiodiagnóstico como de medicina nuclear se llevó a cabo antes de la cirugía a la par que se rellenó la hoja de recogida de datos del estudio por lo que dichos especialistas informaron las pruebas de forma ciega a los resultados finales del análisis histológico (Figuras 11 y 12).

**Figura 11.** Formulario para la recogida de datos de las pruebas radiológicas (mamografía, ecografía y RMN).

<b>HOJA DE RECOGIDA DE DATOS RADIOLOGÍA</b>	
<b>NOMBRE Y APELLIDOS:</b>	
<b>NHC:</b>	
<b>PRUEBA DE IMAGEN:</b>	
<b>Nº LESIONES:</b>	
<b>Nº LESIONES MALIGNAS:</b>	<b>Nº LESIONES BENIGNAS:</b>
<b><u>LESIÓN Nº 1</u></b>	
<b>LOCALIZACIÓN:</b>	<b>DIÁMETRO CRANEO-CAUDAL:</b>
<b>DIÁMETRO LATERO-LATERAL:</b>	<b>DIÁMETRO ANTERO-POSTERIOR:</b>
<b>BIRADS:</b>	
<b><u>LESIÓN Nº2</u></b>	
<b>LOCALIZACIÓN:</b>	<b>DIÁMETRO CRANEO-CAUDAL:</b>
<b>DIÁMETRO LATERO-LATERAL:</b>	<b>DIÁMETRO ANTERO-POSTERIOR:</b>
<b>BIRADS:</b>	
<b><u>LESIÓN Nº 3</u></b>	
<b>LOCALIZACIÓN:</b>	<b>DIÁMETRO CRANEO-CAUDAL:</b>
<b>DIÁMETRO LATERO-LATERAL:</b>	<b>DIÁMETRO ANTERO-POSTERIOR:</b>
<b>BIRADS:</b>	

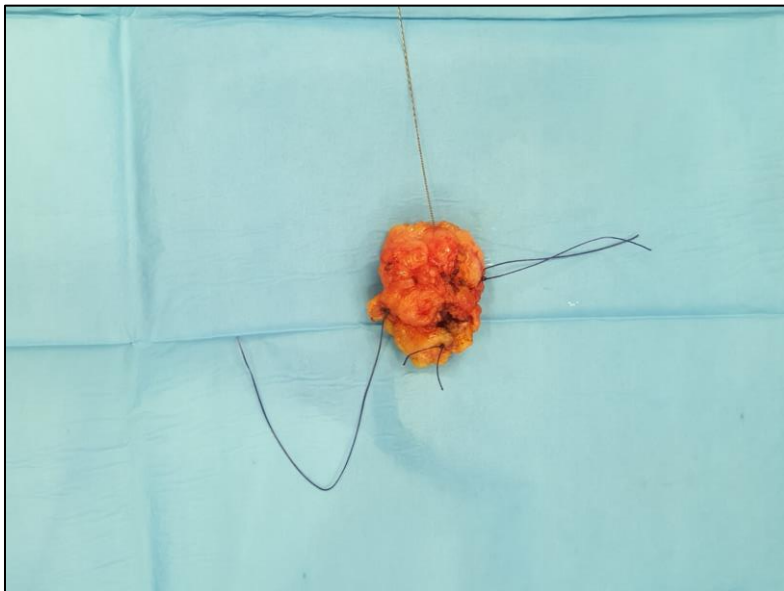
**Figura 12.** Formulario para la recogida de datos de las pruebas de medicina nuclear.

<b>HOJA DE RECOGIDA DE DATOS</b>	
<b>MEDICINA NUCLEAR</b>	
<b>NOMBRE Y APELLIDOS:</b>	
<b>NHC:</b>	
<b>PRUEBA DE IMAGEN:</b>	
<b>Nº LESIONES:</b>	
<b>Nº LESIONES MALIGNAS:</b>	<b>Nº LESIONES BENIGNAS:</b>
<b><u>LESIÓN Nº 1</u></b>	
<b>LOCALIZACIÓN:</b>	<b>DIÁMETRO CRANEO-CAUDAL:</b>
<b>DIÁMETRO LATERO-LATERAL:</b>	<b>DIÁMETRO ANTERO-POSTERIOR:</b>
<b>NATURALEZA:</b>	<b>SUV:</b>
<b><u>LESIÓN Nº2</u></b>	
<b>LOCALIZACIÓN:</b>	<b>DIÁMETRO CRANEO-CAUDAL:</b>
<b>DIÁMETRO LATERO-LATERAL:</b>	<b>DIÁMETRO ANTERO-POSTERIOR:</b>
<b>NATURALEZA:</b>	<b>SUV:</b>
<b><u>LESIÓN Nº 3</u></b>	
<b>LOCALIZACIÓN:</b>	<b>DIÁMETRO CRANEO-CAUDAL:</b>
<b>DIÁMETRO LATERO-LATERAL:</b>	<b>DIÁMETRO ANTERO-POSTERIOR:</b>
<b>NATURALEZA:</b>	<b>SUV:</b>

### **3.8. Intervención quirúrgica**

Se llevó a cabo cirugía conservadora de la mama o mastectomía, indicada individualmente según criterio del cirujano de tumores en cada uno de los casos, de acuerdo con la extensión del tumor y el tamaño de la mama de la paciente. Todas las piezas quirúrgicas fueron referenciadas en quirófano con hilos (Figura 13) para la correcta orientación de la misma por parte del anatomopatólogo incluido en el proyecto a la hora del corte y toma de medidas en las tres dimensiones espaciales.

**Figura 13.** Imagen de marcaje intraoperatorio con hilos para la orientación de la pieza remitida a anatomía patológica.



Se asoció cirugía de la axila, bien biopsia selectiva de ganglio centinela o linfadenectomía radical, según estudio previo de la paciente y/o resultado intraoperatorio. El ganglio centinela se localizó en quirófano empleando técnicas de medicina nuclear con sonda de captación (*neo2000 Gamma detection system Neoprobe*) de radioisótopo (Tc99m con nanocoloides de albúmina). Éste se inyectó en el cuadrante donde se localizaba el tumor, con dosis ajustada por peso de la paciente bien la tarde anterior o esa mañana según si la intervención se realizó por la mañana o por la tarde.

El análisis del ganglio centinela fue llevado a cabo de forma intraoperatoria por parte del patólogo empleando la técnica de OSNA (*RD-100i, Sysmex*) en las pacientes en las que la citoqueratina 19 resultó positiva en el estudio previo de la BAG. En aquellas pacientes en las que la citoqueratina 19 fue negativa, se llevó a cabo estudio patológico convencional. En el momento intraoperatorio se realizan cortes seriados por congelación cada 2mm en sentido perpendicular al eje mayor del ganglio y se evalúa la presencia de micro o macrometástasis. Para el estudio diferido se fija el bloque en parafina y se lleva a cabo una seriación del mismo alternando los cortes con hematoxilina-eosina e inmunohistoquímica con citoqueratina genérica hasta agotar el bloque.

### **3.9. Análisis anatomopatológico de la pieza quirúrgica**

Antes de llevar a cabo el corte de la mama, los patólogos revisaron las imágenes procesadas y marcadas de cada paciente.

Las piezas quirúrgicas extirpadas llegaron al laboratorio de anatomía patológica especialmente marcadas para ser cortadas y revisadas por los patólogos del grupo del estudio. El patólogo además de realizar el protocolo general del estudio de mama, revisó y tomó muestras de todas las lesiones detectadas y localizadas en el MAMMI-PET para su estudio microscópico, con el objetivo de validar la tasa de falsos positivos y negativos de la prueba.

En el momento de la recepción en el laboratorio de anatomía patológica la pieza se fijó en formol al 3,7-4%. Para que el formol impregne toda la pieza se llevaron a cabo unos primeros cortes groseros. Tras pasar la pieza entre 24 y 48 horas en formol, se llevó a cabo el tallado macroscópico donde se describieron las lesiones encontradas y las medidas en las tres dimensiones de las mismas.

Los cortes pertenecientes a las lesiones, zonas dudosas o regiones marcadas por el MAMMI-PET fueron incluidos en parafina en la máquina de procesado. Se realizaron cortes de 2µm de grosor y se tintaron con hematoxilina-eosina. Se informó de la extensión tumoral y de la afectación linfática de acuerdo a la 8ª edición del TNM de la AJCC<sup>(1)</sup>.

El grado histológico del tumor se estableció de acuerdo al Nottingham Score, o lo que es lo mismo, el sistema de Bloom-Richardson modificado<sup>(20)</sup>. En los casos en los que se hallaron diferentes lesiones con distintos grados histológicos, se llevaron a cabo dos estudios inmunohistoquímicos de cada una de las lesiones a fin de correlacionar el valor del SUV de las lesiones tanto con el grado histológico como con las características inmunohistoquímicas del tumor.

El análisis IHQ se llevó a cabo en cortes embebidos en parafina de 2µm de grosor, mediante la máquina “*Autostainer 480S, Thermo*”. Antes de introducir los cortes en la máquina, se efectuó un pretratamiento desnaturalizando las piezas a 95°C durante 20 minutos, para quitar la parafina de los cortes y permitir que se unan los anticuerpos de la inmunohistoquímica. Los anticuerpos empleados contra los receptores de estrógenos, progesterona y HER2 vienen preparados. Se emplearon los de la casa comercial *Masterdiagnostic* con un pH de 8.

La tinción de estrógenos y progesterona se evaluó de acuerdo al Allred score<sup>(106)</sup>, escala del 0 al 8 en la que se puntúa tanto la proporción como la intensidad de la tinción. De forma que se consideró:

- Positivo (+++): Tinción nuclear >50% de las células tumorales.

- Positivo (++) : Tinción nuclear 10-50% de las células tumorales.
- Positivo (+) : Tinción nuclear < 10% de las células tumorales.
- Negativo (0) : Ausencia de tinción nuclear.

La evaluación de la tinción de los receptores HER2 se llevó a cabo de acuerdo a las recomendaciones de la Sociedad Americana de Oncología Clínica y el Colegio Americano de Patólogos (ASCO/CAP) 2013<sup>(107)</sup> de forma que se consideró:

- Negativo

(0) No se observa tinción de membrana, la tinción es incompleta y apenas perceptible en menos de un 10% de las células.

(1+) Se observa una tinción de membrana incompleta y apenas perceptible en más de un 10% de las células.

- Dudoso

(2++) Se observa tinción de membrana completa de débil a moderada en más de un 10% de las células.

- Positivo

(3+++ ) Se observa tinción de membrana intensa completa e intensa en más de un 10% de las células.



En los casos dudosos, se llevó a cabo la técnica de hibridación fluorescente in situ (FISH). Se emplearon sondas HER2-neu para detectar el número de copias del gen HER2-neu ubicado en la región 17q12 del cromosoma 17. Se incluyó una sonda específica del centrómero 17 (CEN17). Los resultados se analizaron a través de un sistema de microscopía de fluorescencia *Leica*, soportado por una cámara digital de alta resolución y un software *Cytovision* para integrar y analizar las imágenes. Se consideró el resultado como amplificado, negativo o indeterminado de acuerdo a las recomendaciones de la última guía ASCO/CAP en 2013<sup>(108)</sup>. En esta actualización, para la positividad HER2 se redujo el valor de la relación HER2/CEP a  $\geq 2$ . Se añadió un número medio de copias de HER2 como un criterio de positividad HER2 separado tanto para la sonda dual como para los ensayos FISH de sonda única  $\geq 6.0$  células.

Para evaluar el grado de respuesta en las pacientes que habían recibido quimioterapia neoadyuvante se empleó el sistema de gradación histológica propuesto por Miller y Payne<sup>(109)</sup>. Es una escala de 5 puntos basada en el principal efecto de la quimioterapia, que es la pérdida de celularidad tumoral al comparar la muestra con la de la biopsia realizada previa al tratamiento:

Grado 1: sin cambios o alguna alteración individual en las células malignas pero sin reducción general de la celularidad tumoral.

Grado 2: reducción menor de celularidad tumoral, inferior al 30%.

Grado 3: reducción entre un 30% y un 90% de la celularidad tumoral.

Grado 4: reducción marcada de la celularidad tumoral superior al 90% de forma que solo quedan pequeños conglomerados celulares o células tumorales individuales aisladas.

Grado 5: no células malignas identificables en las secciones del sitio del tumor. Sin embargo, puede haber carcinoma ductal in situ (CDIS).

Los grados del 1 al 4 se clasifican como respuesta patológica parcial (pPR) y el grado 5 como una respuesta patológica completa (pCR)

Los datos fueron recogidos por el grupo de anatomopatólogos incluidos en el estudio en una hoja complementaria a la anteriormente presentada para las pruebas de imagen (Figura 14).

**Figura 14.** Formulario para la recogida de datos de anatomía patológica.

<b>HOJA DE RECOGIDA DE DATOS DE ANATOMÍA PATOLÓGICA</b>	
<b>Nombre y apellidos:</b>	
<b>NHC:</b>	
<b>Prequirúrgico:</b>	
<b>BAG1_Localización:</b>	<b>BAG1_RP:</b>
<b>BAG1_Resultado:</b>	<b>BAG1_HER2:</b>
<b>BAG1_Grado</b>	<b>BAG1_Ki67:</b>
<b>BAG1_RE:</b>	<b>BAG1_Subtipo:</b>
<b>BAG2_Localización:</b>	<b>BAG2_RP:</b>
<b>BAG2_Resultado:</b>	<b>BAG2_HER2:</b>
<b>BAG2_Grado:</b>	<b>BAG2_Ki67:</b>
<b>BAG2_RE:</b>	<b>BAG2_Subtipo:</b>
<b>BAG3_Localización:</b>	<b>BAG3_RP:</b>
<b>BAG3_Resultado:</b>	<b>BAG3_HER2:</b>
<b>BAG3_Grado:</b>	<b>BAG3_Ki67:</b>
<b>BAG3_RE:</b>	<b>BAG3_Subtipo:</b>

**Postquirúrgico:**

Nº lesiones:

Nº lesiones benignas:

Nº lesiones s malignas:

**Lesión 1**

Localización:

Grado:

Diámetro cráneo-caudal:

RE:

RP:

Diámetro latero-lateral:

HER2:

KI-67:

Diámetro antero-posterior:

Subtipo:

Resultado micro:

**Lesión 2**

Localización:

Grado:

Diámetro cráneo-caudal:

RE:

RP:

Diámetro latero-lateral:

HER2:

KI-67:

Diámetro antero-posterior:

Subtipo:

Resultado micro:

**Lesión 3**

Localización:

Grado:

Diámetro cráneo-caudal:

RE:

RP:

Diámetro latero-lateral:

HER2:

KI-67:

Diámetro antero-posterior:

Subtipo:

Resultado micro:

## 4. VARIABLES DEL ESTUDIO

Se recopilaron prospectivamente las características de las pacientes y las lesiones, necesarias para cumplir los objetivos del estudio. La recogida de las variables se realizó en una base de datos creada en SPSS que contiene las siguientes variables:

### ❖ Relacionadas con la paciente

- **Edad:** variable cuantitativa discreta medida en años cumplidos en el momento del estudio preoperatorio y la intervención.
- **Diabetes mellitus (DM):** variable cualitativa dicotómica (Sí/No), como única comorbilidad influyente en el estudio por su implicación en los hallazgos del PET.
- **Quimioterapia neoadyuvante:** variable cualitativa dicotómica (Sí/No), necesaria para diferenciar dos grupos de pacientes y evaluar en el caso de que la respuesta sea positiva la variable respuesta completa en el estudio de las imágenes y la anatomía patológica.

### ❖ Relacionadas con la intervención quirúrgica

- **Localización:** variable cualitativa con tres opciones. Mama Derecha (MD) // Mama Izquierda (MI) // Bilateral.

- **Cirugía mamaria:** variable cualitativa dicotómica con dos opciones. Cirugía conservadora // Mastectomía.
- **Cirugía axilar:** variable cualitativa dicotómica con dos opciones. Biopsia selectiva de ganglio centinela //Linfadenectomía axilar radical.

❖ Relacionadas con las pruebas de imagen

En cada una de las 4 pruebas de imagen se reflejaron las siguientes categorías:

- **Nº lesiones:** variable cuantitativa discreta en la que se reflejan el número total de lesiones objetivadas con cada prueba de imagen, tanto benignas como malignas.
- **Nº lesiones benignas:** variable cuantitativa discreta en la que se refleja el número de lesiones de naturaleza benigna evidenciadas por la prueba. Se consideran benignas todas aquellas calificadas por el radiólogo como igual o inferior a BI-RADS 4A en la mamografía, ecografía y resonancia magnética. En el caso del MAMMI-PET se consideraron benignas las lesiones sin captación.
- **Nº lesiones malignas:** variable cuantitativa discreta en la que se refleja el número de lesiones de naturaleza maligna evidenciadas con la prueba. Se definen lesiones malignas todas aquellas calificadas por el radiólogo como

BI-RADS 4B o superior y en el caso del MAMMI-PET aquellas con captación.

Asimismo para cada una de las lesiones descritas se evaluaron los siguientes parámetros en cada una de las 4 pruebas de imagen:

- **Localización de la lesión:** variable cualitativa nominal en la que se describe la ubicación de la lesión en los 4 cuadrantes mamarios y/o líneas intercuadránticas, importante para realizar la correspondencia entre las diferentes lesiones descritas por cada una de las pruebas de imagen.
- **Diámetro cráneo-caudal:** variable cuantitativa continua medida en mm. Se trata de la distancia máxima existente entre la parte más superior e inferior de la lesión visualizada en la prueba.
- **Diámetro latero-lateral:** variable cuantitativa continua medida en mm. Se trata de la distancia máxima entre los bordes laterales de la lesión visualizados en la prueba.
- **Diámetro antero-posterior:** variable cuantitativa continua medida en mm. Se trata de la distancia máxima entre la parte más anterior y posterior de la lesión visualizadas en la prueba.

- **BI-RADS:** variable cualitativa ordinal que de acuerdo a la clasificación del Colegio Americano de Radiología<sup>(33)</sup> aporta el radiólogo a la lesión en la mamografía, ecografía y RMN.
- **SUV:** variable cuantitativa continua expresada con un decimal que expresa el máximo valor de captación de la lesión de F18-FDG.

Además en el caso de las pacientes que recibieron neoadyuvancia se añadió en cada una de las pruebas así como en el estudio histológico la variable:

- **Respuesta completa:** variable cualitativa dicotómica (Sí/No) considerándola únicamente como positiva cuando se produce la desaparición completa de las lesiones malignas anteriormente visualizadas, es decir, cuando se trata de un grado 5 de respuesta de Miller y Payne.

❖ Relacionadas con el estudio histológico

A) *BIOPSIA*

Todas las lesiones clasificadas como BIRADS 4A o superior fueron biopsiadas recogiendo los siguientes parámetros:



- **Localización de la lesión biopsiada:** variable cualitativa nominal en la que se especifica en qué cuadrante o unión de cuadrantes se encuentra la lesión.
- **Naturaleza de la lesión:** variable cualitativa nominal con tres categorías. Benigna // Carcinoma Ductal Infiltrante (CDI) // Carcinoma Lobulillar infiltrante (CLI). El carcinoma ductal o lobulillar in situ han sido considerado para el análisis estadístico como lesiones benignas.

Para cada lesión biopsiada con resultado de carcinoma infiltrante se llevó a cabo estudio inmunohistoquímico recogiendo las siguientes variables:

- **Receptores de estrógenos y progesterona:** variables cualitativas ordinales que pueden ir del 0 al 3. Cualquier número diferente del 0 se considera positivo.
- **HER2:** variable cualitativa ordinal que puede ir del 0 al 3. Aquellas en las que el valor sea 2, se añade el resultado del FISH. Se consideran positivos para HER2 el valor 3 en esta variable o 2 con FISH positivo.
- **Ki-67:** variable cuantitativa continua expresada en forma de porcentaje.

- **Subtipo tumoral:** variable cualitativa nominal en la que de acuerdo con los parámetros anteriores se clasificada la lesión en los 5 subtipos según St. Gallen<sup>(30)</sup>.
  - Luminal A
  - Luminal B HER2 negativo
  - Luminal B HER2 positivo
  - HER2
  - Triple negativo.

#### *B) ESTUDIO DEFINITIVO DE LA PIEZA QUIRÚRGICA*

Por otro lado, tras la intervención quirúrgica la pieza fue remitida con referencias y en el estudio anatomopatológico definitivo se describieron las siguientes variables:

- **Nº lesiones:** variable cuantitativa discreta en la que se reflejan el número total de lesiones objetivadas en la pieza.
- **Nº lesiones benignas:** variable cuantitativa discreta en la que se refleja el número de lesiones de naturaleza benigna que existen en la pieza, por ejemplo los fibroadenomas o las hiperplasias. Los carcinomas in situ también han sido incluidos en entre grupo.

- **Nº lesiones malignas:** variable cuantitativa discreta en la que se refleja el número de lesiones de naturaleza maligna evidenciadas en la pieza.

Para cada lesión se evaluaron los mismos parámetros que en las pruebas de imagen:

- **Localización de la lesión:** variable cualitativa nominal en la que se describe la ubicación de la lesión en los 4 cuadrantes mamarios y/o líneas intercuadránticas.
- **Diámetro cráneo-caudal:** variable cuantitativa continua medida en mm. Se trata del diámetro máximo que alcanza la lesión medido entre sus bordes superior e inferior.
- **Diámetro latero-lateral:** variable cuantitativa continua medida en mm. Se trata del diámetro máximo que alcanza la lesión medido entre sus bordes laterales.
- **Diámetro antero-posterior:** variable cuantitativa continua medida en mm. Se trata del diámetro máximo que alcanza la lesión medido entre sus bordes anterior y posterior.
- **Naturaleza de la lesión:** variable cualitativa nominal con tres categorías. Benigna // Carcinoma Ductal Infiltrante (CDI) // Carcinoma Lobulillar infiltrante (CLI). El carcinoma

ductal o lobulillar in situ se ha considerado dentro de las lesiones benignas para el estudio estadístico.

Se contempló para los carcinomas infiltrantes, el mismo estudio inmunohistoquímico realizado en las lesiones malignas detectadas en las biopsias:

- **Receptores de estrógenos y progesterona:** variables cualitativas ordinales que pueden ir del 0 al 3. Cualquier número diferente del 0 se considera positivo.
- **HER2:** variable cualitativa ordinal que puede ir del 0 al 3. Aquellas en las que el valor sea 2, se añade el resultado del FISH. Se consideran positivos para HER2 el valor 3 en esta variable o 2 con FISH positivo.
- **Ki-67:** variable cuantitativa continua expresada en forma de porcentaje.
- **Subtipo tumoral:** variable cualitativa nominal en la que de acuerdo con los parámetros anteriores se clasifica la lesión en los 5 subtipos según St. Gallen<sup>(30)</sup>.
  - Luminal A
  - Luminal B HER2 negativo
  - Luminal B HER2 positivo

- HER2
- Triple negativo.

Además se añadieron dos variables no contempladas en el estudio de la biopsia que son:

- **Grado histológico:** variable nominal discreta del 1 al 3 de acuerdo a la escala de Scarff-Bloom-Richardson modificada.

1: grado bajo

2: grado medio

3: grado alto

- **Componente de Carcinoma Ductal In Situ (CDIS):** variable cualitativa ordinal del 0 al 2 en la que:

0: no hay componente in situ en el tumor.

1: el componente in situ es inferior al 25%.

2: el componente in situ es superior al 25%.

❖ Relacionadas con la satisfacción de la paciente

Tras la realización de la prueba del MAMMI-PET se entregó a las pacientes un cuestionario con tres preguntas que evaluaba la

comodidad y satisfacción con la prueba de acuerdo a tres parámetros:

- **Duración de la prueba:** variable cualitativa nominal. La paciente puede elegir entre cinco opciones. Muy larga // Larga // Normal // Corta // Muy corta
- **Comodidad de la prueba:** variable cualitativa nominal. La paciente puede elegir entre cinco opciones. Muy cómoda // Cómoda // Normal // Incómoda // Muy incómoda
- **Información recibida sobre la prueba:** variable cualitativa nominal. La paciente puede elegir entre tres opciones. Suficiente // Normal // Insuficiente.

## 5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El estudio estadístico fue realizado con el programa informático IBM SPSS Statistics 23 para Windows.

Los resultados de la anatomía patológica definitiva fueron considerados como el patrón oro de las lesiones existentes en cada paciente. A partir de ellas se establecieron las comparaciones con el resto de las pruebas de imagen.

### **5.1. Estudio descriptivo de las pacientes y las lesiones evaluadas**

- Estudio de distribución de normalidad de las variables continuas mediante el test de Saphiro-Wilks.
- Estudio descriptivo de las variables continuas con distribución normal: media y desviación típica.
- Estudio descriptivo de las variables continuas con distribución no normal: mediana y rango intercuartílico.
- Estudio descriptivo de las variables categóricas: distribución de frecuencias y porcentajes.

## **5.2. Estudio comparativo entre el número global de lesiones visualizado en la anatomía patológica y en cada prueba de imagen**

Si trabajamos a nivel de paciente, para comparar el grado de concordancia entre el número global de lesiones visualizada en una prueba de imagen y el número global existentes en la pieza quirúrgica se ha empleado el índice de concordancia Kappa.

- **Índice de Concordancia de Kappa (K)**: es un parámetro cuyo máximo valor posible es 1 (concordancia total). Toma el valor 0 cuando la concordancia observada es la que se esperaría por puro azar. Toma valores negativos si la concordancia observada es menor, incluso, que la esperada por el azar.

La Tabla 6 permite interpretar el rango de valores posibles del índice Kappa<sup>(110)</sup>. Se realiza un contraste de hipótesis para el supuesto de nulidad del valor Kappa.

El nivel de significatividad empleado en los análisis ha sido del 5% ( $\alpha=0,05$ ). El **p-valor** es, suponiendo que no hay diferencias entre grupos, la probabilidad de que los resultados obtenidos puedan ser debidos al azar. Cuanto menor es el p-valor, menor será la probabilidad de que los resultados obtenidos se deban al azar y mayor evidencia habrá en contra de la hipótesis nula



(inexistencia de diferencias). Cualquier p-valor menor a 0,05 es indicativo de una relación estadísticamente significativa. Por contra, un p-valor mayor o igual a 0,05 indica ausencia de significación estadística.

Este mismo índice de concordancia se ha realizado por separado tanto para lesiones malignas como benignas. Asimismo se han calculado los porcentajes de concordancias y discordancias de forma global y para lesiones benignas y malignas de forma independiente.

**Tabla 6.** Interpretación de valores del índice de concordancia *Kappa*.

Valor de <i>K</i>	Fuerza de la concordancia
< 0,20	Pobre
0,21 - 0,40	Débil
0,41 – 0,60	Moderada
0,61 – 0,80	Buena
0,81 – 1,00	Muy Buena

### **5.3. Estudio de validez y seguridad del MAMMI-PET**

Para evaluar la validez de esta prueba de imagen se ha trabajado a nivel de lesión, no a nivel de paciente. Considerando la anatomía patológica como el patrón oro (*gold standard*) del número

y tipo de lesiones existentes en cada mama, se ha comprobado si el diagnóstico del MAMMI-PET para cada lesión coincide con el resultado de la AP.

Para ello se obtuvieron los resultados de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y precisión.

Se han considerado para el análisis tres posibles supuestos tanto en los hallazgos de la prueba como en la AP: sin lesión, lesión benigna o lesión maligna.

Con el objetivo de medir la capacidad de la prueba en la detección de lesiones malignas, para el cálculo de los parámetros anteriormente citados se han empleado las siguientes definiciones:

❖ **VERDADERO POSITIVO (VP)**

Es la situación en la que tanto la AP como el MAMMI-PET diagnostican una lesión como maligna.

❖ **FALSO POSITIVO (FP)**

Es la situación en la que no habiendo lesión o siendo benigna en la AP, el MAMMI-PET diagnostica lesión maligna.

❖ **VERDADERO NEGATIVO (VN)**

Es la situación en la que el MAMMI-PET diagnostica no lesión o lesión benigna y la AP informa de no lesión o lesión benigna.

❖ **FALSO NEGATIVO (FN)**

Es la situación en la que siendo la lesión maligna en la AP, el MAMMI-PET diagnostica no lesión o lesión benigna.

Se ha calculado el grado de precisión para cada prueba entendiéndola como el porcentaje total de aciertos que ha tenido la prueba. Para ello se ha empleado la siguiente fórmula:

$$\text{Precisión} = (VN + VP) / (VN + FN + FP + VP)$$

**5.3.1. Análisis por grupos de quimioterapia**

Se dividieron a las pacientes en dos grupos según si habían recibido quimioterapia neoadyuvante o no. Para cada subgrupo se calculó la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo.

Se llevó a cabo la comparación entre subgrupos mediante la prueba Z de comparación estableciendo el valor de significación estadística en 0,05.

### **5.3.2. Análisis por subtipos tumorales**

Se dividieron las lesiones malignas según el subtipo tumoral evidenciado en el análisis IHQ de acuerdo a la clasificación de St. Gallen. Se calculó para cada grupo tumoral la sensibilidad y la tasa de falsos negativos del MAMMI-PET.

Para valorar las diferencias entre subgrupos se calculó la prueba Z de comparación de proporciones que realiza contrastes Chi cuadrado entre cada pareja de subtipos.

### **5.3.3. Análisis por valor de Ki-67**

Se confeccionaron tres grupos de acuerdo a los valores de Ki-67 de cada lesión:

- A) Ki-67 <14
- B) Ki-67  $\geq 14$  y < 30
- C) Ki-67  $\geq 30$

Para cada subgrupo se estableció la sensibilidad del MAMMI-PET y la tasa de falsos negativos. Para establecer

comparaciones entre los subgrupos se emplearon las pruebas Z de comparación de proporciones.

#### **5.3.4. Análisis por grado de CDIS en el tumor infiltrante**

Se dividieron las lesiones malignas según el porcentaje de componente in situ descrito en la AP final en tres grupos:

- A) CDIS=0: no hay CDIS en la lesión.
- B) CDIS=1: el porcentaje de CDIS en la lesión infiltrante era inferior al 25%.
- C) CDIS=2: el porcentaje de CDIS en la lesión infiltrante era superior al 25%.

Para cada subgrupo se calculó la sensibilidad y la tasa de falsos negativos del MAMMI-PET. La comparación entre subgrupos se realizó mediante el cálculo del test Z con un valor de significación estadística de 0,05.

#### **5.3.5. Análisis por grado histológico**

Se dividieron las lesiones de acuerdo a los tres grados histológicos establecidos por la escala de Nottingham (grados 1,2 y 3).

Para cada subgrupo se calculó la sensibilidad y la tasa de falsos negativos del MAMMI-PET. Para establecer la comparación

de sensibilidad entre los grupos se emplearon las pruebas de comparación de proporciones de columna Z con significación al 5%.

### **5.3.6. Correlación entre el SUV<sub>máx</sub> de las lesiones malignas y factores histopatológicos**

Se calculó si existía alguna correlación entre los valores del SUV<sub>máx</sub> dados por la PET/TAC de las lesiones confirmadas como malignas en la AP y diferentes factores histológicos: tipo histológico (CDI o CLI), subtipo tumoral según St. Gallen, valor de Ki-67, grado histológico, positividad para receptores hormonales, positividad para HER2 y ser o no triple negativo.

Para establecer esta comparación según valores de Ki-67 se calculó el coeficiente de correlación de Spearman, considerando para la significación estadística un p-valor < 0,05. El coeficiente de correlación de Spearman es una medida de correlación entre dos variables aleatorias continuas que se interpreta de forma similar al coeficiente de correlación de Pearson. Oscila entre -1 y +1, indicándonos asociaciones negativas o positivas respectivamente. 0 significa no correlación pero no independencia.

Para comparar según subtipos tumorales y grado histológico se empleó la prueba de Kruskal-Wallis. Para comparar según la positividad a receptores hormonales, receptor HER2 o ser o no subtipo triple negativo se empleó la U de Mann Whitney.

#### **5.4. Estudio de validez y seguridad de la ecografía, mamografía y RMN**

Se llevó a cabo la misma comparación entre los hallazgos de cada prueba de imagen y los de la AP final. Se tuvieron en cuenta las mismas definiciones de verdaderos positivos y negativos, falsos positivos y negativos descritas anteriormente en el apartado del MAMMI-PET. De acuerdo con ellas, se calcularon para cada una de las otras 3 pruebas de imagen los valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y precisión.

#### **5.5. Estudio comparativo entre el MAMMI-PET y las otras pruebas de imagen.**

Se comparó la sensibilidad de cada prueba de imagen con la del MAMMI-PET. Para la comparación de proporciones se empleó la prueba de Chi cuadrado considerando la significación estadística si el p-valor era inferior a 0,05.

## **5.6. Estudio comparativo de los resultados obtenidos entre la biopsia preoperatoria y la AP final**

Para este análisis únicamente se tuvieron en cuenta los pacientes que no habían recibido quimioterapia neoadyuvante. Para ello se estudió la concordancia entre la lesión y la naturaleza benigna o maligna de la lesión descrita por la biopsia y la AP final. Se calcularon los mismos parámetros de validez y seguridad obtenidos para las pruebas de imagen. En todos los casos se consideró un valor de significación estadística del 5%.

### **5.6.1. Estudio de concordancia en el subtipo tumoral**

Se calculó el índice de correlación *Kappa* entre el subtipo tumoral establecido por la IHQ de la lesión en la biopsia y en la AP final.

### **5.6.2. Estudio de concordancia entre la expresión de RE y RP**

Se calculó el índice de correlación *Kappa* entre la positividad para estrógenos y progesterona obtenida en la biopsia y en la AP final.



### **5.6.3. Estudio de concordancia entre el valor del Ki-67**

Se calculó el Coeficiente de Correlación Intraclase (CCI) entre el valor de Ki-67 obtenido en la biopsia preoperatorio y en la AP final.

### **5.6.4. Estudio de concordancia entre biopsia y AP en los casos de quimioterapia neoadyuvante**

Para los casos en los que las biopsias se tomaron previamente a la administración de quimioterapia neoadyuvante únicamente se calculó únicamente el índice *Kappa* así como los porcentajes de concordancias y discordancias entre el resultado de la biopsia y el de la AP definitiva.

### **5.7. Estudio de concordancia entre los diámetros de las pruebas de imagen y la AP**

Para establecer la comparación entre los diámetros se calculó el CCI empleando un modelo de efectos mixtos de dos vías con absoluto acuerdo.

El CCI varía de 0 a 1, donde 0 es concordancia nula y 1 concordancia máxima. Se obtuvo un valor de correlación para cada uno de los tres diámetros medidos por cada prueba en cada lesión: cráneo-caudal (CC), latero-lateral (LL) y anteroposterior (AP).

También se calculó la correlación en los valores de los diámetros mediante el coeficiente Rho de Spearman que permite comprobar concordancia de tendencias, direcciones o patrones entre los valores calculados en las pruebas de imagen y los valores de la AP definitiva.

### **5.8. Estudio descriptivo de satisfacción con el MAMMI-PET**

Se analizaron los resultados obtenidos en la encuesta realizada a las pacientes tras la realización de la prueba. Los datos se expresaron en forma de número de pacientes y porcentajes. Se realizaron preguntas acerca de la duración, la comodidad y la satisfacción con la información recibida sobre la prueba.

# RESULTADOS



# 1. ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LA MUESTRA

## 1.1. Pacientes evaluadas

En el periodo de estudio se incluyeron un total de 39 pacientes evaluando finalmente los resultados de 32. Una paciente participó en dos ocasiones en el estudio al presentar una recaída en la mama contralateral en el seguimiento durante el periodo de estudio por lo que fue incluida como un segundo episodio.

### Pacientes excluidas

Ninguna paciente rechazó formar parte del estudio pero se excluyeron un total de 7 pacientes a lo largo del periodo estudiado por diferentes motivos. Dos pacientes se excluyeron al quedar de inicio la lesión fuera del campo de visión del anillo del MAMMI-PET. Otras dos pacientes fueron excluidas por presentar tumores muy avanzados y ulcerados en mamas muy grandes lo que propiciaba que la prueba causara dolor al rozar las mamas con el detector, además una de ellas presentaba problemas respiratorios y soportaba mal la posición de decúbito prono. Otra paciente se excluyó del estudio por imposibilidad de realizar la resonancia tras la neoadyuvancia por lo que tampoco se realizó la PET. Por último dos pacientes tuvieron que ser excluidas por problemas técnicos con la máquina del MAMMI-PET que permaneció estropeada

durante dos meses del periodo de estudio, por lo que no pudo realizarse la prueba previa a la intervención quirúrgica.

**Tabla 7.** Motivos de exclusión del estudio.

<b>MOTIVO DE EXCLUSIÓN</b>	<b>NÚMERO DE PACIENTES</b>
Lesión fuera del campo de visión	2
Prueba dolorosa	2
Pruebas incompletas tras neoadyuvancia	1
Problemas técnicos	2

### **1.2. Pérdida de datos**

En una paciente no se pudieron evaluar los datos de la RMN ya que aunque la tenía realizada y por eso pudo formar parte del estudio, fue llevada a cabo en otro centro. Dado que no se había realizado de acuerdo a nuestro protocolo ni había sido informada por el radiólogo del estudio se excluyeron los resultados de la prueba del análisis.

En una de las pacientes con cáncer bilateral, la mamografía fue considerada por el radiólogo del estudio como no valorable al ser categoría C de la ACR y no poder identificarse bien la lesión.

En determinadas situaciones las lesiones no se evidenciaban como nódulos sino como distorsiones arquitecturales o área de microcalcificaciones en las que el radiólogo que efectuó la mamografía y la ecografía, consideró que las mediciones no eran fiables. En estos casos, no se han tenido en cuenta las medidas para el estudio de los diámetros aunque sí que se ha contabilizado la lesión evaluada como maligna o benigna de acuerdo a su BI-RADS. Asimismo, en los casos en los que la lesión no se objetivaba en alguna de las proyecciones de la mamografía tampoco se han considerado los diámetros correspondientes, imposibles de medir, en el estudio.

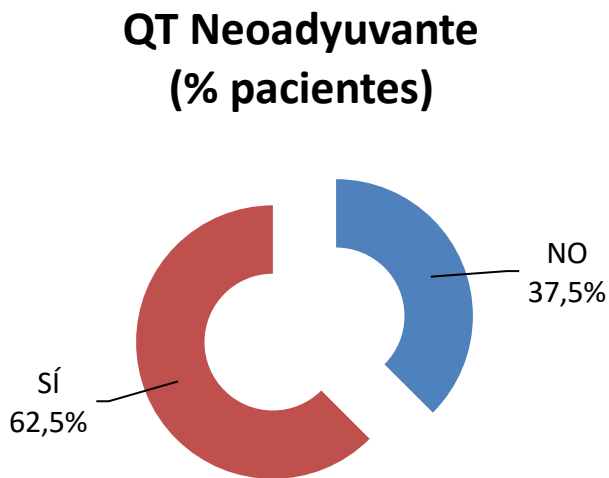
### **1.3. Estudio descriptivo de las pacientes evaluadas**

Todas las pacientes fueron mujeres con una edad media de  $51.50 \pm 11.68$ . Dos de las pacientes incluidas en el estudio eran diabéticas tipo II, pero tenían buen control de glucemia. En la determinación de glucemia previa a realizar la PET, los valores fueron inferiores a 120mg/dl por lo que pudo completarse la prueba.

Doce pacientes fueron intervenidas sin recibir tratamiento neoadyuvante y 20 recibieron tratamiento neoadyuvante antes de la intervención (Figura 15), repitiéndose todas las pruebas de imagen en el mes previo a la cirugía. Tres pacientes habían sido operadas ya anteriormente de neoplasia mamaria en la misma

mama. Una paciente se encontraba en periodo de lactancia cuando se detectó el cáncer.

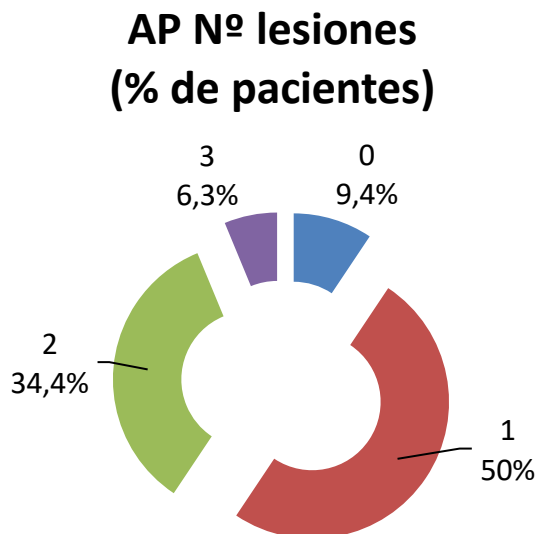
**Figura 15.** Gráfico de anillos de la proporción de pacientes que recibieron neoadyuvancia.



El número de lesiones totales encontradas en el análisis anatomopatológico en cada paciente se muestra a continuación en la Figura 16.



**Figura 16.** Gráfico de anillos de la distribución del número de lesiones por paciente.



En 21 pacientes la lesión maligna se localizó en mama izquierda (MI), mientras que en 9 en la mama derecha (MD). En una paciente el cáncer fue bilateral en el inicio del diagnóstico y se llevó a cabo mastectomía bilateral de forma simultánea. En otra paciente se detectó un carcinoma infiltrante en la mama derecha y un CLIS en la izquierda por lo que se llevó a cabo mastectomía en la mama derecha y cirugía conservadora en la izquierda. De las otras 30 pacientes, se llevó a cabo mastectomía radical en 16 pacientes mientras que en 14 se realizó cirugía conservadora.

En cuanto a la cirugía de la axila, en 8 pacientes únicamente se realizó biopsia selectiva del ganglio centinela mientras que en 23 se asoció linfadenectomía axilar completa. En los casos de patología bilateral, en una de las pacientes se combinó la biopsia selectiva en el lado derecho y la linfadenectomía en la izquierda de acuerdo a los resultados del estudio intraoperatorio, y en la otra se llevó a cabo linfadenectomía del lado derecho y en el lado izquierdo no se realizó cirugía sobre la axila ya que el resultado de la biopsia asistida por vacío (BAV) había sido de CLIS.

**Tabla 8.** Datos epidemiológicos de las pacientes.

VARIABLES ESTUDIADAS	MEDIA ± DS / NÚMERO (%)
<b>Edad</b>	51,50 ± 11,68
<b>DM II</b>	2 (6,3%)
<b>Mama afecta</b>	
<b>MD</b>	10 (31,3%)
<b>MI</b>	21 (65,6%)
<b>Bilateral</b>	1 (3,1%)
<b>Cirugía de la mama</b>	
<b>Conservadora</b>	15 (44,1%)
<b>Mastectomía</b>	19 (55,9%)
<b>Cirugía de la axila</b>	
<b>BSGC</b>	9 (27,3%)
<b>Linfadenectomía axilar</b>	24 (72,7%)

## **1.4. Estudio descriptivo de las lesiones evaluadas**

### **1.4.1. Número de lesiones evaluadas y localización**

De acuerdo con los informes anatomopatológicos definitivos, se evaluaron un total de 44 lesiones. 36 lesiones fueron malignas y 8 fueron benignas. De los 36 cánceres infiltrantes, 32 fueron carcinomas ductales y 4 lobulillares. Uno de los casos de carcinoma ductal fue de tipo mucinoso. En cuanto a las lesiones consideradas benignas, hubo dos carcinomas ductales in situ y el resto se muestra en la Tabla 9.

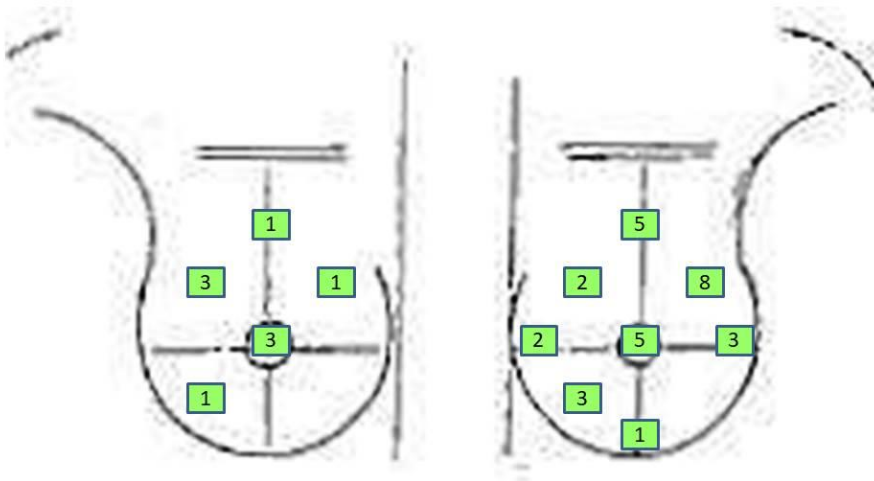
**Tabla 9.** Resultados definitivos del estudio anatomopatológico.

<b>NATURALEZA DE LA LESIÓN</b>	<b>NÚMERO DE LESIONES (%)</b>
<b>Malignas</b>	<b>36 (81,8%)</b>
CDI	32 (72,7%)
CLI	4 (9,1%)
<b>Benignas</b>	<b>8 (18,2%)</b>
CDIS	2 (4,6%)
Fibroadenoma	2 (4,6%)
Ganglio intramamario	1 (2,3%)
Hiperplasia lobulillar	1 (2,3%)
Adenosis esclerosante	2 (4,6%)

En las pacientes que recibieron neoadyuvancia, existieron 5 respuestas completas según los criterios de Miller y Payne<sup>(109)</sup>. De ellas, en 2 pacientes se detectaron lesiones clasificadas como benignas y en las otras 3 no se detectó ninguna lesión, ni benigna ni maligna.

En cuanto a las lesiones malignas, 9 se situaron en la mama derecha y 27 en la mama izquierda. La distribución de las mismas por cuadrantes y líneas intercuadránticas se muestra en la Figura 17.

**Figura 17.** Imagen de la distribución de las lesiones malignas por cuadrantes.



### 1.4.2. Resultados por subtipos tumorales

En las 36 lesiones malignas se realizó estudio IHQ completo. Tras el análisis de los resultados se clasificó a las pacientes teniendo en cuenta los criterios del consenso internacional de St. Gallen<sup>(25)</sup>. La distribución se refleja en la siguiente tabla:

**Tabla 10.** Distribución de las lesiones malignas por subtipos moleculares.

SUBTIPO MOLECULAR	NÚMERO DE LESIONES (%)
Luminal A	8 (22,2%)
Luminal B HER2 positivo	2 (5,6%)
Luminal B HER2 negativo	12 (33,3%)
HER2	4 (11,1%)
Triple negativo	10 (27,8%)

### 1.5. Estudio descriptivo de las biopsias preoperatorias

En general, se llevó a cabo BAG para obtención de muestra de una o varias lesiones sospechosas por ecografía. En dos pacientes se llevó a cabo BAV. En una de ellas se llevó a cabo BAV mediante RMN por no poder ser bien valorada la lesión por mamografía ni ecografía. En la otra paciente, ya intervenida

previamente y en la que se evidenciaban microcalcificaciones, la muestra se obtuvo por BAV mediante estereotaxia. .

Se biopsiaron un total de 44 lesiones para el diagnóstico inicial. Los resultados de las biopsias se muestran en la Tabla 11.

En las pacientes con carcinoma infiltrante se llevó a cabo estudio IHQ de receptores de estrógenos, progesterona, HER2 y valor de Ki-67. Según los resultados obtenidos, se clasificaron a los pacientes en subtipos moleculares como muestra la Tabla 12.

**Tabla 11.** Resultados anatomopatológicos de las biopsias.

<b>RESULTADO BIOPSIA</b>	<b>NÚMERO DE LESIONES (%)</b>
<b>CDI</b>	32 (72,7%)
<b>CLI</b>	4 (9,1%)
<b>CDIS</b>	3 (6,8%)
<b>CLIS</b>	1 (2,3%)
<b>Benigna</b>	4 (9,1%)

**Tabla 12.** Resultados inmunohistoquímicos de las biopsias compatibles con carcinoma infiltrante.

SUBTIPO MOLECULAR	NÚMERO DE LESIONES (%)
Luminal A	3 (8,3%)
Luminal B HER2 positivo	3 (8,3%)
Luminal B HER2 negativo	15 (41,7%)
HER2	5 (13,9%)
Triple negativo	10 (27,8%)

## 2. ESTUDIO COMPARATIVO DE LA MUESTRA

### **2.1. Estudio comparativo entre el número global de lesiones visualizado en la anatomía patológica y en cada prueba de imagen**

#### **2.1.1. MAMMI-PET**

El índice *Kappa* de concordancia fue significativo (p-valor 0,001) y de valor 0,349, por lo que la concordancia entre el MAMMI-PET y la AP en la detección del número de lesiones es débil.

En general, las tasas de concordancia y discordancia del MAMMI-PET fueron: un 56,3% de concordancias y un 43,7% de discordancias. En la Tabla 13b se destacan los casos concordantes.

Al separar las lesiones en benignas y malignas se obtuvieron los resultados que se muestran en la Tabla 13c. El nivel de concordancia para las lesiones benignas resultó mayor que para las malignas siendo la tasa de concordancia del 84,3% para las lesiones benignas y del 62,6% para las malignas.



**Tabla 13. Estudio de concordancia entre MAMMI-PET y AP.****Tabla 13a.** Índice de concordancia *Kappa* del MAMMI-PET.

Medidas simétricas					
		Valor	Error estándar asintótico <sup>a</sup>	Aprox. S <sup>b</sup>	Aprox. Sig.
Medida de acuerdo	Kappa	<b>,349</b>	,118	3,259	,001
N de casos válidos		32			

a. No se supone la hipótesis nula.

b. Utilización del error estándar asintótico que asume la hipótesis nula.

**Tabla 13b.** Concordancia en número de lesiones entre MAMMI-PET y AP.

		MAMMI N° lesiones							
		0		1		2		3	
		N	% del N de tabla	N	% del N de tabla	N	% del N de tabla	N	% del N de tabla
AP N° lesiones	0	2	<b>6,3%</b>	0	0%	1	3,1%	0	0%
	1	5	15,6%	11	<b>34,4%</b>	0	0%	0	0%
	2	1	3,1%	4	12,5%	4	<b>12,5%</b>	2	6,3%
	3	0	0%	0	0%	1	3,1%	1	<b>3,1%</b>

**Tabla 13c.** Índices de concordancia del MAMMI-PET para lesiones benignas y malignas.

	Índice Kappa	Grado de concordancia									
<b>BENIGNAS</b>	<b>0.401</b> (p-valor 0.000) Concordancia <b>moderada</b>	MAMMI Nº lesiones Benignas									
				0		1		2			
				N	% del N de tabla	N	% del N de tabla	N	% del N de tabla		
		AP Nº lesiones benignas	0	25	78,1%	0	0%	0	0%		
			1	5	15,6%	1	3,1%	0	0%		
2	0		0%	0	0%	1	3,1%				
<b>MALIGNAS</b>	<b>0.385</b> (p-valor 0.001) Concordancia <b>débil</b>	MAMMI Nº lesiones Malignas									
				0		1		2		3	
				N	% del N de tabla	N	% del N de tabla	N	% del N de tabla	N	% del N de tabla
		AP Nº lesiones malignas	0	4	12,5%	0	0%	1	3,1%	0	0%
			1	3	9,4%	14	43,8%	1	3,1%	1	3,1%
2	1		3,1%	3	9,4%	2	6,3%	1	3,1%		
3	0		0%	0	0%	1	3,1%	0	0%		

### 2.1.2. Ecografía

El índice Kappa de concordancia fue significativo (p-valor 0,001) y de valor 0,410, por lo que la concordancia entre el Ecografía y la AP en la detección del número de lesiones es moderada.

En general, las tasas de concordancia y discordancia de la ecografía son: un 62,5% de concordancias y un 37,5% de discordancias (Tabla 14b).

Se observa que el nivel de concordancia para las lesiones benignas fue mayor que para las malignas siendo la tasa de concordancia del 81,3% para benignas y del 62,5% para malignas (Tabla 14c).

**Tabla 14. Estudio de concordancia entre ecografía y AP.**

**Tabla 14a.** Índice de concordancia *Kappa* de la ecografía.

Medidas simétricas					
		Valor	Error estándar asintótico <sup>a</sup>	Aprox. S <sup>b</sup>	Aprox. Sig.
Medida de acuerdo	Kappa	<b>,410</b>	,128	3,448	0,001
N de casos válidos		32			
a. No se supone la hipótesis nula.					
b. Utilización del error estándar asintótico que asume la hipótesis nula.					

**Tabla 14b.** Concordancia en número de lesiones entre ecografía y AP.

		Eco Nº lesiones							
		0		1		2		3	
		N	% del N de tabla	N	% del N de tabla	N	% del N de tabla	N	% del N de tabla
AP Nº Lesiones	0	1	3,1%	2	6,3%	0	0%	0	0%
	1	3	9,4%	11	34,4%	1	3,1%	1	3,1%
	2	0	0%	3	9,4%	7	21,9%	1	3,1%
	3	0	0%	0	0%	1	3,1%	1	3,1%

**Tabla 14c.** Índices de concordancia de la ecografía para lesiones benignas y malignas.

	Índice Kappa	Grado de concordancia									
<b>BENIGNAS</b>	0.515 (p-valor 0.000) Concordancia moderada	Eco Nº lesiones Benignas									
				0		1		2			
				N	% del N de tabla	N	% del N de tabla	N	% del N de tabla		
		AP Nº lesiones Benignas	0	22	68,8%	1	3,1%	2	6,3%		
			1	2	6,3%	3	9,4%	1	3,1%		
			2	0	0%	0	0%	1	3,1%		
<b>MALIGNAS</b>	0.354 (p-valor 0.000) Concordancia débil	Eco Nº lesiones Malignas									
				0		1		2		3	
				N	% del N de tabla	N	% del N de tabla	N	% del N de tabla	N	% del N de tabla
		AP Nº lesiones Malignas	0	3	9,4%	2	6,3%	0	0%	0	0%
			1	3	9,4%	15	46,9%	0	0%	1	3,1%
			2	2	6,3%	3	9,4%	1	3,1%	1	3,1%
3	0		0%	0	0%	0	0%	1	3,1%		

### 2.1.3. Mamografía

El índice Kappa de concordancia fue significativo (p-valor 0,009) y de valor 0,298, por lo que la concordancia entre la mamografía y la AP en la detección del número de lesiones es débil.

En general, las tasas de concordancia y discordancia de la mamografía son: un 58,1% de concordancias y un 41,9% de discordancias (Tabla 15b).

Se observa que el nivel de concordancia para las lesiones benignas es nulo al obtener un p-valor de 0,443 siendo moderado para las malignas con una tasa de concordancia en estas últimas de 74,2% (Tabla 15c).

**Tabla 15. Estudio de concordancia entre mamografía y AP.**

**Tabla 15a.** Índice de concordancia *Kappa* de la mamografía.

Medidas simétricas					
		Valor	Error estándar asintótico <sup>a</sup>	Aprox. S <sup>b</sup>	Aprox. Sig.
Medida de acuerdo	Kappa	<b>,298</b>	,135	2,598	0,009
N de casos válidos		31			
a. No se supone la hipótesis nula.					
b. Utilización del error estándar asintótico que asume la hipótesis nula.					

**Tabla 15b.** Concordancia en número de lesiones entre mamografía y AP.

		Mamo Nº lesiones					
		0		1		2	
		N	% del N de tabla	N	% del N de tabla	N	% del N de tabla
AP Nº lesiones	0	2	6,5%	0	0%	0	0%
	1	3	9,7%	12	38,7%	1	3,2%
	2	1	3,2%	6	19,4%	4	12,9%
	3	0	0%	2	6,5%	0	0%

**Tabla 15c.** Índices de concordancia de la mamografía para lesiones benignas y malignas.

	Índice Kappa	Grado de concordancia							
		Mamo Nº lesiones Benignas							
BENIGNAS	0.101 (p-valor 0.443) Concordancia nula			0		1		2	
				N	% del N de tabla	N	% del N de tabla	N	% del N de tabla
		AP Nº lesiones Benignas	0	22	71%	1	3,2%	1	3,2%
			1	5	16,1%	1	3,2%	0	0%
2	1		3,2%	0	0%	0	0%		
MALIGNAS	0.505 (p-valor 0.000) Concordancia moderada			0		1		2	
				N	% del N de tabla	N	% del N de tabla	N	% del N de tabla
		AP Nº lesiones Malignas	0	4	12,9%	0	0%	0	0%
			1	2	6,5%	17	54,8%	0	0%
2	1		3,2%	4	12,9%	2	6,5%		
3	0		0%	1	3,2%	0	0%		

### 2.1.4. Resonancia Magnética Nuclear

El índice Kappa de concordancia NO es significativo (p-valor 0,066) por lo que la concordancia entre la RMN y la AP en la detección del número de lesiones es nula.

En general, las tasas de concordancia y discordancia de la RMN son: un 51,6% de concordancias y un 48,4% de discordancias (Tabla 16b).

Se observa que el nivel de concordancia para las lesiones benignas (concordancia moderada) es mayor que para las malignas (concordancia débil) siendo la tasa de aciertos para las benignas del 87,1% y para las malignas del 58,1% (Tabla 16c)

**Tabla 16. Estudio de concordancia entre RMN y AP.**

**Tabla 16a.** Índice de concordancia *Kappa* de la RMN.

Medidas simétricas					
		Valor	Error estándar asintótico <sup>a</sup>	Aprox. S <sup>b</sup>	Aprox. Sig.
Medida de acuerdo	Kappa	<b>,225</b>	,131	1,836	0,066
N de casos válidos		31			
a. No se supone la hipótesis nula.					
b. Utilización del error estándar asintótico que asume la hipótesis nula.					



**Tabla 16b.** Concordancia en número de lesiones entre RMN y AP.

		RMN Nº lesiones							
		0		1		2		3	
		N	% del N de tabla	N	% del N de tabla	N	% del N de tabla	N	% del N de tabla
AP Nº lesiones	0	1	3,2%	2	6,5%	0	0%	0	0%
	1	2	6,5%	10	32,3%	3	9,7%	1	3,2%
	2	0	0%	3	9,7%	5	16,1%	2	6,5%
	3	0	0%	1	3,2%	1	3,2%	0	0%

**Tabla 16c.** Índices de concordancia de la RMN para lesiones benignas y malignas.

	Índice Kappa	Grado de concordancia									
		RM Nº lesiones Benignas									
BENIGNAS	0.571 (p-valor 0.000) Concordancia moderada			0		1					
				N	% del N de tabla	N	% del N de tabla				
		AP Nº lesiones Benignas	0	24	77,4%	0	0%				
			1	3	9,7%	3	9,7%				
			2	0	0%	1	3,2%				
MALIGNAS	0.255 (p-valor 0.036) Concordancia débil	RM Nº lesiones Malignas									
				0		1		2		3	
				N	% del N de tabla	N	% del N de tabla	N	% del N de tabla	N	% del N de tabla
		AP Nº lesiones Malignas	0	2	6,5%	3	9,7%	0	0%	0	0%
			1	1	3,2%	13	41,9%	4	12,9%	1	3,2%
2	0		0%	2	6,5%	3	9,7%	1	3,2%		
3	0		0%	1	3,2%	0	0%	0	0%		

## **2.2. Estudio de validez y seguridad del MAMMI-PET**

Al realizar un segundo análisis a nivel de lesión se comprobó si para cada lesión el diagnóstico del MAMMI-PET coincidía con el de la AP. Se obtuvieron los resultados mostrados en la Tabla 17a.

De acuerdo con los valores de dicha tabla se obtuvieron los valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo especificados en la Tabla 17b. El nivel de precisión global de la prueba fue del 70% tal como se objetiva en la Tabla 17c.

**Tabla 17. Estudio de validez y seguridad del MAMMI-PET.**

**Tabla 17a.** Tabla de contingencia entre diagnósticos de MAMMI-PET y AP.

	<b>AP maligno</b>	<b>AP benigno/ sin lesión</b>
<b>MAMMI maligno</b>	VP=27	FP= 6
<b>MAMMI benigno/sin lesión</b>	FN= 9	VN= 8

**Tabla 17b.** Indicadores de validez y seguridad del MAMMI-PET.

Gold standard AP	<b>Sensibilidad</b>	<b>Especificidad</b>	<b>Valor predictivo positivo</b>	<b>Valor predictivo negativo</b>
<b>MAMMI-PET</b>	75%	57,1%	81,8%	47,1%

**Tabla 17c.** Grado de precisión del MAMMI-PET.

PRECISIÓN: 70%		AP resultado								
		Total			Maligno			Benigno o sin lesión		
		N	% del N de columna	% del N de fila	N	% del N de columna	% del N de fila	N	% del N de columna	% del N de fila
MAMMI resultado	Total	50	100%	100%	36	100%	72%	14	100%	28%
	Maligno	33	66%	100%	27	75%	81,8%	6	42,9%	18,2%
	Benigno o sin lesión	17	34%	100%	9	25%	52,9%	8	57,1%	47,1%

### 2.2.1. Análisis por grupos de quimioterapia

Veinte de las pacientes incluidas en el estudio recibieron quimioterapia neoadyuvante a la cirugía mientras que 12 fueron intervenidas sin recibir tratamiento previamente. Los cálculos de los indicadores de calidad al dividir las pacientes en estos dos grupos se reflejan en la siguiente tabla:

**Tabla 18.** Indicadores de validez y seguridad según grupos de QT neoadyuvante.

Gold standard AP	QT neo	Sensibilidad	Especificidad	Valor predictivo positivo	Valor predictivo negativo
MAMMI-PET	No	80%	66,7%	85,7%	57,1%
	Sí	71,4%	50%	78,9%	40%

Se observó un aumento en los valores de todos los parámetros en el caso de las pacientes que no recibieron quimioterapia neoadyuvante. Sin embargo, al realizar las pruebas de comparación de proporciones de columna Z no se obtuvieron diferencias significativas entre las sensibilidades, especificidades, valores predictivos y negativos entre los dos grupos.

### **2.2.2. Análisis por subtipos tumorales**

Se dividieron las lesiones malignas según el subtipo molecular al que pertenecían. Se calculó la sensibilidad para cada subtipo tumoral, es decir, el número de lesiones malignas de cada subtipo que el MAMMI-PET fue capaz de detectar. Complementariamente se calculó la tasa de falsos negativos, correspondiente al porcentaje de lesiones malignas que el MAMMI-PET no fue capaz de detectar.

Los resultados de sensibilidad fueron mayores en el caso de los subtipos Luminal B con la detección del 91,7% de los casos y en los casos de positividad del HER2 tanto en los Luminal en los que se detectaron el 75% de las lesiones como en los HER2 sin positividad para receptores hormonales en los que el MAMMI-PET detectó el 100% de las lesiones. Los resultados de sensibilidad fueron inferiores en el subtipo Luminal A con la detección del 50% de los casos (Tabla 19).

**Tabla 19.** Sensibilidad y tasa de falsos negativos del MAMMI-PET por subtipos tumorales.

Gold standard AP	AP subtipo	Sensibilidad	Tasa de falsos negativos
<b>MAMMI-PET</b>	Luminal A (8 casos)	50% (4 casos)	50% (4 casos)
	Luminal B HER2 positivo (2 casos)	100% (2 casos)	0% (0 casos)
	Luminal B HER2 negativo (12 casos)	91,7% (11 casos)	8,3% (1 caso)
	HER2 (4 casos)	75% (3 casos)	25% (1 caso)
	Triple negativo (10 casos)	70% (7 casos)	30% (3 casos)

Se establecieron comparaciones entre las sensibilidades calculadas para los diferentes subtipos moleculares mediante las pruebas Z de comparación de proporciones de columnas por pareja.

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p$ -valor  $Z < 0,05$ ) al comparar el subtipo Luminal B frente al Luminal A siendo la sensibilidad significativamente mayor en el primero. El resto de comparaciones realizadas entre los diferentes subtipos tumorales no alcanzaron la significación estadística.

### 2.2.3. Análisis por valor de Ki-67

Se dividieron las lesiones malignas en tres grupos según el valor de Ki-67 y se calculó la sensibilidad y la tasa de falsos negativos para cada uno de estos grupos (Tabla 20).

**Tabla 20.** Sensibilidad y tasa de falsos negativos del MAMMI-PET según valor de Ki-67.

Gold standard AP	AP Ki-67	Sensibilidad	Tasa de falsos negativos
MAMMI-PET	<14 (9 casos)	55,6% (5 casos)	44,4% (4 casos)
	14-29 (18 casos)	77,8% (14 casos)	22,2% (4 casos)
	≥30 (9 casos)	88,9% (8 casos)	11,1% (1 caso)

Se observó que cuanto mayor es el Ki-67 de las lesiones, mayor es la sensibilidad del MAMMI-PET, es decir, mayor capacidad para detectar lesiones malignas. Sin embargo, es sólo una tendencia pues las pruebas de comparación de proporciones de columna Z no indicaron diferencias significativas entre las sensibilidades de los tres grupos ( $p$ -valor>0,05).

### 2.2.4. Análisis por grado de CDIS en el tumor infiltrante

Tras dividir las lesiones infiltrantes según el porcentaje carcinoma in situ que poseían en tres grupos. Recordemos que en el grupo 0 no existía componente in situ en el tumor infiltrante, en

el grupo 1 el porcentaje de componente in situ era inferior al 25% y en el grupo 2 el componente in situ del tumor infiltrante superaba el 25%. Se analizaron la sensibilidad y la tasa de falsos negativos. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 21.

**Tabla 21.** Sensibilidad y tasa de falsos negativos del MAMMI-PET según proporción de CDIS.

Gold standard AP	CDIS	Sensibilidad	Tasa de falsos negativos
MAMMI-PET	0 (10 casos)	60% (6 casos)	40% (4 casos)
	1 (21 casos)	76,2% (16 casos)	23,8% (5 casos)
	2 (3 casos)	100% (3 casos)	0% (0 casos)

Se observó una tendencia al aumento de la capacidad de detección de lesiones malignas del MAMMI a medida que aumenta la proporción de componente in situ. Sin embargo, fue sólo una tendencia pues las pruebas de comparación de proporciones de columna Z no indicaron diferencias significativas entre las sensibilidades según CDIS ( $p\text{-valor} > 0,05$ )

### **2.2.5. Análisis por grado histológico**

Se analizaron los resultados según grado histológico aportado por el patólogo en 35 lesiones infiltrantes, de acuerdo con la escala de Nottingham. En el análisis histológico, 4 lesiones

fueron clasificadas como grado 1 o bien diferenciadas, 18 como grado 2 o moderadamente diferenciadas y 13 como grado 3 o pobremente diferenciadas.

Se calculó la sensibilidad y la tasa de falsos negativos obteniendo los resultados que se muestran en la siguiente tabla:

**Tabla 22.** Sensibilidad y tasa de falsos negativos del MAMMI-PET según grado histológico.

Gold standard AP	Grado histológico	Sensibilidad	Tasa de falsos negativos
MAMMI-PET	1 (4 casos)	75% (3 casos)	25% (1 caso)
	2 (18 casos)	77,8% (14 casos)	22,2% (4 casos)
	3 (13 casos)	69,2% (9 casos)	30,8% (4 casos)

Las pruebas de comparación de proporciones de columna Z no indicaron diferencias significativas entre las sensibilidades según grado histológico (p-valor>0,05).

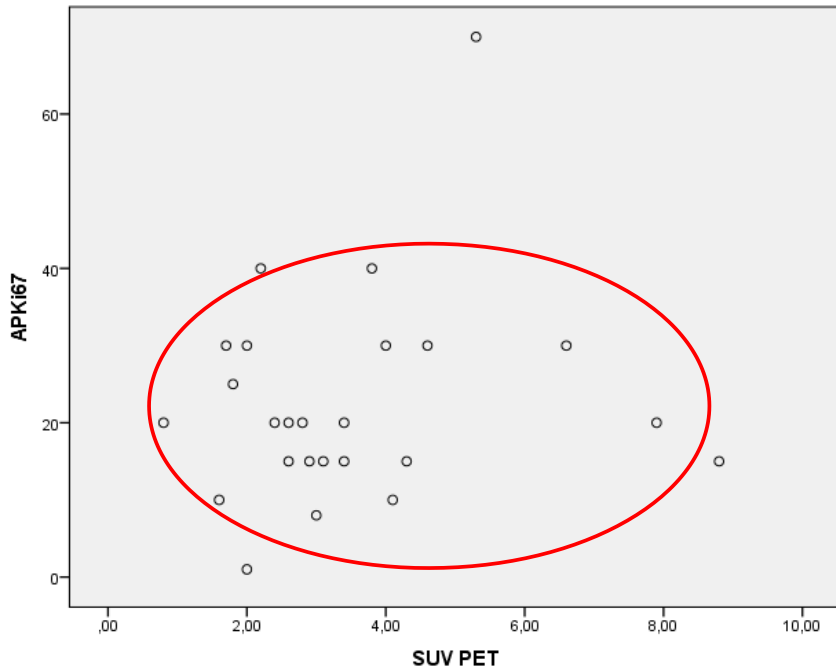
### **2.2.6. Correlación entre el SUVmáx y el Ki-67**

Se analizaron los resultados del SUVmáx calculado con la PET corporal total de 25 lesiones malignas. La correlación entre el SUVmáx y AP Ki-67 fue de 0,097 (coeficiente de correlación de Spearman, p-valor 0,645) por lo que no hay correlación entre el



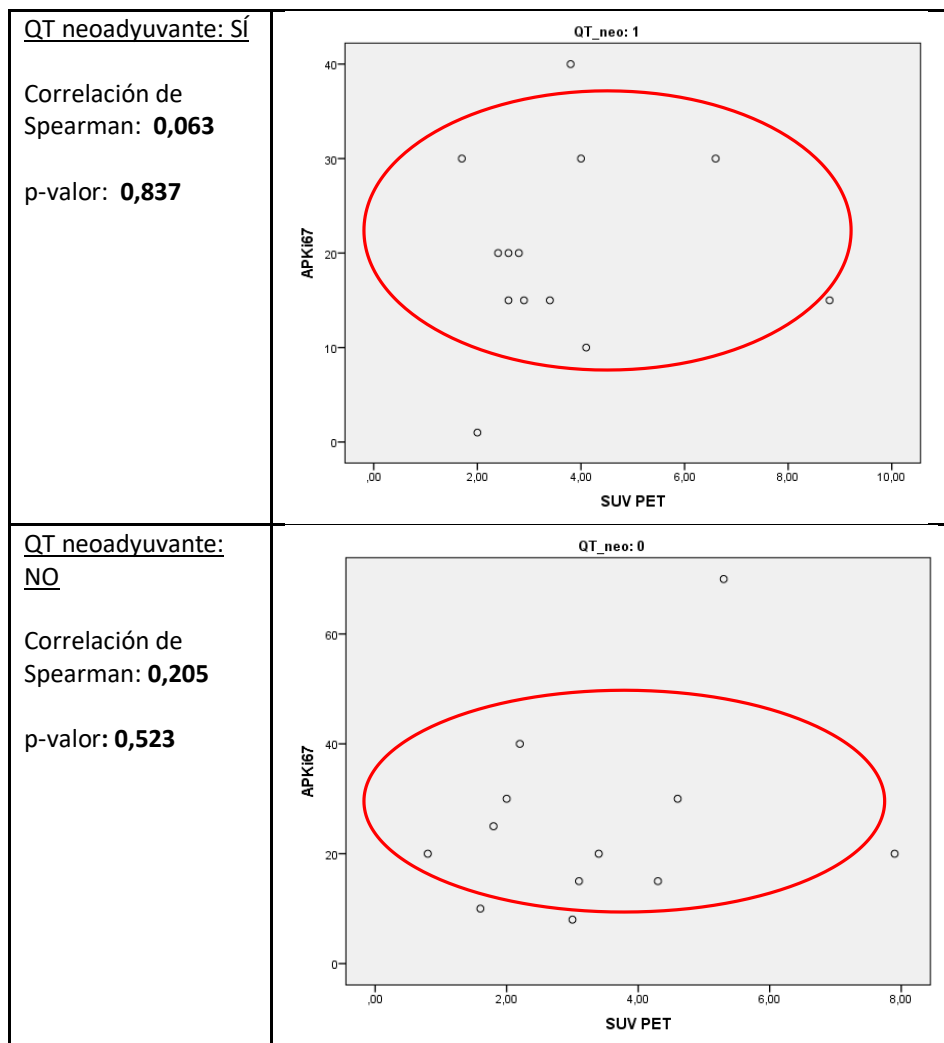
SUVmáx y el AP Ki-67 como muestra la nube de puntos horizontal del siguiente gráfico.

**Figura 18.** Diagrama de dispersión de la correlación entre el valor del SUVmáx y el de Ki-67.



Dividiendo los resultados de las lesiones en grupos según la administración de QT neoadyuvante tampoco se encontró una correlación significativa como se muestra en la Figura 19.

**Figura 19.** Diagrama de dispersión de la correlación entre el valor del SUVmáx y el de Ki-67 según grupos de quimioterapia.



Tampoco al establecer grupos según valor de Ki-67 se encontraron diferencias estadísticamente significativas. Ni tomando 14 y 30 como punto de corte (Tabla 23a) ni al tomar únicamente 30 como punto de corte (Tabla 23b), presentando

valores el p-valor de 0,582 y 0,475, respectivamente al efectuar el estudio Kruskal-Wallis en el primero de los casos y U de Mann-Whitney en el segundo.

**Tabla 23. Valores de SUV<sub>máx</sub> según grupos de Ki-67.**

**Tabla 23a.** Correlación entre valor de SUV<sub>máx</sub> y Ki-67 con dos puntos de corte.

		AP Ki-67		
		<14	14-29	≥30
SUV PET	N válido	4	13	8
	Media	2,7	3,6	3,8
	Desviación estándar	1,1	2,3	1,7
	Mediana	2,5	2,9	3,9
	RIC	1,7-3,8	2,5-3,9	2,1-5,1

**Tabla 23b.** Correlación entre valor de SUVmáx y Ki-67 con un punto de corte.

		AP Ki-67	
		<30	≥30
SUV PET	N válido	17	8
	Media	3,4	3,8
	Desviación estándar	2,1	1,7
	Mediana	2,9	3,9
	RIC	2,2-3,8	2,1-5,1

### ***2.2.7. Correlación entre el SUVmáx y el subtipo tumoral***

No se apreciaron diferencias estadísticamente significativas al correlacionar el SUVmáx de las lesiones con los subtipos tumorales al que pertenecían (Kruskal-Wallis p-valor=0,542). Los resultados se muestran en la Tabla 24.

Tampoco se obtienen diferencias estadísticamente significativas si empleamos grupos más grandes y diferenciamos entre la positividad o negatividad para receptores hormonales (RH), HER2 o ser o no triple negativo (TN). Los resultados se muestran en la Tabla 25.

**Tabla 24.** Correlación entre valor de SUVmáx y subtipo tumoral de St. Gallen.

		AP SUBTIPO TUMORAL				
		Luminal A	Luminal B HER2 positivo	Luminal B HER2 negativo	HER2	Triple negativo
<b>SUV PET</b>	N válido	3	2	10	3	7
	Media	2,9	2,9	4,1	2,3	3,7
	Desviación estándar	1,3	1,6	2,4	0,4	2
	Mediana	3	2,9	3,3	2,4	3,8
	RIC	1,6-4,1	1,7-2,9	2,5-5,2	1,8-2,6	2-5,3

**Tabla 25.** Correlación entre valor de SUVmáx y positividad a receptores IHQ.

		RH		HER2		TN	
		RH+	RH-	HER2+	HER2-	TN+	TN-
<b>SUV PET</b>	N válido	15	10	5	20	7	18
	Media	3,7	3,3	2,5	3,8	3,7	3,43
	Desviación estándar	2,1	1,8	0,9	2,1	2	1,97
	Mediana	3,1	2,8	2,4	3,4	3,8	2,9
	RIC	2,2-4,1	2-4,8	1,8-3,3	2,3-4,5	2-5,3	2,2-4
	U de Mann-Whitney	0,698		0,126		0,525	

### 2.2.8. Correlación entre el SUVmáx y el tipo y grado histológico

No se evidenciaron diferencias entre grupos al analizar el valor del SUVmáx según subtipo histológico con p-valor de 0,970 con la prueba U de Mann Whitney (Tabla 26). Tampoco se evidenciaron diferencias al comparar los grupos según grado histológico al realizar la prueba de Kruskal-Wallis, con p-valor de 0,590 (Tabla 27).

**Tabla 26.** Correlación entre valor de SUVmáx y tipo histológico.

		AP TIPO HISTOLÓGICO	
		CDI	CLI
SUV PET	N válido	21	4
	Media	3,4	4
	Desviación estándar	1,8	2,9
	Mediana	3	3,2
	RIC	2,3-4,1	1,7-7

**Tabla 27.** Correlación entre valor de SUVmáx y grado histológico.

		AP GRADO HISTOLÓGICO		
		1	2	3
SUV PET	N válido	3	11	10
	Media	5	3,5	3,3
	Desviación estándar	3,3	1,8	1,7
	Mediana	3,1	2,9	3
	RIC	3-8,8	2-4,3	2,3-4,2

## **2.3. Estudio de validez y seguridad de la ecografía, mamografía y RMN**

### **2.3.1 Ecografía**

La comprobación de concordancias de diagnóstico a nivel de lesión entre la ecografía y la AP se muestra en la Tabla 28a.

Se calcularon conforme a esta tabla los valores de validez y seguridad de la prueba recogidos en la Tabla 28b.

El cálculo de la precisión global de la prueba fue del 74,5% tal como se objetiva en la Tabla 28c.

**Tabla 28. Estudio de validez y seguridad de la ecografía.**

**Tabla 28a.** Tabla de contingencia entre diagnósticos de ecografía y la AP.

	<b>AP maligno</b>	<b>AP benigno/ sin lesión</b>
<b>ECO maligno</b>	VP=28	FP=5
<b>ECO benigno/sin lesión</b>	FN= 8	VN= 10

**Tabla 28b.** Indicadores de validez y seguridad de la ecografía.

Gold standard AP	Sensibilidad	Especificidad	Valor predictivo positivo	Valor predictivo negativo
<b>Ecografía</b>	77,8%	66,7%	84,8%	55,6%

**Tabla 28c.** Grado de precisión de la ecografía.

PRECISIÓN: 74,5%		AP resultado								
		Total			Maligno			Benigno o sin lesión		
		N	% del N de columna	% del N de fila	N	% del N de columna	% del N de fila	N	% del N de columna	% del N de fila
ECO resultado	Total	51	100%	100%	36	100%	70,6%	15	100%	29,4%
	Maligno	33	64,7%	100%	28	77,8%	84,8%	5	33%	15,2%
	Benigno o sin lesión	18	35,3%	100%	8	22,2%	44,4%	10	66,7%	55,6%

### 2.3.2. Mamografía

En el análisis a nivel de lesión se evaluó si el diagnóstico de la mamografía para cada lesión coincidió con el resultado de la AP (Tabla 29a).

Con dicha tabla se calcularon los parámetros de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor



predictivo negativo (Tabla 29b) así como el grado de precisión que resultó ser de un 75% (Tabla 29c).

**Tabla 29. Estudio de validez y seguridad de la mamografía**

**Tabla 29a.** Tabla de contingencia entre diagnósticos de mamografía y AP.

	AP maligno	AP benigno/ sin lesión
MAMO	VP =25	FP= 1
MAMO benigno/sin lesión	FN= 11	VN= 11

**Tabla 29b.** Indicadores de validez y seguridad de la mamografía.

Gold standard AP	Sensibilidad	Especificidad	Valor predictivo positivo	Valor predictivo negativo
Mamografía	69,4%	91,7%	96,2%	50%

**Tabla 29c.** Grado de precisión de la mamografía.

PRECISIÓN: 75%		AP resultado								
		Total			Maligno			Benigno o sin lesión		
		N	% del N de columna	% del N de fila	N	% del N de columna	% del N de fila	N	% del N de columna	% del N de fila
MAMO resultado	Total	48	100%	100%	36	100%	75%	12	100%	25%
	Maligno	26	54%	100%	25	69,4%	96,2%	1	8,3%	3,8%
	Benigno o sin lesión	22	45%	100%	11	30,6%	50%	11	91,7%	50%

### 2.3.3. Resonancia Magnética Nuclear

Al trabajar a nivel de lesión, se comprobó si el diagnóstico de la RMN para cada lesión coincidía con el resultado de la AP mostrándose los resultados obtenidos en la Tabla 30a.

A partir de la tabla de contingencia anterior se calcularon los parámetros de validez y seguridad expresados en la Tabla 30b. El grado global de acierto de la prueba, es decir, su precisión fue del 73,6% tal como se ilustra en la Tabla 30c.

Tabla 30. Estudio de validez y seguridad de la RMN.

Tabla 30a. Tabla de contingencia entre diagnósticos de RMN y AP.

	AP maligno	AP benigno/ sin lesión
RMN maligno	VP = 29	FP= 9
RMN benigno/sin lesión	FN= 5	VN= 10

Tabla 30b. Indicadores de validez y seguridad de la RMN.

Gold standard AP	Sensibilidad	Especificidad	Valor predictivo positivo	Valor predictivo negativo
RMN	85,3%	52,6%	76,3%	66,7%

Tabla 30c. Grado de precisión de la RMN.

PRECISIÓN: 73,6%		AP resultado								
		Total			Maligno			Benigno o sin lesión		
		N	% del N de columna	% del N de fila	N	% del N de columna	% del N de fila	N	% del N de columna	% del N de fila
RMN resultado	Total	53	100%	100%	34	100%	64,2%	19	100%	35,8%
	Maligno	38	71,7%	100%	29	85,3%	76,3%	9	47,4%	23,7%
	Benigno o sin lesión	15	28,3%	100%	5	14,7%	33,3%	10	52,6%	66,7%

## **2.4. Estudio comparativo entre el MAMMI-PET y las otras pruebas de imagen**

En la Tabla 31 se presenta un resumen con los parámetros de validez y seguridad calculados para cada una de las pruebas de imagen.

Se llevó a cabo un estudio comparativo de la sensibilidad del MAMMI-PET respecto a la sensibilidad calculada para las otras tres pruebas de imagen. Para ello se empleó la prueba de Chi cuadrado. Los resultados se muestran en la Tabla 32. No se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas al realizar la comparación entre el MAMMI-PET y el resto de las pruebas de imagen, resultando el  $p\text{-valor} > 0,05$  en todos los casos.

**Tabla 31.** Tabla comparativa de parámetros entre las pruebas de imagen.

<b>Gold standard AP</b>	<b>Sensibilidad</b>	<b>Especificidad</b>	<b>Valor predictivo positivo</b>	<b>Valor predictivo negativo</b>
MAMMI-PET	75%	57,1%	81,8%	47,1%
ECOGRAFÍA	77,8%	66,7%	84,8%	55,6%
MAMOGRAFÍA	69,4%	91,7%	96,2%	50%
RMN	85,3%	52,6%	76,3%	66,7%

**Tabla 32.** Comparación de sensibilidad entre MAMMI-PET y resto de pruebas de imagen.

**Tabla 32a.** Comparación de sensibilidad entre MAMMI-PET y ECOGRAFÍA.

		Lesiones Malignas			
		MAMMI		ECO	
		Recuento	% del N de columna	Recuento	% del N de columna
<b>Diagnóstico</b>	Total	36	100%	36	100%
	Maligno	27	75%	28	77,8%
	Benigno o sin lesión	9	25%	8	22,2%

	p-valor
Comparación de sensibilidad	<b>,781</b> (Chi-cuadrado de Pearson)

**Tabla 32b.** Comparación de sensibilidad entre MAMMI-PET y MAMOGRAFÍA.

		Lesiones Malignas			
		MAMMI		MAMO	
		Recuento	% del N de columna	Recuento	% del N de columna
<b>Diagnóstico</b>	Total	36	100%	36	100%
	Maligno	27	75%	25	69,4%
	Benigno o sin lesión	9	25%	11	30,6%

	p-valor
Comparación de sensibilidad	,599 (Chi-cuadrado de Pearson)

**Tabla 32c.** Comparación de sensibilidad entre MAMMI-PET y RMN.

		Lesiones Malignas			
		MAMMI		RMN	
		Recuento	% del N de columna	Recuento	% del N de columna
<b>Diagnóstico</b>	Total	36	100%	34	100%
	Maligno	27	75%	29	85,3%
	Benigno o sin lesión	9	25%	5	14,7%

	p-valor
Comparación de sensibilidad	,282 (Chi-cuadrado de Pearson)

### **2.5. Estudio comparativo de los resultados obtenidos entre la biopsia preoperatoria y la AP final**

Esta comparación se estableció solo para las lesiones biopsiadas en pacientes que no habían recibido quimioterapia neoadyuvante. Se evaluaron los resultados de un total de 17 biopsias.

### 2.5.1. Concordancia en el diagnóstico

Tal como se realizó con las diferentes pruebas de imagen se obtuvieron las tablas de contingencia y con ella se calcularon los indicadores de calidad y seguridad. El grado de precisión de las biopsias efectuadas en el estudio preoperatorio fue del 94,1% (Tabla 33).

**Tabla 33. Estudio de validez y seguridad de las biopsias preoperatorias.**

**Tabla 32a.** Tabla de contingencia entre diagnósticos de biopsias preoperatorias y AP.

	AP maligno	AP benigno/ sin lesión
Biopsia maligno	VP = 12	FP= 0
Biopsia benigno/sin lesión	FN= 1	VN= 4

**Tabla 33b.** Indicadores de validez y seguridad de las biopsias preoperatorias.

Gold standard AP	Sensibilidad	Especificidad	Valor predictivo positivo	Valor predictivo negativo
BIOPSIA	92,3%	100%	100%	80%



**Tabla 33c.** Grado de precisión de las biopsias preoperatorias.

PRECISIÓN: 94,1%		AP resultado								
		Total			Maligno			Benigno o sin lesión		
		N	% del N de columna	% del N de fila	N	% del N de columna	% del N de fila	N	% del N de columna	% del N de fila
BIOPSIA resultado	Total	17	100%	100%	13	100%	76,5%	4	100%	23,5%
	Maligno	12	70,6%	100%	12	92,3%	100%	0	0%	0%
	Benigno o sin lesión	5	29,4%	100%	1	7,7%	20%	4	100%	80%

### 2.5.2. Concordancia en el subtipo tumoral

El índice *Kappa* de concordancia fue significativo ( $p$ -valor 0,000) y de valor 0,881, por lo que la concordancia entre la biopsia y la AP en la detección del subtipo de la lesión maligna es muy buena (Tabla 34).

En general, las tasas de concordancia y discordancia fueron: un 91,6% de concordancias y un 8,4% de discordancias. Sólo se dio 1 caso discordante en el que la biopsia detectó un Luminal A cuando en la AP fue Luminal B (Tabla 35).

**Tabla 34.** Índice de concordancia *Kappa* de las biopsias preoperatorias en el subtipo tumoral.

Medidas simétricas					
		Valor	Error estándar asintótico <sup>a</sup>	Aprox. S <sup>b</sup>	Aprox. Sig.
Medida de acuerdo	Kappa	<b>,881</b>	,113	4,899	,000
N de casos válidos		12			
a. No se supone la hipótesis nula.					
b. Utilización del error estándar asintótico que asume la hipótesis nula.					

**Tabla 35.** Concordancias de subtipo tumoral entre biopsias preoperatorias y AP.

		BIOPSIA subtipo							
		HER2		Luminal A		Luminal B		Triple negativo	
		N	% del N de tabla	N	% del N de tabla	N	% del N de tabla	N	% del N de tabla
<b>AP</b> <b>subtipo</b>	HER2	1	<b>8,3%</b>	0	0%	0	0%	0	0%
	Luminal A	0	0%	2	<b>16,7%</b>	0	0%	0	0%
	Luminal B	0	0%	1	8,3%	4	<b>33,3%</b>	0	0%
	Triple negativo	0	0%	0	0%	0	0%	4	<b>33,3%</b>

### 2.5.3. Concordancia entre la expresión de RE

El índice *Kappa* de concordancia fue significativo ( $p$ -valor 0,000) y de valor 1,000, por lo que la concordancia entre las biopsias y la AP en la detección de RE es total (Tabla 36).

El 100% de los casos resultaron concordantes para la positividad a estrógenos entre las biopsias preoperatorias y el análisis anatomopatológico final (Tabla 37).

**Tabla 36.** Índice de concordancia *Kappa* para RE entre biopsias preoperatorias y AP.

Medidas simétricas					
		Valor	Error estándar asintótico <sup>a</sup>	Aprox. S <sup>b</sup>	Aprox. Sig.
Medida de acuerdo	Kappa	<b>1,000</b>	,000	4,205	,000
N de casos válidos		12			
a. No se supone la hipótesis nula.					
b. Utilización del error estándar asintótico que asume la hipótesis nula.					

**Tabla 37.** Concordancias en la positividad de RE entre biopsias preoperatoria y AP.

		Biopsia RE					
		0		2		3	
		N	% del N de tabla	N	% del N de tabla	N	% del N de tabla
AP RE	0	5	41,7%	0	0%	0	0%
	2	0	0%	1	8,3%	0	0%
	3	0	0%	0	0%	6	50%

#### 2.5.4. Concordancia entre la expresión de RP

El índice Kappa de concordancia fue significativo (p-valor 0,000) y de valor 0,654, por lo que la concordancia entre la biopsia y la AP en la detección del RP es buena (Tabla 38).

En general, las tasas de concordancia y discordancia de la biopsia fueron: un 75% de concordancias y un 25% de discordancias (Tabla 39).

**Tabla 38.** Índice de concordancia *Kappa* para RP entre biopsias preoperatorias y AP.

Medidas simétricas					
		Valor	Error estándar asintótico <sup>a</sup>	Aprox. S <sup>b</sup>	Aprox. Sig.
Medida de acuerdo	Kappa	<b>,654</b>	,153	4,026	,000
N de casos válidos		12			
a. No se supone la hipótesis nula.					
b. Utilización del error estándar asintótico que asume la hipótesis nula.					

**Tabla 39.** Concordancias en la positividad de RP entre biopsias preoperatorias y AP.

		BIOPSIA RP								
		0		1		2		3		
		N	% del N de tabla	N	% del N de tabla	N	% del N de tabla	N	% del N de tabla	
AP	0	5	<b>41,7%</b>	0	0%	0	0%	0	0%	
	RP	1	0	0%	1	<b>8,3%</b>	0	0%	0	0%
		2	0	0%	1	8,3%	2	<b>16,7%</b>	0	0%
		3	0	0%	1	8,3%	1	8,3%	1	<b>8,3%</b>

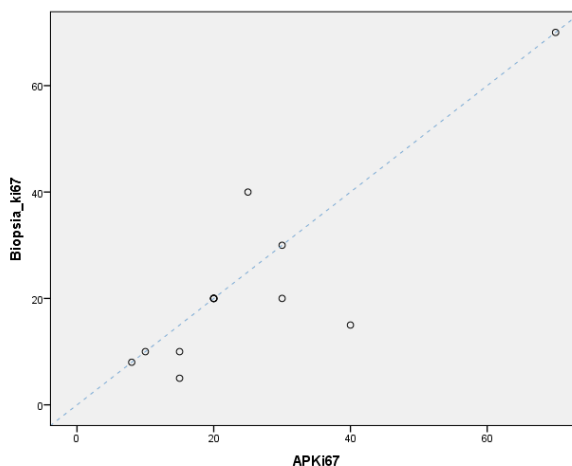
### 2.5.5. Concordancia en el valor de Ki-67

Se calculó el coeficiente de correlación intraclase (CCI) que fue significativo y con un valor óptimo de 0,849 por lo que la concordancia es buena. De los 12 casos evaluados sólo 4 están fuera de la diagonal (discordantes). Los resultados se muestran en la Tabla 40 y en la Figura 20.

**Tabla 40.** CCI para los valores de Ki-67 entre biopsias preoperatorias y AP.

Coeficiente de correlación intraclase							
	Correlación intraclase <sup>b</sup>	95% de intervalo de confianza		Prueba F con valor verdadero 0			
		Límite inferior	Límite superior	Valor	df1	df2	Sig
Medidas únicas	,849 <sup>a</sup>	,571	,954	12,092	11	11	,000

**Figura 20.** Diagonal que representa el CCI entre el valor de Ki-67 de las biopsias y la AP.



### 2.5.6. Concordancia entre biopsia y AP en los casos de quimioterapia neoadyuvante

El índice de Kappa es significativo y de valor 0,551 por lo que la concordancia es moderada. El porcentaje de discordantes es del 35,3%.

Un HER2 detectado por la BAG es realmente un triple negativo, un Luminal B HER2 positivo en la BAG es finalmente un HER2 y cuatro Luminal B en BAG son Luminal A en la AP final.

**Tabla 41.** Concordancias de subtipo tumoral entre biopsias preoperatorias y AP en los casos de quimioterapia.

		Biopsia subtipo							
		HER2		Luminal B HER2 positivo		Luminal B HER2 negativo		Triple negativo	
		N	% del N de tabla	N	% del N de tabla	N	% del N de tabla	N	% del N de tabla
<b>AP subtipo</b>	HER2	1	5,9%	1	5,9%	0	0%	0	0%
	Luminal B HER2 positivo	0	0%	2	11,8%	0	0%	0	0%
	Luminal A	0	0%	0	0%	4	23,5%	0	0%
	Luminal B HER2 negativo	0	0%	0	0%	4	23,5%	0	0%
	Triple negativo	1	5,9%	0	0%	0	0%	4	23,5%

## **2.6. Concordancia entre los diámetros de las pruebas de imagen y la AP**

Para comprobar la concordancia entre cada uno de los diámetros medidos por las distintas pruebas y los medidos en la AP se aplicó el Coeficiente de Correlación Intraclase (CCI). Su valor varía de 0 a 1, donde 0 es concordancia nula y 1 concordancia máxima.

Los resultados obtenidos para los tres diámetros de las diferentes pruebas de imagen se muestran en la Tabla 42.

**Tabla 42.** Concordancia (CCI) de los diámetros de las pruebas de imagen.

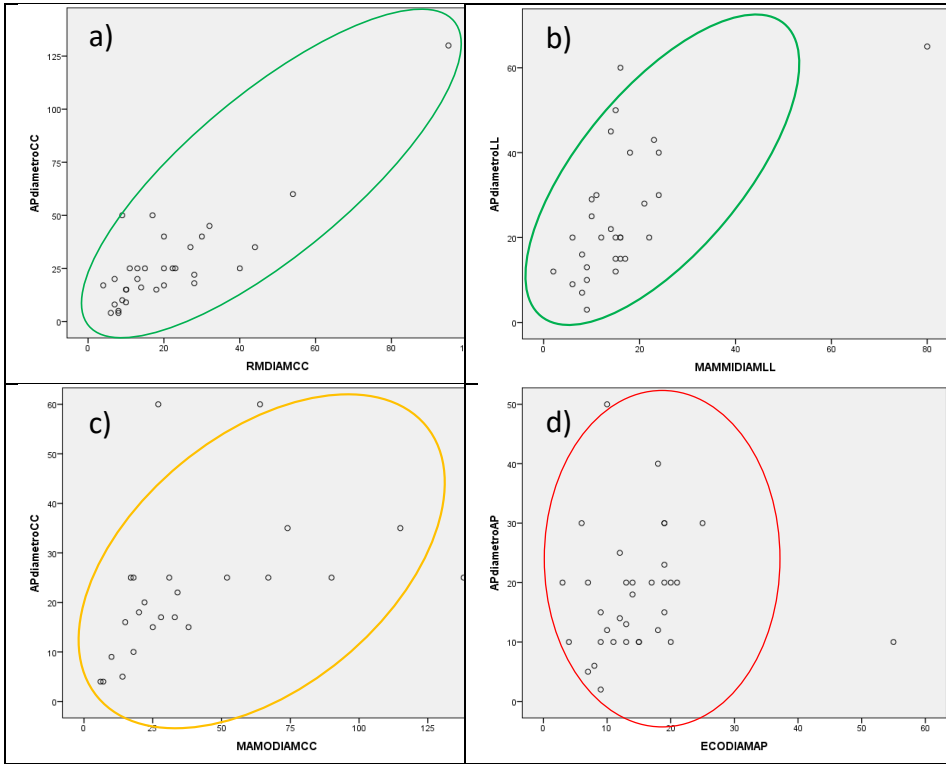
	AP		
	Diámetro CC	Diámetro LL	Diámetro AP
<b>MAMOGRAFÍA</b>	<b>0,259</b> (24 casos, p-valor 0,066)	<b>0,257</b> (26 casos, p-valor 0,069)	<b>0,088</b> (25 casos, p-valor 0,301)
<b>ECOGRAFÍA</b>	<b>0,250</b> (30 casos, p-valor 0,072)	<b>0,458</b> (35 casos, p-valor 0,002)	<b>0,048</b> (34 casos, p-valor 0,389)
<b>RMN</b>	<b>0,788</b> (32 casos, p-valor 0,000)	<b>0,772</b> (32 casos, p-valor 0,000)	<b>0,499</b> (31 casos, p-valor 0,001)
<b>MAMMI</b>	<b>0,296</b> (30 casos, p-valor 0,019)	<b>0,520</b> (30 casos, p-valor 0,000)	<b>0,470</b> (30 casos, p-valor 0,004)



Si tomamos una significación estadística al 5% presentan concordancia **óptima** aquellos con valores de CCI por encima de 0,6 (señalados en color verde oscuro). Presentaron una concordancia **moderada** los diámetros en los que el CCI tuvo un valor entre 0,3 y 0,6 (señalados en color azul). Los CCI con valores por debajo de 0,3 indican concordancia **baja** con significatividad al 10% (señalados con color morado) mientras que los que presentan CCI con  $p$ -valores  $>0,10$  y valores por debajo de 0,1 indican concordancia **nula** (señalados en color rojo).

A continuación podemos ver representado gráficamente algunos ejemplos. Si observamos la Figura 21, en los gráficos a y b la nube de puntos creada por ambas medidas es acotada (elipse) y en diagonal lo que indica cierto grado óptimo de concordancia entre las medidas. En el tercero la nube es algo más dispersa y por tanto concordancia moderada. Y como ejemplo de nula concordancia vemos la figura d en la que la nube de puntos no sigue un patrón definido.

**Figura 21.** Patrones de concordancias de diámetros entre pruebas de imagen y AP.



Sin embargo, siendo menos estrictos en el análisis y evaluando no solamente que coincidan los valores exactos sino que exista una correlación entre ellos (Rho de Spearman), es decir que los valores vayan en la misma dirección o tendencia, se obtiene que:

- Para el MAMMI-PET, todos los diámetros están correlacionados con AP con valores por encima de 0.4. El que más el CC (Tabla 42).
- Para la Mamografía, todos los diámetros están correlacionados con AP con valores por encima de 0.5. El que más el CC.
- Para la Ecografía, los diámetros CC y LL están correlacionados con AP con valores por encima de 0.3. El que más el CC.
- Para la RMN, todos los diámetros están correlacionados con AP con valores por encima de 0.5. El que más el CC.

**Tabla 43. Correlación Rho de Spearman para los diámetros del MAMMI-PET.**

**Tabla 43a.** Correlación para el diámetro cráneo-caudal.

Correlaciones			MAMMI	MAMO	ECO	RMN
Rho de Spearman	AP Diámetro CC	CC	,603	,706	,514	,693
		Sig	,000	,000	,004	,000
		N	30	24	30	32

**Tabla 43b.** Correlación para el diámetro latero-lateral.

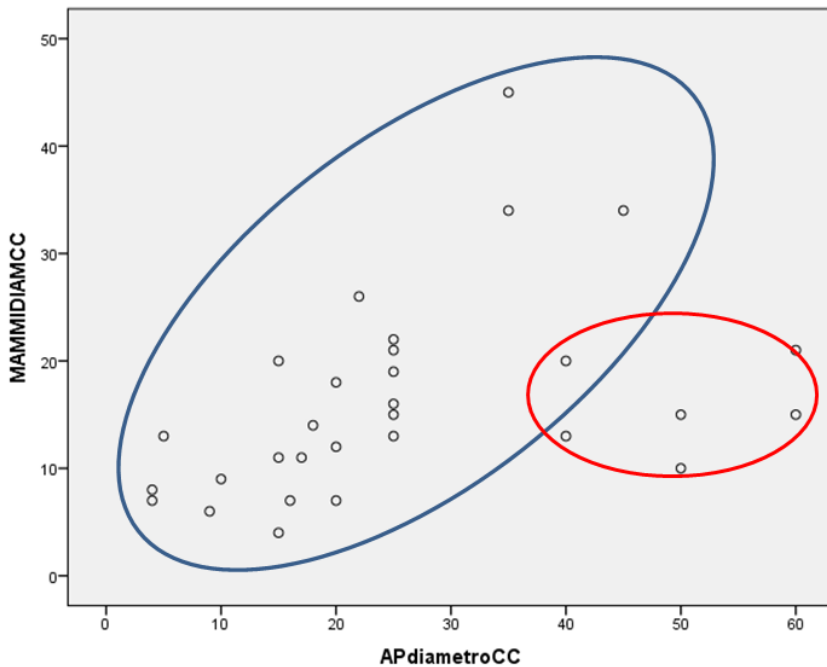
Correlaciones			MAMMI	MAMO	ECO	RMN
Rho de Spearman	AP Diámetro LL	CC	,592	,587	,364	,671
		Sig	,001	,002	,032	,000
		N	30	26	35	32

**Tabla 43c.** Correlación para el diámetro antero-posterior.

Correlaciones			MAMMI	MAMO	ECO	RMN
Rho de Spearman	AP Diámetro AP	CC	,423*	,533**	,265	,573**
		Sig	,020	,006	,129	,001
		N	30	25	34	31

Por ejemplo, para el diámetro CC del MAMMI el ICC era de 0.296 sin embargo la correlación es de 0.603 lo que indica que, aunque no coincidan en los valores, sí que presentan cierta tendencia análoga: véase que los puntos del círculo rojo son muy discordantes, pero en general (círculo azul) existe tendencia a que, si el diámetro MAMMI crece, el AP también y viceversa.

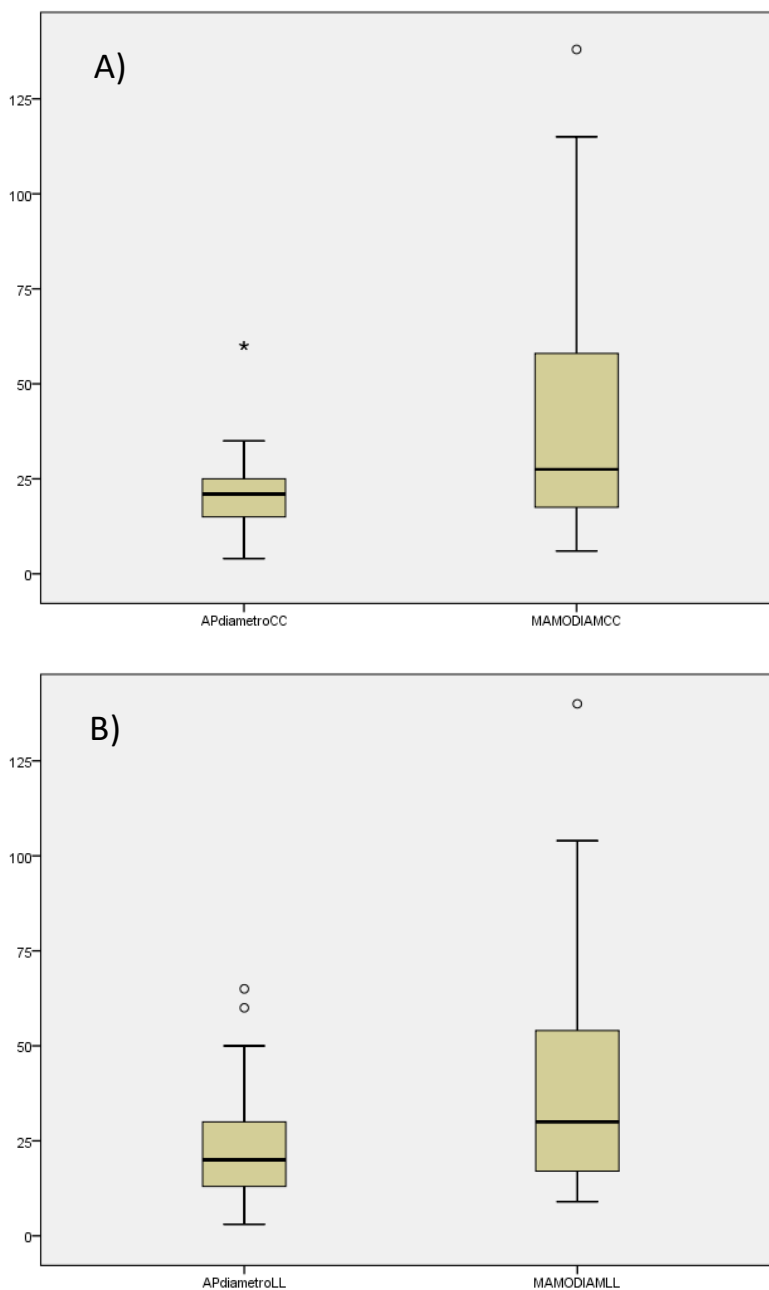
**Figura 22.** Diagrama de dispersión de la correlación del diámetro cráneo-caudal medido por el MAMMI-PET con el de la AP.

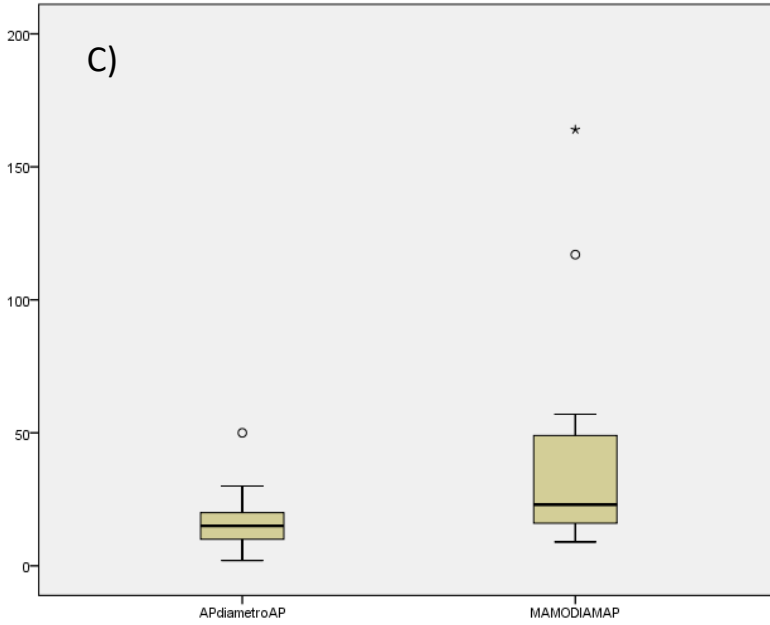


Por último se muestran los diagramas de cajas en los que se evalúa la tendencia de cada prueba a sobrestimar o subestimar cada uno de los tres diámetros respecto a las medidas definitivas aportadas por la AP.

Observamos que la mamografía sobrestima todos los diámetros respecto a la AP (Figura 23). La ecografía, por el contrario, subestima los tres diámetros (Figura 24). La RMN subestima los diámetros cráneo-caudal y latero-lateral mientras que sobrestima el antero-posterior (Figura 25). Por su parte, el MAMMI-PET subestima los tres diámetros medidos (Figura 26).

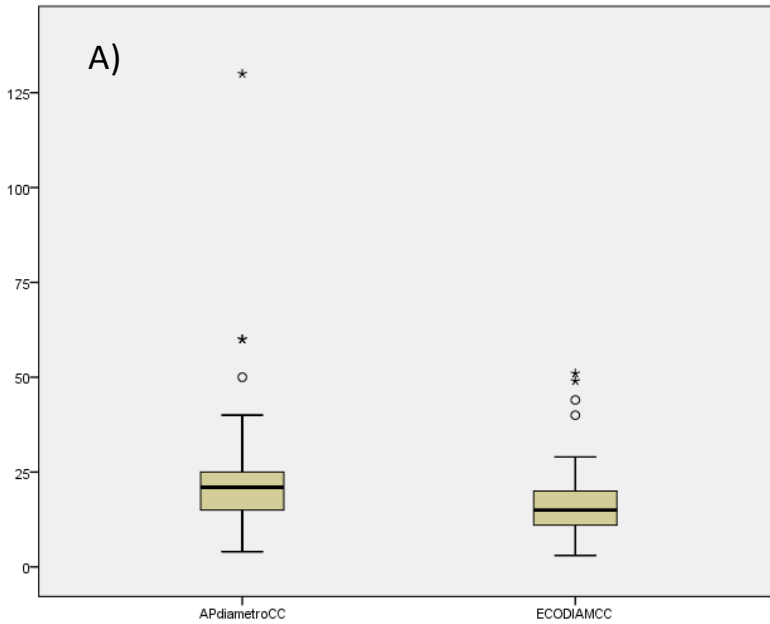
**Figura 23.** Diagrama de cajas que compara los diámetros entre mamografía y AP: A) Cráneo-caudal, B) Latero-lateral, C) Antero-posterior.

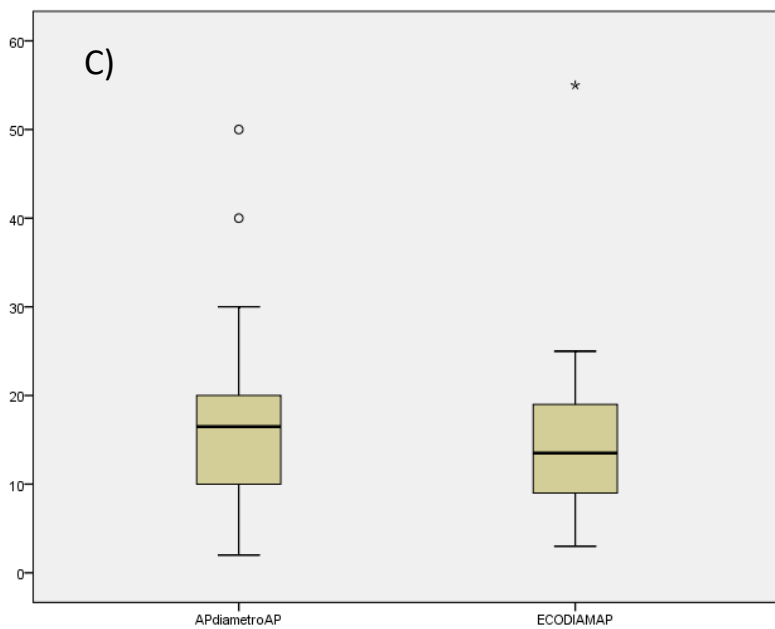
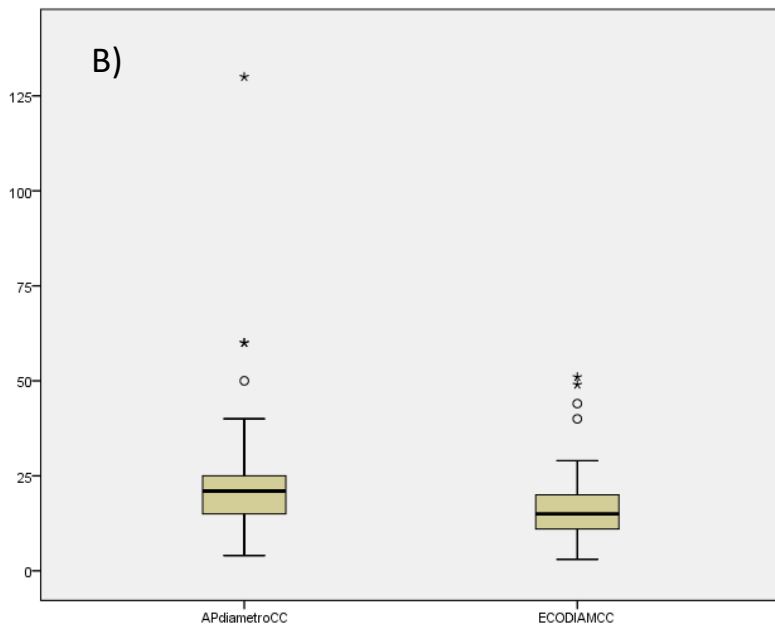




**Figura 24.** Diagrama de cajas que compara los diámetros entre ecografía y AP:

A) Cráneo-caudal, B) Latero-lateral, C) Antero-posterior.

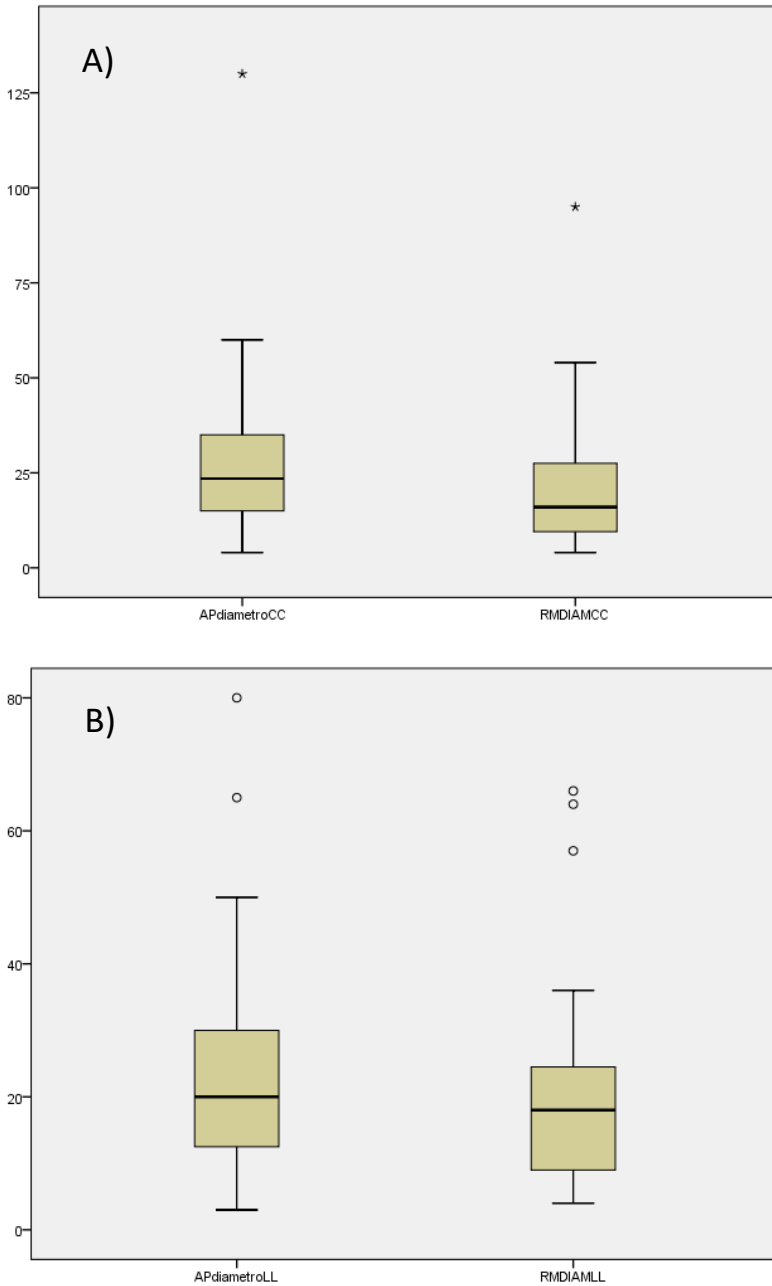


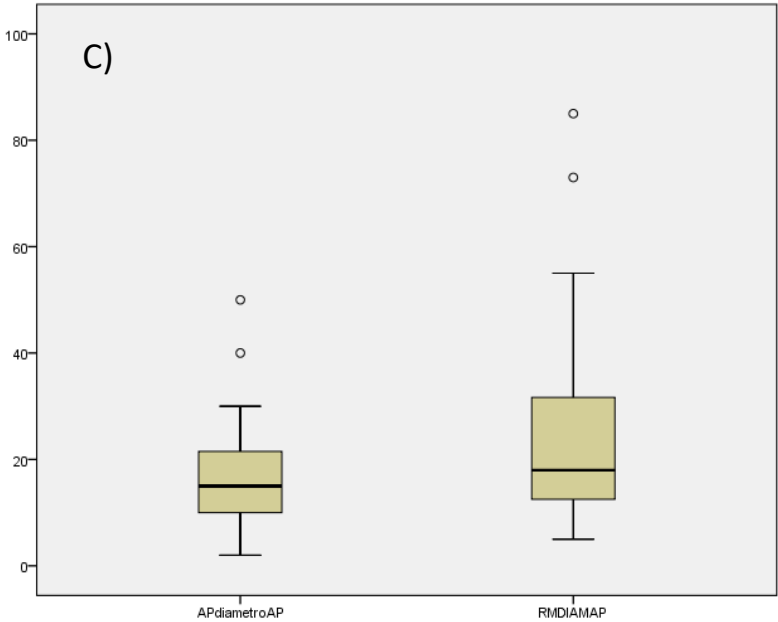




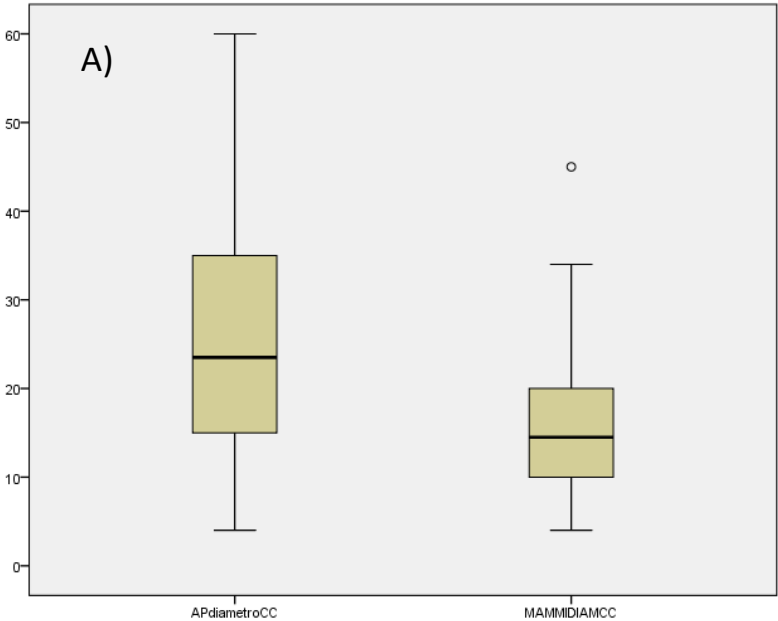
**Figura 25.** Diagrama de cajas que compara los diámetros entre RMN y AP:

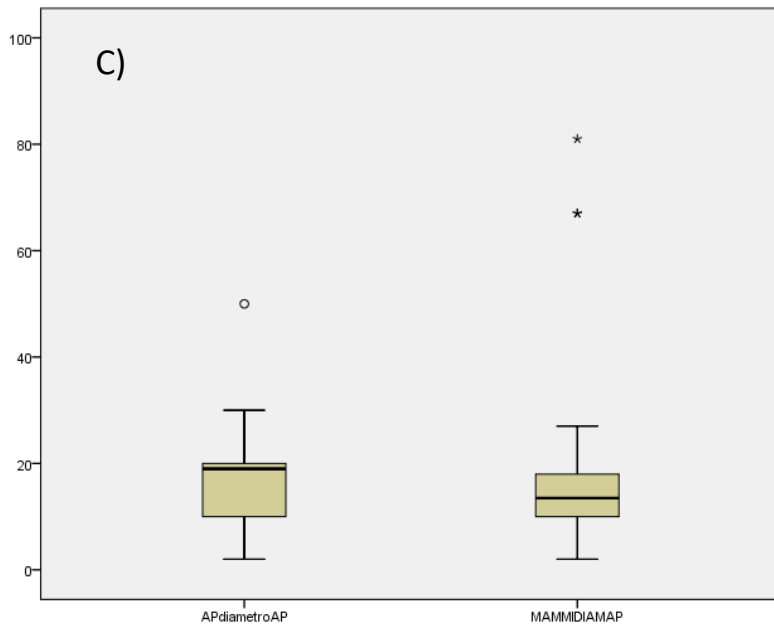
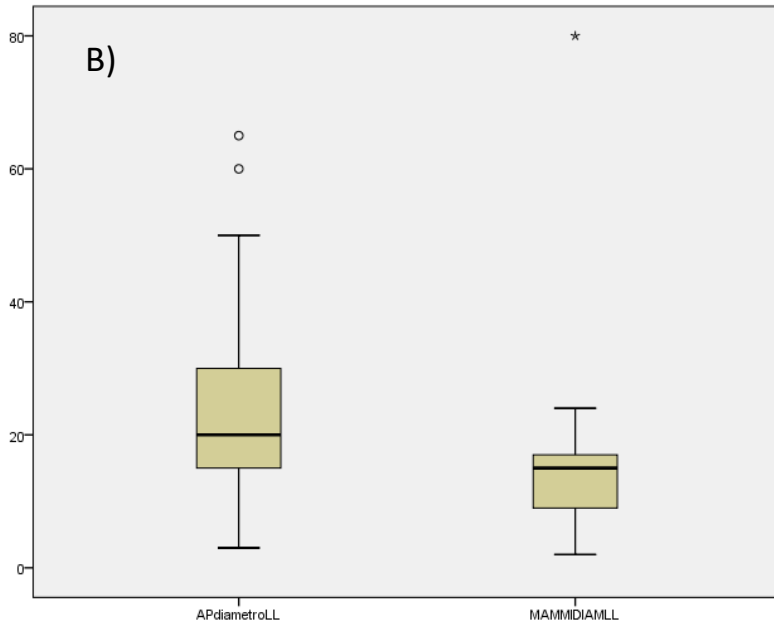
A) Cráneo-caudal, B) Latero-lateral, C) Antero-posterior





**Figura 26.** Diagrama de cajas que compara los diámetros entre MAMMI-PET y AP: A) Cráneo-caudal, B) Latero-lateral, C) Antero-posterior





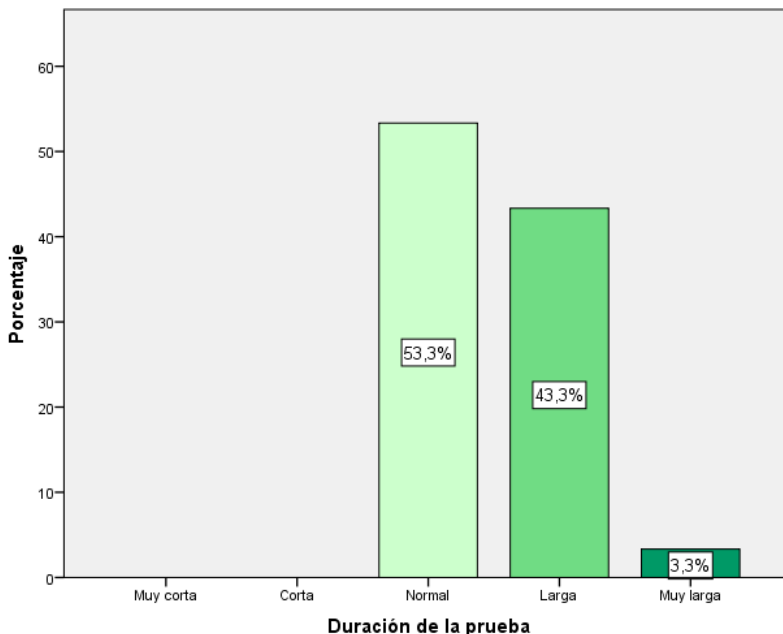
### 3. ESTUDIO DESCRIPTIVO DE SATISFACCIÓN CON EL MAMMI-PET

Un total de 30 pacientes (96,8%) rellenaron la encuesta tras la realización del MAMMI-PET, sólo una de las pacientes no contestó a las preguntas por un problema con el idioma.

#### 3.1. Duración de la prueba

De las 5 opciones presentadas en la encuesta, 16 pacientes (53,3%) eligieron que la duración les había parecido normal, 13 pacientes (43,3%) pensaron que la prueba fue larga y 1 (3,3%) contestó que la prueba había sido muy larga (Figura 27).

**Figura 27.** Diagrama de barras que muestra la opinión de las pacientes acerca de la duración de la prueba.

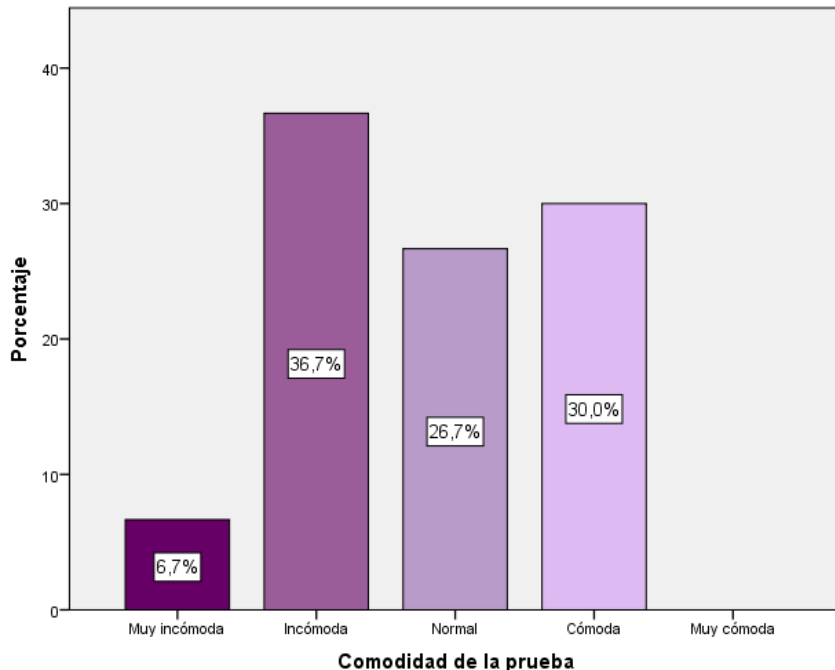


### 3.2. Comodidad de la prueba

Al preguntarles sobre la comodidad de la prueba, 9 pacientes (30%) contestaron que la posición durante la realización de la prueba les había parecido cómoda, 8 (26,7%) eligieron la opción de normal, 11 pacientes (36,7%) la describieron como incómoda y 2 (6,7%) como muy incómoda (Figura 28).

Los motivos que explicaron las pacientes para calificarla como incómoda fueron la posición en decúbito prono y la colocación del brazo.

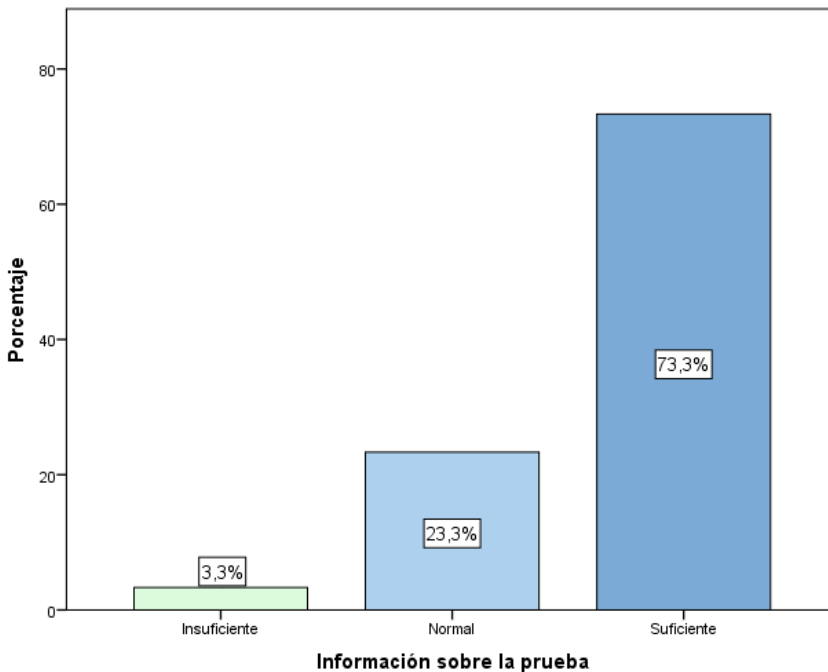
**Figura 28.** Diagrama de barras que muestra la opinión de las pacientes acerca de la comodidad de la prueba.



### 3.3. Información recibida sobre la prueba

Se interrogó a las pacientes para conocer si la información recibida previa acerca de cómo se realizaría la prueba y su duración había sido suficiente. 22 pacientes (68,8%) contestaron que la información recibida había sido suficiente, 7 (21,9%) eligieron la opción intermedia calificada como normal y 2 pacientes (3,1%) consideraron que la información había sido insuficiente.

**Figura 29.** Diagrama de barras que muestra la opinión de las pacientes acerca de la información previa recibida sobre la prueba.



# DISCUSIÓN





# 1. ACTUALIZACIÓN BIBLIOGRÁFICA DEL MAMMI-PET

Desde el desarrollo del dispositivo MAMMI-PET mediante un estudio de colaboración a nivel europeo, han sido escasos los trabajos publicados sobre el mismo. Tras la primera descripción del prototipo llevado a cabo por Moliner et al. en 2010<sup>(81)</sup> y las evaluaciones del sistema publicadas por el mismo grupo en 2012<sup>(85)</sup> y por el grupo de Valencia en 2016<sup>(111)</sup>, solo han sido dos los trabajos llevados a cabo en pacientes con el fin de esclarecer la utilidad clínica y las ventajas que puede aportar esta nueva tecnología.

Esta escasez bibliográfica puede explicarse por dos motivos:

- En primer lugar, por el número reducido de dispositivos disponibles en la actualidad. Muy pocos centros hospitalarios disponen de esta tecnología por lo que el acceso a los estudios clínicos con pacientes es limitado.

- En segundo lugar, por la complejidad que supone el diseño de este tipo de estudios que permitan validar una nueva prueba de imagen para la evaluación de una patología como el cáncer de mama. Las complicaciones que se generan en el día a día en el estudio de estas pacientes debido a la variabilidad en los hallazgos y la complejidad en la correspondencia de las lesiones entre las distintas pruebas de imagen ya aprobadas para el estudio de la

mama, dificulta el diseño y el desarrollo de estudios prospectivos que permitan evaluar y validar un nuevo dispositivo.

La primera experiencia clínica llevada a cabo con el MAMMI-PET se realizó en Ámsterdam en el año 2013 por el grupo de Koolen et al<sup>(82)</sup>. En este estudio se incluyeron pacientes con cáncer de mama ya conocido, todas ellas con indicación de tratamiento neoadyuvante. En ese centro, como parte de un ensayo clínico, a las pacientes con indicación de quimioterapia neoadyuvante, se les realizó una PET/TAC inicial y otra durante el tratamiento como monitorización de respuesta. A esas mismas pacientes se les ofreció entrar en el estudio y llevar a cabo una prueba adicional con el MAMMI-PET al finalizar el estudio de PET/TAC con el empleo de la misma dosis de radiotrazador.

Este mismo protocolo de indicación de PET/TAC previo y finalizando la neoadyuvancia es llevado a cabo en nuestro centro y supone la principal puerta de entrada de pacientes al estudio. Es por ello, que 20 de las 32 pacientes incluidas en el estudio actual recibieron quimioterapia neoadyuvante.

El objetivo del trabajo holandés fue calcular el coeficiente de correlación entre el SUV<sub>máx</sub> de la PET/TAC y del MAMMI-PET para lo que se realizaron ambas pruebas en 39 ocasiones a 32 pacientes. Concluyeron que el SUV<sub>máx</sub> del MAMMI-PET era superior al de la PET/TAC sin encontrar diferencias de SUV<sub>máx</sub> del MAMMI entre subtipos. Solo en una paciente la lesión fue imposible de visualizar en el MAMMI-PET por lo que concluyen que este

nuevo dispositivo más barato y pequeño podría ser adquirido por centros que no pudieran comprar una PET/TAC corporal total.

En 2016 se publicó el trabajo de Teixeira et al.<sup>(88)</sup> con un número de pacientes muy importante(230 pacientes) incluidas paralelamente en dos centros europeos. En este prospectivo se incluyeron pacientes con cáncer de mama ya probado con estadios entre I y III en las que también se llevaron a cabo PET/TAC y MAMMI-PET. En este trabajo se creó un *score* de captación de 18F-FDG y se estableció una correlación entre el mismo y las diferentes características del tumor (tamaño, subtipo histológico, grado tumoral...). No se encontraron diferencias entre el grado de captación y el grado histológico ni el subtipo tumoral. Además se midió la capacidad de detección de lesiones índice obteniendo una sensibilidad global para el MAMMI de 88,9% con un total de 206 escáneres evaluados sin encontrar diferencias en el número de lesiones detectadas y confirmadas por anatomía patológica entre el MAMMI-PET y la PET/TAC.

El grupo de Santiago de Compostela también cuenta con experiencia en el empleo de este dispositivo que exponen en dos manuscritos publicados en 2017 y 2018. En el primero de ellos<sup>(112)</sup> plantearon como objetivo valorar la relación del análisis de textura obtenido por el dispositivo mamodedicado y las características biológicas del tumor. Incluyeron un total de 139 lesiones de las que evaluaron parámetros conocidos de la PET como el SUV máximo o medio, el volumen metabólico y la glucólisis tumoral a los que se

añadieron descriptores de heterogeneidad local y global. Concluyeron que la mejor resolución del MAMMI-PET permitía una caracterización más precisa de la heterogeneidad intratumoral consiguiendo el análisis de textura discriminar los subgrupos tumorales determinados por IHQ, especialmente al comparar los subgrupos Luminal A y Luminal B HER2 negativo.

En el segundo de ellos<sup>(113)</sup> se evaluó el valor diagnóstico del MAMMI-PET en la caracterización de lesiones catalogadas como BI-RADS 4 por mamografía o ecografía. Obtuvieron valores de sensibilidad y especificidad de 50% y 76% respectivamente. Concluyeron que con esos valores no podían recomendar por el momento, el empleo de esta prueba para el diagnóstico de malignidad de lesiones BI-RADS, 4 dado el elevado número de falsos negativos obtenido en el estudio. Sin embargo, el valor de especificidad obtenido con este dispositivo mejoraba el de la RMN por lo que había que considerar el MAMMI-PET como una herramienta complementaria a las técnicas de imagen convencionales.

Destacar por otro lado, un estudio publicado por O'Connor et al.<sup>(114)</sup> en 2017 propuesto desde un punto de vista más técnico. En él se plantearon modificaciones en la mesa del escáner centrados en la posibilidad de cambiar la sección de la mesa donde se encuentra el dispositivo de apertura para la introducción de la mama buscando mejorar la cantidad de volumen mamario que pueda ser evaluado por el dispositivo y con ello mejorar la detección en las lesiones más cercanas a la pared torácica.

Por último, existen algunas revisiones<sup>(65, 115)</sup> en las que se lleva a cabo un resumen de los diferentes tipos de dispositivos de estudio PET mamodedicados. En estos manuscritos, en los que se incluye el MAMMI-PET, se describen las principales características y diferencias entre los distintos dispositivos disponibles en el mercado.

## 2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

En general, los criterios de inclusión y exclusión del presente trabajo son bastante amplios si los comparamos con estudios similares en la literatura. En el primer estudio de Koolen et al.<sup>(82)</sup> únicamente se incluyeron pacientes que hubieran recibido quimioterapia neoadyuvante mientras que en el de Teixeira et al.<sup>(88)</sup> lo hicieron pacientes que fueran a llevar tratamiento previo bien sistémico o regional. En el estudio actual, dado que el objetivo principal era conseguir ver la validez de la prueba, se decidió incluir a todas las pacientes que fueran a ser sometidas a la prueba durante el periodo de estudio y emplear para la comparación con la histología los datos objetivados en el MAMMI-PET más próximo a la cirugía, es decir, el de después del tratamiento. Esto también ha permitido, aunque con un número bajo de pacientes, calcular las diferencias que se produjeron entre las pacientes que habían recibido quimioterapia neoadyuvante y las que no.

Se incluyeron, al igual que en la mayoría de trabajos<sup>(77, 79, 88)</sup>, solo pacientes con enfermedad probada, por lo que no se ha estudiado la capacidad de detección de enfermedad en población de riesgo. Existen trabajos<sup>(116)</sup> realizados para el estudio de otros dispositivos dbPET en los que por criterios de inclusión entran pacientes con glándula mamaria normal, lesiones benignas o altamente sospechosas de malignidad y se estudian tanto las concordancias para diagnósticos positivos como negativos.

Sin embargo, los criterios de exclusión propuestos son mucho más estrictos dejando fuera del estudio a pacientes con cirugía previa, quimioterapia o radioterapia neoadyuvante, embarazo o lactancia. En nuestro caso los criterios de exclusión fueron más laxos ya que se incluyó una paciente en la que el tumor se detectó en periodo de lactancia, pacientes con quimioterapia y tres pacientes que ya habían presentado cirugías previas, incluso de la misma mama.

Otra diferencia es que en el presente estudio, las pacientes en las que la lesión quedara inicialmente fuera del campo de visión del MAMMI, se excluyeron de entrada. Solo entraron aquellas en las que al menos una de las lesiones entrara dentro del campo de visión del MAMMI-PET. En otros trabajos<sup>(88)</sup> se incluyen todas las lesiones en los cálculos iniciales de sensibilidad, independientemente que queden dentro o fuera del campo de visión, y posteriormente se dan otras cifras tras la exclusión de las mismas.

### **3. ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE EL NÚMERO GLOBAL DE LESIONES VISUALIZADO EN LA ANATOMÍA PATOLÓGICA Y EN CADA PRUEBA DE IMAGEN**

El planteamiento estadístico aportado en el estudio con el cálculo del índice de concordancia *Kappa* no es común en otros trabajos. El único manuscrito en el que se habla de tasas de concordancia en diagnósticos positivos, negativos y globales es el de Dai et al.<sup>(116)</sup> pero son calculadas en porcentaje, no con el coeficiente *Kappa* y sirven para comparar los resultados de una PEM 3D (Gao Neng Medical Equipment Co., Ltd. Hangzhou, China) y la PET corporal total.

Los índices de concordancia obtenidos en este estudio no son especialmente buenos ni para el MAMMI-PET ni para ninguna de las otras pruebas de imagen. Lo que sucede claramente en las cuatro pruebas de imagen es que las tasas de concordancias mejoran si se evalúan por separado la capacidad de detección de lesiones benignas y malignas.

Así para las lesiones benignas la ecografía, mamografía, RMN y MAMMI-PET presentan porcentajes de concordancia de 81,3%, 74,2%, 87,1% Y 84,3% respectivamente. Mientras que al analizar las lesiones malignas las cifras son de: 62,5%, 74,2%, 58,1% y 62,6% respectivamente.



La prueba que mejores resultados obtiene con este análisis estadístico es la ecografía con un índice de concordancia moderado (Kappa 0,410). Tanto en el caso del MAMMI-PET como de la mamografía el índice de concordancia es débil (Kappa 0,349 y 0,298 respectivamente), mientras que en el caso de la RMN el p-valor sale por encima de 0,05 por lo que se considera que la concordancia es nula. Si consideráramos un valor de significación al 10% podríamos decir que la concordancia de la RMN es débil.

El mal resultado global que presenta la RMN desde este planteamiento se explica por una baja tasa de concordancias (58,1%) en el caso de las lesiones malignas. Si analizamos los resultados expuestos en la Tabla 16b podemos ver que la RMN describe lesiones no confirmadas en la AP hasta en 8 pacientes y en 3 de ellas no describe una lesión de más sino dos. Este tasa elevada de falsos positivos con la prueba explicaría la concordancia global débil de la RMN al estudiar el número total de lesiones y su naturaleza.

Fijándonos en la tabla del MAMMI-PET y específicamente en la parte de las lesiones malignas en las que presentan una tasa de concordancia del 62,6%, nos damos cuenta que aproximadamente un tercio de los casos discordantes (12,4%) se dan porque la prueba detecta una lesión de más que no es confirmada por la anatomía patológica. Esto sucede en los otros estudios del dispositivo en los que un cierto porcentaje de los focos adicionales que detecta la prueba no pueden ser finalmente

probados en el estudio definitivo de la pieza quirúrgica. En el caso de Teixeira et al.<sup>(88)</sup> sólo el 38,1% de la lesiones adicionales visualizadas por el MAMMI-PET consiguen ser confirmadas histológicamente.

Esto genera ciertas dudas al no poder confirmar al 100%, mientras no dispongamos de un dispositivo de biopsia acoplado al MAMMI, que en esa zona de mayor captación no existan verdaderamente células malignas ya que en la mayoría de los casos se trata de focos de muy pequeño tamaño. En nuestro caso se intentó solucionar este problema marcando con coordenadas las zonas de captación sospechosa en el MAMMI-PET con el objetivo de que la patóloga cogiera una muestra de dicha zona a pesar de no tener la impresión macroscópica de lesión. Puede ser que en el futuro al disponer de la capacidad de biopsiar de manera directa con el dispositivo todas las zonas de mayor captación, un mayor número de pequeños focos puedan ser confirmados anatomopatológicamente.

## 4. ESTUDIO DE VALIDEZ Y SEGURIDAD DEL MAMMI-PET

Son bastantes los estudios que manejan los conceptos de sensibilidad y especificidad en el estudio de los diferentes dispositivos mamodedicados, si bien existe gran heterogeneidad entre los mismos respecto a las formas en las que estos parámetros se han calculado.

En los resultados de los principales estudios realizados con el dispositivo *Naviscan*<sup>(77, 117, 118)</sup>, se expone por un lado la sensibilidad y especificidad en la capacidad para detectar lesiones índice, entendidas éstas como aquellas ya probadas por biopsia y que han motivado el estudio y por otro lado la sensibilidad para la detección de focos adicionales de lesión. Se trata de estudios con un número de pacientes grande pero con criterios de inclusión y exclusión más estrictos que el actual.

En ellos la capacidad para la detección de lesiones índice de la PEM se sitúa en torno a un 92,5% mientras que la capacidad para detectar focos adicionales de lesión baja hasta un 53%, quedando con ello una sensibilidad global del 80%<sup>(117)</sup>. Por otro lado, se refieren a la sensibilidad para la detección de lesiones benignas que se sitúa en torno a 72,7%<sup>(77)</sup>.

Las cifras de especificidad también varían de un 91,2% al hablar de pacientes con un único foco tumoral al 74% para la detección de focos adicionales dando un resultado global de

86%<sup>(77)</sup>. En ese mismo estudio se obtiene un valor predictivo positivo de 83% y un valor predictivo negativo de 77%. En cuanto a la precisión, de forma global en estos estudios con este dispositivo, la sitúan en torno a un 80%.

En el estudio más antiguo de 2006 realizado con el primer prototipo diseñado por Naviscan, el PEM Flex<sup>(119)</sup> con un total de 77 pacientes encontramos datos de sensibilidad de 90%, especificidad de 86%, valor predictivo positivo de 88%, mismo valor para valor predictivo negativo y precisión. Mientras que estudios japoneses más recientes (2014) realizados con el segundo prototipo, el PEM Flex Solo II<sup>(78)</sup> presentan un descenso en las cifras de sensibilidad a 78,6% con una especificidad de un 90,6%. En estos estudios más recientes, hay una diferencia sustancial en el planteamiento del material y métodos y es que todas las lesiones malignas están confirmadas histológicamente, bien por biopsia o por cirugía.

De manera más reciente en 2017 se publicaba en China un estudio clínico randomizado con los resultados de otro tipo de dispositivo, PEM-3D (*Gao Neng Medical Equipment Co. Ltd. Hangzhou, China*) con un valor de sensibilidad también elevado de 92,8%, sin embargo, con valores de especificidad más bajos que los estudios previos, de 54,5% y precisión de 86,2%<sup>(116)</sup>.

En cuanto a las cifras publicadas respecto del dispositivo MAMMI-PET, en el estudio de Teixeira et al.<sup>(88)</sup>, el planteamiento para el cálculo de la sensibilidad es similar al de los estudios con

Naviscan. Consideran únicamente la capacidad para detectar lesiones índice y se sitúa en un 88,9%. En este trabajo no se describen otros parámetros de calidad o seguridad. En el estudio gallego de Graña et al.<sup>(113)</sup> las cifras de sensibilidad presentadas bajan hasta un 50%, inferior al 75% del presente trabajo, y la especificidad es de 76%, superior a la de este estudio. Hay que tener en cuenta que estos datos no son totalmente comparables ya que esas cifras se obtienen al emplear el MAMMI-PET en la evaluación de lesiones clasificadas únicamente como BI-RADS 4 y no de forma general.

Como se puede comprobar de lo expuesto, son múltiples no solo los dispositivos dbPET que se están estudiando y desarrollando sino también las formas de plantear los análisis y de estimar los parámetros de calidad de las pruebas. En 2014 Caldarella et al.<sup>(120)</sup> llevaron a cabo un meta-análisis incluyendo los datos de los principales estudios publicados sobre PET mamodedicadas estimando unos valores generales de sensibilidad de 85% (95% CI, 83%-88%) y especificidad de 79% (95% CI, 74%-83%). Ya apuntaban entonces los autores de este meta-análisis que los estudios incluidos en la revisión eran muy heterogéneos en la estimación de sensibilidad y especificidad, a lo que hay que sumar que en esta revisión no entraron los estudios de los años más recientes.

En lo que parece que sí que coincidan casi todos los trabajos es que las cifras de sensibilidad que se presentan para los

dispositivos mamodedicados superan las de la PET/TAC corporal total para el estudio de lesiones mamarias<sup>(78-80, 116)</sup>. Por ejemplo en el estudio de Wahl et al.<sup>(121)</sup> se hablaba de cifras de sensibilidad para la PET que variaban desde un 64% hasta un 96%.

En el estudio actual es importante destacar varios aspectos diferenciadores. En primer lugar, hay que tener en cuenta que de acuerdo con las definiciones empleadas para falso positivos, verdadero positivo, falso negativo y verdadero negativo solo se han calculado los parámetros para establecer la capacidad del MAMMI-PET en la detección de las lesiones malignas ya que el tener una lesión benigna o no lesión se ha considerado de la misma forma. Por otro lado, el análisis en este estudio se ha realizado comparativamente de forma íntegra con los hallazgos de la pieza quirúrgica definitiva, no ha bastado con confirmaciones de malignidad por biopsia o por otras pruebas de imagen como ocurre en otros muchos trabajos. Además se ha considerado de forma conjunta la capacidad de detección de todos los focos tumorales, no se ha separado la capacidad para detectar el foco principal de la capacidad para detectar focos adicionales, entendiendo que éstos ya de por sí serán probablemente de tamaño más pequeño y más difícilmente visualizados en las pruebas tradicionales.

El dato global de sensibilidad que presentamos para la detección de lesiones malignas es de 75%, que si bien se queda alejado de los datos por encima del 90% que se presentan cuando se habla de capacidad para detectar lesiones índice, no está tan lejos del 80% que presentan Berg et al.<sup>(117)</sup> como dato de

sensibilidad global del *Naviscan* al tener en cuenta la capacidad para detectar todos los focos tumorales (índice más focos adicionales).

En cuanto a la especificidad obtenida de 57,1% es bastante más baja que la presentada en la mayoría de trabajos y solo equiparable a los datos del estudio chino<sup>(116)</sup>, que por otro lado es de los pocos diseñados de forma parecida al nuestro en cuanto a que emplea una concordancia histológica estricta.

Hay que tener en cuenta que en un estudio en el que se incluyen pacientes con cáncer de mama ya biopsiado y no pacientes sanas no son muy numerosos los supuestos de negatividad que entran en el cálculo de la especificidad.

En la fórmula para el cálculo de la especificidad se consideran los casos verdaderos negativos y falsos positivos. En este caso como casos verdaderos negativos únicamente pudieron ser consideradas las lesiones benignas que fueron 8 y los casos de respuesta completa en los que no existía tampoco lesión benigna que fueron 3. En el estudio con mayor número de casos realizado hasta la fecha con MAMMI-PET<sup>(88)</sup> no se dieron datos de especificidad ni precisión por esta misma razón, ya que solo incluyeron pacientes con lesión mamaria confirmada. En este artículo no se explica cómo consideraron los casos de respuesta completa o si estos fueron excluidos del estudio.

El valor predictivo positivo de la prueba fue alto (81,8%), lo que refuerza la hipótesis planteada desde el origen de este dispositivo de poder emplear esta prueba en los casos en los que se generen dudas con los estudios convencionales. Por ejemplo, en pacientes con mamas ya operadas y dudas de recaída local. Esta cifra es muy similar a la obtenida de 83% en el estudio de Schilling et al. <sup>(77)</sup> o el 88% del estudio de Berg et al.<sup>(119)</sup>.

De la misma manera que ocurre con la especificidad, el valor predictivo negativo obtenido de 47,1% está por debajo de los valores en torno a 70-80% presentados por otros autores<sup>(77, 119)</sup>. La explicación es probablemente la misma que en el caso de la especificidad. La participación en el cálculo de este parámetro de los supuestos verdaderos negativos, escasos al no incluir pacientes sanas o sospechosas como hacen otros trabajos, influye y hace poco fiables estos valores.

Los datos de precisión de la prueba alcanzados del 70%, aunque no pueden considerarse un resultado malo, también son inferiores a las cifras ya presentados de otros trabajos situados entre 80% y 90%<sup>(77, 116, 119)</sup>. El haber establecido criterios de exclusión menos estrictos que en otros trabajos, sobre todo por la participación de pacientes con neoadyuvancia, generalmente excluidas en la mayoría de estudios repasados, puede haber influido en la obtención de una cifra más baja.



#### **4.1. Revisión de los casos falsos negativos**

Un total de 9 de las 36 lesiones malignas incluidas no fueron detectadas por el MAMMI-PET dando una tasa de falsos negativos del 25%. Este dato sorprende en un primer momento ya que tratándose de una prueba con una sensibilidad supuestamente alta, el número de falsos negativos es demasiado elevado.

En los demás trabajos también se producen casos de falsos negativos pero en menor porcentaje. Por ejemplo Teixeira et al.<sup>(88)</sup> presentan una tasa de falsos negativos de 11,1%. Las principales explicaciones que encuentran los autores por las que estas lesiones pasaron desapercibidas son: problemas en la posición de la paciente que generan que la lesión no entre dentro del FOV del dispositivo, insuficiente captación de 18F-FDG y el tamaño demasiado pequeño de la lesión<sup>(77)</sup>. Se ha descrito incluso un aumento progresivo de la sensibilidad de detección a medida que aumenta el tamaño de la lesión mejorando claramente cuando la lesión es superior a 1cm tanto para las dbPET<sup>(117)</sup> como para las WBPET<sup>(73)</sup>.

Hemos realizado un análisis retrospectivo de todos los casos falsos negativos obtenidos en el estudio. 6 de los 9 casos con lesiones que pasaron inadvertidas se produjeron en 5 pacientes que habían recibido neoadyuvancia. En 4 de estas pacientes el MAMMI dio respuesta completa existiendo todavía uno o dos focos de lesión según el análisis histológico. 4 de estas lesiones fueron Luminal A en el análisis inmunohistoquímico, 2 de ellas con un Ki-

67 de 5%, otra de 3% y otra de 12%. Esta escasa actividad proliferativa tras el tratamiento quimioterápico podría explicar la ausencia de captación de 18F-FDG por parte de estas células tumorales remanentes.

La quinta paciente en la que el MAMMI-PET dio respuesta completa existiendo todavía tumor, fue un error operador dependiente. En este caso toda la mama era tumoral, lo que se tradujo en una visualización homogénea de la mama en la misma escala de grises en la imagen sin focos que hipercaptaran y que por lo tanto fueran descritos como sospechosos de malignidad. Al no tener tejido sano sobre el que calibrar la escala de grises, se tomó el tejido tumoral como el basal y aparecía toda la mama en un tono gris claro. Al revisar el caso posteriormente, en la PET/TAC corporal total se evidenciaba un aumento completo de la captación en la mama enferma respecto a la contralateral. Se trataba de una mama pequeña con una lesión triple negativo de 13cm en la AP.

El último caso de neoadyuvancia fue una paciente en la que la prueba describió dos focos en cuadrante superior externo y retroareola de mama izquierda mientras que la AP dio tres. El tercer foco no visualizado por el MAMMI fue una lesión también retroareolar de 15x10x10mm (cráneo-caudal x latero-lateral x antero-posterior), de estirpe Luminal B, con menos de 25% de componente in situ y grado 3 de diferenciación. El Ki-67 fue de 15%, lo que tampoco resulta muy elevado.

Los otros 3 casos falsos negativos se produjeron en 3 pacientes que no habían recibido neoadyuvancia. En todas ellas, el MAMMI describió algún foco tumoral pero dejó de ver alguno adicional. En el primero, se describe un foco grande pero deja de ver otro en el cuadrante contiguo de 12mm de diámetro máximo, siendo una lesión de estirpe triple negativo. En esta paciente pensamos que se produjo un desdoblamiento de lesión, el MAMMI vio como una lesión única de 65,4mm lo que en la histología fue descrito como una lesión grande de 60mm y una contigua de 10x12mm.

En otro de los casos, el MAMMI no describió un segundo foco de lesión de estirpe triple negativo pero con un diámetro máximo de 8mm. El último caso se trató de una paciente ya intervenida de la misma mama en la que el MAMMI describió dos focos que se confirmaron en la AP pero dejó de ver un tercero con un diámetro máximo de 4mm de estirpe tumoral HER2. En estos dos últimos casos probablemente el tamaño subcentimétrico de las lesiones haya sido el causante de la no visualización en la prueba.

Curiosamente todos los casos de falsos negativos fueron carcinomas ductales infiltrantes. Los 4 casos de carcinoma lobulillar infiltrante fueron bien detectados por el MAMMI-PET. Se ha descrito que la estirpe lobulillar es la que presenta peor captación de <sup>18</sup>F-FDG por lo que la sensibilidad para la detección de este tipo de tumores tanto en la PET como en las dbPET es inferior a la del ductal<sup>(118, 122, 123)</sup>. En nuestro estudio no se confirma esta teoría pero

tampoco resulta muy relevante dado el número reducido de carcinomas lobulillares incluidos.

#### **4.2. Revisión de los casos falsos positivos**

El MAMMI-PET dio un diagnóstico de malignidad siendo la AP negativa o benigna en 6 lesiones pero únicamente en 4 pacientes. Tres de ellas habían recibido quimioterapia neoadyuvante y una era diabética.

En el caso de la paciente diabética el MAMMI describió dos lesiones de las que solo una fue confirmada como maligna. En la otra zona de mayor captación descrita como maligna por el MAMMI, se objetivó una lesión benigna que fue catalogada como una adenopatía intramamaria con hiperplasia folicular pero sin células malignas. Puede que este ganglio hiperplásico fuera responsable de la mayor captación de 18F-FDG.

En otra de las pacientes que recibió neoadyuvancia el MAMMI-PET objetivó 3 lesiones describiendo la AP solo 2. Los tamaños de la segunda y tercera lesión dados por el MAMMI fueron de 11x11x8mm y de 6x5x4mm, ambas lesiones situadas próximas en el mismo cuadrante (cuadrante superior externo). La AP da un tamaño de lesión en dicho cuadrante de 15x30x15mm por lo que pensamos que quizás en el MAMMI se catalogaron como dos lesiones lo que en la AP se dio como una sola de mayor tamaño que incluiría las dos previas.

La tercera de las pacientes con quimioterapia presentó dos casos de falsos positivos, se trata de una paciente con un carcinoma de estirpe mucinosa en la que, tras el tratamiento la AP dio una respuesta completa sin lesiones malignas mientras que el MAMMI-PET evidenció dos focos de hipercaptación no evidenciados en la PET corporal total y que medían 5x6x9mm y de 4x4x4mm.

Por último, la única paciente que no recibió tratamiento previo con quimioterapia también presentó dos casos de falsos positivos. Se trataba de una paciente con una neoplasia bilateral y con complejidades en la visualización de la prueba. Una de las lesiones de la paciente sí que entraba dentro del campo de visión del MAMMI por lo que no fue excluida del estudio, pero se evidenciaron dos lesiones más solo en la WBPET que fueron contadas como parte del estudio de medicina nuclear aunque quedaban fuera del anillo del MAMMI. La lesión confirmada como carcinoma ductal infiltrante con un SUV<sub>máx</sub> de 3,1 quedaba fuera del anillo del MAMMI por proximidad al pectoral pero fue evidenciada por la PET. La otra visualizada por la PET en situación paraesternal de mama izquierda fue un CDIS. Dentro de nuestro planteamiento de material y métodos, esta entidad se ha considerado una lesión benigna por lo que ha entrado como un caso falso positivo. La tercera lesión visualizada en el MAMMI en línea intercuadrántica superior de mama derecha fue de 7x4x6mm y no fue confirmada por la AP.

Si no consideráramos el CDIS como un falso positivo ya que por un lado fue visualizado por la PET y por otro puede ser lógico que pueda verse como una zona de hipercaptante ya que contiene células tumorales con mayor captación de 18F-FDG y tenemos en cuenta que en otro de los casos pudo darse un caso de desdoblamiento de las lesiones en la prueba, solo nos quedarían 4 casos de falsos positivos. En todos ellos, el MAMMI describió lesiones subcentimétricas que no pudieron confirmarse en el estudio del espécimen quirúrgico.

Los principales motivos por lo que se producen estos falsos positivos en las diferentes series son la existencia de lesiones inflamatorias u otras entidades benignas que podrían tener una mayor tasa metabólica de glucosa respecto al tejido mamario normal. Se han descritos falsos positivos por lesiones inflamatorias, adenofibroma<sup>(116)</sup>, hiperplasias ductales y necrosis grasas<sup>(77)</sup>. Puede que el caso de la hiperplasia folicular del ganglio intramamario sea otra de las entidades que puede dar esta falsa imagen de malignidad respecto al tejido mamario normal

#### **4.3. Análisis por grupos de quimioterapia**

La quimioterapia neoadyuvante juega un papel muy importante en pacientes con enfermedad localmente avanzada. Participa en el tratamiento de micrometástasis, reduce el tamaño tumoral y mejora tanto la operabilidad de las pacientes como la posibilidad de realizar cirugías conservadoras<sup>(124)</sup>. Es por ello que

un porcentaje elevado de las pacientes que vamos a intervenir habrán llevado algún tipo de tratamiento previo.

En este estudio el porcentaje de pacientes con quimioterapia es muy elevado (62,5%) ya que una de las vías de entrada al estudio fue la necesidad de realizar una PET como estudio de extensión. Al tratarse de pacientes con estadios avanzados de la enfermedad que requerían la realización de una PET, muchas de ellas presentaron indicación de quimioterapia neoadyuvante, de acuerdo a decisión tomada en el comité multidisciplinar.

La medida de las tasas del metabolismo de la glucosa en la PET se ha reconocido como una herramienta diagnóstica importante, ya que una pronta disminución en la captación de glucosa por parte del tumor se ha relacionado con una mejor supervivencia global y libre de enfermedad<sup>(124, 125)</sup>.

Es por ello que son múltiples las publicaciones que en los últimos años han propuesto la PET para el diagnóstico temprano de pacientes respondedoras y no respondedoras al tratamiento dando así la posibilidad de cambiar de estrategia terapéutica en los casos de mala respuesta<sup>(126)</sup>. De hecho, la evaluación de respuesta tras tratamiento supone uno de los escenarios más apropiados para el empleo de la PET/TAC en oncología mamaria según una guía recientemente publicada por la Sociedad de Medicina Nuclear e Imagen Molecular (SNMMI)<sup>(127)</sup>. También han surgido los primeros estudios de evaluación de respuesta a la quimioterapia con dispositivos dbPET<sup>(128, 129)</sup>, sin encontrar por el momento

diferencias con la PET en la capacidad de predecir respuesta completa.

Sin embargo, estos estudios están diseñados para predecir de forma temprana qué pacientes van a responder al tratamiento y cuales no por lo que las pruebas están realizadas tras el primer o segundo ciclo de quimioterapia. Esto es totalmente diferente al planteamiento en el presente estudio en el que se realizan las pruebas de imagen al finalizar la neoadyuvancia o cuando solo queda un ciclo de tratamiento, en el mes previo a la intervención. Que la PET sea un buen predictor de respuesta temprano no es sinónimo de que sea una buena herramienta para la evaluación del estado de la mama con o sin enfermedad residual al finalizar el tratamiento.

De hecho en este estudio, todos los parámetros de calidad y seguridad de la prueba bajan significativamente en el grupo de pacientes que han recibido quimioterapia neoadyuvante respecto a las que han sido intervenidas directamente. La capacidad de detectar enfermedad residual, es decir, la sensibilidad se reduce del 80% en el grupo sin quimioterapia hasta el 71% en el grupo de quimioterapia.

Estos datos concuerdan con las conclusiones obtenidas en el meta-análisis de Sheikhabaei et al.<sup>(130)</sup> en el que tras incluir 10 estudios concluyeron que la PET/TAC obtenía peores resultados que la RMN tras la compleción de la quimioterapia pero superaba a la RMN en la evaluación intraquimioterapia. Por otro lado, en el



estudio realizado con PEM Flex Solo II por Noritake et al.<sup>(129)</sup> concluyeron que la PEM era más sensible para la detección de enfermedad residual cuando se comparaba con la PET corporal total.

En este último trabajo en el que se incluyeron 20 pacientes tras la finalización de todos los ciclos de quimioterapia, se obtuvieron mejores resultados que los del estudio actual excepto en el valor predictivo positivo. La tasa de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo en dicho estudio fueron de 82%, 63%, 75% y 81% respectivamente, por encima del 71%, 50%, 78,9% y 40% obtenidos en el grupo de quimioterapia en el presente estudio. En su caso, 9 de los 20 pacientes alcanzaron una respuesta patológica completa mientras que en el nuestro solo 5. El hecho de ser un estudio específicamente dedicado a la evaluación de respuesta en el que se consideraron y calcularon otros parámetros como el valor de captación en la PEM, el coeficiente tumor/fondo, la disminución del SUV<sub>máx</sub> y los criterios morfológicos, podría explicar las diferencias en los resultados con respecto a los nuestros.

#### **4.4. Análisis por subtipos tumorales, grado histológico y valor de Ki-67**

Los resultados analizados por subtipos tumorales según la clasificación de St. Gallen demuestran un aumento de la

sensibilidad estadísticamente significativa de los casos Luminal B respecto al subtipo Luminal A, alcanzándose en el primero una sensibilidad del 91,7% frente al 50% en el segundo.

De forma general, la sensibilidad del MAMMI-PET mejora en los casos de positividad para el receptor HER2, tanto los Luminal como los no Luminal (100% y 75% respectivamente). Sin embargo, al existir solo 6 pacientes que presenten el receptor positivo, no se ha alcanzado la significación estadística al establecer las comparaciones respecto a otros subtipos.

Estas diferencias objetivadas entre ambos subtipos luminales parecen lógicas si tenemos en cuenta que lo que diferencia ambos subgrupos es el valor de Ki-67. Tratándose de un índice de proliferación celular, es normal que lesiones con mayor grado de actividad sean mejor visualizadas en una prueba con carácter metabólico como es el MAMMI-PET. 4 de los 9 casos falsos negativos (44,4%) se producen en lesiones Luminal A, tres de ellos con índices de proliferación celular inferiores al 5%.

En un trabajo publicado por Koolen et al.<sup>(131)</sup> en 2013 en pacientes con cánceres de mama estadio T1, obtuvieron una visualización en la PET/TAC del 100% de los tumores triple negativo y HER2 positivos mientras que sólo se visualizaron el 83% de los tumores con receptores de estrógenos positivos y HER2 negativo con diferencias estadísticamente significativas si se consideraban tres grupos (RE+/HER2-, triple negativo y HER2+). En nuestro trabajo solo se obtiene un 83,3% de sensibilidad global

si se tienen en cuenta todos los casos de positividad al HER2 y un 75% en el caso de los triple negativos, por lo que no se confirma esta tendencia de la serie de Koolen. El hecho de tener en cuenta los 5 subtipos tumorales de St. Gallen a la hora de establecer las comparaciones y no únicamente tres grupos puede haber influido en los resultados obtenidos. También hay que considerar que el caso en el que se produce un error de interpretación en el MAMMI es un triple negativo, lo que aumenta hasta 3 pacientes la tasa de falsos negativos y disminuye la sensibilidad en este subtipo.

Al realizar el análisis teniendo en cuenta únicamente el valor de Ki-67 de las lesiones sí que se observa una clara tendencia al aumento de sensibilidad del MAMMI-PET a medida que aumenta este índice pasando de 55,8% en el grupo con un Ki-67 inferior al 14% hasta un 88,9% en el grupo de Ki-67 superior al 30%. Aunque no se han podido demostrar diferencias estadísticamente significativas con el test Z (probablemente en relación al pequeño tamaño muestral) parece claro que este es uno de los factores fundamentales que condiciona la visibilidad de las lesiones malignas en la prueba a estudio.

En futuros estudios con un tamaño muestral superior, podemos decir casi con total seguridad, que el índice de proliferación celular se constituirá como un factor predictor significativo de falsos negativos con el MAMMI, de forma que a mayor grado de Ki-67, menor tasa de falsos negativos con la prueba.

En cuanto al análisis por grado histológico, no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre subgrupos. En 2006 Kumar et al.<sup>(132)</sup> propusieron que un menor grado tumoral se correlacionaría con una mayor tasa de falsos negativos con la PET en relación a una menor captación de 18F-FDG y por lo tanto un menor SUV máximo y medio en estas lesiones. Esta asociación no se ha demostrado en nuestros resultados ya que los tres grupos establecidos por grado histológico presentan sensibilidades parecidas entre 69-77% sin mostrar esta tendencia al aumento de sensibilidad en el grado mayor.

En el estudio de Teixeira et al.<sup>(88)</sup> realizado con MAMMI-PET, se obtuvo que ni el grado histológico ni la histología tumoral ni el status hormonal del tumor afectaban al grado de captación de 18F-FDG de las lesiones índice. Si bien, si tenían en cuenta los resultados del centro holandés únicamente, sí que obtenían una influencia del grado histológico. De esta manera, a mayor grado histológico, mayor era la visibilidad de las lesiones índice con la prueba de imagen.

#### **4.5. Análisis por grado de CDIS en el tumor infiltrante**

No se han conseguido establecer diferencias en la capacidad de detección del MAMMI-PET según el grado de componente in situ que presenta el tumor. De hecho, de forma paradójica, llega al 100% en los tumores que presentan más de un 25% de componente in situ. Por otro lado, respecto a los dos

tumores que fueron totalmente in situ, uno quedaba fuera de campo del MAMMI pero fue descrito por la PET mientras que otro no se describió como lesión maligna por el MAMMI ya que no presentó captación patológica.

En los estudios iniciales con PET corporales totales sí se detectaba una disminución de la tasa de sensibilidad en la detección de los carcinomas ductales in situ hasta un 10% según Avril et al<sup>(73)</sup>. También han sido considerados una de los principales problemas de falsos negativos con la RMN<sup>(133)</sup>.

Sin embargo, en los últimos estudios con dispositivos mamodedicados se han llegado a describir tasas de sensibilidad de hasta un 91%<sup>(119)</sup> para los CDIS. Esta capacidad de detectar los carcinomas tanto infiltrantes como in situ por igual cuadra con los resultados obtenidos, de forma que aunque aumente la proporción de componente in situ que presenta el tumor no se reduce la capacidad de detección de las lesiones por el MAMMI-PET.

#### **4.6. Correlación entre el valor de SUV<sub>máx</sub> y los factores histopatológicos del tumor**

La asociación entre el valor del SUV máximo o medio y diferentes factores histopatológicos e inmunohistoquímicos del cáncer de mama ha sido objeto de múltiples trabajos publicados en los últimos años.

Se ha encontrado una correlación significativa entre el valor del SUV y el de Ki-67 en diferentes series de forma que a mayor índice de proliferación celular mayor es el valor del SUV<sub>máx</sub> alcanzado por las lesiones en la PET<sup>(99, 101, 102, 131)</sup>. Las células en proceso de división requieren mayor aporte de glucosa y los tumores con alta tasa de crecimiento muestran un aumento en la captación de F18-FDG por lo que es lógico que exista una asociación entre el valor de SUV y la expresión de Ki-67<sup>(99)</sup>.

Esta correlación no ha podido ser demostrada en nuestros resultados (coeficiente de correlación de Spearman 0,097, p-valor 0,645). Tampoco se ha demostrado al realizar el análisis por rangos empleando el Kruskal-Wallis ni teniendo en cuenta 15% y 30% como punto de corte ni únicamente el 30%. Sí que se evidencia una tendencia a un incremento del SUV en el grupo de Ki-67 superior a 30% con un valor de  $3,78 \pm 1,73$  frente a  $2,68 \pm 1,12$  en el grupo de Ki-67 inferior a 14%. Es cierto que en el resto de trabajos emplean el 15% de valor de Ki-67 como punto de corte pero tampoco realizando así el análisis, se alcanzaba la significación estadística.

En el análisis por subtipos tumorales de St. Gallen tampoco se demostró asociación estadísticamente significativa con el valor de SUV<sub>máx</sub>. La media de SUV<sub>máx</sub> de los tumores triple negativo fue discretamente superior ( $3,71 \pm 1,99$ ) respecto a los HER2 y los Luminal A pero sin alcanzar el p-valor la significación estadística al comparar los subgrupos. El estudio de Yanai et al.<sup>(80)</sup> consiguió obtener diferencias estadísticamente significativas en la estimación de Kruskal-Wallis al dividir los subtipos en Luminal A+B, HER2 y

triple negativo. Los valores medios de SUV fueron subiendo en el orden nombrado, siendo más altos en los tumores triple negativo.

Los resultados del análisis de asociación entre el valor del SUV<sub>máx</sub> y el subtipo histológico (CDI vs CLI), positividad a los receptores hormonales, positividad del receptor HER2, status triple negativo y grado histológico tampoco resultaron estadísticamente significativos. La existencia de una asociación positiva entre el SUV<sub>máx</sub> y estos factores tumorales resulta variable en la bibliografía.

La mayoría de trabajos encuentran diferencias entre los valores de SUV<sub>máx</sub> según subtipo histológico presentando en general, el subtipo lobulillar menor SUV<sub>máx</sub> que el ductal<sup>(94, 134, 135)</sup>. Mientras que algunas series muestran un aumento de los valores de SUV<sub>máx</sub> en los tumores con negatividad para receptores de estrógenos y progesterona respecto a los que tumores que presentan positividad para estos receptores<sup>(94, 99, 100)</sup>, otras no han objetivado ninguna relación entre estos parámetros<sup>(101, 102, 104)</sup>.

En líneas generales, la positividad o negatividad para el receptor HER2 no asocia diferencias en los valores de SUV<sub>máx</sub><sup>(97, 101, 102, 134)</sup>, aunque como sucedía con los receptores hormonales, otros autores sí que encuentran una asociación positiva con este marcador<sup>(94, 100, 112)</sup>. El subtipo molecular triple negativo también se ha asociado con un mayor SUV<sub>máx</sub> al compararlo con los tumores no triples negativos<sup>(97, 100)</sup>

Los resultados son más homogéneos entre las series al evaluar la asociación del SUV<sub>máx</sub> con el grado histológico de manera que a menor grado de diferenciación, es decir, mayor grado histológico, mayor es el nivel de SUV<sub>máx</sub> alcanzado por las lesiones en la PET<sup>(97, 134, 135)</sup>. Esta asociación no resulta sorprendente ya que los tumores con un metabolismo alto de la glucosa proliferan activamente, y los tumores con alta actividad de proliferación suelen mostrar un alto grado histológico<sup>(104, 136, 137)</sup>

Hay que considerar que para la realización de estas comparaciones en nuestro trabajo solo ha sido considerado el SUV<sub>máx</sub> de las lesiones visualizadas en la PET siendo el número total de lesiones evaluadas de 25. Aunque se evidencian ciertas tendencias en consonancia con la mayoría de las series como el aumento de valor de SUV<sub>máx</sub> a medida que lo hace el grado de Ki-67 o el SUV<sub>máx</sub> más elevado en los tumores triple negativos, el número reducido de casos en cada grupo al evaluar los diferentes parámetros probablemente haya afectado al hecho de que el p-valor haya sido en todos los casos superior a 0,05.

Actualmente en nuestro centro no está completamente desarrollado el *software* para el cálculo del SUV con el dispositivo del MAMMI-PET. El único estudio que presenta resultados empleando el cálculo de SUV del MAMMI se publicó en 2014<sup>(83)</sup> con el objetivo de evaluar el grado de heterogeneidad de captación de 18F-FDG de las lesiones y compararlo con los resultados de la PET/TAC.



Evidenciaron un SUV<sub>máx</sub> mayor en el MAMMI respecto a la PET pero no evidenciaron asociación entre el grado de heterogeneidad de captación intratumoral del MAMMI y la histología, el subtipo molecular o el grado histológico.

## **5. ESTUDIO DE VALIDEZ Y SEGURIDAD DE LA ECOGRAFÍA, MAMOGRAFÍA Y RMN. COMPARACIÓN CON EL MAMMI-PET**

La mamografía es por lo general, la prueba de imagen preferida en los programas de cribado poblacional. La sensibilidad de la mamografía varía según las publicaciones entre un 63% y un 98%<sup>(138, 139)</sup>, pero se ha descrito que puede descender hasta un 30-48% en casos de mamas densas<sup>(37, 140)</sup>. En el presente estudio se obtiene una sensibilidad del 69,4% para la mamografía, dentro del rango comentado cuando no se tienen en cuenta las características de densidad mamaria. Sin embargo, los datos de valor predictivo fundamentalmente el positivo son buenos para esta prueba con un 96,2%. Solo existe un caso en la serie que haya sido considerado falso positivo, sin embargo hasta 11 lesiones malignas llegan a pasar desapercibidas con la prueba.

Teniendo en cuenta esta tasa importante de falsos negativos en la mamografía se ha investigado acerca de la posibilidad de sumar otras pruebas de imagen al cribado. Existen trabajos que demuestran que añadiendo la ecografía a la mamografía y la exploración física se podrían obtener sensibilidades incluso del 96% en la detección de malignidad. Incluso se ha llegado a proponer, sumar la resonancia magnética al cribado en casos de densidad mamaria importante. Las mamas densas, además de tener un riesgo más elevado de cáncer, presentan más

posibilidades de que las lesiones pasen desapercibidas en la mamografía.

El problema que presentan estas dos pruebas, además de la dificultad en la selección de las pacientes que puedan beneficiarse de una de ellas o de ambas en el programa de cribado, es la sobrestimación de enfermedad en la evaluación preoperatoria así como la detección de múltiples hallazgos incidentales que requieren un elevado número de biopsias adicionales o de seguimientos con nuevas pruebas de imagen.

En un estudio comparativo llevado a cabo en 2004<sup>(141)</sup> se obtuvo una tasa de sobrestimación de la extensión de la enfermedad con RMN del 33% que llegaba al 50% en el caso de CDIS y hasta un 48% de seguimientos en pacientes con hallazgos incidentales. Se practicaron hasta 93 biopsias adicionales por hallazgos de ecografía donde el 45% resultaron ser hallazgos benignos y 115 biopsias por hallazgos de RMN en los que no se objetivó malignidad ni atipia en un 44,3%. Sin embargo la tasa de falsos negativos con la RMN fue muy baja (5,6%) con una mejora estadísticamente significativa de la sensibilidad tanto para la ecografía como para la RMN.

En nuestra serie podemos comprobar este aumento de sensibilidad al 77,8% con la ecografía y todavía superior de 85,3% con la RMN respecto al 69,4% obtenido en la mamografía. Todo ello explicado por una disminución del número de falsos negativos o lo que es lo mismo, de cánceres que la prueba deja de detectar,

que llegan a ser 11 casos en el caso de la mamografía por tan solo 5 en el caso de la RMN.

Sin embargo, tal y como se objetivó en la serie comparativa anteriormente descrita<sup>(141)</sup>, el número de falsos positivos se eleva hasta 9 en el caso el caso de la RMN, siendo de 5 en el caso de la ecografía y tan solo de 1 en el caso de la mamografía. Todo ello se traduce en una especificidad y un valor predictivo positivo para la mamografía superior al de las otras dos pruebas. Por lo tanto si una lesión aparece caracterizada como maligna en la mamografía, la probabilidad de que sea maligna es de un 96,2%, mientras que si encontramos un hallazgo sospechoso en la RMN esta probabilidad baja hasta un 76,3% lo que lleva en ocasiones a biopsias y seguimientos innecesarios de lesiones.

Es por ello que a día de hoy no existe una prueba perfecta y sigue siendo controvertida la adición de alguna de estas dos pruebas a la mamografía dentro del programa de cribado. Parece claro que añadir estas pruebas a la mamografía y exploración física tradicionales, supone un aumento de detección de focos adicionales entre un 27% un 34%<sup>(142, 143)</sup>. Sin embargo también parece demostrado que su adición conlleva un elevado número de biopsias y nuevas pruebas de imagen innecesarias.

Si comparamos estos valores de las otras pruebas con los del MAMMI-PET (Tabla 31), vemos que su sensibilidad del 75% se sitúa en un punto intermedio, algo superior a la obtenida con la mamografía (69,4%) pero inferior a la de la RMN (85,3%). Lo mismo

sucede con el valor predictivo positivo del 81,8% y por lo tanto, inferior al de la mamografía (96,2%) y superior al de la RMN (76,3%). Los valores calculados para el MAMMI-PET son bastante similares a los valores obtenidos con la ecografía con una sensibilidad para esta última prueba de 77,8% y valor predictivo positivo de 84,8%.

Los resultados obtenidos en la sensibilidad del MAMMI-PET han sido algo peores de lo esperado al plantear el estudio. Por los motivos explicados en los apartados de revisión de casos, se han producido hasta 9 casos de falsos negativos, por tan solo 5 de la RMN, similar a los 8 de la ecografía y mejor que los 11 de la mamografía.

En la comparación de sensibilidad realizada con cada prueba respecto al MAMMI-PET no se han demostrado diferencias estadísticamente significativas. Probablemente habría que plantear un estudio comparativo con un número de pacientes superior para poder llegar a encontrar alguna diferencia entre pruebas.

Asimismo en el planteamiento inicial del estudio, se pensaba que el número de casos falsos positivos podría ser elevado con esta prueba por su mecanismo de acción, ya que existen zonas de inflamación o patología benigna que pueden captar 18F-FDG resultando en una lesión sospechosa. Sin embargo se han obtenido 6 casos de falsos positivos frente a los 9 obtenidos con la RMN. Este dato es similar a los 5 falsos positivos de la ecografía y resulta

peor que el único caso en el que la mamografía detecta una lesión maligna cuando no la hay.

A día de hoy, no poseemos ningún estudio con el que comparar nuestros resultados en el que se hayan analizado los valores de sensibilidad del dispositivo MAMMI-PET respecto a cualquiera de las otras tres pruebas de imagen. En el trabajo de Schilling et al.<sup>(77)</sup> en el que se llevó a cabo una comparación entre los resultados del dispositivo *Naviscan* y la RMN se obtuvieron valores de sensibilidad similares, sin diferencias estadísticamente significativas para ambas pruebas tanto en el despistaje de lesiones como en la detección de focos adicionales.

## **6. CONCORDANCIA ENTRE LOS DIÁMETROS DE LAS PRUEBAS DE IMAGEN Y LA AP**

Al realizar el análisis de concordancia de diámetros empleando el CCI obtenemos la mejor correlación para los diámetros cráneo-caudal y latero-lateral de la RMN con valores de concordancia óptima. El tercer diámetro estudiado, el antero-posterior, presenta una concordancia moderada con esta prueba. Por lo que de acuerdo a los datos obtenidos en este estudio, la prueba de imagen cuya medición de lesión se aproxima más a los obtenidos en la anatomía patológica definitiva es la RMN. La mayor precisión de la RMN en la estimación de medidas de la lesión respecto a la mamografía y la ecografía, ha sido descrita por varias series<sup>(144)</sup>, especialmente en lesiones que han recibido tratamiento quimioterápico neoadyuvante<sup>(145, 146)</sup>.

Rominger et al.<sup>(147)</sup> investigaron múltiples factores que pudieran afectar en la medición de las lesiones en la RMN, obteniendo en el análisis multivariante, que únicamente la clasificación BI-RADS de la lesión influía en la concordancia de diámetros entre la RMN y la histología.

En junio de 2019 se publicó un artículo español que comparaba la precisión en la medición del tamaño tumoral respecto a la histopatología de la mamografía, ecografía y resonancia magnética<sup>(148)</sup>. También obtienen unos mejores resultados para la resonancia pero sin llegar a evidenciar diferencias

estadísticamente significativas con las otras pruebas ni de forma global ni cuando tenían en cuenta el grupo histológico o la edad.

Aunque en este trabajo no se diferenciaba el cálculo por separado de los tres diámetros, al compararlo con nuestros resultados vemos que se cumplen algunas concordancias. Describen una tendencia global a la infraestimación del tamaño tumoral tanto con la RMN como con la ecografía. Esto se demuestra también en nuestra serie, exceptuando el diámetro antero-posterior de la RMN en cuya medición la prueba dio valores superiores a los que aportó posteriormente la histología.

Por otro lado, en el caso de la mamografía se obtienen conclusiones totalmente diferentes ya que en ese estudio también se describe una tendencia global a la infraestimación del tamaño tumoral mientras que en nuestros resultados se obtiene una sobrestimación de los diámetros medidos por la mamografía en los tres ejes.

El MAMMI-PET presenta una concordancia óptima en los tres ejes, mejorando la concordancia que demuestran tanto la mamografía como la ecografía. Dichas pruebas presentan malos resultados de concordancia sobre todo en la medición del diámetro antero-posterior, lo que tiene sentido ya que son pruebas bidimensionales en las que resulta difícil medir la profundidad de la lesión.

Cuando analizamos los datos empleando el coeficiente de correlación de Spearman ( $\rho$ ), obtenemos que el MAMMI presenta



una correlación significativa ( $p\text{-valor} < 0,05$ ) por encima de 0,4 en todos los diámetros. La existencia de una correlación positiva se interpreta de forma que a medida que aumentan los diámetros en la imagen lo hacen también en la biopsia definitiva. Esta correlación es especialmente buena en el caso del diámetro cráneo-caudal ( $\rho$  0,603,  $p\text{-valor}$  0,00). Este hecho resulta lógico ya que este es el diámetro que se obtiene de forma directa en el anillo detector, mientras que los otros dos son calculados tras la reconstrucción tridimensional de la mama que se realiza al procesar las imágenes.

Son escasas las publicaciones que plantean un estudio de correlación de los diámetros tal y como se ha realizado en esta serie. En la publicación de Schilling et al.<sup>(77)</sup> obtuvieron un coeficiente de correlación de Spearman de 0,61 tanto para la PEM como para la RMN al comparar los diámetros mínimo, máximo y medio con respecto a los aportados por la histología. Aunque en esta publicación no diferencian las tres dimensiones como en el presente estudio, podemos ver que este dato global de 0,61 se aproxima bastante a todos los valores obtenidos tanto para el MAMMI como par la RMN en nuestros resultados.

La diferencia fundamental que encontramos es que en ese caso la PEM tendió a sobrestimar los diámetros respecto a la histología y la RMN y en nuestro estudio el MAMMI tiene una tendencia a subestimar el tamaño de la lesión respecto a la anatomía patológica en los tres ejes. En los diagramas de cajas, el

MAMMI presenta valores de mediana inferiores y cajas más estrechas que la histología.

En un comparativo realizado entre PET/TAC corporal total y PET mamodedicada realizado por Moon et al.<sup>(79)</sup> describieron que este último fue más preciso en la medición de tamaño del primario respecto a la PET corporal total con mejor caracterización del estadio T del tumor primario. Esta mejor evaluación del tamaño se explicaría por la posición en prono de la paciente y la ausencia de compresión del tejido mamario en los dispositivos mamodedicados respecto a la PET, realizada en decúbito supino.

Pueden ser múltiples los factores que afecten a la medición de la lesión en una prueba funcional como el MAMMI-PET. Uno de ellos, es la propia heterogeneidad intratumoral en cuanto a captación de F18-FDG. La heterogeneidad dentro de un mismo tumor resulta de la coexistencia de clones celulares con diferentes genotipos y fenotipos<sup>(105)</sup>.

En el estudio piloto realizado por Koolen et al.<sup>(83)</sup> en 2014, intentaron comparar el grado de heterogeneidad tumoral entre el MAMMI-PET y la PET/TAC obteniendo mayor grado de heterogeneidad con el primero. Ello podría deberse a la mayor resolución y menor tamaño de voxel del dispositivo mamodedicado. La existencia de esta heterogeneidad, se traduce en zonas de mayor o menor intensidad, es decir, más o menos oscuras en la escala de grises en el MAMMI. Si el tumor presenta menor captación en el área periférica que en la central puede ser difícil

determinar la extensión exacta de la lesión tal y como la describiría un análisis histológico.

En esa misma línea, los resultados del estudio de Moscoso et al.<sup>(112)</sup> también sugieren una mejor caracterización de la heterogeneidad intratumoral con el dispositivo mamodedicado respecto a la PET corporal total. En este trabajo se consiguió discriminar entre los diferentes subtipos tumorales determinados por IHQ teniendo en cuenta el análisis de textura del tumor llevado a cabo por el dispositivo MAMMI-PET.



# **CONCLUSIONES Y FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN**



## **1. CONCLUSIONES**

A partir de los resultados obtenidos, como respuesta a la hipótesis y objetivos planteados al inicio del trabajo, se establecen las siguientes conclusiones finales:

1. El MAMMI-PET presenta una buena sensibilidad (75%) y un elevado valor predictivo positivo (81,8%) en la detección de focos de malignidad cuando se realiza en el estudio preoperatorio de pacientes con cáncer de mama. La tasa de concordancia para lesiones benignas es de 84,3% y para malignas de 62,6%. No se han evidenciado diferencias estadísticamente significativas con la sensibilidad del resto de pruebas de imagen estudiadas.
2. Los resultados del MAMMI-PET mejoran en las pacientes que no han recibido quimioterapia neoadyuvante respecto a las que sí que han sido sometidas a tratamiento quimioterápico previo a la cirugía. En el primer grupo aumentan todos los parámetros de validez y seguridad pero las diferencias no alcanzan la significación estadística.
3. Los mejores parámetros de sensibilidad se obtienen para el subtipo Luminal B y Luminal B HER2. La sensibilidad del subtipo Luminal B es significativamente mayor que la del Luminal A (p-valor  $Z < 0,05$ ). Existe una clara tendencia a la mejora de la sensibilidad a medida que lo hace el valor de

Ki-67 pero la comparación entre subgrupos no alcanza la significación estadística.

4. No se ha encontrado una asociación significativa entre el valor del SUV<sub>máx</sub> medido por PET y los siguientes parámetros histopatológicos: tipo histológico, subtipo tumoral, grado histológico y valor de Ki-67.
5. Los diámetros craneo-caudal y latero-lateral medidos por RMN son los que más se aproximan a las medidas de las lesiones dadas por la AP definitiva. Los diámetros de las lesiones medidos por MAMMI-PET presentan una concordancia moderada y una correlación significativa positiva con los de la AP final.
6. La concordancia de diagnósticos entre biopsia preoperatoria y AP final en el grupo de pacientes que no han recibido quimioterapia neoadyuvante es muy buena ( $K 0,881$ ;  $p$ -valor  $0,000$ ) con solo 1 caso discordante.
7. Las principales limitaciones para la realización de la prueba han sido: la mastalgia por roce con el anillo detector y la existencia de focos tumorales próximos al pectoral que quedarán fuera del campo de visión del MAMMI-PET. En general, las tasas de satisfacción con la prueba son buenas pero hasta un 43,4% de las pacientes describieron la posición como incómoda.



## **2. FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN**

El inicio del estudio de la validez de los hallazgos del MAMMI-PET en la práctica clínica de las pacientes con cáncer de mama desarrollado en el presente trabajo, abre las puertas a nuevas investigaciones futuras en este campo.

Por un lado y teniendo en cuenta los mejores parámetros obtenidos en las pacientes que no recibieron quimioterapia neoadyuvante y en determinados subtipos tumorales como el Luminal B, se podría plantear llevar a cabo un estudio incluyendo únicamente pacientes con estas características. El objetivo sería evaluar los parámetros de validez y seguridad en un grupo más seleccionado de pacientes así como valorar si los resultados de la prueba conllevan algún cambio en la actitud terapéutica.

También se podría realizar un trabajo con un número mayor de pacientes enfocado específicamente al estudio del tamaño de las lesiones. Se debería valorar si la capacidad del MAMMI-PET para detectar las lesiones malignas varía según el tamaño de la lesión. Además resultaría interesante aumentar el número de casos para llevar a cabo la comparativa ya iniciada en el presente proyecto de valorar qué prueba de imagen se correlaciona mejor con los hallazgos anatomopatológicos en la evaluación de cada uno de los tres diámetros del tumor.

Por otro lado, la PET se ha consolidado en otras patologías malignas como una herramienta fundamental en la evaluación

temprana de la respuesta a la quimioterapia. Los hallazgos de la PET llevada a cabo tras pocos ciclos de quimioterapia, se considera en determinadas neoplasias incluso un factor predictor de respuesta al tratamiento neoadyuvante. Este campo todavía está sin explorar en el mundo del MAMMI-PET. Resultaría muy interesante valorar la realización de la prueba previa al inicio de la quimioterapia y cuando las pacientes lleven pocos ciclos de tratamiento para valorar si se objetivan cambios en la prueba que sean capaces de predecir la respuesta a la neoadyuvancia.

Por último, destacar que existen dos áreas en las que se continúa trabajando e implementando esta nueva tecnología. El primero es en relación al cálculo del valor de SUV con el dispositivo del MAMMI-PET. Aunque existen algunos trabajos que hablan de este parámetro, el *software* para su cálculo no ha sido completamente validado, al menos en nuestro centro. Cuando se alcance esta validación, habrá que explorar las posibles diferencias con el valor calculado por la WBPET así como su correlación con las características clinicopatológicas del tumor.

En segundo y último lugar, se está trabajando en el desarrollo de maquinaria que permita la obtención directa de biopsias durante la realización del MAMMI-PET. Cuando se disponga de esta tecnología, se podrá saber con seguridad si cualquier área de hipercaptación de  $^{18}\text{F}$ -FDG visualizada con la prueba, por pequeña que sea, alberga células malignas responsables del aumento de actividad metabólica detectado.

# **BIBLIOGRAFÍA**



## BIBLIOGRAFÍA

1. Hortobagyi G, Connolly JL, D'Orsi CJ, Edge SB, Mittendorf EA, Rugo HS, et al. Update Breast Chapter In: Amin MB ES, Greene FL, editor. AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. Chicago, Illinois 2018. p. 589-636.
2. Incidencia del cáncer de mama: Asociación Española Contra el Cáncer; [updated 05/10/2016]. Available from: <https://www.aecc.es/SobreElCancer/CancerPorLocalizacion/CancerMama/Paginas/incidencia.aspx>.
3. Bertrán AS. Epidemiología y factores de riesgo Sociedad Española de Oncología Médica. 2017 [updated 8/03/2017]. Available from: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/cancer-de-mama>.
4. Pronóstico del cáncer de mama. Mortalidad y esperanza de vida. : Asociación Española Contra el Cáncer; 2019 [cited 2019 11/10/2019]. Available from: <https://www.aecc.es/es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/cancer-mama/mas-informacion/evolucion-cancer-mama>.
5. Cronin KA, Lake AJ, Scott S. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, part I: National cancer statistics 2018 [updated 22/05/2018]. Available from: [https://seer.cancer.gov/report\\_to\\_nation/statistics.html](https://seer.cancer.gov/report_to_nation/statistics.html).
6. Tasas de supervivencia del cáncer de seno: American Cancer Society; 2017 [updated 20/12/2017]. Available from: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-seno/compreension-de-un-diagnostico-de-cancer-de-seno/tasas-de-supervivencia-del-cancer-de-seno.html>.
7. Ara Pérez C, De León Carrillo JM, Delgado Jiménez C, Fábregas Xaudaró R. Patología mamaria benigna. Lesiones benignas y proliferativas sin atipias. In: Modolell Roig A, Izquierdo Sanz M, Sabadell Mercadal MD, Prats de Puig M, editors. Manual de Práctica Clínica en Senología. 3ª ed 2015. p. 124-31.
8. Tressera Casas MA, Martínez Lanao C, Ardiaca Bosch C, Izquierdo Sanz M. Lesiones precursoras y preinvasivas del cáncer de mama. Hiperplasia,

- hiperplasia atípica y carcinoma in situ. In: Modolell Roig A, Izquierdo Sanz M, Sabadell Mercadal MD, Prats de Puig M, editors. Manual de Práctica Clínica en Senología. 3ª ed2015. p. 136-41.
9. Azzopardi JG, Ahmed A, Millis RR. Problems in breast pathology. Major Probl Pathol. 1979;11:i-xvi, 1-466.
  10. Izquierdo M, Tresserra F, A MM. Lesiones Preinvasivas. Carcinoma in Situ. Manual de Práctica Clínica en Senología2012. p. 38-40.
  11. Tavassoli FA, Norris HJ. A comparison of the results of long-term follow-up for atypical intraductal hyperplasia and intraductal hyperplasia of the breast. Cancer. 1990;65(3):518-29.
  12. 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;14(3):754-63.
  13. Tressera Casas F, Ardiaca Bosch C, Martínez Lanao MA. Clasificación anatomopatológica del cáncer de mama. In: Modolell Roig A, Izquierdo Sanz M, Sabadell Mercadal MD, Prats de Puig M, editors. Manual de Práctica Clínica en Senología. 3ª ed2015. p. 163-9.
  14. Aya Moreno F, Checa Ruíz T, Fernández Martínez A, Muñoz Mateu M, Madroñal Lleyda C, Modolell Roig A. Factores pronósticos y predictivos. In: Modolell Roig A, Izquierdo Sanz M, Sabadell Mercadal MD, Prats de Puig M, editors. Manual de Práctica Clínica en Senología. 3ª ed. Madrid: Fundación Española de Senología y Patología Mamaria; 2015. p. 178-86.
  15. Querci della Rovere G, Benson JR. Re: Prognosis and treatment of patients with breast tumors of one centimeter or less and negative axillary lymph nodes. J Natl Cancer Inst. 2001;93(18):1420; author reply 1-2.
  16. Koscielny S, Tubiana M, Le MG, Valleron AJ, Mouriesse H, Contesso G, et al. Breast cancer: relationship between the size of the primary tumour and the probability of metastatic dissemination. Br J Cancer. 1984;49(6):709-15.
  17. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. Cancer. 1989;63(1):181-7.

18. Cordero García JM, Delgado Portela M, García Vicente AM, Pilkington Woll JP, Palomar Muñoz MA, Poblete García VM, et al. Micrometástasis en el ganglio centinela y macrometástasis ganglionares axilares en el cáncer de mama. *Rev Esp Med Nucl.* 2010;29(3):122-6.
19. Jaiyesimi IA, Buzdar AU, Hortobagyi G. Inflammatory breast cancer: a review. *J Clin Oncol.* 1992;10(6):1014-24.
20. 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. C. W. Elston & I. O. Ellis. *Histopathology* 1991; 19; 403-410. *Histopathology.* 2002;41(3a):151-2, discussion 2-3.
21. Fisher ER, Redmond C, Fisher B. Histologic grading of breast cancer. *Pathol Annu.* 1980;15(Pt 1):239-51.
22. Colzani E, Liljegren A, Johansson AL, Adolfsson J, Hellborg H, Hall PF, et al. Prognosis of patients with breast cancer: causes of death and effects of time since diagnosis, age, and tumor characteristics. *J Clin Oncol.* 2011;29(30):4014-21.
23. Purdie CA, Quinlan P, Jordan LB, Ashfield A, Ogston S, Dewar JA, et al. Progesterone receptor expression is an independent prognostic variable in early breast cancer: a population-based study. *Br J Cancer.* 2014;110(3):565-72.
24. Gusterson BA, Gelber RD, Goldhirsch A, Price KN, Save-Soderborgh J, Anbazhagan R, et al. Prognostic importance of c-erbB-2 expression in breast cancer. International (Ludwig) Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol.* 1992;10(7):1049-56.
25. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, Gelber RD, Gnant M, Piccart-Gebhart M, et al. Tailoring therapies--improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol.* 2015;26(8):1533-46.
26. Viale G, Giobbie-Hurder A, Regan MM, Coates AS, Mastropasqua MG, Dell'Orto P, et al. Prognostic and predictive value of centrally reviewed Ki-67 labeling index in postmenopausal women with endocrine-responsive

- breast cancer: results from Breast International Group Trial 1-98 comparing adjuvant tamoxifen with letrozole. *J Clin Oncol*. 2008;26(34):5569-75.
27. Nixon AJ, Neuberg D, Hayes DF, Gelman R, Connolly JL, Schnitt S, et al. Relationship of patient age to pathologic features of the tumor and prognosis for patients with stage I or II breast cancer. *J Clin Oncol*. 1994;12(5):888-94.
  28. Menendez-Tuckman AT, Raventos-Suarez C. Re: Tumor biologic factors and breast cancer prognosis among white, Hispanic, and black women in the United States. *J Natl Cancer Inst*. 1994;86(17):1352-3.
  29. Amin MB ES, Greene FL. *AJCC Cancer Staging Manual 8th ed*. New York: Springer; 2016.
  30. 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;22(8):1736-47.
  31. Etzioni R, Urban N, Ramsey S, McIntosh M, Schwartz S, Reid B, et al. The case for early detection. *Nat Rev Cancer*. 2003;3(4):243-52.
  32. Apesteguía Ciriza L PILJ, Ejarque Sanahuja B, Sentís Crivillé M, Maristany Daunert M.T. Diagnóstico por la imagen. . In: *Mamaria FEdSyP*, editor. *Manual de Práctica Clínica en Senología*. 3ª ed2015. p. 40-5.
  33. D'Orsi CJ, Acr. 2013 *ACR BI-RADS Atlas: Breast Imaging Reporting and Data System*. 5th ed: American College of Radiology; 2014.
  34. Tabar L, Vitak B, Chen TH, Yen AM, Cohen A, Tot T, et al. Swedish two-county trial: impact of mammographic screening on breast cancer mortality during 3 decades. *Radiology*. 2011;260(3):658-63.
  35. Piñero Madrona A. IMJ, Parrilla Paricio P. Exploraciones complementarias no invasivas en patología mamaria In: Ediciones A, editor. *Cirugía de la mama*. ARAN ed. Madrid: Asociación Española de Cirujanos 2006. p. 57-66.
  36. García-León FJ, Llanos-Méndez A, Isabel-Gómez R. Tomosíntesis digital en el cáncer de mama. Revisión sistemática. *Radiologia (Roma)*. 2015;57(4):333-43.



37. Mandelson MT, Oestreicher N, Porter PL, White D, Finder CA, Taplin SH, et al. Breast density as a predictor of mammographic detection: comparison of interval- and screen-detected cancers. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92(13):1081-7.
38. Pisano ED, Gatsonis C, Hendrick E, Yaffe M, Baum JK, Acharyya S, et al. Diagnostic performance of digital versus film mammography for breast-cancer screening. *N Engl J Med.* 2005;353(17):1773-83.
39. Martinez Miravete P, Etxano J. [Breast tomosynthesis: a new tool for diagnosing breast cancer]. *Radiologia (Roma).* 2015;57(1):3-8.
40. Tomosíntesis de mama. ABC noticias. Salud. : ABC color.; [updated 14 de marzo de 2013.]. Available from: <https://www.abc.com.py/edicion-impres/suplementos/salud/tomosintesis-de-mama-549600.html>.
41. Elizalde Pérez A. Tomosíntesis mamaria: bases físicas, indicaciones y resultados. *Revista de Senología y Patología Mamaria.* 2015;28(1):39-45.
42. Brem RF, Lenihan MJ, Lieberman J, Torrente J. Screening breast ultrasound: past, present, and future. *AJR Am J Roentgenol.* 2015;204(2):234-40.
43. Scheel JR, Lee JM, Sprague BL, Lee CI, Lehman CD. Screening ultrasound as an adjunct to mammography in women with mammographically dense breasts. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;212(1):9-17.
44. Rafferty EA, Park JM, Philpotts LE, Poplack SP, Sumkin JH, Halpern EF, et al. Assessing radiologist performance using combined digital mammography and breast tomosynthesis compared with digital mammography alone: results of a multicenter, multireader trial. *Radiology.* 2013;266(1):104-13.
45. Mushlin AI, Kouides RW, Shapiro DE. Estimating the accuracy of screening mammography: a meta-analysis. *Am J Prev Med.* 1998;14(2):143-53.
46. Paulina González M PAH, Teresa Taub E, Alejandra López P, María Elisa Droguett I. Indicaciones de Resonancia Magnética Mamaria. *Revista Hospital Clínico Universidad de Chile.* 2006(17):317 - 22.
47. Kuhl CK, Bieling HB, Gieseke J, Kreft BP, Sommer T, Lutterbey G, et al. Healthy premenopausal breast parenchyma in dynamic contrast-enhanced

- MR imaging of the breast: normal contrast medium enhancement and cyclical-phase dependency. *Radiology*. 1997;203(1):137-44.
48. Radhakrishna S, Agarwal S, Parikh PM, Kaur K, Panwar S, Sharma S, et al. Role of magnetic resonance imaging in breast cancer management. *South Asian J Cancer*. 2018;7(2):69-71.
49. Camps Herrero J. [Breast magnetic resonance imaging: state of the art and clinical applications]. *Radiologia (Roma)*. 2011;53(1):27-38.
50. Duygulu G, Oktay A, Bilgen IG, Kapkac M, Zekioglu O. The role of breast MRI in planning the surgical treatment of breast cancer. *Diagn Interv Radiol*. 2012;18(5):460-7.
51. Enriquez L LJ. Role of MRI in breast cancer management. *Cleve Clin J Med*. 2009;9(76):525-32.
52. Kowalchik KV, Vallow LA, McDonough M, Thomas CS, Heckman MG, Peterson JL, et al. The role of preoperative bilateral breast magnetic resonance imaging in patient selection for partial breast irradiation in ductal carcinoma in situ. *Int J Surg Oncol*. 2012;2012:206342.
53. Thibault F, Nos C, Meunier M, El Khoury C, Ollivier L, Sigal-Zafrani B, et al. MRI for surgical planning in patients with breast cancer who undergo preoperative chemotherapy. *AJR Am J Roentgenol*. 2004;183(4):1159-68.
54. Stucky CC, McLaughlin SA, Dueck AC, Gray RJ, Giurescu ME, Carpenter SG, et al. Does magnetic resonance imaging accurately predict residual disease in breast cancer? *Am J Surg*. 2009;198(4):547-52.
55. LaTrenta LR, Menell JH, Morris EA, Abramson AF, Dershaw DD, Liberman L. Breast lesions detected with MR imaging: utility and histopathologic importance of identification with US. *Radiology*. 2003;227(3):856-61.
56. Abdulkareem ST. Breast magnetic resonance imaging indications in current practice. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(2):569-75.
57. Painter TJ, Dipasco PJ, Misra S, Avisar E. Effect of Magnetic Resonance Imaging on Breast Conservation Therapy versus Mastectomy: A Review of the Literature. *Int J Surg Oncol*. 2011;2011:428653.

58. Berg WA, Blume JD, Adams AM, Jong RA, Barr RG, Lehrer DE, et al. Reasons women at elevated risk of breast cancer refuse breast MR imaging screening: ACRIN 6666. *Radiology*. 2010;254(1):79-87.
59. Fernández CL. *Manual de Medicina Nuclear*. 2015. Available from: <http://www.medicinanuclear.cl>.
60. Lavayssiere R, Cabece AE, Filmont JE. Positron Emission Tomography (PET) and breast cancer in clinical practice. *Eur J Radiol*. 2009;69(1):50-8.
61. Wu D, Gambhir SS. Positron emission tomography in diagnosis and management of invasive breast cancer: current status and future perspectives. *Clin Breast Cancer*. 2003;4 Suppl 1:S55-63.
62. Stahl AR, Heusner TA, Hartung V, Nagarajah J, Bockisch A, Hahn S, et al. Time course of tumor SUV in 18F-FDG PET of breast cancer: presentation of a simple model using a single reference point for time corrections of tumor SUVs. *J Nucl Med*. 2011;52(1):18-23.
63. Carreras-Delgado JL, Perez-Duenas V, Riola-Parada C, Garcia-Canamaque L. PET/MRI: A luxury or a necessity? *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. 2016;35(5):313-20.
64. Groheux D, Espie M, Giacchetti S, Hindie E. Performance of FDG PET/CT in the clinical management of breast cancer. *Radiology*. 2013;266(2):388-405.
65. 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.
66. Tafra L, Fine R, Whitworth P, Berry M, Woods J, Ekbohm G, et al. Prospective randomized study comparing cryo-assisted and needle-wire localization of ultrasound-visible breast tumors. *Am J Surg*. 2006;192(4):462-70.
67. 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;53(3):637-53.

68. Bowen SL WY, Chaudhari AJ, Fu L, Packard NK, Burkett GW, et al. Initial characterization of a dedicated breast PET/CT scanner during human imaging. *J Nucl Med.* 2009;50:1401-8.
69. Thompson CJ, Murthy K, Weinberg IN, Mako F. Feasibility study for positron emission mammography. *Med Phys.* 1994;21(4):529-38.
70. Levine EA, Freimanis RI, Perrier ND, Morton K, Lesko NM, Bergman S, et al. Positron emission mammography: initial clinical results. *Ann Surg Oncol.* 2003;10(1):86-91.
71. 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;50(10):1666-75.
72. Moadel RM. Breast cancer imaging devices. *Semin Nucl Med.* 2011;41(3):229-41.
73. Avril N, Rose CA, Schelling M, Dose J, Kuhn W, Bense S, et al. Breast imaging with positron emission tomography and fluorine-18 fluorodeoxyglucose: use and limitations. *J Clin Oncol.* 2000;18(20):3495-502.
74. 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;35(3):475-83.
75. Peng H, Levin CS. Design study of a high-resolution breast-dedicated PET system built from cadmium zinc telluride detectors. *Phys Med Biol.* 2010;55(9):2761-88.
76. Vandembroucke A, Foudray AM, Olcott PD, Levin CS. Performance characterization of a new high resolution PET scintillation detector. *Phys Med Biol.* 2010;55(19):5895-911.
77. 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;38(1):23-36.
78. Yamamoto Y, Ozawa Y, Kubouchi K, Nakamura S, Nakajima Y, Inoue T. Comparative analysis of imaging sensitivity of positron emission

- mammography and whole-body PET in relation to tumor size. *Clin Nucl Med.* 2015;40(1):21-5.
79. Moon EH, Lim ST, Han YH, Jeong YJ, Kang YH, Jeong HJ, et al. The usefulness of F-18 FDG PET/CT-mammography for preoperative staging of breast cancer: comparison with conventional PET/CT and MR-mammography. *Radiol Oncol.* 2013;47(4):390-7.
80. Yanai A, Itoh M, Hirakawa H, Yanai K, Tashiro M, Harada R, et al. Newly-Developed Positron Emission Mammography (PEM) Device for the Detection of Small Breast Cancer. *Tohoku J Exp Med.* 2018;245(1):13-9.
81. Moliner L, M. Benlloch J, Carles M, Correcher C, Gonzalez Martinez A, Orero A, et al. Performance characteristics of the MAMMI PEMT scanner based on NEMA NU 2-2007. *IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record.* 2010:2591-4.
82. 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;57(1):92-100.
83. 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;35(5):446-52.
84. Gonzalez Martinez AJ, Aukema TS, Ballester JB, Benlloch Baviera JM, Salvador CC, Palomares AO, et al. Design and First Results of an Innovative and Dedicated Breast PET. *Curr Med Imaging Rev.* 2012;8(2):144-50.
85. Moliner L, Gonzalez AJ, Soriano A, Sanchez F, Correcher C, Orero A, et al. Design and evaluation of the MAMMI dedicated breast PET. *Med Phys.* 2012;39(9):5393-404.
86. Whal RL. To AC or not to AC: That is the question *J Nucl Med.* 1999;40(12):2025-8.
87. Khalkhali I, Mena I, Diggles L. Review of imaging techniques for the diagnosis of breast cancer: a new role of prone scintimammography using technetium-99m sestamibi. *Eur J Nucl Med.* 1994;21(4):357-62.

88. 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;206(6):1307-14.
89. Liberman M, Sampalis F, Mulder DS, et al. Breast cancer diagnosis by scintimammography: A meta-analysis and review of the literature. *J Nucl Med Technol.* 2003;37:201-5.
90. Brem RF, Floerke AC, Rapelyea JA, Teal C, Kelly T, Mathur V. Breast-specific gamma imaging as an adjunct imaging modality for the diagnosis of breast cancer. *Radiology.* 2008;247(3):651-7.
91. Killelea BK, Gillego A, Kirstein LJ, Asad J, Shpilko M, Shah A, et al. George Peters Award: How does breast-specific gamma imaging affect the management of patients with newly diagnosed breast cancer? *Am J Surg.* 2009;198(4):470-4.
92. Hruska CB, Phillips SW, Whaley DH, Rhodes DJ, O'Connor MK. Molecular breast imaging: use of a dual-head dedicated gamma camera to detect small breast tumors. *AJR Am J Roentgenol.* 2008;191(6):1805-15.
93. 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;51(4):543-50.
94. 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;38(4):250-8.
95. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol.* 2010;17(6):1471-4.
96. 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;38(3):426-35.
97. Kim BS, Sung SH. Usefulness of 18F-FDG uptake with clinicopathologic and immunohistochemical prognostic factors in breast cancer. *Ann Nucl Med*. 2012;26(2):175-83.
98. Buck AK, Schirrmeister H, Mattfeldt T, Reske SN. Biological characterisation of breast cancer by means of PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2004;31 Suppl 1:S80-7.
99. 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.
100. Jo I, Zeon SK, Kim SH, Kim HW, Kang SH, Kwon SY, et al. Correlation of Primary Tumor FDG Uptake with Clinicopathologic Prognostic Factors in Invasive Ductal Carcinoma of the Breast. *Nucl Med Mol Imaging*. 2015;49(1):19-25.
101. 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):260-8.
102. 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;29(10):1317-23.
103. Overgaard J, Yilmaz M, Guldborg P, Hansen LL, Alsner J. TP53 mutation is an independent prognostic marker for poor outcome in both node-negative and node-positive breast cancer. *Acta Oncol*. 2000;39(3):327-33.
104. Oshida M, Uno K, Suzuki M, Nagashima T, Hashimoto H, Yagata H, et al. Predicting the prognoses of breast carcinoma patients with positron emission tomography using 2-deoxy-2-fluoro[18F]-D-glucose. *Cancer*. 1998;82(11):2227-34.
105. Yap TA, Gerlinger M, Futreal PA, Pusztai L, Swanton C. Intratumor heterogeneity: seeing the wood for the trees. *Sci Transl Med*. 2012;4(127):127ps10.

106. Allred DC, Harvey JM, Berardo M, Clark GM. Prognostic and predictive factors in breast cancer by immunohistochemical analysis. *Mod Pathol.* 1998;11(2):155-68.
107. Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, Allison KH, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *Arch Pathol Lab Med.* 2014;138(2):241-56.
108. Singh K, Tantravahi U, Lomme MM, Pasquariello T, Steinhoff M, Sung CJ. Updated 2013 College of American Pathologists/American Society of Clinical Oncology (CAP/ASCO) guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) fluorescent in situ hybridization (FISH) testing increase HER2 positive and HER2 equivocal breast cancer cases; retrospective study of HER2 FISH results of 836 invasive breast cancers. *Breast Cancer Res Treat.* 2016;157(3):405-11.
109. 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 (Edinburgh, Scotland).* 2003;12(5):320-7.
110. Ashby D. *Practical statistics for medical research.* Douglas G. Altman, Chapman and Hall, London, 1991. No. of pages: 611. Price: £32.00. *Stat Med.* 1991;10(10):1635-6.
111. Garcia Hernandez T, Vicedo Gonzalez A, Ferrer Rebolleda J, Sanchez Jurado R, Rosello Ferrando J, Brualla Gonzalez L, et al. Performance evaluation of a high resolution dedicated breast PET scanner. *Med Phys.* 2016;43(5):2261.
112. Moscoso A, Ruibal A, Dominguez-Prado I, Fernandez-Ferreiro A, Herranz M, Albaina L, et al. Texture analysis of high-resolution dedicated breast (18) F-FDG PET images correlates with immunohistochemical factors and subtype of breast cancer. 2018;45(2):196-206.



113. Grana-Lopez L, Herranz M, Dominguez-Prado I, Argibay S, Villares A, Ruibal A, et al. Dedicated breast PET value to evaluate BI-RADS 4 breast lesions. *Eur J Radiol.* 2018;108:201-7.
114. O'Connor MK, Tran TD, Swanson TN, Ellingson LR, Hunt KN, Whaley DH. Improved visualization of breast tissue on a dedicated breast PET system through ergonomic redesign of the imaging table. *EJNMMI research.* 2017;7(1):100.
115. Fowler AM. A molecular approach to breast imaging. *J Nucl Med.* 2014;55(2):177-80.
116. Dai D, Song X, Wang M, Li L, Ma W, Xu W. Comparison of Diagnostic Performance of Three-Dimensional Positron Emission Mammography versus Whole Body Positron Emission Tomography in Breast Cancer. 2017;2017:5438395.
117. 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;258(1):59-72.
118. Kalinyak JE, Berg WA, Schilling K, Madsen KS, Narayanan D, Tartar M. Breast cancer detection using high-resolution breast PET compared to whole-body PET or PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2014;41(2):260-75.
119. 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. *The breast journal.* 2006;12(4):309-23.
120. Caldarella C, Treglia G, Giordano A. Diagnostic performance of dedicated positron emission mammography using fluorine-18-fluorodeoxyglucose in women with suspicious breast lesions: a meta-analysis. *Clin Breast Cancer.* 2014;14(4):241-8.
121. Wahl RL. Current status of PET in breast cancer imaging, staging, and therapy. *Semin Roentgenol.* 2001;36(3):250-60.

122. Crippa F, Seregini E, Agresti R, Chiesa C, Pascali C, Bogni A, et al. Association between [18F]fluorodeoxyglucose uptake and postoperative histopathology, hormone receptor status, thymidine labelling index and p53 in primary breast cancer: a preliminary observation. *Eur J Nucl Med.* 1998;25(10):1429-34.
123. Veronesi U, De Cicco C, Galimberti VE, Fernandez JR, Rotmensz N, Viale G, et al. A comparative study on the value of FDG-PET and sentinel node biopsy to identify occult axillary metastases. *Ann Oncol.* 2007;18(3):473-8.
124. Teshome M, Hunt KK. Neoadjuvant therapy in the treatment of breast cancer. *Surg Oncol Clin N Am.* 2014;23(3):505-23.
125. Weber WA. Assessing tumor response to therapy. *J Nucl Med.* 2009;50 Suppl 1:1s-10s.
126. Tian F, Shen G, Deng Y, Diao W, Jia Z. The accuracy of (18)F-FDG PET/CT in predicting the pathological response to neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer: a meta-analysis and systematic review. *Eur Radiol.* 2017;27(11):4786-96.
127. Jadvar H, Colletti PM, Delgado-Bolton R, Esposito G, Krause BJ, Iagaru AH, et al. Appropriate Use Criteria for (18)F-FDG PET/CT in Restaging and Treatment Response Assessment of Malignant Disease. *J Nucl Med.* 2017;58(12):2026-37.
128. Soldevilla-Gallardo I, Medina-Ornelas SS, Villarreal-Garza C, Bargallo-Rocha E, Caro-Sanchez CH, Hernandez-Ramirez R, et al. Usefulness of positron emission mammography in the evaluation of response to neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer. *Am J Nucl Med Mol Imaging.* 2018;8(5):341-50.
129. Noritake M, Narui K, Kaneta T, Sugae S, Sakamaki K, Inoue T, et al. Evaluation of the Response to Breast Cancer Neoadjuvant Chemotherapy Using 18F-FDG Positron Emission Mammography Compared With Whole-Body 18F-FDG PET: A Prospective Observational Study. *Clin Nucl Med.* 2017;42(3):169-75.
130. Sheikhabaei S, Trahan TJ, Xiao J, Taghipour M, Mena E, Connolly RM, et al. FDG-PET/CT and MRI for Evaluation of Pathologic Response to

- Neoadjuvant Chemotherapy in Patients With Breast Cancer: A Meta-Analysis of Diagnostic Accuracy Studies. *Oncologist*. 2016;21(8):931-9.
131. 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;53(1):50-7.
132. Kumar R, Chauhan A, Zhuang H, Chandra P, Schnall M, Alavi A. Clinicopathologic factors associated with false negative FDG-PET in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2006;98(3):267-74.
133. Schnall MD, Blume J, Bluemke DA, DeAngelis GA, DeBruhl N, Harms S, et al. Diagnostic architectural and dynamic features at breast MR imaging: multicenter study. *Radiology*. 2006;238(1):42-53.
134. 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;39(12):1830-8.
135. 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;15(6):588-93.
136. Adler LP, Crowe JP, al-Kaisi NK, Sunshine JL. Evaluation of breast masses and axillary lymph nodes with [F-18] 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose PET. *Radiology*. 1993;187(3):743-50.
137. Inoue T, Yutani K, Taguchi T, Tamaki Y, Shiba E, Noguchi S. Preoperative evaluation of prognosis in breast cancer patients by [(18)F]2-Deoxy-2-fluoro-D-glucose-positron emission tomography. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2004;130(5):273-8.
138. Robertson CL. A private breast imaging practice: medical audit of 25,788 screening and 1,077 diagnostic examinations. *Radiology*. 1993;187(1):75-9.
139. Kerlikowske K, Grady D, Barclay J, Sickles EA, Ernster V. Effect of age, breast density, and family history on the sensitivity of first screening mammography. *JAMA*. 1996;276(1):33-8.

140. Kolb TM, Lichy J, Newhouse JH. Comparison of the performance of screening mammography, physical examination, and breast US and evaluation of factors that influence them: an analysis of 27,825 patient evaluations. *Radiology*. 2002;225(1):165-75.
141. Berg WA, Gutierrez L, NessAiver MS, Carter WB, Bhargavan M, Lewis RS, et al. Diagnostic accuracy of mammography, clinical examination, US, and MR imaging in preoperative assessment of breast cancer. *Radiology*. 2004;233(3):830-49.
142. Orel SG, Schnall MD, Powell CM, Hochman MG, Solin LJ, Fowble BL, et al. Staging of suspected breast cancer: effect of MR imaging and MR-guided biopsy. *Radiology*. 1995;196(1):115-22.
143. Moon WK, Noh DY, Im JG. Multifocal, multicentric, and contralateral breast cancers: bilateral whole-breast US in the preoperative evaluation of patients. *Radiology*. 2002;224(2):569-76.
144. Davis PL, Staiger MJ, Harris KB, Ganott MA, Klementaviciene J, McCarty KS, Jr., et al. Breast cancer measurements with magnetic resonance imaging, ultrasonography, and mammography. *Breast Cancer Res Treat*. 1996;37(1):1-9.
145. Partridge SC, Gibbs JE, Lu Y, Esserman LJ, Sudilovsky D, Hylton NM. Accuracy of MR imaging for revealing residual breast cancer in patients who have undergone neoadjuvant chemotherapy. *AJR Am J Roentgenol*. 2002;179(5):1193-9.
146. Weatherall PT, Evans GF, Metzger GJ, Saborrian MH, Leitch AM. MRI vs. histologic measurement of breast cancer following chemotherapy: comparison with x-ray mammography and palpation. *J Magn Reson Imaging*. 2001;13(6):868-75.
147. Rominger M, Berg D, Frauenfelder T, Ramaswamy A, Timmesfeld N. Which factors influence MRI-pathology concordance of tumour size measurements in breast cancer? *Eur Radiol*. 2016;26(5):1457-65.

148. Cuesta Cuesta AB, Martin Rios MD, Noguero Meseguer MR, Garcia Velasco JA, de Matias Martinez M, Bartolome Sotillos S, et al. Accuracy of tumor size measurements performed by magnetic resonance, ultrasound and mammography, and their correlation with pathological size in primary breast cancer. *Cirugia espanola*. 2019;97(7):391-6.



# **ANEXOS**





# **ANEXO 1: HOJA DE INFORMACIÓN DEL ESTUDIO**

**TÍTULO DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN:** IMPLICACIONES DEL MAMMI-PET EN EL DIAGNÓSTICO Y CON LOS RESULTADOS ANATOMOPATOLÓGICOS Y CON OTRAS PRUEBAS DE IMAGEN.

**INVESTIGADOR PRINCIPAL:** Alejandra de Andrés Gómez

## **OBJETIVOS**

- Comparar los hallazgos del MAMMI-PET con la anatomía patológica.
- Comparación de resultados con otras pruebas de imagen (mamografía, ecografía y fundamentalmente con la RMN).
- Determinación de qué pacientes pueden beneficiarse más de la solicitud del MAMMI-PET.
- Recogida de efectos adversos y cuestionario satisfacción de las pacientes al realizarse el MAMMI-PET.
- Recogida de limitaciones de la prueba.

## DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

En el presente estudio pretendemos valorar cómo las lesiones descritas por la técnica de MAMMI-PET se corresponden con el examen de la pieza quirúrgica definitiva.

Se realizarán las pruebas de imagen necesarias para una mejor determinación de las lesiones mamarias: ecografía, mamografía, resonancia magnética nuclear y MAMMI-PET. En caso que usted vaya a ser sometida a un PET/TAC corporal total, en el mismo día y en el mismo proceso de obtendrán imágenes más específicas de la mama al pasar a la máquina del MAMMI-PET. Si usted no va a ser sometida a un PET/TAC corporal total y acepta formar parte del estudio se realizará únicamente la prueba del MAMMI-PET para obtener más información de las lesiones de la mama. Las pruebas de ecografía, mamografía, resonancia magnética y PET/TAC corporal (en los casos indicados) se realizarían igual entrara o no usted a formar parte del estudio.

La pieza será procesada exactamente igual a la del resto de pacientes y analizada pero se realizará una búsqueda más exhaustiva de las lesiones que se hayan definido en la prueba de imagen del MAMMI-PET.

Se podrán tomar fotografías de las piezas quirúrgicas.

-----

*Si Ud. esta de acuerdo, libremente firme el Anexo que para este fin se ha añadido en el impreso de autorización.*

*Si Ud. esta de acuerdo, libremente firme el consentimiento de participación en este estudio que para este fin se ha añadido al final de este impreso.*

### *RIESGOS Y BENEFICIOS*

El riesgo principal asociado es el mismo que para la realización de cualquier otra prueba de medicina nuclear (firmado consentimiento de prueba de imagen) que se realizaría como parte de su estudio de extensión aunque finalmente usted no entrara a formar parte del estudio.

Con su participación en este estudio, usted va a ayudar a que conozcamos como puede ayudar esta nueva prueba de imagen para un diagnóstico más preciso y certero de las lesiones malignas de mama.

Según su condición clínica esta información podrá o no ser aprovechada en su propia salud.

### *PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO*

Su participación en este estudio es totalmente voluntaria y no recibirá remuneración alguna.

Como paciente, el rechazo a participar no supondrá ninguna penalización o ni afectará en modo alguno a la calidad de la asistencia sanitaria que reciba.

## CONFIDENCIALIDAD

Toda la información obtenida será confidencial, los datos recogidos se introducirán, por el Equipo investigador, en una base de datos para realizar el análisis estadístico pero su nombre no aparecerá en ningún documento del estudio, sólo se le asignará un número. En concreto, las muestras se identificarán con un número y se agruparán por patologías afines. En ningún caso se le identificará en las publicaciones que puedan realizarse con los resultados del estudio. Sin embargo, esta información podrá ser revisada por el Comité Ético de Investigación Clínica de este Hospital así como por organismos gubernamentales competentes.

Sus datos personales serán tratados de manera confidencial, y se procesarán conforme a la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal (15/1999, del 13 de Diciembre). El tratamiento de toda la información obtenida en el estudio está regulado por las leyes nacionales e internacionales de datos y de confidencialidad.

El procedimiento de destrucción de las muestras será el mismo que se utiliza habitualmente con el resto de las muestras del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia. Puede ejercer su derecho de acceso y rectificación de sus datos. También, si así lo desea, puede ser informado de los resultados del estudio

El estudio se realizará asegurando el cumplimiento de normas éticas y legales vigentes (Declaración de Helsinki).

Si tiene alguna duda o no entiende este texto consulte antes de firmar el documento con El Dr. Fuster y la Dra. De Andrés, que es el médico responsable de esta investigación y le puede preguntar cualquier duda o problema que tenga relacionado con este estudio o consulte con sus familiares y, finalmente, si está de acuerdo firme este consentimiento. Se le entregará una copia.

Fdo.: Alejandra de Andrés Gómez

Investigador Principal del Proyecto

Servicio de cirugía general y del aparato digestivo

## **ANEXO 2: CONSENTIMIENTO INFORMADO**

**TÍTULO DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN:**  
IMPLICACIONES DEL MAMMI-PET EN EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA. COMPARACIÓN CON LOS RESULTADOS ANATOMOPATOLÓGICOS Y CON OTRAS PRUEBAS DE IMAGEN.

**Yo,**.....

He leído la hoja de información anterior.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

**He hablado con** .....

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- Cuando quiera.
- Sin tener que dar explicaciones.
- Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Doy mi consentimiento para que este material aparezca en informes y artículos de revista de publicaciones médicas.

Entiendo que:

- Mi nombre no será publicado.
- El material y resultados obtenidos no será utilizado para publicidad o embalaje.
- El material y resultados obtenidos no será utilizado fuera de contexto.

Firmado: .....

Fecha: .....

**CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL REPRESENTANTE LEGAL.**

**TÍTULO DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN:**  
IMPLICACIONES DEL MAMMI-PET EN EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA. COMPARACIÓN CON LOS RESULTADOS ANATOMOPATOLÓGICOS Y CON OTRAS PRUEBAS DE IMAGEN.

Yo, ..... en calidad de:  
.....

de: .....

He leído la hoja de información anterior.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

**He hablado con .....**



Comprendo que la participación es voluntaria.

Comprendo que puede retirarme del estudio:

- Cuando quiera.
- Sin tener que dar explicaciones.
- Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Comprendo que este material aparezca en informes y artículos de revista de publicaciones médicas.

Entiendo que:

- Mi nombre no será publicado.
- El material no será utilizado para publicidad o embalaje.
- El material no será utilizado fuera de contexto.

En mi presencia se ha dado a .....toda la información pertinente adaptada a su nivel de entendimiento y está de acuerdo en participar.

Y presto mi conformidad con que ..... participe en el estudio.

Firmado: .....

Fecha: .....

## **ANEXO 3: ENCUESTA DE SATISFACCIÓN CON EL MAMMI-PET**

1) La prueba me ha parecido:

- Muy larga
- Larga
- Normal
- Corta
- Muy corta

2) La posición en la máquina me ha parecido:

- Muy cómoda
- Cómoda
- Normal
- Incómoda
- Muy incómoda

3) La información que he recibido acerca de la prueba ha sido:

- Suficiente
- Normal
- Insuficiente