

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Radiología y Medicina Física



**VALOR PREDICTIVO DE LA 18F-FDG PET-TC EN LA
RESPUESTA A LA QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE EN
EL CÁNCER DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR**

Marta García García-Esquinas

Bajo la dirección de los doctores

José Luis Carreras Delgado
Juan Arrazola García
José Ángel García Sáenz

Madrid, 2013

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Radiología y Medicina Física



**VALOR PREDICTIVO DE LA 18F-FDG PET-TC EN LA RESPUESTA A
LA QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE EN EL CÁNCER DE MAMA
LOCALMENTE AVANZADO**

MEMORIA PRESENTADA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR POR

Marta García García-Esquinas

Bajo la dirección de los doctores:

José Luis Carreras Delgado

Juan Arrazola García

José Ángel García Sáenz

Madrid, 2012

DIRECTORES DE TESIS:

Prof. Dr. D. José Luis Carreras Delgado.

Catedrático de Radiología y Medicina Física (Medicina Nuclear).

Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid.

Prof. Dr. D. Juan Arrazola García.

Profesor Asociado de Radiología y Medicina Física (Radiología) de

la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid.

Prof. D. José Ángel García Sáenz.

Profesor Asociado de Patología Médica (Oncología Médica) de

la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid.

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar quiero expresar mi agradecimiento a los directores de esta tesis, los Profesores D. José Luis Carreras Delgado, D. Juan Arrazola García y D. José Ángel García Sáenz, por el tiempo, la paciencia y la sabiduría que, en todo momento, me han dedicado, con mi admiración y respeto más profundos. Al Profesor Carreras, también quisiera agradecerle el haberme acogido en el Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Clínico, ayudándome siempre que es necesario a pesar de sus muchas ocupaciones y por haberme mostrado la importancia y el enriquecimiento que supone la realización de una tesis doctoral. Al Profesor Juan Arrazola García le agradezco toda la confianza que ha depositado en mí tanto en la elaboración de este Doctorado como en las labores asistenciales en las que me ha dado oportunidad de participar. Además han sido fundamentales sus acertadas recomendaciones y críticas, siempre desde una perspectiva positiva y constructiva, que han permitido mejorar sustancialmente el trabajo y las publicaciones derivadas de éste. Con el profesor José Ángel García Sáenz también estoy en deuda ya que sin sus ideas y entusiasmo no habría podido realizarse esta tesis. También tengo que agradecerle su inestimable ayuda siempre rápida y cercana, su disposición y paciencia para resolver hasta las dudas más básicas, su confianza en mí y la energía que transmite, gracias.

Debo mencionar al personal del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Clínico, sin cuyo quehacer diario no habría sido posible este Trabajo de Tesis Doctoral, especialmente a la Profesora Peláez por su infinita paciencia conmigo, por el valioso tiempo que me ha dedicado y por haber tenido la oportunidad de disfrutar de su excelente capacidad docente y al Profesor Vicente Furió por su gran ayuda resolviendo todas mis dudas y proporcionándome con rapidez el material necesario y sus palabras de ánimo y consuelo en los malos momentos.

Al Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Clínico San Carlos, y en general

a todos los miembros del al Comité Multidisciplinario de Cáncer de Mama.

A la Profesora Cristina Fernández Pérez por su ayuda en el diseño del proyecto, al Dr. Manuel Enrique Fuentes Ferrer por intentar encontrar siempre una solución a todos los problemas y por su paciencia y persistencia y a Náyade del Prado González por haberme atendido siempre de forma rápida, eficaz y sonriente cuando el Dr. Fuentes Ferrer no podía.

A mis compañeras y compañeros del Servicio de Medicina Nuclear y a los residentes de Radiodiagnóstico que ha compartido conmigo estos años, por animarme y ayudarme en los momentos más difíciles de la elaboración de este trabajo con paciencia y buen humor.

A todos los amigos y familiares que han mostrado interés y me han apoyado en la realización del trabajo, a Begoña y Gonzalo por ofrecerme su tiempo y ánimo, a Esther por su apoyo y tolerancia con mis errores. Por último a mis padres, Eduardo y Nuria por su apoyo incondicional, por enseñarme a ser constante y a trabajar para ser feliz. A Ulf, por quererme y aguantarme y por su infinita paciencia y buen humor y a Alberto y Elena por todo el tiempo que les he robado y porque a pesar de su corta edad han entendido a respetar los momentos en los que “mamá está trabajando”.

A TODOS Y POR TODO, GRACIAS

ÍNDICE DE CONTENIDO

1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1. CÁNCER DE MAMA	1
1.1.1. EPIDEMIOLOGÍA.....	1
1.1.2. FACTORES DE RIESGO.....	2
1.1.3. CLASIFICACION HISTOPATOLOGICA.....	4
1.1.4. TAXONOMÍA MOLECULAR DEL CÁNCER DE MAMA.....	6
1.1.5. CLASIFICACIÓN TNM.....	6
1.1.6. FACTORES PRONÓSTICOS	12
1.2. CLAM (CANCER DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO).....	15
1.3. QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE.....	15
1.4. EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO NEOADYUVANTE	16
1.4.1. MOMENTO DE LA EVALUACIÓN.....	16
1.4.2. MÉTODOS DE EVALUACIÓN AL TRATAMIENTO	17
1.4.2.1. DESARROLLO DE FÁRMACOS.....	17
1.4.2.2. MEDICIÓN DE LA RESPUESTA; EVALUACIÓN ANATÓMICA	18
1.4.2.3. ¹⁸ F-FDG PET.....	21
1.4.2.4. CRITERIOS DE RESPUESTA METABÓLICOS	25
1.5. RESPUESTA AL TRATAMIENTO EN EL CLAM	27
1.5.1. RESPUESTA CLÍNICA	27
1.5.2. TÉCNICAS DE IMAGEN TRADICIONALES	28
1.5.3. PET-TC	29
1.5.4. RESPUESTA ANATOMOPATOLÓGICA	31
1.5.4.1. CARGA TUMORAL RESIDUAL (RCB):.....	32
1.5.4.2. DETERMINACIÓN DEL HER2:	33
1.5.4.3. FISH:	34
2. HIPÓTESIS	39
3. OBJETIVO	41
3.1. OBJETIVO PRIMARIO	41

3.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	41
4. MATERIAL Y MÉTODOS	43
4.1. METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN	43
4.1.1. DISEÑO.....	43
4.1.2. POBLACIÓN A ESTUDIO	43
4.1.2.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	43
4.1.2.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	43
4.1.4. MUESTREO	44
4.1.5. PROTOCOLO DE ESTUDIO	44
4.1.5.1. FLUJO DE PACIENTES.....	44
4.1.5.2. DIAGNÓSTICO	44
4.1.5.3. TRATAMIENTO	45
4.1.5.4. VALORACIÓN POR TÉCNICAS DE IMAGEN: PROTOCOLO PET-TC.....	45
4.1.5.5. VALORACIÓN ANATOMOPATOLÓGICA DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO NEOADYUVANTE	47
4.2. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	56
4.2.1. ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LA MUESTRA.....	56
4.2.2. VALIDEZ DIAGNÓSTICA DEL CAMBIO PORCENTUAL DEL SUV _{max} (Δ SUV _{max}).....	56
4.2.3. CORRELACIÓN ENTRE EL SUV _{max} BASAL Y EL Δ SUV _{max} CON LA CARGA TUMORAL RESIDUAL	57
4.2.4. RELACIÓN ENTRE SUV _{max} BASAL Y EL Δ SUV _{max} CON FACTORES PRONÓSTICOS CLÁSICOS	57
5. RESULTADOS	59
5.1. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS.....	59
5.1.1. EDAD Y ESTADO HORMONAL	59
5.1.2. LOCALIZACIÓN DEL TUMOR Y ESTADÍO CLÍNICO	59
5.1.3. DISTRIBUCIÓN DEL TIPO Y GRADO HISTOLÓGICO. FENOTIPO MOLECULAR. INDICE DE PROLIFERACION.....	60
5.2. TRATAMIENTO.....	61
5.3. RESPUESTA COMPLETA PATOLÓGICA (RCp) Y CARGA TUMORAL RESIDUAL (RCB).....	63

5.3.1. RCp y RCB GLOBAL (TUMORAL Y GANGLIONAR).....	63
5.3.2. RCp TUMORAL	65
5.3.3. RCp GANGLIONAR	66
5.3.3. RCp Y FENOTIPO MOLECULAR	66
5.4. MEDICIÓN DE LA RESPUESTA POR PET-TC.....	67
5.4.1. RESPUESTA COMPLETA DE LA ENFERMEDAD LOCALREGIONAL (TUMOR Y ADENOPATÍAS) EN LA PET-TC 18F-FDG	67
5.4.2. RESPUESTA COMPLETA TUMORAL POR PET-TC	69
5.4.3. RESPUESTA COMPLETA GANGLIONAR AXILAR POR PET-TC	70
5.4.4. RESPUESTA COMPLETA GLOBAL VERSUS ENFERMEDAD MÍNIMA RESIDUAL EN LA PET-TC	74
5.5. SUVmax, RCp y RCB.....	75
5.5.1. SUVmax basal de los tumores, los ganglios axilares y de la enfermedad local regional.....	75
5.5.2. Δ SUVmax de los tumores, los ganglios axilares y de la enfermedad local regional.....	76
5.5.3. Correlación del SUVmax y la carga tumoral residual (RCB).....	78
5.6. SUVmax Y FACTORES PRONÓSTICOS CLÁSICOS.....	79
5.6.1. SUVmax Y FENOTIPO MOLECULAR.....	79
5.6.1.1. SUVmax pretratamiento de los tumores, los ganglios axilares y el de la enfermedad local regional en su conjunto.....	82
5.6.1.2. Δ SUVmax de los tumores, los ganglios axilares y el de la enfermedad local regional en su conjunto	84
5.6.2. SUVmax, ESTADO MENOPÁUSICO Y ESTADIO CLÍNICO	86
5.6.3. SUVmax Y TIPO HISTOLÓGICO	87
5.6.4. SUVmax Y GRADO HISTOLÓGICO	87
6. DISCUSIÓN	90
6.1. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS.....	91
6.1.1. EDAD Y ESTADO HORMONAL	91
6.1.2. LOCALIZACIÓN DEL TUMOR Y ESTADÍO CLÍNICO	92
6.1.3. TIPO Y GRADO HISTOLÓGICO Y FENOTIPO MOLECULAR	93
6.2. TRATAMIENTO.....	93
6.3. RESPUESTA COMPLETA PATOLÓGICA (RCp) Y CARGA TUMORAL RESIDUAL (RCB).....	95

6.3.1. RCp y RCB DE LA ENFERMEDAD LOCORREGIONAL (T+N)	95
6.3.2. RCp TUMORAL Y 6.4.3.-RCp GANGLIONAR.....	96
6.3.3. RCp Y FENOTIPO MOLECULAR	96
6.4. MEDICIÓN DE LA RESPUESTA POR PET-TC.....	96
6.4.1. RESPUESTA COMPLETA DE LA ENFERMEDAD LOCORREGIONAL (T+N) EN LA PET-TC	98
6.4.2. RESPUESTA COMPLETA TUMORAL EN LA PET-TC.....	100
6.4.3. RESPUESTA COMPLETA GANGLIONAR AXILAR EN LA PET-TC.....	106
6.4.4. RESPUESTA COMPLETA GLOBAL VERSUS ENFERMEDAD MÍNIMA RESIDUAL EN LA PET-TC	109
6.5. SUVmax, RCp y RCB.....	110
6.6. SUVmax Y FACTORES PRONÓSTICOS CLÁSICOS.....	112
6.6.1. SUVmax Y FENOTIPO MOLECULAR.....	113
6.6.2. SUVmax, ESTADO HORMONAL Y ESTADIO CLÍNICO.....	119
6.6.2.1. SUVmax y estado hormonal.....	119
6.6.2.2. SUVmax y estadio clínico	120
6.6.3. SUVmax Y TIPO HISTOLÓGICO	120
6.6.4. SUVmax Y GRADO HISTOLÓGICO	121
6.7. LIMITACIONES DEL ESTUDIO	122
7. CONCLUSIONES.....	126
8. BIBLIOGRAFÍA.....	128

ÍNDICE DE TABLAS

- Tabla 1.** Clasificación histológica del cáncer de mama propuesta por la OMS
- Tabla 2.** Clasificación TNM del cáncer de mama según la 6ª edición del manual de la AJCC
- Tabla 3.** Resumen de los principales cambios propuestos en el 6ª edición del manual de estadificación tumoral de la AJCC
- Tabla 4.** Clasificación patológica TNMp del cáncer de mama según la 6ª edición del manual de la AJCC.
- Tabla 5.** Principales características de los estudios de evaluación de respuesta al tratamiento neoadyuvante mediante PET-TC.
- Tabla 6.** Proporción de Ki67 según fenotipo molecular.
- Tabla 7.** Principales aspectos epidemiológicos de las pacientes y de los tumores.
- Tabla 8.** Proporción de RCp según el fenotipo molecular de las pacientes.
- Tabla 9.** Capacidad diagnóstica de la PET-TC para predecir la RCp locorregional.
- Tabla 10.** Tabla de contingencia 2 x 2 para la predicción de RCp locorregional.
- Tabla 11.** Capacidad diagnóstica de la PET-TC para predecir la RCp en el tumor.
- Tabla 12.** Tabla de contingencia 2 x 2 para la predicción de RCp en el tumor.
- Tabla 13.** Capacidad diagnóstica de la PET-TC para predecir la RCp ganglionar.
- Tabla 14.** Tabla de contingencia 2 x 2 para la predicción de RCp ganglionar.
- Tabla 15.** Capacidad diagnóstica de la PET-TC para diferenciar la clase RCB-0 de la clase RCB-I.
- Tabla 16.** Tabla de contingencia 2 x 2 para diferenciar la clase RCB-0 de la clase RCB-I.
- Tabla 17.** SUVmax pretratamiento del tumor, ganglios y de la enfermedad locorregional
- Tabla 18.** Δ SUVmax del tumor, ganglios y de la enfermedad locorregional
- Tabla 19.** Capacidad diagnóstica de la PET-TC para predecir las clases RCB-0 y I frente a II y III.
- Tabla 20.** Tabla de contingencia 2 x 2 para predecir las clases RCB-0 y I frente a las II y III.
- Tabla 21.** Comparación entre los valores del SUVmax del tumor, de los ganglios y de la enfermedad locorregional con las características de los tumores y de las pacientes.
- Tabla 22.** Comparación entre los valores del Δ SUVmax del tumor, de los ganglios y de la enfermedad locorregional con las características de los tumores y de las pacientes.

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Definición del campo tumoral.

Figura 2. Estimación de la media de la celularidad total en el área tumoral.

Figura 3. Ilustraciones gráficas del porcentaje de celularidad tumoral.

Figura 4. Imágenes de PET-TC de paciente con tumor con RCp.

Figura 5. Distribución de pacientes según la clase RCB de *Symmans*.

Figura 6. Imágenes de PET-TC de paciente con tumor sin RCp.

Figura 7. Distribución de pacientes según la respuesta ganglionar.

Figura 8. Curva ROC del Δ SUVmax en la enfermedad locorregional para el evento RCB-0.

Figura 9. Curva ROC del Δ SUVmax en el tumor para el evento RCp tumoral.

Figura 10. Distribución de pacientes según la RC ganglionar

Figura 11. Curva ROC del Δ SUVmax en los ganglios para el evento RCp.

Figura 12. Curva ROC del Δ SUVmax para el evento RCB-I.

Figura 13. Curva ROC del Δ SUVmax para el evento RCB-0 y RCB-I.

Figuras 14, 15 y 16. Correlación entre el índice RCB y el Δ SUVmax en el tumor, en los ganglios y en la enfermedad locorregional.

Figura 17. SUVmax del tumor y de la enfermedad locorregional según el estado de receptores de estrógenos (RE).

Figura 18. SUVmax del tumor y de la enfermedad locorregional según el estado de receptores de progesterona (RP).

Figuras 19. SUVmax del tumor y de la enfermedad locorregional según el estado de HER2.

Figura 20. Correlación entre el Ki67% y el SUV del tumor y de la enfermedad locorregional.

Figura 21. Δ SUVmax para la valoración conjunta para la enfermedad locorregional según el fenotipo molecular de los tumores.

Figura 22. Relación entre el SUVmax en el estudio preneoadyuvancia del tumor y el grado histológico.

Figura 23. Relación entre el SUVmax en el estudio preneoadyuvancia calculado de forma conjunta para la enfermedad locorregional y el grado histológico.

Figura 24. Tinción de hematoxilina-eosina dónde se identifica un componente tumoral residual con alta celularidad y de alto grado en la zona de la derecha (flecha negra) y componente inflamatorio (flecha blanca).

Figura 25. Captación de FDG y características del tumor.

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS.

AJCC: *American Joint Committee on Cancer.*

AUC: *Area Under Curve*

BAG: Biopsia con Aguja Gruesa.

BSGC: Biopsia Selectiva de Ganglio Centinela.

CLAM: Cáncer Localmente Avanzado de Mama

E: Especificidad.

EGFR: factor de crecimiento epidérmico

EMR: Enfermedad mínima residual.

EORTC: *European Organization for Research and Treatment of Cancer.*

FDG: 2 -Deoxi-2 -Fluoro -D -Glucosa.

GIST: Tumores del estroma gastrointestinal.

HU: Unidades Hounsfield

HER2: Receptor 2 del factor de crecimiento Epidérmico Humano.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

PAAF: Punción Aspiración con Aguja Fina.

PET-TC: Tomografía por Emisión de Positrones-Tomografía Axial Computarizada.

PET: Tomografía por Emisión de Positrones.

RC: Respuesta Completa.

RCB: Carga Tumoral Residual.

RCp: Respuesta Completa Patológica.

RE: Receptores de Estrógenos.

RECIST: Criterios de Evaluación de la Respuesta para Tumores Sólidos.

RIQ: Rango Intercuartílico

RM: Resonancia Magnética.

ROC: Característica Operativa del Receptor.

ROI: Región de Interés.

RP: Receptores de Progesterona.

S: Sensibilidad.

SPSS: *Statistical Package for the Social Sciences*.

SUV: *Standardized Uptake Value*.

TC: Tomografía Computerizada.

VPN: Valor Predictivo Negativo.

VPP: Valor Predictivo Positivo.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. CÁNCER DE MAMA

1.1.1. EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer de mama es un problema de Salud Pública de primera magnitud tanto por su incidencia como por su mortalidad. Supone la primera causa de mortalidad por cáncer en la población femenina de Estados Unidos y otros países occidentales (1,2).

Los datos epidemiológicos publicados en 2011 correspondientes a prácticamente la totalidad de los países del mundo, indican que la incidencia de cáncer de mama se ha incrementado de 641.000 en 1980 a 1.643.000 en 2010, lo que representa un incremento anual de 3,1%, de los casos nuevos con una distribución similar en los países desarrollados y en vías de desarrollo. El total de las muertes por cáncer de mama se ha incrementado desde 250.000 en 1980 hasta 425.000 en 2010 (incremento del anual 1,8%); este incremento es menor al de la incidencia, que se ha triplicado. El incremento de mortalidad se ha producido en todas las regiones del mundo, aunque ha sido más evidente en Oriente Medio, sur de Asia y Latinoamérica (2).

El índice de mortalidad ajustado a la edad ha descendido en los últimos 30 años, tanto en los países desarrollados como en los países en vías de desarrollo, debido al efecto de los programas cribado del cáncer de mama como a la mayor eficacia de los tratamientos oncológicos; el cribado del cáncer de mama incrementa el diagnóstico del número de casos nuevos de cáncer de mama pero también el sobrediagnóstico de tumores que quizá no progresaran. La incidencia aumenta con el nivel socioeconómico, de esta forma más de la mitad de los casos se diagnostican en los países desarrollados (Europa y Norteamérica (31,3%). Entre estos últimos, la incidencia de cáncer de mama en España es de las más bajas (tasa ajustada mundial estimada en 2002: 51 casos/100.000 h/año) (2).

Respecto a la distribución de casos de cáncer de mama, en España, no existe un patrón geográfico claro, destacando solamente la provincia de Gran Canaria como área de mayor número de casos. En nuestro país fallecen por cáncer de mama alrededor de 6.000 mujeres anualmente. La edad media al fallecimiento por cáncer de mama en España es de 66 años. La mortalidad por cáncer de mama en España empezó a descender 1992, a un ritmo del 2% anual. De esta forma, la supervivencia ha mejorado notablemente en la última década y se espera que esta tendencia continúe. La supervivencia por cáncer de mama en España es superior a la media Europea, que se sitúa en el 78%, y próxima a la de países, como Francia, Suecia, Islandia o Estados Unidos (80%) (2).

1.1.2. FACTORES DE RIESGO

El conocimiento de los factores de riesgo del cáncer de mama, permite identificar a las mujeres con mayor predisposición para participar en programas de vigilancia que permita su diagnóstico precoz. El 55% de los casos se asocian a factores de riesgo conocidos, tales como la edad de menarquia, primer embarazo o menopausia así como patologías mamarias benignas. La historia familiar de cáncer de mama puede explicar el 10 por ciento de los casos de cáncer de mama. Sin embargo, existe un número no desdeñable de pacientes cuyo mecanismo de carcinogénesis permanece aún desconocido.

- ⤴ Género: El cáncer de mama es 100 veces más frecuente en mujeres que en hombres.
- ⤴ Edad: La incidencia aumenta de forma progresiva con la edad hasta los 45-50 años, en que tiende a estabilizarse. En España, la edad media de las mujeres en el momento del diagnóstico es de 56 años. Este hecho parece íntimamente relacionado con los cambios en los niveles circulantes de hormonas al llegar la menopausia.
- ⤴ Nivel socioeconómico y lugar de residencia: Las mujeres con más alto nivel educacional, ocupacional y económico, así como las que viven en áreas urbanas

presentan mayor riesgo de padecer cáncer de mama, y este hecho podría estar justificado por presentar un patrón de paridad particular con embarazos en edades más tardías y en ocasiones menarquias más tempranas.

- ⤴ Estilo de vida: Se ha asociado un mayor riesgo de cáncer de mama en mujeres con sobrepeso, vida sedentaria. Por esta razón evitar la obesidad (índice de masa corporal menor de 25) puede disminuir el riesgo.
- ⤴ Raza/etnia: En Estados Unidos el cáncer de mama es más frecuente entre mujeres de raza caucásica y mujeres negras afro-americanas, mientras que la incidencia es más baja entre mujeres latinas y asiático-americanas. Este hecho parece más relacionado con diferencias en estilo de vida y nivel socioeconómico que con divergencias entre razas propiamente dichas.
- ⤴ Factores hereditarios: La historia familiar es un factor de riesgo importante que justifica el desarrollo de un cáncer mamario en el 10% de los casos. Cuanto mayor sea el grado de relación y más temprana la aparición de casos en una familia, mayor probabilidad habrá de que otro miembro de la familia padezca cáncer de mama. Existen Unidades de Consejo Genético donde se realizan pruebas genéticas para detectar las mutaciones en los miembros de familias de alto riesgo.
- ⤴ Lesiones premalignas:
 - Lesiones proliferativas sin atipia: fibroadenoma, hiperplasia moderada o severa, adenosis esclerosante y papilomas intraductales.
 - Lesiones proliferativas con atipia: hiperplasia ductal atípica, hiperplasia lobulillar atípica y carcinoma lobulillar *in situ*. Estas 2 últimas lesiones se consideran precursores propiamente dichos de carcinomas invasivos.
- ⤴ Hormonas: La exposición prolongada a altas concentraciones de estrógenos eleva el riesgo de padecer cáncer de mama, por ejemplo menarquia precoz, menopausia tardía

y nuliparidad. No se ha relacionado los anticonceptivos o los programas de fertilidad con un mayor riesgo de cáncer de mama. Si hay un aumento pequeño del riesgo relacionado con la terapia hormonal sustitutiva en la menopausia.

Dentro de la población general hay diferentes niveles de riesgo de cáncer de mama en función de la historia familiar y del propio estilo de vida. Hay diferentes modelos matemáticos que evalúan este riesgo de cáncer de mama; por ejemplo el modelo de Gail (<http://bcra.nci.nih.gov/brc/>), identifica este riesgo en función de los antecedentes familiares, edad de menarquia, edad de la primera maternidad y número de biopsias previas. El modelo de Gail subestima los factores hereditarios; por esta razón hay otros modelos más adecuados para las personas que tienen carga familiar, como el de Claus, que tiene en cuenta la edad de los familiares de primer y segundo grado afectados.

1.1.3. CLASIFICACION HISTOPATOLOGICA

Desde un punto de vista histológico, el tipo más frecuente de cáncer de mama es el carcinoma ductal (82%): es el tumor que comienza en las células de los conductos. El cáncer que se origina en los lóbulos o lobulillos es carcinoma lobulillar, y es el segundo en frecuencia (8%). La clasificación histopatológica del cáncer de mama propuesta por la OMS se resume en la tabla 1 (“modificado del Dr. Mucientes, 2009” (3)).

Tabla 1. Clasificación histológica del cáncer de mama propuesta por la OMS

Carcinoma ductal infiltrante sin otra especificación (NOS)

Carcinoma tipo mixto

Carcinoma pleomórfico

Carcinoma con células gigantes osteoclásticas

Carcinoma lobulillar infiltrante

Carcinoma tubular

Carcinoma cribiforme

Carcinoma medular

Carcinoma mucinoso y otros con abundante mucina.

Carcinoma mucinoso

Cistoadenocarcinoma y carcinoma mucinoso con células en columna

Carcinoma con células en anillo de sello

Carcinoma papilar infiltrante

Carcinoma micropapilar infiltrante

Carcinoma apocrino

Carcinoma metaplásico

Carcinoma metaplásico epitelial puro

Carcinoma metaplásico mixto epitelial/mesenquimal

Carcinoma rico en lípidos

Carcinoma adenoide quístico

Carcinoma de células acínicas (acinosas)

Carcinoma de células claras rico en glucógeno

Carcinoma inflamatorio

Carcinoma lobulillar *in situ*

Carcinoma ductal *in situ*

Carcinoma microinvasivo

1.1.4. TAXONOMÍA MOLECULAR DEL CÁNCER DE MAMA

En los últimos años se ha reconocido que el cáncer de mama es una enfermedad biológicamente más heterogénea de lo que se pensaba previamente. Se han reconocido cuatro fenotipos moleculares basados en el perfil de su expresión genética: los tipos Luminal A, Luminal B, el tipo HER2 (receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano) positivos y el tipo Triple Negativo (4). En la población general, el 65% de las mujeres con cáncer de mama presentan un fenotipo Luminal A o B, el 25% un fenotipo HER2 positivo y el 10% un fenotipo Triple Negativo. Las pacientes con fenotipo Luminal A y B presentan tumores hormonosensibles (con receptores de estrógenos y/o progesterona positivos), con negatividad para el HER2. El subtipo Luminal A suele tener un índice de proliferación tumoral más bajo, con un valor de Ki67 menor del 13%, mientras que éste es mayor en los tumores Luminal B. Las pacientes con fenotipo Triple Negativo presentan tumores sin expresión para receptores de estrógenos, progesterona, ni el HER2 (5). Esta clasificación es relevante tanto por su pronóstico, como por su papel predictivo de respuesta a los tratamientos. En el caso del carcinoma de mama localmente avanzado, sirve para estimar la probabilidad que tiene cada paciente de responder a la quimioterapia neoadyuvante con tratamientos específicos en cada grupo: las pacientes con positividad al HER2 presentan mayor tasa de RCp (respuesta completa patológica) (35%) frente a las Triple Negativo (25%) o las tipo Luminal A o B (5,6). Además los subtipos HER2 y Triple Negativo parecen presentar un peor pronóstico (8,9).

1.1.5. CLASIFICACIÓN TNM

El *AJCC* designó los estadios del cáncer de mama mediante la clasificación TNM, cuya última actualización se realizó en el año 2002 (10). En la Tabla 2 se muestra la clasificación TNM del cáncer de mama (3).

Tabla 2. Clasificación TNM del cáncer de mama según la 6ª edición del manual de la AJCC

Tumor primario (T)	
Tx	No se puede medir el tumor primario
T0	Sin evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
Tis (DCIS)	Carcinoma ductal <i>in situ</i>
Tis (LCIS)	Carcinoma lobulillar <i>in situ</i>
Tis (Paget)	Enfermedad de Paget del pezón sin tumor asociado. Si existe tumor asociado se clasifica según su tamaño
T1	Tumor ≤ 2 cm. en su diámetro mayor
	Microinvasión ≤ 0,1 cm. en su diámetro mayor
T1a	Tamaño tumoral > 0,1 cm pero ≤ 0,5 cm en su diámetro mayor
T1b	Tamaño tumoral > 0,5 cm pero ≤ 1 en su diámetro mayor
T1c	Tamaño tumoral > 1 cm. Pero ≤ 2 cm en su diámetro mayor
T2	Tamaño tumoral > 2 cm pero ≤ 5cm en su diámetro mayor
T3	Tamaño tumoral >5 cm en su diámetro mayor
T4	Tumor de cualquier tamaño con extensión a la pared costal o a piel
T4a	Afectación de la pared torácica sin incluir el pectoral mayor
T4b	Edema de la piel (incluyendo piel de naranja), ulceración de la piel de la mama o nódulos satélites en la piel de la misma mama
T4c	T4a y T4b juntos
T4d	Carcinoma inflamatorio

Tabla 2. Clasificación TNM del cáncer de mama según la 6ª edición del manual de la AJCC

Ganglios linfáticos regionales (N).	
Nx	No se pueden estudiar los ganglios linfáticos regionales. (p. ej. si han sido extirpados previamente)
N0	Sin metástasis en los ganglios linfáticos regionales.
N1	Metástasis en ganglios regionales ipsilaterales móviles.
N2	Metástasis en ganglios ipsilaterales, fijos entre sí o a otras estructuras o metástasis clínicamente aparentes* de la mamaria interna ipsilateral en ausencia de metástasis axilares clínicamente aparentes.
N3	Metástasis en los ganglios infraclaviculares ipsilaterales, o de la mamaria interna ipsilaterales clínicamente aparentes* con ganglios axilares homolaterales visibles clínicamente o metástasis en los ganglios supraclaviculares homolaterales con o sin afectación de los nódulos de los ganglios de la axila o mamaria interna
N3a	Metástasis en ganglios infraclaviculares homolaterales y en ganglios axilares.
N3b	Metástasis en ganglios homolaterales de la mamaria interna y en ganglios axilares.
N3c	Metástasis en ganglios supraclaviculares homolaterales.
Presencia de metástasis a distancia (M).	
Mx	No se puede estudiar la presencia de metástasis.
M0	No existen metástasis.
M1	Existen metástasis a distancia.

Tabla 2. Estadios del cáncer de mama TNM.

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

Los cambios propuestos en la última clasificación son fundamentalmente de dos tipos: los cambios que reflejan el creciente uso de las técnicas inmunohistoquímicas y moleculares, introducidos desde la publicación de la 5ª edición y los que consisten en correcciones de los criterios previos de estadificación. En el primer tipo se incluyen cambios que definen una nomenclatura y sistema de codificación que estandariza la recopilación de datos importantes que pueden afectar el tratamiento futuro. En el segundo tipo, las correcciones se hicieron en los casos en los que la evidencia clínica o el consenso clínico generalizado no apoyaba los criterios previos y suponen una modificación en las recomendaciones de tratamiento para cierto subtipo de pacientes. El resumen de los principales cambios propuestos en la 6ª edición

del manual de estadificación tumoral de la AJCC (*American Joint Committee on Cancer*) se incluyen en la tabla 3 (3).

Tabla 3. Resumen de los principales cambios propuestos en el 6ª edición del manual de estadiaje tumoral de la AJCC

1. Las micrometástasis se distinguen de las células tumorales aisladas en base al tamaño. Tienen más probabilidad de mostrara evidencia de enfermedad maligna

2. Se añaden identificadores para indicar el uso de la biopsia selectiva del ganglio centinela y de técnicas inmunohistoquímicas o moleculares

3. Se designan categorías principales de afectación ganglionar según el número de ganglios axilares afectos, determinados preferentemente por tinción de hematoxilina-eosina o por tinciones inmunohistoquímicas

4. La clasificación de metástasis a los ganglios linfáticos infraclaviculares se añade como N3

5. Se reclasifica a las metástasis de los ganglios mamarios internos, según el método de detección y la presencia o ausencia de afectación axilar. Se clasifican como N1, los ganglios mamarios internosa con afectación microscópica, detectados por BSGC pero no por estudios de imagen o exploración clínica. La afectación macroscópica de los ganglios mamarios internos detectados por técnicas de imágen o por exploración física se clasifican como N2 si se presentan en la ausencia de metástasis axilares o como N3 en la presencia de metástasis axilares

6. Las metástasis de los ganglios supraclaviculares se reclasifican como N3 en lugar de M

La invasión de los ganglios linfáticos y/o las metástasis a distancia ocurren antes de que sean clínicamente visibles. Tras la intervención quirúrgica y el examen histopatológico de los tejidos extirpados pueden existir hallazgos que modifiquen la clasificación TNM. Es por esto, por lo que existe una clasificación patológica para clasificar estos hallazgos, y debe ser estudiada junto con la clasificación TNM clínica. Esta no reemplaza a la clasificación clínica y deben ser mantenidas ambas en la historia clínica del paciente. La clasificación clínica es utilizada para seleccionar la terapia y la patológica puede ser utilizada como guía para la aplicación de terapias adyuvantes, la estimación del pronóstico y la valoración de resultados. La clasificación TNM patológica del cáncer de mama se muestra en la tabla 4 (3).

Tabla 4: Clasificación patológica pTNM del cáncer de mama según la 6ª edición del manual de la AJCC.

Extensión a ganglios linfáticos regionales (pN)*.

Tumor primario (pT). Se utilizan los mismos criterios que en la clasificación clínica.

pNx	No se pueden estudiar los ganglios linfáticos regionales (p. ej. si han sido extirpados previamente).
pN0	Ausencia de metástasis en los ganglios regionales. Sin estudio adicional para células tumorales aisladas†.
pN0(i-)	Ausencia de metástasis en los ganglios regionales, con estudio inmunohistoquímico negativo.
pN0(i-)	Ausencia de metástasis en los ganglios regionales, con estudio inmunohistoquímico positivo, pero con el grupo de células $\leq 0,2$ mm.
pN0(i+)	Ausencia de metástasis por estudios histológicos en ganglios regionales con estudio molecular negativo (PCR)‡.
pN0(mol-)	Enfermedad de Paget del pezón sin tumor asociado. Si existe tumor asociado se clasifica según su tamaño
pN0(mol+)	Ausencia de metástasis por estudios histológicos en ganglios regionales con estudio molecular positivo (PCR).
pN1	Metástasis en 1 - 3 ganglios axilares y/o en la mamaria interna con afectación microscópica detectada por el estudio del ganglio centinela pero sin apariencia clínica.
pN1mi	Micrometástasis $>0,2$ mm y $\leq 2,0$ mm.
pN1a	Metástasis en 1 - 3 ganglios axilares.
pN1b	Metástasis en la cadena de la mamaria interna con afectación microscópica detectada por el estudio del ganglio centinela sin apariencia clínica.

1.1.6. FACTORES PRONÓSTICOS

Desde un punto de vista clínico, el cáncer de mama es una enfermedad heterogénea. A pesar de los avances en el diagnóstico precoz y en el tratamiento, aproximadamente 1 de cada 3 pacientes van a presentar metástasis a lo largo de la evolución de la enfermedad.

Los factores pronósticos y predictivos son esenciales de cara a predecir el riesgo de recidiva y a un manejo individualizado del cáncer de mama. Los factores pronósticos son aquellos que determinan o se correlacionan con la historia natural de la enfermedad en ausencia de una intervención adyuvante, y por lo tanto reflejan la agresividad inherente del cáncer, como por ejemplo: el status nodal, el tamaño tumoral o los subtipos histológicos. Los factores pronósticos pueden indicar si es necesario o no un determinado tratamiento, pero no discriminan los beneficios relativos de un determinado tratamiento. Por otro lado, los factores predictivos son aquellos asociados con la respuesta o falta de respuesta de un determinado tratamiento, como por ejemplo el status de RE o cerbB2. Los factores pronósticos tradicionales son: el estado ganglionar axilar, el tamaño tumoral, el grado nuclear, el grado histológico, el índice de proliferación, los receptores hormonales y el HER2. De hecho, estos dos últimos son factores predictivos. Los biomarcadores son útiles en Oncología, no solo por su papel pronóstico, sino porque son potenciales dianas moleculares para diseñar los tratamientos más óptimos. De esta forma, los receptores de estrógeno (RE) o de progesterona (RP) representan el criterio más relevante para identificar qué pacientes deben recibir un tratamiento endocrino. Igualmente, HER2 es la diana molecular de trastuzumab. El índice de proliferación Ki67 se ha reconocido de forma tradicional como un factor de mal pronóstico, pero los estudios recientes sugieren que es capaz de predecir el beneficio del tratamiento hormonal y quimioterápico (13). De esta forma, los tumores con mayor índice de proliferación se beneficiarían más de un tratamiento quimioterápico y en menor medida de un

tratamiento endocrino, y viceversa.

Los factores pronósticos tradicionales han permitido desarrollar modelos del riesgo como el de los criterios de *St Gallen* (11,12), Indicador Pronóstico de *Nottingham* (13), el Consenso de Instituto Americano de la salud y el Adjuvant! Online. En cualquier caso, estos factores pronósticos y predictivos son muy inexactos a la hora de identificar el riesgo de recidiva y llevan, a menudo a sobre o infraactuaciones terapéuticas cáncer de mama estadio inicial. Actualmente hay técnicas con resultados muy prometedores, como son las plataformas génicas que permiten determinar perfiles de expresión génica que obtienen una clasificación molecular más exacta que los criterios clásicos y que pueden predecir el riesgo de recidiva y el beneficio a los agentes quimioterápicos.

Ki67

Los marcadores de proliferación celular se han usado como factor pronóstico en pacientes con cáncer de mama en estadio inicial, así como en otros tumores. El Ki67 se expresa únicamente en las fases proliferativas del ciclo celular y cuando disminuye la sobreexpresión del mismo hay menor proliferación celular (14). La expresión del Ki67 se estima generalmente como el porcentaje de células tumorales positivas teñidas por el anticuerpo, siendo la tinción nuclear el criterio más común para determinar el de índice proliferativo. En el cáncer de mama, la mayoría de los estudios muestran una fuerte correlación estadísticamente significativa con la supervivencia, en análisis uni y multivariantes (15,16).

Receptores de Estrógeno y Progesterona (RE y RP)

Los RE y RP son proteínas de membrana implicadas en rutas de señalización intracelular. Los estrógenos y la progesterona son reguladores esteroideos bien conocidos que regulan entre otros aspectos el crecimiento, diferenciación y supervivencia de las células

epiteliales mamarias. Además de ser de gran importancia en los tumores en mujeres en edad reproductiva, la aromatización local de los andrógenos adrenales provee estrógenos adicionales en los años postmenopáusicos. Los estrógenos y progesterona actúan a través de sus receptores nucleares respectivos para modular la transcripción de los genes diana (17).

La sobreexpresión de los RE es un factor pronóstico conocido en pacientes con cáncer de mama. Generalmente, los tumores RE-positivos se asocian con crecimiento tumoral lento y de bajo grado histológico y por lo tanto con mejor pronóstico (17). Más del 90% de los tumores lobulillares son RE-positivos; mientras que los carcinomas inflamatorio y medular son predominantemente RE-negativos. Los tumores negativos a RE y RP generalmente se asocian a enfermedad agresiva.

HER2

HER2 (también conocido como *c-erbB-2* o *neu*) es un protooncogén que codifica una tirosin kinasa que pertenece a la familia del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). Se sobreexpresa en aproximadamente el 30% de los cánceres de mama. El 60% son carcinomas ductales *in situ* y 20–30% carcinomas infiltrantes (18,19) La amplificación y/o sobreexpresión del HER2 se asocia a menor tiempo libre de enfermedad en pacientes con ganglios positivos (20).

El anticuerpo monoclonal humanizado, trastuzumab (Herceptin[®], Genentech, CA) se utiliza para el tratamiento de pacientes HER2-positivos (16,19). Trastuzumab ha demostrado su eficacia y seguridad, y por lo tanto está aprobado en todos los escenarios de la enfermedad: adyuvancia, neoadyuvancia y enfermedad metastásica (16,21). Lapatinib, un inhibidor de la actividad tirosin-quinasa del receptor HER2+ también ha demostrado ser eficaz en cáncer de mama metastásico HER2+.

1.2. CLAM (CANCER DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO)

Aproximadamente del 5% al 10% de los cánceres de mama debutan como enfermedad loco/regionalmente avanzada (22). El término CLAM se refiere a tumores grandes, ocasionalmente asociados a afectación de la piel y/o de la pared torácica o con ganglios axilares fijos o con afectación de la cadena mamaria interna ipsilateral o de ganglios supraclaviculares. También incluye el cáncer de mama inflamatorio (23,24). Según la clasificación TNM de la AJCC del 2002 corresponde a tumores en estadio IIB y III (10). Las pacientes con este tipo de tumores requieren una aproximación multidisciplinaria y con tratamientos complejos, ya que presentan una importante incidencia de recurrencia locorregional y de metástasis a distancia (25). Su manejo clínico y terapéutico es un reto médico.

1.3. QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE

El diagnóstico precoz y tratamiento óptimo son las claves fundamentales para la reducción de la mortalidad por cáncer de mama. En el momento actual el tratamiento estándar del CLAM es la quimioterapia neoadyuvante seguida de cirugía oncológica incluyendo linfadenectomía axilar e irradiación locorregional, con posterior tratamiento adyuvante hormonal y trastuzumab en los tumores hormonosensibles o con sobreexpresión de HER2 respectivamente (24,26).

Los objetivos principales de la quimioterapia prequirúrgica son: la reducción del tamaño tumoral, lo que conlleva un mayor número de cirugías conservadoras, la predicción del pronóstico de la paciente según la respuesta tumoral a la quimioterapia y el intento de disminuir o eliminar las micrometástasis a distancia y monitorizar “in vivo” la respuesta al tratamiento antineoplásico. Sin embargo, una pequeña proporción de pacientes presenta

tumores que no responden al tratamiento neoadyuvante basado en antraciclinas y/o taxanos (27). En cuanto al tiempo libre de enfermedad y al de supervivencia global, ambos son similares en los grupos de pacientes que reciben quimioterapia neoadyuvante y quimioterapia adyuvante postquirúrgica (26, 28,29).

1.4. EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO NEOADYUVANTE

Precisamos métodos que evalúen de forma precisa la respuesta al tratamiento neoadyuvante, con el fin de, en la medida de lo posible, individualizar al máximo los tratamientos y predecir la respuesta al tratamiento neoadyuvante. Además, dada la rápida evolución en el desarrollo de nuevas terapias contra el cáncer, los métodos que las evalúan deben de estar a su vez en constante evaluación y desarrollo.

Dependiendo del tratamiento y la patología, puede ser interesante medir la respuesta en un momento o con un método determinado. En el tratamiento neoadyuvante en el cáncer de mama, los momentos más adecuados a la hora de valorar la respuesta son, o bien tras los primeros ciclos, o bien al final de todo el tratamiento. En cuanto al método de evaluación, se utilizan de forma general: la evaluación clínica, técnicas de imagen y la anatomía patológica que sigue siendo el patrón de oro.

1.4.1. MOMENTO DE LA EVALUACIÓN

La valoración de la respuesta al principio del tratamiento quimioterápico, tiene varios objetivos. Uno de ellos es la identificación de las pacientes que no responden al tratamiento de forma temprana, con el fin de que éstas pudieran beneficiarse de ciclos de quimioterapia más prolongados o de quimioterapias alternativas (25). Además en las pacientes en las que el

tratamiento no es efectivo, se podrían evitar los efectos secundarios (nauseas, alopecia, toxicidad hematológica, neurotoxicidad (taxanos) o cardiotoxicidad (antraciclinas)) (26). También podría reducirse el número de pacientes que desarrolla metástasis ante una quimioterapia inefectiva, el tiempo de retraso a la cirugía y el gasto innecesario (30).

En cuanto a la valoración de la respuesta al final del tratamiento neoadyuvante, un estudio de imagen prequirúrgico de forma ideal tendría que aportar información sobre:

1. si las pacientes son respondedoras a la quimioterapia neoadyuvante o no,
2. la localización y extensión tumoral que pueda influenciar el tipo de cirugía o la necesidad de tratamientos médicos adicionales y
3. la información pronóstica para valoración de futuros tratamientos (31).

1.4.2. MÉTODOS DE EVALUACIÓN AL TRATAMIENTO

1.4.2.1. DESARROLLO DE FÁRMACOS

Las técnicas de imagen juegan un papel clave para conocer si debemos continuar, cambiar o abandonar un tratamiento. Un tratamiento óptimo antitumoral debería prolongar la supervivencia y también debería preservar una buena calidad de vida y un coste-beneficio adecuado. Demostrar aumento de supervivencia en algunos cánceres de lenta progresión, puede llevar de 5 a 10 años, o incluso más tiempo.

La translación de la Medicina Básica a la práctica clínica de un fármaco para el tratamiento de cualquier tipo de cáncer, se realiza a partir del Ensayo Clínico, que incluye una evolución de la Fase I, a la II y a la III. En la Fase I se determina la toxicidad del fármaco y se decide que dosis es adecuada para los siguientes estudios. En la Fase II se obtiene la evidencia de actividad antitumoral, por ejemplo, examinando la tasa de respuesta tumoral versus un control histórico tratado con un fármaco establecido. Los fármacos con una baja tasa de respuesta, no pasan a ser probados en la clínica. Otra forma de comprobar la actividad

antitumoral, es usar una muestra de mayor tamaño y realizar un ensayo randomizado, en el que se compara el nuevo tratamiento con un tratamiento estándar (32–34). Una vez que la actividad del fármaco queda demostrada o sugerida, se realizan los ensayos en Fase III. Los ensayos en Fase III son de mayor tamaño y tienen de forma característica un brazo control tratado con una terapia estándar. No todos los ensayos en Fase III tienen éxito, pero todos ellos son costosos en tiempo y dinero.

1.4.2.2. MEDICIÓN DE LA RESPUESTA; EVALUACIÓN ANATÓMICA

Existe un creciente interés en obtener medidas subrogadas de supervivencia como la tasa de respuesta, el tiempo hasta la progresión o el intervalo libre de enfermedad. La principal forma de evaluar la respuesta al tratamiento, desde el punto de vista anatómico, es midiendo el tamaño tumoral. En muchos tumores sólidos, existe evidencia de que, los fármacos que consiguen reducir el tamaño tumoral en ensayos en fase II, tienen más posibilidades de demostrar posteriormente en estudios en fase III una mejoría en la supervivencia global o en otros tiempos medidos hasta eventos. Sin embargo, la medición de la reducción del tamaño tumoral y del tiempo libre de progresión, son solamente válidos como objetivo si se basan en unos criterios estándar y aceptados de forma general.

1.4.2.2.1. CRITERIOS DE MOERTEL, CRITERIOS DE LA OMS Y CRITERIOS RECIST

En los años 60 y 70, con el desarrollo de una variedad prometedora de terapias anticancerígenas, fundamentalmente citotóxicos, existía una clara necesidad para la estandarización de los criterios de respuesta. Una de las primeras propuestas para la estandarización de dichos criterios fue realizada por *Moertel* (35) en 1976, que estudió la valoración de la respuesta mediante la exploración física. Posteriormente, ha quedado demostrado, que la medición del tamaño tumoral mediante la exploración física, presenta una baja precisión diagnóstica y reproducibilidad y que no permite distinguir entre tumor residual

y tejido fibrótico cicatricial (23), además, de que no presenta relación con el pronóstico de las pacientes (24).

En 1979, la OMS (Organización Mundial de la Salud) intentó estandarizar la determinación de la respuesta al tratamiento creando un manual de criterios de respuesta para tumores sólidos (36). Los criterios de la OMS introdujeron el concepto de la determinación global de la carga tumoral, sumando los productos de las medidas bidimensionales de las lesiones y la evaluación del cambio durante el tratamiento con respecto al estudio inicial.

Debido a que la TC (Tomografía Computarizada) de cuerpo no se generalizó hasta los 80, la mayoría de las medidas tumorales realizadas previamente, se obtenían mediante la palpación o mediante radiografías de tórax. Entre el tiempo de desarrollo de los criterios de la OMS y de los criterios RECIST (Criterios de Evaluación de la Respuesta para Tumores Sólidos), la imagen seccional con TC y RM (Resonancia Magnética) se incorporó a la práctica en Oncología.

Los criterios RECIST se publicaron en el 2000 y fueron el resultado del reconocimiento de algunas limitaciones de los criterios de la OMS (37). Además, en las décadas posteriores, a la publicación de los criterios de la OMS, grupos de cooperación y compañías farmacéuticas “modificaron” dichos criterios, frecuentemente para acomodarlos a las nuevas tecnologías y para concretar aspectos que no estaban definidos en el documento original. Esto llevó a confusión en la interpretación de los diferentes ensayos, y se observó que, la aplicación de diferentes criterios de respuesta, conllevaba conclusiones muy diferentes sobre la eficacia del mismo régimen de tratamiento. En respuesta a estos problemas, a mediados de los 90 se formó un grupo de trabajo internacional que tenía como objetivo estandarizar y simplificar los criterios de respuesta. Estos nuevos criterios se conocen como RECIST. Algunos puntos claves de los criterios RECIST originales incluyen: definiciones de tamaño mínimo de lesiones medibles, instrucciones de cuántas lesiones a seguir y la

recomendación del uso de medidas unidimensionales mejor que bidimensionales para la evaluación global de la carga tumoral. Estos criterios han sido ampliamente adoptados por instituciones académicas, grupos de cooperación y en ensayos de la industria, donde los objetivos primarios son la respuesta y la progresión. Además las autoridades reguladoras aceptaron los RECIST como una guía apropiada para estas determinaciones. En el año 2008 se desarrolla una versión revisada de los criterios RECIST del 2000 (versión 1.1) (38).

1.4.2.2.2. LIMITACIÓN DE LOS CRITERIOS DE RESPUESTA ANATÓMICOS

A pesar de que los criterios RECIST se han usado de forma bastante generalizada en los últimos años, algunas cuestiones siguen sin estar resueltas; ni siquiera en RECIST 1.1. La reducción de datos continuos como el tamaño y la respuesta tumoral en 4 categorías de respuesta puede conllevar la pérdida de información potencialmente valiosa (32, 33,39). Por otra parte, en algunos tumores con tratamiento citostático, la enfermedad estable en largos periodos de tiempo es un resultado muy beneficioso. Un ejemplo de esto son los tumores del estroma gastrointestinal (GIST), en los que el tamaño tumoral se reduce lentamente pero los pacientes viven por largos periodos de tiempo con enfermedad estable (40,41). Ante la limitación del tamaño tumoral como herramienta de evaluación de respuesta en estos casos, se han buscado otras características tumorales que pudieran servir a este fin. Los criterios de *Choi* desarrollados para los GIST, incluyen la determinación del tamaño y de las unidades *Hounsfield* (HU) antes y después del tratamiento. Con los criterios de *Choi*, una disminución del 10% del tamaño o un 15% de disminución de las HU se asocia con una buena respuesta (40,42). Otro problema de los RECIST es que la variabilidad interobservador. La mayoría de los errores en la clasificación ocurren cuando diferentes lectores valoran el estudio basal y de control (43). Nuevas técnicas como la tomografía de emisión de positrones (PET) con 18F-2-fluoro-2-desoxi-D-glucosa (^{18}F -FDG) pudieran aportar más información en estas situaciones (39).

1.4.2.3. ¹⁸F-FDG PET

1.3.2.3.1. TÉCNICA

La PET (Tomografía por Emisión de Positrones) es una técnica no invasiva de diagnóstico e investigación "in vivo" por imagen, capaz de medir múltiples funciones intratisulares del cuerpo humano. Al igual que el resto de técnicas diagnósticas en Medicina Nuclear, la PET se basa en detectar y analizar la distribución tridimensional que adopta en el interior del cuerpo un radiofármaco administrado a través de una inyección intravenosa. Según qué se desee estudiar se usan diferentes radiofármacos. La ¹⁸F-FDG PET permite la visualización en tres dimensiones del metabolismo regional de la glucosa en el organismo. Tras la captación de la glucosa por parte de los transportadores al interior celular, la glucosa y la FDG son fosforiladas por la hexoquinasa intracelular. La FDG-6 fosfato es atrapada y ya no sirve como sustrato para la glicolisis, la síntesis de glucógeno o las vías de la pentosa fosfato (44). Existen trabajos que sugieren que numerosos agentes citotóxicos y citostáticos afectan directa o indirectamente a las vías, a los transportadores y a las enzimas metabólicas de la glicolisis (45).

La captación de ¹⁸F-FDG puede determinarse mediante la observación visual de las imágenes o por la medición de la captación de interés en una región de interés (ROI) en la imagen de PET. El SUVmax (*Standardized Uptake Value*) es la medida semicuantitativa de la captación de ¹⁸F-FDG más utilizada. El SUVmax en un tejido dado se calcula con la siguiente fórmula:

$$SUVmax = \frac{18F-FDG (Bq/mL) \times 1000}{18F-FDG (Bq/mL \text{ inyectada}) \times \text{Peso (Kg)}}$$

En el cáncer de mama no tratado, la avidéz por la ^{18}F -FDG ha demostrado estar en relación con una mayor densidad de microvascularización, de expresión de receptores Glut-1 y con un mayor índice mitótico de las células tumorales (46). En la práctica clínica, la PET ha demostrado ser capaz de identificar tumores primarios, adenopatías regionales y metástasis a distancia con alta precisión diagnóstica en varios tumores, incluyendo el cáncer de mama primario y recurrente (47). En pacientes con cáncer de mama además, ha demostrado ser una herramienta muy potente para la estadificación y reestadificación (48,49).

La PET-TC es una técnica relativamente reciente que supera las ventajas de la PET y de la TC por separado (50–52). La TC es una técnica de diagnóstico estructural con buena resolución espacial y permite detectar cambios anatómicos, pero no aporta información del estado metabólico de las lesiones. Sin embargo la PET aporta información metabólica pero es más imprecisa en detectar los límites de las lesiones (53) Por ello la fusión de PET y TC integradas en un mismo equipo puede combinar información metabólica y estructural y puede aumentar la sensibilidad en detectar lesiones (50–52).

1.4.2.3.2. PET-TC Y RESPUESTA AL TRATAMIENTO

La PET cuantitativa se introdujo para la monitorización temprana y secuencial al tratamiento en el cáncer de mama en 1993 (54). Desde entonces ha existido un creciente interés en la utilización de la PET para determinar, de forma precoz, si un tumor está o no respondiendo a la terapia (54). En la actualidad existen abundantes datos de que la PET es una herramienta útil para determinar la respuesta en una variedad de enfermedades al final del tratamiento, en la mitad de la terapia y poco después del inicio del tratamiento.

A pesar de la rápida integración de la PET-TC en la práctica clínica en pacientes individuales, ha habido relativamente poca integración de esta técnica en los ensayos clínicos que estudian el papel de nuevos tratamiento antitumorales. Esto ha sido debido, en parte, a la

variabilidad en la forma de realizar los estudios entre centros y a la falta de uniformidad en la forma de determinar si ha habido respuesta. Dada la importancia clínica de la PET-TC, es fundamental la existencia de criterios de respuesta que permitan incluirla también en ensayos clínicos.

Determinación de la respuesta por PET:

Desde la introducción de la PET en la práctica clínica han surgido muchos problemas a la hora de determinar la mejor forma de valorar la respuesta al tratamiento, siendo muchos de ellos aún motivo de debate. Algunos de estos problemas y cuestiones han sido: determinar si es más apropiada una interpretación cualitativa o cuantitativa de los cambios metabólicos producidos por el tratamiento; determinar si una escala de respuesta debería de ser binaria (sí/no) o continua (dando varios grados de respuesta); determinar si lo que debería registrarse es la región más metabólica del tumor o si también deberían registrarse la glicolisis de toda la carga tumoral y el volumen tumoral y por último definir el qué constituye un estudio negativo.

Interpretaciones cualitativas:

Las interpretaciones cualitativas contienen mucha información como la experiencia clínica, las expectativas de patrones de enfermedades para enfermedades específicas, y el conocimiento de las variables normales y artefactos. En estudios PET realizados al finalizar el tratamiento frecuentemente se ha utilizado la valoración cualitativa para determinar la conversión de una PET marcadamente positiva a un estudio totalmente negativo al final de la terapia. *Juweid y Cheson* en el desarrollo de los criterios IWC (*Internacional Workshop Criteria*) para linfoma, dicotomizaron los resultados en positivos y negativos en relación a la intensidad de la captación del radiotrazador, comparado con el *pool* sanguíneo o las estructuras normales circundantes (55). Sin embargo hay errores a este acercamiento, ya que

se han descrito patrones intermedios de captación con pronóstico intermedio. Uno de esos patrones fue descrito por *Mikhaeel et al* (56) y fue llamado captación mínima residual. Estudiaron 102 pacientes de forma retrospectiva e identificaron un grupo de pacientes con leve captación de FDG residual que presentaban una supervivencia libre de enfermedad estimada a 5 años, más cercana, pero aparentemente diferente, a la del grupo PET negativo que a la del grupo PET positivo. Múltiples autores han utilizado el análisis visual para predecir supervivencia con excelente capacidad de estratificar el riesgo entre estudios positivos y negativos (57–60). *Hicks* ha defendido las determinaciones cualitativas y ha enfatizado el considerable valor de la percepción del lector en diferenciar las alteraciones inducidas por el tratamiento de la progresión de la enfermedad. Otros investigadores han defendido que la imagen cualitativa es más exacta que la cuantitativa como en la determinación de la afectación ganglionar en el cáncer de pulmón (57). Además hay pocos datos de la reproducibilidad de las lecturas cualitativas de la PET para el diagnóstico de la respuesta al tratamiento, la cual es de suma importancia en la práctica clínica y en los ensayos clínicos. En las interpretaciones de estudios de la axila en cáncer de mama no tratado se identificó una precisión moderada inter observadores cuando se utilizaron criterios cualitativos (58).

Interpretaciones cuantitativas:

Al ser la PET un método de imagen intrínsecamente cuantitativo, la posibilidad de realizar medidas cuantitativas que aporten más información que las medidas cualitativas y potencialmente reproducibles, es una alternativa más atractiva. La capacidad de detectar pequeños cambios en el metabolismo de la glucosa de forma cuantitativa se demostró hace 15 años en estudios de tratamiento neoadyuvante de cáncer de mama primario (54). Se han probado más de 30 formas para monitorizar la respuesta al tratamiento. La forma más

utilizada de medir la acumulación de la FDG en los tejidos, es registrando el valor de captación máximo estandarizado (SUVmax) en las lesiones, que generalmente se correlaciona bien con métodos analíticos más complejos (59, 60). Sin embargo, el SUV pico (SUVp) también presenta un uso creciente. Dado el uso tan común del SUVmax puede parecer que sea el mejor método; sin embargo, también puede ser debido, en parte al menos, a que es fácilmente medible en las estaciones de trabajo actuales. Hay que tener en cuenta que el SUVmax es muy dependiente de la calidad estadística de las imágenes y del tamaño del pixel máximo (61). El SUV es dependiente de múltiples aspectos referentes a la preparación del paciente antes de la prueba y a la adecuada calidad del estudio. Algunos de los factores que influyen en la variabilidad del SUV son: el tipo de escáner, el periodo de captación antes de la prueba o la dosis inyectada de ^{18}F -FDG. Para conseguir SUVs reproducibles, es imprescindible una estandarización absoluta y rigurosa del protocolo de realización de los estudios. La estandarización de estos protocolos se ha visto bien resumida en un documento de consenso de los institutos nacionales de salud (*National Institutes of Health*) y en una publicación de *The Netherlands* (62,63). Algunas de las recomendaciones son: la realización de los estudios en equipos bien calibrados y mantenidos, que los pacientes deben ayunar al menos de 4–6 horas antes de la prueba, que la glucemia debe ser menor de 200 mg/dL, que los pacientes pueden estar tomando antidiabéticos orales, pero no insulina y que la PET debería obtenerse de 50–70 minutos tras la inyección del radiotrazador.

Para valorar los cambios en el SUV con el tratamiento, se ha demostrado que el porcentaje de descenso (Δ SUV) es menos dependiente de las características del ROI que los valores absolutos de cambios en el SUV (61).

1.4.2.4. CRITERIOS DE RESPUESTA METABÓLICOS

1.4.2.4.1. CRITERIOS DE RESPUESTA EORTC-PET

Los criterios de respuesta EORTC (*European Organization for Research and Treatment of Cancer*) PET se propusieron en 1999 (64). En su trabajo, los autores trataron varios puntos importantes en cuanto a la respuesta con PET-TC: la importancia de una cuidadosa preparación del paciente; el menor descenso del SUV de forma temprana con un tratamiento efectivo que de forma tardía; el hecho de que con un tratamiento inefectivo, los tumores puedan progresar no solo aumentando el SUV, sino también creciendo físicamente; la necesidad de que existan métodos precisos y reproducibles con el fin de obtener unos resultados precisos; y la necesidad de actualizar estos criterios según la literatura madure (64).

1.4.2.4.2. CRITERIOS DE RESPUESTA PERCIST 1.0.

Basados en la extensa literatura que apoya el uso de la PET-TC para determinar la respuesta al tratamiento, así como las limitaciones conocidas de la imagen anatómica, en el 2009, se propone un borrador que pretende establecer criterios de respuesta útiles para ensayos clínicos y para la práctica clínica. Estos criterios se han llamado PERCIST (*PET Response Criteria in Solid Tumors*) (40). En los criterios PERCIST, la respuesta a la terapia se determina como una variable continua expresada como el porcentaje del cambio en la captación de glucosa. Una respuesta metabólica completa se define como una desaparición metabólica del tumor activo. Una respuesta parcial se considera un descenso del 30 % del SUV pico de la lesión más intensa antes del tratamiento y la más intensa después del tratamiento. Siguiendo los consejos de los criterios RECIST, se recomienda medir la captación de glucosa en 5 lesiones. Sin embargo, se desconoce la forma óptima de combinar los resultados del porcentaje del cambio de la captación de glucosa de varios tumores para predecir la respuesta. La incertidumbre de cómo combinar de forma precisa la captación de glucosa de 5 lesiones y la evidencia de que una serie de datos más restringida de menos tumores es frecuentemente adecuada, además de la simplicidad de los cálculos son otros de los motivos por los que en este primer nivel de análisis de PERCIST 1.0, se sugiere que para

clasificar la respuesta se debería utilizar solamente porcentaje de la diferencia de captación entre el tumor con mayor captación en el primer estudio y el de mayor captación en el segundo estudio. Además, en los criterios PERCIST, se incluyen recomendaciones sobre el tiempo de espera tras la quimioterapia o la forma de realización de los estudios PET.

En cuanto al momento del tratamiento quimioterápico en el que debería realizarse la PET-TC, en general, la literatura sugiere que un estudio temprano tras el tratamiento (por ejemplo tras 1 ciclo y justo antes del siguiente ciclo) puede ser razonable con el fin de determinar que el tumor no muestra resistencia primaria al tratamiento (23,65). Además la PET parece tener un papel fundamental en la evaluación de los cambios precoces ya que preceden a los cambios en el volumen tumoral. En la evaluación inicial durante el tratamiento en el cáncer colorrectal, de pulmón y ovario, la PET-TC ha mostrado resultados prometedores (65–67). La PET-TC al final del tratamiento se realiza frecuentemente para la reestadificación con el fin de determinar si se debería realizar tratamiento neoadyuvante adicional o cirugía.

1.5. RESPUESTA AL TRATAMIENTO EN EL CLAM

1.5.1. RESPUESTA CLÍNICA

Para medir la respuesta desde el punto de vista clínico se utiliza la información obtenida de la exploración en cuanto a la reducción del tamaño tumoral sin o con la información obtenida de las diferentes pruebas de imagen. La respuesta clínica se ha comparado con la anatomía patológica que sigue siendo el patrón de oro (23).

En las pacientes con CLAM que reciben tratamiento neoadyuvante, se identifica respuesta clínica hasta en el 70-90%, dependiendo del tratamiento y de los ciclos recibidos (22). Sin embargo, únicamente un 20% de las pacientes que demuestran respuesta clínica al

tratamiento con quimioterapia neoadyuvante van a presentar respuesta patológica completa (23).

1.5.2. TÉCNICAS DE IMAGEN TRADICIONALES

La respuesta a la quimioterapia en el CLAM, se ha medido de forma tradicional con la exploración clínica complementada con eco y mamografía. Las técnicas de imagen dedicadas al estudio de la mama, que incluyen la mamografía, ecografía y RM se han utilizado para valorar la respuesta al tratamiento fundamentalmente midiendo el tamaño tumoral (68,69). Al igual que la exploración clínica los estudios anatómicos tienden a sobrestimar el tamaño tumoral debido a la fibrosis y necrosis inducida por el tratamiento (70). Una limitación de la mamografía es que no aporta imágenes sectoriales sino proyectadas. La superposición de parénquima mamario o de implantes puede afectar la precisión diagnóstica en el contexto del control a la terapia. La ecografía, como método complementario a la mamografía, tampoco puede excluir tumor residual, fundamentalmente debido a que no puede diferenciarlo de la fibrosis (23). En pacientes en tratamiento neoadyuvante, la RM presenta una mayor correlación con la anatomía patológica con respecto a la exploración física, la mamografía y la ecografía (70,71). La RM dinámica con contraste identifica propiedades funcionales además de las características morfológicas, permitiendo la detección de los cambios en los patrones realce de contraste que preceden a los cambios en el tamaño tumoral. La RM de difusión refleja las propiedades del movimiento intracelular de las moléculas de agua, aportando información sobre la integridad de las membranas y la celularidad tumoral. La difusión del agua se puede calcular de forma cuantitativa con el coeficiente de difusión aparente (ADC). *Fangberget et al.* encontraron una precisión del 80 % para detectar enfermedad residual mediante RM (72). A pesar de la mayor precisión de la RM comparada con otras técnicas de imagen, también presenta limitaciones. Las más importantes son la

limitación de su valor predictivo negativo, infraestimando la enfermedad residual (70, 71,73) y el que en ocasiones no permite detectar el tumor residual que presenta un patrón disperso con varios focos tumorales macro o microscópicos como ocurre en el cáncer lobulillar o en los tumores multifocales (72,74). Para la predicción de la RCp la RM ha demostrado ser una modalidad más específica (95,8% vs. 62,5%) pero menos sensible (62,5% vs. 100,0%) que la PET-TC (75).

1.5.3. PET-TC

En el cáncer de mama se ha postulado que la cuantificación del metabolismo tumoral de forma secuencial con PET-TC proporciona una forma sensible de detectar la respuesta temprana al tratamiento (27,31). Además, el SUVmax de las lesiones tumorales se correlaciona con varios marcadores pronósticos histopatológicos y es una herramienta potencial para predecir el pronóstico de pacientes con cáncer de mama (76). Por ello, la PET-TC realizada antes y tras los ciclos de quimioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama puede servir como factor pronóstico independiente (77).

En la actualidad, existe poca información en cuanto a la valoración de enfermedad residual tras la quimioterapia primaria en el cáncer de mama, mediante PET y su papel aun no está definido (23). Ésta técnica parece ser más sensible que los métodos convencionales, ya que distingue mejor el tejido tumoral del tejido necrótico y fibrótico (77–80). Existen varios trabajos que estudian la respuesta al tratamiento neoadyuvante en el cáncer de mama, estando los más importantes recogidos en un metaanálisis publicado en septiembre del 2011 (81). En la tabla 5 se resumen los 19 estudios analizados en este metaanálisis.

Tabla 5. Principales características de los estudios de evaluación de la respuesta al tratamiento neoadyuvante mediante PET-TC.

	Número pacientes	Edad media, años (rango)	Estadio	Tratamiento	Criterio anatomopatológico	% de respondedores	Tiempo realización PET	Criterio PET
Park et al. (64)	32	45 (28–67)	CMLA	Quimio neoad: ATX/TGZ*(3/6)	pCR	25	Antes y 18 días tras quimio	RR > 50%
Dose-Schwarz et al.	89	50 (30–66)	Grande o CMLA	Quimio neoad: ET *4 or EP cada*3 + CMF	pCR + pMRDa	18	Tras quimio precx	SUV < 1.5 mejor
Choi et al.	41	45 (24–63)	T > 4 cm o N I/II	Quimio neoad: 3–8 ciclos, principalmente AC*4	pCR	17	Antes, después de fin de quimio	RR > 50%
Jung et al.	66	44 (21–64)	Estadios II, III	Quimio neoad: TX or AC*4	pCR	15	Antes y tras 4º ciclo	RR > 84.8%
Schneider-Kolsky et al.	60	50 (30–70)	CMLA	Quimio neoad: T*4 + CEF*4	pCR	14	Antes y después del 4º, 8º ciclo	RR > 75% tras 4º ciclo
Martoni et al.	34	48 (31–72)	CMLA o M1 (oligometástasis)	Quimio neoad: basado en antraciclinas/taxanos*(6–8)	pCR + pMRD: TRG4–5 (Miller-Payne): > 90% reduce de cél	21	Antes y después del 2º y 4º ciclo y precx	RR > 50% tras 2º ciclo
Ueda et al. (69)	12	74 (68–83)	Operable T1-T2, N0, M0	Tto. neoendocrino: letrozole durante 12 ss	Grado lb: > 1/3 desaparición o degeneración de células tumorales	17	Antes y a las 4, 12 ss de terapia	RR > 40% a las 4 ss
Kumar et al.	23	45 (25–60)	Grande	Quimio neoad: CAF*6	Células malignas < 25 % del área tumoral	65	Antes y después	RR > 50%
Dose-Schwarz et al.	104	50 (29–65)	Grande o CMLA	Quimio neoad: ET/plus CMF*(4 o 6)	pCR + pMRDd	16	Antes y después 1º, 2º ciclo	RR > 45% tras 1º ciclo, RR > 55% tras 2º ciclo
Berrido-Riedinger et al.	47	48 ± 9a	Cualquier T y N	Quimio neoad: TPZ*6, o CEX*4, o FEC*4, o ET*6	pCR	23	Primero, después 1º ciclo	RR > 60%
McDermott et al. 2007	96	51 ± 10a	Grande o CMLA	Quimio neoad: basado antraciclinas *(6 or 8)	pCR + pMRD: TRG4-5 (Miller-Payne): > 90% reducción de células	28	Antes, después, 1º, mitad tto., fin quimio	RR > 64% mejor al final
Rousseau et al.	64	49 (33–75)	Estadios II, III	Quimio neoad: fundamentalmente (78%) CEF*6 o CEF*3 + T*3	Grado A + B: ≥50% ausencia de tumor	56	Antes, después 1º, 2º, 3º, 6º, ciclo	RR > 40% mejor tras 2º ciclo
Kim et al.	50	46 (27–68)	Grande o CMLA	Neo-chemo: AC, AT, ACT or TX	pCR + pPre	54	Antes, después	RR > 79%
Smith et al.	30	49 (31–72)	Grande o CMLA	Quimio neoad: CVA P*4 + (CVAP o T)*4	pCR + pPre	38	Antes, después 1º, 2º, 5º, 8º ciclo	DUR > 20% mejor tras 1º ciclo
Schelling et al.	22	50 (41–60)	Grande o CMLA	Quimio neoad: EC o ET*(3 o 4)	pCR + pMRDd	29	Antes, después 1º, 2º ciclo	RR > 55% mejor tras 2º ciclo
Bassa et al.	16	44 (31–60)	Estadios II, III (primario y ganglios)	Quimio neoad: FAC*(4–6)	No claro	6	Antes, entre 1º y mitad tto., final quimio	No captación significativa visual en estudio base

- Tratamiento quimioterápico: C ciclofosfamida, A adriamicina, E epirrubicina, G gemcitabina, M metotrexate, F fluorouracilo, Z trastuzumab, X capecitabina, V VCR, P prednisona, T basada en taxanos
- CMLA: cáncer de mama localmente avanzado
- Grande: mayor de 3 cm si no se especifica
- ^a Media \pm DS
- EMRp: focus dispersos < 2mm si no se especifica (Honkoop et al.)
- RR: Tasa de reducción; generalmente del SUVmax

1.5.4. RESPUESTA ANATOMOPATOLÓGICA

Los criterios histopatológicos se basan en la extensión de tumor residual y en los cambios regresivos en el tejido tumoral (22). Aunque se han propuesto varias formas de graduar la respuesta anatomopatológica, sigue sin existir un criterio universalmente aceptado (82). Algunos ejemplos de las diferentes clasificaciones son: la de *Miller y Payne*, la de *Sinn*, la escala de *Sataloff* (83,84), utilizada en algunos trabajos (83,85), o la de *Honkoop et al.* (86), utilizada por otros autores (30).

Un principio fundamental en los ensayos clínicos sobre respuesta al tratamiento neoadyuvante es que la respuesta, como objetivo principal, debería estar fuertemente relacionada con un aumento en la supervivencia de las pacientes. La respuesta completa patológica (RCp) se ha asociado con un aumento de la supervivencia y se ha adoptado como objetivo primario en ensayos que evalúan los diferentes tratamientos neoadyuvantes (87).

Sin embargo, existe dificultad para definir respuesta patológica completa. Mientras que parece claro que la definición de RCp debería incluir a las pacientes sin enfermedad invasiva residual en la mama (pT0), la presencia de metástasis ganglionares, la celularidad mínima residual y el carcinoma residual *in situ*, no se definen de forma constante como RCp o enfermedad residual (ER) (87). *Honkoop et al.* (85) definen la RCp como ausencia de tumor residual, la enfermedad extensa residual (GRD) cuando existe una infiltración microscópica extensa y/o cuando se evidencia tumor macroscópico residual. La enfermedad mínima

residual (EMR) se refiere a la ausencia de enfermedad microscópica o a cuando se detectan únicamente pequeños focos microscópicos tumorales dispersos. Las pacientes con RCp o EMR tras el tratamiento quimioterápico neoadyuvante, presentan mayor supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global comparadas con las no respondedoras (22,88–90). Generalmente se tiende a dicotomizar la respuesta en RCp y en ER, sin embargo, la RD tras el tratamiento neoadyuvante generalmente incluye un amplio espectro de respuestas, desde casi RCp hasta resistencia franca (87).

1.5.4.1. CARGA TUMORAL RESIDUAL (RCB):

Symanns et al. (87) proponen medir la carga tumoral residual (RCB) como una variable continua derivada del tamaño del tumor primario, la celularidad del campo tumoral y la afectación axilar. Combinan características importantes de la enfermedad residual para obtener un índice de carga tumoral residual (RCB). Cada variable en la ecuación para obtener la RCB tiene un significado pronóstico. Como resultado, la RCB es fuertemente pronóstica y representa un continuo en la población tratada. Las variables que se utilizan para calcular el RCB se pueden obtener revisando la anatomía patológica e introduciéndolas en una calculadora que está disponible de libre acceso en internet. El RCB puede también dividirse en 4 categorías (RCB-0 a RCB-III). Las pacientes con EMR (RCB-I) presentaron el mismo pronóstico a 5 años que las que tenían RCp (RCB-0), independientemente del tratamiento quimioterápico y hormonal recibido o del estado patológico de enfermedad residual. Por ello, la combinación de RCB-0 (RCp) y RCB-I expande el subtipo de pacientes que pueden ser identificadas como beneficiadas por el tratamiento neoadyuvante. La enfermedad extensa residual (RCB-III) se asocia con un pronóstico pobre, independientemente del tratamiento quimioterápico y hormonal recibido o del estado patológico de enfermedad residual. En particular las pacientes con receptores negativos, presentan mayor frecuencia de recidiva a 3

años, aunque también un número significativo de pacientes incluidas en el grupo RCB III y sensibles al tratamiento hormonal adyuvante presentan recidiva a 5 años. Incluso una respuesta moderada a la quimioterapia (RCB-II) parece mejorar el beneficio en cuanto a supervivencia que se obtiene del tratamiento hormonal postquirúrgico.

El índice de RCB ha demostrado ser un factor de riesgo independiente que mejora la predicción de tiempo libre de enfermedad a distancia tras el tratamiento neoadyuvante. Sin embargo, aunque el RCB podría sustituir a los métodos existentes para definir la RCp, aun es necesaria la validación de la RCB antes de que se pueda usar como un objetivo en los estudios de supervivencia (87).

A pesar de que la respuesta patológica completa es un factor pronóstico independiente importante, una pequeña fracción de pacientes con RCp recidivan de forma temprana (91) por lo que existe un interés creciente por encontrar marcadores pronósticos adicionales a la RCp tras el tratamiento quimioterápico (28). Para conseguir este objetivo se han hecho grandes esfuerzos en demostrar que el estado de receptores hormonales y de HER2 son marcadores de respuesta efectivos (92,93). Sin embargo la correlación entre respuesta a la terapia y la progresión a nivel biológico aun tiene que ser definida (93,94).

1.5.4.2. DETERMINACIÓN DEL HER2:

Aproximadamente el 20% de cánceres de mama son HER2 positivos. La determinación de la sobreexpresión de la proteína HER2 es fundamental con el fin de seleccionar únicamente a aquellas pacientes que se beneficiarán del tratamiento con Herceptín®. Sin embargo, algunos de los test utilizados para determinar la existencia de sobreexpresión del HER2 son inexactos. Es esencial utilizar un test que sea preciso y reproducible. El HercepTest™ (94) es el test utilizado en nuestro centro.

La clasificación en cuanto a la sobreexpresión del HER 2 es la siguiente:

- HER2 negativo (0)
- HER2 negativo (1+): Expresión de membrana débil, incompleta, en cualquier proporción de células.
- Her2 equivoco (2+): Positividad de membrana no uniforme, o de intensidad débil pero completa o circunferencial, en el 10% o más de células. Expresión de membrana intensa y completa en menos del 30% de las células.
- HER2 positivo (3+): positividad de la membrana intensa y uniforme en más del 30% de células neoplásicas.

1.5.4.3. FISH:

Para realizar la técnica del FISH se utilizan cortes de 3 micras de tejido obtenidos de los bloques de parafina en microtomo y recogidos sobre cristales tratados para evitar que el tejido se despegue durante la realización de la técnica. En la hematoxilina-eosina correspondiente se selecciona la zona tumoral a estudiar la cual se identifica en el corte de tejido sobre el que se realiza el FISH.

La técnica consta de varios pasos que se describirán brevemente a continuación:

- Desmascaramiento del tejido: mediante buffer citrato a pH:6 (*Dako REAL Target Retrieval Solution 1x. Dako group. Glostrup, Denmark*) en olla a presión durante 4'. Lavar 5' con Buffer 2 x SSC.
- Rotura de membranas celulares: mediante digestión con proteinasa K (*Proteinase K. Dako group. Glostrup, Denmark*) durante 10' a 37°C. Lavar con Buffer 2 x SSC durante 5'. Fijar con formol tamponado durante 10'.

- Deshidratación: con pasos sucesivos de 1' en un gradiente de alcohol (70%, 96% y 100%).
- Hibridación de la sonda sobre el corte: se añaden 10µl de la mezcla de sondas para el gen *cerbB2* (*Vysis LSI CerbB2 SpectrumOrange. Abbot laboratories. Illinois, EEUU*) y el centrómero del cromosoma 17 (*CEP 17 SpectrumGreen Probe. Abbot laboratories. Illinois, EEUU*). Se sella con un cubre-objetos y se incuba 5' a 90°C para desnaturalizar el DNA. Se deja hibridar la sonda durante toda la noche en una cámara húmeda a 37°C.
- Lavado de astringencia para eliminar las hibridaciones inespecíficas: retirar el cubre-objetos mediante inmersión en solución de lavado (*NP40 0,3% y 2 x SSC*) a temperatura ambiente. Posterior eliminación del exceso de sonda y de aquella sonda unida de manera inespecífica al tejido, mediante inmersión en la solución de lavado a 72°C durante 5'.
- Tinción de los núcleos celulares: mediante incubación con DAPI (*Abbot laboratories. Illinois, EEUU*) sobre el tejido durante 30'.

Se realiza un recuento de 20 núcleos tumorales en interfase que no se encuentren superpuestos.

- Se considera la existencia de amplificación cuando el ratio de copias *cerbB2*/Centrómero-17 es $\geq 2,2$.
- Se considera como casos negativo de amplificación cuando el ratio de copias *cerbB2*/Centrómero-17 es $\leq 1,8$.
- Se considera como casos *borderline* cuando el ratio de copias *cerbB2*/Centrómero-17 se encuentra entre 1,8 y 2,2.

Justificación de la necesidad del trabajo:

- En cuanto al estándar de referencia utilizado: la medición de la carga tumoral residual con la escala propuesta por *Symmans* (86) ha demostrado tener valor pronóstico en las pacientes con cáncer de mama. Aunque los estudios realizados hasta el momento actual sobre la medición de la respuesta al tratamiento neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o de gran tamaño, utilizando como herramienta a la PET-TC son muy heterogéneos parece indiscutible que la PET es capaz de discernir con una precisión bastante elevada a las pacientes que responden al tratamiento. Sin embargo en estos trabajos el estándar de referencia anatomopatológico es variado y ninguno de ellos ha utilizado la RCB.
- En cuanto a la correlación con factores pronósticos: uno de los problemas más importantes del tratamiento sistémico del cáncer de mama no metastásico es que hay una importante proporción de pacientes que reciben más tratamiento del necesario, ya que no van a responder a la quimioterapia o van a recurrir a pesar del tratamiento. Estos errores en el tratamiento solo pueden solucionarse identificándose nuevos y mejores marcadores predictivos. En el momento actual, la estratificación del tratamiento adyuvante se basa en un número limitado de factores establecidos como son el estadio locorregional, la edad, el grado, la expresión de receptores hormonales, el HER2 y el Ki-67. Las técnicas de caracterización molecular han revolucionado la comprensión del cáncer de mama como una enfermedad heterogénea. La individualización del diagnóstico de las pacientes con cáncer de mama permitirá identificar el riesgo de recidiva y aplicar de tratamientos más específicos que mejoren la supervivencia sin incrementar la toxicidad. En los últimos años se ha estudiado la relación de la intensidad de la captación de FDG con diversas características

clinicopatológicas e inmunohistoquímicas; sin embargo en muchas ocasiones se ha hecho de forma retrospectiva y/o en tumores de pequeño tamaño. La asociación de la captación de FDG con otros factores pronósticos bien establecidos refirmaría la PET-TC como herramienta pronóstica en el cáncer de mama.

2. HIPÓTESIS

1. El porcentaje de variación del SUVmax (Δ SUVmax), del tumor (T) y de los ganglios (N) y el de la enfermedad locorregional (T + N), entre los estudios PET-TC antes y después de la quimioterapia neoadyuvante de las pacientes con CLAM, pudieran predecir la respuesta completa patológica de dicho tratamiento neoadyuvante.
2. El Δ SUVmax de la enfermedad locorregional (T + N) identifica la carga tumoral residual (según escala de Symmans) tras la quimioterapia neoadyuvante.
3. El SUVmax basal y el Δ SUVmax del tumor, de los ganglios axilares y el de la enfermedad locorregional (T + N) presentan asociación con los factores pronósticos clásicos, definidos como el estadio clínico, el *estado* menopáusico, el fenotipo inmunohistoquímico tumoral, y el grado y tipo histológico del tumor.

3. OBJETIVO

3.1. OBJETIVO PRIMARIO

El objetivo principal de este estudio es determinar qué validez diagnóstica tiene la PET-TC para predecir la respuesta completa patológica tras la quimioterapia neoadyuvante en las pacientes con CLAM con que reciben.

3.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Determinar el Δ SUVmax de la enfermedad locorregional (T + N) y comprobar su asociación con los grupos RCB de la clasificación histológica postneoadyuvancia de Symmans. En aquellas pacientes que no alcanzan la respuesta patológica completa, comprobar si el Δ SUVmax de la enfermedad locorregional (T + N) identifica con exactitud las categorías RCB-I, II y III según la clasificación de Symmans.
- Comprobar qué grado de asociación hay entre el SUVmax basal y los Δ SUVmax del tumor, de los ganglios axilares y el de la enfermedad locorregional (T + N) con los factores pronósticos clásicos: el estadio clínico, el *estado* menopáusico y el fenotipo molecular, grado y tipo histológico del tumor.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

4.1.1. DISEÑO

Estudio longitudinal prospectivo.

4.1.2. POBLACIÓN A ESTUDIO

Desde diciembre del 2009 hasta enero del 2011 se incluyeron todas las pacientes diagnosticadas de cáncer de mama en estadio IIA y con cáncer de mama localmente avanzado (en estadio IIB y III según la clasificación TNM de la AJCC), subsidiarias de tratamiento neoadyuvante con quimioterapia.

4.1.2.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Mujeres >18 años.
- Confirmación histológica de cáncer de mama en estadio II ó III.
- Tratamiento multidisciplinario integral en el Hospital Clínico San Carlos
- Función orgánica adecuada para recibir tratamiento neoadyuvante con Docetaxel con o sin trastuzumab.
- Pacientes que firmaron el consentimiento informado para la participación en el estudio.

4.1.2.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- ⤴ Diabetes mellitus
- ⤴ Insuficiencia renal
- ⤴ Alergia al contraste yodado

- ⤴ Varones
- ⤴ Mujeres embarazadas
- ⤴ Pacientes que presentaban otras enfermedades oncológicas concurrentes

4.1.4. MUESTREO

La cohorte prospectiva se seleccionó mediante reclutamiento secuencial siguiendo el orden de llegada a los Servicios de Ginecología y Oncología del Hospital Universitario Clínico San Carlos. No se realizó aleatorización, de forma que se incluyeron todas las pacientes que cumplían los criterios de inclusión.

4.1.5. PROTOCOLO DE ESTUDIO

4.1.5.1. FLUJO DE PACIENTES

En el flujo asistencial de las pacientes incluidas en el estudio participaron los siguientes servicios de nuestro hospital:

- ⤴ Ginecología
- ⤴ Oncología Médica
- ⤴ Medicina Nuclear
- ⤴ Radiodiagnóstico
- ⤴ Anatomía patológica

Ninguna de las pacientes recibió cambios en el diagnóstico o tratamiento con respecto al habitual de las pacientes no incluidas en el estudio.

4.1.5.2. DIAGNÓSTICO

Las pacientes se diagnosticaron mediante mamografía, ecografía y/o resonancia magnética (RM) y con diagnóstico anatomopatológico obtenido mediante punción con aguja

fina (PAAF) o biopsia con aguja gruesa (BAG).

4.1.5.3 TRATAMIENTO

Todas las pacientes recibieron el tratamiento de forma integral en el Hospital Clínico San Carlos de Madrid. Se administró a todas las pacientes de 4 a 6 ciclos de quimioterapia neoadyuvante con Docetaxel 100 mg/m² cada 21 días; se añadió trastuzumab en los casos en los que existía sobreexpresión de HER2 (definida como HERCEPTEST ++++) o amplificación de *cerbB2neu* (definida como un cociente >2.0 entre el centrómero del cromosoma 17 y el gen. Tras la quimioterapia neoadyuvante (según el criterio del comité multidisciplinario de cáncer de mama del HCSC), las pacientes completaron el tratamiento con cirugía oncológica en nuestro Servicio de Ginecología. Posteriormente las pacientes recibieron quimioterapia adyuvante con antraciclina, trastuzumab, radioterapia locorregional y hormonoterapia según criterio oncológico.

4.1.5.4. VALORACIÓN POR TÉCNICAS DE IMAGEN: PROTOCOLO PET-TC

El estudio se llevó a cabo con un equipo PET-TC (*Biograph; Siemens, Erlangen, Germany*) con una resolución espacial teórica de 3-4 mm que dispone de una TC de 6 detectores. Previa a la realización del estudio las pacientes estaban en ayuno de al menos 6 horas. Se realizó un test de glucemia a todas las pacientes. Todas ellas tenían una glucemia dentro de los límites normales (80–120 mg/dl) antes de la administración de la 18F-FDG. Para prevenir la captación del radiotrazador en los músculos, se les comunicó a las pacientes que no debían realizar ejercicio físico en las horas anteriores a la prueba y se las mantuvo en una sala de reposo sin estímulos auditivos ni visuales 60 minutos antes de la prueba. Todas las pacientes se estudiaron en supino con los brazos elevados por encima de la cabeza. En primer lugar se realizó un TC tras la administración de 100 ml de contraste intravenoso con una velocidad de inyección de 2,5 ml/s y con un retraso de 50 s de la base del cráneo a la raíz del

muslo según un protocolo con los siguientes parámetros: 120kVp; 95 mAs, rotación del tubo de 0.5 segundos, pitch de 6, grosor de corte de 5 mm La imagen fue adquirida utilizando una matriz de 512×512 pixels y un tamaño de pixel de 1 mm y un FOV de cm. El estudio de emisión se obtuvo desde la base del cráneo a la raíz del muslo a los 60 minutos tras la administraron de 370 MBq de ^{18}F -FDG. El tiempo de adquisición fue de 3 minutos por BED (posiciones de camilla). La corrección de atenuación segmentaria se realizó en la imagen de transmisión postinyección. La imagen de transmisión postinyección corregida se reconstruyó con el modo iterativo. Los datos obtenidos de la adquisición de la TC se usaron para la corrección de atenuación de la PET y para la fusión de las imágenes de la PET con corrección de atenuación con las imágenes de TC correspondientes. A todas las pacientes se les realizaron dos exploraciones PET-TC una al diagnóstico, antes de la administración de la quimioterapia neoadyuvante y la otra después de 4-6 ciclos de quimioterapia y antes de la cirugía.

Análisis de la imagen: Las imágenes PET-TC se analizaron en la estación de trabajo (*Syngo™ software system; Siemens Medical Imaging, Forchheim, Bavaria, Germany*). La interpretación del estudio PET-TC se realizó por un médico nuclear y un radiólogo. Ambos desconocían los detalles acerca de la respuesta clínica y tumoral a la quimioterapia y el grado de afectación ganglionar. En todos los estudios, estuvo disponible la reconstrucción en los tres planos del espacio y en modo cine en tres dimensiones de las imágenes de PET con corrección de atenuación, las imágenes de TC y la fusión de PET-TC. Las regiones de interés (ROIs) se colocaron manualmente sobre todos los tumores de mama y sobre todos los ganglios afectos y se registraron los valores máximos estandarizados de captación de glucosa (SUVmax; *maximum standardized uptake value*). Se determinaron los cambios en el SUVmax entre el estudio PET-TC basal y el estudio PET-TC después de la quimioterapia

neoadyuvante. En las imágenes postratamiento se situaron los ROIs en la misma localización que en las imágenes pretratamiento ayudándose de las imágenes anatómicas de la TC. Para valorar el grado de respuesta se tomó la diferencia del SUVmax de la lesión (tumor o adenopatías) con mayor captación en el estudio pretratamiento, con el SUVmax de la lesión (tumor o adenopatías) con mayor captación en el estudio pretratamiento siguiendo las recomendaciones de los criterios PERCIST. El porcentaje de reducción del SUVmax (Δ SUVmax) en los tumores de mama y ganglios axilares se calculó de la siguiente forma: $\text{SUVmax antes de la quimioterapia neoadyuvante} - \text{SUVmax tras la quimioterapia neoadyuvante} / \text{SUVmax antes de la quimioterapia neoadyuvante} \times 100 (\%)$. La RC en PET se definió como una captación en todo el volumen tumoral indistinguible del parénquima circundante.

4.1.5.5. VALORACIÓN ANATOMOPATOLÓGICA DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO NEOADYUVANTE

El estudio anatomopatológico obtenido en la cirugía de la lesión mamaria y de los ganglios afectados fue el estándar de referencia para la evaluación de la respuesta al tratamiento con PET-TC. La carga tumoral residual se calculó como un índice continuo según la calculadora de la MD Anderson combinando los siguientes parámetros:

- ⤴ El tamaño tumoral (mm) x (mm)
- ⤴ Celularidad tumoral (como porcentaje de área (%))
- ⤴ Número de ganglios linfáticos positivos
- ⤴ Diámetro de la metástasis ganglionar de mayor tamaño (mm)

Tras calcular la carga tumoral residual, se clasificó la enfermedad residual de las

pacientes en 4 categorías: respuesta completa anatomopatológica (RCp) y tres clases de RCB. La RCp del tumor (T) se definió como la ausencia de carcinoma invasivo e in-situ en la mama. La RCp ganglionar se determinó cuando los ganglios no estaban afectados en la histología.

Método de evaluación de respuesta anatomopatológica al tratamiento:

1. Evaluación del campo tumoral primario: la evaluación anatomopatológica del campo tumoral primario en la mama requiere que el patólogo realice tres juicios acerca del campo tumoral primario:

- i. La identificación de las dimensiones transversales del tumor residual (d1 y d2),
- ii. La estimación de la proporción del área del campo tumoral residual en el que hay tumor (%CA), y
- iii. La estimación de la proporción de tumor in situ componente (%CIS).

Definiendo el campo tumoral.

En los casos de enfermedad multicéntrica, para las medidas de RCB se utilizan las del mayor campo tumoral. En los casos en los que la enfermedad microscópica residual no se correlacione con las medidas macroscópicas, las dimensiones del campo tumoral se revisarán de acuerdo con los hallazgos microscópicos. En la figura 1 se muestran diagramas esquemáticos para ilustrar como las medidas del campo tumoral macroscópico son estimadas primero de los hallazgos macroscópicos (área rosa), pero pueden ser posteriormente revisados tras revisar las muestras del área microscópica según la extensión de la enfermedad residual.

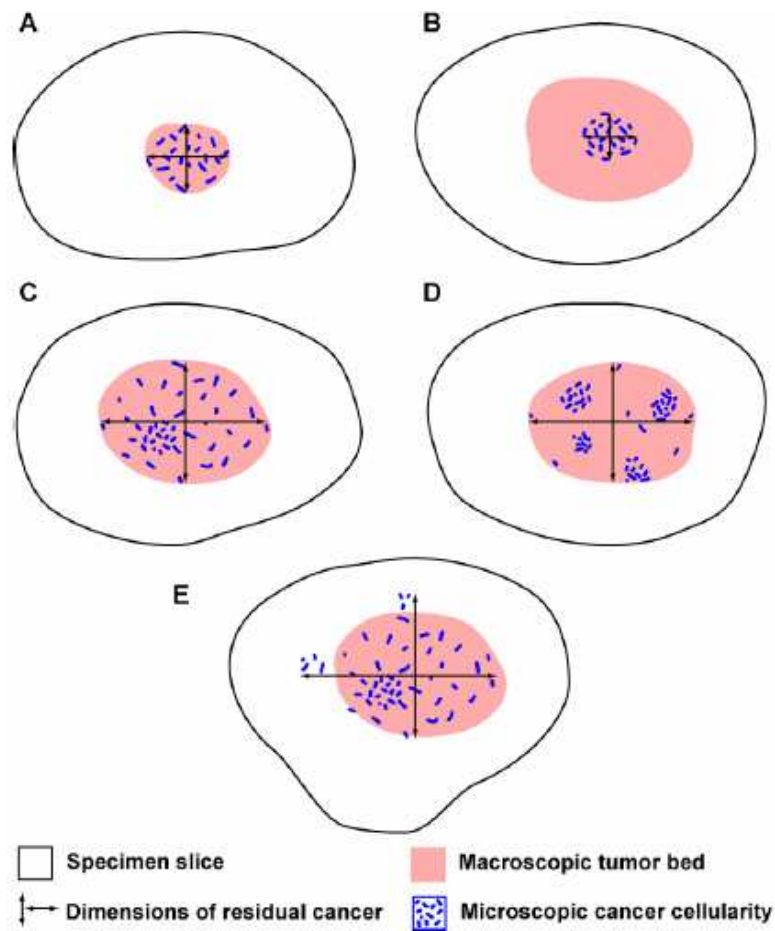


Figura 1. Definición del campo tumoral (“tomado de Symmans”, 2007, (86)).

En estos diagramas las dimensiones del campo tumoral macroscópico en los ejemplos A, C, D definen también las dimensiones finales del campo tumoral residual tras la revisión microscópica. Sin embargo, las dimensiones del campo tumoral macroscópico en el ejemplo B sobrestiman la extensión de la enfermedad residual y por lo tanto medidas del campo tumoral residual ($d1$ y $d2$) serán revisadas tras la evaluación microscópica de la extensión de tumor residual en las correspondientes preparaciones del tumor macroscópico. En un ejemplo diferente (E), el cáncer residual microscópico se extiende más allá de los límites del campo macroscópico tumoral. De nuevo las dimensiones del campo tumoral residual ($d1$ y $d2$) se

revisarán tras la evaluación microscópica de la extensión reconocible de cáncer residual más allá del campo macroscópico tumoral.

Este acercamiento tiene en cuenta las diferencias en la concentración y distribución del cáncer residual en el campo tumoral. En la ilustración se estima el %CA mayor para el ejemplo A que en los ejemplos C y D. En los ejemplos C y D el %CA estimado será probablemente muy similar incluso a pesar de que la distribución del tumor en el campo residual sea diferente en ambos ejemplos.

Estimando la celularidad del campo tumoral:

La proporción de cáncer (%CA) y la proporción de componente *in situ* (%CIS) se estiman de la evaluación microscópica de las preparaciones del área tumoral residual. El modo más efectivo para obtener esta información es medir y analizar la histología del área transversal mayor del campo tumoral residual.

Después de revisar las preparaciones, el patólogo puede estimar la media de la celularidad en el campo tumoral en cada preparación, con el fin de estimar la media de la celularidad total en el área tumoral (figura 2). La clave es simplificar:

- i. Definir el campo tumoral como el área transversal de mayor tamaño.
- ii. Realizar secciones que representen el área tumoral en preparaciones individuales.
- iii. revisar aquellas preparaciones para estimar %CA y el %CIS en el tumor residual.

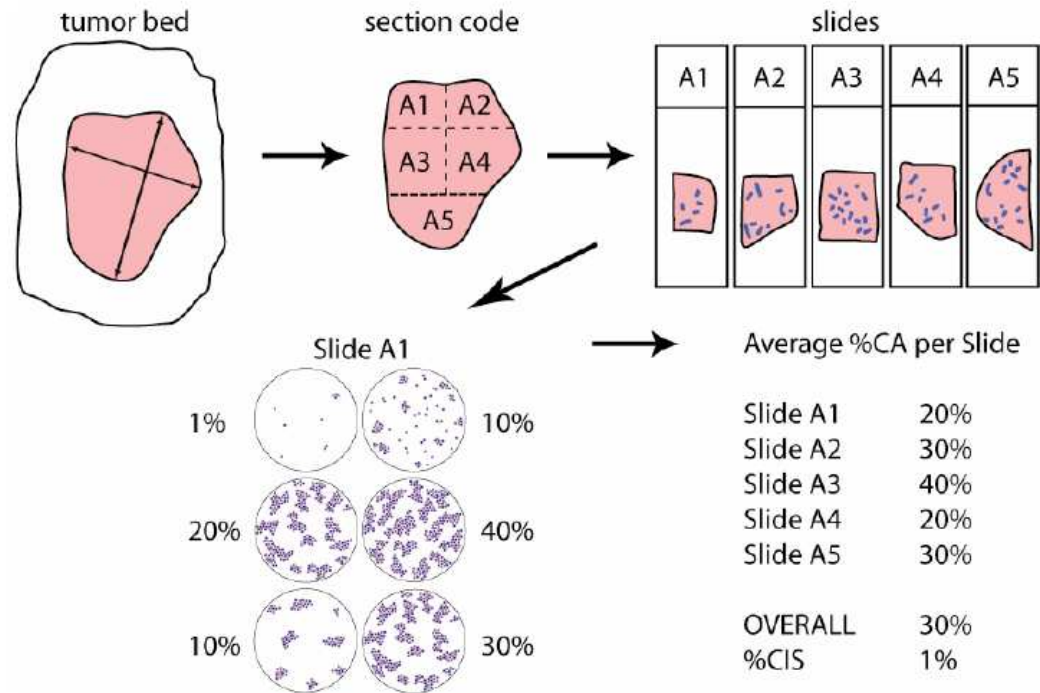
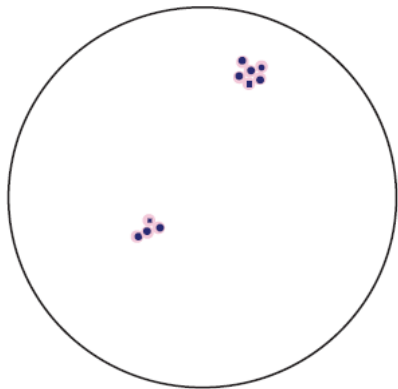


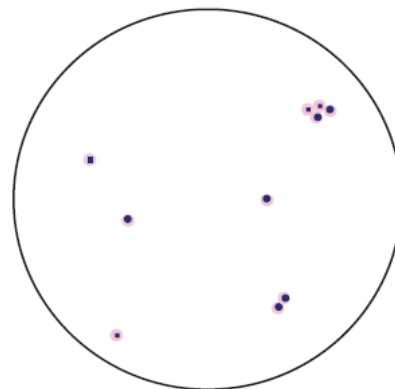
Figura 2. Estimación de la media de la celularidad total en el área tumoral a partir de la media de la celularidad en el campo tumoral en cada preparación (“tomado de Symmans”, 2007 (86)).

Una forma práctica de estimar el %CA en una preparación es rodear con gotas de tinta el campo tumoral en cada preparación proveniente de un campo tumoral macroscópico previamente definido (ej., las preparaciones A1-A5 en el ejemplo superior). Después, usar el microscopio para estimar la celularidad en cada campo microscópico a través del área del campo tumoral. En cada campo microscópico se puede estimar el %CA cuando se compara la proporción de campo tumoral residual que contiene cáncer (invasivo o in situ). Estimación de la media de las lecturas para %CA en el área seccional. De forma similar se puede hacer para el in situ (%CIS). A continuación se puede estimar la media de la celularidad del campo tumoral a partir de la celularidad de cada preparación del campo tumoral (ilustrado en la figura 2). La página web

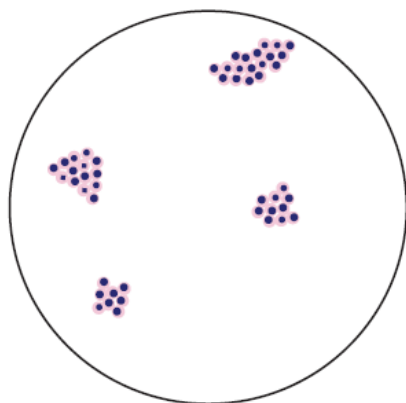
<http://www3.mdanderson.org/app/medcalc/index.cfm?pagename=jsconvert3>, contiene diagramas de % de celularidad por área generados por ordenador para ayudar a los patólogos a estimar de forma precisa la celularidad de un campo microscópico. Los diagramas se representan en la figura 3.



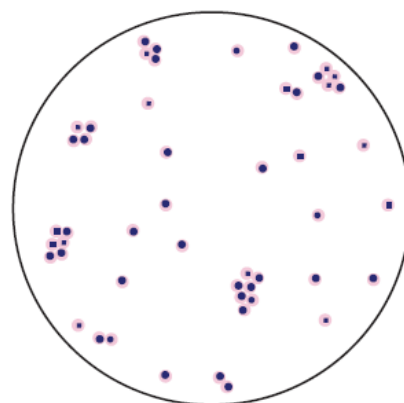
1% agrupado



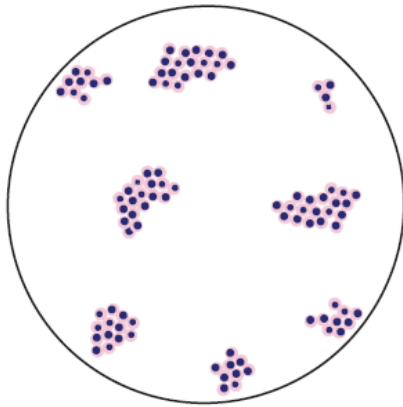
1% disperso



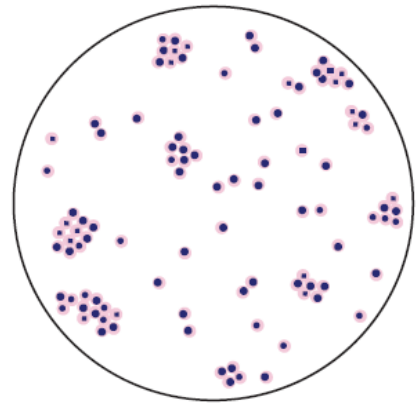
5% agrupado



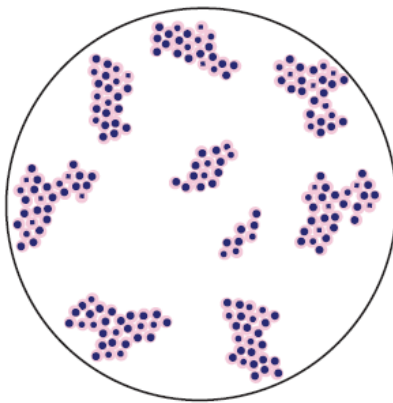
5% disperso



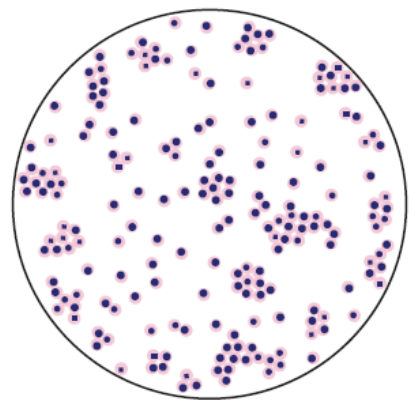
10% agrupado



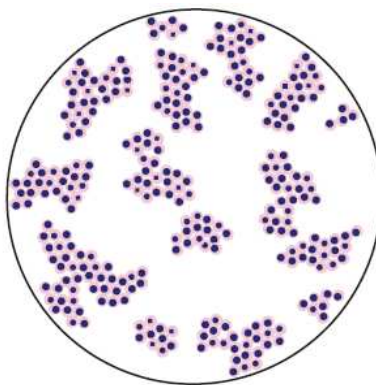
10% disperso



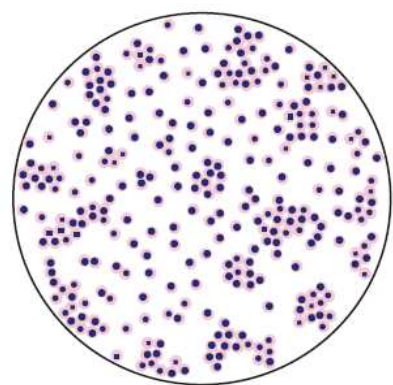
20% agrupado



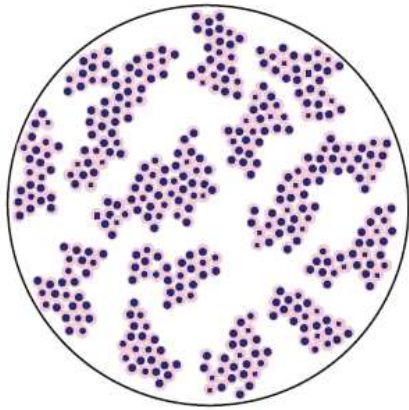
20% disperso



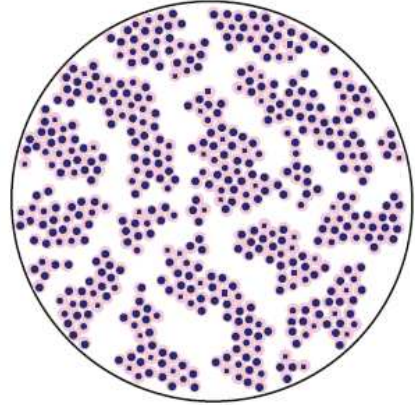
30% agrupado



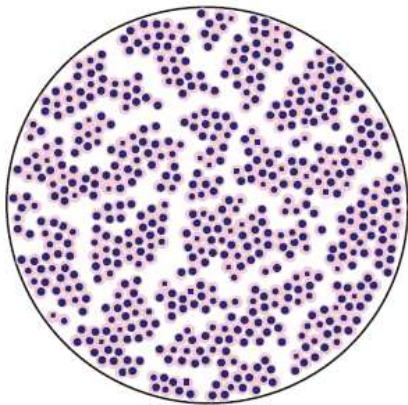
30% disperso



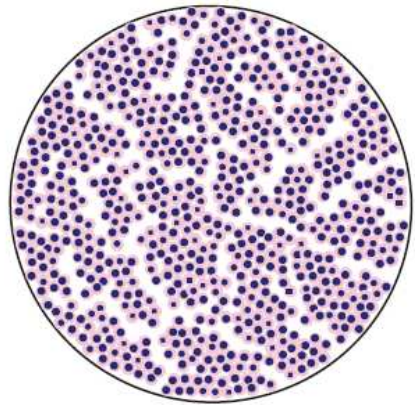
40%



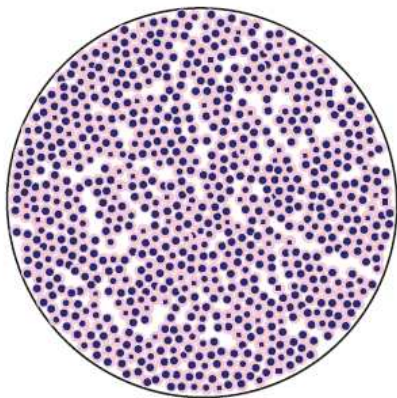
50%



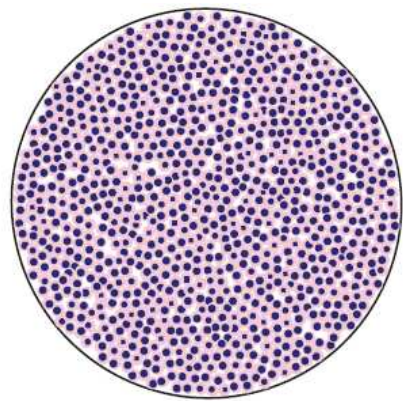
60%



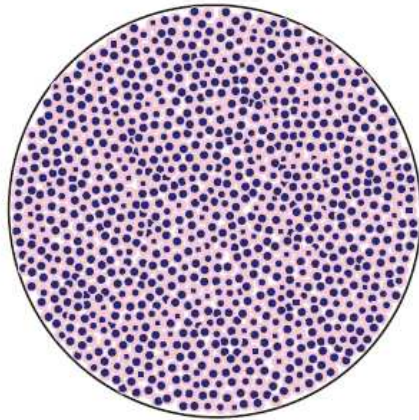
70%



80%



90%



95%

Figura 3. Porcentaje de celularidad tumoral (“tomado de Symmans”, 2007, (86)).

2. Evaluación de los ganglios linfáticos regionales: La evaluación anatomopatológica de la afectación ganglionar requiere que el patólogo:

- i. Cuente el número de ganglios linfáticos positivos.
- ii. Mida el diámetro del ganglio de mayor tamaño (*dmet*).

Previo al tratamiento, se realizó un estudio inmunohistoquímico del tejido tumoral determinando la positividad o negatividad para receptores de estrógenos y progesterona y se estratificaron según la escala modificada de *Allred*. La positividad para HER2 se definió como 3+ o 2+ por inmunohistoquímica siempre que existiera positividad con la amplificación genética por hibridación fluorescente *in situ* (FISH). En los casos en los que no había positividad por FISH, se consideraron negativos aunque presentaran positividad 3+ o 2+ para HER2. Se clasificó a las pacientes según el fenotipo molecular en Luminal A (receptores de estrógeno y/o de progesterona positivos con Ki67 < 15%), Luminal B (receptores de estrógeno y/o de progesterona positivos con Ki67 > o igual 15%), HER2 positivo (independientemente del estatus hormonal o del porcentaje de ki67) y Triple Negativo (para

receptores de estrógeno y progesterona y para el HER2). Se utilizaron los datos de la biopsia inicial y de la pieza quirúrgica final. Se consideraron positivas a receptores de estrógeno y progesterona siempre que en una de las dos muestras se demostrara positividad a los mismos. Para el HER2 se consideró positividad cuando en una de las dos muestras había una ampliación por FISH positiva.

4.2. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

4.2.1. ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LA MUESTRA

Las variables cualitativas se presentan con su distribución de frecuencias. Las variables cuantitativas se resumen con su media y desviación estándar (DE). Las variables continuas que no siguen una distribución normal se expresan mediante la mediana y el Rango Intercuartílico (RIQ). El estudio de la normalidad se realizó mediante la inspección gráfica del histograma y diagrama de cajas de cada una de las variables continuas.

4.2.2. VALIDEZ DIAGNÓSTICA DEL CAMBIO PORCENTUAL DEL SUV_{max} (Δ SUV_{max})

Se estudiaron los índices de validez diagnóstica de Sensibilidad (S) y Especificidad (E) para la variable continua Δ SUV_{max} (global, tumoral y ganglionar) para la respuesta completa según anatomía patológica. Para ello se calcularon las curvas ROC (“*Receiver Operating Characteristic*”) con el fin de obtener una medida global de la exactitud de la prueba para el conjunto de todos los posibles puntos de corte. El área bajo la curva ROC (se simboliza como AUC “*Area Under Curve*”) es un valor comprendido entre 0,5 y 1 que se utiliza como medida de exactitud global; un área igual a 1 indica que una prueba diagnóstica

perfecta, mientras que una prueba sin poder diagnóstico le corresponde un área igual a 0,5. Para cada variable calculó el AUC junto a su intervalo de confianza al 95%. A través de las coordenadas de la curva se calculó el punto de corte que maximizaba los índices de S y E.

4.2.3. CORRELACIÓN ENTRE EL SUV_{max} BASAL Y EL Δ SUV_{max} CON LA CARGA TUMORAL RESIDUAL

El estudio de la asociación lineal (correlación) entre el SUV_{max} basal y las variables continuas de Δ SUV se realizó calculando el coeficiente de correlación no paramétrico de *Spearman*. Dicho coeficiente presenta la propiedad de estar comprendidos entre +1 (asociación lineal perfecta positiva) y -1 (asociación lineal perfecta negativa). Un valor nulo no indica ausencia de relación, sino ausencia de asociación lineal entre las variables.

4.2.4. RELACIÓN ENTRE SUV_{max} BASAL Y EL Δ SUV_{max} CON FACTORES PRONÓSTICOS CLÁSICOS

Se estudio la relación entre variables continuas asimétricas y los factores pronósticos (variables cualitativas) mediante el test no paramétrico *Kruskal-Wallis* cuando los grupos a comparar eran mayor a dos, y mediante el test no paramétrico U de *Mann-Whitney* cuando la variable era dicotómica.

Para todas las pruebas se aceptó un valor de significación del 5%. El procesamiento y análisis de los datos se realizó mediante el paquete estadístico SPSS v.15.0.

5. RESULTADOS

5.1. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

58 pacientes, firmaron el consentimiento informado para el manejo multidisciplinario de cáncer invasor de mama estadio II-III. 15 pacientes fueron excluidas del análisis por las siguientes razones: 4 pacientes presentaron enfermedad metastásica más allá de la localización locorregional en el primer PET, 3 pacientes no fueron candidatos a quimioterapia neoadyuvante y/o cirugía dada su comorbilidad o contraindicación clínica y en 8 pacientes no se realizó el segundo PET tras el tratamiento neoadyuvante por diferentes motivos del Comité de Cáncer de Mama del centro. Por lo tanto, finalmente 43 pacientes cumplieron todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión y fueron aptas para el análisis de resultados.

5.1.1. EDAD Y ESTADO HORMONAL

La proporción de pacientes premenopáusicas fue ligeramente mayor que las postmenopáusicas como se ve reflejado en la tabla 7.

5.1.2. LOCALIZACIÓN DEL TUMOR Y ESTADÍO CLÍNICO

En el momento del diagnóstico, la mayoría de las pacientes (74,4%) presentaban un cáncer de mama en estadio clínico II de la AJCC (Tabla 7). Hubo mayor incidencia de tumores en la mama derecha y no hubo ningún caso de cáncer bilateral (Tabla 7).

5.1.3. DISTRIBUCIÓN DEL TIPO Y GRADO HISTOLÓGICO. FENOTIPO MOLECULAR. INDICE DE PROLIFERACION

La mayoría de los tumores eran carcinomas ductales invasores (90,7%) con una distribución similar en función del grado histológico: alto (Grado Histológico III) frente a bajo (Grado Histológico I y II) (Tabla 7).

El fenotipo Luminal B predominó ligeramente sobre los otros fenotipos moleculares (Tabla 7). De las 43 pacientes, 30 (69,8%) presentaron un porcentaje de índice proliferación Ki67 alto (> 15%) y 13 (30,2%) bajo (< 15%). En la Tabla 6 se detalla la relación entre el índice de proliferación Ki67 y el fenotipo molecular.

Tabla 6. Proporción de Ki67 según fenotipo molecular.

Fenotipo molecular	Ki67< 15%		Ki67> 15%	
	n	%	n	%
Luminal A	10	100	0	0
Luminal B	0	0	13	100
HER2	2	20	8	80
Triple negativo	1	10	9	90

Todos los tumores de tipo lobulillar se dieron en pacientes con fenotipo Luminal A.

En cuanto a la relación del fenotipo molecular con el grado de los tumores, todos los tumores Luminal A fueron de grado bajo o intermedio. 6 (46,2%) tumores Luminal B, 5 (50%) HER2 y 9 (90%) Triple Negativo fueron de alto grado.

5.2. TRATAMIENTO

Todas las pacientes recibieron de 4 a 6 ciclos de quimioterapia neoadyuvante con docetaxel 100 mg/m² cada 21 días y trastuzumab, en los casos en los que existía sobreexpresión de del receptor HER2 o amplificación del gen c-erb-B2. Tras completar el tratamiento neoadyuvante, a 24 (57%) pacientes se les pudo realizar una cirugía conservadora y a 18 (43%) mastectomía sin o con linfadenectomía. Las pacientes en las que se realizó cirugía conservadora, tenían tumores T3-T4 o afectación axilar y recibieron posteriormente radioterapia. El tratamiento sistémico adyuvante posterior, con adriamicina, con trastuzumab y/o con hormonoterapia se realizó a criterio de Oncología Médica según los criterios de evidencia actual.

Tabla 7. Principales aspectos epidemiológicos de las pacientes y de los tumores

Edad (años)	Media	Desviación típica
Media	50	10,8

Estado menopáusico	n	%
Premenopáusico	24	55,8
Postmenopáusico	19	44,2

Localización		
Mama derecha	27	62,8
Mama izquierda	16	37,2

Estadio clínico		
IIA	13	30,2
IIB	19	44,2
IIIA	7	16,3
IIIB	4	9,3

Tipo de cirugía		
Conservadora	25	58,1
Mastectomía	18	41,9

Grado histológico		
I	4	9,3
II	19	44,2
II	20	46,5

Tipo histológico		
Ductal	39	90,7
Lobulillar	4	9,3

Fenotipo molecular		
Luminal A	10	23,3
Luminal B	13	30,2
HER2	10	23,3
Triple Negativo	10	23,3

5.3. RESPUESTA COMPLETA PATOLÓGICA (RCp) Y CARGA TUMORAL RESIDUAL (RCB)

5.3.1. RCp y RCB GLOBAL (TUMORAL Y GANGLIONAR)

11 (25,6%) de las pacientes presentó RCp global (en los ganglios y en el tumor), es decir pertenecían a la clase RCB-0 de *Symmans*.

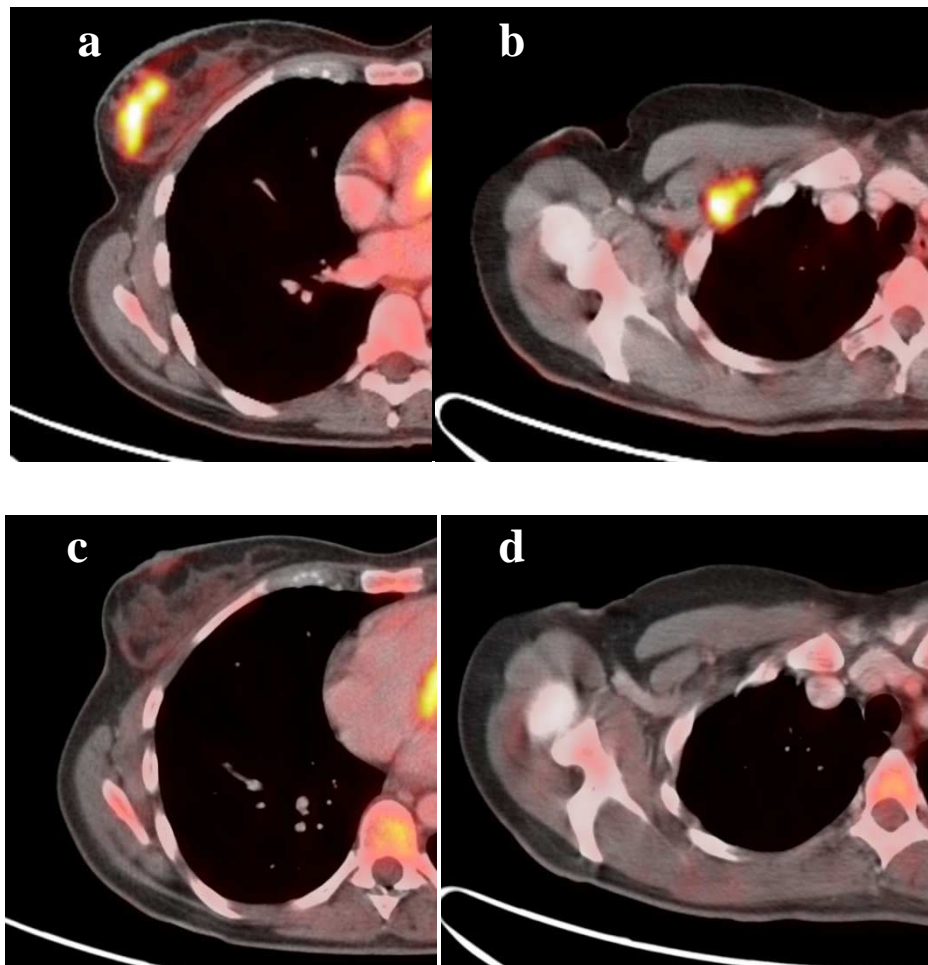


Figura 4. Cambios tras la quimioterapia en una paciente de 42 años con un tumor ductal invasivo con fenotipo molecular HER2 en la mama derecha que presentó respuesta anatomopatológica completa (RCp) al tratamiento. Imágenes axiales de PET-TC (a,c) del tumor y (b,d) de las adenopatías regionales (a,b) basales y (c,d) tras la quimioterapia. Los SUVmax basales fueron 32,1 y 6,3 en el tumor y los ganglios respectivamente con respuesta completa (RC) en PET-TC tras la quimioterapia.

Tras el análisis de la pieza quirúrgica y la valoración de la carga tumoral residual (RCB), se clasificó como RCB-0.

La media de la carga tumoral residual fue de 2021 +/- 1474. En la figura 5 se resume la distribución de pacientes según la clase RCB de *Symmans*.

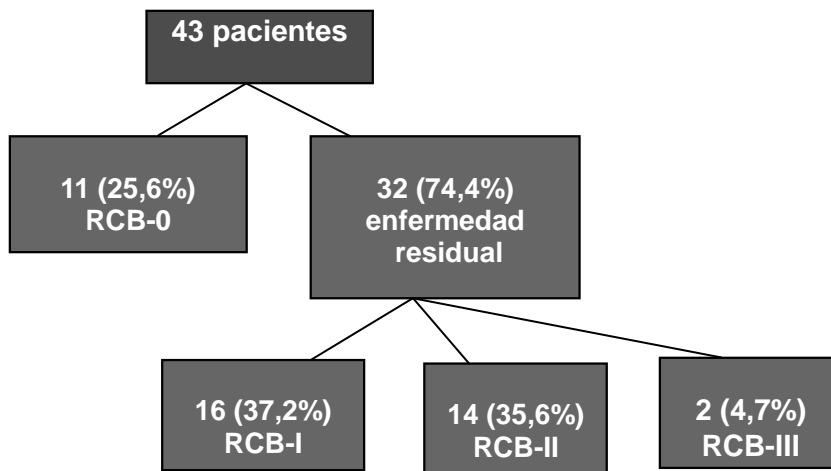


Figura 5. Distribución de pacientes según la clase RCB de *Symmans*.

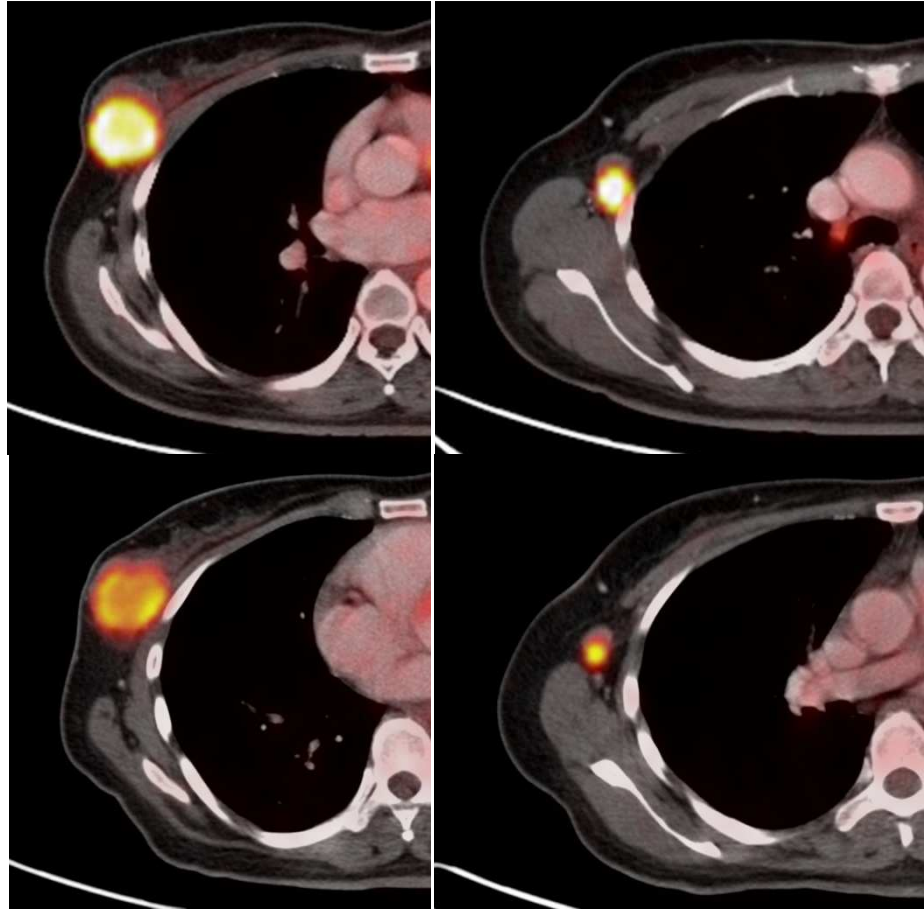


Figura 6: Cambios tras la quimioterapia en una paciente de 44 años con un tumor ductal invasivo con fenotipo molecular Triple Negativo en la mama derecha que no presentó respuesta anatomopatológica completa (RCp) al tratamiento. Imágenes axiales de PET-TC (a,c) del tumor y (b,d) de las adenopatías regionales (a,b) basales y (c,d) tras la quimioterapia. Los SUVmax basales fueron 17,6 y 24,9 en el tumor y los ganglios respectivamente. El porcentaje de descenso del SUVmax (Δ SUVmax) en la enfermedad locorregional fue del 44% con un SUVmax de 11 y 9,6 en el tumor y los ganglios tras el tratamiento. Tras el análisis de la pieza quirúrgica y la valoración de la carga tumoral residual (RCB), la enfermedad se clasificó como RCB-II.

5.3.2. RCp TUMORAL

14 pacientes (32,6%) tuvieron RCp en el tumor primario.

5.3.3. RCp GANGLIONAR

30 pacientes presentaron enfermedad ganglionar axilar. Tres pacientes tenían enfermedad ganglionar pero no pudieron ser evaluadas en el estudio anatomopatológico final, ya que se realizó el ganglio centinela durante el tratamiento quimioterápico y las adenopatías no estaban presentes en el momento de la cirugía. En la figura 2 se resume la distribución de pacientes según la respuesta ganglionar.

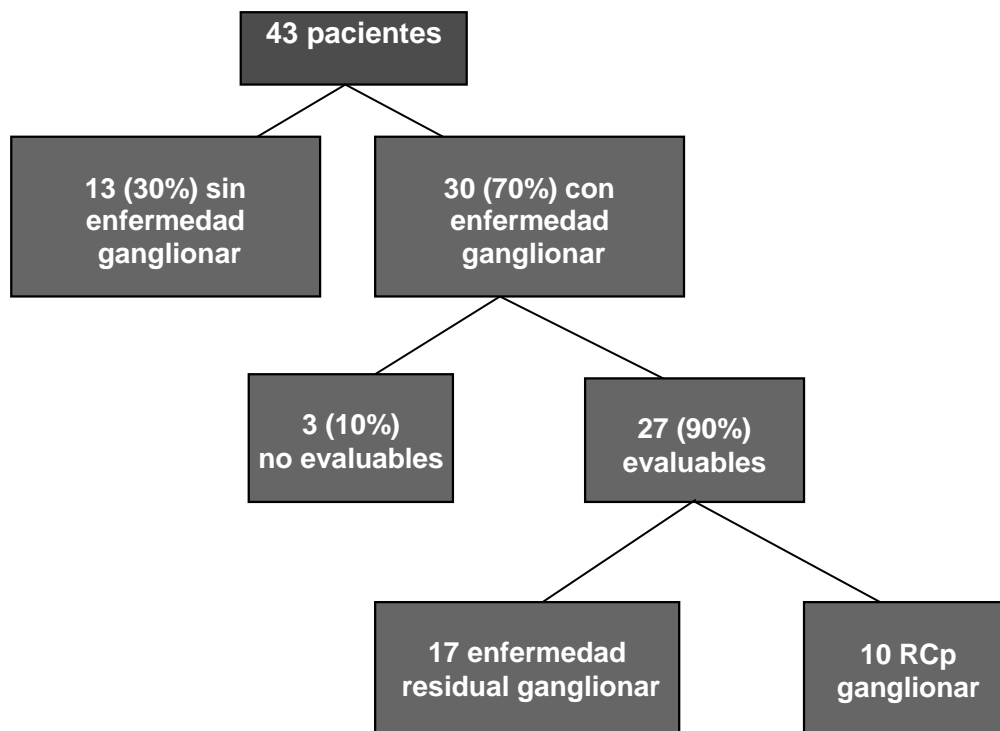


Figura 7. Distribución de pacientes según la respuesta ganglionar.

5.3.3. RCp Y FENOTIPO MOLECULAR

El mayor número de RCp se dio en los tumores con fenotipo HER2, mientras que los tumores que peor respondieron al tratamiento neoadyuvante fueron los Triple Negativos. En

la tabla 8 se resume la proporción de RCp según el fenotipo molecular de los tumores.

Tabla 8. Proporción de RCp según el fenotipo molecular de los tumores.

	Fenotipo molecular							
	Luminal A		Luminal B		HER2		Triple Negativo	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Respuesta completa patológica	3	30,0	4	30,8	6	60,0	2	20,0

5.4. MEDICIÓN DE LA RESPUESTA POR PET-TC

5.4.1. RESPUESTA COMPLETA DE LA ENFERMEDAD LOCORREGIONAL (TUMOR Y ADENOPATÍAS) EN LA PET-TC 18F-FDG

Con un Δ SUVmax en la enfermedad locorregional del 91,1%, la PET-TC clasificó correctamente la respuesta como clase RCB-0 con una sensibilidad del 90,9% y una especificidad del 90,6% (tabla 9). En la tabla 10 se muestran los números absolutos de la tabla de contingencia 2 x 2 para la predicción de respuesta locorregional.

Tabla 9. Capacidad diagnóstica de la PET-TC para predecir la RCp locorregional.

	Valor (%)	I.C. (95%)
Sensibilidad	90,9	69,4- 100
Especificidad	90,6	79- 100
Índice de validez	90,7	80,9- 100
Valor predictivo +	76,9	50,2- 100
Valor predictivo -	96,7	88,6- 100
Prevalencia	25,6	11,4- 39,8

Tabla 10. Tabla de contingencia 2 x 2 para la predicción de RCp locorregional.

PET	Anatomía patológica		
	ER	RC	Total
ER	29	1	30
RC	3	10	13
Total	32	11	43

En la Figura 8 se identifica la curva ROC calculada para predecir la clase RCB-0 de la enfermedad locorregional (en el tumor primario de la mama y en los ganglios axilares).

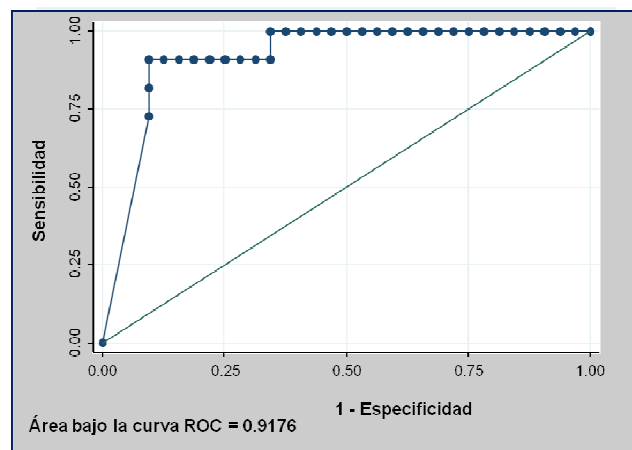


Figura 8. Curva ROC del Δ SUVmax en la enfermedad locorregional para el evento RCB-0.

5.4.2. RESPUESTA COMPLETA TUMORAL POR PET-TC

Con un Δ SUVmax en el tumor del 90,4% la PET-TC predijo la RCp del tumor con una sensibilidad del 78,6% y una especificidad del 96,6% (tabla 11). En la tabla 12 se muestran los números absolutos de la tabla de contingencia 2 x 2 para la predicción de respuesta en el tumor.

Tabla 11. Capacidad diagnóstica de la PET-TC para predecir la RCp en el tumor.

	Valor (%)	I.C. (95%)
Sensibilidad	78,6	53,5- 100
Especificidad	96,6	88,2- 100
Índice de validez	90,7	80,8- 100
Valor predictivo +	91,7	71,9- 100
Valor predictivo -	90,3	78,4- 100
Prevalencia	32,6	17,4- 47,7

Tabla 12. Tabla de contingencia 2 x 2 para la predicción de RCp en el tumor.

PET	Anatomía patológica		
	ER	RC	Total
ER	28	3	31
RC	1	11	12
Total	29	14	43

En la Figura 9 se identifica la curva ROC calculada para predecir la RCp en el tumor primario.

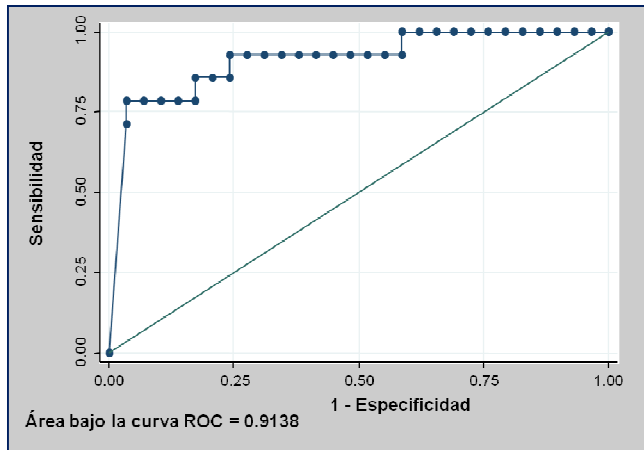


Figura 9. Curva ROC del Δ SUVmax en el tumor para el evento RCp tumoral.

5.4.3. RESPUESTA COMPLETA GANGLIONAR AXILAR POR PET-TC

30 pacientes presentaron enfermedad ganglionar axilar. Los criterios para definir que la paciente tenía enfermedad ganglionar fueron dos:

1.-El primero fue que la PAAF o biopsia ganglionar fueran positivas para malignidad (20 pacientes; 67 %).

En 6 (30%) de estas 20 pacientes la enfermedad ganglionar no pudo ser evaluada mediante PET-TC: 3 de las pacientes no pudieron ser evaluadas dado que la BSGC se realizó previamente a la realización de la segunda PET-TC; en 2 pacientes en la PET-TC basal no se identificaron captaciones patológicas ganglionares y en 1 la enfermedad axilar no se podía evaluar en PET-TC por la importante captación de grasa parda que enmascaraba los posibles depósitos patológicos de ^{18}F -FDG.

De las 14 pacientes diagnosticadas de enfermedad ganglionar por PAAF o biopsia ganglionar, que pudieron ser evaluadas mediante PET-TC, 11 tenían enfermedad ganglionar en la anatomía patológica y en la PET-TC. En tres pacientes la PET-TC no identificó enfermedad residual cuando si la había.

2.-El segundo criterio para definir que la paciente tenía enfermedad ganglionar fue que los ganglios fueran claramente patológicos en la PET-TC al diagnóstico, con respuesta posterior en PET-TC al tratamiento quimioterápico y en ausencia de inflamación activa al diagnóstico (10 pacientes; 33,4%).

9 (90%) de estas pacientes presentaron respuesta completa ganglionar tanto en PET-TC como en la anatomía patológica.

1 paciente al diagnóstico presentaba una adenopatía sospechosa de malignidad en la PET-TC (SUVmax de 13,3) y en el estudio postratamiento la adenopatía presentaba un SUVmax de 4,9, por lo que fue interpretada como respuesta parcial y sin embargo la linfadenectomía en el momento de la cirugía fue negativa para malignidad en 15 ganglios.

24 pacientes fueron las que se seleccionaron para el análisis final de la enfermedad ganglionar en la axila (14 pacientes diagnosticadas PAAF o biopsia ganglionar y 10 por la elevada sospecha en PET-TC). En la figura 10 se resume la distribución de las pacientes según la RCp ganglionar identificada por la PET-TC.

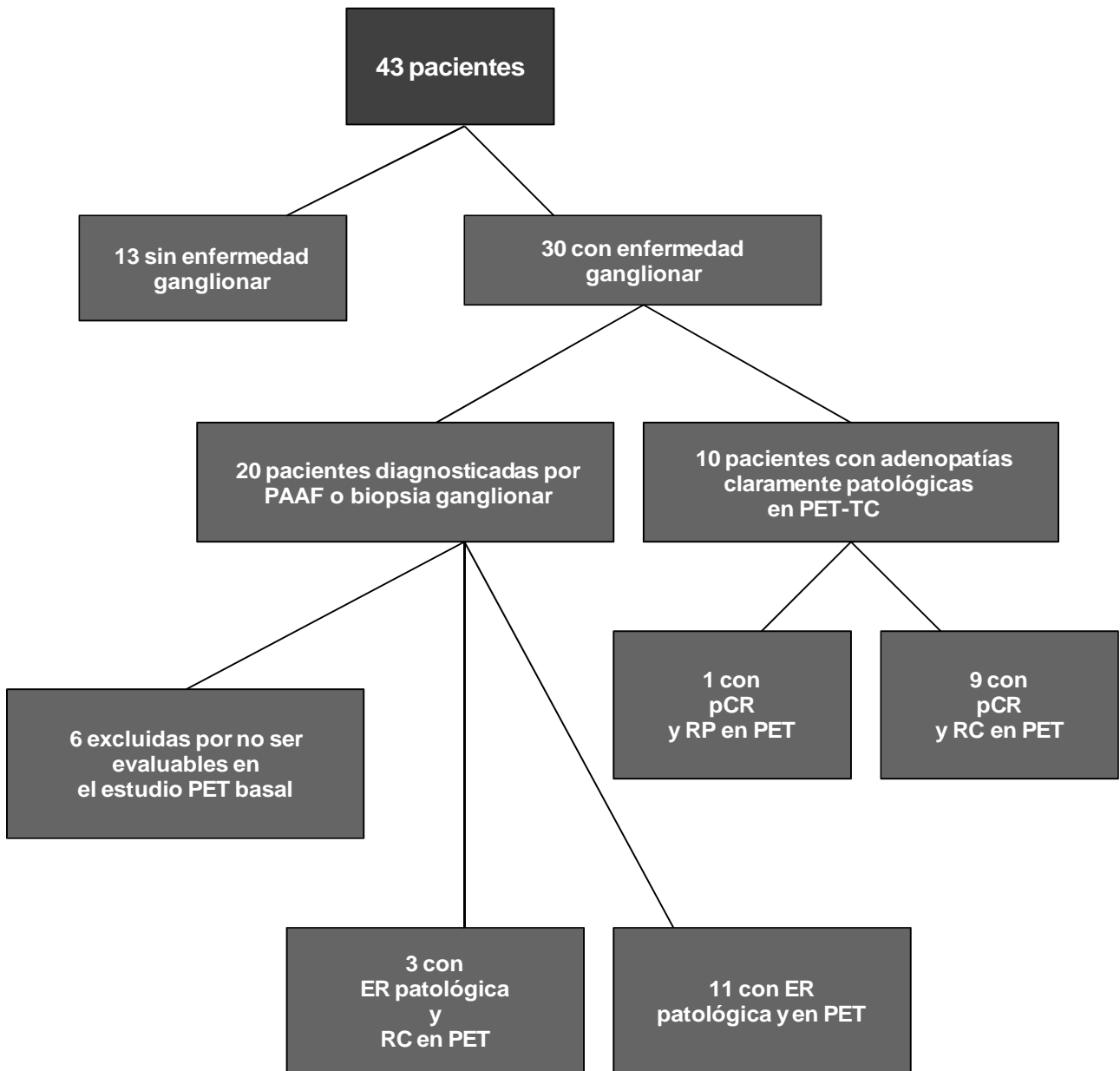


Figura 10. Distribución de pacientes según la RC ganglionar.

Con un Δ SUVmax en los ganglios del 90,2% se predijo la RCp ganglionar con una sensibilidad del 80% y una especificidad del 78,6%. En la figura 11 se identifica la curva ROC calculada para predecir la RCp en los ganglios.

Tabla 13. Capacidad diagnóstica de la PET-TC para predecir la RCp ganglionar.

	Valor (%)	I.C. (95%)
Sensibilidad	80	50,2- 100
Especificidad	78,6	53,5- 100
Índice de validez	79,2	60,8-097,5
Valor predictivo +	72,7	41,9- 100
Valor predictivo -	84,6	61,2- 100
Prevalencia	41,7	19,9- 63,5

Tabla 14. Tabla de contingencia 2 x 2 para la predicción de RCp ganglionar.

PET	Anatomía patológica		
	ER	RC	Total
ER	11	2	13
RC	3	8	11
Total	14	10	24

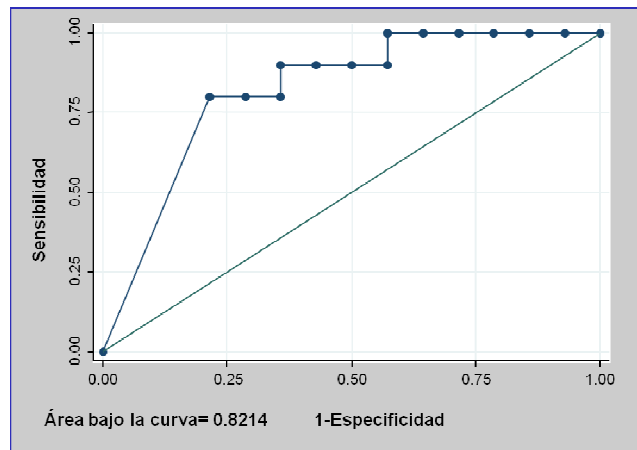


Figura 11. Curva ROC del Δ SUVmax en los ganglios para el evento RCp.

5.4.4. RESPUESTA COMPLETA GLOBAL VERSUS ENFERMEDAD MÍNIMA RESIDUAL EN LA PET-TC

16 tumores presentaron una carga tumoral residual que correspondía a la clase RCB-I, es decir que presentaban EMR locorregional. Con un Δ SUVmax en la enfermedad locorregional del 92,9%, la PET-TC clasificó correctamente la respuesta como clase RCB-I con una sensibilidad del 90,9% y especificidad del 81,3% (tabla 15). En la tabla 16 se muestran los números absolutos de la tabla de contingencia 2 x 2 para la predicción de respuesta ganglionar y en la Figura 12 se identifica la curva ROC calculada para predecir la clase RCB-I de la enfermedad locorregional.

Tabla 15. Capacidad diagnóstica de la PET-TC para diferenciar la clase RCB-0 de la clase RCB-I.

	Valor (%)	I.C. (95%)
Sensibilidad	90,9	69,4- 100
Especificidad	81,3	59- 100
Índice de validez	85,2	69,9- 100
Valor predictivo +	76,9	50,2- 100
Valor predictivo -	92,9	75,8- 100
Prevalencia	40,7	20,4- 61,1

Tabla 16. Tabla de contingencia 2 x 2 para diferenciar la clase RCB-0 de la clase RCB-I.

PET	Anatomía patológica		Total
	RCB-I	RCB-0	
RCB-I	13	1	14
RCB-0	3	10	13
Total	16	11	43

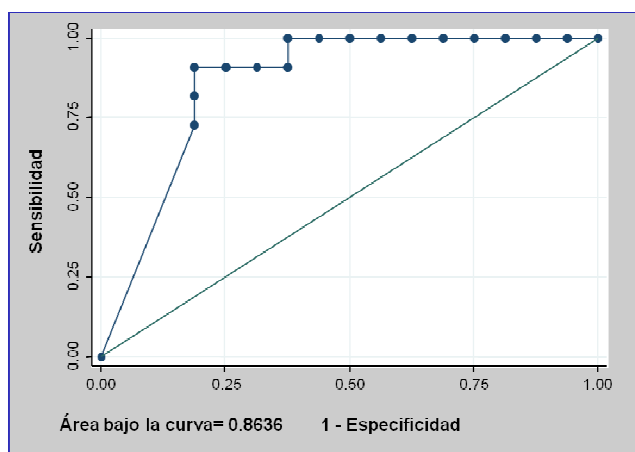


Figura 12. Curva ROC del Δ SUVmax para el evento RCB-I.

5.5. SUVmax, RCp y RCB

5.5.1. SUVmax basal de los tumores, los ganglios axilares y de la enfermedad locorregional

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los SUVmax basales, del tumor ($p < 0,570$), de los ganglios ($p < 0,470$) ni el de la enfermedad locorregional ($p < 0,310$) entre las clases diferentes clases RCB.

Tabla 17. SUVmax pretratamiento del tumor, ganglios y de la enfermedad locorregional.

Clase RCB	SUVmax T; mediana (RIQ)	SUVmax N; mediana (RIQ)	SUVmax T + N; mediana (RIQ)
0	11,5 (6,3-16,6)	12,8 (7-23,4)	13,4 (7,2-22,5)
I	10,8 (5,4-13)	4,6 (4-12,8)	11,2 (5,4-13)
II	11,1 (7,9-17,5)	7,6 (4,5-16)	13,5 (8,3-18,9)
III	12,1 (8,8-15,4)	8,3 (5,1-11,5)	76,4 (70,1-82,6)

5.5.2. Δ SUVmax de los tumores, los ganglios axilares y de la enfermedad locorregional

Se identificaron diferencias significativas en el Δ SUVmax del tumor ($p < 0,001$), los ganglios ($p < 0,018$) y la enfermedad locorregional ($p < 0,001$), en los distintos grupos de RCB.

En el análisis por grupos se identificó que existían diferencias significativas entre:

- ♣ Las clases RCB-0 y RCB-I: en el Δ SUVmax del tumor ($p < 0,002$) y el calculado para la enfermedad locorregional en su conjunto ($p < 0,001$), pero no para el de los ganglios ($p < 0,787$).
- ♣ Las clases RCB-0 y RCB-II: en el Δ SUVmax del tumor ($p < 0,001$), los ganglios ($p < 0,009$) y el calculado para la enfermedad locorregional en su conjunto ($p < 0,001$), en los distintos grupos de RCB
- ♣ Las clases RCB-I y RCB-II: en el Δ SUVmax de los ganglios ($p < 0,310$), pero no en el del tumor ($p < 0,114$) ni en el calculado para la enfermedad locorregional $p < 0,105$.

Tabla 18. Δ SUVmax del tumor, ganglios y de la enfermedad locorregional.

Clase RCB	Δ SUVmax T; mediana (RIQ)	Δ SUVmax N; mediana (RIQ)	Δ SUVmax T + N; mediana (RIQ)
0	100 (90,4-100)	100 (95,5-100)	100 (92,9-100)
I	75,8 (56,1-89,4)	100 (81,6-100)	77 (63,3-89,4)
II	69,4 (37-77,9)	61,4 (13,1-90,2)	72,3 (41,2-83,2)
III	73,7 (70,1-77,3)	79,8 (72,5-87)	76,4 (70,1-82,6)

Con un Δ SUVmax en la enfermedad locorregional del 77,6%, la PET-TC diferenció las clases RCB-0 y RCB-I de las RCB-II y RCB-III, con una sensibilidad del 59,3% y una

especificidad del 87,5%. (Tabla 19). En la tabla 20 se muestran los números absolutos de la tabla de contingencia 2 x 2 para predecir las clases RCB-0 y I frente a las II y III.

Tabla 19. Capacidad diagnóstica de la PET-TC para predecir las clases RCB-0 y I frente a las II y III.

	Valor (%)	I.C. (95%)
Sensibilidad	59,3	38,9- 79,6
Especificidad	87,5	68,1- 100
Índice de validez	69,8	54,9- 84,7
Valor predictivo +	88,9	71,6- 100
Valor predictivo -	56	34,5- 77,5
Prevalencia	62,8	47,2-78,4

Tabla 20. Tabla de contingencia 2 x 2 para predecir las clases RCB-0 y I frente a las II y III.

PET	Anatomía patológica		Total
	RCB-II y III	RCB-0 y RCB-I	
RCB-II y III	14	11	25
RCB-0 y RCB-I	2	16	18
Total	16	27	43

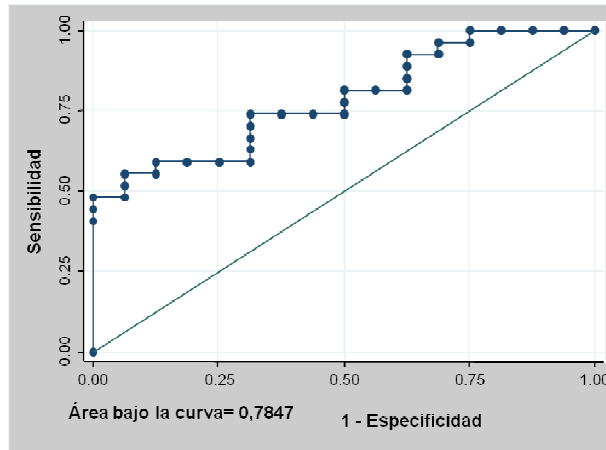
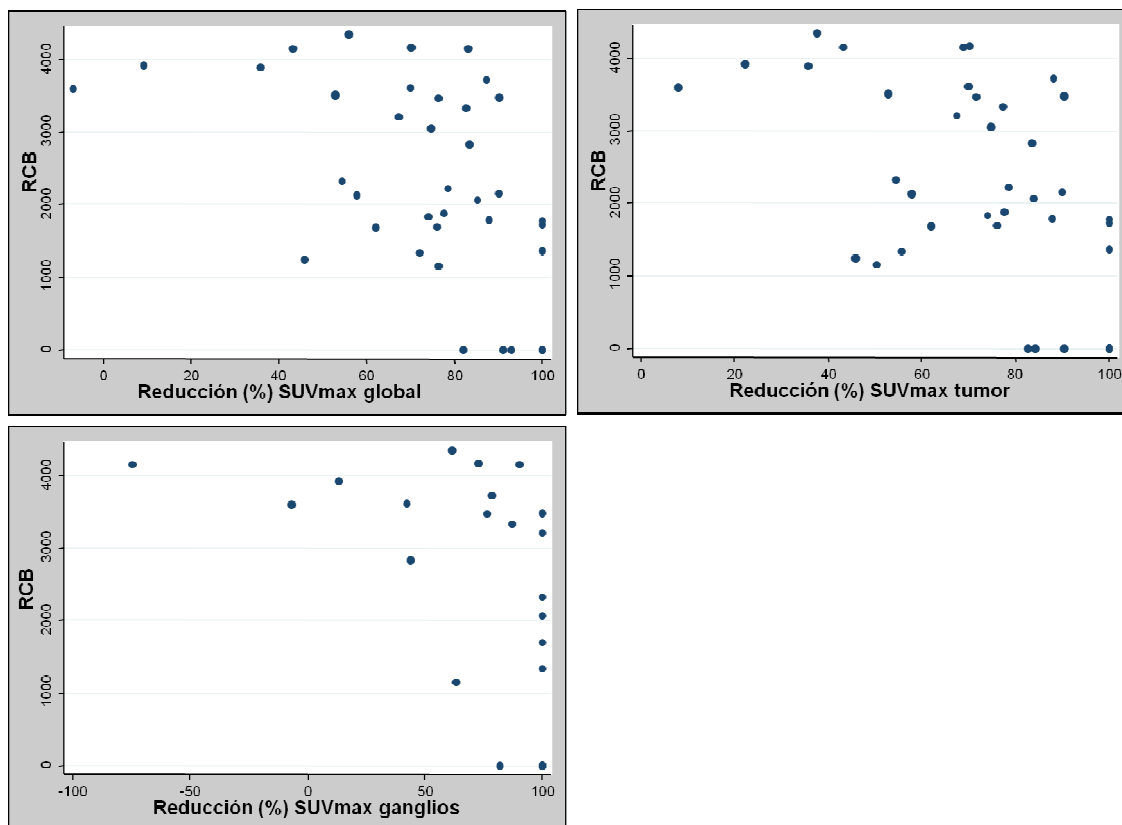


Figura 13. Curva ROC del Δ SUVmax para el evento RCB-0 y RCB-I.

5.5.3. Correlación del SUVmax y la carga tumoral residual (RCB)

No encontramos correlación con el SUVmax basal ni del tumor, ni ganglionar, ni el de la enfermedad locorregional con el índice de RCB. Sin embargo si que encontramos correlación negativa entre Δ SUVmax en el tumor (Rho: -0,647; $p < 0,001$), en los ganglios (Rho: -0,648; $p < 0,001$) y en la enfermedad locorregional (Rho: -0,661; $p < 0,001$) con el índice RCB. Las figuras 14, 15 y 16 representan gráficamente a través de un diagrama de dispersión dicha relación.



Figuras 14, 15 y 16. Correlación entre el índice RCB y el Δ SUVmax en el tumor, en los ganglios y en la enfermedad locorregional.

5.6. SUVmax Y FACTORES PRONÓSTICOS CLÁSICOS

5.6.1. SUVmax Y FENOTIPO MOLECULAR

En cuanto a la relación del SUVmax pretratamiento con la presencia de receptores de estrógenos, progesterona o el HER2, se identificó que los tumores que no expresaban RE tenían un SUVmax mayor que los que tenían RE (9,3 (RIQ: 6-13,2 vs 15,4 (RIQ: 8-17,6); $p < 0,048$). Cuando se consideró la enfermedad locorregional en conjunto la significación estadística fue mayor (10 (RIQ:6-13,2) vs 16 (RIQ:10,5-21,3 $p < 0,019$) (figura 17). No se demostró asociación significativa entre el SUVmax y la expresión de RP ($p < 0,112$) (figura 18), aunque si se identificó una tendencia a la significación estadística con la sobreexpresión

del HER2 ($p < 0,084$) (figura 19).

No encontramos asociación entre el Δ SUVmax ($p < 0,117$) con los receptores hormonales ni con el HER2 ($p < 0,111$).

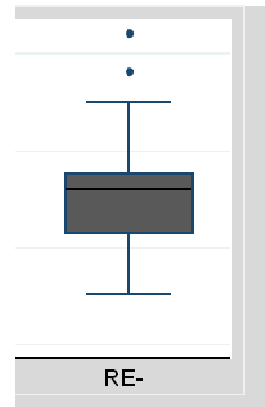


Figura 17. SUVmax del tumor y de la enfermedad locorregional según el estado de receptores de estrógenos (RE).

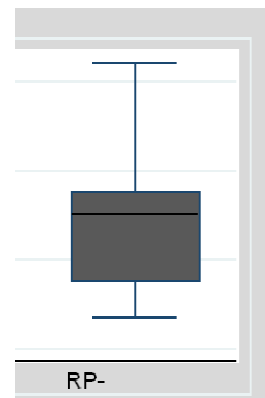
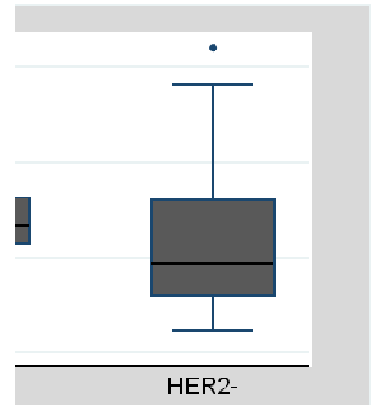


Figura 18. SUVmax del tumor y de la enfermedad locorregional según el estado de receptores de Progesterona (RP).



Figuras 19. SUVmax del tumor y de la enfermedad locorregional según el estado de HER2.

Encontramos una correlación positiva entre el porcentaje de Ki67 y el SUV pretratamiento del tumor (RHO 0,393; $p < 0,007$) y entre el porcentaje de Ki67 y el SUV pretratamiento de la enfermedad locorregional (RHO 0,408; $p < 0,009$) (figura 20).

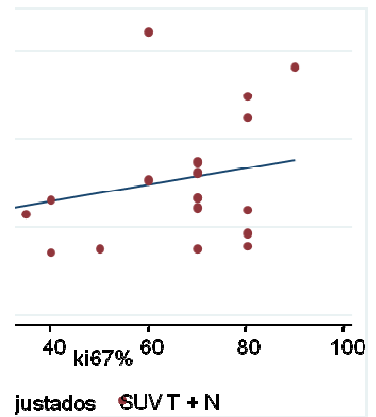


Figura 20. Correlación entre el Ki67% y el SUV del tumor y de la enfermedad locorregional.

5.6.1.1. SUVmax pretratamiento de los tumores, los ganglios axilares y el de la enfermedad locorregional en su conjunto

Encontramos diferencias en el SUVmax del tumor ($p < 0,041$) según el fenotipo molecular del mismo. Los tumores HER2 positivos y los Triple Negativos tuvieron un SUVmax mayor que los Luminal B (12,4 vs 8,4; $p < 0,035$ y 16,4 vs 8,4; $p < 0,036$ respectivamente). Con respecto al SUVmax de los HER2 y Triple Negativos comparados con los Luminal se identificó una tendencia a la significación estadística con mayor SUVmax en los HER2 y Triple Negativos (12,4 vs 7,2; $p < 0,059$ y 16,4 vs 7,2; $p < 0,070$ respectivamente) (tabla 9). No encontramos diferencias en el SUVmax pretratamiento de las pacientes con HER2 positivo y las Triple Negativo (12,4 vs 16,4; $p < 0,405$) ni en el de las Luminal A con las Luminal B (7,2 vs 8,4; $p < 0,515$) (tabla 9).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,180$) en el SUVmax pretratamiento de la enfermedad axilar para los distintos fenotipos moleculares.

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,017$) en el SUVmax de la enfermedad locorregional según el fenotipo molecular de los tumores. La enfermedad locorregional en los tumores con fenotipo HER2 y Triple Negativo presentó un SUVmax mayor que en los Luminal A (13,4 vs 7,2; $p < 0,035$ y 16,4 vs 7,2; $p < 0,041$, respectivamente) y Luminal B (13,4 vs 8,4; $p < 0,008$ y 16,4 vs 8,4; $p < 0,035$, respectivamente) (tabla 9). No encontramos diferencias en el SUVmax pretratamiento de las pacientes con tumores positivos al HER2 y las que tenían tumores Triple Negativo (13,4 vs 16,4; $p < 0,472$) ni en los tumores Luminal A con los Luminal B (7,2 vs 8,4; $p < 0,515$) (tabla 21).

Tabla 21. Comparación entre los valores del SUVmax en el tumor, en los ganglios y en la enfermedad locorregional y las características de los tumores y de las pacientes.

Variables	N (%)	SUVmax T; mediana (RIQ)	p	SUVmax N; mediana (RIQ)	p	SUVmax N; mediana (RIQ)	T + (RIQ)	p
Estado menopáusico								
Pre-menopáusico	23 (54,8%)	12,3 (6,1-16)	<0,864	7,5 (4,5-16)	<0,685	12,3 (6,4-17,3)		<0,816
Post-menopáusico	19 (45,2%)	9,6 (7,6-15,4)		11,5 (4,6-14,5)		12,2 (7,6-15,4)		
Estadio clínico								
IIA	13 (30,2%)	9,6 (6,7-13)	<0,915	14,3 (6,1-25,5)	<0,345	10,4 (6,7-13,7)		<0,860
IIB	19 (44,2%)	12 (6-17,4)		7,4 (3,8-11,6)		12 (6-20)		
IIIA	7 (16,3%)	11,1 (8,2-15,4)		9,5 (5-12,8)		11,5 (12,6-15,4)		
IIIB	4 (9,3%)	14 (5,8-16,3)		16 (3,6-22,5)		14 (5,8-20,7)		
Grado histológico								
I	4 (9,3%)	9,4 (5,2-18,3)	<0,014		<0,954	9,4 (5,2-18,3)		<0,029
II	19 (44,2%)	8,2 (5,8-11,5)		7,6 (4,3-14,3)		9,6 (5,8-12,7)		
III	20 (46,5%)	14,4 (9,5-17,2)		4,9 (7,5-19,3)		14,4 (9,7-21,3)		
Fenotipo molecular								
Luminal A	10 (23,3%)	7,2 (3,3-14,8)	<0,041	7,9 (2,3-12,9)	<0,175	7,2 (4,1-14,8)		<0,017
Luminal B	13 (30,2%)	8,4 (6-12,7)		7,6 (4,6-18,8)		8,4 (6,7-12,7)		
HER2	10 (23,3%)	12,5 (10,2-15,7)		13,4 (10,2-23,6)		13,4 (11,2-17,9)		
Triple negativo	10 (23,3%)	16,4 (7,4-20,2)		6,8 (4,6-14,7)		16,7 (8,9-25,7)		

5.6.1.2. Δ SUVmax de los tumores, los ganglios axilares y el de la enfermedad locorregional en su conjunto

Se encontró una tendencia a la significación estadística ($p < 0,072$) entre el Δ SUVmax de la enfermedad locorregional de los tumores con fenotipo molecular HER2 (95,5% y 92%) y Triple Negativo (70% y 69,4%). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,330$) en el Δ SUVmax de la enfermedad axilar según el fenotipo molecular de los tumores (tabla 22).

Tabla 22. Comparación entre los valores del Δ SUVmax en el tumor, en los ganglios y en la enfermedad locorregional y las características de los tumores y de las pacientes.

Variables	N (%)	Δ SUVmax T; mediana (RIQ)	p	Δ SUVmax N; mediana (RIQ)	p	Δ SUVmax T+N; mediana (RIQ)	p
Estado menopáusico							
Pre-menopáusico	23 (54,8%)	76,6 (48,2-100)	<0,711	61,4 (13,1-100)	<0,014	77,4 (57,4-100)	<0,554
Post-menopáusico	19 (45,2%)	77,6 (67,3-90,4)		100 (84,5-100)		82,6 (70,2-92,9)	
Estadio clínico							
IIA	13 (30,2%)	76 (59,8-100)	<0,388	100 (75,8-100)	<0,714	78,5 (59,8-100)	<0,301
IIB	19 (44,2%)	83,3 (55,6-100)		79,1 (31,1-100)		83,3 (74-100)	
IIIA	7 (16,3%)	77,3 (70,1-84,1)		82,8 (65-100)		82,6 (70,1-87,3)	
IIIB	4 (9,3%)	50 (28-81,4)		100 (13,1-100)		14 (5,8-20,7)	
Grado histológico							
I	4 (9,3%)	76,2 (65-94,6)	<0,957		<0,411	76,2 (65-94,6)	<0,801
II	19 (44,2%)	77,3 (57,7-100)		90,2 (76,3-100)		82,6 (74,7-100)	
III	20 (46,5%)	83,2 (45,5-97,6)		81,9 (27,7-100)		83,6 (53,4-98,2)	
Fenotipo molecular							
Luminal A	10 (23,3%)	75,6 (54,2-87,5)	<0,192	75 (48,6-96,7)	0,334	77,4 (69,6-87,5)	<0,252
Luminal B	13 (30,2%)	87,8 (62,9-95,2)		89,3 (76,9-100)		87,3 (64,5-96,4)	
HER2	10 (23,3%)	92 (71,5-100)		100 (73,2-100)		95,6 (71,5-100)	
Triple negativo	10 (23,3%)	69,5 (41,7-84,5)		77,2 (34,9-100)		70 (52,6-85)	

En la figura 21 se representa el Δ SUVmax para la valoración conjunta para la enfermedad locorregional según el fenotipo molecular de los tumores.

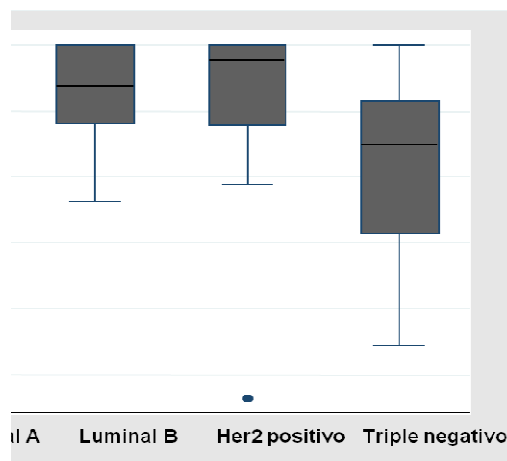


Figura 21. Δ SUVmax para la valoración conjunta para la enfermedad locorregional según el fenotipo molecular de los tumores.

5.6.2. SUVmax, ESTADO MENOPÁUSICO Y ESTADIO CLÍNICO

No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre el SUVmax basal del tumor ($p < 0,86$), de los ganglios ($p < 0,69$) o el calculado de forma conjunta para la enfermedad locorregional (T + N) ($p < 0,82$) de las pacientes según el estado menopáusico.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el Δ SUVmax del tumor ($p < 0,71$) o el calculado de forma conjunta para la enfermedad locorregional (T + N) ($p < 0,71$) según el estado menopáusico. Sí se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el Δ SUVmax de los ganglios ($p < 0,014$) según el estado menopáusico.

Tampoco encontramos diferencias entre el SUVmax basal del tumor ($p < 0,92$), de los ganglios ($p < 0,35$) o el calculado de forma conjunta para la enfermedad locorregional (T + N) ($p < 0,86$) según el estadio clínico (IIA, IIB, IIIA y IIIB).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el Δ SUVmax del tumor ($p < 0,38$), de los ganglios ($p < 0,71$) o el calculado de forma conjunta para la enfermedad locorregional (T + N) ($p < 0,30$) según el estadio clínico.

5.6.3. SUV_{max} Y TIPO HISTOLÓGICO

No se pudo realizar el análisis de la relación del SUV con el tipo histológico del tumor ya que casi todos los tumores fueron de carcinomas ductales.

5.6.4. SUV_{max} Y GRADO HISTOLÓGICO

Encontramos diferencias significativas en el SUV_{max} basal del tumor ($p < 0,014$) y el calculado de forma conjunta para la enfermedad locorregional ($p < 0,029$) según si el grado histológico era bajo (grados I de Elston), medio (grado II) o alto (grado III). Agrupando el grado bajo y medio encontramos diferencias aún mayores para el tumor ($p < 0,004$) y para el calculado de forma conjunta para la enfermedad locorregional ($p < 0,008$).

No se encontraron diferencias significativas en el SUV_{max} basal de los ganglios ($p < 0,95$) ni en el Δ SUV_{max} del tumor ($p < 0,96$), de los ganglios ($p < 0,41$) o el calculado de forma conjunta para la enfermedad locorregional (T + N) ($p < 0,80$) según el grado histológico.

En las figuras 22 y 23, se representa la relación entre el SUV_{max} en el estudio preneoadyuvancia calculado de forma global y en el tumor respectivamente con el grado histológico.

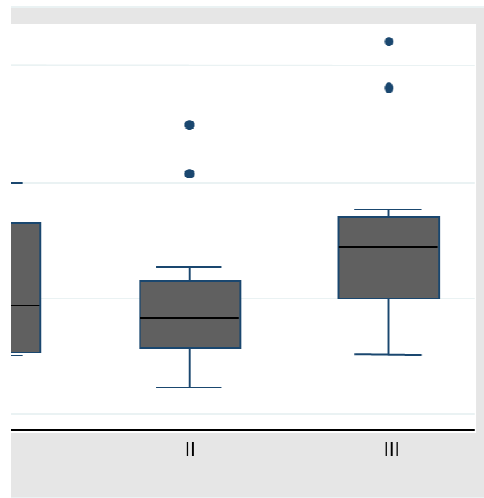


Figura 22. Relación entre el SUVmax en el estudio preneoadyuvancia del tumor y el grado histológico.

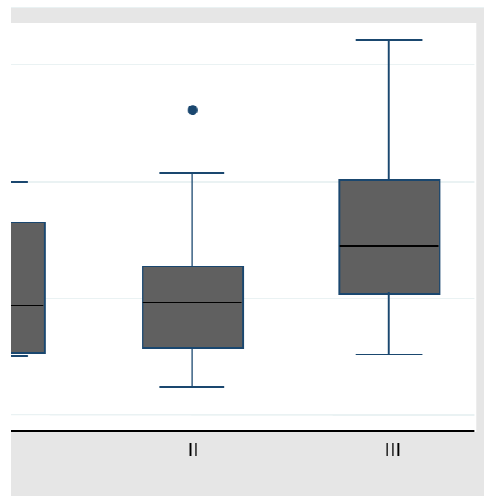


Figura 23. Relación entre el SUVmax en el estudio preneoadyuvancia calculado de forma conjunta para la enfermedad locorregional y el grado histológico.

6. DISCUSIÓN

El tratamiento neoadyuvante forma parte del tratamiento multidisciplinario estándar en las pacientes con cáncer de mama en estadio II y III. El análisis histopatológico de la pieza quirúrgica es la referencia (la prueba de oro) para evaluar la respuesta al tratamiento neoadyuvante. Mientras que hace unos años, la respuesta completa patológica (RCp) era un evento poco frecuente, la mayor eficacia de los tratamientos médicos actuales y la aproximación más individualizada en función del subtipo tumoral, han permitido que incrementar significativamente las tasas de RCp. Varios ensayos clínicos han demostrado que las pacientes cuya enfermedad locorregional (tumoral (90,95,96) y ganglionar axilo/supraclavicular (97)) presentarán mayores supervivencias libres de recaída y global. Dicho de otra forma, la RCp tras la quimioterapia neoadyuvante patológica es un subrogado de la supervivencia. Por otro lado, conocer la presencia o no de enfermedad residual (infiltrante o no infiltrante) antes de la cirugía será de suma relevancia para determinar el tipo de cirugía postquimioterapia. Si tenemos en cuenta que varios estudios han mostrado que en algunos tumores con RCp en el tumor y/o en la axila se llevan a cabo resecciones del lecho tumoral innecesariamente extensas y/o disecciones axilares ganglionares innecesarias, podemos concluir que necesitamos herramientas diagnósticas que evalúen de la forma más precisa posible la enfermedad residual postquimioterapia (74,98). Por ello, la predicción de la respuesta anatomopatológica es muy interesante desde el punto de vista clínico ya que permite ajustar el protocolo de tratamiento adaptándose al grado de respuesta a la quimioterapia neoadyuvante.

Las técnicas de imagen convencionales (examen físico, ecografía, mamografía y RM) presentan limitaciones en cuanto a la precisión diagnóstica. Estas limitaciones se deben a la

incapacidad para distinguir entre el tumor residual y el tejido cicatricial así como al retraso en la disminución del tamaño tumoral (76). En los últimos años varios grupos han evaluado el papel predictivo de PET-TC en la respuesta histopatológica tras el tratamiento neoadyuvante. El problema para interpretar estas aportaciones es que estos trabajos son muy heterogéneos tanto en los diseños como en los resultados. Las características que los difieren son: el estadio clínico de las pacientes, la definición de respuesta, los fármacos y la secuencia utilizada de los mismos, y los puntos de corte usados para evaluar la sensibilidad y especificidad de la PET-TAC. En septiembre del 2011 se publicó un metaanálisis (80) en el que se incluían 19 estudios (22,23,25,27,28,30,31,76,82,84,98–106), que evaluaban la precisión de la PET-TC para predecir la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante. Salvo dos estudios (99,101), el resto fueron al igual que el nuestro prospectivos.

6.1. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

6.1.1. EDAD Y ESTADO HORMONAL

La media de edad de nuestra cohorte fue muy parecida a la de las pacientes estudiadas en otros trabajos donde la media de edad estuvo entre 44 y 50 años a excepción del estudio de *Ueda et al.* (104) donde la media de edad era relativamente alta (74 años). La explicación de este rango de edad se debe a que la incidencia del cáncer de mama aumenta a partir de la cuarta década de la vida, y que el grupo de pacientes ancianas, en general, suelen recibir otras aproximaciones terapéuticas: por ejemplo cirugía de inicio cuando el tumor es operable o bien hormonoterapia neoadyuvante cuando la tasa de operabilidad está más comprometida.

6.1.2. LOCALIZACIÓN DEL TUMOR Y ESTADIO CLÍNICO

En el momento de diseñar el estudio, el objetivo era incluir a las pacientes con CLAM, es decir, en estadios IIB y III de la clasificación TNM de la AJCC; sin embargo a lo largo del mismo decidimos incluir a las pacientes en estadio IIA que presentaban un tumor primario con un tamaño significativo (2 a 5 cm (T2)) y que eran susceptibles a tratamiento quirúrgico postneoadyuvancia, dado que la actitud terapéutica era la misma que en pacientes con CLAM. Esto se debe a que en las pacientes con tumores operable, el tratamiento con quimioterapia preoperatoria es una aproximación igual de válida que la quimioterapia adyuvante postquirúrgica. En tumores operables, hace unos años solo eran candidatas a quimioterapia neoadyuvante aquellas mujeres que, por una relación desfavorable entre el tamaño tumoral y el volumen mamario, iban a precisar mastectomía y en las que, una quimioterapia cirorredutora pudiera evitar la mastectomía. Sin embargo esta recomendación estaba establecida cuando la RCp era un hecho infrecuente. Afortunadamente hoy en día, la mayor eficacia de los tratamientos preoperatorios están consiguiendo mejorar las tasas de RCp y, como hemos mencionado previamente, conocer el resultado histopatológico postquimioterapia es una información de gran relevancia clínica.

De los trabajos que evaluaron la capacidad predictiva de la PET-TC al tratamiento neoadyuvante y que tienen como estándar de referencia la anatomía patológica, tres de ellos (28, 82,99) estudiaron también, como el presente trabajo, a las pacientes con tumores en estadios II y III. La mayoría (23, 25, 27, 30, 31, 106,107), además de pacientes con CLAM estudian a pacientes con tumores de gran tamaño. Únicamente *Park et al.* (101) y *Schneider-Kolsky et al.* (103) incluyeron solamente a pacientes con tumores en estadios IIB y III. La tabla 5 recoge el resumen de las principales características de los estudios que evalúan la PET-TC como predictor de respuesta histopatológica.

6.1.3. TIPO Y GRADO HISTOLÓGICO Y FENOTIPO MOLECULAR

El tipo histológico tumoral más frecuente en nuestras pacientes, fue el carcinoma invasor ductal al igual que en la población general en la que el carcinoma ductal representa el 80% de todos los tumores incidentes de la mama.

En cuanto al fenotipo molecular, en nuestra muestra se presentaron más casos de pacientes con fenotipo triple negativo que en la población general (23,3% frente al 10% esperado). Hay una clara explicación para ello. Como hemos ido mencionando, además del incremento de las cirugías conservadoras, el papel de la quimioterapia neoadyuvante es conocer la información histopatológica como marcador del pronóstico a largo plazo. Mientras que la RCp apenas se alcanza en el 10-15% de los tumores hormonosensibles, es del 40% en los tumores triple negativos. Por esa razón, en los comités multidisciplinares de cáncer de mama hay más probabilidad que se indique un tratamiento preoperatorio en una mujer con cáncer de mama triple negativo que con un tumor hormonosensible. La proporción de los fenotipos Luminal A y B, fue al contrario, ligeramente inferior (53,5% en nuestro frente al 65% esperado). Las pacientes con tumores positivos al HER2 suelen representar el 25 %, de forma similar a nuestro estudio (23,3%).

6.2. TRATAMIENTO

Todas nuestras pacientes fueron tratadas de forma neoadyuvante con Docetaxel 100 mg/m² cada 21 días por cuatro ó seis ciclos, y 10 pacientes (23,3%) que presentaban tumores con sobreexpresión del receptor HER2 recibieron trastuzumab 6mg/kg/21días de manera concurrente. Un aspecto importante es este trabajo es la uniformidad del tratamiento médico neoadyuvante que recibieron las pacientes. En todos los estudios analizados en el metaanálisis

de Wang *et al.* (80), se administraron diferentes regímenes de quimioterapia neoadyuvante, excepto en uno (104) en el que el tratamiento administrado era únicamente hormonal. Uno de los aspectos que no ha recibido mucha atención, ha sido la posible influencia que pudiera tener el tipo de fármaco administrado sobre los cambios en la captación de ^{18}F -FDG. En casi todos los estudios, a excepción de en los de Smith *et al.* (27), o Kumar *et al.* (25) se ha evaluado la PET-TC en cohortes de mujeres que recibieron diferentes fármacos con dosis y secuencias variables. En nuestra serie de pacientes, todas recibieron el mismo tratamiento. Esta heterogeneidad en el tratamiento puede dificultar, la valoración de la verdadera utilidad de la PET-TC como predictor de la respuesta. Schneider-Kolsky *et al.* (103) presentaron la hipótesis de que la utilidad de la PET-TC a la hora de predecir la respuesta tumoral puede estar influenciada por el tipo de fármaco utilizado, dado que los distintos fármacos presentan diferentes modos de acción sobre las células tumorales y su metabolismo. En el tratamiento neoadyuvante del CLAM, el agente quimioterápico más frecuente utilizado es docetaxel. La secuencia estándar ha sido la administración de antraciclinas seguidas de taxanos, aunque posteriormente, se ha sugerido (108) que la secuencia inversa puede mejorar la eficacia y disminuir la toxicidad. Docetaxel y FEC100 (epirrubicina 100 mg/m², 5-fluorouracilo 500 mg/m² y ciclofosfamida 500 mg/m²) afectan a múltiples vías de crecimiento y señalización tumoral. Docetaxel altera los microtúbulos, favorece la apoptosis y afecta a la angiogénesis (109), mientras que FEC100 interfiere con la síntesis de ADN y reduce la actividad mitótica y metabólica. Para clarificar cómo cada protocolo terapéutico afecta al metabolismo de la glucosa y los cambios en el mismo en estudios de PET-TC seriados, son necesarios estudios prospectivos randomizados, dado que además, el mecanismo de resistencia/respuesta a los fármacos aún no es totalmente conocido. En cualquier caso, es fundamental que los protocolos de tratamiento sean lo más homogéneos posibles como en nuestro estudio, con el

fin de evitar las posibles diferencias debidas a la acción de cada fármaco sobre el metabolismo celular.

En cuanto al tipo de cirugía tras el tratamiento neoadyuvante, una de las mayores ventajas de la quimioterapia neoadyuvante, es la subestadificación del tumor, de forma que tumores inoperables puedan llegar a ser operables y tumores operables de gran tamaño podrían beneficiarse de cirugías conservadoras (28). En nuestro estudio el 57% de las pacientes pudieron beneficiarse de cirugías conservadoras de la mama; con el conocimiento actual, la tasa de cirugías conservadoras es la esperable.

6.3. RESPUESTA COMPLETA PATOLÓGICA (RCp) Y CARGA TUMORAL RESIDUAL (RCB)

6.3.1. RCp y RCB DE LA ENFERMEDAD LOCORREGIONAL (T+N)

Existe una proporción de pacientes cuyos tumores no van a responder al tratamiento neoadyuvante. En nuestro estudio, la prevalencia de RCp ganglionar y tumoral fue del 25,6 %, y estuvo dentro de lo esperado (3–27%) (96).

En cuanto a la distribución en según las clases RCB de *Symmans*, 11 (25,6%) pacientes presentaron RCp axilar y tumoral (RCB-0), 16 (37,2%) fueron clasificadas como pertenecientes a la clase RCB-I, 14 (32,6%) como clase RCB-II y 2 (4,7%) como clase RCB-III. Este índice tan alto de respuestas (pacientes con RCB-0 y RCB-I) probablemente es, en parte, debido a que a las pacientes que progresan durante el tratamiento, el Oncólogo no las refiere para la realización de una segunda PET. Por lo tanto, aunque se trata un estudio de casos incidentes de CLAM, las pacientes que llegan al final de nuestro estudio son una

muestra seleccionada, hecho que influye en los buenos resultados de respuesta observados. No se trata de un estudio que evalúe el resultado de la quimioterapia sino, que tratamos de evaluar una herramienta pronóstica de respuesta histológica. Es un estudio observacional no intervencionista: no se experimenta con la eficacia de un tratamiento sino que se observa la respuesta al tratamiento estándar.

6.3.2. RCp TUMORAL Y 6.4.3.-RCp GANGLIONAR

14 pacientes (32,6%) tuvieron RCp en el tumor primario. 10 de las 30 (33,3%) pacientes con enfermedad ganglionar presentaron RCp en los ganglios axilares.

6.3.3. RCp Y FENOTIPO MOLECULAR

Las pacientes con tumores Luminales presentaron RCp en proporción mayor de lo esperado, ya que en nuestro estudio respondieron el 30,4% y lo esperado habría sido el 16%. También hubo mayor proporción de RCp de lo esperado en las pacientes con fenotipo HER2 positivo que respondieron en un 60% frente a un 25-35% esperado. Sin embargo las pacientes triple negativo deberían haber presentado RCp en un 30-40% de los casos y lo hicieron en un 20%.

6.4. MEDICIÓN DE LA RESPUESTA POR PET-TC

Uno de los problemas que surgen al evaluar la PET-TC como herramienta diagnóstica para la determinación de la respuesta a un tratamiento quimioterápico es cómo y cuándo medir la respuesta con la PET-TC.

Método de evaluación de respuesta:

Para valorar la respuesta al tratamiento se ha recomendado utilizar el porcentaje de

variación del SUV (Δ SUV) (41). La determinación de los cambios del SUV en porcentaje es preferible a la determinación absoluta del cambio dado que el SUV, es un parámetro que depende de una importante cantidad de factores técnicos, del paciente y del protocolo de estudio empleado. La determinación absoluta del cambio es poco útil a la hora de generalizar resultados al ser menos reproducible.

En cuanto al SUV utilizado, el SUVmax es la medida estándar y más extendida, aunque se han estudiado otros parámetros, algunos de ellos probablemente mejores aunque más complicados de calcular, que serán más cómodos de utilizar con los nuevos equipos y motivo de próximos trabajos (41).

Para el análisis cuantitativo de la respuesta tumoral y ganglionar a la quimioterapia, hemos utilizados los cambios en el SUVmax, ya que es el valor más utilizado en la práctica clínica y para facilitar la comparación de los resultados de nuestro estudio con los obtenidos en la literatura (25, 26, 28, 82,103). Prácticamente todos los trabajos previos miden la respuesta principalmente con el Δ SUV a excepción de algunos como el de *Schwarz et al.* (31) del 2010, en el que estudian la existencia de tumor residual teniendo en cuenta solamente el SUV postratamiento y usando dos puntos de corte de 1,5 y 2 y el de *Bassa et al.* (99) en el 2009, que usan varios parámetros, entre ellos el Δ SUV.

Momento de la evaluación de la respuesta:

Las pacientes que no responden al tratamiento van a tener un peor pronóstico (28,80) por lo que es muy interesante detectar al principio del tratamiento a las pacientes que van a responder o no a la quimioterapia neoadyuvante. La mayoría de los estudios de la literatura estudian el papel de la PET-TC al principio del tratamiento con el fin de detectar lo más precoz posible a estas pacientes que pudieran beneficiarse de tratamientos alternativos.

Algunos de ellos (23, 27, 28, 31, 76, 82,99–101, 103,106) al igual que nuestro trabajo, también evalúan el papel preoperatorio de la PET-TC. El primer estudio que evalúa el papel preoperatorio de la PET-TC y la predicción del resultado histopatológico en pacientes con CLAM es del año 1996. *Bassa et al.* (99). Estudian 16 pacientes con PET-TC antes de la quimioterapia, de los cuales a 14 también se les realizó una PET-TC prequirúrgica. Observan que la PET-TC es claramente mejor que la ecografía y la mamografía en la evaluación de la respuesta terapéutica. Destacan el uso potencial de la PET-TC como determinación pronóstica antes del tratamiento local ya que establecen una correlación positiva entre el SUV prequirúrgico y la evolución clínica (99).

En general, los diferentes autores coinciden en que el momento en el que se obtiene mayor precisión es tras el primer o segundo ciclo de quimioterapia (27, 80, 82, 100,103). Nosotros realizamos la segunda PET-TC antes del tratamiento quirúrgico ya que nuestro objetivo consistía en ver si esta técnica es capaz de predecir con precisión la RCp con el fin de plantear posibles modificaciones en el tratamiento (fundamentalmente la realización de cirugía conservadora o la administración de ciclos de quimioterapia adicionales).

6.4.1. RESPUESTA COMPLETA DE LA ENFERMEDAD LOCORREGIONAL (T+N) EN LA PET-TC

Para evaluar la respuesta del tumor primario y de los ganglios axilares, realizamos en primer lugar un análisis por separado de la respuesta en los tumores y en los ganglios y posteriormente combinamos la información de la respuesta axilar y ganglionar. La mayoría de los estudios que evalúan la precisión de la PET-TC para predecir la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante, evalúan la respuesta en el tumor primario (22,23,25,27,28,30,31,76,82,84,99–101,103,104,106) y tan solo cuatro (98,99,102,103) en los

ganglios linfáticos. Solamente uno (99) evalúa la respuesta tumoral y ganglionar a la quimioterapia neoadyuvante como el nuestro, aunque ninguno evalúa la información combinada de la respuesta axilar y ganglionar.

Predicción de RCp con curvas ROC análisis combinando la información de la respuesta de la enfermedad locorregional (T +N):

Una prueba que sirva para predecir la RCp en esta situación clínica interesa que sea muy específica, es decir que tenga pocos falsos positivos, en los que en la PET-TC se piensa que hay RCp y no es así. Para predecir la RCp tumoral y ganglionar (RCB-0), nosotros encontramos un punto de corte muy sensible y específico (90,9% y 90,6% respectivamente) para un descenso del 91,1%. La precisión fue muy elevada (90,7%), al igual que la del tumor (90,7%) siendo ambas mayor que la de los ganglios (79,2%). Hasta donde nosotros hemos investigado, este es el primer trabajo que combina la información metabólica conjunta tanto de la afectación ganglionar como tumoral en el cáncer de mama. La combinación de la información metabólica de toda la enfermedad independientemente de la localización nos parece fundamental, ya que va a ayudar a la toma de decisiones sobre el tratamiento posterior de las pacientes. Los criterios PERCIST (41) recomiendan un acercamiento similar al que hemos utilizado para valorar la respuesta al tratamiento en diferentes tipos de tumores. Independientemente de estos criterios, a nuestro juicio, esta forma es la más apropiada para combinar la información axilar y ganglionar en pacientes con cáncer de mama en estadio II y III. También es el primer trabajo de evaluación de respuesta a tratamiento neoadyuvante con PET-TC primero que utiliza la escala de Symmans como patrón de oro. Nuestros resultados necesitarían ser corroborados en próximos trabajos con un mayor tamaño muestral. También es fundamental la creación de criterios de respuesta PET-TC adaptados a esta situación clínica concreta.

6.4.2. RESPUESTA COMPLETA TUMORAL EN LA PET-TC

Falsos positivos para la detección de RCp en el tumor:

Para la detección de RC en el tumor, con un Δ SUVmax en el tumor del 84,1% tuvimos 1 falso positivo, ya que la PET-TC no fue capaz de detectar enfermedad tumoral residual cuando si existía. En la anatomía, se encontró un carcinoma lobulillar de grado medio de 2 cm. Por lo tanto la PET-TC no fue capaz de detectar la enfermedad residual probablemente debido al tipo y al grado del tumor, ya que está comprobado que los tumores de grado bajo y medio presentan menor captación de ^{18}F -FDG (en nuestro estudio demostramos diferencias en la captación basal de ^{18}F -FDG según el grado histológico ($p < 0,004$)) y además los tumores lobulillares también presentan menor avidéz por la ^{18}F -FDG (110).

Tiempo entre el último ciclo de quimioterapia y realización de segundo estudio PET-TC:

En el proyecto de armonización internacional (IHP) (55) en el que se desarrollaron criterios de respuesta para linfoma se aconsejaba esperar entre 6-8 semanas tras el último ciclo de quimioterapia. Sin embargo, esto es difícil en el contexto clínico de la neoadyuvancia en el CLAM, en los que el tratamiento quirúrgico es una parte integral del plan de tratamiento multimodalidad. En el cáncer de mama, se aconseja esperar un mínimo de 10 días tras el último ciclo de quimioterapia, antes de realizar la PET-TC. Este tiempo permite evitar las fluctuaciones transitorias de ^{18}F -FDG provocadas por el tratamiento quimioterápico, que pueden ocurrir al poco tiempo de comenzar el tratamiento, (“aturdimiento metabólico celular” o “efecto llamarada” de captación tumoral) (80,111). En el “aturdimiento metabólico” de las células tumorales por quimio o radioterapia las células tumorales aún son viables pero muestran una baja actividad metabólica por el reciente tratamiento. Para lograr la máxima sensibilidad en la detección de tejido tumoral residual, la FDG-PET debe realizarse lo más tarde posible después de finalizar el tratamiento para aumentar la detección de tejido tumoral

residual. El “efecto llamarada” se refiere a un efecto secundario conocido del tratamiento antiestrogénico, caracterizado clínicamente por dolor y eritema en lesiones de partes blandas y un aumento del dolor en metástasis óseas. Una explicación de este efecto metabólico exacerbado es que el tratamiento antiestrogénico tiene inicialmente un efecto agonista antes de desarrollar su efecto antagonista. Este efecto agonista se produce de 7 a 10 días después de iniciar un tratamiento, y habitualmente va seguido por la remisión de la enfermedad. *Schwarz-Dose et al.* comparan (31) la PET-TC con la RM, observando una menor sensibilidad pero mayor especificidad de la PET-TC con respecto a la RM. Explican que la baja sensibilidad se puede explicar en parte por la resolución espacial limitada de la PET (4–6 mm). También piensan que el “aturdimiento metabólico celular” del tumor residual viable tras la quimioterapia podría haber contribuido a la no detección de actividad metabólica en las tres pacientes que presentaban enfermedad residual. En nuestro caso la media desde el último ciclo de quimioterapia hasta la PET-TC fue de 14,23 +/- 9,53 días. A 22 pacientes se les realizó el PET-TC en un tiempo inferior a 15 días tras la administración del último ciclo de quimioterapia. El que en algunas pacientes no se respetaran los tiempos aconsejados por la literatura fue debido a que se trata de un estudio realizado en la práctica diaria, en el que los Oncólogos y Cirujanos responsables de las pacientes consideraron que era preferible no esperar un tiempo mayor para realizar la cirugía. Nosotros creemos que en nuestras pacientes, el efecto de “aturdimiento celular” no influyó de forma significativa en nuestros resultados. En las dos pacientes en las que la PET-TC no fue capaz de detectar enfermedad residual transcurrieron 23 y 15 días entre el último ciclo de quimioterapia y la realización de la segunda PET-TC.

Falsos negativos para la detección de RCp en el tumor:

3 (21,4%) pacientes que tenían RCp tumoral, presentaban leve captación de ^{18}F -FDG, que se pensó que correspondía a enfermedad mínima residual (EMR). Pensamos que el motivo de estos tres falsos negativos para la detección de RCp fue fundamentalmente debido a cambios inflamatorios en el área tumoral. En dos de las tres pacientes que presentaban captación residual de glucosa en el área tumoral, en la anatomía patológica se identificó un componente inflamatorio que consistía en la presencia de plasmocitos y presencia focal de células espumosas y hemosiderófagos en uno de los tumores y cambios mixoides con inflamación y focos de histiocitos espumosos en sabana en el otro tumor.

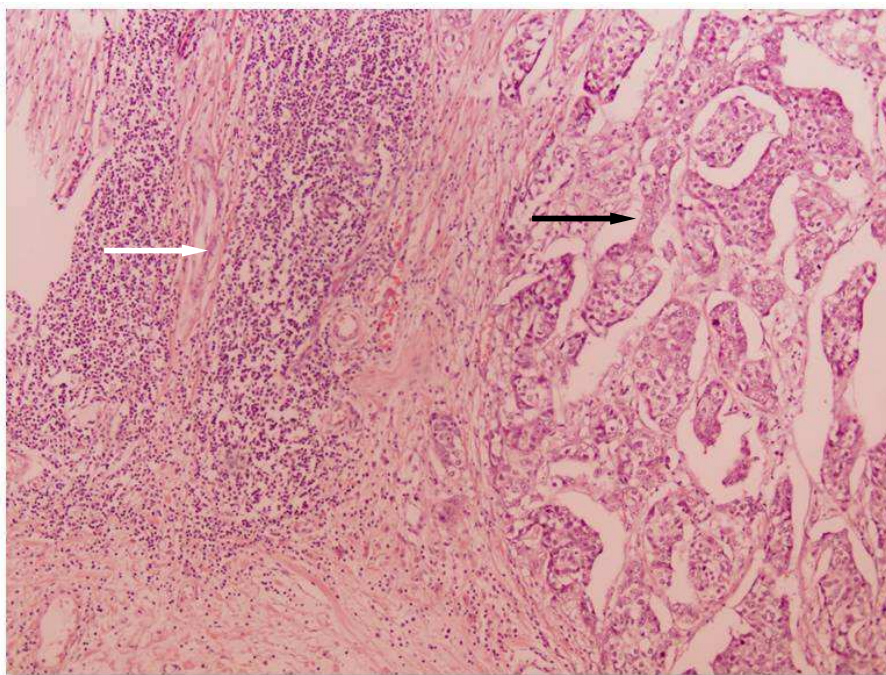


Figura 24. Tinción de hematoxilina-eosina dónde se identifica un componente tumoral residual con alta celularidad y de alto grado en la zona de la derecha (flecha negra) y componente inflamatorio (flecha blanca).

En la tercera paciente no se identificaron cambios inflamatorios en la pieza quirúrgica.

Dose-Schwarz et al. (31) presentan la teoría de que si el tiempo transcurrido entre la segunda

PET-TC y la cirugía es muy prolongado, quizás en el momento de la realización de la PET-TC pudieran existir células tumorales que captaron ^{18}F -FDG y que estaban determinadas a sufrir apoptosis y que por lo tanto no se detectaron posteriormente en la anatomía patológica. Este pudo haber sido el motivo del falso negativo para la detección de RCp en la tercera paciente ya que transcurrieron 38 días desde la realización de la segunda PET-TC y la cirugía.

En las tres pacientes el tiempo transcurrido entre el último ciclo de quimioterapia y la realización de la segunda PET-TC fue de 3, 4 y 7 días respectivamente. Por lo tanto a pesar de haber transcurrido menor tiempo que el aconsejado no fueron falsos positivos para la detección de RCp, si no todo lo contrario.

Predicción de RCp con curvas ROC en el tumor:

En los 5 estudios previos en los que el criterio de respuesta patológica fue la RCp (28, 76, 84, 101,103) la sensibilidad global de la PET-TC para la predicción de RCp fue del 84% (95% CI, (71–93%)) y la especificidad del 64% (95% CI, 57–71%). Con un descenso de la captación de ^{18}F -FDG del 90,4% en nuestro estudio se predijo la RCp en el tumor con una sensibilidad del 78,6% y una especificidad del 96,6%. A pesar de tener el mismo objetivo (predecir la RCp) es difícil la comparación de los resultados, sobre todo debido a que en la mayoría de los trabajos el momento de evaluación de la respuesta fue diferente y a que los tratamientos recibidos por las pacientes no son homogéneos. El trabajo que más se parece al nuestro en cuanto al diseño, es el de *Jung et al.* (28). Estudian 66 pacientes a las que también se les realiza una PET-TC basal y una previa a la cirugía. A diferencia de en nuestro trabajo, se asigna aleatoriamente a las pacientes en dos grupos que reciben dos tratamientos diferentes de quimioterapia (31 pacientes con docetaxel y capecitabina y 31 con doxorubicina y ciclofosfamida). En su trabajo calculan el porcentaje de descenso del SUV pico (SUVp),

obteniendo una S y E del 70 % y del 69,6%, respectivamente cuando se usaba como punto de corte una reducción del 84,8%. Uno de los motivos de nuestros mejores resultados puede ser que tuvimos más pacientes con RCp en el tumor (32,6% frente al 15,2% en el trabajo de *Jung*) a pesar de que su muestra era mayor (n=66) que en nuestro trabajo (n=43). *Park et al.* (101) detectaron una sensibilidad del 100% y una especificidad del 62,5% para predecir la RCp tras la finalización del tratamiento neoadyuvante en 50 pacientes que recibieron varios regímenes de tratamiento. 8 de 32 (25%) pacientes presentaron RCp. Atribuyen la baja especificidad al pequeño tamaño de los tumores (más de la mitad de los tumores no detectados eran inferiores a 1 cm). *Schneider-Kolsky et al.* (103) estudian 60 pacientes y observan una sensibilidad del 78% y una especificidad del 60% tras 4 ciclos de quimioterapia con una reducción del SUVmax del 75%. Administraron dos regímenes de tratamiento y observaron que la precisión para la predicción de RCp era mayor en uno de los grupos de pacientes (79% frente al 51%). Refieren haber escogido el punto de corte del 75% con el fin de ajustarse a los publicados en la literatura y así evitar mínimas variaciones en los resultados que pudieran deberse a factores técnicos. En nuestro estudio con una reducción del SUVmax del 76% se identificó una sensibilidad del 100% y una especificidad del 50%. Nosotros escogimos un punto de corte con una reducción del Δ SUVmax mayor (90,4%) ya que como comentamos anteriormente, se trata de un estudio que intenta predecir la RCp y lo que nos interesa es una alta especificidad para que existan pocos casos en los que la PET-TC detecta RCp y en la anatomía patológica demuestra tumor residual. *Berriolo-Riedinger et al.* (84), evaluaron la precisión de la PET-TC para predecir la RCp tras el primer ciclo de quimioterapia y encontraron que con un descenso del 60% del SUVmax, la sensibilidad era del 91% y la especificidad del 86%. En este estudio las pacientes recibieron 4 protocolos quimioterápicos diferentes. Los valores de sensibilidad y especificidad fueron mejores que en el nuestro (85,7% y 82,8% respectivamente), muy probablemente debido a que la precisión diagnóstica de la PET-TC es mayor cuando se evalúa

a las pacientes tras los primeros ciclos de quimioterapia (80). En nuestro estudio decidimos realizar la segunda PET-TC de forma prequirúrgica ya que queríamos minimizar el tiempo transcurrido entre la PET-TC de evaluación de respuesta y la evaluación de la pieza quirúrgica y además a las pacientes no se las iba a modificar el tratamiento neoadyuvante independientemente del resultado de una posible PET-TC realizada tras uno o dos ciclos de tratamiento. Por otra parte, los valores de especificidad de nuestro estudio no se alejan de los encontrados por *Berriolo-Riedinger et al.* (82,8% frente al 86%), a pesar del diferente momento de evaluación. *Choi et al.* (76) estudiaron 41 pacientes diagnosticadas de carcinoma invasivo de gran tamaño (>4 cm) o con metástasis axilares. Las pacientes recibieron diferentes regímenes de tratamiento. Se realizó a las pacientes una PET-TC antes y otra después del tratamiento. Usaron los cambios en el SUVp para clasificar a las pacientes como respondedoras. El área bajo la curva de descenso del SUVp para predecir la RCp fue del 0,72 (en nuestro estudio 0,91) por lo que concluyeron en su estudio que la PET-TC no es un método adecuado para predecir la RCp. Uno de los factores que pudieran haber influido en sus resultados es que tan solo tuvieron 7 (17%) pacientes con tumores que respondieran de forma completa al tratamiento.

Desde el punto de vista estadístico, la RCp es un objetivo relativamente robusto (80). Otros autores utilizaron también el Δ SUVmax para valorar la respuesta al tratamiento, pero su objetivo no fue determinar la RCp, (80). *Schelling et al.* (30), y *Schwarz-Dose et al.* (22) tienen un objetivo parecido al nuestro ya que intentan predecir la RCp tumoral aunque incluyen la enfermedad mínima residual. En el primero, con un descenso del SUVp del 55%, predicen la RCp unida a la enfermedad mínima residual con mucha precisión; 88% tras 1 ciclo y 91% atrás dos ciclos y en el segundo una S del 69% y E del 63% con un descenso del 55% tras el segundo ciclo de quimioterapia. *Smith et al.* (27) y *J. Kim et al.* (23), tienen como

objetivo predecir la RCp unida a la respuesta parcial anatomopatológica (RPP). En el primer estudio la S es del 90% y la E del 74% con un descenso del 20% del SUVp tras el primer ciclo de quimioterapia (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisolona sin o con docetaxel). Incluyeron pacientes con tumores de gran tamaño (> 3 cm), lo que pudo haber contribuido a la sensibilidad tan alta encontrada, ya que la sensibilidad de la PET es menor con los tumores de menor tamaño. *J. Kim et al.* estudian 50 pacientes y sugieren que la PET-TC puede predecir adecuadamente la respuesta anatomopatológica a la quimioterapia primaria. Usando un 79% de descenso de SUV como punto para diferenciar los tumores con respuesta de los que no tenían respuesta anatomopatológica, el AUC era de 0,838, la S de 85,2% y la E de 82,6% (23). *Rosseau et al.* (82) observan una sensibilidad y especificidad para la predicción de respuesta patológica (aunque no completa) de 61% y 96% respectivamente, tras 2 ciclos. *Duch et al.* (26) en una muestra de 50 pacientes con tumores de mama de gran tamaño, diferencian a las clínicamente respondedoras con S 77% y E 80% con un Δ SUVp del 40% tras el segundo ciclo de epirrubicina y ciclofosfamida, añadiendo taxanos en los casos en los que los ganglios axilares eran positivos. *Martoni et al.* (100) obtuvieron una S del 100% y E del 22% para predecir la respuesta anatomopatológica, con una disminución del SUV del 50% tras finalizar el tratamiento neoadyuvante.

6.4.3. RESPUESTA COMPLETA GANGLIONAR AXILAR EN LA PET-TC

Es esencial la existencia de un método fiable para evaluar la respuesta axilar con el fin de reducir la tasa innecesaria de BSGC (biopsias selectivas de ganglio centinela), sin que la seguridad oncológica esté comprometida. Desafortunadamente aún no es posible identificar de forma precisa a estas pacientes. La RM y la ecografía no son herramientas válidas para evaluar la respuesta en las metástasis ganglionares (105). Más allá, la precisión de la BSGC tras la quimioterapia en pacientes con metástasis ganglionares demostradas sigue siendo

motivo de debate (112). Hay evidencia de que la PET-TC puede ser útil en la valoración de la respuesta en el tumor primario tras la quimioterapia (23, 26, 30, 54, 82, 84, 105,106). Sin embargo, el potencial valor de la PET-TC para valorar la respuesta ganglionar es actualmente desconocido. *Straver et al.* (98) afirman que la PET-TC presenta una alta sensibilidad (97% en su estudio) para visualizar a enfermedad ganglionar axilar, por lo que es una técnica probablemente adecuada para monitorizar dicha afectación, sobretodo en tumores triple negativos. No obstante, reconocen que la capacidad de la PET-TC para detectar metástasis ganglionares depende en gran medida del tamaño de las mismas, dado que la resolución actual de los equipos no permite descartar enfermedad microscópica (113), siendo la sensibilidad muy baja (37%) en poblaciones con micrometástasis (114). Además, en la detección de metástasis ganglionares pueden influir el grado y el tipo tumoral. *Gil-Rendo et al.* (115) demostraron sensibilidades del 100% para la detección de metástasis ganglionares en un grupo de pacientes con tumores de alto grado. En el momento actual, el método más exacto para valorar la respuesta axilar sigue siendo la linfadenectomía axilar y por ello el “tratamiento conservador de la axila” aún no es uno de los posibles beneficios de la quimioterapia neoadyuvante.

Uno de los criterios de nuestro estudio para definir que las pacientes tenían enfermedad ganglionar (10 pacientes; 33,4%), fue que los ganglios fueran claramente patológicos en la PET-TC al diagnóstico, con respuesta posterior en PET-TC al tratamiento quimioterápico y en ausencia de inflamación activa al diagnóstico. En general, la especificidad para la detección de ganglios patológicos de forma prequirúrgica estuvieron es relativamente elevada (85%-100%) (98,116). Esta alta especificidad sugiere que si la PET-TC muestra ganglios axilares positivos, puede no ser necesaria la BSGC antes del tratamiento, al menos en ausencia de causa aparente inflamatoria. Al omitir la BSGC previa al tratamiento

neoadyuvante, el ganglio permanece *in situ*, por lo que se crea la oportunidad de monitorizar la respuesta ganglionar en estas pacientes a la vez que se le evita a la paciente un proceso quirúrgico invasivo. Por ello creemos que está justificado el asumir que los ganglios eran tumorales en estas 10 pacientes.

Falsos positivos para la detección de RCp en los ganglios axilares:

En tres pacientes no se identificó enfermedad residual cuando si la había. En las tres pacientes estuvo motivado por el pequeño tamaño de las metástasis ganglionares. En una paciente en la linfadenectomía se identificó una micrometástasis en uno de los 13 ganglios linfáticos aislados. En otra paciente, en 1 de los 14 ganglios linfáticos aislados se observaron nidos dispersos de células neoplásicas con dimensiones <1 mm y en la última en la linfadenectomía se identificó una metástasis tumoral en 3 ganglios: micrometástasis menores de 2 mm en uno de ellos y células neoplásicas sueltas en dos formaciones ganglionares.

Falsos negativos para la detección de RCp en los ganglios axilares:

En dos pacientes se pensó que había enfermedad ganglionar en el segundo estudio y las linfadenectomías axilares fueron negativas para malignidad. Aunque en la anatomía patológica de la linfadenectomía no se reflejara, creemos que estos falsos negativos pudieron estar motivados por cambios inflamatorios en los ganglios.

La sensibilidad y especificidad de la PET-TC para predecir la RCp en los ganglios axilares fueron del 80% y 78,6% respectivamente, similar a los valores descritos en otros trabajos en los que la sensibilidad estuvo entre el 88 y el 100% y la especificidad entre el 16 y el 100%. Al analizar los datos de forma global *Wang et al.* (80) afirman que la PET presenta una alta sensibilidad y VPN en la predicción de la respuesta en los ganglios regionales, pero que dada la heterogeneidad de los resultados en cuanto a VPP y DOR, no se pueden establecer

conclusiones sobre su especificidad y VPP. De forma global, en los estudios previos, la sensibilidad y VPN fueron de 92% (95% CI, 83–97%) y 88% (76–95%) respectivamente. En el estudio de *Prati et al.* (105) del 2009, la PET-TC presento gran numero de falsos positivos siendo la especificidad de tan solo 16%, mientras que en otros tres estudios las especificidades fueron mayores del 77%. Por lo tanto, el único trabajo que evalúa la enfermedad ganglionar y tumoral es el estudio de *Bassa et al.* del año 1996 (99). En este trabajo no utilizan el Δ SUV, sino que realizan un análisis visual del estudio PET-TC pretratamiento, a la mitad de la terapia y al final en 16 pacientes con estadio clínico IIB, IIA y IIB. La sensibilidad para detectar afectación pretratamiento fue del 77%. Tienen 4 falsos positivos en la evaluación del tumor y 5 en la evaluación ganglionar, que los atribuyen a la inactividad metabólica de las lesiones tras la quimioterapia, pero también al pequeño tamaño de las lesiones metastásicas y a limitaciones técnicas del equipo. La especificidad es del 100%, aunque reconocen que es una cifra poco realista probablemente motivada por el pequeño número de casos comprobados histológicamente sin células cancerígenas y a la resolución de los equipos. Aún son necesario trabajos futuros para establecer un punto de corte en los cambios en el SUV inducidos por el tratamiento que permita predecir la respuesta al tratamiento en las metástasis ganglionares.

6.4.4. RESPUESTA COMPLETA GLOBAL VERSUS ENFERMEDAD MÍNIMA RESIDUAL EN LA PET-TC

Una limitación importante de la PET-TC en la evaluación del tratamiento neoadyuvante es que en la mayoría de los tumores, no es capaz de excluir con fiabilidad la enfermedad mínima residual, la cual puede ser causante de recurrencia de la enfermedad (117). Tras el tratamiento quimioterápico en pacientes con linfoma, la PET-TC no es capaz de excluir la presencia de enfermedad residual (118–120). En el estudio de *Bassa et al.* (99) la PET fue negativa hasta en el 25 % de los casos en los cuales existía enfermedad residual. Sin

embargo en nuestro estudio la precisión diagnóstica fue relativamente alta para diferenciar la enfermedad mínima residual de la RCp (85,2%) con un descenso del SUVmax del 92,9%. Este hecho nos parece significativo ya que esta es una limitación muy importante en los estudios de respuesta al tratamiento, a pesar de que en el cáncer de mama, la presencia de enfermedad mínima residual tras el tratamiento neoadyuvante (clase RCB-I) presenta igual pronóstico a 5 años que la RCp (RCB-0) (86). A la elevada precisión detectada en nuestro estudio puede haber contribuido la mejora en la calidad de los equipos PET, que presentan una resolución espacial teórica de 4-6 mm. A pesar de que las pacientes con RCB-0 y RCB-I fueron las más numerosas en nuestro estudio (11 y 16 respectivamente) harían falta estudios con un mayor tamaño muestral que confirmaran nuestros resultados.

6.5. SUVmax, RCp y RCB

La RCp ha surgido en los últimos años como un objetivo muy importante en pacientes con cáncer de mama operable. La RCp se asocia a buen pronóstico, porque las pacientes cuyos tumores responden de forma completa tienen menos riesgo de recurrencia y mejor supervivencia que las que presentan enfermedad residual en la cirugía (95,121). Estos resultados apoyan la RCp como un factor pronóstico y como un objetivo a corto plazo potencial para probar nuevas terapias (122).

Symmans et al. (86) propusieron medir la carga tumoral residual como una variable continua derivada del tamaño tumoral, de la celularidad del campo tumoral y de la afectación ganglionar de la axila, en el marco específico del cáncer de mama. El objetivo de su estudio era mejorar la información pronóstica que se obtiene de la evaluación de la respuesta anatomopatológica. Concluyeron que el índice RCB es un factor de riesgo nuevo e

independiente que mejora la predicción del tiempo libre de enfermedad tras la quimioterapia neoadyuvante. Una de nuestras hipótesis fue que se podía establecer una correlación entre la respuesta por PET-TC (medida como el Δ SUVmax) con la carga tumoral residual medida según el trabajo de *Symmans*, de forma que la PET-TC podría llegar a ser un método para tomar decisiones prequirúrgicas, así como un factor pronóstico. La clasificación de respuestas en RCp y no RCp tiende a simplificar las diferentes categorías pronósticas para los pacientes que no presentan RCp. Por ello intentamos evaluar la utilidad de la PET-TC para discriminar diferentes categorías pronósticas, correlacionándolas con las medidas de RCB propuestas por *Symmans* (86).

Nosotros no encontramos correlación con el SUVmax basal ni del tumor, ni ganglionar, ni el calculado de forma global con el índice de RCB, es decir, el SUVmax basal no fue capaz de predecir la carga tumoral residual del tumor en la anatomía patológica de la pieza quirúrgica. En el estudio de correlación se observó que existía una correlación negativa entre el Δ SUVmax del tumor ($p < 0,001$), de los ganglios ($p = 0,001$) y el conjunto de la enfermedad locorregional ($p < 0,001$) con el índice RCB. Sin embargo al analizar el SUVmax en las distintas clases RCB, a pesar de que el Δ SUVmax era diferente tanto en la enfermedad locorregional como en el tumor, las diferencias fueron fundamentalmente debidas a que las pacientes con respuesta completa presentaron. Es decir, en las pacientes que no presentaron RCp (RCB-0), la PET no fue capaz de estratificarlas en grupos de respuesta según las categorías de *Symmans*. *Jung et al.* (28) al igual que nosotros, encontraron diferencias entre el Δ SUVmax, entre respondedoras y no respondedoras siendo mayor la reducción del SUV en las que respondieron al tratamiento sin encontrar diferencias significativas en cuanto a al SUV basal, entre pacientes con o sin RCp. Otros estudios también se ha demostrado que una reducción

significativa en la captación de glucosa en la PET durante o tras la quimioterapia puede predecir la RCp (68, 123,124).

6.6. SUV_{max} Y FACTORES PRONÓSTICOS CLÁSICOS

Existen factores pronósticos y predictivos clásicos que ayudan a predecir la respuesta al tratamiento neoadyuvante. Sin embargo buscamos nuevos factores que permitan establecer de manera más exacta la respuesta antitumoral. Dado que la mayoría de tratamientos oncológicos presentan efectos tóxicos a corto y largo plazo, es fundamental el desarrollo de técnicas que ayuden a individualizar los tratamientos en la medida de lo posible. La individualización del diagnóstico de las pacientes con cáncer de mama permitirá identificar el riesgo de recidiva y aplicar de tratamientos más específicos que mejoren la supervivencia sin incrementar la toxicidad. La PET-TC es una técnica no invasiva, fundamental en la estadificación y seguimiento de las pacientes con cáncer de mama (47). En algunos estudios se ha investigado la relación entre la intensidad de la captación de FDG y algunas de las características histológicas y biológicas del tumor como el tipo, el grado tumoral, la expresión de receptores hormonales o del HER2 (46,125–127). La asociación de la captación de FDG con otros factores pronósticos bien establecidos refirmaría la PET-TC como herramienta pronóstica en el cáncer de mama. Hasta el momento actual, la información obtenida de los estudios de PET-TC sugiere que los cambios en la captación de glucosa por el tumor son independientes de otros marcadores tumorales predictivos tradicionales (123). Una captación alta de FDG se correlaciona con varios factores de mal pronóstico como el alto grado tumoral, la negatividad a receptores y el estado triple negativo. Conocer los factores que influyen la captación de FDG es importante cuando se interpreta los estudios PET/CT. El conocimiento de que la captación de FDG es mayor en aquellos pacientes con factores de mal pronóstico

(alto grado, negatividad a receptores hormonales, triple negatividad) es de ayuda para determinar quiénes son las mejores candidatas para la estadificación inicial (110).

No existe unanimidad en los resultados de los estudios que tratan la relación del estado de los receptores hormonales de los tumores y los valores del SUV. Algunos trabajos (125,128) no han mostrado correlación entre la expresión de los receptores hormonales y la captación de FDG. Sin embargo, algunas series recientes encontraron valores más altos de SUV en tumores RE negativos (129–131). *Jung et al.* (132) encontraron diferencias metabólicas en los distintos subtipos de cáncer de mama, según tuvieran receptores positivos a estrógenos. *Berriolo et al.* (84) objetivaron que un SUV pretratamiento elevado se asociaba a la negatividad tumoral para receptores hormonales ($p < 0.005$). Al igual que nosotros, *Grohux et al.* (110) observaron que los valores de SUV eran significativamente menores en pacientes con tumores positivos a RE y en tumores positivos RP.

Al igual que nosotros, los autores que han estudiado el ki67 (46, 125, 129,133) han encontrado una correlación positiva entre el porcentaje de células positivas al mismo y la captación de FDG.

6.6.1. SUVmax Y FENOTIPO MOLECULAR

No existe unanimidad en los resultados de los estudios que tratan la relación del estado de los receptores hormonales de los tumores y los valores del SUV. Algunos trabajos (126,129) no han mostrado correlación entre la expresión de los receptores hormonales y la captación de FDG. Sin embargo, algunas series recientes encontraron valores más altos de SUV en tumores RE negativos (131, 134,135). *Jung et al.* (28) encontraron diferencias metabólicas en los distintos subtipos de cáncer de mama, según tuvieran receptores positivos a estrógenos. *Berriolo et al.* (84) objetivaron que un SUV pretratamiento elevado se asociaba a

la negatividad tumoral para receptores hormonales ($p < 0.005$). *Grohux et al.* (110) observaron que los valores de SUV eran significativamente menores en pacientes con tumores positivos a RE y en tumores positivos RP. Nosotros encontramos que los tumores con RE de estrógenos presentaban un SUVmax en el tumor menor que los que no tenían RE (10 vs 16: $p < 0,048$). Cuando se consideró la enfermedad locorregional, la significación estadística era aún mayor (9,3 vs 15,4; $p < 0,019$).

La sobreexpresión de la oncoproteína c-erbB-2 es un factor de mal pronóstico. El tratamiento con trastuzumab, que es específico de este receptor, ha sido un gran paso hacia adelante (137). En cuanto a la relación del SUVmax con el HER2, la gran mayoría de los estudios coinciden en que el HER2 no parece tener una influencia significativa en las vías del metabolismo de la glucosa (84, 110, 126, 128, 130, 131,134). En nuestro estudio se observó una tendencia a la significación estadística en la diferencia del SUVmax de la enfermedad locorregional (13,4 vs 9,4; $p < 0,084$) según si existía o no sobreexpresión del HER2. Al estudiar las diferencias en la captación de FDG según el fenotipo molecular de los tumores, encontramos diferencias estadísticamente significativas en el SUVmax de la enfermedad locorregional de los tumores con fenotipo HER2 con respecto a los Luminal A y con respecto a los Luminal B. La diferencia en el SUV entre los tumores Luminal A y HER2 pudo estar explicada porque en los Luminal A el 100% de los tumores fue de bajo grado mientras que en los HER2 el 50% fueron de alto grado. Sin embargo, no encontramos una explicación evidente a las diferencias entre los tumores Luminal B y HER2. Pensamos que en parte pudo ser debido a que los tumores Luminal B expresaron RE en el 100% de los casos mientras que los tumores HER2 los expresaron en el 80%. Sin embargo, observamos que en los tumores HER2 positivos el SUV era independiente de la expresión de RE siendo el SUVmax similar en los HER2 positivos con RE y los HER2 positivos sin RE (13,4 vs 14,6; $p < 0,732$). Al

contrario, en los HER2 negativos sí que encontramos diferencias en el SUVmax dependiendo de si expresaban o no RE (8,4 vs 16,7; $p < 0,017$). En cuanto al porcentaje de tumores de alto grado fue similar en los tumores Luminal B y en los positivos al HER2 (46,2% vs 50%), por lo que las diferencias tampoco parecen debidas únicamente al grado tumoral. La proporción de Ki67 fue también similar en los tumores con fenotipo Luminal B y HER2 (30% vs 27,5%). *Mavi et al.* (130) describieron una asociación entre el estado C-erB-2R con los RE y los RP en la captación de FDG. La presencia o ausencia del C-erB-2R cambiaba radicalmente los efectos de los RE o RP sobre el SUVmax. En su estudio al igual que en el nuestro se identificó una relación independiente entre el estado de RE y el SUV sin que se demostrara asociación independiente del SUV con el HER2 o los RP. En base a nuestros resultados, al contrario que *Grohux et al.* (110), y en concordancia con el estudio de *Mavi et al.* (131) creemos que probablemente el HER2 influye de forma significativa en el metabolismo de la glucosa y que interacciona con los receptores hormonales en dicho metabolismo, de forma que modifica el efecto de los RE sobre el SUVmax. La forma de interacción entre estos receptores y sus implicaciones clínicas debe ser investigada en próximos estudios.

Los tumores triple negativos (RE-, RP- y sin sobreexpresión del c-erbB-2) representan aproximadamente del 15-20% de los tumores de mama (5,6) y tienen un pronóstico relativamente malo con respecto a los fenotipos Luminales (6). Dada su agresividad y la falta de tratamientos específicos para este tipo de tumores siguen el momento actual motivo de gran cantidad de estudios. *Groheux* (110), observaron una intensa captación de FDG en los tumores Triple Negativos independiente del tamaño tumoral. *Kim et al.* (138) también observaron valores mayor de SUVmax pretratamiento en los tumores triple negativos que en los que tenían receptores hormonales ($p = 0.016$). Nosotros también identificamos mayor SUVmax en la enfermedad locorregional de las pacientes con tumores triple negativos

comparando con los Luminal A (16,7 vs 7,2; $p < 0,041$) y con los Luminal B (16,7 vs 8,4; $p < 0,035$).

Algunos estudios han demostrado que la captación basal de ^{18}F -FDG se asocia a peor supervivencia comparada con los tumores con menor captación (68, 123,124). Aunque no realizamos un estudio de supervivencia, nosotros también encontramos un SUVmax mayor en tumores HER2 y Triple Negativos.

Groux et al. (110) encontraron que 2 de las 12 pacientes con tumores con fenotipo Triple Negativo de su serie presentaban metástasis no sospechadas al diagnóstico. En nuestra serie encontramos resultados similares ya que 2 de las 11 pacientes con tumores Triple Negativos también mostraron metástasis no sospechadas en el estudio de PET inicial. Este hecho subraya la especial relevancia que tiene en estas pacientes la estadificación inicial mediante PET-TC. *Grohux et al.* (110) refieren que hay que investigar la relevancia clínica de la estadificación con PET-TC en pacientes en estadio II. En nuestra serie de pacientes tres de las cuatro pacientes que presentaron metástasis desconocidas en el estudio de PET-TC se habían clasificado como estadio clínicos IIA (dos de las pacientes) y IIB, por lo que creemos que la estadificación inicial con PET-TC en estas pacientes está justificado sobre todo en pacientes con factores de mal pronóstico y en las pacientes que a priori se sepan que tienen tumores con avidéz por FDG (negativos a RE, de alto grado o elevado índice de proliferación celular).

Al igual que nosotros, los autores que han estudiado el ki67 han encontrado una correlación positiva entre el porcentaje de células positivas al mismo y la captación de FDG (46, 126, 129,130).

En cuanto a la respuesta al tratamiento según el fenotipo molecular, es conocida la mayor quimiosensibilidad de los tumores RE positivos comparado con los RE negativos (139,140). Sin embargo aún es necesario entender mejor la base biológica con el fin de descubrir posibles factores que contribuyen la resistencia o respuesta al tratamiento, con el fin de que este sea lo más individualizado posible. *Jung et al.* (28) encontraron diferencias metabólicas en los distintos subtipos de cáncer de mama, según fueran triples negativos (9.2 vs 5.8; $p=0.0005$) o positivos al receptor 2 del factor de crecimiento humano (HER2). Nosotros no encontramos diferencias en el SUVmax pretratamiento entre estos dos subgrupos ($p < 0,405$), aunque sí que encontramos una tendencia a la significación estadística ($p < 0,050$) en el Δ SUVmax entre los tumores con fenotipo molecular HER2 (92%) y triple negativo (68,8%), en relación a la mejor respuesta de los tumores HER2 al tratamiento con respecto a los triple negativos (60% vs 0% de respuestas completas patológicas (RCp)). Aunque el porcentaje de RCp en los tumores Luminal (22%) también fue mayor que en los triple negativos, no se encontraron diferencias significativas en el Δ SUVmax. Esto fue probablemente debido a que al presentar los Luminales valores inferiores de SUV pretratamiento, el descenso del SUV también fue menor, y al escaso tamaño muestral.

Martoni et al. (100) identificaron 8 de 27 pacientes (30%) cuyos tumores no presentaron respuesta patológica. Basándose en estos resultados afirman que no se podría recomendar la PET-TC en la rutina clínica y en la monitorización de pacientes con cáncer precoz o avanzado. Sin embargo en su análisis de concordancia según la caracterización biológica del tumor, comprueban que la identificación temprana de los no respondedores se consiguió exclusivamente para pacientes con RE positivos (independientemente de la positividad a HER2). Estos hallazgos están en concordancia con la conocida menor quimiosensibilidad de los tumores RE positivos comparado con los RE negativos (139,140).

La literatura ha demostrado que tumores con altos niveles de ^{18}F -FDG en el estudio basal, tienen mayor probabilidad de alcanzar una RCp (26, 27, 82, 103,123).

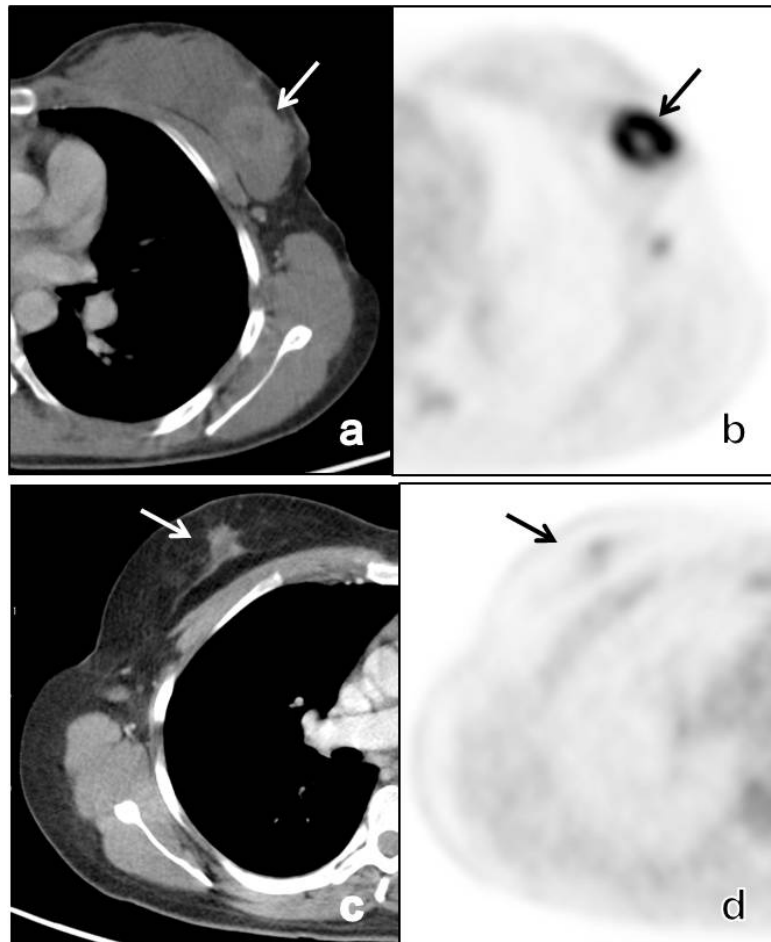


Figura 25. Captación de FDG y características del tumor. (a) Corte axial de TC de una paciente de 27 años donde se identifica un tumor en la mama izquierda. Se trataba de un carcinoma ductal grado 3, RE-, RP-, c-erbB-2+. (b) Corte axial de PET de la misma paciente muestra elevada captación de FDG en el tumor (SUVmax 25,1). (c) Corte axial de TC de otra paciente donde se identifica un tumor en la mama derecha. Se trataba de un tumor lobulillar grado 1 RE+, RP+, c-erbB-2- (d). Corte axial de PET muestra menor captación de FDG en el tumor (SUVmax 6,5).

6.6.2. SUVmax, ESTADO HORMONAL Y ESTADIO CLÍNICO

6.6.2.1. SUVmax y estado hormonal

Groheux et al. (110) encontraron leve aumento del SUVmax pretratamiento en el tumor de las pacientes premenopáusicas (6,7 vs 5,5; $p=0.008$) comparando con las postmenopáusicas. Piensan que en parte pudo estar motivado porque en su serie, las pacientes premenopáusicas tuvieron mayor porcentaje de tumores de alto grado (46 vs 31%), tumores con RE negativos (42 vs 32%) y Triple Negativos (29 vs 24%), si bien no encuentran una explicación evidente de por qué el estado hormonal de las pacientes fue un factor independiente para la mayor captación de FDG por parte de los tumores. En nuestro estudio el porcentaje de tumores de alto grado, con RE negativos y Triple Negativos fue más homogéneo en pacientes premenopáusicas y postmenopáusicas (45,8 vs 47,4%, 29,2 vs 31,6% y 20,8 vs 26,3% respectivamente). Al igual que *Kim et al.* (138) (4.5 vs. 3.8; $p = 0.08$), no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre el SUVmax según el estado menopáusico de las pacientes.

El Δ SUVmax del tumor ($p < 0,711$) y de la enfermedad locorregional ($p < 0,554$) fue también independiente del estado menopáusico de las pacientes. Sí que encontramos diferencias estadísticamente significativas en el Δ SUVmax de los ganglios axilares ($p < 0,014$). Las pacientes postmenopáusicas con afectación ganglionar inicial ($n=13$) presentaron un Δ SUVmax mucho mayor que las pacientes premenopáusicas ($n=11$) (media de 92% frente al 49%). Las pacientes jóvenes suelen tener peor pronóstico y eso puede explicar por qué la respuesta de la enfermedad axilar fue significativamente mayor en las pacientes postmenopáusicas. En nuestra serie de pacientes el porcentaje de pacientes postmenopáusicas

con respuesta completa anatomopatológica ganglionar fue significativamente mayor (30,8 vs 18,2%). El pequeño número de pacientes pudo también haber influido en estos resultados.

6.6.2.2. SUVmax y estadio clínico

En nuestro trabajo, no hemos encontrado asociación entre el SUVmax y el estadio clínico inicial de las pacientes, si bien al existir pocas pacientes en cada uno de los estadios, la potencia estadística probablemente no fue suficiente. Probablemente el SUVmax tenga mayor relación con el fenotipo tumoral que con el propio estadio. En este sentido, otros grupos como *Groheux et al.* (110) y *Berriolo-Riedinger et al.* (84), han demostrado esta idea, ya que en sus series el tamaño tumoral no influyó en los valores de SUVmax. Estos autores, al igual que nosotros, estudiaron tumores mayores de 2 cm. El tamaño tumoral es importante a la hora de valorar la captación de FDG, ya que en tumores de pequeño tamaño (< 1 cm) la capacidad discriminatoria de la PET-TC es limitada y el SUV se ve afectado por el volumen parcial de la captación de FDG en el tejido circundante. *Kumar et al.* (141), sí que encontraron un SUV menor en los tumores de pequeño tamaño, sin embargo destacan el impacto potencial de la infravaloración del SUV debida al volumen parcial, ya que el 25% de los tumores que estudiaron eran <1 cm. *Kim et al.* (138) también encuentran diferencias en el metabolismo según el tamaño tumoral (T1 frente a T2). En su serie, el 50% de los tumores eran T1, si bien el diámetro mayor era ≥ 1 cm.

6.6.3. SUVmax Y TIPO HISTOLÓGICO

En otras series de pacientes se ha identificado una captación leve de FDG en tumores lobulillares (110, 132,138). Este es un factor limitante para detectar ganglios axilares y metástasis por lo que se puede evitar la realización de la PET-TC en estas pacientes. En la mayoría de los trabajos los carcinomas ductales invasivos presentaron valores más altos de

SUV que el carcinoma lobular (46, 110, 126, 1289, 133, 134,142). En otros estudios tampoco se identificaron diferencias en el SUVmax basal o postratamiento según el tipo histológico (103). Nosotros no pudimos analizar la relación del tipo histológico con el SUVmax ya que en nuestra serie prospectiva únicamente 4 (9,3%) tumores fueron de tipo lobulillar. Sin embargo todos los tumores lobulillares se dieron en tumores con fenotipo Luminal A, los cuales además fueron todos de bajo grado. Todos estos factores explican el por qué en los tumores Luminal A el SUVmax fue inferior a los Luminal B, HER2 positivos y Triple Negativos.

6.6.4. SUVmax Y GRADO HISTOLÓGICO

El grado tumoral es un factor predictivo muy importante en el cáncer de mama y es probablemente el factor pronóstico que más frecuentemente ha demostrado correlacionarse con la captación de FDG (84, 127, 129,132–134). Esta asociación se explica porque los tumores con mucho metabolismo celular proliferan rápidamente, y los tumores con elevada proliferación celular generalmente presentan un elevado grado histológico (1287). Como era de esperar, encontramos diferencias estadísticamente significativas en el SUVmax de los tumores dependiendo de si el grado histológico era bajo, medio o alto (grados I, II y III). Al igual que en otros trabajos (110) observamos una asociación entre el grado y el fenotipo molecular, ya que de 10 tumores con fenotipo Triple Negativo solamente uno fue de grado 2 y los demás de grado 3.

Al igual que otros autores (143) hemos demostrado asociación entre valores altos del SUV y el grado histológico, la negatividad a receptores hormonales y con los tumores triple negativos en tumores mayores de 2 cm. Estos factores biológicos y anatomopatológicos confieren mal pronóstico y probablemente un mayor riesgo de presentar metástasis ocultas a

distancia. Por lo tanto, el SUV_{max} se asocia a factores pronósticos y predictivos y reafirma su utilidad como herramienta en la práctica clínica habitual.

6.7. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Medida de la carga tumoral residual (RCB):

Algunas limitaciones del trabajo son: la variabilidad de las medidas RCB, ya que el análisis de las muestras de anatomía patológica del tumor que propone *Symmans* presentan un componente subjetivo importante. *Symmans et al.* (86) reconocen que es necesario comprobar la variabilidad interobservador de las medidas RCB y que tienen que ser validadas en otras poblaciones a estudio. Otras limitaciones que reconoce *Symmans* (86) es que en las pacientes en las que se extraen ganglios positivos antes de finalizar el tratamiento neoadyuvante, puede sobre estimar la respuesta ganglionar, en nuestro caso tres pacientes que tenían.

Diagnóstico inicial de la enfermedad axilar

Para tener valor en la práctica clínica, la PET-TC debe de ser capaz de identificar de forma fiable estos pacientes de una forma prospectiva con el fin de realizar de forma cuidadosa los cambios en el tratamiento.

Una limitación de nuestro trabajo es que no se tomaron biopsias de las adenopatías sospechosas por PET en el estudio basal, si bien basándonos en la alta especificidad reportada en otros trabajos, la probabilidad de que realmente estuvieran afectados era alta.

Factores técnicos:

Algunos factores que pueden potencialmente conllevar variaciones en el SUV o afectar a la precisión en las medidas del SUV son el volumen parcial (se infraestima el SUV

en tumores de pequeño tamaño), el movimiento de los pacientes entre el estudio de PET y el de TC (incluyendo los movimientos respiratorios) y las variaciones en el tiempo de captación entre ambos estudios.

En cuanto a la variación en el tiempo de captación entre ambos estudios, en nuestro centro el protocolo es que los pacientes reposen 60 minutos antes de obtener la imagen PET-TC. Todas las pacientes tuvieron un tiempo de reposo no inferior a los 45 minutos e inferior a una hora, según el flujo de trabajo correspondiente al día del estudio.

No obstante, aunque la variación en la técnica puede afectar a las medidas del SUV parece poco probable que un descenso importante del SUV (75%) ocurra puramente por factores técnicos.

Tiempo entre biopsia y primera PET-TC:

Las punciones con aguja gruesa o fina pueden causar potencialmente inflamación y reacciones locales, que conllevan una sobre estimación de los valores del SUV_{max} y que enmascararan la captación tumoral real. Este hecho puede tener un impacto en los resultados obtenidos y en la interpretación de los estudios. Por ello, es aconsejable tener en cuenta el tiempo transcurrido entre dichos procedimientos y la realización de un estudio PET-TC. En nuestro caso el tiempo transcurrido entre estos dos momentos fue de 23,37 días +/- 15,31 días. Solamente en 5 (11,63%) pacientes se realizó la PET-TC en un plazo inferior a una semana tras la biopsia debido a la importancia valorada por el Oncólogo de comenzar la quimioterapia neoadyuvante lo más pronto posible. En estas pacientes el SUV basal pudiera haber estado levemente sobrestimado por cambios inflamatorios.

A pesar de que la utilización del SUV y de medidas cuantitativas, es la forma más adecuada de obtener unos resultados objetivos y reproducibles, en la interpretación de la PET-

TC sigue siendo fundamental la aportación subjetiva del médico que interpreta el estudio. Para esta valoración subjetiva es de suma importancia conocer datos relevantes de la historia clínica como pueda ser el tiempo transcurrido desde la finalización de una posible quimio o radioterapia previa o desde cirugías previas.

Tamaño muestral:

Una limitación del trabajo es el pequeño tamaño muestral (n=43), especialmente cuando se realizaron análisis en subgrupos de pacientes (p. ej. clases RCB o fenotipo molecular de los tumores), lo que limitó la potencia estadística. Probablemente hubiera existido significación estadística en los casos que hubo tendencia a la significación si se ampliase el tamaño muestral. Son necesarios estudios con un mayor número de pacientes para confirmar nuestros resultados.

Tipo histológico:

Aunque el estudio incluyó datos consecutivos, casi todos los tumores fueron de tipo ductal y la falta de diversidad pudo haber sido otra limitación.

7. CONCLUSIONES

- Del objetivo primario de nuestro estudio se derivó la siguiente conclusión:
 1. Los Δ SUVmax, de la enfermedad locorregional (T + N), el del tumor (T) y el de los ganglios axilares (N) son predictivos de la respuesta completa patológica, con precisión mayor para el Δ SUVmax de la enfermedad locorregional y del tumor y menor para el de los ganglios.

- De los objetivos secundarios de nuestro estudio se derivaron las siguientes conclusiones:
 2. El SUVmax basal no se correlaciona con el índice de RCB.
 3. El Δ SUVmax en los tumores que no presentan RCp, no predice el tipo de respuesta al tratamiento neoadyuvante según la clasificación RCB de Symmans.
 4. Hemos demostrado asociación entre valores altos de SUVmax y el grado tumoral, la expresión tumoral de RE y el fenotipo molecular triple negativo.
 5. Existe una correlación positiva entre el porcentaje de Ki67 y el SUVmax de los tumores de pacientes con cáncer de mama.
 6. Existen diferencias en el SUVmax de los tumores con fenotipo molecular Luminal y los que sobreexpresan el HER2 sin que podamos explicar las diferencias por el estado de receptores hormonales, el grado histológico o el % de Ki67, por lo que pensamos que el HER2 tiene influencia en el metabolismo de la glucosa.

7. Aunque no llega a ser estadísticamente significativo, hay una tendencia a que el fenotipo molecular tumoral se asocie al Δ SUVmax.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanue M, Colombet M, Boyle P. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Annals of Oncology*. 2007 mar 1;18(3):581–592.
2. Forouzanfar MH, Foreman KJ, Delossantos AM, Lozano R, Lopez AD, Murray CJL, et al. Breast and cervical cancer in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. *The Lancet*. 2011 oct;378(9801):1461–84.
3. Mucientes Rasilla, Jorge. SPECT-TAC en la localización prequirúrgica del ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama: revisión sistemática de la literatura y evaluación de la eficacia en nuestro. Directores: José Luis Carreras Delgado, Luis Lapeña Gutiérrez, Roberto Carlos delgado Bolton. Madrid: Universidad Complutense, 2009.
4. Sørlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001 sep 11;98(19):10869–74.
5. Cheang MCU, Chia SK, Voduc D, Gao D, Leung S, Snider J, et al. Ki67 Index, HER2 Status, and Prognosis of Patients With Luminal B Breast Cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2009 may 20;101(10):736–750.
6. Vargo JA, Beriwal S, Ahrendt GM, Soran A, Johnson RR, McGuire K, et al. Molecular class as a predictor of locoregional and distant recurrence in the neoadjuvant setting for breast cancer. *Oncology*. 2011;80(5-6):341–9.
7. Lips EH, Mulder L, de Ronde JJ, Mandjes IAM, Vincent A, Vrancken Peeters MTFD, et al. Neoadjuvant chemotherapy in ER+ HER2- breast cancer: response prediction based on immunohistochemical and molecular characteristics. *Breast Cancer Res. Treat*. 2012 feb;131(3):827–36.

8. Carey LA, Perou CM, Livasy CA, Dressler LG, Cowan D, Conway K, et al. Race, Breast Cancer Subtypes, and Survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 2006 jun 7;295(21):2492–502.
9. Sotiriou C, Pusztai L. Gene-expression signatures in breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2009 feb 19;360(8):790–800.
10. Singletary SE, Allred C, Ashley P, Bassett LW, Berry D, Bland KI, et al. Revision of the American Joint Committee on Cancer Staging System for Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2002;20(17):3628–3636.
11. Brown DC, Gatter KC. Ki67 protein: the immaculate deception? *Histopathology*. 2002 ene;40(1):2–11.
12. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Senn HJ. Meeting highlights: International Consensus Panel on the Treatment of Primary Breast Cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 1998 nov 4;90(21):1601–8.
13. Goldhirsch A, Wood WC, Senn HJ, Glick JH, Gelber RD. Meeting highlights: international consensus panel on the treatment of primary breast cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 1995 oct 4;87(19):1441–5.
14. Haybittle JL, Blamey RW, Elston CW, Johnson J, Doyle PJ, Campbell FC, et al. A prognostic index in primary breast cancer. *Br. J. Cancer*. 1982 mar;45(3):361–6.
15. Sahin AA, Ro J, Ro JY, Blick MB, el-Naggar AK, Ordonez NG, et al. Ki-67 immunostaining in node-negative stage I/II breast carcinoma. Significant correlation with prognosis. *Cancer*. 1991 ago 1;68(3):549–57.
16. Taneja P, Maglic D, Kai F, Zhu S, Kendig RD, Fry EA, et al. Classical and Novel Prognostic Markers for Breast Cancer and their Clinical Significance. *Clin Med Insights Oncol*. 2010 abr 20;4:15–34.
17. Jensen EV, Jordan VC. The Estrogen Receptor. *Clinical Cancer Research*. 2003 jun 1;9(6):1980–9.

18. Bacus SS, Gudkov AV, Esteva FJ, Yarden Y. Expression of erbB receptors and their ligands in breast cancer: implications to biological behavior and therapeutic response. *Breast Dis.* 2000;11:63–75.
19. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N. Engl. J. Med.* 2001 mar 15;344(11):783–92.
20. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science.* 1987 ene 9;235(4785):177–82.
21. Kruser TJ, Wheeler DL. Mechanisms of resistance to HER family targeting antibodies. *Exp. Cell Res.* 2010 abr 15;316(7):1083–100.
22. Schwarz-Dose J, Untch M, Tiling R, Sassen S, Mahner S, Kahlert S, et al. Monitoring Primary Systemic Therapy of Large and Locally Advanced Breast Cancer by Using Sequential Positron Emission Tomography Imaging With [18F]Fluorodeoxyglucose. *Journal of Clinical Oncology.* 2009 feb 1;27(4):535 –541.
23. Kim S-J, Kim S -k., Lee ES, Ro J, Kang S h. Predictive value of [18F]FDG PET for pathological response of breast cancer to neo-adjuvant chemotherapy. *Annals of Oncology.* 2004;15(9):1352 –1357.
24. Emmering J, Krak NC, Van der Hoeven JJM, Spreeuwenberg MD, Twisk JWR, Meijer S, et al. Preoperative [18F] FDG–PET after chemotherapy in locally advanced breast cancer: prognostic value as compared with histopathology. *Annals of Oncology.* 2008;19(9):1573 –1577.
25. Kumar A, Kumar R, Seenu V, Gupta SD, Chawla M, Malhotra A, et al. The role of 18F-FDG PET/CT in evaluation of early response to neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced breast cancer. *Eur Radiol.* 2009 feb;19(6):1347–57.
26. Duch J, Fuster D, Muñoz M, Fernández PL, Paredes P, Fontanillas M, et al. 18F-FDG PET/CT for early prediction of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2009 mar;36(10):1551–7.

27. 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 abr 1;18(8):1676–1688.
28. Jung S-Y, Kim S-K, Nam B-H, Min SY, Lee SJ, Park C, et al. Prognostic Impact of [18F] FDG-PET in Operable Breast Cancer Treated with Neoadjuvant Chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2009 sep;17(1):247–53.
29. van der Hage JA, van de Velde CJH, Julien J-P, Tubiana-Hulin M, Vandervelden C, Duchateau L. Preoperative Chemotherapy in Primary Operable Breast Cancer: Results From the European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 10902. *Journal of Clinical Oncology*. 2001 nov 15;19(22):4224–4237.
30. Schelling M, Avril N, Nährig J, Kuhn W, Römer W, Sattler D, et al. Positron Emission Tomography Using [18F]Fluorodeoxyglucose for Monitoring Primary Chemotherapy in Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2000 abr 1;18(8):1689–1695.
31. Dose-Schwarz J, Tiling R, Avril-Sassen S, Mahner S, Lebeau A, Weber C, et al. Assessment of residual tumour by FDG-PET: conventional imaging and clinical examination following primary chemotherapy of large and locally advanced breast cancer. *Br J Cancer*. 2009 nov 17;102(1):35–41.
32. Karrison TG, Maitland ML, Stadler WM, Ratain MJ. Design of Phase II Cancer Trials Using a Continuous Endpoint of Change in Tumor Size: Application to a Study of Sorafenib and Erlotinib in Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2007 oct 3;99(19):1455–1461.
33. Ratain MJ, Eckhardt SG. Phase II Studies of Modern Drugs Directed Against New Targets: If You Are Fazed, Too, Then Resist RECIST. *Journal of Clinical Oncology*. 2004 nov 15;22(22):4442–4445.
34. Rosner GL, Stadler W, Ratain MJ. Randomized Discontinuation Design: Application to Cytostatic Antineoplastic Agents. *Journal of Clinical Oncology*. 2002 nov 15;20(22):4478–4484.

35. Moertel CG, Hanley JA. The effect of measuring error on the results of therapeutic trials in advanced cancer. *Cancer*. 1976 jul 1;38(1):388–94.
36. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer*. 1981 ene 1;47(1):207–14.
37. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors. *Journal of the National Cancer Institute*. 2000 feb 2;92(3):205 –216.
38. Eisenhauer E, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz L, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *European Journal of Cancer*. 2009 ene;45(2):228–47.
39. Michaelis LC, Ratain MJ. Measuring response in a post-RECIST world: from black and white to shades of grey. *Nat Rev Cancer*. 2006 may;6(5):409–14.
40. Benjamin RS, Choi H, Macapinlac HA, Burgess MA, Patel SR, Chen LL, et al. We Should Desist Using RECIST, at Least in GIST. *Journal of Clinical Oncology*. 2007 may 1;25(13):1760 –1764.
41. Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA. From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET Response Criteria in Solid Tumors. *Journal of Nuclear Medicine*. 2009 abr 29;50:122S–150S.
42. Choi H, Charnsangavej C, Faria SC, Macapinlac HA, Burgess MA, Patel SR, et al. Correlation of Computed Tomography and Positron Emission Tomography in Patients With Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumor Treated at a Single Institution With Imatinib Mesylate: Proposal of New Computed Tomography Response Criteria. *Journal of Clinical Oncology*. 2007 may 1;25(13):1753 –1759.
43. Erasmus JJ, Gladish GW, Broemeling L, Sabloff BS, Truong MT, Herbst RS, et al. Interobserver and Intraobserver Variability in Measurement of Non–Small-Cell Carcinoma Lung Lesions: Implications for Assessment of Tumor Response. *Journal of Clinical Oncology*. 2003 jul 1;21(13):2574–82.

44. Gallagher BM, Fowler JS, Gutterson NI, MacGregor RR, Wan C-N, Wolf AP. Metabolic Trapping as a Principle of Radiopharmaceutical Design: Some Factors Responsible for the Biodistribution of [18F] 2-Deoxy-2-Fluoro-D-Glucose. *J Nucl Med.* 1978 oct 1;19(10):1154–61.
45. Kelloff GJ, Hoffman JM, Johnson B, Scher HI, Siegel BA, Cheng EY, et al. Progress and Promise of FDG-PET Imaging for Cancer Patient Management and Oncologic Drug Development. *Clinical Cancer Research.* 2005 abr 15;11(8):2785 –2808.
46. Bos R, van der Hoeven JJM, van der Wall E, van der Groep P, van Diest PJ, Comans EFI, et al. Biologic Correlates of 18Fluorodeoxyglucose Uptake in Human Breast Cancer Measured by Positron Emission Tomography. *Journal of Clinical Oncology.* 2002 ene 15;20(2):379 –387.
47. Rohren EM, Turkington TG, Coleman RE. Clinical Applications of PET in Oncology1. *Radiology.* 2004 may 1;231(2):305 –332.
48. Schirrmeister H, Kühn T, Guhlmann A, Santjohanser C, Hörster T, Nüssle 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. *Eur J Nucl Med.* 2001 mar;28(3):351–8.
49. 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. *J Nucl Med.* 1998 mar 1;39(3):431–5.
50. Kim EE. Whole-body positron emission tomography and positron emission tomography/computed tomography in gynecologic oncology. *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2004 feb;14(1):12–22.
51. Grisaru D, Almog B, Levine C, Metser U, Fishman A, Lerman H, et al. The diagnostic accuracy of 18F-Fluorodeoxyglucose PET/CT in patients with gynecological malignancies. *Gynecologic Oncology.* 2004 sep;94(3):680–4.
52. Beyer T, Townsend DW, Blodgett TM. Dual-modality PET/CT tomography for clinical oncology. *Q J Nucl Med.* 2002 mar;46(1):24–34.

53. Rose PG, Adler LP, Rodriguez M, Faulhaber PF, Abdul-Karim FW, Miraldi F. Positron emission tomography for evaluating para-aortic nodal metastasis in locally advanced cervical cancer before surgical staging: a surgicopathologic study. *J. Clin. Oncol.* 1999 ene;17(1):41–5.
54. Wahl R, Zasadny K, Helvie M, Hutchins G, Weber B, Cody R. Metabolic monitoring of breast cancer chemohormonotherapy using positron emission tomography: initial evaluation. *Journal of Clinical Oncology.* 1993 nov 1;11(11):2101–2111.
55. Juweid ME, Stroobants S, Hoekstra OS, Mottaghy FM, Dietlein M, Guermazi A, et al. Use of Positron Emission Tomography for Response Assessment of Lymphoma: Consensus of the Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology.* 2007 feb 10;25(5):571–578.
56. Mikhaeel NG, Hutchings M, Fields PA, O’Doherty MJ, Timothy AR. FDG-PET after two to three cycles of chemotherapy predicts progression-free and overall survival in high-grade non-Hodgkin lymphoma. *Annals of Oncology.* 2005 sep;16(9):1514–1523.
57. Hellwig D, Graeter TP, Ukena D, Georg T, Kirsch C-M, Schäfers H-J. Value of F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography after induction therapy of locally advanced bronchogenic carcinoma. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 2004 dic;128(6):892–9.
58. Wahl RL, Siegel BA, Coleman RE, Gatsonis CG. Prospective Multicenter Study of Axillary Nodal Staging by Positron Emission Tomography in Breast Cancer: A Report of the Staging Breast Cancer With PET Study Group. *Journal of Clinical Oncology.* 2004 ene 15;22(2):277–285.
59. Krak NC, Hoeven JJM, Hoekstra OS, Twisk JWR, Wall E, Lammertsma AA. Measuring [18F]FDG uptake in breast cancer during chemotherapy: comparison of analytical methods. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2003 mar;30(5):674–81.
60. Graham M., Peterson L., Hayward R. Comparison of simplified quantitative analyses of FDG uptake. *Nuclear Medicine and Biology.* 2000 oct;27(7):647–55.

61. Boellaard R, Krak NC, Hoekstra OS, Lammertsma AA. Effects of Noise, Image Resolution, and ROI Definition on the Accuracy of Standard Uptake Values: A Simulation Study. *J Nucl Med*. 2004 sep 1;45(9):1519–27.
62. Shankar LK, Hoffman JM, Bacharach S, Graham MM, Karp J, Lammertsma AA, et al. Consensus Recommendations for the Use of 18F-FDG PET as an Indicator of Therapeutic Response in Patients in National Cancer Institute Trials. *Journal of Nuclear Medicine*. 2006 jun;47(6):1059–1066.
63. Boellaard R, Oyen WJG, Hoekstra CJ, Hoekstra OS, Visser EP, Willemsen AT, et al. The Netherlands protocol for standardisation and quantification of FDG whole body PET studies in multi-centre trials. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2008 dic;35(12):2320–33.
64. Young H, Baum R, Cremerius U, Herholz K, Hoekstra O, Lammertsma AA, et al. Measurement of clinical and subclinical tumour response using [18F]-fluorodeoxyglucose and positron emission tomography: review and 1999 EORTC recommendations. *European Journal of Cancer*. 1999 dic;35(13):1773–82.
65. Findlay M, Young H, Cunningham D, Iveson A, Cronin B, Hickish T, et al. Noninvasive monitoring of tumor metabolism using fluorodeoxyglucose and positron emission tomography in colorectal cancer liver metastases: correlation with tumor response to fluorouracil. *J. Clin. Oncol*. 1996 mar;14(3):700–8.
66. Baum RP, Przetak C. Evaluation of therapy response in breast and ovarian cancer patients by positron emission tomography (PET). *Q J Nucl Med*. 2001 sep;45(3):257–68.
67. Erdi YE, Macapinlac H, Rosenzweig KE, Humm JL, Larson SM, Erdi AK, et al. Use of PET to monitor the response of lung cancer to radiation treatment. *Eur J Nucl Med*. 2000 jul;27(7):861–6.
68. Gilles R, Guinebretière JM, Toussaint C, Spielman M, Rietjens M, Petit JY, et al. Locally advanced breast cancer: contrast-enhanced subtraction MR imaging of response to preoperative chemotherapy. *Radiology*. 1994 jun 1;191(3):633–638.

69. Kedar RP, Cosgrove DO, Smith IE, Mansi JL, Bamber JC. Breast carcinoma: measurement of tumor response to primary medical therapy with color Doppler flow imaging. *Radiology*. 1994 mar;190(3):825–30.
70. Yeh E, Slanetz P, Kopans DB, Rafferty E, Georgian-Smith D, Moy L, et al. Prospective Comparison of Mammography, Sonography, and MRI in Patients Undergoing Neoadjuvant Chemotherapy for Palpable Breast Cancer. *Am. J. Roentgenol*. 2005 mar 1;184(3):868–77.
71. Segara D, Krop IE, Garber JE, Winer E, Harris L, Bellon JR, et al. Does MRI predict pathologic tumor response in women with breast cancer undergoing preoperative chemotherapy? *J. Surg. Oncol*. 2007 nov;96(6):474–80.
72. Fangberget A, Nilsen LB, Hole KH, Holmen MM, Engebraaten O, Naume B, et al. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer-response evaluation and prediction of response to treatment using dynamic contrast-enhanced and diffusion-weighted MR imaging. *Eur Radiol*. 2011 jun;21(6):1188–99.
73. Belli P, Costantini M, Malaspina C, Magistrelli A, LaTorre G, Bonomo L. MRI accuracy in residual disease evaluation in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Clinical Radiology*. 2006 nov;61(11):946–53.
74. Partridge SC, Gibbs JE, Lu Y, Esserman LJ, Sudilovsky D, Hylton NM. Accuracy of MR Imaging for Revealing Residual Breast Cancer in Patients Who Have Undergone Neoadjuvant Chemotherapy. *Am. J. Roentgenol*. 2002 nov 1;179(5):1193–9.
75. Nakajo M, Kajiya Y, Kaneko T, Kaneko Y, Takasaki T, Tani A, et al. FDG PET/CT and diffusion-weighted imaging for breast cancer: prognostic value of maximum standardized uptake values and apparent diffusion coefficient values of the primary lesion. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. 2010 jul 7 [citado 2010 sep 24]; Available a partir de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20607535>
76. Choi JH, Lim HI, Lee SK, Kim WW, Kim SM, Cho E, et al. The role of PET CT to evaluate the response to neoadjuvant chemotherapy in advanced breast cancer:

- Comparison with ultrasonography and magnetic resonance imaging. *J. Surg. Oncol.* 2009 oct;102(5):392–7.
77. Mac Manus MP, Hicks RJ, Matthews JP, McKenzie A, Rischin D, Salminen EK, et al. Positron Emission Tomography Is Superior to Computed Tomography Scanning for Response-Assessment After Radical Radiotherapy or Chemoradiotherapy in Patients With Non–Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology.* 2003 abr 1;21(7):1285 –1292.
78. Weber WA, Ott K, Becker K, Dittler H-J, Helmberger H, Avril NE, et al. Prediction of Response to Preoperative Chemotherapy in Adenocarcinomas of the Esophagogastric Junction by Metabolic Imaging. *Journal of Clinical Oncology.* 2001 jun 15;19(12):3058 –3065.
79. Flamen P, Van Cutsem E, Lerut A, Cambier J-P, Haustermans K, Bormans G, et al. Positron emission tomography for assessment of the response to induction radiochemotherapy in locally advanced oesophageal cancer. *Annals of Oncology.* 2002 mar 1;13(3):361 –368.
80. Wang Y, Zhang C, Liu J, Huang G. Is 18F-FDG PET accurate to predict neoadjuvant therapy response in breast cancer? A meta-analysis. *Breast Cancer Research and Treatment [Internet].* 2011 sep 30 [citado 2011 dic 7]; Available a partir de: <http://www.springerlink.com/index/10.1007/s10549-011-1780-z>
81. Kurosumi M. Significance and problems in evaluations of pathological responses to neoadjuvant therapy for breast cancer. *Breast Cancer.* 2006;13(3):254–9.
82. Rousseau C, Devillers A, Sagan C, Ferrer L, Bridji B, Campion L, et al. Monitoring of Early Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Stage II and III Breast Cancer by [18F]Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography. *Journal of Clinical Oncology.* 2006 dic 1;24(34):5366 –5372.
83. Sataloff DM, Mason BA, Prestipino AJ, Seinige UL, Lieber CP, Baloch Z. Pathologic response to induction chemotherapy in locally advanced carcinoma of the breast: a determinant of outcome. *J. Am. Coll. Surg.* 1995 mar;180(3):297–306.

84. Berriolo-Riedinger A, Touzery C, Riedinger J-M, Toubreau M, Coudert B, Arnould L, et al. [18F]FDG-PET predicts complete pathological response of breast cancer to neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007 jun;34(12):1915–24.
85. Honkoop AH, van Diest PJ, de Jong JS, Linn SC, Giaccone G, Hoekman K, et al. Prognostic role of clinical, pathological and biological characteristics in patients with locally advanced breast cancer. *Br J Cancer*. 1998 feb;77(4):621–6.
86. Symmans WF, Peintinger F, Hatzis C, Rajan R, Kuerer H, Valero V, et al. Measurement of Residual Breast Cancer Burden to Predict Survival After Neoadjuvant Chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2007 oct 1;25(28):4414 –4422.
87. Fisher ER, Wang J, Bryant J, Fisher B, Mamounas E, Wolmark N. Pathobiology of preoperative chemotherapy. *Cancer*. 2002 ago;95(4):681–95.
88. Bear HD, Anderson S, Smith RE, Geyer CE, Mamounas EP, Fisher B, et al. Sequential Preoperative or Postoperative Docetaxel Added to Preoperative Doxorubicin Plus Cyclophosphamide for Operable Breast Cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *Journal of Clinical Oncology*. 2006 may 1;24(13):2019 – 2027.
89. Wolmark N, Wang J, Mamounas E, Bryant J, Fisher B. Preoperative Chemotherapy in Patients With Operable Breast Cancer: Nine-Year Results From National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *JNCI Monographs*. 2001 dic 1;2001(30):96 – 102.
90. Factors Predictive of Distant Metastases in Patients With.pdf.
91. Allegra JC, Lippman ME, Thompson EB, Simon R, Barlock A, Green L, et al. Estrogen receptor status: an important variable in predicting response to endocrine therapy in metastatic breast cancer. *Eur J Cancer*. 1980 mar;16(3):323–31.
92. Burcombe R, Wilson GD, Dowsett M, Khan I, Richman PI, Daley F, et al. Evaluation of Ki-67 proliferation and apoptotic index before, during and after neoadjuvant chemotherapy for primary breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2006;8(3):R31–R31.

93. Faneyte IF, Schrama JG, Peterse JL, Remijnse PL, Rodenhuis S, van de Vijver MJ. Breast cancer response to neoadjuvant chemotherapy: predictive markers and relation with outcome. *Br J Cancer*. 2003 feb 10;88(3):406–12.
94. Guideline Summary: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor HER2 Testing in Breast Cancer. *JOP*. 2007 ene 1;3(1):48–50.
95. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, Geyer CE, Kahlenberg MS, Robidoux A, et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J. Clin. Oncol*. 2008 feb 10;26(5):778–85.
96. Avril N, Sassen S, Roylance R. Response to Therapy in Breast Cancer. *J Nucl Med*. 2009 may 1;50(Suppl_1):55S–63.
97. Rouzier R, Extra J-M, Klijanienko J, Falco M-C, Asselain B, Vincent-Salomon A, et al. Incidence and Prognostic Significance of Complete Axillary Downstaging After Primary Chemotherapy in Breast Cancer Patients With T1 to T3 Tumors and Cytologically Proven Axillary Metastatic Lymph Nodes. *Journal of Clinical Oncology*. 2002 mar 1;20(5):1304 –1310.
98. Straver ME, Aukema TS, Olmos RAV, Rutgers EJT, Gilhuijs KGA, Schot ME, et al. Feasibility of FDG PET/CT to monitor the response of axillary lymph node metastases to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010 jun;37(6):1069–76.
99. Bassa P, Kim EE, Inoue T, Wong FCL, Korkmaz M, Yang DJ, et al. Evaluation of Preoperative Chemotherapy Using PET with Fluorine-18-Fluorodeoxyglucose in Breast Cancer. *J Nucl Med*. 1996 jun 1;37(6):931–8.
100. Martoni AA, Zamagni C, Quercia S, Rosati M, Cacciari N, Bernardi A, et al. Early 18F-2-fluoro-2-deoxy-d-glucose positron emission tomography may identify a subset of patients with estrogen receptor-positive breast cancer who will not respond optimally to preoperative chemotherapy. *Cancer*. 2010 feb 15;116(4):805–13.

101. Park JS, Moon WK, Lyou CY, Cho N, Kang KW, Chung J-K. The assessment of breast cancer response to neoadjuvant chemotherapy: comparison of magnetic resonance imaging and 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Acta Radiologica*. 2011 feb 1;52(1):21–28.
102. Rousseau C, Devillers A, Campone M, Campion L, Ferrer L, Sagan C, et al. FDG PET evaluation of early axillary lymph node response to neoadjuvant chemotherapy in stage II and III breast cancer patients. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2011 jun;38(6):1029–36.
103. Schneider-Kolsky ME, Hart S, Fox J, Midolo P, Stuckey J, Hofman M, et al. The role of chemotherapeutic drugs in the evaluation of breast tumour response to chemotherapy using serial FDG-PET. *Breast Cancer Res*. 2010;12(3):R37–R37.
104. Ueda S, Tsuda H, Saeki T, Omata J, Osaki A, Shigekawa T, et al. Early metabolic response to neoadjuvant letrozole, measured by FDG PET/CT, is correlated with a decrease in the Ki67 labeling index in patients with hormone receptor-positive primary breast cancer: a pilot study. *Breast Cancer* [Internet]. 2010 jul [citado 2010 sep 21]; Available a partir de: <http://www.springerlink.com/content/v1j44k7664610167/>
105. Prati R, Minami CA, Gornbein JA, Debruhl N, Chung D, Chang HR. Accuracy of Clinical Evaluation of Locally Advanced Breast Cancer in Patients Receiving Neoadjuvant Chemotherapy. *Cancer*. 2009 mar 15;115(6):1194–202.
106. McDermott GM, Welch A, Staff RT, Gilbert FJ, Schweiger L, Semple SIK, et al. Monitoring primary breast cancer throughout chemotherapy using FDG-PET. *Breast Cancer Res Treat*. 2006 ago;102(1):75–84.
107. 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. *J Nucl Med*. 2005 jul 1;46(7):1144–50.
108. Vici P, Viola G, Rossi S, Botti C, Vitucci C, Sergi D, et al. Optimal sequence of anthracyclines and taxanes as adjuvant breast cancer treatment. *Clin Ter*. 2008 dic;159(6):453–6.

109. Noguchi S. Predictive factors for response to docetaxel in human breast cancers. *Cancer Science*. 2006 sep 1;97(9):813–20.
110. Groheux D, Giacchetti S, Moretti J-L, Porcher R, Espié M, Lehmann-Che J, et al. Correlation of high 18F-FDG uptake to clinical, pathological and biological prognostic factors in breast cancer. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2010 nov 6;38:426–35.
111. Dehdashti F, Flanagan FL, Mortimer JE, Katzenellenbogen JA, Welch MJ, Siegel BA. Positron emission tomographic assessment of «metabolic flare» to predict response of metastatic breast cancer to antiestrogen therapy. *Eur J Nucl Med*. 1999 ene;26(1):51–6.
112. Straver ME, Rutgers EJT, Russell NS, Oldenburg HSA, Rodenhuis S, Wesseling J, et al. Towards rational axillary treatment in relation to neoadjuvant therapy in breast cancer. *European Journal of Cancer*. 2009 sep;45(13):2284–92.
113. Veronesi U, De Cicco C, Galimberti VE, Fernandez JR, Rotmensz N, Viale G, et al. A comparative study on the value of FDG-PET and sentinel node biopsy to identify occult axillary metastases. *Ann. Oncol*. 2007 mar;18(3):473–8.
114. 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 abr 18;93(8):630–635.
115. Gil-Rendo A, Zornoza G, García-Velloso MJ, 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 jun 1;93(6):707–12.
116. Hodgson NC, Gulenchyn KY. Is there a role for positron emission tomography in breast cancer staging? *J. Clin. Oncol*. 2008 feb 10;26(5):712–20.
117. Kostakoglu L, Goldsmith SJ. 18F-FDG PET Evaluation of the Response to Therapy for Lymphoma and for Breast, Lung, and Colorectal Carcinoma. *Journal of Nuclear Medicine*. 2003 feb 1;44(2):224–39.

118. Kazama T, Faria SC, Varavithya V, Phongkitkarun S, Ito H, Macapinlac HA. FDG PET in the Evaluation of Treatment for Lymphoma: Clinical Usefulness and Pitfalls. *Radiographics*. 2005 ene 1;25(1):191–207.
119. Spaepen K, Stroobants S, Dupont P, Van Steenweghen S, Thomas J, Vandenberghe P, et al. Prognostic Value of Positron Emission Tomography (PET) With Fluorine-18 Fluorodeoxyglucose ([18F]FDG) After First-Line Chemotherapy in Non-Hodgkin's Lymphoma: Is [18F]FDG-PET a Valid Alternative to Conventional Diagnostic Methods? *Journal of Clinical Oncology*. 2001 ene 15;19(2):414–419.
120. Weihrauch MR, Re D, Scheidhauer K, Ansén S, Dietlein M, Bischoff S, et al. Thoracic positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose for the evaluation of residual mediastinal Hodgkin disease. *Blood*. 2001 nov 15;98(10):2930–4.
121. Smith IC, Heys SD, Hutcheon AW, Miller ID, Payne S, Gilbert FJ, et al. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: significantly enhanced response with docetaxel. *J. Clin. Oncol*. 2002 mar 15;20(6):1456–66.
122. Wolff AC, Berry D, Carey LA, Colleoni M, Dowsett M, Ellis M, et al. Research issues affecting preoperative systemic therapy for operable breast cancer. *J. Clin. Oncol*. 2008 feb 10;26(5):806–13.
123. Mankoff DA, Dunnwald LK, Gralow JR, Ellis GK, Charlop A, Lawton TJ, et al. Blood Flow and Metabolism in Locally Advanced Breast Cancer: Relationship to Response to Therapy. *J Nucl Med*. 2002 abr 1;43(4):500–9.
124. Feldman LD, Hortobagyi GN, Buzdar AU, Ames FC, Blumenschein GR. Pathological assessment of response to induction chemotherapy in breast cancer. *Cancer Res*. 1986 may;46(5):2578–81.
125. Oshida M, Uno K, Suzuki M, Nagashima T, Hashimoto H, Yagata H, et al. Predicting the prognoses of breast carcinoma patients with positron emission tomography using 2-deoxy-2-fluoro[18F]-D-glucose. *Cancer*. 1998 jun 1;82(11):2227–34.

126. Buck A, Schirrmester H, Kühn T, Shen C, Kalker T, Kotzerke J, et al. FDG uptake in breast cancer: correlation with biological and clinical prognostic parameters. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2002 oct;29(10):1317–23.
127. Cermik TF, Mavi A, Basu S, Alavi A. Impact of FDG PET on the preoperative staging of newly diagnosed breast cancer. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2008 mar;35(3):475–83.
128. Ikenaga N, Otomo N, Toyofuku A, Ueda Y, Toyoda K, Hayashi T, et al. Standardized uptake values for breast carcinomas assessed by fluorodeoxyglucose-positron emission tomography correlate with prognostic factors. *Am Surg.* 2007 nov;73(11):1151–7.
129. Avril N, Menzel M, Dose J, Schelling M, Weber W, Jänicke F, et al. Glucose metabolism of breast cancer assessed by 18F-FDG PET: histologic and immunohistochemical tissue analysis. *J. Nucl. Med.* 2001 ene;42(1):9–16.
130. Shimoda W, Hayashi M, Murakami K, Oyama T, Sunagawa M. The relationship between FDG uptake in PET scans and biological behavior in breast cancer. *Breast Cancer.* 2007;14(3):260–8.
131. Mavi A, Cermik TF, Urhan M, Puskulcu H, Basu S, Yu JQ, et al. The effects of estrogen, progesterone, and C-erbB-2 receptor states on 18F-FDG uptake of primary breast cancer lesions. *J. Nucl. Med.* 2007 ago;48(8):1266–72.
132. Jung S-Y, Kim HY, Nam B-H, Min SY, Lee SJ, Park C, et al. Worse prognosis of metaplastic breast cancer patients than other patients with triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* 2010 abr;120(3):627–37.
133. Avril N, Rosé 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 oct 20;18(20):3495–3502.
134. Gil-Rendo A, Martínez-Regueira F, Zornoza G, García-Velloso MJ, Beorlegui C, Rodríguez-Spiteri N. Association between [18F]fluorodeoxyglucose uptake and prognostic parameters in breast cancer. *Br J Surg.* 2009 feb;96(2):166–70.

135. Osborne JR, Port E, Gonen M, Doane A, Yeung H, Gerald W, et al. 18F-FDG PET of Locally Invasive Breast Cancer and Association of Estrogen Receptor Status with Standardized Uptake Value: Microarray and Immunohistochemical Analysis. *Journal of Nuclear Medicine*. 2010 abr 1;51(4):543–50.
136. Ueda S, Tsuda H, Asakawa H, Shigekawa T, Fukatsu K, Kondo N, et al. Clinicopathological and prognostic relevance of uptake level using 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography fusion imaging (18F-FDG PET/CT) in primary breast cancer. *Jpn. J. Clin. Oncol*. 2008 abr;38(4):250–8.
137. Paik S, Kim C, Wolmark N. HER2 status and benefit from adjuvant trastuzumab in breast cancer. *N. Engl. J. Med*. 2008 mar 27;358(13):1409–11.
138. Kim BS, Sung SH. Usefulness of 18F-FDG uptake with clinicopathologic and immunohistochemical prognostic factors in breast cancer. *Annals of Nuclear Medicine* [Internet]. 2011 dic 3 [citado 2012 feb 18]; Available a partir de: <http://www.springerlink.com/content/x55173571p29h171/>
139. Ring AE, Smith IE, Ashley S, Fulford LG, Lakhani SR. Oestrogen receptor status, pathological complete response and prognosis in patients receiving neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer. *Br J Cancer*. 2004 dic 13;91(12):2012–7.
140. Guarneri V, Broglio K, Kau S-W, Cristofanilli M, Buzdar AU, Valero V, et al. Prognostic Value of Pathologic Complete Response After Primary Chemotherapy in Relation to Hormone Receptor Status and Other Factors. *Journal of Clinical Oncology*. 2006 mar 1;24(7):1037–1044.
141. 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 mar 23;98(3):267–74.
142. Crippa F, Seregni E, Agresti R, Chiesa C, Pascali C, Bogni A, et al. Association between [18F]fluorodeoxyglucose uptake and postoperative histopathology, hormone receptor

status, thymidine labelling index and p53 in primary breast cancer: a preliminary observation. *Eur J Nucl Med*. 1998 oct;25(10):1429–34.

143. Groheux D, Moretti J-L, Giacchetti S, Hindié E, Teyton P, Cuvier C, et al. [PET/CT in breast cancer: an update]. *Bull Cancer*. 2009 nov;96(11):1053–70.