



UNIVERSIDAD
DE MURCIA

Escuela
de Doctorado

TESIS DOCTORAL

*PET-TC ^{18}F -FDG en la evaluación de respuesta a
quimioterapia neoadyuvante en el cáncer de
mama.*

AUTOR/A María José Ibáñez Ibáñez
DIRECTOR/ES Jose Luis Navarro Fernández
 Antonio Piñero Madrona

2026



UNIVERSIDAD
DE MURCIA

Escuela
de Doctorado

TESIS DOCTORAL

*PET-TC ^{18}F -FDG en la evaluación de respuesta a
quimioterapia neoadyuvante en el cáncer de
mama.*

AUTOR/A

María José Ibáñez Ibáñez

DIRECTOR/ES

Jose Luis Navarro Fernández
Antonio Piñero Madrona

2026



UNIVERSIDAD
DE MURCIA

DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD DE LA TESIS PRESENTADA PARA OBTENER EL TÍTULO DE DOCTOR/A

Aprobado por la Comisión General de Doctorado el 19 de octubre de 2022.

Yo, D^{ña}. María José Ibáñez Ibáñez, habiendo cursado el Programa de Doctorado Ciencias de la Salud de la Escuela Internacional de Doctorado de la Universidad de Murcia (EIDUM), como autor/a de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor/a titulada:

"PET-TC 18F-FDG en la evaluación de respuesta a quimioterapia neoadyuvante en el cáncer de mama"

y dirigida por:

D.: Antonio Piñero Madrona
D.: José Luis Navarro Fernández
D.:

DECLARO QUE:

La tesis es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, de acuerdo con el ordenamiento jurídico vigente, en particular, la Ley de Propiedad Intelectual (R.D. legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), en particular, las disposiciones referidas al derecho de cita, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

Del mismo modo, asumo ante la Universidad cualquier responsabilidad que pudiera derivarse de la autoría o falta de originalidad del contenido de la tesis presentada, en caso de plagio, de conformidad con el ordenamiento jurídico vigente.

Murcia, a 14 de enero de 2026

(firma)

Información básica sobre protección de sus datos personales aportados:	
Responsable	Universidad de Murcia. Avenida teniente Flomesta, 5. Edificio de la Convalecencia. 30003; Murcia. Delegado de Protección de Datos: dpd@um.es
Legitimación	La Universidad de Murcia se encuentra legitimada para el tratamiento de sus datos por ser necesario para el cumplimiento de una obligación legal aplicable al responsable del tratamiento. art. 6.1.c) del Reglamento General de Protección de Datos.
Finalidad	Gestionar su declaración de autoría y originalidad
Destinatarios	No se prevén comunicaciones de datos
Derechos	Los interesados pueden ejercer sus derechos de acceso, rectificación, cancelación, oposición, limitación del tratamiento, olvido y portabilidad a través del procedimiento establecido a tal efecto en el Registro Electrónico o mediante la presentación de la correspondiente solicitud en las Oficinas de Asistencia en Materia de Registro de la Universidad de Murcia

Esta DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD debe ser insertada en la quinta hoja, después de la portada de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor/a.

A todas las personas que luchan o han luchado contra el cáncer, y a quienes las acompañan con amor
y esperanza.

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quiero dar las gracias a mis directores de tesis, el Dr. Antonio Piñero y el Dr. José Luis Navarro, por vuestro apoyo, ayuda y paciencia a lo largo de estos años. Vuestra visión clínica e investigadora ha sido el faro que ha guiado este trabajo, y sin vuestra orientación y generosidad intelectual, nada de esto habría sido posible. Gracias por la dedicación constante y por enseñarme tanto.

A los compañeros y amigos de la Unidad de Mama del Hospital General Universitario Morales Meseguer, por ser fuente de inspiración y por vuestro compromiso diario con las pacientes de cáncer de mama. Trabajar a vuestro lado siempre me ha recordado el sentido último de nuestra profesión.

A mis compañeros del Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, por vuestra colaboración desinteresada, por la ayuda en la gestión de las pacientes y por aportar una mirada complementaria que ha enriquecido este proyecto. Muchas partes de este estudio no habrían sido posibles sin vuestra colaboración, vuestro criterio y vuestra forma rigurosa de trabajar.

Al Dr. Francisco Nicolás, amigo y compañero en tantas cosas, gracias por compartir tus conocimientos sin reservarte nada, por tu confianza desde el principio y por acompañarme con esa mezcla de humor y profesionalidad que hace que todo sea más llevadero.

Mi gratitud más sincera va dirigida a todas las pacientes que participaron en el estudio y, de forma más amplia, a todas las mujeres que afrontan el cáncer de mama con una valentía que emociona. Este trabajo existe por y para vosotras.

A mi compañero de vida, mi marido, por tu apoyo incondicional, tu paciencia infinita y por ser impulso, refugio e inspiración. Gracias por tu iniciativa, por tus ideas y por caminar conmigo en cada paso. No puedo imaginar este recorrido – ni ninguno importante – sin ti.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

I. RESUMEN	15
II. ABSTRACT.....	21
III. ÍNDICE DE FIGURAS	25
IV. ÍNDICE DE TABLAS	29
V. ABREVIATURAS.....	33
VI. INTRODUCCIÓN.....	39
1. Generalidades del cáncer de mama	41
1.1. Epidemiología	41
1.2. Clasificación del Cáncer de Mama	45
1.2.1. Clasificación anatómo-patológica: tipo histológico y grado tumoral.	46
1.2.2. Clasificación molecular. Inmunofenotipo.	47
1.2.2.1. Luminal A	47
1.2.2.2. Luminal B	47
1.2.2.3. HER2 – Enriched.....	48
1.2.2.4. Basal like / Triple Negativo	48
1.2.2.5. HER2-low	49
1.2.3. Clasificación TNM AJCC 8ª edición.....	51
2. Quimioterapia neoadyuvante o terapia sistémica primaria en el cáncer de mama.....	57
2.1. Objetivos principales de la quimioterapia neoadyuvante.....	57
2.2. Indicaciones principales de la terapia sistémica primaria.....	58
2.3. Tipos de terapia neoadyuvante según subtipo molecular	60
3. Respuesta anatomopatológica tras Terapia Sistémica Primaria.	61
3.1. Definición de Respuesta Patológica Completa (RPC).....	61
3.2. Métodos para evaluar la Respuesta Patológica tras neoadyuvancia	63
3.2.1. Miller y Payne.....	63
3.2.2. Residual Cancer Burden (RCB).....	64
4. Métodos diagnósticos de evaluación de la respuesta a terapia sistémica primaria.....	67
4.1. Momento de la evaluación	67
4.1.1. Evaluación temprana (durante los primeros ciclos o intra-QTN)	67
4.1.2. Evaluación final (tras la finalización de QTN y antes de la cirugía).....	68
4.2. Evaluación anatómica de la respuesta al tratamiento	69
4.2.1. Métodos de imagen anatómicos.....	69
4.2.2. Criterios de respuesta anatómicos: Moertel, OMS y RECIST.	70
4.2.3. Limitaciones de los criterios anatómicos	71
4.2.4. Resonancia Magnética (RM)	72
5. Tomografía por Emisión de Positrones (PET-TC) con ¹⁸F-Fluorodesoxiglucosa (¹⁸F-FDG)	75
5.1. Fundamentos teóricos	75
5.2. PET-TC ¹⁸ F-FDG en el cáncer de mama. Indicaciones	78
5.2.1. Factores que afectan a la captación de ¹⁸ F-FDG en el cáncer de mama	79
5.2.2. PET-TC ¹⁸ F-FDG en los diferentes escenarios del cáncer de mama	80
5.2.2.1. Estadificación pretratamiento.....	80
A. Determinación del status T del sistema TNM	81

B.	Determinación del status N del sistema TNM	81
C.	Evaluación de la enfermedad metastásica a distancia.	82
D.	Estadificación de acuerdo al estadio clínico. Concepto de “PET-TC upstaging”	83
5.2.2.2.	Evaluación de la respuesta a tratamiento	85
A.	Evaluación de la respuesta a quimioterapia neoadyuvante (QTN)	85
B.	Evaluación de respuesta de la enfermedad metastásica.....	88
5.2.2.3.	Detección de la recurrencia. Reestadificación.	89
5.2.3.	Papel del PET-TC ¹⁸ F-FDG en Guías Clínicas	91
5.2.3.1.	Guía NCCN, versión 1 del año 2025	91
5.2.3.2.	Guía de la Sociedad Europea de Medicina Nuclear (EANM) y de la Sociedad Americana de Medicina Nuclear e Imagen Molecular (SNMMI), 2024	92
5.2.3.3.	Guía NICE 2018, actualización 2025	94
5.3.	Criterios de respuesta metabólicos.....	95
5.3.1.	Criterios EORTC-PET	95
5.3.2.	Criterios PERCIST 1.0	96
5.3.3.	Limitaciones de los criterios EORTC y PERCIST	96
5.4.	Parámetros de cuantificación metabólica.....	97
5.4.1.	Valor de captación estandarizado (SUV, Standardized Uptake Value) y sus variantes	98
5.4.2.	Parámetros volumétricos: MTV y TLG	100
VII.	JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	103
1.	Justificación	105
2.	Hipótesis	107
3.	Objetivo principal	107
4.	Objetivos secundarios	107
VIII.	MATERIAL Y MÉTODOS	109
1.	Metodología de la investigación	111
1.1.	Diseño del estudio	111
1.2.	Población de estudio.....	111
1.2.1.	Criterios de inclusión.....	112
1.2.2.	Criterios de exclusión	112
1.3.	Protocolo de estudio.....	113
1.3.1.	Circuito asistencial	113
1.3.2.	Diagnóstico. Variables clínico-patológicas incluidas.	113
1.3.3.	Tratamiento	115
1.3.4.	Valoración por técnica de imagen PET-TC ¹⁸ F-FDG	116
1.3.4.1.	Protocolo de imagen	116
1.3.4.2.	Metodología de análisis de las imágenes PET-TC y procesamiento de parámetros cuantitativos	117
1.3.5.	Valoración anatomopatológica de respuesta a QTN	123
2.	Análisis estadístico	125
2.1.	Preparación de los datos.....	125
2.2.	Estadística descriptiva	125
2.3.	Estadística inferencial.....	125
2.3.1.	Contraste de hipótesis.....	125
2.3.2.	Análisis univariante	126
2.3.3.	Análisis multivariante	127
3.	Aspectos éticos	129

IX.	RESULTADOS	131
1.	Análisis descriptivo	133
1.1.	Características de la serie.....	133
1.2.	Estudio descriptivo.....	134
1.2.1.	Datos epidemiológicos	134
1.2.2.	Datos tumorales, patológicos e inmunohistoquímicos	136
1.2.3.	Tratamiento	138
1.2.4.	Datos de respuesta a Quimioterapia Neadyuvante	140
2.	Análisis estadístico	142
2.1.	Análisis de concordancia entre Respuesta Metabólica y Respuesta Patológica	142
2.1.1.	Muestra global	142
2.1.2.	Subtipo tumoral Luminal B.....	144
2.1.3.	Subtipo tumoral HER2+ (HER2-low y high-HER2).....	145
2.1.4.	Subtipo tumoral HER2-low.....	146
2.1.5.	Subtipo tumoral high-HER2.....	147
2.1.6.	Subtipo tumoral Triple Negativo	147
2.2.	Análisis univariante y multivariante	149
2.2.1.	Análisis uni y multivariante de variables PET en relación con la Respuesta Patológica	149
2.2.1.1.	Muestra global.....	149
2.2.1.2.	Subtipo tumoral Luminal B	150
2.2.1.3.	Subtipo tumoral HER2+.....	151
2.2.1.4.	Subtipo tumoral HER2-low	152
2.2.1.5.	Subtipo tumoral high-HER2	152
2.2.1.6.	Subtipo tumoral Triple Negativo	153
2.2.2.	Análisis uni y multivariante de variables PET en relación con la Respuesta Metabólica.....	154
2.2.2.1.	Muestra global.....	154
2.2.2.2.	Subtipo tumoral Luminal B	155
2.2.2.3.	Subtipo tumoral HER2+.....	156
2.2.2.4.	Subtipo tumoral HER2-low	157
2.2.2.5.	Subtipo tumoral high-HER2	158
2.2.2.6.	Subtipo Triple Negativo.....	158
X.	DISCUSIÓN.....	159
1.	Marco de interpretación y objetivos	161
2.	Revisión general de hallazgos del estudio	165
3.	Correlación entre Respuesta Metabólica y Respuesta Patológica	167
4.	Valor predictivo de los parámetros PET semicuantitativos	171
5.	Discusión por subtipo molecular.....	177
6.	Interpretación clínica de los hallazgos.....	181
7.	Fortalezas y limitaciones del estudio.....	183
8.	Futuras líneas de investigación	185
8.1.	Biomarcadores de imagen avanzados y radiómica	185
8.2.	Desescalada quirúrgica y selección de “exceptional responders”	186
8.3.	Avances tecnológicos: PET-RM, equipos dedicados y nuevas modalidades	187
8.4.	Nuevos radiofármacos y fenotipado tumoral funcional	188
XI.	CONCLUSIONES	191

XII.	BIBLIOGRAFÍA	195
XIII.	ANEXOS.....	213
1.	Dictamen favorable Comité Ético de Investigación Clínica.....	215

I. RESUMEN

Introducción

El cáncer de mama continúa siendo la neoplasia más frecuente en mujeres y una de las principales causas de mortalidad oncológica a nivel mundial. La introducción de la quimioterapia neoadyuvante (QTN), también denominada terapia sistémica primaria (TSP), ha permitido reducir el tamaño tumoral, favorecer la cirugía conservadora y evaluar de manera directa la respuesta al tratamiento. La obtención de una respuesta patológica completa (RPC) se asocia con un mejor pronóstico y con una mayor supervivencia libre de enfermedad, especialmente en tumores de mayor agresividad biológica, como los subtipos HER2 positivos y los triple negativos.

Tradicionalmente, la valoración de la respuesta a la QTN se ha basado en métodos anatómicos como los criterios RECIST y en técnicas como la resonancia magnética (RM), que aporta una caracterización morfológica y funcional detallada. No obstante, estas técnicas presentan limitaciones para detectar cambios metabólicos tempranos o identificar enfermedad residual mínima. En este escenario, la tomografía por emisión de positrones con ^{18}F -fluorodesoxiglucosa (PET-TC ^{18}F -FDG) ha surgido como una herramienta de interés al ofrecer información funcional sobre la actividad metabólica tumoral. Parámetros como el SUV, el volumen tumoral metabólico (MTV) y la glucólisis tumoral total (TLG) proporcionan una visión más completa de la carga tumoral y podrían anticipar la respuesta histopatológica final, contribuyendo a una aproximación más precisa y potencialmente útil para estrategias de desescalada quirúrgica.

Objetivos

El objetivo principal de este estudio fue determinar el valor predictivo de la respuesta metabólica obtenida mediante PET-TC con ^{18}F -FDG al finalizar la quimioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama, con el fin de anticipar la respuesta patológica completa.

Como objetivos secundarios, se planteó analizar la correlación entre la respuesta metabólica evaluada por PET-TC —tanto en el tumor primario como en la afectación ganglionar— y la respuesta patológica final. Asimismo, se buscó identificar parámetros metabólicos con capacidad predictiva de respuesta o no respuesta al tratamiento y valorar el impacto del subtipo molecular en el rendimiento predictivo del PET-TC.

Material y métodos

Se diseñó un estudio observacional prospectivo en pacientes diagnosticadas de cáncer de mama con indicación de tratamiento sistémico primario. Cada paciente fue evaluada mediante dos estudios PET-TC con ^{18}F -FDG: uno basal, previo al inicio de la QTN, y otro tras la finalización del tratamiento y antes de la cirugía.

La respuesta metabólica se determinó de forma cualitativa (respuesta metabólica completa o no completa) y mediante parámetros semicuantitativos (SUV, MTV y TLG). La respuesta patológica se evaluó mediante el sistema Residual Cancer Burden (RCB). Además, se recopilaron variables clínicas, inmunohistoquímicas y metabólicas.

Para valorar la asociación entre la respuesta metabólica y la respuesta patológica se emplearon tablas de contingencia y pruebas de contraste, con el cálculo de sensibilidad, especificidad, valores predictivos e índice Kappa. Asimismo, se construyeron modelos de regresión logística uni y multivariantes con el objetivo de identificar predictores independientes de respuesta.

Resultados

De las 121 pacientes inicialmente consideradas, 105 cumplieron los criterios de inclusión. La edad media fue de 47 años (DE $\pm 10,8$), predominando las mujeres premenopáusicas (64,8 %). En la muestra total, el 37,1 % alcanzó RPc (RCB-0) y el 53,3 % presentó respuesta metabólica completa (RMC).

En el análisis de concordancia, el PET-TC mostró una sensibilidad del 92%, especificidad del 70%, valor predictivo positivo de 0.64 y valor predictivo negativo de 0.94, con un índice Kappa de 0.57 ($p < 0,001$). Los parámetros volumétricos, y en particular el MTV en el estudio post-QTN (PET2), actuaron como predictores independientes de respuesta completa. La correlación entre la respuesta metabólica y la patológica fue especialmente sólida en los subtipos HER2 positivos y triple negativos, y más limitada en los tumores luminales.

Conclusiones

El PET-TC con ^{18}F -FDG realizado al finalizar la quimioterapia neoadyuvante mostró un rendimiento elevado para anticipar la respuesta patológica completa en el cáncer de mama. La ausencia de captación metabólica se asoció con alta sensibilidad y un valor predictivo negativo muy elevado, lo que respalda su utilidad como herramienta no invasiva para descartar enfermedad residual.

Se observó una concordancia significativa entre la respuesta metabólica y la respuesta patológica final, tanto en el tumor primario como en la afectación ganglionar. Entre los parámetros semicuantitativos evaluados, el MTV residual post-QTN destacó como predictor independiente de respuesta terapéutica.

El rendimiento del PET-TC varió según el subtipo molecular, con una capacidad predictiva especialmente elevada en tumores HER2 positivos y triple negativos, y más limitada en los subtipos luminales. Estos hallazgos refuerzan la necesidad de contextualizar la interpretación del PET según el perfil biológico tumoral y apoyan su potencial papel en estrategias de tratamiento personalizadas.

II. ABSTRACT

Introduction

Breast cancer remains the most common malignancy among women and one of the leading causes of cancer-related mortality worldwide. The incorporation of neoadjuvant chemotherapy (NAC), also referred to as primary systemic therapy, has made it possible to reduce tumour volume, facilitate breast-conserving surgery, and assess treatment response directly. Achieving a pathological complete response (pCR) is associated with a clear improvement in prognosis and disease-free survival, particularly in biologically aggressive subtypes such as HER2-positive and triple-negative tumours. Response assessment during NAC has traditionally relied on anatomical criteria, including RECIST, as well as magnetic resonance imaging (MRI), which offers detailed morphological and functional characterisation. However, these techniques often have limited ability to detect early metabolic changes or minimal residual disease. In this context, ^{18}F -FDG PET-CT has gained interest by providing functional information on tumour metabolic activity. Parameters such as SUV, metabolic tumour volume (MTV), and total lesion glycolysis (TLG) offer a more comprehensive estimation of tumour burden and may anticipate the final histopathological outcome, supporting more precise decision-making and potential surgical de-escalation strategies.

Objectives

The main aim of this study was to determine the predictive value of metabolic response assessed by ^{18}F -FDG PET-CT at the end of neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer, with the purpose of anticipating pathological complete response. Secondary objectives included analysing the correlation between metabolic response—evaluated in both the primary tumour and regional lymph nodes—and the final pathological findings, identifying metabolic parameters associated with response or non-response, and examining the influence of molecular subtype on the predictive performance of PET-CT.

Materials and Methods

A prospective observational study was conducted in patients diagnosed with breast cancer and scheduled to receive primary systemic therapy. Each patient underwent two ^{18}F -FDG PET-CT examinations: one before treatment initiation and another after completing NAC and prior to surgery. Metabolic response was evaluated qualitatively (complete or incomplete metabolic response) and through semiquantitative parameters (SUV, MTV, and TLG). Pathological response was assessed using the Residual Cancer Burden (RCB) system. Clinical, immunohistochemical, and metabolic data were

collected.

The association between metabolic and pathological response was examined using contingency tables and hypothesis testing, including sensitivity, specificity, predictive values, and the Kappa index. Uni- and multivariable logistic regression models were used to identify independent predictors.

Results

Of the 121 patients initially considered, 105 met inclusion criteria. The mean age was 47 years (SD ± 10.8), and 64.8% were premenopausal. In the overall cohort, 37.1% achieved pCR (RCB-0), and 53.3% showed a complete metabolic response (CMR). In the concordance analysis, PET-CT yielded a sensitivity of 92%, specificity of 70%, a positive predictive value of 0.64 and a negative predictive value of 0.94, with a Kappa index of 0.57 ($p < 0.001$). Volumetric parameters, particularly MTV in the post-treatment PET (PET2), behaved as independent predictors of complete response. The correlation between metabolic and pathological response was strongest in HER2-positive and triple-negative tumours, while more modest in luminal subtypes.

Conclusions

Post-treatment ^{18}F -FDG PET-CT demonstrated high predictive capacity for anticipating pathological complete response in breast cancer. The absence of abnormal metabolic uptake was associated with high sensitivity and an excellent negative predictive value, supporting its usefulness as a non-invasive tool to exclude residual disease. A significant correlation was observed between metabolic response and final pathology, both in the primary tumour and in regional nodal involvement. Among the semiquantitative variables studied, post-NAC MTV emerged as a consistent independent predictor of treatment response. The predictive performance of PET-CT varied according to molecular subtype, with stronger results in HER2-positive and triple-negative tumours and more limited accuracy in luminal cancers. Altogether, these findings underline the importance of interpreting PET results within the biological context of each tumour and support its potential role in more individualised treatment strategies.

III. ÍNDICE DE FIGURAS

<i>Ilustración 1. Distribución de casos y muertes de los tumores más frecuentes en mujeres a nivel mundial en 2022. Fuente: GLOBOCAN 2022.</i>	<i>41</i>
<i>Ilustración 2. Tipo de cáncer más frecuente en 2022 en cada país en mujeres.</i>	<i>42</i>
<i>Ilustración 3. Tipo de cáncer más frecuente como causa de mortalidad por país en 2022 en mujeres.</i>	<i>43</i>
<i>Ilustración 4. Evolución temporal de las tasas de incidencia global de cáncer (excluidos tumores cutáneos no melanoma) y de los tumores más frecuentes en mujeres en España entre los años 2003 y 2021.</i>	<i>44</i>
<i>Ilustración 5. Transporte y metabolismo de la FDG.</i>	<i>76</i>
<i>Ilustración 6. Diagrama resumen explicativo desde la aniquilación del positrón y detección de fotones en coincidencia, hasta el procesamiento y reconstrucción de la imagen PET-TC.</i>	<i>77</i>
<i>Ilustración 7. Esquema del proceso de fusión de imágenes PET y TC.</i>	<i>78</i>
<i>Ilustración 8. Área de Salud VI, de la Vega Media del Segura.</i>	<i>112</i>
<i>Ilustración 9. Caso ilustrativo nº 1: Paciente de 73 años con tumor en mama derecha Triple Negativo-lowHER, T2mN2, estadio IIIC, que alcanza RPc tras QTN (RCB-0) y criterios PET de RMC.</i>	<i>121</i>
<i>Ilustración 10. Caso ilustrativo nº2: Paciente de 45 años con tumor de mama derecha Luminal B-lowHER, T1m N2, estadio IIB y RCB-II tras QTN, que presenta criterios PET de noRMC.</i>	<i>122</i>
<i>Ilustración 11. Muestra de pacientes. Esquema resumen de pacientes incluidas y excluidas.</i>	<i>133</i>
<i>Ilustración 12. Distribución de la muestra de pacientes del estudio por rangos etarios.</i>	<i>134</i>
<i>Ilustración 13. Gráfico comparativo del rendimiento diagnóstico del PET-TC por subtipo molecular.</i>	<i>148</i>

IV. ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Resumen de las características principales de los subtipos inmunohistoquímicos en el cáncer de mama.	49
Tabla 2. Tabla comparativa de los distintos estados de HER2 en el cáncer de mama.	49
Tabla 3. Esquema de terapia neoadyuvante según subtipo tumoral.	60
Tabla 4. Porcentajes de respuesta patológica completa según subtipo molecular.	60
Tabla 5. Categorías de respuesta anatomopatológica según el método Residual Cancer Burden.	65
Tabla 6. Resumen de los principales factores que afectan al grado de captación tumoral de FDG en el Ca. de mama.	80
Tabla 7. Resumen de recomendaciones PET-TC ¹⁸ F-FDG NCCN 2025.	92
Tabla 8. Resumen de las recomendaciones del PET-TC con ¹⁸ F-FDG en el cáncer de mama de tipo no especial, EANM/SNMMI 2024.	93
Tabla 9. Resumen de parámetros de cuantificación metabólica en PET-TC.	101
Tabla 10. Resultados: Datos epidemiológicos.	135
Tabla 11. Resultados: Datos tumorales, patológicos e inmunohistoquímicos.	137
Tabla 12. Resultados: Resumen de los esquemas quimioterápicos empleados.	139
Tabla 13. Resultados: Resumen del manejo quirúrgico posterior al tratamiento sistémico primario.	139
Tabla 14. Resultados. Datos de respuesta a quimioterapia neoadyuvante.	141
Tabla 15. Tabla de contingencia 2x2 de predicción de RPc en el global de la muestra de pacientes.	142
Tabla 16. Parámetros de capacidad diagnóstica del PET-TC frente a RPc en la muestra global de pacientes.	143
Tabla 17. Tabla de contingencia 2x2 de predicción de RPc en tumores Luminal B.	144
Tabla 18. Capacidad diagnóstica del PET-TC para la predicción de RPc en tumores Luminal B.	144
Tabla 19. Tabla de contingencia 2x2 de predicción de RPc en tumores HER2.	145
Tabla 20. Capacidad diagnóstica del PET-TC para la predicción de RPc en tumores HER2.	145
Tabla 21. Tabla de contingencia 2x2 de predicción de RPc en tumores lowHER.	146
Tabla 22. Capacidad diagnóstica del PET-TC para la predicción de RPc en tumores lowHER.	146
Tabla 23. Tabla de contingencia 2x2 de predicción de RPc en tumores high-HER2.	147
Tabla 24. Capacidad diagnóstica del PET-TC para la predicción de RPc en tumores high-HER2.	147
Tabla 25. Tabla de contingencia 2x2 de predicción de RPc en las 12 pacientes con tumores Triple Negativo.	147
Tabla 26. Capacidad diagnóstica del PET-TC para la predicción de RPc en tumores Triple Negativo.	147
Tabla 27. Análisis uni y multivariante de parámetros PET frente a Respuesta Patológica en la muestra global de pacientes.	149

<i>Tabla 28. Análisis uni y multivariante de parámetros PET frente a Respuesta Patológica en el subtipo tumoral Luminal B.....</i>	<i>150</i>
<i>Tabla 29. Análisis uni y multivariante de parámetros PET frente a Respuesta Patológica en el subtipo tumoral HER2+.....</i>	<i>151</i>
<i>Tabla 30. Análisis uni y multivariante de parámetros PET frente a Respuesta Patológica en el subtipo tumoral HER2-low.....</i>	<i>152</i>
<i>Tabla 31. Análisis uni y multivariante de parámetros PET frente a Respuesta Patológica en el subtipo tumoral high-HER2.....</i>	<i>152</i>
<i>Tabla 32. Análisis uni y multivariante de parámetros PET frente a Respuesta Patológica en el subtipo tumoral Triple Negativo.....</i>	<i>153</i>
<i>Tabla 33. Análisis uni y multivariante de parámetros PET frente a Respuesta Metabólica en la muestra global.....</i>	<i>154</i>
<i>Tabla 34. Análisis uni y multivariante de parámetros PET frente a Respuesta Metabólica en subtipo tumoral Luminal B.....</i>	<i>155</i>
<i>Tabla 35. Análisis uni y multivariante de parámetros PET frente a Respuesta Metabólica en subtipo HER2+.....</i>	<i>156</i>
<i>Tabla 36. Análisis uni y multivariante de parámetros PET frente a Respuesta Metabólica en el subtipo HER2-low.....</i>	<i>157</i>
<i>Tabla 37. Análisis uni y multivariante de parámetros PET frente a Respuesta Metabólica en el subtipo tumoral high-HER2.....</i>	<i>158</i>
<i>Tabla 38. Análisis uni y multivariante de parámetros PET frente a Respuesta Metabólica en subtipo Triple Negativo.....</i>	<i>158</i>
<i>Tabla 39. Tabla resumen de términos de capacidad diagnóstica del estudio.....</i>	<i>167</i>
<i>Tabla 40. Resumen de parámetros PET estadísticamente significativos en la muestra global de pacientes frente a respuesta anatomopatológica (RPc / noRPc).....</i>	<i>171</i>
<i>Tabla 41. Resumen de parámetros PET estadísticamente significativos en la muestra global de pacientes frente a categorización binaria de respuesta metabólica (RMC / noRMC).....</i>	<i>175</i>

V. ABREVIATURAS

ACR	American College of Radiology (Colegio Americano de Radiología)
ADC	Apparent Diffusion Coefficient (coeficiente de difusión aparente)
AJCC	American Joint Committee of Cancer
BAG	Biopsia con aguja gruesa
BAV	Biopsia asistida por vacío
BSGC	Biopsia selectiva del ganglio centinela
CDI	Carcinoma ductal infiltrante
CDIS	Carcinoma ductal in situ
CLAM	Carcinoma localmente avanzado de mama
CLI	Carcinoma lobulillar infiltrante
CTA	Células Tumorales Aisladas
CTNeoBC	Collaborative Trials in Neoadjuvant Breast Cancer
dbPET	Dedicated breast PET (PET dedicado a mama)
DWI	Diffusion Weighted Imaging (imagen ponderada en difusión)
e	Especificidad
EANM	European Association of Nuclear Medicine (Sociedad Europea de Medicina Nuclear)
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ESR	European Society of Radiology
ESSO	European Society of Surgical Oncology
EUSOBI	European Society of Breast Imaging
EUSOMA	European Society of Breast Cancer Specialists
FAPI	Proteína activadora de fibroblastos
FDA	Food and Drug Administration
FDG	Fluorodesoxiglucosa
FES	Fluoroestradiol
FISH	Fluorescence in situ Hybridization (Hibridación fluorescente in situ)
FLT	Fluorotimidina

FMISO	Fluoromisonidazol
FWHM	Full Width at Half Maximum (anchura total a mitad de máximo)
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano)
IARC	International Agency for Research on Cancer (Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer)
IC	Intervalo de confianza
IDH	Índice de Desarrollo Humano
IFT	Inmunofenotipo
IHQ	Inmunohistoquímica
IMC	Índice de masa corporal
Ki-67	Índice de proliferación celular
MBq	Megabecquerelios (unidad de medida de la actividad radiactiva)
MIP	Maximum intensity projection
MTV	Metabolic Tumour Volume (volumen metabólico tumoral)
N	Node (en referencia a enfermedad nodal o ganglionar locorregional)
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
noRMC	No respuesta metabólica completa
noRPc	No respuesta patológica completa
NPI	Nottingham Prognostic Index (índice pronóstico de Nottingham)
OMS	Organización Mundial de la Salud
OR	Odds Ratio
PAAF	Punción-aspiración con aguja fina
PERCIST	PET Response Criteria in Solid Tumors (criterios PET de evaluación de la respuesta en tumores sólidos)
PET	Positron Emission Tomography (tomografía por emisión de positrones)
PET1	PET-TC basal, de estadificación o pretratamiento
PET2	PET-TC posterior a quimioterapia neoadyuvante o prequirúrgico
PET-TC	Positron Emission Tomography–Computed Tomography (tomografía por emisión de positrones combinada con tomografía computarizada)

PSMA	Antígeno de membrana específico prostático
QTN	Quimioterapia neoadyuvante
RCB	Residual Cancer Burden
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos)
RE	Receptor de estrógenos
RM	Resonancia magnética
RMC	Respuesta metabólica completa
RP	Receptor de progesterona
RPc	Respuesta patológica completa
s	Sensibilidad
SEOM	Sociedad Española de Oncología Médica
SG	Supervivencia global
SLE	Supervivencia libre de enfermedad
SNC	Sistema nervioso central
SNMMI	American Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (Sociedad Americana de Medicina Nuclear e Imagen Molecular)
SUV	Standardized Uptake Value (valor de captación estandarizado)
T	Tumor
TAD	Targeted axillary dissection (Disección axilar dirigida)
TC	Tomografía computarizada
TLG	Total Lesion Glycolysis (glucólisis tumoral total)
TN	Tumores mamarios Triple Negativos
TOF	Time-of-Flight (tiempo de vuelo)
TSP	Terapia Sistémica Primaria
VN	Verdaderos negativos
VOI	Volume of Interest (volumen de interés)
VP	Verdaderos positivos
VPN	Valor predictivo negativo
VPP	Valor predictivo positivo

WB Whole body (en referencia a carga de enfermedad tumoral corporal total)

WHO/OMS World Health Organization / Organización Mundial de la Salud

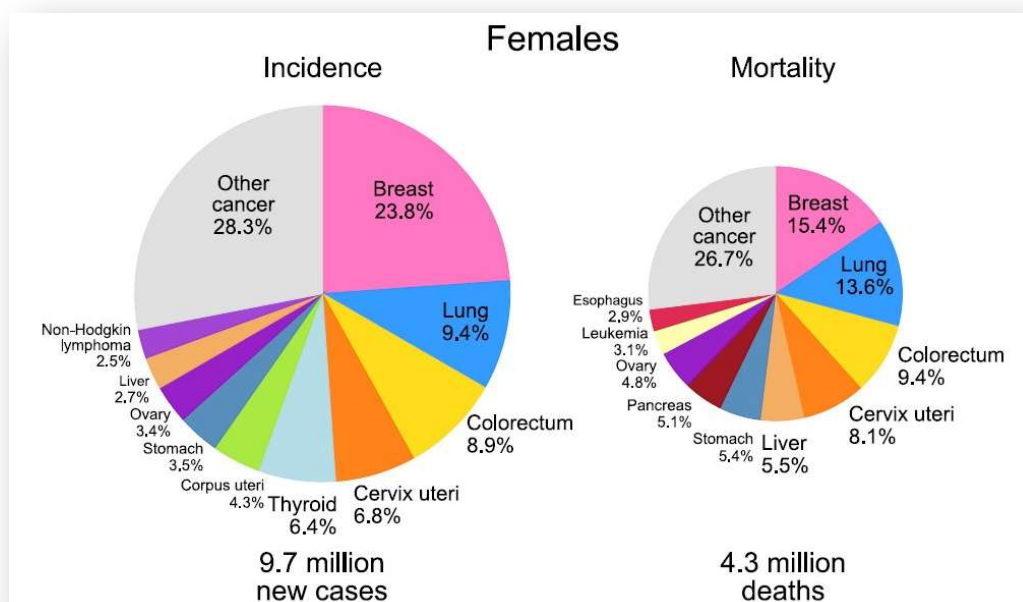
VI. INTRODUCCIÓN

1. Generalidades del cáncer de mama

1.1. Epidemiología

El cáncer de mama continúa situándose entre las neoplasias más habituales a nivel mundial. Según las estimaciones de GLOBOCAN 2022 (1), se diagnosticaron alrededor de 2,3 millones de nuevos casos, lo que supone aproximadamente el 11,6% de todos los tumores registrados. Los datos publicados por la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) en 2020 apuntaban ya en la misma dirección: ese año se contabilizaron 19,3 millones de diagnósticos oncológicos y cerca de 10 millones de fallecimientos. Dentro de este panorama global, el cáncer de mama fue el tumor más frecuente (11,7%), seguido muy de cerca por el de pulmón y el colorrectal. Además de ser la principal causa de mortalidad por cáncer en mujeres, el cáncer de mama constituye la cuarta causa de muerte por cáncer en el conjunto de la población mundial. En 2022 se estimaron alrededor de 666.000 fallecimientos, cifra que equivale aproximadamente al 6,9% de todas las muertes por cáncer a nivel global.

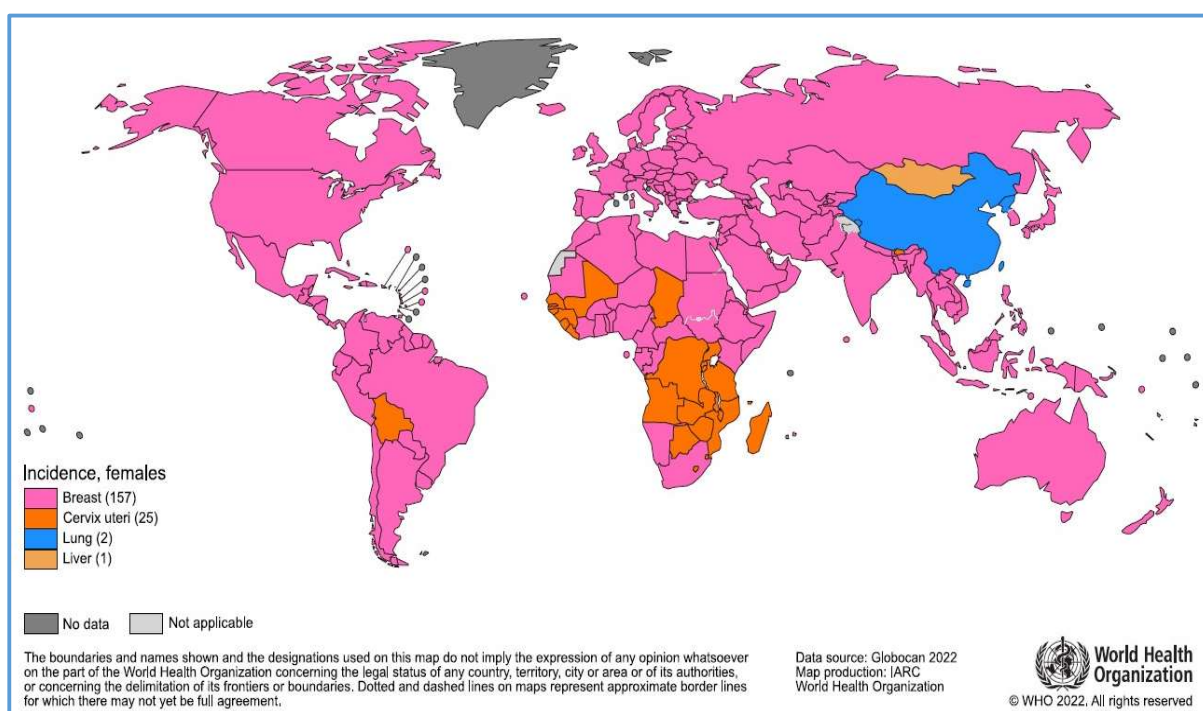
Ilustración 1. Distribución de casos y muertes de los tumores más frecuentes en mujeres a nivel mundial en 2022. Fuente: GLOBOCAN 2022.



La distribución geográfica del cáncer de mama muestra diferencias marcadas según el nivel de desarrollo de cada región. Los países con un Índice de Desarrollo Humano elevado —como Francia, Australia o diversas naciones del norte de Europa— registran las tasas de incidencia más altas. En cambio, zonas con menor IDH, entre ellas el sur de Asia o África central, presentan cifras notablemente inferiores, en algunos casos hasta cuatro veces más bajas. Sin embargo, esta menor incidencia no se traduce en mejores resultados: la mortalidad es proporcionalmente mayor en los países menos desarrollados, condicionada por el acceso limitado a programas de cribado y a tratamientos eficaces.

Ilustración 2. Tipo de cáncer más frecuente en 2022 en cada país en mujeres.

El número de países representados en cada grupo de clasificación se incluye en la leyenda. El cáncer de piel no melanoma (excluyendo el carcinoma basocelular) es el tipo de cáncer más común en Australia y Nueva Zelanda tanto en hombres como en mujeres, así como en Estados Unidos en hombres; sin embargo, se excluye al elaborar los mapas globales. Fuente: GLOBOCAN 2022.



El estudio de las tendencias globales entre 1998 y 2012 pone de manifiesto diferencias significativas en la evolución del cáncer de mama según la edad y el grado de desarrollo del país (2). En mujeres menores de 50 años (premenopáusicas), la incidencia ha aumentado notablemente en países con alto IDH. Este patrón podría relacionarse con cambios en los hábitos reproductivos y en ciertos factores

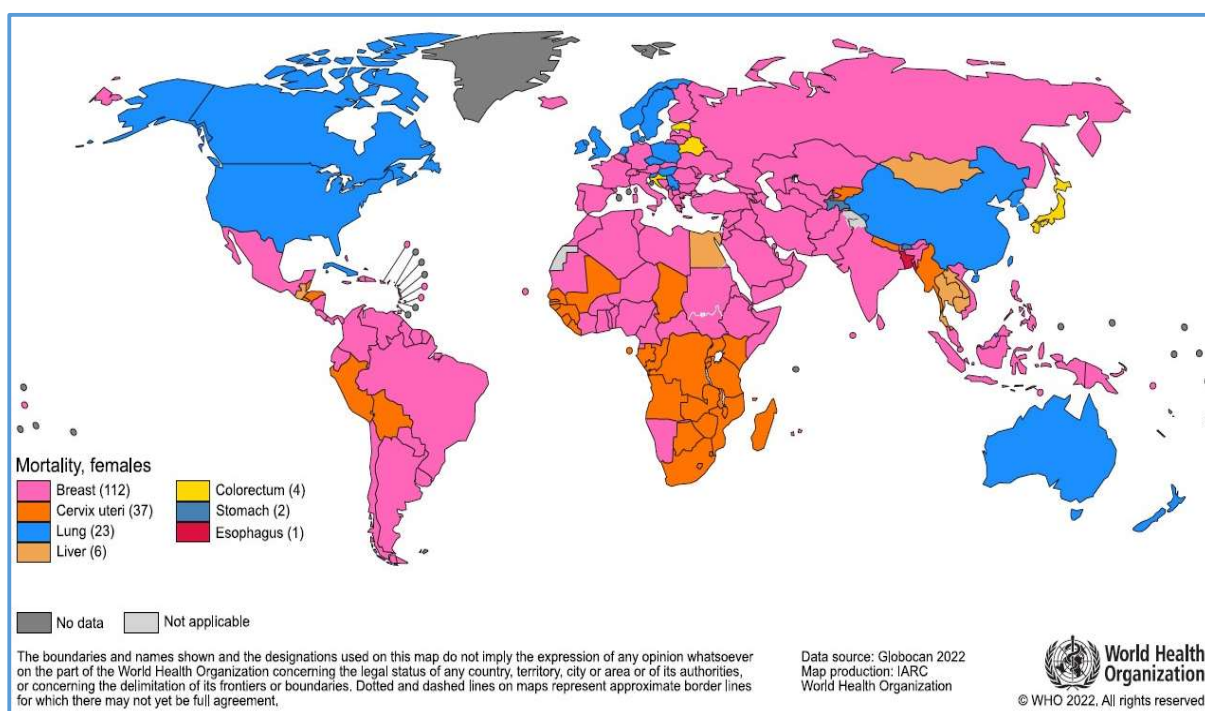
ambientales, como el retraso de la maternidad, la menor paridad, la reducción del tiempo dedicado a la lactancia o la exposición temprana a distintos factores de riesgo.

En mujeres postmenopáusicas, por su parte, el incremento ha sido más acusado en países en transición económica. En este grupo, la mayor prevalencia de obesidad, el estilo de vida sedentario y el uso de terapia hormonal sustitutiva en algunas poblaciones parecen desempeñar un papel relevante. Además, la implantación progresiva de programas de detección precoz ha contribuido a identificar más casos en este segmento de edad, lo que influye en la percepción de un aumento de la incidencia.

En conjunto, estos datos subrayan la importancia de adaptar las estrategias de prevención y control del cáncer de mama a las características epidemiológicas de cada región. Mientras que en países desarrollados resulta esencial abordar los factores reproductivos y ambientales asociados al riesgo, en las regiones con menor nivel de desarrollo la prioridad sigue siendo mejorar el acceso a los programas de cribado y al control de los factores metabólicos que incrementan la mortalidad.

Ilustración 3. Tipo de cáncer más frecuente como causa de mortalidad por país en 2022 en mujeres.

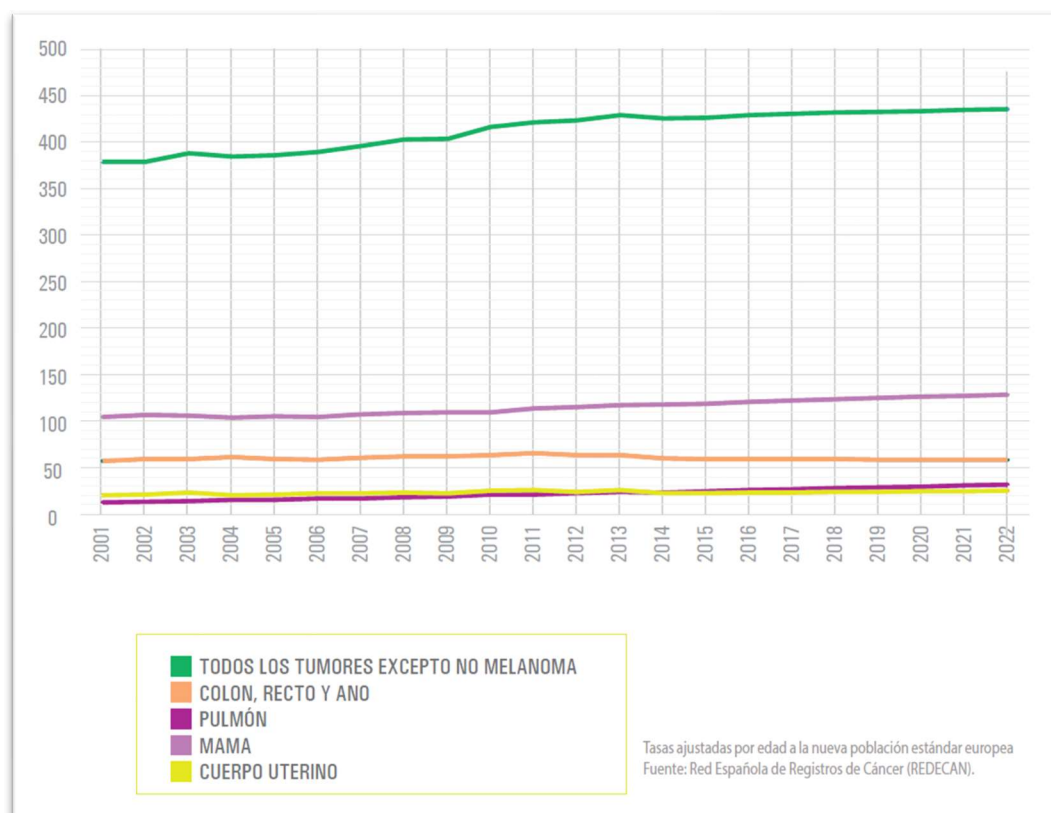
El número de países representados en cada grupo de clasificación se incluye en la leyenda. Fuente: GLOBOCAN 2022.



En España, el cáncer de mama también es el tumor más frecuente y la primera causa de muerte por cáncer en mujeres según el informe “Las Cifras del Cáncer en España 2024” proporcionado por la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM)(3). Durante 2023 se diagnosticaron cerca de 35.000 nuevos casos, lo que supone casi un 29% de todos los cánceres detectados en mujeres. La incidencia ha ido aumentando a lo largo de las últimas décadas, un fenómeno que parece relacionarse tanto con la implantación de los programas de cribado como con el envejecimiento progresivo de la población.

A pesar de este incremento en los diagnósticos, la mortalidad por cáncer de mama ha descendido de forma sostenida. Desde 1993, la reducción anual se sitúa en torno al 2,4%, una tendencia atribuida al diagnóstico más precoz y a la mejora continua de los tratamientos.

Ilustración 4. Evolución temporal de las tasas de incidencia global de cáncer (excluidos tumores cutáneos no melanoma) y de los tumores más frecuentes en mujeres en España entre los años 2003 y 2021.



Las proyecciones elaboradas a partir de los datos de GLOBOCAN 2020 (4), apuntan a un crecimiento notable en las próximas décadas. Para 2040, se estima que los nuevos casos de cáncer de mama aumentarán alrededor de un 40%, alcanzando los 3 millones de diagnósticos anuales en todo el mundo (5). Asimismo, se prevé un incremento importante de la mortalidad, que podría llegar a un millón de fallecimientos anuales, lo que supone un aumento aproximado del 50%. Los mayores incrementos, tanto en incidencia como en mortalidad, se anticipan en países con un Índice de Desarrollo Humano bajo, donde el número de casos y muertes podría duplicarse respecto a las cifras actuales.

1.2. Clasificación del Cáncer de Mama

La clasificación del cáncer de mama constituye un elemento central en su diagnóstico y manejo, ya que permite caracterizar la enfermedad con precisión y estimar su comportamiento biológico. Esta información resulta esencial para orientar las decisiones terapéuticas y adaptar el tratamiento a las características de cada paciente. En el caso del cáncer de mama, la evaluación del tumor pretende responder a dos cuestiones principales:

❖ ¿Cuál es el grado de agresividad del tumor?

Esta cuestión se aborda a través de la clasificación anatomopatológica, que incluye el tipo histológico y el grado tumoral, así como mediante el perfil molecular o inmunofenotipo, el cual proporciona información sobre la biología del tumor.

❖ ¿Cuál es la extensión del tumor?

Para responder a esta pregunta, se emplea el sistema de estadificación TNM, cuya descripción detallada se presentará en apartados posteriores.

1.2.1. Clasificación anatomo-patológica: tipo histológico y grado tumoral.

El diagnóstico histopatológico del cáncer de mama se realiza siguiendo la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (World Health Organization, WHO)(6,7). Esta tipificación es amplia y no específica para cada tumor, de modo que neoplasias con un mismo tipo histológico pueden mostrar comportamientos biológicos muy distintos. El patrón de crecimiento tumoral sirve de base para la clasificación, que incluye más de una veintena de tipos diferentes. La mayoría de los tumores mamarios corresponden a carcinomas ductales infiltrantes sin un patrón especial (alrededor del 70–80%), mientras que los carcinomas lobulillares infiltrantes representan aproximadamente un 10%. Otros subtipos —mucinosos, cribiformes, papilares o micropapilares— son mucho menos frecuentes.

La clasificación histológica tiene en cuenta aspectos como el tipo celular predominante, la naturaleza del estroma, las características arquitecturales y determinados marcadores inmunohistoquímicos.

En lo referente al grado tumoral, el primer sistema fue descrito por Greenough en 1925. En la actualidad, el método más utilizado es el índice pronóstico de Nottingham (8) (NPI, de sus siglas en inglés), una adaptación de la escala de Scarff–Bloom–Richardson. Este enfoque semicuantitativo evalúa tres parámetros morfológicos: el porcentaje de formación tubular, el grado de pleomorfismo nuclear y el índice mitótico. La suma de estos valores permite clasificar los tumores en tres grupos:

- Grado I, bien diferenciado (3-5 puntos).
- Grado II, moderadamente diferenciado (6-7 puntos).
- Grado III, pobremente diferenciado (8-9 puntos).

Esta clasificación se ha consolidado como uno de los elementos pronósticos más importantes del cáncer de mama. El grado histológico es un predictor independiente tanto de supervivencia global como de supervivencia libre de enfermedad; los tumores de grado III presentan mayor riesgo de recaída y peor pronóstico en comparación con los grados I y II.

1.2.2. Clasificación molecular. Inmunofenotipo.

El cáncer de mama es una enfermedad notablemente heterogénea y, desde el punto de vista biológico, puede dividirse en varios subtipos que difieren en su comportamiento, pronóstico y respuesta a los tratamientos. El desarrollo de técnicas de perfilación génica y transcriptómica permitió identificar distintos grupos moleculares basados en patrones de expresión genética (12). Estos subtipos ofrecen una aproximación muy útil para comprender la biología tumoral y predecir su evolución. Sin embargo, el uso rutinario de estas plataformas sigue siendo limitado por su coste y disponibilidad, por lo que en la práctica clínica se recurre a una clasificación inmunohistoquímica más accesible (13).

A partir del Consenso de St. Gallen de 2013 (14,15), se estableció una clasificación subrogada basada en la expresión de receptores hormonales (RE y RP), del receptor HER2 y del índice proliferativo Ki67. Esta aproximación permite definir cuatro grandes grupos con implicaciones clínicas bien diferenciadas: Luminal A, Luminal B, HER2 positivos o HER2-Enriched y triple negativos o Basal like.

1.2.2.1. Luminal A

Los tumores luminales constituyen el grupo más numeroso del cáncer de mama, con una frecuencia aproximada del 75–80% (16). Se dividen a su vez en dos subtipos, Luminal A y Luminal B, cuyas características expondremos a continuación.

El subtipo Luminal A constituye el 50-60% de los tumores luminales. Se caracteriza por una alta expresión de genes relacionados con receptores hormonales y una baja proliferación celular. Su fenotipo inmunohistoquímico es: RE $\geq$ 90%, RP $\geq$ 20%, HER 2 negativo y Ki67 $<$ 20%. En cuanto a su histología, suelen ser carcinomas ductales bien diferenciados y carcinomas lobulillares clásicos. Presentan un pronóstico muy favorable y, en la mayoría de los casos, la terapia endocrina (tamoxifeno o inhibidores de la aromatasa) constituye el tratamiento principal, sin necesidad de quimioterapia.

1.2.2.2. Luminal B

El subtipo Luminal B muestra una biología algo más agresiva que el Luminal A, con mayor proliferación celular y, en un porcentaje de casos, expresión de HER2. Representa alrededor del 10–20% de los

tumores luminales. Su perfil inmunohistoquímico se caracteriza por RE entre 10% y 90%, RP < 20%, Ki67 ≥ 20% y HER2 positivo o negativo según el subgrupo.

En general, corresponden a carcinomas ductales de grado intermedio o alto, con patrones micropapilares o pleomórficos. Su riesgo de recurrencia es mayor que en los tumores Luminal A. En los casos HER2 negativos, se combina la hormonoterapia con quimioterapia cuando la proliferación es elevada; en los tumores HER2 positivos, el tratamiento incluye además terapias dirigidas como trastuzumab y pertuzumab.

1.2.2.3. HER2 – Enriched

Los tumores HER2-enriched se caracterizan por la sobreexpresión del gen HER2, que codifica un receptor tirosina quinasa de la familia EGFR/ERBB. Este receptor activa rutas de señalización centrales en el crecimiento y la supervivencia celular, como la vía PI3K/AKT y la vía RAS/RAF/MEK/ERK. Aproximadamente un 15% de los cánceres de mama pertenecen a este subtipo.

Su perfil inmunohistoquímico incluye ausencia o baja expresión de receptores hormonales y positividad para HER2 (IHQ 3+ o FISH amplificado), con valores de Ki67 habitualmente elevados. Suelen ser carcinomas ductales de alto grado y crecimiento sólido o micropapilar. Aunque son tumores agresivos en ausencia de tratamiento, la disponibilidad de terapias dirigidas anti-HER2 ha cambiado de forma notable su pronóstico. El tratamiento estándar combina quimioterapia con trastuzumab y, en muchos casos, pertuzumab.

1.2.2.4. Basal like / Triple Negativo

Entre el 10% y el 15% de los tumores de mama se clasifican como triple negativos. Se caracterizan por la ausencia de RE, RP y HER2, y por un índice proliferativo habitualmente muy elevado. Su perfil inmunohistoquímico clásico incluye RE < 1%, RP < 1%, HER2 negativo y Ki67 entre el 30% y el 80%.

Este subtipo engloba principalmente carcinomas ductales poco diferenciados, carcinomas metaplásicos y tumores de patrón medular. Se asocian con un pronóstico más desfavorable y una mayor probabilidad de recaída precoz y metástasis. El tratamiento se basa en quimioterapia (con especial sensibilidad a los platinos), inmunoterapia con pembrolizumab en casos PD-L1 positivos, y el uso de inhibidores de PARP en pacientes portadoras de mutaciones BRCA.

Tabla 1. Resumen de las características principales de los subtipos inmunohistoquímicos en el cáncer de mama.

Subtipo	%	RE (%)	RP (%)	HER2	Ki67 (%)	Tratamiento principal
Luminal A	50-60	≥ 90	≥ 20	negativo	< 20	Terapia hormonal
Luminal B	10-20	10-90	< 20	positivo/negativo	≥ 20	Terapia hormonal + Quimioterapia
HER2-enriched	15-20	< 10	< 10	positivo	> 20-30	Terapia anti-HER2 + Quimioterapia
Triple negativo	10-15	< 1	< 1	negativo	30-80	Quimioterapia ± Inmuno/PARP

1.2.2.5. HER2-low

En los últimos años ha comenzado a reconocerse un grupo intermedio dentro de los tumores de mama en relación con la expresión de HER2, conocido como subtipo HER2-low. Este término se emplea para describir tumores con una expresión baja del receptor: valores de inmunohistoquímica de 1+ o 2+, siempre con un test FISH negativo. Esta categoría se diferencia tanto de los tumores claramente HER2-positivos (IHQ 3+ o 2+ con amplificación demostrada) como de aquellos considerados HER2-negativos “puros” (IHQ 0) (17).

Tabla 2. Tabla comparativa de los distintos estados de HER2 en el cáncer de mama.

Estado HER2	IHQ	FISH
HER2-negativo	0	-
HER2-low	1+ / 2+	negativo
HER2-high	2+ / 3+	amplificado

Se calcula que más de la mitad de los cánceres de mama pueden clasificarse dentro del espectro HER2-low, especialmente en el contexto de los tumores luminales. Su distribución aproximada es la siguiente:

- Entre el 50–57% corresponden al subtipo Luminal A.
- Un 22–28% se encuadran dentro del Luminal B.
- Una minoría (3–4%) presentan un perfil compatible con tumores HER2-enriched, aunque sin amplificación del receptor.
- Entre el 13–18% pertenecen al grupo de tumores triple negativos.

Desde el punto de vista molecular, estos tumores muestran una mayor expresión de genes luminales y una menor expresión de genes basales que los tumores HER2-negativos clásicos. También se ha descrito una mayor frecuencia de alteraciones en la vía PI3K–AKT, lo que podría influir en su respuesta a determinadas terapias dirigidas.

Los estudios disponibles sugieren ciertas diferencias clínicas relevantes:

- Algunos análisis han descrito una ligera mejora en la supervivencia global y en la supervivencia libre de enfermedad en comparación con los tumores HER2-negativos puros. Este beneficio parece ser más evidente en enfermedad precoz y en tumores con índices proliferativos elevados, en los que también se ha observado una mayor sensibilidad a la hormonoterapia (17).
- En el contexto de la quimioterapia neoadyuvante (18):
 - Los tumores HER2-low mostraron tasas de respuesta patológica completa inferiores a las observadas en los tumores HER2-negativos. Esta diferencia fue especialmente marcada en los tumores con receptores hormonales positivos. Por el contrario, en los tumores triple negativos no se objetivaron diferencias significativas en la respuesta.
 - El subgrupo de pacientes con tumores hormonosensibles y HER2-low se caracterizó por un menor número de tumores de grado III, índices más bajos de Ki67% y menor frecuencia de mutaciones en TP53, lo que sugiere una biología tumoral menos agresiva. Esta menor agresividad podría contribuir a explicar la reducida tasa de respuesta a la terapia neoadyuvante observada en este grupo. Además, se plantea que esta menor sensibilidad al tratamiento podría estar relacionada con una interacción cruzada entre las vías de señalización del receptor hormonal y del HER2, lo que dificultaría una respuesta óptima a la quimioterapia.
 - En términos de supervivencia, las pacientes con tumores HER2-low y receptores hormonales negativos que no alcanzaron respuesta patológica completa (RPc)

presentaron un mejor pronóstico que aquellas con tumores HER2-negativos en la misma situación (supervivencia libre de enfermedad a 3 años del 83.4% frente al 76.1%, respectivamente). Sin embargo, este pronóstico seguía siendo inferior al de las pacientes que sí lograban RPC. Por otro lado, en el subgrupo de tumores con receptores hormonales positivos, no se observaron diferencias significativas de supervivencia según el estado HER2.

- En la enfermedad metastásica, el fenotipo HER2-low es más frecuente entre los tumores luminales y se ha asociado también a mejores resultados clínicos en comparación con el grupo HER2-negativo (19).

A pesar de estos avances, el subtipo HER2-low continúa siendo un campo en evolución. Es necesario disponer de estudios adicionales, bien diseñados y con poblaciones amplias, que permitan esclarecer si este grupo representa verdaderamente una entidad biológica diferenciada y cuál es su impacto real en términos de respuesta terapéutica y supervivencia.

1.2.3. Clasificación TNM AJCC 8ª edición.

El sistema de estadificación TNM del American Joint Committee of Cancer (AJCC), combina información clínica y patológica del tamaño tumoral (T), estatus de ganglios regionales (N) y metástasis a distancia (M), para estratificar la enfermedad en 5 estadios (0, I, II, III y IV).

La última versión para cáncer de mama es la 8ª edición publicada en 2017 (20), y como novedad respecto a ediciones previas, añade información del grado tumoral y del estatus de receptores de estrógenos, progesterona y HER2, lo que proporciona una estadificación pronóstica que mejora la visión limitada de la extensión anatómica tumoral.

T: Definición de tumor primario.

- **Tx:** el tumor primario no se puede evaluar.
- **T0:** no hay evidencia de tumor primario.
- **Tis:** carcinoma in situ.
 - **Tis (CDIS):** carcinoma ductal in situ.
 - **Tis (Paget):** enfermedad de Paget del pezón no asociada a carcinoma invasivo y/o CDIS en el parénquima mamario. El carcinoma asociado con la enfermedad de Paget se clasifica según el tamaño y las características de la enfermedad parenquimatosa, aunque se debe tener en cuenta la presencia de enfermedad de Paget.
- **T1:** tumor ≤ 20 mm en su mayor dimensión.
 - **T1mi:** tumor ≤ 1 mm en su mayor dimensión.
 - **T1a:** tumor < 1 mm pero ≤ 5 mm en su mayor dimensión (redondear cualquier medida de 1.0 a 1.9mm a 2mm).
 - **T1b:** tumor < 5 mm, pero ≤ 10 mm en su mayor dimensión.
 - **T1c:** tumor < 10 mm, pero ≤ 20 , en su mayor dimensión.
- **T2:** tumor > 20 mm, pero ≤ 50 mm en su mayor dimensión.
- **T3:** tumor > 50 mm en su mayor dimensión.
- **T4:** tumor de cualquier tamaño con extensión directa a pared torácica y/o piel (ulceración o nódulos cutáneos macroscópicos). La invasión de la dermis por sí sola no se clasifica como T4.
 - **T4a:** extensión a la pared torácica; la invasión o adherencia al músculo pectoral en ausencia de invasión de estructuras de la pared torácica, no clasifica como T4.
 - **T4b:** ulceración y/o nódulos satélites ipsilaterales y/o edema de la piel (incluyendo piel de naranja), que no cumplan criterios de carcinoma inflamatorio.
 - **T4c:** T4a y T4b presentes.
 - **T4d:** carcinoma inflamatorio. Se caracteriza por eritema difuso y edema que afectan a un tercio o más de la piel de la mama. Es importante recordar que el carcinoma inflamatorio es principalmente un diagnóstico clínico. Se requiere un diagnóstico histológico para demostrar la presencia de carcinoma invasivo en el parénquima mamario subyacente o, al menos, en los linfáticos dérmicos, además de determinar los marcadores biológicos (RE, RP, HER2 y grado tumoral). El hallazgo patológico de células tumorales en los linfáticos dérmicos no es necesario para diagnosticar un carcinoma inflamatorio. Los cánceres de mama localmente avanzados que invaden directamente la dermis o ulceran la piel, pero sin los cambios cutáneos clínicos característicos, no se consideran carcinoma inflamatorio.

Cambios incorporados a la nueva edición:

- El carcinoma lobulillar in situ es un marcador de riesgo y no se clasifica como Tis.
- Los tumores >1mm y <2mm deben redondearse a valores numéricos de 2mm, para no clasificar los tumores entre 1 y 1.5mm como carcinomas microinvasivos (T1mi).
- La T para tumores sincrónicos múltiples se corresponde con el tamaño del tumor más grande, pero se debe agregar el sufijo “m” a la T.
- Los focos tumorales satélites alrededor del tumor primario no se agregan al tamaño máximo del tumor.
- Las lesiones T4b son nódulos tumorales satélites macroscópicos en la piel, separados del tumor primario. Los nódulos satélite microscópicos cutáneos y dérmicos no se califican y deben clasificarse según el tamaño del tumor.

cN: Clasificación clínica de los ganglios linfáticos regionales.

- **cNx:** los ganglios linfáticos regionales no se pueden evaluar.
- **cN0:** sin metástasis en ganglios linfáticos regionales (por imágenes o examen clínico).
- **cN1:** metástasis a ganglios linfáticos axilares móviles ipsilaterales en nivel I y II de Berg.
 - **cN1mi:** micrometástasis (aprox. 200 células, mayores de 0.2mm y ninguna mayor de 2mm).
- **cN2:** metástasis a los ganglios linfáticos axilares ipsilaterales de nivel I y II que están fijos; o en ganglios mamarios internos ipsilaterales en ausencia de metástasis en los ganglios axilares clínicamente evidente.
 - **cN2a:** metástasis a ganglios linfáticos axilares ipsilaterales de nivel I y II fijos entre sí o a otras estructuras.
 - **cN2b:** metástasis solamente en ganglios mamarios internos ipsilaterales, en ausencia de metástasis en ganglios axilares clínicamente evidentes.
- **cN3:** metástasis en ganglios linfáticos infraclaviculares ipsilaterales (nivel III de Berg), con o sin afectación de ganglios linfáticos axilares de nivel I y II; o en ganglios mamarios internos ipsilaterales con metástasis en ganglios linfáticos axilares de nivel I y II clínicamente evidentes; o metástasis en ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales con o sin afectación de ganglios axilares o mamarios internos.

- **cN3a:** metástasis en ganglio(s) linfático(s) infraclavicular(es) ipsilateral(es).
- **cN3b:** metástasis en ganglios linfáticos mamarios internos ipsilaterales y ganglios linfáticos axilares.
- **cN3c:** metástasis en ganglio(s) linfático(s) supraclavicular(es) ipsilateral(es).

pN: Clasificación patológica de los ganglios linfáticos regionales.

- **pNx:** los ganglios linfáticos regionales no se pueden evaluar.
- **pN0:** sin metástasis en ganglios linfáticos regionales.
 - **pN0:** no se identificaron metástasis en ganglios linfáticos regionales o sólo células tumorales aisladas (CTA).
 - **pN0(i+):** CTA solamente, de no más de 0.2mm
 - **pN0(mol+):** hallazgos moleculares positivos por RT-PCR (reacción en cadena de la polimerasa por transcripción inversa), sin detectar CTA.
- **pN1:** micrometástasis o metástasis en 1-3 ganglios axilares y/o ganglios mamarios internos clínicamente negativos con micro o macrometástasis detectadas mediante biopsia del ganglio linfático centinela.
 - **pN1mi:** micrometástasis (aprox. 200células, mayor de 0.2mm, pero menor de 2mm).
 - **pN1a:** metástasis en 1-3 ganglios axilares, y al menos una metástasis mayor de 2mm.
 - **pN1b:** metástasis en ganglios centinela mamarios internos ipsilaterales, excluyendo CTA.
 - **pN1c:** pN1a y pN1b combinados.
- **pN2:** metástasis en 4-9 ganglios axilares, o ganglios mamarios internos ipsilaterales positivos por imagen, en ausencia de metástasis en ganglios axilares.
 - **pN2a:** metástasis en 4-9 ganglios axilares (al menos un depósito de más de 2mm).
 - **pN2b:** metástasis en ganglios mamarios internos clínicamente detectados con o sin confirmación microscópica; con ganglios axilares patológicamente negativos.
- **pN3:** metástasis en 10 o más ganglios axilares; o en ganglios infraclaviculares (nivel III); o en ganglios mamarios internos ipsilaterales mediante imágenes en presencia de uno o más ganglios axilares en nivel I y II positivos; o en más de 3 ganglios axilares y mamarios internos con micro o macrometástasis detectadas mediante biopsia del ganglio centinela pero no detectadas clínicamente; o en ganglios supraclaviculares ipsilaterales.

- **pN3a:** metástasis en 10 o más ganglios linfáticos axilares (al menos un depósito mayor de 2mm); o metástasis en ganglios infraclaviculares (nivel III).
- **pN3b:** pN1a o pN2a en presencia de cN2b (ganglios mamarios internos positivos por imagen); o pN2a en presencia de pN1b.
- **pN3c:** metástasis en ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales.

Los sufijos (sn) y (f) se agregan al descriptor N para reseñar la confirmación mediante biopsia del ganglio centinela o aspiración con aguja fina/biopsia con aguja gruesa, sin resección adicional de los ganglios linfáticos.

La categoría cNx sólo se usa cuando hay resección previa de ganglios axilares o no pueden valorarse los ganglios axilares mediante imágenes o mediante examen clínico. Además, en esta última edición se añadió que el depósito tumoral en ganglios linfáticos más grande debe definir a pN, sin tener en cuenta las dimensiones de los depósitos satélites.

M: Definición de metástasis a distancia.

- **cM0:** sin evidencia clínica o por imagen de metástasis a distancia. No se requieren estudios de imagen para asignar la categoría cM0.
 - **cM0(i+):** sin evidencia clínica o por imagen de metástasis a distancia, en presencia de depósitos de células tumorales o depósitos no mayores de 0.2mm detectados microscópicamente o por técnicas moleculares en sangre periférica, médula ósea u otro tejido ganglionar no regional, en un paciente sin síntomas o signos de metástasis.
- **cM1:** metástasis a distancia detectadas por exámenes clínicos o de imagen.
- **pM1:** metástasis a distancia con confirmación histológica, o en ganglios no regionales mayores de 0.2mm.

Los términos pM0 y Mx no son categorías válidas.

2. Quimioterapia neoadyuvante o terapia sistémica primaria en el cáncer de mama

La quimioterapia neoadyuvante (QTN) o terapia sistémica primaria (TSP) se refiere al tratamiento sistémico administrado antes de la cirugía, en el contexto del presente estudio, en pacientes con cáncer de mama. Se ha convertido en una estrategia fundamental en el manejo de la enfermedad, especialmente en tumores localmente avanzados y subtipos biológicamente agresivos. Su aplicación ha evolucionado con los avances en oncología. Aunque en sus primeras etapas se instauró en casos en los que no era posible un tratamiento locorregional adecuado debido, generalmente, a lo avanzado de su presentación clínica, con posterioridad ha mostrado ventajas al permitir hacer rescatables para cirugía conservadora casos que, de inicio, no lo eran. Como se menciona en el siguiente epígrafe, también ha mostrado ventajas al servir como test in vivo de la sensibilidad de los regímenes utilizados, y prevenir (al menos en teoría) el desarrollo de micrometastasis no evidentes, aunque su mayor utilidad actual sea, posiblemente, el valor pronóstico subrogado de la respuesta patológica completa y lo que esta conlleva (21).

Aunque los datos disponibles indican que, globalmente, la supervivencia obtenida con tratamiento neoadyuvante es comparable a la del tratamiento adyuvante, alcanzar una RPc se relaciona con una mejora clara del pronóstico. Este patrón es especialmente evidente en tumores HER2 positivos y triple negativos, en los que la RPc se asocia a una reducción del riesgo de recurrencia en torno al 50–60% (22).

En un metaanálisis con más de 10.000 pacientes, la supervivencia a cinco años se aproximó al 90% en quienes alcanzaron RPc, mientras que se situó entre el 60% y el 70% en aquellas con enfermedad residual tras la QTN (23).

2.1. Objetivos principales de la quimioterapia neoadyuvante

Los propósitos más relevantes de la QTN pueden resumirse en los siguientes puntos:

- Reducir el tamaño tumoral, con el fin de facilitar una cirugía conservadora en casos con tumores grandes o inicialmente inoperables, sin comprometer los resultados oncológicos.
- Evaluar la respuesta tumoral in vivo, lo que permite anticipar la sensibilidad o resistencia a determinados regímenes y orientar las decisiones posteriores.
- Tratar micrometástasis potenciales desde fases tempranas. El cáncer de mama se considera una enfermedad sistémica aunque se diagnostique en estadios precoces (estadios I y II), ya que hasta un 30% presenta micrometástasis al diagnóstico, aumentando este porcentaje cuanto mayores son el tamaño tumoral y la afectación ganglionar axilar. Así, gran parte de los tumores mamarios localizados o localmente avanzados se benefician de un tratamiento sistémico complementario a los tratamientos locales, para disminuir el riesgo de recidiva local y a distancia.
- Disminuir la carga tumoral axilar, lo que puede evitar la realización de una linfadenectomía en pacientes seleccionadas.
- Identificar perfiles pronósticos, ya que la consecución de una RPC se ha asociado de forma consistente con una mayor supervivencia.
- Favorecer la investigación clínica, al permitir probar nuevas estrategias terapéuticas y estudiar la biología tumoral en condiciones controladas. (22)

2.2. Indicaciones principales de la terapia sistémica primaria

La terapia sistémica primaria se ha incorporado progresivamente al manejo del cáncer de mama y, en la actualidad, existen varios escenarios clínicos en los que su empleo está claramente justificado:

- Cáncer de mama localmente avanzado.

Las pacientes en estadio III (T3–T4 o N1–N3) suelen presentar tumores de gran tamaño o una afectación ganglionar extensa que, de entrada, dificulta la cirugía conservadora. En estos casos, la quimioterapia neoadyuvante tiene como objetivo reducir el volumen tumoral y ofrecer información sobre la posible evolución de la enfermedad.

- Cáncer de mama en estadio precoz.

En estadios I y II se recomienda la terapia sistémica primaria cuando la cirugía conservadora no es posible de entrada por la proporción tumor-mama o la localización del tumor en la mama no permite una cirugía con un resultado estético adecuado.

- Cáncer de mama inflamatorio.

Por su naturaleza agresiva y su rápida progresión, requiere igualmente tratamiento sistémico como primera medida.

- Subtipos moleculares agresivos, como HER2 positivo y triple negativo.

En cambio, en tumores Luminal A, la terapia neoadyuvante se reserva para situaciones muy concretas, ya que este subtipo suele mostrar tasas de respuesta más bajas (21).

- Pacientes con ganglios axilares positivos (cN+), con independencia de las dimensiones del tumor primario.

En líneas generales, en pacientes con al menos 3 ganglios axilares positivos o sospechosos al diagnóstico (cN1), se procede al marcaje radiológico de los mismos. Si tras el tratamiento neoadyuvante se objetiva respuesta clínica de los mismos (ycN0), se procedería a una disección ganglionar dirigida de los ganglios previamente marcados. Si éstos son patológicamente negativos tras neoadyuvancia (ypN0), se evitaría la linfadenectomía axilar. Por el contrario, en situaciones con afectación axilar más avanzada (cN2–cN3) o signos de extensión extracapsular, la indicación continúa siendo la linfadenectomía axilar (24).

2.3. Tipos de terapia neoadyuvante según subtipo molecular

La elección del tratamiento varía según el perfil molecular del tumor, teniendo cada uno de los subtipos tumorales de los que hemos hablado anteriormente, distintas tasas de respuesta a la quimioterapia y otras terapias sistémicas (23).

Tabla 3. Esquema de terapia neoadyuvante según subtipo tumoral.

Subtipo Molecular	Tratamiento Neoadyuvante
Luminal A (RH+/HER2-)	Terapia endocrina neoadyuvante en pacientes seleccionadas. La quimioterapia solo se usa en tumores de alto riesgo.
Luminal B (RH+/HER2-)	Quimioterapia basada en antraciclinas y taxanos. En pacientes posmenopáusicas con tumores de bajo riesgo, puede emplearse terapia endocrina con inhibidores de aromatasa, con o sin inhibidores de CDK4/6.
HER2+ (con RH+ o RH-)	Terapia dual anti-HER2 (trastuzumab + pertuzumab) combinada con quimioterapia (taxanos con o sin antraciclinas).
Triple Negativo (TNBC)	Quimioterapia basada en taxanos y antraciclinas, con la posible adición de inmunoterapia (anti-PD1/PD-L1) en pacientes con expresión de PD-L1.

Asimismo, las tasas de respuesta patológica completa varían significativamente entre subtipos tumorales.

Tabla 4. Porcentajes de respuesta patológica completa según subtipo molecular.

Subtipo Molecular	Respuesta Patológica Completa (RPC) estimada
Luminal A (HR+/HER2-)	5-7%
Luminal B (HR+/HER2-)	15-25%
HER2+ con terapia dual	55-75%
Triple Negativo (TNBC)	45-60%

3. Respuesta anatomopatológica tras Terapia Sistémica Primaria.

3.1. Definición de Respuesta Patológica Completa (RPc)

A lo largo de las últimas décadas, la mayoría de los tratamientos aprobados para el cáncer de mama han seguido un recorrido clásico: primero demostraban su eficacia en el escenario metastásico y, solo tras años de investigación adicional, pasaban a incorporarse al manejo de la enfermedad en estadios iniciales. Este proceso solía depender de grandes ensayos aleatorizados en contexto adyuvante y de largos periodos de seguimiento. Sin embargo, los estudios en neoadyuvancia han cambiado este paradigma. Al permitir valorar la respuesta tumoral de manera directa durante el tratamiento, ofrecen una vía más rápida para detectar señales tempranas de eficacia y, con ello, acelerar el desarrollo y la aprobación de nuevos fármacos en el cáncer de mama localizado.

En este escenario, la respuesta patológica completa (RPc) adquirió un papel central como posible marcador subrogado de beneficio clínico a largo plazo. El problema es que, durante años, la RPc se definió de formas distintas según el estudio, lo que dificultaba enormemente comparar resultados o interpretar su verdadero valor pronóstico. Persistían dudas sobre si la presencia de carcinoma in situ residual afectaba o no a la supervivencia, y la literatura ofrecía conclusiones contradictorias.

La necesidad de una definición homogénea llevó a la FDA (Food and Drug Administration, U.S. Department of Health and Human Services) a impulsar la creación del grupo de trabajo *Collaborative Trials in Neoadjuvant Breast Cancer* (CTNeoBC). Este consorcio surgió precisamente para abordar estas inconsistencias y establecer criterios uniformes que permitieran utilizar la RPc de forma fiable como desenlace en ensayos de neoadyuvancia.

Según el análisis del consorcio CTNeoBC en 2014 (25), las tres definiciones de respuesta patológica completa tras la neoadyuvancia en el cáncer de mama más usadas a lo largo de ensayos clínicos han sido:

❖ ypT0 ypN0:

- Ausencia de cáncer invasivo y carcinoma in situ en mama y ganglios axilares.
- Es la definición más estricta y se asocia con mejor pronóstico.

❖ **ypT0/is ypN0:**

- Ausencia de cáncer invasivo en mama y ganglios axilares, permitiendo la presencia de carcinoma ductal in situ (CDIS).
- Es la definición que se usa más frecuentemente en ensayos clínicos y evaluaciones regulatorias.

❖ **ypT0/is:**

- Ausencia de cáncer invasivo en la mama, sin importar si hay afectación ganglionar.
- Es una definición más flexible, pero su correlación con la supervivencia es más baja en comparación con las anteriores.

El análisis del consorcio CTNeoBC, publicado en 2014, integró datos de 12 ensayos clínicos y más de 12.000 pacientes. A partir de este amplio conjunto de evidencia, los autores observaron que las definiciones de respuesta patológica completa que exigían la eliminación total de la enfermedad tanto en la mama como en los ganglios axilares (ypT0 ypN0 o bien ypT0/is ypN0) se correlacionaban de forma más sólida con la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global. En cambio, la definición que solo consideraba la ausencia de tumor invasivo en la mama (ypT0/is) mostraba una asociación menos consistente con estos desenlaces.

El estudio también destacó que esta relación entre RPc y pronóstico a largo plazo era especialmente marcada en subtipos biológicamente agresivos, como los tumores triple negativos, los carcinomas con receptores hormonales positivos de alto grado y los tumores HER2 negativos, además de los subtipos HER2 positivos con receptores hormonales negativos.

A partir de estos hallazgos, el consorcio propuso que los futuros ensayos clínicos adopten la definición de RPc basada en la ausencia completa de enfermedad invasiva en mama y ganglios (ypT0/is ypN0 o ypT0 ypN0). No obstante, la definición más estricta —ypT0 ypN0— implica un criterio más exigente que, en la práctica, reduciría las tasas reportadas de RPc. Aunque el CTNeoBC no identificó diferencias de supervivencia atribuibles a la presencia de carcinoma ductal in situ residual, otros estudios han descrito resultados divergentes. Algunos de ellos sugieren que la ausencia de CDIS tras la neoadyuvancia podría asociarse a un pronóstico ligeramente más favorable, mientras que otros no encuentran diferencias significativas (26,27).

3.2. Métodos para evaluar la Respuesta Patológica tras neoadyuvancia

La necesidad de valorar con exactitud la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante ha impulsado el desarrollo de distintos sistemas anatomopatológicos que permiten interpretar de forma más precisa los cambios inducidos por el tratamiento (28). En este sentido, una clasificación binaria entre respuesta patológica completa y enfermedad residual resulta insuficiente, ya que esta última engloba un abanico muy amplio de situaciones clínicas y morfológicas.

Entre los métodos empleados históricamente destacan las clasificaciones de Miller y Payne, Chevallier o Sataloff. Estos sistemas agrupan a las pacientes en categorías cualitativas basadas en la reducción de la celularidad tumoral tras el tratamiento en comparación con la muestra obtenida en la biopsia inicial. Aunque su aproximación es diferente, todos coinciden en que la presencia de una respuesta patológica completa se asocia con un pronóstico más favorable.

De forma complementaria, el sistema Residual Cancer Burden (RCB) aporta un enfoque cuantitativo que integra parámetros clínicos y patológicos para estimar la carga tumoral residual. Este método permite una estratificación más precisa del grado de respuesta frente a la terapia.

A continuación, se describen brevemente los dos sistemas más utilizados en la práctica actual.

3.2.1. *Miller y Payne*

Uno de los sistemas de referencia es el método de Miller y Payne, basado en la comparación de la celularidad tumoral antes y después del tratamiento neoadyuvante. Este enfoque no tiene en cuenta otros elementos relevantes, como el tamaño tumoral o la afectación ganglionar. Aunque la disminución de la celularidad suele ir ligada a un volumen residual pequeño, los criterios que utiliza este método —como la presencia de enfermedad microscópica, los cambios citológicos o la estimación de volúmenes inferiores a 1 cm³— pueden resultar difíciles de aplicar en lechos tumorales donde persisten focos microscópicos dispersos.

Este sistema se divide en cinco grados según la reducción de la celularidad tumoral:

- Grado 1: sin reducción de la celularidad tumoral.
- Grado 2: reducción menor del 30% en la celularidad tumoral.
- Grado 3: Reducción entre el 30 y el 90% de la celularidad tumoral.
- Grado 4: Disminución de más del 90% de la celularidad, con células tumorales residuales presentes.
- Grado 5: Desaparición completa de las células tumorales invasivas (RPc).

El Grado 5 se considera equivalente a respuesta patológica completa, los Grados 3 y 4 indican buena respuesta parcial, y los Grados 1 y 2 reflejan una respuesta insuficiente. Este método considera RPc a la persistencia de componente in situ post-tratamiento.

Además, este método valora por separado el estado ganglionar, clasificándolo en 4 grupos:

- Tipo A: Ganglios linfáticos sin metástasis.
- Tipo B: Ganglios linfáticos con metástasis y sin cambios por quimioterapia.
- Tipo C: Ganglios linfáticos con metástasis y evidencia de respuesta parcial.
- Tipo D: Cambios secundarios a respuesta sin infiltración neoplásica residual.

3.2.2. Residual Cancer Burden (RCB)

En 2007, el grupo de Symmans y colaboradores, del MD Anderson Cancer Center, propuso un método cuantitativo para evaluar la respuesta al tratamiento neoadyuvante (29). Su objetivo era relacionar los hallazgos patológicos tras la QTN con el riesgo de recidiva, para lo que desarrollaron una fórmula capaz de estimar la probabilidad de supervivencia libre de enfermedad.

Este sistema incorpora varios parámetros obtenidos en la pieza quirúrgica: las dimensiones del tumor residual, el porcentaje de celularidad en el lecho tumoral, la presencia y extensión del carcinoma ductal in situ, así como la carga tumoral en los ganglios axilares. Los elementos que intervienen en el cálculo del índice RCB son los siguientes:

- Diámetro tumoral residual (dos dimensiones en mm).
- Porcentaje de celularidad tumoral y extensión del componente in situ (CDIS).
- Diámetro de la metástasis ganglionar de mayor tamaño (mm).
- Número de ganglios linfáticos positivos.

Cada una de dichas variables tiene significado pronóstico, pudiendo obtenerse fácilmente mediante una evaluación patológica estándar e introduciéndose en una fórmula de cálculo de libre acceso en internet (<http://www3.mdanderson.org/app/medcalc/index.cfm?pagename=jsconvert3>). Así, el RCB permite evaluar la respuesta tumoral como un parámetro continuo que facilita su aplicación tanto en ensayos clínicos como en la práctica clínica habitual.

El RCB se divide en cuatro categorías, según lo observado en la siguiente tabla.

Tabla 5. Categorías de respuesta anatomopatológica según el método Residual Cancer Burden.

Categoría RCB	Definición	Pronóstico
RCB-0	Sin tumor residual (RpC, ypT0/is ypN0).	Excelente
RCB-I	Enfermedad residual mínima.	Muy bueno
RCB-II	Enfermedad residual moderada.	Intermedio
RCB-III	Alta carga tumoral residual.	Desfavorable

En un estudio posterior de 2017, Symmans et al. pretendieron evaluar la relevancia pronóstica a largo plazo del índice RCB en los distintos subtipos moleculares de cáncer de mama (30), demostrando su capacidad para estratificar el riesgo de recaída y mostrándose como una herramienta pronóstica relevante e independiente en todos los subtipos de cáncer de mama. Así, en cáncer de mama triple negativo y HER2+, el RCB fue la única variable pronóstica significativa en modelos multivariantes que incluían edad, estadificación clínica antes del tratamiento, grado tumoral, multifocalidad y RpC. En cáncer de mama RH+/HER2 negativo, tanto el RCB como la estadificación clínica pretratamiento fueron factores pronósticos independientes. Además, en la comparación entre RCB y la estadificación yp (post-neoadyuvancia), se encontró que tanto el RCB como la estadificación yp resumen correctamente

la enfermedad residual en mama y ganglios linfáticos, aunque el RCB refinó la utilidad pronóstica de los estadios yp-II e yp-III, sugiriendo esto que ambos métodos (RCB y estadificación yp) deben registrarse en la evaluación postquirúrgica.

En resumen, el RCB ha resultado ser un factor pronóstico independiente que mejora la predicción de la enfermedad a distancia después del tratamiento neoadyuvante.

4. Métodos diagnósticos de evaluación de la respuesta a terapia sistémica primaria

Se necesitan métodos diagnósticos que evalúen de forma precisa la respuesta al tratamiento neoadyuvante con el fin de individualizar al máximo los tratamientos y predecir su respuesta anatomopatológica final.

4.1. Momento de la evaluación

En el contexto del tratamiento neoadyuvante, la evaluación de la respuesta tumoral puede realizarse en diferentes momentos del proceso terapéutico, siendo los más adecuados tras los primeros ciclos de quimioterapia (evaluación temprana) o al finalizar el tratamiento (evaluación final). Cada una de estas valoraciones ofrece ventajas específicas y juega un papel clave en la planificación del manejo clínico de la paciente (31–33).

4.1.1. Evaluación temprana (durante los primeros ciclos o intra-QTN)

La valoración precoz de la respuesta, que suele realizarse tras los dos primeros ciclos de quimioterapia, tiene un papel decisivo en el manejo del cáncer de mama. Esta evaluación inicial permite reconocer de forma temprana a las pacientes que no están respondiendo al tratamiento, lo que ofrece la posibilidad de replantear la estrategia terapéutica antes de que transcurra todo el esquema previsto. Entre los principales beneficios de esta aproximación se encuentran:

- Cambios de estrategia terapéutica: permite la introducción de tratamientos alternativos o el ajuste de los esquemas de quimioterapia en pacientes no respondedoras.
- Reducción de toxicidades innecesarias: evita la exposición a efectos secundarios de un tratamiento ineficaz.
- Prevención de progresión tumoral: disminuye el riesgo de que un tratamiento inefectivo favorezca el desarrollo de metástasis.

- Optimización del tiempo quirúrgico: se evita el retraso hasta la cirugía en pacientes en las que la quimioterapia no está siendo efectiva.
- Ahorro de recursos: minimiza el gasto en tratamientos que no proporcionan beneficio clínico.

4.1.2. Evaluación final (tras la finalización de QTN y antes de la cirugía)

Una vez completado el tratamiento neoadyuvante, la evaluación de la respuesta tumoral ofrece información clave para la planificación quirúrgica y el manejo adyuvante. Sus ventajas incluyen:

- Identificación de pacientes respondedoras y no respondedoras, lo que influye en las decisiones terapéuticas postoperatorias.
- Valoración de la extensión tumoral residual, permitiendo una planificación quirúrgica más precisa.
- Optimización de la cirugía conservadora, al definir con mayor exactitud el área de resección y favorecer márgenes negativos.
- Información pronóstica relevante, que permite ajustar el tratamiento adyuvante y prever la evolución clínica de la paciente.
- Posibilidad de evitar la cirugía en ciertos casos, en el caso hipotético de que pudiéramos realizar una predicción altamente precisa de respuesta patológica completa.

En conjunto, valorar la respuesta a la quimioterapia en distintos momentos del tratamiento permite ajustar la estrategia terapéutica y adaptar la planificación quirúrgica a la situación real de cada paciente. Tanto la evaluación precoz como la realizada al finalizar la neoadyuvancia ofrecen información complementaria que influye de manera directa en las decisiones clínicas y, en última instancia, en el pronóstico.

4.2. Evaluación anatómica de la respuesta al tratamiento

Dentro de las distintas estrategias de evaluación, las pruebas de imagen anatómica siguen siendo las más empleadas, ya que permiten medir cambios en el tamaño tumoral a lo largo del tiempo. Sin embargo, la utilidad de esta valoración depende del uso de métodos de imagen estandarizados y criterios bien definidos para la determinación de la respuesta.

4.2.1. Métodos de imagen anatómicos

Los métodos de imagen anatómicos han sido tradicionalmente utilizados para la valoración de la respuesta tumoral en el cáncer de mama, basándose en la medición del tamaño de la lesión. Entre ellos destacan:

- **Mamografía:** Es la técnica más utilizada en el diagnóstico del cáncer de mama, aunque presenta limitaciones en la evaluación de la respuesta al tratamiento debido a la superposición de estructuras y la dificultad para diferenciar entre fibrosis post-tratamiento y tumor residual, además de su limitación para el estudio de mamas densas.
- **Ecografía:** Permite una evaluación dinámica del tamaño tumoral y de características asociadas como vascularización, pero presenta dificultades para distinguir entre fibrosis y enfermedad residual.
- **Tomografía Computarizada (TC):** Ha sido ampliamente utilizada en la evaluación oncológica de respuesta, sobre todo para tumores sólidos, aunque en mama tiene un uso más restringido.
- **Resonancia Magnética (RM):** Es la técnica de imagen con mayor precisión en la evaluación de respuesta en cáncer de mama. La RM con contraste permite detectar cambios en los patrones de realce que preceden a la reducción del tamaño tumoral, ofreciendo una mejor correlación con la anatomía patológica en comparación con la mamografía y la ecografía.

Si bien estas técnicas permiten una evaluación anatómica precisa, todas tienen limitaciones, especialmente en la distinción entre tumor viable y tejido cicatricial post-tratamiento (34).

4.2.2. Criterios de respuesta anatómicos: Moertel, OMS y RECIST.

Para que las variaciones en el tamaño tumoral puedan considerarse un reflejo fiable de la respuesta al tratamiento, es necesario recurrir a sistemas de medición estandarizados. A lo largo de las últimas décadas se han propuesto distintos criterios con este propósito, entre los que destacan los de Moertel, los de la OMS y los RECIST.

❖ **Criterios de Moertel (1976).**

Constituyeron una de las primeras tentativas de sistematizar la evaluación de la respuesta tumoral. Se basaban en la exploración física y exigían una reducción de al menos el 50 % en los diámetros perpendiculares del tumor para considerar una respuesta auténtica (35). Con el tiempo se evidenció su escasa reproducibilidad, sobre todo por la dificultad para distinguir entre tumor residual y fibrosis, lo que limitó de forma importante su utilidad práctica.

❖ **Criterios de la OMS (1979).**

Ante la necesidad de un sistema más preciso, la Organización Mundial de la Salud (OMS) desarrolló un manual con criterios de respuesta para tumores sólidos (36). Este sistema introdujo la noción de carga tumoral global, obtenida mediante la suma de los productos bidimensionales de las lesiones medibles y su comparación con el estudio inicial. Supuso un avance respecto a la clasificación previa, aunque su implantación real resultó irregular: durante aquellos años la mayoría de las mediciones seguían basándose en la palpación o en radiografías simples, y solo se empezaba a generalizar el uso de técnicas seccionales como la tomografía computarizada.

❖ **Criterios RECIST (2000).**

Los Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos (por sus siglas en inglés, RECIST) surgieron en el año 2000 como una evolución de los criterios de la OMS, con el objetivo de estandarizar y simplificar la evaluación de la respuesta tumoral en ensayos clínicos (37). Entre sus principales innovaciones se encuentran:

- Definición de un tamaño mínimo para considerar una lesión como medible.

- Especificación de cuántas lesiones deben medirse.
- Uso de mediciones unidimensionales en lugar de bidimensionales, lo que facilitó su aplicación en la evaluación de la carga tumoral global.

Estos criterios han sido ampliamente adoptados en oncología clínica y ensayos de la industria farmacéutica. En 2008, se introdujo una versión revisada que corrigió algunas limitaciones de la versión original, son los criterios RECIST 1.1 (38,39).

4.2.3. Limitaciones de los criterios anatómicos

A pesar de su amplia utilización, los criterios de respuesta anatómicos presentan varias limitaciones:

- Pérdida de información: la reducción del tamaño tumoral es un dato continuo, pero los criterios actuales lo dividen en categorías discretas, lo que puede afectar la precisión en la evaluación de la respuesta.
- Variabilidad interobservador: diferentes especialistas pueden obtener mediciones distintas en el mismo paciente, lo que afecta la reproducibilidad de los resultados.
- Efecto limitado en tumores con tratamiento citostático: en algunos casos, como los tumores del estroma gastrointestinal (GIST), la enfermedad estable durante largos períodos de tiempo es un buen resultado, pero los criterios anatómicos pueden subestimar este beneficio.
- Falsa sobreestimación de la respuesta: la presencia de necrosis y fibrosis inducida por el tratamiento puede hacer que el tumor parezca más pequeño de lo que realmente es, sin reflejar necesariamente la eliminación de todas las células malignas.
- Infraestimación de la enfermedad residual: en algunos tipos de tumores, como los cánceres de mama lobulillares o multifocales, pueden persistir focos dispersos que no son detectados por los métodos de imagen anatómicos convencionales.

4.2.4. Resonancia Magnética (RM)

La resonancia magnética (RM) de mama es una de las herramientas más útiles en el manejo actual del cáncer de mama, especialmente por su sensibilidad, que en muchos escenarios supera claramente a la de la mamografía o la ecografía. Sus indicaciones principales son la estadificación prequirúrgica, el cribado de mujeres con un riesgo elevado y el seguimiento de la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante.

Su incorporación progresiva a la práctica clínica empezó a acelerarse en los años ochenta. A diferencia de las técnicas puramente anatómicas, la RM tiene un componente funcional y requiere la administración intravenosa de gadolinio. Este contraste permite valorar la permeabilidad vascular, un aspecto directamente relacionado con la neoangiogénesis tumoral. Los vasos neoformados, propios de los tumores malignos, suelen ser más irregulares y permeables, de modo que el gadolinio se distribuye y extravasa con mayor rapidez en estas áreas. El resultado es un realce precoz y focal en las secuencias dinámicas, un patrón característico que ha demostrado ser de gran ayuda en la detección y caracterización de lesiones sospechosas (40).

❖ RM de Mama Multiparamétrica

La RM de mama ha evolucionado de ser una técnica basada en el uso de contraste como se acaba de exponer, a ser una técnica multiparamétrica, esto es, basada en la realización de varias secuencias que vamos a explicar brevemente:

- Imágenes ponderadas en T1: se realiza una adquisición previa a la administración de contraste y otra posterior a la misma, clave para identificar realces tras el contraste.
- Evaluación dinámica con curvas de intensidad-señal en el tiempo: investiga la permeabilidad de los vasos sanguíneos que irrigan la lesión, obteniéndose una serie de adquisiciones ponderadas en T1 entre 5 y 7 minutos después de la administración del contraste. En caso de vasos permeables, la máxima acumulación de contraste pasará y el material se eliminará de la lesión, por lo que una curva con lavado rápido tras el pico de contraste, es la más sospechosa de malignidad.
- Ultrafast (RM ultrarrápida): Detecta el flujo temprano de contraste dentro de una lesión, típico de lesiones malignas. La primera lesión que muestra realce suele ser la más sospechosa.

- Imágenes ponderadas en T2: Útiles para diferenciar quistes y detectar edema perilesional, éste último frecuente en lesiones malignas. Una baja señal en T2 es típica de las lesiones malignas, debido a la alta celularidad y al bajo contenido en agua.
- DWI (Diffusion- Weighted Imaging o Imagen por Difusión): Cuantifica el movimiento aleatorio de las moléculas de agua en los tejidos. Así, a mayor densidad celular, menor difusión de agua, lo que es típico de las lesiones cancerosas. Esta secuencia no requiere de contraste, por lo que se suele realizar antes de su administración. El ADC (Coeficiente de Difusión Aparente, por sus siglas en inglés) es la medida cuantitativa de la difusión del agua en esta secuencia, siendo baja para las lesiones malignas (entre 0.8 y 1.3×10^3 mm²/seg) y presentando valores más elevados en las lesiones benignas (1.2 - 2.0×10^3 mm²/seg) (41).

Entre los dos tercios y los tres cuartos de los cánceres de mama se presentan como nódulos/masas con un patrón de realce interno, siendo la mayoría carcinomas ductales invasivos. El resto aparecen como áreas de “realce no masa”, sin visualizarse una clara lesión ocupante de espacio, y que en su mayoría son casos de carcinoma ductal in situ (CDIS) o carcinomas lobulillares invasivos (CLI).

Resumiendo, las características típicas de las lesiones malignas de mama son:

- Nódulos/masas malignas típicas: con forma irregular, bordes espiculados, patrón de realce temprano con curva de lavado rápido en la fase tardía, baja señal en T2, edema perilesional y ADC bajo.
- Áreas de “realce no masa” malignas: distribución segmentaria sin clara lesión ocupante de espacio, con patrón interno de realce temprano y lavado rápido.

❖ RM de mama en la evaluación del cáncer de mama tratado con quimioterapia neoadyuvante

La RM mamaria es el método más preciso para evaluar la respuesta a la QTN, superando a la mamografía y la ecografía. Éstas últimas tienen más dificultades para distinguir la fibrosis post-tratamiento, los cambios tras biopsia y el tumor residual después de la terapia sistémica primaria. Su uso se centra en la evaluación del realce en fase tardía, la delimitación del tumoral residual y el aumento del ADC en las secuencias de difusión (42).

Entre los desafíos de la RM, destaca la interpretación según el subtipo de cáncer de mama, tanto molecular como histológico:

- Tumores triple negativos y HER2-positivos: La RM es más precisa, ya que estas lesiones suelen mostrar patrones de reducción focal tras quimioterapia.

- Tumores hormonales positivos RH+/HER2-negativos: Es común subestimar el tamaño debido a que suelen reducirse tras tratamiento en múltiples focos pequeños, presentando un realce difuso.
- Los tumores lobulillares también son difíciles de medir debido a su crecimiento más difuso.

La resonancia magnética, tanto en la evaluación prequirúrgica como tras la quimioterapia neoadyuvante, puede ser útil para definir la extensión tumoral y orientar la cirugía conservadora. No obstante, la evidencia disponible no demuestra una mejora significativa en los resultados quirúrgicos ni en las tasas de recurrencia, y algunos estudios incluso la asocian con una mayor tasa de mastectomías, tanto en el contexto de la cirugía primaria como en el de la QTN.

Aunque la RM suele correlacionarse de forma razonable con el tamaño tumoral observado en la pieza quirúrgica tras la QTN, no está exenta de errores. La presencia de pequeños focos residuales dispersos o, por el contrario, de áreas de fibrosis, puede llevar a una medición por encima o por debajo de la real. Esta variabilidad hace que la valoración del tamaño tumoral después del tratamiento resulte más compleja que en el estudio inicial.

En la práctica clínica, el criterio más empleado para considerar una respuesta patológica completa en la RM es la ausencia de realce en el lecho tumoral. Se ha descrito que cuando no aparece realce en las secuencias tardías, la probabilidad de RPc aumenta de forma muy marcada, llegando a multiplicarse por 28 en comparación con los casos que mantienen realce.

Conviene recordar, sin embargo, que la fibrosis inducida por la quimioterapia, los procesos inflamatorios o incluso el tejido de granulación pueden producir un realce que simule enfermedad residual, pese a no haber tumor viable.

En conjunto, la RM presenta una sensibilidad alta para detectar tumor residual, generalmente entre el 83 y el 92%, mientras que su especificidad es más modesta, situada alrededor del 47-63% en la predicción de RPc (43). Esto se traduce en que la RM es más precisa identificando el tumor residual que en la predicción de la RPc.

En conclusión, la RM multiparamétrica es indispensable en la evaluación de la respuesta al tratamiento, adaptándose al subtipo tumoral y facilitando decisiones terapéuticas personalizadas.

5. Tomografía por Emisión de Positrones (PET-TC) con ^{18}F -Fluorodesoxiglucosa (^{18}F -FDG)

5.1. Fundamentos teóricos

El crecimiento tumoral exige un aporte elevado de energía y nutrientes, muy superior al de los tejidos sanos. Para sostener esta demanda, los tumores desarrollan nuevos vasos sanguíneos y aumentan la entrada de sustratos esenciales, procesos que favorecen tanto la síntesis proteica como la rápida duplicación del material genético durante la proliferación celular.

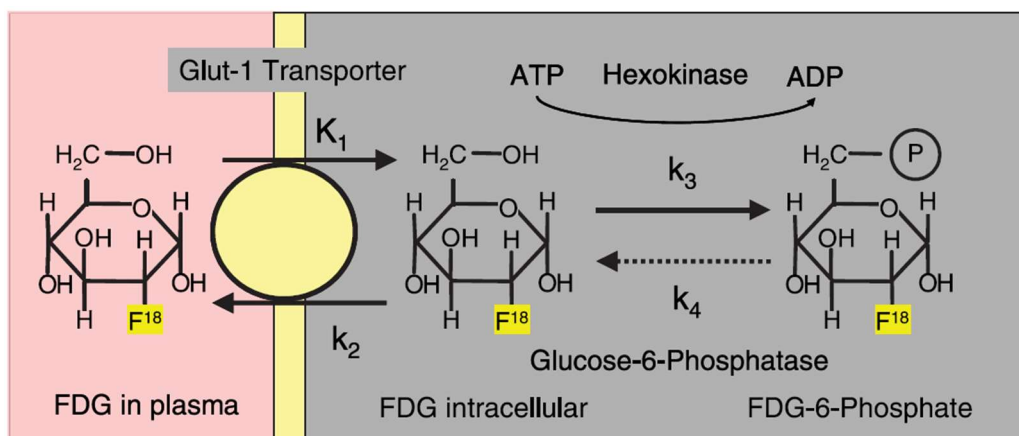
A comienzos del siglo XX, Otto Warburg describió un rasgo metabólico característico de las células malignas: una glucólisis intensificada incluso en presencia de oxígeno. Mientras que la mayoría de las células aerobias recurren preferentemente a la fosforilación oxidativa, las células tumorales pueden desplazarse hacia una glucólisis acelerada. Este fenómeno, conocido como efecto Warburg, resulta ventajoso para el crecimiento tumoral, ya que, aunque menos eficiente, la glucólisis proporciona energía de forma mucho más rápida que la fosforilación oxidativa (44).

El aumento de la glucólisis implica también un mayor consumo de glucosa, un fenómeno que puede visualizarse mediante técnicas de imagen nuclear. En este contexto, la tomografía por emisión de positrones combinada con tomografía computarizada (PET-TC) emplea como radiofármaco la ^{18}F -fluorodesoxiglucosa (^{18}F -FDG), un análogo de la glucosa diseñado para seguir las rutas metabólicas habituales.

Tras entrar en la célula a través de los transportadores GLUT-1, la FDG es fosforilada por la hexoquinasa y se transforma en FDG-6-fosfato. A diferencia de la glucosa convencional, esta molécula no puede continuar la vía metabólica ni difundir de nuevo hacia el exterior, por lo que queda atrapada en la célula. Su acumulación refleja el grado de utilización de glucosa y permite identificar áreas de metabolismo tumoral aumentado en las imágenes PET.

Ilustración 5. Transporte y metabolismo de la FDG.

Tras su transporte facilitado por el transportador GLUT-1, la FDG es fosforilada por la enzima Hexoquinasa (K3). Una vez convertida en FDG-6-fosfato no puede continuar el metabolismo normal de la glucosa, ni tampoco difundir fuera de la célula. La reacción K4 de desfosforilación ocurre muy lentamente, por lo que la FDG-6-fosfato queda “atrapada” de forma intracelular y se acumula.



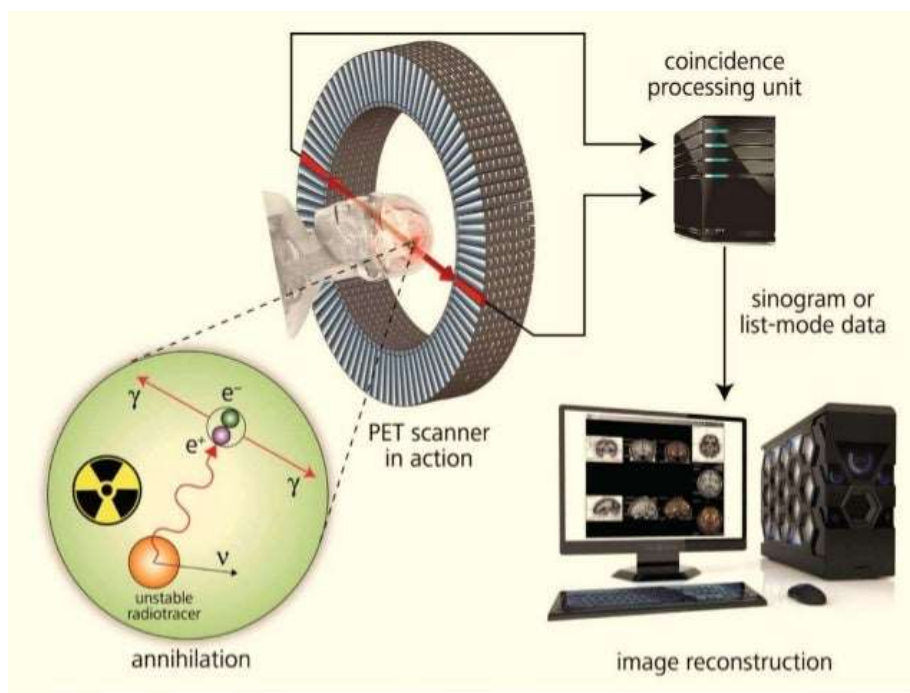
Fuente: Kelloff GJ, Hoffman JM, Johnson B, Scher HI, Siegel B a, Cheng EY, et al. Progress and promise of FDG-PET imaging for cancer patient management and oncologic drug development. Clin Cancer Res [Internet]. 2005;11(8):2785–808. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15837727>.

Para obtener la imagen PET, se administra por vía intravenosa el radiofármaco ^{18}F -FDG, que resulta de marcar la molécula de desoxiglucosa con el isótopo radiactivo fluor-18. Una vez que la FDG llega a los tejidos e ingresa en las células con mayor actividad metabólica —como las tumorales—, el fluor-18 inicia su proceso de decaimiento. Durante este fenómeno físico, el isótopo emite un positrón que, al encontrarse con un electrón del entorno, provoca una reacción de aniquilación. Este proceso genera dos fotones de 511 keV que se emiten en direcciones opuestas.

El tomógrafo PET detecta estos pares de fotones mediante anillos de detectores situados alrededor del paciente. Al registrarlos de forma simultánea (“en coincidencia”), el sistema puede reconstruir el punto donde se produjo la aniquilación, estimando así la distribución del radiofármaco dentro del organismo. Los algoritmos de reconstrucción aplican correcciones por atenuación y dispersión para mejorar la precisión y la cuantificación de la señal.

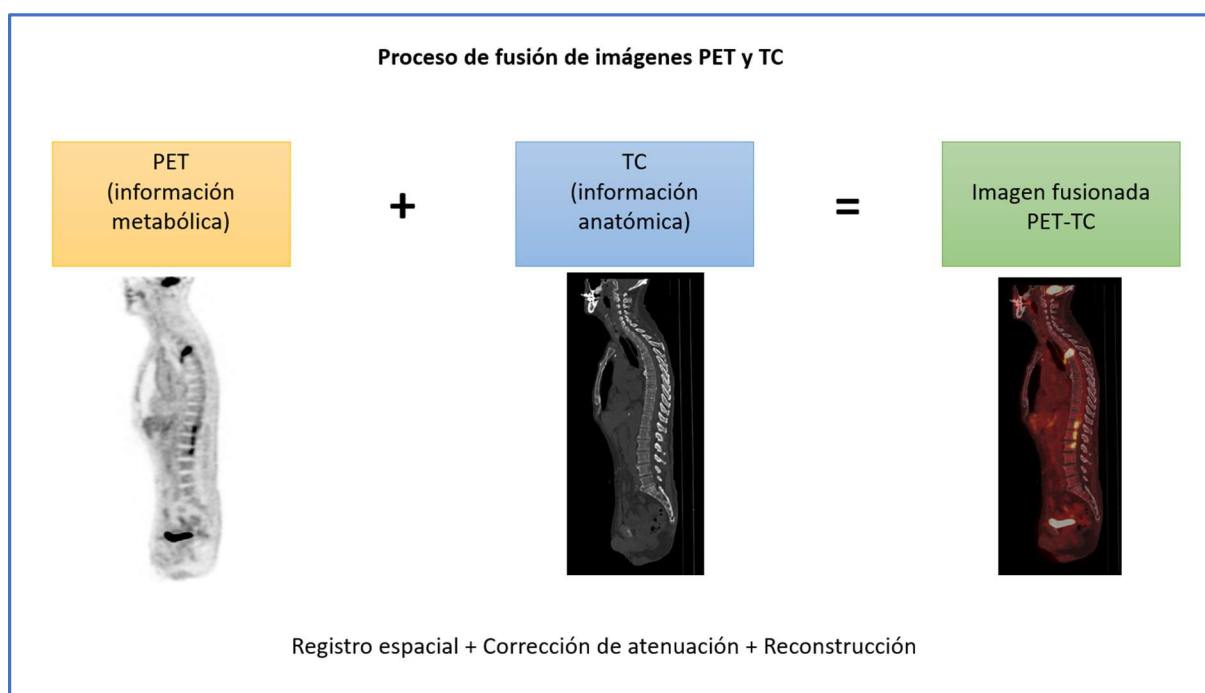
La incorporación de la tomografía computarizada (TC) al estudio PET supuso un avance decisivo. Mientras el PET ofrece información metabólica, la TC aporta una referencia anatómica clara que permite ubicar las áreas de captación aumentada con exactitud. La fusión de ambas modalidades se logra mediante algoritmos que alinean las imágenes en el mismo espacio tridimensional. Además, los datos de la TC se utilizan para corregir la atenuación de los fotones, un paso fundamental para interpretar correctamente la captación del trazador. El resultado final es una imagen híbrida PET-TC que combina la información funcional y estructural, facilitando la detección precisa de enfermedad residual y mejorando la planificación terapéutica.

Ilustración 6. Diagrama resumen explicativo desde la aniquilación del positrón y detección de fotones en coincidencia, hasta el procesamiento y reconstrucción de la imagen PET-TC.



Fuente: Diagrama extraído de un recurso educativo sobre principios e instrumentación en PET.

Ilustración 7. Esquema del proceso de fusión de imágenes PET y TC.



De esta forma, la PET-TC con ^{18}F -FDG no solo genera imágenes metabólicas donde podemos realizar una valoración cualitativa de la captación de glucosa, sino que permite cuantificar parámetros fisiopatológicos característicos de diversos tumores, como se verá más adelante.

5.2. PET-TC ^{18}F -FDG en el cáncer de mama. Indicaciones

En los últimos años se han publicado numerosos trabajos que respaldan la utilidad del PET-TC con ^{18}F -FDG en distintos momentos del manejo del cáncer de mama, tanto en la fase de estadificación inicial como en la valoración de la respuesta terapéutica y en la detección de recurrencias (45,46,55,47–54). A pesar de esta expansión en su uso, es necesario recordar que se trata de una técnica costosa y asociada a exposición a radiación ionizante. Por ello, su indicación debe realizarse con criterio, seleccionando a las pacientes para las que realmente aporte información relevante.

Además, es importante considerar las limitaciones inherentes a la prueba. La presencia de captaciones inespecíficas puede conducir a falsos positivos y, en consecuencia, a la realización de estudios

adicionales o procedimientos que, en ocasiones, resultan innecesarios y generan inquietud en los pacientes.

En las siguientes secciones se revisarán los factores que condicionan la captación de FDG en el cáncer de mama, la evidencia disponible sobre el rendimiento del PET-TC en los diferentes escenarios clínicos y, finalmente, las recomendaciones recogidas en las principales guías respecto a sus indicaciones.

5.2.1. Factores que afectan a la captación de ^{18}F -FDG en el cáncer de mama

Uno de los factores que más condiciona el grado de captación de ^{18}F -FDG en PET es el tamaño reducido de la lesión a estudio. Esto se debe a la resolución espacial limitada de las imágenes PET, pese a que los equipos de nueva generación hayan mejorado considerablemente este aspecto. Además, el fenómeno del efecto de volumen parcial también influye en el grado de captación. Este efecto, que se mencionará en otras ocasiones más adelante, es una limitación técnica inherente a la imagen molecular obtenida mediante PET-TC y otros estudios de imagen con resolución limitada. Se produce cuando una lesión pequeña o de bordes difusos no es completamente captada por los píxeles o vóxeles del sistema de imagen, lo que genera una subestimación de la captación real del radiofármaco. El efecto de volumen parcial es fuente de resultados falsos negativos, ya que lesiones muy pequeñas pueden parecer hipometabólicas o incluso no detectarse; de infraestimación de parámetros semicuantitativos del PET, como los valores SUV; así como de las dificultades de la técnica para la evaluación de la respuesta al tratamiento, ya que en tumores pequeños puede ser difícil diferenciar entre una disminución real de la captación y una pérdida de señal por el efecto de volumen parcial.

Además de estas limitaciones técnicas, los factores biológicos del tumor desempeñan un papel esencial. Los carcinomas infiltrantes de alto grado, con tasas proliferativas elevadas —reflejadas en un Ki67% alto—, o con alteraciones como la sobreexpresión de p53, tienden a mostrar una captación de FDG más intensa. De igual modo, los tumores que no expresan receptores hormonales, aquellos con sobreexpresión de HER2 y los triple negativos suelen exhibir un consumo glucolítico mayor (56–60).

La extensión de la enfermedad también influye en la intensidad de la captación. La presencia de metástasis ganglionares, por ejemplo, se asocia de manera consistente con valores más altos de FDG.

En líneas generales, ciertos tipos histológicos y subtipos moleculares comparten patrones de captación característicos. Los carcinomas lobulillares, los ductales in situ y los tumores clasificados como Luminal A suelen mostrar una captación reducida, mientras que los tumores Luminal B, HER2 con sobreexpresión marcada y triple negativos presentan valores notablemente superiores. Estas diferencias no son meramente descriptivas: diversos estudios han señalado que los parámetros basales de captación —incluyendo SUVmáx, TLG y MTV— se relacionan de forma inversa con la supervivencia libre de progresión, aspecto que se abordará con mayor detalle más adelante (61).

Tabla 6. Resumen de los principales factores que afectan al grado de captación tumoral de FDG en el Ca. de mama.

Factores que aumentan la captación de FDG	Factores que disminuyen la captación de FDG
Histología: Carcinomas ductales	Histología: Carcinomas lobulillares o ductales in situ
Alto grado tumoral	Bajo grado tumoral
Alta proliferación celular (Ki67%)	Subtipo Luminal A
Niveles elevados de p53	Tamaño tumoral pequeño
Presencia de metástasis ganglionares	Efecto de volumen parcial
Negatividad para RE y RP	
Sobreexpresión de HER2	
Subtipos TN y Luminal B de alta proliferación	

5.2.2. PET-TC ¹⁸F-FDG en los diferentes escenarios del cáncer de mama

5.2.2.1. Estadificación pretratamiento

En líneas generales, el PET-TC ha demostrado elevada exactitud diagnóstica en la estadificación inicial del cáncer de mama, concretamente en la detección de metástasis ganglionares extraaxilares y metástasis a distancia, y esto particularmente en el carcinoma localmente avanzado de mama (CLAM)

y el carcinoma inflamatorio (T4d). No obstante, también ha arrojado resultados óptimos en pacientes en estadios IIA y IIB.

A. Determinación del status T del sistema TNM

Para la caracterización del tumor primario mamario el PET es menos sensible y preciso que la RM, y no consigue delinear de forma óptima el volumen tumoral primario así como tampoco evaluar la multifocalidad ni las relaciones tumorales con estructuras vecinas.

B. Determinación del status N del sistema TNM

La valoración del estado ganglionar axilar puede plantearse en dos escenarios clínicos claramente diferenciados. El primero corresponde a pacientes con un tumor de pequeño tamaño y ganglios axilares clínicamente negativos; el segundo, a casos con tumores más grandes en los que se requiere una estadificación axilar y extraaxilar más exhaustiva.

- Tumor mamario pequeño con axila clínicamente negativa

En estas pacientes, el abordaje habitual consiste en la cirugía conservadora o mastectomía asociada a la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC). En este contexto, el PET-TC no ha mostrado un rendimiento comparable al de la ecografía o la resonancia magnética para detectar enfermedad ganglionar. Su sensibilidad limitada se explica en gran medida por el efecto de volumen parcial, que dificulta la detección de micrometástasis o depósitos tumorales de pequeño tamaño. Así, mientras la sensibilidad del PET ronda el 49 %, la ecografía alcanza cifras similares (51 %) y la RM se sitúa claramente por encima (83 %) (62).

A pesar de estas limitaciones, cuando se observa una captación patológica en un ganglio axilar en el PET, el hallazgo tiene un alto valor predictivo positivo. En una serie de 221 pacientes con tumores T1–T2 y axila clínicamente negativa sometidas a cirugía conservadora y BSGC, la técnica mostró una

sensibilidad del 70 % y un valor predictivo positivo del 100 %, lo que confirma que un ganglio axilar hipermetabólico en PET es altamente sugestivo de malignidad (63).

No obstante, es importante interpretar los hallazgos con prudencia. Procesos inflamatorios recientes en la axila o en el miembro superior —como vacunaciones, infecciones cutáneas o linfangitis— pueden producir resultados falsos positivos en PET.

En conjunto, la resolución espacial del PET-TC limita su utilidad en la detección de micrometástasis axilares, por lo que no sustituye a la biopsia selectiva del ganglio centinela en este escenario.

- Tumores T2 o mayores: valoración axilar y extraaxilar

En tumores mamarios más grandes o clínicamente avanzados, el PET-TC adquiere un papel más relevante. En estos casos, es fundamental conocer no solo el estado de los niveles axilares de Berg, sino también de las estaciones ganglionares extraaxilares, como los grupos supraclaviculares y la cadena mamaria interna. La detección de afectación en estas áreas implica una clasificación N3 (estadio IIIC según la AJCC), con repercusiones directas en la estrategia quirúrgica y en la planificación del tratamiento radioterápico.

En este segundo escenario, el PET-TC ha demostrado una utilidad clara, especialmente para identificar enfermedad ganglionar de localización profunda o no accesible a métodos convencionales como la ecografía (64).

C. Evaluación de la enfermedad metastásica a distancia.

El PET-TC se ha consolidado como una herramienta de gran utilidad para valorar la enfermedad metastásica en el cáncer de mama, especialmente cuando se trata de localizar afectación extraaxilar o lesiones a distancia. Salvo en el caso de las metástasis cerebrales, su rendimiento supera al de las técnicas de imagen convencional en la detección de enfermedad oculta.

En el esqueleto, el PET-TC ofrece una sensibilidad y especificidad superiores a las del TC con contraste y la gammagrafía ósea para identificar metástasis líticas o mixtas. La captación en PET en lesiones blásticas es más variable, aunque una lectura cuidadosa del componente TC del PET, ha demostrado que puede ayudar a detectarlas (61). Esto tiene relevancia clínica, ya que las metástasis del carcinoma

ductal infiltrante tienden a ser líticas, mientras que en el carcinoma lobulillar infiltrante predominan las lesiones blásticas, lo que explica la mayor utilidad del PET en los primeros.

El rendimiento de la técnica también es alto para la detección de metástasis nodales a distancia y enfermedad en localizaciones pleural, hepática, esplénica o pélvica, con cifras de sensibilidad que pueden alcanzar el 85-100 % (45).

Para las metástasis en sistema nervioso central (SNC), el PET ha demostrado menor sensibilidad que el TC diagnóstico, la RM y el PET-RM. Las metástasis del cáncer de mama en SNC pueden ser hipermetabólicas, hipometabólicas o mostrar una captación en anillo con centro hipometabólico, lo que unido a que de forma fisiológica el SNC muestra un elevado metabolismo glucídico en PET, dificulta la detección de lesiones sin una gran afinidad por la ^{18}F -FDG.

La distribución de la enfermedad metastásica varía de forma marcada según el subtipo tumoral. Los carcinomas lobulillares muestran con mayor frecuencia afectación gastrointestinal, ginecológica o peritoneal, mientras que los tumores con receptores hormonales positivos tienden a metastatizar preferentemente en hueso. Por el contrario, los tumores HER2 positivos y los triple negativos presentan una mayor afinidad por las metástasis viscerales, incluyendo pulmón, hígado y sistema nervioso central.

Estos patrones se reflejan también en estudios prospectivos. En una cohorte de 254 pacientes evaluada en 2012 (46), se observó que los tumores de alto grado, los triple negativos y los HER2 positivos presentaban con mayor frecuencia metástasis nodales extraaxilares detectadas por PET-TC. Además, la localización de las lesiones a distancia variaba de acuerdo con el subtipo molecular: los tumores triple negativos y HER2 positivos mostraron una mayor proporción de metástasis viscerales en comparación con los tumores hormonossensibles, en los que predominó la afectación ósea.

D. Estadificación de acuerdo al estadio clínico. Concepto de “PET-TC upstaging”

La utilidad del PET-TC en la estadificación del cáncer de mama localmente avanzado (CLAM) y del carcinoma inflamatorio está ampliamente documentada. Diversos estudios han mostrado que su rendimiento supera al de las técnicas convencionales —TC con contraste y gammagrafía ósea— en la detección de enfermedad locorregional y metastásica (65). El CLAM incluye los estadios IIIA (excepto T3N1), IIIB y IIIC de la clasificación AJCC. Esto es, para considerarse CLAM debe tener al menos una de

las siguientes características: T4 o N2 o N3. El carcinoma inflamatorio se correspondería con el estatus T4d de la AJCC.

En el extremo opuesto, en tumores muy iniciales como los T1N0, el PET-TC no aporta beneficios en la estadificación regional y su uso puede generar falsos positivos que conllevan pruebas o procedimientos innecesarios.

Entre estas dos situaciones se encuentran las pacientes con estadios intermedios —IIA, IIB y T3N1 del estadio IIIA—, un grupo especialmente relevante cuando se trata de tumores agresivos candidatos a terapia sistémica primaria. En este perfil clínico, varios trabajos han demostrado que el PET-TC puede modificar de forma significativa el estadio inicial. En un estudio prospectivo con 254 pacientes en estadios II y III (46), el PET-TC elevó el estadio en 77 de ellas (30,3 %): en 40 casos por la detección de enfermedad N3 no sospechada y en 53 por la identificación de metástasis a distancia. Este “upstaging” o aumento del estadio tras PET-TC, aumenta su frecuencia conforme aumenta el estadio: las metástasis a distancia se detectaron en el 2.3% de las pacientes en estadio IIA, en el 10.7% de las pacientes en estadio IIB, en 17.5% de pacientes en estadio IIIA, en el 36.5% de las pacientes en estadio IIIB y en el 47.1% en estadio IIIC.

Resultados similares se han observado en otras series. Un estudio retrospectivo de 2017, con 107 pacientes, identificó metástasis a distancia en el 15 % de los casos en estadio IIB y en el 11 % en estadio IIA (66).

Si bien es cierto, que en estas pacientes de “riesgo intermedio” los resultados de ciertos estudios resultan contradictorios (47), estas diferencias pueden ser debidas a la metodología empleada en los estudios así como a la distribución de los subtipos tumorales en cada uno de ellos.

En términos de coste y exposición a radiación, el PET-TC es comparable al circuito diagnóstico tradicional basado en TC con contraste y gammagrafía ósea. Además, se ha descrito que reduce a la mitad la tasa de falsos positivos en estadios II y III, disminuye la necesidad de pruebas complementarias y permite acortar el tiempo hasta el inicio del tratamiento oncológico (48).

5.2.2.2. Evaluación de la respuesta a tratamiento

A. Evaluación de la respuesta a quimioterapia neoadyuvante (QTN)

En el contexto de la terapia sistémica primaria, la evaluación metabólica mediante PET-TC con ^{18}F -FDG puede aportar información distinta según se realice de forma temprana tras los primeros ciclos de tratamiento (PET-TC precoz o interim), o bien al finalizar el esquema terapéutico completo (PET-TC final de tratamiento). A continuación, se exponen las diferencias y utilidad de ambas aproximaciones.

- Evaluación precoz de respuesta: tras los primeros ciclos de QTN

La posibilidad de identificar de manera temprana qué pacientes están respondiendo a la quimioterapia neoadyuvante abre la puerta a ajustar el tratamiento antes de completar todos los ciclos, evitando así toxicidades innecesarias en quienes no se benefician del esquema inicial. Por este motivo, se ha estudiado con detalle si la reducción del SUV_{máx} tras uno o dos ciclos de tratamiento se correlaciona con la obtención de una respuesta patológica completa al finalizar la QTN.

Aunque muchos trabajos muestran una tendencia clara —una caída temprana del SUV_{máx} suele asociarse con mejores tasas de respuesta—, la evidencia disponible todavía no permite recomendar su uso de forma rutinaria. Un problema recurrente es la falta de uniformidad en los puntos de corte utilizados para definir qué descenso del SUV_{máx} se considera relevante. Estas diferencias pueden explicarse por la heterogeneidad en los protocolos de adquisición, los tiempos de realización del PET, las características de la población estudiada o la propia variabilidad biológica del tumor (49):

- El momento para la realización del PET-TC no está estandarizado: algunos estudios lo realizan tras uno, dos o incluso tres ciclos de tratamiento.
- Definiciones variables de RPC: algunos estudios consideran únicamente el tumor primario, mientras que otros incluyen también la afectación ganglionar; además, no siempre se contempla el componente in situ residual como parte de la RPC.
- Un SUV_{máx} basal elevado parece ser un requisito para observar un descenso significativo, lo que limita su utilidad en subtipos tumorales con baja captación, como Luminal A, carcinomas lobulillares o tumores de bajo grado.

- Existen diferencias en la proporción de subtipos tumorales incluidos y en los esquemas de tratamiento aplicados, lo que afecta la interpretación de los resultados. Debido a la heterogeneidad del cáncer de mama, estandarizar esta evaluación es un desafío complejo.

Varios metaanálisis (50–53) que analizan datos de más de 3.500 pacientes han demostrado que el PET-TC presenta buenas cifras de sensibilidad (80-84%) y especificidad algo menor (66-79%) para predecir la RPc de forma temprana.

Además, una revisión extensa publicada en 2020 —que reunió a más de 1.600 pacientes evaluadas con PET-TC tanto durante el tratamiento como al finalizarlo— confirmó que esta técnica aporta un valor predictivo relevante, tanto para la supervivencia como para el riesgo de recaída (54).

Cuando se compara con la resonancia magnética, el PET-TC tiende a ser más sensible en la detección de respuesta temprana, mientras que la RM conserva una mayor especificidad durante los primeros ciclos de QTN, especialmente en la predicción de la RPc (55).

El comportamiento metabólico también difiere según el subtipo tumoral. En los tumores triple negativos, que suelen mostrar una avidez marcada por la FDG, la caída del SUV_{máx} tras los dos primeros ciclos se ha correlacionado de manera significativa con la RPc observada en la cirugía. Además, las pacientes que no experimentan un descenso pronunciado presentan un riesgo más elevado de recurrencia, lo que subraya el valor pronóstico de esta evaluación temprana (67).

En el mismo trabajo se observó que los esquemas de quimioterapia de dosis-densas, producían reducciones más acusadas del SUV_{máx} que los regímenes convencionales, lo que sugiere que el tipo de pauta administrada modula de forma directa la respuesta metabólica.

En los tumores HER2 positivos también se describe un descenso rápido de la captación de FDG una vez iniciada la terapia dirigida, con variaciones dependientes del agente anti-HER2 utilizado (68). El uso del PET-TC en este subtipo ha mostrado resultados especialmente alentadores en varios estudios recientes (68–71).

El panorama es distinto en los tumores con receptores hormonales positivos sin sobreexpresión de HER2, que suelen mostrar captaciones más bajas de FDG, respuestas más heterogéneas a la quimioterapia y tasas de RPc claramente inferiores. Todo ello limita la utilidad del PET-TC como herramienta predictiva temprana en este grupo, especialmente en los análisis tras los primeros ciclos de tratamiento (72–74).

- Evaluación al final del tratamiento neoadyuvante y previa a la cirugía

En la última década se han publicado numerosos estudios que han analizado el papel del PET-TC con ^{18}F -FDG en la valoración de la respuesta tras la quimioterapia neoadyuvante. De forma general, los resultados coinciden en señalar que esta técnica ofrece una sensibilidad elevada para identificar la respuesta patológica completa (RPc), situándose en torno al 90–100 % en varias series (75–77).

En cuanto a la detección de enfermedad residual, el PET-TC también ha mostrado cifras de especificidad altas, con valores que oscilan entre el 77 % y el 88 %, según diferentes trabajos (78–80). Esto contrasta con las menores cifras de especificidad comunicadas para la resonancia magnética, que suele situarse entre el 40 % y el 69 % en este escenario. En conjunto, estos datos respaldan que el PET-TC presenta una combinación favorable de sensibilidad para detectar RPc y de especificidad para identificar tumor persistente.

A pesar de estas ventajas, el PET presenta una limitación importante frente a la RM: su capacidad reducida para detectar pequeños focos de enfermedad residual mamaria al finalizar la QTN. En varias series se ha observado que tiende a infraestimar la carga tumoral residual, un fenómeno atribuible a la propia resolución espacial del PET, al pequeño tamaño de muchas lesiones persistentes y al llamado “aturdimiento metabólico” inducido por la quimioterapia, que puede reducir la actividad de la hexoquinasa y, con ello, la captación de FDG (81,82).

En la práctica clínica, ninguna técnica de imagen disponible permite identificar con total fiabilidad qué pacientes han alcanzado una RPc tras la QTN. Esto es especialmente evidente en la valoración de la axila, que continúa siendo uno de los puntos más complejos de evaluar mediante imagen. Por este motivo, la biopsia del ganglio centinela, sola o combinada con técnicas dirigidas como la disección axilar dirigida (TAD), sigue siendo el abordaje recomendado cuando la axila aparece negativa por imagen tras la QTN.

A estas dificultades se suma la marcada heterogeneidad de los estudios publicados, que combina diseños retrospectivos y prospectivos, distintos criterios de RPc (incluyendo o no el componente in situ), variabilidad en la representación de los subtipos moleculares y diferencias en la amplitud del análisis (solo mama frente a mama + axila). Igualmente, existe una amplia variedad de parámetros semicuantitativos derivados del PET, muchos de ellos dependientes de softwares específicos cuya disponibilidad y metodología difieren entre centros y fabricantes, dificultando la comparación directa y la estandarización.

En los últimos años, se han intensificado los esfuerzos para armonizar los protocolos de adquisición, segmentación y análisis cuantitativo —incluyendo el análisis radiómico— con el objetivo de avanzar

hacia una interpretación más uniforme del PET-TC. En esta línea, la guía conjunta publicada en 2024 por la Sociedad Europea de Medicina Nuclear (EANM) y la Sociedad Americana de Medicina Nuclear e Imagen Molecular (SNMMI) destaca que el PET-TC puede desempeñar un papel relevante tras la QTN, especialmente como técnica de cuerpo completo con un alto valor predictivo negativo para descartar afectación ganglionar locorregional y metástasis a distancia (85).

B. Evaluación de respuesta de la enfermedad metastásica

La valoración de la respuesta terapéutica en el cáncer de mama metastásico resulta esencial para determinar la eficacia del tratamiento y evitar la exposición prolongada a fármacos sin beneficio. Dado que los cambios metabólicos suelen producirse antes que las modificaciones en el tamaño de las lesiones, la evaluación basada únicamente en TC puede requerir varios ciclos de quimioterapia antes de mostrar resultados concluyentes. Diversos trabajos han indicado que el PET-TC es más preciso que la TC con contraste para monitorizar la respuesta en este contexto (86,87), permitiendo en algunos casos identificar progresión tumoral meses antes que la imagen convencional y facilitando, por tanto, un cambio terapéutico más oportuno.

La respuesta metabólica —medida habitualmente mediante la variación del SUV entre el estudio basal y el realizado tras tres ciclos de tratamiento— se ha relacionado no solo con la respuesta clínica, sino también con la supervivencia a largo plazo. Este aspecto cobra especial relevancia en los tumores HER2 positivos tratados con terapias dirigidas, en los que se ha descrito un descenso pronunciado de la captación de FDG aun cuando el tamaño tumoral permanece estable en las imágenes convencionales (88).

Una ventaja destacada del PET-TC en el escenario metastásico es su capacidad para evaluar simultáneamente múltiples localizaciones de la enfermedad, permitiendo además identificar patrones de respuesta heterogéneos, es decir, la coexistencia de lesiones que responden al tratamiento con otras que permanecen estables o progresan.

A pesar de estas aportaciones, su uso rutinario en la monitorización de la enfermedad metastásica continúa siendo motivo de debate. Entre los factores que limitan su adopción se encuentran el coste del estudio, la exposición a radiación ionizante y la posibilidad de generar exploraciones adicionales tras hallazgos falsamente positivos. A ello se suma la falta de evidencia sólida de que modificar el

tratamiento basándose exclusivamente en los resultados metabólicos mejore la supervivencia. Tampoco existe un consenso definitivo sobre los criterios metabólicos de respuesta, el número de lesiones a evaluar o la conveniencia de emplear un análisis visual frente a parámetros semicuantitativos.

El esqueleto constituye la localización metastásica más frecuente en el cáncer de mama, un territorio donde la evaluación con técnicas convencionales presenta numerosas dificultades. El PET-TC muestra mayor sensibilidad para identificar lesiones líticas y mixtas, mientras que su utilidad es más limitada en las lesiones blásticas; en estas últimas, el componente TC del estudio puede contribuir a mejorar la detección. De hecho, varios trabajos recientes han demostrado que un incremento en la atenuación ósea en la TC (medida en unidades Hounsfield) junto con una disminución del SUV en las lesiones, es un indicador de buena respuesta al tratamiento y predice una mayor duración del beneficio terapéutico (87,89). Ni la TC con contraste —centrada en la valoración morfológica— ni la gammagrafía ósea —que refleja la actividad osteoblástica y puede aumentar incluso en situaciones de respuesta terapéutica— ofrecen una evaluación suficientemente precisa en este escenario.

En pacientes con enfermedad ósea tratada con terapia endocrina puede observarse un fenómeno conocido como *flare* metabólico o *llamarada*, caracterizado por un aumento difuso e intenso de la captación ósea durante los primeros días tras iniciar el tratamiento. Este efecto se ha descrito con tamoxifeno, inhibidores de la aromatasa y fulvestrant, y parece vinculado a un efecto inicial agonista de la terapia hormonal (49).

Dado su impacto en la interpretación de los estudios PET-TC, es fundamental conocer el significado de este fenómeno para evitar una interpretación errónea que pueda llevar a sospechar una progresión de la enfermedad en lugar de una respuesta favorable al tratamiento.

5.2.2.3. Detección de la recurrencia. Reestadificación.

La posibilidad de una recaída debe valorarse siempre que aparezcan síntomas nuevos, hallazgos radiológicos sugestivos o elevaciones injustificadas de los marcadores tumorales. Se conocen varios factores asociados a un mayor riesgo de recurrencia, entre ellos un tamaño tumoral inicial superior a 2 cm, el alto grado histológico, la afectación ganglionar axilar y la ausencia de expresión de receptores hormonales (61).

En los últimos años, múltiples estudios han mostrado que el PET-TC con ^{18}F -FDG supera a la imagen convencional en la identificación de recurrencia. En términos de exactitud diagnóstica, su rendimiento es notable: el área bajo la curva ROC alcanza 0.99, frente al 0.84 de la TC con contraste y al 0.86 obtenido al combinar TC con contraste y gammagrafía ósea (90,91).

Un estudio prospectivo publicado en 2021, que incluyó 225 mujeres, evaluó de forma específica la eficacia del PET-TC en este escenario. Sus resultados fueron especialmente sólidos, con una sensibilidad de 1.00, una especificidad de 0.88 y un área bajo la curva ROC de 0.98 (92).

En relación con la enfermedad metastásica ósea, el PET-TC ofrece la ventaja de detectar lesiones en fases más tempranas que otras técnicas. Su capacidad para identificar cambios metabólicos asociados a lesiones líticas iniciales o a infiltración medular, incluso antes de observar alteraciones morfológicas evidentes, explica este comportamiento. Los estudios comparativos han demostrado que su sensibilidad, especificidad y precisión global son similares a las obtenidas mediante la combinación de TC diagnóstico y gammagrafía ósea, lo que lo sitúa como una alternativa igualmente válida en este contexto (93).

Un metaanálisis de 2021, que reunió 13 estudios y cerca de 1.000 pacientes, confirmó que el PET-TC resulta especialmente útil cuando la sospecha de recurrencia persiste pese a pruebas convencionales no concluyentes o ante elevaciones de marcadores tumorales durante el seguimiento. Además, la información aportada por esta técnica condujo a un cambio en la estrategia clínica en aproximadamente el 40–50 % de las pacientes (94). Este beneficio se ha descrito incluso en situaciones donde los marcadores tumorales permanecían dentro de la normalidad, siempre que existiera sospecha clínica fundada (95).

En los casos en los que la recaída ya está confirmada, el PET-TC adquiere un papel decisivo para diferenciar entre enfermedad metastásica única, oligometastásica o diseminada, categorías con implicaciones terapéuticas muy distintas. La precisión de la técnica también facilita la elección del mejor sitio para realizar una biopsia y obtener confirmación histológica cuando es necesario (96).

5.2.3. Papel del PET-TC ^{18}F -FDG en Guías Clínicas

Tras haber revisado la evidencia científica más reciente sobre el uso del PET-TC con ^{18}F -FDG en el cáncer de mama, es momento de analizar qué recogen al respecto las principales guías clínicas de diagnóstico y manejo de esta enfermedad.

5.2.3.1. Guía NCCN, versión 1 del año 2025

En lo referente a la estadificación inicial del cáncer de mama, las versiones anteriores de la guía NCCN, hasta el año 2022, no recomendaban el uso del PET-TC con ^{18}F -FDG en estadios I, II y III operables. Su utilización se reservaba para casos con hallazgos dudosos en pruebas convencionales en estadio III, así como en pacientes con carcinoma inflamatorio de mama o en enfermedad en estadio IV.

Sin embargo, en las últimas versiones de 2023 (97) y 2025 (98), la guía NCCN reconoce el valor del PET-TC en la estadificación antes del inicio de la terapia sistémica primaria en una serie de contextos específicos:

- Se destaca que, aunque el mayor beneficio del PET-TC se observa en estadio III, también puede ser útil en estadios más precoces, como en IIA (T1N1 o T2N0), especialmente en situaciones donde el TC diagnóstico o la gammagrafía ósea son poco concluyentes, hay sospecha de afectación ganglionar no detectada con otras técnicas, o existe sospecha de metástasis a distancia.
- Además, la guía reconoce su uso como sustituto de los métodos convencionales de estadificación, pudiendo incluso realizarse simultáneamente con un TC diagnóstico.

Respecto a su uso en la recurrencia o en pacientes con enfermedad en estadio IV, la guía recomienda considerar el PET-TC según el contexto clínico, especialmente cuando las pruebas de imagen convencionales (TC con contraste y gammagrafía ósea) no son concluyentes o resultan negativas.

Las recomendaciones citadas presentan un nivel de evidencia / grado de recomendación: II/A.

Tabla 7. Resumen de recomendaciones PET-TC ¹⁸F-FDG NCCN 2025.

Escenario clínico	Indicación PET-TC ¹⁸ F-FDG según NCCN 2025
Estadificación inicial en enfermedad precoz o bajo riesgo	No se recomienda de forma rutinaria
Enfermedad localmente avanzada o inflamatoria	Puede considerarse para evaluar extensión regional y sistémica
Sospecha de enfermedad metastásica / Evaluación de recurrencia	Considerar si otros estudios (TC, gammagrafía ósea) son equívocos
Resultados de imagen o hallazgos clínicos discordantes	Indicado
Para guiar sitio de biopsia en enfermedad múltiple o diseminada	Considerar según contexto clínico
Seguimiento rutinario tras tratamiento	No recomendado

5.2.3.2. Guía de la Sociedad Europea de Medicina Nuclear (EANM) y de la Sociedad Americana de Medicina Nuclear e Imagen Molecular (SNMMI), 2024

En 2024 las Sociedades Europea y Americana de Medicina Nuclear crearon un documento conjunto elaborado por un grupo multidisciplinar de expertos, coordinado por la EANM Oncology and Theranostics Committee y con participación de la SNMMI, además de contar con el respaldo de sociedades científicas internacionales (ACR, ESSO, ESTRO, EUSOBI/ESR y EUSOMA) (85).

Las recomendaciones recogidas en este documento se elaboraron tras una revisión sistemática de la literatura más reciente, siguiendo la metodología AGREE II y los criterios de evidencia y grado de recomendación establecidos por las guías NICE. El resultado es un conjunto de pautas pensadas para su aplicación directa en la práctica clínica, centradas en las indicaciones del PET-TC con ¹⁸F-FDG en el cáncer de mama de tipo no especial.

Cada propuesta fue discutida de forma conjunta por el panel y solo se incluyó cuando alcanzó un consenso amplio, superior al 85% de los expertos participantes. En la actualidad, este documento se considera la guía más completa y actualizada disponible sobre el uso del PET-TC ¹⁸F-FDG en cáncer de mama.

Tabla 8. Resumen de las recomendaciones del PET-TC con ^{18}F -FDG en el cáncer de mama de tipo no especial, EANM/SNMMI 2024.

Escenario clínico	Recomendación (nivel de evidencia/grado de recomendación)	
Estadificación basal	Estadio I	No recomendado (II/B)
	Estadio IIA	Puede ser útil en estadio IIA (T1N1 ó T2N0) pero no hay suficientes datos (III/C)
	Estadio IIB y III	• Estadificación basal en estadio IIB (preferiblemente previa a cirugía) y estadio III (incluyendo Ca. inflamatorio) (II/B) • Puede reemplazar o hacerse en combinación con las pruebas de imagen convencional (II/B) • Puede mejorar la planificación del tratamiento radioterápico (III/C)
	Estadio IV	• Puede ser útil para determinar la extensión de la enfermedad metastásica (excepto en cerebro) y mejorar la planificación de tratamiento (III/C). • Puede hacerse en lugar de o adicionalmente a las pruebas de imagen convencional (II/B).
Evaluación de respuesta a tratamiento	Cáncer de mama no metastásico	Puede ser útil para evaluar la respuesta metabólica precoz, particularmente en Ca. de mama TN y HER2+ (II/B).
	Cáncer de mama metastásico	• Puede ser útil en la monitorización de la respuesta al tratamiento (III/C) • Puede ser particularmente útil en evaluar lesiones óseas, permitiendo una evaluación temprana de la respuesta a tratamiento (III/C).
Evaluación de recurrencia		• Útil en la detección del sitio y la extensión de recurrencia, cuando las pruebas de imagen convencional son dudosas (I/A). • Puede sustituir al TC o gammagrafía ósea en la detección de metástasis óseas (II/B). Puede recomendarse en: • Pacientes con signos y síntomas de enfermedad a distancia (I/A) • Pacientes con elevación de MT (II/B) • Guía de biopsia (IV/D) • Mejorar la planificación de RT (III/C)

5.2.3.3. Guía NICE 2018, actualización 2025

El National Institute for Health and Care Excellence (NICE) actualizó en febrero de 2025 sus guías sobre el manejo del cáncer de mama (99), cuyo contenido esencial se mantiene en línea con las recomendaciones de la NCCN en relación con el PET-TC con ^{18}F -FDG, que se resumen a continuación:

- No se recomienda el uso rutinario del PET-TC con ^{18}F -FDG como parte de la evaluación inicial en todas las pacientes con cáncer de mama temprano o localmente avanzado.
- El PET-TC debe considerarse en situaciones específicas, principalmente cuando los resultados de otras pruebas de imagen (TC, gammagrafía ósea, RM, ecografía) son:
 - Equívocos o inconclusos, especialmente al evaluar enfermedad metastásica.
 - Sospechosos de metástasis a distancia, pero no confirmados por otras técnicas.
 - Discordantes con los hallazgos clínicos o patológicos.
- En enfermedad localmente avanzada o cáncer inflamatorio de mama, el PET-TC puede tener utilidad para evaluar la extensión regional o sistémica de la enfermedad, si hay dudas tras los estudios convencionales.
- En pacientes con cáncer de mama recurrente o metastásico, el PET-TC puede utilizarse cuando se necesita una evaluación más completa del alcance de la enfermedad, y especialmente:
 - Si se está valorando un cambio en el tratamiento sistémico o quirúrgico.
 - Para ayudar a determinar el mejor lugar para biopsia en casos de enfermedad múltiple o heterogénea.
 - En casos de sospecha de progresión con marcadores tumorales elevados y estudios convencionales negativos o poco concluyentes.

Todas estas recomendaciones tienen un nivel de evidencia / grado de recomendación: II/A.

5.3. Criterios de respuesta metabólicos

Al igual que ocurre con los criterios anatómicos, en el contexto del PET-TC con ^{18}F -FDG también se han establecido criterios específicos para evaluar la respuesta al tratamiento, conocidos como criterios de respuesta metabólica. A continuación, se describen los más utilizados en la práctica clínica y en investigación.

5.3.1. Criterios EORTC-PET

Propuestos en 1999 por la European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), estos criterios fueron pioneros en estandarizar la evaluación de la respuesta metabólica mediante PET-TC (100). Incluyen consideraciones clave como:

- La importancia de una adecuada preparación del paciente.
- La utilidad de valorar precozmente los cambios del SUV (Standardized Uptake Value), ya que una disminución temprana se asocia a una buena respuesta.
- El aumento del tamaño tumoral y del SUV en casos de tratamiento ineficaz.
- La necesidad de métodos reproducibles y de una actualización constante conforme avance la evidencia científica.

Los criterios EORTC establecen puntos de corte según la variación del SUV y el tamaño tumoral:

- Progresión metabólica: aumento del SUV >25% y del tamaño >20%, o aparición de nuevas lesiones.
- Enfermedad estable: cambios menores al 15% de disminución o al 25% de aumento del SUV, sin cambios en el tamaño.
- Respuesta parcial: descenso del SUV entre 15-25% tras un ciclo de tratamiento, y >25% después de varios ciclos.
- Respuesta completa: desaparición total de la captación patológica de FDG.

5.3.2. Criterios PERCIST 1.0

En 2009 se propusieron los criterios PERCIST (PET Response Criteria in Solid Tumors) (39,101), con el objetivo de estandarizar la evaluación de la respuesta metabólica tanto en ensayos clínicos como en la práctica clínica habitual.

Con estos criterios, la respuesta al tratamiento se expresa como un parámetro continuo que refleja el porcentaje de cambio en la captación de glucosa. La desaparición completa de la actividad metabólica se considera respuesta metabólica completa, mientras que se define respuesta parcial cuando existe una reducción aproximada del 30% en el SUVpico de la lesión con mayor captación antes y después de la terapia.

Siguiendo un planteamiento similar al de los criterios RECIST, PERCIST propone valorar hasta cinco lesiones diana. Sin embargo, existe cierta controversia sobre cómo integrar esa información de forma consistente, por lo que en la práctica suele utilizarse el cambio porcentual en la lesión más captante como referencia principal.

Los criterios también establecen recomendaciones sobre el momento más adecuado para realizar los estudios. Como los cambios metabólicos suelen ser más precoces que las modificaciones morfológicas, es razonable realizar un PET-TC temprano, tras uno o dos ciclos de quimioterapia, con el fin de detectar resistencia primaria. El estudio al finalizar el tratamiento se utiliza habitualmente para la reestadificación y para orientar decisiones sobre la necesidad de terapias adicionales o la planificación quirúrgica.

5.3.3. Limitaciones de los criterios EORTC y PERCIST

Aunque los criterios de respuesta metabólica propuestos por EORTC y PERCIST se desarrollaron para homogeneizar la evaluación del PET-TC, su uso rutinario en la práctica clínica continúa siendo limitado. Su aplicación exige condiciones muy precisas de adquisición —incluyendo la preparación del paciente, los tiempos de captación y los parámetros técnicos del equipo— que no siempre están armonizadas entre centros. Además, la interpretación cuantitativa requiere programas específicos y personal con experiencia, un aspecto que no todos los servicios de medicina nuclear pueden asumir en su actividad diaria.

A ello se suma que estos criterios demandan tiempo adicional para procesar y analizar los datos, algo difícil de incorporar en entornos con elevada carga asistencial. También persiste una notable variabilidad entre instituciones en cuanto a calibración de equipos, reconstrucciones y protocolos de adquisición, lo que reduce la reproducibilidad de los resultados y dificulta aplicar puntos de corte uniformes.

En consecuencia, muchos informes PET se elaboran de forma cualitativa o con parámetros semicuantitativos básicos, sin seguir de manera estricta los esquemas de EORTC o PERCIST. Esto ocurre, en parte, porque la toma de decisiones clínicas no siempre requiere una evaluación tan exhaustiva. Con frecuencia resulta suficiente diferenciar entre respuesta completa, parcial, enfermedad estable o progresión.

Por último, algunos aspectos metodológicos de los propios criterios siguen generando debate, como el número de lesiones que debe medirse, qué parámetro metabólico resulta más representativo (SUVmáx, SUVpico, SUL) o cómo integrar la información procedente de lesiones múltiples. Estas incertidumbres técnicas han contribuido también a que su adopción sea más lenta de lo esperado.

En conjunto, aunque EORTC y PERCIST son herramientas esenciales en investigación y ensayos clínicos, su uso extendido en la práctica diaria se ve condicionado por limitaciones técnicas y operativas que aún impiden una implementación realmente sistemática.

5.4. Parámetros de cuantificación metabólica

Tradicionalmente, la interpretación de los estudios PET se ha apoyado casi por completo en una lectura cualitativa de las imágenes. Sin embargo, en los últimos años se ha prestado una atención creciente a los parámetros cuantitativos, ya que permiten describir con mayor precisión el comportamiento metabólico del tumor, su agresividad y, en muchos casos, su valor pronóstico (102,103). Esta posibilidad de medir de forma objetiva la captación tumoral constituye una de las principales fortalezas del PET frente a otras técnicas de imagen.

Como la cuantificación absoluta es técnicamente compleja y difícil de aplicar de manera rutinaria, se han desarrollado aproximaciones semicuantitativas que facilitan obtener información útil sin aumentar de forma significativa el tiempo de adquisición o procesamiento. Estos parámetros pueden

clasificarse según el tipo de medición que realizan y el método empleado para normalizar la captación o segmentar la lesión, lo que ha permitido una integración más práctica de la cuantificación metabólica en el día a día clínico.

5.4.1. Valor de captación estandarizado (SUV, Standardized Uptake Value) y sus variantes

El SUV es el parámetro más utilizado en la práctica clínica diaria, aunque su utilidad clínica sigue siendo motivo de debate, desconociendo muchos médicos peticionarios su significado real.

Este valor representa la captación de FDG en una región determinada, normalizada generalmente por la actividad inyectada y la distribución corporal del paciente. Su mayor ventaja es la simplicidad de su cálculo, pero entre sus inconvenientes destaca la controversia sobre su utilidad clínica (dudas sobre si es representativo de la totalidad del tumor) (104–106).

Para el cálculo de SUV, hay varios métodos para normalizar la actividad de FDG por la distribución corporal:

- Por peso corporal (SUVbw, de sus siglas en inglés “body weight”).
- Por superficie corporal (SUVbs, de “bodysurface”).
- Por masa magra (SUVlbm, de “lean bodymass”). Éste también lo podemos encontrar abreviado como SUL.

El método de normalización más utilizado en la práctica clínica sigue siendo el basado en el peso corporal. Su principal ventaja es su sencillez: basta con conocer el peso del paciente y prácticamente todos los equipos lo incorporan de forma estandarizada. Sin embargo, cuando un paciente experimenta cambios relevantes en su composición corporal durante el tratamiento —algo relativamente frecuente en oncología—, el SUV normalizado por peso (SUVbw) puede variar de forma significativa y no reflejar con precisión los cambios metabólicos reales.

Para minimizar esta distorsión, la normalización por masa magra (SUVlbm o SUL) constituye la alternativa más fiable, ya que la masa magra se mantiene mucho más estable a lo largo del tratamiento. Pese a esta ventaja, su uso no se ha generalizado. Esto se debe tanto al desconocimiento

de este parámetro por parte de muchos operadores, como a que las fórmulas empleadas para su cálculo no son uniformes entre equipos y pueden producir errores en pacientes con índices de masa corporal elevados.

En cuanto a las variantes derivadas del SUV, las más empleadas son:

- SUV máximo (SUV_{máx}): refleja la captación más alta dentro de un volumen de interés (VOI, de sus siglas en inglés “volumen of interest”). Es el parámetro más extendido por su facilidad de obtención, pero tiene una capacidad limitada para representar el metabolismo global del tumor. Además, es especialmente sensible a múltiples fuentes de variación: factores técnicos, biológicos (como la glucemia o el movimiento del paciente) y físicos (como la colocación del VOI o las características de adquisición). Aunque históricamente se utilizó el umbral de 2.5 para distinguir lesiones benignas y malignas, hoy se considera un criterio poco fiable por su baja especificidad.
- SUV medio (SUV_{mean}): corresponde al valor medio del SUV dentro del VOI. Su utilidad es escasa si no se acompaña de un método de segmentación adecuado y, además, es poco reproducible, ya que se ve influido por el tamaño del VOI elegido.
- SUV pico (SUV_{peak}): representa el valor medio dentro de un pequeño VOI situado en la zona de mayor actividad metabólica del tumor. Se considera un parámetro más estable y representativo que el SUV_{máx}, y fue propuesto como estándar para evaluar respuesta en ensayos clínicos. No obstante, su uso ha disminuido por la falta de consenso en aspectos técnicos clave, como la forma y el tamaño del VOI, o el método exacto para posicionarlo.

5.4.2. Parámetros volumétricos: MTV y TLG

En los últimos años han tomado protagonismo varios parámetros diseñados para valorar no solo la intensidad metabólica de una lesión, sino también su extensión real, lo que parece ofrecer una imagen más fiel de la carga tumoral global. Entre ellos destacan dos:

- MTV o volumen metabólico tumoral (Metabolic Tumor Volume, de sus siglas en inglés): mide el volumen tumoral que presenta una captación tumoral determinada. Representa la extensión de la captación tumoral, más allá de la intensidad de captación.
- TLG o glucólisis tumoral total (Total Lesion Glycolysis, en inglés): es el producto del MTV por el SUV medio. En la práctica, resume en un solo valor tanto el tamaño de la lesión como su actividad metabólica.

De forma simple, se puede decir que estos parámetros reflejan el volumen de tumor que cumple una serie de características. Esas características van a ser definidas por las segmentaciones basadas en umbrales que nos van a delimitar el borde del tumor: se incluye a la lesión a estudio en una VOI y se selecciona un umbral por encima del cual los voxels van a ser incluidos en el cálculo del volumen. Los softwares actuales son capaces de hacer esa delimitación de forma automática, aumentando enormemente su reproducibilidad.

Existen dos formas principales de determinar el umbral a partir del cual se va a delimitar el borde tumoral, no habiendo demostrado ninguna de ellas una clara superioridad sobre la otra:

- Umbral de SUV fijo: los más comunes son SUV_{máx} de 2.5 o 3. Aquí se delimitaría el volumen tumoral que contenga voxels con valores SUV_{máx} superiores a 2.5 o 3, según el caso.
- Umbral dependiente del SUV_{máx} del interior del VOI, que normalmente es un porcentaje, siendo el más común el 40%. Aquí se delimitaría el borde tumoral en base a los valores que estén por encima del 40% del valor SUV_{máximo}.

Diversos estudios recientes han mostrado que estos parámetros volumétricos se correlacionan mejor que los SUV clásicos con la carga tumoral total y con la agresividad de la enfermedad. Además, estos parámetros han demostrado tener un relevante valor pronóstico, al asociarse de manera significativa con la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global de los pacientes (107–110).

Tabla 9. Resumen de parámetros de cuantificación metabólica en PET-TC.

Parámetro	Descripción	Utilidad clínica
SUVmáximo	Valor de captación más alto en un solo voxel; muy usado pero poco representativo del tumor global.	Fácil de obtener, pero sensible al ruido y poco representativo del metabolismo total.
SUVmedio	Promedio de captación dentro del volumen de interés (VOI).	Más precisa para representar la actividad tumoral global, pero dependiente del método de segmentación.
SUVpico	Promedio en un pequeño volumen centrado en la zona más captante; más representativo que el SUVmáx.	Ofrece equilibrio entre reproducibilidad y representatividad; menos usado por falta de estandarización.
SUVbw / SUVbs / SUL	Distintas formas de normalizar el SUV: por peso corporal (bw), superficie corporal (bs) o masa magra (SUL).	SUL: mejora la comparabilidad intrapaciente, especialmente en pacientes con cambios ponderales.
MTV (Metabolic Tumor Volume)	Volumen tumoral con captación significativa de FDG; refleja extensión metabólica.	Valor pronóstico superior al SUVmáx; útil para caracterizar carga tumoral metabólica.
TLG (Total Lesion Glycolysis)	Producto del MTV por el SUVmedio; combina información de tamaño y metabolismo tumoral.	Alto valor pronóstico; refleja la agresividad metabólica global del tumor.

VII. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

1. Justificación

El PET-TC con ^{18}F -FDG ofrece una visión directa del metabolismo tumoral, que está estrechamente relacionado con la proliferación celular, la vascularización y la respuesta a los tratamientos. Esta información funcional suele modificarse antes que los cambios anatómicos visibles en otras técnicas, de modo que el PET puede reflejar de forma más temprana la regresión tumoral. Por este motivo, se ha consolidado como una herramienta valiosa para monitorizar la respuesta a terapias sistémicas en distintos tipos de cáncer.

A pesar de que diversos estudios han investigado el papel del PET-TC en la evaluación de la respuesta terapéutica a la neoadyuvancia en el cáncer de mama, aún son limitadas las investigaciones sobre su rendimiento diagnóstico y el de los parámetros semicuantitativos derivados de la exploración. Los resultados publicados hasta la fecha sugieren que el PET podría identificar con mayor sensibilidad a las pacientes que alcanzan una respuesta completa, lo que tendría implicaciones importantes en la planificación preoperatoria y podría incluso evitar cirugías innecesarias en situaciones seleccionadas (86-88).

En un escenario clínico cada vez más orientado hacia la desescalada terapéutica y quirúrgica, incorporar el PET-TC en el algoritmo diagnóstico podría favorecer decisiones más ajustadas a la biología de cada tumor. Esto permitiría optimizar el uso de recursos y, al mismo tiempo, reducir intervenciones innecesarias para las pacientes. Su capacidad para combinar en una única exploración información anatómica y funcional, junto con la posibilidad de evaluar simultáneamente la enfermedad locorregional y sistémica, ha impulsado su consideración como complemento —e incluso como alternativa— a la resonancia magnética en determinados subgrupos (89-91).

Por todo lo anterior, resulta plenamente justificado profundizar en el rendimiento diagnóstico del PET-TC con ^{18}F -FDG para predecir la respuesta patológica tras la terapia sistémica primaria en el cáncer de mama.

2. Hipótesis

El PET-TC con ^{18}F -FDG presenta una alta capacidad para detectar la respuesta completa patológica, lo que podría contribuir a optimizar el abordaje preoperatorio y avanzar hacia una oncología de precisión.

3. Objetivo principal

Analizar el valor predictivo de la respuesta metabólica determinada mediante PET-TC con ^{18}F -FDG al finalizar el tratamiento quimioterápico neoadyuvante en pacientes con carcinoma de mama, para anticipar respuesta patológica completa.

4. Objetivos secundarios

- Establecer si existe correlación entre la respuesta metabólica final con PET-TC de la enfermedad local, ganglionar locorregional y ambas, y la respuesta patológica final, determinando factores predictivos metabólicos de respuesta o no respuesta a QTN.
- Valorar si la capacidad predictiva de respuesta al tratamiento del PET-TC está influenciada por los distintos subtipos tumorales del cáncer de mama.

VIII. MATERIAL Y MÉTODOS

1. Metodología de la investigación

1.1. Diseño del estudio

Estudio observacional prospectivo en el que se evaluaron pacientes con cáncer de mama e indicación de quimioterapia neoadyuvante, a las que se les realizaron PET-TC con ^{18}F -FDG antes y después de recibir el tratamiento sistémico primario.

1.2. Población de estudio

La muestra del estudio se incluye dentro de la población asistida en el Hospital General Universitario Morales Meseguer, centro de referencia del Área VI (Vega Media del Segura) del Servicio Murciano de Salud. Este hospital, de segundo nivel asistencial, da cobertura a una población aproximada de 273.000 habitantes distribuidos en 15 zonas básicas de salud, contando con un total de 39 Centros de Salud / Consultorios.

Desde Octubre de 2017 hasta Mayo de 2020 se incluyeron, de forma consecutiva, pacientes diagnosticadas de cáncer de mama subsidiarias de tratamiento sistémico primario y que cumplieran los criterios de inclusión. Se obtuvo consentimiento informado de todas las pacientes para la realización del PET-TC ^{18}F -FDG.

Ilustración 8. Área de Salud VI, de la Vega Media del Segura.

Se muestra el área de salud correspondiente al Hospital General Universitario Morales Meseguer, con sus zonas básicas de salud.



Fuente: Datos e imagen extraídos del portal público Murciasalud.

https://www.murciasalud.es/caps.php?op=mostrar_area&id_area=6&idsec=4294

1.2.1. Criterios de inclusión

- Mujeres mayores de 18 años.
- Confirmación histológica de cáncer de mama estadio II, III o carcinoma inflamatorio de mama, con indicación de quimioterapia neoadyuvante.
- Tratamiento multidisciplinar en los Hospitales General Universitario Morales Meseguer y Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca.

1.2.2. Criterios de exclusión

- Carcinoma intraductal.
- Contraindicación para recibir tratamiento quimioterápico.
- Mujeres embarazadas.
- Varones.

- Insuficiencia renal.
- Pacientes con otras enfermedades oncológicas intercurrentes.
- Tipo histológico carcinoma lobulillar.
- Subtipo tumoral Luminal A.
- Presencia de metástasis a distancia confirmadas detectadas por PET-TC o por otro método de imagen.
- Negativa de la paciente a participar en el estudio.

1.3. Protocolo de estudio

1.3.1. Circuito asistencial

En el circuito asistencial de las pacientes incluidas en el estudio participaron los siguientes servicios:

- Cirugía General, Oncología Médica, Anatomía Patológica y Radiodiagnóstico del Hospital General Universitario Morales Meseguer.
- Medicina Nuclear del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca.

1.3.2. Diagnóstico. Variables clínico-patológicas incluidas.

Las variables clínico-patológicas incluidas en el estudio fueron las siguientes:

- Edad al diagnóstico, en años.
- Altura, en cm.
- Peso corporal, en Kg.
- Estado menopáusico (sí / no).
- Edad de la menarquia.
- Número de gestaciones (inclusive pérdidas gestacionales).

- Lactancia materna con duración mayor a 3 meses (sí / no).
- Antecedentes personales de tratamiento hormonal: anticonceptivos orales o terapia hormonal sustitutiva (sí / no).
- Antecedentes personales de lesiones mamarias premalignas (sí / no).
- Antecedentes familiares de primer grado de cáncer (sí / no).
- Estilo de vida: activo o sedentario.
- Antecedentes personales de tabaquismo (sí / no).
- Lateralidad de la enfermedad mamaria: derecha, izquierda o bilateral.
- Cuadrante mamario afectado, multifocal o multicéntrico.
- Estatus clínico T, N y M del sistema de TNM de la AJCC 18ª edición.
- Estadío clínico, definido por el sistema TNM de la AJCC 18ª edición.

El diagnóstico histopatológico se obtuvo mediante biopsia con aguja gruesa (BAG) de la lesión mamaria, y BAG o PAAF (punción-aspiración con aguja fina) de los ganglios patológicos en caso de haberlos.

Las características biológicas analizadas en la pieza de biopsia pre-tratamiento fueron:

- Tipo histológico tumoral: carcinoma ductal invasivo o carcinoma lobulillar invasivo.
- Grado tumoral: grado I, II o III, según la clasificación de Nottingham.
- Panel inmunohistoquímico: positividad/negatividad y porcentaje de receptores de estrógenos, receptores de progesterona, estatus HER2.
 - La positividad hormonal (RE y RP) se estableció con un punto de corte del 10 %; aquellos tumores con ≥ 10 % de células positivas fueron clasificados como positivos, y los < 10 % como negativos.
 - El estatus HER2 fue clasificado según los criterios convencionales, considerando como HER2 negativo aquellos tumores con puntuaciones de 0, +1 o +2 en inmunohistoquímica e hibridación in situ (FISH) negativa, y como HER2 positivo aquellos con +2 FISH positiva o +3. Adicionalmente, se realizó una categorización complementaria diferenciando los tumores con baja expresión de HER2 (HER2-low) — definidos como +1 o +2 con FISH negativa— de aquellos con alta sobreexpresión de HER2 (high-HER2) —correspondientes a +2 con FISH positiva o +3.
 - Índice de proliferación Ki67%.

Todas las pacientes fueron estudiadas por técnicas de imagen radiológicas: ecografía mamaria y axilar, mamografía, con/sin resonancia magnética.

1.3.3. Tratamiento

Con respecto a las pautas de quimioterapia neoadyuvante, las pacientes recibieron regímenes estandarizados según el inmunofenotipo tumoral, con modificaciones puntuales pertinentes según contexto clínico.

- Pacientes Luminal B: esquema secuencial de Adriamicina y Ciclofosfamida x4 ciclos, seguido de Docetaxel x4 ciclos.
 - En algunas pacientes se cambió Adriamicina por Doxorrubicina, y en algún caso puntual la pauta fue Paclitaxel x12 semanas seguido de Adriamicina y Ciclofosfamida x4 ciclos.
- Pacientes Luminal B-HER2 y HER2 puro: Carboplatino, Docetaxel, Trastuzumab y Pertuzumab x6 ciclos.
- Pacientes Triple Negativo: esquema secuencial de Carboplatino y Paclitaxel x4 ciclos, seguido de Adriamicina y Ciclofosfamida a dosis densas x4 ciclos.

Tras la finalización del esquema quimioterápico, a las pacientes se les practicó mastectomía o cirugía conservadora mamaria. En cuanto al manejo axilar, se realizó linfadenectomía axilar reglada o biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) +/- técnica TAD (Targeted Axillary Dissection ó disección axilar dirigida, con semilla ferromagnética o arpón radiológico) con o sin linfadenectomía axilar.

Posteriormente recibieron tratamiento adyuvante en función de las condiciones clínicas y biológicas tumorales, y se sometieron a controles rutinarios según protocolo.

1.3.4. Valoración por técnica de imagen PET-TC ^{18}F -FDG

1.3.4.1. Protocolo de imagen

A todas las pacientes se les realizaron dos estudios PET-TC con ^{18}F -FDG:

- Un primer estudio basal, realizado antes del inicio del tratamiento quimioterápico neoadyuvante, al que en nuestro estudio denominamos PET1.
- Un segundo estudio, efectuado tras finalizar la quimioterapia y previo a la cirugía, denominado PET2.

Ambas exploraciones se realizaron en un equipo PET-TC Ingenuity TF (Philips Healthcare, Cleveland, OH, USA), que incorpora tecnología Time-of-Flight (Astonish TF) y utiliza detectores de cristal LYSO. El sistema ofrece una resolución espacial de aproximadamente 4–5 mm FWHM y una resolución temporal cercana a 500 ps. El tomógrafo computarizado integrado es un TC helicoidal de 64 cortes, empleado para la corrección de atenuación y la obtención de imágenes anatómicas.

La preparación previa de las pacientes consistió en un ayuno mínimo de seis horas antes de la administración del radiofármaco, junto con una adecuada hidratación oral. Se confirmó que los niveles de glucemia fueran inferiores a 160 mg/dl antes de inyectar 370 MBq de ^{18}F -FDG por vía intravenosa.

Posteriormente, las pacientes permanecieron en reposo durante 60 minutos, en una sala sin estímulos visuales, para asegurar una distribución homogénea del radiofármaco. Finalizado ese tiempo, se procedió a la adquisición de imágenes:

- Primero, se obtuvieron las imágenes TC (o de transmisión), que se emplearon para la localización anatómica de las lesiones y para la corrección por atenuación del estudio PET.
- A continuación, se realizó la adquisición de las imágenes PET (o de emisión), en modo tridimensional (3D), con un tiempo de 3 minutos por campo de visión.

Durante la adquisición, las pacientes fueron colocadas en decúbito supino, con los brazos elevados por encima de la cabeza, y el campo de visión se extendió desde la línea órbito-meatal hasta el tercio superior de los muslos.

1.3.4.2. Metodología de análisis de las imágenes PET-TC y procesamiento de parámetros cuantitativos

Todas las imágenes PET-TC fueron evaluadas tanto de manera visual cualitativa como semicuantitativa, por dos médicos nucleares con amplia experiencia en patología oncológica. La interpretación se realizó de forma independiente, y en los casos en los que existió discordancia entre ambos evaluadores, se llevó a cabo una revisión conjunta, alcanzando un consenso. Ambos expertos estaban ciegos a los datos clínicos del estadio tumoral, el subtipo molecular y la respuesta clínica o patológica a la quimioterapia.

El procesamiento de las imágenes se efectuó en una estación de trabajo Syngo Software System (Siemens Medical Imaging, Forchheim, Baviera, Alemania). En cada caso se revisaron las reconstrucciones en los tres planos ortogonales (axial, coronal y sagital), con corrección por atenuación, además de las imágenes de TC y las correspondientes fusiones PET-TC.

❖ Parámetros semicuantitativos extraídos del procesamiento

Para cada paciente se trazaron manualmente los volúmenes de interés (VOIs) sobre las lesiones evaluadas. A partir de estos contornos iniciales, el software generó de forma automática la delimitación del borde tumoral utilizando como criterio un umbral del 40% del SUV_{máx} presente dentro del VOI.

En ambos estudios PET (PET1 y PET2) se obtuvieron los parámetros semicuantitativos habituales: SUV_{máx}, MTV (volumen metabólico tumoral) y TLG (glucólisis tumoral total). Cada uno de ellos se calculó por separado para el tumor primario, la afectación ganglionar locorregional y el conjunto de ambas regiones. Por ejemplo, para SUV_{máx} se definieron los siguientes indicadores:

- SUV_{máx} T: correspondiente al tumor mamario.
- SUV_{máx} N: correspondiente a la enfermedad ganglionar locorregional (del inglés *node*).
- SUV_{máx} WB (*whole body*): SUV_{máx} T + SUV_{máx} N.

La misma clasificación se aplicó a los parámetros volumétricos:

- MTV T, MTV N, MTV WB (MTV T + MTV N).
- TLG T, TLG N, TLG WB (TLG T + TLG N).

Adicionalmente, se calculó el porcentaje de reducción entre PET1 y PET2 de cada parámetro, conocido como valor delta (Δ):

- $\Delta\text{SUVmáx T}$, $\Delta\text{SUVmáx N}$, $\Delta\text{SUVmáx WB}$
- $\Delta\text{MTV T}$, $\Delta\text{MTV N}$, $\Delta\text{MTV WB}$
- $\Delta\text{TLG T}$, $\Delta\text{TLG N}$, $\Delta\text{TLG WB}$

El cálculo de los valores delta se realizó mediante la siguiente fórmula:

$$\Delta\text{SUVmáx} = ((\text{SUVmáx PET1} - \text{SUVmáx PET2}) / \text{SUVmáx PET1}) \times 100 (\%)$$

❖ Valoración visual de la respuesta

Según la evaluación visual, el estudio PET2 se clasificó como:

- Estudio positivo: si se observaba cualquier captación superior al fondo fisiológico en mama, axila o cualquier localización ganglionar locorregional.
- Estudio negativo: si no existía captación por encima del tejido circundante.

Con base en esta valoración visual, cada paciente fue categorizada globalmente como:

- Respuesta metabólica completa (RMC): estudio negativo en mama y axila.
- No respuesta metabólica completa (noRMC): presencia de captación patológica / estudio positivo en al menos una de las dos localizaciones.

❖ Normas de procesamiento y posicionamiento de los VOIs

Para asegurar la reproducibilidad en la medición de parámetros cuantitativos, se siguió un protocolo estandarizado:

- **PET1 (basal):**
 - Las VOIs se colocaron manualmente sobre el área de mayor captación, tanto en la lesión mamaria como en la axila, incluyendo toda captación patológica. Después de este posicionamiento manual, el software realizó la delimitación automática en base al 40% del SUV_{máx} que ya se ha comentado previamente.

- **PET2 (tras tratamiento):**
 - Para SUV_{máx}:
 - Si había captación patológica residual, la VOI se ajustó al área correspondiente.
 - Si el estudio era negativo, es decir, sin captación, la VOI se colocó en la misma localización que en PET1, para mantener la comparabilidad.
 - Para MTV y TLG:
 - Lesión mamaria: si la captación era superior al parénquima circundante, se ajustó la VOI al área correspondiente. Si no superaba la captación del fondo, MTV y TLG se consideraron igual a 0.
 - Ganglios linfáticos axilares: si existía captación, aunque fuera baja, se ajustó la VOI al área correspondiente. Si no había captación detectable, MTV y TLG se asumieron como 0.

Este protocolo fue establecido debido a que, tras la quimioterapia, las lesiones residuales suelen presentar una captación muy baja o incluso ausente. En tales casos, si no se realiza un ajuste manual cuidadoso, la delineación automática que realiza el software podría sobreestimar artificialmente el volumen tumoral, generando errores en la cuantificación metabólica.

A continuación, se presentan dos casos ilustrativos de nuestra cohorte. El primero corresponde a una paciente que alcanzó una respuesta patológica completa (RPc) tras la quimioterapia neoadyuvante, en concordancia con los criterios metabólicos de respuesta completa en el PET. El segundo caso muestra una paciente con enfermedad residual (RCB-II), en la que el PET post-QTN identificó de forma precisa la captación tumoral persistente, reflejando la ausencia de RPc.

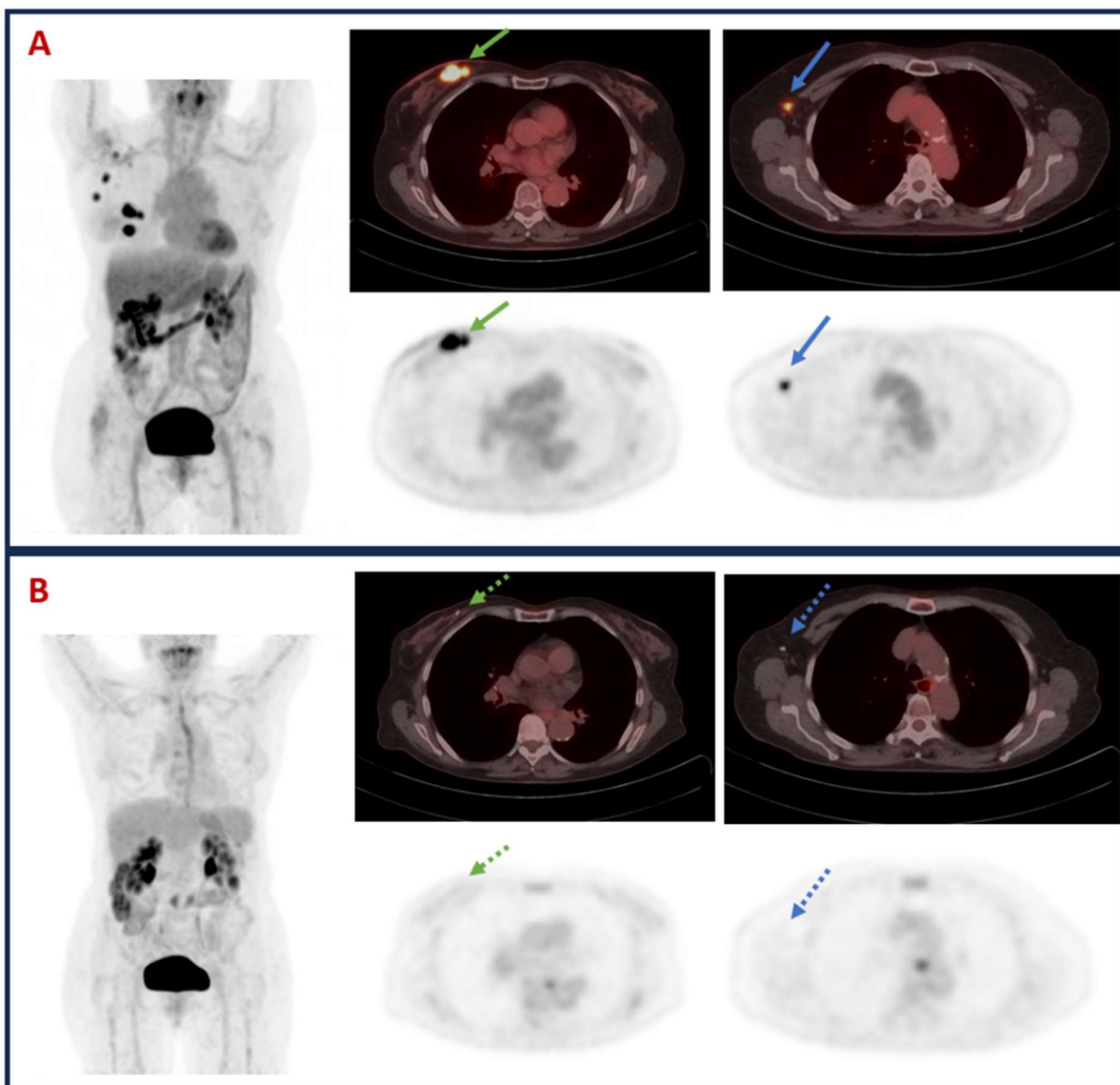


Ilustración 9. Caso ilustrativo nº 1: Paciente de 73 años con tumor en mama derecha Triple Negativo-lowHER, T2mN2, estadio IIIC, que alcanza RPc tras QTN (RCB-0) y criterios PET de RMC.

(A) PET-TC basal pre-QTN: imágenes MIP e imágenes axiales fusión PET-TC y PET de tumoración mamaria derecha (flechas verdes) y adenopatías axilares ipsilaterales (flechas azules). **(B)** PET-TC post-QTN: imágenes MIP e imágenes axiales fusión PET-TC y PET donde vemos ausencia total de captación en lesiones marcadas con clip radiológico en mama derecha y axila ipsilateral (flechas punteadas).

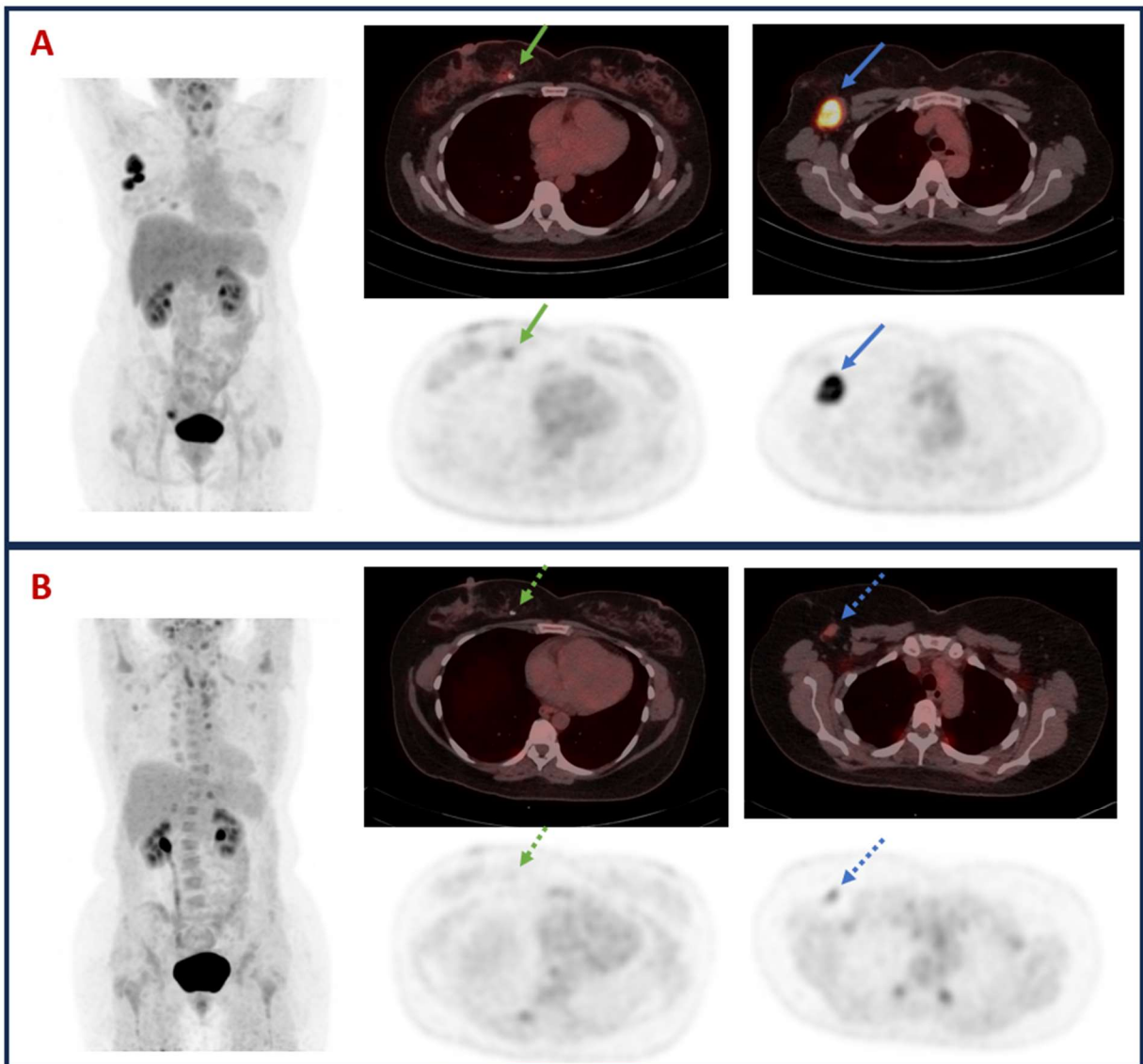


Ilustración 10. Caso ilustrativo nº2: Paciente de 45 años con tumor de mama derecha Luminal B-lowHER, T1m N2, estadio IIB y RCB-II tras QTN, que presenta criterios PET de noRMC.

(A) PET-TC basal pre-QTN: imágenes MIP e imágenes axiales fusión PET-TC y PET de tumoración mamaria derecha (flechas verdes) y conglomerado adenopático axilar ipsilateral (flechas azules). **(B)** PET-TC post-QTN: imágenes MIP e imágenes axiales fusión PET-TC y PET donde vemos persistencia de mínima captación en lesión residual mamaria derecha marcada con clip radiológico (flechas verdes punteadas) y moderada captación residual en axila ipsilateral (flechas azules punteadas), compatible con persistencia de enfermedad tumoral residual.

1.3.5. Valoración anatomopatológica de respuesta a QTN

El estudio anatomopatológico obtenido de la cirugía de la lesión primaria y de los ganglios axilares afectados tras la quimioterapia neoadyuvante, será el estándar de referencia para la evaluación de la respuesta al tratamiento con PET-TC ^{18}F -FDG.

La respuesta histopatológica se valoró mediante la clasificación RCB ó Residual Cancer Burden según la calculadora de la MD Anderson Cancer Center (<http://www3.mdanderson.org/app/medcalc/index.cfm?pagename=jsconvert3>) combinando los siguientes parámetros:

- Tamaño tumoral (mm x mm)
- Celularidad tumoral (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 en cuatro categorías: respuesta patológica completa (R_{Pc} o RCB-0) y tres clases de RCB (RCB-I, RCB-II y RCB-III).

Finalmente se clasifica la respuesta patológica en dos categorías: respuesta patológica completa (RCB-0) y no respuesta patológica completa (RCB-I, RCB-II y RCB-III).

La respuesta patológica completa mamaria se definió como la ausencia de carcinoma invasivo en la mama, sin tener en cuenta el componente in situ (ypT0/is). La respuesta patológica completa ganglionar se determinó cuando los ganglios estudiados producto de la biopsia selectiva del ganglio centinela o de la pieza de linfadenectomía axilar, no mostraban ningún grado de afectación en la histología (ypN0).

2. Análisis estadístico

2.1. Preparación de los datos

Los datos de todas las variables a estudio fueron recogidos y clasificados en una hoja de cálculo de Microsoft Excel. Posteriormente se exportaron al software informático IBM SPSS Statistics v.28.0 para su análisis estadístico.

2.2. Estadística descriptiva

Se realizó un análisis descriptivo de las variables.

Las variables cualitativas se expresaron mediante frecuencias absolutas y porcentajes.

Las variables cuantitativas se expresaron mediante la media aritmética y la desviación estándar (como medidas de tendencia central y de dispersión, respectivamente), junto con el rango (mínimo-máximo) entre paréntesis.

2.3. Estadística inferencial

2.3.1. Contraste de hipótesis

El contraste de hipótesis se centró en evaluar la asociación entre la respuesta patológica completa (RPc) y la respuesta metabólica completa (RMC), en función de las variables derivadas del PET-TC con ^{18}F -FDG. Se realizaron cruces entre RPc / noRPc y RMC / noRMC, tanto en muestra global como de forma estratificada por subtipos tumorales. A partir de las tablas de contingencia se calcularon medidas de rendimiento diagnóstico del PET-TC con ^{18}F -FDG frente al estándar anatomopatológico,

incluyendo sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN). Además, se calculó el coeficiente Kappa de Cohen para valorar el grado de concordancia entre la respuesta metabólica y la respuesta patológica final. Se emplearon pruebas de Chi-cuadrado o test exacto de Fisher para variables cualitativas.

Se consideró significación estadística un valor de $p < 0.05$ para todas las pruebas estadísticas.

2.3.2. Análisis univariante

Se llevó a cabo un análisis univariante de las variables PET-TC semicuantitativas obtenidas tanto en el estudio basal (PET1) como en el estudio post-tratamiento (PET2), incluyendo los valores de SUV_{máx}, TLG y MTV a nivel del tumor primario (T), de los ganglios linfáticos locorregionales (N) y del conjunto total (whole body, WB), así como sus correspondientes deltas (Δ). Estas variables se cruzaron con los grupos RPC / no RPC y RMC/noRMC para identificar diferencias significativas. Las variables cuantitativas se analizaron mediante la prueba t de Student o U de Mann–Whitney según distribución, evaluada previamente mediante el test de Shapiro–Wilk. Este análisis se realizó tanto en la cohorte global de 105 pacientes como en subgrupos según subtipo tumoral.

Para estudiar la relación entre las variables continuas, se realizó un estudio de correlación calculando el coeficiente de Pearson.

Nota: Aunque la categorización dicotómica de la respuesta metabólica en RMC / no RMC ya refleja una evaluación visual estandarizada del PET-TC post-tratamiento, el análisis de los parámetros semicuantitativos (SUV_{máx}, TLG, MTV y sus deltas) permite profundizar en el comportamiento metabólico del tumor desde una perspectiva cuantitativa. Al cruzar estas variables con la clasificación RMC / noRMC, se buscan identificar umbrales o patrones cuantificables que se correspondan con la interpretación categórica, lo que podría contribuir a una mayor objetividad y reproducibilidad en la evaluación metabólica. Este enfoque también permite explorar si existen discrepancias o límites diagnósticos difusos entre ambos métodos de valoración.

2.3.3. Análisis multivariante

Las variables PET-TC que resultaron significativas en el análisis univariante ($p < 0,05$) fueron incluidas en modelos de regresión logística binaria con el objetivo de identificar predictores independientes de RPc y de RMC. Se desarrollaron modelos separados para cada variable dependiente (RPc y RMC), tanto en la muestra global como por subtipos tumorales. Las variables independientes incluyeron parámetros semicuantitativos del PET1, PET2 y sus deltas (SUVmáx, TLG y MTV en T, N y WB). Se calcularon los Odds Ratios (OR) ajustados con sus respectivos intervalos de confianza del 95% (IC 95%), y se evaluó la calidad de ajuste mediante la prueba de Hosmer–Lemeshow.

3. Aspectos éticos

El protocolo del estudio se presentó y fue evaluado por el Comité de Ética de la Investigación del Hospital Clínico Universitario “Virgen de la Arrixaca”, obteniendo dictamen favorable para su realización siguiendo las normas de Buena Práctica Clínica (Referencia del estudio: 2016-12-2-HCUVA). Ver Anexo 1.

IX. RESULTADOS

1. Análisis descriptivo

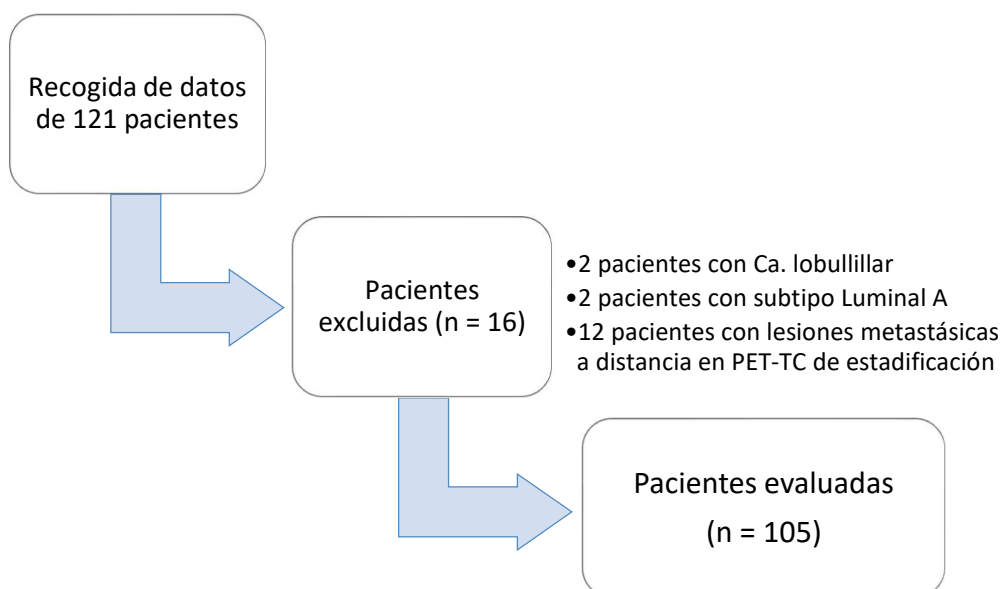
1.1. Características de la serie

La muestra de análisis final fue de 105 pacientes.

Se incluyeron inicialmente en el estudio a 121 pacientes con diagnóstico reciente de cáncer de mama e indicación de quimioterapia neoadyuvante, a las cuales se les realizó un PET-TC ^{18}F -FDG al diagnóstico y previo a inicio del tratamiento sistémico primario, y otro tras la finalización del mismo y antes de la cirugía.

De ellas, 16 pacientes cumplían alguno de los criterios de exclusión, por lo que no se incluyeron en el análisis final. Fueron excluidas por los siguientes motivos: 2 pacientes presentaban histología de carcinoma lobulillar, 2 pacientes presentaban subtipo tumoral Luminal A, y 12 pacientes fueron diagnosticadas de metástasis a distancia en PET-TC ^{18}F -FDG de estadificación.

Ilustración 11. Muestra de pacientes. Esquema resumen de pacientes incluidas y excluidas.



1.2. Estudio descriptivo

Las principales características clínicas al diagnóstico de las pacientes seleccionadas se han dividido en cuatro categorías: datos epidemiológicos; datos tumorales, patológicos e inmunohistoquímicos; datos referentes al tratamiento recibido y datos de respuesta a quimioterapia neoadyuvante.

1.2.1. Datos epidemiológicos

La edad media de las pacientes fue de 47 años, con un rango que osciló entre 36 y 58 años y una desviación estándar de 10,8 años.

Ilustración 12. Distribución de la muestra de pacientes del estudio por rangos etarios.



En la serie general predominaban las mujeres premenopáusicas (64.8%), con un IMC medio de 25.8 Kg/m² y multigestas. El resto de detalles de las características epidemiológicas se muestra en la Tabla 10.

Tabla 10. Resultados: Datos epidemiológicos.

Datos epidemiológicos

Edad			
media ± DE		47 ± 10,8	
		n	%
≤50 años		61	58,1%
>50 años		44	41,9%
Estado menopaúsico			
Premenopaúsico		68	64,8%
Postmenopaúsico		37	35,2%
Índice de masa corporal (IMC)			
media ± DE		25,8 ± 5,0	
<18,5		4	3,8%
≥18,5 - 25		44	41,9%
≥25-30		36	34,3%
≥30		21	20,0%
Edad de la menarquia (años)			
media ± DE		12 ± 1,3	
Número de embarazos			
0		22	21,0%
1-3		61	58,1%
≥4		22	21,0%
Lactancia >3m			
no		50	47,6%
sí		55	52,4%
Antecedentes personales de tratamiento hormonal			
no		50	47,6%
sí		55	52,4%
Antecedentes familiares de 1º grado de cáncer			
no		53	50,5%
sí		52	49,5%
Antecedentes personales de lesiones mamarias premalignas			
no		90	85,7%
sí		15	14,3%
Estilo de vida			
activo		80	76,2%
sedentario		25	23,8%
Antecedentes personales de tabaquismo			
no		63	60,0%
si		42	40,0%

1.2.2. Datos tumorales, patológicos e inmunohistoquímicos

El tumor primario se localizó en la mama derecha en 50 pacientes (47.6%) y en la mama izquierda en 55 pacientes (52.4%). En cuanto al patrón de distribución de los tumores en la glándula mamaria, 27 pacientes (25.7%) presentaban tumores multicéntricos, mientras que el resto tenían enfermedad unicéntrica, localizada en distintos cuadrantes mamarios según se detalla en la Tabla 11.

Respecto al grado histológico, 2 pacientes (1,9%) tenían tumores de grado I, 31 pacientes (29,5%) de grado II, y 72 pacientes (68,6%) de grado III.

La clasificación clínica TNM (8.ª edición) en cuanto al estatus cT y cN se muestra igualmente en la Tabla 11. En cuanto a la estadificación clínica global en el momento del diagnóstico:

- 4,8% de las pacientes estaban en estadio IB,
- 23,8% en estadio IIA,
- 30,5% en estadio IIB,
- 13,3% en estadio IIIA,
- 18,1% en estadio IIIB, y
- 9,5% en estadio IIIC.

Según la clasificación de la guía NCCN, se considera carcinoma localmente avanzado de mama (CLAM) a aquellos tumores clasificados como T4, N2 o N3. De acuerdo con este criterio, 47 pacientes (44,8%) presentaban CLAM al momento del diagnóstico, mientras que 58 pacientes (55,2%) no.

La clasificación inmunofenotípica se dividió en tres categorías:

- Luminal B: 20 pacientes (19,1%),
- HER2-enriquecido: 73 pacientes (69,5%), de los cuales:
 - 43 (40,9%) correspondían a low-HER2, y
 - 30 (28,6%) a high-HER2,
- Triple negativo (TN): 12 pacientes (11,4%).

El resto de datos concernientes al estatus de receptores hormonales se presentan en la Tabla 11.

Tabla 11. Resultados: Datos tumorales, patológicos e inmunohistoquímicos.

Datos tumorales, patológicos e inmunohistoquímicos

Lateralidad		
derecha	50	47,6%
izquierda	55	52,4%
Cuadrante/localización		
CSE	35	33,3%
CSI	5	4,8%
CIE	7	6,7%
CII	5	4,8%
LIE	9	8,6%
LIS	9	8,6%
LIInterna	2	1,9%
LIInferior	4	3,8%
Retroareolar	2	1,9%
Multicéntrico-difuso	27	25,7%
Histología		
CDI	105	100,0%
Grado tumoral		
I	2	1,9%
II	31	29,5%
III	72	68,6%
cT		
T1	7	6,7%
T2	69	65,7%
T3	24	22,9%
T4	5	4,8%
cN		
N0	29	27,6%
N1	31	29,5%
N2	32	30,5%
N3	13	12,4%
Estadio clínico		
IB	5	4,80%
IIA	25	23,80%
IIB	32	30,5%
IIIA	14	13,3%
IIIB	19	18,1%

IIIC	10	9,5%
Carcinoma localmente avanzando de mama (CLAM)		
Sí	47	44.8%
No	58	55.2%
Estatus de Receptores de Estrógenos		
Negativos (<10%)	36	34,3%
Positivos (≥10%)	69	65,7%
Estatus de Receptores de Progesterona		
Negativos (<10%)	48	45,7%
Positivos (≥10%)	57	54,3%
Estatus HER2		
Negativo	32	30,5%
lowHER	43	41,0%
highHER	30	28,6%
Ki67 %		
<20%	2	1,9%
≥20%	103	98,1%
Inmunofenotipo		
Luminal B	20	19,1%
HER2	73	69,5%
lowHER2	43	40,9%
highHER2	30	28,6%
Triple Negativo	12	11,4%

1.2.3. Tratamiento

En relación con los esquemas de quimioterapia neoadyuvante utilizados en las pacientes del estudio, los tumores con subtipo Luminal B fueron tratados principalmente con un esquema secuencial compuesto por 4 ciclos de Adriamicina y Ciclofosfamida, seguidos de 4 ciclos de Docetaxel (ACx4; Dx4). En función de comorbilidades, intolerancias u otros factores clínicos, en algunos casos se sustituyó la Adriamicina por Doxorrubicina. En otros, se optó por un régimen alternativo que consistió en 12 semanas de Paclitaxel, seguido de 4 ciclos de Adriamicina y Ciclofosfamida.

Para los tumores con sobreexpresión del receptor HER2, se empleó un esquema de 6 ciclos basado en la combinación de Trastuzumab, Pertuzumab, Carboplatino y Docetaxel (TCbHPx6).

En cuanto a los tumores triple negativos, se utilizó un tratamiento secuencial que incluyó 4 ciclos de Carboplatino y Paclitaxel, seguidos de 4 ciclos de Adriamicina y Ciclofosfamida en dosis densas (CPx4; ACddx4). En algunos casos, la primera parte del tratamiento fue reemplazada por Taxol.

Tabla 12. Resultados: Resumen de los esquemas quimioterápicos empleados.

Esquema terapéutico	Número de pacientes	%
ACx4; Dx4 y pautas equivalentes	51	48,6%
TCbHPx6	30	28,6%
CPx4; ACddx4 y pautas equivalentes	24	22,8%

En lo referente al tratamiento quirúrgico mamario posterior a la quimioterapia neoadyuvante (QTN), se realizó cirugía conservadora en 69 pacientes (65,7%), y mastectomía en 36 pacientes (34,3%).

Por último, 63 pacientes (60%) fueron sometidas a linfadenectomía axilar.

Tabla 13. Resultados: Resumen del manejo quirúrgico posterior al tratamiento sistémico primario.

Cirugía mamaria		
Mastectomía	36	34,30%
Cirugía conservadora	69	65,70%
Linfadenectomía axilar		
Sí	63	60,0%
No	42	40,0%

1.2.4. Datos de respuesta a Quimioterapia Neoadyuvante

La distribución de pacientes según las categorías de respuesta RCB (Residual Cancer Burden) fue la siguiente:

- RCB-0 o RPc en 39 pacientes (37,1%),
- RCB-I en 20 pacientes (19%),
- RCB-II en 32 pacientes (30,5%), y
- RCB-III en 14 pacientes (13,3%).

Agrupando la respuesta de forma dicotómica, se observó que 39 pacientes (37,1%) lograron una respuesta patológica completa (RPc, equivalente a RCB-0), mientras que 66 pacientes (62,9%) fueron clasificadas como no respuesta patológica completa (noRPc), correspondiente a las categorías RCB-I, RCB-II o RCB-III.

De acuerdo con los criterios de respuesta metabólica definidos previamente, 56 pacientes (53,3%) presentaron respuesta metabólica completa en el estudio PET-TC, y 49 pacientes (46,7%) no la alcanzaron.

Al analizar la respuesta patológica completa (RPc) según el inmunofenotipo tumoral, se encontró la siguiente distribución:

- 5 de las 20 pacientes con fenotipo Luminal B (25%) lograron RPc.
- 27 de las 73 pacientes con fenotipo HER2-enriquecido (37%) alcanzaron RPc, de las cuales:
 - 9 de 43 pacientes lowHER (20,9%),
 - 18 de 30 pacientes highHER (60%).
- En el grupo de tumores Triple Negativos (TN), 7 de las 12 pacientes (58,3%) presentaron RPc.

Del mismo modo, la respuesta metabólica completa (RMC) alcanzada por inmunofenotipo tumoral, siguió la distribución que se detalla en la Tabla 14.

Tabla 14. Resultados. Datos de respuesta a quimioterapia neoadyuvante.

Datos de Respuesta a Quimioterapia neoadyuvante

Residual Cancer Burden (RCB)			
0	39	37,1%	
I	20	19,0%	
II	32	30,5%	
III	14	13,3%	
Respuesta a Quimioterapia Neoadyuvante			
RPc (RCB 0)	39	37,1%	
noRPc (RCB 1, 2, 3)	66	62,9%	
Respuesta metabólica			
Respuesta metabólica completa	56	53,3%	
No Respuesta metabólica completa	49	46,7%	
Respuesta patológica completa (RPc) por IFT			
	n		
Luminal B	20	5	25,0%
HER2	73	27	37,0%
lowHER2	43	9	20,9%
HighHER2	30	18	60,0%
Triple Negativo	12	7	58,3%
Respuesta Metabólica Completa (RMC) por IFT			
	n		
Luminal B	20	13	65,0%
HER2	73	36	49,3%
lowHER2	43	15	34,9%
HighHER2	30	21	70,0%
Triple Negativo	12	7	58,3%

2. Análisis estadístico

2.1. Análisis de concordancia entre Respuesta Metabólica y Respuesta Patológica

2.1.1. Muestra global

Se evaluó la concordancia entre la respuesta metabólica en PET-TC y la respuesta patológica completa (RPc) tras quimioterapia neoadyuvante en el conjunto global de pacientes (n = 105).

Tabla 15. Tabla de contingencia 2x2 de predicción de RPc en el global de la muestra de pacientes.

	RMC	noRMC	total
RPc	36	3	39
noRPc	20	46	66
total	56	49	105

Nota interpretativa:

En este estudio, se considera la respuesta patológica completa (RPc) como el evento de referencia a predecir. Por tanto, cuando el PET-TC sugiere ausencia de captación (RMC), lo interpretamos como un resultado positivo del test, es decir, como predictor de RPc. Aunque esto contradice la nomenclatura clásica donde "positivo" se asocia a enfermedad, en nuestro modelo se ajusta a la finalidad diagnóstica del PET-TC: detectar la presencia de respuesta completa / no enfermedad.

Tabla 16. Parámetros de capacidad diagnóstica del PET-TC frente a RPc en la muestra global de pacientes.

s	0,92	
e	0,70	
VPP	0,64	
VPN	0,94	
Kappa	0,569	p <0,001

La tabla 16 muestra una asociación significativa entre ambas variables, con los siguientes resultados de capacidad diagnóstica para la RMC como test predictor de RPc:

- Sensibilidad (S): 0,92 → el PET identificó correctamente al 92% de las pacientes con RPc, mostrando alta capacidad de detección de respuestas completas.
- Especificidad (E): 0,70 → el 70% de las noRPc fueron correctamente clasificadas como noRMC, reflejando una adecuada capacidad para reconocer enfermedad residual.
- Valor predictivo positivo (VPP): 0,64 → cuando el PET indica RMC, hay un 64% de probabilidad de que realmente haya RPc.
- Valor predictivo negativo (VPN): 0,94 → cuando persiste captación metabólica (no RMC), la probabilidad de que exista enfermedad residual es del 94%, lo que confiere al PET un excelente rendimiento para sugerir ausencia de RPc.

El índice de concordancia de Kappa fue de 0,569, lo que indica una concordancia moderada a buena, con un nivel de significación estadísticamente significativo ($p < 0,001$).

2.1.2. Subtipo tumoral Luminal B

Se evaluó la concordancia entre RMC en PET-TC y RPc en las 20 pacientes de la muestra con tumores Luminal B (n = 20).

Tabla 17. Tabla de contingencia 2x2 de predicción de RPc en tumores Luminal B.

	RMC	noRMC	total
RPc	5	0	5
noRPc	8	7	15
total	13	7	20

Tabla 18. Capacidad diagnóstica del PET-TC para la predicción de RPc en tumores Luminal B.

s	1,00	
e	0,47	
VPP	0,38	
VPN	1,00	
Kappa	0,304	p 0,058

- Sensibilidad (S): 1,00. El PET identificó correctamente a todas las pacientes con RPc como RMC.
- Especificidad (E): 0,47. Sólo el 47% de las pacientes sin RPc fueron clasificadas correctamente como noRMC.
- Valor predictivo positivo (VPP): 0,38. Si el PET mostró RMC, sólo en el 38% de los casos la paciente realmente tenía RPc. Traduce una baja utilidad para confirmar respuesta completa en este subgrupo.
- Valor predictivo negativo (VPN): 1,00. Si el PET mostró noRMC, en el 100% de los casos la paciente no había logrado RPc, siendo así una excelente herramienta para descartar respuesta completa.
- Índice Kappa: 0,304 (p = 0,058). Indica una concordancia leve-moderada, sin alcanzar significación estadística. Puede deberse al tamaño muestral reducido.

Así, en el subgrupo Luminal B, la evaluación cualitativa del PET-TC mostró máxima sensibilidad y VPN, lo que lo convierte en una herramienta útil para descartar RPc cuando no se observa respuesta metabólica.

2.1.3. Subtipo tumoral HER2+ (HER2-low y high-HER2)

Tabla 19. Tabla de contingencia 2x2 de predicción de RPc en tumores HER2.

	RMC	noRMC	total
RPc	24	3	27
noRPc	12	34	46
total	36	37	73

Tabla 20. Capacidad diagnóstica del PET-TC para la predicción de RPc en tumores HER2.

s	0,89	
e	0,74	
VPP	0,67	
VPN	0,92	
Kappa	0,588	<0,001

Al igual que en apartados anteriores, se evaluó la concordancia entre RMC en PET y RPc, en este caso en las 73 pacientes con positividad para HER2. El análisis de resultados es el siguiente:

- Sensibilidad (S): 0,89. El 89% de las pacientes que lograron RPc fueron correctamente identificadas como RMC.
- Especificidad (E): 0,74. El 74% de las pacientes sin RPc fueron clasificadas como noRMC.
- Valor predictivo positivo (VPP): 0,67. Si el PET mostró RMC, había un 67% de probabilidad de que la paciente tuviera RPc.
- Valor predictivo negativo (VPN): 0,92. Si el PET mostró noRMC, había un 92% de probabilidad de que no existiera RPc. Una vez más, muestra una excelente capacidad para descartar respuesta completa.
- Índice Kappa: 0,588. Concordancia moderada-buena entre PET-TC y RPc.

2.1.4. Subtipo tumoral HER2-low

Se muestran los resultados del análisis de concordancia PET-TC Vs. RPc en las 43 pacientes con baja expresión de HER2 (lowHER).

Tabla 21. Tabla de contingencia 2x2 de predicción de RPc en tumores lowHER.

	RMC	noRMC	total
RPc	8	1	9
noRPc	7	27	34
total	15	28	43

Tabla 22. Capacidad diagnóstica del PET-TC para la predicción de RPc en tumores lowHER.

s	0,89	
e	0,79	
VPP	0,53	
VPN	0,96	
Kappa	0,549	p <0,001

Una vez más, destacan la elevada sensibilidad del 0,89 para la detección de RPc, y sobre todo el elevado valor predictivo negativo del 0,96 para descartar RPc.

La especificidad o capacidad para discriminar las no respondedoras es buena (0,79), siendo moderada la concordancia entre ambos métodos.

2.1.5. Subtipo tumoral high-HER2

Tabla 23. Tabla de contingencia 2x2 de predicción de RPc en tumores high-HER2.

	RMC	noRMC	total
RPc	16	2	18
noRPc	5	7	12
total	21	9	30

Tabla 24. Capacidad diagnóstica del PET-TC para la predicción de RPc en tumores high-HER2.

s	0,89	
e	0,58	
VPP	0,76	
VPN	0,78	
Kappa	0,493	p 0,006

En este subgrupo, el PET-TC mostró alto rendimiento para confirmar RPc (sensibilidad del 89%), con buenos valores predictivos y moderada concordancia.

2.1.6. Subtipo tumoral Triple Negativo

Tabla 25. Tabla de contingencia 2x2 de predicción de RPc en las 12 pacientes con tumores Triple Negativo.

	RMC	noRMC	total
RPc	7	0	7
noRPc	0	5	5
total	7	5	12

Tabla 26. Capacidad diagnóstica del PET-TC para la predicción de RPc en tumores Triple Negativo.

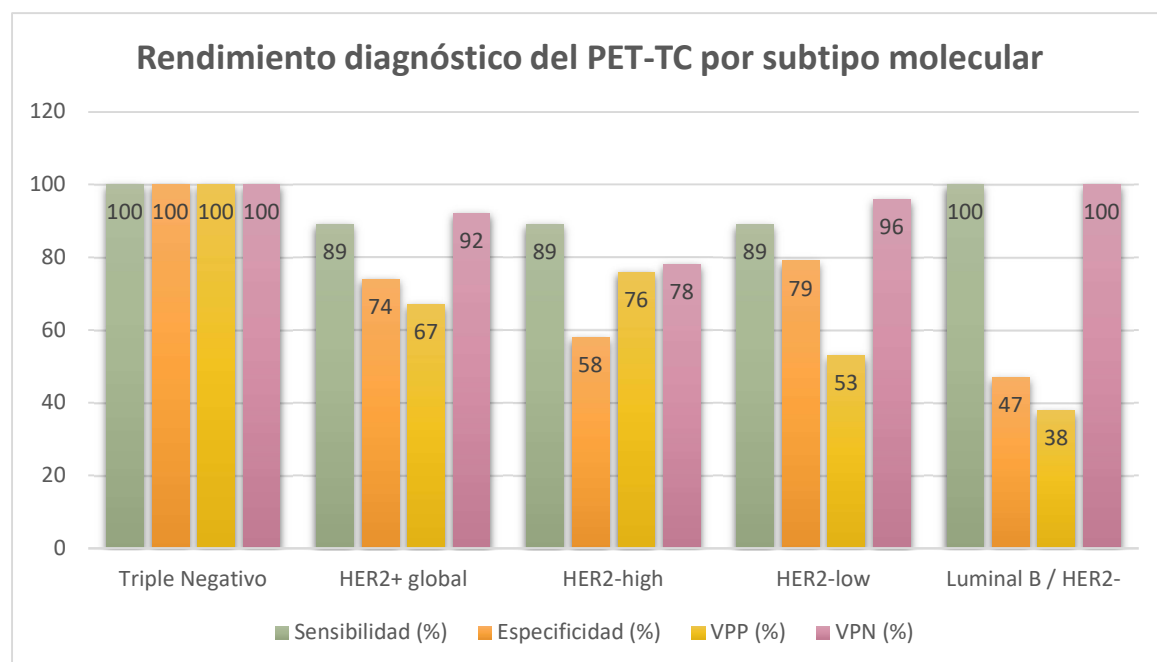
s	1,00	
e	1,00	
VPP	1,00	
VPN	1,00	
Kappa	1,00	p <0,001

En tumores Triple Negativos, la respuesta metabólica en PET predijo perfectamente la RPc. Todos los pacientes con RMC tuvieron RPc, y todos los noRMC no la lograron. Asimismo, la concordancia fue perfecta.

A continuación se presenta un gráfico comparativo del rendimiento diagnóstico del PET-TC por subtipo molecular.

Ilustración 13. Gráfico comparativo del rendimiento diagnóstico del PET-TC por subtipo molecular.

Se representan los indicadores de sensibilidad, especificidad, VPP y VPN en cada subtipo. Destaca la capacidad del PET-TC para descartar enfermedad residual en HER2-low (VPN 96%) y HER2+ (VPN 92%), así como la limitación confirmatoria en Luminal B / HER2- (VPP 38%) y HER2-low (VPP 53%).



2.2. Análisis univariante y multivariante

2.2.1. Análisis uni y multivariante de variables PET en relación con la Respuesta Patológica

2.2.1.1. Muestra global

Tabla 27. Análisis uni y multivariante de parámetros PET frente a Respuesta Patológica en la muestra global de pacientes.

	RPc	noRPc	p-valor univariante	p-valor multivariante	Odds Ratio (IC 95%)
n (%)	39 (37,1%)	66 (62,9%)			
PET 2					
delta T SUVmáx	79,25±16,84	73,05±14,46	0,049		
T TLG PET2	0,53±1,61	4,25±6,04	<0,001		
delta T TLG	98,06±6,35	89,72±13,94	<0,001		
T MTV PET2	0,40±1,27	2,85±3,39	<0,001	0,004	3,527 (1,493-8,335)
delta T MTV	94,12±19,28	67,63±37,17	<0,001		
N TLG PET2	0,25±0,86	2,35±6,33	0,02		
delta N TLG	99,03±3,13	96,05±5,98	0,004		
N MTV PET2	0,19±0,59	1,63±3,34	0,003		
delta N MTV	96,25±11,87	83,52±24,03	0,002		
WB SUVmáx PET2	2,12±0,75	2,93±2,17	0,025		
delta WB TLG	97,82±6,38	91,38±11,66	<0,001		
delta WB MTV	93,29±19,41	73,08±27,65	<0,001		

En las tablas se muestran únicamente aquellas variables que alcanzaron significación estadística ($p < 0,05$), tanto en uno como en otro análisis.

En la cohorte total de 105 pacientes se analizaron los parámetros semicuantitativos del PET-TC en función de si alcanzaban o no una respuesta patológica completa (RPc). En el análisis univariante se apreciaron diferencias claras entre ambos grupos, particularmente en las variaciones relativas de TLG, MTV y del MTV global (delta WB MTV), así como en los valores absolutos obtenidos en el estudio PET2, tanto a nivel del tumor primario como de la afectación ganglionar y del conjunto corporal.

Cuando todas estas variables se incorporaron al modelo multivariante, únicamente el MTV tumoral en el PET2 (T MTV PET2) se mantuvo como predictor independiente de RPc. Este parámetro mostró una asociación estadísticamente significativa ($p = 0,004$), con una Odds Ratio de 3,527 (IC 95%: 1,493–

8,335), lo que indica que un menor volumen metabólico tumoral tras la quimioterapia se relaciona de manera consistente con una mayor probabilidad de obtener una respuesta completa.

2.2.1.2. Subtipo tumoral Luminal B

Tabla 28. Análisis uni y multivariante de parámetros PET frente a Respuesta Patológica en el subtipo tumoral Luminal B.

	RPc	noRPc	p-valor univariante	p-valor multivariante	OR (IC 95%)
n (%)	5 (25%)	15 (75%)			
<u>PET 2</u>					
T TLG PET2	0,00±0,00	2,38±3,72	0,027		
delta T TLG	100,00±0,00	95,15±8,58	0,046		
T MTV PET2	0,00±0,00	1,83±2,67	0,019		
delta T MTV	100,00±0,00	84,63±25,30	0,034		
N TLG PET2	0,00±0,00	0,82±1,11	0,026		
delta N TLG	100,00±0,00	95,42±6,82	0,04		
N MTV PET2	0,00±0,00	0,92±1,26	0,027		
delta WB TLG	100,00±0,00	96,05±5,91	0,021		
delta WB MTV	100,00±0,00	86,69±20,42	0,024		

En el grupo de pacientes con tumores Luminal B (n = 20), el análisis univariante puso de manifiesto diferencias significativas en numerosos parámetros del PET, tanto en valores absolutos como en sus variaciones, y en todos los niveles evaluados —tumoral, ganglionar y global—. De hecho, todas las pacientes que alcanzaron una RPc mostraron ausencia completa de captación en el estudio post-tratamiento, un hallazgo que refuerza la estrecha relación entre la desaparición de la actividad metabólica y la obtención de una respuesta completa.

No obstante, cuando las variables significativas se introdujeron en el análisis multivariante, ninguna de ellas se mantuvo como predictor independiente de RPc. Este resultado sugiere que, en este subtipo biológico, la información aportada por los parámetros PET podría estar muy interrelacionada, sin que un único parámetro destaque con suficiente fuerza como marcador independiente.

2.2.1.3. Subtipo tumoral HER2+

Tabla 29. Análisis uni y multivariante de parámetros PET frente a Respuesta Patológica en el subtipo tumoral HER2+.

	RPc	noRPc	p-valor univariante	p-valor multivariante	OR (IC 95%)
n (%)	27 (37%)	46 (63%)			
<u>PET 2</u>					
T TLG PET2	0,60±1,75	4,83±6,78	<0,001		
delta T TLG	97,57±7,38	87,67±15,43	<0,001		
T MTV PET2	0,41±1,25	3,20±3,70	<0,001	0,01	3,157 (1,314-7,582)
delta T MTV	95,12±14,31	63,48±38,84	<0,001		
N MTV PET2	0,29±0,71	1,54±2,99	0,019		
WB SUVmáx PET2	2,21±0,82	3,01±2,45	0,048		
WB TLG PET2	0,85±2,11	6,61±10,74	<0,001		
delta WB TLG	97,23±7,39	89,68±13,12	0,002		
delta WB MTV	93,92±14,63	70,19±27,79	<0,001		

En el grupo de pacientes con tumores HER2 positivos (n = 73), el análisis univariante volvió a mostrar diferencias significativas en numerosos parámetros metabólicos, tanto en los valores post-tratamiento como en las variaciones respecto al estudio basal. Estas diferencias se observaron de forma consistente en las mediciones del tumor primario, la afectación ganglionar y el análisis global. En todos los casos, los pacientes con RPc presentaron valores metabólicos inferiores tras la quimioterapia, y mayores reducciones porcentuales respecto al PET basal.

En el análisis multivariante, el volumen metabólico tumoral en PET2 (T MTV PET2) permaneció como el único predictor independiente de RPc (p = 0,01; OR 3,157; IC 95%: 1,314–7,582). Este hallazgo respalda el papel del MTV residual como un marcador particularmente sólido en los tumores HER2+, donde la respuesta al tratamiento suele traducirse en reducciones drásticas de la carga metabólica tumoral.

2.2.1.4. Subtipo tumoral HER2-low

Tabla 30. Análisis uni y multivariante de parámetros PET frente a Respuesta Patológica en el subtipo tumoral HER2-low.

	RPc	noRPc	p-valor univariante	p-valor multivariante	OR (IC 95%)
n (%)	9 (20,9%)	34 (79,1%)			
<u>PET 2</u>					
delta T SUVmáx	82,94±13,57	70,65±15,87	0,04		
T TLG PET2	0,69±2,08	5,95±7,54	<0,001		
T MTV PET2	0,60±1,81	3,86±4,04	0,001		
delta T MTV	94,83±15,48	59,06±42,02	<0,001		
delta N TLG	100,00±0,00	95,59±6,41	<0,001		
delta N MTV	100,00±0,00	81,45±24,97	<0,001		
delta WB MTV	94,84±15,49	67,72±28,80	<0,001		
<u>PET 1</u>					
WB MTV PET1	10,42±6,82	17,39±9,40	0,044		

En el grupo lowHER (n = 43), el análisis univariante mostró diferencias significativas en diversos parámetros metabólicos, incluyendo valores absolutos y deltas en tumor, ganglios y cuerpo completo, así como en un parámetro volumétrico del PET basal (WB MTV PET1). En el análisis multivariante, ninguna de estas variables se mantuvo como predictor independiente de RPc.

2.2.1.5. Subtipo tumoral high-HER2

Tabla 31. Análisis uni y multivariante de parámetros PET frente a Respuesta Patológica en el subtipo tumoral high-HER2.

	RPc	noRPc	p-valor univariante	p-valor multivariante	OR (IC 95%)
n (%)	18 (60%)	12 (40%)			
<u>PET 2</u>					
T MTV PET2	0,31±0,89	1,31±1,27	0,028		
delta T MTV	95,27±14,15	75,99±25,38	0,03		
delta WB MTV	93,46±14,63	77,21±24,46	0,03		

En el subgrupo high-HER2, el análisis univariante identificó diferencias significativas en tres parámetros metabólicos. Sin embargo, ninguna variable mantuvo significación en el análisis multivariante.

2.2.1.6. Subtipo tumoral Triple Negativo

Tabla 32. Análisis uni y multivariante de parámetros PET frente a Respuesta Patológica en el subtipo tumoral Triple Negativo.

	RPC	noRPC	p-valor univariante	p-valor multivariante	OR (IC 95%)
n (%)	7 (58,3%)	5 (41,7%)			
<u>PET 2</u>					
T TLG PET2	0,64±1,69	4,49±3,17	0,021		
WB SUVmáx PET2	1,70±0,42	3,10±1,86	0,05		
WB MTV PET2	0,68±1,79	6,36±5,92	0,035		

Se exponen en la tabla los parámetros PET con diferencias significativas entre RPC / noRPC en el análisis univariante.

El modelo multivariante no identificó predictores independientes.

2.2.2. Análisis uni y multivariante de variables PET en relación con la Respuesta Metabólica

2.2.2.1. Muestra global

Tabla 33. Análisis uni y multivariante de parámetros PET frente a Respuesta Metabólica en la muestra global.

	RMC	noRMC	p-valor univariante	p-valor multivariante	OR (IC 95%)
n (%)	56 (53,3%)	49 (46,7%)			
<u>PET 2</u>					
T SUVmáx PET2	1,37±0,36	2,09±1,35	<0,001		
delta T SUVmáx	78,92±14,48	71,27±15,98	0,011		
T TLG PET2	0,08±0,60	6,05±6,22	<0,001		
delta T TLG	99,82±1,36	84,81±14,35	<0,001		
T MTV PET2	0,08±0,63	4,06±3,29	<0,001		
delta T MTV	98,26±13,03	53,71±35,33	<0,001		
N SUVmáx PET2	0,87±0,33	1,53±1,68	0,02		
N TLG PET2	0,13±0,62	3,20±7,18	0,01		
delta N TLG	99,47±2,34	94,55±6,41	<0,001	0,01	6,135 (1,533-24,549)
N MTV PET2	0,10±0,40	2,23±3,71	<0,001		
delta N MTV	98,37±6,13	76,89±25,98	<0,001		
delta WB SUVmáx	81,04±11,99	73,82±14,29	0,006		
delta WB TLG	99,59±1,84	87,12±12,21	<0,001		
delta WB MTV	97,55±13,36	61,19±24,86	<0,001	0,006	0,270 (0,105-0,690)
<u>PET 1</u>					
WB TLG PET1	58,49±60,37	124,49±209,44	0,038		

En la muestra global, el análisis univariante reveló diferencias significativas en múltiples parámetros metabólicos del PET, tanto post-tratamiento (PET2) como en sus respectivos deltas, así como en un valor basal (WB TLG PET1), con valores significativamente más bajos en el grupo con RMC.

En el análisis multivariante, dos variables se mantuvieron como predictores independientes de respuesta metabólica completa:

- Delta WB MTV (p = 0,006; OR = 0,270; IC95%: 0,105–0,690)
- Delta N TLG (p = 0,01; OR = 6,135; IC95%: 1,533–24,549)

Estos resultados reflejan que una mayor reducción del volumen metabólico total y una mayor reducción de la carga tumoral ganglionar se asocian significativamente con la probabilidad de alcanzar una RMC tras tratamiento.

2.2.2.2. Subtipo tumoral Luminal B

Tabla 34. Análisis uni y multivariante de parámetros PET frente a Respuesta Metabólica en subtipo tumoral Luminal B.

	RMC	noRMC	p-valor univariante	p-valor multivariante	OR (IC 95%)
n (%)	13 (65%)	7 (35%)			
PET 2					
T SUVmáx PET2	1,37±0,39	1,81±0,48	0,041		
T TLG PET2	0,00±0,00	5,10±4,01	0,015		
delta T TLG	100,00±0,00	89,62±10,23	0,036		
T MTV PET2	0,00±0,00	3,92±2,65	0,008		
delta T MTV	100,00±0,00	67,07±28,61	0,023		
N SUVmáx PET2	0,76±0,21	1,15±0,34	0,011		
N TLG PET2	0,00±0,00	1,41±1,14	0,017		
delta N TLG	100,00±0,00	92,15±7,44	0,031		
N MTV PET2	0,00±0,00	1,58±1,29	0,018		
delta N MTV	100,00±0,00	68,71±32,99	0,046		
delta WB TLG	100,00±0,00	91,53±6,08	0,01		
delta WB MTV	100,00±0,00	71,47±21,61	0,013		

Una vez más, el análisis univariante mostró diferencias significativas en múltiples parámetros PET, todos con valores post-tratamiento o delta menores en el grupo con RMC.

No se identificaron predictores independientes.

2.2.2.3. Subtipo tumoral HER2+

Tabla 35. Análisis uni y multivariante de parámetros PET frente a Respuesta Metabólica en subtipo HER2+.

	RMC	noRMC	p-valor univariante	p-valor multivariante	OR (IC 95%)
n (%)	36 (49,3%)	37 (50,7%)			
<u>PET 2</u>					
T SUVmáx PET2	1,39±0,38	2,12±1,52	0,007		
delta T SUVmáx	77,78±14,66	69,72±16,32	0,03		
T TLG PET2	0,00±0,00	6,44±6,86	<0,001		
delta T TLG	100,00±0,00	82,90±15,33	<0,001		
T MTV PET2	0,00±0,00	4,27±3,55	<0,001		
delta T MTV	100,00±0,00	51,04±35,94	<0,001		
delta N TLG	99,19±2,87	94,76±6,46	0,002		
N MTV PET2	0,15±0,48	2,06±3,28	0,004		
delta N MTV	97,53±7,46	76,91±25,48	<0,001		
WB SUVmáx PET2	2,09±0,68	3,32±2,66	0,009		
delta WB SUVmáx	80,32±11,26	72,12±15,32	0,011		
delta WB TLG	99,65±1,57	85,49±13,32	<0,001		
delta WB MTV	98,91±4,11	59,57±24,20	<0,001		
<u>PET 1</u>					
N TLG PET1	19,04±16,60	36,99±42,70	0,043		

El análisis univariante mostró diferencias significativas en numerosos parámetros metabólicos, con valores más bajos o reducciones más marcadas en pacientes con RMC.

Ninguna de las variables alcanzó significación en el análisis multivariante.

2.2.2.4. Subtipo tumoral HER2-low

Tabla 36. Análisis uni y multivariante de parámetros PET frente a Respuesta Metabólica en el subtipo HER2-low.

	RMC	noRMC	p-valor univariante	p-valor multivariante	OR (IC 95%)
n (%)	15 (34,9%)	28 (65,1%)			
<u>PET 2</u>					
delta T SUVmáx	81,07±11,48	69,01±16,77	0,017		
T TLG PET2	0,00±0,00	7,44±7,61	<0,001		
delta T TLG	100,00±0,00	82,32±16,90	<0,001		
delta T MTV	100,00±0,00	48,63±40,15	<0,001		
delta N TLG	100,00±0,00	94,36±6,77	<0,001		
N MTV PET2	0,00±0,00	2,24±3,48	0,004		
delta N MTV	100,00±0,00	76,26±26,02	<0,001		
WB SUVmáx PET2	1,93±0,48	3,64±2,95	0,033		
delta WB SUVmáx	82,45±8,87	72,14±15,37	0,022		
delta WB TLG	100,00±0,00	85,47±14,37	<0,001		
delta WB MTV	100,00±0,00	59,14±25,98	<0,001		
<u>PET 1</u>					
T MTV PET1	6,00±3,93	11,24±7,44	0,015		
N TLG PET1	16,41±16,73	39,69±45,04	0,031		
WB MTV PET1	10,26±6,23	18,97±9,34	<0,001		

En el subgrupo HER2-low, el análisis univariante mostró diferencias estadísticamente significativas en numerosos parámetros metabólicos, tanto post-tratamiento como del PET basal y valores delta, con valores más favorables en el grupo con RMC.

En el modelo multivariante, ninguna variable se mantuvo como predictor independiente.

2.2.2.5. Subtipo tumoral high-HER2

Tabla 37. Análisis uni y multivariante de parámetros PET frente a Respuesta Metabólica en el subtipo tumoral high-HER2.

	RMC	noRMC	p-valor univariante	p-valor multivariante	OR (IC 95%)
n (%)	21 (70%)	9 (30%)			
<u>PET 2</u>					
T SUVmáx PET2	1,40±0,38	1,83±0,54	0,02		
T TLG PET2	0,00±0,00	3,33±1,37	<0,001		
delta T TLG	100,00±0,00	84,70±9,46	0,001		
T MTV PET2	0,00±0,00	2,36±0,66	<0,001		
delta T MTV	100,00±0,00	58,52±17,03	<0,001		
WB TLG PET2	0,25±0,86	3,72±1,81	<0,001		
delta WB TLG	99,40±2,04	85,53±10,06	0,003		
delta WB MTV	98,12±5,29	60,92±18,85	<0,001		
<u>PET 1</u>					
WB MTV PET1	17,60±19,01	8,49±3,96	0,047		

Se repiten las tendencias en el análisis univariante, sin identificarse predictores independientes en el modelo multivariante.

2.2.2.6. Subtipo Triple Negativo

Tabla 38. Análisis uni y multivariante de parámetros PET frente a Respuesta Metabólica en subtipo Triple Negativo.

	RMC	noRMC	p-valor univariante	p-valor multivariante	OR (IC 95%)
n (%)	7 (58.3%)	5 (41,7%)			
<u>PET 2</u>					
T TLG PET2	0,64±1,69	4,49±3,17	0,021		
WB SUVmáx PET2	1,70±0,42	4,00±1,86	0,05		
WB MTV PET2	0,68±1,79	6,36±5,92	0,035		

Tres parámetros metabólicos post-tratamiento mostraron diferencias significativas entre los grupos con y sin RMC en el análisis univariante. No se identificaron predictores independientes en el análisis multivariante.

X. DISCUSIÓN

1. Marco de interpretación y objetivos

Las técnicas de imagen desempeñan un papel fundamental en el seguimiento y manejo del carcinoma de mama, especialmente en el contexto de la quimioterapia neoadyuvante (QTN). Durante los últimos años, la investigación se ha centrado en identificar el método de imagen más eficaz y fiable para valorar la respuesta terapéutica, planificar la cirugía posterior y, en el futuro, incluso prescindir de ella en aquellas pacientes en las que se confirme por imagen la ausencia de enfermedad residual. A pesar de los avances alcanzados, la confirmación definitiva de la respuesta patológica completa (RPC) continúa dependiendo del estudio histológico de la pieza quirúrgica, lo que supone una intervención potencialmente innecesaria en los casos de respuesta completa. Surge así la necesidad de disponer de técnicas no invasivas capaces de ofrecer una estimación precisa y reproducible de la respuesta tumoral, que faciliten la toma de decisiones y reduzcan los riesgos asociados al tratamiento quirúrgico.

En la práctica clínica habitual, la valoración de la mama se realiza mediante diferentes técnicas complementarias —mamografía, ecografía, tomosíntesis y, sobre todo, resonancia magnética (RM)—. Esta última es, en la actualidad, la modalidad de referencia para monitorizar la respuesta a la QTN por su elevada sensibilidad para detectar enfermedad residual. Sin embargo, factores como la variabilidad interobservador, el coste, la disponibilidad y determinadas contraindicaciones clínicas han impulsado la búsqueda de métodos funcionales que puedan complementar o, en determinados escenarios, sustituir su uso. En este contexto, la tomografía por emisión de positrones con ^{18}F -FDG (PET-TC ^{18}F -FDG) ha emergido como una alternativa prometedora por su capacidad para detectar alteraciones metabólicas precoces que preceden a los cambios estructurales.

Esta capacidad para identificar modificaciones en la actividad metabólica tumoral antes de que existan alteraciones morfológicas visibles, convierte al PET-TC con ^{18}F -FDG en un biomarcador temprano potencial de respuesta. Esta característica resulta especialmente útil durante la QTN, etapa en la que los cambios estructurales pueden tardar en hacerse evidentes. En la última década, múltiples estudios han explorado su utilidad, tanto mediante la valoración cualitativa de la respuesta metabólica completa (RMC), como a través del análisis semicuantitativo de parámetros como SUVmáx, SUVmean, SULpeak, MTV o TLG, con resultados dispares según el diseño del estudio y el subtipo tumoral evaluado.

La capacidad del PET-TC para predecir la RPC de forma consistente continúa siendo objeto de debate, sobre todo cuando se analizan conjuntos heterogéneos sin considerar las diferencias biológicas entre

subtipos tumorales. Diversos trabajos recientes indican que la correlación entre RMC y RPc varía significativamente, siendo más elevada en tumores HER2 positivos y triple negativos, y menor en los luminales (54,76,77).

En el presente trabajo se efectuó una evaluación sistemática del valor del PET-TC basal y final en una cohorte de 105 pacientes con carcinoma de mama tratadas con QTN, comparando los resultados con el patrón oro histopatológico (RPc). Este tamaño muestral representa una aportación relevante, al superar ampliamente el número de pacientes de estudios previos como los de Park 2011 (n = 32) (75), Kitajima 2018 (n = 56) (81), Tokuda 2021 (n = 29) (111), o Baysal 2022 (n= 88) (77), aunque se mantiene por debajo de metaanálisis más extensos como los de Han 2020 (n = 920) (54) o Caracciolo 2023 (n = 842) (112), reuniendo estos últimos trabajos datos agregados de estudios más pequeños.

A diferencia de otros estudios, se llevó a cabo además una estratificación por subtipo molecular, lo que permitió analizar si el comportamiento metabólico y la capacidad predictiva del PET-TC difieren de forma significativa entre tumores Luminal B, HER2 positivos y triple negativos, aportando una visión más personalizada y clínicamente aplicable.

La revisión de la literatura pone de manifiesto que la mayoría de los trabajos centrados en el valor diagnóstico del PET-TC en el cáncer de mama han analizado su aplicación temprana, es decir, tras los primeros ciclos de QTN (conocido como PET intermedio o interim), evaluando tanto su capacidad para anticipar la RPc como su valor pronóstico de supervivencia (50,53,55,69). En cambio, son menos numerosos los estudios que investigan su utilidad al finalizar el tratamiento sistémico primario, momento decisivo para la planificación quirúrgica.

Existen varios motivos que justifican la relevancia de evaluar la respuesta metabólica al término de la QTN:

- En primer lugar, los esquemas terapéuticos empleados en el tratamiento del cáncer de mama suelen ser secuenciales, con distintos agentes administrados en diferentes fases del tratamiento. Un análisis precoz tras los primeros ciclos refleja solo la respuesta parcial a parte del tratamiento, sin captar el efecto global del régimen completo.
- En segundo lugar, aunque se ha demostrado que una respuesta metabólica precoz se asocia a mayor probabilidad de RPc y mejor pronóstico, en la práctica clínica rara vez se modifica la pauta terapéutica en función de los hallazgos del PET intermedio, completando la mayoría de las pacientes el esquema de quimioterapia preestablecido aun con respuesta subóptima.
- Por último, contar con una técnica de imagen fiable al finalizar la QTN tiene repercusiones directas en la planificación quirúrgica. Una RMC en mama puede favorecer una cirugía

conservadora, mientras que una buena respuesta ganglionar puede justificar la omisión de la linfadenectomía axilar. Por el contrario, una respuesta insuficiente detectada en PET puede orientar hacia una cirugía más amplia y agresiva, ajustando el procedimiento a la respuesta real.

El objetivo principal del presente trabajo fue determinar la capacidad diagnóstica del PET-TC con ^{18}F -FDG para predecir la RPc tras QTN, tanto desde una perspectiva binaria (RMC vs. no RMC) como mediante la evaluación de parámetros semicuantitativos, y analizar su rendimiento según el perfil biológico del tumor. Con este análisis se pretende contribuir al desarrollo de estrategias no invasivas de evaluación de respuesta que permitan optimizar la selección terapéutica y evitar intervenciones quirúrgicas innecesarias en determinados subgrupos de pacientes.

2. Revisión general de hallazgos del estudio

El presente trabajo incluyó a 105 pacientes con diagnóstico reciente de carcinoma ductal infiltrante de mama, que fueron tratadas con quimioterapia neoadyuvante (QTN) y evaluadas mediante PET-TC con ^{18}F -FDG en dos momentos clave: antes del inicio del tratamiento (PET basal) y tras su finalización, antes de la cirugía (PET post-QTN). El objetivo fue analizar la capacidad del PET, tanto en su componente cualitativo (respuesta metabólica completa, RMC) como cuantitativo (parámetros semicuantitativos), para predecir la respuesta patológica completa (RPc) determinada en la pieza quirúrgica.

En la muestra global, 39 pacientes (37,1%) alcanzaron RPc (RCB-0) y 56 (53,3%) presentaron RMC en el PET post-QTN. La correlación entre RMC y RPc mostró una sensibilidad del 92%, especificidad del 70%, valor predictivo positivo (VPP) del 64% y valor predictivo negativo (VPN) del 94%, con una concordancia entre ambas variables moderada-buena (índice Kappa = 0.569; $p < 0.001$). Estos hallazgos refuerzan el valor del PET-TC como herramienta predictiva, capaz de estimar con alta probabilidad la RPc cuando muestra RMC, y de sugerir enfermedad residual cuando persiste captación metabólica tras la QTN.

El análisis estratificado por subtipo molecular mostró diferencias relevantes:

- En los subtipos más agresivos, como el triple negativo y el HER2 positivo, el PET-TC mostró una sensibilidad elevada para la detección de RPc, manteniendo valores adecuados de especificidad y de predicción.
- En el subgrupo Luminal B, aunque la sensibilidad alcanzó el 100%, la especificidad descendió al 47%, pese a conservar un VPN alto. La elevada sensibilidad contrasta con una menor especificidad, reduciendo la capacidad del PET-TC para anticipar RPc. Sin embargo, el VPN alto confirma que la persistencia de captación sigue siendo un indicador fiable de enfermedad residual.

Desde el punto de vista cuantitativo, se estudiaron numerosos parámetros metabólicos del PET, tanto basales como posteriores al tratamiento, así como sus variaciones relativas (valores delta, esto es, reducción relativa entre el PET pre-tratamiento y el PET fin de tratamiento), en relación con la respuesta patológica (RPc/noRPc). En el análisis univariante, los parámetros MTV y TLG del tumor en

PET2, así como sus reducciones entre ambos estudios PET (Δ MTV y Δ TLG), mostraron diferencias significativas entre pacientes con y sin RPc. En el análisis multivariante, el MTV tumoral post-QTN (T MTV PET2) se mantuvo como único predictor independiente de RPc en la muestra global ($p = 0,004$; OR = 3,527; IC 95%: 1,493–8,335).

Asimismo, al relacionar los parámetros semicuantitativos PET con la categorización dicotómica de respuesta metabólica (RMC / noRMC), se identificaron dos predictores independientes en el análisis multivariante:

- Δ WB MTV ($p = 0,006$; OR = 0,270): una reducción mayor del volumen metabólico total se asocia con mayor probabilidad de RMC.
- Δ N TLG ($p = 0,01$; OR = 6,135): un descenso pronunciado en la carga tumoral ganglionar se relaciona con mayor probabilidad de RMC.

En conjunto, los hallazgos apuntan a que los parámetros volumétricos y de carga tumoral derivados del PET, especialmente tras la QTN, constituyen indicadores útiles de respuesta y potenciales herramientas de apoyo en la toma de decisiones clínicas individualizadas.

Aunque el tamaño muestral del estudio ($n = 105$) es superior al de muchos trabajos previos sobre esta materia, la distribución por subtipos moleculares continúa siendo limitada, lo que condiciona la interpretación de los resultados específicos de cada grupo biológico. No obstante, el carácter prospectivo y unicéntrico del estudio, junto con la homogeneidad de los protocolos diagnósticos y terapéuticos aplicados, ha permitido mantener una elevada coherencia metodológica y realizar una estratificación rigurosa por subtipo tumoral, lo que aporta solidez y relevancia clínica a los resultados obtenidos.

3. Correlación entre Respuesta Metabólica y Respuesta Patológica

El presente estudio tuvo como propósito principal analizar la relación entre la respuesta metabólica completa (RMC) evaluada mediante PET-TC tras la quimioterapia neoadyuvante (QTN) y la respuesta patológica completa (RPc) determinada en la pieza quirúrgica. En este marco, la sensibilidad del PET-TC se consideró como su capacidad para identificar correctamente a las pacientes que alcanzaron RPc, permitiendo valorar su utilidad como herramienta diagnóstica no invasiva. Para ello se elaboraron tablas de contingencia y se calcularon los principales indicadores de rendimiento diagnóstico, incluyendo sensibilidad, especificidad y valores predictivos.

Antes de interpretar los resultados de concordancia entre el PET-TC y la anatomía patológica, conviene aclarar la terminología diagnóstica empleada para evitar ambigüedades conceptuales. En este trabajo se definió como RMC la ausencia de captación patológica en el PET realizado tras la QTN, lo que equivaldría a un PET “negativo”. Por el contrario, una no RMC implicó la persistencia de captación patológica residual, es decir, un PET “positivo”. Esta nomenclatura puede resultar confusa, ya que en este estudio la RPc se tomó como evento de referencia. Así, un PET sin captación que predice RPc corresponde a un verdadero positivo (VP), mientras que un PET con captación que anticipa la no RPc se clasifica como verdadero negativo (VN). De este modo, el valor predictivo negativo (VPN) hace referencia a la probabilidad de que una respuesta metabólica incompleta (no RMC, PET positivo) se asocie a enfermedad residual. Esta aclaración resulta esencial para interpretar correctamente los indicadores de capacidad diagnóstica presentados a continuación.

Tabla 39. Tabla resumen de términos de capacidad diagnóstica del estudio.

	RMC (PET -)	noRMC (PET +)
RPc	VP	FN
noRPc	FP	VN

En la cohorte global, 56 pacientes (53,3 %) presentaron RMC en el PET post-QTN y 39 (37,1 %) alcanzaron RPc (RCB-0). La concordancia entre ambas variables fue moderada a buena (índice Kappa = 0,569; $p < 0,001$). En cuanto al rendimiento diagnóstico, el PET-TC mostró una sensibilidad del 92%, especificidad del 70 %, valor predictivo positivo (VPP) del 64 % y valor predictivo negativo (VPN) del 94%.

Estos resultados confirman la elevada capacidad del PET-TC para anticipar la respuesta patológica completa tras la QTN, fundamentada en su alta sensibilidad. Asimismo, la persistencia de captación metabólica (no RMC) mostró un VPN muy elevado, lo que la relaciona de forma fiable con la presencia de enfermedad residual. En conjunto, el PET-TC se consolida como una herramienta útil tanto para predecir RPc cuando muestra RMC como para sugerir enfermedad residual cuando persiste captación metabólica.

Los resultados obtenidos son coherentes con los publicados en otros trabajos recientes. Liu et al. en 2015 (55), en un metaanálisis que incluyó 6 estudios con 382 pacientes evaluadas con PET-TC y RM en la misma cohorte, observaron una sensibilidad superior del PET-TC frente a la RM (86 % vs 65 %), aunque con una especificidad algo menor (72 % vs 88 %). Este patrón sugiere que el PET-TC es más sensible para confirmar la respuesta completa, mientras que la RM es más sensible para detectar enfermedad residual. En conjunto, ambos métodos se consideran complementarios dentro de un enfoque multimodal.

Park et al. en 2011 (75), en una cohorte de 32 pacientes, informaron de una sensibilidad del 100%, especificidad del 62.5%, VPP del 47.1% y VPN del 100%, valores próximos a los obtenidos en la presente serie.

De forma similar, un metaanálisis de 2017 (76) que integró 56 estudios mostró una sensibilidad del 90% para el PET-TC frente al 60% de la RM, aunque con menor especificidad (40% vs 97%), lo que refuerza la naturaleza complementaria de ambas técnicas.

Por su parte, Kitajima et al. en 2018 (81) evaluaron retrospectivamente los criterios PERCIST en 56 pacientes con cáncer de mama tras QTN y obtuvieron una sensibilidad y VPN del 100%, aunque con una especificidad (30.6%) y VPP (41.9%) más bajos.

En la serie actual, tanto la especificidad como el VPP fueron superiores a los descritos en los estudios mencionados. Esta diferencia podría explicarse por los criterios de inclusión empleados, que excluyeron carcinomas lobulillares y subtipos luminales A, caracterizados por su baja avidéz glucídica y limitada respuesta metabólica, factores que reducirían el rendimiento diagnóstico del PET-TC.

Por último, un estudio reciente de Baysal et al. en 2022 (77), con 88 pacientes evaluadas mediante PET-TC y RM tras tratamiento sistémico primario, comunicó cifras muy similares a las de esta serie: sensibilidad del 100%, especificidad del 75.7%, VPP del 57.9% y VPN del 100%, confirmando el perfil robusto del PET-TC como herramienta diagnóstica fiable y consistente en este escenario clínico.

Las técnicas de imagen anatómicas, como la tomografía computerizada (TC), la ecografía, la mamografía o incluso la resonancia magnética (RM), pueden presentar limitaciones importantes para diferenciar tejido tumoral residual de los cambios reactivos inducidos por la quimioterapia, como necrosis, edema o fibrosis, lo que también puede dificultar la valoración de la reducción tumoral tras el tratamiento (81).

En este sentido, el PET-TC con ^{18}F -FDG aporta una ventaja relevante al tratarse de una técnica funcional que evalúa la actividad metabólica tumoral de forma independiente a la morfología, superando parte de las limitaciones propias de las técnicas morfológicas y constituyendo una herramienta de especial valor para la evaluación de la respuesta terapéutica.

No obstante, el PET-TC no está exento de limitaciones y puede producir falsos positivos y falsos negativos (113). La captación de FDG observada tras la QTN no implica siempre persistencia tumoral viable, ya que procesos inflamatorios, fibrosis activa o necrosis con infiltrado inflamatorio pueden generar captación patológica sin correlato neoplásico. Este fenómeno es más frecuente cuando el estudio se realiza demasiado pronto tras finalizar la quimioterapia, pudiendo reflejar un hipermetabolismo transitorio sin significado maligno. También se han descrito casos de RMC sin RPc en la pieza quirúrgica, es decir, pacientes sin captación tumoral en el PET pero con enfermedad residual microscópica en el análisis histológico. Este desacoplamiento puede atribuirse a fibrosis inactiva, necrosis parcial o a limitaciones técnicas del propio PET, que no siempre permite detectar lesiones pequeñas o de baja celularidad (efecto de volumen parcial). Esta limitación, descrita en estudios como el de Kitajima et al. (2018) (81), contribuye a la especificidad moderada observada en este contexto.

Otro fenómeno descrito es el conocido como “aturdimiento metabólico” (metabolic stunning), identificado por Dose-Schwarz en 2010 (78), según el cual la quimioterapia reduce la actividad de la hexoquinasa en células malignas aún viables, disminuyendo su captación de FDG y generando falsos negativos. Para minimizar este efecto, se recomienda realizar la reevaluación metabólica al menos seis a ocho semanas después de finalizar la QTN, aunque en la práctica clínica el intervalo suele ser más corto (cuatro a seis semanas), coincidiendo con la planificación quirúrgica.

En la presente cohorte, los casos con captación persistente en el PET y RPc en la anatomía patológica fueron escasos. El VPN alcanzó el 94 %, lo que confirma la asociación entre captación patológica tras QTN y enfermedad residual. En resumen, un PET post-QTN con captación positiva indica una elevada probabilidad de ausencia de RPc y refuerza el valor del PET-TC ^{18}F -FDG como herramienta funcional fiable y clínicamente relevante para la evaluación de la respuesta tumoral.

4. Valor predictivo de los parámetros PET semicuantitativos

Además de la evaluación categórica basada en la respuesta metabólica completa (RMC), en el presente estudio se analizó el papel de distintos parámetros semicuantitativos derivados del PET-TC con ^{18}F -FDG como posibles predictores individuales de respuesta tumoral. Se incluyeron índices de captación estática, como el SUV_{máx}, y parámetros volumétricos y de carga tumoral (MTV y TLG), tanto en el estudio basal como en el post-QTN. Asimismo, se consideraron las variaciones relativas entre ambos estudios (ΔSUV , ΔMTV , ΔTLG), con el objetivo de reflejar de forma dinámica la respuesta al tratamiento.

Tabla 40. Resumen de parámetros PET estadísticamente significativos en la muestra global de pacientes frente a respuesta anatomopatológica (RPc / noRPc).

	RPc	noRPc	p-valor univariante	p-valor multivariante	Odds Ratio (IC 95%)
n (%)	39 (37,1%)	66 (62,9%)			
<u>PET 2</u>					
delta T SUV_{máx}	79,25±16,84	73,05±14,46	0,049		
T TLG PET2	0,53±1,61	4,25±6,04	<0,001		
delta T TLG	98,06±6,35	89,72±13,94	<0,001		
T MTV PET2	0,40±1,27	2,85±3,39	<0,001	0,004	3,527 (1,493-8,335)
delta T MTV	94,12±19,28	67,63±37,17	<0,001		
N TLG PET2	0,25±0,86	2,35±6,33	0,02		
delta N TLG	99,03±3,13	96,05±5,98	0,004		
N MTV PET2	0,19±0,59	1,63±3,34	0,003		
delta N MTV	96,25±11,87	83,52±24,03	0,002		
WB SUV_{máx} PET2	2,12±0,75	2,93±2,17	0,025		
delta WB TLG	97,82±6,38	91,38±11,66	<0,001		
delta WB MTV	93,29±19,41	73,08±27,65	<0,001		

En el análisis univariante, la RPc se asoció a valores finales significativamente más bajos de SUV_{máx} y a reducciones marcadas de los parámetros metabólicos y volumétricos, incluyendo $\Delta\text{SUV}_{\text{máx}}$, ΔMTV y ΔTLG . De la misma forma, una disminución pronunciada de la actividad metabólica y del volumen tumoral tras la QTN —tanto en el tumor primario como en los ganglios locorregionales y en la enfermedad global (WB = T + N)— se relacionó con una mayor probabilidad de respuesta completa.

En el modelo multivariante, únicamente la muestra global y el subgrupo HER2 positivo alcanzaron significación estadística, hecho probablemente ligado a su mayor tamaño muestral. En ambos casos, el volumen tumoral metabólico residual del tumor primario al finalizar la QTN (T MTV PET2) se mantuvo como único predictor independiente de RPc ($p = 0,004$; OR = 3,527; IC 95 %: 1,493–8,335). Este hallazgo refuerza la relevancia clínica del MTV, un parámetro que integra simultáneamente información estructural y funcional, y que ofrece una estimación más completa de la carga tumoral activa tras el tratamiento.

La literatura disponible recoge resultados similares. En el estudio de Kitajima et al. (2018) (81), diseñado para evaluar el valor de los criterios PERCIST en la predicción de RPc en 56 pacientes, los autores encontraron en el análisis univariante una asociación entre parámetros metabólicos, RPc y supervivencia libre de progresión. Sin embargo, estas asociaciones no se mantuvieron en el análisis multivariante, lo que pone de manifiesto la necesidad de cohortes más amplias para confirmar el carácter independiente de estos factores.

Otros trabajos han subrayado la importancia de los parámetros volumétricos. Tateishi et al. (114) ya habían sugerido que la combinación de SUV y MTV ofrece un mayor poder predictivo que los parámetros unidimensionales considerados de forma aislada. Hyun et al. en 2015 (115), en una cohorte de 167 pacientes, demostraron que el MTV total y sus reducciones relativas tras la QTN eran predictores más potentes de RPc y de riesgo de recaída que el SUV_{máx} aislado. En la misma línea, el estudio multicéntrico de Kitajima (81) concluyó que la combinación de Δ SUV_{máx} y Δ TLG incrementa la precisión predictiva frente al uso exclusivo de criterios visuales o valores absolutos de SUV.

Aun así, distintos autores han señalado que el SUV_{máx} post-QTN conserva un valor clínico propio. En el trabajo de Akimoto et al. (2017), con 130 pacientes, el SUV_{máx} final se comportó como predictor independiente de RPc y de supervivencia en tumores HER2 positivos y triple negativos, incluso sin incluir parámetros volumétricos en el análisis. De forma parecida, Tateishi et al. (2012) observaron que el Δ SUV_{máx} se asociaba de manera independiente a la RPc (114,116).

En comparación con estos estudios, el presente trabajo se diferencia en que no se limita al análisis del tumor primario, sino que incorpora también la valoración de la enfermedad ganglionar locorregional, ampliando así el marco de evaluación metabólica. Este enfoque dificulta en parte la comparación directa con otros trabajos, muchos de los cuales se han centrado principalmente en el PET basal pre-QTN o en correlaciones con índices de supervivencia (SG, SLE), más que en la predicción de RPc.

En este sentido, uno de los trabajos más comparables es el de Kepenek et al. de 2022 (117), que evaluó parámetros de PET basal y post-QTN (SUV_{máx}, MTV, TLG y sus valores delta) en relación con la RPc.

Sus resultados coinciden ampliamente con los del presente análisis: el T MTV PET2 se confirmó como predictor independiente de RPc y las reducciones porcentuales de SUVmáx, MTV y TLG se asociaron de forma significativa con la respuesta completa.

En la práctica clínica, el SUVmáx sigue siendo el parámetro más utilizado, dado que es fácil de obtener y de interpretar, al no requerir segmentaciones complejas. Sin embargo, está sujeto a múltiples limitaciones técnicas y biológicas (calibración de equipos, extravasaciones, reconstrucciones, variaciones en glucemia o en tiempos de reposo), y no refleja ni la heterogeneidad intratumoral ni la carga tumoral total (104–106,118). Estas limitaciones justifican el interés en parámetros más integradores como el MTV y el TLG, que combinan tamaño y metabolismo tumoral.

En términos conceptuales, el MTV representa el volumen de tumor con captación metabólica definida, de modo que incorpora tanto la intensidad de la señal como la extensión de la enfermedad. El TLG, por su parte, combina la información del MTV con la intensidad de captación, convirtiéndose en un indicador integrado del tamaño tumoral y de su actividad metabólica. Diversos estudios han demostrado que tanto el MTV como el TLG, así como sus reducciones porcentuales tras el tratamiento, constituyen predictores más sólidos de supervivencia que el SUVmáx en distintos tumores, incluidos el cáncer de pulmón de células no pequeñas, el cáncer de esófago, el osteosarcoma, los tumores nasofaríngeos, los linfomas o el mieloma múltiple (107–109,119).

No obstante, el uso de estos parámetros volumétricos también presenta limitaciones, lo que contribuye a que todavía no formen parte de rutina de la práctica clínica. El MTV y el TLG son sensibles a numerosos factores técnicos y biológicos, entre ellos la definición del volumen de interés (VOI), el método de segmentación, el efecto de volumen parcial, el tiempo de captación y la glucemia del paciente en el momento de la exploración. Algunos de estos factores —especialmente el tiempo de captación y el control glucémico— pueden minimizarse mediante protocolos estrictos de adquisición, como los aplicados en el presente estudio.

A pesar de estas limitaciones, los parámetros volumétricos muestran una menor susceptibilidad a interferencias aisladas que el SUVmáx y aportan una visión más global del metabolismo tumoral. Varios trabajos han señalado que los distintos métodos de segmentación proporcionan resultados ampliamente equivalentes, lo que refuerza la validez de estos índices (103). En conjunto, el MTV y el TLG ofrecen información más completa y alineada con los factores clínicos, la respuesta terapéutica y el pronóstico, por lo que se consideran herramientas de gran interés de cara al futuro.

Los resultados hallados en este estudio refuerzan la idea de que la cuantificación metabólica avanzada mediante PET-TC puede aportar información adicional a la simple dicotomía RMC/no RMC,

desempeñando un papel complementario en la estratificación prequirúrgica y en la toma de decisiones terapéuticas. Aunque no se han definido puntos de corte universales —en parte debido a la heterogeneidad intrínseca del cáncer de mama—, la confirmación repetida del T MTV PET2 como predictor independiente sugiere que los parámetros volumétricos podrían llegar a ocupar un lugar central en la valoración metabólica en la práctica clínica.

En relación con los parámetros del PET basal pre-QTN, la evidencia disponible es heterogénea. Algunos estudios han mostrado que índices metabólicos y volumétricos iniciales, como el SUVmáx, el MTV o el TLG, pueden tener valor pronóstico en términos de supervivencia (120,121). Sin embargo, la capacidad de estos parámetros para predecir específicamente la respuesta patológica completa (RPC) al finalizar la quimioterapia neoadyuvante resulta mucho más incierta.

En concordancia con los resultados del presente trabajo —en el que no se encontraron evidencias sólidas que vincularan los parámetros basales con la probabilidad de alcanzar RPC—, otros autores tampoco han podido establecer una asociación consistente. Kepenek et al. en 2022 (117) o Groheux et al. en 2013 (122), este último en pacientes con tumores receptores de estrógeno positivos, observaron que los parámetros metabólicos iniciales no se comportaban como predictores robustos de respuesta completa. Del mismo modo, Akimoto et al. en 2017 (116) tampoco identificaron un papel independiente del SUVmáx basal en la predicción de RPC en su análisis multivariante.

En conjunto, estos datos sugieren que, aunque el PET basal aporta información relevante sobre el comportamiento biológico tumoral y el pronóstico a largo plazo, su capacidad para anticipar de forma precisa la respuesta inmediata al tratamiento sistémico primario es limitada. Ello refuerza la idea de que la verdadera utilidad del PET en este contexto reside, sobre todo, en la evaluación dinámica de los cambios metabólicos inducidos por la QTN, más que en la “fotografía inicial” del tumor.

En cuanto al cruce entre los parámetros cuantitativos derivados del PET y la clasificación binaria de respuesta metabólica (RMC / no RMC), el análisis univariante mostró diferencias estadísticamente significativas en un amplio conjunto de variables, tanto en el PET post-QTN (PET2) como en los índices de cambio relativo (Δ) respecto al estudio basal. De forma consistente, se observó que valores residuales más bajos de SUVmáx, MTV y TLG, así como reducciones relativas más marcadas, se asociaban con la RMC. Además, un parámetro basal —el WB TLG del PET1— también mostró diferencias, lo que sugiere que la carga tumoral inicial puede influir en la probabilidad de alcanzar una respuesta metabólica completa.

Tabla 41. Resumen de parámetros PET estadísticamente significativos en la muestra global de pacientes frente a categorización binaria de respuesta metabólica (RMC / noRMC).

	RMC	noRMC	p-valor univariante	p-valor multivariante	OR (IC 95%)
n (%)	56 (53,3%)	49 (46,7%)			
PET 2					
T SUVmáx PET2	1,37±0,36	2,09±1,35	<0,001		
delta T SUVmáx	78,92±14,48	71,27±15,98	0,011		
T TLG PET2	0,08±0,60	6,05±6,22	<0,001		
delta T TLG	99,82±1,36	84,81±14,35	<0,001		
T MTV PET2	0,08±0,63	4,06±3,29	<0,001		
delta T MTV	98,26±13,03	53,71±35,33	<0,001		
N SUVmáx PET2	0,87±0,33	1,53±1,68	0,02		
N TLG PET2	0,13±0,62	3,20±7,18	0,01		
delta N TLG	99,47±2,34	94,55±6,41	<0,001	0,01	6,135 (1,533-24,549)
N MTV PET2	0,10±0,40	2,23±3,71	<0,001		
delta N MTV	98,37±6,13	76,89±25,98	<0,001		
delta WB SUVmáx	81,04±11,99	73,82±14,29	0,006		
delta WB TLG	99,59±1,84	87,12±12,21	<0,001		
delta WB MTV	97,55±13,36	61,19±24,86	<0,001	0,006	0,270 (0,105-0,690)
PET 1					
WB TLG PET1	58,49±60,37	124,49±209,44	0,038		

En el análisis multivariante de estos datos, dos parámetros se consolidaron como predictores independientes de RMC: Δ N TLG y Δ WB MTV, indicando que una mayor reducción de la carga glucolítica ganglionar y del volumen tumoral metabólico total se asocian con una probabilidad más alta de alcanzar RMC.

Estos resultados tienen varias implicaciones clínicas. En primer lugar, señalan que la respuesta metabólica no es un fenómeno limitado al tumor primario, sino que depende también del grado de respuesta en la enfermedad ganglionar y en la carga tumoral sistémica. En segundo lugar, muestran que los parámetros cuantitativos pueden actuar como puente entre la interpretación visual y categórica (RMC/no RMC) y la cuantificación objetiva, proporcionando una base más sólida para la estandarización de la evaluación metabólica.

Hasta donde alcanza la revisión bibliográfica realizada, no se han encontrado estudios que aborden de forma sistemática este tipo de análisis, cruzando parámetros cuantitativos con la clasificación binaria RMC/no RMC. Por tanto, el presente trabajo aporta una aproximación novedosa que podría facilitar,

en el futuro, la definición de umbrales cuantitativos reproducibles como referencia en los informes clínicos, reduciendo la variabilidad interobservador inherente a la valoración visual.

Finalmente, la identificación de parámetros como ΔN TLG y ΔWB MTV como predictores independientes refuerza la importancia de la dimensión volumétrica y metabólica frente al simple SUV_{máx} y sugiere que la evaluación de respuesta en cáncer de mama podría evolucionar hacia modelos híbridos que combinen la categorización visual con umbrales cuantitativos. Este enfoque aumentaría la objetividad, la reproducibilidad y la aplicabilidad clínica del PET-TC ^{18}F -FDG en el contexto de la quimioterapia neoadyuvante.

5. Discusión por subtipo molecular

El análisis estratificado por subtipos biológicos mostró que la precisión diagnóstica del PET-TC con ^{18}F -FDG, así como la concordancia entre RMC y RPc, varían de forma marcada según el fenotipo tumoral. Este comportamiento encaja con la evidencia creciente de que tanto el metabolismo tumoral como la respuesta terapéutica en el cáncer de mama dependen en gran medida del perfil molecular.

En la presente cohorte los resultados relacionados con el inmunofenotipo permiten destacar varios aspectos:

- En los tumores Triple Negativos, la concordancia entre RMC y RPc fue completa ($\text{Kappa} = 1.00$). Todas las pacientes con RMC alcanzaron RPc, con sensibilidad, especificidad y valores predictivos del 100%.
- En el grupo HER2+ global, se observó una concordancia moderadamente buena ($\text{Kappa} = 0.588$). La sensibilidad fue del 89%, la especificidad del 74 % y el VPN del 92%.
- En el grupo HER2-high, la RMC mantuvo una sensibilidad del 89%, pero con una especificidad del 58%, VPP del 76% y VPN del 78%.
- En los tumores HER2-low, se mantuvo una sensibilidad elevada para la detección de RPc (89%, igual a la del grupo HER2+ global y HER2-high), pero destacando una especificidad superior (79%), lo que se traduce en un VPN del 96%. Este rendimiento posiciona al PET-TC como una herramienta potencialmente útil para la evaluación de respuesta en este subtipo emergente. La reciente redefinición del espectro HER2 —que incorpora la categoría intermedia HER2-low (1+ o 2+ sin amplificación)— ha puesto de manifiesto la necesidad de biomarcadores funcionales capaces de aportar información más allá de la morfología clásica.

A pesar de considerarse en la nomenclatura clásica como tumores HER2-negativos, presentan características particulares: suelen estar asociados al subtipo luminal B, mostrar grados histológicos más altos y un mayor índice proliferativo. Revisiones recientes indican que hasta un 55 % de los cánceres de mama podrían clasificarse como HER2-low bajo esta nueva categoría, lo que abre la puerta a terapias específicas como trastuzumab-deruxtecán, eficaces incluso en ausencia de amplificación HER2 (17–19). En la muestra estudiada, los tumores HER2-low representaron el 40,9 % de los casos.

En este contexto, disponer de técnicas funcionales como el PET-TC con ^{18}F -FDG puede resultar especialmente útil para identificar con precisión a las pacientes que alcanzan RPc en este subtipo intermedio, ofreciendo un soporte adicional para plantear estrategias quirúrgicas o de desescalada terapéutica.

- En contraste, en los tumores Luminal B / HER2-, aunque la sensibilidad fue del 100 %, la especificidad se redujo al 47 %, con un VPP bajo (38 %) y un VPN del 100 %. Por tanto, en este grupo la RMC tiene escaso poder para predecir RPc, mientras que la presencia de captación metabólica tras la QTN constituye un indicador muy fiable de enfermedad residual.

Estos resultados coinciden con lo descrito por Han et al. (2020), cuyo metaanálisis mostró mayor precisión del PET para predecir RPc en subtipos HER2+ y triple negativo, mientras que su rendimiento era limitado en subtipos luminales. De forma similar, estudios como los de Kitajima et al. (2018) y Gu et al. (2017) apuntan que la concordancia entre RMC y RPc es mayor en tumores biológicamente más agresivos y de alta avidéz glucídica. En el trabajo de Baysal et al. (2022) (77) también se observó una sensibilidad superior del PET en tumores HER2+, triple negativos y luminales B de alta proliferación.

Este patrón puede explicarse por la mayor avidéz glucídica y la mayor proliferación celular de los tumores HER2+ y triple negativos, que presentan un metabolismo tumoral más intenso y homogéneo. Esta característica facilita tanto la detección basal como la monitorización de la respuesta al tratamiento. En cambio, los tumores luminales, con menor actividad metabólica y mayor heterogeneidad intratumoral, pueden plantear dificultades técnicas en la interpretación de la captación en PET. Para que la valoración metabólica sea eficaz, es importante que el tumor presente una actividad metabólica suficientemente elevada en el diagnóstico, ya que una captación basal alta permite evaluar con claridad su descenso tras el tratamiento (113).

En conjunto, los resultados del presente estudio confirman el buen rendimiento del PET-TC post-QTN en los subtipos HER2+ y triple negativo, caracterizados por una mayor proliferación y una avidéz glucolítica elevada. Por el contrario, ponen de manifiesto la necesidad de interpretar con cautela la RMC en los tumores luminales, donde el valor predictivo del PET es más limitado.

En relación con los parámetros semicuantitativos frente a RPc, también se observaron diferencias relevantes por subtipo. El MTV post-QTN fue el único parámetro que mantuvo significación en el modelo multivariante, emergiendo como predictor independiente en los tumores HER2+. Aunque en

el resto de subtipos no se alcanzó significación estadística en el modelo multivariante — probablemente por el menor tamaño muestral—, la tendencia fue similar: las pacientes con RPc mostraron valores medios más bajos de MTV y TLG, en consonancia con los resultados categóricos.

Este comportamiento coincide con trabajos previos que señalan que, aunque la respuesta metabólica difiere entre subtipos, la estratificación molecular reduce inevitablemente la potencia diagnóstica global, debido al menor tamaño de cada subgrupo. Algunos autores plantean que los parámetros volumétricos podrían ser predictores más sólidos de recurrencia que de RPc estrictamente, independientemente del subtipo (115,123).

En síntesis, los resultados refuerzan que el valor diagnóstico y pronóstico del PET-TC depende en gran medida del fenotipo tumoral, y que su interpretación debe contextualizarse siempre según el perfil biológico de cada paciente. Este enfoque resulta esencial si se pretende integrar el PET en algoritmos de respuesta adaptativa, con implicaciones directas en ámbitos donde se evalúan opciones de cirugía conservadora o estrategias de desescalada terapéutica.

6. Interpretación clínica de los hallazgos

Los resultados obtenidos en este estudio respaldan el valor del PET-TC con ^{18}F -FDG como herramienta de apoyo en la evaluación de la respuesta tumoral tras la quimioterapia neoadyuvante (QTN) en el cáncer de mama. La sensibilidad elevada para identificar la respuesta patológica completa (RPc), junto con un valor predictivo negativo (VPN) muy alto, sitúan al PET como un instrumento especialmente útil para detectar la persistencia de enfermedad residual, sobre todo en subtipos biológicos de mayor agresividad, como los HER2+ y los tumores triple negativos.

Desde una perspectiva clínica, la ausencia de captación patológica tras la QTN —definida como respuesta metabólica completa (RMC)— señala a un grupo de pacientes con alta probabilidad de haber alcanzado RPc. Aunque en la práctica actual la verificación histológica mediante cirugía continúa siendo obligada, estos resultados apoyan que, en un futuro y dentro de protocolos bien diseñados, podrían explorarse estrategias quirúrgicas más conservadoras en pacientes con RMC estable y confirmada.

Por otra parte, la presencia de actividad metabólica residual adquiere una relevancia inmediata. En esta cohorte, el VPN del 94 % indica que la captación patológica persistente tras el tratamiento se asocia con una probabilidad muy alta de enfermedad residual en la pieza quirúrgica. Este comportamiento confiere al PET un papel de herramienta de exclusión muy fiable: cuando persiste la captación, resulta poco probable que la paciente haya alcanzado RPc. Esta información puede resultar útil para anticipar la necesidad de intervenciones más amplias, tanto en el plano quirúrgico (por ejemplo, una cirugía más extensa o una linfadenectomía axilar completa en casos con sospecha ganglionar), como en el terapéutico, valorando opciones adyuvantes específicas según el subtipo (como capecitabina o trastuzumab-emtansina).

La información proporcionada por los parámetros semicuantitativos añade un matiz adicional. El volumen metabólico tumoral final (T MTV PET2) aparece como un indicador útil para estratificar el riesgo residual y orientar la planificación quirúrgica. Valores bajos de MTV tras la QTN podrían favorecer un abordaje conservador, mientras que valores más elevados sugieren un mayor riesgo de persistencia tumoral y, por tanto, la necesidad de una cirugía más amplia.

Además, los resultados apoyan el papel del PET como potencial marcador pronóstico. La identificación de pacientes con mayor riesgo de recaída permitiría ajustar de forma más precisa la intensidad y la frecuencia del seguimiento postquirúrgico.

A pesar de estos hallazgos, es importante recordar que el uso del PET-TC con fines predictivos o de reevaluación de respuesta no está plenamente integrado en las guías clínicas de referencia (NCCN, ESMO, SEOM), que lo consideran una herramienta con utilidad limitada en la práctica rutinaria del cáncer de mama no metastásico. Esta cautela se relaciona con la heterogeneidad de los criterios de respuesta, la falta de estandarización en los parámetros cuantitativos y la necesidad de validación en series multicéntricas amplias. Aun así, los resultados del presente estudio contribuyen a reforzar la evidencia necesaria para una futura integración del PET en algoritmos de decisión más precisos y personalizados.

7. Fortalezas y limitaciones del estudio

El estudio presenta varios elementos que respaldan la solidez de sus resultados. En primer lugar, su diseño prospectivo y unicéntrico permitió mantener una notable uniformidad en los protocolos de tratamiento, en los tiempos de adquisición de las imágenes y en los criterios de evaluación histológica. Esta homogeneidad redujo la variabilidad propia de los estudios multicéntricos y favoreció una comparación más coherente entre los distintos parámetros analizados. A ello se suma que la evaluación metabólica incluyó no solo el tumor primario, sino también la afectación ganglionar locorregional y la enfermedad global, lo que ofrece una visión más completa de la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante (QTN).

Otro aspecto destacable es la integración de diferentes aproximaciones metodológicas. El análisis cualitativo (RPc/noRPc y RMC/noRMC) se complementó con un estudio cuantitativo amplio que incorporó parámetros metabólicos y volumétricos (SUV, MTV, TLG y sus variaciones), además de su validación frente a la clasificación binaria de Respuesta Metabólica (RMC / noRMC). Este enfoque permitió valorar el rendimiento del PET-TC desde perspectivas complementarias y aportó un nivel adicional de profundidad mediante los modelos multivariantes centrados en los parámetros volumétricos.

A pesar de ello, existen limitaciones que deben considerarse. Aunque el tamaño muestral total ($n = 105$) supera al de muchas series previas, la distribución por subtipos redujo el número de pacientes en algunos grupos, como los tumores triple negativo, lo que condiciona la potencia estadística y la posibilidad de generalizar los resultados. Por otro lado, si bien el diseño unicéntrico ha aportado homogeneidad, no se controló de forma estricta el intervalo temporal entre la biopsia diagnóstica y el PET basal (PET1), ni entre la finalización de la QTN y el PET de reevaluación (PET2), lo que podría haber introducido cierta variabilidad en los hallazgos metabólicos.

Otro aspecto a considerar es que la muestra incluyó pacientes con estadios tumorales relativamente precoces (IIA, IIB), donde el valor diagnóstico del PET es más limitado según la literatura. Por otro lado, no se incluyeron tumores lobulillares infiltrantes ni tumores Luminal A, subtipos en los que el PET ha demostrado un rendimiento inferior. Estas decisiones pudieron influir tanto en los valores de capacidad diagnóstica como en la comparabilidad con otras cohortes publicadas.

Desde el punto de vista técnico, algunas pacientes no disponían de parámetros cuantitativos completos, especialmente aquellos sin afectación ganglionar en el diagnóstico, lo que redujo el tamaño

efectivo para ciertos análisis axilares. Aun así, todas las exploraciones fueron revisadas por dos médicos nucleares con experiencia en oncología, de forma independiente y ciega a los datos clínicos, resolviendo por consenso las discrepancias. Este procedimiento refuerza la fiabilidad del análisis y minimiza el sesgo de lectura.

En conjunto, y pese a las limitaciones señaladas, el estudio aporta una visión estructurada y clínicamente aplicable del papel del PET-TC en el contexto neoadyuvante del cáncer de mama. El enfoque metodológico, junto con el análisis detallado por subtipos y parámetros metabólicos, convierte a este trabajo en una contribución relevante que ayuda a fortalecer la base científica necesaria para una futura integración de estas herramientas en la práctica clínica individualizada.

8. Futuras líneas de investigación

8.1. Biomarcadores de imagen avanzados y radiómica

La estandarización de los parámetros volumétricos constituye un paso esencial para avanzar hacia una aplicación clínica más amplia del PET en el contexto neoadyuvante. En este estudio, tanto el volumen tumoral metabólico (MTV) como la glucólisis tumoral total (TLG) mostraron un rendimiento predictivo superior al del SUV_{máx}, en consonancia con lo descrito en trabajos previos. Sin embargo, su incorporación a la práctica clínica sigue siendo limitada, en gran medida por la ausencia de puntos de corte consensuados y por la variabilidad en los métodos de segmentación. Esta heterogeneidad dificulta la comparación entre estudios e impide su integración en algoritmos terapéuticos estandarizados (103).

Por este motivo, la definición de umbrales reproducibles y validados en cohortes amplias y multicéntricas se plantea como una prioridad. Solo mediante protocolos de segmentación homogéneos y valores de referencia aplicables a diferentes entornos clínicos será posible que el MTV y el TLG trasciendan el ámbito de la investigación y pasen a considerarse biomarcadores de uso habitual, incluidos en guías y consensos internacionales.

Más allá de los parámetros volumétricos clásicos, la radiómica aplicada al PET-TC y al PET-RM representa un campo en expansión. Esta disciplina permite extraer información adicional de las imágenes —formas, texturas, heterogeneidad interna— mediante algoritmos específicos, con el objetivo de identificar patrones metabólicos asociados a la respuesta patológica completa, al riesgo de recurrencia o a la supervivencia. Estudios recientes han mostrado que estos descriptores podrían superar algunas limitaciones de los parámetros tradicionales y aportar una caracterización más profunda de la biología tumoral (124–126).

El desarrollo futuro apunta hacia la integración de radiómica, inteligencia artificial y aprendizaje automático (*machine learning*). Los modelos combinados que integren parámetros metabólicos convencionales (SUV, MTV, TLG), métricas radiómicas y variables clínicas o moleculares tienen el potencial de generar sistemas de predicción más robustos y adaptados a cada paciente (127). A pesar de este avance, persisten limitaciones relevantes, como la falta de estandarización técnica, la heterogeneidad de los algoritmos y la escasa validación externa, que todavía dificultan su implementación rutinaria.

En conjunto, la estandarización de los parámetros volumétricos constituye el primer paso para ampliar el uso clínico del PET, mientras que la radiómica y los modelos basados en inteligencia artificial representan la proyección futura hacia herramientas predictivas multimodales, alineadas con los principios de la oncología de precisión.

8.2. Desescalada quirúrgica y selección de “exceptional responders”

La posibilidad de reducir, e incluso evitar, la cirugía en determinadas pacientes que alcanzan una respuesta patológica completa (RPC) tras la quimioterapia neoadyuvante constituye uno de los enfoques más innovadores actualmente en investigación. Esta línea de trabajo se apoya en la mejora progresiva de las técnicas de imagen y de las biopsias dirigidas, que permiten valorar con mayor precisión la ausencia de enfermedad residual en pacientes seleccionadas, conocidas como *exceptional responders*.

Diversos ensayos recientes, entre ellos el RESPONDER trial y otros estudios similares (128–132), han analizado la viabilidad de utilizar la biopsia asistida por vacío (BAV) después de la QTN como método de confirmación de RPC. Estos trabajos han evaluado específicamente las tasas de falsos negativos y la seguridad de la técnica como posible alternativa a la cirugía. La integración de los hallazgos de la BAV con la respuesta metabólica completa en el PET (RMC) podría mejorar todavía más la capacidad de identificar a las pacientes en las que la omisión de cirugía sería razonable.

La evidencia disponible indica que esta estrategia podría ser especialmente adecuada para los subtipos HER2+ y triple negativo. En estos grupos, la frecuencia de RPC es más elevada y la correspondencia entre los hallazgos metabólicos y patológicos tiende a ser más estrecha, lo que facilita la selección precisa de candidatas a desescalada quirúrgica. En tales casos, un enfoque combinado basado en criterios metabólicos y confirmación histológica podría abrir la puerta a un modelo de cirugía más individualizado y alejado del abordaje universal tradicional.

A pesar de su potencial, esta aproximación requiere establecer umbrales de seguridad claramente definidos. La literatura coincide en que una tasa de falsos negativos inferior al 10 % sería necesaria para garantizar la seguridad oncológica, junto con la validación en ensayos clínicos randomizados que incluyan resultados de supervivencia libre de recaída y supervivencia global.

En conjunto, la estrategia de desescalada quirúrgica basada en criterios metabólicos y confirmación histológica representa una vía de investigación especialmente prometedora. Si su eficacia se confirma en estudios más amplios, podría modificar de forma sustancial el manejo del cáncer de mama en pacientes seleccionadas, reduciendo la morbilidad quirúrgica sin comprometer los resultados oncológicos.

8.3. Avances tecnológicos: PET-RM, equipos dedicados y nuevas modalidades

El desarrollo tecnológico constituye otra línea de investigación fundamental para optimizar el uso del PET en el cáncer de mama. Entre las modalidades emergentes, el PET-RM ocupa un lugar destacado. Esta técnica híbrida combina la información multiparamétrica de la resonancia magnética — incluyendo secuencias dinámicas y de difusión— con la capacidad del PET para caracterizar la actividad metabólica. La obtención conjunta de datos morfológicos, funcionales y metabólicos en un único estudio, junto con una menor exposición a radiación respecto al PET-TC, la convierte en una herramienta especialmente atractiva en el contexto neoadyuvante.

Los primeros trabajos publicados apuntan a que el PET-RM puede mejorar la precisión en la evaluación de la respuesta al tratamiento, sobre todo en lesiones residuales pequeñas o en situaciones en las que la interpretación de la RM convencional resulta compleja (133,134). No obstante, será necesario realizar estudios comparativos frente a la RM estándar y al PET-TC de cuerpo entero para determinar su verdadero impacto clínico, tanto en la predicción de la RPC como en la planificación quirúrgica.

Otra innovación relevante es el desarrollo de equipos PET dedicados de mama (dbPET, dedicated breast PET). Estos dispositivos, diseñados específicamente para el estudio mamario, ofrecen una resolución espacial superior a la de los equipos convencionales y permiten detectar lesiones de menor tamaño. La alta sensibilidad del dbPET para identificar lesiones subcentimétricas y su capacidad para caracterizar con mayor precisión la respuesta local tras la QTN lo sitúan como una herramienta con potencial utilidad, especialmente en la planificación de cirugías conservadoras o en casos de enfermedad multifocal (135).

Estas tecnologías deben entenderse dentro de un enfoque multimodal. PET-RM, dbPET y PET-TC pueden desempeñar papeles complementarios según el subtipo tumoral, el estadio clínico o la disponibilidad tecnológica de cada centro. El desafío de futuro será determinar qué modalidad aporta

un beneficio real en términos de precisión diagnóstica y utilidad clínica, y en qué escenarios resulta justificado su uso.

En conjunto, los avances en imagen híbrida y en sistemas dedicados abren una vía prometedora hacia una evaluación más precisa y personalizada de la respuesta tumoral. Sin embargo, su implementación generalizada dependerá de su validación en cohortes amplias y de un análisis riguroso de su coste-efectividad en la práctica clínica.

8.4. Nuevos radiofármacos y fenotipado tumoral funcional

El desarrollo de nuevos radiofármacos amplía de forma significativa el potencial del PET más allá de la ^{18}F -FDG. En los últimos años han surgido trazadores capaces de explorar aspectos concretos de la biología tumoral, lo que abre la posibilidad de realizar un fenotipado funcional no invasivo con aplicaciones diagnósticas, pronósticas y terapéuticas.

Entre las líneas más prometedoras destacan los inhibidores de la proteína activadora de fibroblastos (FAPI). Trazadores como el ^{68}Ga -FAPI-46 han mostrado un contraste tumor/fondo muy elevado, permiten estudiar el estroma tumoral y reducen algunas de las limitaciones inherentes a la FDG, como la captación inflamatoria o el descenso transitorio del metabolismo tras la quimioterapia. Además, su estructura los posiciona como candidatos adecuados para aproximaciones teragnósticas, en las que un mismo vector molecular puede emplearse para diagnóstico y para terapia dirigida (136).

Otros radiofármacos ofrecen información complementaria sobre diferentes ejes de la biología tumoral (112):

- ^{18}F -fluoroestradiol (FES): cuantifica la expresión de receptores de estrógeno (ER), lo que resulta de gran valor en tumores luminales. Permite monitorizar respuesta a terapias endocrinas y podría complementar a la FDG en subtipos de menor avidéz glucídica.
- ^{18}F -fluorotimidina (FLT): marcador de proliferación celular que refleja la actividad de la timidina-quinasa 1. Ha demostrado utilidad para detectar de forma precoz la respuesta a la quimioterapia, incluso antes de que aparezcan cambios visibles con FDG.
- ^{18}F -fluoromisonidazol (FMISO): evalúa la hipoxia tumoral, un factor estrechamente relacionado con resistencia terapéutica y mal pronóstico. Su empleo podría ayudar a identificar pacientes menos sensibles a la QTN y orientar estrategias alternativas.

Otro campo en expansión es el de los radiofármacos dirigidos a HER2 (137). Estudios con anticuerpos y fragmentos radiomarcados, como el ^{89}Zr -trastuzumab, el ^{64}Cu -trastuzumab o los ^{68}Ga -affibodies, han demostrado que es posible caracterizar de forma no invasiva la expresión de HER2 tanto en la lesión primaria como en la enfermedad metastásica. Este abordaje permitiría optimizar la selección de pacientes para terapias anti-HER2 y monitorizar fenómenos como la heterogeneidad intratumoral o la aparición de resistencia, aspectos difíciles de evaluar mediante una única biopsia.

Por otra parte, la investigación reciente también ha explorado la utilidad de los trazadores dirigidos contra el antígeno de membrana específico de la próstata (PSMA) en el cáncer de mama. Aunque la expresión tumoral directa de PSMA es baja, se ha descrito su presencia en la neovasculatura, con mayor frecuencia en tumores triple negativo y HER2+. Este patrón abre la puerta a su uso como marcador de angiogénesis y como diana potencial para enfoques teragnósticos, como ^{177}Lu -PSMA, especialmente en tumores agresivos o con alternativas terapéuticas limitadas (138). Sin embargo, la proporción de falsos positivos descrita (aproximadamente 5–20 %) podría limitar su aplicabilidad, por lo que son necesarios estudios adicionales que aclaren la especificidad de su captación y su verdadero valor clínico, así como su papel en la monitorización de terapias antiangiogénicas.

En conjunto, estos desarrollos sitúan a los nuevos radiofármacos como un complemento esencial de la ^{18}F -FDG. Su capacidad para caracterizar de forma integral distintos componentes del tumor — estroma, hipoxia, receptores hormonales, expresión HER2 o angiogénesis PSMA— y su potencial para integrarse en estrategias teragnósticas los convierten en herramientas de gran interés. El siguiente paso será su validación en ensayos multicéntricos y estratificados por subtipo molecular, evaluando tanto su relación con la R_{Pc} como su impacto en la estratificación terapéutica y en los desenlaces clínicos a largo plazo.

XI. CONCLUSIONES

1. El PET-TC con ^{18}F -FDG realizado al finalizar la quimioterapia neoadyuvante presenta un rendimiento elevado para identificar la respuesta patológica completa (RPC) en pacientes con cáncer de mama. La ausencia de captación metabólica se asoció con una sensibilidad alta en la predicción de RPC, mientras que la persistencia de captación mostró una fuerte relación con la presencia de tumor residual, hallazgos que avalan su utilidad para discriminar eficazmente entre RPC y enfermedad residual según el patrón metabólico observado.

2. Se ha demostrado una correlación significativa entre la respuesta metabólica observada en el PET-TC y la respuesta patológica final, tanto a nivel del tumor primario como de la afectación ganglionar locorregional, especialmente en aquellos casos con mayor agresividad biológica. Entre los parámetros semicuantitativos evaluados, el volumen metabólico tumoral residual (T MTV PET2) se identificó como un predictor independiente y consistente de respuesta terapéutica.

3. La capacidad predictiva del PET-TC varía según el subtipo molecular del cáncer de mama, siendo especialmente robusta en los subtipos HER2+ y triple negativo, y más limitada en tumores luminales. Esta variabilidad subraya la importancia de interpretar los hallazgos metabólicos según el perfil biológico del tumor y apoya la necesidad de aplicar criterios personalizados en la valoración funcional tras la quimioterapia neoadyuvante.

XII. BIBLIOGRAFÍA

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024;74(3):229–63.
2. Heer E, Harper A, Escandor N, Sung H, McCormack V, Fidler-Benaoudia MM. Global burden and trends in premenopausal and postmenopausal breast cancer: a population-based study. *Lancet Glob Heal* [Internet]. 2020;8(8):e1027–37. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30215-1](http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30215-1)
3. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), Red Española de Registros del Cáncer (REDECAN). Las cifras del cáncer en España.2022 [Internet]. 2022. 1–38 p. Available from: https://seom.org/images/LAS_CIFRAS_DEL_CANCER_EN_ESPANA_2022.pdf
4. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209–49.
5. Arnold M, Morgan E, Rumgay H, Mafra A, Singh D, Laversanne M, et al. Current and future burden of breast cancer: Global statistics for 2020 and 2040. *Breast* [Internet]. 2022;66(August):15–23. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.breast.2022.08.010>
6. Lebeau A, Denkert C. Updated WHO classification of tumors of the breast: the most important changes. *Pathologie.* 2021;42(3):270–80.
7. Tan PH, Ellis I, Allison K, Brogi E, Fox SB, Lakhani S, et al. The 2019 World Health Organization classification of tumours of the breast. *Histopathology.* 2020;77(2):181–5.
8. Galea MH, Blamey RW, Elston CE, Ellis IO. The Nottingham prognostic index in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 1992;22(3):207–19.
9. Bloom HJ, Richardson WW. Histological grading and prognosis in breast cancer a study of 1409 cases of which 359 have been followed for 15 years. *Br J Cancer.* 1957;11(3):359–77.
10. Elston CW, Ellis O. no cit Elston1991 Grading.Pdf. *Histopathology.* 1991;19:403–10.
11. Rakha EA, El-Sayed ME, Lee AHS, Elston CW, Grainge MJ, Hodi Z, et al. Prognostic Significance of Nottingham Histologic Grade in Invasive Breast Carcinoma. *J Clin Oncol* [Internet]. 2008;26(19):3153–8. Available from: <http://jco.ascopubs.org/cgi/doi/10.1200/JCO.2007.15.5986>

12. Network TCGA. Comprehensive molecular portraits of human breast tumors The Cancer Genome Atlas Network. *Nature*. 2012;490(7418):61–70.
13. Tsang JYS, Tse GM. Molecular Classification of Breast Cancer. *Adv Anat Pathol*. 2020;27(1):27–35.
14. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: Highlights of the st gallen international expert consensus on the primary therapy of early breast Cancer 2013. *Ann Oncol*. 2013;24(9):2206–23.
15. Balic M, Thomssen C, Gnant M, Harbeck N. St. Gallen/Vienna 2023: Optimization of Treatment for Patients with Primary Breast Cancer - A Brief Summary of the Consensus Discussion. *Breast Care*. 2023;18(3):213–22.
16. Alcaide Lucena M, Rodríguez González C, de Reyes Lartategui S, Gallart Aragón R, Sánchez Barrón M, García Rubio J, et al. Molecular classification of breast cancer. Treatment and prognosis implications. *Cirugía Andaluza*. 2021;32(2):155–9.
17. Shirman Y, Lubovsky S, Shai A. HER2-Low Breast Cancer: Current Landscape and Future Prospects. *Breast Cancer Targets Ther*. 2023;15(August):605–16.
18. Denkert C, Seither F, Schneeweiss A, Link T, Blohmer JU, Just M, et al. Clinical and molecular characteristics of HER2-low-positive breast cancer: pooled analysis of individual patient data from four prospective, neoadjuvant clinical trials. *Lancet Oncol*. 2021;22(8):1151–61.
19. Marchiò C, Annaratone L, Marques A, Casorzo L, Berrino E, Sapino A. Evolving concepts in HER2 evaluation in breast cancer: Heterogeneity, HER2-low carcinomas and beyond. *Semin Cancer Biol*. 2021;72(2021):123–35.
20. American Joint Committee on Cancer. AJCC Cancer Staging Form Supplement. 2017 Dec; (Eighth Edition).
21. Colomer R, Saura C, Sánchez-Rovira P, Pascual T, Rubio IT, Burgués O, et al. Neoadjuvant Management of Early Breast Cancer: A Clinical and Investigational Position Statement. *Oncologist*. 2019;24(5):603–11.
22. Dębska-Szmich S, Krakowska M, Czernek U, Habib-Lisik M, Zięba A, Potemski P. The role of preoperative systemic treatment in patients with breast cancer. *Contemp Oncol (Pozn)*. 2016;20(2):93-101. doi:10.5114/wo.2016.60067.

23. Haque W, Verma V, Hatch S, Suzanne Klimberg V, Brian Butler E, Teh BS. Response rates and pathologic complete response by breast cancer molecular subtype following neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2018;170(3):559–67. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s10549-018-4801-3>
24. Bernet L, Piñero A, Martínez M, Sicart SV, Algara M, Palomares E. Consensus of the Spanish Society of Breast Senology and Pathology (SESPM) on Selective Biopsy of the Sentinel Node (BSGC) and axylar management in breast cancer (2022). *Rev Senol y Patol Mamar*. 2022;35(4):243–59.
25. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: The CTNeoBC pooled analysis. *Lancet*. 2014;384(9938):164–72.
26. Mazouni C, Peintinger F, Wan-Kau S, Andre F, Gonzalez-Angulo AM, Symmans WF, et al. Residual ductal carcinoma in situ in patients with complete eradication of invasive breast cancer after neoadjuvant chemotherapy does not adversely affect patient outcome. *J Clin Oncol*. 2007;25(19):2650–5.
27. Von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, Costa SD, Eidtmann H, Fasching PA, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol*. 2012;30(15):1796–804.
28. Aranda FI, Peiró G, Niveiro M, Seguí J. Neoadyuvancia en cáncer de mama: Papel del patólogo. *Rev Española Patol* [Internet]. 2010;43(2):90–3. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1699885510000449>
29. Chemotherapy N. Measurement of Residual Breast Cancer Burden to Predict Survival After Measurement of Residual Breast Cancer Burden to Predict Survival After Neoadjuvant Chemotherapy. 2007;(July 2014).
30. Symmans WF, Wei C, Gould R, Yu X, Zhang Y, Liu M, et al. Long-term prognostic risk after neoadjuvant chemotherapy associated with residual cancer burden and breast cancer subtype. *J Clin Oncol*. 2017;35(10):1049-1060.
31. Avril S, Muzic RF, Plecha D, Traughber BJ, Vinayak S, Avril N. 18F-FDG PET/CT for Monitoring of Treatment Response in Breast Cancer. *J Nucl Med* [Internet]. 2016;57 Suppl 1(2):34S-9S. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26834099>
32. Cancer B. FDG-PET / CT and MRI for Evaluation of Pathologic Response to Neoadjuvant

- Chemotherapy in Patients With Breast Cancer : A Meta-Analysis of Diagnostic Accuracy Studies. 2016;1–10.
33. Groheux D, Vaz SC, Ulaner GA, Cook GJR, Woll JPP, Mann RM, et al. Joint EANM-SNMMI guidelines on the role of 2-[18F]FDG PET/CT in no special type breast cancer: differences and agreements with European and American guidelines. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. 2024;(0123456789). Available from: <https://doi.org/10.1007/s00259-024-06694-x>
 34. 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;184(3):868–77.
 35. Moertel CG, Hanley JA. The effect of measuring error on the results of therapeutic trials in advanced cancer. *Cancer*. 1976;38(1):388–94.
 36. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer*. 1981;47(1):207–14.
 37. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer E a, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid Tumors. *JNatlCancer Inst* [Internet]. 2000;92(3):205–16. Available from: [isi:000085033100010](http://dx.doi.org/10.1093/jco/38.3.205)
 38. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* [Internet]. 2009;45(2):228–47. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2008.10.026>
 39. O JH, Lodge MA, Wahl RL. Practical PERCIST: A Simplified Guide to PET Response Criteria in Solid Tumors 1.0. *Radiology* [Internet]. 2016;280(2):576–84. Available from: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.2016142043>
 40. Mann RM, Cho N, Moy L. Breast MRI: State of the art. *Radiology*. 2019;292(3):520–36.
 41. Ahualli J. Aspectos generales de las secuencias de difusión de imagen en resonancia magnética. *Rev Radiol Argentina*. 2010;74(3):227–37.
 42. Pasquero G, Surace A, Ponti A, Bortolini M, Tota D, Mano MP, et al. Role of magnetic resonance imaging in the evaluation of breast cancer response to neoadjuvant chemotherapy. *In Vivo (Brooklyn)*. 2020;34(2):909–15.
 43. Marinovich ML, Houssami N, MacAskill P, Sardanelli F, Irwig L, Mamounas EP, et al. Meta-analysis of magnetic resonance imaging in detecting residual breast cancer after neoadjuvant

- therapy. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105(5):321–33.
44. Kelloff GJ, Hoffman JM, Johnson B, Scher HI, Siegel B a, Cheng EY, et al. Progress and promise of FDG-PET imaging for cancer patient management and oncologic drug development. *Clin Cancer Res [Internet]*. 2005;11(8):2785–808. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15837727>
 45. Groheux D. FDG-PET/CT for Primary Staging and Detection of Recurrence of Breast Cancer. *Semin Nucl Med [Internet]*. 2022;52(5):508–19. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2022.05.001>
 46. Groheux D, Hindié E, Delord M, Giacchetti S, Hamy AS, De Bazelaire C, et al. Prognostic impact of 18FDG-PET-CT findings in clinical stage III and IIB breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2012;104(24):1879–87.
 47. Ko H, Baghdadi Y, Love C, Sparano JA. Clinical utility of 18F-FDGPET/CTin staging localized breast cancer before initiating preoperative systemic therapy. *JNCCN J Natl Compr Cancer Netw.* 2020;18(9):1240–6.
 48. Hyland CJ, Varghese F, Yau C, Beckwith H, Khoury K, Varnado W, et al. Use of 18F-FDG PET/CT as an initial staging procedure for Stage II-III breast cancer: A multicenter value analysis. *JNCCN J Natl Compr Cancer Netw.* 2020;18(11):1510–7.
 49. Groheux D, Espié M, Giacchetti S, Hindié E. Performance of FDG PET/CT in the clinical management of breast cancer. *Radiology [Internet]*. 2013;266(2):388–405. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23220901>
 50. Wang Y, Zhang C, Liu J, Huang G. Is 18F-FDG PET accurate to predict neoadjuvant therapy response in breast cancer? A meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;131(2):357–69.
 51. Cheng X, Li Y, Liu B, Xu Z, Bao L, Wang J. 18f-fdg PET/CT and PET for evaluation of pathological response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: A meta-analysis. *Acta radiol.* 2012;53(6):615–27.
 52. Mghanga FP, Lan X, Bakari KH, Li C, Zhang Y. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography in monitoring the response of breast cancer to neoadjuvant chemotherapy: A meta-analysis. *Clin Breast Cancer.* 2013;13(4):271–9.
 53. Tian F, Shen G, Deng Y, Diao W, Jia Z. The accuracy of 18F-FDG PET/CT in predicting the pathological response to neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer: a meta-analysis and systematic review. *Eur Radiol.* 2017;27(11):4786–96.

54. Han S, Choi JY. Prognostic value of 18F-FDG PET and PET/CT for assessment of treatment response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res.* 2020;22(1):1–15.
55. Liu Q, Wang C, Li P, Liu J, Huang G, Song S. The Role of 18F-FDG PET/CT and MRI in Assessing Pathological Complete Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Patients with Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Case Reports Cardiol.* 2016;2016.
56. Buck A, Schirrmeister 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.* 2002;29(10):1317–23.
57. Mohamadien NRA, Sayed MHM. Correlation between semiquantitative and volumetric 18F-FDG PET/computed tomography parameters and Ki-67 expression in breast cancer. *Nucl Med Commun.* 2021;656–64.
58. Groheux D, Giacchetti S, Moretti JL, 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. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2011;38(3):426–35.
59. Iqbal R, Mammatas LH, Aras T, Vogel W V., van de Brug T, Oprea-Lager DE, et al. Diagnostic performance of [18 f]fdg pet in staging grade 1–2, estrogen receptor positive breast cancer. *Diagnostics.* 2021;11(11):1–13.
60. Groheux D, Giacchetti S, Delord M, de Roquancourt A, Merlet P, Hamy AS, et al. Prognostic impact of 18F-FDG PET/CT staging and of pathological response to neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2015;42(3):377–85.
61. Sarikaya I. Breast cancer and PET imaging. *Nucl Med Rev.* 2021;24(1):16–26.
62. Le Boulc’h M, Gilhodes J, Steinmeyer Z, Molière S, Mathelin C. Pretherapeutic imaging for axillary staging in breast cancer: A systematic review and meta-analysis of ultrasound, MRI and FDG PET. *J Clin Med.* 2021;10(7):1543.
63. Kong E, Choi J. The new perspective of PET/CT for axillary nodal staging in early breast cancer patients according to ACOSOG Z0011 trial PET/CT axillary staging according to Z0011. *Nucl Med Commun.* 2021;42(12):1369–74.
64. Borm KJ, Voppichler J, Düsberg M, Oechsner M, Vag T, Weber W, et al. FDG/PET-CT–Based Lymph Node Atlas in Breast Cancer Patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2019;103(3):574–

- 82.
65. van Uden DJP, Prins MW, Siesling S, de Wilt JHW, Blanken-Peeters CFJM, Aarntzen EHJG. [18F]FDG PET/CT in the staging of inflammatory breast cancer: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2020;151:102943.
66. Lebon V, Alberini JL, Pierga JY, Diéras V, Jehanno N, Wartski M. Rate of distant metastases on 18F-FDG PET/CT at initial staging of breast cancer: Comparison of women younger and older than 40 years. *J Nucl Med*. 2017;58(2):252–7.
67. Groheux D, Biard L, Giacchetti S, Teixeira L, Hindié E, Cuvier C, et al. 18F-FDG PET/CT for the early evaluation of response to neoadjuvant treatment in triple-negative breast cancer: Influence of the chemotherapy regimen. *J Nucl Med*. 2016;57(4):536–43.
68. Gebhart G, Gámez C, Holmes E, Robles J, Garcia C, Cortés M, et al. 18F-FDG PET/CT for early prediction of response to neoadjuvant lapatinib, trastuzumab, and their combination in HER2-positive breast cancer: Results from neo-ALTTO. *J Nucl Med*. 2013;54(11):1862–8.
69. Groheux D, Giacchetti S, Hatt M, Marty M, Vercellino L, de Roquancourt a, et al. HER2-overexpressing breast cancer: FDG uptake after two cycles of chemotherapy predicts the outcome of neoadjuvant treatment. *Br J Cancer* [Internet]. 2013;109(5):1157–64. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3778311&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
70. Humbert O, Cochet A, Riedinger JM, Berriolo-Riedinger A, Arnould L, Coudert B, et al. HER2-positive breast cancer: 18F-FDG PET for early prediction of response to trastuzumab plus taxane-based neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41(8):1525–33.
71. Coudert B, Pierga JY, Mouret-Reynier MA, Kerrou K, Ferrero JM, Petit T, et al. Use of [18F]-FDG PET to predict response to neoadjuvant trastuzumab and docetaxel in patients with HER2-positive breast cancer, and addition of bevacizumab to neoadjuvant trastuzumab and docetaxel in [18F]-FDG PET-predicted non-responders (AVATAXHER): An . *Lancet Oncol*. 2014;15(13):1493–502.
72. Humbert O, Berriolo-Riedinger A, Riedinger JM, Coudert B, Arnould L, Cochet A, et al. Changes in 18F-FDG tumor metabolism after a first course of neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: Influence of tumor subtypes. *Ann Oncol* [Internet]. 2012;23(10):2572–7. Available from: <https://doi.org/10.1093/annonc/mds071>

73. Semiglazov VF, Semiglazov V V., Dashyan GA, Ziltsova EK, Ivanov VG, Bozhok AA, et al. Phase 2 randomized trial of primary endocrine therapy versus chemotherapy in postmenopausal patients with estrogen receptor-positive breast cancer. *Cancer*. 2007;110(2):244–54.
74. Von Minckwitz G, Kümmel S, Vogel P, Hanusch C, Eidtmann H, Hilfrich J, et al. Intensified neoadjuvant chemotherapy in early-responding breast cancer: Phase III randomized GeparTrio study. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100(8):552–62.
75. Park JS, Moon WK, Lyoo CY, Cho N, Kang KW, Chung JK. The assessment of breast cancer response to neoadjuvant chemotherapy: Comparison of magnetic resonance imaging and 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Acta radiol*. 2011;52(1):21–8.
76. Gu Y, Pan S, Ren J, Yang Z, Jiang G. Role of Magnetic Resonance Imaging in Detection of Pathologic Complete Remission in Breast Cancer Patients Treated With Neoadjuvant Chemotherapy : A Meta-analysis. *Clin Breast Cancer [Internet]*. 2017;17(4):245–55. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clbc.2016.12.010>
77. Baysal H, Serdaroglu AY, Ozemir IA, Baysal B, Gungor S, Erol CI, et al. Comparison of Magnetic Resonance Imaging With Positron Emission Tomography/Computed Tomography in the Evaluation of Response to Neoadjuvant Therapy of Breast Cancer. *J Surg Res [Internet]*. 2022;278:223–32. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jss.2022.04.063>
78. 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 [Internet]*. 2010;102(1):35–41. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2813758&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
79. Sheikhabaei S, Trahan TJ, Xiao J, Taghipour M, Mena E, Connolly RM, et al. FDG-PET/CT and MRI for Evaluation of Pathologic Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Patients With Breast Cancer: A Meta-Analysis of Diagnostic Accuracy Studies. *Oncologist*. 2016;21(8):931–9.
80. Li H, Yao L, Jin P, Hu L, Li X, Guo T, et al. MRI and PET / CT for evaluation of the pathological response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer : A systematic review and. *The Breast [Internet]*. 2018;40:106–15. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.breast.2018.04.018>
81. Kitajima K, Nakatani K, Yamaguchi K, Nakajo M, Tani A, Ishibashi M, et al. Response to

- neoadjuvant chemotherapy for breast cancer judged by PERCIST – multicenter study in Japan. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45(10):1661–71.
82. Choi EK, Yoo IR, Kim SH, Park SY, O JH, Kang BJ. The value of pre- and post-neoadjuvant chemotherapy F-18 FDG PET/CT scans in breast cancer: comparison with MRI. *Acta radiol* [Internet]. 2017;0(0):028418511770501. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0284185117705011>
 83. Schipper RJ, Moosdorff M, Beets-Tan RGH, Smidt ML, Lobbes MBI. Noninvasive nodal restaging in clinically node positive breast cancer patients after neoadjuvant systemic therapy: A systematic review. *Eur J Radiol* [Internet]. 2015;84(1):41–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2014.09.020>
 84. Samiei S, de Mooij CM, Lobbes MBI, Keymeulen KBMI, van Nijnatten TJA, Smidt ML. Diagnostic Performance of Noninvasive Imaging for Assessment of Axillary Response After Neoadjuvant Systemic Therapy in Clinically Node-positive Breast Cancer. *Ann Surg*. 2020;Publish Ah(Xx):1–7.
 85. Esr E. Joint EANM - SNMMI guideline on the role of 2 -[18 F] FDG PET / CT in no special type breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. 2024;(0123456789). Available from: <https://doi.org/10.1007/s00259-024-06696-9>
 86. Vogsen M, Harbo F, Jakobsen NM, Nissen HJ, Dahlsgaard-Wallenius SE, Gerke O, et al. Response Monitoring in Metastatic Breast Cancer: A Prospective Study Comparing 18F-FDG PET/CT with Conventional CT. *J Nucl Med*. 2023;64(3):355–61.
 87. Helland F, Henriksen MH, Gerke O, Vogsen M, Høilund-Carlsen PF, Grubbe Hildebrandt M. FDG-PET/CT versus contrast-enhanced CT for response evaluation in metastatic breast cancer: A systematic review. *Diagnostics*. 2019;9(3):1–14.
 88. Groheux D. Role of fludeoxyglucose in breast cancer treatment response. *PET Clin*. 2018;13(4):395-414.
 89. Tateishi U, Gamez C, Dawood S, Yeung HWD, Cristofanilli M, Macapinlac HA. Bone metastases in patients with metastatic breast cancer: Morphologic and metabolic monitoring of response to systemic therapy with integrated PET/CT. *Radiology*. 2008;247(1):189–96.
 90. Hildebrandt MG, Gerke O, Baun C, Falch K, Hansen JA, Farahani ZA, et al. [181F] Fluorodeoxyglucose (FDG)-Positron emission tomography (PET)/computed tomography (CT) in suspected recurrent breast cancer: A prospective comparative study of dual-time-point

- FDG-PET/CT, contrast-enhanced CT, and bone scintigraphy. *J Clin Oncol*. 2016;34(16):1889–97.
91. Xiao Y, Wang L, Jiang X, She W, He L, Hu G. Diagnostic efficacy of 18F-FDG-PET or PET/CT in breast cancer with suspected recurrence: A systematic review and meta-analysis. *Nucl Med Commun*. 2016;37(11):1180–8.
 92. Vogsen M, Jensen JD, Gerke O, Jylling AMB, Asmussen JT, Christensen IY, et al. Benefits and harms of implementing [18F]FDG-PET/CT for diagnosing recurrent breast cancer: a prospective clinical study. *EJNMMI Res*. 2021;11:93.
 93. Piva R, Ticconi F, Ceriani V, Scalorbi F, Fiz F, Capitanio S, et al. Comparative diagnostic accuracy of 18F-FDG PET/CT for breast cancer recurrence. *Breast Cancer Targets Ther*. 2017;9:461–71.
 94. Pak K, Yoon HJ, Lim W, Kim HY. Impact of 18F-FDG PET on the management of recurrent breast cancer: a meta-analysis. *Clin Transl Imaging* [Internet]. 2021;9(3):255–63. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40336-021-00424-1>
 95. Evangelista L, Cervino AR, Ghiotto C, Al-Nahhas A, Rubello D, Muzzio PC. Tumor marker-guided PET in breast cancer patients: a recipe for a perfect wedding. *Clin Nucl Med*. 2012;37(5):467-474.
 96. Fei B, Schuster DM. PET molecular imaging-directed biopsy: a review. *AJR Am J Roentgenol*. 2017;209(2):255-269.
 97. Jahan S, Al-saigul AM, Abdelgadir MH. Breast Cancer Breast Cancer. *J R Soc Med*. 2016;70(8):515–7.
 98. Jahan S, Al-saigul AM, Abdelgadir MH. Breast Cancer Breast Cancer. *J R Soc Med*. 2016;70(8):515–7.
 99. National Institute for Health and Care Excellence. Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and management, NICE guideline. 2018;(July 2018):62. Available from: www.nice.org.uk/guidance/ng101
<https://www.nice.org.uk/guidance/ng101/resources/early-and-locally-advanced-breast-cancer-diagnosis-and-management-pdf-66141532913605>
 100. 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. *Eur J Cancer*.

- 1999;35(13):1773–82.
101. Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA. Response Criteria in Solid Tumors. *J Nucl Med*. 2009;50(Suppl 1):122–50.
 102. Bai B, Bading J, Conti PS. Tumor quantification in clinical positron emission tomography. *Theranostics*. 2013;3(10):787-801.
 103. Mucientes J, Calles L, Rodríguez B, Mitjavila M. Parameters of metabolic quantification in clinical practice. Is it now time to include them in reports? *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* [Internet]. 2018;37(4):264–70. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.remn.2017.12.001>
 104. Keyes Jr J. SUV: standard uptake or silly useless value? *J Nucl Med* [Internet]. 1995;36(10):1836–9. Available from: <http://www.osti.gov/scitech/biblio/478317>
 105. Westerterp M, Pruim J, Oyen W, Hoekstra O, Paans A, Visser E, et al. Quantification of FDG PET studies using standardised uptake values in multi-centre trials: Effects of image reconstruction, resolution and ROI definition parameters. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007;34(3):392–404.
 106. Visser EP, Boerman OC, Oyen WJG. SUV: From silly useless value to smart uptake value. *J Nucl Med*. 2010;51(2):173–5.
 107. Lin J, Xie G, Liao G, Wang B, Yan M, Li H, et al. Prognostic value of 18F-FDG-PET/CT in patients with nasopharyngeal carcinoma: A systematic review and metaanalysis. *Oncotarget*. 2017;8(20):33884–96.
 108. Im HJ, Kim TS, Park SY, Min HS, Kim JH, Kang HG, et al. Prediction of tumour necrosis fractions using metabolic and volumetric 18F-FDG PET/CT indices, after one course and at the completion of neoadjuvant chemotherapy,,in children and young adults with osteosarcoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012;39(1):39–49.
 109. Kim TM, Paeng JC, Chun IK, Keam B, Jeon YK, Lee SH, et al. Total lesion glycolysis in positron emission tomography is a better predictor of outcome than the International Prognostic Index for patients with diffuse large B cell lymphoma. *Cancer*. 2013;119(6):1195–202.
 110. Jiménez-ballvé A, García-esquinas MG, Salsidua-arroyo O, Serrano-palacio A, Román-santamaría JM, Moreno F, et al. Papel pronóstico del volumen metabólico tumoral y de la glucólisis tumoral total en los estudios 18 F-FDG PET / TC de estadificación del cáncer localmente avanzado de mama. 2016;35(6):365–72.

111. Tokuda Y, Yanagawa M, Fujita Y, Honma K, Tanei T, Shimoda M, et al. Prediction of pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: comparison of diagnostic performances of dedicated breast PET, whole-body PET, and dynamic contrast-enhanced MRI. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2021;188(1):107–15. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10549-021-06179-7>
112. Caracciolo M, Castello A, Urso L, Borgia F, Marzola MC, Uccelli L, et al. Comparison of MRI vs [18F]FDG PET/CT for treatment response evaluation of primary breast cancer after neoadjuvant chemotherapy: literature review and future perspectives. *J Clin Med*. 2023;12:5355.
113. Lindenberg MA, Miquel-Cases A, Retèl VP, Sonke GS, Wesseling J, Stokkel MPM, et al. Imaging performance in guiding response to neoadjuvant therapy according to breast cancer subtypes: A systematic literature review. *Crit Rev Oncol Hematol* [Internet]. 2017;112:198–207. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.critrevonc.2017.02.014>
114. Tateishi U, Miyake M, Nagaoka T, Terauchi T, Kubota K, Kinoshita T, et al. Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer: Prediction of Pathologic Response with PET/CT and Dynamic Contrast-enhanced MR Imaging--Prospective Assessment. *Radiology*. 2012;263(1):53–63.
115. Hyun SH. Volume-based Metabolic Tumor Response to Neoadjuvant Chemotherapy Is Associated with an Increased Risk of. 2015;275(1):235–44.
116. Akimoto E, Kadoya T, Kajitani K, Emi A, Shigematsu H, Ohara M, et al. Role of 18F-PET/CT in Predicting Prognosis of Patients With Breast Cancer After Neoadjuvant Chemotherapy. *Clin Breast Cancer* [Internet]. 2017;1–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2017.09.006>
117. Kepenek F, Karaoğlu H, Can C, Kömek H, Kaplan İ, Etem H, et al. The role of basal metabolic and volumetric 18F-FDG PET/CT parameters and their changes in predicting pathological complete response in breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy. *Hell J Nucl Med*. 2022;25(3):235–46.
118. 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;45(9):1519-1527.
119. Takahashi MES, Lorand-Metze I, de Souza CA, Mesquita CT, Fernandes FA, Carnevali JBC, et al. Metabolic volume measurements in multiple myeloma. *Metabolites*. 2021;11(12):1–16.

120. Evangelista L, Urso L, Caracciolo M, Stracuzzi F, Panareo S, Cistaro A, et al. FDG PET/CT volume-based quantitative data and survival analysis in breast cancer patients: a systematic review of the literature. *Curr Med Imaging*. 2022;18:1-14.
121. Groheux D, Martineau A, Teixeira L, Espié M, Cremoux P De, Bertheau P, et al. FDG-PET / CT for predicting the outcome in ER + / HER2- breast cancer patients : comparison of clinicopathological parameters and PET image-derived indices including tumor texture analysis. *Breast Cancer Res* [Internet]. 2017;1–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13058-016-0793-2>
122. Groheux D, Hatt M, Hindié E, Giacchetti S, De Cremoux P, Lehmann-Che J, et al. Estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative breast tumors: Early prediction of chemosensitivity with 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography during neoadjuvant chemotherapy. *Cancer*. 2013;119(11):1960–8.
123. Kim TH, Yoon JK, Kang DK, Kang SY, Jung YS, Han S, et al. Value of volume-based metabolic parameters for predicting survival in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Med (United States)*. 2016;95(41):1–7.
124. Tello Galán MJ, García Vicente AM, Pérez Beteta J, Amo Salas M, Jiménez Londoño GA, Pena Pardo FJ, et al. Medidas de heterogeneidad global y esfericidad con 18F-FDG PET/TC en el cáncer de mama: relación con la biología tumoral, valor predictivo y pronóstico. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. 2019;38(5):290–7.
125. Ha S, Park S, Bang JI, Kim EK, Lee HY. Metabolic Radiomics for Pretreatment 18F-FDG PET/CT to Characterize Locally Advanced Breast Cancer: Histopathologic Characteristics, Response to Neoadjuvant Chemotherapy, and Prognosis. *Sci Rep* [Internet]. 2017;7(1):1–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-017-01524-7>
126. Cárcamo Ibarra PM, López González UA, Esteban Hurtado A, Navas de la Cruz MA, Asensio Valero L, Díez Domingo S. Progreso y utilidad actual de la radiómica dentro del estudio PET/TC en cáncer de mama no metastásico: una revisión sistemática. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. 2023;42(2):83–92.
127. Jimenez-Mesa C, Arco JE, Martinez-Murcia FJ, Suckling J, Ramirez J, Gorris JM. Applications of machine learning and deep learning in SPECT and PET imaging: General overview, challenges and future prospects. *Pharmacol Res* [Internet]. 2023;197(October):106984. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2023.106984>

128. Heil J, Sinn P, Richter H, Pfof A, Schaefgen B, Hennigs A, et al. RESPONDER - diagnosis of pathological complete response by vacuum-assisted biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast Cancer - a multicenter, confirmative, one-armed, intra-individually-controlled, open, diagnostic trial. *BMC Cancer*. 2018;18(1):1–7.
129. Kuerer HM, Smith BD, Krishnamurthy S, Yang WT, Valero V, Shen Y, et al. Eliminating breast surgery for invasive breast cancer in exceptional responders to neoadjuvant systemic therapy: a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2022;23(12):1517–24.
130. Johnson HM, Valero V, Yang WT, Smith BD, Krishnamurthy S, Shen Y, et al. Eliminating Breast Surgery for Invasive Cancer with Exceptional Response to Neoadjuvant Systemic Therapy: Prospective Multicenter Clinical Trial Planned Initial Feasibility Endpoint. *J Am Coll Surg*. 2023;237(1):101–8.
131. Sutton EJ, Braunstein LZ, El-Tamer MB, Brogi E, Hughes M, Bryce Y, et al. Accuracy of Magnetic Resonance Imaging-Guided Biopsy to Verify Breast Cancer Pathologic Complete Response after Neoadjuvant Chemotherapy: A Nonrandomized Controlled Trial. *JAMA Netw Open*. 2021;4(1):1–10.
132. Tasoulis MK, Lee HB, Yang W, Pope R, Krishnamurthy S, Kim SY, et al. Accuracy of post-neoadjuvant chemotherapy image-guided breast biopsy to predict residual cancer. *JAMA Surg*. 2020;155(12):e204103.
133. Bruckmann NM, Morawitz J, Fendler WP, Ruckhäberle E, Bittner AK, Giesel FL, et al. A Role of PET/MR in Breast Cancer? *Semin Nucl Med*. 2022;52(5):611–8.
134. Mainta IC, Sfakianaki I, Shiri I, Botsikas D, Garibotto V. The Clinical Added Value of Breast Cancer Imaging Using Hybrid PET/MR Imaging. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2023;31(4):565–77.
135. Raylman RR, Stolin A, Hays S, Johnson E, Lankas S, Mekonnen M, et al. A dedicated breast-PET/CT scanner: Numerical observer study of lesion detection. *Med Phys*. 2022;49(12):7489–96.
136. Caresia Aróztegui AP, Jo Rosales J, Rodríguez Fraile M, Arçay Öztürk A, Artigas C. PET/CT FAPI: Procedure and evidence review in oncology. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. 2024;43(2):130–40.
137. McGale J, Khurana S, Huang A, Roa T, Yeh R, Shirini D, et al. PET/CT and SPECT/CT Imaging of HER2-Positive Breast Cancer. *J Clin Med*. 2023;12(15):1–14.

138. Nevriere Z, Blanc-Fournier C, Guizard AV, Elie N, Giffard F, Lequesne J, et al. Potential of PSMA for breast cancer in nuclear medicine: digital quantitative immunohistochemical analysis and implications for a theranostic approach. BMC Cancer. 2024;24:1328.

XIII.ANEXOS

1. Dictamen favorable Comité Ético de Investigación Clínica



Arrixaca
Hospital Universitario
"Virgen de la Arrixaca"
Ctra. Madrid - Cartagena • Telf. 968 36 95 00
30120 El Palmar (Murcia)

Dr. D. Antonio Piñero Madrona
Presidente del CEIC Hospital Virgen de la Arrixaca

CERTIFICA

Que el CEIC Hospital Virgen de la Arrixaca en su reunión del día 19/12/2016, acta 12/16 ha evaluado la propuesta de la investigadora **María José Ibáñez Ibáñez** referida al estudio:

Título: PET-TC con 18F-FDG en la evaluación de la respuesta temprana a quimioterapia neoadyuvante en el cáncer de mama

Código Interno: 2016-12-2-HCUVA

Versión Protocolo Evaluada: 01/21-11-2016

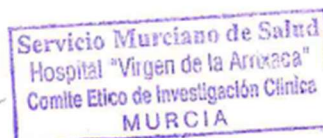
1º. Considera que

- El ensayo se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- La capacidad de los Investigadores y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

2º. Por lo que este CEIC emite un **DICTAMEN FAVORABLE**.

Lo que firmo en Murcia, a 19 de diciembre de 2016

Fdo:



Dr. D. Antonio Piñero Madrona
Presidente del CEIC Hospital Virgen de la Arrixaca