



# EFECTIVIDAD DIAGNÓSTICA DE LA PET-FDG EN EL CÁNCER DE MAMA. REVISIÓN SISTEMÁTICA Y META-ANÁLISIS.



**Instituto  
de Salud  
Carlos III**

Ministerio de Ciencia e Innovación

**A|E** Agencia de Evaluación  
**I|S** de Tecnologías Sanitarias

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS)  
Instituto de Salud Carlos III  
Ministerio de Ciencia e Innovación  
Monforte de Lemos, 5 – Pabellón 4  
28029 MADRID (ESPAÑA)  
Tels.: 91 822 20 05  
Fax: 91 387 78 41

Catálogo general de publicaciones oficiales:

<http://publicaciones.administracion.es>

Para obtener este informe de forma gratuita en internet (formato pdf):

[http://www.isciii.es/jsps/organizacion/evaluacion\\_fomento/publicaciones\\_agencia/publicaciones.jsp#Informes%20publicos%20de%20evaluacion](http://www.isciii.es/jsps/organizacion/evaluacion_fomento/publicaciones_agencia/publicaciones.jsp#Informes%20publicos%20de%20evaluacion)

EDITA: AGENCIA DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Instituto de Salud Carlos III – Ministerio de Ciencia e Innovación

N.I.P.O.: 477-09-005-5

Imprime: Agencia Estatal Boletín Oficial del Estado.

Avda. de Manoteras, 54. 28050 – MADRID

Este documento es un Informe Técnico de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS), Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Ciencia e Innovación.

## **Dirección AETS**

Antonio Sarría Santamera

## **Autores**

Cristina Asensio del Barrio

Gema Marina Corro

Raimundo Alcázar Alcázar

Manuel Rodríguez Garrido

## **Documentación**

Raimundo Alcázar Alcázar

## **Edición, maquetación y difusión**

Antonio Hernández Torres

Este trabajo ha sido parcialmente financiado por los siguientes Proyectos de Investigación:

- Proyecto FIS "Uso de la FDG-PET en distintos hospitales españoles, análisis de resultados: eficacia y efectividad fundamentalmente en el ámbito oncológico" (PI041815).
- Proyecto derivado del Programa de Ayudas de Investigación a Grupos Emergentes, "Metodología en Evaluación de Diagnóstico por Imagen" (STPY 1455/07), en el ámbito del Programa Intramural del Instituto de Salud Carlos III.

### **Para citar este informe**

Asensio del Barrio C, Marina Corro G, Alcázar Alcázar R y Rodríguez Garrido M. Efectividad diagnóstica de la PET en el cáncer de mama. Revisión sistemática y meta-análisis. IPE 60/09. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS) - Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Ciencia e Innovación. Madrid, 2009.

Este texto puede ser reproducido siempre que se cite su procedencia.

# ÍNDICE

LISTADO DE ABREVIATURAS .....	7
RESUMEN .....	8
INAHTA Structured Summary .....	13
I. INTRODUCCIÓN.....	17
II. OBJETIVO DEL ESTUDIO .....	27
III. METODOLOGÍA.....	28
III.1. BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN .....	28
III.1.1. Fuentes de información.....	28
III.1.2. Estrategias de búsqueda .....	28
III.1.3. Gestión de referencias.....	29
III.2. IDENTIFICACIÓN Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS.....	29
III.2.1. Criterios de inclusión y exclusión .....	29
III.2.2. Proceso de selección de los estudios .....	30
III.3. Extracción de datos y análisis de los artículos .....	30
IV. RESULTADOS .....	34
IV.1. RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA, IDENTIFICACIÓN Y SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS.....	34
IV.2. EVALUACIÓN DE LA CALIDAD METODOLÓGICA.....	35
IV.3. EXTRACCIÓN DE DATOS.....	35
IV.4. ANÁLISIS CUALITATIVO .....	35
IV.5. ANÁLISIS CUANTITATIVO O META-ANÁLISIS .....	37
IV.5.1. Meta-análisis sobre la efectividad de la PET-FDG en la valoración de afectación ganglionar axilar pretratamiento en cáncer de mama .....	39
IV.5.2. Meta-análisis sobre la efectividad de la PET-FDG en la valoración de recurrencia local o a distancia en cáncer de mama .....	42
IV.5.3. Meta-análisis sobre la efectividad de la PET y los MDC en la valoración de recurrencias en cáncer de mama.....	44
IV.5.4. Meta-análisis sobre la efectividad de la PET-FDG y la gammagrafía ósea en la valoración de metástasis óseas en cáncer de mama .....	47
IV.5.5. Meta-análisis sobre la efectividad de la PET-FDG en la valoración de recurrencia de cáncer de mama cuando el único dato de sospecha es la elevación de MMTT .....	52
V. DISCUSIÓN .....	57
VI. CONCLUSIONES .....	65
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	67
ANEXO I. ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA .....	86
ANEXO II. ARTÍCULOS EXCLUIDOS EN ESTA REVISIÓN.....	88
ANEXO III. TABLAS DE EVIDENCIA CIENTÍFICA .....	89
ANEXO IV. TABLAS DE DATOS CUANTITATIVOS DE LOS ARTÍCULOS ORIGINALES ...	106
ANEXO V. OTROS GRÁFICOS DEL META-ANÁLISIS DE PET EN CÁNCER DE MAMA....	112
1. PET en la detección de afectación de ganglios axilares en cáncer de mama .....	112
2. PET en recurrencia de cáncer de mama.....	113
3. MDC en recurrencia de cáncer de mama .....	114

## TABLAS

Tabla 1.	Criterios de inclusión .....	29
Tabla 2.	Criterios de exclusión .....	29
Tabla 3.	Niveles de evidencia de estudios de validez diagnóstica .....	31
Tabla 4.	Tabla de contingencia 2x2 .....	32
Tabla 5.	Número de estudios y de pacientes incluidos en cada grupo y subgrupo en el meta-análisis .....	38
Tabla 6.	Meta-análisis de PET en afectación ganglionar axilar de cáncer de mama .....	40
Tabla 7.	Meta-análisis de PET en recurrencia local o a distancia de cáncer de mama .....	42
Tabla 8.	Meta-análisis de PET en la recurrencia de cáncer de mama en el subgrupo de las mismas pacientes sometidas a PET y MDC .....	44
Tabla 9.	Meta-análisis de los MDC en la recurrencia de cáncer de mama, en el subgrupo de las mismas pacientes sometidas a PET y MDC .....	47
Tabla 10.	Meta-análisis de PET en la detección de metástasis óseas de cáncer de mama .....	48
Tabla 11.	Meta-análisis de la gammagrafía ósea para detección de metástasis óseas de cáncer de mama en el subgrupo de las mismas pacientes sometidas a PET y a gammagrafía .....	50
Tabla 12.	Meta-análisis de PET en pacientes con sospecha de recidiva de cáncer de mama por elevación progresiva de MMTT .....	52
Tabla 13.	Resumen de la calidad de los estudios incluidos en el meta-análisis de PET en cáncer de mama. Clasificación de la evidencia .....	55
Tabla 14.	Resumen del meta-análisis de PET en cáncer de mama .....	55
Tabla 15.	Resumen de los estimadores diagnósticos agregados de PET en cáncer de mama .....	56
Tabla 16.	Artículos no incluidos/excluidos de PET en cáncer de mama .....	88
Tabla 17.	Tablas de extracción de datos de PET en cáncer de mama. Características de los estudios. Análisis de la evidencia y calidad metodológica .....	89
Tabla 18.	Resultados de la PET en la valoración de afectación ganglionar axilar en cáncer de mama .....	106
Tabla 19.	Resultados de la PET en el diagnóstico de recurrencia local o a distancia en cáncer de mama .....	107
Tabla 20.	Resultados de la PET en la valoración global del cáncer de mama ....	110
Tabla 21.	Resultados de la PET en la valoración de tumoración maligna primaria de mama .....	110
Tabla 22.	Datos primarios de los estudios sobre PET en cáncer de mama clasificados como 4C de nivel de calidad metodológica .....	111

## FIGURAS

Figura 1.	Drenaje ganglionar de la mama .....	19
Figura 2.	Definiciones de los resultados de una prueba diagnóstica .....	32
Figura 3.	Definiciones de los índices de una prueba diagnóstica .....	33
Figura 4.	Proceso de selección de los estudios .....	34
Figura 5.	Curva SROC de la PET en valoración de afectación ganglionar axilar por cáncer de mama .....	41
Figura 6.	Forest plots de CPP y DOR de PET en recurrencia local o a distancia de cáncer de mama .....	43
Figura 7.	Curva SROC simétrica de PET en recurrencia local o a distancia de cáncer de mama .....	43
Figura 8.	Curva SROC de PET en la recurrencia de cáncer de mama en el subgrupo de las mismas pacientes sometidas a PET y MDC .....	45
Figura 9.	Forest plots de los estimadores diagnósticos de PET en la recurrencia de cáncer de mama en el subgrupo de las mismas pacientes sometidas a PET y MDC .....	45
Figura 10.	Curva SROC de los MDC en la detección de recurrencias de cáncer de mama .....	47

Figura 11. Forest plots de los estimadores diagnósticos de PET para detección de metástasis óseas de cáncer de mama .....	48
Figura 12. Curva SROC de PET en detección de metástasis óseas de cáncer de mama .....	49
Figura 13. Forest plots de los estimadores diagnósticos de la gammagrafía ósea para detección de metástasis óseas de cáncer de mama, en el subgrupo pacientes sometidas a PET y a gammagrafía .....	50
Figura 14. Curva SROC de la gammagrafía ósea en el subgrupo de pacientes sometidas a PET y a gammagrafía para detección de metástasis óseas de cáncer de mama .....	51
Figura 15. Curva SROC de PET en pacientes con sospecha de recidiva de cáncer de mama por elevación progresiva de MMTT .....	53
Figura 16. Forest plots de los estimadores diagnósticos de PET en pacientes con sospecha de recidiva de cáncer de mama por elevación progresiva de MMTT .....	53
Figura 17. Forest plots de los estimadores diagnósticos de PET en la estadificación inicial de ganglios axilares en cáncer de mama .....	112
Figura 18. Forest plots de Se, Sp y CPN de PET en detección de recurrencia local o a distancia de cáncer de mama .....	113
Figura 19. Forest plots de los estimadores diagnósticos de los MDC en la recurrencia de cáncer de mama, en el subgrupo de pacientes con PET y MDC .....	114

## LISTADO DE ABREVIATURAS

(en orden alfabético)

<sup>18</sup> F	<sup>18</sup> F-Fluoro-desoxi-glucosa
AETS	Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
CEA	Antígeno carcinoembrionario
CPN	Cociente de Probabilidad Negativo
CPP	Cociente de Probabilidad Positivo
TAC	Tomografía Axial Computerizada
ECO	Ecografía
EE	Error Estándar
FN	Falsos Negativos
FP	Falsos Positivos
IC 95%	Intervalo de Confianza al 95%
MBE	Medicina Basada en la Evidencia
MDC	Métodos de Diagnóstico Convencional
MMTT	Marcadores Tumorales
DOR	<i>Odds Ratio</i> Diagnóstica
PD	Precisión Diagnóstica
PET	Tomografía por Emisión de Positrones
PR	Prueba de Referencia
QT	Quimioterapia
RT	Radioterapia
Se	Sensibilidad
Sp	Especificidad
SUV	<i>Standardized Uptake Value</i> (Valor de Captación Estándar)
VN	Verdaderos Negativos
VP	Verdaderos Positivos
VPN	Valor Predictivo Negativo
VPP	Valor Predictivo Positivo

## RESUMEN

### ANTECEDENTES

El cáncer de mama es la neoplasia maligna más frecuente en mujeres y la primera causa de muerte por cáncer en mujeres en Europa y segunda en EEUU. Su incidencia y prevalencia han ido aumentando hasta convertir esta patología en uno de los principales objetivos de los programas de atención sanitaria y del campo de la investigación.

El cáncer de mama constituye una enfermedad heterogénea, que requiere un diagnóstico preciso del tumor primario y de su grado de extensión para establecer la estrategia terapéutica más adecuada en cada caso. La mamografía es la principal herramienta para el cribado y diagnóstico precoz pero tiene baja especificidad, de manera que se realizan muchas biopsias de lesiones que, finalmente, no son malignas, con los costes económicos y psicológicos que ello conlleva. El estudio histopatológico de muestras de biopsia con aguja gruesa o tomadas mediante PAAF permite confirmar la malignidad del tumor. La estadificación se realiza para detectar la extensión de la enfermedad a nivel loco-regional y a distancia. El cáncer de mama puede afectar a los ganglios axilares, infra y supraclaviculares y a los de la cadena mamaria interna. Las metástasis a distancia más frecuentes en estas pacientes son óseas, pulmonares y hepáticas. Para realizar el estudio de extensión se utilizan diversas técnicas como la Rx tórax, TAC, ECO abdominal, RM y gammagrafía ósea.

En los últimos años, la Tomografía por Emisión de Positrones con  $^{18}\text{F}$ FDG (PET-FDG) se ha ido incorporando como una nueva tecnología no invasiva en el estudio de pacientes con cáncer de mama. Se han publicado numerosos estudios sobre la utilidad diagnóstica de la PET en diferentes indicaciones clínicas en estas pacientes. Se ha propuesto como posible tecnología para la detección del tumor primario, la valoración de ganglios axilares y de la cadena mamaria interna, y para el estudio de metástasis a distancia, en especial para metástasis óseas y en situaciones de sospecha de recurrencia cuando el único dato patológico es la elevación de marcadores tumorales. Sin embargo, la PET tiene algunas dificultades diagnósticas por su limitación en resolución espacial.

Ante las cifras de incidencia, prevalencia y morbi-mortalidad de esta patología en las sociedades occidentales y dada la ausencia de informes de evaluación con síntesis cuantitativa de resultados en nuestro contexto referidos a la utilización de la PET en pacientes afectadas por cáncer de mama, se consideró oportuno la realización del presente estudio.

### OBJETIVO

El objetivo de este informe fue estudiar la efectividad diagnóstica de la PET-FDG en pacientes con cáncer de mama, y establecer la evidencia científica existente respecto a diferentes indicaciones clínicas. Como tecnología PET se consideró tanto la cámara PET de coincidencia, el mamógrafo PET, el tomógrafo PET dedicado o el equipo híbrido PET-TAC. También se intentó comparar la efectividad de la PET con la de otros métodos de diagnóstico convencional (MDC).

## METODOLOGÍA

Se realizó una revisión sistemática y meta-análisis de la literatura científica con el fin de analizar y sintetizar la evidencia actual disponible sobre la tecnología PET o PET-TAC en el cáncer de mama.

La búsqueda de información se efectuó en mayo de 2008, incluyendo estudios a partir del 1 de noviembre de 2003 y sin restricción de idioma. Se realizó una búsqueda sistemática en las bases de datos electrónicas (MEDLINE, EMBASE, CancerLit, MEDION y SciSearch), bases de datos de fuentes secundarias (Cochrane Database of Systematic Reviews, DARE, NHS-EED, HTA), en ClinicalTrials.gov del National Institute of Health, NCI-Database, IME, IBECs y LILACS. También se revisaron los sitios web de las Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias a través de INAHTA. Por último, se realizó una búsqueda manual a partir de los listados de referencias de los estudios identificados y de las tablas de contenido de las principales revistas relacionadas con la materia.

Se incluyeron artículos originales que utilizaran la tecnología PET o PET-TAC, con el radiofármaco  $^{18}\text{F}$ FDG, en al menos 10 pacientes y que aportaran resultados de efectividad diagnóstica o datos referidos al manejo clínico del enfermo. Se excluyeron artículos duplicados o desfasados por estudios subsiguientes con los mismos pacientes, el mismo propósito y de la misma institución, y los que sólo analizaron a aspectos técnicos de la PET o PET-TAC sin considerar los aspectos clínicos. La selección de los estudios se realizó por los investigadores de forma independiente.

La calidad metodológica fue evaluada por los revisores de forma ciega e independiente, valorando si se incluyó un grupo de comparación claramente identificado, libre de la patología estudiada, un estándar de referencia adecuado, realizado a todas las pacientes independientemente del resultado de la prueba en estudio, y si la interpretación de los resultados fue ciega e independiente, tanto de la PET como del test de referencia. Además, se aplicó, de forma independiente, la escala de evidencia científica del Centro para la Medicina Basada en la Evidencia de Oxford.

Se elaboraron tablas de extracción de datos de los estudios individuales, con los verdaderos positivos, verdaderos negativos, falsos positivos y falsos negativos de la PET o PET-TAC y de otros posibles MDC. Los artículos fueron analizados de forma cualitativa y se realizó meta-análisis siempre que se pudieran incluir datos de al menos tres estudios y de un nivel de calidad superior a 4C, utilizando el programa estadístico MetaDisc. Se representaron los pares (Se, 1-Sp) de cada estudio en el plano ROC. Se exploró la presencia de efecto umbral y de otras formas de heterogeneidad entre estudios con el test  $\text{Chi}^2$  (para la Se y Sp) y Q de Cochran (para los CPs y la DOR), y el estadístico  $I^2$  de inconsistencia, además de valorar los *forest plots* de Se, Sp, CPs y de la DOR de la PET y de los MDC. Se utilizó el modelo de efectos aleatorios para estimar los índices agregados y sus correspondientes IC 95%. Se ajustaron los estudios a una curva SROC (*Summary Receiver Operating Characteristic*) y se dieron como resultados el área bajo la curva SROC (AUC-SROC), su IC 95% y el punto Q\*, que sirvieron para la comparación de la efectividad entre tecnologías.

Se realizaron varios análisis en función de la indicación clínica de la PET y se realizó análisis de meta-regresión para valorar si la modalidad técnica utilizada (tomógrafo PET dedicado o equipo híbrido PET-TAC) influía en el rendimiento diagnóstico de la PET.

## RESULTADOS

De las 753 referencias inicialmente recuperadas, se descartaron 149 duplicados y 257 sin relación con PET o con cáncer de mama, u otros duplicados no detectados de forma automatizada. Posteriormente, no se incluyeron 210 y se excluyeron 103 referencias, con lo que la cifra final de artículos seleccionados para esta revisión fue de 34.

De estos 34 estudios, 20 fueron prospectivos y 14 retrospectivos; 12 alcanzaron un nivel de calidad y grado de recomendación 1b A, 9 se clasificaron como 2b B, 9 como 3b B y los 4 restantes como 4 C. En 4 trabajos se utilizó una cámara PET de coincidencia; en otros 2, un mamógrafo PET dedicado; en 9, un PET-TAC; y en los 19 restantes, tomógrafos PET dedicados. Sólo en 14 se utilizó el SUV para interpretar las imágenes. La prueba de referencia fue el estudio anatómo-patológico en todos los estudios y en 20 también se utilizó el seguimiento clínico y/o radiológico durante más de 6 meses. Ninguno analizó la seguridad de la PET pero no se mencionaron efectos adversos o complicaciones asociadas a la realización de la prueba.

En el meta-análisis se consideraron 24 artículos (N=2.326). Para el subgrupo de 11 estudios (N=1.557 pacientes) en los que se valoró la utilidad de la PET en la estadificación inicial de ganglios axilares, se detectó cierto efecto umbral y gran heterogeneidad entre estudios. Se encontró una baja Se (0,63; IC 95%: 0,592-0,666) pero buena Sp (0,917; 0,897-0,935) y un buen CPP (10,620; 4,814-23,427). Excluyendo un outlier, la Sp se incrementó a 0,96 (0,94-0,97). El AUC-SROC fue de 0,930 (0,809-1,000) y el punto Q\*, 0,865. Por tanto, la PET sería un método de gran valor clínico para confirmar la naturaleza maligna de lesiones axilares cuando éstas se visualizan en las imágenes PET.

El meta-análisis de los 13 estudios (N=769) que estudiaron la efectividad de la PET en la detección de recurrencias de cáncer de mama descartó la presencia de efecto umbral y de heterogeneidad para el CPP (4,424; 3,259-6,006) y DOR (27,347; 15,639-47,820), pero detectó gran heterogeneidad para los demás estimadores diagnósticos. El AUC-SROC fue de 0,901 (0,864-0,937) y el punto Q\* de 0,832. La meta-regresión para estudiar la influencia del tipo de equipo PET en la exactitud diagnóstica de la prueba constató que la PET-TAC tenía mayor efectividad, con una DOR relativa 1,37 veces mayor (0,36-5,24).

Se realizó otro meta-análisis de seis artículos (N=351) para comparar el rendimiento de la PET y los MDC en la detección de recurrencias. Para PET, se descartó efecto umbral y heterogeneidad para todos los estimadores salvo para la Se. El AUC-SROC fue de 0,941 (0,909-0,973), el punto Q\* fue de 0,878, la Se y Sp mostraron valores de casi el 0,90, el valor del CPP fue de 6,926 (4,350-11,029) y la DOR de 54,493 (24,990-118,83). Para los MDC, se descartó heterogeneidad para la Se y CPN, cuyos valores agregados fueron 0,82 (0,75-0,88) y 0,26 (0,15-0,43), respectivamente. El AUC-SROC fue de 0,887 (0,795-0,979) y el punto Q\* de 0,818.

Para el diagnóstico de metástasis óseas, el meta-análisis con 3 trabajos (N=171) constató un marcado efecto umbral y se descartó heterogeneidad entre estudios. Para PET, el AUC-SROC fue de 0,974 (0,942-1,000) y el punto Q\* de 0,926. Para la gammagrafía ósea, estos valores fueron 0,916 (0,821-1,000) y 0,849, respectivamente. Los valores agregados medios de los estimadores diagnósticos de la gammagrafía

fueron inferiores a los de la PET, aunque existió un marcado solapamiento en los IC 95% de ambas tecnologías.

El meta-análisis en pacientes con sospecha de recidiva por elevación progresiva de MMTT sin signos evidentes de recurrencia con los MDC, incluyó 5 artículos (N=159). Se detectó cierto efecto umbral y se descartó heterogeneidad entre estudios para todos los estimadores diagnósticos. El AUC-SROC fue de 0,893 (0,790-0,996) y el punto Q\* de 0,824; la Se, de 0,894 (0,822-0,944); la Sp, de 0,804 (0,661-0,906) y el CPP, de 3,909 (2,233-6,843).

Entre las limitaciones encontradas en este trabajo, hay que señalar la heterogeneidad entre los estudios seleccionados para esta revisión, que dificulta la generalización de los resultados. El principal motivo de heterogeneidad es el efecto umbral, debido a la elección de diferentes puntos de corte para interpretar las imágenes PET, pero también se encontró heterogeneidad clínica, por la propia tecnología, la prueba de referencia empleada que no fue siempre la misma, algunas diferencias en el diseño, en la selección de las pacientes y en el tamaño muestral. Además, y a pesar de que se realizó una exhaustiva búsqueda, es posible que algunos estudios no se hayan podido localizar.

## CONCLUSIONES

- 1) Para estadificación ganglionar inicial, la PET sería útil para confirmar infiltración tumoral en determinados grupos de riesgo. Para pacientes en fases iniciales o tumores de menos de 1cm, no se aconseja la PET para valorar la extensión a ganglios por su limitada resolución espacial.
- 2) Existe suficiente evidencia para confirmar la gran capacidad diagnóstica y buena actuación de la PET o PET-TAC en pacientes con recurrencia de cáncer de mama, por lo que se recomienda incluir esta tecnología en los algoritmos diagnósticos y de manejo clínico habitual de estas pacientes.
- 3) La PET resulta una herramienta de gran valor clínico para el estudio de metástasis a distancia en la estadificación inicial previa al tratamiento en pacientes con tumores en fase avanzada.
- 4) La PET tiene una gran utilidad en la re-estadificación del cáncer de mama cuando se ha confirmado recidiva tumoral y para localizar la recurrencia en los casos en los que ésta se sospecha sólo por elevación de MMTT. Para estudiar metástasis óseas, la PET-FDG y la gammagrafía ósea serían complementarias.
- 5) La PET parece una tecnología segura, a la que no se han asociado efectos adversos ni complicaciones en el momento de la realización de la prueba.
- 6) Igual que con otras pruebas diagnósticas que implican la utilización de radiaciones ionizantes, es necesario hacer un buen uso de la PET y de los PET-TAC que suman ambas radiaciones de PET y TAC, además de la procedente de los contrastes, si estos son aplicados.
- 7) Son necesarios nuevos estudios de calidad y homogéneos, para que sea posible comparar e integrar resultados, que evalúen la capacidad diagnóstica ofrecida por la PET-TAC y el mamógrafo PET, pues podría ser superior a la de los PET dedicados para todas las indicaciones clínicas.
- 8) Resulta necesario estudiar el impacto clínico que la PET tendría en el manejo de estas pacientes en diversas situaciones, estudiar los beneficios para el

paciente (reducción del número de pruebas diagnósticas y de tratamientos no efectivos, cambios inducidos en la modalidad terapéutica, efectos adversos evitados) y beneficios sociales (ahorro en costes económicos por evitar procedimientos diagnósticos innecesarios, tratamientos ineficaces o inadecuadas estancias hospitalarias).

- 9) Puesto que el avance en nuevas formas de tratamiento más individualizado, dirigido a receptores específicos celulares, es cada vez más una realidad, se espera que igualmente progrese el diagnóstico por imagen molecular, de manera que el uso de radiofármacos PET que visualicen tales receptores contribuya no sólo a un mejor y más detallado diagnóstico sino también a predecir la respuesta a tales tratamientos.

## INAHTA Structured Summary

**Title:** THE EFFECTIVENESS OF POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY (PET) WITH<sup>18</sup> FDG IN BREAST CANCER. A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS.

**Author(s):** Asensio del Barrio C, Marina Corro G, Alcázar Alcázar R, Rodríguez Garrido M. **Agency:** AETS (Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias) (Spanish Agency for Health Technology Assessment). **Contact:** Asensio del Barrio C. **Date:** Julio 2009. **Pages:** 114 **References:** 435. **Price:** 20 Euros. **Language:** Spanish. **English abstract:** Yes. **ISBN:** 978-84-95463-53-1. **Technology:** PET or PET-CT (Positron Emission Tomography). **Keywords:** PET, PET-CT, Positron Emission Tomography, <sup>18</sup>FDG, Breast Cancer, Breast Neoplasm, Diagnostic Accuracy, Test Performance, Diagnostic Effectiveness.

### BACKGROUND

Breast cancer is the most common malignant neoplasm in women. It is the leading cause of cancer death in women in Europe and the second in the US. The incidence and prevalence of this condition have increased significantly to make this disease one of the main objectives of health care and research.

Breast cancer is a heterogeneous disease, which requires a precise diagnosis of the primary tumor and its degree of extension to establish the most appropriate therapeutic strategy in each patient. Mammography is the primary tool for screening and early diagnosis but it has a low specificity, so as to make many biopsies of lesions that ultimately are not malignant, with the economic and psychological costs involved. The histopathological examination of samples taken by core biopsy or FNAB is used to confirm the malignancy of tumors. The staging is performed to detect the extension of the disease, searching for both loco-regional and distant metastases. This tumor can affect the axillary nodes, supraclavicular and internal mammary chain nodes. The most common sites that are afflicted from metastatic breast cancer are the bone, lungs, and liver. Many different diagnostic techniques such as thoracic RX, CT, ultrasound, MRI and bone scintigraphy are used for assessing these secondary lesions.

In the last years, Positron Emission Tomography with <sup>18</sup>FDG (FDG-PET) has been incorporated as a new noninvasive technology in the study of patients with breast cancer. Many studies on the diagnostic utility of PET in different clinical situations have been published. PET has been proposed as a valid technology for the detection of primary tumor, the assessment of axillary nodes and internal mammary chain nodes, and for the study of distant metastases, especially bone metastases and when a recurrence is suspected based only on the pathological increased of tumor markers. However, it appears that PET has some diagnostic difficulties due to the limitation in spatial resolution.

Given the figures of the incidence, prevalence and morbi-mortality of this disease in Western societies and the absence of evaluation reports with quantitative synthesis of results concerning the use of PET in patients affected by breast cancer, it was considered appropriate the conduct of this study.

## OBJECTIVE

The aim of this report was to study the diagnostic effectiveness of FDG-PET in breast cancer, and to establish the scientific evidence for different clinical indications. Technology PET included coincidence PET camera, dedicated PET, PET mamography device or the combined PET-CT system. Another purpose of this study was the comparison of PET with other conventional diagnostic methods.

## METHODOLOGY

Systematic review of scientific literature and meta-analysis.

The information search was conducted in May 2008. There was no language restriction. The systematic search included electronic databases ((MEDLINE, EMBASE, CancerLit, MEDION and SciSearch), databases of secondary sources (Cochrane Database of Systematic Reviews, DARE, NHS-EED, HTA), ClinicalTrials.gov from the National Institute of Health, NCI-Database, IME, IBECs and LILACS. Web sites from Health Technology Assessment Agencies were also consulted through INAHTA. Additional studies were manually searched using the reference lists of the retrieved articles. Combinations of free and controlled terms were used.

Study selection was conducted independently by the researchers, according to the following criteria. Inclusion criteria: original articles, using PET or PET-CT with the radiotracer  $^{18}\text{F}$ FDG, at least 10 patients, providing results on diagnostic effectiveness or data concerning the clinical management of the patient. Exclusion criteria: duplicated or outdated studies with the same patients, the same purpose or from the same centre, with not enough data on the diagnostic effectiveness of PET to construct the 2x2 contingency table, and those articles that only studied technical aspects of PET.

The reviewers independently assessed the methodological quality (a comparison group free of the disease, a valid test of reference, the blind interpretation of both PET and the reference standard) and also classified the studies according to the Levels of Evidence and Grades of Recommendation from the Centre for Evidence-Based Medicine of Oxford.

The reviewers abstracted the data from each study: True Positive, True Negative, False Positive and False Negative values of PET and of other conventional imaging methods. All the selected articles were qualitatively analysed and meta-analysis were undertaken if data from more than three studies could be included, using the MetaDisc software. Pairs of (Se, 1-Sp) from each study were graphically represented in the ROC plane. Threshold effect was explored, both visually and statistically with the Spearman correlation coefficient, and other causes of heterogeneity among studies were assessed with the Chi-squared test for Se and Sp and Cochran's Q test for LRs. The inconsistency index  $I^2$  was also used. The forest plots of Se, Sp, LRs and DOR of PET and other technologies were drawn. Pooled values and their 95% CI were estimated using a random effect model. A summary ROC (SROC) curve were adjusted and the area under the SROC curve and the Q\*point were calculated.

Some meta-analyses according to the different clinical indications of PET were carried out. A meta-regression was performed to assess whether the technical modality of PET (dedicated PET vs combined PET-CT system) could influence on the diagnostic accuracy of PET, using the relative DOR and its 95% CI.

## RESULTS

From the initially retrieved 753 references, 149 were duplicates, 257 had no relation to PET or breast cancer, 210 were not included and 103 were excluded. Finally, 34 articles were selected for this review: 20 had a prospective design and 14, retrospective; 12 were classified as 1bA, 9 as 2bB, 9 as 3bB and 4 as 4C. A coincidence PET was used in 4 articles; a PET mamography device in 2; a combined PET-CT in 9; and in the remaining 19 studies, a dedicated PET. Only in 14 studies, PET images were interpreted using SUV. The reference standard was the histopathological examination in all studies, and the clinical or radiological follow up for more than 6 months was considered in 20 studies.

There were no articles assessing the safety of PET but no one mentioned any side effects or complications associated with PET.

Twenty four articles (N=2,326) were included in the meta-analysis. For the subgroup of 11 studies involving 1,557 patients that assessed the utility of PET in the initial staging of axillary nodes, some threshold effect was detected and a high heterogeneity among studies. Se was low (0.63; 95% CI: 0.592-0.666) but Sp was high (0.917; 0.897-0.935) and there was a great LR+ (10.620; 4.814-23.427). Excluding one outlier, Sp was increased to 0.96 (0.94-0.97). The AUC-SROC was 0.930 (0.809-1.000) and the Q\*point was 0.865. In this sense, PET could be a valid tool to confirm the malignancy of axillary nodes when lesions are seen in PET images.

The meta-analysis of the 13 studies (N=769) that studied the effectiveness of PET in breast cancer recurrence ruled out the threshold effect and the heterogeneity for LR+ (4.424; 3.259-6.006) and for DOR (27.347; 15.639-47.820), but detected large heterogeneity for the rest of the diagnostic estimators. AUC-SROC was 0.901 (0.864-0.937) and the Q\* point was 0.832. The meta-regression analysis for study the influence of the PET modality in the diagnostic accuracy provided that PET-CT had a higher effectiveness, with a relative DOR 1.37 higher (0.36-5.24).

We performed another meta-analysis of six articles (N=351) to compare the performance of PET and the conventional imaging methods in the detection of recurrence. For PET, threshold effect and heterogeneity were discarded for all estimators except for Se. AUC-SROC was 0.941 (0.909-0.973), the Q\* point was 0.878, Se and Sp achieved a value of almost 0.90, LR+ was 6.926 (4.350-11.029) and DOR was 54.493 (24.990-118.83). For the other diagnostic tests, heterogeneity was ruled out for Se and LR-. The pooled values of Se and LR- were 0.82 (0.75-0.88) and 0.26 (0.15-0.43), respectively. AUC-SROC was 0.887 (0.795-0.979) and the Q\* point was 0.818.

For the diagnosis of bone metastases, the meta-analysis with 3 studies (N=171) found a great threshold effect, and heterogeneity among studies was discarded. For PET, AUC-SROC was of 0.974 (0.942-1.000) and the Q\* point was of 0.926. For bone scintigraphy, these same values were 0.916 (0.821-1.000) and 0.849, respectively. The pooled values of the diagnostic estimators of bone scintigraphy were lower than those of PET, although there was a large overlap for the 95% CI of both techniques.

The meta-analysis in patients with suspected recurrence by progressive elevation of tumor markers without any signs of recurrence with the conventional diagnostic tests, was performed including 5 studies (N=159). A threshold effect was detected and heterogeneity between studies was discarded for all estimators. AUC-SROC was 0.893 (0.790-0.996) and the Q\* point was 0.824; Se was 0.894 (0.822-0.944); Sp, 0.804 (0.661-0.906) and LR+, 3.909 (2.233-6.843).

There were some limitations in this work. It should be noted the heterogeneity among the studies selected for this review, which makes it difficult to generalize the results. The main reason for heterogeneity is the threshold effect due to the choice of different cut-offs to interpret PET images. Other reasons of heterogeneity were found, such as clinical features, differences in the technology, the standard reference which was not always the same, some differences in study design, the selection of patients and the sample size. Moreover, in spite of an exhaustive search was conducted, some studies could have not been recovered.

## CONCLUSIONS

- 1) For initial nodal staging, PET could be useful to confirm tumor infiltration in certain risk groups of patients. For patients in the early stages or with tumors less than 1cm, PET is not advisable to assess the extent to nodes by their limited spatial resolution.
- 2) There is enough evidence to confirm the high diagnostic performance of PET or PET-CT in patients with recurrent breast cancer, so it is recommended to include this technology in the diagnostic algorithms and routine clinical management of these patients.
- 3) PET is a valuable clinical tool for the study of distant metastases in the initial pre-treatment in patients with tumors in advanced stage.
- 4) PET is very useful in re-staging of breast cancer when a recurrence has been confirmed and to identify the location of that tumor recurrence in cases where it is suspected only by the increased of tumor markers. To study bone metastasis, FDG-PET and bone scintigraphy are complementary.
- 5) PET seems a safety technology, which has not been associated with side effects or complications at the time of testing.
- 6) As with other diagnostic tests that involve ionizing radiation, it is necessary to make good use of PET and PET-CT, especially with the latter due to both PET and CT radiation in addition to those from the contrast agents, if these are applied.
- 7) Further studies of quality and more homogeneous are needed, so that it is possible to compare and integrate results for assessing the diagnostic performance provided by the PET-CT and PET mammography device, which could be higher than that of dedicated PET for all clinical indications.
- 8) It is necessary to study the clinical impact that PET would have in the management of these patients in different situations, consider the benefits to the patient (reduction of the number of diagnostic tests and ineffective treatments, changes in the therapeutic modality, side effects avoided) and social benefits (cost savings by avoiding unnecessary diagnostic procedures, ineffective treatments or inappropriate hospital stays).
- 9) Since progress in new forms of treatment more individualized to specific cellular receptors is increasingly a reality, it is also expected to advance in molecular imaging, so that the use of PET radiopharmaceuticals to visualize these receptors could contribute not only to a better and more detailed diagnosis, but also to predict the response to these treatments.

## I. INTRODUCCIÓN

La Tomografía por Emisión de Positrones (PET) es una técnica de diagnóstico por imagen cuya aplicación clínica fundamental es el estudio de pacientes oncológicos.

En España, la PET se introdujo en el ámbito clínico a finales de los años noventa y progresivamente su uso se fue extendiendo, tanto en la sanidad privada como pública. En la última década se ha asistido a la implantación de numerosos equipos PET y a un considerable aumento en el número de exploraciones PET, que de forma prioritaria se han centrado en la detección y estadificación tumoral, tanto inicial como tras recidiva.

Entre los años 2002 a 2005, se llevó a cabo un estudio multicéntrico a través del procedimiento de Uso Tutelado<sup>1,2</sup>, coordinado desde la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS) del ISCIII y con la participación de numerosos hospitales y centros PET, públicos y privados, y las Agencias o Unidades de Evaluación de Tecnologías de las diferentes CCAA. El objetivo de dicho estudio fue determinar la efectividad clínica de la PET en distintas patologías e indicaciones clínicas, con el fin de generar información suficiente para ayudar a los decisores políticos sobre la idoneidad de incorporar la PET entre las prestaciones sanitarias de la Cartera de Servicios comunes del Sistema Nacional de Salud.

La PET fue finalmente incluida entre dichas prestaciones sanitarias en septiembre del 2006, “en indicaciones oncológicas de acuerdo con las especificaciones de la ficha técnica autorizada del correspondiente radiofármaco”<sup>3</sup>. Por el momento, en España el único radiofármaco PET autorizado por la Agencia Española del Medicamento es la <sup>18</sup>FDG, pero su uso estaba limitado, hasta julio del 2009, a determinados tumores y para ciertas indicaciones clínicas, que eran los indicados en su ficha técnica y recomendados por el Grupo de Reconocimiento Mutuo de la Agencia Europea de Medicamentos. Desde el mes de julio de 2009, el Real Decreto 1015/2009, que regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales, permite la utilización de radiofármacos autorizados en condiciones diferentes a las establecidas en tales fichas técnicas, a juicio del médico, y siempre que se solicite el Consentimiento Informado.

Son numerosos los estudios clínicos de PET realizados a pacientes oncológicos desde que se comenzó a utilizar en los países occidentales. Sin embargo, aún persisten algunas dudas sobre la utilidad diagnóstica de esta tecnología en determinados tumores que no fueron contemplados en aquel estudio de Uso Tutelado, como el cáncer de mama. De hecho, el Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS) de Estados Unidos tampoco autorizaba la realización de PET en pacientes con cáncer de mama en el momento en que se inició el Uso Tutelado en España. Fue a partir de octubre del 2002, cuando el CMS autorizó esta indicación como adyuvante a otras pruebas de imagen para estadificación de pacientes con cáncer de mama con metástasis a distancia, re-estadificación loco-regional o a distancia, o monitorización de la respuesta al tratamiento en mujeres con cáncer de mama localmente avanzado

(CMLA) o con cáncer de mama con metástasis siempre que se contemplara la posibilidad de un cambio en el tratamiento. En cambio, el uso de PET para cribado, para diagnóstico del tumor primario, para estadificación de ganglios axilares y para seguimiento de mujeres tratadas en las que no existe sospecha de recurrencia, sigue sin estar autorizado por el CMS<sup>4</sup>.

Hasta ahora en España, para pacientes con cáncer de mama, la PET-FDG sólo se podía utilizar en casos de recurrencia, y si se trataba de un CMLA, en la estadificación inicial, previa al tratamiento. Aunque se han realizado algunas revisiones sobre la efectividad diagnóstica de la PET esta patología, no existen revisiones sistemáticas recientes que incluyan una síntesis cuantitativa de resultados, para analizar toda la evidencia científica disponible respecto a diversas indicaciones clínicas.

## CÁNCER DE MAMA

El cáncer de mama es la neoplasia maligna más frecuente en mujeres, además de ser la primera causa de muerte por cáncer en mujeres en Europa<sup>5-7</sup> y segunda en EEUU<sup>8</sup>, tras el cáncer de pulmón. La edad de aparición del cáncer de mama se sitúa entre los 45 y los 55 años y está relacionada con factores de riesgo hormonales como la menarquia precoz, menopausia tardía, ausencia de embarazos o primer embarazo a edad tardía, la obesidad, antecedentes personales y familiares, y mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2<sup>9</sup>.

Su incidencia ha ido aumentando, con tasas por 100.000 mujeres que oscilan entre el 46,7 de Italia y el 71,6 de Holanda<sup>5</sup>; en España, esta tasa se sitúa en 55 por 100.000 mujeres, detectándose unos 16.000 nuevos casos al año. Se estima que la prevalencia es de 67.000 casos diagnosticados en los últimos 10 años y que unas 6.000 mujeres fallecen anualmente por este tumor<sup>9,10</sup>. En EEUU la incidencia de esta enfermedad es aún mayor (123 por 100.000 mujeres). En 2006 se produjeron cerca de 275.000 nuevos casos y unos 40.000 fallecimientos. Por otro lado, los programas de screening en países occidentales han contribuido a incrementar la supervivencia de estas pacientes, que supera el 75% a los cinco años del diagnóstico, por lo que la prevalencia se ha visto, de esta manera, incrementada<sup>9</sup>.

Estas elevadas cifras de prevalencia e incidencia han convertido al cáncer de mama en uno de los principales objetivos de los programas de atención sanitaria y del campo de la investigación.

El cáncer de mama constituye una enfermedad heterogénea. Según el grado de extensión, se clasifica en carcinomas *in situ* y carcinomas invasivos o infiltrantes. Los dos tipos histológicos principales de cáncer de mama son el carcinoma ductal y el lobulillar. Otras variedades menos frecuentes son el carcinoma medular, el coloide, el tubular, el metaplásico, la enfermedad de Paget, y otros tumores no epiteliales como el cistosarcoma filoides, otros sarcomas, linfoma, melanoma, etc. Una forma especial es el CMLA, que incluye los tumores mayores de 5 cm (T3 o superior), tumores con afectación de piel o pared torácica o con enfermedad avanzada axilar (N2) y sin evidencia de metástasis a distancia. El carcinoma inflamatorio es un subgrupo de CMLA con peor pronóstico y rápida evolución<sup>11</sup>, considerado según la clasificación del AJCC (American Joint Committee on Cancer) como T4d<sup>12</sup>. El tumor invasivo más frecuente es el ductal (casi un 80% del total de los cánceres de mama), seguido del lobulillar (10-15% del total). Otras características de los tumores malignos de mama

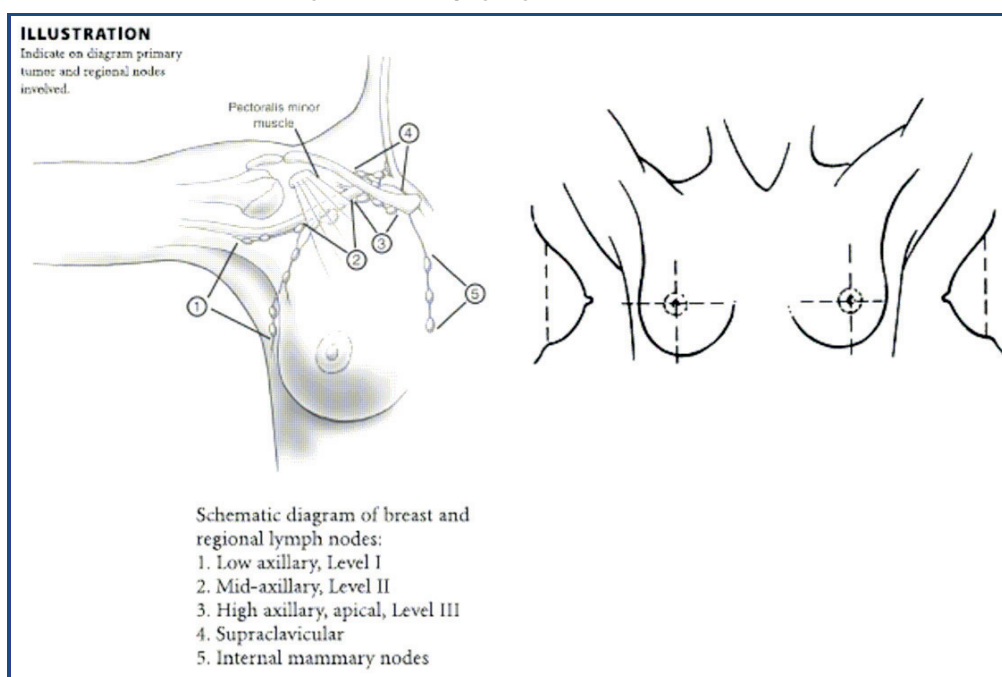
son el grado de diferenciación, los receptores hormonales, el índice de proliferación, la expresión de c-erb-B2 y p53, etc. Los tumores infiltrantes pueden presentarse como un tumor único, como multifocales con varias lesiones en el mismo cuadrante de la mama, o como multicéntricos si se localizan en diferentes cuadrantes.

El pronóstico de las pacientes con cáncer de mama varía en función de diferentes factores, unos dependientes de la paciente como la edad y la raza, y otros dependientes del tumor. Entre estos últimos, el tamaño del tumor, la presencia y número de ganglios axilares infiltrados por el cáncer, el estadio de la enfermedad, la expresión de p53 y c-erb-B2, los receptores hormonales y la invasión vascular y linfática. Por el momento, el factor pronóstico más importante es la presencia de infiltración tumoral en ganglios axilares, por ser el principal predictor de recurrencia y de supervivencia<sup>13,14</sup>.

Entre los factores predictivos de respuesta al tratamiento, los más importantes son el estado de los receptores hormonales (presentes en un 60-80% de los cánceres de mama), que informa sobre la probabilidad de respuesta a la terapia hormonal, y la sobreexpresión del oncogen c-erb-B2 (presente en un 20% de los cánceres de mama), que se asocia a peor pronóstico y a menor probabilidad de respuesta al tratamiento: informa sobre la posible respuesta al anticuerpo monoclonal frente al receptor del factor de crecimiento epidérmico humano HER2<sup>15</sup>.

Para decidir la estrategia terapéutica más adecuada en el cáncer de mama es necesario diagnosticar el tumor primario y definir correctamente su extensión. Al igual que en la mayoría de los protocolos de estadificación de patologías oncológicas, el estudio de pacientes con cáncer de mama incluye la realización de sucesivas pruebas diagnósticas cuya información es fundamental en el manejo de estas pacientes. Se hace necesario valorar la extensión del proceso tumoral a las cadenas ganglionares de drenaje habitual de este tumor (**figura 1**), además de estudiar la diseminación a órganos distantes.

**Figura 1. Drenaje ganglionar de la mama.**



Tomado de AJCC, 2002<sup>12</sup>. La nueva clasificación del AJCC del 2002 se corresponde con el sistema de gradación de la International Union Against Cancer (UICC).

El diagnóstico precoz tiene como objetivo reducir la mortalidad ocasionada por este tumor. Más del 90% de los tumores primarios de mama se detectan a través de la denominada “triple valoración” que incluye el examen físico, las pruebas de imagen (generalmente, mamografía y ecografía) y el estudio histológico mediante biopsia *core* o con aguja gruesa o citología por punción-aspiración con aguja fina (PAAF). La mamografía es la principal herramienta para el cribado y diagnóstico precoz debido a su valor diagnóstico, su carácter no invasivo, su bajo coste y su buena aceptación por parte de las pacientes. La mamografía suele realizarse en mujeres mayores de 40-50 años con una periodicidad diferente según las estrategias de los países o regiones. Esta prueba permite la detección de nódulos, calcificaciones y tumores antes de que sean palpables pero tiene limitaciones en la práctica clínica, como su baja sensibilidad para mamas con tejido fibroso denso<sup>16</sup>. Sin embargo, la mayor limitación de la mamografía es su baja especificidad, de tal manera que se realizan muchas biopsias de lesiones que, finalmente, no son malignas, con los costes económicos y psicológicos que ello conlleva. Por esto, se hace necesario buscar otras técnicas no invasivas que no asocien un índice tan elevado de falsos positivos para hacer el cribado o el diagnóstico precoz de esta enfermedad<sup>17</sup>. Entre las tecnologías no invasivas se encuentra la ecografía que, además, no utiliza radiaciones ionizantes. Es especialmente útil para valorar lesiones quísticas, diferenciando las lesiones con contenido líquido de las de tipo sólido, aunque tiene limitada capacidad para diferenciar calcificaciones dentro o fuera de la lesión, y no discrimina de forma concluyente entre lesiones benignas y malignas. Su sensibilidad y especificidad como técnica aislada son bajas pero aumenta en combinación con la mamografía<sup>18,19</sup>.

Los estudios de biopsia con aguja gruesa y con PAAF están indicados cuando existe alguna imagen sospechosa en la mamografía. Estas técnicas serán de elección cuando se observa una masa sólida sospechosa, microcalcificaciones, distorsión de la arquitectura normal de la mama o si se presentan cambios en una zona con antecedentes de intervención quirúrgica. El estudio histopatológico de las muestras tisulares obtenidas mediante estos procedimientos permite confirmar o descartar malignidad. Por esto, el análisis histológico se considera como patrón oro o de referencia en la evaluación de cualquier otra prueba diagnóstica. No obstante, ambas técnicas pueden asociarse a falsos negativos por fallo en la extracción de la muestra, especialmente la PAAF<sup>20,21</sup>.

Cuando los resultados de estas pruebas son incongruentes o dudosos, se puede utilizar la resonancia magnética (RM) o la gammagrafía de mama con metoxi-isobutilisonitrilo (MIBI) marcado con <sup>99m</sup>Tc. La RM posee una alta resolución tanto espacial como de contraste. Ofrece información sobre el tamaño del tumor y es clave para evaluar lesiones multifocales y/o multicéntricas<sup>22</sup>. Presenta una sensibilidad de detección del cáncer de mama cercana al 100% para los tumores infiltrantes y entre 58 y 100% para los intraductales. El estudio de extensión local, el seguimiento del tratamiento y el estudio de lesiones ocultas con afectación ganglionar son otras indicaciones de esta técnica. En mujeres con alto riesgo de cáncer de mama, como mejor opción diagnóstica se ha propuesto combinar mamografía con RM<sup>23,24</sup>.

La gammagrafía con MIBI es una técnica relativamente poco invasiva que puede utilizarse junto en casos dudosos o de difícil diagnóstico mamográfico<sup>25</sup>. El meta-análisis de Liberman y cols<sup>26</sup> encontró una sensibilidad global del 85,2%, especificidad del 86,6% y exactitud diagnóstica del 85,8%, y la posibilidad de reducir el número de biopsias negativas. También es útil en mujeres con mamas densas o con prótesis pues

la captación del radiofármaco no se ve afectada por la densidad ni por los implantes. Posteriormente, Hussain y cols<sup>27</sup> publicaron otro meta-análisis que arrojó unas cifras de sensibilidad del 85% y de especificidad del 84%, considerándolo un buen test para estudio de tumores primarios de mama.

Una vez que se ha diagnosticado el tumor es necesario estadificar la enfermedad. Esto incluye valorar la posible afectación ganglionar y el estudio de extensión. Generalmente, como parte del tratamiento quirúrgico del tumor primario era habitual realizar la disección ganglionar axilar para estadificar la enfermedad. Sin embargo, el manejo de la axila en pacientes con cáncer de mama ha sido uno de los aspectos más controvertidos por la morbilidad que la disección puede ocasionar<sup>28</sup>. Además, cuando no hay afectación ganglionar axilar, esta cirugía no incrementa la supervivencia. Por ello, otras técnicas para estadificar la axila de manera no invasiva como la detección y biopsia del ganglio centinela, la gammagrafía del ganglio centinela o la ecografía axilar, están siendo progresivamente más utilizadas en la clínica. El estudio del ganglio centinela permite detectar el primer ganglio de drenaje del tumor. Si el análisis histológico de este ganglio es positivo para infiltración tumoral, se procederá a realizar la disección ganglionar, mientras que si no lo es, se asume que el resto de la cadena ganglionar tampoco está afectada y no se realizará la disección<sup>29</sup>. En los últimos años, la detección del ganglio centinela es también posible mediante linfogammagrafía<sup>30,31</sup>.

Por otro lado, el cáncer de mama puede drenar en los ganglios infra y supraclaviculares y en los ganglios de la cadena mamaria interna. Se estima que la infiltración de estos últimos se produce en un 25% de las pacientes en el momento del diagnóstico, y que su afectación depende fundamentalmente de si existe o no afectación axilar y de la localización del tumor primario<sup>32</sup>. El impacto de estos ganglios de mamaria interna en la supervivencia de la paciente depende del tamaño que tengan y también del estado de los ganglios axilares. La afectación de los infraclaviculares, ganglios mediales al borde interno del músculo pectoral menor, se asocian a un pronóstico extremadamente pobre<sup>33</sup>. Su tratamiento es otro elemento de controversia en el manejo de estas pacientes, puesto que tanto su extirpación como la administración de radioterapia (RT) sobre la cadena mamaria interna, no parecen incrementar la supervivencia. La afectación de estos ganglios tiene un alto valor pronóstico, con doble riesgo de recurrencia o muerte a los diez años del diagnóstico<sup>34,35</sup>.

La estadificación inicial se refiere al estudio de extensión de la enfermedad antes de establecer el tratamiento. Es habitual realizar radiografía de tórax, ecografía (ECO) abdominal, gammagrafía ósea, y cuando hay lesiones sospechosas o no concluyentes, se añaden Tomografía Axial Computerizada (TAC) y RM o, incluso, biopsia. En el seguimiento de las pacientes ya tratadas del tumor primario resulta crucial la detección precoz de recurrencia loco-regional y/o de metástasis a distancia potencialmente curables, por las implicaciones que esto genera en la toma de decisiones terapéuticas y el cambio radical de pronóstico que supone, con una tasa de supervivencia a los 5 años no superior al 25% si hay enfermedad metastásica frente a supervivencias por encima del 90% en casos de enfermedad local<sup>36</sup>. Se estima que la recidiva tumoral se presenta hasta en un 35% de las pacientes en los primeros 10 años tras la cirugía del tumor primario. Las metástasis a distancia se presentan en un 5% de casos en el momento inicial, pero lo más frecuente es que se manifiesten tras años de evolución. La supervivencia oscila entonces entre 24-36 meses<sup>33,37</sup>.

Las metástasis a distancia más frecuentes en el cáncer de mama son las óseas, pulmonares y hepáticas. Cuando se produce afectación metastásica aislada es posible realizar un tratamiento local con cirugía o RT, mientras que si la diseminación es sistémica, será necesario aplicar quimioterapia (QT). Este diferente manejo hace imprescindible realizar una correcta estadificación tumoral utilizando las técnicas diagnósticas más apropiadas. Una situación clínica de sospecha de recurrencia relativamente frecuente, que ocasiona dificultades diagnósticas, es el incremento de los marcadores tumorales (MMTT), generalmente del antígeno carcinoembrionario (CEA) y del CA-15-3, sin otros signos de malignidad<sup>38</sup>. La detección precoz de posibles metástasis óseas se considera relevante para la supervivencia del paciente y para mejorar su calidad de vida dada la gran morbilidad que estas lesiones conllevan. Para estudiar las metástasis óseas, la técnica más habitual es la gammagrafía ósea, que ha demostrado su alta sensibilidad a un coste relativamente bajo y sin resultar muy invasiva ni molesta para las pacientes. Sin embargo, es reconocida su limitada especificidad<sup>39,40</sup>.

Sin embargo, algunos autores consideran que el principal objetivo del seguimiento es detectar precozmente la recidiva loco-regional o un posible segundo tumor en la mama contralateral, considerando que no es curable la enfermedad cuando está diseminada<sup>41</sup>. La ASCO (American Society of Clinical Oncology) también coincide con este planteamiento y por ello sólo recomienda la exploración física, anamnesis, autoexamen mamario, y mamografía, dado que con esta pauta se consiguen resultados en supervivencia global e intervalo libre de enfermedad similares a los obtenidos con la opción de seguimiento radiológico intensivo y sucesivas analíticas<sup>42,43</sup>.

## PET Y PET-TAC

La PET aporta información funcional *in vivo* de diferentes procesos fisiológicos o patológicos, especialmente del campo de la oncología, aunque también sobre patologías neuropsiquiátricas y cardiológicas<sup>44-46</sup>, que también se han visto beneficiadas por el uso de esta tecnología. La mayoría de las exploraciones PET se realizan con el radiofármaco fluoro-2-deoxi-D-glucosa marcada con <sup>18</sup>F (FDG). Sin embargo, es necesario reconocer la aparición progresiva de nuevos radiofármacos PET de mayor especificidad que modificarán el panorama actual, permitiendo individualizar el manejo clínico de las pacientes, o incluso de las lesiones<sup>47,48</sup>.

La FDG es un análogo de la glucosa, con un semiperiodo de 109,8 minutos, que pasa al interior de las células por un mecanismo de transporte facilitado por la Glut-1 y la Glut-3. Una vez dentro de la célula es fosforilada por la hexoquinasa a <sup>18</sup>F-FDG-6-fosfato que no puede ser metabolizada por la glucosa-6-fosfato isomerasa por lo que resulta atrapada en el interior de la célula. También contribuye a este atrapamiento el hecho de que los niveles de glucosa-6-fosfatasa son bajos en las células tumorales. De esta manera, la radioactividad emitida por la <sup>18</sup>F-FDG-6-fosfato es detectada por las cámaras PET<sup>44,49</sup>. Por esto, la actividad detectada de <sup>18</sup>F se relaciona muy estrechamente con el acúmulo de <sup>18</sup>F-FDG-6-fosfato y con la actividad glicolítica de las células. El uso de FDG en enfermedades oncológicas se justifica porque en las células tumorales malignas está incrementado el metabolismo de glucosa, tanto por una sobreexpresión de las proteínas transportadoras de glucosa en la superficie celular como por el incremento en los niveles de actividad de la hexoquinasa, de

modo que en estas células malignas se observa un aumento de captación de FDG en comparación a la captación en el tejido no tumoral.

Las imágenes PET suelen ser reconstruidas por un procedimiento iterativo, y se dispone de ellas pocos minutos después de finalizar su adquisición. La interpretación de estas imágenes PET puede realizarse de forma cualitativa o semicuantitativa. En el primer caso, el análisis visual permite dar un resultado dicotómico positivo o negativo, en función de si se observan o no acúmulos patológicos de FDG, o bien un resultado según varias categorías, generalmente entre tres y cinco desde muy probablemente benigno a muy probablemente maligno. Cuando el resultado de las imágenes se respalda con el índice semicuantitativo SUV (*Standardized Uptake Value*, Valor de Captación Estándar) se define un punto de corte por encima del cual la lesión se considera maligna. Este punto de corte suele estar entre 2,0-2,5. Para obtener este SUV es necesario corregir la atenuación de fotones que se produce en la adquisición de las imágenes PET para evitar la sobreestimación del tamaño de la lesión y la distorsión morfológica. Esta corrección de la atenuación de los datos de emisión se realiza mediante un mapa de atenuación creado a partir del estudio de transmisión, que en los tomógrafos PET se realiza con el *scan* de transmisión adquirido con una fuente externa de Ge-68.

Las sucesivas mejoras tecnológicas de la PET han supuesto una mejor resolución de imagen y la posibilidad de recoger de forma conjunta y simultánea en el mismo estudio, imágenes funcionales de la PET junto a imágenes morfológicas de la TAC, en los denominados sistemas híbridos PET-TAC, que comenzaron a utilizarse en el año 2001. De esta manera, la mayoría de los tomógrafos que inicialmente fueron sólo PET están siendo sustituidos por los nuevos PET-TAC. Para estos equipos híbridos se combina una PET, siempre del mayor rendimiento posible, con una TAC multicorte, que dependiendo de las aplicaciones clínicas previstas será de mayor o menor rendimiento (de hasta 16 cortes) y con o sin contraste<sup>50</sup>. En los equipos PET-TAC los datos de transmisión requeridos para realizar la corrección por atenuación derivan de la propia TAC, lo que acorta considerablemente el tiempo global de exploración en comparación a la realizada en las cámaras que sólo son PET<sup>51,52</sup>. Estos dispositivos combinados permiten sumar las ventajas de ambas tecnologías. Por un lado, la gran resolución de contraste de la PET para discriminar entre tejido patológico y sano; por otro, la gran resolución espacial de la TAC, que permite un reconocimiento anatómico bastante preciso, y que incluso puede ser mejorado con la aplicación de contrastes orales o intravenosos. De esta manera, la observación conjunta de las imágenes PET y TAC permite una interpretación más correcta de las posibles lesiones dudosas, que se hubieran considerado captaciones fisiológicas de PET (falsos negativos de PET) o bien facilitar el diagnóstico diferencial benignidad/malignidad en áreas sometidas a cirugía, RT o QT que podrían aparecer como no concluyentes en TAC<sup>53,54</sup>.

El hecho de ser una técnica mínimamente invasiva, la posibilidad de realizar en la misma prueba estudios de cuerpo entero con un tiempo de exploración razonable, con una mayor comodidad para el paciente, facilitaron su introducción en el entorno sanitario. Todo ello, asociado a prometedores resultados diagnósticos, ha contribuido a una mayor difusión de esta tecnología.

En general, las indicaciones oncológicas más frecuentes de la PET o PET-TAC incluyen la caracterización tumoral o diagnóstico del tumor primario, la detección de recidivas tumorales y la extensión tumoral, local y/o a distancia, bien inicial, previa al tratamiento, o posterior al mismo. La monitorización de la respuesta tumoral a la

terapia, el valor pronóstico de la PET y su utilidad en la planificación de la RT son otras aplicaciones reconocidas en el ámbito clínico y progresivamente más recogidas en la literatura. Con todo esto, parece que la PET podría influir en el manejo clínico de las pacientes, definiendo o facilitando la elección de la mejor opción terapéutica.

En los últimos años, la PET se ha ido incorporando como una nueva tecnología no invasiva en el estudio del cáncer de mama. Desde el primer estudio de PET-FDG en una paciente con recidiva local de cáncer de mama publicado en 1989<sup>55</sup>, diversas publicaciones científicas han presentado resultados muy favorables sobre la utilidad de la PET tanto para el diagnóstico como para el manejo clínico de pacientes con este tumor.

Se han descrito distintos procesos fisiopatológicos en el cáncer de mama, para los cuales existen radiofármacos específicos con los que realizar PET y obtener información de cada uno de ellos. La FDG permite estudiar el incremento de la glicólisis; con [<sup>15</sup>O]-H<sub>2</sub>O se podría estudiar el flujo sanguíneo tumoral y la permeabilidad vascular; la [<sup>11</sup>C]metionina sería útil para revelar el aumento del transporte de aminoácidos y de la síntesis proteica que se produce en estos tumores; también se ha descrito una sobreexpresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico y de los receptores hormonales, como los de estradiol para los cuales se podría realizar PET con fluoro-estradiol (FES) marcado con <sup>18</sup>F; la <sup>18</sup>F-fluorotimidina (FLT) para estudiar el incremento de la síntesis de DNA y proliferación celular; y para detectar metástasis óseas, además de FDG, parece que el uso de <sup>18</sup>F-fluoruro sería más específico<sup>56,57</sup>.

La captación de FDG parece estar influida por varios factores como la sobreexpresión de Glut-1, el incremento de la hexoquinasa, el número de células tumorales viables, la tasa de proliferación (índice proliferativo Ki-67), la expresión del antioncogén p53 o la densidad de la microvasculatura<sup>58,59</sup>. Se han descrito captaciones fisiológicas de FDG en mamas en mujeres durante el periodo de lactancia; es posible un aumento de captación en mamas densas, y que el estado hormonal también pueda influir en la captación del radiofármaco, aunque, en los depósitos malignos la captación suele ser muy superior<sup>60</sup>. Se conocen falsos positivos en fibroadenomas, displasias, infecciones y procesos inflamatorios o tras cirugía, biopsia reciente y RT. En casos de extravasación de la FDG en el momento de la inyección al paciente, se podrían presentar falsos positivos en ganglios axilares<sup>61-63</sup>. También es posible que lesiones pequeñas metabólicamente muy activas aparenten un mayor tamaño al ser detectadas por la PET dada su alta resolución de contraste.

El grado y tipo histológico del tumor influyen en la capacidad de detección de la PET. Los carcinomas bien diferenciados con bajo potencial proliferativo y los menos agresivos suelen presentar menor captación de FDG<sup>35,64</sup>. Por el contrario, las lesiones bien definidas presentan valores de SUV superiores a los de lesiones difusas. Se espera que muchas de las limitaciones descritas para PET se puedan solventar con la utilización de los equipos PET-TAC<sup>48,53,65</sup>. Existe cierta relación entre la captación de FDG y el grado de agresividad tumoral, de ahí que algunos autores valoren la capacidad pronóstica de la PET en pacientes con cáncer de mama: a mayor SUV se ha observado menor supervivencia global a los cinco años y menor supervivencia libre de enfermedad<sup>56,66,67</sup>.

En general, debido a la limitación en la resolución espacial de la PET, resulta difícil detectar tumores de mama de pequeño tamaño, inferiores a 1cm. Tampoco es

posible observar mediante PET micrometástasis ni ganglios linfáticos escasamente afectados. Por ello, la PET no se recomienda como tecnología para el cribado de la enfermedad<sup>58,68</sup>. También influye el denominado efecto de volumen parcial, que supone que pequeños tumores puedan pasar desapercibidos en las imágenes PET ocasionando, así, falsos negativos<sup>35</sup>.

La PET-FDG no parece suficientemente sensible para detectar afectación ganglionar axilar, no sólo porque lesiones microscópicas no son visibles sino porque con PET no es posible diferenciar el número de ganglios afectados, que se considera un factor pronóstico importante. Se espera que el uso de PET-TAC suponga una mejora en el rendimiento diagnóstico tanto a nivel axilar como en los ganglios de la cadena mamaria interna y supraclaviculares<sup>53</sup>. Parece útil para diagnóstico de tumor primario en mujeres con mamas densas o con prótesis mamarias y para estudiar lesiones multicéntricas o bilaterales<sup>69</sup>.

En estas pacientes, la PET ofrece como ventaja añadida la posibilidad de detectar lesiones a distancia no sospechadas previamente, que conduciría a un cambio en el estadio tumoral. En este sentido, parece que la PET tendría más utilidad en pacientes con enfermedad avanzada en el momento del diagnóstico.

En cuanto a la utilidad de la PET para detectar metástasis óseas, existen numerosos factores que pueden influir en la captación de FDG en estas lesiones<sup>70,71</sup>. Entre ellos, el tipo de tumor, su actividad glicolítica, la fase de desarrollo de las metástasis, la agresividad tumoral, la localización cortical o medular de las metástasis, haber recibido tratamiento porque pueden existir lesiones escleróticas que no sean metabólicamente activas en PET en pacientes que han respondido satisfactoriamente al tratamiento. Parece que la PET sería más sensible que la gammagrafía en metástasis osteoblásticas de cáncer de mama. También para otros tumores, el papel de la PET-FDG en comparación a la gammagrafía ósea sigue estando en debate, siendo más útil para lesiones líticas como son más frecuentes en cáncer de pulmón<sup>72</sup>, mientras que parece claramente menos sensible en cáncer de próstata<sup>73,74</sup>. La relativa dificultad que parece presentar la PET para detectar lesiones osteoblásticas, podría resolverse utilizando los PET-TAC.

Ante las cifras de incidencia, prevalencia y morbi-mortalidad de esta patología en las sociedades occidentales y dada la ausencia de informes de evaluación con síntesis cuantitativa de resultados en nuestro contexto referidos a la utilización de la PET en pacientes afectadas por cáncer de mama, se consideró oportuno la realización del presente estudio.

## ALGUNOS CONCEPTOS QUE SE MANEJAN EN ESTE INFORME:

- **Estadificación:** Definición de la extensión de la lesión en pacientes de las que se tiene conocimiento o alta sospecha de cáncer de mama. Incluye la afectación mamaria homo y contralateral, los ganglios regionales (axilares, supra e infraclaviculares y de cadena mamaria interna) y las metástasis a distancia.
- **Re-estadificación:** estadificación en pacientes que ya han sido sometidas a tratamiento previo.
- **Recidiva local:** reaparición de la neoplasia en el terreno tratado previamente con cirugía, haya sido ésta conservadora o radical, con QT o RT, después de transcurrido un periodo de tiempo libre de enfermedad. El diagnóstico de recurrencia se debe documentar histológicamente mediante PAAF o biopsia. Una vez confirmada, se hará estudio de extensión completo. También debe diferenciarse entre recurrencia y un segundo tumor primario.
- **Recidiva regional:** reaparición de la neoplasia a nivel de ganglios regionales. En el caso de cáncer de mama, se refiere a ganglios axilares, supraclaviculares y/o de mamaria interna con estudio de extensión negativo.
- **Enfermedad metastásica, estadio IV:** presencia de enfermedad macroscópica a distancia. En el cáncer de mama, diseminación a distancia de la mama, axila y de la mamaria interna homolateral.
- **Micrometástasis:** metástasis con tamaño  $>0,2$  mm y  $<2,0$  mm. Se clasifican como pN1mi.

## II. OBJETIVO DEL ESTUDIO

El objetivo de este informe es estudiar la efectividad diagnóstica de la Tomografía por Emisión de Positrones con  $^{18}\text{F}$ FDG en pacientes con cáncer de mama, y establecer la evidencia científica existente respecto a las indicaciones clínicas y a la utilidad de esta técnica en la práctica clínica.

Se valora el rendimiento diagnóstico de esta tecnología sólo con el radiofármaco  $^{18}\text{F}$ FDG, puesto que es el más utilizado en la práctica habitual y el único radiofármaco PET autorizado en España, hasta el momento, para fines clínicos en pacientes oncológicos. Se analiza esta tecnología tanto si las exploraciones PET se realizaron con cámara PET de coincidencia, con mamógrafo PET, con tomógrafo PET dedicado o con equipos híbridos PET-TAC.

Las indicaciones clínicas que se contemplan en este informe son las siguientes:

- Diagnóstico de malignidad del tumor primario de mama.
- Estadificación inicial pretratamiento, especialmente la valoración de ganglios regionales.
- Detección de recurrencia tumoral, tanto local como a distancia.
- Re-estadificación tras tratamiento, bien por sospecha o confirmación de recurrencia o por elevación de MMTT.

También se quiere estudiar el valor añadido de la PET en el manejo de pacientes con cáncer de mama en comparación a las habituales técnicas diagnósticas, que según los casos serán la mamografía, radiografía simple de tórax o de abdomen, ECO, TAC, RM, gammagrafía ósea, comprobación analítica de incremento progresivo de MMTT, biopsia del ganglio centinela. Al conjunto de todas estas pruebas se les denomina en el presente informe Métodos de Diagnóstico Convencional (MDC).

Además, con esta revisión se intenta poner de relieve las posibles lagunas de conocimiento existentes en este área.

### III. METODOLOGÍA

Se realizó una revisión sistemática y meta-análisis de la literatura científica con el fin de analizar y sintetizar la evidencia actual disponible sobre la tecnología PET o PET-TAC en el estudio de las diferentes situaciones clínicas anteriormente mencionadas en pacientes con cáncer de mama.

#### III.1. BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

La búsqueda se efectuó en mayo de 2008, sin restricción de idioma y limitando la recuperación de artículos a partir del 1 de noviembre de 2003. Los artículos anteriores a esta fecha no se incluyeron pues ya habían sido recogidos en otras revisiones sistemáticas previas realizadas por la AETS en los años 2001<sup>75</sup> y 2006<sup>76</sup>.

##### III.1.1. Fuentes de información

Se realizó una búsqueda sistemática en las bases de datos electrónicas MEDLINE (PubMed), EMBASE, CancerLit, MEDION y SciSearch, para localizar los estudios primarios que utilizaran la tecnología PET o PET-TAC con fines diagnósticos y que cumplieran los criterios de inclusión-exclusión establecidos a priori, antes de la recuperación de los estudios, y que se exponen en el siguiente apartado.

Además, se realizó una búsqueda en bases de datos electrónicas de fuentes secundarias para localizar revisiones, revisiones sistemáticas, informes de evaluación, así como otros trabajos originales. En concreto, se escrutaron la Cochrane Database of Systematic Reviews, DARE (Database of Abstracts of Reviews of Effects), NHS-EED (National Health Service-Economic Evaluation Database) y HTA (Health Technology Assessment Database). Estas dos últimas están incluidas entre las bases de datos del Center for Review and Dissemination (CRD), que también fue incluido en la búsqueda. Otras fuentes de información utilizadas fueron la ClinicalTrials.gov del National Institute of Health, la NCI (National Cancer Institute)-Database, las bases de datos IME (Índice Médico Español), IBECS (Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud) y LILACS (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud). También se revisaron los sitios web de las Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, tanto de ámbito nacional como internacional, a través de INAHITA.

Por último, se realizó una búsqueda manual a partir de las listas de referencia de los estudios primarios y revisiones identificados y de las tablas de contenido de las principales revistas relacionadas con la materia, con el fin de localizar otros artículos que también cumplieran los criterios de inclusión y que no hubieran sido recuperados en las búsquedas anteriores.

##### III.1.2. Estrategias de búsqueda

Se diseñaron diferentes estrategias de búsqueda adaptadas a cada fuente de información, utilizando palabras del lenguaje libre y controlado (tesauro) disponible en algunas bases de datos o recursos electrónicos, y combinando los términos elegidos

con distintos operadores booleanos y de truncamiento. Se aplicaron algunos filtros específicos para diagnóstico en determinadas bases de datos con el fin de incrementar la calidad y eficiencia de las búsquedas.

En el Anexo I se presentan de forma detallada las distintas estrategias de búsqueda empleadas.

Las diferentes búsquedas y el diseño de las estrategias de búsqueda fueron realizadas por un documentalista experto en esta metodología (RAA).

### III.1.3. Gestión de referencias

Para la gestión de las referencias bibliográficas se utilizó el programa Reference Manager v.11.

## III.2. IDENTIFICACIÓN Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

### III.2.1. Criterios de inclusión y exclusión

Para la selección de los estudios a incluir en la revisión sistemática se establecieron los criterios de inclusión y exclusión que aparecen en las [Tablas 1 y 2](#).

**Tabla 1. Criterios de inclusión.**

<b>Criterios de inclusión y de cribado de los estudios</b>
Estudios que utilicen la tecnología PET o PET-TAC, con el radiofármaco $^{18}\text{F}$ FDG, en pacientes con cáncer de mama.
Artículos (no resúmenes) en cualquier lengua publicados en revistas de calidad (revisión por pares) que suministren datos primarios.
Sujetos humanos, no estudios de experimentación en animales.
Estudios con un número de sujetos examinados superior a 10.
Estudios que contengan resultados de eficacia y efectividad diagnóstica, o datos referidos al manejo clínico del enfermo (pruebas diagnósticas invasivas y no invasivas evitadas, cambios en la indicación del tratamiento).

**Tabla 2. Criterios de exclusión.**

<b>Criterios de exclusión</b>
Artículos duplicados o desfasados por estudios subsiguientes con los mismos pacientes, el mismo propósito y de la misma institución.
Artículos que contengan insuficientes datos para estudiar la efectividad diagnóstica de la PET, los que no ofrezcan suficientes datos para generar la tabla de contingencia 2x2.
Estudios que contemplen aspectos técnicos de la PET o PET-TAC sin considerar los aspectos clínicos.
Otras indicaciones clínicas diferentes como la utilidad de la PET en la monitorización de la respuesta al tratamiento o el valor pronóstico de la PET.
<i>Abstracts</i> de congresos, editoriales, cartas al editor, comentarios.
Estudios en animales.

### III.2.2. Proceso de selección de los estudios

La selección de los estudios se realizó por tres investigadores (MRG, GMC y CAB) de forma independiente, aplicando los criterios de inclusión y exclusión ya mencionados. Se realizó un primer cribado tras lectura del título, otro cribado posterior con la lectura del *abstract*, y la selección definitiva a partir del texto completo de los estudios preseleccionados. Los desacuerdos fueron resueltos por consenso en una reunión con todos los miembros investigadores.

### III.3. EXTRACCIÓN DE DATOS Y ANÁLISIS DE LOS ARTÍCULOS

Para el análisis de los artículos definitivamente incluidos en la revisión se diseñaron unas tablas de extracción de datos. De cada estudio, los investigadores (MRG, GMC, CAB) extrajeron de forma independiente los principales datos referentes a aspectos bibliográficos (primer autor, año de publicación, país donde se realizó el estudio), referentes a los pacientes (tamaño muestral y número de casos y controles, fecha de reclutamiento de los pacientes o periodo de estudio), diseño del estudio, características de la enfermedad (tipo histológico, estadio tumoral, localización), referentes a la PET (indicación clínica de la PET, tipo de equipo PET utilizado - PET dedicado, PET-TAC, Mamógrafo PET o PET de coincidencia -, si se realizó corrección por atenuación, tipo de análisis de las imágenes: visual sólo o semicuantitativo con SUV), otras pruebas diagnósticas realizadas a los pacientes, prueba de referencia empleada para verificar los resultados y tiempo de seguimiento.

En esas mismas tablas se ofrece información sobre la calidad metodológica de los artículos, que fue evaluada por los revisores de forma ciega e independiente. Se determinaron cuatro aspectos de calidad de los estudios de pruebas diagnósticas que analizan la posibilidad de sesgos: si los artículos incluyeron o no un grupo de comparación claramente identificado libre de la patología estudiada; si se recogió o no un estándar de referencia adecuado, que no incluyera a la prueba que se estaba analizando (estándar independiente) y si se realizó a todas las pacientes independientemente del resultado de la prueba en estudio (ausencia de sesgo de verificación); si la interpretación de los resultados fue ciega e independiente, tanto de la PET como del test de referencia, o si, por el contrario, se hizo con conocimiento de los resultados de las otras pruebas.

Además, los revisores clasificaron la evidencia científica, de forma independiente, según los niveles de evidencia y grados de recomendación del Centro para la Medicina Basada en la Evidencia (MBE) de Oxford<sup>77</sup>. **Tabla 3**. Los desacuerdos entre los revisores se resolvieron por consenso, revisando los documentos a texto completo.

Tabla 3. Niveles de evidencia de estudios de validez diagnóstica.

Grado de recomendación	Nivel de evidencia	Tipo de evidencia
<b>A</b>	<b>1a</b>	Revisiones sistemáticas de estudios diagnósticos de nivel-1 (alta calidad) con homogeneidad (que incluya estudios con resultados comparables, sin o con mínimas diferencias en las direcciones y grados de los resultados entre estudios) o reglas de decisión diagnóstica (RDD) con estudios de nivel-1 validadas en diferentes centros clínicos
	<b>1b</b>	Estudios de nivel-1, que son aquellos en los que: – una comparación ciega del test con un estándar de referencia validado (gold standard), independiente del test, y aplicado objetivamente a todos los sujetos. – una adecuada muestra de pacientes que refleja la población a la que el test sería aplicado, adecuado espectro. o RDD estudiadas o validadas en un único centro clínico.
<b>B</b>	<b>2a</b>	Revisiones sistemáticas de estudios diagnósticos de nivel-2 (calidad mediana) con homogeneidad (que incluya estudios con resultados comparables, sin o con mínimas diferencias en las direcciones y grados de los resultados entre estudios)
	<b>2b</b>	Estudios de nivel-2, que son aquellos que solo tienen una de las siguientes características: – espectro de población estrecho (la muestra no refleja la población a la que se aplicaría el test) – se utiliza un pobre estándar de referencia: cuando el test está incluido en la prueba de referencia (no independiente del test) o cuando la realización del test afecta a la prueba de referencia (sesgo de verificación) – la comparación entre el test y la prueba de referencia no es ciega – es un estudio de casos-controles.  O RDD derivadas o validadas en muestras separadas o en bases de datos
	<b>3a</b>	Revisiones sistemáticas de estudios diagnósticos de nivel-3, con homogeneidad (sin o con mínimas diferencias en las direcciones y grados de los resultados entre estudios)
	<b>3b</b>	Estudios de nivel-3, que son aquellos estudios no consecutivos que tienen dos de las características de las listadas para los estudios de nivel-2.
<b>C</b>	<b>4</b>	Estudios de casos y controles de baja calidad, usando un estándar de referencia no independiente, aplicado de forma no consistente, sin cegamiento.
<b>D</b>	<b>5</b>	Informes de consenso, de comités de expertos y opiniones de expertos sin evaluación crítica explícita o basados en la fisiología, en investigación básica o principios básicos.

Adaptada del Oxford Centre for Evidence-Based Medicine<sup>77</sup>.

### Grados de Recomendación:

- A:** extremadamente recomendable. Estudios consistentes de nivel 1.
- B:** recomendación favorable. Estudios consistentes de niveles 2 o 3 o extrapolaciones de estudios de nivel 1.
- C:** recomendación favorable pero de forma no concluyente. Estudios de nivel 4 o extrapolaciones de estudios de niveles 2 o 3.
- D:** no se recomienda. Estudios de nivel 5 o no concluyentes o inconsistentes de cualquier nivel.

Por otro lado, se elaboraron tablas de extracción de los resultados primarios cuantitativos de cada estudio (tablas 18-22 del ANEXO IV), es decir, los datos referentes al número de verdaderos positivos (VP), verdaderos negativos (VN), falsos positivos (FP) y falsos negativos (FN) de la PET o PET-TAC y de otros posibles MDC. Figura 2.

Figura 2. Definiciones de los resultados de una prueba diagnóstica.

<b>Verdaderos positivos (VP):</b> resultado positivo de la prueba en personas enfermas
<b>Verdaderos negativos (VN):</b> resultado negativo de la prueba en personas no enfermas
<b>Falsos positivos (FP):</b> resultado positivo de la prueba en personas sin la enfermedad.
<b>Falsos negativos (FN):</b> resultado negativo de la prueba en personas con la enfermedad.

### Análisis de los estudios:

Todos los artículos finalmente incluidos en esta revisión sistemática se analizaron de forma cualitativa. Entre estos artículos incluidos, aquellos que presentaban suficientes datos para calcular los parámetros diagnósticos de la PET o PET-TAC y con un nivel de calidad superior al 4C se escogieron para realizar el análisis cuantitativo o meta-análisis. El meta-análisis puede aportar una evaluación más exacta del valor de la tecnología PET-FDG en las diferentes indicaciones clínicas. A través del meta-análisis se resume la capacidad diagnóstica encontrada en los diferentes estudios primarios, que generalmente han recogido muestras de pequeño tamaño. Se tomó como unidad de análisis al paciente, no las lesiones.

Con los resultados cuantitativos de la PET y de los MDC se construyeron las correspondientes tablas de contingencia 2x2 (Tabla 4), que enfrentan los resultados de la PET o PET-TAC o los MDC con los de la prueba de referencia, para cada uno de los tumores estudiados. A partir de estas tablas se calcularon los parámetros de rendimiento diagnóstico de esta tecnología: sensibilidad (Se), especificidad (Sp), valores predictivos positivo y negativo (VPP y VPN), exactitud diagnóstica (Ex), cocientes de probabilidad positivo y negativo (CPP y CPN) (o el término anglosajón de *likelihood ratio* positiva y negativa, LR + y LR-), y *odds ratio diagnóstica* (DOR) como medida resumen de la capacidad discriminatoria de la prueba<sup>78</sup>. Cada uno de ellos se presenta con su correspondiente intervalo de confianza al 95% (IC 95%). Figura 3.

Tabla 4. Tabla de contingencia 2x2.

Prueba de estudio	Prueba de referencia		Total
	Enfermedad presente	Enfermedad ausente	
Resultado positivo	a VP	b FP	a+b
Resultado negativo	c FN	d VN	c+d
Total	a+c	b+d	a+b+c+d

**Figura 3. Definiciones de los índices de una prueba diagnóstica.**

<p><b>Sensibilidad</b> <math>Se = a/(a+c)</math> o <math>VP/(VP+FN)</math>: proporción de individuos con la enfermedad que tienen el resultado de la prueba positivo.</p> <p><b>Especificidad</b> <math>Sp = d/(b+d)</math> o <math>VN/(VN+FP)</math>: proporción de individuos sanos que tienen el resultado de la prueba negativo.</p> <p><b>Valor predictivo positivo</b> <math>VPP = a/(a+b)</math> o <math>VP/(VP+FP)</math>: probabilidad de que un individuo con un resultado positivo tenga la enfermedad.</p> <p><b>Valor predictivo negativo</b> <math>VPN = d/(c+d)</math> o <math>VN/(VN+FN)</math>: probabilidad de que un individuo con un resultado negativo no tenga la enfermedad.</p> <p><b>Cociente de probabilidad positivo</b> <math>CPP = Se/(1-Sp)</math>. <b>Cociente de probabilidad negativo</b> <math>CPN = (1-Se)/Sp</math>. Comparan la probabilidad de obtener un determinado resultado en los individuos que presentan la enfermedad, con la probabilidad de obtener el mismo resultado en los individuos en los que se ha descartado la presencia de la misma.</p> <p><b>Odd Ratio Diagnóstica</b> <math>DOR = (a*c)/(b*d)</math> o <math>(Se/(1-Se))/((1-Sp)/Sp)</math>.</p> <p><b>Exactitud diagnóstica</b> <math>Ex = a+b+c+d</math>: grado en el que una medición representa el verdadero valor del atributo que está siendo medido, es decir, el grado en el que se ajusta a un valor estándar o verdadero.</p>
--

El meta-análisis se realizó utilizando el programa estadístico MetaDisc<sup>79</sup> versión 1.4. Se representaron los pares (Se, 1-Sp) de cada estudio en el plano ROC. Se analizó la posible presencia de efecto umbral, principal fuente de heterogeneidad en los estudios de pruebas diagnósticas, mediante inspección visual de la nube de puntos en el plano ROC, y de forma estadística a través del coeficiente de correlación de Spearman. Para analizar otras formas de heterogeneidad entre estudios, diferentes del efecto umbral, se emplearon el test Chi<sup>2</sup> (para la Se y Sp) o la Q de Cochran (para los CPs y la DOR), y el estadístico I<sup>2</sup> de inconsistencia, además de valorar los *forest plots* de Se, Sp, CPs y de la DOR de la PET y de los MDC.

Se utilizó el modelo de efectos aleatorios para estimar los índices agregados con sus correspondientes IC 95%. Para aquellos estudios en los que el valor de alguna de las celdas de la tabla 2x2 era cero, se añadió 0,5 a todas las celdas antes de realizar los cálculos. La agregación de la OR se realizó tras transformación logarítmica (lnOR)<sup>80,81</sup>. En los casos en que el efecto umbral fue evidente, se ajustaron los estudios a una curva SROC (*Summary Receiver Operating Characteristic*) y se dieron como resultados el área bajo la curva SROC (AUC-SROC), su IC 95% y el punto Q\*. Para la comparación de la efectividad diagnóstica de la PET y de otras técnicas diagnósticas se utilizaron los valores del AUC-SROC y el punto Q\*<sup>82-84</sup>.

Para los trabajos que aportaban datos cuantitativos pero que no se pudieron incluir en el meta-análisis, se calcularon los índices diagnósticos de cada estudio mediante una calculadora para pruebas diagnósticas<sup>85</sup>. Todas las estimaciones se presentaron con su correspondiente IC 95%.

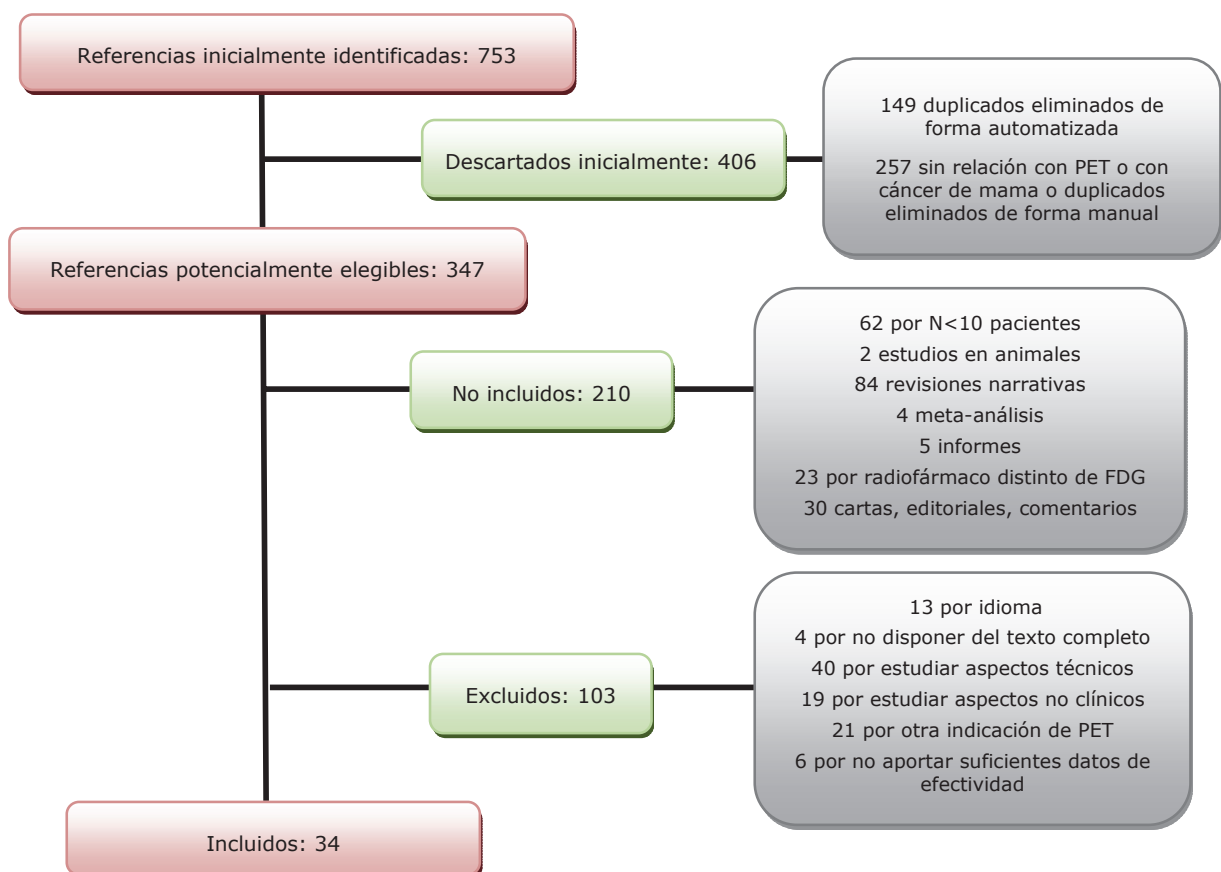
Se realizaron varios análisis en función de la indicación clínica de la PET y se realizó análisis de metaregresión para valorar si la modalidad técnica utilizada (tomógrafo PET dedicado o equipo híbrido PET-TAC) influía en el rendimiento diagnóstico de la PET.

## IV. RESULTADOS

### IV.1. RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA, IDENTIFICACIÓN Y SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS

En la [figura 4](#) se representa el proceso de selección de estudios llevado a cabo en esta revisión. A partir de las 753 referencias inicialmente recuperadas en la búsqueda, se excluyeron de forma automatizada 149 duplicados. Después, los investigadores realizaron un primer cribado de las 604 referencias restantes, eliminando otras 257 que no tenían relación con la PET o con el cáncer de mama. La lectura del título y/o del *abstract* de los 347 artículos potencialmente elegibles y del documento a texto completo de muchos de ellos permitió realizar la selección definitiva de 34 artículos, y descartando 313 que no se ajustaban a los criterios de inclusión o exclusión establecidos a priori.

Figura 4. Proceso de selección de los estudios.



Además se realizó una búsqueda en la base de datos MEDION, con los términos “positron emission tomography”, “PET” y “breast”, que recuperó 105 referencias. Sólo 4 fueron válidas, pero ya habían sido localizadas a través de PubMed.

Los artículos no incluidos o excluidos y los motivos por los que no se seleccionaron se presentan en la [tabla 16](#) del Anexo II.

## IV.2. EVALUACIÓN DE LA CALIDAD METODOLÓGICA

En el Anexo III se detallan los aspectos referentes a la calidad metodológica de los artículos seleccionados. De los 34 estudios seleccionados, 12 alcanzaron un nivel de calidad y grado de recomendación 1b A, 9 artículos se clasificaron como 2b B, 9 como 3b B y los 4 restantes como 4 C. [Tabla 17](#) del Anexo III.

En cuanto a los cuatro aspectos analizados sobre calidad metodológica, todos los artículos seleccionaron una prueba de referencia adecuada. El 91,17% de los estudios (31 de los 34) presentó un grupo de comparación claramente identificado libre de la patología en estudio. En el 82,35% de los trabajos (28 de 34) la interpretación de los resultados de la PET se realizó de forma independiente, sin conocer el resultado de la prueba de referencia. En un 61,74% de los estudios (21 de los 34) se decía claramente que la interpretación del estándar de referencia se había hecho sin conocimiento del resultado de la prueba PET.

## IV.3. EXTRACCIÓN DE DATOS

La [tabla 17](#) del Anexo III resume los principales datos de los 34 artículos finalmente seleccionados para esta revisión, además de recoger los resultados del análisis de la calidad metodológica y la clasificación de la evidencia. Los resultados de la PET y de los otros MDC para las diferentes indicaciones clínicas también se recogen y presentan de forma tabulada. [Tablas 18 a 21](#) del Anexo IV.

## IV.4. ANÁLISIS CUALITATIVO

De los 34 artículos seleccionados 20 eran prospectivos y 14 retrospectivos, tal como se recoge en la [tabla 17](#) del Anexo III. El número total de pacientes en los 34 trabajos ascendió a 2.685. El tamaño muestral varió entre 10 y 308 pacientes, con una media de 80,85 y mediana de 50,00.

De ellos, ocho estudios<sup>86-93</sup> reconocieron abiertamente haber utilizado una muestra consecutiva de pacientes; tres<sup>94-96</sup> fueron multicéntricos; tres<sup>94,96,97</sup>, ensayos clínicos y el resto, series de casos. Catorce estudios<sup>54,89,91,92,95,97-105</sup> procedieron de centros de Estados Unidos; cuatro<sup>86,106-108</sup> de Francia; tres<sup>88,109,110</sup> de Japón; dos<sup>96,111</sup> de Países Bajos; dos de España<sup>18,112</sup> y otros dos de Alemania<sup>93,113</sup>. Los demás estudios procedían cada uno de un país distinto.

En cuanto a la tecnología PET empleada, en cuatro<sup>86,107,114,115</sup> trabajos se utilizó una cámara PET de coincidencia; en otros dos<sup>94,116</sup>, un mamógrafo PET dedicado; en nueve estudios<sup>90,93,99,100,102,104,108,113,117</sup> se empleó un PET-TAC; y en los diecinueve restantes, tomógrafos PET dedicados. En la mayoría de los casos (27 estudios) se aplicó algún método para corregir la atenuación de las imágenes PET antes de que

éstas fueran interpretadas y se emitiera un diagnóstico. Tres estudios<sup>86,87,118</sup> expresaron no haber realizado la corrección por atenuación, mientras que en otros cuatro trabajos<sup>92,114-116</sup> este aspecto no se especificó.

Respecto a la valoración de las lesiones detectadas en las imágenes PET, todos realizaron un análisis visual, aunque varió el número de categorías empleadas en la valoración de las mismas (desde benignidad a malignidad) y sólo en 14 trabajos se indica que se utilizó el índice SUV de semicuantificación. También varió el valor escogido como punto de corte del SUV para definir malignidad.

En cuanto a otros MDC utilizados en estas pacientes, la linfogammagrafía con sulfuro de albúmina o linfografía con tinta azul para estudio de ganglios axilares fue empleada en seis estudios<sup>86,87,98,119-121</sup>.

En trece artículos<sup>88,89,92,94,97,99,106,111,113,115,118,122,123</sup> mencionaron haber realizado diferentes pruebas diagnósticas incluyendo mamografía, radiografía de tórax, ECO, TAC, RM, gammagrafía ósea y determinación de MMTT. En seis trabajos<sup>95,100,105,108,112,114</sup> no se refirieron a ninguna otra prueba. La gammagrafía ósea o SPECT óseo fue la única prueba realizada a las pacientes de dos trabajos<sup>109,110</sup>, además de la PET. En el de Rosen y cols<sup>116</sup> utilizaron mamografía y ECO mamaria para estudio del tumor primario. La RM se presentó como el único otro método diagnóstico en los tres estudios<sup>93,96,102</sup>, y sólo TAC en dos<sup>104,117</sup>.

La prueba de referencia en todos los trabajos, excepto en el de Uetmasu y cols<sup>110</sup>, fue el estudio anatómo-patológico de muestras procedentes de cirugía o biopsia que, además, fue la única utilizada en 14 estudios<sup>86,87,89,90,94-96,98,112,114,115,119-121</sup>. En los restantes 20 artículos se aceptó el seguimiento clínico y/o radiológico como prueba de referencia válida para los pacientes en los que la PET y otros MDC fueron negativos. En siete trabajos el tiempo medio de seguimiento fue superior a 6 meses; en otros ocho, superior a 12 meses. Sólo un estudio<sup>122</sup> siguió a los pacientes por un tiempo corto de 2 meses de media.

Respecto a la patología descrita en los artículos seleccionados, en todos se incluyeron pacientes con cáncer de mama en diferentes estadios tumorales y con diferente tipo histológico. El tipo más frecuente fue el carcinoma ductal invasivo, seguido del carcinoma lobular infiltrante. El resto son de tipo mixto, mucinosos, otros, y en algunos casos, no se especifica o se desconoce la histología. En tres trabajos<sup>114,115,122</sup> se recogieron pacientes con CMLA.

Algunos trabajos analizaron pacientes en los que la PET o PET-TAC se había indicado para diferentes situaciones clínicas, mientras que otros trabajos analizaron una sola indicación clínica de esta tecnología. En cuatro trabajos<sup>94,111,115,116</sup> la indicación de PET fue la detección o confirmación de malignidad en tumor primario de mama. La estadificación inicial de las pacientes con cáncer de mama fue estudiada en cinco trabajos<sup>89,100,102,104,110</sup> y en Landheer y cols<sup>111</sup>, en mujeres de alto riesgo.

La detección de ganglios axilares infiltrados por el tumor mamario en la fase inicial pre-tratamiento se analizó en doce artículos<sup>86,87,89,90,95,96,98,112,114,119-121</sup>.

La situación clínica más frecuente entre los artículos seleccionados en esta revisión fue el estudio de recurrencias tumorales, bien locales o a distancia, que se recogió en 19 estudios<sup>88,92,93,97,99,100,102,104-106,108-111,113,117,118,122,123</sup>. En muchos casos se consideró la recurrencia en general, sin diferenciar la localización de las recidivas. Tres trabajos<sup>88,109,110</sup> estudiaron la efectividad clínica de la PET en la detección únicamente de metástasis

óseas. El trabajo de Gallowitsch y cols<sup>123</sup> también analizó el valor de la PET en la diseminación ósea y ofreció resultados referentes específicamente a esta indicación, además de estudiar otras indicaciones clínicas.

En diez trabajos<sup>93,99,105-108,113,117,122,123</sup> la indicación de PET fue por sospecha de recurrencia del tumor mamario debido a la elevación de MMTT, generalmente CA 15-3 o CEA, ante la ausencia de datos concluyentes en otras pruebas de diagnóstico y de signos clínicos que ayudaran a localizar la recidiva. De ellos, en el estudio Gallowitsch y cols<sup>123</sup> se compararon los resultados de la PET en pacientes en los que la sospecha de recurrencia fue por elevación de MMTT frente a los de pacientes en los que no existió tal incremento patológico de estos marcadores.

Otras indicaciones clínicas aparecidas en estos trabajos, que no formaban parte del objetivo de esta revisión, fueron la influencia o impacto de la PET o PET-TAC en el manejo clínico de los pacientes, que se incluyó en seis estudios<sup>89,97,105,112,117,122</sup>, y la evaluación de la respuesta del tumor al tratamiento quimio o radioterápico y la capacidad de la PET o PET-TAC para predecir la supervivencia del paciente, que fue estudiada en los estudios de Eubank<sup>122</sup> y Piperkova<sup>104</sup>.

Es posible que las pacientes estudiadas en el trabajo de Barranger y cols<sup>86</sup> estén incluidas en el trabajo posterior de Grahek y cols<sup>107</sup> realizado en el mismo centro hospitalario. Sin embargo, en el primero de ellos la indicación clínica de la PET fue estudiar la posible afectación axilar, mientras que en el segundo, publicado un año más tarde, las pacientes se estudiaron por elevación de MMTT sospechosa de recurrencia tumoral o con otros MDC con resultados no concluyentes.

Por el contrario, parece bastante seguro que las pacientes que recoge el trabajo de Zornoza y cols<sup>120</sup> fueran posteriormente también incluidas en el de Gil-Rendo y cols<sup>112</sup>, donde se amplió la muestra de la cohorte prospectiva de mujeres a quienes se les realizó PET con el fin de estadificar la enfermedad antes de iniciar el tratamiento.

Ninguno de los trabajos seleccionados se centró específicamente en analizar la seguridad de la PET. No obstante, en ninguno se mencionó que se hubieran producido efectos adversos o complicaciones asociadas a la realización de la PET, ni a corto ni largo plazo.

## IV.5. ANÁLISIS CUANTITATIVO O META-ANÁLISIS

Para el meta-análisis se consideraron 24 artículos de los 34 seleccionados para esta revisión. Los datos de estos 24 estudios se presentan en las [tablas 18 y 19](#) del Anexo IV.

Los tres trabajos<sup>93,100,110</sup> que ofrecieron resultados por lesiones en vez de resultados por pacientes, no se incluyeron en el meta-análisis. Tampoco se incluyeron los 4 trabajos<sup>92,96,102,115</sup> clasificados con nivel metodológico 4C, aunque los datos primarios que se pudieron extraer de estos trabajos se presentan en la [tabla 22](#) del Anexo IV. Sólo se realizó meta-análisis cuando se disponía de los datos de al menos tres estudios.

De esta manera, de un total inicial de 34 artículos analizados y un número total de 2.685 pacientes, para los diferentes meta-análisis se incluyeron 24 estudios (N=2.326).

Entre estos 24 artículos se pudieron diferenciar dos grandes grupos, en función de la indicación clínica para la que se había solicitado la realización de la prueba PET. El primero de estos grupos valoró la utilidad de la PET en la estadificación inicial de ganglios axilares, con un total de 11 estudios<sup>86,87,89,90,95,98,112,114,119-121</sup>. Estos trabajos incluyeron un total de 1.557 pacientes. Otro trabajo<sup>96</sup> no se pudo incluir por ser de nivel 4C.

El segundo gran grupo se refiere a los trabajos que estudiaron la efectividad de la PET en la detección de recurrencias de cáncer de mama (N=769), tanto recurrencias a nivel loco-regional como metástasis a distancia. Seis de estos artículos<sup>88,97,109,113,117,123</sup> (N=351) presentaron también resultados de otros MDC realizados a las mismas pacientes a las que habían hecho PET, y por ello, en la presente revisión se calcularon los índices diagnósticos y se realizó meta-análisis tanto para PET como para dichos MDC.

Además, dentro de este segundo grupo donde la PET se había indicado para detección de recurrencias se diferenciaron, a su vez, otros dos subgrupos: uno en el que se utilizó la PET exclusivamente para detectar metástasis óseas (tres trabajos<sup>88,109,123</sup>; N=171) y otro que estudió pacientes con sospecha de recidiva por elevación progresiva de MMTT sin signos evidentes de recurrencia en las restantes pruebas de imagen convencionales (cinco artículos<sup>88,97,109,113,117,123</sup>; N=159). [Tabla 5](#).

**Tabla 5. Número de estudios y de pacientes incluidos en cada grupo y subgrupo en el meta-análisis.**

<b>Indicación clínica de la PET</b>	<b>Número de estudios que analizan esta indicación</b>	<b>Número de pacientes incluidos en estos estudios</b>
<b>Afectación ganglionar axilar inicial</b>	<b>11</b>	<b>1.557</b>
<b>Recurrencias locales y/o a distancia</b>	<b>13</b>	<b>769</b>
- metástasis óseas	3	171
- elevación de MMTT	5	159
<b>TOTAL de estudios del meta-análisis</b>	<b>24</b>	<b>2.326</b>

En los tres trabajos<sup>88,109,123</sup> sobre diseminación esquelética, las mismas pacientes fueron sometidas a rastreo óseo gammagráfico y a PET-FDG, y en ellos se presentaron los resultados de ambos tests diagnósticos en comparación con el test de referencia. Para ambas pruebas se realizó meta-análisis.

Para la detección de tumor primario mamario mediante PET, sólo se pudo contar con los datos de dos trabajos<sup>94,116</sup> por lo que no se realizó meta-análisis para esta indicación clínica. Los resultados de estos trabajos se presentan en la [tabla 21](#) del Anexo IV. En el trabajo de Berg y cols<sup>94</sup>, se compararon el mamógrafo PET y los métodos convencionales (mamografía junto con ecografía). Los resultados de la PET fueron los siguientes: Se del 90%, Sp del 86%, y Ex, VPP y VPN del 88%. Para los MDC estos mismos índices diagnósticos alcanzaron los valores de 92%, 48%, 71%, 57% y 84%, respectivamente. La combinación de PET con estos métodos supuso un incremento en la Se, que llegó al 98%, pero la Sp fue sólo del 41% por el alto número de biopsias que propiciaban estos MDC. Lo que claramente se incrementó combinando

ambas técnicas fue el VPN que alcanzó un valor del 95%. Para Rosen y cols<sup>116</sup> el mamógrafo PET alcanzó una Se del 86% (65-95%), Sp del 33% (6%-79%) y VPP del 90% (70%-97%), VPN del 25% (4,6%-70%). Estas cifras tan bajas de Sp y VPN fueron debidas, según los propios autores, a la falta de VN que habían sido excluidos por el diseño de este estudio piloto.

En la [tabla 18](#) del Anexo IV se muestran los resultados primarios en forma de VP, VN, FP y FN de la PET de los estudios que utilizaron esta tecnología en el estudio inicial de Los ganglios axilares. Estos mismos datos de los estudios en los que la PET se utilizó para detección de recurrencia se muestran en la [tabla 19](#) del Anexo IV. En estas tablas también se incluyen estos mismos resultados de los MDC para detección de recurrencias recogidos en seis artículos.

A continuación se presentan los diversos meta-análisis realizados:

- 1) PET para estadificación inicial ganglionar axilar.
- 2) PET para detección de recurrencia tumoral (en todos los trabajos).
- 3) PET y MDC para detección de recurrencia tumoral (sólo en los trabajos donde se dispone de datos de ambas pruebas).
- 4) PET y gammagrafía ósea para detección de metástasis óseas (sólo en los trabajos donde se dispone de datos de ambas pruebas).
- 5) PET ante elevación progresiva de MMTT.

#### **IV.5.1. Meta-análisis sobre la efectividad de la PET-FDG en la valoración de afectación ganglionar axilar pretratamiento en cáncer de mama**

Se incluyeron los once artículos<sup>86,87,89,90,95,96,98,112,114,119-121</sup> que ofrecieron datos primarios sobre el rendimiento de la PET para estudiar la posible infiltración tumoral de ganglios axilares en el momento de la estadificación inicial, previa al inicio del tratamiento. El total de pacientes de estos trabajos fue de 1.557.

Siete estudios presentaron un nivel 1b de calidad metodológica, tres un nivel 2b y sólo uno de los 11 fue clasificado como 3b.

Para este meta-análisis, del trabajo de Zornoza y cols<sup>120</sup> se seleccionaron los datos correspondientes a la PET de la totalidad de pacientes, no de alguno de los dos grupos en que estaba dividida la muestra; y del trabajo de Wahl y cols<sup>95</sup>, se eligieron los datos del investigador número 2, puesto que tal como expresaron los propios autores, la interpretación de la PET por los tres investigadores había sido similar, sin diferencias estadísticamente significativas entre ellos. Es posible que algunos de los pacientes del artículo de Zornoza y cols<sup>120</sup> estén recogidos también en otro artículo<sup>112</sup> que los mismos autores publicaron dos años más tarde, pero dado que no fue posible concretarlo, se decidió no excluir del análisis para no perder esos pacientes.

A la vista de la distribución de los pares Se y 1-Sp en el plano ROC, y en concordancia con el coeficiente de correlación de Spearman obtenido para estos artículos (-0,382 con un p-valor no significativo de 0,247) parece existir cierto efecto umbral entre estos trabajos. Además, fue evidente la presencia de una fuerte heterogeneidad entre estudios, con un contraste de hipótesis de homogeneidad que alcanzó un p-valor altamente significativo para todos los índices diagnósticos.

Se realizó el cálculo de los índices diagnósticos agregados utilizando un modelo de efectos aleatorios, dada la marcada heterogeneidad existente. En la [tabla 6](#) se presentan los resultados agregados de estos artículos, con sus correspondientes IC 95%. En la misma tabla también se presentan la heterogeneidad para cada índice agregado con el valor de la Chi<sup>2</sup> y su nivel de significación, además del índice I<sup>2</sup> de inconsistencia.

**Tabla 6. Meta-análisis de PET en afectación ganglionar axilar de cáncer de mama.**

Índices agregados	Valor	IC 95%	Chi <sup>2</sup> de heterogeneidad (d.f.= 10)	p-valor	Índice de Inconsistencia (I <sup>2</sup> )
<b>Sensibilidad global</b>	0,630	0,592 - 0,666	122,30	0,000	91,8 %
<b>Especificidad global</b>	0,917	0,897 - 0,935	69,78	0,000	85,7 %
<b>CPP global</b>	10,620	4,814 - 23,427	60,19	0,000	83,4 %
<b>CPN global</b>	0,446	0,320 - 0,623	135,96	0,000	92,6 %
<b>DOR global</b>	25,605	10,634 - 61,654	47,41	0,000	78,9 %

Habría que destacar la gran variabilidad detectada en la Se, con valores que oscilaron entre el 0,20 de los estudios de Barranger y cols<sup>86</sup> y Fehr y cols<sup>119</sup>, y el 0,85 obtenido en el trabajo de Gil-Rendo<sup>112</sup>. En general, se observaron unos bajos niveles de Se de la PET para detectar la presencia de ganglios axilares afectados por el proceso tumoral. De hecho, sólo tres estudios de los recogidos en esta revisión mostraron un resultado de Se por encima del 80%. Lo mismo ocurrió al analizar los valores del CPN, que oscilaron entre 0,162 y 0,862.

Por el contrario, la Sp de la PET-FDG para esta indicación clínica fue relativamente aceptable, pues alcanzó un valor igual o superior al 90% en todos los artículos, a excepción de la referida por Wahl y cols<sup>95</sup> que fue sólo de 0,78. La Sp agregada de estos estudios fue de 0,92, con un IC 95% muy estrecho (0,90-0,93). Excluyendo el trabajo de Wahl, continuó detectándose heterogeneidad estadística para Se y Sp ( $p < 0,05$ ) pero el I<sup>2</sup> de la Sp se redujo a 54,2%, y el valor sumario de Sp para los restantes 10 estudios ascendió a 0,96 (IC 95%: 0,94-0,97).

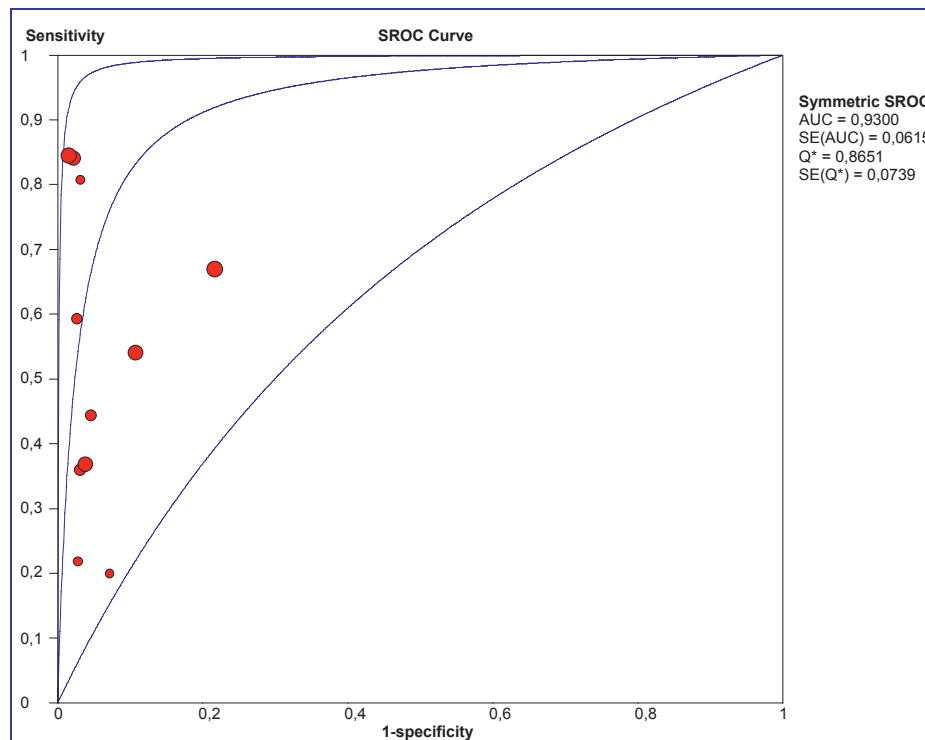
En dos de los 11 estudios, el CPP presentó valores inferiores a 5, mientras que para el resto de trabajos los valores fueron buenos, con cifras 5 y 7,9 en otros dos estudios y en el resto fueron valores claramente por encima de 10, cifra aceptada por muchos autores para considerar que una prueba diagnóstica tiene muy buen rendimiento. El valor global de CPP fue de 10,62 (4,81-23,43).

Por otro lado, para los 11 estudios, la DOR global alcanzó un valor cercano a 26 con un IC 95% relativamente estrecho, a pesar de que el análisis estadístico también mostró heterogeneidad para este estimador. Son los trabajos de Zornoza<sup>120</sup>, Mustafa<sup>114</sup> y Gil-Rendo<sup>112</sup> los que presentaron un valor de DOR claramente por encima del alcanzado en los restantes estudios.

Dada la heterogeneidad entre estudios encontrada para todos los índices, incluyendo la debida al efecto umbral, consideramos más correcto tener en cuenta los resultados de la curva SROC en lugar de los índices agregados. En la [figura 5](#) se presenta esta curva SROC con los pares Se y 1-Sp de los 11 trabajos, además de dar el resultado del área bajo la curva (AUC) de 0,930, su desviación estándar SE (AUC)

y el punto Q\*. No obstante, tanto el AUC-SROC como el valor de 0,865 del punto Q\* requieren una cauta interpretación a la vista de la distribución de los puntos de los estudios en el plano ROC y la diferencia entre dicho punto Q\* y el resto de estudios.

Figura 5. Curva SROC de la PET en valoración de afectación ganglionar axilar por cáncer de mama.



Los resultados y gráficos correspondientes a los índices agregados de la PET para esta indicación clínica se presentan en la [figura 17](#) del Anexo V.

En resumen, el análisis cuantitativo de los resultados de la PET-FDG en la valoración de metástasis axilares ganglionares en pacientes no tratadas permitió constatar la escasa utilidad de esta técnica como test para detección de afectación axilar por su baja Se y un pobre CPN. Sin embargo, la PET sería un método de gran valor clínico para confirmar la naturaleza maligna de lesiones axilares cuando éstas se visualizan en las imágenes PET. La mayoría de los estudios (10 de 11) que analizaron la utilidad de la PET para esta indicación clínica fueron clasificados como de buena calidad metodológica, lo que refuerza los resultados alcanzados.

Para esta misma indicación clínica, sólo dos estudios<sup>90,121</sup> aportaron los datos primarios de otros métodos diagnósticos, en concreto, en ambos estudios se utilizó la biopsia del ganglio centinela. En el de Kumar y cols<sup>121</sup> esta prueba presentó 35 VP, 44 VN, 0 FP y 1 FN, lo que se tradujo en una Se del 0,959 (IC 95%: 0,842-0,991), una Sp del 0,989 (0,902-0,999) y una Ex de 0,976 (0,915-0,993); en el de Veronesi y cols<sup>90</sup> se describieron 99 VP, 133 VN, 0 FP y 4 FN para la biopsia del ganglio centinela y, por tanto, una Se del 0,957 (0,899-0,982), una Sp de 0,996 (0,965-1,00) y Ex de 0,979 (0,952-0,991). Por disponer sólo de dos estudios, no se pudo realizar meta-análisis para esta prueba diagnóstica.

En comparación con la PET, estos dos trabajos, ambos con resultados muy similares entre sí, la biopsia del ganglio centinela alcanzó una Se claramente superior a la PET (0,959 frente a 0,630 de PET) y una Sp también más elevada (0,989 frente a 0,917 de PET).

#### IV.5.2. Meta-análisis sobre la efectividad de la PET-FDG en la valoración de recurrencia local o a distancia en cáncer de mama

Se consideraron 13 estudios<sup>88,97,99,105,106,108,109,111,113,117,118,122,123</sup> (N=769) para este meta-análisis en los que la PET se indicó para detectar posibles recidivas tumorales, bien locales o a distancia.

Ocho estudios fueron considerados 3b dentro de la escala de nivel de evidencia utilizada para valorar la calidad metodológica; tres, como 1b; y dos, como 2b. [Tabla 17](#) del Anexo III.

Entre estos 13 artículos, dos<sup>88,109</sup> se referían exclusivamente a pacientes con metástasis óseas; cuatro artículos<sup>106,108,113,117</sup> utilizaron la PET para detectar recurrencia en mujeres con elevación de MMTT; y el trabajo de Port y cols<sup>97</sup> se limitó a valorar la PET para recurrencia a distancia.

El análisis de esos 13 trabajos descartó la presencia de efecto umbral (coeficiente de Spearman de 0,129), pero permitió constatar la existencia de gran heterogeneidad entre estudios para los estimadores de Se, Sp y CPN. En la [tabla 7](#) se presentan los resultados agregados, sus correspondientes IC 95%, los valores de heterogeneidad para cada índice agregado y su nivel de significación, y el I<sup>2</sup>. Los índices globales para los que no se evidencia heterogeneidad estadística son la DOR y el CPP y por ello se pueden tomar de forma razonablemente consistente como medidas resumen del total de estudios para esta indicación clínica de la PET. Los gráficos correspondientes a los *forest plots* de estos valores agregados de la PET y a la curva SROC se presentan en las [figuras 6](#) y [7](#). Ambos índices y el AUC-SROC de 0,901 (IC 95%: 0,864-0,937) indican el alto rendimiento diagnóstico de la PET-FDG para detectar la recurrencia tumoral. Los gráficos del resto de estimadores diagnósticos puede observarse en la [figura 18](#) del Anexo V.

**Tabla 7. Meta-análisis de PET en recurrencia local o a distancia de cáncer de mama.**

Índices agregados	Valor	IC 95%	Chi <sup>2</sup> de heterogeneidad (d.f.= 12)	p-valor	Índice de Inconsistencia (I <sup>2</sup> )
<b>Sensibilidad global</b>	0,840	0,804 - 0,872	35,65	0,000	66,3 %
<b>Especificidad global</b>	0,840	0,794 - 0,879	24,11	0,020	50,2 %
<b>CPP global</b>	4,424	3,259 - 6,006	16,55	0,167	27,5 %
<b>CPN global</b>	0,179	0,119 - 0,269	28,44	0,005	57,8 %
<b>DOR global</b>	27,347	15,639 - 47,820	16,45	0,171	27,1%

Figura 6. Forest plots de CPP y DOR de PET en recurrencia local o a distancia de cáncer de mama.

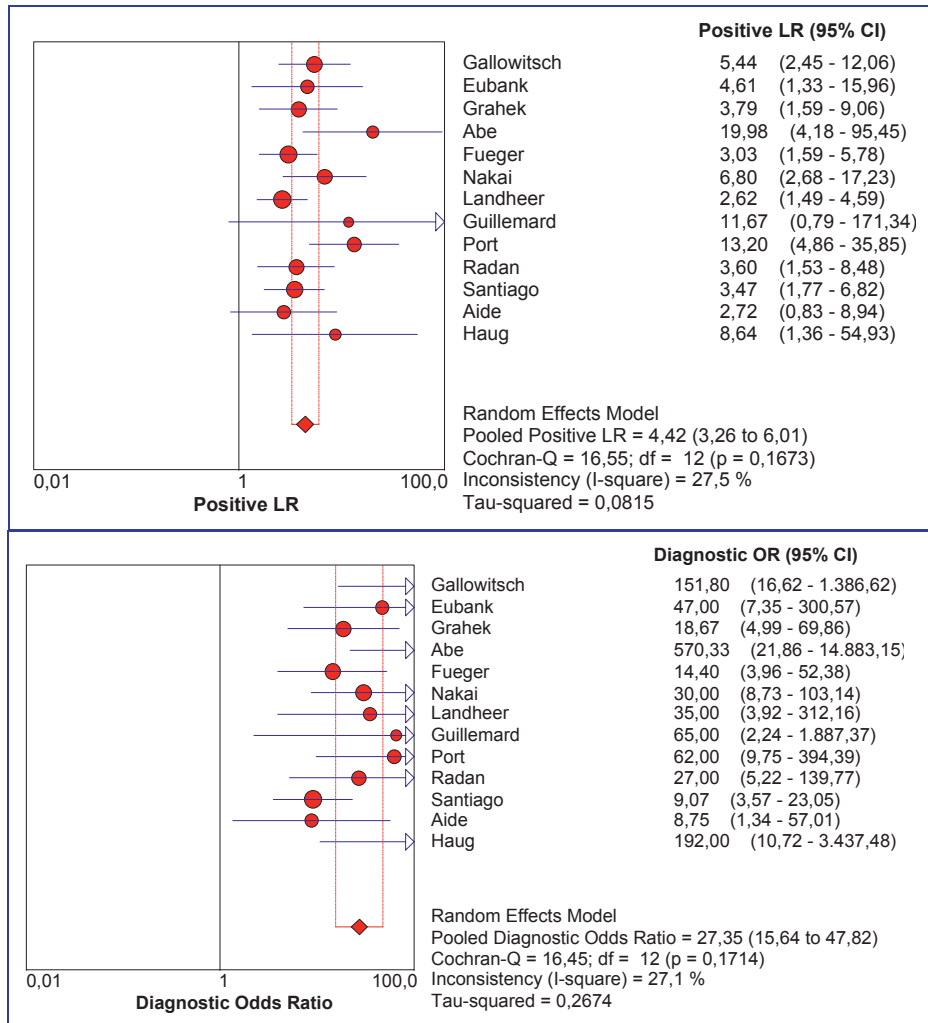
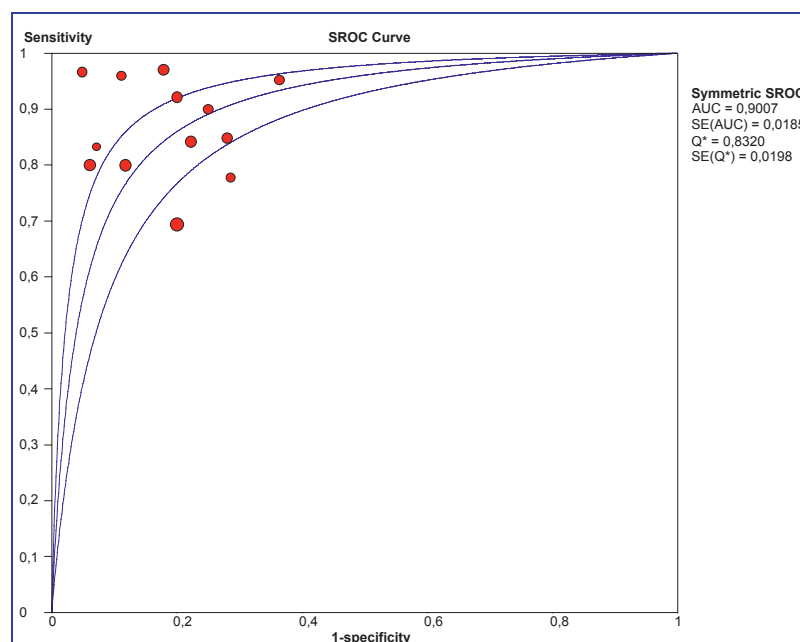


Figura 7. Curva SROC simétrica de PET en recurrencia local o a distancia de cáncer de mama.



La Se media de estos artículos osciló desde el nivel más bajo de 0,70 a 1,00, mientras que la Sp media varió entre 0,64 y 1,00. Además, hay que destacar que los IC 95% de estos índices diagnósticos de los estudios individuales fueron muy amplios, especialmente los de la Sp, y que a pesar de la variabilidad, todos los intervalos de confianza se solaparon con el IC 95% del estimador agregado, tanto para Se como para Sp. Los valores agregados de Se y Sp fueron 0,80 y 0,84, respectivamente.

El análisis de meta-regresión para estudiar si la realización de PET utilizando un equipo PET dedicado o un tomógrafo híbrido PET-TAC permitió constatar que este último tiene una mayor exactitud diagnóstica que la PET sola, con una DOR relativa 1,37 veces mayor (IC 95%: 0,36-5,24).

#### IV.5.3. Meta-análisis sobre la efectividad de la PET y los MDC en la valoración de recurrencias en cáncer de mama

En el grupo anterior de estudios que analizaban la efectividad de la PET para detectar recurrencia tumoral, se encontraron seis trabajos<sup>88,97,109,113,117,123</sup> que presentaron los resultados primarios tanto de la PET como de otros MDC que habían sido realizados a las mismas pacientes (N=351). Con estos datos se realizaron sendos meta-análisis con el fin de comparar el rendimiento diagnóstico de PET y de esos otros MDC.

En tres artículos se utilizó un equipo PET dedicado mientras que en los otros tres se empleó un tomógrafo híbrido PET-TAC. Los tres primeros se clasificaron como 3bB de calidad metodológica; de los otros tres, dos fueron 1bA y uno 2bB.

En el caso de la PET, el análisis de estos 6 trabajos constató la ausencia de efecto umbral (coeficiente de Spearman de 0,029) y se descartó, igualmente, heterogeneidad estadísticamente significativa para todos los estimadores diagnósticos salvo para la Se, aunque el índice  $I^2$  para la Se fue inferior al 60%, lo que indica una heterogeneidad no excesivamente alta. En la [tabla 8](#) se presentan los resultados agregados de la PET de estos 6 trabajos con sus correspondientes IC 95%, los valores de heterogeneidad para cada índice agregado y su nivel de significación, así como el índice  $I^2$ . La curva SROC para estos estudios presentó un área de 0,941 (0,909-0,973). Los gráficos correspondientes a los índices diagnósticos y demás resultados del meta-análisis, así como a la curva SROC se presentan en las [figuras 8 y 9](#).

Tabla 8. Meta-análisis de PET en la recurrencia de cáncer de mama en el subgrupo de las mismas pacientes sometidas a PET y MDC.

Índices agregados	Valor	IC 95%	Chi <sup>2</sup> de heterogeneidad (d.f. = 5)	p-valor	Índice de Inconsistencia (I <sup>2</sup> )
<b>Sensibilidad global</b>	0,893	0,836 - 0,935	31,28	0,029	59,8 %
<b>Especificidad global</b>	0,896	0,843 - 0,936	7,90	0,162	36,7 %
<b>CPP global</b>	6,926	4,350 - 11,029	6,00	0,306	16,7 %
<b>CPN global</b>	0,127	0,063 - 0,256	8,55	0,129	41,5 %
<b>DOR global</b>	54,493	24,990 - 118,83	5,18	0,394	3,5%

La Se y Sp mostraron valores de casi el 0,90, y los valores de CPP de casi 7, y una DOR muy alta. La curva SROC también permitió constatar el alto valor diagnóstico de la PET para esta indicación clínica.

Figura 8. Curva SROC de PET en la recurrencia de cáncer de mama en el subgrupo de las mismas pacientes sometidas a PET y MDC.

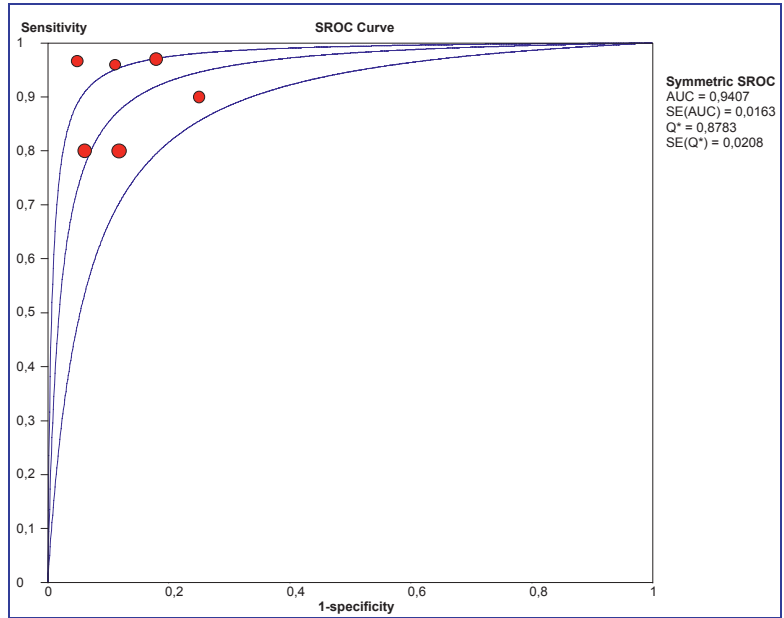
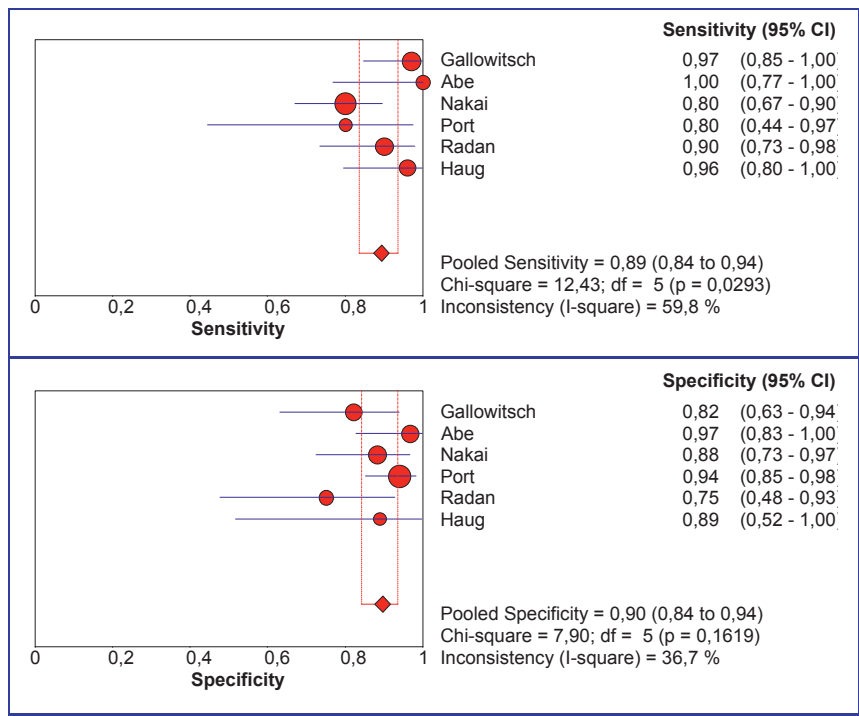
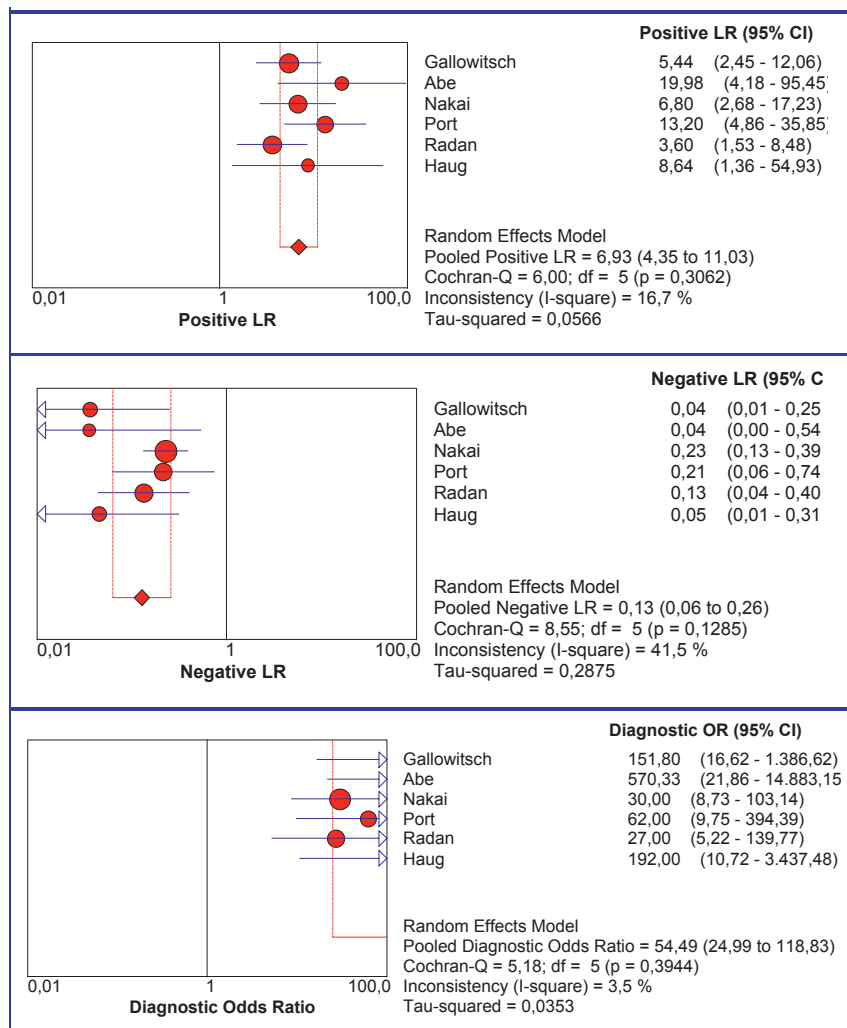


Figura 9. Forest plots de los estimadores diagnósticos de PET en la recurrencia de cáncer de mama en el subgrupo de las mismas pacientes sometidas a PET y MDC.



**Figura 9. Forest plots de los estimadores diagnósticos de PET en la recurrencia de cáncer de mama en el subgrupo de las mismas pacientes sometidas a PET y MDC. (continuación)**



En cuanto a los MDC, el coeficiente de correlación entre Se y Sp (0,143) obtenido en el meta-análisis también descartó efecto umbral. Para la Se y el CPN se descartó heterogeneidad entre estudios, mientras que ésta fue marcada para la Sp y el CPP. La Se agregada fue de 0,82 (0,75-0,88) y el CPN fue 0,26 (0,15-0,43).

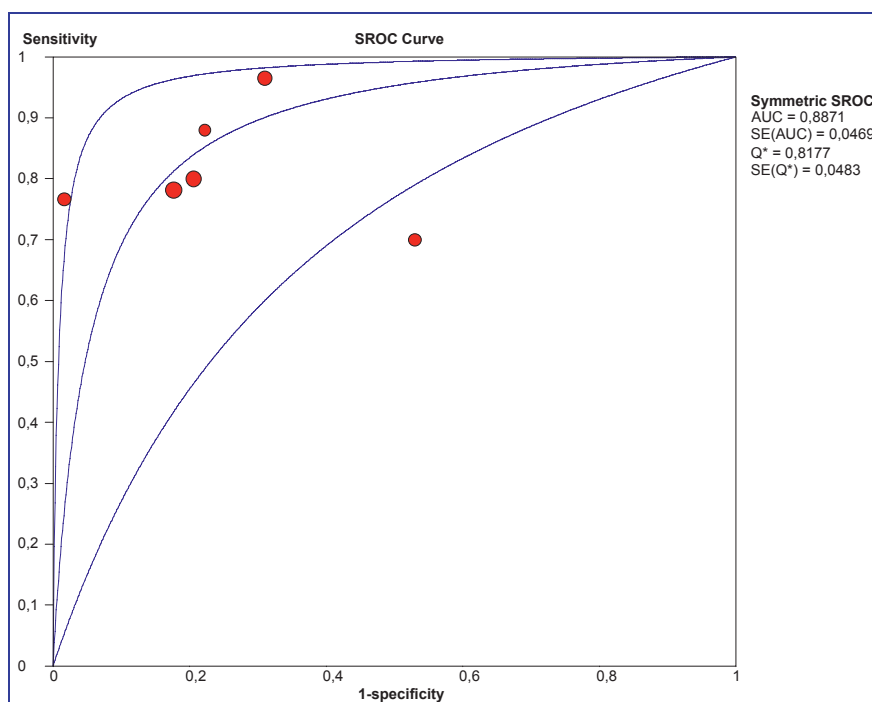
La Se media de los MDC de estos 6 estudios individuales osciló entre 0,79 y 0,97, y la Sp entre 0,47 y 1,00. Los valores medios del CPP de 5 estudios variaron entre 1,32 y 4,43, mientras que el de Aide y cols<sup>106</sup> fue de 47,53. Los CPN medios alcanzaron valores entre 0,05 y 0,64. Los IC de estos trabajos fueron extremadamente amplios.

En la [tabla 9](#) se presentan los resultados agregados de los MDC de estos 6 trabajos con sus correspondientes IC 95%, los valores de heterogeneidad y su nivel de significación, así como el índice de inconsistencia. La curva SROC se presenta en la [figura 10](#) con los datos del AUC (0,887; IC 95%: 0,795-0,979). Los gráficos correspondientes a los índices diagnósticos se muestran en la [figura 19](#) del Anexo V.

Tabla 9. Meta-análisis de los MDC en la recurrencia de cáncer de mama, en el subgrupo de las mismas pacientes sometidas a PET y MDC.

Índices agregados	Valor	IC 95%	Chi <sup>2</sup> de heterogeneidad (d.f. = 5)	p-valor	Índice de Inconsistencia (I <sup>2</sup> )
<b>Sensibilidad global</b>	0,824	0,754 - 0,880	8,85	0,115	43,5 %
<b>Especificidad global</b>	0,786	0,720 - 0,843	24,33	0,000	79,5 %
<b>CPP global</b>	3,294	1,851 - 5,862	16,90	0,005	70,4 %
<b>CPN global</b>	0,258	0,154 - 0,431	8,56	0,128	41,6 %
<b>DOR global</b>	17,476	5,618 - 54,364	13,02	0,023	61,6 %

Figura 10. Curva SROC de los MDC en la detección de recurrencias de cáncer de mama.



Comparando los resultados de PET y MDC en estos seis estudios, se observó un rendimiento diagnóstico de la PET superior. El AUC medio de ambas curvas SROC fue de 0,941 para PET frente a 0,887 de los MDC. Igual ocurre con el punto Q\*, que resulta superior en el caso de la PET (0,878 frente a 0,818 de los MDC). La comparación de los valores agregados tanto de PET como de los MDC constató la superioridad de la PET frente a los segundos, a lo que se suma la ausencia de heterogeneidad estadística entre estudios en los casos de PET, lo que refuerza sus resultados.

#### IV.5.4. Meta-análisis sobre la efectividad de la PET-FDG y la gammagrafía ósea en la valoración de metástasis óseas en cáncer de mama

Considerando el análisis de sólo los tres estudios<sup>88,109,123</sup> que realizaron PET y gammagrafía ósea a las mismas pacientes (N=171) para detectar metástasis óseas, se encontró un marcado efecto umbral (coeficiente de Spearman de -1,000, altamente

significativo con un  $p$ -valor  $< 0,001$ ). Estos tres trabajos fueron clasificados como 3b según la escala de calidad empleada. En los tres se empleó un equipo PET dedicado.

Respecto a los datos sobre PET de estos estudios, el análisis de heterogeneidad mostró unos valores de  $\chi^2$  o  $Q$  de Cochran bajos y no significativos, lo que significaba una aceptable homogeneidad para todos los estimadores diagnósticos, excepto para la Se, aunque ésta alcanzó casi la significación estadística ( $p=0,046$ ) y su  $I^2$  fue de 67,6%.

En la **tabla 10** se presentan los resultados agregados de estos 3 trabajos, sus correspondientes IC 95%, los valores  $\chi^2$  de heterogeneidad para cada índice agregado, su nivel de significación y el  $I^2$ . Se ajustaron los resultados a una curva SROC, cuyo área alcanzó un valor de 0,974 (0,942-1,005). Los gráficos correspondientes a estos estimadores globales de la PET y a la curva SROC se presentan en las **figuras 11** y **12**.

**Tabla 10. Meta-análisis de PET en la detección de metástasis óseas de cáncer de mama.**

Índices agregados	Valor	IC 95%	$\chi^2$ de heterogeneidad (d.f.= 2)	p-valor	Índice de Inconsistencia ( $I^2$ )
<b>Sensibilidad global</b>	0,854	0,758 - 0,922	6,18	0,046	67,6 %
<b>Especificidad global</b>	0,921	0,845 - 0,968	1,70	0,428	0,0 %
<b>CPP global</b>	9,616	4,841 - 19,100	1,45	0,485	0,0 %
<b>CPN global</b>	0,127	0,035 - 0,465	4,04	0,133	50,5 %
<b>DOR global</b>	80,263	15,459 - 416,74	3,43	0,180	41,6 %

**Figura 11. Forest plots de los estimadores diagnósticos de PET para detección de metástasis óseas de cáncer de mama.**

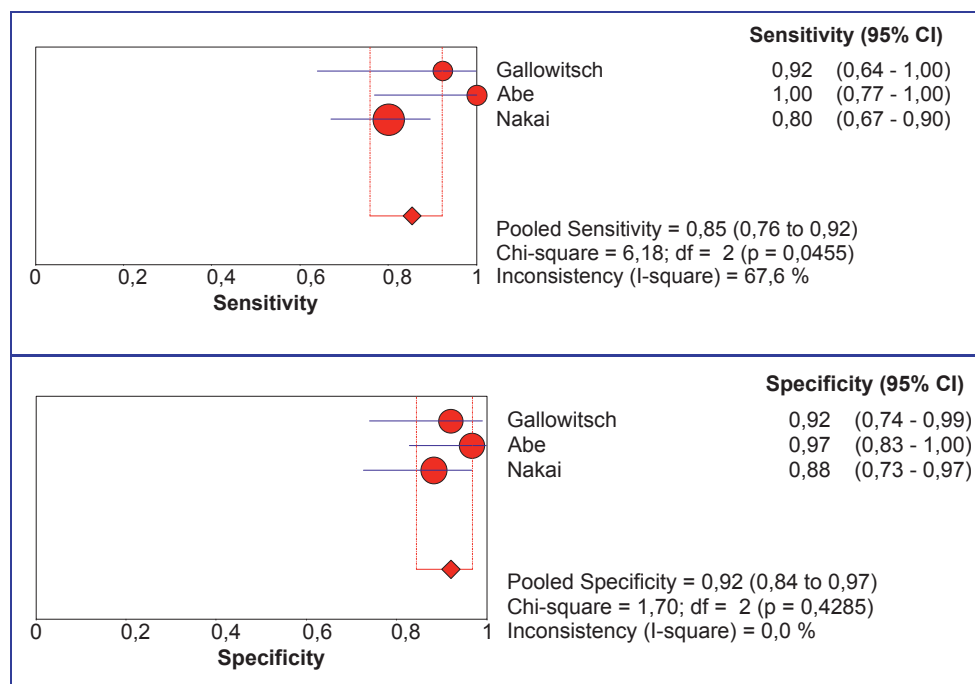


Figura 11. Forest plots de los estimadores diagnósticos de PET para detección de metástasis óseas de cáncer de mama. (continuación)

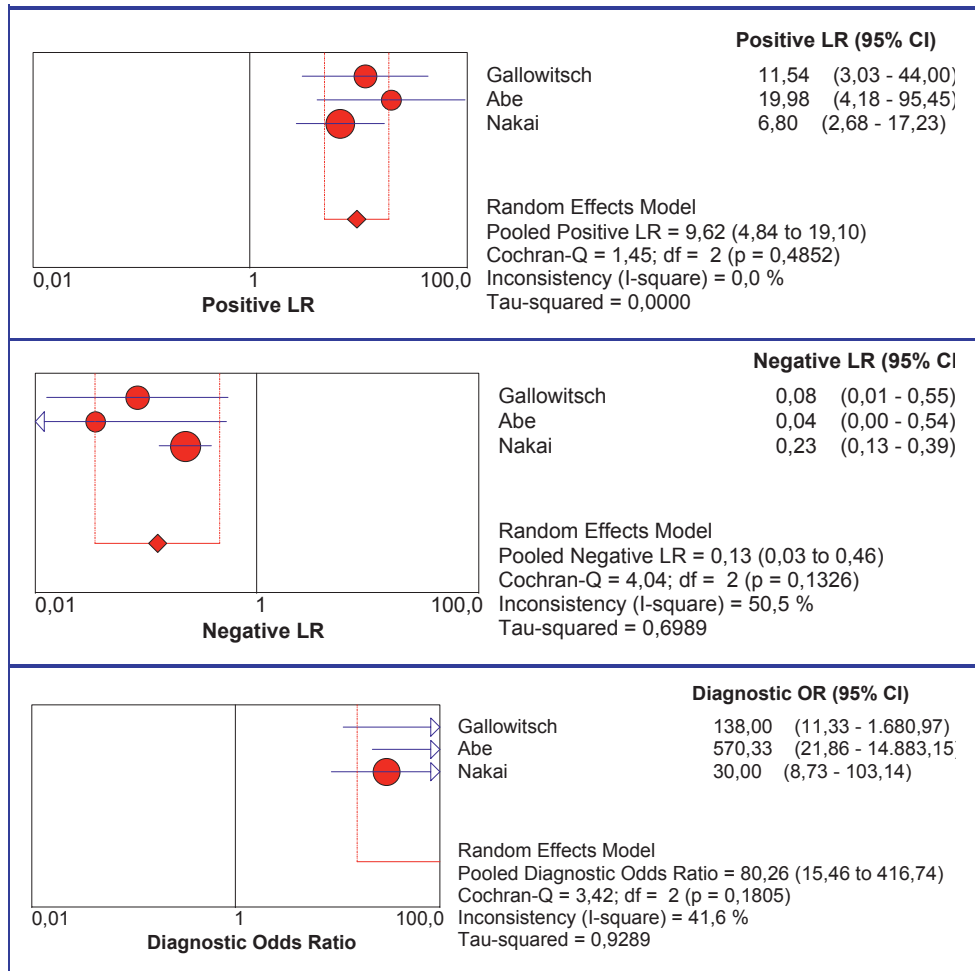
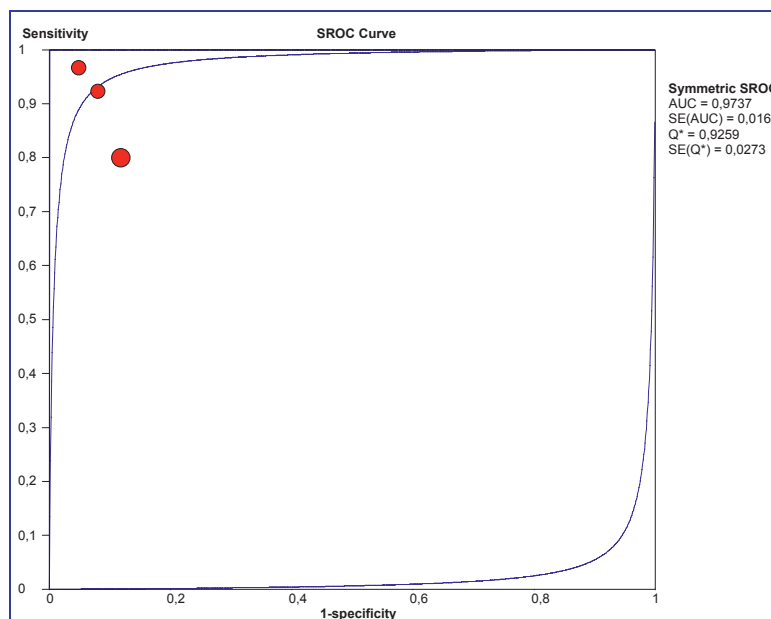


Figura 12. Curva SROC de PET en detección de metástasis óseas de cáncer de mama.



La PET para detección de lesiones óseas metastásicas mostró una Se y un CPN agregados moderados. Los parámetros que en este meta-análisis tienen mayor interés son la Sp y CPP, con un  $I^2$  de 0%, y la DOR. La Sp agregada fue de 0,92 (0,85-0,97) y el CPP agregado de casi 10 con un IC de 4,48 a 19,10.

El meta-análisis con los datos de la gammagrafía ósea descartó heterogeneidad estadísticamente significativa para todos los índices diagnósticos, salvo para la Sp que además presentó un  $I^2$  de casi 80%. En la **tabla 11** se presentan los resultados agregados de estos 3 trabajos, sus IC 95%, los valores  $\text{Chi}^2$  de heterogeneidad, su nivel de significación y el índice  $I^2$ . El AUC-SROC fue de 0,916 (0,821-1,011). Los gráficos correspondientes a estos estimadores agregados de la gammagrafía ósea y la curva SROC, con el área y punto  $Q^*$ , se presentan en las **figuras 13 y 14**.

**Tabla 11. Meta-análisis de la gammagrafía ósea para detección de metástasis óseas de cáncer de mama en el subgrupo de las mismas pacientes sometidas a PET y a gammagrafía.**

Índices agregados	Valor	IC 95%	$\text{Chi}^2$ de heterogeneidad (d.f. = 2)	p-valor	Índice de Inconsistencia ( $I^2$ )
<b>Sensibilidad global</b>	0,805	0,703 - 0,884	1,64	0,440	0,0 %
<b>Especificidad global</b>	0,876	0,790 - 0,937	9,87	0,007	79,7 %
<b>CPP global</b>	5,260	2,543 - 10,879	3,01	0,222	33,5 %
<b>CPN global</b>	0,244	0,157 - 0,380	1,19	0,551	0,0 %
<b>DOR global</b>	31,285	8,862 - 110,44	2,69	0,260	25,7 %

**Figura 13. Forest plots de los estimadores diagnósticos de la gammagrafía ósea para detección de metástasis óseas de cáncer de mama, en el subgrupo pacientes sometidas a PET y a gammagrafía.**

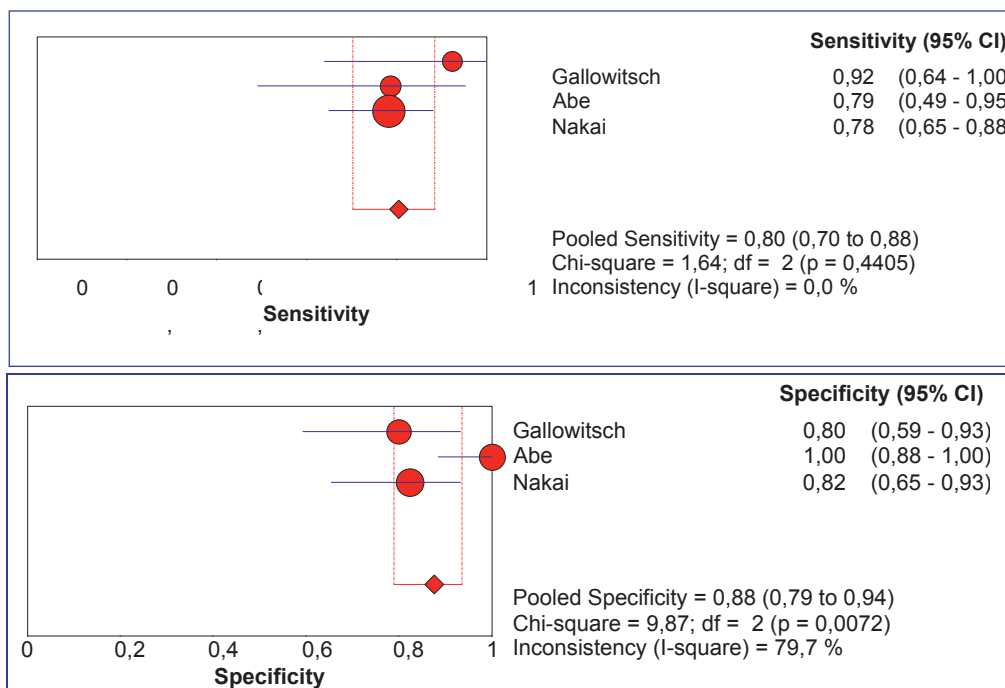


Figura 13. Forest plots de los estimadores diagnósticos de la gammagrafía ósea para detección de metástasis óseas de cáncer de mama, en el subgrupo pacientes sometidas a PET y a gammagrafía. (continuación)

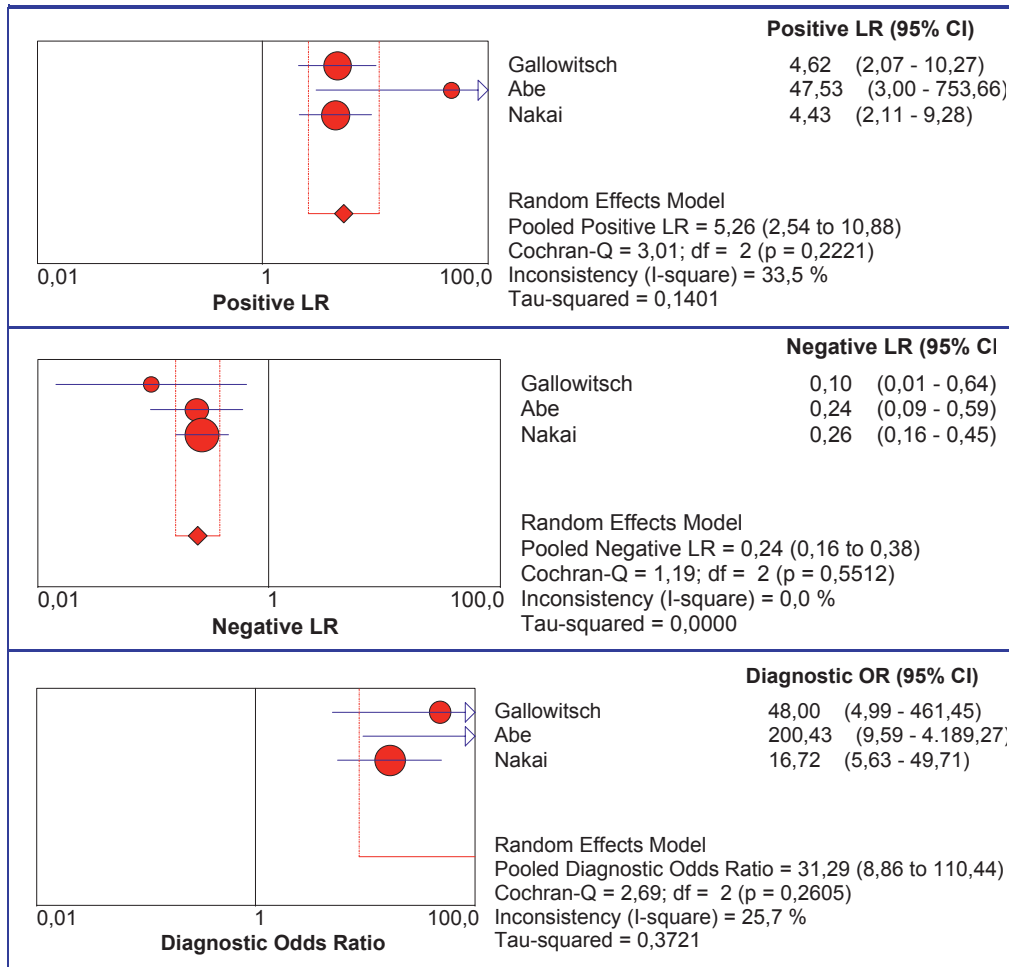
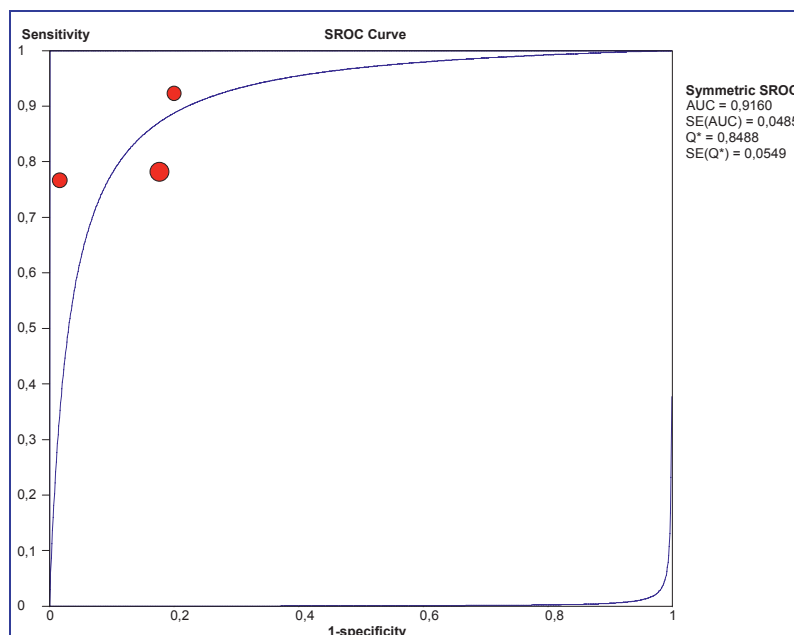


Figura 14. Curva SROC de la gammagrafía ósea en el subgrupo de pacientes sometidas a PET y a gammagrafía para detección de metástasis óseas de cáncer de mama.



La Sp de la gammagrafía es el único índice para el que se encuentra una clara heterogeneidad, aunque la interpretación para el resto de estimadores debe hacerse de forma cautelosa dado el evidente efecto umbral observado y sobre todo, por el número reducido de estudios.

Los valores de la curva SROC de la gammagrafía, tanto el área bajo la curva de 0,916, como el punto Q\* de 0,849, resultaron inferiores a los alcanzados por la PET (0,974 y 0,926, respectivamente). Todos los valores agregados medios de los estimadores diagnósticos de la gammagrafía fueron también inferiores a los de la PET. Sin embargo, existe un marcado solapamiento en los IC 95% de ambas tecnologías por lo que la diferencia entre ambas no parece significativa. Estos IC han resultado muy anchos probablemente por el número tan reducido de estudios utilizados para el análisis.

#### IV.5.5. Meta-análisis sobre la efectividad de la PET-FDG en la valoración de recurrencia de cáncer de mama cuando el único dato de sospecha es la elevación de MMTT

El uso de PET-FDG en pacientes con antecedentes de cáncer de mama y sospecha de recurrencia por elevación progresiva de MMTT fue estudiado en 5 trabajos<sup>106,108,113,117,123</sup> de los incluidos en esta revisión. El total de pacientes incluidas fue de 159.

Dos de los cinco estudios presentaron un nivel de calidad 3b, otros dos estudios fueron clasificados con un nivel 2b y el estudio restante con calidad 1b. Los 5 trabajos correspondieron a un grado B de recomendación.

El meta-análisis mostró cierto efecto umbral, con un coeficiente de correlación de Spearman de  $-0,359$ , no significativo ( $p=0,553$ ) y se descartó heterogeneidad entre estudios para todos los estimadores diagnósticos.

En la [tabla 12](#) se presentan los resultados agregados de estos estimadores y sus correspondientes IC 95%, los valores del test de heterogeneidad, su nivel de significación y el índice de inconsistencia. Los datos de la curva SROC mostraron un AUROC de 0,893 (0,790-0,996) y un punto Q\* de 0,824 lo que confirman la buena actuación de la PET en estas pacientes en las que los demás métodos diagnósticos no habían podido localizar los focos de recidivas tumorales o no habían aportado resultados concluyentes. Los gráficos de la curva SROC y los *forest plots* de dichos estimadores se presentan en las [figuras 15 y 16](#).

Tabla 12. Meta-análisis de PET en pacientes con sospecha de recidiva de cáncer de mama por elevación progresiva de MMTT.

Índices agregados	Valor	IC 95%	Chi <sup>2</sup> de heterogeneidad (d.f.= 4)	p-valor	Índice de Inconsistencia (I <sup>2</sup> )
<b>Sensibilidad global</b>	0,894	0,822 - 0,944	5,74	0,220	30,3 %
<b>Especificidad global</b>	0,804	0,661 - 0,906	3,83	0,429	0,0 %
<b>CPP global</b>	3,909	2,233 - 6,843	1,87	0,760	0,0 %
<b>CPN global</b>	0,151	0,073 - 0,311	5,86	0,210	31,8 %
<b>DOR global</b>	30,635	11,354 - 82,660	3,83	0,429	0,0 %

Figura 15. Curva SROC de PET en pacientes con sospecha de recidiva de cáncer de mama por elevación progresiva de MMT.

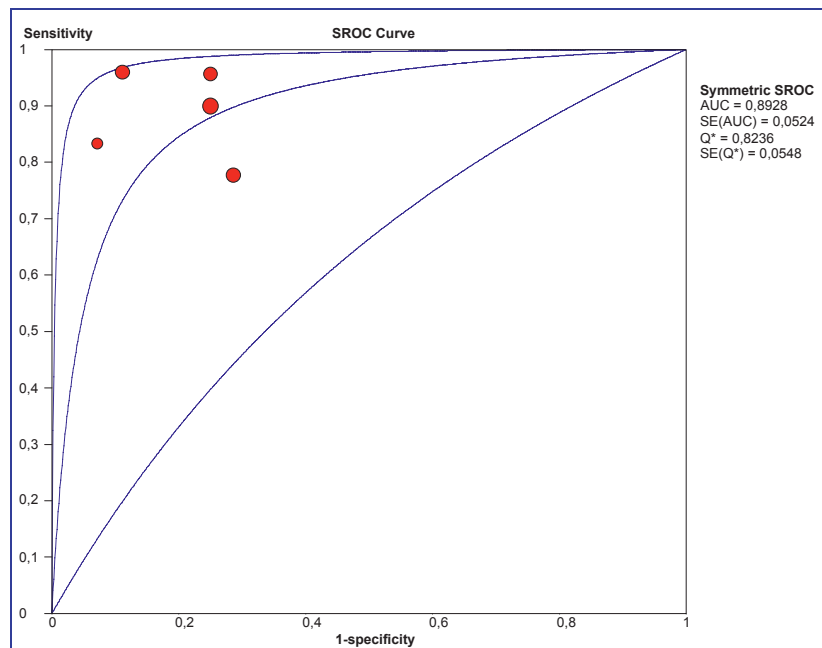


Figura 16. Forest plots de los estimadores diagnósticos de PET en pacientes con sospecha de recidiva de cáncer de mama por elevación progresiva de MMT.

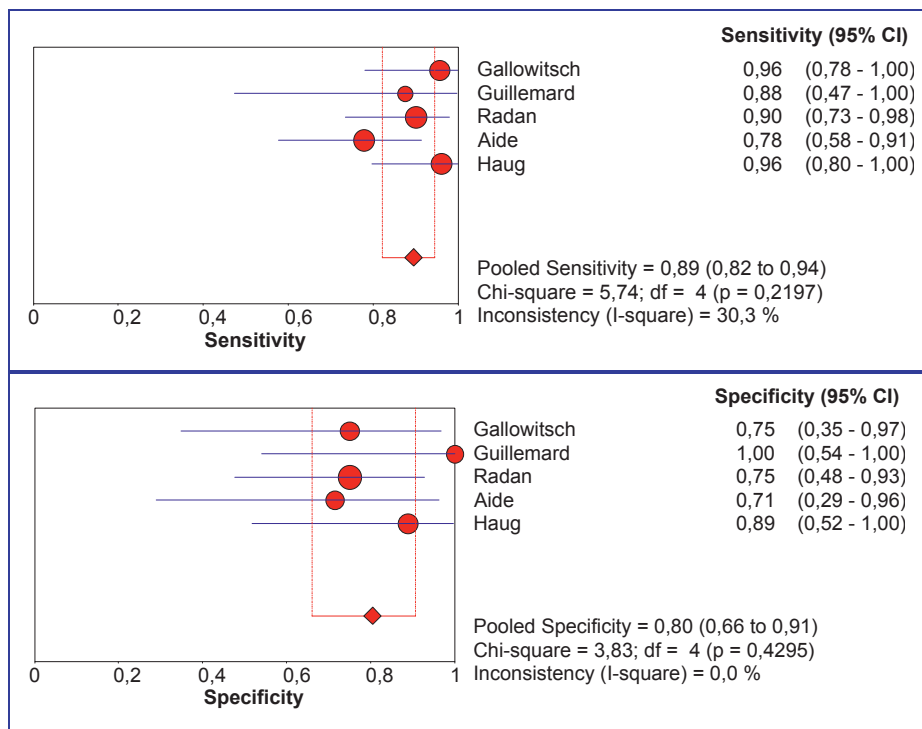
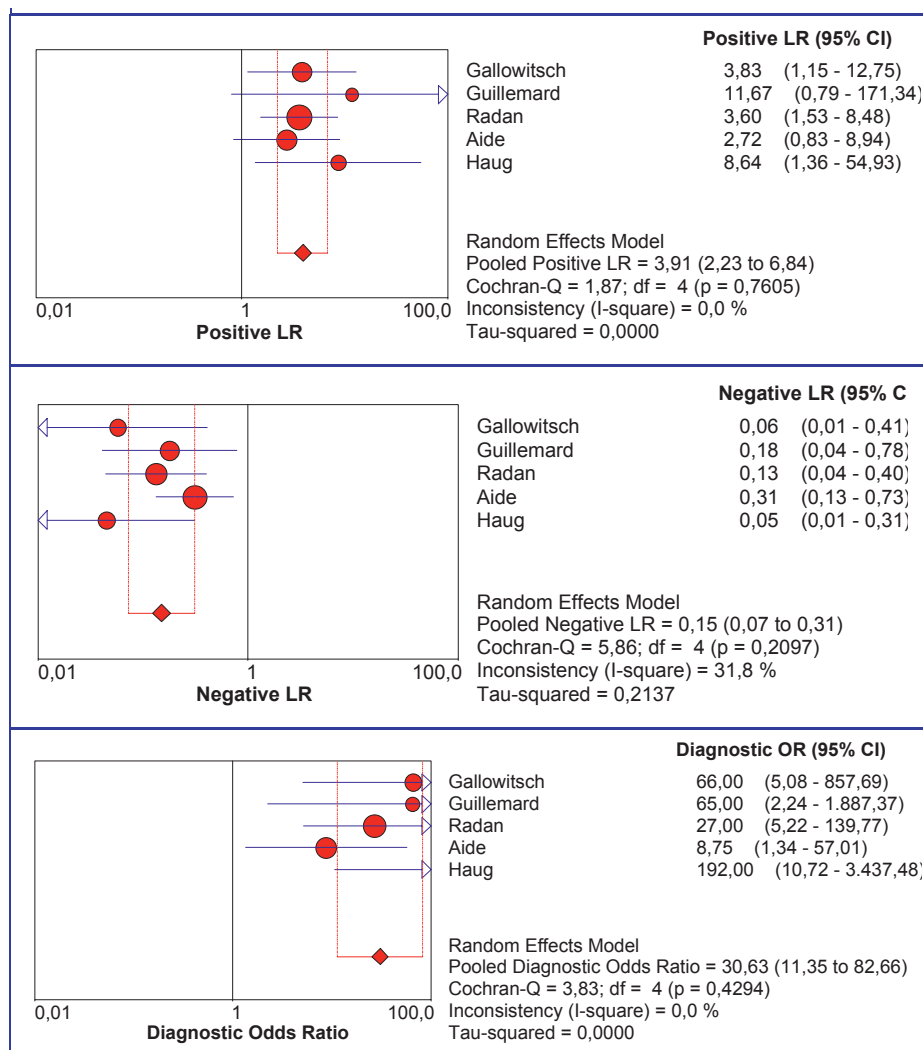


Figura 16. Forest plots de los estimadores diagnósticos de PET en pacientes con sospecha de recidiva de cáncer de mama por elevación progresiva de MMTT. (continuación)



En resumen, se realizaron diversos meta-análisis para estudiar la validez diagnóstica de la PET-FDG en el estudio de pacientes con cáncer de mama en diversas situaciones clínicas. Se encontró un marcado efecto umbral en los trabajos en los que la PET se utilizó para detectar recurrencias cuando el único dato patológico era el aumento en los niveles de MMTT y para los trabajos realizados para detectar metástasis óseas. El efecto umbral fue moderado entre los artículos en los que se estudió afectación ganglionar axilar y no lo hubo en los casos que se analizó la PET para detectar recurrencias en general.

A parte del efecto umbral, el análisis visual de los forest plots y el estadístico constató la presencia de otras formas de heterogeneidad entre estudios, pues para los dois grandes grupos indicaciones clínicas (estadificación axilar y recurrencia) se consideraron estudios con diferencias clínicas, distintos tipos de pruebas diagnósticas, de equipos PET utilizados y diferencias técnicas y metodológicas. En cambio, cuando se realizó el análisis por subgrupos para las pacientes con elevación de MMTT o con metástasis óseas, la heterogeneidad desapareció.

En la [tabla 13](#) se resume la calidad metodológica de los 24 estudios incluidos en estos meta-análisis, mientras que en la [tabla 14](#) se presentan otros resultados del meta-análisis. En la [tabla 15](#) se muestran los estimadores diagnósticos agregados de la PET para las indicaciones contempladas en esta revisión.

**Tabla 13. Resumen de la calidad de los estudios incluidos en el meta-análisis de PET en cáncer de mama. Clasificación de la evidencia.**

	CLASIFICACIÓN DE LA CALIDAD			TOTAL
	1b	2b	3b	
<b>Detección de metástasis en ganglios axilares</b>	7	3	1	11
<b>Detección de recurrencia loco-regional o metástasis a distancia</b>	3	2	8	13
<b>TOTAL</b>	10 (42%)	5 (21%)	9 (37%)	24

**Tabla 14. Resumen del meta-análisis de PET en cáncer de mama.**

Indicación clínica	Tecnología	Nº de estudios	N	Coefficiente Spearman	Contraste de homogeneidad	AUC-SROC	LI del AUC-SROC	LS del AUC-SROC	Punto Q*
<b>Estadificación axilar inicial</b>	<b>PET o PET-TAC</b>	11	1.557	-0,382	$p < 0,001$	0,930	0,809	1,000	0,865
<b>Recurrencia</b>	<b>PET o PET-TAC</b>	13	769	-0,129	$p < 0,05$ para Se, Sp y CPN $p > 0,05$ para CPP y DOR	0,901	0,864	0,937	0,832
	<b>PET o PET-TAC</b>	6	351	0,029	$p < 0,05$ para Se $p > 0,05$ para Sp, CPP, CPN y DOR	0,941	0,909	0,973	0,878
	<b>MDC</b>	6	351	0,143	$p < 0,05$ para Se y CPN $p > 0,05$ para Sp, CPP y DOR	0,887	0,795	0,979	0,818
<b>Elevación de MMTT</b>	<b>PET o PET-TAC</b>	5	159	-0,359	$p > 0,05$	0,893	0,790	0,996	0,824
<b>Metástasis óseas PET</b>	<b>PET o PET-TAC</b>	3	171	-1,000	$p < 0,05$ para Se $p > 0,05$ para Sp, CPP, CPN y DOR	0,974	0,942	1,000	0,926
	<b>Gammagrafía óseas</b>	3	171	1,000	$p < 0,05$ para Sp $p > 0,05$ para Se, CPP, CPN y DOR	0,916	0,821	1,000	0,849

N=número de pacientes; LI=límite inferior y LS=límite superior del IC 95% del AUC-SROC.

Tabla 15. Resumen de los estimadores diagnósticos agregados de PET en cáncer de mama.

Indicación de PET-FDG	Se	Sp	CPP	CPN	DOR
<b>Estadificación axilar inicial</b>	0,630 (0,592-0,666)	0,917 (0,897-0,935)	10,620 (4,814-23,427)	0,446 (0,320-0,623)	25,605 (10,634-61,654)
<b>Recurrencia</b>	0,840 (0,804-0,872)	0,840 (0,794-0,879)	4,424 (3,259-6,006)	0,179 (0,119-0,269)	27,347 (15,639-47,820)
<b>Metástasis óseas</b>	0,854 (0,758-0,922)	0,921 (0,845-0,968)	9,616 (4,841-19,100)	0,127 (0,035-0,465)	80,263 (15,459-416,74)
<b>Elevación de MMTT</b>	0,894 (0,822-0,944)	0,804 (0,661-0,906)	3,909 (2,233-6,843)	0,151 (0,073-0,311)	30,635 (11,354-82,660)

Campos sombreados para los estimadores en los que se descartó heterogeneidad estadísticamente significativa ( $p > 0,05$ ).

## V. DISCUSIÓN

Se ha realizado una revisión sistemática y meta-análisis de la literatura con el fin de determinar la efectividad de la PET o PET-TAC en el diagnóstico, estadificación inicial, detección de recurrencia y re-estadificación de pacientes con cáncer de mama. Se utilizó la metodología del meta-análisis con el objetivo de aportar un análisis más preciso del valor de la PET-FDG como tecnología diagnóstica en dichas situaciones clínicas, a partir de datos procedentes de varios estudios. Estas indicaciones son las más frecuentemente estudiadas en pacientes con cáncer de mama, tal como demuestran las numerosas publicaciones existentes hasta la fecha<sup>37,47,48</sup>.

Tras una exhaustiva búsqueda de la literatura científica y después de aplicar los criterios de inclusión y exclusión establecidos a priori, se seleccionaron 34 estudios, con un total de 2.326 pacientes. Fue posible realizar meta-análisis con 24 trabajos y para los subgrupos de pacientes en los que se utilizó PET para estudiar afectación de ganglios axilares, recurrencias tumorales, bien a nivel loco-regional o a distancia, metástasis óseas, y sospecha de recurrencia tumoral por incremento de los MMTT.

Casi la mitad (un 42%) de los estudios incluidos en los diversos meta-análisis tuvieron una alta calidad metodológica, seguidos por un 37% del total de estudios con calidad 3b. El 21% restante presentaron un nivel 2b. Resulta evidente que la calidad metodológica de los estudios sobre la tecnología PET o PET-TAC realizados en la última década se ha incrementado de forma considerable, tal como pone de manifiesto la literatura publicada, y que es extensible a la mayor parte de estudios de pruebas diagnósticas. Trabajos prospectivos, con un mayor número de pacientes, que manifiesten de forma explícita aspectos sobre el cegamiento en la interpretación de la prueba en estudio y del test de referencia, así como la elección correcta del test de referencia, permiten reforzar las conclusiones de los estudios.

### Estadificación ganglionar axilar

De los 11 trabajos incluidos en este meta-análisis, la mayoría (7 de 11) presentó el máximo nivel de calidad considerada para estos trabajos, y otros tres también presentaron una buena calidad. En ocho trabajos se empleó PET dedicado, en uno se utilizó PET-TAC, y en los dos restantes, PET de coincidencia.

Es necesario señalar la heterogeneidad estadística encontrada para este grupo de artículos, de manera que los índices agregados de la PET resultantes en el meta-análisis para esta indicación clínica deben ser valorados con cautela, puesto que metodológicamente lo más correcto hubiera sido limitar el análisis a la curva SROC, su área y el punto Q\*. En cualquier caso, se consideró oportuno ofrecer dichos estimadores agregados dada la distribución de los resultados en el plano ROC en el que se puede observar claramente que la mayoría de los artículos mostró una Se muy baja y que la localización de los mismos en el plano ROC queda lejos del punto Q\* y del ángulo superior izquierdo de la gráfica.

Tal como se desprende de los resultados de este meta-análisis, la PET no estaría indicada para determinar si hay afectación tumoral en los ganglios axilares por su baja Se, por lo que no se puede aconsejar utilizar esta tecnología en sustitución de la biopsia del ganglio centinela. Tampoco el CPN es lo suficientemente bajo para descartar afectación axilar en casos de estudios PET negativos.

Sin embargo, sí parece que la PET tiene una elevada Sp, cuyo valor agregado fue de 0,92, y una alta DOR de 25,61, aunque debemos observar que su IC 95% fue muy ancho. El estimador más favorable desde el punto de vista clínico en estas pacientes fue el CPP, que alcanzó un alto valor superior a 10, lo que se traduciría en importantes cambios en la probabilidad de tener afectación axilar cuando la PET presenta un resultado positivo. Además, todos los valores que engloba el IC 95% de este estimador están dentro del rango o por encima del valor que define un buen CPP<sup>85,124</sup>.

Por tanto, dada su capacidad para confirmar la existencia de tejido tumoral, la PET sería de gran valor para dirigir a las pacientes con estudios PET positivos a nivel axilar directamente a disección ganglionar axilar y con ello se les evitaría la biopsia previa del ganglio centinela. Otros autores coinciden también en esta opinión<sup>33,47,125-127</sup>. En un trabajo con fecha posterior a la de la búsqueda de esta revisión, Ueda y cols<sup>128</sup> utilizaron PET-TAC junto con ecografía axilar para la estadificación axilar inicial en pacientes con cáncer de mama. Por separado, la Se de la PET fue baja (58%), mientras que combinándola con ECO se incrementó a 94%, con una Sp de 85%. Para estos autores, la ECO resultó más coste-efectiva que la PET-TAC dada la irradiación a la que es sometida la paciente en esta última exploración, su alto coste y que tiene una limitada Se. Sin embargo, concluyeron que a pesar de no poner en duda la capacidad de la ECO en la estadificación axilar, el estudio metabólico obtenido mediante PET les ofrecía mayor confianza.

Por el contrario, Chae y cols<sup>126</sup> no comparten esta afirmación, al menos en pacientes con cáncer de mama en estadio precoz, sino que consideran que no existe, por el momento, ninguna tecnología no invasiva, incluyendo la PET, que pueda sustituir a la biopsia del ganglio centinela ni a la disección ganglionar axilar en la valoración de metástasis axilares, tal como expresaron en una reciente publicación donde se estudió el papel de la PET-TAC, la ecografía y la mamografía para detectar de metástasis axilares en comparación con la biopsia del ganglio centinela en 108 pacientes con cáncer de mama precoz, sin ganglios palpables.

La síntesis cuantitativa realizada por Sloka y cols<sup>129</sup> incluyó 20 estudios desde 1992 a 2004, de los que sólo los cuatro publicados en el 2004 fueron incluidos en el presente meta-análisis. Estos autores valoraron positivamente el papel de la PET en la estadificación inicial axilar, aunque reconocieron que la variabilidad entre estudios hizo difícil la comparación y agregación de resultados. Además, resaltaron la necesidad de realizar un meta-análisis en el subgrupo de pacientes en estadio T1N0, que podrían verse muy beneficiadas si la PET fuera capaz de descartar afectación axilar, antes de aconsejar el uso de PET como alternativa a la disección ganglionar axilar.

A pesar de que la PET parece tener un papel limitado para valorar los ganglios axilares, es posible que en pacientes con carcinoma inflamatorio su efectividad sea superior, dado que frecuentemente estos tumores se presentan con una extensa afectación ganglionar, tal como sugieren varios autores<sup>130,131</sup>. La PET o PET-TAC podría demostrar la existencia de infiltración tumoral loco-regional, la enfermedad multicéntrica y las lesiones a distancia, incluso se propuso como técnica de elección

para realizar la estadificación inicial en este tipo de tumor. Byrne y cols<sup>132</sup> recalcaron el papel de la PET en la estadificación inicial de pacientes con CMLA. También parece que la PET sería útil para detectar afectación de ganglios extra-axilares en mujeres con CMLA<sup>133,134</sup>.

En algunos artículos se dice que la PET contribuye a la valoración de la cadena mamaria interna y del plexo braquial. Sin embargo, en la presente revisión esta indicación clínica no se pudo estudiar por ausencia de datos suficientes en los trabajos seleccionados, así como tampoco se pudo valorar la utilidad de la PET en otros ganglios extra-axilares.

Habría que determinar si la utilización de PET o PET-TAC en estas pacientes se acompañaría de una posible reducción de costes, tal como sugirieron de forma preliminar Sloka y cols<sup>129</sup> mediante un modelo de análisis de decisión comparando dos ramas, una con PET y otra sin PET para realizar la estadificación axilar. Los autores encontraron un ligero incremento de 7,4 días en la supervivencia y un ahorro de costes de 695 dólares canadienses, pero lo más importante fue el beneficio aportado a las pacientes a las que se evitó la disección ganglionar axilar y sus complicaciones asociadas.

## Recurrencia tumoral y re-estadificación

En el presente meta-análisis se estudió el papel de la PET en la detección de recurrencias y en la re-estadificación de pacientes con cáncer de mama tras confirmar o sospechar recurrencia o enfermedad metastásica. Dicha sospecha de recidiva se basó en datos clínicos, en la información aportada por otros métodos de imagen o en la elevación de MMTT.

El éxito terapéutico sobre las recidivas tumorales, así como la supervivencia del paciente, están claramente asociados a la detección precoz de las recurrencias. La identificación correcta y a tiempo de estas recidivas influye de forma determinante en la elección del tipo de tratamiento al que va a someterse a las pacientes, que en algunos casos podrá ser con intención curativa. Por ello, diagnosticar correctamente si hay recurrencia, y si ésta es local o si se ha producido diseminación metastásica de la enfermedad, resulta crucial para enfocar el manejo de estas pacientes.

Para esta indicación clínica se pudieron analizar 11 estudios, de los cuales la mayoría (8 de 11) presentaron un nivel moderado de calidad metodológica, mientras que los tres restantes fueron de buena calidad. En ocho estudios se empleó un equipo PET dedicado, en cinco, un PET-TAC y en otro, un PET de coincidencia. En el trabajo de Port y cols<sup>97</sup> realizaron los dos procedimientos, PET y PET-TAC, y compararon los resultados de ambos.

El análisis realizado descartó estadísticamente la presencia de efecto umbral y de heterogeneidad entre estudios para el CPP y DOR. Estos estimadores alcanzaron unos valores 4,42 y 27,35, respectivamente, que traducirían un aceptable rendimiento diagnóstico de la PET para detectar recurrencia y para confirmar la malignidad de las posibles lesiones objetivadas en las imágenes PET. De la misma manera, la curva SROC presentó un elevado área de 0,90 y casi todos los artículos se situaron en la región de interés de la curva, lo que respaldaría el rendimiento de la PET en estos pacientes con sospecha de recurrencia.

Los valores agregados de Se y Sp alcanzaron unos valores de 0,80 y 0,84, respectivamente que, en general, se considerarían de utilidad moderada aunque podrían resultar de interés en situaciones concretas, por lo deberían valorarse en cada caso individual. Además, el CPN agregado de 0,18, permitiría confirmar la PET como una buena prueba para descartar recurrencia cuando el estudio PET en una paciente sea negativo. En cualquier caso, no se debe olvidar el valor relativo de estos índices globales dada la heterogeneidad encontrada para ellos.

La metaregresión permitió confirmar que la PET-TAC tenía mayor exactitud diagnóstica que la PET, lo que coincide con la idea sostenida por muchos autores de que el añadir la imagen morfológica a la funcional de la PET incrementa la capacidad diagnóstica de esta tecnología.

El meta-análisis realizado por Isasi y cols<sup>135</sup> con artículos publicados en un periodo de tiempo anterior al elegido para el presente estudio confirmó, igualmente, que la PET tenía un gran valor diagnóstico para detectar recurrencias de cáncer de mama de forma precoz. No obstante, los autores alertaron sobre la posibilidad de que un seguimiento estrecho de estas pacientes se asociara a un incremento en el número de FP lo que podría conducir a realizar otros procedimientos diagnósticos innecesarios.

También otros autores han confirmado la capacidad de la PET para detectar recurrencia de cáncer de mama, tanto locales como a distancia, con menor utilidad para metástasis cerebrales dada la captación fisiológica a nivel cerebral, pero de gran valor para otros órganos<sup>69,136-138</sup>. Varios autores<sup>33,133</sup> resaltaron la utilidad de la PET para diferenciar entre plexopatía braquial secundaria a cicatrices post-radioterapia y recidivas tumorales locales. Para Mahner y cols<sup>139</sup>, la PET resultó considerablemente superior a los demás métodos convencionales para detectar metástasis a distancia, mientras que su rendimiento fue comparable al de la TAC con contraste para metástasis pulmonares y hepáticas de pequeño tamaño.

Igualmente, Lema y cols<sup>140</sup> consideraron que la PET-FDG tenía una Se mayor que otras técnicas convencionales para detectar recurrencia. Para estos autores, si esto se confirmara con estudios de mejor calidad, la PET podría utilizarse como prueba de primera elección en el seguimiento de estas pacientes cuando exista sospecha clínica de recidiva.

Los meta-análisis realizados con los cinco estudios<sup>88,97,109,117,123</sup> que ofrecieron resultados tanto de PET como de otros MDC en las mismas pacientes indicaron que la PET tenía mayor utilidad clínica pues ofreció un rendimiento diagnóstico superior al de los otros MDC en conjunto. Los estimadores agregados y los valores de la curva SROC, tanto el AUROC como el punto Q\*, de la PET fueron mayores que los de los MDC.

Para detectar **metástasis óseas**, los tres artículos<sup>88,109,123</sup> seleccionados en este meta-análisis que permitieron comparar la PET con el rastreo óseo gammagráfico, mostraron que la PET presentó una mayor efectividad diagnóstica. Para el conjunto de lesiones óseas, los resultados de la PET-FDG o PET-TAC fueron muy favorables, con valores de Se, Sp y DOR altos. La DOR agregada alcanzó un valor de 80,26 aunque con un IC 95% muy ancho, explicable en gran medida por el escaso número de estudios incluidos en este meta-análisis. La elevada DOR permite considerar a la PET como una técnica de gran rendimiento diagnóstico para la detección de diseminación ósea de tumor mamario. Igualmente, hay que destacar el alto CPP con

un valor prácticamente de 10, lo que indicaría que la PET sería de gran utilidad para confirmar la presencia de metástasis óseas. Esto mismo se reflejó en los buenos resultados de la curva SROC y los valores altos del AUROC y punto Q\*.

Comparando ambas tecnologías, la PET resultó superior, tal como lo reflejaron los resultados obtenidos de la curva SROC y los estimadores agregados, que alcanzaron valores superiores a los de la gammagrafía. El área de dicha curva fue de 0,97 en el caso de la PET frente a 0,92 del rastreo óseo, y el punto Q\* de 0,93 frente a 0,85, respectivamente, aunque los IC se solaparon parcialmente. Respecto a los índices agregados de la gammagrafía, todos los valores resultaron inferiores a los presentados por la PET, corroborando un comportamiento diagnóstico inferior al de la prueba PET. En cualquier caso, consideramos más interesante valorar los datos referentes a la curva SROC, dada la gran correlación existente entre Se y Sp (evidente efecto umbral), que resta valor a los estimadores agregados. Además, la calidad metodológica de estos tres trabajos fue clasificada con un nivel 3b, que fue el nivel más bajo aceptado por los autores de esta revisión para que los estudios pudieran ser incluidos en el meta-análisis.

Diversos trabajos han comparado también estas dos tecnologías. Fuster y cols<sup>125</sup> encontraron en algunas pacientes una marcada captación de FDG en lesiones que resultaron negativas en la gammagrafía, lo que se justificó por la naturaleza predominantemente lítica de dichas metástasis. Shie y cols<sup>141</sup> publicaron en el 2008 los resultados de un meta-análisis en el que compararon PET-FDG y gammagrafía ósea. Salvo un artículo del año 2001, los otros cinco trabajos incluidos coinciden con los recogidos en la presente revisión. El análisis por pacientes dió resultados de Se similares entre PET y gammagrafía ósea, mientras que realizando el análisis por lesiones, la Se de la PET fue muy inferior (69% frente a 88%). Los autores justificaron esta menor Se porque el campo de exploración de la PET habitualmente no incluye la cabeza ni la parte distal de las extremidades inferiores, por lo que no puede detectar posibles lesiones localizadas a estos niveles. Por el contrario, y coincidiendo con los resultados encontrados en la presente revisión, la Sp fue superior con PET, tanto si se consideran como unidad de análisis los pacientes o las lesiones. Estos autores consideraron que la PET podría ser útil como test de confirmación de malignidad y para evaluar la respuesta al tratamiento. En cambio, el meta-análisis de Isasi y cols<sup>142</sup> no fue concluyente para metástasis óseas.

## DetECCIÓN DE RECURRENCIA ANTE ELEVACIÓN DE MMTT

Los cinco trabajos incluidos en el meta-análisis de PET en esta situación clínica incluyeron pacientes previamente tratadas de cáncer de mama en las que se sospechó la existencia de recurrencia tumoral por incremento de los MMTT (CA 15-3 y/o CEA) aunque dicha recurrencia no había sido objetivable con ninguna otra prueba de diagnóstico. En el trabajo de Guillemard y cols<sup>108</sup> sólo se valoró el incremento del CA 15-3. En tres estudios se utilizaron equipos híbridos PET-TAC. En todos, la interpretación de las imágenes PET fue cualitativa, y sólo en el de Haug y cols<sup>113</sup> se utilizó el SUV.

Los valores de la PET-FDG con un AUC-SROC de 0,89, una Se de 0,89, una DOR de 30,64, y un CPP de casi 4, se consideran de gran interés clínico en estas pacientes. Además, el análisis visual de la curva SROC permitió observar que la mayor parte de los estudios presentó un valor diagnóstico por encima del punto Q\*. En general, y aunque los valores alcanzados en la curva SROC y los índices agregados de efectividad

de la PET no fueron excesivamente altos, se confirma la buena actuación de la PET, teniendo en cuenta que los MDC habían fracasado en la detección de recurrencias tumorales y que el único signo de sospecha de recidiva era la elevación de los MMTT, y por lo tanto, la PET es la única prueba diagnóstica que aporta información para el manejo clínico correcto de estas pacientes.

Para esta indicación, lo interesante desde el punto de vista del manejo clínico de las pacientes es detectar los posibles focos de recidiva que expliquen el aumento de los niveles de los MMTT. Por ello, los estimadores diagnósticos de mayor utilidad serían una alta Se y un pequeño CPN. Unos altos valores de DOR y AUC-SROC, como medidas resumen de las pruebas diagnósticas, también resultarían de interés en el diagnóstico de las recurrencias en estas pacientes. Con los equipos PET dedicados, parece que la Se para detectar focos de recurrencia tumoral es elevada, pero la Sp no era muy elevada, y eran necesarias otras pruebas confirmatorias posteriores. La posibilidad de añadir la imagen morfológica que ofrecen los equipos PET-TAC contribuye muy satisfactoriamente a definir la posición anatómica y las características de las recidivas detectadas y, con ello, a incrementar la Sp global de la prueba, de manera que es muy posible que se reduzca la necesidad de aplicar otras pruebas posteriores para ratificar el diagnóstico<sup>54,143</sup>.

Otros autores<sup>38,144</sup> estudiaron el papel de la PET en estas pacientes con aumento de los MMTT, encontrando similares resultados, que también han sido resaltados en algunas recientes revisiones<sup>47,136,145</sup>.

### Otras indicaciones estudiadas en esta revisión

Entre los trabajos seleccionados para esta revisión pero no utilizados en los meta-análisis por no disponer de un número suficiente, dos se centraron en la utilidad de los mamógrafos PET para el **diagnóstico inicial del tumor** mamario<sup>94,116</sup>. Para sus autores, esta modalidad de PET es capaz de ofrecer mayor resolución espacial, necesita una dosis inferior de FDG para realizar la prueba y tiempos más cortos de exploración en comparación a los equipos PET de cuerpo entero. Ambos trabajos encontraron una aceptable Se del mamógrafo PET (en torno al 90%) y un buen VPP para confirmar malignidad del tumor primario.

Los resultados del meta-análisis de Smith y cols<sup>146</sup> llevaron a considerar que la PET de cuerpo entero no se podía utilizar para determinar la necesidad de biopsia en pacientes con sospecha de tumor primario mamario dada la tasa inaceptable de falsos negativos (12,1%) que presentaba y un VPN del 87,9% que llevaría a un retraso en el diagnóstico de la enfermedad.

Para otros autores la PET ser útil para el diagnóstico diferencial entre lesiones benignas y malignas de mama<sup>147,148</sup>, y podría emplearse ante mamografías dudosas o para mamas densas, cuando hay prótesis mamarias, y también para detectar tumores multicéntricos o multifocales, en los que parece más sensible que la mamografía y ECO<sup>35,47,149</sup>.

Por su capacidad para obtener imágenes de cuerpo entero, la PET se ha utilizado en la **estadificación inicial**, antes de iniciar el tratamiento, en pacientes de alto riesgo o con tumores localmente avanzados. La presencia de metástasis a distancia se considera un estadio IV e implica importantes consecuencias y un mal pronóstico, de ahí el interés de realizar una correcta estadificación.

## Otras indicaciones de la PET o PET-TAC

En la literatura publicada sobre PET en cáncer de mama se han tratado otras indicaciones que no eran objeto de estudio en la presente revisión. Entre ellas, el **valor pronóstico** de la PET<sup>150</sup> y la capacidad de **monitorizar la respuesta al tratamiento**, bien sea QT, RT o terapia hormonal. En ambas, la PET parece tener una gran utilidad clínica<sup>37,151,152</sup>. Según estos estudios, se considera que existe respuesta al tratamiento si el SUV se reduce en más de un 25% con respecto al valor del estudio basal. La PET permitiría analizar si existe buena respuesta tras el primer ciclo de QT, de manera que si no se observa respuesta se podría modificar el tipo de tratamiento de forma precoz, sin esperar a que transcurra más tiempo. Tateishi y cols<sup>153</sup> se fijaron no sólo la reducción en los valores del SUV, sino también en los cambios morfológicos observados y en la glicolisis total de la lesión para monitorizar la respuesta de metástasis óseas a la terapia sistémica, encontrando que descensos del SUV eran predictores de respuesta tumoral.

Algunas revisiones<sup>68,154</sup> constataron el importante papel de la PET en la valoración post-tratamiento de estas pacientes, aunque otros autores<sup>155</sup> consideraron necesario realizar estudios con procedimientos más homogéneos entre sí, de modo que sus resultados puedan ser comparables, dada la gran variabilidad encontrada. En la revisión sistemática realizada por Facey y cols<sup>156</sup> se concluyó que existía suficiente evidencia sobre la capacidad de la PET-FDG para predecir la respuesta al tratamiento quimioterápico neoadyuvante en pacientes con CMLA.

Según la ASCO<sup>42</sup> la utilización de una tecnología se justifica si se demuestra un impacto positivo en alguno de los siguientes resultados clínicos: mejoría clínica global o incremento en el tiempo libre de enfermedad, mejora en la calidad de vida medida mediante un instrumento validado, reducción de la toxicidad, o incremento en el coste-efectividad. En este sentido, resultan necesarios nuevos estudios que contribuyan a generar información de alguno de estos elementos, teniendo en cuenta que la efectividad diagnóstica de la PET en pacientes con cáncer de mama parece confirmada para las situaciones clínicas estudiadas.

## LIMITACIONES DE ESTE META-ANÁLISIS

Los autores reconocen la presencia de algunas limitaciones en este trabajo. Los trabajos sobre exactitud de pruebas diagnósticas adolecen de diversas limitaciones y se han descrito potenciales sesgos asociados a ellos, algunos de los cuales se reproducen en esta revisión sistemática y meta-análisis.

Resulta necesario señalar la heterogeneidad encontrada entre los estudios seleccionados para esta revisión, que dificulta la generalización de los resultados<sup>157,158</sup>. La principal causa de heterogeneidad en los estudios diagnósticos es la debida al efecto umbral. En el caso de estudios de imagen, como es la PET, este problema del efecto umbral debido a la elección de diferentes puntos de corte para interpretar las imágenes PET, resulta muy difícil de evitar. El análisis cualitativo de las imágenes lleva asociado un componente de subjetividad y en el que, además, influye la experiencia de los médicos que interpretan la prueba. Si se utiliza el SUV o algún otro índice de cuantificación, la variabilidad interobservador se reduce<sup>159</sup> pero es necesario explicitar qué valor se considera como punto de corte.

A esto se suma la heterogeneidad clínica encontrada, que puede deberse a diversos motivos. Por un lado, diferentes poblaciones, con distintos tamaños del tumor, tipos histológicos, grado de diferenciación, estadios tumorales, localización de las lesiones. Por otro lado, la diversidad introducida por la prueba en estudio dependiendo de los equipos PET utilizados (dedicado, de coincidencia, PET-TAC), dosis de FDG administrada, si se ha realizado o no corrección de la atenuación, si se ha administrado o no contraste, etc. Además, la prueba de referencia empleada en estos trabajos no ha sido siempre la misma. Se acepta que el mejor patrón oro para las pacientes con lesiones oncológicas sería el análisis histopatológico de muestras de cirugía o, en su defecto, de biopsia, y aunque en un porcentaje alto de los trabajos recogidos en esta revisión sí se utilizó como test de referencia, no lo fue para todas las pacientes, ni para todas las lesiones. Es evidente que por razones éticas y económicas, no es posible realizar biopsia o cirugía en todos los casos. Además, una vez confirmado el carácter maligno de una o varias lesiones no tendría sentido analizar las demás, y en la mayoría de los casos la actitud terapéutica no se modificaría por conocer la naturaleza de todas las lesiones detectadas. La evolución clínica y la monitorización con otros MDC se acepta también como prueba de referencia, pero siempre garantizando un periodo de tiempo suficiente para confirmar la naturaleza de las lesiones.

Metodológicamente, los trabajos incluidos mostraron algunas diferencias en el diseño, en la selección de la muestra de las pacientes y el modo de reclutamiento, muy distinto tamaño muestral entre unos estudios y otros. En general, la calidad metodológica de los artículos incluidos fue aceptable y tan sólo cuatro estudios no se consideraron para la síntesis cuantitativa por haber sido clasificados como 4C.

Es posible también que no se hayan recuperado todos los estudios publicados, aunque la búsqueda fue realizada por un documentalista experto, de manera exhaustiva y en multitud de fuentes de información con el fin de minimizar al máximo esta posibilidad.

Sin embargo, a pesar de estas limitaciones, este meta-análisis ha permitido demostrar la utilidad de la PET en las indicaciones clínicas estudiadas.

## VI. CONCLUSIONES

La revisión sistemática y meta-análisis de la literatura realizados sobre la efectividad de la PET o PET-TAC en pacientes con cáncer de mama han permitido establecer las siguientes conclusiones:

- 1) Para estadificación ganglionar inicial, habría que definir determinados grupos de riesgo (pacientes con CMLA, ganglios palpables, estadios avanzados) en los que la PET podría ser útil para confirmar infiltración tumoral en ganglios axilares. Para pacientes con cáncer de mama en fases iniciales o tamaño inferior a 1cm, no se aconseja la PET para valorar la extensión a ganglios por su limitación en resolución espacial.
- 2) Existe suficiente evidencia para confirmar la gran capacidad diagnóstica y buena actuación de la PET o PET-TAC en pacientes con recurrencia de cáncer de mama, por lo que se recomienda incluir esta tecnología en los algoritmos diagnósticos y de manejo clínico habitual de estas pacientes.
- 3) La PET resulta una herramienta de gran valor clínico para el estudio de metástasis a distancia en la estadificación inicial previa al tratamiento en pacientes con tumores en fase avanzada.
- 4) La PET tiene una gran utilidad en la re-estadificación del cáncer de mama cuando se ha confirmado recidiva tumoral y para localizar la recurrencia en los casos en los que ésta se sospecha sólo por elevación de MMTT. Para estudiar metástasis óseas, la PET-FDG y la gammagrafía ósea serían complementarias.
- 5) La PET parece una tecnología segura, a la que no se han asociado efectos adversos ni complicaciones en el momento de la realización de la prueba. Los avances tecnológicos han contribuido a mejorar la efectividad de la técnica (mayor resolución de imagen), además de acortar los tiempos necesarios de exploración, lo que sumado a su mínima invasividad han hecho que la prueba sea bien tolerada por los pacientes.
- 6) Al igual que con otras pruebas diagnósticas que implican la utilización de radiaciones ionizantes, es necesario hacer un buen uso de la PET o PET-TAC, más aún cuando cada vez son más numerosos los equipos PET-TAC que suman ambas radiaciones de PET y TAC, además de la procedente de los contrastes, si estos son aplicados.
- 7) Son necesarios nuevos estudios de calidad y lo más homogéneos posibles para que sea posible comparar e integrar resultados, que evalúen la capacidad diagnóstica de la PET realizada con las tecnologías más modernas como la PET-TAC, que progresivamente se está imponiendo y sustituyendo a los equipos PET dedicados, o como el mamógrafo PET exclusivamente diseñado para estudios de cáncer de mama, pues parece que con estos avances tecnológicos el rendimiento de la PET es superior para todas las indicaciones clínicas, incluyendo el diagnóstico inicial del tumor maligno mamario.

- 8) Resulta necesario estudiar el impacto clínico que la PET tendría en el manejo de estas pacientes en diversas situaciones, como la posibilidad de detectar metástasis a distancia no sospechadas previamente. Se hace necesario estudiar los beneficios que incluir la PET en los algoritmos diagnósticos tendría para el paciente, en términos de reducción del número de pruebas diagnósticas, algunas de ellas invasivas, con lo que se podría disminuir la morbi-mortalidad asociada, tratamientos no efectivos retirados precozmente, cambios inducidos en la modalidad terapéutica, efectos adversos evitados. Por otro lado, es necesario valorar los potenciales beneficios sociales, incluyendo el ahorro en costes económicos por procedimientos diagnósticos innecesarios, que no añaden más información, tratamientos ineficaces o inadecuadas estancias hospitalarias.

Es, igualmente, imprescindible desarrollar trabajos con la metodología adecuada para valorar la repercusión de los falsos positivos y falsos negativos del diagnóstico con PET o PET-TAC, así como analizar las consecuencias que sobre el paciente tendría adelantar el diagnóstico mediante PET o PET-TAC si esto no se acompaña de opciones terapéuticas realistas.

- 9) Puesto que el avance en nuevas formas de tratamiento más individualizado, dirigido a receptores específicos celulares, es cada vez más una realidad, se espera que igualmente progrese el diagnóstico por imagen molecular, de manera que el uso de radiofármacos PET que visualicen tales receptores contribuya no sólo a un mejor y más detallado diagnóstico sino también a predecir la respuesta a tales tratamientos.

## VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. RODRÍGUEZ GARRIDO M., ASENSIO DEL BARRIO C. *Uso Tutelado de la Tomografía por Emisión de Positrones (PET) con 18FDG*. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS) - Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid, 2005.
2. RODRÍGUEZ GARRIDO M., ASENSIO DEL BARRIO C. *Multicentre assessment and monitored use of [(18)F] FDG-PET in oncology: the Spanish experience*. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2008;35(2):296-304.
3. Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, por el que se establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actualización. *Boletín Oficial del Estado*. Madrid, 2006.
4. *Medicare National Coverage Determinations Manual. Coverage Determinations. Chapter 2009; Chapter 1, Part 4 (Sections 200 - 310.1):22-50*.
5. LÓPEZ-ABENTE G., POLLÁN M., ARAGONÉS N., PÉREZ-GÓMEZ B. *La situación del cáncer en España*. Área de Epidemiología Ambiental y Cáncer. Centro Nacional de Epidemiología - Instituto de Salud Carlos III. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 2005.
6. *American Cancer Society*. Breast Cancer Facts and Figures. In: Atlanta, GA: American Cancer Society 2007:9-10.
7. PARKIN D.M., BRAY F., FERLAY J., PISANI P. *Global cancer statistics, 2002*. CA Cancer J Clin 2005;55(2):74-108.
8. JEMAL A., SIEGEL R., WARD E., MURRAY T., XU J., SMIGAL C., ET AL. *Cancer statistics, 2006*. CA Cancer J Clin 2006;56(2):106-130.
9. LÓPEZ-ABENTE G., RAMIS R., POLLÁN M., ARAGONÉS N., PÉREZ-GÓMEZ B., GÓMEZ-BARROSO D., ET AL. *Atlas municipal de mortalidad por cáncer en España, 1989-1998*. Centro Nacional de Epidemiología - Instituto de Salud Carlos III. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 2006.
10. GARCÍA MANERO M., MARTÍNEZ REGUEIRA F. *Cáncer de mama*. Rev Med Univ Navarra 2008:3-3.
11. IÑARRA J., CAMPENY E., ELOSEGUI J. *Carcinoma de mama localmente avanzado. Resultados de una serie de 65 casos y breve revisión bibliográfica*. Ginecología Clínica y Quirúrgica 2001;1(2):64-70.
12. GREENE L., PAGE L., FLEMING ID. *AJCC Cancer Staging Manual*. 6th ed. New York: Springer 2002.
13. APANTAKU LM. *Breast cancer diagnosis and screening*. American Family Physician 2009:596-602.
14. HAYES F., ISAACS C., STEARNS V. *Prognostic factors in breast cancer: current and new predictors of metastasis*. J Mammary Gland Biol Neoplasia 2001;6(4):375-392.
15. SLAMON J., LEYLAND-JONES B., SHAK S., FUCHS H., PATON V., BAJAMONDE A., ET AL. *Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2*. N Engl J Med 2001;344(11):783-792.
16. Consejería de Sanidad Comunidad Valenciana. *Onco guía de cáncer de la Comunidad Valenciana 2009*.
17. SAMSON J., FLAMM R., PISANO D., ARONSON N. *Should FDG PET be used to decide whether a patient with an abnormal mammogram or breast finding at physical examination should undergo biopsy?* Acad Radiol 2002;9(7):773-783.
18. ZORNOZA A., PINA L., SOLA J., MARTÍNEZ-REGUEIRA F., ZORNOZA G. *[Imaging techniques for axillary lymph node staging in breast cancer]*. Rev Med Univ Navarra 2004;48(3):9-13.
19. NOBLE M., BRUENING W., UHL S., SCHOELLES K. *Computer-aided detection mammography for breast cancer screening: systematic review and meta-analysis*. Arch Gynecol Obstet 2009;279(6):881-890.
20. PINA L., APESTEGUIA L., DE LUIS E., SAENZ J., ZORNOZA G., DOMÍNGUEZ CF. *[Biopsy techniques for the diagnosis of non-palpable mammary lesions]*. An Sist Sanit Navar 2004;27(3):345-358.
21. SCHUELLER G., SCHUELLER-WEIDEKAMM C., HELBICH TH. *Accuracy of ultrasound-guided, large-core needle breast biopsy*. Eur Radiol 2008;18(9):1761-1773.

22. PINA INSAUSTI L., PONS RENEDO M. *Evaluación de la mama contralateral mediante resonancia magnética en pacientes con diagnóstico reciente de cáncer mamario unilateral*. Rev Med Univ Navarra 2008;37-39.
23. WARNER E., MESSERSMITH H., CAUSER P., EISEN A., SHUMAK R., PLEWES D. *Systematic review: using magnetic resonance imaging to screen women at high risk for breast cancer*. Ann Intern Med 2008;148(9):671-679.
24. GRANADER J., DWAMENA B., CARLOS RC. *MRI and mammography surveillance of women at increased risk for breast cancer: recommendations using an evidence-based approach*. Acad Radiol 2008;15(12):1590-1595.
25. MYSLIVECEK M., KORANDA P., KAMINEK M., HUSAK V., HARTLOVA M., DUSKOVA M., ET AL. *Techneium-99m-MIBI scintimammography by planar and SPECT imaging in the diagnosis of breast carcinoma and axillary lymph node involvement*. Nucl Med Rev Cent East Eur 2004;7(2):151-155.
26. LIBERMAN M., SAMPALIS F., MULDER S., SAMPALIS JS. *Breast cancer diagnosis by scintimammography: a meta-analysis and review of the literature*. Breast Cancer Res Treat 2003;80(1):115-126.
27. HUSSAIN R., BUSCOMBE JR. *A meta-analysis of scintimammography: an evidence-based approach to its clinical utility*. Nucl Med Commun 2006;27(7):589-594.
28. ROMÁN M., MORENO A., VIDART JA. *Fundamentos de la biopsia del ganglio centinela en el cáncer de mama*. Psicooncología 2005;2(1):131-138.
29. FRAILE M., SOLÁ M., VIDAL-SICART S., SOLSONA J., MARTÍN J. *Revisión sistemática de la literatura científica sobre la técnica de la biopsia del ganglio centinela en el cáncer de mama*. Rev Senol Patol Mamar 2003;16:16-30.
30. VIDAL-SICART S., RIOJA MARTIN ME. [Scintigraphic and intraoperative detection of the sentinel lymph node in breast cancer]. Rev Esp Med Nucl 2009;28(1):41-43.
31. KALEYA N., HECKMAN T., MOST M., ZAGER JS. *Lymphatic mapping and sentinel node biopsy: a surgical perspective*. Semin Nucl Med 2005;35(2):129-134.
32. FARRUS B., VIDAL-SICART S., VELASCO M., ZANON G., FERNANDEZ L., MUNOZ M., ET AL. *Incidence of internal mammary node metastases after a sentinel lymph node technique in breast cancer and its implication in the radiotherapy plan*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004;60(3):715-721.
33. ALMUBARAK M., OSMAN S., MARANO G., ABRAHAM J. *Role of Positron-Emission Tomography Scan in the Diagnosis and Management of Breast Cancer*. Oncology 2009;23(3):255-261.
34. PAREDES P., VIDAL-SICART S., ZANON G., PAHISA J., FERNANDEZ L., VELASCO M., ET AL. *Clinical relevance of sentinel lymph nodes in the internal mammary chain in breast cancer patients*. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2005;32(11):1283-1287.
35. DOMÍNGUEZ L., SUÁREZ P., MALDONADO A., GARCÍA-BERNARDO L., GARCÍA-RICO E., CORNIDE M., ET AL. [Contribution of positron emission tomography to the detection and staging of breast cancer]. Cir Esp 2005;77(5):271-279.
36. HORNER J., RIES G., KRAPCHO M., NEYMAN N., AMINOU R., HOWLADER N., ET AL. *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2006*, National Cancer Institute. Bethesda, D., [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2006/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2006/), based on November 2008 SEER data submission, posted to the SEER web site, 2009 2009
37. BYRNE M., HILL D., SKEHAN J., MCDERMOTT W., O'HIGGINS NJ. *Positron emission tomography in the staging and management of breast cancer*. Br J Surg 2004;91(11):1398-1409.
38. SUÁREZ M., PÉREZ-CASTEJÓN J., JIMÉNEZ A., DOMPER M., RUIZ G., MONTZ R., ET AL. *Early diagnosis of recurrent breast cancer with FDG-PET in patients with progressive elevation of serum tumor markers*. Q J Nucl Med 2002;46(2):113-121.
39. HAMAOKA T., MADEWELL E., PODOLOFF A., HORTOBAGYI N., UENO NT. *Bone imaging in metastatic breast cancer*. J Clin Oncol 2004;22(14):2942-2953.
40. CRIPPA F., SEREGNI E., AGRESTI R., BOMBARDIERI E., BURAGGI GL. *Bone scintigraphy in breast cancer: a ten-year follow-up study*. J Nucl Biol Med 1993;37(2):57-61.
41. ZAMORA P., ESPINOSA E., GONZÁLEZ-BARÓN M. *CÁNCER DE MAMA. Clasificación y concepto*. Medicine 2001;8(57):3041-3049.
42. KHATCHERESSIAN L., WOLFF C., SMITH J., GRUNFELD E., MUSS B., VOGEL G., ET AL. *American Society of Clinical Oncology 2006 update of the breast cancer follow-up and management guidelines in the adjuvant setting*. J Clin Oncol 2006;24(31):5091-5097.
43. ROJAS P., TELARO E., RUSSO A., MOSCHETTI I., COE L., FOSSATI R., ET AL. *Follow-up strategies for women treated for early breast cancer*. Cochrane Database Syst Rev 2005(1):CD001768

44. KUMAR R., NADIG R., CHAUHAN A. *Positron emission tomography: clinical applications in oncology. Part 1*. Expert Rev Anticancer Ther 2005;5(6):1079-1094.
45. MACHAC J. *Cardiac positron emission tomography imaging*. Semin Nucl Med 2005;35(1):17-36.
46. VAN HEERTUM L., GREENSTEIN A., TIKOFSKY RS. *2-deoxy-fluoroglucose-positron emission tomography imaging of the brain: current clinical applications with emphasis on the dementias*. Semin Nucl Med 2004;34(4):300-312.
47. RICHTER A., GARCÍA-VELLOSO J., DOMÍNGUEZ I., QUINCOCES G., PRIETO E., RODRÍGUEZ-FRAILE M. *Tomografía por emisión de positrones en el cáncer de mama*. Rev Med Univ Navarra 2008;52(1):4-12.
48. HAUG A., TILING R., SOMMER HL. *FDG-PET and FDG-PET/CT in breast cancer*. Recent Results Cancer Res 2008;170:125-140.
49. GALLAGHER M., FOWLER S., GUTTERSON I., MACGREGOR R., WAN N., WOLF AP. *Metabolic trapping as a principle of radiopharmaceutical design: some factors responsible for the biodistribution of [18F] 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose*. J Nucl Med 1978;19(10):1154-1161.
50. ANTOCH G., FREUDENBERG S., BEYER T., BOCKISCH A., DEBATIN JF. *To Enhance or Not to Enhance? (18) F-FDG and CT Contrast Agents in Dual-Modality (18)F-FDG PET/CT*. J Nucl Med 2004;45(1 Suppl):56S-65S.
51. TOWNSEND W., BEYER T., BLODGETT TM. *PET/CT scanners: a hardware approach to image fusion*. Semin Nucl Med 2003;33(3):193-204.
52. KINAHAN E., HASEGAWA H., BEYER T. *X-ray-based attenuation correction for positron emission tomography/computed tomography scanners*. Semin Nucl Med 2003;33(3):166-179.
53. LIM S., YOON W., CHUNG W., KIM K., PARK G., KANG K., ET AL. *FDG PET/CT for the detection and evaluation of breast diseases: usefulness and limitations*. Radiographics 2007;27 Suppl 1:S197-S213.
54. ROSEN L., EUBANK B., MANKOFF DA. *FDG T, PET/T, and breast cancer imaging*. Radiographics 2007;27(SPEC. ISS.)
55. KUBOTA K., MATSUZAWA T., AMEMIYA A., KONDO M., FUJIWARA T., WATANUKI S., ET AL. *Imaging of breast cancer with [18F]fluorodeoxyglucose and positron emission tomography*. J Comput Assist Tomogr 1989;13(6):1097-1098.
56. BUCK A., SCHIRRMESTER H., KUHN T., SHEN C., KALKER T., KOTZERKE J., ET AL. *FDG uptake in breast cancer: correlation with biological and clinical prognostic parameters*. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2002;29(10):1317-1323.
57. SUNDARARAJAN L., LINDEN M., LINK M., KROHN A., MANKOFF DA. *18F-Fluoroestradiol*. Semin Nucl Med 2007;37(6):470-476.
58. BUCK K., SCHIRRMESTER H., MATTFELDT T., RESKE SN. *Biological characterisation of breast cancer by means of PET*. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2004;31 Suppl 1:S80-S87.
59. AVRIL N., MENZEL M., DOSE J., SCHELLING M., WEBER W., JANICKE F., ET AL. *Glucose metabolism of breast cancer assessed by 18F-FDG PET: histologic and immunohistochemical tissue analysis*. J Nucl Med 2001;42(1):9-16.
60. BOMBARDIERI E., CRIPPA F. *PET imaging in breast cancer*. Q J Nucl Med 2001;45(3):245-256.
61. BAKHEET M., POWE J., KANDIL A., EZZAT A., ROSTOM A., AMARTEY J. *F-18 FDG uptake in breast infection and inflammation*. Clin Nucl Med 2000;25(2):100-103.
62. ZANGHERI B., MESSA C., PICCHIO M., GIANOLLI L., LANDONI C., FAZIO F. *PET/CT and breast cancer*. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2004;31 Suppl 1:S135-S142.
63. WAHL RL. *Nuclear medicine techniques in breast imaging*. Semin Ultrasound CT MR 1996;17(5):494-505.
64. KUMAR R., CHAUHAN A., ZHUANG H., CHANDRA P., SCHNALL M., ALAVI A. *Clinicopathologic factors associated with false negative FDG-PET in primary breast cancer*. Breast Cancer Res Treat 2006;98(3):267-274.
65. TATSUMI M., COHADE C., MOURTZIKOS A., FISHMAN K., WAHL RL. *Initial experience with FDG-PET/CT in the evaluation of breast cancer*. EUR J NUCL MED MOL IMAGING 2006;33(3):254-262.
66. INOUE T., YUTANI K., TAGUCHI T., TAMAKI Y., SHIBA E., NOGUCHI S. *Preoperative evaluation of prognosis in breast cancer patients by (18)F-2-Deoxy-2-fluoro-D-glucose-positron emission tomography*. J Cancer Res Clin Oncol 2004;130(5):273-278.
67. UEDA S., TSUDA H., ASAKAWA H., SHIGEKAWA T., FUKATSU K., KONDO N., ET AL. *Clinicopathological and prognostic relevance of uptake level using 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography fusion imaging (18F-FDG PET/CT) in primary breast cancer*. Jpn J Clin Oncol 2008;38(4):250-258.

68. EUBANK B., MANKOFF DA. *Evolving role of positron emission tomography in breast cancer imaging*. Semin Nucl Med 2005;35(2):84-99.
69. LEE H., ROSEN L., MANKOFF DA. *The role of radiotracer imaging in the diagnosis and management of patients with breast cancer: part 1--overview, detection, and staging*. J Nucl Med 2009;50(4):569-581.
70. FOGELMAN I. *Osteoblastic bone metastases in breast cancer: is not seeing believing?* Eur J Nucl Med Mol Imaging 2005;32(11):1250-1252.
71. FOGELMAN I., COOK G., ISRAEL O., VAN DER WH. *Positron emission tomography and bone metastases*. Semin Nucl Med 2005;35(2):135-142.
72. CHERAN K., HERNDON E., PATZ F., JR. *Comparison of whole-body FDG-PET to bone scan for detection of bone metastases in patients with a new diagnosis of lung cancer*. Lung Cancer 2004;44(3):317-325.
73. BEHESHTI M., VALI R., WALDENBERGER P., FITZ F., NADER M., LOIDL W., ET AL. *Detection of bone metastases in patients with prostate cancer by 18F fluorocholine and 18F fluoride PET-CT: a comparative study*. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2008;35(10):1766-1774.
74. ELL PJ. *Skeletal imaging in metastatic disease*. Curr Opin Radiol 1991;3(6):791-796.
75. RODRÍGUEZ GARRIDO M., ASENSIO DEL BARRIO C., GÓMEZ MARTÍNEZ V., CARRERAS DELGADO M., MARTÍN MORENO JM. *Tomografía por Emisión de Positrones (PET) con 18FDG en oncología clínica*. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias Instituto de Salud Carlos III 2001
76. RODRÍGUEZ GARRIDO M., ASENSIO DEL BARRIO C., ALCÁZAR ALCÁZAR R. *Uso de la PET-FDG en situaciones clínicas no contempladas en el protocolo de Uso Tutelado*. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS) - Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid, 2006.
77. PHILLIPS B., BALL C., SACKETT D., BADENOCH D., STRAUS S., HAYNES B., ET AL. *Levels of Evidence and Grades of Recommendation*. Oxford: Centre for Evidence-Based Medicine (CEBM) Institute of Health Sciences Old Road Campus, Headington; 1998; [Actualizada en mayo de 2001]. Disponible en <http://cebm.jr2.ox.ac.uk> (monografía en internet).
78. MIJNHOUT S., HOEKSTRA S., VAN TULDER W., TEULE J., DEVILLE WL. *Systematic review of the diagnostic accuracy of (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in melanoma patients*. Cancer 2001;91(8):1530-1542.
79. ZAMORA J., ABRAIRA V., MURIEL A., KHAN K., COOMARASAMY A. *Meta-DiSc: a software for meta-analysis of test accuracy data*. BMC Med Res Methodol 2006;6:31
80. GUALLAR E., BANEGAS R., MARTIN-MORENO M., DEL RIO A. [Meta-analysis: its role in clinical decision making in cardiology]. Rev Esp Cardiol 1994;47(8):509-517.
81. POZO F. *La eficacia de las pruebas diagnósticas (I)*. Med Clin (Barc) 1998;90(90):779-785.
82. LITTENBERG B., MOSES LE. *Estimating diagnostic accuracy from multiple conflicting reports: a new meta-analytic method*. Med Decis Making 1993;13(4):313-321.
83. MIDGETTE S., STUKEL A., LITTENBERG B. *A meta-analytic method for summarizing diagnostic test performances: receiver-operating-characteristic-summary point estimates*. Med Decis Making 1993;13(3):253-257.
84. MOSES E., SHAPIRO D., LITTENBERG B. *Combining independent studies of a diagnostic test into a summary ROC curve: data-analytic approaches and some additional considerations*. Stat Med 1993;12(14):1293-1316.
85. PRIMO J. *Calculadora para pruebas diagnósticas*. 2003 (28-6-2003).
86. BARRANGER E., GRAHEK D., ANTOINE M., MONTRAVERS F., TALBOT N., UZAN S. *Evaluation of fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the detection of axillary lymph node metastases in patients with early-stage breast cancer*. Ann Surg Oncol 2003;10(6):622-627.
87. LOVRICS J., CHEN V., COATES G., CORNACCHI D., GOLDSMITH H., LAW C., ET AL. *A prospective evaluation of positron emission tomography scanning, sentinel lymph node biopsy, and standard axillary dissection for axillary staging in patients with early stage breast cancer*. Ann Surg Oncol 2004;11(9):846-853.
88. NAKAI T., OKUYAMA C., KUBOTA T., YAMADA K., USHIJIMA Y., TANIIKE K., ET AL. *Pitfalls of FDG-PET for the diagnosis of osteoblastic bone metastases in patients with breast cancer*. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2005;32(11):1253-1258.
89. CERMIK F., MAVI A., BASU S., ALAVI A. *Impact of FDG PET on the preoperative staging of newly diagnosed breast cancer*. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2008;35(3):475-483.
90. VERONESI U., DE C., GALIMBERTI E., FERNANDEZ R., ROTMENSZ N., VIALE G., ET AL. *A comparative study on the value of FDG-PET and sentinel node biopsy to identify occult axillary metastases*. Ann Oncol 2007;18(3):473-478.

91. EUBANK WB. *Diagnosis of Recurrent and Metastatic Disease Using F-18 Fluorodeoxyglucose-Positron Emission Tomography in Breast Cancer*. Radiol Clin North Am 2007;45(4):Jul
92. WOLFORTH M., LI D., JOHNSON W., TURNAGE H., LILIE D., AMPIL F., ET AL. *The role of whole-body fluorine-18-FDG positron emission tomography in the detection of recurrence in symptomatic patients with stages II and III breast cancer*. World J Surg 2006;30(8):1422-1427.
93. SCHMIDT P., BAUR-MELNYK A., HAUG A., HEINEMANN V., BAUERFEIND I., REISER F., ET AL. *Comprehensive imaging of tumor recurrence in breast cancer patients using whole-body MRI at 1.5 and 3 T compared to FDG-PET-CT*. Eur J Radiol 2008;65(1):47-58.
94. BERG A., WEINBERG N., NARAYANAN D., LOBRANO E., ROSS E., AMODEI L., ET AL. *High-resolution fluorodeoxyglucose positron emission tomography with compression ("positron emission mammography") is highly accurate in depicting primary breast cancer*. Breast J 2006;12(4):309-323.
95. WAHL L., SIEGEL A., COLEMAN E., GATSONIS CG. *Prospective multicenter study of axillary nodal staging by positron emission tomography in breast cancer: a report of the staging breast cancer with PET Study Group*. J Clin Oncol 2004;22(2):277-285.
96. STADNIK W., EVERAERT H., MAKAT S., SACRE R., LAMOTE J., BOURGAIN C. *Breast imaging. Preoperative breast cancer staging: comparison of USPIO-enhanced MR imaging and 18F-fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography (PET) imaging for axillary lymph node staging—initial findings*. Eur Radiol 2006;16(10):2153-2160.
97. PORT R., YEUNG H., GONEN M., LIBERMAN L., CARAVELLI J., BORGAN P., ET AL. *18F-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography scanning affects surgical management in selected patients with high-risk, operable breast carcinoma*. Ann Surg Oncol 2006;13(5):677-684.
98. CHUNG A., LIOU D., KARLAN S., WAXMAN A., FUJIMOTO K., HAGIIKE M., ET AL. *Preoperative FDG-PET for axillary metastases in patients with breast cancer*. Arch Surg 2006;141(8):783-788.
99. FUEGER J., WEBER A., QUON A., CRAWFORD L., LEN-AUERBACH S., HALPERN S., ET AL. *Performance of 2-deoxy-2-[F-18]fluoro-D-glucose positron emission tomography and integrated PET/CT in restaged breast cancer patients*. Mol Imaging Biol 2005;7(5):369-376.
100. TATSUMI M., COHADE C., MOURTZIKOS A., FISHMAN K., WAHL RL. *Initial experience with FDG-PET/CT in the evaluation of breast cancer*. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2006;33(3):254-262.
101. BERG WA. *3-16 Preoperative FDG-PET for Axillary Metastases in Patients With Breast Cancer*. Breast Dis 2007;18(3):256-257.
102. IAGARU A., MASAMED R., KEESARA S., CONTI PS. *Breast MRI and 18F FDG PET/CT in the management of breast cancer*. Ann Nucl Med 2007;21(1):33-38.
103. KUMAR R., LAL N., ALAVI A. *18F-FDG PET in detecting primary breast cancer*. J Nucl Med 2007;48(10):1751.
104. PIPERKOVA E., RAPHAEL B., ALTINYAY E., CASTELLON I., LIBES R., SANDELLA N., ET AL. *Impact of PET/CT in comparison with same day contrast enhanced CT in breast cancer management*. Clin Nucl Med 2007;32(6):429-434.
105. SANTIAGO F., GONEN M., YEUNG H., MACAPINLAC H., LARSON S. *A retrospective analysis of the impact of 18F-FDG PET scans on clinical management of 133 breast cancer patients*. Q J Nucl Med Mol Imaging 2006;50(1):61-67.
106. AIDE N., HUCHET V., SWITSERS O., HEUTTE N., DELOZIER T., HARDOUIN A., ET AL. *Influence of CA 15-3 blood level and doubling time on diagnostic performances of 18F-FDG PET in breast cancer patients with occult recurrence*. Nucl Med Commun 2007;28(4):267-272.
107. GRAHEK D., MONTRAVERS F., AIDE N., KERROU K., TALBOT JN. *Role and impact of (18F)-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in recurrent breast cancer*. Med Nucl 2004;28(7):291-296.
108. GUILLEMARD S., EBERLØ P., LAMY J., ROMIEU G., ROSSI M., ARTUS JC. *(18)FDG PET/CT and CA 15-3 in the early diagnosis of recurrent breast cancer*. Med Nucl 2006;30(4):209-216.
109. ABE K., SASAKI M., KUWABARA Y., KOGA H., BABA S., HAYASHI K., ET AL. *Comparison of 18FDG-PET with 99mTc-HMDP scintigraphy for the detection of bone metastases in patients with breast cancer*. Ann Nucl Med 2005;19(7):573-579.
110. UEMATSU T., YUEN S., YUKISAWA S., ARAMAKI T., MORIMOTO N., ENDO M., ET AL. *Comparison of FDG PET and SPECT for detection of bone metastases in breast cancer*. AJR Am J Roentgenol 2005;184(4):1266-1273.
111. LANDHEER L., STEFFENS G., KLINKENBIJL H., WESTENBERG H., OYEN WJ. *Value of fluorodeoxyglucose positron emission tomography in women with breast cancer*. Br J Surg 2005;92(11):1363-1367.

112. GIL-RENDO A., ZORNOZA G., GARCÍA-VELLOSO J., REGUEIRA M., BEORLEGUI C., CERVERA M. *Fluorodeoxyglucose positron emission tomography with sentinel lymph node biopsy for evaluation of axillary involvement in breast cancer*. Br J Surg 2006;93(6):707-712.
113. HAUG R., SCHMIDT P., KLINGENSTEIN A., HEINEMANN V., STIEBER P., PRIEBE M., ET AL. *F-18-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in the follow-up of breast cancer with elevated levels of tumor markers*. J Comput Assist Tomogr 2007;31(4):629-634.
114. MUSTAFA S., MARSHALL C., GRIFFITHS A., CHUTHAPISITH S., WHEATLEY C., EREMIN M., ET AL. *18F-FDG dual-headed gamma camera PET in detection of axillary nodal disease in patients with large or locally advanced breast cancer: possible alternative staging of axilla*. Oncol Rep 2007;18(6):1545-1549.
115. MARSHALL C., MUSTAFA S., WHEATLEY C., EREMIN E., EL-SHEEMY M., JIBRIL A., ET AL. *A comparison of 18F-FDG gamma camera T, mammography and ultrasonography in demonstrating primary disease in locally advanced breast cancer*. Nucl Med Commun 2004;25(7):721-725.
116. ROSEN L., TURKINGTON G., SOO S., BAKER A., COLEMAN RE. *Detection of primary breast carcinoma with a dedicated, large-field-of-view FDG PET mammography device: initial experience*. Radiology 2005;234(2):527-534.
117. RADAN L., BEN-HAIM S., BAR-SHALOM R., GURALNIK L., ISRAEL O. *The role of FDG-PET/CT in suspected recurrence of breast cancer*. Cancer 2006;107(11):2545-2551.
118. GRAHEK D., MONTRAVERS F., KERROU K., AIDE N., LOTZ P., TALBOT JN. *[18F]FDG in recurrent breast cancer: diagnostic performances, clinical impact and relevance of induced changes in management*. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2004;31(2):179-188.
119. FEHR K., HORNUNG R., VARGA Z., BURGER D., HESS T., HALLER U., ET AL. *Axillary staging using positron emission tomography in breast cancer patients qualifying for sentinel lymph node biopsy*. Breast J 2004;10(2):89-93.
120. ZORNOZA G., GARCIA-VELLOSO J., SOLA J., REGUEIRA M., PINA L., BEORLEGUI C. *18F-FDG PET complemented with sentinel lymph node biopsy in the detection of axillary involvement in breast cancer*. Eur J Surg Oncol 2004;30(1):15-19.
121. KUMAR R., ZHUANG H., SCHNALL M., CONANT E., DAMIA S., WEINSTEIN S., ET AL. *FDG PET positive lymph nodes are highly predictive of metastasis in breast cancer*. Nucl Med Commun 2006;27(3):231-236.
122. EUBANK B., MANKOFF D., BHATTACHARYA M., GRALOW J., LINDEN H., ELLIS G., ET AL. *Impact of FDG PET on defining the extent of disease and on the treatment of patients with recurrent or metastatic breast cancer*. AJR Am J Roentgenol 2004;183(2):479-486.
123. GALLOWITSCH J., KRESNIK E., GASSER J., KUMNIG G., IGERIC I., MIKOSCH P., ET AL. *F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the diagnosis of tumor recurrence and metastases in the follow-up of patients with breast carcinoma: a comparison to conventional imaging*. Invest Radiol 2003;38(5):250-256.
124. POZO F. *La eficacia de las pruebas diagnósticas (I)*. Med Clin (Barc) 1998;90(90):779-785.
125. FUSTER D., DUCH J., PAREDES P., VELASCO M., MUNOZ M., SANTAMARIA G., ET AL. *Preoperative staging of large primary breast cancer with [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography compared with conventional imaging procedures*. J Clin Oncol 2008;26(29):4746-4751.
126. CHAE J., BAE S., KANG J., KIM H., JUNG S., SONG BJ. *Positron emission tomography-computed tomography in the detection of axillary lymph node metastasis in patients with early stage breast cancer*. Jpn J Clin Oncol 2009;39(5):284-289.
127. ESCALONA S., BLASCO A., REZA M. *Efectividad y seguridad de la tomografía por emisión de positrones en cáncer de mama*. IT01/2007. Madrid: Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UETS), Agencia Laín Entralgo, Mayo 2007.
128. UEDA S., TSUDA H., ASAKAWA H., OMATA J., FUKATSU K., KONDO N., ET AL. *Utility of 18F-fluoro-deoxyglucose emission tomography/computed tomography fusion imaging (18F-FDG PET/CT) in combination with ultrasonography for axillary staging in primary breast cancer*. BMC Cancer 2008;8:165.
129. SLOKA S., HOLLETT D., MATHEWS M. *A quantitative review of the use of FDG-PET in the axillary staging of breast cancer*. Med Sci Monit 2007;13(3):RA37-RA46.
130. YANG T., LE-PETROSS T., MACAPINLAC H., CARKACI S., GONZALEZ-ANGULO M., DAWOOD S., ET AL. *Inflammatory breast cancer: PET/T, I, mammography, and sonography findings*. Breast Cancer Res Treat 2008;109(3):417-426.
131. LE-PETROSS H., BIDAUT L., YANG WT. *Evolving role of imaging modalities in inflammatory breast cancer*. Semin Oncol 2008;35(1):51-63.

132. BYRNE M., HILL D., SKEHAN J., MCDERMOTT W., O'HIGGINS NJ. *Positron emission tomography in the staging and management of breast cancer*. Br J Surg 2004;91(11):1398-1409.
133. BELLON R., LIVINGSTON B., EUBANK B., GRALOW R., ELLIS K., DUNNWALD K., ET AL. *Evaluation of the internal mammary lymph nodes by FDG-PET in locally advanced breast cancer (LABC)*. Am J Clin Oncol Cancer Clin Trials 2004;27(4):407-410.
134. PODOLOFF A., ADVANI H., ALLRED C., BENSON B., I., BROWN E., BURSTEIN J., ET AL. *NCCN task force report: positron emission tomography (PET)/computed tomography (CT) scanning in cancer*. J Natl Compr Canc Netw 2007;5 Suppl 1:S1-S22.
135. ISASI R., MOADEL M., BLAUFOX MD. *A meta-analysis of FDG-PET for the evaluation of breast cancer recurrence and metastases*. Breast Cancer Res Treat 2005;90(2):105-112.
136. HODGSON C., GULENCHYN KY. *Is there a role for positron emission tomography in breast cancer staging?* J Clin Oncol 2008;26(5):712-720.
137. AVRIL NM. *FDG-PET and PET/CT in breast cancer staging*. Breast Care 2007;2(6(Dec)):372-377.
138. FRANC BLH. *Positron Emission Tomography, Positron Emission Tomography-Computed Tomography, and Molecular Imaging of the Breast Cancer Patient*. Seminars in Roentgenology 2007;42(4).
139. MAHNER S., SCHIRRMACHER S., BRENNER W., JENICKE L., HABERMANN R., AVRIL N., ET AL. *Comparison between positron emission tomography using 2-[fluorine-18]fluoro-2-deoxy-D-glucose, conventional imaging and computed tomography for staging of breast cancer*. Ann Oncol 2008;19(7):1249-1254.
140. LEMA L., V., GARCÍA-CAEIRO A. *Diagnostic accuracy and clinical usefulness of Positron Emission Tomography (PET) in breast and ovarian cancer recurrence (HTA report)*. Avalia-t, 2004.
141. SHIE P., CARDARELLI R., BRANDON D., ERDMAN W., ABDULRAHIM N. *Meta-analysis: comparison of F-18 Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography and bone scintigraphy in the detection of bone metastases in patients with breast cancer*. Clin Nucl Med 2008;33(2):97-101.
142. ISASI R., MOADEL M., BLAUFOX MD. *A meta-analysis of FDG-PET for the evaluation of breast cancer recurrence and metastases*. Breast Cancer Res Treat 2005;90(2):105-112.
143. ZANGHERI B., MESSA C., PICCHIO M., GIANOLLI L., LANDONI C., FAZIO F. *PET/CT and breast cancer*. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2004;31 Suppl 1:S135-S142.
144. LIU S., SHEN Y., LIN C., YEN F., KAO CH. *Clinical impact of ((18)F)FDG-PET in patients with suspected recurrent breast cancer based on asymptotically elevated tumor marker serum levels: A preliminary report*. Jpn J Clin Oncol 2002;32(7):244-247.
145. SIGGELKOW W., RATH W., BUELL U., ZIMNY M. *FDG PET and tumour markers in the diagnosis of recurrent and metastatic breast cancer*. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2004;31 Suppl 1:S118-S124.
146. SMITH F., MAJESWSKI S., WEISENBERG G., KIEPER A., RAYLMANN R., TURKINGTON TG. *Analysis of factors affecting positron emission mammography (PEM) image formation*. IEEE Trans Nucl Sci 2003;50:53-59.
147. HEUSNER A., FREUDENBERG S., KUEHL H., HAUTH A., VEIT-HAIBACH P., FORSTING M., ET AL. *Whole-body PET/CT-mammography for staging breast cancer: initial results*. Br J Radiol 2008;81(969):743-748.
148. AVRIL N., ADLER LP. *F-18 Fluorodeoxyglucose-Positron Emission Tomography Imaging for Primary Breast Cancer and Loco-Regional Staging*. Radiol Clin North Am 2007;45(4):645-657.
149. WALTER C., SCHEIDHAUER K., SCHARL A., GOERING J., THEISSEN P., KUGEL H., ET AL. *Clinical and diagnostic value of preoperative MR mammography and FDG-PET in suspicious breast lesions*. Eur Radiol 2003;13(7):1651-1656.
150. CACHIN F., PRINCE M., HOGG A., WARE E., HICKS RJ. *Powerful prognostic stratification by [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with metastatic breast cancer treated with high-dose chemotherapy*. J Clin Oncol 2006;24(19):3026-3031.
151. COUTURIER O., JERUSALEM G., N'GUYEN M., HUSTINX R. *Sequential positron emission tomography using [18F]fluorodeoxyglucose for monitoring response to chemotherapy in metastatic breast cancer*. Clin Cancer Res 2006;12(21):6437-6443.
152. CHEN X., MOORE O., LEHMAN D., MANKOFF A., LAWTON J., PEACOCK S., ET AL. *Combined use of MRI and PET to monitor response and assess residual disease for locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy*. Acad Radiol 2004;11(10):1115-1124.
153. TATEISHI U., GAMEZ C., DAWOOD S., YEUNG W., 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):189-196.

154. LIND P., IGERC I., BEYER T., REINPRECHT P., HAUSEGGER K. *Advantages and limitations of FDG PET in the follow-up of breast cancer.* Eur J Nucl Med Mol Imaging 2004;31 Suppl 1:S125-S134.
155. REBOLLO-AGUIRRE C., VILLEGAS-PORTERO R., RAMOS-FONT C. *Utilidad de la PET-FDG en la valoración de la respuesta del cáncer de mama, de esófago y de pulmón.* Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 2006.
156. FACEY F., BRADBURY I., LAKING G., PAYNE E. *Overview of the clinical effectiveness of positron emission tomography imaging in selected cancers.* Health Technol Assess 2007;11(44).
157. DINNES J., DEEKS J., KIRBY J., RODERICK P. *A methodological review of how heterogeneity has been examined in systematic reviews of diagnostic test accuracy.* Health Technol Assess 2005;9(12):1-113, iii.
158. LIJMER G., BOSSUYT M., HEISTERKAMP SH. *Exploring sources of heterogeneity in systematic reviews of diagnostic tests.* Stat Med 2002;21(11):1525-1537.
159. HUANG SC. *Anatomy of SUV. Standardized uptake value.* Nucl Med Biol 2000;27:643-646.
160. OWAKI T., KIJIMA Y., YOSHINAKA H., UENOSONO Y., YOSHIOKA T., NATSUGOE S., ET AL. *Ductal carcinoma in-situ of the breast detected by [F-18] fluorodeoxyglucose positron emission tomography.* Breast Cancer 2006;13(2):210-213.
161. KYOUNG H., KIM K., YUN M., JUNG M., YOUNG KJ. *Bilateral breasts involvement in Burkitt's lymphoma detected only by FDG-PET.* Clin Imaging 2006;30(1):57-59.
162. JAIN M., YUNG E., TROW T., KATZ DS. *F-18 FDG positron emission tomography demonstration of pulmonary carcinoid.* Clin Nucl Med 2004;29(6):370-371.
163. YU Q., ZHUANG H., XIU Y., TALATI E., ALAVI A. *Demonstration of increased FDG activity in Rosai-Dorfman disease on positron emission tomography.* Clin Nucl Med 2004;29(3):209-210.
164. NAIR N., BASU S. *Unsuspected metastatic male breast nodule from synovial sarcoma detected by FDG PET.* Clin Nucl Med 2005;30(4):289-290.
165. RUBELLO D., VITALIANI R., RIGONI T., RAMPIN L., GIOMETTO B., CASARA D., ET AL. *A rare case of paraneoplastic cerebellar degeneration discovered by whole-body F-18 FDG PET.* Clin Nucl Med 2005;30(10):704-706.
166. NGUYEN D., LIDNER TK. *Intraductal papilloma of the breast: F-18 FDG PET demonstration.* Clin Nucl Med 2005;30(7):481-482.
167. KRYNYCKYI R., SATA S., ZOLTY I., KIM W., KIM C., KNESAUREK K. *Sentinel node detection in patients with breast cancer: low-energy all-purpose collimator or medium-energy collimator?* Clin Nucl Med 2005;30(5):369-370.
168. LEBOEUF R., BENARD F., LANGLOIS MF. *Thyroid cancer presenting as a PET incidentaloma in a patient with concomitant breast cancer metastases to the thyroid.* Clin Nucl Med 2006;31(7):382-385.
169. KIM J., KIM K., PARK Y., YUN M., OH KK. *Multiple nodular adenosis concurrent with primary breast lymphoma: pitfall in PET.* Clin Radiol 2005;60(1):126-129.
170. GARCÍA A., ROSENBERG J., SPENCER RP. *FDG-Positron Emission Tomographic Imaging in Carcinoma of the Breast: Interference by Massive Sarcoidosis.* Clin Nucl Med 2003;28(3):218-219.
171. CHOI Y., WAX N., YUNG E. *Focal F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography uptake in a hyalinized nodule as a false positive splenic metastasis in a patient with breast cancer and metastatic thyroid cancer.* Clin Nucl Med 2005;30(12):799-800.
172. SHIGESAWA T., SUGAWARA Y., SHINOHARA I., FUJII T., MOCHIZUKI T., MORISHIGE I. *Bone metastasis detected by FDG PET in a patient with breast cancer and fibrous dysplasia.* Clin Nucl Med 2005;30(8):571-573.
173. HSU H., WU H., CHU JS. *Metastatic cancer in thyroid detected by FDG PET.* Clin Nucl Med 2006;31(1):51-52.
174. KUMAR R., XIU Y., DHURAIRAJ T., YU Q., ALAVI A., ZHUANG H. *F-18 FDG positron emission tomography in non-Hodgkin lymphoma of the breast.* Clin Nucl Med 2005;30(4):246-248.
175. WASYLIW W., CARIDE VJ. *Incidental detection of bilateral elastofibroma dorsi with F-18 FDG PET/CT.* Clin Nucl Med 2005;30(10):700-701.
176. LIU Y., GHESANI N., MIRANI N., ZUCKIER LS. *PET-CT demonstration of extensive muscle metastases from breast cancer.* Clin Nucl Med 2006;31(5):266-268.
177. LUTHRA K., SHAH S., PURANDARE N., MEDHI S., RANGARAJAN V., SAMUEL AM. *F-18 FDG PET-CT appearance of metastatic brachial plexopathy in a case of carcinoma of the breast.* Clin Nucl Med 2006;31(7):432-434.

178. JACENE A., STEARNS V., WAHL RL. *Lymphadenopathy resulting from acute hepatitis C infection mimicking metastatic breast carcinoma on FDG PET/CT*. Clin Nucl Med 2006;31(7):379-381.
179. LAOUTLIEV B., HARLING H., NEERGAARD K., SIMONSEN L. *Rectal metastasis from infiltrating lobular breast carcinoma: imaging with 18F-FDG PET*. Eur Radiol 2005;15(1):186-188.
180. JANDALI R., WEDLER V., MEULI-SIMMEN C., KUNZI W., MEYER VE. [Breast implant and desmoid tumor: is there an etiological relation?]. Handchir Mikrochir Plast Chir 2004;36(6):343-347.
181. ASAKURA H., TAKASHIMA H., MITANI M., HABA R., SEO R., YOKOE K., ET AL. *Unknown primary carcinoma, diagnosed as inflammatory breast cancer, and successfully treated with trastuzumab and vinorelbine*. Int J Clin Oncol 2005;10(4):285-288.
182. KASHIMA I., SHIMOJIMA Y., FUKUSHIMA K., KANEKO K., YAZAKI M., HASHIMOTO T., ET AL. *Paraneoplastic neurologic syndrome associated with small breast cancer: Diagnostic value of FDG-PET for detection of underlying malignancy*. Intern Med 2005;44(5):522-523.
183. RHEE Y., PARK O., KWON Y., NAM S., YOO C., PARK S., ET AL. *Positive positron emission tomography scan in sarcoidosis and two challenging cases of metastatic cancer. CASE 2. Hepatocellular carcinoma with metastasis to the breast*. J Clin Oncol 2005;23(34):8908-8909.
184. GRUBSTEIN A., GIVON-MADHALA O., MORGENSTERN S., COHEN M. *Extranodal primary B-cell non-Hodgkin lymphoma of the breast mimicking acute mastitis*. J Clin Ultrasound 2005;33(3):140-142.
185. FRINGS M., ANTOCH G., KNORN P., FREUDENBERG L., BIER U., TIMMANN D., ET AL. *Strategies in detection of the primary tumour in anti-Yo associated paraneoplastic cerebellar degeneration*. J Neurol 2005;252(2):197-201.
186. SPITZER G., BERSANI A., MEJICO LJ. *Multiple bilateral extraocular muscle metastases as the initial manifestation of breast cancer*. J Neuroophthalmol 2005;25(1):37-39.
187. BIERSACK J., PALMEDO H. *Locally advanced breast cancer: is PET useful for monitoring primary chemotherapy?* J Nucl Med 2003;44(11):1815-1817.
188. MENTER A., URQUHART A., BORGES V., RABINOVITCH R., SINGH M., ROBINSON W., ET AL. *A woman with primary breast cancer and a solitary sternal metastasis*. Oncology (Williston Park) 2006;20(9):1068-1080.
189. GIL MARTÍNEZ M., SÁNCHEZ A., MOYA F., GONZÁLEZ CP. [Finding of primary breast cancer with PET in a woman with unknown origin tumor]. Rev Esp Med Nucl 2004;23(3):206.
190. RAILEANU I., RUSU V., TALBOT N., AIDE N., HUGENTOBLE A., MONTRAVERS F., ET AL. [Correlation in imaging techniques for the early detection of bone metastases in a case of breast cancer]. Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi 2004;108(1):210-213.
191. ULUOGLU O., AKYUREK N., UNER A., COSKUN U., OZDEMIR A., GOKCORA N. *Interdigitating dendritic cell tumor with breast and cervical lymph-node involvement: a case report and review of the literature*. Virchows Arch 2005;446(5):546-554.
192. BASLAIM M., BAKHEET M., BAKHEET R., EZZAT A., EL F., TULBAH A. *18-Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in inflammatory breast cancer*. WORLD J SURG 2003;27(10):1099-1104.
193. KANNE P., MANKOFF A., BAIRD S., MINOSHIMA S., LIVINGSTON RB. *Gastric linitis plastica from metastatic breast carcinoma: FDG and FES PET appearances*. AJR Am J Roentgenol 2007;188(6):W503-W505.
194. NOFECH-MOZES S., MACKENZIE R., KAHN J., EHRLICH L., RAPHAEL SJ. *Breast metastasis by medullary thyroid carcinoma detected by FDG positron emission tomography*. Ann Diagn Pathol 2008;12(1):67-71.
195. FACCHINI G., CARAGLIA M., NASTI G., OTTAIANO A., FRANCO R., LA A., ET AL. *Small tumor of the medial breast presenting with a contralateral lymph node involvement detected on positron emission tomography scan*. Ann Oncol 2007;18(9):1579-1580.
196. TSUJIKAWA T., OKAZAWA H., YOSHIDA Y., MORI T., KOBAYASHI M., TSUCHIDA T., ET AL. *Distinctive FDG and FES accumulation pattern of two tamoxifen-treated patients with endometrial hyperplasia*. Ann Nucl Med 2008;22(1):73-77.
197. JAIN S., AGARWAL P., GUPTA T., PARIKH M., MISTRY C., MENON H., ET AL. *Case report: Second primary small cell carcinoma of the trachea in a breast cancer survivor: a case report and literature review*. Br J Radiol 2008;81(964):e120-e122.
198. GENCOSMANOGLU RU. *Breast cancer and immune thrombocytopenic purpura: Is there any association between these 2 distinct diseases?* Breast Care 2007;2(5).
199. TOLANEY M., COLSON L., GILL R., SCHULTE S., DUGGAN M., SHULMAN N., ET AL. *Sarcoidosis mimicking metastatic breast cancer*. Clin Breast Cancer 2007;7(10):804-810.

200. HO L., QUAN V., HENDERSON R. *Bilateral ovarian metastases from breast carcinoma on FDG PET-CT*. Clin Nucl Med 2007;32(12):935-936.
201. KINGE R., ARABI M., AL-KUTOUBI A., OTROCK K., SHAMSEDDINE A. *Elastofibroma dorsi mimicking metastatic disease on fluorodeoxyglucose F-18 positron emission tomography in a breast cancer patient*. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2007;19(8):633-634.
202. HO L., HENDERSON R., SETO J. *Breast metastasis from poorly differentiated adenocarcinoma of the lung on PET-CT*. Clin Nucl Med 2007;32(2):160-161.
203. CHANG C., CHEN W., HOU MF. *Incidental diagnosis of endometrial carcinoma in a patient with breast cancer by FDG PET/CT*. Clin Nucl Med 2007;32(3):205-207.
204. NGUYEN BD. *Incidental PET/CT detection of thyroid and breast cancer during recurrence of colorectal carcinoma*. Clin Nucl Med 2007;32(1).
205. BASU S., NAIR N., THORAT M., SHET T. *Uptake characteristics of FDG in multiple juvenile cellular fibroadenomata of the breast: FDG-PET and histopathologic correlation*. Clin Nucl Med 2007;32(3):203-204.
206. METRARD G., GIRAULT S., CAPITAIN O., JEANGUILLAUME C., RAKOTONIRINA H., BERTHELOT C., ET AL. *Uncommon breast tumor attenuation artifact on radionuclide ventriculography*. Clin Nucl Med 2008;33(4):288-289.
207. MATHEW S., EL-HADDAD G., LILIE L., TAKALKAR AM. *Costosternal chondrodynia simulating recurrent breast cancer unveiled by FDG PET*. Clin Nucl Med 2008;33(5):330-332.
208. DOCKERY F., PURI S., QAZI R., DAVIS D. *FDG-PET on the trail of an unsuspected primary malignancy in the breast*. Clin Nucl Med 2008;33(3):175-180.
209. DAS J., KUMAR R., BALAKRISHNAN B., CHAWLA M., MALHOTRA A. *Disseminated tuberculosis masquerading as metastatic breast carcinoma on PET-CT*. Clin Nucl Med 2008;33(5):359-361.
210. SASS DAC. *Diffuse desmoplastic metastatic breast cancer simulating cirrhosis with severe portal hypertension: A case of "pseudocirrhosis"*. Dig Dis Sci 2007;52(3):Mar.
211. WON S., GAYED I., KIM E., MACAPINLAC H. *Juvenile fibroadenoma of the breast demonstrated on 111 In-octreotide SPECT and 18F-FDG PET/CT*. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2007;34(3):440.
212. MORIMOTO Y., IMAI S., MATSUMOTO T., KUNISUE M., KAWASAKI S., YAMAGUCHI K., ET AL. [A case of Stage IV non-operated advanced breast cancer with local recurrence thirteen years after initial therapy]. Gan To Kagaku Ryoho 2007;34(10):1693-1695.
213. MARCHAND V., GRAVELEAU J., LANCTIN-GARCIA C., BOURBOULOUX E., BRIDJI B., RESCHE I., ET AL. *A rare gynecological case of paraneoplastic cerebellar degeneration discovered by FDG-PET*. Gynecol Oncol 2007;105(2):545-547.
214. SHAH S., RANGARAJAN V., PURANDARE N., LUTHRA K., MEDHI S. *18F-FDG uptakes in leptomeningeal metastases from carcinoma of the breast on a positron emission tomography/computerized tomography study*. Indian J Cancer 2007;44(3):115-118.
215. MILAM A., MILAM R., IYER RB. *Detection of early-stage ovarian cancer by FDG-PET-CT in a patient with BRCA2-positive breast cancer*. J Clin Oncol 2007;25(35):5657-5658.
216. ERSOY R., TOPALOGLU O., AYDIN C., DIRIKOC A., CAKIR B. *Pituitary metastasis of breast cancer confirmed by fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography: a case report*. J Endocrinol Invest 2007;30(6):532-533.
217. CHEN W., HUANG Y., HSIEH S., HOU F., CHOU H., LIN CL. *Discordant findings of skeletal metastasis between tc 99M MDP bone scans and F18 FDG PET/CT imaging for advanced breast and lung cancers-two case reports and literature review*. Kaohsiung J Med Sci 2007;23(12):639-646.
218. KONECKY D., CHOE R., CORLU A., LEE K., WIENER R., SRINIVAS M., ET AL. *Comparison of diffuse optical tomography of human breast with whole-body and breast-only positron emission tomography*. Med Phys 2008;35(2):446-455.
219. ROY S.SHAFI. *Locally recurrent and metastatic apocrine-gland carcinoma in an elderly man*. Nat Clin Pract Oncol 2007;4(1):Jan.
220. GUSAKOVA I., LAVRENKOV K., ARIAD S., MERMERSHTAIN W. *Pulmonary sarcoidosis mimicking metastases in breast cancer patients*. Onkologie 2007;30(6):327-328.
221. HALL C., POVOSKI P., MURREY A., KNOPP V., MARTIN J. *Combined approach of perioperative 18F-FDG PET/CT imaging and intraoperative 18F-FDG handheld gamma probe detection for tumor localization and verification of complete tumor resection in breast cancer*. World J Surg Oncol 2007;5.

222. PORT R., CODY S., III. *Don't give up your gamma probe*. Ann Surg Oncol 2004;11(9):813-814.
223. NEWMAN LA. *The search for occult metastatic disease in breast cancer patients: How far should we go?* Ann Surg Oncol 2006;13(5):604-606.
224. HAYANGA AJ. *Value of fluorodeoxyglucose positron emission tomography in women with breast cancer (Br J Surg 2005; 92: 1363-1367)*. Br J Surg 2006;93(2):252-253.
225. MEYER MA. *Radiotherapeutic use of 2-deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose-a comment*. Breast Cancer Res 2004;6(1):E2.
226. MANKOFF D. *Imaging in breast cancer - breast cancer imaging revisited*. Breast Cancer Res 2005;7(6):276-278.
227. BLAND KI. *Re: axillary staging using positron emission tomography in breast cancer patients qualifying for sentinel lymph node biopsy*. Breast J 2004;10(2):83-84.
228. GARCÍA R., SIMO M., SOLER M., PÉREZ G., LÓPEZ S., LOMENA F. *Relative roles of bone scintigraphy and positron emission tomography in assessing the treatment response of bone metastases*. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2005;32(10):1243-1244.
229. SCHILLACI O. *Is there a clinical role for scintimammography in breast cancer diagnosis?* J Nucl Med 2005;46(10):1571-1573.
230. SEMPLE I., GILBERT J., REDPATH W., AHEARN S., WELCH E., HUTCHEON W., ET AL. *Correlation of MRI/PET rim enhancement in breast cancer: a delivery related phenomenon with therapy implications?* Lancet Oncol 2003;4(12):759.
231. GUPTA S., BADWE RA. *Positron emission tomography: is it a better way to detect metastases?* Natl Med J India 2004;17(6):323-325.
232. INTRIAGO B., VIDAL S., PAREDES P., ZAN&N G., PONS F. *Proposal to include nuclear medicine in the EUSOMA (European Society of Mastology) criteria for breast units and convenience of its establishment in Spain*. REV ESP MED NUCL 2006;25(4):280-281.
233. FREEMAN M., BLAUFOX MD. *Letter from the editors*. Semin Nucl Med 2005;35(2):83.
234. ANTONARAKIS S., FRADIN M., PETRONIS D., COUZI RJ. *Not what it seems*. Am J Med 2007;120(5):408-411.
235. KUMAR R. *Targeted functional imaging in breast cancer*. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2007;34(3):346-353.
236. BELOHLAVEK O. *What is the role of FDG-PET in the initial staging of breast cancer?* Eur J Nucl Med Mol Imaging 2008;35(3):472-474.
237. CARDILLO ADC. *Role of fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the staging of patients with breast cancer candidated to surgery [2]*. Ann Oncol 2007;18(2):Feb.
238. VINCENZI BC. *Occasional FDG-PET recognition of in situ breast cancer [4]*. Ann Oncol 2007;18(9):Sep.
239. MANKOFF A., GRALOW JR. *3-12 The Role of FDG-PET/CT in Suspected Recurrence of Breast Cancer*. Breast Dis 2007;18(3):251-252.
240. LIZOTTE P. *3-20 Initial experience with FDG-PET/CT in the evaluation of breast cancer*. Breast Dis 2007;18(3):261-262.
241. LESSLIE MC. *Imaging of the mediastinum in oncology*. Applied Radiology 2007;36(1).
242. BERESFORD M., LYBURN I., SANGHERA B., MAKRIS A., WONG WL. *Serial integrated (18) F-fluorodeoxythymidine PET/CT monitoring neoadjuvant chemotherapeutic response in invasive ductal carcinoma*. Breast J 2007;13(4):424-425.
243. MARTÍNEZ R., HAGGE J., CHRISTENSEN D., WEBB JM. *Metastatic breast cancer mimicking benign fatty liver infiltration*. Breast J 2008;14(1):108.
244. LIU FYY. *In reply [12]*. J Clin Oncol 2007;25(10):01.
245. NOZ E., MAGUIRE J. *Reply: 18F-FDG PET in detecting primary breast cancer [2]*. J Nucl Med 2007;48(10):1752.
246. GULEC S.A. *A surgical perspective on positron emission tomography*. Journal of Surgical Oncology 2007;95(6):01.
247. AVRIL N. *Metabolic FDG-PET imaging in breast cancer: Implications for treatment stratification: Commentary*. Nat Clin Pract Oncol 2007;4(6):Jun.
248. LEVINE B. *SPECT-CT imaging for earlier detection of breast cancer*. Cancer Biol Ther 2006;5(3):247-248.
249. WILLIAMS T., SMITH S. *FDG PET and SPECT of bone metastases in breast cancer*. AJR Am J Roentgenol 2005;185(6):1651-1652.

250. HALL FM. *Imaging bone metastases in breast cancer*. AJR Am J Roentgenol 2005;185(4):1082-1083.
251. TAFRA L. *Positron emission tomography (PET) and mammography (PEM) for breast cancer: Importance to surgeons*. Ann Surg Oncol 2007;14(1):3-13.
252. BENARD F, TURCOTTE E. *Imaging in breast cancer: Single-photon computed tomography and positron-emission tomography*. Breast Cancer Res 2005;7(4):153-162.
253. MORTIMER E., TAYLOR ME. *Positron-emitting (18)F-2-deoxy-2-fluoro-D-glucose: Potential 'bot' new therapy*. Breast Cancer Res 2003;5(6):329-331.
254. CHOW CK. *Imaging in inflammatory breast carcinoma*. Breast Dis 2005;22:45-54.
255. ROUESSE J, ALBERINI J.L., WARTSKI M., GUTMAN F, COLLIGNON M.A., CORONE C., ET AL. *[FDG (18 fluorodeoxyglucose) positron emission tomography and breast cancer]*. Bull Acad Natl Med 2005;189(5):963-975.
256. LAMY J., COMTE F., EBERLE MC. *[Combined role of tumor markers and 18fluoro-deoxyglucose-positron emission tomography (18FDG-PET) in follow-up of cancer patients]*. Bull Cancer 2005;92(10):858-864.
257. BOURGUET P, HITZEL A., HOUVENAEGHEL G., VINATIER D., BOSQUET L., BONICHON F., ET AL. *[Synthesis bulletin of 2005 surveillance. Clinical practice recommendations: the use of PET-FDG in cancers of the breast, ovary and uterus]*. Bull Cancer 2006;93(4):385-390.
258. GORRES W., STEINERT C., VON SCHULTHESS GK. *PET and functional anatomic fusion imaging in lung and breast cancers*. Cancer J 2004;10(4):251-261.
259. GIL M., MOYA G. *FDG-PET in breast cancer*. Cienc Ginecol 2004;8(2):81-86.
260. WEIR L., WORSLEY D., BERNSTEIN V. *The value of FDG positron emission tomography in the management of patients with breast cancer*. Breast J 2005;11(3):204-209.
261. MCDONOUGH D., DEPERI R., MINCEY BA. *The role of positron emission tomographic imaging in breast cancer*. Curr Oncol Rep 2004;6(1):62-68.
262. COLLIER L., LECOMTE R., MCCARTHY J., MEIKLE S., RUTH J., SCOPINARO F., ET AL. *Assessment of cancer-associated biomarkers by positron emission tomography: Advances and challenges*. Dis MarkerS 2002;18(5-6):211-247.
263. KRAK C., HOEKSTRA S., LAMMERTSMA AA. *Measuring response to chemotherapy in locally advanced breast cancer: methodological considerations*. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2004;31 Suppl 1:S103-S111.
264. BIRSACK J., BENDER H., PALMEDO H. *FDG-PET in monitoring therapy of breast cancer*. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2004;31 Suppl 1:S112-S117.
265. LIND P., IGERC I., BEYER T., REINPRECHT P., HAUSEGGER K. *Advantages and limitations of FDG PET in the follow-up of breast cancer*. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2004;31 Suppl 1:S125-S134.
266. SCHEIDHAUER K., WALTER C., SEEMANN MD. *FDG PET and other imaging modalities in the primary diagnosis of suspicious breast lesions*. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2004;31 Suppl 1:S70-S79.
267. TRIFIRO G., VIALE G., GENTILINI O., TRAVAINI L., PAGANELLI G. *Sentinel node detection in pre-operative axillary staging*. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2004;31 Suppl 1:S46-S55.
268. CRIPPA F., GERALI A., ALESSI A., AGRESTI R., BOMBARDIERI E. *FDG-PET for axillary lymph node staging in primary breast cancer*. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2004;31 Suppl 1:S97-102.
269. BOMBARDIERI E., GIANNI L. *The choice of the correct imaging modality in breast cancer management*. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2004;31 Suppl 1:S179-S186.
270. BERESFORD M., PADHANI R., GOH V., MAKRIS A. *Imaging breast cancer response during neoadjuvant systemic therapy*. Expert Rev Anticancer Ther 2005;5(5):893-905.
271. HUGLO D., VINATIER D. *[Utilization of PET scan in breast and gynaecologic cancers]*. Gynecol Obstet Fertil 2004;32(4):330-339.
272. GRAHEK D., BARRANGER E., DARAI E., UZAN S., TALBOT JN. *[Role of [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for the initial detection, staging, search for recurrences and restaging of gynaecological and breast cancers]*. Gynecol Obstet Fertil 2005;33(6):371-381.
273. TALBOT N., GRAHEK D. *[Update of 'standards, options and recommendations' for FDG-PET in breast and gynaecological cancers]*. Gynecol Obstet Fertil 2006;34(5):434-436.
274. BOURGUET P, HITZEL A., HOUVENAEGHEL G., VINATIER D., BOSQUET L. *[2005 monitoring report: use of positron emission tomography with fluorodeoxyglucose in the management of patients with breast cancer, ovarian cancer, and uterine cancer]*. Gynecol Obstet Fertil 2006;34(5):437-459.

275. GIANNOPOULOU C., FRAGAKI C. [Positron emission tomography in evaluating the response to treatment of brain tumors, lymphomas and breast cancer]. *Hell J Nucl Med* 2006;9(2):117-125.
276. GALLOWITSCH H.J., IGERC I. *The value of scintimammography, F-18 FDG-PET and PET-CT in breast cancer*. *Imaging Decis Mri* 2005;9(2):2-10.
277. QUON A., GAMBHIR SS. *FDG-PET and beyond: molecular breast cancer imaging*. *J Clin Oncol* 2005; 23(8):1664-1673.
278. SLOKA S., HOLLETT D., MATHEWS M. Cost-effectiveness of positron emission tomography in breast cancer. *Mol Imaging Biol* 2005;7(5):351-360.
279. WALLACE M., COMSTOCK C., HOH K., VERA DR. Breast imaging: a surgeon's prospective. *Nucl Med Biol* 2005;32(7):781-792.
280. OLLIVIER L., BALU M., CHAPPELLIER C., LECLÈRE J. *Radiological evaluation of response to neoadjuvant therapy in breast cancer*. *Oncologie* 2004;6(3):164-168.
281. BUSCOMBE J.R., HOLLOWAY B., ROCHE N., BOMBARDIERI E. *Position of nuclear medicine modalities in the diagnostic work-up of breast cancer*. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2004;48(2):109-118.
282. SCHUSTER M., HALKAR RK. *Molecular imaging in breast cancer*. *Radiol Clin North Am* 2004;42(5):885-vii.
283. KUMAR R., ALAVI A. *Fluorodeoxyglucose-PET in the management of breast cancer*. *Radiol Clin North Am* 2004;42(6):1113-22, ix.
284. BARTELLA L., SMITH C.S., DERSHAW D.D., LIBERMAN L. *Imaging breast cancer*. *Radiol Clin North Am* 2007;45(1):45-67.
285. RAIN J.D. *PET and breast cancer. Positron emission tomography in breast cancer*. *Reprod Hum Horm* 2006;19(1-2):18-24.
286. GARCÍA J.R., SIMO M., PÉREZ G., SOLER M., LÓPEZ S., SETOAIN X., ET AL. [Diagnosis and assessment of therapeutic response of bone metastases by bone scintigraphy and PET study]. *Rev Esp Med Nucl* 2004;23(3):197-201.
287. RAILEANU I., GRAHEK D., RUSU V., MONTRAVERS F., AIDE N., KERROU K., et al. [Role of radioisotopic investigations in breast cancer diagnosis and follow-up]. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 2004;108(2):251-262.
288. MOUROU M.Y., FUERXER F., VERGØ M., RIGO P. *Nodal extension of breast cancer: New imaging options, PET*. *Sein* 2004;14(2):205-210.
289. EUBANK W.B., MANKOFF D.A. *Current and future uses of positron emission tomography in breast cancer imaging*. *Semin Nucl Med* 2004;34(3):224-240.
290. LANGSTEGER W., HEINISCH M., FOGELMAN I. *The role of fluorodeoxyglucose, 18F-dihydroxyphenylalanine, 18F-choline, and 18F-fluoride in bone imaging with emphasis on prostate and breast*. *Semin Nucl Med* 2006;36(1):73-92.
291. YANG S.K., CHO N., MOON W.K. *The role of PET/CT for evaluating breast cancer*. *Korean J Radiol* 2007;8(5):429-437.
292. EUBANK W.B., MANKOFF D.A. *Evolving role of positron emission tomography in breast cancer imaging*. *Semin Nucl Med* 2005;35(2):84-99.
293. CUERVA C.A., VILLEGAS P.R. *Positron Emission Tomography combined with Magnetic Resonance (PET/RM)*. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, 2007.
294. JOSHI U., RAIJMAKERS P.G., RIPHAGEN I., TEULE J., VAN A., HOEKSTRA OS. *Attenuation-corrected vs. nonattenuation-corrected 2-deoxy-2-[F-18]fluoro-D-glucose-positron emission tomography in oncology, a systematic review*. *Mol Imaging Biol* 2007;9(3):99-105.
295. GROHEUX D., HINDIE E., ESPIE M., TOUBERT M.E., MISSET J.L., GIACCHETTI S., ET AL. [Interests and perspectives of PET-CT for breast cancer: review of the literature]. *Bull Cancer* 2007;94(7):658-668.
296. WOOD KAH. *Positron Emission Tomography in Oncology: A Review*. *Clinical Oncology* 2007;19(4):May.
297. KHATCHERESSIAN J., SWAINEY C. *Breast cancer follow-up in the adjuvant setting*. *Curr Oncol Rep* 2008;10(1):38-46.
298. PAUL AKA. *Cancer imaging agents for positron emission tomography: Beyond FDG*. *Curr Med Imaging Rev* 2007;3(3):Aug.
299. MCKILLOP JHM. *Highlights of the European Association of Nuclear Medicine Congress*, Athens, Greece, 30 September to 4 October 2006. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007;34(2):Feb.
300. LANY CORONE C. *FDG PET and breast carcinoma*. *Imag Femme* 2007;17(2):103-112.

301. MILLER J.C., FISCHMAN A.J., AQUINO S.L., BLAKE M.A., THRALL J.H., LEE S.I. *FDG-PET CT for tumor imaging*. J Am Coll Radiol 2007;4(4):256-259.
302. CZERNIN J., LEN-AUERBACH M., SCHELBERT H.R. *Improvements in cancer staging with PET/CT: literature-based evidence as of September 2006*. J Nucl Med 2007;48 Suppl 1:78S-88S.
303. KUEHL H., V. *Can PET/CT replace separate diagnostic CT for cancer imaging? Optimizing CT protocols for imaging cancers of the chest and abdomen*. J Nucl Med 2007;48(1 SUPPL.):01.
304. FLETCHER J.W., DJULBEGOVIC B., SOARES H.P., SIEGEL B.A., LOWE V.J., LYMAN G.H., ET AL. *Recommendations on the use of 18F-FDG PET in oncology*. J Nucl Med 2008;49(3):480-508.
305. MALKOWSKI B. *Positron emission tomography (PET) in the diagnostic of breast tumors*. Pol J Radiol 2007;72(3):37-39.
306. BLANKENBERG F.G.S. *Nuclear medicine applications in molecular imaging: 2007 update*. Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging 2007;51(2):Jun.
307. BRENNER R.J., PARISKY Y. *Alternative breast-imaging approaches*. Radiol Clin North Am 2007;45(5):907-23, viii.
308. SCHIRRMESTER H. *Detection of Bone Metastases in Breast Cancer by Positron Emission Tomography*. Radiol Clin North Am 2007;45(4):Jul.
309. MARGOLIS D.J.A. *Molecular imaging techniques in body imaging*. Radiology 2007;245(2):Nov.
310. BLODGETT T.M., MELTZER C.C., TOWNSEND D.W. *PET/CT: form and function*. Radiology 2007;242(2):360-385.
311. KUMAR RL. *PET in anti-cancer drug development and therapy*. Recent Patents on Anti-Cancer Drug Discovery 2007;2(3):Nov.
312. HANSEN N.M., GROWNEY A. *Breast cancer: pre- and postoperative imaging for staging*. Surg Oncol Clin N Am 2007;16(2):447-463.
313. IAGARU A.Q. *Advances in Metabolic Imaging for Surgical Oncology*. Surg Oncol Clin North Am 2007;16(2):Apr.
314. GULEC S.A., HOENIE E., HOSTETTER R., SCHWARTZENTRUBER D. *PET probe-guided surgery: Applications and clinical protocol*. World J Surg Oncol 2007;5.
315. *FDG positron emission tomography for evaluating breast cancer*. TEC Bull (Online) 2003;20(3):1-7.
316. Agency for Health Technology Assessment in Poland. *Cost-effectiveness analysis of PET-CT positron emission tomography and the diagnostic technologies financed from public sources in oncological diagnostics in Poland*. 2007.
317. [2003 update of recommendations for clinical practice: standards, options and recommendations for the use of FDG-PET in the management of gynaecological and breast cancers]. Gynecol Obstet Fertil 2004;32(4):352-371.
318. ZHANG X., CHEN X. *Preparation and characterization of 99mTc(CO)3-BPy-RGD complex as alphav beta3 integrin receptor-targeted imaging agent*. Appl Radiat Isot 2007;65(1):70-78.
319. LOO W.T., TONG J.M., CHEUNG M.N., CHOW L.W. *A new predictive and prognostic marker (ATP bioluminescence and positron emission tomography) in vivo and in vitro for delivering adjuvant treatment plan to invasive breast tumor patients*. Biomed Pharmacother 2006;60(6):285-288.
320. MONAZZAM A., RAZIFAR P., SIMONSSON M., QVARNSTRÖM F., JOSEPHSSON R., BLOMQUIST C., ET AL. *Multicellular Tumour Spheroid as a model for evaluation of ((18)F)FDG as biomarker for breast cancer treatment monitoring*. Cancer Cell Int 2006;6(-)
321. AL-SAEEDI F., WELCH A.E., SMITH T.A. [methyl-3H]Choline incorporation into MCF7 tumour cells: correlation with proliferation. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2005;32(6):660-667.
322. BEEN L.B., ELSINGA P.H., DE V.J., COBBEN D.C., JAGER P.L., HOEKSTRA H.J., ET AL. *Positron emission tomography in patients with breast cancer using (18)F-3'-deoxy-3'-fluoro-1-thymidine ((18)F-FLT)-a pilot study*. Eur J Surg Oncol 2006;32(1):39-43.
323. SMYCZEK G., FERSIS N., DITTMANN H., VOGEL U., REISCHL G., MACHULLA H., ET AL. *PET with ((18)F) fluorothymidine for imaging of primary breast cancer: A pilot study*. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2004;31(5):720-724.
324. LINDEN H.M., STEKHOVA S.A., LINK J.M., GRALOW J.R., LIVINGSTON R.B., ELLIS G.K., ET AL. *Quantitative fluoroestradiol positron emission tomography imaging predicts response to endocrine treatment in breast cancer*. J Clin Oncol 2006;24(18):2793-2799.

325. MATHEWS W.B., FOSS C.A., STOERMER D., RAVERT H.T., DANNALS R.F., HENKE B.R., ET AL. *Synthesis and biodistribution of (11)C-GW7845, a positron-emitting agonist for peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$* . J Nucl Med 2005;46(10):1719-1726.
326. CHEN X., LIU S., HOU Y., TOHME M., PARK R., BADING J.R., ET AL. *MicroPET imaging of breast cancer alphav-integrin expression with  $^{64}\text{Cu}$ -labeled dimeric RGD peptides*. Mol Imaging Biol 2004;6(5):350-359.
327. PIO B.S., PARK C.K., PIETRAS R., HSUEH W.A., SATYAMURTHY N., PEGRAM M.D., ET AL. *Usefulness of  $3'$ -(F-18)fluoro- $3'$ -deoxythymidine with positron emission tomography in predicting breast cancer response to therapy*. Mol Imaging Biol 2006;8(1):36-42.
328. DENARDO S.J. *Radioimmunodetection and therapy of breast cancer*. Semin Nucl Med 2005;35(2):143-151.
329. DE VRIES E.F., ROTS M.G., HOSPERS G.A. *Nuclear imaging of hormonal receptor status in breast cancer: a tool for guiding endocrine treatment and drug development*. Curr Cancer Drug Targets 2007;7(6):510-519.
330. KENNY L., COOMBES R.C., VIGUSHIN D.M., AL-NAHHAS A., SHOUSA S., ABOAGYE E.O. *Imaging early changes in proliferation at 1 week post chemotherapy: a pilot study in breast cancer patients with  $3'$ -deoxy- $3'$ -[18F]fluorothymidine positron emission tomography*. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2007;34(9):1339-1347.
331. YOSHIDA Y., KUROKAWA T., SAWAMURA Y., SHINAGAWA A., OKAZAWA H., FUJIBAYASHI Y., ET AL. *The positron emission tomography with F18 17 $\beta$ -estradiol has the potential to benefit diagnosis and treatment of endometrial cancer*. Gynecol Oncol 2007;104(3):764-766.
332. MERCER J.R. *Molecular imaging agents for clinical positron emission tomography in oncology other than fluorodeoxy-glucose (FDG): Applications, limitations and potential*. J Pharm Pharm Sci 2007;10(2):21.
333. GROVES A.M., WIN T., HAIM S.B., ELL P.J. *Non-[18F]FDG PET in clinical oncology*. Lancet Oncol 2007; 8(9):822-830.
334. KURDZIEL KAK. *Imaging multidrug resistance with  $4'$ -[ $^{18}\text{F}$ ]fluoropaclitaxel*. Nuclear Medicine and Biology 2007;34(7):Oct.
335. BOSWELL CAB. *Development of radioimmunotherapeutic and diagnostic antibodies: an inside-out view*. Nuclear Medicine and Biology 2007;34(7):Oct.
336. BEER AJS. *Molecular imaging with new PET tracers*. Radiologe 2007;47(1):Jan.
337. PALMEDO H., GROHE C., KO Y., TASCI S. *PET and PET/CT with F-18 fluoride in bone metastases*. Recent Results Cancer Res 2008;170:213-224.
338. SALS KOV AT. *FLT: Measuring Tumor Cell Proliferation In Vivo With Positron Emission Tomography and  $3'$ -Deoxy- $3'$ -[ $^{18}\text{F}$ ]Fluorothymidine*. Semin Nucl Med 2007;37(6):Nov.
339. KWEE SAD. *Cancer Imaging With Fluorine-18-Labeled Choline Derivatives*. Semin Nucl Med 2007; 37(6):Nov.
340. WADE A.A., SCOTT J.A., KUTER I., FISCHMAN A.J. *Flare response in 18F-fluoride ion PET bone scanning*. AJR Am J Roentgenol 2006;186(6):1783-1786.
341. KORN R.L., YOST A.M., MAY C.C., KOVALSKY E.R., Orth KM, Layton TA, et al. *Unexpected focal hypermetabolic activity in the breast: significance in patients undergoing 18F-FDG PET/CT*. AJR Am J Roentgenol 2006;187(1):81-85.
342. HIGASHI T., SAGA T., ISHIMORI T., MAMEDE M., ISHIZU K., FUJITA T., ET AL. *What is the most appropriate scan timing for intraoperative detection of malignancy using 18F-FDG-sensitive gamma probe? Preliminary phantom and preoperative patient study*. Ann Nucl Med 2004;18(2):105-114.
343. TAMAKI T., NAITO A., NISHIO M., KAWAHARA K. *FDG-PET for evaluation of recurrent lymph node metastases in patients with surgically resected breast cancer: adding spot images to whole body images*. Breast Cancer 2004;11(1):60-64.
344. HEIBA S.I., BERNIK S., RAPHAEL B., SANDELLA N., CHOLEWINSKI W., KLEIN P. *The distinctive role of positron emission tomography/computed tomography in breast carcinoma with brown adipose tissue  $2'$ -fluoro- $2'$ -deoxy- $d$ -glucose uptake*. Breast J 2005;11(6):457-461.
345. KENNY L.M., VIGUSHIN D.M., AL N., OSMAN S., LUTHRA S.K., SHOUSA S., ET AL. *Quantification of cellular proliferation in tumor and normal tissues of patients with breast cancer by ((18)F)fluorothymidine-positron emission tomography imaging: Evaluation of analytical methods*. Cancer Res 2005;65(21):10104-10112.
346. LEMSTRA C., BROERSMA M., POOT L., JAGER P.L. *Sentinel node detection in patients with breast cancer: low-energy all-purpose collimator or medium-energy collimator?* Clin Nucl Med 2004;29(10):609-613.

347. BUCK A.K., SCHIRRMESTER H., MATTFELDT T., RESKE S.N. *Biological characterisation of breast cancer by means of PET*. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2004;31 Suppl 1:S80-S87.
348. BERESFORD M., SANGHERA B., WONG W.L., MAKRIS A. *Imaging of primary breast cancer with 18F-fluorodeoxythymidine PET-CT reveals heterogeneity of proliferation throughout the tumour*. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2006;33(5):624.
349. ROUSSEAU C., BOURBOULOUX E., CAMPION L., FLEURY N., BRIDJI B., CHATAL J.F., ET AL. *Brown fat in breast cancer patients: Analysis of serial (18)F-FDG PET/CT scans*. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2006;33(7):785-791.
350. SEMPLE S.I.K., GILBERT F.J., REDPATH T.W., STAFF R.T., AHEARN T.S., WELCH A., ET AL. *The relationship between vascular and metabolic characteristics of primary breast tumours*. Eur Radiol 2004;14(11):2038-2045.
351. KUMAR R., LOVING V.A., CHAUHAN A., ZHUANG H., MITCHELL S., ALAVI A. *Potential of dual-time-point imaging to improve breast cancer diagnosis with (18)F-FDG PET*. J Nucl Med 2005;46(11):1819-1824.
352. TRAN A., PIO B.S., KHATIBI B., CZERNIN J., PHELPS M.E., SILVERMAN D.H. *18F-FDG PET for staging breast cancer in patients with inner-quadrant versus outer-quadrant tumors: comparison with long-term clinical outcome*. J Nucl Med 2005;46(9):1455-1459.
353. JACENE H.A., ISHIMORI T., ENGLES J.M., LEBoulLEUX S., STEARNS V., WAHL R.L. *Effects of pegfilgrastim on normal biodistribution of 18F-FDG: preclinical and clinical studies*. J Nucl Med 2006;47(6):950-956.
354. TSUSHIMA H., TAKAYAMA T., YAMANAGA T., KIZU H., SHIMONISHI Y., KOSAKAI K., ET AL. *Usefulness of medium-energy collimator for sentinel node lymphoscintigraphy imaging in breast cancer patients*. J Nucl Med Technol 2006;34(3):153-159.
355. KUMAR R., CHAUHAN A., ZHUANG H., CHANDRA P., SCHNALL M., ALAVI A. *Standardized uptake values of normal breast tissue with 2-deoxy-2-[F-18]fluoro-D: -glucose positron emission tomography: variations with age, breast density, and menopausal status*. Mol Imaging Biol 2006;8(6):355-362.
356. EBERLING J.L., WU C., TONG-TURNBEAUGH R., JAGUST W.J. *Estrogen- and tamoxifen-associated effects on brain structure and function*. Neuroimage 2004;21(1):364-371.
357. HANSEN C.L., SUNDARAM S. *The ratio of the apex/anterior wall: a marker of breast attenuation artifact in women*. Nucl Med Commun 2006;27(10):803-806.
358. SMITH M.F., RAYLMAN R.R., MAJEWSKI S., WEISENBERGER A.G. *Positron emission mammography with tomographic acquisition using dual planar detectors: initial evaluations*. Phys Med Biol 2004;49(11):2437-2452.
359. ABREU M.C., ALMEIDA P., BALAU F., FERREIRA N.C., FETAL S., FRAGA F., ET AL. *Clear-PEM: a dedicated PET camera for improved breast cancer detection*. Radiat Prot Dosimetry 2005;116(1-4 Pt 2):208-210.
360. WEINBERG I.N., BEYLIN D., ZAVARZIN V., YARNALL S., STEPANOV P.Y., ANASHKIN E., ET AL. *Positron emission mammography: high-resolution biochemical breast imaging*. Technol Cancer Res Treat 2005;4(1):55-60.
361. PAWLAK B., GORDON R. *Density estimation for positron emission tomography*. Technol Cancer Res Treat 2005;4(2):131-142.
362. REZNIK A., LUI B.J., ROWLANDS J.A. *An amorphous selenium based positron emission mammography camera with avalanche gain*. Technol Cancer Res Treat 2005;4(1):61-67.
363. IKENAGA N., OTOMO N., TOYOFUKU A., UEDA Y., TOYODA K., HAYASHI T., ET AL. *Standardized uptake values for breast carcinomas assessed by fluorodeoxyglucose-positron emission tomography correlate with prognostic factors*. Am Surg 2007;73(11):1151-1157.
364. ZYTOON A.A., MURAKAMI K., EL-KHOLY M.R., EL-SHORBAGY E., EBIED O. *Breast cancer with low FDG uptake: Characterization by means of dual-time point FDG-PET/CT*. Eur J Radiol.
365. UEDA S., TSUDA H., ASAKAWA H., SHIGEKAWA T., FUKATSU K., KONDO N., ET AL. *Clinicopathological and prognostic relevance of uptake level using 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography fusion imaging (18F-FDG PET/CT) in Primary Breast Cancer*. Jpn J Clin Oncol 2008;38(4):250-258.
366. LIN CY, DING H.J., LIU C.S., CHEN YK, LIN C.C., KAO CH. *Correlation Between the Intensity of Breast FDG Uptake and Menstrual Cycle*. Acad Radiol 2007;14(8):940-944.
367. KAIDA H., ISHIBASHI M., FUJII T., KURATA S., OGO E., TANAKA M., ET AL. *Improved detection of breast cancer on FDG-PET cancer screening using breast positioning device*. Ann Nucl Med 2008;22(2):95-101.
368. BASU S., ALAVI A. *Partial volume correction of standardized uptake values and the dual time point in FDG-PET imaging: Should these be routinely employed in assessing patients with cancer?* Eur J Nucl Med Mol Imaging 2007;34(10):1527-1529.
369. BASU S. ALAVI. *Defining co-related parameters between 'metabolic' flare and 'clinical', 'biochemical', and 'osteoblastic' flare and establishing guidelines for assessing response to treatment in cancer*. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2007;34(4):Apr.

370. RAMTAHALSING R., ARENS AIJ, VliegEN R.F.A., TEULE G.J.J., VAN DEN ENDE PLA, BEETS-TAN R.G.H. *False positive 18F-FDG PET/CT due to gynaecomastia*. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2007;34(4):614.
371. REED V.K., CAVALCANTI J.L., STROM E.A., PERKINS G.H., OH J.L., TEREFFE W., ET AL. *Risk of Subclinical Micrometastatic Disease in the Supraclavicular Nodal Bed According to the Anatomic Distribution in Patients with Advanced Breast Cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys.
372. RODRIGUES P., TRINDADE A., VARELA J. *Clear-PEM system counting rates: A Monte Carlo study*. J Instrum 2007;2.
373. THIE JAH. *A weight index for the standardized uptake value in 2-Deoxy-2-[F-18]fluoro-d-glucose-positron emission tomography*. Mol Imaging Biol 2007;9(2):Mar.
374. BASU S., MAVI A., CERMIK T., HOUSENI M., ALAVI A. *Implications of standardized uptake value measurements of the primary lesions in proven cases of breast carcinoma with different degree of disease burden at diagnosis: Does 2-Deoxy-2-[F-18]fluoro-d-glucose-positron emission tomography predict tumor biology?* Mol Imaging Biol 2008;10(1):62-66.
375. HALAC M., YILMAZ M.H., SONMEZOGLU K., SAGER S., OZER H., YASAR D., ET AL. *Female breast surface radiation exposure during FDG PET/CT examinations*. Nucl Med Commun 2007;28(12):924-928.
376. MAGRI A., KROL A., UNLU M., LIPSON E., MANDEL J., MCGRAW W., ET AL. *Nonrigid registration of dynamic breast F-18-FDG PET/CT images using deformable FEM model and CT image warping*. Progr Biomed Opt Imaging Proc SPIE 2007;6512(PART).
377. BASU S., CHEN W., TCHOU J., MAVI A., CERMIK T., CZERNIECKI B., ET AL. *Comparison of triple-negative and estrogen receptor-positive/progesterone receptor-positive/HER2-negative breast carcinoma using quantitative fluorine-18 fluorodeoxyglucose/positron emission tomography imaging parameters: a potentially useful method for disease characterization*. Cancer 2008;112(5):995-1000.
378. DEHDASHTI F., MORTIMER J.E., TRINKAUS K., NAUGHTON M.J., ELLIS M., KATZENELLENBOGEN J.A., ET AL. *PET-based estradiol challenge as a predictive biomarker of response to endocrine therapy in women with estrogen-receptor-positive breast cancer*. Breast Cancer Res Treat 2008.
379. SHIMODA W., HAYASHI M., MURAKAMI K., OYAMA T., SUNAGAWA M. *The relationship between FDG uptake in PET scans and biological behavior in breast cancer*. Breast Cancer 2007;14(3):260-268.
380. MONAZZAM A.J. *Application of the multicellular tumour spheroid model to screen PET tracers for analysis of early response of chemotherapy in breast cancer*. Breast Cancer Res 1945;9(4):R45.
381. LI D., YAO Q, LI L., WANG L., CHEN J. *Correlation between hybrid 18F-FDG PET/CT and apoptosis induced by neoadjuvant chemotherapy in breast cancer*. Cancer Biol Ther 2007;6(9):1442-1448.
382. BERNHARD H., NEUDORFER J., GEBHARD K., CONRAD H., HERMANN C., NAHRIG J., ET AL. *Adoptive transfer of autologous, HER2-specific, cytotoxic T lymphocytes for the treatment of HER2-overexpressing breast cancer*. Cancer Immunol Immunother 2008;57(2):271-280.
383. MOYL, NOZ M.E., MAGUIRE G.Q., JR., PONZO F., DEANS A.E., MURPHY-WALCOTT A.D., ET AL. *Prone mammoPET acquisition improves the ability to fuse MRI and PET breast scans*. Clin Nucl Med 2007;32(3):194-198.
384. MCLARTY K.R. *Molecular imaging as a tool for personalized and targeted anticancer therapy*. Clinical Pharmacology and Therapeutics 2007;81(3):Mar.
385. CHOE YSL. *Targeted in vivo imaging of angiogenesis: Present status and perspectives*. Current Pharmaceutical Design 2007;13(1):Jan.
386. PADHANI ARK. *Imaging oxygenation of human tumours*. European Radiology 2007;17(4):Apr.
387. YU EY, MANKOFF DA. *Positron emission tomography imaging as a cancer biomarker*. Expert Rev Mol Diagn 2007;7(5):659-672.
388. TIAN X., ARUVA M.R., ZHANG K., SHANTHLY N., CARDI C.A., THAKUR M.L., ET AL. *PET imaging of CCND1 mRNA in human MCF7 estrogen receptor positive breast cancer xenografts with oncogene-specific [64Cu]chelator-peptide nucleic acid-IGF1 analog radiohybridization probes*. J Nucl Med 2007;48(10):1699-1707.
389. MAVI A., CERMIK T.F., URHAN M., PUSKULCU H., BASU S., YU J.Q., ET AL. *The effects of estrogen, progesterone, and C-erbB-2 receptor states on 18F-FDG uptake of primary breast cancer lesions*. J Nucl Med 2007;48(8):1266-1272.
390. DOOT R.K., DUNNWALD L.K., SCHUBERT E.K., MUZI M., PETERSON L.M., KINAHAN P.E., ET AL. *Dynamic and static approaches to quantifying 18F-FDG uptake for measuring cancer response to therapy, including the effect of granulocyte CSF*. J Nucl Med 2007;48(6):920-925.
391. BEER A.J., NIEMEYER M., CARLSEN J., SARBIA M., NAHRIG J., WATZLOWIK P., ET AL. *Patterns of alphavbeta3 expression in primary and metastatic human breast cancer as shown by 18F-Galacto-RGD PET*. J Nucl Med 2008;49(2):255-259.

392. KUMAR P, MERCER J, DOERKSON C, TONKIN K, MCEWAN A.J. *Clinical production, stability studies and PET imaging with 16-alpha-[18F]fluoroestradiol ([18F]FES) in ER positive breast cancer patients.* J Pharm Pharm Sci 2007;10(2):256s-265s.
393. HENTSCHEL M, PAULUS T, MIX M, MOSER E, NITZSCHE E.U, BRINK I. *Analysis of blood flow and glucose metabolism in mammary carcinomas and normal breast: a H2(15)O PET and 18F-FDG PET study.* Nucl Med Commun 2007;28(10):789-797.
394. ZHANG K, ARUVA M.R, SHANTHLY N, CARDI C.A, PATEL C.A, RATTAN S, ET AL. *Vasoactive intestinal peptide (VIP) and pituitary adenylate cyclase activating peptide (PACAP) receptor specific peptide analogues for PET imaging of breast cancer: In vitro/in vivo evaluation.* Regul Pept 2007;144(1-3):91-100.
395. ABRAMSON R.G, MAVI A, CERMIK T, BASU S, WEHRLI N.E, HOUSENI M, ET AL. *Age-related structural and functional changes in the breast: multimodality correlation with digital mammography, computed tomography, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography.* Semin Nucl Med 2007;37(3):146-153.
396. GANGLOFF A, HSUEH W.A, KESNER A.L, KIESEWETTER D.O, PIO B.S, PEGRAM MD, ET AL. *Estimation of paclitaxel biodistribution and uptake in human-derived xenografts in vivo with (18)F-fluoropaclitaxel.* J Nucl Med 2005;46(11):1866-1871.
397. LIU Z, STEVENSON G.D, BARRETT H.H, KASTIS G.A, BETTAN M, FURENLID L.R, ET AL. *99mTc glucarate high-resolution imaging of drug sensitive and drug resistant human breast cancer xenografts in SCID mice.* Nucl Med Commun 2004;25(7):711-720.
398. FRANKE K. *Positron emission tomography (PET) in tumor aftercare.* Geburtshilfe Frauenheilkd 2006;66(10):926
399. SUZUKI T, UNO K, KUBO A. [Usefulness of 18F-FDG PET in the diagnosis for breast cancer patients]. *Nippon Rinsho* 2006;64(3):504-510.
400. ZYTOON A.A. *Clinical Relevance of the Standardized Uptake Value (Suv) in Staging Breast Cancer with FDG-PET/CT.* Dokkyo J Med Sci 2007;34(3):Oct.
401. TAYAMA K, TOH U, FUJII T, SHIROUZU K, KAIDA Y. [Usefulness of 18F-FDG-PET in breast cancer imaging]. *Nippon Rinsho* 2007;65 Suppl 6:373-378.
402. NAKAMURA S. [Breast cancer imaging—current technologies and future perspectives]. *Nippon Rinsho* 2007;65 Suppl 6:231-234.
403. MOMIYAMA N, ISHIKAWA T, ICHIKAWA Y, SHIMADA H, KATAYAMA A, OZAWA Y. [Early prediction of response to primary chemotherapy by sequential FDG -PET in patients with advanced breast cancer]. *Nippon Rinsho* 2007;65 Suppl 6:385-388.
404. KOGA S, NAKANO S, HONMA Y, OGASAWARA N. [FDG-PET (positron emission tomography) in the detection of primary breast cancer and lymph node involvement]. *Nippon Rinsho* 2007;65 Suppl 6:379-384.
405. SUZUKI A, ISHIDA T, OHUCHI N. [Establishment of imaging-based breast cancer screening system]. *Nippon Rinsho* 2007;65 Suppl 6:221-225.
406. SHIBATA K, UNO K, WU J, KO W. [Imaging of cancer activity and range of tumor involvement—applying to breast cancer]. *Rinsho Byori* 2007;55(7):648-655.
407. CAN N, KAPUCU L.O., NER A, U?NLU? M. *The role of 18F-FDG PET/CT in follow up of advanced stage breast cancer.* UHOD Uluslararası Hematol -Onkol Derg 2008;18(1):9-15.
408. ZIOLKOWSKA E, LOZYNSKA-PODHREBELNA D, ZARZYCKA M, KOWSKI B. *PET/CT in the complex estimation of the patient after breast cancer therapy - Case report.* Wspolczesna Onkol 2007;11(2):89-91.
409. ZHAO T.T, LI J.G., LI Y.M. [Performance of 18F-FDG PET/CT in the detection of primary breast cancer and staging of the regional lymph nodes]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 2007;29(3):206-209.
410. [Breast and endocrine tumor. II]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2007;34(13):2224-2227.
411. VAN DER HOEVEN J.J., KRAK N.C., HOEKSTRA OS, COMANS EF, BOOM R.P., VAN G.D., ET AL. *18F-2-fluoro-2-deoxy-d-glucose positron emission tomography in staging of locally advanced breast cancer.* J Clin Oncol 2004;22(7):1253-1259.
412. PECKING AP. [Positron emission tomography combined with computed tomography overturns the initial treatment plan]. *Rev Prat* 2004;54(8):839.
413. BEN-HAIM S., RADAN L., BAR-SHALOM R., GURALNIK L., ISRAEL O. *FDG-PET/CT in suspected recurrence of breast cancer.* Am J Hematol Oncol 2007;6(5):279-283.
414. SEMPLE S.I., STAFF R.T., HEYS S.D., REDPATH T.W., WELCH A.E., AHEARN T.S., ET AL. *Baseline MRI delivery characteristics predict change in invasive ductal breast carcinoma PET metabolism as a result of primary chemotherapy administration.* Ann Oncol 2006;17(9):1393-1398.

415. KIM S.J., KIM S.K., LEE E.S., RO J., KANG S. *Predictive value of [18F]FDG PET for pathological response of breast cancer to neo-adjuvant chemotherapy.* ANN ONCOL 2004;15(9):1352-1357.
416. KLAESER B., WIEDERKEHR O., KOEBERLE D., MUELLER A., BUBECK B., THUERLIMANN B. *Therapeutic impact of 2-[fluorine-18]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in the pre- and postoperative staging of patients with clinically intermediate or high-risk breast cancer.* Ann Oncol 2007;18(8):1329-1334.
417. GROHEUX D., MORETTI J.L., BAILLET G., ESPIE M., GIACCHETTI S., HINDIE E., ET AL. *Effect of 18F-FDG PET/CT Imaging in Patients with Clinical Stage II and III Breast Cancer.* Int J Radiat Oncol Biol Phys.
418. DU Y., CULLUM I., ILLIDGE T.M., ELL P.J. *Fusion of metabolic function and morphology: sequential [18F] fluorodeoxyglucose positron-emission tomography/computed tomography studies yield new insights into the natural history of bone metastases in breast cancer.* J Clin Oncol 2007;25(23):3440-3447.
419. SCHWARZ J.D., BADER M., JENICKE L., HEMMINGER G., JENICKE F., AVRIL N. *Early prediction of response to chemotherapy in metastatic breast cancer using sequential(18)F-FDG PET.* J NUCL MED 2005;46(7):1144-1150.
420. SPECHT J.M., TAM S.L., KURLAND B.F., GRALOW J.R., LIVINGSTON R.B., LINDEN H.M., ET AL. *Serial 2-[18F] fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) to monitor treatment of bone-dominant metastatic breast cancer predicts time to progression (TTP).* Breast Cancer Res Treat 2007;105(1):87-94.
421. MCDERMOTT G.M., WELCH A., STAFF R.T., GILBERT F.J., SCHWEIGER L., SEMPLE S.I., ET AL. *Monitoring primary breast cancer throughout chemotherapy using FDG-PET.* Breast Cancer Res Treat 2007;102(1):75-84.
422. WHITMAN G.J. *1-15 Early Prediction of Response to Chemotherapy in Metastatic Breast Cancer Using Sequential 18F-FDG PET.* Breast Dis 2007;18(1):41-42.
423. SEEMANN MD. *Diagnostic value of PET/CT for predicting of neoadjuvant chemotherapy response.* Eur J Med Res 2007;12(2):90-91.
424. BERRIOLO-RIEDINGER A., TOUZERY C., RIEDINGER J.M., TOUBEAU M., COUDERT B., ARNOULD L., ET AL. *[18F]FDG-PET predicts complete pathological response of breast cancer to neoadjuvant chemotherapy.* Eur J Nucl Med Mol Imaging 2007;34(12):1915-1924.
425. KOJIMA S., ZHOU B., TERAMUKAI S., HARA A., KOSAKA N., MATSUO Y., ET AL. *Cancer screening of healthy volunteers using whole-body 18F-FDG-PET scans: The Nishidai clinic study.* Eur J Cancer 2007;43(12):1842-1848.
426. FORD E.C., LAVELY W.C., FRASSICA D.A., MYERS L.T., ASRARI F., WAHL R.L., ET AL. *Comparison of FDG-PET/CT and CT for Delineation of Lumpectomy Cavity for Partial Breast Irradiation.* Int J Radiat Oncol Biol Phys.
427. KAWADA K., MURAKAMI K., SATO T., KOJIMA Y., EBI H., MUKAI H., ET AL. *Prospective study of positron emission tomography for evaluation of the activity of lapatinib, a dual inhibitor of the ErbB1 and ErbB2 tyrosine kinases, in patients with advanced tumors.* Jpn J Clin Oncol 2007;37(1):44-48.
428. KAWADA S., SUZUKI Y., HINOHARA S., KOIDE S., ONO Y., ASHIKAGA H. *Cancer screening with PET: advantages and limitations.* Rinsho Byori 2007;55(7):656-667.
429. BRAL S., VINH-HUNG V., EVERAERT H., DE CONINCK P., STORME G. *The use of molecular imaging to evaluate radiation fields in the adjuvant setting of breast cancer: A feasibility study.* Strahlenther Onkol 2008;184(2):100-104.
430. TAFRA L., CHENG Z., UDDO J., LOBRANO M.B., STEIN W., BERG W.A., ET AL. *Pilot clinical trial of 18F-fluorodeoxyglucose positron-emission mammography in the surgical management of breast cancer.* Am J Surg 2005;190(4):628-632.
431. BUCHMANN I., RIEDMULLER K., HOFFNER S., MACK U., AULMANN S., HABERKORN U. *Comparison of 99mtechnetium-pertechnetate and 123iodide SPECT with FDG-PET in patients suspicious for breast cancer.* Cancer Biother Radiopharm 2007;22(6):779-789.
432. VEIT-HAIBACH P., ANTOCH G., BEYER T., STERGAR H., SCHLEUCHER R., HAUTH E.A., ET AL. *FDG-PET/CT in restaging of patients with recurrent breast cancer: possible impact on staging and therapy.* Br J Radiol 2007;80(955):508-515.
433. YANG W.T., LANE D.L., LE-PETROSS H.T., ABRUZZO L.V., MACAPINLAC H.A. *Breast lymphoma: imaging findings of 32 tumors in 27 patients.* Radiology 2007;245(3):692-702.
434. RUIBAL A., MALDONADO A., SALMÓN A.S., LEZ-ALENDA J., BARANDELA J. *18FDG-PET in patients with in situ breast carcinomas. A cause of false negative results.* Med Clin 2008;130(9):332-333.
435. RAILEANU I., GRAHEK D., MONTRAVERS F., KERROU K., AIDE N., YOUNSI N., ET AL. *Comparison of (18F)-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and technetium bisphosphonate bone scintigraphy to detect bone metastases in patients with breast cancer.* MED NUCL 2004;28(7):297-303.

## ANEXO I. ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

### MEDLINE (PUBMED)

RESULTADO: 376 REFERENCIAS

1. "Positron-Emission Tomography"[Mesh]
2. (pet?ct) or (pet next ct) or (positron emission tomography/computed tomography) or (positron emission tomography-computed tomography)
3. 1 OR 2
4. "Fluorodeoxyglucose F18"[Mesh]
5. fdg or fdg-f18 or 18f-dg or 18fdg or fdg-glucose or fluorodeoxyglucose or fluoro-d-glucose or fluoro-deoxy-d-glucose or fluoro-deoxy-glucose or fluoro-deoxyglucose or 18f-deoxy-d-glucose or 18f-deoxyfluoroglucose or 18f-deoxyglucose or fdg-pet or 18fdg-pet or 18f-dg-pet or fdg-imaging or 18fdg-hypermetabolism or 18fdg-hypometabolism or 18fdg-uptake or 18fdg-pet-examination or 18fdg-positron or 18fdg-positron-emission or 18fdg-based
6. 4 OR 5
7. "Breast Neoplasms"[Mesh]
8. 3 AND 6 AND 7
9. Limits: Fecha publicación: Nov 2003 – Mayo 2008

### EMBASE (DATASTARWEB)

RESULTADO: 363 REFERENCIAS

1. (POSITRON-EMISSION-TOMOGRAPHY#.DE.)
2. (pet-ct) OR (positron ADJ emission ADJ tomography ADJ computed ADJ tomography) OR (pet ADJ ct) OR (PET ADJ computed)
3. 1 OR 2
4. (FLUORODEOXYGLUCOSE-F-18#.DE.)
5. (fdg OR fdg-f18 OR 18f-dg OR 18fdg OR fdg-glucose OR fluorodeoxyglucose OR fluoro-d-glucose OR fluoro-deoxy-d-glucose OR fluoro-deoxy-glucose OR fluoro-deoxyglucose OR 18f-deoxy-d-glucose OR 18f-deoxyfluoroglucose OR 18f-deoxyglucose OR fdg-pet OR 18fdg-pet OR 18f-dg-pet OR fdg-imaging OR 18fdg-hypermetabolism OR 18fdg-hypometabolism OR 18fdg-uptake OR 18fdg-pet-examination OR 18fdg-positron OR 18fdg-positron-emission OR 18fdg-based)
6. 4 or 5
7. (Breast-Cancer#.DE.)
8. 3 AND 6 AND 7
9. Limits: (YEAR=2007 OR YEAR=2006 OR YEAR=2005 OR YEAR=2004)

**IME (CSIC)**

RESULTADO: 0 REFERENCIAS

1. mama
2. PET
3. FDG
4. 1 AND 2 AND 3
5. Limits: Publication Year from 2007

**SRDB COCHRANE (BIBLIOTECA COCHRANE PLUS)**

RESULTADO: 9 REFERENCIAS

1. "Positron-Emission Tomography"[Mesh]
2. (positron NEXT emission NEXT tomography)
3. PET
4. 1 OR 2 OR 3
5. "Breast Neoplasms"[Mesh]
6. ((breast OR mama) AND (cancer OR tumor OR neoplasm))
7. 5 OR 6
8. 4 AND 7

**CRD DATABASE (CENTRE FOR REVIEWS AND DISSEMINATION)**

RESULTADO: 5 REFERENCIAS

1. MeSH Positron-Emission Tomography
2. (pet-ct) OR (positron emission tomography computed tomography) OR (pet ct) OR (PET computed)
3. 1 OR 2
4. MeSH Fluorodeoxyglucose F18
5. (fdg OR fdg-f18 OR 18f-dg OR 18fdg OR fdg-glucose OR fluorodeoxyglucose OR fluoro-d-glucose OR fluoro-deoxy-d-glucose OR fluoro-deoxy-glucose OR fluoro-deoxyglucose OR 18f-deoxy-d-glucose OR 18f-deoxyfluoroglucose OR 18f-deoxyglucose OR fdg-pet OR 18fdg-pet OR 18f-dg-pet OR fdg-imaging OR 18fdg-hypermetabolism OR 18fdg-hypometabolism OR 18fdg-uptake OR 18fdg-pet-examination OR 18fdg-positron OR 18fdg-positron-emission OR 18fdg-based)
6. 4 OR 5
7. MeSH Breast Neoplasms
8. 3 AND 6 AND 7

## ANEXO II. ARTÍCULOS EXCLUIDOS EN ESTA REVISIÓN

Tabla 16. Artículos no incluidos / excluidos de PET en cáncer de mama.

Motivos de la no inclusión/exclusión	Artículos no incluidos/excluidos
Un único caso o un número de pacientes inferior al requerido en los criterios de inclusión	Owaki <sup>160</sup> , Kyoung <sup>161</sup> , Jain <sup>162</sup> , Yu <sup>163</sup> , Nair <sup>164</sup> , Rubello <sup>165</sup> , Nguyen <sup>166</sup> , Krynycky <sup>167</sup> , Leboeuf <sup>168</sup> , Kim <sup>169</sup> , García <sup>170</sup> , Choi <sup>171</sup> , Shigesawa <sup>172</sup> , Hsu <sup>173</sup> , Kumar <sup>174</sup> , Wasylw <sup>175</sup> , Liu <sup>176</sup> , Luthra <sup>177</sup> , Jacene <sup>178</sup> , Laoutliev <sup>179</sup> , Jandali <sup>180</sup> , Asakura <sup>181</sup> , Kashima <sup>182</sup> , Rhee <sup>183</sup> , Grubstein <sup>184</sup> , Frings <sup>185</sup> , Spitzer <sup>186</sup> , Biersack <sup>187</sup> , Menter <sup>188</sup> , Gil <sup>189</sup> , Raileanu <sup>190</sup> , Uluoglu <sup>191</sup> , Baslaim <sup>192</sup> , Kanne <sup>193</sup> , Nofech <sup>194</sup> , Facchini <sup>195</sup> , Tsujikawa <sup>196</sup> , Jain <sup>197</sup> , Gencosmanoglu <sup>198</sup> , Tolaney <sup>199</sup> , Ho <sup>200</sup> , Kinge <sup>201</sup> , Ho <sup>202</sup> , Chang <sup>203</sup> , Nguyen <sup>204</sup> , Basu <sup>205</sup> , Metrard <sup>206</sup> , Mathew <sup>207</sup> , Dockery <sup>208</sup> , Das <sup>209</sup> , Sass <sup>210</sup> , Won <sup>211</sup> , Morimoto <sup>212</sup> , Marchand <sup>213</sup> , Shah <sup>214</sup> , Milan <sup>215</sup> , Ersoy <sup>216</sup> , Chen <sup>217</sup> , Konecky <sup>218</sup> , Roy <sup>219</sup> , Gusakova <sup>220</sup> , Hall <sup>221</sup> .
Editoriales, cartas al director, comentarios	Port <sup>222</sup> , Newman <sup>223</sup> , Hayanga <sup>224</sup> , Meyer <sup>225</sup> , Mankoff <sup>226</sup> , Bland <sup>227</sup> , García <sup>228</sup> , Fogelman <sup>70</sup> , Schillaci <sup>229</sup> , Semple <sup>230</sup> , Gupta <sup>231</sup> , Intriago <sup>232</sup> , Freeman <sup>233</sup> , Antonarakis <sup>234</sup> , Kumar <sup>235</sup> , Belohlavek <sup>236</sup> , Cardillo <sup>237</sup> , Vicenzi <sup>238</sup> , Kumar <sup>103</sup> , Mankoff <sup>239</sup> , Berg <sup>101</sup> , Lizotte <sup>240</sup> , Lesslie <sup>241</sup> , Beresford <sup>242</sup> , Martínez <sup>243</sup> , Liu <sup>244</sup> , Noz <sup>245</sup> , Gulec <sup>246</sup> , Avril <sup>247</sup> , Levine <sup>248</sup> .
Revisiones narrativas	Williams <sup>249</sup> , Hall <sup>250</sup> , Tafra <sup>251</sup> , Byrne <sup>37</sup> , Benard <sup>252</sup> , Mortimer <sup>253</sup> , Chow <sup>254</sup> , Rousesse <sup>255</sup> , Lamy <sup>256</sup> , Bourguet <sup>257</sup> , Gorres <sup>258</sup> , Gil <sup>259</sup> , Domínguez <sup>35</sup> , Weir <sup>260</sup> , McDonough <sup>261</sup> , Collier <sup>262</sup> , Siggelkow <sup>145</sup> , Krak <sup>263</sup> , Biersack <sup>264</sup> , Lind <sup>265</sup> , Scheidhauer <sup>266</sup> , Trifiro <sup>267</sup> , Crippa <sup>268</sup> , Zangheri <sup>143</sup> , Bombardieri <sup>269</sup> , Beresford <sup>270</sup> , Huglo <sup>271</sup> , Grahek <sup>272</sup> , Talbot <sup>273</sup> , Bourguet <sup>274</sup> , Giannopoulou <sup>275</sup> , Gallowitsch <sup>276</sup> , Quon <sup>277</sup> , Grahek <sup>107</sup> , Sloka <sup>278</sup> , Wallace <sup>279</sup> , Ollivier <sup>280</sup> , Rosen <sup>54</sup> , Buscombe <sup>281</sup> , Schuster <sup>282</sup> , Kumar <sup>283</sup> , Bartella <sup>284</sup> , Rain <sup>285</sup> , García <sup>286</sup> , Raileanu <sup>287</sup> , Zornoza <sup>18</sup> , Mourou <sup>288</sup> , Eubank <sup>289</sup> , Fogelman <sup>71</sup> , Langsteger <sup>290</sup> , Yang <sup>291</sup> , Haug <sup>48</sup> , Eubank <sup>292</sup> , Cuerva <sup>293</sup> , Joshi <sup>294</sup> , Avril <sup>137</sup> , Groheux <sup>295</sup> , Wood <sup>296</sup> , Khatcheressian <sup>297</sup> , Paul <sup>298</sup> , McKillop <sup>299</sup> , Iany <sup>300</sup> , Hodgson <sup>136</sup> , Miller <sup>301</sup> , Podoloff <sup>134</sup> , Czernin <sup>302</sup> , Kuehl <sup>303</sup> , Fletcher <sup>304</sup> , Malkowski <sup>305</sup> , Blankenberg <sup>306</sup> , Lim <sup>53</sup> , Rosen <sup>54</sup> , Brenne <sup>307</sup> , Avril <sup>148</sup> , Eubank <sup>31</sup> , Schirrmeyer <sup>308</sup> , Margolis <sup>309</sup> , Blodgett <sup>310</sup> , Kumar <sup>311</sup> , LePetross <sup>131</sup> , Hansen <sup>312</sup> , Iaguru <sup>313</sup> , Gulec <sup>314</sup> .
Meta-análisis	Isasi <sup>135</sup> , Shie <sup>141</sup> , Facey <sup>156</sup> , Sloka <sup>129</sup> .
Informes	Lema <sup>140</sup> , Blue Cross and Blue Shield <sup>315</sup> , Agency for Health Technology Assessment in Poland <sup>316</sup> , Documento de consenso francés <sup>317</sup> , Escalona <sup>127</sup> .
Se comparan varios radiofármacos PET o no incluyen la FDG	Zhang <sup>318</sup> , Loo <sup>319</sup> , Monazzam <sup>320</sup> , Al-Saeedi <sup>321</sup> , Been <sup>322</sup> , Smyczek <sup>323</sup> , Linden <sup>324</sup> , Mathews <sup>325</sup> , Chen <sup>326</sup> , Pio <sup>327</sup> , DeNardo <sup>328</sup> , deVries <sup>329</sup> , Kenny <sup>330</sup> , Yoshida <sup>331</sup> , Mercer <sup>332</sup> , Groves <sup>333</sup> , Kurdziel <sup>334</sup> , Boswell <sup>335</sup> , Beer <sup>336</sup> , Palmedo <sup>337</sup> , Sundararajan <sup>57</sup> , Salskov <sup>338</sup> , Kwee <sup>339</sup> .
Sólo se refieren a aspectos técnicos de la PET (utilidad del SUV, comparación de este índice con otros, etc.)	Wade <sup>340</sup> , Korn <sup>341</sup> , Higashi <sup>342</sup> , Tamaki <sup>343</sup> , Kumar <sup>64</sup> , Heiba <sup>344</sup> , Kenny <sup>345</sup> , Lemstra <sup>346</sup> , Buck <sup>347</sup> , Beresford <sup>348</sup> , Rousseau <sup>349</sup> , Semple <sup>350</sup> , Kumar <sup>351</sup> , Tran <sup>352</sup> , Jacene <sup>353</sup> , Tsushima <sup>354</sup> , Inoue <sup>66</sup> , Kumar <sup>355</sup> , Eberling <sup>356</sup> , Hansen <sup>357</sup> , Smith <sup>358</sup> , Abreu <sup>359</sup> , Weinberg <sup>360</sup> , Pawlak <sup>361</sup> , Reznik <sup>362</sup> , Ikenaga <sup>363</sup> , Zytoon <sup>364</sup> , Ueda <sup>365</sup> , Nakai <sup>88</sup> , Lin <sup>366</sup> , Kaida <sup>367</sup> , Basu <sup>368</sup> , Basu <sup>369</sup> , Ramtahalsing <sup>370</sup> , Reed <sup>371</sup> , Rodrigues <sup>372</sup> , Thie <sup>373</sup> , Basu <sup>374</sup> , Halac <sup>375</sup> , Magri <sup>376</sup> .
Se estudian aspectos no clínicos	Basu <sup>377</sup> , Dehdashti <sup>378</sup> , Shimoda <sup>379</sup> , Monazzam <sup>380</sup> , Li <sup>381</sup> , Bernhard <sup>382</sup> , Moy <sup>383</sup> , McLarty <sup>384</sup> , Choe <sup>385</sup> , Padhani <sup>386</sup> , Yu <sup>387</sup> , Tian <sup>388</sup> , Mavi <sup>389</sup> , Doot <sup>390</sup> , Beer <sup>391</sup> , Kumar <sup>392</sup> , Hentschel <sup>393</sup> , Zhang <sup>394</sup> , Abramson <sup>395</sup> .
Experimentación en animales	Gangloff <sup>396</sup> , Liu <sup>397</sup> .
Idioma (chino, húngaro, japonés)	Franke <sup>398</sup> , Suzuki <sup>399</sup> , Zytoon <sup>400</sup> , Tayama <sup>401</sup> , Nakamura <sup>402</sup> , Momiyama <sup>403</sup> , Koga <sup>404</sup> , Suzuki <sup>405</sup> , Shibata <sup>406</sup> , Can <sup>407</sup> , Ziolkowska <sup>408</sup> , Zhao <sup>409</sup> , sin autores <sup>410</sup> .
No se ha podido recuperar el documento a texto completo	Bellon <sup>133</sup> , van der Hoeven <sup>411</sup> , Pecking <sup>412</sup> , Ben-Haim <sup>413</sup> .
PET realizada por otras indicaciones clínicas	Cachin <sup>150</sup> , Couturier <sup>151</sup> , Chen <sup>152</sup> , Semple <sup>414</sup> , Kim <sup>415</sup> , Klaeser <sup>416</sup> , Groheux <sup>417</sup> , Du <sup>418</sup> , Tateishi <sup>153</sup> , Schwarz <sup>419</sup> , Specht <sup>420</sup> , McDermott <sup>421</sup> , Whitman <sup>422</sup> , Seemann <sup>423</sup> , Berriolo <sup>424</sup> , Kojima <sup>425</sup> , Ford <sup>426</sup> , Kawada <sup>427</sup> , Ueda <sup>365</sup> , Kawada <sup>428</sup> , Bral <sup>429</sup> .
No aportan datos de efectividad diagnóstica	Tafra <sup>430</sup> , Buchmann <sup>431</sup> , Veit-Haibach <sup>432</sup> , Yang <sup>433</sup> , Ruibal <sup>434</sup> , Raileanu <sup>435</sup> .

## ANEXO III. TABLAS DE EVIDENCIA CIENTÍFICA

Tabla 17. Tablas de extracción de datos de PET en cáncer de mama. Características de los estudios. Análisis de la evidencia y calidad metodológica.

<b>ESTUDIO</b> Autor, año de publicación, centro, periodo de estudio. Tipo histológico y estadio tumoral.	<b>Nº de sujetos</b> Casos/ Controles (internos)	<b>Tipo de estudio</b>	<b>Indicaciones contempladas</b>	<b>Equipo PET utilizado.</b> Tipo de análisis de las imágenes.	<b>Otras pruebas diagnósticas realizadas antes de la PET</b>	<b>Prueba de referencia</b>	<b>Grupo de comparación</b> claramente identificado libre de la patología en cuestión	<b>Estándares diagnósticos objetivos</b>	<b>Interpretación de la PET sin conocimiento de la prueba estándar</b>	<b>Interpretación de los estándares diagnósticos sin conocimiento del resultado de la PET</b>	<b>Niveles de evidencia y grados de recomendación según el CEBM de Oxford</b>
Barranger E <sup>86</sup> 2003 Hosp. Tenon, París. Francia. Marzo a sept-03.  Estadio precoz. Clínicamente sin afectación axilar (ganglios no palpables). Sin tto previo. Ca ductal invasivo.	32 15/17	Consecutivo Prospectivo	Estadificación axilar inicial precirugía	Cámara PET de coincidencia de triple cabezal.  No corrección por atenuación.  Solo análisis visual.	Linfogamma- grafía con sulfuro de albúmina colidal-99mTc a 28 pacientes.  Linfografía con tinta azul a todas.	Biopsia del ganglio centinela a todas las pacientes seguida de disección ganglionar axilar.	Sí	Sí	Sí	Sí	1b A

**Tabla 17. Tablas de extracción de datos de PET en cáncer de mama. Características de los estudios. Análisis de la evidencia y calidad metodológica. (continuación)**

<b>ESTUDIO Autor, año de publicación, centro, periodo de estudio. Tipo histológico y estado tumoral.</b>	<b>Nº de sujetos Casos/ Controles (internos)</b>	<b>Tipo de estudio</b>	<b>Indicaciones contempladas</b>	<b>Equipo PET utilizado. Tipo de análisis de las imágenes.</b>	<b>Otras pruebas diagnósticas realizadas antes de la PET</b>	<b>Prueba de referencia</b>	<b>Grupo de compara- ción claramente identificado libre de la patología en cuestión</b>	<b>Estándares diagno- sticos objetivos</b>	<b>Interpretación de la PET sin conocimiento de la prueba estándar</b>	<b>Interpre- tación de los estándares diagnósticos sin conocimiento del resultado de la PET</b>	<b>Niveles de evidencia y grados de recomendación según el CEBM de Oxford</b>
Gallowitsch HJ <sup>123</sup> 2003 Austria.  Recurrencia o metástasis locales, linfáticas o a distancia y/o elevación de MMTT.  17 invasivo ductal, 5 lobular, 2 ductal in situ 38 invasivos	62 47/15	Retrospectivo Análisis prospectivo de las imágenes.	Recurrencia local y metástasis a distancia	PET dedicado  Sí corrección por atenuación.  Análisis visual.	Mamografía, TAC, RM, Rx, gammagrafía ósea, ECO, MMTT.	Histología si recurrencia local o axilar. Seguimiento clínico y radiológico (8-54 meses) incluyendo PET, TAC, RM y gammagrafía ósea.	Sí	Sí	No	No	3b B

Tabla 17. Tablas de extracción de datos de PET en cáncer de mama. Características de los estudios. Análisis de la evidencia y calidad metodológica. (continuación)

ESTUDIO Autor, año de publicación, centro, periodo de estudio. Tipo histológico y estadio tumoral.	Nº de sujetos Casos/ Controles (internos)	Tipo de estudio	Indicaciones contempladas	Equipo PET utilizado. Tipo de análisis de las imágenes.	Otras pruebas diagnósticas realizadas antes de la PET	Prueba de referencia	Grupo de comparación claramente identificado libre de la patología en cuestión	Estándares diagnósticos objetivos	Interpretación de la PET sin conocimiento de la prueba estándar	Interpretación de los estándares diagnósticos sin conocimiento del resultado de la PET	Niveles de evidencia y grados de recomendación según el CEBM de Oxford
Eubank WB <sup>122</sup> 2004 Univ Washington-Seattle. EEUU. Ene-98 a mayo-02  Ca avanzado tras tto.  83 ductal infiltrante 11 lobular infiltrante 2 mucinosos 5 otros 24 desconocido  Tiempo medio entre diagnóstico y PET: 50,7 meses (3-324 m).	125 (2 hombres) Sólo resultados en 61.	Consecutivo Retrospectivo	- 43 evaluar la respuesta al tto o la viabilidad tras tto. - 39 detectar recurrencia local para intentar tto agresivo local. - 25 por hallazgos no concluyentes en otras pruebas diagnósticas. - 5 por elevación de MMTT. - 13 re-estadificación ante metástasis ya conocidas.  Impacto en el tto.	PET dedicado  Sí corrección por atenuación.  Análisis visual y SUV	TAC, RM, gammagrafía ósea  17,9 días antes de la PET (entre 0-95 días)	En 61 casos: - 23 por histología - 38 por seguimiento (2 meses de media)  64 casos no se confirmaron.	Sí	Sí	No	Sí	3b B

**Tabla 17. Tablas de extracción de datos de PET en cáncer de mama. Características de los estudios. Análisis de la evidencia y calidad metodológica. (continuación)**

<b>ESTUDIO</b> Autor, año de publicación, centro, periodo de estudio. Tipo histológico y estadio tumoral.	<b>Nº de sujetos</b> Casos/ Controles (internos)	<b>Tipo de estudio</b>	<b>Indicaciones contempladas</b>	<b>Equipo PET utilizado.</b> Tipo de análisis de las imágenes.	<b>Otras pruebas diagnósticas realizadas antes de la PET</b>	<b>Prueba de referencia</b>	<b>Grupo de comparación claramente identificado libre de la patología en cuestión</b>	<b>Estándares diagnósticos objetivos</b>	<b>Interpretación de la PET sin conocimiento de la prueba estándar</b>	<b>Interpretación de los estándares diagnósticos sin conocimiento del resultado de la PET</b>	<b>Niveles de evidencia y grados de recomendación según el CEBM de Oxford</b>
Fehr MK <sup>119</sup> 2004 Suiza.  Pre-tratamiento. Tumor de <3 cm (estadio precoz) sin sospecha clínica de metástasis axilares (ganglios no palpables).	24 14/10	Prospectivo	Estadificación axilar inicial	PET dedicado  Sí corrección por atenuación.  Análisis visual.	Linfogamma-grafía con albúmina coloidal-99mTc y con tinta azul.  Biopsia ganglio centinela.	Diseción ganglionar axilar (en el siguiente mes de la PET)	Sí	Sí	Sí	Sí	2b B
Grahek D <sup>118</sup> 2004 Hosp. Tenon, París. Francia. Desde jul-97.  Sospecha de recurrencia por elevación de MMTT o por MDC no concluyentes.	75 57/18	Serie de casos. Restrospectivo.	Recurrencia local y/o a distancia	PET de coincidencia de doble y triple cabezal.  No corrección por atenuación.  Análisis visual.	MMTT MDC	Histología en 26 y seguimiento en 49 (1 año).  Cuestionario para valorar impacto en manejo de los pacientes.	Sí	Sí	Sí	Sí	3b B

Tabla 17. Tablas de extracción de datos de PET en cáncer de mama. Características de los estudios. Análisis de la evidencia y calidad metodológica. (continuación)

ESTUDIO Autor, año de publicación, centro, periodo de estudio. Tipo histológico y estadio tumoral.	Nº de sujetos Casos/ Controles (internos)	Tipo de estudio	Indicaciones contempladas	Equipo PET utilizado. Tipo de análisis de las imágenes.	Otras pruebas diagnósticas realizadas antes de la PET	Prueba de referencia	Grupo de comparación claramente identificado libre de la patología en cuestión	Estándares diagnósticos objetivos	Interpretación de la PET sin conocimiento de la prueba estándar	Interpretación de los estándares diagnósticos sin conocimiento del resultado de la PET	Niveles de evidencia y grados de recomendación según el CEBM de Oxford
Lovrics PJ <sup>87</sup> 2004 Canadá. Dic-99 a ene-03  No tratadas. Estadios I y II.	90 59/31	Cohorte prospectiva Muestra consecutiva	Ver afectación ganglionar axilar (estadificación axilar inicial)	PET dedicado  No corrección por atenuación.  Análisis visual y SUV.	Linfogammagrafía con sulfuro coloidal e intraoperatoria con tinta azul	Diseción axilar Biopsia del ganglio centinela.	Sí	Sí	Sí	Sí	1b A
Marshall C <sup>115</sup> 2004 Lincoln, Inglaterra.  Localmente avanzado  16 invasivo ductal 1 lobular invasivo 2 mixtos 1 metaplásico	25 Todas tienen tumor maligno	Prospectivo	Detección de tumor maligno primario	PET de coincidencia  Sólo análisis visual.	Mamografía ECO MMTT Gammagrafía ósea Rx tórax	Cirugía en 20 pacientes y biopsia core en todas.	No	Sí	No	No	4 C

**Tabla 17. Tablas de extracción de datos de PET en cáncer de mama. Características de los estudios. Análisis de la evidencia y calidad metodológica. (continuación)**

<b>ESTUDIO Autor, año de publicación, centro, período de estudio. Tipo histológico y estadio tumoral.</b>	<b>Nº de sujetos Casos/ Controles (internos)</b>	<b>Tipo de estudio</b>	<b>Indicaciones contempladas</b>	<b>Equipo PET utilizado. Tipo de análisis de las imágenes.</b>	<b>Otras pruebas diagnósticas realizadas antes de la PET</b>	<b>Prueba de referencia</b>	<b>Grupo de compara- ción claramente identificado libre de la patología en cuestión</b>	<b>Estándares diagno- sticos objetivos</b>	<b>Interpretación de la PET sin conocimiento de la prueba estándar</b>	<b>Interpreta- ción de los estándares diagnósticos sin conocimiento del resultado de la PET</b>	<b>Niveles de evidencia y grados de recomendación según el CEBM de Oxford</b>
Wahl RL <sup>95</sup> 2004 EEUU. Jul-96 a jul- 00.  Sin tratamiento previo.  234 ductal infiltrante 30 lobular infiltrante 27 mixtos 17 otros	308 109/199	Cohorte prospectiva Multicéntrico	Ver afectación ganglionar axilar (estadificación axilar inicial)	PET dedicado  Sí corrección por atenuación.  Análisis visual y SUV.	Examen físico	Histopatología de disección ganglionar axilar.	Sí	Sí	Sí	Sí	1b A
Zornoza G <sup>120</sup> 2004 Clínica Universitaria de Navarra, España.  Sin sospecha clínica de afectación axilar. Pre- tratamiento. 167 ductal infiltrante 16 lobular infiltrante 8 in situ 9 otros	Grupo I: 100 pacientes solo PET.  Grupo II: 100 pacientes, PET y biopsia del ganglio centinela.	Cohorte prospectiva	Ver afectación ganglionar axilar (estadificación axilar inicial)	PET dedicado  Sí corrección por atenuación.  Análisis visual y SUV.	Grupo II: si PET era negativa, estudio de ganglio centinela con tinta azul.	Grupo I: disección axilar en todas. Grupo II: si PET negativa en axila, biopsia del ganglio centinela. Para PET o biopsia positivas, disección axilar.	Sí	Sí	Sí	No	2b B

Tabla 17. Tablas de extracción de datos de PET en cáncer de mama. Características de los estudios. Análisis de la evidencia y calidad metodológica. (continuación)

ESTUDIO Autor, año de publicación, centro, periodo de estudio. Tipo histológico y estadio tumoral.	Nº de sujetos Casos/ Controles (internos)	Tipo de estudio	Indicaciones contempladas	Equipo PET utilizado. Tipo de análisis de las imágenes.	Otras pruebas diagnósticas realizadas antes de la PET	Prueba de referencia	Grupo de comparación claramente identificado libre de la patología en cuestión	Estándares diagnósticos objetivos	Interpretación de la PET sin conocimiento de la prueba estándar	Interpretación de los estándares diagnósticos sin conocimiento del resultado de la PET	Niveles de evidencia y grados de recomendación según el CEBM de Oxford
Abe K <sup>109</sup> 2005 Universidad de Kyushu, Japón.  Estudio de metástasis óseas sin tratamiento QT/RT previo. Varios estadios tumorales (I a IV).	44 14/30	Serie de casos Retrospectivo	Detección de mts óseas: comparación de PET y gammagrafía ósea	PET dedicado  Sí corrección por atenuación.  Análisis visual.	Gammagrafía ósea	Biopsia. Seguimiento radiológico (>6 meses)	Sí	Sí	Sí	No	3b B
Fueger BJ <sup>99</sup> 2005 UCLA, EEUU. Ago-02 a nov-03.  Sospecha de recurrencia por elevación MMTT y MDC no concluyentes. 36 ductal infiltrante 7 lobular infiltrante 7 mixto 8 otros	58 33/25	Serie de casos Retrospectivo	Re-estadificación (local y a distancia)  Comparan capacidad diagnóstica de la PET sola y de la PET-TAC	PET-TAC  Sí corrección por atenuación.  Análisis visual.	MMTT MDC	Seguimiento clínico o radiológico (9±4,4 meses), o histopatología de biopsia.	Sí	Sí	Sí	Sí	3b B

**Tabla 17. Tablas de extracción de datos de PET en cáncer de mama. Características de los estudios. Análisis de la evidencia y calidad metodológica. (continuación)**

<b>ESTUDIO</b> Autor, año de publicación, centro, periodo de estudio. Tipo histológico y estadio tumoral.	<b>Nº de sujetos</b> Casos/ Controles (internos)	<b>Tipo de estudio</b>	<b>Indicaciones contempladas</b>	<b>Equipo PET utilizado.</b> Tipo de análisis de las imágenes.	<b>Otras pruebas diagnósticas realizadas antes de la PET</b>	<b>Prueba de referencia</b>	<b>Grupo de comparación claramente identificado libre de la patología en cuestión</b>	<b>Estándares diagnósticos objetivos</b>	<b>Interpretación de la PET sin conocimiento de la prueba estándar</b>	<b>Interpretación de los estándares diagnósticos sin conocimiento del resultado de la PET</b>	<b>Niveles de evidencia y grados de recomendación según el CEBM de Oxford</b>
Landheer M <sup>111</sup> 2005 Bélgica.  17 tras cirugía de tumor primario 25 por sospecha de recurrencia	42	Serie de casos Prospectivo	Estadificación inicial en mujeres de alto riesgo o Recurrencia	PET dedicado  Sí corrección por atenuación.  Análisis visual.	Rx tórax ECO hepática Gammagrafía ósea.  Si sospecha de recurrencia, también mamografía o ECO mama y biopsia.	Histología. Seguimiento radiológico (RM o TAC).  Tiempo medio de 11 meses (0-26 m)	Sí	Sí	Sí	Sí	1b A
Nakai T <sup>88</sup> 2005 Hosp. Kyoto, Japón. Sep-03 a dic-04  Estudiar metástasis óseas, sin tratamiento previo sobre las mismas.	89 55/34	Serie de casos consecutivos Restrospectivo	Metástasis óseas Comparan PET y gamma ósea	PET dedicado  Sí corrección por atenuación.  Análisis visual y SUV.	Gammagrafía ósea SPECT óseo TAC de 16 cortes	Biopsia y RM	Sí	Sí	Sí	Sí	3b B
Rosen E <sup>116</sup> 2005 Universidad de Duke, EEUU.  Pacientes con alta sospecha mamográfica de tumor maligno.	23 pacientes - 20 lesiones malignas - 3 lesiones benignas	Cohorte de pacientes Prospectivo	Diagnóstico de tumor maligno primario	Mamógrafo PET dedicado  Análisis visual.	Mamografía y/o ECO mama	Biopsia core guiada por imagen y mamografía.	Sí	Sí	Sí	No	2b B

Tabla 17. Tablas de extracción de datos de PET en cáncer de mama. Características de los estudios. Análisis de la evidencia y calidad metodológica. (continuación)

ESTUDIO Autor, año de publicación, centro, periodo de estudio. Tipo histológico y estadio tumoral.	Nº de sujetos Casos/ Controles (internos)	Tipo de estudio	Indicaciones contempladas	Equipo PET utilizado. Tipo de análisis de las imágenes.	Otras pruebas diagnósticas realizadas antes de la PET	Prueba de referencia	Grupo de comparación claramente identificado libre de la patología en cuestión	Estándares diagnósticos objetivos	Interpretación de la PET sin conocimiento de la prueba estándar	Interpretación de los estándares diagnósticos sin conocimiento del resultado de la PET	Niveles de evidencia y grados de recomendación según el CEBM de Oxford
Tatsumi M <sup>100</sup> 2005 Johns Hopkins Medical Institutions, EEUU.  Jul-01 a dic-02.	75 24/51	Serie de casos Retrospectivo	Valorar información adicional aportada por la PET-TAC frente a la PET sola, Y comparar con la TAC. - 8 estadificación inicial - 52 recurrencia - 15 seguimiento	PET-TAC  Sí corrección por atenuación.  Análisis visual.		Histología de cirugía o biopsia. Seguimiento clínico y radiológico medio de 28 meses (21-36 meses) con TAC con contraste.	Sí	Sí	Sí	Sí	2b B
Uematsu T <sup>110</sup> 2005 Shizuoka Cancer Center Hospital, Japón.  Pacientes con tumor primario o recurrente.	15 8/7	Serie de casos Prospectivo	Detección de metástasis óseas: - 7 estadificación inicial - 8 recurrencia	PET dedicado  Sí corrección por atenuación.  Análisis visual.	Rastreo óseo con SPECT de dos cabezas TAC	TAC, RM. Seguimiento clínico mínimo de 12 meses.	Sí	Sí	Sí	Sí	2b B
Berg WA <sup>94</sup> 2006 EEUU.  Tumor Primario. Varios tipos histológicos.	77 42/35	Cohorte Consecutiva Prospectivo Ensayo multicéntrico	Diagnóstico inicial de malignidad	Mamógrafo PET (PEM).  Sí corrección por atenuación.  Análisis visual y SUV.	Mamografía ECO RM Exploración física	Histología a los 30 días	Sí	Sí	Sí	Sí	1b A

**Tabla 17. Tablas de extracción de datos de PET en cáncer de mama. Características de los estudios. Análisis de la evidencia y calidad metodológica. (continuación)**

<b>ESTUDIO Autor, año de publicación, centro, periodo de estudio. Tipo histológico y estadio tumoral.</b>	<b>Nº de sujetos Casos/ Controles (internos)</b>	<b>Tipo de estudio</b>	<b>Indicaciones contempladas</b>	<b>Equipo PET utilizado. Tipo de análisis de las imágenes.</b>	<b>Otras pruebas diagnósticas realizadas antes de la PET</b>	<b>Prueba de referencia</b>	<b>Grupo de comparación claramente identificado libre de la patología en cuestión</b>	<b>Estándares diagnósticos objetivos</b>	<b>Interpretación de la PET sin conocimiento de la prueba estándar</b>	<b>Interpretación de los estándares diagnósticos sin conocimiento del resultado de la PET</b>	<b>Niveles de evidencia y grados de recomendación según el CEBM de Oxford</b>
Chung A <sup>98</sup> 2006 LA, EEUU. Nov-01 a ago-05.  Ca invasivo Sin cirugía axilar ni QT previas. 46 ductal invasivo 5 lobular invasivo 3 mixtos	51 pacientes	Serie de casos Retrospectivo	Estadificación axilar inicial	PET dedicado  Sí corrección por atenuación.  Análisis visual.	Linfogammagrafía con sulfuro coloidal o tinta azul.	Histología de biopsia del ganglio centinela o disección ganglionar axilar.	Sí	Sí	Sí	No	3b B

**Tabla 17. Tablas de extracción de datos de PET en cáncer de mama. Características de los estudios. Análisis de la evidencia y calidad metodológica. (continuación)**

ESTUDIO Autor, año de publicación, centro, período de estudio. Tipo histológico y estadio tumoral.	Nº de sujetos Casos/ Controles (internos)	Tipo de estudio	Indicaciones contempladas	Equipo PET utilizado. Tipo de análisis de las imágenes.	Otras pruebas diagnósticas realizadas antes de la PET	Prueba de referencia	Grupo de comparación claramente identificado libre de la patología en cuestión	Estándares diagnósticos objetivos	Interpretación de la PET sin conocimiento de la prueba estándar	Interpretación de los estándares diagnósticos sin conocimiento del resultado de la PET	Niveles de evidencia y grados de recomendación según el CEBM de Oxford
<p>Gil-Rendo A<sup>112</sup> 2006 Clínica Universitaria de Navarra, España.</p> <p>Pre-tratamiento.</p> <p>No sospecha clínica ni radiológica de afectación axilar.</p> <p>No estadios III ni IV.</p> <p>230 ductal invasivo 26 lobular invasivo 10 intraductales 9 otros.</p>	275 142/133	Serie de casos Prospectivo	Estadificación axilar inicial Impacto en el tto	PET dedicado Sí corrección por atenuación. Análisis visual y SUV.		- 150 disección axilar independientemente del resultado de la PET. - 125 biopsia del ganglio centinela si PET negativa. Si biopsia positiva para mts, se realiza disección. Si biopsia negativa, estudio inmunocitoquímico.	Sí	Sí	Sí	Sí	1b A
<p>Guillemard S<sup>108</sup> 2006 Montpellier, Francia.</p> <p>Asintomáticas con MDC negativos pero elevación del CA 15-3.</p>	14 8 /6	Serie de casos Prospectivo	Recurrencia en pacientes con elevación del CA 15-3.	PET-TAC Sí corrección por atenuación. Análisis visual.	No se especifica	Biopsia o cirugía. Seguimiento clínico de al menos 6 meses.	Sí	Sí	No	No	3b B

**Tabla 17. Tablas de extracción de datos de PET en cáncer de mama. Características de los estudios. Análisis de la evidencia y calidad metodológica. (continuación)**

<b>ESTUDIO Autor, año de publicación, centro, periodo de estudio. Tipo histológico y estadio tumoral.</b>	<b>Nº de sujetos Casos/ Controles (internos)</b>	<b>Tipo de estudio</b>	<b>Indicaciones contempladas</b>	<b>Equipo PET utilizado. Tipo de análisis de las imágenes.</b>	<b>Otras pruebas diagnósticas realizadas antes de la PET</b>	<b>Prueba de referencia</b>	<b>Grupo de compara- ción claramente identificado libre de la patología en cuestión</b>	<b>Estándares diagnós- ticos objetivos</b>	<b>Interpretación de la PET sin conocimiento de la prueba estándar</b>	<b>Interpreta- ción de los estándares diagnósticos sin conocimiento del resultado de la PET</b>	<b>Niveles de evidencia y grados de recomendación según el CEBM de Oxford</b>
Kumar R <sup>121</sup> 2006 Philadelphia, EEUU.  Sin ganglios axilares palpables y sin clínica. Pre- tratamiento.  63 ductales 9 mixtos 6 lobular 2 otros	80 44/36	Prospectivo	Detección inicial de metástasis axilares	PET dedicado  Sí corrección por atenuación.  Análisis visual y SUV.	Linfogammagrafía con sulfuro coloidal y con tinta azul.	Biopsia del ganglio centinela en 72 pacientes. Dissección axilar a todas.	Sí	Sí	Sí	Sí	1b A
Port RS <sup>97</sup> 2006 MSKCC Nueva York, EEUU. Oct-01 a marzo-04.  Candidatas a cirugía 40 IIb 21 IIIA 7 oculto 12 recurrencia locoregional	80  (2 casos no se confirmaron)	Serie de casos. Ensayo Prospectivo	Estudio de extensión a distancia en tumores operables.  Influencia en el manejo terapéutico.	PET dedicado y PET-TAC desde ene- 2002.  Sí corrección por atenuación.  Análisis visual.	TAC tórax, abdominal y de pelvis Gamma ósea	Biopsia Seguimiento a largo plazo	Sí	Sí	Sí	Sí	1b A

Tabla 17. Tablas de extracción de datos de PET en cáncer de mama. Características de los estudios. Análisis de la evidencia y calidad metodológica. (continuación)

ESTUDIO Autor, año de publicación, centro, período de estudio. Tipo histológico y estadio tumoral.	Nº de sujetos Casos/ Controles (internos)	Tipo de estudio	Indicaciones contempladas	Equipo PET utilizado. Tipo de análisis de las imágenes.	Otras pruebas diagnósticas realizadas antes de la PET	Prueba de referencia	Grupo de comparación claramente identificado libre de la patología en cuestión	Estándares diagnósticos objetivos	Interpretación de la PET sin conocimiento de la prueba estándar	Interpretación de los estándares diagnósticos sin conocimiento del resultado de la PET	Niveles de evidencia y grados de recomendación según el CEBM de Oxford
Radan L <sup>117</sup> 2006 Haifa, Israel.  Previamente tratadas Sospecha de recurrencia por elevación de MMTT.	46 30/16	Serie de casos Retrospectivo	Recurrencia en pacientes con elevación de MMTT Influencia en el manejo clínico	PET-TAC dedicado  Sí corrección por atenuación.  Análisis visual.	TAC de alta resolución con contraste a 37 pacientes	Histología en 11. Seguimiento clínico y/o radiológico medio de 22 meses (10-33 m)	Sí	Sí	Sí	No	2b B
Santiago J <sup>105</sup> 2006 MSKCC Nueva York, EEUU. Mayo-96 a julio-00 Ya tratadas  116 ductal infiltrante 9 lobular infiltrante 1 ductal in situ 7 mixtos.	133	Serie de casos Retrospectivo	- 63 dudosa recurrencia o mts - 33 re-estadificación - 31 sospecha clínica de recurrencia - 15 elevación MMTT  Influencia en el manejo clínico.	PET dedicado  Sí corrección por atenuación.  Análisis visual y SUV.	No se especifica	Biopsia. Seguimiento clínico al menos de 6 meses o radiológico	Sí	Sí	Sí	No	3b B
Stadnik TW <sup>96</sup> 2006 Bruselas, Bélgica. Hasta oct-04. No han recibido tratamiento.	10 5/5	Prospectivo  Ensayo fase III no-randomizado, comparativo  Multicéntrico.	Estadificación inicial axilar	PET dedicado  Sí corrección por atenuación.  Análisis visual.	Comparan con RM con contraste (USPIO)	Dissección ganglionar axilar (a los 0-6 días)	No	Sí	Sí	No	4 C

Tabla 17. Tablas de extracción de datos de PET en cáncer de mama. Características de los estudios. Análisis de la evidencia y calidad metodológica. (continuación)

ESTUDIO Autor, año de publicación, centro, periodo de estudio. Tipo histológico y estadio tumoral.	Nº de sujetos Casos/ Controles (internos)	Tipo de estudio	Indicaciones contempladas	Equipo PET utilizado. Tipo de análisis de las imágenes.	Otras pruebas diagnósticas realizadas antes de la PET	Prueba de referencia	Grupo de comparación claramente identificado libre de la patología en cuestión	Estándares diagnósticos objetivos	Interpretación de la PET sin conocimiento de la prueba estándar	Interpretación de los estándares diagnósticos sin conocimiento del resultado de la PET	Niveles de evidencia y grados de recomendación según el CEBM de Oxford
Wolfort RM <sup>92</sup> 2006 LA, EEUU. Ene-00 a nov-04.  9 en estadio II y 14 en estadio III  Sospecha clínica de recurrencia. Previamente tratadas.  22 ductal infiltrante 1 lobular infiltrante	23 16/7	Serie de casos consecutivos Restrospectivo	Recurrencia	PET dedicado  Sólo análisis visual.	Mamografía TAC Rx tórax RM Gammagrafía ósea	Biopsia sola en 1 paciente; Seguimiento radiológico solo en 5; Ambos, en 17 pacientes.	No	Sí	No	No	4C
Aide NH <sup>106</sup> 2007 Caen, Francia. Mar-01 a jun-05. Ca ductal invasivo 20 Ca lobular invasivo 10 Otros 5	33 pacientes 34 estudios PET para el análisis	Retrospectivo	Elevación de MMTT en recurrencias ocultas.	PET dedicado. Sí corrección por atenuación. Análisis visual.	Gammagrafía ósea, ECO abdominal, Rx tórax, mamografía.	Histología. Seguimiento clínico y radiológico de al menos 12 meses.	Sí	Sí	Sí	No se dice, pero se supone que sí.	2b B

**Tabla 17. Tablas de extracción de datos de PET en cáncer de mama. Características de los estudios. Análisis de la evidencia y calidad metodológica. (continuación)**

<b>ESTUDIO Autor, año de publicación, centro, periodo de estudio. Tipo histológico y estadio tumoral.</b>	<b>Nº de sujetos Casos/ Controles (internos)</b>	<b>Tipo de estudio</b>	<b>Indicaciones contempladas</b>	<b>Equipo PET utilizado. Tipo de análisis de las imágenes.</b>	<b>Otras pruebas diagnósticas realizadas antes de la PET</b>	<b>Prueba de referencia</b>	<b>Grupo de comparación claramente identificado libre de la patología en cuestión</b>	<b>Estándares diagnósticos objetivos</b>	<b>Interpretación de la PET sin conocimiento de la prueba estándar</b>	<b>Interpretación de los estándares diagnósticos sin conocimiento del resultado de la PET</b>	<b>Niveles de evidencia y grados de recomendación según el CEBM de Oxford</b>
ÇermikTF <sup>89</sup> 2007 Hospital Universitario de Pennsylvania, EEUU. Ca invasivo 137. Ca in situ 25. Ninguna había recibido tratamiento previo a PET.	240 (en 10 pacientes, tumor bilateral)	Prospectivo. Muestra consecutiva.	Detección del tumor primario, estadificación precirugía. Impacto en el manejo y planificación del tratamiento.  Solo da datos sobre afectación axilar.	PET dedicado. Sí corrección por atenuación. Análisis visual y SUV.	RM, ECO, TAC, Mamografía.	Histología	Sí	Sí	Sí	No se dice, pero se supone que sí	1b A
Haug AR <sup>113</sup> 2007 Universidad de Munich. Alemania.	34	Prospectivo	Sospecha de recurrencia ante elevación de MMTT.	PET-TAC TAC con contraste iv. Sí corrección por atenuación. Análisis visual y SUV.	Rx, RM, rastreo óseo.	Histología y seguimiento clínico de al menos 12 meses.	Sí	Sí	Sí	Sí	1b A
Iagaru A <sup>102</sup> 2007 Los Angeles, EEUU. Jun-02 a may-05.	21 pacientes: Grupo A: 6 PET-TAC y RM preoperatorias.  Grupo B: 15 PET-TAC y RM postoperatorias.	Retrospectivo. Series de casos.	Estadificación inicial en 6 pacientes. Recurrencia en 15.	PET-TAC. Sí corrección por atenuación.  Análisis visual.	RM dinámica de 1,5 T, con contraste de mama.	- Histología en 17 - Seguimiento clínico en 4.	Sí	Sí	No se dice	No se dice	4 C

Tabla 17. Tablas de extracción de datos de PET en cáncer de mama. Características de los estudios. Análisis de la evidencia y calidad metodológica. (continuación)

ESTUDIO Autor, año de publicación, centro, periodo de estudio. Tipo histológico y estadio tumoral.	Nº de sujetos Casos/ Controles (internos)	Tipo de estudio	Indicaciones contempladas	Equipo PET utilizado. Tipo de análisis de las imágenes.	Otras pruebas diagnósticas realizadas antes de la PET	Prueba de referencia	Grupo de comparación claramente identificado libre de la patología en cuestión	Estándares diagnósticos objetivos	Interpretación de la PET sin conocimiento de la prueba estándar	Interpretación de los estándares diagnósticos sin conocimiento del resultado de la PET	Niveles de evidencia y grados de recomendación según el CEBM de Oxford
Mustafa S <sup>114</sup> 2007 Hospital Lincoln, Reino Unido. Tumor primario grande o localmente avanzado: Ca ductal invasivo 19 Ca lobular invasivo 2 Otros 4 2 tumores recurrentes.	27	Prospectivo	Estadificación axilar en tumores grandes o localmente avanzados.	Gammacámara de doble cabezal: PET de coincidencia. Análisis visual.	No	Histología: En 21, cirugía. En 6, biopsia antes de cirugía y/o RT se dió QT u HT.	Sí	Sí	Sí	Sí	2b B
Piperkova E <sup>104</sup> 2007 Nueva York, EEUU. Ductal invasivo 38 Lobular invasivo 18 Mixto 4	49 60 tumores 1 <sup>arios</sup> 70 estudios PET	Retrospectivo	Estadificación inicial (9), re-estadificación (34), seguimiento tras cirugía y planificación de RT (8), evaluación de la respuesta a la QT (19).	PET-TAC Sí corrección por atenuación. Análisis visual y SUV.	TAC con contraste iv no-iónico, sobre regiones seleccionadas.	Histología en 51 y seguimiento clínico y radiológico en 19, de 3-24 meses.	Sí	Sí	Sí	No se dice (se puede suponer que sí)	2b B

**Tabla 17. Tablas de extracción de datos de PET en cáncer de mama. Características de los estudios. Análisis de la evidencia y calidad metodológica. (continuación)**

<b>ESTUDIO</b> Autor, año de publicación, centro, periodo de estudio. Tipo histológico y estadio tumoral.	<b>Nº de sujetos</b> Casos/ Controles (internos)	<b>Tipo de estudio</b>	<b>Indicaciones contempladas</b>	<b>Equipo PET utilizado.</b> Tipo de análisis de las imágenes.	<b>Otras pruebas diagnósticas realizadas antes de la PET</b>	<b>Prueba de referencia</b>	<b>Grupo de comparación claramente identificado libre de la patología en cuestión</b>	<b>Estándares diagnósticos objetivos</b>	<b>Interpretación de la PET sin conocimiento de la prueba estándar</b>	<b>Interpretación de los estándares diagnósticos sin conocimiento del resultado de la PET</b>	<b>Niveles de evidencia y grados de recomendación según el CEBM de Oxford</b>
Veronesi U <sup>90</sup> 2007 Milán, Italia. Sept 03-abril-05. Sin evidencia de metástasis axilares. Ductal invasivo 194 Lobular invasivo 29 Otros 23	236 103 / 133	Prospectivo. Series de casos consecutiva.	Estadificación axilar inicial: detección metástasis ocultas en axila.	PET-TAC. Sí corrección por atenuación. Análisis visual y SUV (patológico si $SUV \geq 1,2$ )	Biopsia del ganglio centinela.	Histología: PAAF o BAG	Sí	Sí	Sí	Sí	1b A
Schmidt GP <sup>93</sup> 2008 Alemania. Se desconoce tipo histológico y estadio tumoral.	33	Prospectivo. Serie consecutiva.	Recurrencia: sospecha clínica (9), sospecha radiológica (14), y elevación de MMTT (10).	PET-TAC. Sí corrección por atenuación. Análisis visual y SUV.	RM de cuerpo entero.	Histología y seguimiento radiológico de al menos 6 meses.	Sí	Sí	Sí	No se dice.	1b A

AP=anatomía patológica, PAAF=punción-aspiración con aguja fina, BAG=biopsia con aguja gruesa, PET=tomografía por emisión de positrones, Rx=radiografía, TAC=tomografía axial computerizada, ECO=ecografía, RM=resonancia magnética, MMTT=marcadores tumorales, SUV=standardized uptake value, QT=quimioterapia, RT=radioterapia, HT=hormonoterapia.

## ANEXO IV. TABLAS DE DATOS CUANTITATIVOS DE LOS ARTÍCULOS ORIGINALES

Tabla 18. Resultados de la PET en la valoración de afectación ganglionar axilar en cáncer de mama.

ESTUDIO (autor, año de publicación)	Nivel de evidencia	N	Observaciones	PET			
				VP	FP	FN	VN
Barranger E <sup>86</sup> 2003	1b A	32		3	0	12	17
Fehr MK <sup>119</sup> 2004	2b B	24		2	1	8	13
Lovrics PJ <sup>87</sup> 2004	1b A	90	PET vs disección ganglionar axilar vs biopsia de ganglio centinela	9	2	16	63
Wahl RL <sup>95</sup> 2004	1b A	308	Investigador 1	67	38	41	163
			Investigador 2	73	43	36	156
			Investigador 3	58	39	50	161
Zornoza G <sup>120</sup> 2004	2b B	200	PET en el total de pacientes	90	2	17	91
		100	PET en el grupo I	50	0	5	45
		100	PET en el grupo II	40	2	12	46
Chung A <sup>98</sup> 2006	3b B	60	Para un cut-off de SUV de 2,3	25	0	17	18
Gil-Rendo A <sup>112</sup> 2006	1b A	275		120	2	22	131
Kumar R <sup>121</sup> 2006	1b A	80	PET	16	2	20	42
Çermik TF <sup>89</sup> 2007	1b A	225	PET dedicado	46	15	39	125
Mustafa S <sup>114</sup> 2007	2b B	27	Gammacámara de doble cabezal: PET de coincidencia	10	0	2	15
Veronesi U <sup>90</sup> 2007	1b A	236	Metástasis ocultas axilares	38	5	65	128

FN=falsos negativos. FP=falsos positivos. MDC=métodos de diagnóstico convencional. PET=tomografía por emisión de positrones. SUV=standardized uptake value (valor de captación estándar). VP=verdaderos positivos. VN=verdaderos negativos.

**Tabla 19. Resultados de la PET en el diagnóstico de recurrencia local o a distancia en cáncer de mama**

ESTUDIO Autor, año. MDC empleados.	Nivel de evidencia	N	Observaciones	PET				MDC			
				VP	FP	FN	VN	VP	FP	FN	VN
Gallowitsch HJ <sup>123</sup> 2003  MDC: gammagrafía ósea para metástasis óseas. Otros métodos de imagen en recurrencias. MMTT: CA 15-3 y/o CEA.	3b B	38	Metástasis óseas	12	2	1	23	12	5	1	20
		62	Recurrencia local y/o a distancia	33	5	1	23	28	9	5	15
		31	Elevación de MMTT	22	2	1	6	20	1	3	7
		31	Sin elevación de MMTT	11	3	0	17	8	8	2	8
Eubank WB <sup>122</sup> 2004	3b B	61	Recurrencia	47	2	4	8				
Grahek D <sup>118</sup> 2004	3b B	75	Recurrencia local y/o a distancia	48	4	9	14				
Abe K <sup>109</sup> 2005 MDC: gammagrafía ósea.	3b B	44	Metástasis óseas	14	1	0	29	11	0	3	30
Fueger <sup>99</sup> 2005 Dan resultados de PET sola y de PET- TAC.	3b B	58	PET	28	7	5	18	-	-	-	-
		50	PET-TAC	31	4	2	13				
Landheer M <sup>111</sup> 2005	1b A	43	PET en general	20	8	1	14	-	-	-	-
		17	Recurrencia local	1	4	0	12				
		25	Metástasis a distancia	19	4	1	1				

**Tabla 19. Resultados de la PET en el diagnóstico de recurrencia local o a distancia en cáncer de mama (continuación)**

ESTUDIO Autor, año. MDC empleados.	Nivel de evidencia	N	Observaciones	PET				MDC			
				VP	FP	FN	VN	VP	FP	FN	VN
Nakai T <sup>88</sup> 2005 MDC: gammagrafía ósea.	3b B	89	Metástasis óseas	44	4	11	30	43	6	12	28
Tatsumi M <sup>100</sup> 2005 MDC: TAC con contraste. Dan resultados <b>por lesiones,</b> no por pacientes. 75 pacientes	2b B	82 lesiones	PET en general	60	9	9	4	47	11	22	2
		31 lesiones	Recurrencia axilar	25	1	3	2				
		14 lesiones	Recurrencia local	9	3	2	0				
		38 lesiones	Metástasis a distancia	26	5	4	3				
Uematsu T <sup>110</sup> 2005 MDC: gammagrafía ósea. Dan resultados <b>por lesiones,</b> no por pacientes.	2bB	15 pacientes 900 lesiones	Metástasis óseas	27	0	136	737	139	8	24	729
Guillemard S <sup>108</sup> 2006	3b B	14	Elevación de MMTT	7	0	1	6				
Port RS <sup>97</sup> 2006 MDC: gammagrafía ósea, TAC tórax y abdomen.	1b A	76	Metástasis a distancia	8	4	2	62	8	14	2	54

**Tabla 19. Resultados de la PET en el diagnóstico de recurrencia local o a distancia en cáncer de mama (continuación)**

ESTUDIO Autor, año. MDC empleados.	Nivel de evidencia	N	Observaciones	PET				MDC			
				VP	FP	FN	VN	VP	FP	FN	VN
Radan L <sup>117</sup> 2006 MDC: TAC con contraste.	2b B	46	Elevación de MMTT	27	4	3	12	14	9	6	8
Santiago J <sup>105</sup> 2006	3b B	133	Recurrencia	68	7	30	28				
Aide NH <sup>106</sup> 2007	2b B	33 pacientes (34 estudios PET)	Elevación del CA 15-3 Prevalencia=79,4%	21	2	6	5				
Haug AR <sup>113</sup> 2007. PET solo, TAC solo y PET-TAC (en este orden)	1b A	34 pacientes	Elevación de MMTT  Tablas 2x2 estimadas.	24 24	1 2	1 2	8 6	22	2	3	7
Schmidt GP <sup>93</sup> 2008	1b A	263 lesiones	Recurrencia	170	8	16	69	172	11	14	66
PET-TAC y RM de cuerpo entero. Análisis por <b>lesiones</b> , no por pacientes. 47 pacientes.		48 lesiones	Recurrencia axilar	21	1	1	25	16	6	6	20
		212 lesiones	Metástasis a distancia	147	7	15	43	154	4	8	46

TAC=tomografía axial computerizada. MDC=métodos de diagnóstico convencional. PET=tomografía por emisión de positrones.  
MMTT=marcadores tumorales.

**Tabla 20. Resultados de la PET en la valoración global del cáncer de mama**

ESTUDIO Autor, año.	Nivel de evidencia	N	Observaciones	PET-TAC				TAC con contraste				PET-TAC y TAC con contraste			
				VP	FP	FN	VN	VP	FP	FN	VN	VP	FP	FN	VN
Piperkova E <sup>104</sup> Análisis por lesiones.	2b B	49 pacientes 257 lesiones	Análisis global de todas las indicaciones.	221	2	5	29	198	18	28	13	221	0	3	29

TAC=tomografía axial computerizada. MDC=métodos de diagnóstico convencional. PET=tomografía por emisión de positrones.

**Tabla 21. Resultados de la PET en la valoración de tumoración maligna primaria de mama**

ESTUDIO Autor, año.	Nivel de evidencia	N	Observaciones	PET				MDC			
				VP	FP	FN	VN	VP	FP	FN	VN
Rosen E <sup>116</sup> 2005	2b B	24		18	2	3	1				
Berg WA <sup>94</sup> 2006	1b A	77 pacientes 92 lesiones	PEM	43	6	5	38				
			MDC (mamografía + ECO)					44	23	4	21
			PEM + MDC	47	26	1	18				

ECO=ecografía. MDC=métodos de diagnóstico convencional. PEM= mamógrafo PET.

**Tabla 22. Resultados de la PET en el diagnóstico de recurrencia local o a distancia en cáncer de mama.**

ESTUDIO Autor, año.	Indicaciones contempladas	N	Observaciones	PET				MDC			
				VP	FP	FN	VN	VP	FP	FN	VN
Marshall C <sup>115</sup> 2004	Enfermedad primaria	25	Los MDC son mamografía (línea superior) y ECO (línea inferior)	24	0	1	0	15	0	10	0
								22	0	3	0
Wolfort <sup>92</sup> 2006	Recurrencia	23		13	0	3	7	-	-	-	-
Stadnik TW <sup>96</sup> 2006	Estadificación inicial axilar	10	MDC: RM con contraste.	4	0	1	5	5	1	0	4
Iagaru A <sup>102</sup> 2007	Recurrencia local	15	PET-TAC y RM.	1	1	2	11	8	1	1	5
	Recurrencia axilar		PET-TAC	1	0	0	14				
	Metástasis a distancia		PET-TAC	5	1	0	9				

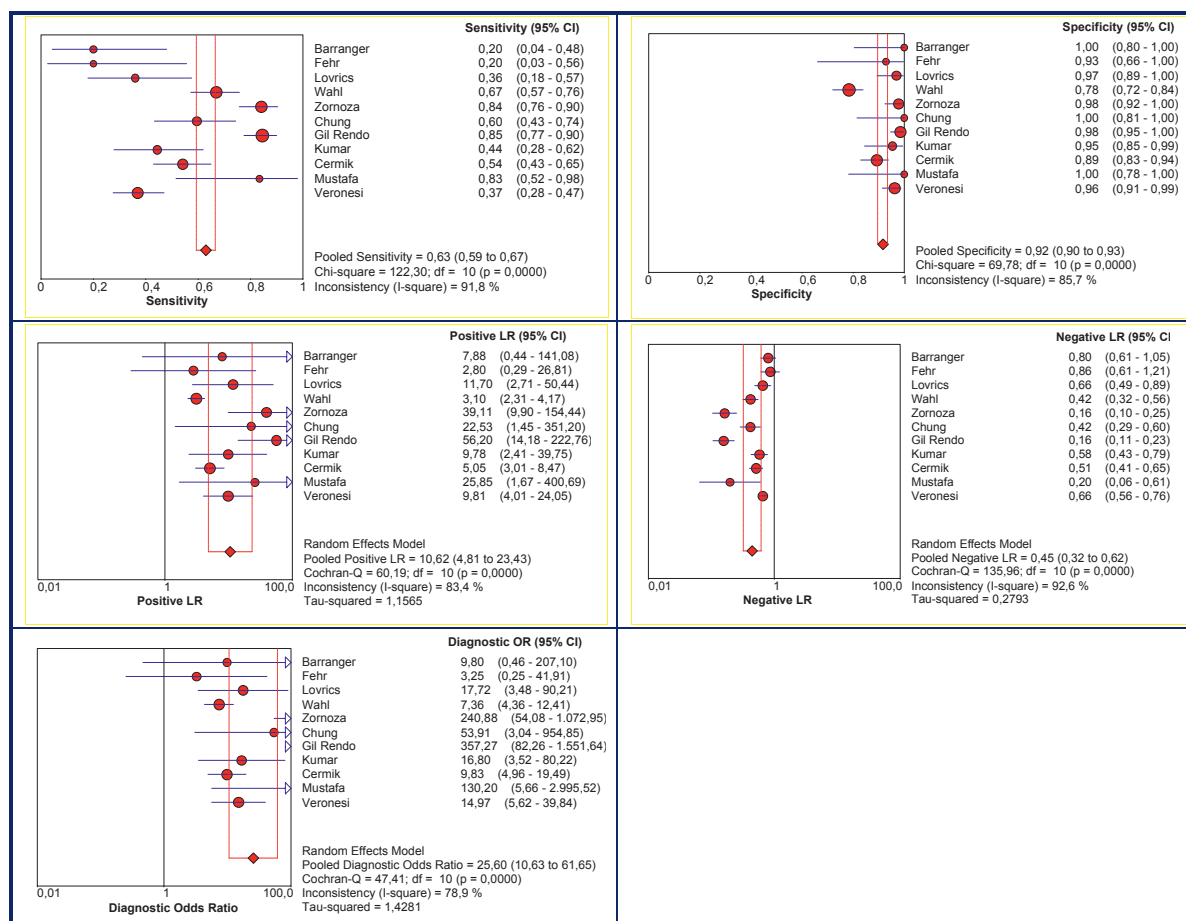
ECO=ecografía. MDC=métodos de diagnóstico convencional. PET=tomografía por emisión de positrones. RM=resonancia magnética.

## ANEXO V. OTROS GRÁFICOS DEL META-ANÁLISIS DE PET EN CÁNCER DE MAMA

En este ANEXO se presentan otros gráficos, correspondientes a los forest plots de los índices agregados y/o de las curvas SROC de la PET y de otros MDC resultantes de los diversos meta-análisis realizados para las diferentes indicaciones en cáncer de mama y que por la información que ofrecen se ha considerado de interés incluir en este informe en forma de anexo, fuera del documento principal.

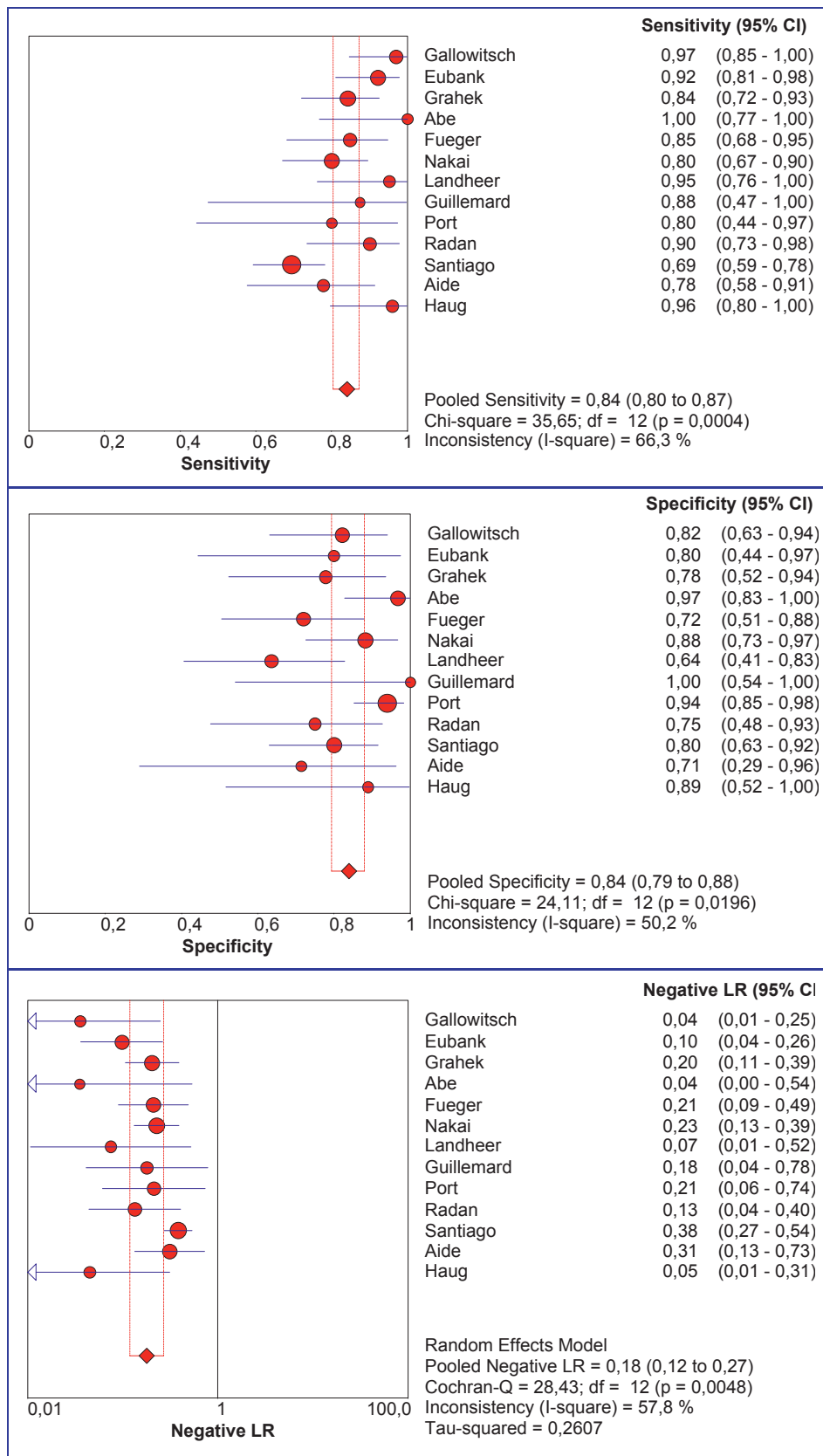
### 1. PET en la detección de afectación de ganglios axilares en cáncer de mama

Figura 17. Forest plots de los estimadores diagnósticos de PET en la estadificación inicial de ganglios axilares en cáncer de mama.



## 2. PET en recurrencia de cáncer de mama

Figura 18. Forest plots de Se, Sp y CPN de PET en detección de recurrencia local o a distancia de cáncer de mama.



### 3. MDC en recurrencia de cáncer de mama

Figura 19. Forest plots de los estimadores diagnósticos de los MDC en la recurrencia de cáncer de mama, en el subgrupo de pacientes con PET y MDC.

