

# Efectividad y seguridad de la Tomografía por Emisión de Positrones en cáncer de mama

---

Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UETS) IT01/2007  
Área de Investigación y Estudios Sanitarios

## **Coordinación técnica del informe**

Juan Antonio Blasco Amaro

## **Elaboración**

Sofía Escalona López

Juan Antonio Blasco Amaro

Mercedes Reza Goyanes

## **Revisión externa**

Dra. Nieves Gómez León, Jefe de Servicio de Radiología. Hospital Universitario La Paz.

Dr. Antonio Maldonado, Coordinador Médico. División PET. Grupo Recoletas.

La Agencia Laín Entralgo agradece a los revisores externos sus aportaciones y colaboración desinteresada.

Las conclusiones de este trabajo reflejan exclusivamente la opinión de los autores y no son necesariamente compartidas en su totalidad por los revisores externos. Los autores del documento declaran que no existe ningún potencial conflicto de intereses relacionado con el informe.

## **Para citar**

Escalona López S, Blaso Amaro JA, Reza Goyanes M. Efectividad y seguridad de la tomografía por emisión de positrones en cáncer de mama. Madrid: Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UETS), Agencia Laín Entralgo; Mayo 2007, IT01/2007.



Esta versión digital de la obra impresa forma parte de la Biblioteca Virtual de la Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid y las condiciones de su distribución y difusión se encuentran amparadas por el marco legal de la misma.

Edita: Agencia Laín Entralgo. Consejería de Sanidad y Consumo. Comunidad de Madrid.

ISBN: 978-84-451-3066-7

Depósito Legal: M-51315-2007

© Copyright Agencia Laín Entralgo, 2007

Para más información contactar con: [uets.ale@salud.madrid.org](mailto:uets.ale@salud.madrid.org)

Diseño, maquetación e impresión: [www.cege.es](http://www.cege.es)

<b>Resumen</b> .....	<b>5</b>
<b>Summary</b> .....	<b>7</b>
<b>Introducción</b> .....	<b>9</b>
Epidemiología del cáncer de mama	9
Descripción de la tecnología PET	9
<b>Objetivos</b> .....	<b>12</b>
Objetivos específicos	12
<b>Metodología</b> .....	<b>13</b>
Búsqueda bibliográfica	13
Criterios de selección de artículos	14
Nivel de calidad de la evidencia científica	14
<b>Análisis de la evidencia sobre efectividad y seguridad</b> .....	<b>16</b>
Resultados de la búsqueda	16
Efectividad del sistema FDG-PET en cáncer de mama	19
Seguridad del sistema FDG-PET en cáncer de mama	27
<b>Conclusiones</b> .....	<b>28</b>
<b>Anexo I</b> .....	<b>30</b>
Clasificación de los tumores de mama	30
<b>Anexo II. Tablas de evidencia científica</b> .....	<b>34</b>
Estudios incluidos	34
<b>Anexo III. Tablas de evidencia científica</b> .....	<b>95</b>
Estudios excluidos	95
<b>Abreviaturas</b> .....	<b>97</b>
<b>Bibliografía</b> .....	<b>99</b>



## Resumen

**Título:** Efectividad y seguridad de la Tomografía por Emisión de Positrones en cáncer de mama

**Autores:** Sofía Escalona

**Agencia:** UETS (Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la Comunidad de Madrid)

**Persona de contacto:** Juan Antonio Blasco

**Fecha:** Mayo 2007

**Idioma:** Español

**Tipo de publicación:** Revisión sistemática

**Páginas:** 108

**Referencias:** 101

**Tipo de tecnología:** Diagnóstico por imagen

**Palabras clave:** Tomografía por Emisión de Positrones (PET), cáncer de mama, revisión sistemática

**Objetivos:** Entre las técnicas diagnósticas del cáncer de mama se encuentra la Tomografía por Emisión de Positrones (PET). Es una técnica de Medicina Nuclear que requiere la inyección previa de un trazador radiactivo emisor de positrones. El objetivo de esta revisión es evaluar la efectividad y seguridad de la PET en el cáncer de mama utilizando como radiotrazador la F18-fluorodesoxiglucosa (FDG) en sus principales indicaciones así como comparar sus resultados con otras técnicas de imagen.

**Metodología:** Se ha llevado a cabo una revisión sistemática de los estudios científicos que evalúan la técnica PET. Para ello se llevó a cabo una búsqueda de artículos, revisiones sistemáticas e informes de evaluación en diferentes bases de datos (Cancerlit, Embase, Medline, Cochrane Database, HTA Database) y agencias de evaluación de tecnologías sanitarias. También se realizó una búsqueda manual a partir de las referencias de los estudios encontrados. Se ha llevado a cabo una lectura crítica de toda la literatura seleccionada y una extracción de los datos más importantes así como una síntesis de la evidencia.

**Resultados:** Los 75 estudios incluidos son series de casos, prospectivas o retrospectivas y con un tamaño muestral variable. En relación a la detección de tumores primarios, FDG-PET no proporciona la exactitud suficiente como técnica aislada para descartar la presencia de tumor primario. Existe una variación importante en la exactitud diagnóstica obtenida, por lo que a menor tamaño, menor sensibilidad de la FDG-PET y mayor presencia de falsos negativos, y a mayor grado tumoral mayor sensibilidad de la FDG-PET. Se han obtenido valores de sensibilidad mayores con FDG-PET que con mamografía o examen físico, valores similares con SPECT y valores más bajos de sensibilidad respecto a la RM. En algunos estudios la combinación de FDG-PET con Mamografía con Resonancia Magnética (MRM) permite delimitar mejor el diámetro exacto de los tumores respecto a las técnicas convencionales. FDG-PET podría ser útil en mujeres premenopáusicas que presentan mamas densas por mamografía. En cuanto al papel que desempeña la FDG-PET en la estadificación de ganglios axilares, su exactitud diagnóstica está directamente relacionada con el tamaño de las metástasis y el número de ganglios implicados, teniendo limitaciones para la detección de ganglios simples. La FDG-PET no es una prueba exacta para detectar metástasis axilares ocultas o micrometástasis en comparación con la biopsia del ganglio centinela, sobre todo en estadios iniciales del tumor aunque la biopsia podría evitarse en pacientes con FDG-PET axilar positivo y practicarles la disección axilar directamente. En relación a la detección de metástasis o recurrencias, la FDG-PET podría complementarse con otras

pruebas en la detección de metástasis óseas como la gammagrafía ósea o SPECT, sin evidencia suficiente como prueba única por su limitación en la detección de metástasis osteoblásticas. Aunque con resultados variables, en algunos casos es capaz de detectar enfermedad metastásica insospechada produciendo un cambio en el manejo del paciente. Otra indicación para la que se ha evaluado la FDG-PET es la evaluación del tratamiento instaurado en las pacientes, normalmente quimioterápico o con tamoxifeno; se trata de estudios con pocas pacientes, heterogéneos, en los que no hay un seguimiento a largo plazo para asegurar la ausencia de enfermedad al obtener una respuesta patológica completa. No hay un criterio uniforme a la hora de establecer un umbral de Standardized Uptake Value (SUV) para diferenciar entre pacientes respondedoras de no respondedoras.

No se han encontrado resultados que evalúen la seguridad de la tecnología.

**Conclusiones:** FDG-PET no posee la suficiente sensibilidad para descartar tumores primarios de pequeño tamaño. FDG-PET no reemplaza la confirmación obtenida mediante la disección axilar debido a su elevada tasa de falsos negativos. Sin embargo, la biopsia del ganglio centinela podría evitarse en pacientes con FDG-PET axilar positivo, ya que los valores de especificidad y VPP son elevados. FDG-PET es más sensible y específica que las técnicas convencionales a la hora de detectar metástasis, es comparable a otras técnicas no invasivas y su sensibilidad se incrementa al combinarla con otras técnicas diagnósticas. En cuanto a la evaluación de la respuesta al tratamiento, no puede asegurarse que una respuesta patológica completa identificada a través de la FDG-PET esté acompañada de una ausencia de enfermedad.

Es necesario estandarizar ciertos aspectos de la tecnología como son las características técnicas de la FDG-PET y el uso de un patrón de referencia en los estudios.

Se requieren estudios comparativos de mayor calidad y seguimiento frente a las técnicas alternativas que hoy se consideran de referencia para evaluar el cáncer de mama en todas sus indicaciones.

**Revisión externa:** Sí

## Summary

**Title:** Effectiveness and safety of Positron Emission Tomography in breast cancer

**Autors:** Sofía Escalona

**Agency:** UETS (Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la Comunidad de Madrid)

**Contact:** Juan Antonio Blasco

**Date:** May 2007

**Language:** Spanish

**Publication type:** Systematic review

**Pages:** 108

**References:** 101

**Technology:** Diagnostic Imaging

**Mesh terms:** Positron Emission Tomography (PET), breast cancer, systematic review

**Objetives:** Within breast cancer diagnostic techniques we can find the Positron Emission Tomography (PET). It is an imaging diagnostic technique that requires the previous injection of an emitting radioactive positron tracer. The objective of this review is to assess the effectiveness and safety of 18-FDG-PET in evaluating breast cancer in the main indications comparing the outcomes with other imaging techniques.

**Methodology:** A systematic review of the available literature was performed. Comprehensive electronic search strategy was developed to find health technology assessment reports, systematic reviews and primary studies in a range of databases (Cancerlit, Cinahl, Embase, Medline, Cochrane Database, HTA Database) and in the web pages of health technology assessment agencies. It was also made a manual search from the references of the studies included. It has been carried out a critical appraisal of all selected literature and an extraction of the relevant data as well as a synthesis of the evidence.

**Outcomes:** 75 retrospective or prospective cases series studies were included, with variable sample size. In relation to detection of primary tumors, FDG-PET does not provide enough accuracy as isolated technique to rule out the presence of primary tumor. Inferior sensitivity of the FDG-PET and superior presence of false negatives was obtained in minor size tumor, as well as a high histological grade implies superior sensitivity of the FDG-PET. Higher values of sensitivity have been obtained with FDG-PET by comparison with mammography or physical examination, similar values of sensitivity by comparison with SPECT and lower values of sensitivity with respect to MRI. In some studies the combination of FDG-PET with Magnetic Resonance Mammography (MRM) allows to delimit better the exact diameter of the tumors by comparison with the conventional diagnostic procedures. In relation with axillary lymph nodes, the accuracy of FDG-PET is directly related with metastases size and with the number of implied nodes, with some limitations for the detection of single nodes.

The FDG-PET is not an accurate technique for detecting occult axillary metastases or micrometastases in comparison with the sentinel lymph node biopsy, mainly in initial stages of the tumor. The biopsy it could be avoided in patients with positive axillary FDG-PET, using in these cases the axillary dissection directly. In relation with the detection of metastases or recurrences, there is not enough evidence to use the FDG-PET as isolated technique in the assessment of bone metastases due its limitation in the detection of osteoblastic metastases, so the FDG-PET could be complemented with other techniques like bone scintigraphy or

SPECT. In some cases FDG-PET is able to detect unsuspected metastatic disease producing a change in the patient management. Another indication of FDG-PET is breast cancer treatment response evaluation, normally chemotherapy or tamoxifen treatment. There are studies with few patients, heterogenous, without enough follow up to assure an absence of disease with complete pathological response. There is not an uniform criteria for establishing a value of SUV threshold to differentiate between treatment responders patients from nonresponders.

It have not been found studies in relation with the safety of FDG-PET.

**Conclusions:** FDG-PET does not have enough sensitivity to rule out primary tumors of small size. FDG-PET does not replace the confirmation obtained with axillary dissection due to their elevated rate of false negatives. Nevertheless, sentinel lymph node biopsy could be avoided in patients with positive axillary FDG-PET, since its values of specificity and positive predictive value are elevated. FDG-PET is more sensible and specific than the conventional imaging techniques in the detection of metastases, it is comparable to other noninvasive techniques and its sensitivity increases in combination with other techniques. In relation with the treatment evaluation, we cannot assure that a complete pathological response observed with FDG-PET is accompanied for a disease absence. It is necessary to standardize in the studies some aspects of the technology like technical characteristics of the FDG-PET and the use of a gold standard. Comparative studies of higher quality and follow up are needed comparing FDG-PET with the alternative techniques that today are considered of reference to assess the breast cancer in all its indications.

**Peer review process:** Yes



## Introducción

El cáncer de mama es el tumor más frecuente y la primera causa de muerte por cáncer en la mujer en España. Este dato pone de manifiesto que esta patología representa un problema de salud pública de primera magnitud en nuestro país.

El cáncer de mama consiste en un crecimiento anormal y desordenado de las células de este tejido. La mama está formada por una serie de lóbulos y lobulillos que producen leche tras el parto. Los lóbulos se encuentran conectados entre sí por los conductos mamarios, que son los que conducen la leche al pezón. Las glándulas (o lóbulos) y los conductos mamarios están inmersos en el tejido adiposo y en el tejido conjuntivo que, junto con el tejido linfático, forman el seno.

## Epidemiología del cáncer de mama

Según la OMS, el cáncer de mama es el tumor más frecuente en las mujeres de todo el mundo<sup>(3)</sup>. Se trata de un importante problema de salud pública debido a su alta incidencia y mortalidad. Según los datos de GLOBOCAN 2002<sup>(4)</sup> el cáncer de mama fue responsable de 410.712 muertes a nivel mundial con una incidencia de 1.151.298 casos en el año 2002. En España la mortalidad estimada fue de 5.914 casos y una incidencia de 15.855 casos en el mismo año. Cabe destacar mayores tasas de incidencia y prevalencia en las regiones más desarrolladas respecto a las menos desarrolladas.

En España, la tasa de incidencia ajustada por edad en 1998 era de 67 por 100.000, la menor de la UE y, al igual que en otros países occidentales, ha sufrido un considerable aumento, más marcado entre las décadas del 70 al 90. En los países de la UE, la probabilidad de desarrollar un cáncer de mama antes de los 75 años es del 8%<sup>(1)</sup>.

Se estima que actualmente en España existirían 67.600 mujeres diagnosticadas de cáncer de mama en los últimos 5 años<sup>(1)</sup>.

La mortalidad por cáncer de mama en España comienza a descender en el año 1992 a un ritmo del 2% anual. Este patrón de disminución afecta a todas las CCAA, aunque el inicio del descenso se produce en diferente momento. No existe un patrón geográfico claro, destacando solamente la provincia de Gran Canaria como área de mayor mortalidad.

En la actualidad la supervivencia relativa ajustada por edad en España es de más de un 70%<sup>(1)</sup>.

### *Situación en la Comunidad de Madrid*

Las neoplasias en la mujer entre las que destaca el cáncer de mama, son la quinta causa de frecuentación hospitalaria femenina en la Comunidad de Madrid (8,2 x 1000 altas de los hospitales de la Comunidad de Madrid).

El número de defunciones por tumor maligno de mama en residentes de la Comunidad de Madrid fue de 779 en el año 2003 y de 720 en el año 2004.

Para el grupo de edad 45-64 años, es la primera causa de mortalidad (34,7 muertes x 1000)<sup>(5)</sup>.

## Descripción de la tecnología PET

Entre las técnicas diagnósticas del cáncer de mama se encuentra la **Tomografía por Emisión de Positrones (PET)**. Se trata de una técnica de Medicina Nuclear cuyo único inconveniente es la

pequeña exposición a las radiaciones, inferior a la que se recibe por otras exploraciones radiológicas. La única contraindicación es el embarazo. Es una técnica de diagnóstico por imagen que requiere la inyección previa de un trazador radiactivo emisor de positrones. Con la PET es posible visualizar la ruta metabólica que sigue una determinada molécula tras su incorporación al organismo, generalmente la Fluorodeoxiglucosa (FDG) mediante la administración intravenosa.

El descubrimiento del radiofármaco 18-FDG en la década de los 50 facilitó el estudio del funcionamiento del cerebro humano al relacionar los niveles del metabolismo de la glucosa regional con la actividad neuronal en regiones específicas del cerebro. Empleando la 18-FDG, la PET ha llegado a ser una exploración con una excelente relación coste/eficiencia en patología oncológica y en algunas enfermedades neurológicas demostrando una exactitud diagnóstica elevada y una utilidad clínica importante, aunque aún se encuentran en estudio algunas indicaciones. Esta técnica aporta información fisiológica sobre la captación en concreto de glucosa y su metabolismo, la cual se ve incrementada en tejidos malignos.

Aunque no se trata de una tecnología reciente, cada vez existe un mayor interés y por lo tanto, un mayor número de estudios y revisiones que tratan de conocer su verdadero alcance.

También presenta algunas limitaciones: su punto débil es la información anatómica lo que dificulta la localización exacta de las lesiones que identifica. Las lesiones se aprecian en la FDG-PET como áreas de captación aisladas, sin poder precisar la localización exacta del tumor, ni su extensión ni límites anatómicos.

Por otro lado, la captación incrementada de FDG no es específica de tejidos malignos, hay situaciones fisiológicas en las que aparece acumulación de FDG mayor de la normal; tejidos como el miocardio, intestino y músculo esquelético muestran acumulación de FDG, y también ocurre en tejidos con inflamación. Estos casos pueden ocasionar falsos positivos con FDG-PET.

En nuestro país la FDG-PET ha sido objeto de la figura de uso tutelado y sólo se utiliza en determinadas indicaciones. El cáncer de mama no estaba entre las indicaciones iniciales planteadas para la utilización de la técnica.

El *screening* con mamografía convencional y examen físico son métodos sensibles para la detección temprana del cáncer de mama; sin embargo, la mamografía presenta varias limitaciones en la práctica clínica, tales como su sensibilidad limitada especialmente en mamas con tejido denso fibroglandular<sup>(14)</sup>. Son precisamente en estas circunstancias de diagnósticos equívocos donde la exploración FDG-PET puede ser de utilidad para establecer la naturaleza de la lesión y valorar la multicentricidad. A pesar de todo, hoy en día no existen datos concluyentes y definitivos sobre el beneficio de la FDG-PET en el diagnóstico inicial del cáncer de mama y sólo parece jugar un papel complementario al resto de técnicas como la mamografía, ecografía o Resonancia Magnética Nuclear (RM)<sup>(2)</sup>.

Otro aspecto es el papel que puede desempeñar la FDG-PET en la valoración de la extensión ganglionar. La afectación ganglionar en el momento del diagnóstico es, por sí solo, el factor pronóstico más importante, de ahí la importancia de conocer el estadio ganglionar a la hora de plantearse una estrategia de tratamiento. La disección quirúrgica de la axila no está exenta de efectos secundarios como el edema de la extremidad o el posible daño de las raíces nerviosas, por lo que la FDG-PET al ser una técnica diagnóstica no invasiva, en un principio podría desempeñar un importante papel<sup>(2)</sup>.

En la detección de metástasis y/o recurrencias existen estudios que avalan la FDG-PET como una técnica prometedora al tratarse de una técnica de estudio de cuerpo entero, pudiendo detectar metástasis que en un principio podrían pasar desapercibidas mediante otras técnicas.

Otra posible indicación de la PET en la que se han hecho estudios es la evaluación del tratamiento instaurado generalmente en mujeres con enfermedad avanzada.

## Objetivos

Evaluar la efectividad y seguridad de la FDG-PET en el cáncer de mama utilizando como radio-trazador la F18-fluorodesoxiglucosa (F18-FDG) en la detección de tumor primario, estadificación de ganglios linfáticos axilares, detección de metástasis o recurrencias y en la evaluación del tratamiento principalmente quimioterápico.

### Objetivos específicos

- Se evaluará la eficacia diagnóstica incluyendo la sensibilidad, especificidad, valores predictivos y exactitud diagnóstica de la técnica. Se compararán los valores obtenidos de sensibilidad, especificidad, valores predictivos y exactitud de la FDG-PET con los obtenidos mediante otras técnicas de imagen.
- Evaluar los resultados de la técnica FDG-PET en comparación con otras técnicas de imagen convencionales (RM, gammagrafía ósea, mamografía, gammagrafía de mama con  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI, mamografía por resonancia magnética (MRM), TAC, PET/TAC, tomografía por emisión de un único fotón (SPECT)) y exploración física.
- Se revisarán las indicaciones en las que se ha llevado a cabo la técnica y en cuáles se ha producido un cambio de diagnóstico y/o estrategia terapéutica.
- Se evaluará la eficacia de la técnica en las siguientes indicaciones:
  - detección/estadificación del tumor primario
  - estadificación de ganglios axilares
  - detección de recurrencias/metástasis
  - evaluación de la respuesta al tratamiento

## Metodología

Se ha llevado a cabo una revisión sistemática de la literatura científica utilizando la siguiente metodología:

### Búsqueda bibliográfica

Se ha realizado una búsqueda de revisiones sistemáticas en la Cochrane Database, así como en las diferentes Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de España a través de sus páginas web y en otros países mediante la base de datos de la INAHTA (red internacional de agencias de evaluación de tecnologías).

Así mismo, se ha llevado a cabo una búsqueda de artículos publicados sobre esta tecnología en diferentes bases de datos de la literatura biomédica: Cancerlit, Cinahl, Medline, Embase, Pascal Biomed hasta agosto de 2006. Posteriormente, se actualizó la búsqueda en febrero de 2007.

#### *Estrategia de búsqueda utilizada*

CANCERLIT:	(Tomography, Emission-Computed/ AND Breast Neoplasms/) NOT “review articles” Limits: english, french, german, italian, portuguese, spanish language
CINAHL:	(Tomography, Emission-Computed/ AND Breast Neoplasms/) NOT review Limits: english, french, german, italian, portuguese, spanish language, female
EMBASE:	(positron emission tomography AND (breast neoplasms OR breast cancer OR breast tumor) NOT review) Limits: english, french, german, italian, portuguese, spanish language, human
MEDLINE (MesH):	(Tomography, Emission-Computed OR Positron Emission Tomography) AND Breast Neoplasms) NOT Review Limits: english, french, german, italian, portuguese, spanish language, humans
MEDLINE:	(PET mp. AND breast cancer mp.) NOT review Limits: english, french, german, italian, portuguese, spanish language, humans
PASCAL BIOMED:	(PET mp. AND breast cancer mp.) NOT review Limits: english, french, german, italian, portuguese, spanish language
COCHRANE:	(positron emission tomography OR PET) AND (breast AND (cancer OR neoplasm OR tumor OR oncology))
INAHTA:	(positron emission tomography OR PET) AND (breast AND (cancer OR neoplasm OR tumor OR oncology))

También se revisaron manualmente las referencias de todos los trabajos recuperados, para localizar otra literatura que no hubiera aparecido en la búsqueda inicial.

## Criterios de selección de artículos

### *Criterios de inclusión*

- Se incluyen estudios en los que se evalúe la técnica PET en pacientes con cáncer de mama.
- Se incluyen estudios en los que se utilice tanto la PET convencional como la cámara de coincidencia.
- Se incluyen estudios en los que se utilice la PET y su resultado se compare con otras técnicas de imagen convencionales o la exploración física. También se incluyen estudios no comparativos.
- Se incluyen estudios en los que se evalúe la ocurrencia de modificaciones del diagnóstico inicial y del manejo del paciente, después del diagnóstico con PET.
- Se incluyen estudios en los que se aporten datos de eficacia diagnóstica (exactitud diagnóstica, sensibilidad, especificidad, valores predictivos, cocientes de probabilidad) sobre el diagnóstico de cáncer de mama mediante PET.
- Se incluyen estudios experimentales y observacionales, revisiones sistemáticas, meta-análisis e informes de evaluación.

### *Criterios de exclusión*

- Estudios en los que el marcador de la PET no sea la FDG.
- Estudios que no comprueben los resultados de la PET en comparación con alguna prueba de referencia o gold estándar.
- Los estudios con un número insuficiente de pacientes (uno o dos pacientes).
- Estudios que incluyan pacientes con varios tipos de cáncer y no den los resultados separados para el cáncer de mama.
- Estudios en los que el objetivo sea la evaluación de modelos farmacocinéticos.
- Estudios con animales de experimentación.

## Lectura crítica de los estudios seleccionados. Nivel de calidad de la evidencia científica

Para determinar el nivel de calidad de los estudios que se evalúen se han tenido en cuenta diversas características de los mismos como:

- Diseño del estudio (sentido prospectivo o retrospectivo, tamaño muestral, seguimiento realizado a los pacientes).
- Población a estudio (homogeneidad en las características iniciales de los grupos de comparación).
- Resultados (definición de los resultados, reproducibilidad de los resultados, comparación ciega con otras pruebas de imagen, estándar de referencia utilizado, evaluación de modificaciones del diagnóstico, tratamiento o resultados en salud).

Para ello, se ha utilizado una lista de comprobación o checklist<sup>(95)</sup> para evaluar el nivel de calidad de los resultados obtenidos.

En relación a los informes de evaluación, se incluye un check-list que evalúa su calidad metodológica<sup>(96)</sup>.

Toda esta información se recoge resumida en unas tablas, para cada uno de los estudios incluidos en la revisión (Anexo II).

Los resultados de los estudios de muy baja calidad no se han utilizado para la síntesis de la evidencia y las correspondientes conclusiones, incluyéndose a su vez en tablas especificando el motivo de su exclusión (Anexo III).

## Análisis de la evidencia sobre efectividad y seguridad

### Resultados de la búsqueda

#### *Informes de Evaluación y Revisiones Sistemáticas*

Existe un informe publicado en el 2005<sup>(6)</sup> basado en un metaanálisis que recoge 18 artículos solo de Medline comprendidos entre enero de 1995 hasta junio de 2004 y que evalúan la PET en la detección de metástasis y/o recurrencias del cáncer de mama. En la mayoría de los estudios se utilizan como patrones de referencia el seguimiento clínico y la histopatología; la confirmación histológica varió entre un 20% y un 53%. También se observa variabilidad en cuanto a las características de la técnica PET empleada (con o sin corrección de la atenuación, distinto tipo de método de reconstrucción de imagen, distinta resolución, con y sin cegamiento a los resultados del patrón de referencia, distinto criterio usado para la interpretación de las imágenes PET). Según el informe, se obtuvo una elevada exactitud diagnóstica en la detección de metástasis y/o recurrencias con una tasa de verdaderos positivos del 90% y de falsos positivos del 12%, aunque la tasa de falsos negativos obtenida fue del 10%. El informe concluye que la FDG-PET es una herramienta útil para detectar metástasis y/o recurrencias en cáncer de mama y los clínicos deberían tenerla en cuenta en el seguimiento de las pacientes.

Calidad del informe: la búsqueda de artículos se realizó en solo una base de datos; dado que la estrategia de búsqueda empleada no fue exhaustiva y no aparece detallada, hay posibilidad de que no estén incluidos todos los estudios relevantes.

Hay otro informe publicado por la *Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AÉTMIS)* de Montréal (Québec) sobre los usos clínicos de la PET en distintos campos como la neurología, cardiología, oncología y dentro de este último hace referencia al cáncer de mama. Este informe no hace una evaluación de estudios primarios y recoge las conclusiones de informes realizados por otras agencias<sup>(7)</sup>.

En el informe de *Samson D.*<sup>(8)</sup> se revisa la evidencia de los usos de la PET en cuatro escenarios clínicos: diagnóstico inicial de cáncer de mama, estadificación de ganglios linfáticos axilares, detección de recurrencias locorregionales o metástasis/recurrencias distantes y evaluación de la respuesta al tratamiento. Se seleccionaron 32 artículos que cumplieran los criterios de selección. En relación al diagnóstico inicial se seleccionaron 13 estudios que comprendían un tamaño de tumor (media) relativamente grande, entre 2 y 4 cm. La sensibilidad y especificidad estimadas para los 13 estudios fueron de 79% a 100% y de 50% a 100%, respectivamente. Solo un estudio se estimó de alta calidad al ser prospectivo, sin sesgos de verificación y con interpretación ciega de los resultados PET. También hacen referencia a la ausencia de datos en los estudios en relación a resultados en salud. En cuanto a la estadificación de ganglios axilares, solo encontraron 4 estudios prospectivos acerca de la presencia de ganglios axilares no palpables para poder extraer conclusiones; ningún estudio fue capaz de predecir la extensión en cuanto a número de ganglios implicados, aspecto útil a la hora de seleccionar las pacientes para la radioterapia; la tasa de falsos negativos obtenida fue demasiado elevada para obtener una relación favorable riesgo/beneficio al evitar la disección axilar. El metaanálisis por efectos aleatorios dio una sensibilidad para el grupo de pacientes con ganglios palpables del 93% comparada con una sensibilidad del 83% en caso de ganglios no palpables. Se estimó un punto en la curva ROC con una sensibilidad del 81% y especificidad del 95% como media entre los 4 estudios. Asimismo la evidencia fue insuficiente



para establecer conclusiones sobre la detección de recurrencias locorregionales. En cuanto a la evaluación de la respuesta al tratamiento, se seleccionaron 4 estudios, destacando la escasa evidencia aportada para establecer conclusiones.

Se trata de un informe mediante el cual se llevó a cabo un estudio bien estructurado sobre el cáncer de mama en sus cuatro escenarios principales. La búsqueda de información se limitó exclusivamente al idioma inglés, con la posible pérdida de artículos importantes. La estrategia de búsqueda no aparece detallada.

El informe de *BlueCross* del año 2003<sup>(9)</sup> resume la evidencia del informe del año 2001 y añade estudios recientes. El informe está estructurado en tres partes: estadificación inicial de ganglios linfáticos axilares, detección de recurrencia locorregional o metástasis /recurrencias distantes y evaluación de la respuesta al tratamiento. En relación a la estadificación de ganglios axilares se recogen solo 8 estudios sin especificar su nivel de calidad; se vio que la evidencia disponible en relación a pacientes con ganglios no palpables era insuficiente para permitir a la FDG-PET excluir la presencia de metástasis en ganglios axilares en comparación con la biopsia de nódulo centinela y/o la disección de ganglios. En cuanto a la detección de recurrencia locorregional, se incluyen 3 estudios que comparan la FDG-PET con otras técnicas de imagen; son estudios de baja calidad, 2 retrospectivos y uno prospectivo; no especifican claramente la ausencia de sesgo de verificación, ni el cegamiento en la lectura de las imágenes FDG-PET; la evidencia es insuficiente para dar conclusiones acerca del valor diagnóstico de la FDG-PET. En la detección de metástasis o recurrencias se incluyeron estudios en los que se analizan pacientes y/o lesiones; igualmente se trata de estudios de baja calidad, y aunque sugieren que la FDG-PET es más sensible que otras alternativas la evidencia que aportan no permiten dar conclusiones precisas. En cuanto a la evaluación del tratamiento, se engloban los resultados de 7 estudios, uno retrospectivo y 6 prospectivos; son estudios heterogéneos en cuanto al régimen de tratamiento instaurado, interpretación de la FDG-PET, criterios de respuesta del patrón de referencia y métodos para analizar la respuesta al tratamiento mediante FDG-PET; estas diferencias hace difícil la comparación entre los estudios y la confirmación de los resultados, por lo que la evidencia también es insuficiente para extraer conclusiones. En general, no puede determinarse si existe una mejora en resultados en salud con el uso de la FDG-PET.

En relación a la calidad del informe, cabe destacar, al igual que en el informe anterior, la búsqueda de artículos limitada al idioma inglés. Solo se utilizó la base de datos Medline para buscar la evidencia relevante.

En el informe *Hayes, Inc.* del año 2003<sup>(10)</sup>, se incluyen estudios que son series de casos, la mayoría de diseño prospectivo y con escaso número de pacientes. En relación al diagnóstico de tumor primario, el informe recoge 14 estudios en los que se incluyen unos valores de sensibilidad de 64% a 100% (media: 87%), especificidad de 0% a 100% (media: 83%) y exactitud de 70% a 100% (media: 88%). Según el informe, la FDG-PET puede ser relativamente exacta con análisis visual o semicuantitativo, al menos tan fiable como otras técnicas no invasivas, pero no lo suficiente como para utilizarla como técnica aislada. Los datos aportados son insuficientes para establecer el valor de la FDG-PET a través de análisis cuantitativos. Tampoco se recogen datos en cuanto al impacto de la FDG-PET en cuanto a costes, tratamiento o resultados en salud.

En relación a la estadificación y reestadificación del cáncer de mama, el informe recoge 25 estudios; entre los estudios de mejor calidad destacan los relacionados con la detección de metástasis en ganglios axilares, la mayoría incluyen la histología como patrón de referencia; algunos estu-

dios recogen valores de sensibilidad más elevados a mayor tamaño del tumor primario, mayor captación de FDG por parte del tumor primario y mayor estadio; la FDG-PET fue más sensible y similar en especificidad comparada con examen físico, mamografía y SPECT, pero considerablemente menos sensible que la biopsia del nódulo centinela. La FDG-PET fue más sensible y específica en detectar metástasis en varias localizaciones que las imágenes convencionales. La FDG-PET detectó menos lesiones osteoblásticas comparado con gammagrafía.

En cuanto a la evaluación de la respuesta al tratamiento, el informe recoge 5 estudios que cumplen los criterios propuestos previamente; el análisis con FDG-PET puede resultar útil para predecir la respuesta a la quimioterapia cuando se lleva a cabo antes de instaurar el tratamiento; no se recogen datos en relación al análisis visual con FDG-PET, el uso de la FDG-PET para evaluar la respuesta a la radioterapia o el impacto de esta técnica sobre la toma de decisiones, resultados en salud o costes. La FDG-PET debería usarse como técnica adjunta en una evaluación estándar para todas las indicaciones.

Entre las principales limitaciones de la FDG-PET en la evaluación del cáncer el informe destaca la baja resolución anatómica de las cámaras, por lo que se produce la pérdida de lesiones pequeñas < 1cm, de baja densidad celular o de localización adyacente a otros tumores; áreas fisiológicas con una actividad glucolítica mayor de lo normal, puede dar lugar a la pérdida de tumores con la misma actividad.

Se trata de un informe bien estructurado sobre las principales aplicaciones diagnósticas de la técnica FDG-PET en el cáncer de mama (estadificación inicial de ganglios linfáticos axilares, detección de recurrencia locorregional y/o metástasis distantes y evaluación de la respuesta al tratamiento). Se llevó a cabo la evaluación de los estudios incluidos, aunque la búsqueda se limitó al idioma inglés y únicamente se utilizaron dos bases de datos. Además, se descartaron estudios con menos de 18 pacientes.

Se ha localizado una *Revisión sistemática* del año 1996<sup>(11)</sup> en la que se incluyen 5 estudios. Se trata de una revisión de baja calidad, la búsqueda se limitó solo a una base de datos conocida con la probable pérdida de estudios importantes. No hay descripción sobre los criterios de inclusión y exclusión propuestos, con una síntesis de los resultados escasa y poco detallada. La revisión no recoge conclusiones acerca del papel que desempeña la FDG-PET en el cáncer de mama al evaluar los estudios incluidos.

### *Estudios científicos*

Mediante la estrategia de búsqueda utilizada se obtuvieron 794 abstracts. Después de revisar esos resúmenes se seleccionaron 88 estudios sin limitar por idioma, de los cuales se han excluido 13 estudios por ser de calidad muy baja.

Todos los estudios son series de casos, prospectivas o retrospectivas y con un tamaño muestral variable, entre 6 y 360 pacientes.

### **Calidad de los estudios**

Respecto a la calidad de los estudios cabe decir que en general es baja debido por un lado al diseño (series de casos). Por otro lado, cabe destacar la variabilidad existente en la metodología utilizada: en algunos estudios hay cegamiento a la hora de interpretar las imágenes de la FDG-PET por parte de los especialistas respecto al patrón de referencia y en otros estudios no

se sabe si hay cegamiento o no. En muy pocos casos se especifica el análisis con cegamiento del patrón estándar, sobre todo si se trata de la histopatología, respecto a la FDG-PET. Además, hay estudios en los que se utilizan dos cámaras PET de características técnicas distintas en el mismo estudio y sin separar los resultados.

En casi todos los estudios se parte de muestras de pacientes con varios estadios tumorales sin separar los resultados.

## Efectividad del sistema FDG-PET en cáncer de mama

### *Detección del tumor primario*

En relación a la **detección de tumores primarios** a través de la FDG-PET en mujeres con sospecha de cáncer de mama por exploración física u otras pruebas de imagen convencionales y tras una selección de los artículos con un nivel de evidencia aceptable, se ha llegado a las siguientes deducciones:

Dependiendo del tamaño del tumor, existe una variación importante en la exactitud diagnóstica obtenida<sup>(13)</sup>. La sensibilidad de la FDG-PET es menor para tumores más pequeños (menores de 1cm), en los que la captación de FDG es menor, de hecho la FDG-PET no fue capaz de detectar tumores menores de 8-9 mm en algunos estudios<sup>(14, 15)</sup>. De hecho, raramente se ha descrito la detección de un carcinoma inferior al tamaño mencionado y con tan solo 5 mm mediante FDG-PET, sin ser previamente detectado por palpación ni ecografía<sup>(16)</sup>.

En algunos estudios, el umbral SUV de 2,5 fue el mejor para diferenciar tumor maligno de benigno<sup>(12, 17)</sup>.

La presencia de falsos negativos está significativamente asociada con el tamaño y grado tumoral. Existe mayor posibilidad de encontrar falsos negativos en tumores más pequeños ( $\leq 10$  mm) que en tumores más grandes ( $> 10$  mm), así como en tumores de grado histológico moderado-bajo, sin embargo no existe asociación estadísticamente significativa entre verdaderos positivos o falsos negativos con variables como la edad, estatus menopáusico, ganglio centinela o metástasis distantes, presencia del oncogen c-erbB-2, receptores estrogénicos y progestágenos, densidad parenquimatoso y uni o multifocalidad del tumor<sup>(12)</sup>. La captación de FDG por el tumor primario fue independiente de la edad, estatus menopáusico, raza, tamaño tumoral, lateralidad, diferenciación histológica, índice y ploidía del ADN receptores estrogénicos y progestogénicos, estado patológico y nivel de glucosa<sup>(18)</sup>.

La combinación de la PET con MRM (mamografía con resonancia magnética) sí permite delimitar mejor el diámetro exacto de los tumores respecto a las técnicas convencionales; los valores de sensibilidad, VPP y exactitud diagnóstica fueron de 95,2%, 97,6% y 93%, respectivamente para MRM y de 92,5%, 92,5% y 86%, respectivamente para la FDG-PET<sup>(19)</sup>; esta combinación aumenta la tasa de pacientes en las que puede optimizarse la planificación quirúrgica en el 12,5%-15% de los casos<sup>(19)</sup> y puede ayudar a mejorar la diferenciación entre lesión maligna y benigna<sup>(20)</sup>; al usar ambas técnicas a la vez se vio que el porcentaje de biopsias innecesarias en caso de lesiones benignas descendió de un 55% a un 17%<sup>(20)</sup>; la sensibilidad, especificidad obtenidas fueron de 89% y 74% para MRM, 63% y 91% para FDG-PET y 95% y 70% para ambas técnicas combinadas<sup>(20)</sup>.

Por otro lado, la sensibilidad de la FDG-PET aumenta cuando se trata de tumores de estadio III, IV respecto a estadios I, II (83,3% vs 90,5%)<sup>(21)</sup>.

Con estos datos se observa que la FDG-PET no proporciona como técnica aislada la exactitud suficiente para descartar la presencia de tumor primario, es decir, una prueba FDG-PET no es lo suficientemente sensible para garantizar la ausencia de tumores de pequeño tamaño < de 1cm cuando es negativa la prueba.

Algunos estudios, han comparado FDG-PET con mamografía y ultrasonomamografía en mujeres con cáncer localmente avanzado. En uno de los estudios consistente en una serie de casos de 15 pacientes<sup>(22)</sup>, los valores de sensibilidad obtenidos fueron del 93% para FDG-PET, 60% para mamografía y 86,6% para ultrasonomamografía; los valores de VPP fueron del 100% para las tres pruebas; FDG-PET dio solo un falso negativo y reveló áreas de captación perfectamente definidas en 6 casos dudosos no definitivos con mamografía y 2 casos con ultrasonomamografía. Según el autor, FDG-PET puede resultar útil en mujeres jóvenes premenopáusicas que usualmente presentan mamas densas por mamografía. De hecho otro estudio con 25 pacientes, de los 10 falsos negativos obtenidos con mamografía 4 eran mujeres menores de 57 años, premenopáusicas y con mamas densas o displásicas<sup>(23)</sup>.

La FDG-PET en una serie de casos comparada con mamografía y con el examen clínico fue capaz de identificar todas las lesiones malignas pero sin llegar a especificar el tamaño de las lesiones, mientras que el examen clínico fue indeterminado en 13 de 23 lesiones y la mamografía en 10 de las 23<sup>(18)</sup>. En otra serie de casos<sup>(24)</sup>, se obtuvieron unos valores de sensibilidad para FDG-PET, mamografía y examen físico de 95,7%, 78,9% del 80%, respectivamente. En otro estudio<sup>(25)</sup> se obtuvieron unos valores de exactitud diagnóstica del 89,5% y 72,1% para FDG-PET y mamografía, respectivamente (p= 0,0003).

En el estudio de Yutani<sup>(14)</sup> al comparar la FDG-PET con tomografía por emisión de un único fotón (SPECT), se obtuvieron unos valores similares de sensibilidad (76,3% y 78,9%) respectivamente y de exactitud diagnóstica (75% y 80%) respectivamente, en la detección del tumor primario, por lo que ambas técnicas son comparables a la hora de detectar cáncer de mama.

En el estudio de Palmedo<sup>(26)</sup>, al comparar la FDG-PET con gammagrafía de mama, se obtuvieron unos valores de de sensibilidad, especificidad, VPP y VPN del 83%, 100%, 100% y 85% para la PET, y del 66%, 100%, 100% y 75% para la gammagrafía de mama.

En otro estudio con 36 pacientes que compara FDG-PET con RM en la detección de tumores primarios, se obtuvieron unos valores de sensibilidad y especificidad de 76,2% y de 73,3% para la FDG-PET y de 95,2% y 73,3% para RM, el número de falsos negativos fue de 8 para PET con tamaños entre 5mm y 15 mm y de 2 para RM; se vio que la capacidad de FDG-PET para detectar tumores pequeños era limitada y que la captación de FDG es significativamente menor en carcinomas lobulares que ductales<sup>(27)</sup>.

### *Estadificación de ganglios axilares*

En cuanto al papel que desempeña la FDG-PET en la **estadificación de ganglios axilares**, su exactitud diagnóstica está directamente relacionada con el tamaño de las metástasis y el número de ganglios implicados<sup>(28)</sup>. La mayoría de falsos negativos que se obtienen con FDG-PET son micrometástasis de 2 a 40 mm<sup>(17, 29, 30, 32-35)</sup>. La detección de micrometástasis en ganglios axilares está limitada por la resolución espacial de la FDG-PET<sup>(33)</sup>. La mayoría de los falsos negativos

encontrados con FDG-PET son micrometástasis de un solo ganglio<sup>(36, 37)</sup>, de hecho la FDG-PET tiene limitaciones a la hora de detectar ganglios axilares simples frente a múltiples. La capacidad para detectar ganglios axilares múltiples está asociada a la capacidad de captación de FDG por el tumor primario, aunque no existe asociación entre tamaño del tumor primario y captación de FDG ( $p=0,31$ ,  $n=58$ ). La sensibilidad de la FDG-PET disminuye rápidamente en tumores por debajo de 5 mm<sup>(37)</sup>.

Sin embargo, en otro estudio el tamaño del tumor primario (T2 vs T1a/b) sí estuvo significativamente relacionado con la exactitud de la FDG-PET en detectar metástasis (OR= 4,03;  $p=0,02$ ) además, a mayor grado tumoral, mayor probabilidad de obtener un FDG-PET positivo (OR= 4,07;  $p=0,007$ )<sup>(38)</sup>. En otros estudios también se vio una asociación significativa entre tamaño tumoral, grado tumoral, grado histológico, tipo histológico, receptor estrogénico, SUV, tamaño del ganglio, número de ganglios con resultados positivos con FDG-PET<sup>(39, 40)</sup>.

En cuanto a la detección de metástasis en ganglios axilares de la mamaria interna, la presencia de cáncer inflamatorio y el tamaño tumoral presentaron una asociación significativa con la captación anormal de FDG en la mamaria interna ( $p=0,04$  y  $p=0,03$ , respectivamente)<sup>(41)</sup>; en otro estudio retrospectivo con 73 pacientes<sup>(42)</sup>, la presencia de más de tres ganglios axilares positivos y la invasión de la pared del tórax se asociaron significativamente con una mayor captación de FDG en la mamaria interna.

Respecto al valor umbral de SUV más apropiado para descartar malignidad, en un estudio parece ser que un SUV de 2,3 demuestra una especificidad y valor predictivo positivo del 100%, respectivamente y sensibilidad y valor predictivo negativo del 60% y 53%, respectivamente. Según el autor es 15 veces más probable que existan metástasis en ganglios con un  $SUV \geq 2,3$  que con un  $SUV < 2,3$ . Asimismo, el valor SUV se incrementa con el tamaño de las metástasis y con el tamaño del tumor ( $p < 0,001$ ,  $p=0,05$ , respectivamente)<sup>(44)</sup>. En otro estudio<sup>(29)</sup>, el valor SUV medio fue de 3,21 en caso de ganglios positivos y de 1,22 en ganglios negativos ( $p < 0,0001$ ) y en otro<sup>(30)</sup> el mejor punto de corte SUV fue de 2,9 con valor correspondiente de sensibilidad de 74% y especificidad de 58%.

Hay dos estudios que comparan el examen físico con la FDG-PET a la hora de detectar metástasis en ganglios axilares<sup>(30, 32)</sup>, obteniéndose unos valores de eficacia diagnóstica FDG-PET vs examen físico de 79% vs 58% para la sensibilidad, 96% vs 85% para la especificidad, 95% vs 78% para el VPP, 84% vs 70% para el VPN y 88% vs 73% para la exactitud diagnóstica, respectivamente en el estudio de Avril et al.<sup>(30)</sup>; y de 88% vs 44% para la sensibilidad, 97% vs 90% para la especificidad, 93% vs 70% para el VPP, 93% vs 74% para el VPN y 93% vs 73% para la exactitud diagnóstica, respectivamente en el estudio de Smith et al.<sup>(32)</sup>.

Hay un estudio que compara la FDG-PET con la ecografía, no obteniéndose diferencias significativas entre ambas técnicas; la eficacia de la combinación de ambas técnicas no fue significativamente superior a cada una por separado. La exactitud de la FDG-PET, ecografía y combinación de ambas fue de 82%, 79% y 85% respectivamente<sup>(43)</sup>.

En otro estudio aislado<sup>(101)</sup> con solo 10 pacientes, se obtienen valores de exactitud diagnóstica del 100% al combinar la FDG-PET con una modalidad de RM (USPIO-RM).

Al comparar la biopsia del ganglio centinela con la FDG-PET, se obtiene una mayor sensibilidad para la biopsia (83% vs 50%) y por lo tanto menor número de falsos negativos (3 vs 1)<sup>(45)</sup>.

La FDG-PET no es una prueba exacta para detectar metástasis axilares ocultas o micrometástasis en comparación con la biopsia del ganglio centinela<sup>(35, 37)</sup> sobre todo en estadios iniciales del tumor.

Las micrometástasis detectadas a través de la biopsia del ganglio centinela se pierden con la FDG-PET<sup>(35, 46)</sup>, la mayoría de estadio pT1,<sup>(33)</sup> obteniéndose con FDG-PET una sensibilidad en caso de estadio pT1 del 29%<sup>(33)</sup>, 25%<sup>(34)</sup>, por lo que la selección de pacientes para la cirugía axilar basándose en los resultados con la FDG-PET no es fiable<sup>(33)</sup>. No es lo suficientemente exacta para descartar ganglios negativos<sup>(46)</sup>.

En otro estudio de 15 pacientes, a 5 se les detectó metástasis mediante biopsia en ganglios centinela y FDG-PET únicamente identificó a una paciente, dando lugar a 4 falsos negativos cuyo tamaño de tumor primario oscilaba entre 0,5 cm y 5 cm, y el tamaño de las metástasis sin detectar de 4 mm a 11,2 mm; en dos mujeres con metástasis > de 10 mm se vio que se trataba de tumores de carácter mucinoso con abundante mucina, número escaso de células y bajo grado tumoral; la sensibilidad fue del 20% y especificidad del 90%; según los autores la relación entre tamaño de metástasis y FDG-PET positivo es poco conocida, aunque el tipo de tumor y grado tumoral pueden ser factores importantes; en pacientes en las que no se recomienda la disección del ganglio centinela por tratarse de cáncer localmente avanzado o pacientes con quimioterapia, la FDG-PET podría proporcionar alguna información antes de instaurar la quimioterapia y en el seguimiento<sup>(47)</sup>.

Los valores de especificidad y valor predictivo positivo son elevados para la FDG-PET (96% a 100% y 75% a 100%, respectivamente)<sup>(35, 38, 44)</sup>, por lo que una prueba FDG-PET positiva puede indicar la disección de ganglios linfáticos prescindiendo de la biopsia del ganglio centinela.

Según los datos aportados en los estudios de mayor calidad, la FDG-PET no puede reemplazar la confirmación obtenida mediante la histología de ganglios linfáticos y tampoco aporta ventajas sobre la biopsia del ganglio centinela ya que el número de falsos negativos es elevado con FDG-PET.

La biopsia del ganglio centinela podría evitarse en los pacientes con FDG-PET axilar positivo y practicarles como primera opción la disección de ganglios directamente<sup>(35, 36, 38)</sup>.

Es necesaria la posibilidad de tomar un valor umbral de SUV predeterminado teniendo en cuenta que puede estar sometido a variaciones de carácter técnico como la calibración.

### *Detección de metástasis y/o recurrencias*

En la **detección de metástasis o recurrencias**, FDG-PET suele compararse con técnicas convencionales de imagen (CI) generalmente después de un tratamiento instaurado tras un tumor primario, entre las que destacan mamografía, ecografía, TAC, RM, radiografía y gammagrafía ósea<sup>(49-54, 70)</sup>; en el estudio de Vranjesevic<sup>(49)</sup>, FDG-PET es más sensible que la combinación de técnicas convencionales (93% vs 73%,  $p < 0,05$ ); en el de Dose<sup>(50)</sup>, la sensibilidad de la FDG-PET fue superior en la detección de metástasis pulmonares en comparación con rayos X (78,6% vs 41,6%), en el estudio de Siggelkow<sup>(52)</sup> en el que se comparan varias técnicas se obtuvieron valores de sensibilidad muy similares entre FDG-PET, TAC y RM (89,3%, 89,5% y 88,9%, respectivamente), en el estudio de Port<sup>(54)</sup>, se obtiene el mismo valor de sensibilidad de 80% para FDG-PET y CI, aunque el número de falsos positivos fue mayor en las técnicas convencionales que en la FDG-PET (12 vs 4).



Al comparar FDG-PET con gammagrafía ósea, FDG-PET detectó más lesiones óseas de tipo osteolítico que osteoblástico y gammagrafía ósea detectó más lesiones osteoblásticas<sup>(51, 55, 57, 58)</sup>; los valores de SUV obtenidos son más elevados para las lesiones osteolíticas que osteoblásticas con FDG-PET (medias de 6,77 y 0,95, respectivamente;  $p < 0,01$ )<sup>(55)</sup>.

FDG-PET es significativamente más específica que la gammagrafía, aunque no hay diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la sensibilidad obtenida a la hora de detectar metástasis óseas entre ambas técnicas<sup>(51, 59-61)</sup>.

En el estudio de Uematsu et al.<sup>(56)</sup> SPECT y FDG-PET clasificaron el 35% y 90% de las metástasis como osteolíticas y el 92% y 6% como osteoblásticas, respectivamente; los valores de sensibilidad para FDG-PET y SPECT fueron de 17% y 85%;  $p < 0,0001$ ), cabe destacar que estos resultados van a favor de la SPECT ya que las lesiones de carácter mixto se clasificaron a efectos de los cálculos como osteoblásticas.

FDG-PET podría complementarse con otras pruebas en la detección de metástasis óseas<sup>(56-58)</sup> con especial cuidado en utilizarla como prueba única por su limitación en detectar metástasis osteoblásticas.

En algunos estudios, FDG-PET detecta enfermedad metastásica o recurrente insospechada con lo que se produce un cambio en el manejo del paciente en un 48%<sup>(62)</sup>, 10,2%<sup>(63)</sup>, 22,6%<sup>(51)</sup> 11,9%<sup>(53)</sup>.

Hay estudios en los que se evalúa específicamente la relación existente entre la elevación de marcadores tumorales y la sospecha de recaída por la obtención de resultados con FDG-PET positivos<sup>(64-66, 51)</sup>. En un estudio se tomó un valor de corte del *antígeno carbohidrato 15,3* (CA 15,3) de 30 U/ml<sup>(64)</sup>, en otro de 32 U/ml<sup>(65)</sup>; ambos estudios tomaron como valor de corte del marcador *antígeno carcinoembrionario* (CEA) 5 ng/ml. La sensibilidad de la FDG-PET fue del 92%<sup>(64)</sup> y del 96%<sup>(65)</sup> en la detección de recurrencias, aunque en ambos estudios no hay comparación de resultados con el seguimiento clínico tomado como patrón de referencia.

Hay un estudio que compara la PET con la RM a la hora de detectar recurrencias locales, regionales o cáncer contralateral<sup>(63)</sup>; no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la sensibilidad y especificidad con ambas técnicas (sensibilidad del 100% y 79%, especificidad del 72% y 94%, respectivamente), aunque FDG-PET detectó metástasis adicionales fuera del campo de la RM; al combinar ambas técnicas en caso de FDG-PET sospechoso, ambos valores diagnósticos se incrementan (sensibilidad del 93%, especificidad del 94%). Otro estudio<sup>(70)</sup> compara la FDG-PET con TAC/RM, aunque no se especifica en qué pacientes se realiza una u otra técnica (TAC o RM); se obtuvieron unos resultados muy similares en cuanto a metástasis en pulmón, con una sensibilidad, especificidad, VPP, VPN y exactitud diagnóstica del 83%, 96%, 98%, 71% y 95% respectivamente para ambas modalidades PET y TAC/RM; se encontraron más lesiones en hueso con FDG-PET (sensibilidad 100% vs 46%, especificidad 96% vs 98%, VPP 87% vs 86%, VPN 100% vs 88% y exactitud diagnóstica 97% vs 87%) así como en hígado (sensibilidad 100% vs 50%, especificidad 99% vs 95%, VPP 67% vs 50%, VPN 100% vs 95% y exactitud diagnóstica 99% vs 91%); por otro lado, FDG-PET detectó menor número de recurrencias locales que TAC/RM (sensibilidad 73% vs 91%, especificidad 96% vs 98%, VPP 85% vs 91%, VPN 92% vs 88% y exactitud diagnóstica 90% vs 97%).

En otro estudio se comparan los resultados obtenidos entre FDG-PET y PET/TAC<sup>(67)</sup> para determinar si PET/TAC puede añadir información diagnóstica y se obtuvieron resultados similares

con ambas técnicas (sensibilidad: FDG-PET de 84,8%, PET/TAC de 93,9%,  $p=0,32$ ; especificidad: 72% vs 84%,  $p=0,32$ ; exactitud diagnóstica: 79,3% vs 89,7%,  $p=0,059$ ).

Otro estudio evalúa el valor pronóstico preoperatorio de la FDG-PET a través de los valores SUV obtenidos<sup>(68)</sup>; se vio que el valor máximo de SUV era significativamente mayor en pacientes con recurrencias que sin ellas (5,87 vs 4,02;  $p=0,047$ ); al tomar un valor de corte SUV de 4, la supervivencia libre de enfermedad obtenida a los 5 años en pacientes con SUV >4 frente a pacientes con SUV <4 fue de 75% vs 95,1%, respectivamente.

El seguimiento utilizado en los estudios revisados es variable. En algunos estudios no se especifica<sup>(54, 55, 57, 58)</sup>; hay estudios con seguimiento de 6 meses<sup>(69, 70)</sup>, siendo el estudio de mayor seguimiento el de Inoue con una media de 61 meses<sup>(68)</sup>.

### *Evaluación de la respuesta al tratamiento*

La FDG-PET en este sentido, se ha utilizado principalmente para la evaluación de los resultados obtenidos con tratamiento quimioterápico y/o tamoxifeno.

En un estudio en el que se programaron 17 ciclos de quimioterapia se vio que de 11 pacientes, 8 obtuvieron respuesta patológica completa o parcial tras examen patológico en el 9º ciclo; se vio que el diámetro medio del tumor no decreció significativamente al finalizar el tratamiento; el descenso en FDG fue significativamente mayor que el cambio producido sobre el tamaño tumoral ( $p<0,001$  a  $p=0,005$ ); el valor de SUV descendió en tres de las pacientes respondedoras desde 4,91 en el primer FDG-PET hasta 2,4 al finalizar el tratamiento ( $p<0,001$ ); en no respondedoras el cambio no fue significativo (de 4,27 a 3,56). Al comparar los resultados en cuanto a la evolución del tratamiento entre la mamografía y la FDG-PET, se vio que los cambios en el tamaño tumoral apreciados con la mamografía ocurrieron de forma más lenta que el descenso en la captación de FDG<sup>(71)</sup>.

En otro estudio en el que se realizaron 3 FDG-PET a las pacientes (FDG-PET basal, FDG-PET 2 entre el final del primer ciclo y a mitad de la quimioterapia y FDG-PET 3 antes de la cirugía), se vio que los valores medios de SUV obtenidos en los FDG-PET 2 y 3 disminuyeron significativamente respecto al FDG-PET 1 (FDG-PET 1=9,4 FDG-PET 2= 4,8 FDG-PET 3= 3,7  $p<0,01$ ), asimismo, en ganglios linfáticos también se vio disminución en SUV sin diferencia significativa entre FDG-PET 2 y FDG-PET 3. Todas las lesiones primarias se visualizaron con FDG-PET 1, aunque se obtuvieron 4 FN en cuanto a lesiones con FDG-PET 3 (disponible el tamaño de solo una lesión de 6 mm) y 5 FN en ganglios (tamaños de 0,3 mm a 1,3 cm)<sup>(72)</sup>; al comparar con mamografía y ecografía la detección de lesiones y ganglios residuales, se obtuvieron unos valores de sensibilidad para las lesiones de 75% para FDG-PET, 71,4% para mamografía y 87,5% para ecografía; en el caso de los ganglios los valores fueron respectivamente de 41,6%, 71,4% y 66,6%, por lo que la ecografía mostró mayor sensibilidad que la PET en detectar lesiones y ganglios residuales antes de la cirugía<sup>(72)</sup>.

Otros estudios evalúan la respuesta al tratamiento con tamoxifeno<sup>(73, 74)</sup>; en el primero estudio, en las pacientes con respuesta se vio un incremento en el SUV para FDG de  $1,4 \pm 0,7$  después del tratamiento; en las pacientes sin respuesta no se apreció apenas cambio ( $-0,01 \pm 0,4$ ;  $p=0,008$ ); el grado de bloqueo de los receptores estrogénicos por tamoxifeno en las que respondieron al tratamiento (descenso en el SUV de  $2,7 \pm 1,7$ ) fue mayor que en las que no respondieron (descenso en el SUV de  $0,8 \pm 0,5$ ;  $p=0,04$ ); entre las pacientes que respondieron 1 falleció, 2



obtuvieron respuesta completa a los 12 y 24 meses, 3 necesitaron tratamiento alternativo a los 15, 18 y 24 meses y una estabilizó la enfermedad a los 15 meses. En el estudio de Mortimer<sup>(74)</sup>, la captación de FDG también se incrementó después del tratamiento con tamoxifeno consecuente con el incremento metabólico ( $28,4\% \pm 23,3\%$ ) en pacientes respondedoras y no hubo cambio significativo en las no respondedoras respecto al valor basal ( $10,1\% \pm 16,2\%$ ;  $p=0,0002$  vs respondedoras). Al tomar como criterio para definir la respuesta metabólica al tamoxifeno un valor de corte de captación de FDG de un incremento del 10% o mayor, el valor predictivo positivo (VPP) para las respondedoras a la terapia fue del 91% (20 de 22 pacientes que respondieron); el VPN para un cambio en la captación de FDG de menos del 10% fue de 94% (17 de 18 pacientes que no respondieron).

En otro estudio<sup>(75)</sup>, los valores de captación de FDG se expresan en forma de *ratio de captación de dosis* (DUR); las pacientes recibieron 8 ciclos de quimioterapia; se vio que los valores DUR pretratamiento de las 8 lesiones que alcanzaron una respuesta patológica microscópica completa fue significativamente mayor ( $p=0,0037$ ) que aquellas lesiones con respuesta incompleta. La reducción en la DUR después de la primera dosis de quimioterapia fue significativamente mayor en lesiones con respuesta patológica parcial ( $p=0,013$ ), macroscópica completa ( $p=0,0003$ ) o microscópica completa ( $p=0,001$ ), asimismo se observó una correlación lineal positiva entre DUR pretratamiento y grado histológico del tumor (DUR,  $r=0,42$ ,  $p=0,019$ ); la FDG-PET fue capaz de predecir una respuesta patológica completa después de un único pulso de quimioterapia con una  $S=90\%$  y  $E=74\%$  al usar un 20% de reducción de DUR como corte; también se vio una reducción del tamaño tumoral desde 4,9 cm antes del tratamiento hasta 1,2 cm después de la última dosis de tratamiento, así los valores DUR después de completar el tratamiento se correlacionaron significativamente con el tamaño clínico ( $r=0,443$ ,  $p=0,045$ ) y patológico ( $r=0,650$ ,  $p=0,005$ ).

En otro estudio en que se compara la captación regional de FDG tras un primer y segundo ciclos de quimioterapia con los resultados del estudio basal con FDG-PET se vio que tras el primer ciclo ya había una clara diferencia entre tumores que no respondieron al tratamiento y tumores con respuesta patológica, esta diferencia se incrementó tras el segundo ciclo y fue estadísticamente significativa ( $p<0,05$ ); en el grupo sin respuesta clínica o patológica, se vio un pequeño descenso de SUV tras el primer ciclo (a 83% del basal) con un incremento sobre el nivel basal del 104% tras el segundo ciclo. No fue posible diferenciar el descenso de SUV entre pacientes con presencia de pequeño foco de células tumorales y respuesta patológica completa con una resolución de la FDG-PET en este estudio de 6 a 8 mm. Se estimó que el valor umbral más exacto para diferenciar entre respondedoras y no respondedoras fue un descenso del SUV por debajo del 55% respecto al FDG-PET basal; la respuesta histopatológica se predijo tras el primer FDG-PET con una exactitud diagnóstica del 88% al utilizar dicho umbral<sup>(76)</sup>.

Hay otro estudio que compara la FDG-PET con la gammagrafía de mama en valorar la respuesta quimioterápica en pacientes con cáncer inflamatorio y localmente avanzado; se vio que ambas técnicas daban resultados equivalentes para monitorizar la respuesta aunque el estudio incluye sólo 7 pacientes; se vio una correlación significativa entre metabolismo de glucosa y captación de sestamibi por el tumor durante la terapia, así como entre tumor residual determinado por histología y captación de FDG y sestamibi antes de la intervención (SUV max:  $r=0,94$ ,  $p<0,01$ ; SUV mean:  $r=0,96$ ,  $p<0,001$ ; ratio tumor/pulmón:  $r=0,88$ ,  $p<0,01$ ). Al final de la quimioterapia neoadyuvante, 1 de las 7 pacientes experimentó respuesta patológica completa (sin evidencia de carcinoma invasivo por histología), 2 dieron remisión clínica completa mostrando un tumor

residual de 0,3 cm; 3 pacientes con remisión parcial y captación visible tras la terapia con ambas técnicas y con histopatología positiva; la séptima paciente no respondió a la terapia sin producirse cambios en la captación. Se trata de un estudio con pocas pacientes en el que se desconoce en qué momento tras la terapia se realiza la histología para comprobar la ausencia o presencia de carcinoma. Los autores indican la necesidad de individualizar la estrategia terapéutica incluyendo modificaciones en el régimen en caso de pacientes no respondedoras<sup>(77)</sup>.

En un estudio en que se realizaron dos FDG-PET a las pacientes, uno al final de la quimioterapia y otro antes de la cirugía, se evaluaron dos tipos de respuesta: buena respuesta clínica (cCR) por resolución de masa palpable y enfermedad residual mínima (MRD) por espesor residual sin masa palpable; 9 de las 10 pacientes tuvieron carcinoma residual invasivo en el momento de la intervención con tamaños de 2 a 20 mm; de las 10 pacientes evaluadas en el estudio se produjo una única respuesta patológica completa que no fue detectada por la FDG-PET; 5 pacientes bajo cirugía axilar, ninguna dio captación con FDG; al comparar con imágenes convencionales, 2 de las 9 pacientes con cáncer residual dieron respuesta radiológica completa, ambas con MRD clínica; 6 pacientes con respuesta radiológica parcial dieron masas residuales de tumor de entre 5 y 15 mm al repetir las técnicas de imagen; la FDG-PET dio negativo en todos los casos; en este estudio la FDG-PET post-tratamiento no fue capaz de predecir la respuesta patológica completa en pacientes con buena respuesta clínica tras la quimioterapia; la exacta identificación de la respuesta patológica antes de la cirugía evitaría intervenciones innecesarias; con estos resultados, actualmente es necesario el examen histológico para confirmar la respuesta patológica completa. El papel de la FDG-PET en predecir la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante no está claramente definido, ya que puede ser que las células captadoras de glucosa se eliminen con la quimioterapia y células quimiorresistentes capten menos FDG con el riesgo de no detectarse después del tratamiento<sup>(78)</sup>.

En otro estudio en el que las pacientes se sometieron a tratamiento quimioterápico, tratamiento hormonal o biológico con diferentes combinaciones entre ellos, se obtuvo correlación entre los cambios producidos en la captación de FDG durante la terapia con la categoría de respuesta clínica obtenida (respuesta, enfermedad estable, enfermedad progresiva) (coeficiente de correlación de Kendall  $T\beta = 0,40$ ,  $p < 0,004$ ) y con los cambios de niveles séricos de CA 27,29 (coeficiente de correlación de Kendall  $T\beta = 0,45$ ,  $p < 0,002$ ) aunque en este estudio no hay descripción de los tratamientos que se aplican, es decir, ciclos de quimioterapia y tiempo transcurrido entre ellos, dosis, fármacos y duración de los tratamientos biológico y hormonal<sup>(79)</sup>.

En el estudio de Cachin<sup>(82)</sup>, con pacientes en tratamiento quimioterápico a altas dosis y trasplante de médula ósea, las imágenes FDG-PET se compararon con las de técnicas convencionales (ultrasonidos, TAC, gammagrafía ósea) para evaluar la respuesta terapéutica y se vio que la tasas de supervivencia a los 12 meses en pacientes con respuesta completa/respuesta parcial fue del 77% y del 42% en pacientes con enfermedad estable/enfermedad progresiva ( $p < 0,05$ ), medido a través de ultrasonidos/TAC; los resultados con FDG-PET mostraron una tasa de supervivencia a los 12 meses en pacientes con respuesta metabólica completa del 82,5% y en pacientes sin respuesta metabólica completa del 38% ( $p < 0,05$ ); según los autores FDG-PET fue un predictor más fuerte e independiente de la supervivencia; un PET positivo un mes después de la quimioterapia aumenta el riesgo relativo de muerte 5 veces (Test Wald  $< 0,000,1$ , RR= 5,3); además, la supervivencia fue menor en las pacientes que recibieron previamente antraciclina.

En otro estudio con 50 pacientes<sup>(83)</sup> en las que se especifica el tratamiento instaurado en cuanto a dosis y fármacos pero no en cuanto a número de ciclos y duración del tratamiento, las res-

puestas globales clínica y patológica obtenidas después del tratamiento fueron del 62% y 54%, respectivamente. La tasa de reducción (RR) de los valores SUV, entre respondedoras y no respondedoras, podía predecir la respuesta patológica del tumor primario al tratamiento ( $X^2$  8,37;  $p= 0,0038$ ;  $OR= 0,933$ ), pero no estaba asociada a la respuesta clínica del tumor primario ( $X^2$  1,67;  $p= 0,195$ ;  $OR= 0,985$ ). Para un umbral de -79% de RR para diferenciar entre respuesta patológica de no respuesta, el AUC en curva ROC fue de 0,838, sensibilidad de 85,2% y especificidad de 82,6%.

Según el estudio de Couturier<sup>(100)</sup>, la FDG-PET fue capaz de predecir la respuesta al tratamiento quimioterápico (respondedoras/no respondedoras) a corto plazo de 6 meses en una serie de 20 pacientes, así como la supervivencia global (Overall Survival) pero sólo después de tres ciclos de tratamiento, obteniéndose resultados similares a los obtenidos con los métodos convencionales.

En general, no puede asegurarse que una respuesta patológica completa vaya acompañada de una ausencia total de la enfermedad a través de la FDG-PET, es necesaria la confirmación histológica para comprobar la ausencia de carcinoma. Se tratan de estudios la mayoría con escasos pacientes.

### **Seguridad del sistema PET en cáncer de mama**

No se han encontrado estudios que evalúen la seguridad de la tecnología FDG-PET en pacientes con cáncer de mama.

## Conclusiones

Los estudios revisados son series de casos de los que resulta difícil extraer conclusiones con un nivel de evidencia suficiente. Sin embargo los resultados de estos estudios permiten identificar el papel de la prueba FDG-PET en el cáncer de mama. La evaluación de la efectividad de la prueba en los estudios revisados se ha centrado en cuatro aspectos principales:

- *Detección/estadificación del tumor primario:* la PET no tiene la sensibilidad suficiente para descartar tumores de pequeño tamaño, menores de 1 cm, con lo que la posibilidad de encontrar falsos negativos es elevada. Sin embargo, PET da menos falsos negativos que mamografía y ultrasonomamografía, sobre todo en mujeres jóvenes premenopáusicas y con mamas densas. En un estudio se obtienen valores más bajos de eficacia diagnóstica comparando con RM.
- *Estadificación de ganglios axilares:* FDG-PET tiene limitaciones a la hora de detectar micro-metástasis en ganglios axilares, sobre todo en estadios iniciales del tumor frente a la biopsia del ganglio centinela. FDG-PET no puede reemplazar la confirmación obtenida mediante la disección axilar debido a la elevada tasa de falsos negativos que ocasiona. Sin embargo, la biopsia del ganglio centinela podría evitarse en pacientes con FDG-PET axilar positivo, ya que los valores de especificidad y VPP son elevados.
- *Detección de recurrencias/metástasis:* FDG-PET es más sensible y específica que las técnicas convencionales a la hora de detectar metástasis y es comparable a otras técnicas no invasivas (TAC, PET/TAC, RM). Además, podría modificar el manejo de la paciente al detectar metástasis no sospechadas comparando con otras técnicas convencionales. Se ha visto que la sensibilidad se incrementa al combinar la FDG-PET con la RM a la hora de detectar recurrencias locales o regionales, o para detectar metástasis óseas junto con la SPECT o gammagrafía ósea, aunque no es aconsejable utilizarla como técnica aislada por el riesgo de perder lesiones de carácter osteoblástico.
- *Evaluación de la respuesta al tratamiento:* tras evaluar los estudios, cabe destacar que no hay un seguimiento a largo plazo de la posible efectividad de un tratamiento quimioterápico evaluado con FDG-PET, la disminución de captación de glucosa medida a través de la SUV no conlleva una medida de la efectividad del tratamiento en concreto y en su totalidad. No puede asegurarse que una respuesta patológica completa identificada a través de la FDG-PET esté acompañada de una ausencia de enfermedad, harían falta más estudios a largo plazo y con mayor número de pacientes para poder asegurar la respuesta eficaz del tratamiento a través de la FDG-PET.

Otro aspecto importante a tener en cuenta sería la estandarización de las características técnicas de la FDG-PET que suelen variar entre los estudios, tales como corrección o no de la atenuación, tiempo que debe permanecer la paciente en ayunas antes de inyectar el radiotrazador así como nivel de glucosa de las pacientes antes de la inyección, dosis de FDG administrada, valor umbral de SUV entre otras. Cabe destacar la gran variabilidad de estadios tumorales que se incluyen en un mismo estudio sin separar en los resultados.

No existe un patrón definido a la hora de comparar los hallazgos obtenidos con FDG-PET, suelen utilizarse varios estándares de referencia, entre ellos seguimiento clínico y/o a través de pruebas convencionales de imagen las cuales también están sometidas a errores de interpretación; en cuanto al seguimiento, éste suele ser de duración variable, no existe un rango de tiempo definido

por lo que la interpretación de los resultados varía; hay estudios con un seguimiento de 6 meses probablemente insuficiente ya que pueden aparecer verdaderos positivos tras ese periodo.

En definitiva, harían falta más estudios para poder considerar la prueba PET lo suficientemente exacta como técnica aislada en la detección de metástasis y recurrencias, indicación por la que se obtienen mejores resultados, ya que el nivel de evidencia no es suficiente para recomendarla de forma sistemática, aunque la evolución técnica de la prueba y la combinación de ésta con pruebas como la TAC de gran resolución para la localización de la lesión (PET/TAC), o PET/RM, PET/MRM, PET/SPECT, PET/gammagrafía ósea, puede permitir mejores resultados que los obtenidos hasta ahora con la técnica aislada.

Se requieren estudios comparativos de mayor calidad y frente a las técnicas alternativas que hoy se consideran de referencia para evaluar el cáncer de mama en todas sus vertientes.

Para evaluar la técnica, se deben utilizar estudios a largo plazo que valoren el tratamiento y la supervivencia en función del estadio tumoral inicial y la clasificación histopatológica.

## Anexo I

### Clasificación de los tumores de mama

A continuación se muestra la designación de los estadios mediante la clasificación TNM según The American Joint Committee on Cancer (AJCC). Este sistema se modificó en 2002 al considerar algunas de las categorías nodulares como estadio III las cuales anteriormente se consideraron estadio II. Como resultado, la supervivencia por estadio de series de casos clasificados por el nuevo sistema parecerá superior a aquellos que usan el viejo sistema<sup>(97-99)</sup>.

Las definiciones para la clasificación del tumor primario (T) son las mismas tanto para la clasificación clínica como para la patológica. Si la medida se hace mediante un examen físico, el examinador usará los títulos principales (T1, T2, o T3). Si se usan otras medidas, como las medidas mamográficas o patológicas, se puede usar el subconjunto de T1. Los tumores se deben medir al incremento más cercano a 0,1 cm.

#### Tumor primario (T)

- TX: El tumor primario no puede ser evaluado
- T0: No hay prueba de tumor primario
- Tis: Carcinoma intraductal, carcinoma lobular in situ o enfermedad de Paget del pezón sin infiltración del tejido de mama normal
  - Tis (DCIS): Carcinoma ductal in situ
  - Tis (LCIS): Carcinoma lobular in situ
  - Tis (Paget): Enfermedad de Paget del pezón sin tumor. [Nota: La enfermedad de Paget relacionada con un tumor se clasifica según el tamaño del tumor.]
- T1: Tumor  $\leq 2,0$  cm en su mayor dimensión
  - T1mic: Microinvasión  $\leq 0,1$  cm en su mayor dimensión
  - T1a: Tumor  $>0,1$  cm pero  $\leq 0,5$  cm en su mayor dimensión
  - T1b: Tumor  $>0,5$  cm pero  $\leq 1,0$  cm en su mayor dimensión
  - T1c: Tumor  $>1,0$  cm pero  $\leq 2,0$  cm en su mayor dimensión
- T2: Tumor  $>2,0$  cm pero  $\leq 5,0$  cm en su mayor dimensión
- T3: Tumor mide  $>5,0$  cm en su mayor dimensión
- T4: Tumor de cualquier tamaño con extensión directa a (a) la pared torácica o (b) la piel, sólo como se describe a continuación
  - T4a: Extensión a la pared torácica, sin incluir el músculo pectoral
  - T4b: Edema (incluso piel de naranja), o ulceración de la piel del seno o ganglios satélites de la piel limitados al mismo seno
  - T4c: Ambos casos T4a y T4b
  - T4d: Carcinoma inflamatorio

*Ganglios linfáticos regionales (N)*

- NX: No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales (por ejemplo, fueron extraídos previamente)
- N0: No hay metástasis regional de los ganglios linfáticos
- N1: Metástasis a ganglio o ganglios linfáticos axilares ipsilaterales móviles
- N2: Metástasis a ganglio o ganglios linfáticos ipsilaterales fijos o emparejados, o en ganglios mamarios internos ipsilaterales clínicamente aparente\* en la *ausencia* de metástasis de ganglios linfáticos clínicamente evidentes
  - N2a: Metástasis en los ganglios linfáticos axilares ipsilaterales unidos uno con el otro (emparejados) o con otras estructuras
  - N2b: Metástasis solamente en ganglios mamarios internos ipsilaterales clínicamente aparente\* en la ausencia de metástasis de ganglios linfáticos clínicamente evidentes
- N3: Metástasis en ganglio(s) linfático(s) infraclavicular(es) ipsilateral(es) con implicación de ganglio linfático axilar o sin este, o en ganglio(s) mamario(s) interno(s) ipsilateral(es) clínicamente aparente\* en la *presencia* de metástasis de ganglios linfáticos axilares clínicamente evidentes o metástasis en ganglio(s) linfático(s) supraclavicular(es) ipsilateral(es) con implicación de ganglios linfáticos mamarios axilares o internos, o sin ella
  - N3a: Metástasis en ganglio(s) linfático(s) infraclavicular(es) ipsilateral(es)
  - N3b: Metástasis en ganglios linfáticos mamarios internos ipsilaterales y ganglios linfáticos axilares
  - N3c: Metástasis en ganglio(s) linfático(s) supraclavicular(es) ipsilateral(es)

\* *Clínicamente aparente se define como la detección mediante estudios de imagen (excluyendo la linfoscintigrafía) o por examen clínico o si es marcadamente visible su forma patológica.*

*Clasificación patológica (pN)\**

- pNX: No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales (por ejemplo, no se extrajeron para estudio patológico o se extrajeron anteriormente)
- pN0: No hay metástasis a los ganglios linfáticos regionales histológicamente, sin examen adicional de células tumorales aisladas (ITC, por sus siglas en inglés)
- *Las ITCs se definen como células tumorales únicas o agrupaciones de células pequeñas  $\leq 0,2$  mm, que generalmente se detectan solo mediante métodos inmunohistoquímicos (IHC, por sus siglas en inglés) o métodos moleculares pero que pueden ser verificados por tinciones de hematoxilina & eosina (H&E). Generalmente las ITCs no muestran prueba de actividad maligna, por ejemplo, proliferación o reacción estromal.*
- pN0(I-): No hay metástasis a los ganglios linfáticos regionales histológicamente, IHC negativo
- pN0(I+): No hay metástasis a los ganglios linfáticos regionales histológicamente, IHC positivo, no hay agrupación de IHC  $>0,2$  mm



- pN0(mol-): No hay metástasis a los ganglios linfáticos regionales histológicamente, hallazgos moleculares negativos (RT-PCR, por sus siglas en inglés)\*\*
- pN0(mol+): No hay metástasis a los ganglios linfáticos regionales histológicamente, hallazgos moleculares positivos (RT-PCR)\*\*

\* *La clasificación se basa en la disección de ganglios linfáticos axilares con disección de ganglios linfáticos centinela (SLN, por sus siglas en inglés) o sin ellos. La clasificación basada únicamente en la disección de SLN sin disección de ganglios linfáticos axilares posteriores se designa (sn) para ganglio centinela, por ejemplo, pN0(I+) (sn).*

\*\* *RT-PCR, por sus siglas en inglés: Reacción en cadena de polimerasa-transcriptasa inversa.*

- pN1: Metástasis de 1 a 3 ganglios linfáticos axilares, o ganglios mamarios internos con enfermedad microscópica detectada mediante disección de SLN pero que no son clínicamente aparente\*\*
  - pN1mi: Micrometástasis (>0,2 mm, pero ≤2,0 mm)
  - pN1a: Metástasis de 1 a 3 ganglios linfáticos axilares
  - pN1b: Metástasis en ganglios mamarios internos con enfermedad microscópica detectada mediante la disección de SLN pero que no es clínicamente aparente\*\*
  - pN1c: Metástasis de 1 a 3 ganglios linfáticos axilares y en los ganglios linfáticos mamarios internos con enfermedad microscópica detectada mediante la disección de SLN pero que no son clínicamente aparentes.\*\* (Si se relaciona >3 ganglios linfáticos mamarios internos positivos, los ganglios mamarios internos se clasifican como pN3b para reflejar un aumento en la masa tumoral.)
- pN2: Metástasis de 4 a 9 ganglios linfáticos axilares, o en ganglios linfáticos mamarios internos clínicamente aparentes\*\* en la ausencia metástasis de ganglios linfáticos axilares a ganglio o ganglios linfáticos axilares ipsilaterales unidos entre sí o a otras estructuras
  - pN2a: Metástasis de 4 a 9 ganglios linfáticos axilares (por lo menos un depósito tumoral >2,0 mm)
  - pN2b: Metástasis de ganglios linfáticos mamarios internos clínicamente aparentes en la ausencia de metástasis de ganglios linfáticos axilares
- pN3: Metástasis en ≥10 ganglios linfáticos axilares, o en ganglios linfáticos infraclaviculares, o en ganglios linfáticos mamarios ipsilaterales clínicamente aparentes\* en la presencia de ≥1 ganglios linfáticos axilares positivos; o en >3 ganglios linfáticos axilares con metástasis microscópica clínicamente negativa en los ganglios linfáticos mamarios internos, o en ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales
  - pN3a: Metástasis en ≥10 ganglios linfáticos axilares (por lo menos un depósito tumoral > 2,0 mm), o metástasis a los ganglios linfáticos infraclaviculares
  - pN3b: Metástasis de ganglios linfáticos mamarios ipsilaterales clínicamente aparentes\* en la presencia de ≥1 ganglios linfáticos axilares positivos; o en >3 ganglios linfáticos axilares y en los ganglios linfáticos mamarios internos con enfermedad microscópica detectada mediante la disección de ganglios linfáticos centinela pero que no es clínicamente aparente\*\*



- pN3c: Metástasis en ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales

\* *Clinicamente aparente se define como según se detecte en estudios de imágenes (excluyendo la linfoscintigrafía) o mediante un examen clínico.*

\*\* *Clinicamente no aparente se define como no detectado por estudios de imágenes (excluyendo la linfoscintigrafía) o mediante un examen clínico.*

*Metástasis a distancia (M)*

- MX: No se puede evaluar la presencia de metástasis a distancia
- M0: No hay metástasis a distancia
- M1: Presencia de metástasis a distancia

*Agrupación por estadios del AJCC*

Estadio 0	Estadio I	Estadio IIA	Estadio IIB	Estadio IIIA	Estadio IIIB	Estadio IIIC**	Estadio I
Tis, N0, M0	T1*, N0, M0	T0, N1, M0 T1*, N1, M0 T2, N0, M0	T2, N1, M0 T3, N0, M0	T0, N2, M0 T1*, N2, M0 T2, N2, M0 T3, N2, M0	T4, N0, M0 T4, N1, M0 T4, N2, M0	Cualquier T, N3, M0	Cualquier T, cualquier N, M1

\* *T1 incluye T1mic.*

\*\* *El cáncer del seno en estadio IIIC incluye a pacientes en cualquier estadio T con enfermedad pN3. Los pacientes con enfermedad pN3a y pN3b se consideran operables. Pacientes con enfermedad pN3c se consideran inoperables.*

## Anexo II. Tablas de evidencia científica

### Estudios incluidos

#### Estudios relacionados con detección, estadificación tumor primario

Estudio	Crowe, 1994
Diseño	Serie de casos. PET de mama y axila. Imágenes analizadas por dos observadores.
Tamaño muestral	28 (2 varones) pacientes.
Características de la tecnología	SP3000, Scanditronix.
Características de los pacientes	Edad media: 55 años (35-79). Presencia de lesión $\geq 1$ cm Ø detectada por palpación, mamografía o ambas. Pacientes diabéticas y embarazadas excluidas. 26 mujeres (11 premenopáusicas, 15 postmenopáusicas). 18 raza blanca, 10 raza negra. Estadio patológico: 0 (n=1), 1 (n= 2), 2 (n= 14), 3 (n= 3), 4 (n= 3).
Objetivos	Detectar y distinguir lesiones malignas de benignas en mama.
Tecnología de comparación	Examen clínico (palpación), mamografía.
Resultados	Biopsia o aspiración tras la PET en todos los pacientes. La captación de FDG por el tumor primario fue independiente de la edad, estatus menopáusico, raza, tamaño tumoral, lateralidad, diferenciación histológica, índice y ploidía del ADN, receptores estrogénicos y progestogénicos, estado patológico y nivel de glucosa. Tamaño tumor entre 0,9 a 6,3 cm. Ratio de FDG tumor- tejido circundante para lesiones malignas de 14,9 ( $\pm 17$ ) comparado con 1 ( $\pm 0,4$ ) para lesiones benignas ( $p=0,02$ ). El ratio $\geq 2,5$ se asoció con lesiones malignas, ratio $\leq 1,6$ con lesiones benignas. PET identificó todas las lesiones malignas mientras el examen clínico fue indeterminado en 13/23 lesiones, y mamografía en 10/23.
Comentarios sobre la calidad del estudio	Pocos pacientes. No separan resultados por sexos (2 varones en muestra inicial). Se parte de una muestra de pacientes con un tamaño de tumor grande y predeterminado, con lo que los resultados van a favor de la PET. Aunque se menciona la biopsia como patrón de referencia, no hay comparación de resultados en el estudio. No se han realizado cálculos de eficacia diagnóstica (sensibilidad, especificidad, valores predictivos). Estudio de baja calidad.

Estudio	Avril, 1996
Diseño	Serie de casos. Imágenes interpretadas por 2 observadores con cegamiento.
Tamaño muestral	51 pacientes.
Características de la tecnología	ECAT 951R/31. Corrección de la atenuación. Posición boca abajo.
Características de los pacientes	Edad media: 49,8 años. Carcinoma in situ: 3, ductal invasivo: 25, lobular invasivo: 9, misceláneo: 4.
Objetivos	Evaluar el valor diagnóstico de la PET a la hora de diferenciar entre tumor benigno y maligno de mama.
Tecnología de comparación	
Resultados	72 tumores (41 malignos, 31 benignos); tamaño de 0,3 a 9 cm. En tumores malignos, SUV media fue de $3,3 \pm 1,8$ ; en lesiones benignas de $1,4 \pm 0,5$ ; $p < 0,01$ . En curvas ROC, umbral SUV de 2,5 fue el mejor para diferenciar tumor maligno de benigno; la S y E usando valores SUV sin corrección fueron de 75% y 100%. Mayor SUV para tumores ER- que en ER+ (5,9 vs 3,9; $p < 0,05$ ). PET permite una diferenciación exacta entre tumores benignos y malignos con una alta E y para tumores > de 1cm. Todas las lesiones (n=72): lesión probable= negativa. VP: 28, VN: 30, FP: 1, FN: 13, S: 68%, E: 97%, VPP: 97%, VPN: 70%. Todas las lesiones (n=72): lesión probable= positiva. VP: 34, VN: 26, FP: 5, FN: 7, S: 83%, E: 84%, VPP: 87%, VPN: 79%. Lesiones > 1cm: lesión probable= negativa. VP: 28, VN: 30, FP: 1, FN: 8, S: 78%, E: 97%, VPP: 97%, VPN: 79%. Lesiones > 1cm: lesión probable= positiva. VP: 34, VN: 26, FP: 5, FN: 2, S: 94%, E: 84%, VPP: 87%, VPN: 93%.
Comentarios sobre la calidad del estudio	Estudio no comparativo. Nivel de evidencia bajo.

Estudio	Bruce, 1995
Diseño	Serie de casos.
Tamaño muestral	15 pacientes.
Características de la tecnología	ECAT II PET. Posición supina. Corrección de la atenuación.
Características de los pacientes	Edad media: 55 años.
Objetivos	Evaluar la PET en la detección de tumores en pacientes con cáncer localmente avanzado.

Tecnología de comparación	Mamografía, ultrasonomamografía.
Resultados	Ø máximo tumoral (media): 5,8 cm (3-10 cm). PET: S= 93%, VPP= 100%. Mamografía: S= 60%. VPP= 100%. Ultrasonomamografía: S= 86,6%, VPP= 100%.
Comentarios sobre la calidad del estudio	Pocas pacientes. No se describe quién interpreta las imágenes. Se parte de una muestra de pacientes con cáncer de mama, por lo que se desconoce el valor de especificidad y VPN de las pruebas.

Estudio	Palmedo, 1997
Diseño	Serie de casos prospectiva. Biopsia en todas las pacientes. Ambas pruebas PET y 99Tc-MIBI gammagrafía de mama realizadas con un intervalo de 1 día, y 1 semana antes de la cirugía. Imágenes interpretadas por separado con cegamiento por dos médicos especialistas en medicina nuclear. Captación de baja intensidad clasificada como anormal.
Tamaño muestral	20 pacientes (22 lesiones).
Características de la tecnología	ECAT exact scanner CTI 921 (Siemens). Posición boca abajo. Corrección de la atenuación.
Características de los pacientes	Pacientes con lesiones sospechosas por examen físico o mamografía. Edad media: 58,4 años.
Objetivos	Detección de tumores de mama.
Tecnología de comparación	99Tc-MIBI gammagrafía.
Resultados	Confirmación por histopatología de cáncer en 14 pacientes: 12 con tumor primario, una de ellas con cáncer bilateral y 2 pacientes con recurrencia local. Para ambas técnicas se obtuvieron los mismos valores diagnósticos: S= 80%, E= 86% VPP= 92%, VPN= 66% (n= 22 lesiones). <b>Metástasis axilares:</b> Valores obtenidos: (n= 12 pacientes con disección axilar). PET: S= 83%, E= 100%, VPP= 100%, VPN= 85%. SMM: S= 66%, E= 100%, VPP= 100%, VPN= 75%.
Comentarios sobre la calidad del estudio	Con los datos que da el estudio se ha calculado el valor de S para tumor primario y no coincide con los que aporta el autor; en realidad, la sensibilidad es de valor más bajo, 80% frente a 92%. En general, los datos lesiones/paciente no se expresan de forma clara sobre todo en relación a metástasis en ganglios linfáticos. Tamaño muestral reducido.

Estudio	Noh, 1998
Diseño	Serie de casos.
Tamaño muestral	40 pacientes.
Características de la tecnología	ECAT EXACT 47 (Siemens). Corrección de la atenuación con Ge68.
Características de los pacientes	Presencia de bultos en el pecho.
Objetivos	Detección de tumor 1º y metástasis en ganglios axilares.
Tecnología de comparación	Examen físico y mamografía.
Resultados	<p>El tamaño (mediana) del tumor 1º fue de 2 cm; el tamaño más pequeño detectado por PET fue de 1 cm.</p> <p><b>Valores obtenidos con PET, mamografía y examen físico en detección de tumor:</b>            PET: S= 95,7%, E= 100%, Ex= 96,8%.            Mamografía: S= 78,9%, E= 25%, Ex= 62,9%.            Examen físico: S= 80%, E= 66,6%, Ex= 67,4%.</p> <p><b>Valores obtenidos detección de metástasis en ganglios linfáticos:</b>            PET: S= 100%, E= 92,3%, Ex= 96,3%.            Mamografía: S= 100%, E= 54,5%, Ex= 60,2%.            Examen físico: S= 100%, E= 63,2%, Ex= 73,7%.</p> <p>Los valores de SUV tienden a ser mayores para el grupo con tres o más ganglios implicados con metástasis que en el grupo con menos de dos ganglios o ganglios negativos, aunque la diferencia no es estadísticamente significativa.</p>
Comentarios sobre la calidad del estudio	No describe los FP, FN obtenidos con PET, ni con las otras técnicas convencionales por lo que no hay datos suficientes de la eficacia diagnóstica de las pruebas. No hubo evaluación ciega de los resultados; se desconoce si la interpretación de las pruebas se realizó por personal cualificado. No se detallan las características iniciales de los pacientes (edad). No se definen en qué consiste un resultado positivo y negativo. En la discusión se señala que las metástasis de ganglios linfáticos nunca se diagnostican con mamografía, y en el estudio se da un valor de sensibilidad del 100% a la hora de detectarlas en la muestra.

Estudio	Rostom, 1999
Diseño	Serie de casos. A todas las pacientes se les realizó un PET junto a otras técnicas (gammagrafía ósea + US hepático o TAC de abdomen + radiografía de tórax). Mamografía en 86 pacientes. Revisión por dos especialistas en medicina nuclear sin conocimiento de otras pruebas.
Tamaño muestral	109 pacientes consecutivas.
Características de la tecnología	Siemens Exact 47. Corrección de la atenuación en algunos casos.
Características de los pacientes	Edad media: 40,3 años (14-67). 69,7% con edad < 50 años.

Objetivos	Detección de tumor primario recurrente, metástasis a distancia y metástasis en ganglios axilares.
Tecnología de comparación	Mamografía.
Resultados	<p>Biopsia en 105 pacientes. Confirmación de metástasis en los 4 pacientes restantes mediante otras modalidades de imagen.</p> <p><b>Detección de tumor 1º con PET:</b> (n= 93).                  VP= 68, VN= 15, FP= 3, FN= 7 (4 DCIS, 1 enf de Paget, 1 tumor invasivo de 5mm Ø).                  S= 90,7%, E= 83,3%, Ex= 89,2%, VPP= 95,8%, VPN= 68,2%.</p> <p><b>Detección de metástasis en ganglios linfáticos:</b> (n= 74).                  VP= 42, VN= 25, FP= 0, FN= 7 (lesiones microscópicas).                  S= 85,7%, E= 83,3%, Ex= 100%, VPP= 100%, VPN= 78,1%.</p> <p><b>Comparación de exactitud entre PET, mamografía:</b> (n= 86).                  PET: 89,5%, mamografía: 72,1%, p= 0,0003.</p>
Comentarios sobre la calidad del estudio	<p>Histología no se realiza en toda la muestra de pacientes.</p> <p>Se desconoce en qué tipo de lesiones se realiza la comparación entre PET y mamografía.</p> <p>Se desconoce el resultado obtenido en los 4 pacientes en los que se ha comparado con otras técnicas de imagen.</p> <p>El nº dado de FN en la detección del tumor 1º no coincide en el texto (nº de 6) con el de la tabla (nº de 7).</p> <p>No hay descripción de las metástasis a distancia encontradas en 19 pacientes según el estudio.</p>

Estudio	Abril, 2000
Diseño	Serie de casos. Imágenes interpretadas por dos observadores con cegamiento.
Tamaño muestral	144 pacientes.
Características de la tecnología	ECAT 951R/31 y ECAT EXACT. Corrección de la atenuación. Posición boca abajo.
Características de los pacientes	Edad media: 50,6 años. Criterios de inclusión: pacientes con hallazgos en mamografía anormales o masas palpables. Pacientes excluidas si se sometieron previamente a cirugía de mama, quimioterapia o radioterapia al menos 3 meses antes, mujeres embarazadas, en lactancia, diabéticas o < de 18 años.
Objetivos	Estadificación de tumores primarios de mama.
Tecnología de comparación	

Resultados	<p>Tamaño osciló entre 0,3 a 12 cm.</p> <p>CIR: se considera malignidad solo los casos con marcada captación de FDG.</p> <p>SIR: se considera malignidad los resultados con captación difusa de FDG.</p> <p><b>Análisis estadístico CIR / SIR:</b></p> <p>CIR: VP= 85, VN= 50, FP= 3, FN= 47, S= 64,4%, E= 94,3%, VPP= 96,6%, VPN= 51,5%, Ex= 73%.</p> <p>SIR: VP= 106, VN= 40, FP= 13, FN= 26, S= 80,3%, E= 75,5%, VPP= 89,1%, VPN= 60,6%, Ex= 78,9%.</p> <p>S baja para tumores &lt; 1cm.</p>
Comentarios sobre la calidad del estudio	Se utilizaron dos aparatos distintos lo que puede repercutir en los resultados.

Estudio	Yurani, 2000
Diseño	Serie de casos prospectiva. 3 días entre PET y SPECT. Todas las pacientes bajo biopsia y/o mastectomía a los 5 días de las técnicas de imagen. Disección axilar en pacientes que presentaron cáncer.
Tamaño muestral	40 pacientes.
Características de la tecnología	Shimadzu Headtome V(SET-2000W). Con y sin corrección de la atenuación (no se observaron diferencias).
Características de los pacientes	Sospecha de lesiones detectadas por examen físico, mamografía o US. Edad media: 51 años.
Objetivos	Detección de tumor primario y metástasis en ganglios linfáticos.
Tecnología de comparación	MIBI-SPECT.
Resultados	<p><b>Tumor 1º:</b></p> <p>Cáncer confirmado en 38 pacientes. Los otros dos casos benignos fueron fibroadenoma y enfermedad fibrocística. Tamaño medio tumores: 21 mm Ø.</p> <p><b>Valores de S y Ex:</b></p> <p>PET: S= 78,9%, Ex= 80%.</p> <p>SPECT: S= 76,3%, Ex= 75%.</p> <p>Tanto con PET como con SPECT, el tumor más pequeño detectado fue de 9 mm Ø.</p> <p>PET dio un ratio T/N significativamente mayor que SPECT (6,01 ± 3,08) vs (3,48 ± 1,21) (p= 0,01).</p> <p><b>Metástasis en ganglios linfáticos:</b></p> <p>PET: S= 50%, E= 100%, VPP= 100%, VPN= 73,3%, Ex= 78,9%.</p> <p>SPECT: S= 37,5%, E= 100%, VPP= 100%, VPN= 68,7%, Ex= 73,7%.</p>
Comentarios sobre la calidad del estudio	Tamaño de muestra pequeño.

Estudio	Danforth, 2001
Diseño	Serie de casos. Imágenes PET analizadas por dos especialistas en medicina nuclear sin conocimiento de la presentación clínica, histología o estudios radiográficos. Confirmación histológica antes del PET.
Tamaño muestral	46 pacientes.
Características de la tecnología	GE Advance. Posición supina de algunas pacientes, supina y boca abajo en el resto. Corrección de la atenuación.
Características de los pacientes	Edad media: 49,3 (25-69). Pacientes con tumor 1º o recurrente. Estadios: I= 2, II= 16, III= 16, IV= 12. Carcinoma ductal infiltrante= 41 pacientes, lobular infiltrante= 2, DCIS= 1, Otros= 2. 41 pacientes con cáncer 1º, 5 con cáncer recurrente. Pacientes tratados con quimioterapia. Se evaluó la respuesta clínica al tratamiento a las 3 semanas del último ciclo.
Objetivos	Capacidad del PET en detectar cáncer de mama en lugares como la piel de la mama, ganglios linfáticos mamarios internos y cáncer contralateral.
Tecnología de comparación	Mamografía, TAC, palpación.
Resultados	<p><b>Estadios I, II:</b></p> <p><i>Tumor 1º:</i>          Sensibilidad PET para detectar tumor 1ª= 83,3%. La ausencia de VN, excluye el cálculo de la especificidad.          Sensibilidad mamografía= 58,3%.</p> <p><i>Metástasis en ganglios linfáticos axilares:</i>          S= 42,9%, E= 57,1%, VPP= 50%, VPN= 50%, sensibilidad baja debido posiblemente a la baja resolución espacial de la PET.</p> <p><i>Mama contralateral:</i> 3/18 pacientes desarrollaron cáncer bilateral y se excluyeron del análisis. Las 15 restantes con mamografía y examen físico negativos con un seguimiento de 36 meses (mediana).</p> <p><i>Metástasis ganglios linfáticos mamaria interna:</i> no se produjo incremento de captación con PET en esta región en las 18 pacientes.</p> <p><b>Estadios III, IV:</b></p> <p><i>Tumor 1º:</i>          Sensibilidad PET del 90,5%.</p> <p><i>Metástasis en ganglios linfáticos axilares:</i>          14 pacientes se les practicó disección de ganglios. S y VPP con PET fueron de 83,3% y 100%, respectivamente.</p> <p><i>Respuesta a la quimioterapia:</i>          S= 80%, E= 100% para la detección cualitativa de tumor mediante PET después de quimioterapia.</p>
Comentarios sobre la calidad del estudio	No aportan valores de especificidad, valores predictivos, exactitud diagnóstica en la valoración del tumor primario. Tamaño muestral pequeño.



Estudio	Schirrmeister, 2001
Diseño	Serie de casos prospectiva. Imágenes PET interpretadas por 2 lectores experimentados, sin conocimiento sobre la ubicación del tumor 1º ni de resultados con las otras técnicas. Histopatología de tumores y ganglios linfáticos como patrón de referencia de los 85 pacientes con cáncer (4 pacientes con cáncer confirmado rechazaron la intervención quirúrgica).
Tamaño muestral	117 pacientes, 93 con tumor maligno.
Características de la tecnología	ECAT EXAC HR+, Siemens /CTI. Sin corrección de la atenuación. Posición boca abajo.
Características de los pacientes	Con tumores palpables o lesiones sospechosas por mamografía o ecografía.
Objetivos	Diferenciación entre lesión maligna y benigna, detección de enfermedad multifocal, implicación de ganglios linfáticos axilares e internos y detección de metástasis distantes.
Tecnología de comparación	Procedimientos estándar: palpación, rayos X, ecografía de mama e hígado, mamografía y gammagrafía ósea.
Resultados	<p>Análisis histológicos revelaron tumores benignos en 28 pacientes, malignos en 89.</p> <p><b>Análisis del tumor 1º:</b>            PET: S= 63%, E= 96%, Ex= 85%, VPP= 83%, VPN= 86%.            Métodos convencionales: S= 32%, E= 93%, Ex= 75%, VPP= 67%, VPN= 78% (p&lt;0,05).</p> <p><i>Características de los 6 FN hallados con PET:</i> entre 8 mm y 30 mm.</p> <p><b>Metástasis en ganglios linfáticos:</b>            Se encontraron ganglios linfáticos afectados en 34 de las 85 pacientes.</p> <p><i>Resultados con PET al detectar metástasis en ganglios linfáticos:</i>            S= 79%, E= 92%, Ex= 89%, VPP= 82%, VPN= 91% (p&lt;0,05).</p> <p><i>Características de los 7 FN hallados con PET:</i> entre &lt; 2 mm y 10 mm.</p> <p><b>Metástasis distantes:</b>            Se detectaron en 6 pacientes (4 en pulmón, 1 en pulmón y esqueleto, 1 con metástasis óseas y hepáticas).</p> <p>Con los resultados obtenidos con PET, 2 pacientes pasaron del estadio II o III al IV al detectar metástasis pulmonares que se perdieron con radiografías convencionales.            Una paciente del II al IV con metástasis en axila contralateral no detectada con técnicas convencionales.</p>
Comentarios sobre la calidad del estudio	Se habla de procedimientos estándar en general a la hora de comparar la eficacia diagnóstica con la PET, sin especificar de qué pruebas se trata y en qué pacientes. En la discusión se habla de combinación de mamografía y ecografía, sin mencionarse en la metodología del estudio.

Estudio	Rieber, 2002
Diseño	Serie de casos. Imágenes MRM y PET interpretadas de forma independiente y ciega por uno o dos examinadores con experiencia. Las imágenes se compararon con la histopatología con un margen de tolerancia de $\pm 3$ mm.
Tamaño muestral	43 pacientes.
Características de la tecnología	Cámara PET (ECAT EXACT HR; Siemens/CTI). Sin corrección de la atenuación. Posición boca abajo con brazos elevados.
Características de los pacientes	Edad media 52,9 años (27-84). Sospecha marcada de cáncer de mama en todas las pacientes basada en los resultados de al menos una de las siguientes pruebas: palpación, ultrasonidos o mamografía.
Objetivos	Detección de tumor primario, presencia o no de carcinoma contralateral, número de lesiones (unifocal, bifocal, trifocal, multifocal), cáncer no invasivo, tamaño tumoral y estadio N.
Tecnología de comparación	
Resultados	<p>La histología confirmó la presencia de cáncer en las 43 pacientes. 46 lesiones (43 ipsilaterales, 3 cotralaterales).</p> <p><b>Valores de S y E de MRM, PET y métodos convencionales:</b></p> <p><i>Diagnóstico de cáncer primario (n= 43):</i> <span style="float: right;"><i>Cáncer contralateral (n=3):</i></span>        S: MRM=100%, PET= 93%, Conv.=100%. S: MRM=100%, PET= 100%, Conv.=33%.        E: MRM= no, PET= no, Conv.= no. E: MRM=100%, PET= 97,5%, Conv.=100%.</p> <p><i>Lesiones bi, tri, multifocales (n=12):</i> <span style="float: right;"><i>Cáncer no invasivo (n=12):</i></span>        S: MRM=95,2%, PET= 92,5%, Conv.=90%. S: MRM=66,6%, PET= 66,6%,        E: MRM=96,8%, PET= 90,3%, Conv.=90,3%. Conv.=33,3%.</p> <p>VPP: MRM= 97,6%, PET= 92,5%. E: MRM=100%, PET= 100%, Conv.=100%.        Ex: MRM= 93%, PET= 86%.</p> <p><i>Estadio N (n=40):</i>        S: MRM= -, PET= 80%, Conv.= -        E: MRM= -, PET= 95%, Conv.= -        VPP: PET= 94,1%.        VPN: PET= 95%.        Ex: PET= 87,5%.</p> <p>Ambas técnicas MRM y PET fueron superiores a las convencionales en determinar el diámetro exacto de los tumores y en detectar porciones no invasivas de tumor; resultados equivalentes con ambas técnicas en cuanto al tamaño tumoral.</p> <p>Datos aportados por MRM y /o PET afectaron de forma positiva en el manejo de 5 pacientes (12,5%); teniendo en cuenta ambas técnicas, la planificación quirúrgica se optimizó en 6 pacientes (15%).</p>
Comentarios sobre la calidad del estudio	Se desconoce si el examen histológico se realizó con cegamiento respecto a los resultados con PET. Tamaño muestral pequeño.

Estudio	Walter, 2003
Diseño	Serie de casos. Imágenes MRM y PET evaluadas por separado por dos lectores experimentados ciegos a otros métodos.
Tamaño muestral	40 pacientes.
Características de la tecnología	ECAT Exact. Posición boca abajo con ambos brazos a los lados. Corrección de la atenuación.
Características de los pacientes	Edad media: 52 años (21-77). Pacientes con lesiones sospechosas a través de examen clínico, mamografía o monografía.
Objetivos	Detección y caracterización de lesiones sospechosas en mama.
Tecnología de comparación	MRM.
Resultados	<p>42 lesiones sospechosas diagnosticadas por histología.</p> <p>Se encontraron 19 tumores malignos histológicamente confirmados; 17/19 detectados por MRM, 12/19 mediante PET.</p> <p>PET: VP= 12, VN= 21, FN= 7, FP= 2, S= 63%, E= 91%.</p> <p>MRM: VP= 17, VN=17, FN= 2, FP= 6, S= 89%, E= 74%.</p> <p>MRM + PET: S= 95%, E= 70%.</p> <p>Usando ambas técnicas a la vez, se vio que el porcentaje de biopsias innecesarias en lesiones benignas desciende de un 55% a un 17%.</p> <p>PET no puede recomendarse como examen único para descartar tumores malignos en lesiones sospechosas; la combinación de MRM y PET puede ayudar a mejorar la diferenciación entre lesión benigna y maligna.</p>
Comentarios sobre la calidad del estudio	<p>Se desconoce si el examen histológico se realizó con cegamiento respecto a los resultados con PET.</p> <p>Tamaño muestral pequeño.</p>

Estudio	Heinisch, 2003
Diseño	Serie de casos. Intervalo de 1 semana entre ambas técnicas. Imágenes interpretadas por dos médicos especialistas en medicina nuclear sin cegamiento respecto a exámenes clínicos o primeras pruebas diagnósticas.
Tamaño muestral	36 pacientes.
Características de la tecnología	ECATART, Siemens CTI. Posición boca abajo.
Características de los pacientes	<p>Edad media: 48,4 años programadas para cirugía por sospecha en mamografía, sonografía o revisión clínica.</p> <p>Lesiones: 20 carcinomas ductal invasivo, 2 lobular, 1 mixto, 2 DCIS.</p>
Objetivos	Detección y caracterización de lesiones sospechosas en mama a través de la PET al comparar con RM.
Tecnología de comparación	RM.

Resultados	<p>Tamaño tumoral entre 5 a 45 mm.                  PET: S= 76,2%, E= 73,3%.                  RM: S= 95,2%, E= 73,3%.                  PET dio 8 FN, RM 2 FN.                  Tamaño de los FN con PET: 5mm (ductal), 5mm(ductal), 7mm(ductal), 7mm(ductal), 10mm(ductal), 12mm(mixto), 14mm(DCIS), 15mm(invasivo).                  La capacidad de PET para detectar tumores pequeños es limitada.                  Captación de FDG es significativamente menor en carcinomas lobulares que ductales.                  Difícil visualizar carcinomas menores de 10 mm y lobulares con PET.</p>
Comentarios sobre la calidad del estudio	<p>Ausencia de cegamiento tanto en la interpretación de las imágenes PET como en la histología.                  Tamaño de muestra pequeño.</p>

Estudio	Marshall, 2004
Diseño	Serie de casos.
Tamaño muestral	25 pacientes.
Características de la tecnología	Cámara de coincidencia PET (GCPET); ADAC solus MCD system. Posición supina, brazos levantados sobre la cabeza. Sin corrección de la atenuación.
Características de los pacientes	<p>Edad media= 68 años.                  T1= 0; T2= 22; T3= 1; T4= 2; N0= 18; N1 o N2= 7; M0= 22; M1= 3. Todas las pacientes previamente bajo examen clínico, mamografía y ecografía y biopsia o citología por aspiración. Todos lo tumores fueron <math>\geq 20</math> mm por medición con caliper.</p>
Objetivos	Detección de tumor primario.
Tecnología de comparación	Mamografía, ecografía.
Resultados	<p>24/25 tumores 1º se detectaron con GCPET (96%) frente a 15/25 (69%) por mamografía, 22/25 (88%) por ecografía y 22/25 (88%) por mamografía+ ultrasonografía.                  GCPET sólo perdió una lesión la cual por histopatología se vio era de 8 mm de tamaño. Esta lesión tampoco se detectó con mamografía y ecografía.</p>
Comentarios sobre la calidad del estudio	Pequeño grupo de pacientes. No se mide el tamaño tumoral por histología en toda la muestra de pacientes (20/25). Se desconoce la formación de quienes analizan las imágenes GCPET.

Estudio	Kumar, 2006
Diseño	Serie de casos. Dos observadores interpretan las imágenes ciegos a las historias clínicas. Cálculo de las SUV.
Tamaño muestral	111 pacientes (116 lesiones).
Características de la tecnología	Allegro Philips Medical System and C-PET, ADAC UGM, Philadelphia, PA. Corrección de la atenuación con Cs 137.

Características de los pacientes	Pacientes con cáncer primario de mama conocido o sospechoso por clínica, pruebas radiológicas o biopsia. Ninguna paciente recibió quimio o radioterapia antes de la PET. Edad (mediana): 52 ± 11 años (32-79). Todas las pacientes bajo biopsia/lumpectomía o mastectomía tras la PET.
Objetivos	Determinar los factores clínico-patológicos relacionados con la presencia de FN con la PET.
Tecnología de comparación	
Resultados	<p>De las 116 lesiones, 85 fueron malignas y 31 benignas. 58 carcinoma ductal invasivo, 5 lobular invasivo, 10 mixtas, 12 carcinoma in situ.</p> <p>SUV &gt; 2,5 considerado resultado PET positivo. S= 48%, E= 97%, Ex= 61% VPP= 98%, VPN= 40%.</p> <p>Tamaño y grado tumoral significativamente asociados con los FN encontrados.</p> <p><b>Tamaño tumoral:</b> (n=73). FN= 12,14 ± 13,26, VP: 20,94 ± 11,80 (p= 0,003) diferencia significativa en tamaño tumoral entre FN y VP; correlación positiva entre captación de FDG y tamaño tumoral (r= 0,274, p= 0,01).</p> <p>Análisis multivariable de regresión logística:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 10 mm (categoría referencia).</li> <li>• ≤10 mm → coef de regresión (β)= 2,09 OR= 8,09 (3,38 , 31,52) (p= 0,001).</li> </ul> <p>Alta posibilidad de FN en tumores pequeños (≤10 mm) al comparar con tumores grandes (&gt; 10 mm).</p> <p><b>Grado tumoral:</b> (n=85) (p= 0,001). elevado, FN=7, VP= 22 (categoría referencia). moderado, FN=16, VP= 13 →coef de regresión (β)= 2,82 OR= 16,76 (2,87, 57,65) (p= 0,002). bajo, FN=13, VP= 2 → coef de regresión (β)= 1,82 OR= 6,26 (1,74 , 22,18) (p= 0,005). in situ, FN=8, VP= 4 → coef de regresión(β)= -0,092 (p= 0,874).</p> <p>Pacientes con mayores FN tenían tumores de grado histológico moderado, bajo. Se vio un incremento del metabolismo de la glucosa en tumores menos diferenciados.</p>
Comentarios sobre la calidad del estudio	Sesgo de selección, la mayoría de las pacientes tenían un diagnóstico de cáncer antes del estudio con PET. Al realizar una biopsia previa en las pacientes hay probabilidad de remover porciones de tejido canceroso, por lo que la captación de FDG puede ser menor y la S menor.

Estudio	Panareo, 2006
Diseño	Serie de casos.
Tamaño muestral	6 pacientes.
Características de la tecnología	No la describe.

Características de los pacientes	Todas las pacientes sin historia de cáncer conocido y con examen físico negativo.
Objetivos	Detección y estadificación de un posible cáncer de mama oculto (CUP) en pacientes con metástasis en ganglios linfáticos.
Tecnología de comparación	MRI, gammagrafía de mama con <sup>99m</sup> Tc-MIBI, US, mamografía.
Resultados	<p>Con SMM se confirmó la presencia de una lesión por cáncer primario en 5 de los casos identificados con RMI como áreas de captación del marcador resaltadas. a excepción de un caso con lesión &lt; 1 cm.</p> <p>Con la PET, se detectó cáncer primario en 5 de los 6 casos, y metástasis de ganglios linfáticos en todos los casos. Además, la PET detectó una metástasis en hígado confirmada por US de abdomen y TAC.</p> <p>PET resulta útil en detectar la extensión de la enfermedad.</p> <p>El FN con PET probablemente se debiera al bajo metabolismo de la glucosa por parte del tumor.</p>
Comentarios sobre la calidad del estudio	Muy pocas pacientes.

Estudio	Dormeier, 2000
Diseño	Serie de casos.
Tamaño muestral	40 pacientes.
Características de la tecnología	
Características de los pacientes	Pacientes programadas para cirugía.
Objetivos	Identificación, detección tumor primario.
Tecnología de comparación	Palpación, mamografía, US.
Resultados	<p>30 pacientes se les detectaron carcinoma (14 pT1, 14 pT2, 2pT3), 9 tumores benignos y 1 con metástasis axilares de un melanoma maligno.</p> <p>PET mostró una elevada captación de FDG en 29/31 lesiones malignas con una S del 94% y E del 89%, respectivamente.</p> <p>PET detectó una lesión de 5 mm que se perdió por palpación y US.</p> <p>PET presentó una mayor tasa de detección de cáncer de mama que US, palpación y mamografía.</p>
Comentarios sobre la calidad del estudio	<p>No aporta datos de eficacia diagnóstica de las técnicas comparativas.</p> <p>No hay datos sobre patrón de oro.</p> <p>Tamaño muestral pequeño.</p>

*Estudios relacionados con la estadificación de ganglios linfáticos axilares*

Estudio	Adler,1993
Diseño	Serie de casos. Imágenes interpretadas por dos especialistas sin conocimiento de otros datos pero sin cegamiento respecto a las lesiones detectadas por examen físico o mamografía. Cálculo del ratio de captación de dosis (DUR).Biopsia en 25 pacientes, aspiración en 3.
Tamaño muestral	28 pacientes.
Características de la tecnología	SP3000; Scanditronix .PET de mama y PET de axila. Ambos brazos a los lados. Corrección de la atenuación.
Características de los pacientes	Edad media: 55 años.
Objetivos	Evaluación a través de la PET de tumores en mama y metástasis en ganglios linfáticos.
Tecnología de comparación	En 19 pacientes examen PET y disección axilar.
Resultados	<p><b>Lesiones en mama:</b>            PET; S= 96%, E= 100%. Ningún FP.            Las lesiones malignas menos ávidas por FDG fueron las de DCIS (DUR=2,5).            DUR significativamente correlacionado con el grado histológico de malignidad.            (p Spearman= 0,55, p= 0,006).            Se encontró un valor de DUR de 2,4 como punto de corte para distinguir entre tumores malignos y benignos.</p> <p><b>Ganglios linfáticos:</b>            S= 90%, E= 100%.            Se detectaron más ganglios con la disección que con la PET (95 frente a 28) (p=0,04), posiblemente debido a la baja resolución de las imágenes (10 mm).</p>
Comentarios sobre la calidad del estudio	Pocas pacientes. No todas las pacientes recibieron el patrón estándar.

Estudio	Utech,1996
Diseño	Serie de casos prospectiva. Imágenes revisadas por tres especialistas en medicina nuclear. Todas las pacientes sometidas a histología.
Tamaño muestral	124 pacientes.
Características de la tecnología	
Características de los pacientes	Edad media: 59 años.
Objetivos	Estadificación de ganglios linfáticos axilares.
Tecnología de comparación	

Resultados	<p>Cálculo del ratio de captación diferencial (DUR) para los ganglios axilares.          Todos los tumores 1º se visualizaron con PET.          *44 pacientes con metástasis axilares por histología fueron VP con PET; S= 100%.          *60 VN con PET; VPN= 100%.          Tamaño del tumor 1º:          &lt; 1cm en 12 pacientes, &gt; 1cm en 28, &gt; 2cm en 11 y &gt; 3cm en 9.</p>
Comentarios sobre la calidad del estudio	<p>La mayoría de las pacientes de partida con tumores de tamaño &gt; de 1cm, visibles con PET, con lo que la S es elevada.</p>

Estudio	Bombardieri, 1996
Diseño	Serie de casos.
Tamaño muestral	30 pacientes.
Características de la tecnología	PET scanner General Electric 4096 Plus. Corrección de la atenuación.
Características de los pacientes	<p>Edad media: 54 años (31-84).          3 grupos de 10 pacientes cada uno:</p> <p><b>Grupo 1(MIBI):</b>          TNM: T1N0= 3, T1N1= 2, T2N0= 2, T2N1= 4 (una paciente con cáncer bilateral).          Histotipo: 9 ductal infiltrante, 1 mixto, 1 ductal e intraductal.</p> <p><b>Grupo 2(OCT):</b>          TNM: T1N0= 2, T1N1= 1, T2N0= 2, T2N1= 5.          Histotipo: 6 ductal infiltrante, 1 lobular, 1 medular, 1 mixto.</p> <p><b>Grupo 3(FDG):</b>          TNM: T1N0= 3, TxN0= 1, T1N1= 3, T2N0= 2, T2N1= 1, T4N2= 1(una paciente tumor bifocal).          Histotipo: 10 ductal infiltrante, 1 desconocido.</p>
Objetivos	Detección de metástasis en ganglios axilares comparando PET con gammagrafía y SPET.
Tecnología de comparación	Gammagrafía, SPECT.
Resultados	<p>Ø medio tumor 1ª: grupo MIBI: 18,6 mm, grupo OCT: 18,8 mm, grupo FDG: 22,1 mm.</p> <p><b>Resultados por nº de lesiones:</b>  <i>Tumor 1º (captación positiva):</i>          MIBI: 10/11, OCT: 9/10, FDG: 10/10.  <i>Ganglios axilares (captación positiva):</i>          MIBI: 2/3, OCT: 2/3, FDG: 4/4.</p>



Resultados (cont.)	<p><i>Ganglios axilares (captación negativa):</i> MIBI: 7/7, OCT: 7/8, FDG: 6/6-.</p> <p>SUV medio en los 10 tumores 1º en pacientes N+ fue de 6,6, en pacientes N- fue de 3,5. Medidas insuficientes en ganglios axilares para poder calcular los SUV.</p>
Comentarios sobre la calidad del estudio	<p>Tamaño muestral pequeño.</p> <p>No aporta valores completos de eficacia diagnóstica (S, E, VP).</p>

Estudio	Avril, 1996
Diseño	Serie de casos. Pacientes bajo PET axilar después de un primer PET de cuerpo entero. Imágenes analizadas por dos especialistas en medicina nuclear sin conocimiento de la historia de los pacientes ni de resultados de otras imágenes.
Tamaño muestral	51 pacientes.
Características de la tecnología	ECAT 951R/31; Siemens. Corrección de la atenuación. Posición boca abajo con brazos a ambos lados.
Características de los pacientes	Edad media: 49,9 años; carcinoma ductal= 30, lobular= 9, medular= 2.
Objetivos	Evaluar la exactitud diagnóstica de la PET para detectar metástasis en ganglios axilares en mujeres con sospecha de cáncer de mama, previamente a la cirugía.
Tecnología de comparación	Examen físico.
Resultados	<p>Tumores benignos en 10/51 pacientes; en 37/41 restantes se realizó disección de ganglios linfáticos; disección fue positiva en 20 pacientes.</p> <p><b>Palpación:</b> (n= 51). VP= 14, VN= 23, FP= 4, FN= 10; S= 58%, E= 85%, VPP= 78%, VPN= 70%, Ex= 73%.</p> <p><b>PET axilar:</b> (n= 51). VP= 19, VN= 26, FP= 1, FN= 5; S= 79%, E= 96%, VPP= 95%, VPN= 84%, Ex= 88%.</p> <p><b>PET axilar, estadio cáncer 1º mama pT1(≤2 cm)</b> (n= 18). VP= 2, VN= 12, FP= 0, FN= 4; S= 33%, E= 100%, VPP= 100%, VPN= 75%, Ex= 78%.</p> <p><b>PET axilar, estadio cáncer 1º mama &gt;pT1(&lt;2 cm)</b> (n= 23). VP= 17, VN= 5, FP= 0, FN= 1; S= 94%, E= 100%, VPP= 100%, VPN= 83%, Ex= 96%.</p> <p><i>El tumor más pequeño visible con PET fue de 0,8 cm Ø.</i></p> <p>Imágenes axilares con PET aportaron información diagnóstica sobre la extensión de la enfermedad en 12 (29%) de las 41 pacientes con cáncer (descripción en el artículo).</p>
Comentarios sobre la calidad del estudio	Se desconoce si hay cegamiento en el examen histológico.

Estudio	Crippa, 1998
Diseño	Serie de casos. PET de 1-7 días antes de la cirugía y disección de NLA. Corrección de la atenuación. Interpretación ciega de las imágenes respecto a la histopatología.
Tamaño muestral	72 pacientes.
Características de la tecnología	General Electric 4096 WB Plus scanner.
Características de los pacientes	Edad media: 56 años (29-84). T1 (n=45), T2 (n=30), T3 (n=2), T4 (n=4). Pacientes con ganglios palpables; diagnóstico clínico e instrumental (mamografía o US) de tumor 1º.
Objetivos	Detección de metástasis axilares.
Tecnología de comparación	
Resultados	<b>S, E y Ex de PET en detección de metástasis:</b> N0 (n=36): S=70%, E=92%, Ex=86%. N1a (n=21): S=87,5%, E=100%, Ex=95%. N1b2 (n=15): S=100%, E=67%, Ex=87%. <b>Total (n=72): S=85% (23/27), E=91%(41/45), Ex=89%(64/72).</b> Curvas ROC revelaron el mejor punto de corte SUV en carcinomas con metástasis axilares en 2,9 con un valor correspondiente de S de 74% y E de 58% aunque los análisis revelaron un elevado SUV en ambos casos, con y sin metástasis axilares, por lo que es difícil establecer un punto de corte SUV útil en caso de metástasis.
Comentarios sobre la calidad del estudio	Se desconoce si hay cegamiento en el examen histológico.

Estudio	Smith, 1998
Diseño	Serie de casos. Imágenes evaluadas por dos observadores experimentados sin conocimiento de la evaluación clínica de las pacientes, o evaluación patológica. Muestras histopatológicas del tumor 1º y ganglios axilares en todas las pacientes 7 días después de la PET.
Tamaño muestral	50 pacientes.
Características de la tecnología	Siemens EXACT 31. Criterios de exclusión: menores de 18 años, embarazo, diabetes mellitus. 185 MBq de FDG por paciente. Posición boca abajo con ambos brazos a los lados.
Características de los pacientes	Edad media: 67 años (26-89). T1: 10, T2: 21, T3: 9, T4: 10, N0: 35, N1, N2: 15, M0: 47, M1: 3. Patología tumor 1º: Ductal invasivo: 39, lobular: 3, medular: 1, mucinoso: 3, tubular: 1, pagets: 1, in situ: 2.
Objetivos	Evaluación y estadificación de los ganglios linfáticos axilares en pacientes con cáncer de mama diagnosticado.
Tecnología de comparación	Examen clínico.

Resultados	<p>Dissección axilar en 45 pacientes, de las cuales 21 con tumor metastásico; citología por aspiración en las 5 restantes.</p> <p><b>Resultados examen físico y PET: (n= 45).</b></p> <p>Examen físico: VP= 7, VN= 26, FP= 3, FN= 9, S= 44%, E= 90%, VPP= 70%, VPN=74%, Ex= 73%.</p> <p>PET: VP= 14, VN= 28, FP= 1, FN= 2, S= 88%, E= 97%, VPP= 93%, VPN=93%, Ex= 93%.</p> <p>Los dos FN con PET de tamaños 25 mm y 12 mm.</p> <p>Metástasis más pequeña detectada por PET fue de 0,8 cm.</p> <p>PET detectó 2 pacientes con metástasis distantes (costilla izquierda, medistino).</p>
Comentarios sobre la calidad del estudio	<p>No hay datos explícitos sobre los tamaños de ganglios positivos detectados por la PET y con confirmación patológica positiva.</p> <p>Se desconoce si hay cegamiento en el examen histológico.</p>

Estudio	Ohta, 2000
Diseño	Serie de casos. Dissección de ganglios en todas las pacientes. Dissección de ganglios después de PET y US en 30 pacientes.
Tamaño muestral	32 pacientes.
Características de la tecnología	ECAT EXACT 47. Corrección de la atenuación. Posición supina con brazos a ambos lados.
Características de los pacientes	<p>Edad (media): 50 años (36-79).</p> <p>Examen patológico:</p> <p>Carcinoma ductal invasivo: papilotubular: n=3, sólido-tubular: n= 8, scirrhous: n= 18.</p> <p>Otros: Mucinoso: n= 1, lobular invasivo: n= 1, no identificado: n= 2.</p>
Objetivos	Detectar metástasis en ganglios axilares.
Tecnología de comparación	Ecografía (US), examen físico.
Resultados	<p>De las 33 lesiones primarias PET detectó correctamente 30; el tamaño de las 3 lesiones que no se visualizaron con PET fue de 12 a 35 mm (2 scirrhous, 1 sólido-tubular).</p> <p>2 de las lesiones primarias sin detectar iban acompañadas de metástasis en ganglios axilares que tampoco se vieron con PET.</p> <p>Examen físico: S= 55% (11/20), E: 100% (13/13), Ex= 73% (24/33).</p> <p>PET: S= 70% (14/20), E: 100% (13/13), Ex= 82% (27/33) (6 FN con PET, 0 FP).</p> <p>US: S= 65% (13/20), E: 100% (13/13), Ex= 79% (26/33).</p> <p>PET + US: S= 75% (15/20), E: 100% (13/13), Ex= 85% (28/33).</p>
Comentarios sobre la calidad del estudio	<p>Tamaño de muestra pequeño.</p> <p>Se desconoce si hay cegamiento en el examen histológico.</p>

Estudio	Yang, 2001
Diseño	Serie de casos. SUV>2,5, malignidad.
Tamaño muestral	18 pacientes.
Características de la tecnología	PET Advance Scanner (General Electric, Milwaukee).
Características de los pacientes	Pacientes con ganglios axilares no palpables excepto un caso sospechoso. Edad media: 44,7 años. Estadios clínicos: I, T1N0= 5 casos; IIA, T2N0= 6 casos; IIB, T3N0= 4 casos; III, T3N1= 1 caso; DCIS= 2 casos.
Objetivos	Comparar la PET con la SLNB en la detección de metástasis de ganglios axilares.
Tecnología de comparación	SLNB.
Resultados	El tamaño medio de ganglio positivo con PET fue de 1,3 cm. El tamaño de ganglio más pequeño en esta serie fue de 0,9 cm.  PET axilar: VP= 3 VN= 12 FP= 0 FN= 3 S= 50% E= 100% VPP= 100% VPN= 80% valor kappa= 57%. SLNB: VP= 5 VN= 12 FP= 0 FN= 1 S= 83% E= 100% VPP= 100% VPN= 92% valor kappa= 87%. Según los autores es preferible realizar la SLNB debido a que la sensibilidad obtenida es mayor que con la PET y especialmente en la detección de micrometástasis.
Comentarios sobre la calidad del estudio	Tamaño muestral pequeño. Posible variabilidad en los resultados al utilizar dos aparatos distintos. Se desconoce la experiencia de las personas que analizaron las pruebas y si hubo cegamiento o no.

Estudio	Eubank, 2001
Diseño	Serie de casos. Pacientes se les realiza la PET de cuerpo entero y un TAC de tórax con un intervalo de un mes.). Tiempo medio entre diagnóstico inicial de cáncer y PET de 44 meses. Exámenes TAC realizados en varios hospitales. Exámenes PET por dos o más médicos especialistas en medicina nuclear sin cegamiento para las imágenes TAC realizadas antes del PET. Interpretación prospectiva de ambos tipos de imágenes TAC y PET. Revisión adicional ciega del TAC por dos observadores con experiencia. Escala de lectura utilizada: 1=definitivamente benigno (0 a 5 mm), 2= probablemente benigno (5 a 8 mm), 3= dudoso (9 a 10 mm), 4= probablemente maligno (11 a 15 mm), 5= maligno (> 15 mm).
Tamaño muestral	73 (72 mujeres, 1 hombre) pacientes.
Características de la tecnología	GE Advance. TAC con y sin contraste (distintos tipos).

Características de los pacientes	Estadios avanzados de cáncer de mama. Histología del tumor 1º: Ductal infiltrante n=64, lobular infiltrante n= 15. Estadio clínico en el momento de la PET: I (n=4), II (n= 20), III (n= 9), IV (n= 40).
Objetivos	Detección de metástasis en la mamaria interna o mediastínica mediante PET comparando con TAC.
Tecnología de comparación	TAC.
Resultados	PET y TAC coincidieron en el 81% de las pacientes; no coincidieron en el 19% restante. PET y TAC con cegamiento coincidieron en el 78% de las pacientes; no coincidieron en el 22%. <b>Valores diagnósticos:</b> (n=33). PET: S= 85%, E= 90%, Ex= 88%. TAC: S= 54%, E= 85%, Ex= 73%. TAC con cegamiento: S= 50%, E= 83%, Ex= 70%.
Comentarios sobre la calidad del estudio	El tiempo de seguimiento utilizado de 6 meses como estándar de referencia es un patrón inadecuado ya que pueden aparecer VP tras ese periodo con lo que el nº de FN sería mayor con una sobreestimación de la sensibilidad de la PET. No aparecen en el estudio los tamaños de los ganglios detectados por la PET, ni la descripción de los FN y FP encontrados. Sesgo de selección hacia pacientes con estadios avanzados de cáncer de mama. Más de un tercio de las pacientes se les practicó el TAC fuera del hospital de referencia, con lo que la interpretación y técnica empleada puede variar.

Estudio	Kelemen, 2002
Diseño	Serie de casos. PET después de biopsia de cáncer de mama y antes de biopsia ganglio centinela (SLNB). Imágenes PET interpretadas por un observador.
Tamaño muestral	15 pacientes.
Características de la tecnología	2 escáner: GE Advance o ECAT 951/31.
Características de los pacientes	Edad (mediana): 60 años (43-82). Pacientes con axilas negativas por clínica y cáncer de mama invasivo. Pacientes con cáncer localmente avanzado excluidas del estudio 13 carcinoma ductal, 1 lobular, 1 mucinoso. Tamaño tumoral entre 0,5 cm y 5 cm.
Objetivos	Detección de metástasis en ganglios axilares a través de la PET comparando con biopsia de ganglio centinela.
Tecnología de comparación	SLNB.

Resultados	<p>5 pacientes con metástasis por SLNB, de las cuales PET sólo identificó a una paciente, resultando en 4 FN (tamaño ganglios osciló entre 4 mm y 11,2 mm). PET dio 1 FP que fue VN por SLNB sin adenopatía sospechosa en la operación y sin recurrencia tras 29 meses de la operación.</p> <p>PET: S= 20%, E= 90%.</p> <p>Según los autores, PET puede usarse como técnica adjunta a la SLNB más que como técnica de estadificación alternativa. La resolución de la PET suele estar limitada en 8 mm y PET en este estudio no detectó en 2 mujeres ganglios mayores de 10 mm: la relación entre tamaño de metástasis y PET positivo según los autores no es clara; otros factores pueden ser más importantes como el tipo y grado tumoral.</p>
Comentarios sobre la calidad del estudio	<p>Se desconoce si había cegamiento en la lectura de las imágenes PET.</p> <p>Tamaño muestral pequeño.</p>

Estudio	Van der Hoeven, 2002
Diseño	Serie de casos prospectiva. PET una semana antes de la cirugía. Interpretación ciega de imágenes por tres observ. Escala de 0 a 3 al interpretar la captación FDG en tumor 1º y ganglios axilares: ausente, débil, moderada o intensa, respectivamente. Pacientes en posición supina. ALND sólo se realiza en caso de biopsia. Seguimiento al menos durante 18 meses de pacientes con SLNB o ALND negativos. Sin corrección de la atenuación.
Tamaño muestral	70 pacientes.
Características de la tecnología	ECAT EXACT HR +, CTI/Siemens.
Características de los pacientes	<p>Edad media: 51 años.</p> <p>T0: 6%, T1: 53%, T2: 26%, T3: 6%, T4: 4%, desconocido: 6%.</p> <p>SLNB: n=47.</p> <p>ALND: n=23.</p> <p>Media tamaño tumoral: 23 mm.</p> <p>N0: 54%, N1: 46%.</p> <p>Tipo de tumor: ductal: 70%, lobular: 13%, otros: 17%.</p>
Objetivos	Detectar y graduar la captación de FDG en tumor 1º. Detección de metástasis axilares.
Tecnología de comparación	ALND, SLNB.
Resultados	<p>La S de PET en la estadificación axilar fue baja (25%) y la E de 97%.</p> <p>En el grupo de pacientes SLNB con captación “adecuada” de FDG (n=29), 10 dieron biopsia + y ninguna se detectó mediante PET.</p> <p>PET no es un indicador exacto de metástasis axilares ocultas en contraste con la SLNB y la inmunohistoquímica.</p> <p>A la hora de estadiar ganglios linfáticos periféricos, la S de la PET disminuye rápidamente en tumores por debajo de 5mm, incluso en tumores con gran avidéz por FDG.</p>
Comentarios sobre la calidad del estudio	Se desconoce si hay cegamiento al realizar la biopsia.

Estudio	Guller, 2002
Diseño	Serie de casos. PET se realiza con un intervalo de 1-7 días antes de la cirugía. Análisis ciego de las imágenes.
Tamaño muestral	31 pacientes.
Características de la tecnología	ECAT (EXACT 922/47 Siemens/CTI). Posición boca debajo de las pacientes.
Características de los pacientes	Cáncer de mama invasivo. 22 ductal, 5 lobular, 2 tubular, 1 mixto, 1 enfermedad de Pager.
Objetivos	Capacidad de la PET en detectar micrometástasis en ganglios axilares ( $\leq 2\text{mm}$ ).
Tecnología de comparación	
Resultados	( <b>pT1 + pT2</b> ): S=43%, E= 94%, VPN= 67%, VPP= 85%. <b>pT1 (<math>\leq 2\text{ cm}</math>)</b> : S=29%, E= 92%, VPN= 69%, VPP=67% VP= 2 VN= 11 FP= 1 FN= 5. <b>pT2 (<math>&gt; 2 -5\text{ cm}</math>)</b> : S=57%, E= 100%, VPN= 63%, VPP=100% VP= 4 VN= 5 FP= 0 FN= 3. La selección de pacientes para la cirugía de ganglios linfáticos basada en los resultados obtenidos con PET no es todavía posible.
Comentarios sobre la calidad del estudio	Se desconoce si hay cegamiento al realizar la biopsia. Número de pacientes medio.

Estudio	Nakamoto, 2002
Diseño	Serie de casos prospectiva. Imágenes interpretadas de forma ciega por dos médicos especialistas en medicina nuclear. Las imágenes AC y NAC se revisaron separadamente. Confirmación histopatológica en todas las lesiones.
Tamaño muestral	36 pacientes.
Características de la tecnología	En 33 pacientes se utilizó un ECAT 921/EXACT (Siemens MS); en las tres restantes un ECAT 931/08. Brazos pegados al cuerpo. Imágenes con corrección de la atenuación (AC) y sin corrección de la atenuación (NAC).
Características de los pacientes	Evaluación de posibles metástasis axilares en pacientes con tumor 1º no tratable.
Objetivos	Comparar las imágenes obtenidas con PET con y sin corrección de la atenuación en la detección de metástasis de ganglios linfáticos.
Tecnología de comparación	No compara.

Resultados	<p>La S para detectar metástasis de ganglios axilares es baja, con NAC fue de 53,3% y con AC del 46,7%.</p> <p>En los casos con tumor 1º pequeño (estadio pT1), la S fue muy baja (NAC vs AC = 25% vs 25%), en tumores mayores de 2cm de diámetro la S fue algo mayor (NAC vs AC = 66,7% vs 55,6%).</p> <p>La E NAC vs AC = 85,7% vs 95,2%.</p> <p>La Ex NAC vs AC = 72,2% vs 75%.</p>
Comentarios sobre la calidad del estudio	<p>Se desconoce si hay cegamiento al realizar la biopsia.</p> <p>Número de pacientes pequeño.</p>

Estudio	Zornoza, 2003
Diseño	Serie de casos prospectiva. Lectura con cegamiento por dos especialistas en medicina nuclear. Examen histopatológico como referencia.
Tamaño muestral	200 pacientes.
Características de la tecnología	ECAT EXACT HR+ Siemens. Posición supina con brazos separados. Corrección de la atenuación.
Características de los pacientes	<p>Edad media: 52,2 años (25-74).</p> <p>Tamaño tumor medio: 2,4 cm, 19 fueron ≤1 cm.</p> <p>Estadio 0: 8 casos, Estadio I: 54 casos, Estadio II: 138 casos.</p>
Objetivos	Detección de metástasis de ganglios linfáticos axilares mediante la PET.
Tecnología de comparación	SLNB.
Resultados	<p>Dos grupos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 100 pacientes con ALND a pesar del resultado obtenido con PET, para evaluar la S y E de la técnica.</li> <li>• 100 pacientes estudiadas por PET y por SLNB en los casos en que PET fue negativo.</li> </ul> <p>Tumor 1º visto con PET en todos los casos con SUV media de 3,91, el cual fue signif mayor en tumores más grandes (pT2), tipo ductal infiltrante, tumores con implicación de ganglios y de alto grado histológico (p&lt;0,05).</p> <p><b>Valores diagnósticos con PET:</b></p> <p><i>Primer grupo:</i>        S= 90,9%, E= 100%, VP= 50, VN= 45, FP= 0, FN= 5.</p> <p><i>Segundo grupo:</i>        S= 76,9%, E= 95,8%, VP= 40, VN= 46, FP= 2, FN= 12.</p> <p>En 6 casos, no se encontró SLN.</p> <p><i>Serie completa:</i>        S= 84,1% para pT1, 90,7% para pT2, E= 97,8%.</p> <p>PET no podría utilizarse como técnica aislada en la estadificación rutinaria de ganglios axilares sustituyendo a la disección.</p>



Comentarios sobre la calidad del estudio	Se desconoce si hay cegamiento al realizar la biopsia.
--	--

Estudio	Barranger, 2003
Diseño	Serie de casos prospectiva. PET se realizó previamente a la biopsia y después de ésta se llevó a cabo la disección completa del ganglio linfático. Imágenes PET interpretadas por dos médicos nucleares ciegos a los datos clínicos.
Tamaño muestral	32 pacientes.
Características de la tecnología	Cámara de coincidencia Iris; Marconi Corp. Escáner de cuerpo entero y abdominal en posición supina, seguido de escáner torácico en posición boca abajo con brazos extendidos. Sin corrección de la atenuación.
Características de los pacientes	Presencia de tumor de mama maligno y ganglios axilares clínicamente negativos.
Objetivos	Capacidad de la PET en determinar el estado de los ganglios linfáticos axilares en pacientes bajo biopsia del ganglio centinela y con estadios iniciales.
Tecnología de comparación	SLNB.
Resultados	Ganglio centinela (NC) se identificó en todos los pacientes. Los valores de S, E, Ex, VPP y VPN de PET fueron respectivamente: 20%, 100%, 62,5%, 100% y 58,6%. La biopsia del NC es superior a PET en la detección de metástasis de ganglios linfáticos en pacientes con estadios iniciales (T1). PET podría ser utilizada como extensión de las indicaciones de la biopsia hacia tumores más grandes, donde la experiencia de la biopsia del NC es limitada y con aumento de FN. La biopsia podría evitarse en las pacientes con PET positivo en la axila y practicarles la disección ALN como primer procedimiento, esto reduciría los costes.
Comentarios sobre la calidad del estudio	Se desconoce si hay cegamiento al realizar la biopsia.

Estudio	Lovrics, 2004
Diseño	Serie de casos prospectiva. SLNB seguido por ALND estándar (niveles I y II) e intervención quirúrgica. Interpretación de las imágenes PET por un médico nuclear sin conocimiento de los resultados finales y conociendo el diagnóstico de carcinoma. Examen patológico realizado por un patólogo ciego a los resultados PET.
Tamaño muestral	98 mujeres consecutivas.
Características de la tecnología	ECAT ART (CTI/Siemens). Brazos sobre la cabeza. Sin corrección de la atenuación.

Características de los pacientes	<p>Pacientes con adenocarcinoma temprano probado por histología y programadas para ALND.</p> <p>Edad: 56,4 años (media).</p> <p>Criterios de exclusión: sexo masc, estadio clínico III o IV, diabetes mellitus incontrolada, cáncer inflamatorio, cáncer de mama múltiple, ALND previa, embarazo y participación en otro proyecto.</p> <p>Tipo histológico: ductal= 82, lobular= 13, otros= 3.</p> <p>Grado tumoral: I= 42, II= 36, III= 20.</p> <p>Estadio tumoral: T1a (<math>\leq 0,5</math> cm)= 4, T1b (0,51-1 cm)= 28, T1c (1,1-2 cm)= 47, T2 (2,1-5 cm)= 18, T3 (&gt; 5 cm)= 1.</p>
Objetivos	<p>Evaluar la exactitud diagnóstica de la PET para determinar la presencia o no de tumor en ganglios linfáticos axilares.</p>
Tecnología de comparación	<p>SLNB y ALND estándar.</p>
Resultados	<p>90 pacientes con ALND y PET.</p> <p>72 pacientes con SLNB, ALND y PET.</p> <p><b>PET vs ALND: (n=90).</b>        S= 40%, E= 97%, VPP= 75% VPN= 89%, RPP*= 14,4, RPN*= 0,62, FN tasa= 0,60, FP tasa= 0,028.</p> <p><b>PET vs ALND y SLNB positiva con H&amp;E: (n=90).</b>        S= 36%, E= 97%, VPP= 82% VPN= 80%, CPP= 11,7, CPN= 0,66, FN tasa= 0,64, FP tasa= 0,03.</p> <p><b>PET vs SLNB positiva con H&amp;E: (n=72).</b>        S= 27%, E= 96%, VPP= 75% VPN= 75%, CPP= 6,8, CPN= 0,76, FN tasa= 0,72, FP tasa= 0,04.</p> <p><i>*razón de probabilidad positiva y negativa.</i></p> <p>El 42% de los FN con PET eran tumores de grado I.</p> <p>Tamaño del tumor 1º (T2 vs T1a/b) significativamente relacionado con la exactitud de la PET en ganglios axilares (OR= 4,03; 95% CI, 1,24, 13,05, p= 0,02) no hubo relación significativa respecto al grado tumoral (III vs I) (OR= 2,28; 95% CI, 0,90, 5,76, p= 0,082).</p> <p>Tamaño mayor de ganglio en PET + fue de 2,2 cm y en FN de 1,3 cm.</p> <p>Valores altos de especificidad y CPP con PET: un PET + podría considerarse como indicación para ALND sin practicar la SLNB.</p>
Comentarios sobre la calidad del estudio	

Estudio	Bellon, 2004
Diseño	<p>Serie de casos. PET antes del tratamiento con quimioterapia neoadyuvante. Seguimiento (mediana de 25 meses) en 25 de las 28 pacientes, analizando un patrón de seguimiento, el cual incluía la extensión a metástasis pulmonares y de pleura, ganglios linfáticos mediastínicos y metástasis aisladas en esternón. La presencia de este patrón se relacionó con al extensión de la mamaria interna (IM).</p>

Tamaño muestral	28 pacientes.
Características de la tecnología	GE Advance.
Características de los pacientes	Pacientes con cáncer de mama localmente avanzado. Edad (mediana): 46 años (29-68). Tamaño medio tumor: 5,9 cm. 16 pacientes con enfermedad axilar palpable, 7 con cáncer inflamatorio.
Objetivos	Detección de ganglios linfáticos en la mamaria interna a través de la PET.
Tecnología de comparación	
Resultados	SUVmax de 2,8.  <i>PET (n= 25):</i> VP= 4, VN= 12, FP= 2, FN= 7, S= 36%, E= 86%, VPP= 66,6%, VPN= 63%.
Comentarios sobre la calidad del estudio	Número escaso de pacientes. Ausencia de confirmación histológica de los resultados con PET.

Estudio	Fehr, 2004
Diseño	Serie de casos. Dosis mayores de FDG (600-700 MBq) de FDG.. Lectura por dos especialistas en medicina nuclear.
Tamaño muestral	24 pacientes.
Características de la tecnología	2 PET: uno de mamas y axilas con pacientes en posición boca abajo y manos sobre la cabeza, otro de cuerpo entero en posición supina y manos abajo.
Características de los pacientes	Ductal invasivo= 18 casos, lobular: 8, carcinoma papilar: 1.
Objetivos	Evaluar la utilidad del estadiaje de los ganglios linfáticos axilares por medio de la PET.
Tecnología de comparación	SLNB.
Resultados	Ø de metástasis detectadas en SLN positivos entre 1mm y 12 mm. Ningún FN con SLN. PET detectó todos los tumores 1º. Estadiaje de ALN por PET fue exacto en 15/24 pacientes. S= 20%, E= 93%, VPP= 67%, VPN= 62%. 8 FN con PET (metástasis ganglios axilares) de tamaños: 1mm, 1mm, 5mm, 5mm, 8mm, 11mm, 14mm, 15mm; 6 fueron de histología ductal, 2 lobular. Ø de metástasis en VP con PET fue de 10 mm a 20 mm; en FN fue de 7,5mm±5,5 mm; p= 0,4. Con PET se perdieron todas las micrometástasis. PET no es lo suficientemente exacto a la hora de descartar ganglios negativos en pacientes con cáncer de mama.

Comentarios sobre la calidad del estudio	Escasos pacientes. No hay descripción de la técnica.
--	---

Estudio	Wahl, 2004
Diseño	Serie de casos prospectiva. Imágenes interpretadas por 3 médicos especialistas en medicina nuclear. Un médico interpreta las imágenes de una primera lectura; una segunda lectura realizada por los otros dos médicos en dos lugares distintos al anterior por transferencia digital de las imágenes y sin conocimiento de la historia clínica de las pacientes. Escala de 5 puntos para interpretar las imágenes: 0, normal; 1, probl normal; 2, dudoso; 3, probl anormal; 4, defin anormal.
Tamaño muestral	360 pacientes. 32 pacientes para evaluar pronóstico.
Características de la tecnología	Advance (18% de las pacientes; General Electric); ECAT EXACT (82% de las pacientes; CTI/Siemens); Siemens ECAT EXACT-HR+ (una paciente). Brazos extendidos por encima de la cabeza.
Características de los pacientes	6 de las 360 pacientes con cáncer bilateral. Histología de ganglios axilares a 308 pacientes (estadio T patológico: T1= 4, T1a= 22, T1b= 58, T1c= 116, T2= 87, T3= 5, Tx o desconocido= 16). Ductal infiltrante= 234; lobular infiltrante= 30; otros= 17; mixto= 27.
Objetivos	Detectar enfermedad nodal locorregional en mujeres diagnosticadas de cáncer de mama 1º invasivo.
Tecnología de comparación	Histología ganglios axilares.
Resultados	Valores medios de S, E, VPP y VPN obtenidos por los 3 médicos: 61%, 80%, 62% y 79%, respectivamente. Buen nivel de concurrencia en la interpretación de los tres lectores: kappa 0,63. En pacientes con sólo un ganglio implicado, la S media obtenida por los 3 lectores fue menor (46%), que con más de un ganglio (64%; p= 0,005). SUV medio en 65 casos VP con ganglios implicados fue 3,21 y de 1,22 para ganglios negativos (p< 0,0001). El tamaño medio de lesiones axilares con SUV $\geq$ 2 fue de 25,7 mm. PET no se recomienda para la estadificación axilar frente a la disección por no ser capaz de detectar pequeños ganglios metastáticos y en un nº bajo. PET es menos sensible y exacto que la disección axilar.
Comentarios sobre la calidad del estudio	Varios dispositivos PET. No hay datos con el grupo de 32 pacientes para evaluar el pronóstico. No se detallan con claridad el nº de FP y FN obtenidos con PET.

Estudio	Gil-Rendo, 2006
Diseño	Serie de casos prospectiva. Criterios de inclusión: carcinoma de mama probado por histología y sin sospecha de ganglios linfáticos axilares. Criterios de exclusión: presencia de metástasis axilares diagnosticadas, estadios III o IV, biopsia o cirugía recientes de mama o axila y diabetes mellitus incontrolada. Brazos sobre la cabeza, imágenes interpretadas por dos médicos nucleares. Imágenes con y sin corrección de la atenuación. Todas las pacientes bajo cirugía después de la PET.
Tamaño muestral	275 pacientes.
Características de la tecnología	ECAT EXACT HR+ Siemens.
Características de los pacientes	Edad (media): 50,6 años (24-87). Histología: ductal invasivo (n= 230), lobular invasivo (n=26), intraductal (n=9), tubular (n= 3), mucinoso (n= 3), medular (n= 2), micropapilar (n= 1).
Objetivos	Averiguar si la PET puede evaluar con exactitud los ganglios linfáticos en pacientes con cáncer de mama y ganglios negativos por examen clínico.
Tecnología de comparación	SLNB.
Resultados	<p>Tumor primario no se visualizó con PET en 4 mujeres (S= 98,5%), SUV media= 3,9.</p> <p>Dos grupos de pacientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 150 mujeres, se les practicó la PET y ALND para evaluar la sensibilidad y especificidad de la PET.</li> <li>• 125 mujeres, PET complementario con SLNB en los casos de captación FDG negativa.</li> </ul> <p><b>ALND:</b> (n=150).</p> <p>Estudio histológico axilar: pN0: 79, pN+: 71.</p> <p>PET: VP= 64, VN= 78, FP= 1, FN= 7, S= 90,1%, E= 98,7%, Ex= 94,7%, VPP= 98,4%, VPN= 91,8%.</p> <p><b>SLNB:</b> (n= 125).</p> <p>Estudio histológico axilar: pN0: 54, pN+: 71.</p> <p>PET: VP= 56, VN= 53, FP= 1, FN= 15, S= 78,9%, E= 98,1%, Ex= 87,2%, VPP= 98,2%, VPN= 77,9%.</p> <p><b>Total:</b> (n=275).</p> <p>Estudio histológico axilar: pN0: 133, pN+: 142.</p> <p>PET: VP= 120, VN= 131, FP= 2, FN= 22, S= 78,5%, E= 94,6%, Ex= 91,3%, VPP= 98,4%, VPN= 85,6%.</p> <p><i>Tamaño tumoral en VP vs FN: 2,7 cm vs 1,9 cm (p= 0,002).</i></p> <p><i>SUV en VP vs FN: 3,8 vs 1,7 ( p&lt; 0,001).</i></p> <p>Sensibilidad de la PET fue mayor en:</p> <p>Estadio pT2 que pT1 (90% vs 73%, p&lt; 0,001), tumores con SUV &gt; 3,5 (97,1% vs 72,6%, p= 0,002), tumores R- estrogénicos (95% vs 78%, p= 0,04), grado histológico (93% para grado III, 73% para grado II, 75% para grado I), tumor ductal que lobular (87,5% vs 57%).</p>

Resultados (cont.)	PET dio lugar a cambios de terapia en 90 pacientes. PET detectó 5 tumores en pacientes asintomáticas (pulmón, ovario, tiroides, colon sigmoideos y ciego) confirmados por histología; detectó metástasis en dos pacientes (hueso, hueso y hígado). El valor de VPP elevado obtenido con PET de 98,4% sugiere que la captación de FDG en axila puede ser una indicación para la ALND prescindiendo de la SLNB.
Comentarios sobre la calidad del estudio	Descripción detallada de los hallazgos positivos con PET, no así de sus FN.

Estudio	Kumar, 2006
Diseño	Serie de casos. Diagnóstico final y estadiaje en base a la histopatología de las lesiones, ganglio centinela y otros ganglios.
Tamaño muestral	80 pacientes.
Características de la tecnología	Allegro Philips Medical system. Corrección de la atenuación ( $_{137}\text{Cs}$ ).
Características de los pacientes	Diagnóstico histológico de cáncer de mama y ganglios axilares negativos por clínica, no palpables. Edad media: 52 (32-79). Tamaño tumoral: 16,4 mm (media). Ductal: 63, lobular: 6, mixto: 9, otros: 2. SUVmax: 2,9, media: 2,3.
Objetivos	Determinar si la PET positiva puede guiar la disección axilar completa sin la SLNB.
Tecnología de comparación	SLNB.
Resultados	SLNB fue positiva en 35 de las 36 (97%). Una paciente fue FN con SLNB (3%). El ganglio más pequeño detectado por PET fue de 8 mm. S= 44%, E= 95%, VPP= 89%, Ex= 72%. 2 FP. El FN con SLNB fue VP con PET. PET dio FN en 13 de las 29 macrometástasis (tamaño entre 5 mm-20 mm) y en las 7 micrometástasis (consistentes en 1 a 20 células malignas y tamaño entre 0,5 mm-2 mm).
Comentarios sobre la calidad del estudio	Se desconoce si hay cegamiento en el examen histológico.

Estudio	Chung, 2006
Diseño	Series de casos. PET antes de la cirugía axilar o quimioterapia. Imágenes interpretadas con cegamiento por un equipo de especialistas en medicina nuclear. SLNB en todas las pacientes. Análisis ROC tomando como SUV umbral desde 0,5 a 4 con 0,2 a 0,3 incrementos para determinar el umbral de SUV óptimo; cada valor tomado de SUV se comparó con los hallazgos de la PET. Tres grupos de pacientes: 1) con SUV $\geq$ que el óptimo, 2) SUV menor y 3) SUV equivalente al del tejido circundante (0-0,4). Intervalo de 29 días entre la PET y la cirugía.
Tamaño muestral	51 pacientes (54 tumores invasivos).

Características de la tecnología	Allegro or Germini camera (Philips/ADAC Corp). Posición supina y boca abajo en 42 pacientes, boca abajo en 9.
Características de los pacientes	Edad media: 54 años (28-88). 46 tumores ductal invasivos, 5 lobulares, 3 mixtos. 22T1, 24 T2, 8 T3. 40 tumores ER +, 14 ER-. Tamaño tumoral (media): 3 cm.
Objetivos	Detección de ganglios axilares a través de la PET calculando un umbral óptimo de SUV.
Tecnología de comparación	
Resultados	Tamaño medio metástasis axilares de 1,4 cm. Se realizó un análisis ROC con los valores de corte SUV. <b>Umbral de SUV entre 0,5 y 1,0:</b> S= 79%, E= 74%, VPP= 86%, VPN= 60%. <i>SUV de corte entre 1 y 2:</i> E y VPP fueron mayores (74% a 89% y 87% a 93% respectivamente), pero la S fue menor (64% a 76%). VPN no varió. Cuando el umbral establecido era de 2,3, la E y VPP eran del 100% y S y VPN del 60% y 53% respectivamente. <i>SUV de corte entre 2,5 y 4:</i> E y VPP del 100% pero menor VPN. <i>Se tomó el valor de 2,3 como el óptimo como valor umbral</i> , con el que se identificaron 60 lesiones axilares, con 25 VP, 18 VN, 0 FP y 17 FN. Tamaño medio de los FN de 0,7 cm. Ex= 72%, área de curva ROC de 0,85. Ganglios axilares con SUV $\geq$ 2,3 fueron 15 veces más probable de contener metástasis que ganglios con SU < 2,3. SUVs se incrementaba con el tamaño de las metástasis axilares (b= 2,8, p<0,001) y relacionado con tamaño del tumor 1º(p=0,05); ninguna otra variable guardó relación (p > 0,05): edad, grado tumoral, presencia de invasión linfocelular, o nivel de Ki-67. Según los autores, estos hallazgos obviarían la necesidad de realizar SLNB o biopsias por aspiración para diagnosticar la implicación de ganglios axilares cuando los valores de SUV fuesen $\geq$ 2,3.
Comentarios sobre la calidad del estudio	

Estudio	Stadnik, 2006
Diseño	Serie de casos prospectiva. Imágenes interpretadas por especialistas y con cegamiento entre ambas técnicas.
Tamaño muestral	10 pacientes.
Características de la tecnología	Ecat Accel, Siemens. Pacientes en posición supina y brazos sobre la cabeza. Corrección de la atenuación.

Características de los pacientes	Edad media: 56 años (41-74). Pacientes programadas para resección de ganglios linfáticos y mastectomía. Criterios de exclusión: contraindicación para imágenes por RM o PET, alergia a gadolinio y/o dextranos o derivados de Fe. Tamaño medio del tumor: 1,7 cm (1-3 cm).
Objetivos	Evaluar el papel de ambas técnicas en la estadificación preoperatoria de ganglios linfáticos axilares usando la histopatología como patrón de referencia.
Tecnología de comparación	USPIO-MRI.
Resultados	Histopatología positiva en 5 de las 10 pacientes. 1 FP con USPIO-RMI. 1 FN con FDG-PET. <b>USPIO-RMI:</b> S= 100%, E= 80%, VPP= 80%, VPN= 100%. <b>PET:</b> S= 80%, E= 100%, VPP= 100%, VPN= 80%. <b>USPIO-RMI + PET:</b> S= 100%, E= 100%, VPP= 100%, VPN= 100%.
Comentarios sobre la calidad del estudio	Muestra muy pequeña. El estudio está definido como ensayo comparativo no aleatorizado de fase III, sin embargo, no hay una descripción clara de dos grupos de estudio diferenciados y comparativos, por lo que se trataría de una serie de casos. Tamaño muestral pequeño.

#### *Estudios relacionados con la detección de metástasis/recurrencias*

Estudio	Bender, 1997
Diseño	Serie de casos. Imágenes leídas por dos especialistas en medicina nuclear con conocimiento de datos clínicos. La captación de FDG se graduó como: mayor que la de hígado o mediastino=intensa (malignidad); captación similar a hígado o mediastino=moderada (sospecha de malignidad); menor que la de hígado o mediastino=baja (inespecífico); ninguna captación=sin evidencia de enfermedad. Confirmación de los hallazgos por histología excepto en 4 pacientes que se verificaron por curso clínico.
Tamaño muestral	75 pacientes.
Características de la tecnología	ECAT EXACT 927/47 scanner (Siemens-CTI). Posición supina de las pacientes.
Características de los pacientes	Principalmente con tumores primarios infiltrantes, carcinoma ductal bien diferenciado (n=46) y lobular infiltrante (n=10).
Objetivos	Estadificación de carcinoma recurrente.
Tecnología de comparación	TAC/RMN (en 63 pacientes).



Resultados	<p>En 15 pacientes (20%) no se encontraron signos de enfermedad confirmado por seguimiento de al menos 6 meses.</p> <p><b>Nº de lesiones y localización PET vs TAC/MRN (n=63) y valores parámetros diagnósticos:</b></p> <p>Recurrencias locales:  VP=11/14, FP=2/1, VN=46/47, FN=4*/1.  S= 73%/91%, E= 96%/98%, VPn= 92%/98%, VPP= 85%/91% Ex= 90%/97%.  (*) 4 FN probablemente por el tamaño (&lt; 7-10 mm).</p> <p>Ganglios linfáticos:  VP=21/17, FP=3/2, VN=38/40, FN=1/6.  S= 95%/74%, E= 93%/95%, VPn= 97%/87%, VPP= 88%/89% Ex= 94%/88%.</p> <p>Hueso:  VP=13/6, FP=2/1, VN=48/49, FN=0/7.  S= 100%/46%, E= 96%/98%, VPn= 100%/88%, VPP= 87%/86% Ex= 97%/87%.</p> <p>Pulmón:  VP=5/5, FP=2/2, VN=55/55, FN=1/1.  S= 83%/83%, E= 96%/96%, VPn= 98%/98%, VPP= 71%/71% Ex= 95%/95%.</p> <p>Hígado:  VP=2/1, FP=1/1, VN=72/20, FN=0/1.  S= 100%/50%, E= 99%/95%, VPn= 100%/95%, VPP= 67%/50% Ex= 99%/91%.</p> <p>Se obtienen resultados muy similares en cuanto a metástasis en pulmón.  Significativamente se encontraron más lesiones en hueso e hígado con PET.  TAC/RMN identificó mayor nº de recurrencias locales correctamente que PET (14/15 vs 11/15).  PET fue superior en la detección de ganglios linfáticos, identificando 1/3 más de pacientes.</p>
Comentarios sobre la calidad del estudio	<p>No se especifica el tiempo transcurrido tras la realización de las pruebas diagnósticas y la comparación de los resultados entre ellas. No se realizan todas las pruebas en todas las pacientes (75 PET, 63 TAC/MRN).</p> <p>No se aplica el gold standard en todas las pacientes.</p> <p>Tiempo de seguimiento de 6 meses corto.</p>

Estudio	Cook, 1998
Diseño	<p>Serie de casos. Se categorizaron metástasis líticas, escleróticas o mixtas por dos observadores independientes sobre las imágenes del diagnóstico original de metástasis óseas.</p> <p>8 semanas de diferencia entre ambas pruebas excepto en una paciente. Cálculo de los SUV.</p> <p>Un observador ciego a los datos de las pacientes interpreta el escáner óseo y las lesiones con PET.</p>
Tamaño muestral	23 pacientes.

Características de la tecnología	No se especifica el tipo de escáner. Corrección de la atenuación.
Características de los pacientes	Mujeres con cáncer de mama y metástasis óseas confirmadas mediante al menos una prueba: radiografía (n=17), TAC (n=10), RMI (n=6) o biopsia (n=2). 21 pacientes con evidencia de metástasis progresivas durante el periodo de estudio, 2 pacientes permanecieron estables y no recibieron tratamiento específico. 10 pacientes recibieron terapia hormonal que finalizó entre 1 y 48 meses antes del PET, 3 pacientes continuaban con el tratamiento en el momento del estudio; 5 pacientes recibieron quimioterapia entre los meses 7 y 13; 4 pacientes tratamiento con bifosfonatos entre los meses 11 y 84 antes de realizar el PET; 2 pacientes recibieron radioterapia paliativa previa a las metástasis.
Objetivos	Detección de metástasis óseas.
Tecnología de comparación	<sup>99m</sup> Tc MDP gammagrafía ósea.
Resultados	PET detectó más lesiones que <sup>99m</sup> Tc MDP gammagrafía (media, 14,1 y 7,8 lesiones, respectivamente; p<0,01). PET detectó menos metástasis óseas respecto a <sup>99m</sup> Tc MDP gammagrafía en el subgrupo con enfermedad osteoblástica (p<0,05). SUV más elevados en enfermedad osteolítica que osteoblástica (media, 6,77 y 0,95, respectivamente; p<0,01). La supervivencia fue menor en pacientes con enfermedad osteolítica que con enfermedad esclerótica y mixta (p=0,01, X <sup>2</sup> ). Metástasis osteoblásticas, de menor actividad metabólica, no suelen detectarse con PET.
Comentarios sobre la calidad del estudio	Escasas pacientes. No todas las pacientes se sometieron al mismo número de pruebas, algunas recibieron dos escáner PET y otras sólo uno. La descripción del dispositivo no es la correcta, se desconoce el tipo de cámara PET utilizado así como la identidad de los observadores de las lesiones. No hay datos de eficacia diagnóstica contrastados de ambas técnicas.

Estudio	Ohta, 2001
Diseño	Serie de casos. Diferencia de 1 mes entre ambas pruebas. Imágenes PET interpretadas por 2 especialistas sin conocimiento de las imágenes por gammagrafía. Lectura de los escáneres óseos en conjunción con radiografías convencionales. Varias pruebas confirmatorias de las metástasis óseas en 9 pacientes (radiografía (n=5), MRI (n=2), TAC (n=1) o biopsia ósea (n=1). Confirmación por seguimiento clínico de más de 1 año.
Tamaño muestral	51 pacientes.
Características de la tecnología	ECAR EXACT 47 (Siemens/CTI).
Características de los pacientes	Edad media: 49 años.
Objetivos	Detección de metástasis óseas.
Tecnología de comparación	Tc-99m MDP gammagrafía ósea.

Resultados	<p><b>Sensibilidad:</b> Escáner óseo: 77,7% (7/9) PET: 77,7% (7/9) (no significativo).</p> <p><b>Especificidad:</b> Escáner óseo: 80,9% (34/42) PET: 97,6% (41/42) (p=0,0392).</p> <p><b>Exactitud:</b> Escáner óseo: 80,3% (41/51) PET: 94,1% (48/51) (no significativo).</p> <p>La PET es significativamente más específica que el escáner óseo.</p>
Comentarios sobre la calidad del estudio	<p>Sólo hay confirmación en pacientes con metástasis. No hay seguimiento en los pacientes sin metástasis.</p> <p>Descripción poco clara entre lesión FP o FN y paciente correspondiente. No describen los FP con la PET.</p> <p>Los estándares utilizados no son los adecuados.</p>

Estudio	Kim, 2001
Diseño	Serie de casos. Imágenes evaluadas por 2 médicos especialistas en medicina nuclear. Lesión positiva cuando SUV > 3. Tiempo medio entre diagnóstico de cáncer y PET de 31 meses. Confirmación por histología y si no es posible, mediante clínica y seguimiento radiológico de al menos 6 meses.
Tamaño muestral	27 pacientes.
Características de la tecnología	ECAT EXACT 47 model (Siemens).
Características de los pacientes	Edad media: 46 años (28-62). Sospecha de cáncer recurrente o metástasis. Masa palpable locorregional (14 pacientes), mamografía anormal (1 paciente), escáner óseo anormal (10 pacientes), otras anomalías radiológicas (2 pacientes). Lesiones con biopsia practicada o con recurrencia conocida antes del PET son excluidas del estudio.
Objetivos	Detección de cáncer de mama metastásico o recurrente.
Tecnología de comparación	
Resultados	<p>61 lesiones benignas o malignas identificadas en las 27 mujeres.</p> <p><b>Análisis por paciente:</b> S= 94%, E= 80%,VPP= 89%, VPN= 89%.</p> <p><b>Análisis por lesión:</b> S= 96%, E= 85%,Ex= 93% VPP= 96%, VPN= 85%.</p> <p>Recurrencias locales: S= 88%, E= 100%,Ex= 92%.</p> <p>Recurrencias ganglios linfáticos regionales: S= 95%, E= 67%,Ex= 91%.</p> <p>Se detectaron 9 lugares como metástasis óseas, 1 de ellas FP: S= 100%, E= 83%, Ex= 93%.</p> <p>En 13 de las 27 mujeres (48%) se cambió el tratamiento como consecuencia del examen PET, en 7 de ellas se evitó el tratamiento debido a que se probó la ausencia de metástasis.</p>
Comentarios sobre la calidad del estudio	<p>Escasas pacientes.</p> <p>No hay seguimiento de las pacientes en las que se ha cambiado el tratamiento.</p>

Estudio	Suárez, 2002
Diseño	Serie de casos. Pacientes de diferentes centros. Histología, otras pruebas o seguimiento de al menos 12 meses como patrones de referencia. SUV > 2,5 considerado como signo de malignidad.
Tamaño muestral	38 pacientes.
Características de la tecnología	ADAC C PET-250 dedicated system. Corrección de la atenuación.
Características de los pacientes	Edad media: 58 ±12. Pacientes con cáncer de mama tratado y con sospecha de recaída basada en elevación de CA 15,3 y/o CEA. Selección de las pacientes en base a un progresivo incremento de al menos uno de los dos marcadores en 3 determinaciones consecutivas con 1 mes de intervalo entre ellas. Imágenes interpretadas por dos médicos independientes.
Objetivos	Evaluar la relación existente entre valores elevados de marcadores tumorales y resultados de PET positivos en pacientes con cáncer de mama recurrente.
Tecnología de comparación	
Resultados	<p>Puntos de corte adoptados de 30 U/ml para CA 15,3 y de 5 ng/ml para CEA.</p> <p>CA 15,3 resultó ser elevado en la mayoría de las pacientes. Incremento significativo se consideró cuando la diferencia fue de al menos dos veces el coeficiente de variación (20%); ambos marcadores en todos los casos excedieron los puntos de corte (valores mayores de 40 U/ml y 14 ng/ml, respectivamente).</p> <p>Valores por encima de 60 U/ml se asociaron con PET positivo, valores por debajo de 50 U/ml se acompañaban de PET negativos; entre 50 y 60, PET puede ser dudoso.</p> <p>Resultados obtenidos con PET (n= 38).</p> <p>VP= 24, VN=, 9, FP= 3, FN= 2 (metástasis en cerebro y ovario).</p> <p>S= 92% (24/26), E= 75% (9/12), VPP= 89% (24/27), VPN= 82% (9/11), Ex= 87% (33/38).</p> <p>Modificación del manejo en el 63% de las pacientes en base al diagnóstico con PET.</p>
Comentarios sobre la calidad del estudio	Los patrones de referencia no son los adecuados, ya que las imágenes convencionales también están sujetas a error. Se desconoce en qué momento se realiza la medición de los niveles de los marcadores respecto a la PET. Histología como patrón en solo 8 casos. No hay seguimiento de las pacientes en las que se ha modificado el tratamiento en base a la PET. No hay una explicación clara de los FP y FN encontrados.

Estudio	Liu, 2002
Diseño	Serie de casos. Diagnóstico final de recurrencia por histología o seguimiento mayor de 12 meses con técnicas de imagen. Todas las pacientes con CI negativas antes de la PET. Imágenes interpretadas por 2 o 3 especialistas en medicina nuclear sin cegamiento a otros datos.
Tamaño muestral	30 pacientes.
Características de la tecnología	CTI Siemens ECAT HR+.

Características de los pacientes	Pacientes con sospecha de cáncer recurrente con incremento de marcadores tumorales y con pruebas de imagen complementarias negativas o dudosas. Edad: 38-65 años. Histología: ductal= 23, lobular= 4, otros= 3. Estadio: T1= 6, T2= 13, T3= 10, T4= 1. N0= 8, N1= 20, N2= 2. M0= 28, M1= 2.
Objetivos	Evaluar el impacto de la PET en la detección de cáncer de mama recurrente con niveles elevados de marcadores tumorales en pacientes asintomáticas.
Tecnología de comparación	
Resultados	Nivel medio de CA 15,3 fue de $15,7 \pm 5,5$ U/ml, con un 99% de los valores por debajo de 32 U/ml (se tomó como valor de corte); nivel medio de CEA fue de $1,75 \pm 0,93$ ng/ml, con 100% de los valores por debajo de 5 ng/ml (valor de corte). Todas las pacientes presentaron valores de CA 15,3 y CEA mayores de 32 U/ml y de 5 ng/ml, respectivamente. S= 96%, E= 50%, VPP= 92,6%, VPB= 66,6%, Ex= 90%. PET es muy útil para detectar recurrencias en pacientes asintomáticas y marcadores elevados.
Comentarios sobre la calidad del estudio	No hay datos de comparación con los patrones de referencia; no se especifica en qué pacientes se aplica uno u otro patrón. No hay examen ciego de los resultados. Escasas pacientes.

Estudio	Yang, 2002
Diseño	Serie de casos. Intervalo de una semana entre ambas pruebas PET y escáner óseo. Imágenes interpretadas por al menos dos de tres médicos nucleares sin cegamiento. Diagnóstico final mediante histopatología, seguimiento clínico de más de un año o pruebas complementarias.
Tamaño muestral	40 pacientes.
Características de la tecnología	CTI-Siemens ECAT HR+.
Características de los pacientes	Edad: 38-67 años.
Objetivos	Detectar metástasis óseas en pacientes con cáncer de mama.
Tecnología de comparación	Tc-99m MDP gammagrafía ósea.
Resultados	Se encontraron 127 lesiones óseas, de ellas 105 fueron metastásicas y 20 benignas. PET dio 5 FN (lesiones) en dos pacientes y 2 FP en una paciente. Escáner óseo dio 7 FN (lesiones) en 2 pacientes y 20 lesiones benignas FP en 6 pacientes. PET: S= 95,2%, Ex= 94,5%. Escáner óseo: S= 93,3%, Ex= 78,7%. La S obtenida es similar con ambas pruebas, aunque la exactitud es mayor con la PET.

Comentarios sobre la calidad del estudio	Imágenes interpretadas sin cegamiento. Tamaño muestral pequeño.
--	--

Estudio	Dose, 2002
Diseño	Serie de casos. Seguimiento clínico y otras modalidades de imagen (TAC y RMN) como patrones de referencia. Un especialista en medicina nuclear interpretó las imágenes con cegamiento hacia historias clínicas, histología y otras pruebas de imagen. Resultados clasificados como no evidencia de metástasis, sospecha o definitivas.
Tamaño muestral	50 pacientes.
Características de la tecnología	ECAT EXACT 47/921. Sin corrección de la atenuación.
Características de los pacientes	26 pacientes para diagnóstico de cáncer 1º, 24 con historial de cáncer. Edad media: 55 años. Carcinoma ductal invasivo: 20, lobular: 6, inflamatorio: 9, de baja diferenciación. 4, otros: 5, origen desconocido: 6.
Objetivos	Detección de metástasis en pacientes con cáncer de mama.
Tecnología de comparación	Imágenes convencionales (CI): Rayos X de pecho, gammagrafía ósea y ultrasonidos de abdomen.
Resultados	<p><b>Metástasis en pulmón (n= 14):</b>            Rayos X: S= 41,6%, E= 100%.            PET: S= 78,6%, E= 97,2%.</p> <p><b>Metástasis óseas (n= 12):</b>            Gammagrafía : S= 88,8%, E= 91,6%.            PET: S= 83,3%, E= 89,4%.</p> <p><b>Metástasis hepáticas (n= 7):</b>            Ultrasonidos: S= 60%, E= 94,7%.            PET: S= 85,7%, E= 97,6%.</p> <p><b>Ganglios linfáticos mediastínicos (n=14):</b>            Rayos X: S= 0%, E= 100%.            PET: S= 100%, E= 100%.</p> <p>PET estaría indicado en pacientes con enfermedad local avanzada, metástasis en ganglios axilares extendidas y programadas a quimioterapia intensa; también en casos de resultados radiográficos inciertos y en pacientes con marcadores tumorales elevados y sin evidencia de metástasis en el diagnóstico radiográfico.</p>
Comentarios sobre la calidad del estudio	<p>Ausencia de confirmación histológica de las metástasis. Se desconoce el tamaño de las lesiones detectadas por PET, así como en los FN. Se desconoce el tiempo de seguimiento clínico.</p> <p>Se parte de de pacientes con estadios de enfermedad avanzada.</p>

Estudio	Goerres, 2003
Diseño	Serie de casos prospectiva. Citología o histología como estándar de referencia, o seguimiento después de un año con mamografía, US y evaluación clínica. Imágenes PET interpretadas por consenso por dos especialistas en medicina nuclear con cegamiento de imágenes RMN y otras pruebas de imagen.
Tamaño muestral	49 pacientes.
Características de la tecnología	GE Advance PET (GE Medical Systems). Imágenes con y sin corrección de la atenuación.
Características de los pacientes	Edad: 32-76 años. Tratadas previamente con cirugía (100%), radioterapia (44%) y quimioterapia (38%).
Objetivos	Comparar RMN con PET en pacientes con sospecha de recurrencias local o regional o de cáncer en mama contralateral. Pacientes con recurrencia local (n=19), pared torácica (n= 5), contralateral (n=8).
Tecnología de comparación	RM.
Resultados	Disponibles 32 pacientes de las 49 para comparar ambas técnicas (nivel de significación estadística p=0,20). <b>PET:</b> S= 100%, E= 72%, VPP= 74%, VPN= 100%, Ex= 84%. <b>RM:</b> S= 79%, E= 94%, VPP= 92%, VPN= 85%, Ex= 88%. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre la S (p=0,25) y E (p=0,25). PET de cuerpo entero identificó metástasis adicionales fuera del campo de la MR en 5 pacientes. La combinación de ambas técnicas en casos de PET sospechoso resultaría beneficioso obteniéndose una S y E del 93 y 94 % respectivamente.
Comentarios sobre la calidad del estudio	Varios patrones de referencia. Histología en sólo el 53% de las pacientes. Nº de pacientes pequeño.

Estudio	Kamel, 2003
Diseño	Serie de casos. Intervalo (mediana) entre cirugía y primera PET de 19 meses. Estándar de referencia: histopatología, pruebas de imagen o seguimiento clínico (6-30 meses). Imágenes analizadas por dos médicos nucleares con cegamiento del resultado final de los pacientes pero conociendo la finalidad del estudio. Se comparó el valor obtenido del marcador tumoral CA 15-3 con PET en 25 pacientes usando un valor de corte de 18,9 U/ml.
Tamaño muestral	60 pacientes.
Características de la tecnología	GE Advance PET. Corrección de la atenuación.
Características de los pacientes	Carcinoma ductal invasivo (n=37), carcinoma lobular (n=9), sarcoma (n=2), carcinoma mucinoso multifocal (n=1).
Objetivos	Evaluar el papel de la PET en pacientes con sospecha de recaída del cáncer de mama tras un primer tratamiento. Sospecha durante examen físico (n=35) o por hallazgos anormales por pruebas complementarias (n=25).

Tecnología de comparación	Marcador tumoral en 25 pacientes.
Resultados	<p><b>Pacientes con recurrencia locorregional:</b></p> <p>3 FP con PET verificados por histopatología; 3 FN (dos por recurrencias de pequeño tamaño, &lt; 8 mm no detectadas por PET, el tercero por adenocarcinoma recurrente de baja diferenciación y escasa captación de FDG).</p> <p>Valores diagnósticos (por paciente, n=46):                  S= 89%, E= 84%, VPP= 89%, VPN= 84%, Ex= 87%.</p> <p><b>Pacientes con metástasis distantes:</b></p> <p>1 FP, no hubo FN.</p> <p>Valores diagnósticos (por paciente, n=57):                  S= 100%, E= 97%, VPP= 96%, VPN= 100%, Ex= 98%.</p> <p>PET fue más sensible que el CA 15-3 en detectar recaídas aunque no dan valores; niveles de marcador normales en 8 de las 19 pacientes con PET VP.</p>
Comentarios sobre la calidad del estudio	Varios patrones de referencia. Las pruebas diagnósticas convencionales no son un patrón adecuado por estar también sometidas a errores, no se especifica de qué técnicas se trata.

Estudio	Siggelkow, 2003
Diseño	Serie de casos. Imágenes PET se reevaluaron retrospectivamente por dos médicos con experiencia sin conocer los resultados de las otras pruebas de imagen ni los datos clínicos.
Tamaño muestral	57 pacientes.
Características de la tecnología	Dos tipos de escáner: en 3 estudios análisis ECAT 953/15, en los 70 restantes, ECAT EXACT 922/47. Corrección de la atenuación en 66 de los 70 estudios.
Características de los pacientes	12 pacientes: FIGO I, 32 pacientes: FIGO II, 8 pacientes: FIGOIII, 5 pacientes: FIGO IV.
Objetivos	Seguimiento en dos grupos de pacientes: pacientes libres de enfermedad y pacientes con sospecha de recurrencias o metástasis.
Tecnología de comparación	Técnicas de imagen convencionales (TAC, RMN, ultrasonidos).
Resultados	<p>Grupo 1: 33 pacientes ( 8 con marcador tumoral CA 15-3 elevado) con síntomas y diagnóstico convencional de recurrencias o metástasis.</p> <p>Grupo 2: 24 pacientes para estudiar la posible ausencia de enfermedad.</p> <p>PET: S= 89,3%, E= 85,7%, VPP= 96,1%, VPN= 80%.</p> <p>Mamografía: S= 23,1%, E= 100%, VPP= 100%, VPN= 23,1%.</p> <p>US (mama+pared pecho): S= 68,4%, E= 83,3%, VPP= 92,9%, VPN= 45,5%.</p> <p>TAC: S= 89,5%, E= 100%, VPP= 100%, VPN= 66,7%.</p> <p>RMN: S= 88,9%, E= -, VPP= 100%, VPN= -%.</p> <p>Escáner óseo: S= 40%, E= 80%, VPP= 85,7%, VPN= 30,8%.</p> <p>Una de las limitaciones de la PET es una tasa de detección baja de recurrencias &lt; 1 cm.</p>



Resultados (cont.)	Carcinomas lobulares muestran menor nivel de glucosa que ductales. PET puede ser útil en la detección de metástasis o recurrencias en casos de sospecha por seguimiento o presencia de marcadores elevados.
Comentarios sobre la calidad del estudio	Dos tipos de escáner; posible variabilidad de resultados al utilizar aparatos distintos. Varios patrones de referencia.

Estudio	Gallowitsch, 2003
Diseño	Serie de casos. Tiempo transcurrido entre cirugía y PET de $86 \pm 82$ meses. Evaluación prospectiva de las lesiones por dos observadores experimentados; en caso de discordancia, se consulta a un tercero. Validación por seguimiento de hasta 54 meses con distintas técnicas de imagen en caso de metástasis distantes y ausencia de histología; por histología en caso de recurrencia axilar o local.
Tamaño muestral	62 pacientes.
Características de la tecnología	ECAT ART <sup>®</sup> , Siemens CTI. Con y sin corrección de la atenuación.
Características de los pacientes	Pacientes con sospecha de recurrencia local o metástasis a distancia y/o marcadores tumorales elevados o con sospecha clínica. Histología en el momento de la intervención: 17 ductal invasivo, 5 lobular, 2 ductal in situ y 38 invasivo. 15 T1, 15 T2, 3 T3, 3 T4, 2 carcinoma in situ, 24 sin especificar. 15 N1, 18 N2, 3 N3. Después de cirugía: 25 pacientes bajo radiación en axila y parénquima, 21 con quimioterapia, 15 con terapia hormonal. CA-15-3 y/o CEA elevados en 31 pacientes, las otras 31 con marcadores negativos.
Objetivos	Evaluar el papel del PET en pacientes con sospecha de recurrencia local o metástasis a distancia y/o marcadores tumorales elevados comparándolo con imágenes convencionales (CI).
Tecnología de comparación	CI: mamografía, ecografía, TAC, MRI, radiografía y gammagrafía ósea.
Resultados	<b>Análisis por paciente (PET vs CI):</b> PET: S= 97,1%, E= 82,1%, VPP= 86,8%, Ex= 90,3%. CI: S= 84,8%, E= 62,5%, VPP= 75,7%, Ex= 75,4%.  <b>Análisis por paciente (PET vs gammagrafía):</b> S= 92,3%, E= 92,0%, VPP= 85,7%, VPn= 95,8%, Ex= 92,1%. S= 92,3%, E= 80,0%, VPP= 70,6%, VPn= 95,2%, Ex= 84,2%.  <b>PET vs CI en caso de marcadores tumorales elevados:</b> S= 95,7%, E= 75,0%, VPP= 91,7%, VPn= 85,7%, Ex= 90,3%. S= 87,0%, E= 87,5%, VPP= 95,2%, VPn= 70,0%, Ex= 87,1%.

Resultados (cont.)	<p><b>PET vs CI en caso de marcadores tumorales normales:</b></p> <p>S= 100%, E= 85,0%, VPP= 78,6%, VPN= 100%, Ex= 90,3%.</p> <p>S= 80,0%, E= 50,0%, VPP= 50,0%, VPN= 80,0%, Ex= 61,5%.</p> <p>En 14 pacientes se estadificó por encima en 6 pacientes y por debajo en 8, dando lugar a un cambio en la estrategia terapéutica en 13 pacientes.</p>
Comentarios sobre la calidad del estudio	<p>Varios patrones de referencia.</p> <p>Ausencia de seguimiento de las pacientes en las que se modificó la pauta terapéutica, sobre todo en las que no se pautó terapia al estadificar por debajo.</p>

Estudio	Eubank, 2004
Diseño	Serie de casos. Interpretación de imágenes por dos o más especialistas en medicina nuclear, conociendo las imágenes convencionales (CI) y los datos clínicos en el momento de la interpretación. Confirmación de los resultados PET en 61 pacientes (histología o por seguimiento de imágenes); media de seguimiento de 21 meses. Ausencia de enfermedad confirmada si no se detecta enfermedad por seguimiento con imágenes a los dos meses del PET.
Tamaño muestral	125 pacientes (123 mujeres, 2 hombres).
Características de la tecnología	Advance (GE Healthcare). Corrección de la atenuación. Posición supina de los pacientes.
Características de los pacientes	Tumor ductal infiltrante n=83, lobular infiltrante n=11, mucinoso n=2, angiosarcoma n=1, células escamosas n=1, células claras n=1, medular n=1, ductal in situ n=1 y desconocido n=24. Ganglios axilares negativos en 39 y positivos en 72 al inicio del diagnóstico. Todos los pacientes bajo, al menos uno de los siguientes tratamientos para tumor 1º o recurrencias: terapia hormonal, quimioterapia, cirugía o radioterapia.
Objetivos	Evaluar el impacto de la PET a la hora de definir la extensión de la enfermedad en pacientes con cáncer avanzado de mama y el impacto sobre el tratamiento en pacientes con recurrencias o metástasis comparando con CI realizadas antes del PET (media=18 días).
Tecnología de comparación	(CI): TAC, MRI y gammagrafía ósea.
Resultados	<p>Con PET se modificó el plan de tratamiento en 40 pacientes, se mantuvo en 34 y no tuvo impacto en 51. PET modificó el tratamiento en mayor grado en el grupo con enfermedad locorregional y respuesta al tratamiento (<math>p=0,004</math>) evitando en 11 pacientes la intervención quirúrgica por detectar una enfermedad más extendida.</p> <p>Para los pacientes con confirmación de los resultados PET (n=61), los valores de S, E y EX fueron: 94%, 91% y 92%, respectivamente.</p>
Comentarios sobre la calidad del estudio	Varios patrones estándar que no se comparan en todos los pacientes. De los 94 pacientes que dan positivo con PET, sólo se confirman en 61. No hay separación por sexos de la muestra (2 hombres en muestra inicial).

Estudio	Inoue, 2004
Diseño	Serie de casos. PET 1-10 días antes de la cirugía. Pacientes bajo examen físico cada 3 meses durante 2 años después de la cirugía, y después cada 6 meses. Mediana de seguimiento de 61 meses (48-81). Imágenes PET evaluadas por dos radiólogos sin conocimiento de los datos clínicos.

Tamaño muestral	81 pacientes.
Características de la tecnología	Shimadzu HeadtomeV (SET-2000 W). Con y sin corrección de la atenuación.
Características de los pacientes	Edad (mediana): 53 (32-78). Criterios de exclusión: pacientes con metástasis distantes o [glucosa] > 150 mg/dl. T1= 33, T2= 37, T3= 11. Estadio clínico ganglios linfáticos: N0= 19, N1-2= 62, histológico: positivo= 35, negativo= 46. Histología tumor : ductal invasivo=78, lobular invasivo= 3. Grado histológico: I+II= 60, III= 21. Cirugía conservadora: 37, mastectomía: 44. Porcentaje de supervivencia libre de enfermedad a los 5 años del 85,2%. De las 81, 12 desarrollaron recurrencias.
Objetivos	Estudiar la capacidad de la PET en evaluar el pronóstico preoperatorio en pacientes con cáncer de mama.
Tecnología de comparación	Examen físico.
Resultados	Valor máximo SUV ( $5,87 \pm 3,12$ ) de las pacientes con recurrencias significativamente mayor que en aquellas sin recurrencias ( $4,02 \pm 2,89$ ), $p= 0,047$ . Se escogió el valor de SUV de 4,0 como punto de corte para separar dos grupos: uno con el valor SUV max mayor y otro con el valor SUV max menor. El grupo con SUV max mayor (n= 40) mostró peor pronóstico ( $p= 0,011$ ) que el grupo con SUV max menor (n= 41); supervivencia libre de enfermedad a los 5 años de 75% vs 95,1%.  Examen físico: S= 43%, E= 91%, Ex= 70%. PET: S= 60%, E= 96%, Ex= 80%.
Comentarios sobre la calidad del estudio	No hay descripción de los FN ni FP con PET. Se desconoce el tamaño de los ganglios axilares del estudio.

Estudio	Fueger, 2005
Diseño	Serie de casos.. Imágenes PET evaluadas por 2 médicos especialistas en medicina nuclear; imágenes PET/TAC interpretadas por los dos anteriores y un radiólogo en sesión distinta. Sin conocimiento del diagnóstico inicial ni del propósito del estudio. Patrones estándar: biopsia (no da el n° de pacientes), marcadores tumorales (n=55), TAC (n=58), MRI (n=26), rayos X (n=13), escáner óseo (n=42), ultrasonidos (n=11), mamografía (n=32), seguimiento clínico= $9 \pm 4,4$ meses.
Tamaño muestral	58 pacientes.
Características de la tecnología	ECAT ACCEL. Imágenes desde base del cráneo a mitad de muslo con brazos levantados. Corrección de la atenuación.
Características de los pacientes	Carcinoma ductal infiltrante= 36, lobular infiltrante= 7, mixto= 7, mucinoso= 1, túbulo-lobular= 1, anaplásico= 1, adenocarcinoma= 4, desconocido=1.

Objetivos	Re-estadificación de pacientes con cáncer de mama. Determinar si PET/TAC puede añadir información diagnóstica sobre el PET.
Tecnología de comparación	PET/TAC.
Resultados	<p>PET/TAC clasificó correctamente a 6 pacientes que fueron incorrectas con PET:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 3 FP (captación heterogénea en hígado, formación de tejido óseo por biopsia, necrosis grasa)</li> <li>• 3 FN (lesiones escleróticas en 2 pacientes, lesiones hepáticas en la tercera);</li> <li>• 1 FP y 1 FN confirmados por biopsia.</li> </ul> <p>PET/TAC y PET interpretaron incorrectamente las imágenes en 6 pacientes :                      4 FP (hiperplasia, neumonía, necrosis grasa, cambios en pared del pecho post cirugía),                      2 FN (metástasis en ganglios linfáticos axilares, recurrencia local cutánea).                      En estos 2 FN, el estándar de referencia fue la biopsia.</p> <p>PET: S= 84,8%, E= 72%, Ex= 79,3%.                      PET/TAC: S= 93,9%, E= 84%, Ex= 98,7%.</p> <p>Al obtener una diferencia entre ambas modalidades tan pequeña, según los autores es necesario evaluar cuidadosamente los datos aportados por el TAC para la interpretación apropiada de los estudios PET/TAC.</p>
Comentarios sobre la calidad del estudio	<p>Varios patrones estándar sin especificar en qué pacientes se aplica uno u otro, o varios a la vez. Sólo se especifica en los casos en que no concordaban las imágenes.</p> <p>En cuanto a la re-estadificación, no se describe en qué pacientes se ha realizado y en qué ha consistido la misma con ambas técnicas, sea por encima o por debajo, sólo se menciona el nº de pacientes en cada caso.</p>

Estudio	Landheer, 2005
Diseño	Serie de casos prospectiva. Todas las pacientes sometidas además a radiografía de pecho convencional, ultrasonografía de abdomen y gammagrafía ósea. FDG + Furosemida (500 cc de agua antes de la prueba). Análisis ciego de las imágenes. La presencia de captación sospechosa por PET se confirma mediante MRI y/o TAC en la mayoría de los casos. Seguimiento (media) de 11 meses (0-26).
Tamaño muestral	42 pacientes.
Características de la tecnología	ECAT-EXACT; Siemens/CTI .Corrección de la atenuación.
Características de los pacientes	Edad media 58,1 años (29-80). Mujeres con resección de tumor 1º y histología desfavorable (ganglios linfáticos + nivel 2 o con elevada actividad mitótica) y con sospecha de recaída.
Objetivos	Evaluar mediante PET la estadificación en mujeres con tumor 1º de elevado riesgo o cáncer recurrente.
Tecnología de comparación	Métodos convencionales (CI): Radiografía de tórax convencional, ecografía de abdomen y gammagrafía ósea.

Resultados	<p>Las metástasis óseas positivas en PET también fueron positivas con <i>gammagrafía ósea</i>.</p> <p>Al comparar con las otras técnicas, PET detectó 3 lesiones adicionales en hígado, pulmón y pecho contralateral; se produjo un cambio en el manejo de 5 pacientes con los resultados obtenidos con PET.</p> <p>Valores diagnósticos con PET:</p> <p>Tumor 1<sup>a</sup> (n=17). S= 100%, E= 75%, VPP= 20%, VPN= 100%.</p> <p>Sospecha de recaída (n=25). S= 95%, E= 20%, VPP= 83%, VPN= 50%.</p>
Comentarios sobre la calidad del estudio	<p>Se desconoce la presencia y descripción de los FN con las CI para poder comparar resultados.</p> <p>Tamaño muestral pequeño.</p>

Estudio	Uematsu, 2005
Diseño	Serie de casos prospectiva. 49 días entre PET y SPECT. MDCT, MR y seguimiento clínico de más de 12 meses como estándares de referencia. 2 radiólogos analizaron las imágenes PET, otros 2 los SPECT desconociendo el resultado de la otra prueba. Ambos tipos de imágenes se compararon mediante análisis lesión por lesión.
Tamaño muestral	15 pacientes.
Características de la tecnología	Cámara PET Advance NXi; GE Healthcare. Corrección de la atenuación.
Características de los pacientes	Pacientes con sospecha de metástasis óseas.
Indicaciones	Comparar la eficacia de ambas técnicas PET y SPECT a la hora de diagnosticar metástasis óseas en cáncer de mama.
Tecnología de comparación	SPECT.
Resultados	<p>Las metástasis se caracterizaron como osteolíticas u osteoblásticas; las metástasis mixtas se clasificaron como osteoblásticas en este estudio. Los resultados por lesión obtenidos fueron:</p> <p><b>SPECT:</b> S= 85%, E= 99%, Ex= 96%.</p> <p><b>PET:</b> S= 17%, E= 100%, Ex= 85%.</p> <p>S (p&lt;0,0001), Ex (p&lt;0,0001), E (no diferencia estad signif).</p> <p>SPECT y PET clasificaron el 35% y el 90% de las metástasis como osteolíticas y el 92% y 6% como osteoblásticas, respectivamente.</p> <p>SPECT es superior a PET en detectar metástasis óseas en cáncer de mama.</p> <p>La sensibilidad para detectar lesiones osteoblásticas es limitada con PET.</p> <p>En metástasis óseas ambos procesos, osteolítico y osteoblástico, son importantes por lo que ambas técnicas diagnósticas podrían complementarse.</p>
Comentarios sobre la calidad del estudio	<p>Muy pocas pacientes. Se desconoce quiénes analizan las distintas modalidades de imagen.</p> <p>No se describen las técnicas CI. No se confirman todas las lesiones positivas con PET ni las negativas; ausencia de confirmación histológica. Ausencia de valores contrastados de S, E, VPP y VPN con las técnicas convencionales.</p>

Estudio	Nakai, 2005
Diseño	Serie de casos. 4 semanas de diferencia entre PET y gammagrafía ósea. Cada lesión ósea se clasificó como blástica, lítica, mixta o invisible. El grado de osteosclerosis y osteolisis en las lesiones se evaluó a través de un TAC. Se midió y comparó la SUV para cada tipo. Imágenes PET, gammagrafía y TAC se evaluaron de forma separada por tres médicos nucleares. Confirmación histológica en 6 pacientes.
Tamaño muestral	89 pacientes. 55 con metástasis óseas a través de biopsia, MR y curso clínico.
Características de la tecnología	Allegro; Philips/ADAC.
Características de los pacientes	Pacientes tratadas por cáncer de mama a las que se les diagnostica la presencia de metástasis óseas.
Objetivos	Comparar PET con gammagrafía en la detección de metástasis óseas.
Tecnología de comparación	Gammagrafía ósea ( $Tc_{99m}$ -HMDP).
Resultados	Gammagrafía: S=78,2%, E= 82,4%, Ex= 79,8%. PET: S=80%, E= 88,2%, Ex= 83,1% diferencia no significativa.  <b>Tasa de visualización para los distintos tipos de metástasis:</b> Blástica <sup>(18)</sup> : Gammagrafía= 70 (7/10); PET= 100 (10/10), p<0,0781. Lítica <sup>(10)</sup> : Gammagrafía= 100 (18/18); PET= 55,6 (10/18), difer no signif. Mixta <sup>(19)</sup> : Gammagrafía= 84,2 (16/19); PET= 94,7 (18/19), difer no signif. Invisible <sup>(8)</sup> : Gammagrafía= 25 (2/8); PET= 87,5 (7/8), p<0,0313.
Comentarios sobre la calidad del estudio	Confirmación histológica únicamente en 6 pacientes de las 55. Análisis basado en las lesiones, no hay análisis por pacientes; se desconoce el tipo y el número de lesiones metastásicas que se detectan en cada paciente. Se desconoce el tiempo de seguimiento clínico. No se describen los FN obtenidos con las pruebas de estudio, sólo los mencionan.

Estudio	Abe, 2005
Diseño	Serie de casos. Media de 11,5 días entre ambas pruebas de estudio. Imágenes evaluadas por 3 médicos nucleares sin conocimiento de información clínica. Dos radiólogos evaluaron el carácter de las lesiones metastásicas mediante lectura de las imágenes TAC o radiografías.
Tamaño muestral	44 pacientes.
Características de la tecnología	ECAR EXACT HR+ (Siemens). Corrección de la atenuación.
Características de los pacientes	Edad media: 56 años. Estadio clínico: I: 16, IIA: 12, IIB: 2, IIIA: 3, IV: 4, desconocido: 7.
Objetivos	Comparar la exactitud diagnóstica de la PET con gammagrafía en detectar metástasis óseas.
Tecnología de comparación	Gammagrafía ósea $_{99m}Tc$ -HMDP.

Resultados	<p>Metástasis encontradas en 14 pacientes, confirmadas por biopsia en 2 pacientes, por TAC en 5 y MR en 7.</p> <p><b>Análisis por pacientes:</b></p> <p>No hubo diferencia estadísticamente significativa entre ambas técnicas en cuanto a la sensibilidad, aunque con PET fue mayor.</p> <p><b>PET:</b> S= 100%, E= 96,7%, Ex= 97,7%.</p> <p><b><sup>99m</sup>Tc-HMDP:</b> S= 78,6%, E= 100%, Ex= 93,2%.</p> <p><b>PET + <sup>99m</sup>Tc-HMDP:</b> S= 100%, E= 96,7%, Ex= 97,7%.</p> <p><b>Sensibilidad:</b></p> <p>Lesiones osteoblásticas: <b><sup>99m</sup>Tc-HMDP= 94,7%, PET: 73,7%, PET + <sup>99m</sup>Tc-HMDP: 94,7%.</b></p> <p>osteolíticas: <b><sup>99m</sup>Tc-HMDP= 73,1%, PET: 92,3%, PET + <sup>99m</sup>Tc-HMDP: 100% (*).</b></p> <p>(* <i>diferencia significativa comparando con <sup>99m</sup>Tc-HMDP (p&lt;0,05).</i></p>
Comentarios sobre la calidad del estudio	<p>Varios patrones de referencia. Tamaño muestral pequeño.</p> <p>No se aplica ningún estándar de referencia a las pacientes con resultado negativo en ambas pruebas, por lo que probablemente no se tengan en cuenta todos los FN del estudio.</p>

Estudio	Port, 2006
Diseño	Serie de casos prospectiva. Pacientes bajo TAC de pecho, abdomen y pelvis, escáner óseo y PET. Escáner óseo y PET evaluados por separado por un equipo de médicos especialistas en medicina nuclear. Dosis de 555 MBq de FDG por paciente. Biopsia como patrón de referencia en algunos casos, o seguimiento con pruebas de imagen.
Tamaño muestral	80 pacientes.
Características de la tecnología	GE Medical Systems. Corrección de la atenuación.
Características de los pacientes	<p>Edad media: 51(26-80).</p> <p>Histología: Ductal= 63, lobular= 6, desconocido/otros= 11.</p> <p>Tamaño tumor (media): 2 cm (0-5,7).</p> <p>Estadio clínico: IIB= 40, primario oculto= 7, IIIA= 21, recurrencia locoregional. = 12 Tumor &gt; 5 cm (T3) y/o con ganglios linfáticos axilares clínicamente positivos (N1/2).</p>
Objetivos	Ver la utilidad de la PET en evaluar la extensión del cáncer de mama en pacientes de alto riesgo, así como ver cómo afecta al tratamiento quirúrgico.
Tecnología de comparación	Imágenes convencionales (CI).
Resultados	<p><b>PET:</b> VP= 8, VN= 66, FP= 4, FN= 2, S= 80%, E= 94%, VPP= 66%, VPN= 97%.</p> <p><b>CI:</b> VP= 8, VN= 58, FP= 12, FN= 2, S= 80%, E= 82%, VPP= 40%, VPN= 96%.</p> <p>PET detectó una lesión primaria de 6 mm en este estudio no vista por CI, pero es un caso aislado que no sirve para dotar a la PET el valor de screening primario.</p> <p>Una de las principales limitaciones de la PET es su variabilidad en detectar lesiones dependiendo del tipo histológico.</p>

Comentarios sobre la calidad del estudio	<p>Valor de especificidad es del 82% para CI (en artículo es del 79%).</p> <p>TAC como patrón de referencia inadecuado por ser una prueba sometida a errores.</p> <p>Ausencia de cegamiento en la interpretación de las imágenes. No hay tiempo especificado de seguimiento.</p> <p>Se desconoce el tamaño real de la lesión vista solo con PET: en texto la describen con tamaño de 6 cm, en discusión es de 6 mm.</p>
--	---

Estudio	Santiago, 2006
Diseño	Serie de casos.. Imágenes interpretadas al menos por dos especialistas en medicina nuclear sin conocimiento de las historias clínicas y de las indicaciones para la PET.
Tamaño muestral	133 pacientes.
Características de la tecnología	GE Advance. Corrección de la atenuación.
Características de los pacientes	<p>Edad media: 55,5 (34-82).</p> <p>Histopatología: ductal infiltrante= 116, lobular= 9, DCIS= 1, mixto= 7.</p> <p>Estadio: DCIS= 1, I= 18, II= 16, III= 38, IV= 60.</p> <p>Tratamiento: cirugía (n=14), cirugía + quimioterapia (n= 41), cirugía + radioterapia (n= 60), c+q+r (n= 18).</p>
Objetivos	Detección de metástasis en pacientes con sospecha y manejo clínico de los pacientes a través de la PET.
Tecnología de comparación	Seguimiento clínico a los 6 meses.
Resultados	<p>Categorización de la condición de la paciente como de mejoría o empeoramiento a través del seguimiento. SUV media= 3,42, SUV max=19,6.</p> <p><b>PET vs resultados clínicos:</b> (n= 133).</p> <p>VP= 68, FN= 30, FP= 7, VN= 28.</p> <p>S= 68/98= 69%, E= 28/35= 80%, VPP= 68/75= 91%, VPV= 28/58= 48%.</p> <p>Relación entre estadio y resultados con PET:</p> <p>Un PET negativo se asoció más con mejoría o enfermedad estable que un PET positivo (47/58= 81% vs 45/75= 60%), p= 0,01; (OR= 2,85; 95% (1,28, 6,25).</p> <p>También se vio fuerte asociación entre estadio y resultados de PET después de ajustar por tipo de tratamiento: pacientes con PET negativo y tratamiento conservador se dio en 38/58 de los casos (66%), frente a 11/75 pacientes con PET positivo (15%), p &lt; 0,01.</p> <p>PET condujo a tratamiento guiado (cambio de tratamiento) en 99/133 de los casos (74%): en pacientes con PET negativo fue del 72%, con PET positivo del 80% (p=0,3).</p>
Comentarios sobre la calidad del estudio	<p>Seguimiento de 6 meses posiblemente corto; posibilidad de metástasis después de los 6 meses.</p> <p>Según el estudio, hay confirmación de las lesiones detectadas por PET mediante biopsia pero no aportan datos.</p>



Estudio	Raileanu, 2004
Diseño	Serie de casos. 2 meses entre ambas técnicas (media de 22 días). Otras técnicas de imagen como patrón de referencia en 20 pacientes (TAC, RMN, Rayos X y seguimiento clínico de 6 meses).
Tamaño muestral	23 pacientes.
Características de la tecnología	No especifica el tipo de escáner.
Características de los pacientes	Pacientes con cáncer de mama conocido.
Objetivos	Detección de metástasis óseas en pacientes con cáncer de mama.
Tecnología de comparación	Gammagrafía-99mTc-HMDP.
Resultados	<b>PET:</b> S= 86%, E= 100%, Ex= 94%. <b>Gammagrafía:</b> S= 100%, E= 77%, Ex= 85%.  La especificidad y exactitud diagnósticas son superiores con la PET a la hora de detectar metástasis óseas.
Comentarios sobre la calidad del estudio	Varios patrones de referencia. Tamaño muestral pequeño.

### Estudios relacionados con la evaluación del tratamiento

Estudio	Wahl, 1993
Diseño	Serie de casos. 5 pruebas PET en cada paciente: 1) basal, 2) primer ciclo en día 8; 3) después de primer ciclo, día 21; 4) después de dos ciclos, día 42; 5) después de los 3 ciclos, día 63.  Segundo escáner de transmisión para evaluar una posible implicación de la región axilar. Se planificaron 17 ciclos de tratamiento con evaluación clínica y patológica después del ciclo 9; <b>respuesta parcial clínica:</b> reducción > 50% del tumor en 2D por palpación o mamografía; <b>respuesta clínica completa:</b> total desaparición anatómica del tumor. Biopsia después del ciclo 9 para evaluar la <b>respuesta patológica</b> . Se calcularon los SUV en distintos tiempos después de iniciar el tratamiento y se compararon con los valores basales.
Tamaño muestral	11 pacientes.
Características de la tecnología	Siemens-CTI ECAT 931. Corrección de la atenuación.
Características de los pacientes	Cada paciente con biopsia confirmadora de tumor 1º > 3 cm Ø; tumores de estadio IIIB o IV localizado.
Objetivos	Monitorización de la respuesta a la quimiohormonoterapia utilizando PET en pacientes con tumor 1º de mama.

Tecnología de comparación	Mamografía.
Resultados	<p>2 pacientes (ambas con adenocarcinoma, uno invasivo y escasamente diferenciado), dieron respuesta patológica completa al examinar las muestras por biopsia, una de ellas con tumor residual en ganglios linfáticos axilares.</p> <p>Los SUV en regiones más pequeñas fueron más elevados que para tumores más grandes (SUV= 12 para 16-pixel ROI), por su mayor actividad glicolítica y por los efectos de volumen parcial reducido (SUV= 5,5 para 128-pixel ROI).</p> <p>Valores de captación FDG en las 8 pacientes que respondieron al tratamiento:</p> <p>Día 8: <math>78 \pm 9\%</math> (<math>p= 0,03</math>).</p> <p>Día 21: <math>68 \pm 8\%</math> (<math>p &lt; 0,025</math>).</p> <p>Día 42: <math>60 \pm 5\%</math> (<math>p= 0,001</math>).</p> <p>Día 63: <math>52 \pm 4\%</math> (<math>p= 0,0001</math>).</p> <p>Los cambios en el tamaño tumoral apreciados con la mamografía ocurrieron de forma más lenta que el descenso en la máxima captación de FDG (<math>p &lt; 0,001</math> a <math>0,05</math>). En este grupo de pacientes, no hubo una disminución significativa en el diámetro tumoral durante los tres primeros ciclos de tratamiento a pesar del significativo descenso del metabolismo de la glucosa.</p>
Comentarios sobre la calidad del estudio	<p>Tamaño muestral pequeño.</p> <p>No hay seguimiento en el tiempo de las pacientes para corroborar y comprobar la respuesta terapéutica (parcial, completa).</p> <p>Se desconoce la identidad de quienes analizan las imágenes de los escáneres PET.</p>

Estudio	Bassa, 1996
Diseño	Serie de casos. Pacientes consecutivas. 15 pacientes programadas para recibir de 4 a 6 ciclos de quimioterapia (FAC) preoperatoria. Se realizaron 3 PET: PET 1 o basal en las 16 pacientes, PET 2 entre el final del primer ciclo y a mitad de la quimioterapia en 13 pacientes, PET 3 antes de la cirugía en 14 pacientes. Monitorización del curso clínico de las pacientes hasta tres años después. Imágenes interpretadas por un médico con experiencia. Correlación de imágenes PET con histopatología, mamografía, ecografía y seguimiento clínico a largo plazo.
Tamaño muestral	16 pacientes.
Características de la tecnología	Corrección de la atenuación. No hay descripción de la técnica. Posición supina con brazos levantados hacia arriba.
Características de los pacientes	Edad media: 43,75 años.
Objetivos	Evaluar mediante la PET la respuesta a la quimioterapia antes de la intervención en pacientes con cáncer localmente avanzado de mama.
Tecnología de comparación	Mamografía y ecografía realizadas antes de la quimioterapia y de la cirugía seguimiento clínico.

Resultados	<p>4 pacientes mostraron progresión de la enfermedad después de 2 años de seguimiento. Todas las lesiones primarias se visualizaron con el PET 1 basal antes de la quimioterapia.</p> <p><b>Valores medios de SUV con cada PET en lesiones primarias:</b> PET 1= 9,4; PET 2= 4,8; PET 3= 3,7 (<math>p &lt; 0,01</math>).</p> <p><b>Valores medios de SUV con cada PET en lesiones nodales:</b> PET 1= 5,3; PET 2= 3,7; PET 3= no dan datos numéricos; (no hay diferencia significativa entre PET 2 y PET 3).</p> <p><b>Valores de S, E obtenidos con cada prueba al comparar con resultados histopatológicos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Tumor primario residual: PET 3: S= 75% (12/16), E= 100% (1/1). Mamografía: S= 71,4% (10/14), E= 100% (1/1). US: S= 87,5% (12/14), E= 100% (1/1).</li> <li>Ganglios axilares residuales: PET 3: S= 41,6% (5/12), E= 100% (2/2). Mamografía: S= 71,4% (5/7), E= 100% (3/3). US: S= 66,6% (8/12), E= 50% (1/2).</li> </ul> <p>Un elevado valor de SUV antes de la cirugía se correlaciona con un peor resultado clínico.</p>
Comentarios sobre la calidad del estudio	<p>No se les practica a todas las pacientes el mismo número de pruebas.</p> <p>No hay un valor predeterminado de SUV por el cual se concluya que el tratamiento no es efectivo.</p> <p>Tamaño muestral pequeño.</p>

Estudio	Dehdashti, 1999
Diseño	<p>Serie de casos. Mujeres postmenopáusicas con estrógeno receptor (ER)+ probado mediante biopsia y con cáncer metastásico, se les practicó PET con FDG y FES (<math>^{16}\alpha_{[18]F}</math>fluoro-<math>^{17}\beta</math>-estradiol), ambos por vía iv antes y 7-10 días después del tratamiento con tamoxifeno, este último para comprobar los síntomas clínicos del tamoxifeno (dolor y/o eritema, y/o dolor óseo) a los que suele seguir remisión de la enfermedad; evaluación de la respuesta cada 3 meses por un médico sin conocimiento de los resultados PET (media de intervalo de seguimiento de 12 meses; rango 3-24 meses).</p> <p>2 pacientes murieron durante el periodo de seguimiento.</p> <p>Respuesta clínica se clasificó como completa o parcial, enfermedad estable o progresiva.</p>
Tamaño muestral	11 mujeres.
Características de la tecnología	ECAT EXACT.
Características de los pacientes	Mujeres postmenopáusicas diagnosticadas de enfermedad metastásica mediante biopsia o evaluación radiológica.
Objetivos	Estudiar si el incremento de la captación de FDG después del tratamiento con tamoxifeno, puede predecir la respuesta hormonal del cáncer de mama.
Tecnología de comparación	

Resultados	<p>En las pacientes con respuesta se vio un <i>incremento</i> en el SUV para FDG de <math>1,4 \pm 0,7</math> después del tratamiento.</p> <p>En las pacientes sin respuesta, no se apreció apenas cambio: un valor del SUV para FDG de <math>-0,1 \pm 0,4</math> (<math>p= 0,008</math> con respuesta vs sin respuesta).</p> <p>El grado de bloqueo de los ER por tamoxifeno en las que respondieron (<i>descenso</i> en el SUV de <math>2,7 \pm 1,7</math>) fue mayor que en las que no respondieron (<i>descenso</i> en el SUV de <math>0,8 \pm 0,5</math>) (<math>p= 0,04</math>).</p> <p>Los datos obtenidos sugieren que altos niveles de captación FES pueden estar asociados con alta probabilidad de respuesta tumoral.</p> <p><b>Seguimiento</b> (según tabla adjunta en el artículo):</p> <p>Entre las 7 pacientes que obtuvieron respuesta, una paciente falleció, (en el texto son 2 las fallecidas) 2 obtuvieron respuesta completa a los 12 y 24 meses; 3 necesitaron tratamiento alternativo a los 15, 18 y 24 meses; otra paciente con enfermedad estabilizada a los 15 meses.</p> <p>En las 4 pacientes que no respondieron, se requirió tratamiento alternativo (una a los 3 meses , las 3 restantes a los 6 meses).</p>
Comentarios sobre la calidad del estudio	<p>Tamaño muestral pequeño.</p> <p>Se desconoce la identidad de quienes interpretaron las imágenes PET y si se trata de una interpretación ciega.</p> <p>Estándar de referencia no es el adecuado.</p>

Estudio	Smith, 2000
Diseño	<p>Serie de casos. PET antes de la primera, segunda y quinta dosis de quimioterapia y antes de la excisión del tumor 1º y ganglios linfáticos. Imágenes PET analizadas por 2 investigadores, sin conocimiento de datos clínicos ni del estado de los ganglios linfáticos ni respuesta del tumor. Valores de la captación de FDG expresados como <i>dose uptake ratio (DUR)</i> e <i>influx constant (K)</i>, calculados para cada PET. Todas las pacientes recibieron 8 dosis de quimioterapia primaria con un régimen de duración de 157 días (media).</p> <p>Cálculo de la respuesta patológica por histología después de la quimioterapia (dos patólogos).</p> <p>Se definieron 4 tipos de respuesta:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• respuesta clínica completa (cCR): ausencia de masa palpable.</li> <li>• respuesta clínica parcial (cPR): tamaño del tumor se reduce al menos un 50%.</li> <li>• respuesta patológica microscópica completa (pCR-micro): ausencia histológica de células tumorales invasivas.</li> <li>• respuesta patológica macroscópica completa (pCR-macro): ausencia de tumor visible, macroscópico.</li> </ul>
Tamaño muestral	30 pacientes.
Características de la tecnología	CTI/Siemens ECAT EXACT 31. Inyección de dosis baja de FDG (185 MBq) al realizar 4 estudios en cada paciente.
Características de los pacientes	Cáncer de mama no inflamatorio, > 3 cm, o localmente avanzado (T3, T4 o TxN2).

Objetivos	Capacidad de la PET de predecir la respuesta patológica a la quimioterapia en cáncer 1° y metastásico, comparando dos tratamientos: ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona (CVAP) con docetaxel (doc).
Tecnología de comparación	
Resultados	<p>Se identificaron 31 lesiones primarias.</p> <p>Valores de dosis DUR pretratamiento (media) de las 8 lesiones que alcanzaron un pCR-micro fue significativamente mayor (<math>p=0,037</math>) que aquellas lesiones con respuesta incompleta.</p> <p>La reducción en la dosis DUR (media) después de la primera dosis de quimioterapia fue signif mayor en lesiones que alcanzaron una respuesta patológica parcial (<math>p=0,013</math>), macroscópica completa (<math>p=0,003</math>), o microscópica completa (<math>p=0,001</math>).</p> <p>Análisis de regresión mostró una correlación lineal positiva entre DUR pretratamiento y grado histológico del tumor 1° (DUR, <math>r= 0,42</math>, <math>p= 0,019</math>).</p> <p>Los tumores con respuesta patológica (pPR o pCR) mostraron una reducción media de DUR de 27,8%.</p> <p>PET fue capaz de predecir una respuesta patológica completa después de un único pulso de quimioterapia con una <math>S= 90\%</math> y <math>E= 74\%</math> al usar un 20% de reducción de DUR como corte.</p> <p>11 pacientes mostraron metástasis de ganglios linfáticos por histopatología. No hubo diferencia significativa entre los valores de dosis DUR pretratamiento (media) en las lesiones metastásicas con respuesta y las lesiones sin respuesta al tratamiento (<math>p=0,076</math>).</p> <p>Reducciones en valores DUR (media) del 44% y 24,4% después del primer pulso en tumores con respuesta y sin respuesta, respectivamente.</p> <p>Cambios en los valores DUR y K después del primer pulso, fueron significativamente mayores en lesiones con respuesta al tratamiento (DUR, <math>p=0,038</math>, K, <math>p= 0,012</math>).</p> <p>Reducción del tamaño tumoral:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• antes de tratamiento (media): 4,9 cm.</li> <li>• después de la 4ª dosis de quimio: 2,3 cm.</li> <li>• después de la última dosis: 1,2 cm.</li> </ul> <p>Valores DUR después de completar el tratamiento significativamente correlacionados con tamaño clínico (<math>r_{xy} = 0,443</math>, <math>p=0,045</math>) y patológico (<math>r_{xy} = 0,650</math>, <math>p= 0,005</math>).</p>
Comentarios sobre la calidad del estudio	<p>Número reducido de pacientes. Se parte de una muestra de tumores relativamente grandes en tamaño (<math>&gt; 3\text{cm}</math>).</p> <p>No hay seguimiento a largo plazo en el tiempo en cuanto a la evolución de la respuesta obtenida en cada paciente; se desconoce la presencia o ausencia de recidivas.</p>

Estudio	Schelling, 2000
Diseño	<p>Serie de casos prospectiva. Comparación de la captación regional de FDG tras un primer y segundo ciclos de quimioterapia con los resultados del escáner basal para diferenciar pacientes respondedoras y no respondedoras usando la histopatología como patrón de referencia.</p> <p>Quimioterapia: epirrubicina 90 mg/m<sup>2</sup> + ciclofosfamida 600 mg/m<sup>2</sup> (n=17), epirrubicina 90 mg/m<sup>2</sup> + paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> (n=5) en un solo día.</p>

Diseño (cont.)	<p>Regiones de interés (ROIs) señalizadas en imágenes del tumor obtenidas con corrección de la atenuación. Tipos de respuesta:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfermedad clínica progresiva (cPD): incremento del volumen del tumor en más del 25% del tamaño inicial.</li> <li>• Sin cambios (cNC). Incremento del tamaño tumoral hasta un 25% o descenso de un 50%.</li> <li>• Respuesta clínica parcial (cPR): reducción del tamaño en más del 50%.</li> <li>• Respuesta clínica completa: tumor no detectable después de la quimioterapia completa.</li> </ul>
Tamaño muestral	22 pacientes (2 con cáncer bilateral), 24 carcinomas.
Características de la tecnología	ECAT 951R/31 y ECAT EXACT; Siemens CTI. Corrección de la atenuación. Posición boca abajo con brazos a ambos lados.
Características de los pacientes	<p>Mujeres con cáncer de mama, Ø medio= 5,5 cm (3,5-12).          Ductal invasivo (n= 22), lobular invasivo (n=2).          Edad media= 50 años (41-60).          Criterios de exclusión: cirugía, quimioterapia o radioterapia 3 meses antes, diabetes, embarazo o menores de 18 años.</p>
Objetivos	Evaluar la capacidad del PET en monitorizar la respuesta al tratamiento quimioterápico preoperatorio en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado.
Tecnología de comparación	
Resultados	<p><b>Respuesta histopatológica tras el tratamiento que sirvió como gold estándar:</b>          GRD = enfermedad residual gruesa = grupo A, subdivididos en dos grupos:          1.- grupo A1: tumores cNC o cPD (sin cambios o clínica progresiva).          2.- grupo A2: tumores cPR y cCR (clínica parcial o completa).</p> <p>MRD =enfermedad residual mínima = grupo B, subdivididos en dos grupos:          1.- grupo B1: pequeño foco de células tumorales dispersas (pMRD).          2.- grupo B2: respuesta histopatológica completa (pCR).</p> <p><b>Monitorización PET de la respuesta al tratamiento:</b>          Después del primer ciclo, ya había una clara diferencia entre tumores que no respondieron (grupo A) y tumores que mostraron una respuesta patológica (grupo B). Esta diferencia se incrementó tras el segundo ciclo y fue estadísticamente significativa (<math>p &lt; 0,05</math>);          grupo A1 (sin respuesta clínica o patológica): pequeño descenso de SUV tras primer ciclo (a 83% del basal) seguido por un incremento sobre el nivel basal del 104% después del 2º ciclo.          No fue posible diferenciar el descenso de SUV entre los grupos B1 y B2 (presencia de pequeño foco de células tumorales y respuesta patológica completa).          Se estimó que el umbral con la mayor exactitud para diferenciar entre respondedoras y no respondedoras fue un descenso del SUV por debajo del 55% respecto al estudio basal: 3 de las 3 respondedoras se identificaron correctamente utilizando este umbral; 2 de los 13 tumores que no respondieron también se identificaron como respondedores (E del 85%) la respuesta histopatológica tras el primer ciclo se predijo con una Ex del 88% con dicho umbral.</p>

Resultados (cont.)	Después del 2º ciclo, 5 de los 6 tumores que respondieron y 1 de los 16 que no, mostraron un descenso por debajo del valor umbral resultando en una S del 83%, E del 94% y Ex del 91%. Después del 2º ciclo, PET no pudo diferenciar entre pacientes con tumor residual microscópico (grupo B1) y pacientes con respuesta completa (grupo B2) (la resolución del PET en el momento del ensayo era de 6 a 8 mm).
Comentarios sobre la calidad del estudio	Tamaño muestral pequeño. Se establece un valor umbral determinado (55%) para diferenciar entre pacientes con respuesta y sin respuesta; ausencia de resultados en los que se utilizase un umbral distinto y así establecer una comparación. Se pierden 8 pacientes que no se les practica un 2º PET tras el primer ciclo, y 2 pacientes tras el 2º ciclo.

Estudio	Tiling, 2001
Diseño	Serie de casos. FDG-PET y Tc <sub>99m</sub> -sestamibi gammagrafía de mama se realizaron antes de la quimioterapia neoadyuvante, después del primer ciclo (días 8-9), después del segundo ciclo (días 26-30) y después de completar todo el ciclo antes de la cirugía. 2 días de diferencia entre ambas técnicas. Todos los datos se comparan con la histología. Respuesta al tratamiento se clasificó como: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Remisión patológica completa: la histología no evidencia carcinoma invasivo.</li> <li>• Remisión clínica completa: no hay evidencia de tumor residual, clínico, pero sí patológico.</li> <li>• Remisión parcial: 50% del volumen de tumor residual respecto al inicial, clínico y patológico.</li> <li>• Sin respuesta: más del 50% del volumen inicial o enfermedad progresiva.</li> </ul>
Tamaño muestral	7 pacientes.
Características de la tecnología	ECAT exact HR+ (Siemens/CTI). Corrección de la atenuación.
Características de los pacientes	Carcinoma de mama inflamatorio y localmente avanzado. Ausencia de metástasis Edad media 49 años (39-58 años). Tamaño tumor >3cm.
Objetivos	Evaluar y comparar la respuesta obtenida al tratamiento quimioterápico en pacientes con cáncer localmente avanzado mediante las técnicas PET y SMM.
Tecnología de comparación	SMM.
Resultados	Ambas técnicas dieron resultados equivalentes para monitorizar la respuesta al tratamiento quimioterápico. Correlación significativa entre metabolismo de glucosa y captación de sestamibi por el tumor durante la terapia. Correlación significativa entre tumor residual determinado por histopatología y captación de FDG y sestamibi antes de la intervención (SUV <sub>max</sub> : r=0,94, p<0,01; SUV <sub>mean</sub> : r=0,96, p<0,001; ratio tumor/pulmón: r=0,88, p<0,01). Los resultados indican la necesidad de individualizar la terapia, incluyendo la modificación del régimen en pacientes que no responden al tratamiento; diferenciar entre respuesta parcial y completa sólo es posible a partir del segundo ciclo de quimioterapia.

Comentarios sobre la calidad del estudio	<p>Tamaño muestral muy pequeño.</p> <p>No se conoce la formación de quienes realizan las lecturas de las imágenes en PET y SMM; tampoco se menciona si las lecturas son ciegas.</p> <p>No dan resultados de S, E EX, VPP, VPN de ambas técnicas.</p> <p>No se conoce el intervalo de tiempo transcurrido entre la finalización del tratamiento y el comienzo de la cirugía, que puede afectar al tamaño del tumor.</p>
--	--

Estudio	Vranjesevic, 2002
Diseño	Serie de casos. Criterios de inclusión: poder realizar imágenes convencionales (CI) a los 3 meses de la PET, poder realizar seguimiento de al menos 6 meses, determinación del estado clínico en el último seguimiento realizado para categorizar las pacientes con o sin enfermedad.. Imágenes PET interpretadas por un lector experimentado sin conocer datos clínicos. Resultados clínicos como gold estándar.
Tamaño muestral	61 pacientes.
Características de la tecnología	ECAT EXACT o HR + (CTI/Siemens). Corrección de la atenuación en algunas pacientes.
Características de los pacientes	El diagnóstico inicial histopatológico fue: carcinoma ductal infiltrante: 45 pacientes; lobular infiltrante: 9 pacientes; apocrino: 1 paciente. Sin clasificación histológica en 6 pacientes.
Objetivos	Reevaluación de pacientes con PET y CI después de un primer tratamiento. Las indicaciones para PET fueron: 42 pacientes por enfermedad residual o recurrente, 10 por incremento de marcadores tumorales y 9 con hallazgos sospechosos con CI. Periodo de seguimiento después de PET fue de 21±12 meses.
Tecnología de comparación	Técnicas CI: escáner óseo (n=40), TAC de pecho (n=35), TAC abdominopélvico (n=33), radiografía de pecho (n=24), MRI de mama y otras MRI (n=26), sonografía de mama (n=10), mamografía (n=16), otras técnicas (n=5).
Resultados	<p>En el último seguimiento, 19 de las 61 pacientes estaban libres de enfermedad, 38 con evidencia de enfermedad estable o progresiva, las 4 restantes fallecieron.</p> <p>S de PET vs CI: 93% vs 79% (p&lt;0,05).</p> <p>E: 84% vs 68% (p=0,065).</p> <p>VPP: 93% vs 85% (p=0,24).</p> <p>VNP: 84% vs 59% (p&lt;0,05).</p> <p>Ex: 90% vs 75% (p&lt;0,05).</p> <p>PET proporciona una información pronóstica más exacta y puede mejorar la predicción de los resultados clínicos de pacientes previamente tratadas que la combinación de otras técnicas de imagen, aunque considerar los datos sospechosos como positivos y los dudosos como negativos, va a favor de la PET.</p>
Comentarios sobre la calidad del estudio	<p>No todas las pacientes reciben las mismas pruebas convencionales. No especifica en qué pacientes se practica una u otra técnica de imagen.</p> <p>Patrón de referencia no es el apropiado.</p> <p>No hay seguimiento en el tiempo de las pacientes.</p>



Estudio	Burcombe, 2001
Diseño	Serie de casos. PET al final de la quimioterapia y antes de la cirugía. Imágenes interpretadas por un observador experimentado y ciego a la información clínica. Examen histológico después de la intervención quirúrgica. Dos tipos de respuesta después de la quimioterapia: buena respuesta clínica (cCR) por resolución completa de masa palpable, o enfermedad residual mínima (MRD) por espesor residual sin masa palpable.
Tamaño muestral	10 pacientes.
Características de la tecnología	Siemens Medical ECAT EXACT 47. Corrección de la atenuación.
Características de los pacientes	Edad media=47 años (rango 36-58 años) Presencia de tumor no inflamatorio probado por biopsia, de tipo T2 o mayor, o tumor 1º localmente avanzado. Estadio TNM: T3 N0, T3 N1, T2 N0, T2 N0, T2 N0, T2 N0, T2 N1, T3 N0, T3 N0, T2 N0.
Objetivos	Evaluar la capacidad del PET en predecir la respuesta patológica completa en pacientes que alcanzaron una buena respuesta clínica a la quimioterapia neoadyuvante en cáncer primario de mama.
Tecnología de comparación	Imágenes convencionales(CI): mamografía, ultrasonidos.
Resultados	3 pacientes alcanzaron cCR y 7 MRD. <b>Resultados histológicos:</b> 9 de las 10 pacientes tuvieron carcinoma residual invasivo en el momento de la intervención (entre 2 a 20 mm). <i>Se produjo una única respuesta patológica completa en una paciente que no lo detectó la PET.</i> 5 pacientes bajo cirugía axilar, ninguna dio captación de FDG, 3 con histología +. <b>Comparación con CI:</b> 2 de las 9 pacientes con cáncer residual dieron respuesta radiológica completa, ambos con MRD clínica. 6 pacientes con respuesta radiológica parcial, dieron masas residuales de entre 5-15 mm al rePETir las técnicas de imagen. PET dio negativo en todos los casos. PET post-tratamiento no fue capaz de predecir la respuesta patológica completa en pacientes con buena respuesta clínica tras la quimioterapia. Es necesario el examen histológico para confirmar la respuesta patológica completa.
Comentarios sobre la calidad del estudio	Tamaño muestral pequeño.

Estudio	Mortimer, 2001
Diseño	Serie de casos. Pacientes con biopsia ER+. PET antes y 7-10 días después del tratamiento con tamoxifeno. Captación de FDG y FES evaluada a través de SUV.
Tamaño muestral	40 pacientes.

Características de la tecnología	ECAT EXACT. Corrección de la atenuación.
Características de los pacientes	Edad media: 58 años.
Objetivos	Evaluar si PET con FDG y FES antes y después del tratamiento con tamoxifeno, puede usarse para detectar cambios en el metabolismo del tumor y en los niveles de receptores estrogénicos, y si puede predecir la respuesta hormonal del tumor.
Tecnología de comparación	
Resultados	<p>En pacientes respondedoras, la captación de FDG se incrementó después del tratamiento <math>28,4\% \pm 23,3\%</math>, sólo 5 de estas pacientes manifestaron reacciones clínicas al tratamiento (reacción metabólica).</p> <p>En no respondedoras, no hubo cambio significativo en la captación de FDG respecto al valor basal (cambio media <math>10,1\% \pm 16,2\%</math>; <math>p=0,0002</math>).</p> <p>Lesiones en respondedoras dieron mayor captación basal de FES que en no respondedoras (SUV, <math>4,3 \pm 2,4</math> vs <math>1,8 \pm 1,3</math>; <math>p=0,0007</math>).</p> <p>Todas las pacientes experimentaron bloqueo de ER, aunque fue mayor en respondedoras (% descenso captación FES, <math>54,8\% \pm 14,2\%</math> vs <math>19,4\% \pm 17,3\%</math>; <math>p=0,0003</math>).</p> <p>Seleccionando un punto de corte de incremento de captación de FDG del 10% o mayor para definir la reacción metabólica, el VPP para respondedoras fue del 91% (20/22 respondieron). El VPN para un cambio de captación de FDG menor del 10% fue del 94% (17/18 no respondieron).</p>
Comentarios sobre la calidad del estudio	No hay seguimiento de las pacientes tanto respondedoras como no en el tiempo para comprobar la ausencia o presencia de enfermedad de acuerdo a los resultados aportados por la PET.

Estudio	Stafford, 2002
Diseño	Serie de casos. Pacientes recibieron sedación iv para reducir la captación muscular de FDG. Imágenes evaluadas por médicos especialistas en medicina nuclear con experiencia en PET. PET obtenidos en intervalos de 2-4 meses. Comparación de resultados PET y parámetros clínicos por dos médicos oncólogos ciegos a los resultados con PET. En caso de enfermedad progresiva o de respuesta completa, se cambió el tratamiento; en caso de enfermedad estable, se continuaba con el tratamiento.
Tamaño muestral	24 pacientes.
Características de la tecnología	Advance; GE Medical Systems. Corrección de la atenuación.
Características de los pacientes	<p>Selección de pacientes con las siguientes características:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>metástasis óseas, clara captación de FDG y confirmación por biopsia o imagen convencional.</li> <li>enfermedad ósea predominante.</li> <li>no menos que 2 escáner PET separados por al menos 1 mes y no más de 18 meses mientras reciben tratamiento.</li> <li>seguimiento clínico suficiente para determinar la respuesta al tratamiento.</li> <li>que no hayan recibido G-CSF al menos 2 semanas antes del PET.</li> </ol> <p>Edad media: 44,7 años (31-72 años).</p>

Objetivos	Evaluar la capacidad de la PET en monitorizar la respuesta a la terapia en mujeres con metástasis óseas por cáncer de mama.
Tecnología de comparación	Seguimiento clínico, que incluye medidas de marcadores tumorales (CA 27,29, CEA), imágenes convencionales y sintomatología.
Resultados	Se obtuvo correlación entre los cambios producidos en la captación de FDG durante la terapia con la categoría de respuesta clínica obtenida ( $T\beta = 0,40$ , $p < 0,004$ ), y con los cambios de niveles séricos de CA 27,29 $r = 0,56$ . $p < 0,001$ ; $T\beta = 0,45$ , $p < 0,002$ ).
Comentarios sobre la calidad del estudio	Tamaño de la muestra pequeño. El patrón estándar no es el adecuado, ya que las técnicas de imagen y el seguimiento clínico están sometidos a errores. No hay seguimiento de las pacientes.

Estudio	Kim, 2004
Diseño	Serie de casos prospectiva. Interpretación por dos médicos sin conocimiento acerca de respuesta clínica y patológica de los tumores. Un escáner antes de las biopsias y del tratamiento, otro después del tratamiento. Muestras de biopsia después del tratamiento analizadas por un patólogo. Evaluación clínica del tratamiento (examen físico y TAC de pecho).
Tamaño muestral	50 pacientes.
Características de la tecnología	ADVANCE; GE Medical Systems. Posición supina con brazos elevados.
Características de los pacientes	Edad media: 46,5 años. Carcinoma ductal invasivo en 47, mucinoso en 2 y medular en 1. Tamaño del tumor media: 3,5 cm.
Objetivos	Evaluación de la respuesta patológica tras tratamiento de quimioterapia neoadyuvante a través de la PET.
Tecnología de comparación	
Resultados	Tres tipos de respuesta clínica: clínica parcial (cPR), no respondedoras (cNR), progresión clínica (cPD); cPD dentro de cNR en los análisis realizados. Respuesta patológica de tres tipos: <ul style="list-style-type: none"> <li>sin respuesta patológica (pNR).</li> <li>respuesta patológica parcial (pPR).</li> <li>respuesta patológica completa (pCR).</li> </ul> Cálculo de la tasa de reducción (RR) de los SUV. Cálculo del umbral óptimo de RR para la predicción de la respuesta terapéutica a través de curva ROC. Respuesta global clínica (cCR y cPR) y patológica (pCR y pPR) después del tratamiento fueron del 62% y 54% respectivamente.  SUV de las lesiones primarias en pCR= 11,5 (media); SUV en pPR= 13 después del tratamiento neoadyuvante; no se diferenciaron de las lesiones que no alcanzaron respuesta patológica (SUV =9,5); $p=0,136$ . SUV cCR= 8,2, SUV cPR= 12,8, sin diferencias significativas respecto a lesiones sin respuesta clínica (SUV=10,1) $p= 0,218$ .

Resultados (cont.)	<p>La tasa de reducción (RR) entre respondedoras y no respondedoras podía predecir la respuesta patológica del tumor 1º al tratamiento (<math>X^2</math> 8,37; <math>p=</math> 0,0038; OR= 0,933).</p> <p>RR no estaba asociado a la respuesta clínica del tumor 1º (<math>X^2</math> 1,67; <math>p=</math> 0,195; OR= 0,985).</p> <p>Cuando -79% RR se usó como umbral para diferenciar respuesta patológica de no respuesta, el AUC en curvas ROC fue de 0,838 con S y E de 85,2% y 82,6%, respectivamente.</p> <p>Umbral de -88%: AUC= 0,788, S= 100%, E= 56,5%.</p>
Comentarios sobre la calidad del estudio	El número de cámaras PET por paciente es muy limitado para establecer un umbral óptimo en la tasa de reducción del SUV.

Estudio	Cachin, 2006
Diseño	<p>Serie de casos. Pacientes bajo altas dosis de quimioterapia con células trasplantadas de médula ósea. Pacientes recibieron un máximo de 3 ciclos consecutivos de quimioterapia en uno de los tres regímenes (ciclofosfamida, thiotepa y docetaxel en 11 pacientes, ifosamida, thiotepa y paclitaxel en 12 o ciclofosfamida, thiotepa y paclitaxel en 24) cada 35 días. PET se hizo 1 mes después del último ciclo. Imágenes PET interpretadas por un lector experimentado.</p> <p>Tipos de respuesta terapéutica: respuesta completa (CR), respuesta parcial (PR), enfermedad progresiva (PD), enfermedad estable (SD).</p>
Tamaño muestral	47 pacientes.
Características de la tecnología	GE QUEST 300-H scanner (UGM Medical Systems, Inc.), tridimensional. Dosis de FDG de 70 MBq a 120 MBq para este tipo de escáner. Con y sin corrección de la atenuación. Escáner de transmisión con $^{137}\text{Cs}$ .
Características de los pacientes	<p>Edad media: 44 años (26-50).</p> <p>Metástasis no viscerales (lesiones): hueso: 3; hueso±ganglio±piel: 13.</p> <p>Metástasis viscerales: pulmón: 15, hígado: 20, glándula adrenal: 1, pericardio: 1, médula: 7, hueso y víscera: 27.</p> <p>Tratamiento previo: quimioterapia adyuvante: 35 pacientes.</p> <p>Antraciclina previa en 35, paclitaxel previo en 17, ciclofosfamida previa en 40.</p>
Objetivos	Examinar el papel de la PET en evaluar la respuesta terapéutica en pacientes tratadas con altas dosis de quimioterapia y autotransplante de células madre.
Tecnología de comparación	CI (TAC de tórax y abdomen, US, gammagrafía ósea).

<p>Resultados</p>	<p><b>Resultados análisis univariable de los factores predictivos para la supervivencia global de los pacientes:</b></p> <p><i>Metástasis viscerales:</i> <math>p &lt; 0,05</math>; log rank test: 0,065. Ausencia (n= 16), superv* = 28 m; tasa superv a los 12 m =87,5%. Presencia (n= 31), superv= 16 m; tasa superv a los 12 m =61%.</p> <p><i>Tratamiento previo con antraciclina:</i> <math>p &lt; 0,05</math>; log rank test: 0,01. Ausencia (n= 12), superv= 43 m; tasa superv a los 12 m =92%. Presencia: (n= 35), superv= 16 m; tasa superv a los 12 m =63%.</p> <p><b>Factores predictivos:</b> <i>No- CMR:</i> Test Wald <math>&lt; 0,0001</math>, RR*= 5,3. <i>Tratamiento previo con antraciclina:</i> Test Wald 0,012, RR= 3,3. <i>Presencia de metástasis viscerales:</i> Test Wald 0,03, RR= 2,4. (* <i>riesgo relativo.</i></p>
<p>Comentarios sobre la calidad del estudio</p>	<p>Tamaño muestral pequeño.</p>

<p>Estudio</p>	<p>Couturier, 2006</p>
<p>Diseño</p>	<p>Serie de casos prospectiva. Se realizaron 3 PET: basal, 21 días después del primer ciclo y 21 días después del tercer ciclo de quimioterapia.</p> <p>Tratamiento: en 4 pacientes 5-FU, epirrubicina y ciclofosfamida; docetaxel en 12 pacientes, paclitaxel en 4. Seguimiento de las pacientes hasta fallecimiento. Después de 6 ciclos, se consideró a las pacientes con enfermedad progresiva o estable como no respondedoras; pacientes con respuesta completa o parcial como respondedoras a la quimioterapia. Respuesta metabólica basada en <b>análisis visual</b> de los PET secuenciales; <b>análisis semicuantitativo</b> por cálculo del valor medio del SUV entre PET1 y PET2 y entre PET1 y PET3; los tumores que mostraron cambios mayores que los valores medios se consideraron respondedores.</p>
<p>Tamaño muestral</p>	<p>20 pacientes.</p>
<p>Características de la tecnología</p>	<p>C-PET (UGM-Philips, Milpitas, CA). Corrección de la atenuación.</p>
<p>Características de los pacientes</p>	<p>Mujeres hormonoreceptor-negativas. 15 pacientes con metástasis óseas, 12 pulmonares, 14 infiltración de ganglios linfáticos y 5 hepáticas. Supervivencia media: 527 días.</p>

Objetivos	<p>Evaluar si la PET después de un primer y tercer ciclo de quimioterapia es capaz de predecir la respuesta al tratamiento a corto plazo de 6 meses y a largo plazo en términos de event-free survival (EFS) y overall survival (OS). Verificar si el análisis visual y semicuantitativo del SUV son asimismo variables predictivas.</p>
Tecnología de comparación	
Resultados	<p><i>Evaluación visual de la respuesta:</i> Después de los 3 ciclos, 16 pacientes mostraron respuesta metabólica completa o parcial.        Esta evaluación visual después de uno o de los tres ciclos no es capaz de predecir la respuesta clínica a la quimioterapia.</p> <p><i>Evaluación semicuantitativa (valores SUV):</i> la reducción del SUV fue menos importante entre PET2 y PET3 que entre PET1 y PET2; únicamente los cambios medidos después del tercer ciclo predijeron la respuesta clínica a la quimioterapia y la supervivencia global.        Los cambios en los valores SUV: después de tres ciclos sí que se produjo una diferencia marcada entre respondedoras clínicamente (52-56% de descenso) y no respondedoras (16-26% de descenso).</p> <p>Test exacto de Fischer mostró que los cambios metabólicos después de los tres ciclos fueron predictivos de la respuesta clínica después de completar los seis ciclos de quimioterapia (P= 0,0198).</p> <p>No hubo correlación entre la respuesta metabólica por análisis visual y la supervivencia de las pacientes, ni con los SUV de los 3 PET.</p> <p>La respuesta clínica medida a los 6 meses mediante métodos convencionales predijo la OS pero no la EFS, al igual que la respuesta metabólica medida como cambios del SUV tras el tercer ciclo.</p>
Comentarios sobre la calidad del estudio	<p>No hay descripción de quién analiza las imágenes PET y si hay cegamiento o no entre los 3 PET realizados en cada paciente.</p> <p>Tamaño muestral pequeño.</p>

## Anexo III. Tablas de evidencia científica

### Estudios excluidos

#### *Estudios relacionados con detección, estadificación tumor primario*

Estudio	Motivo de exclusión
Wahl, 1991	Tumores de tamaño relativamente grandes. No hay valores diagnósticos de S y E. No hay descripción de las características de las pacientes. Varios patrones de referencia.
Nieweg, 1993	Para evitar los FN, sólo se tuvieron en cuenta las pacientes con incremento de captación de SUV en axila (No se mencionan la existencia de posibles FN en ganglios axilares). No se especifica la estadificación del tumor a raíz de la visualización con PET, sólo se menciona la captación positiva por parte del tumor. Solo se estudiaron pacientes con captación visible de FDG con el riesgo de descartar pacientes con malignidad.
Baslaim, 2003	No hay patrón de referencia. No hay una aportación estadística de los resultados. Estudio de baja calidad.
Scheidhauer, 1996	Los valores de sensibilidad, exactitud se expresan sin significación estadística. Sólo se analizan pacientes con cáncer. Se desconoce en qué consisten los FN.

#### *Estudios relacionados con la estadificación de ganglios linfáticos axilares*

Estudio	Motivo de exclusión
Greco, 2001	Se obtiene un valor de S elevado, probablemente debido a que a la hora de preparar las secciones de los ganglios sólo utilizan para teñir H&E sin emplear la inmunohistoquímica, técnica con la que la detección de metástasis se incrementa y quedan por tanto metástasis sin visualizar; la Exactitud de la PET se sobreestimaría al utilizar un método histológico menos intensivo, por lo que no se detectan micrometástasis.
Crippa, 1997	Se desconoce la identidad de las personas que analizaron las pruebas y si hubo cegamiento o no. No hay una descripción detallada de los pacientes (edad, estadio tumoral...). No dan datos sobre la resolución de la PET y el tamaño máximo de metástasis que ha sido capaz de detectar.
Adler, 1997	2 cámaras distintas. Dissección axilar sin cegamiento. Muestra de pacientes con tumores $1^{\circ} > 5$ mm, con lo que la S de la PET es elevada.

### *Estudios relacionados con la detección de metástasis/recurrencias*

Estudio	Motivo de exclusión
Moon, 1998	Dos aparatos de PET distintos. No hay estándar de referencia. No hay comparación de los resultados. Este estudio no puede tenerse en cuenta para evaluar la PET por carecer de patrón de referencia.
van der Hoeven, 2004	El estudio parte de 52 pacientes, de las cuales se excluyeron 4 por razones logísticas. El patrón de oro utilizado no es el adecuado por presentar menor exactitud diagnóstica que el PET. Sólo se tienen en cuenta los FP, no se analizan los FN al seleccionar únicamente las pacientes que daban positivo el PET. No consideran FP todos los casos en los que no hay evidencia de enfermedad con PET positivo. Este estudio no puede incluirse para evaluar el PET en cáncer de mama por presentar varios sesgos.
Tran, 2005	No existe patrón de referencia.
Wolfort, 2006	Edad desconocida de las pacientes. No hubo evaluación ciega de los resultados. Varios patrones de referencia. No hay tiempo de seguimiento. No hay datos estadísticos contrastados con otras pruebas de imagen.

### *Estudios relacionados con la evaluación del tratamiento*

Estudio	Motivo de exclusión
Gennari, 2000	No hay distinción entre pacientes con respuesta completa y parcial al tratamiento; consideran una duración de respuesta determinada en las pacientes con respuesta parcial cuando es probable que la enfermedad todavía progrese.
Schwarz, 2005	Se trata de dos tratamientos distintos de quimioterapia, dependiendo de la localización de las metástasis, por lo que no pueden generalizarse los resultados. No hay análisis de la respuesta con PET después del 9º ciclo al finalizar el tratamiento. Los datos aportados a través de las tablas no coinciden con los aportados a través del texto. Se consideran que responden positivamente al tratamiento las pacientes con respuesta parcial, pudiendo dar lugar a una mala interpretación (pueden evolucionar en el tiempo hacia progresión de la enfermedad). Se comparan resultados obtenidos en ciclos distintos de quimioterapia entre PET y CI. El gold standard no es el adecuado, ya que las técnicas de imagen convencionales pueden dar FP y FN. Hay dos pacientes con respuesta completa al tratamiento tras el 6º ciclo de quimioterapia que fallecen tras el periodo de seguimiento de 14,5 meses (media). Este estudio presenta varios sesgos, por lo que no puede tenerse en cuenta para evaluar la respuesta metabólica del tratamiento mediante la PET.



## Abreviaturas

*99m Tc-MDP*: technetium-99m-labeled methylene diphosphonate

*99m Tc-MIBI*: technetium-99m-labeled methoxyisobutyl isotrile (sestamibi)

*AC*: corrección de la atenuación

*ALND*: disección ganglios linfáticos axilares

*AUC*: área bajo la curva

*CI*: imágenes convencionales

*cPR*: respuesta patológica completa

*cCR*: respuesta clínica completa

*DUR*: differential uptake ratio

*ER+*: receptor estrógeno positivo

*ER-*: receptor estrógeno negativo

*E*: especificidad

*Ex*: exactitud

*<sup>18F</sup>-FDG*: fluorine-18-labeled fluorodeoxyglucose

*<sup>18F</sup>-FES*: 16 $\beta$ -[18F]fluoro-17 $\beta$ -estradiol

*FP*: falso positivo

*FN*: falso negativo

*GCPET*: cámara gamma PET

*H&E*: hematoxilina y eosina

*IM*: mamaria interna

*MRM*: mamografía por resonancia magnética

*NAC*: sin corrección de la atenuación

*OCT*: octreotide

*pCR-macro*: respuesta patológica completa con ausencia de tumor visible

*pCR-micro*: respuesta patológica completa con ausencia histológica de células tumorales invasivas

*pPR*: respuesta patológica parcial

*pCR*: respuesta clínica parcial

*RM*: resonancia magnética

*ROC*: receiver operating characteristics

*ROI*: region of interest

*S*: sensibilidad

*SLNB*: biopsia ganglio centinela

*SMM*: escintimamografía

*SPECT*: tomografía computarizada de un solo fotón

*SUV*: standardized uptake value

*TAC*: tomografía axial computarizada

*TNM*: sistema de estadificación de tumores de mama

*VPP*: valor predictivo positivo

*VPN*: valor predictivo negativo

*US*: ultrasonidos

*USPIO-RM*: ultra-small super paramagnetic iron oxide-imagen por resonancia magnética

## Bibliografía

- (1) La situación del cáncer en España. MSC 2005. Área de Epidemiología Ambiental y Cáncer. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. (Consultado 12 de Diciembre de 2006). Disponible en: <http://cne.isciii.es/htdocs/cancer/cancer-msc.pdf>
- (2) Cabrera-Villegas A, García-Vellos MJ, Gómez Cenzano C. Tomografía por emisión de positrones (PET) en oncología clínica (Parte III). Rev. Esp. Med. Nuclear 2002; 21(4):304-320.
- (3) Screening for Breast Cancer. World Health Organization 2006 [acceso 12 de Diciembre de 2006]. Disponible en: <http://www.who.int/cancer/detection/breastcancer/en/>
- (4) Ferlay, F. Bray, P. Pisani and D.M. Parkin. GLOBOCAN 2002: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide IARC CancerBase No. 5. version 2.0, IARCPress, Lyon, 2004 [acceso 12 de Diciembre de 2006]. Disponible en: <http://www-dep.iarc.fr>
- (5) Información Estadística. Madrid. Instituto de Estadística; 2006 [fecha acceso 12 de Diciembre de 2006]. Disponible en: <http://www.madrid.org/estadis>
- (6) Isasi CR, Moadel RM, Blaufox MD. A meta-analysis of FDG-PET for the evaluation of breast cancer recurrence and metastases. Breast Cancer Res Treat 2005; 90(2):105-12.
- (7) Dussault FP, Nguyen VH, Rachet F. Positron emission tomography in Quebec. Montreal, Canada: Agence d'Évaluation des Technologies et des Modes d'Intervention en Santé (AETMIS); 2002. Serie de informes técnicos: AËTMIS 01-3-RE.
- (8) Samson D, Flamm CR, Aronson N. FDG positron emission tomography for evaluating breast cancer. Chicago, Illinois: Blue Cross and Blue Shield Association; 2001. 290-97-001-5.
- (9) FDG positron emission tomography for evaluating breast cancer. Blue Cross and Blue Shield Association; 2003. Assessment Program Volume 18, No. 14.
- (10) Positron emission tomography (PET) for breast cancer. Lansdale PA: Hayes, Inc. Hayes Medical Technology Directory; 2001.
- (11) Flynn K, Adams E. Systematic Review: PET as a Diagnostic Test in Breast Cancer. MDRC Technology Assessment Program-PET Report; 1996. MTA94-001-02.
- (12) 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 Research and Treatment 2006; (98): 267-274.
- (13) 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. Journal of Clinical Oncology 2000; 18(20): 3495-3502.
- (14) Yutani K, Shiba E, Kusuoka H, Tatsumi M, Uehara T, Taguchi T, et al. Comparison of FDG-PET with MIBI-SPECT in the detection of breast cancer and axillary lymph node metastasis. Journal of Computer Assisted Tomography 2000; 24 (2): 274-280.
- (15) Schirrmeister H, Kuhn T, Guhlmann A, Santjohanser C, Horster T, Nussle K et al. Fluorine-18 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose PET in the preoperative staging of breast cancer:

- Comparison with the standard staging procedures. *European Journal of Nuclear Medicine* 2001; 28 (3): 351-358.
- (16) Dormeier A, Bahre M, Lauer I, Germer U, Meller B, Geipel A, et al. Positron emission tomography in the evaluation of breast lesions. [German]. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 2000; 60(1): 59-62.
- (17) Avril N, Dose J, Janicke F, Bense S, Ziegler Z, Laubenbacher C, et al. Metabolic characterization of breast tumours with positron emission tomography using F-18 fluorodeoxyglucose. *Journal of Clinical Oncology* 1996; 14(6): 1848-1857.
- (18) Crowe JP, Jr., Adler LP, Shenk RR, Sunshine J. Positron emission tomography and breast masses: comparison with clinical, mammographic and pathological findings. *Annals of Surgical Oncology* 1994; 1(2): 132-140.
- (19) Rieber A, Schirrmeister H, Gabelmann A, Nuessle K, Reske S, Kreienberg R, et al. Pre-operative staging of invasive breast cancer with MR mammography and/or PET: Boon or bunk?. *British Journal of Radiology* 2002; 75(898): 789-798.
- (20) Walter W, Scheidhauer K, Scharl A, Goering U-J, Theissen P, Kugel H, et al. Clinical and diagnostic value of preoperative MR mammography and FDG-PET in suspicious breast lesions. *European radiology* 2003; 13(7): 1651-1656.
- (21) Danforth DN, Jr., Aloj L, Carrasquillo JA, Bacharach SL, Chow C, Zujewski J, et al. The role of 18F-FDG-PET in the local/regional evaluation of women with breast cancer. *Breast Cancer Research & Treatment* 2002; 75(2): 135-146.
- (22) Bruce DM, Heys SD, Needham G, BenYounes H, Mikecz P, et al. Positron emission tomography: 2-deoxy-2-[18F]-fluoro-D-glucose uptake in locally advanced breast cancers. *European Journal of Surgical Oncology* 1995; 21(3): 280-283.
- (23) Marshall C, Mustafa S, Wheatley DC, Eremin JE, El-Sheemy M, Jibril JA, et al. A comparison of 18F-F-FDG gamma camera PET, mammography and ultrasonography in demonstrating primary disease in locally advanced breast cancer. *Nuclear Medicine Communications* 2004; 25(7): 721-725.
- (24) Noh D-Y, Yun I-J, Kim J-S, Kang H-S, Lee D-S, Chung J-K, et al. Diagnostic value of positron emission tomography for detecting breast cancer. *World Journal of Surgery* 1998; 22(3): 223-228.
- (25) Rostom AY, Powe J, Kandil A, Ezzat A, Bakheet S, El-Khwsy F, et al. Positron emission tomography in breast cancer: A clinicopathological correlation of results. *British Journal of Radiology* 1999; 72: 1064-1068.
- (26) Palmedo H, Bender H, Grunwald F, Mallmann P, Zamora P, Krebs D, et al. Comparison of fluorine-18fluorodeoxyglucose positron emission tomography and technetium-99m methosylisobutylisonitrile scintimammography in the detection of breast tumours. *European Journal of Nuclear Medicine* 1997; 24(8): 1138-1145.
- (27) Heinsich M, Gallowitsch HJ, Mikosch P, Kresnik E, Kumnig G, Gomez I, et al. Comparison of FDG-PET and dynamic contrast-enhanced MRI in the evaluation of suggestive breast lesions. *Breast* 2003; 12(1): 17-22.

- (28) 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): 743-750.
- (29) Wahl R, Siegel BA, Coleman RE, Gatsonis CG, Van Zee K, Mendez JE. Prospective multicenter study of axillary nodal staging by positron emission tomography in breast cancer: A report of the staging of breast cancer with PET study group. *Women's Oncology Review* 2004; 4(2): 161-162.
- (30) Avril N, Dose J, Janicke F, Ziegler S, Romer W, Weber W, et al. Assessment of axillary lymph node involvement in breast cancer patients with positron emission tomography using radiolabeled 2-(fluorine-18)-fluoro-2-deoxy-D-glucose. *Journal of the National Cancer Institute* 1996; 88(17): 1204-1209.
- (31) Crippa F, Agresti R, Seregini E, Greco M, Pascali C, Bogni A, et al. Prospective evaluation of fluorine-18-FDG PET in presurgical staging of the axilla in breast cancer. *Journal of Nuclear Medicine* 1998; 39(1): 4-8.
- (32) Smith IC, Ogston KN, Whitford P, Smith FW, Sharp P, Norton M, et al. Staging of the axilla in breast cancer: Accurate in vivo assessment using positron emission tomography with 2-(fluorine-18)-fluoro-2-deoxy-D- glucosa. *Annals of Surgery* 1998; 228(2): 220-227.
- (33) Guller U, Nitzsche EU, Schirp U, Viehl CT, Torhorst J, Moch H, et al. Selective axillary surgery in breast cancer patients based on positron emission tomography with 18F-F-fluoro-2.deoxy-D-glucose: Not yet! *Breast Cancer Research & Treatment* 2002; 71(2): 171-173.
- (34) Nakamoto Y, Chang AE, Zasadny KR, Wahl RL. Comparison of attenuation-corrected and non-corrected FDG-PET images for axillary nodal staging in newly diagnosed breast cancer. *Molecular Imaging & Biology* 2002; 4(2): 161-169.
- (35) Barranger E, Grahek D, Antoine M, Montravers F, Talbot J.-N, Uzan S. Evaluation of fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the detection of axillary lymph node metastases in patients with early-stage breast cancer. *Annals of Surgical Oncology* 2003; 10(6): 622-627.
- (36) Zornoza G, Garcia-Velloso MJ, Sola J, Regueira F.M, Pina L, Beorlegui C. 18F-FDG PET complemented with sentinel lymph node biopsy in the detection of axillary involvement in breast cancer. *European Journal of Surgical Oncology* 2004; 30(1): 15-19.
- (37) van der Hoeven JJ, Hoekstra OS, Comans EF, Pijpers R, Boom RP, Van Geldere D, et al. Determinants of diagnostic performance of [F-18]fluorodeoxyglucose positron emission tomography for axillary staging in breast cancer. *Annals of Surgery* 2002; 236(5):619-624.
- (38) Lovrics PJ, Chen V, Coates G, Cornacchi SD, Goldsmith CH, Law C, et al. A prospective evaluation of positron emission tomography scanning, sentinel lymph node biopsy, and standard axillary dissection for axillary staging in patients with early stage breast cancer. *Annals of Surgical Oncology* 2004; 11(9): 846-853.

- (39) Gil-Rendo A, Zornoza G, Garcia-Velloso M, Regueira FM, Beorlegui C, Cervera M. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography with sentinel lymph node biopsy for evaluation of axillary involvement in breast cancer. *British Journal of Surgery* 2006; 93(6):707-712.
- (40) Kumar R, Zhuang H, Schnall MD. FDG PET positive lymph nodes are highly predictive of metastasis in breast cancer. *Nuclear Medicine Communications* 2006; 27: 231-236.
- (41) Bellon JR, Livingston RB, Eubank WB, Gralow JR, Ellis GK, Dunnwald LK, et al. Evaluation of the internal mammary lymph nodes by FDG-PET in locally advanced breast cancer (LABC). *American Journal of Clinical Oncology* 2004; 27(4): 407-410.
- (42) Eubank WB, Mankoff DA, Takasugi J, Vesselle H, Eary JF, Shanley TJ, et al. 18fluorodeoxyglucose positron emission tomography to detect mediastinal or internal mammary metastases in breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2001; 19(15):3516-3523.
- (43) Ohta M, Tokuda Y, Saitoh Y, Suzuki Y, Okumura A, Kubota M, et al. Comparative efficacy of positron emission tomography and ultrasonography in preoperative evaluation of axillary lymph node metastases in breast cancer. *Breast Cancer* 2000; 7(1):99-103.
- (44) Chung A, Liou D, Karlan S, Waxman A, Fujimoto K, Haggike M, et al. Preoperative FDG-PET for axillary metastases in patients with breast cancer. *Arch Surg.* 2006; 141(8):783-788.
- (45) Yang J-H, Nam SJ, Lee TS, Lee HK, Jung SH, Kim BT. Comparison of intraoperative frozen section analysis of sentinel node with preoperative positron emission tomography in the diagnosis of axillary lymph node status in breast cancer patients. *Japanese Journal of Clinical Oncology* 2001; 31(1): 1-6.
- (46) Fehr MK, Hornung R, Varga Z, Burge D, Hess T, Haller U, et al. Axillary Staging Using Positron Emission Tomography in Breast Cancer Patients Qualifying for Sentinel Lymph Node Biopsy. *Breast Journal* 2004; 10(2): 89-93.
- (47) Kelemen PR, Lowe V, Phillips N. Positron emission tomography and sentinel lymph node dissection in breast cancer. *Clinical Breast Cancer* 2002; 3(1): 73-7.
- (48) Panareo S, Corcione S, Feggi LM. Detection of occult breast cancer in patients with axillary lymph node metastases (CUP syndrome): Preliminary comparison of conventional diagnostic procedures and other imaging techniques. [Italian]. *European Journal of Oncology* 2006; 11(2): 121-132.
- (49) Vranjesevic D, Filmont JE, Meta J, Silverman DH, Phelps ME, Rao J, et al. Whole-body (18)F-FDG PET and conventional imaging for predicting outcome in previously treated breast cancer patients. *Journal of Nuclear Medicine* 2002; 43(3):325-9.
- (50) Dose J, Bleckmann C, Bachmann S, Bohuslavizki KH, Berger J, Jenicke L, et al. Comparison of fluorodeoxyglucose positron emission tomography and 'conventional diagnostic procedures' for the detection of distant metastases in breast cancer patients. *Nuclear Medicine Communications* 2002; 23(9): 857-864.
- (51) Gallowitsch H-J, Kresnik E, Gasser J, Kumnig G, Igerc I, Mikosch P, et al. F-18 fluorodeoxyglucose positron-emission tomography in the diagnosis of tumor recurrence and

- metastases in the follow-up of patients with breast carcinoma: A comparison to conventional imaging. *Investigative Radiology* 2003; 38(5): 250-256.
- (52) Siggelkow W, Zimny M, Faridi A, Petzold K, Buell U, Rath W. The value of positron emission tomography in the follow-up for breast cancer *Anticancer Research* 2003; 23(2 C): 1859-1867.
- (53) Landheer ML, Steffens MG, Klinkenbijn JH, Westenbergh AH, Oyen WJ. Value of fluorodeoxyglucose positron emission tomography in women with breast cancer. *British Journal of Surgery* 2005; 92(11):1363-7.
- (54) Port ER, Yeung H, Gonen M, Liberman L, Caravelli J, Borgen P, et al. 18F-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography scanning affects surgical management in selected patients with high-risk, operable breast carcinoma. *Annals of Surgical Oncology* 2006; 13(5): 677-684.
- (55) Cook GJ, Houston S, Rubens R, Maisey MN, Fogelman I. Detection of bone metastases in breast cancer by 18FDG PET: Differing metabolic activity in osteoblastic and osteolytic lesions. *Journal of Clinical Oncology* 1998; 16(10): 3375-3379.
- (56) Uematsu T, Yuen S, Yukisawa S, Aramaki T, Morimoto N, Endo M, et al. Comparison of FDG PET and SPECT for detection of bone metastases in breast cancer. *AJR. American Journal of Roentgenology* 2005; 184(4):1266-1273.
- (57) Nakai T, Okuyama C, Kubota T, Yamada K, Ushijima Y, Taniike K, et al. Pitfalls of FDG-PET for the diagnosis of osteoblastic bone metastases in patients with breast cancer. *European Journal of Nuclear Medicine & Molecular Imaging* 2005; 32(11): 1253-1258.
- (58) Abe K, Sasaki M, Kuwabara Y, Koga H, Baba S, Hayashi K, et al. Comparison of 18FDG-PET with 99mTc-HMDP scintigraphy for the detection of bone metastases in patients with breast cancer. *Annals of Nuclear Medicine* 2005; 19(7):573-579.
- (59) Ohta M, Tozuda Y, Suzuki Y, Kubota M, Makuuchi H, Tarima J, et al. Whole body PET for the evaluation of bony metastases in patients with breast cancer: Comparison with 99Tcm-MDP bone scintigraphy. *Nuclear Medicine Communications* 2001; 22(8): 875-879.
- (60) Raileanu I, Grahek D, Montravers F, Kerrou K, Aide N, Younsi N, et al. Comparison of [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and technetium bisphosphonate bone scintigraphy to detect bone metastases in patients with breast cancer. [French]. *Medecine Nucleaire* 2004; 28(7): 297-303.
- (61) Yang SN, Liang JA, Lin FJ, Kao CH, Lin CC, Lee CC. Comparing whole body 18F-2-deoxyglucose positron emission tomography and technetium-99m methylene diphosphonate bone scan to detect bone metastases in patients with breast cancer. *Journal of Cancer Research & Clinical Oncology* 2002; 128(6): 325-328.
- (62) Kim TS, Woo Kyung Moon, Lee D-S, Chung K, Myung Chul Lee, Youn K, Seung Keun Oh, et al. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography for detection of recurrent or metastatic breast cancer. *World Journal of Surgery* 2001; 25(7): 829-834.



- (63) Goerres GW, Michel SC, Fehr MK, Kaim AH, Steinert HC, Seifert B, et al. Follow-up of women with breast cancer: comparison between MRI and FDG PET. *European Radiology* 2003; 13(7):1635-1644.
- (64) Suarez M, Perez-Castejon MJ, Jimenez A, Domper M, Ruiz G, Montz R, et al. Early diagnosis of recurrent breast cancer with FDG-PET in patients with progressive elevation of serum tumor markers. *Quarterly Journal of Nuclear Medicine* 2002; 46(2): 113-121.
- (65) Liu C-S, Shen Y-Y, Lin C-C, Yen R-F, Kao C-H. Clinical impact of [18F]FDG-PET in patients with suspected recurrent breast cancer based on asymptotically elevated tumor marker serum levels: A preliminary report. *Japanese Journal of Clinical Oncology* 2002; 32(7): 244-247.
- (66) Kamel EM, Wyss MT, Fehr MK, Von Schulthess GK, Goerres GW. [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with suspected recurrence of breast cancer. *Journal of Cancer Research & Clinical Oncology* 2003; 129(3): 147-153.
- (67) Fueger BJ, Weber WA, Quon A, Crawford TL, Ien-Auerbach MS, Halpern BS, et al. Performance of 2-deoxy-2-[F-18]fluoro-D-glucose positron emission tomography and integrated PET/CT in restaged breast cancer patients. *Molecular Imaging & Biology* 2005; 7(5):369-376.
- (68) Inoue T, Yutani K, Taguchi T, Tamaki Y, Shiba E, Noguchi S. Preoperative evaluation of prognosis in breast cancer patients by [18F]2-Deoxy-2-fluoro-D-glucose-positron emission tomography. *Journal of Cancer Research & Clinical Oncology* 2004; 130(5): 273-278.
- (69) Santiago JF, Gonen M, Yeung H, Macapinlac H, Larson S. A retrospective analysis of the impact of 18F-FDG PET scans on clinical management of 133 breast cancer patients. *The Quarterly Journal of Nuclear Medicine & Molecular Imaging* 2006; 50(1): 61-67.
- (70) Bender H, Kirst J, Palmedo H, Schomburg A, Wagner U, Ruhlmann J, Biersack et al. Value of 18fluoro-deoxyglucose positron emission tomography in the staging of recurrent breast carcinoma. *Anticancer Research* 1997; 17(3 B): 1687-1692.
- (71) Wahl R.L, Zasadny K, Helvie M, Hutchins GD, Weber B, Cody R. Metabolic monitoring of breast cancer chemohormonotherapy using positron emission tomography: Initial evaluation. *Journal of Clinical Oncology* 1993; 11(11): 2101-2111.
- (72) Bassa P, Kim EE, Inoue T, Wong FC, Korkmaz M, Yang DJ, et al. Evaluation of preoperative chemotherapy using PET with fluorine-18-fluorodeoxyglucose in breast cancer. *Journal of Nuclear Medicine* 1996; 37(6): 931-8.
- (73) Dehdashti F, Flanagan FL, Mortimer JE, Katzenellenbogen JA, Welch MJ, Siegel BA. Positron emission tomographic assessment of 'metabolic flare' to predict response of metastatic breast cancer to antiestrogen therapy. *European Journal of Nuclear Medicine* 1999; 26(1): 51-56.
- (74) Mortimer JE, Dehdashti F, Siegel BA, Trinkaus K, Katzenellenbogen JA, Welch MJ. Metabolic flare: indicator of hormone responsiveness in advanced breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2001; 19(11): 2797-803.



- (75) Smith IC, Welch AE, Hutcheon AW, Miller ID, Payne S, Chilcott F, et al. Positron emission tomography using [18F]-fluorodeoxy-D-glucose to predict the pathologic response of breast cancer to primary chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology* 2000; 18(8): 1676-1688.
- (76) Schelling M, Avril N, Nahrig J, Kuhn W, Romer W, Saltier D, et al. Positron emission tomography using [18F]fluorodeoxyglucose for monitoring primary chemotherapy in breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2000; 18(8): 1689-1695.
- (77) Tiling R, Linke R, Untch M, Richter A, Fieber S, Brinkbaumer K, et al. 18F-FDG PET and 99mTc-sestamibi scintimammography for monitoring breast cancer response to neoadjuvant chemotherapy: A comparative study. *European Journal of Nuclear Medicine* 2001; 28(6): 711-720.
- (78) Burcombe RJ, Makris A, Pittam M, Lowe J, Emmott J, Wong WL. Evaluation of good clinical response to neoadjuvant chemotherapy in primary breast cancer using [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *European Journal of Cancer* 2002; 38(3): 375-379.
- (79) Stafford SE, Gralow JR, Schubert EK, Rinn KJ, Dunnwald LK, Livingston RB, et al. Use of serial FDG PET to measure the response of bone-dominant breast cancer to therapy. *Academic Radiology* 2002; 9(8): 913-921.
- (80) Gennari A, Donati S, Salvadori B, Giogetti A, Salvadori PA, Sorace O, et al. Role of 2-[18F]-fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography (PET) in the early assessment of response to chemotherapy in metastatic breast cancer patients. *Clinical Breast Cancer* 2000; 1(2): 156-161.
- (81) Dose Schwarz J, Bader M, Jenicke L, Hemminger G, Janicke F, Avril N. Early prediction of response to chemotherapy in metastatic breast cancer using sequential 18F-FDG PET. *Journal of Nuclear Medicine* 2005; 46(7):1144-1150.
- (82) Cachin F, Prince HM, Hogg A, Ware RE, Hicks RJ. Powerful prognostic stratification by [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with metastatic breast cancer treated with high-dose chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology* 2006; 24(19): 3026-3031.
- (83) Kim S-J, Kim S-K, Lee ES, Ro J, Kang SH. Predictive value of [18F]FDG PET for pathological response of breast cancer to neo-adjuvant chemotherapy. *Annals of Oncology* 2004; 15(9): 1352-1357.
- (84) Wahl RL, Cody RL, Hutchins GD, Mudgett EE. Primary and metastatic breast carcinoma: initial clinical evaluation with PET with the radiolabeled glucose analogue 2-[F-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose. *Radiology* 1991; 179(3): 765-770.
- (85) Nieweg OE, Kim EE, Wong WH, Broussard WF, Singletary SE, Hortobagyi GN, et al. Positron emission tomography with fluorine-18-deoxyglucose in the detection and staging of breast cancer. *Cancer* 1993; 71(12): 3920-3925.
- (86) Scheidhauer K, Scharl A, Pietrzyk U, Wagner R, Gohring U-J, Schomacker K, et al. Qualitative [18F]FDG positron emission tomography in primary breast cancer: Clinical relevance and practicability. *European Journal of Nuclear Medicine* 1996; 23(6): 618-623.

- (87) Baslaim MM, Bakheet M, Bakheet R, Ezzat A, El-Foudeh M, Tulbah A. 18-Fluoro-deoxyglucose-positron emission tomography in inflammatory breast cancer. *World Journal of Surgery* 2003; 27(10): 1099-1104.
- (88) Tran A, Pio BS, Khatibi B, Czernin J, Phelps ME, Silverman DH. 18F-FDG PET for staging breast cancer in patients with inner-quadrant versus outer-quadrant tumors: comparison with long-term clinical outcome. *Journal of Nuclear Medicine* 2005; 46(9):1455-1459.
- (89) Adler LP, Faulhaber PF, Schnur KC, Al-Kasi NL, Shenk RR. Axillary lymph node metastases: screening with [F-18]2-deoxy-2-fluoro-D-glucose (FDG) PET. *Radiology* 1997; 203(2):323-327.
- (90) Crippa F, Agresti R, Donne VD, Pascali C, Bogni A, Chiesa C, et al. The contribution of positron emission tomography (PET) with 18F- fluorodeoxyglucose (FDG) in the preoperative detection of axillary metastases of breast cancer: The experience of the National Cancer Institute of Milan. *Tumori* 1997; 83(2): 542-543.
- (91) Greco M, Crippa F, Agresti R, Seregni E, Gerali A, Giovanazzi R, et al. Axillary lymph node staging in breast cancer by 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography: clinical evaluation and alternative management. *Journal of the National Cancer Institute* 2001; 93(8):630-635.
- (92) Moon DH, Maddahi J, Silverman DHS, Glaspy JA, Phelps ME, Hoh CK. Accuracy of whole-body fluorine-18-FDG PET for the detection of recurrent or metastatic breast carcinoma. *Journal of Nuclear Medicine* 1998; 39(3): 431-435.
- (93) van der Hoeven JJ, Krak NC, Hoekstra OS, Comans EF, Boom RP, Van Geldere D, Meijer, et al. 18F-2-fluoro-2-deoxy-d-glucose positron emission tomography in staging of locally advanced breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2004; 22(7):1253-1259.
- (94) Wolfort RM, Li BD, Johnson LW, Turnage RH, Lilien D, Ampil F, et al. The role of whole body fluorine-18-FDG positron emission tomography in the detection of recurrence in symptomatic patients with stages II and III breast cancer. *World Journal of Surgery* 2006; 30(8): 1422-1427.
- (95) Jaeschke R, Guyatt G, Sackett DL. Users' guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. A. Are the results of the study valid? Evidence-Based Medicine Working Group 1994; 271(5):389-391.
- (96) Oxman AD, Guyatt GH et al. User's Guides to The Medical Literature VI. How to use an overview. *JAMA* 1994; 272 (17): 1367-1371.
- (97) Breast. In: American Joint Committee on Cancer: AJCC Cancer Staging Manual. 6th ed. New York, NY: Springer, 2002, pp 171-180.
- (98) Singletary SE, Allred C, Ashley P, et al. Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20 (17): 3628-3636.
- (99) Woodward WA, Strom EA, Tucker SL, et al. Changes in the 2003 American Joint Committee on Cancer staging for breast cancer dramatically affect stage-specific survival. *J Clin Oncol* 2003; 21 (17): 3244-3248.

- (100) Couturier O, Jerusalem G, N'Guyen J.-M, Hustinx R. Sequential positron emission tomography using [18F]fluorodeoxyglucose for monitoring response to chemotherapy in metastatic breast cancer. *Clinical Cancer Research* 2006; 12 (21): 6437-6443.
- (101) Stadnik T.W, Everaert H, Makkat S, Sacre R, Lamote J, Bourgain C. Breast imaging. Preoperative breast cancer staging: Comparison of USPIO-enhanced MR imaging and 18F-fluorodeoxyglucose (FDC) positron emission tomography (PET) imaging for axillary lymph node staging - Initial findings. *European Radiology* 2006; 16(10): 2153-2160.

