

Papel de la PET-TC en la estadificación del cáncer localmente avanzado de mama

MARTA GARCÍA GARCÍA-ESQUINAS^{1,2}, CRISTINA RODRÍGUEZ REY², AÍDA ORTEGA CANDIL²

Servicios de ¹Radiología y ²Medicina Nuclear. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

RESUMEN

La tomografía por emisión de positrones (PET) es una modalidad de imagen esencial en el manejo de pacientes oncológicos. La disponibilidad de equipos PET/TC ha ido en aumento en los últimos años y en la estadificación del cáncer de mama localmente avanzado (CMLA) las guías actuales recomiendan su uso. En la detección de lesiones primarias en la mama no parece tener utilidad, ya que presenta una baja sensibilidad y algunas lesiones benignas pueden captar fluorodesoxiglucosa (FDG). La mamografía y la resonancia magnética (RM) de mama valoran mejor el tumor primario. En la estadificación ganglionar de la axila, la PET/TC ha demostrado ser inferior a la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC), fundamentalmente por la imposibilidad para detectar micrometástasis. Sin embargo, en pacientes con CMLA, la PET/TC es capaz de detectar adenopatías N3 no sospechadas o no detectadas con técnicas de imagen convencionales, lo que conlleva cambios en el manejo de las pacientes. En la detección de metástasis a distancia objetiva mayor número de lesiones, estadificando de forma más precisa la enfermedad. Por otra parte, los parámetros metabólicos medidos en la PET/TC presentan un importante valor pronóstico y se correlacionan con factores pronósticos clásicos.

PALABRAS CLAVE: PET/TC. Estadificación. Cáncer de mama. Factores pronósticos. Cáncer de mama localmente avanzado.

ABSTRACT

Positron emission tomography (PET) plays an essential role in the management of oncologic patients. The clinical utility of PET/CT in locally advanced breast cancer (LABC) staging is controversial. Current guidelines consider that it might play a secondary role in these patients. PET/CT does not seem to be useful in the detection of primary breast lesions as it shows low sensitivity and the fact that some benign breast lesions can show fluorodeoxyglucose (FDG) uptake must be considered. Thus, mammography and breast magnetic resonance imaging (MRI) are better tools in the assessment of the primary tumor. For axillar lymph node staging, selective lymph node biopsy (SLNB) has shown higher accuracy than PET, basically because PET has lower sensitivity in detecting lymph node micro metastases. However, in LABC patients, PET/CT can detect N3 lymph node disease unexpected or not detected by conventional imaging techniques, producing changes in the management of these patients. For detection of distant metastases, PET/CT detects more lesions, therefore the staging of the disease is more accurate. On the other hand, the metabolic parameters measured in PET/CT have an important prognostic value and are correlated with classical prognostic factors.

KEYWORDS: PET-TC. Staging. Breast cancer. Prognostic factors. Locally advanced breast cancer.

INTRODUCCIÓN A LA PET/TC

La tomografía por emisión de positrones (PET) es una modalidad de imagen esencial en el manejo de pacientes oncológicos. Detecta anomalías metabólicas asociadas a procesos neoplásicos, las cuales generalmente preceden a las alteraciones morfológicas. Los equipos que integran la PET con la tomografía computarizada (TC) (PET/TC) o la resonancia magnética (PET/RM) permiten la combinación de la imagen metabólica y anatómica en una misma exploración.

El trazador más empleado en la aplicación clínica oncológica de la PET es la 18 flúor-2-desoxiglucosa (18F-FDG). La FDG es un análogo de la glucosa que utiliza los mismos mecanismos de entrada a la célula que las moléculas de glucosa endógena (GLUT). Los tumores malignos con una elevada tasa metabólica tienden a consumir más glucosa (y, por tanto, FDG) que el tejido circundante. Tras la inyección intravenosa del radiotrazador, este es transportado al interior de la célula mediante un transportador de glucosa. Dado que las células tumorales malignas expresan un mayor número de transportadores, se produce un mayor flujo de glucosa al interior de esta.

Posteriormente, la FDG es fosforilada mediante una hexoquinasa y se transforma en FDG-6-fosfato, que no puede ser degradada por la vía de la glicólisis, por lo que queda "atrapada" en el interior de la célula, de tal modo que, cuanto más FDG se encuentre en el interior de la célula, mayor será la captación por parte del tumor.

Los estudios PET generalmente se interpretan tanto cualitativa como semicuantitativamente. El parámetro más empleado para la valoración semicuantitativa de la captación de FDG sigue siendo el SUVmax (*Standardized Uptake Value*). Se define por el cociente entre la concentración de FDG en un determinado tejido en MBq/g y la dosis inyectada en megabequerelios (MBq) dividida por el peso corporal en gramos (g).

La captación de la FDG no es específica de los tejidos tumorales. Los tejidos normales (como el cerebral o el del miocardio) y otros procesos patológicos no tumorales (como inflamaciones o infecciones) pueden captar FDG. Por ello, es necesario conocer la existencia de falsos positivos, especialmente en dichos procesos infecciosos o inflamatorios.

fundamentalmente debido a los avances en la detección de la enfermedad en fases tempranas y por los nuevos tratamientos (2). Con el fin de elegir el tratamiento más adecuado y de predecir el pronóstico de las pacientes, es de vital importancia estadificar la enfermedad de forma precisa. El papel de las técnicas de imagen también ha ido evolucionando en los últimos años. Son imprescindibles para determinar de forma adecuada la extensión de la enfermedad (3).

Dado que las pacientes con CMLA tienen una probabilidad relativamente alta de presentar metástasis, en el momento actual se recomienda una estadificación inicial mediante técnicas de imagen que valoren si existe enfermedad a distancia (4,5). Estudios recientes recomiendan realizarlas en estadios IIB o superiores (6).

En los últimos años la PET/TC ha ido cobrando mayor importancia en la estadificación del cáncer de mama (7,8). Hay estudios que demuestran que en el CMLA y en el cáncer de mama inflamatorio la PET/TC detecta ganglios extraaxilares y metástasis con elevada precisión (9,10).

La ESMO, en sus guías del 2020 afirma que, si hay disponibilidad, la PET/TC puede utilizarse en lugar de (y no además de) la TC y la gammagrafía ósea (11) y la SEOM en las guías del 2018 recomienda la realización de PET/TC en el estadije inicial del CMLA (5). Las guías de la NCCN, en la versión 4.2022 (12), no recomiendan el estadije rutinario en ausencia de síntomas de enfermedad metastásica. En caso de que exista sospecha de metástasis, la PET/TC puede realizarse al mismo tiempo que una TC diagnóstica, ya que puede ayudar a detectar enfermedad ganglionar y metastásica cuando se realiza de forma adicional al estadije convencional.

La disponibilidad de equipos PET/TC ha ido en aumento en los últimos años y en el momento actual, en la estadificación inicial del CMLA, puede considerarse como una técnica estándar y superior a los métodos convencionales. Conlleva una mayor precisión en la detección de lesiones con un importante impacto clínico y modificación en el manejo de estas pacientes (13). Afecta al 32 % del tratamiento con radioterapia, al 23 % de cirugías y al 25 % de recomendaciones de tratamientos quimioterápicos (14).

ESTADIFICACIÓN DEL TUMOR (T)

La estadificación del tumor (T) se basa en el tamaño y en el grado de invasión locorregional, que incluye la afectación de la piel, del pezón y de la pared torácica (15). Hay pocos estudios que hayan analizado el papel de la PET/TC en la valoración del tumor primario en la mama (16,17).

Tanto la TC como la PET tienen baja sensibilidad para detectar tumores de mama de pequeño tamaño

¹⁸F-FDG PET/TC Y ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER DE MAMA

El cáncer de mama constituye un importante problema de salud pública, tanto por su incidencia como por su mortalidad. En mujeres, es el cáncer más frecuentemente diagnosticado en todo el mundo y la primera causa de muerte (1). Sin embargo, en Europa, la mortalidad por cáncer de mama tiene una tendencia decreciente,

(< 1 cm). Además, algunos subtipos histológicos, como el lobulillar, pueden no presentar captación de FDG independientemente del tamaño (18,19). Por otra parte, lesiones benignas como los fibroadenomas y procesos inflamatorios o fisiológicos pueden dar falsos positivos (20,21). La PET/TC no se recomienda para caracterizar una lesión mamaria como maligna o benigna, pero ante una lesión incidental en la mama con captación de FDG sí se recomienda caracterizar la lesión mediante técnicas dirigidas (15). Dichas captaciones se han encontrado hasta en el 0,4 % de los estudios PET/TC y alcanzan un riesgo de malignidad del 48 % (22,23).

Para aumentar la precisión diagnóstica de la PET/TC se han desarrollado equipos PET dedicados al estudio de la mama (¹⁸F-FDG-mamografía emisión de positrones [PEM]) y estudios de fusión PET y RM (PET/MRM), que pueden considerarse una alternativa en la estadificación inicial del tumor mamario (T) (24,25).

ESTADIFICACIÓN GANGLIONAR (N)

La estadificación ganglionar de la axila con PET/TC se ha investigado de forma extensa en varias situaciones clínicas, aunque ha demostrado ser inferior a la biopsi selectiva del ganglio centinela (BSGC) fundamentalmente por la imposibilidad para detectar micrometástasis (26,27). Comparada con la RM parece tener menos sensibilidad para detectar metástasis ganglionares (27). Actualmente la BSGC continúa siendo el patrón de oro en la estadificación axilar en el cáncer de mama.

A pesar de que la PET ha demostrado escasa sensibilidad en la detección de la enfermedad axilar presenta una elevada especificidad y un alto valor predictivo positivo. Algunos autores sugieren realizar directamente disección axilar sin BSGC cuando la PET/TC demuestre una axila positiva (28,29). Sin embargo, de acuerdo a las guías y a los estudios actuales, los pacientes con axila positiva por PET/TC y con exploración clínica y ecografía negativas siguen requiriendo una BSGC (30).

Por otra parte, hay que tener en cuenta que procesos inflamatorios en el brazo o en el hombro pueden disminuir su valor predictivo positivo, en particular los ganglios reactivos típicamente observados 10 días después de la vacunación contra la COVID-19 (31). Así, un estudio de cohorte retrospectivo de 650 pacientes informó de la presencia de ganglios linfáticos axilares hipermetabólicos en el 14,5 % de los pacientes recientemente vacunados después de la primera dosis y en el 43,3 % de pacientes recientemente vacunados después de la segunda dosis (32). Otro estudio con 951 pacientes encontró que, mientras la mayoría de los casos con ganglios axilares con captación de FDG podían clasificarse como malignos o reactivos por la vacuna, hasta el 14,8 %

se consideraron inequívocos, incluso después de tener en cuenta el contexto clínico, los antecedentes oncológicos detallados y el estado de salud del paciente (33). Nuestra experiencia nos hace ser cautelosos en estas pacientes que han sido recientemente vacunadas. Es indispensable valorar en sucesivos controles la disminución del tamaño y fundamentalmente de la captación de FDG de estos ganglios en caso de ser reactivos a la administración de la vacuna. Por supuesto, en estas pacientes siempre se recomienda la vacunación en el miembro superior contrario a la mama en la que se localiza la lesión primaria (Fig. 1).

En pacientes con CMLA, incluyendo el cáncer inflamatorio, se ha visto que la PET/TC es capaz de detectar adenopatías N3 (infra- o supraclaviculares o en mama interna asociada a afectación axilar) no sospechadas y no detectadas con técnicas de imagen convencionales, con un cambio en el manejo y en el pronóstico, hasta en el 33-52 % de las pacientes (34,35). Se recomienda como exploración rutinaria (36).

DETECCIÓN DE METÁSTASIS (M)

La estadificación TNM categoriza la enfermedad metastásica en dos grupos: M0 sin evidencia de metástasis y M1 con presencia de metástasis (15).

Cuando hay metástasis a distancia, la enfermedad pasa a un estadio IV, independientemente del tamaño tumoral y de la afectación ganglionar locoregional. En los últimos años, los cambios en el tratamiento han mejorado la supervivencia a 5 años de las pacientes con enfermedad en estadio IV, que está cerca del 30 %, si bien este porcentaje varía de forma significativa según numerosos factores (37).

Múltiples estudios demuestran que la PET/TC estadifica la enfermedad de forma más precisa que las técnicas convencionales (38-40).

Para incrementar la precisión diagnóstica y la relación coste/utilidad de la PET/TC, los estudios se han centrado en definir los grupos de pacientes que más puedan beneficiarse de esta técnica. En pacientes con tamaño tumoral > 2-3 cm (al menos T2), en el cáncer inflamatorio y con afectación N2 el impacto de la PET/TC parece ser mayor (9,36). En pacientes con estadios II y III, hay trabajos que afirman que puede ser de gran valor la realización de la prueba previa a la quimioterapia neoadyuvante, ya que objetiva metástasis con un bajo porcentaje de falsos positivos (39,41) y demuestra metástasis ganglionares no sospechadas en el 23 % de las pacientes y de lesiones a distancia en el 14 % de estas (41) (Fig. 2).

En la actualidad, ya hay estudios que aluden al costo/efectividad de la PET/TC frente a los métodos convencionales en la estadificación del cáncer de mama (tienen una dosis de radiación similar) (42).

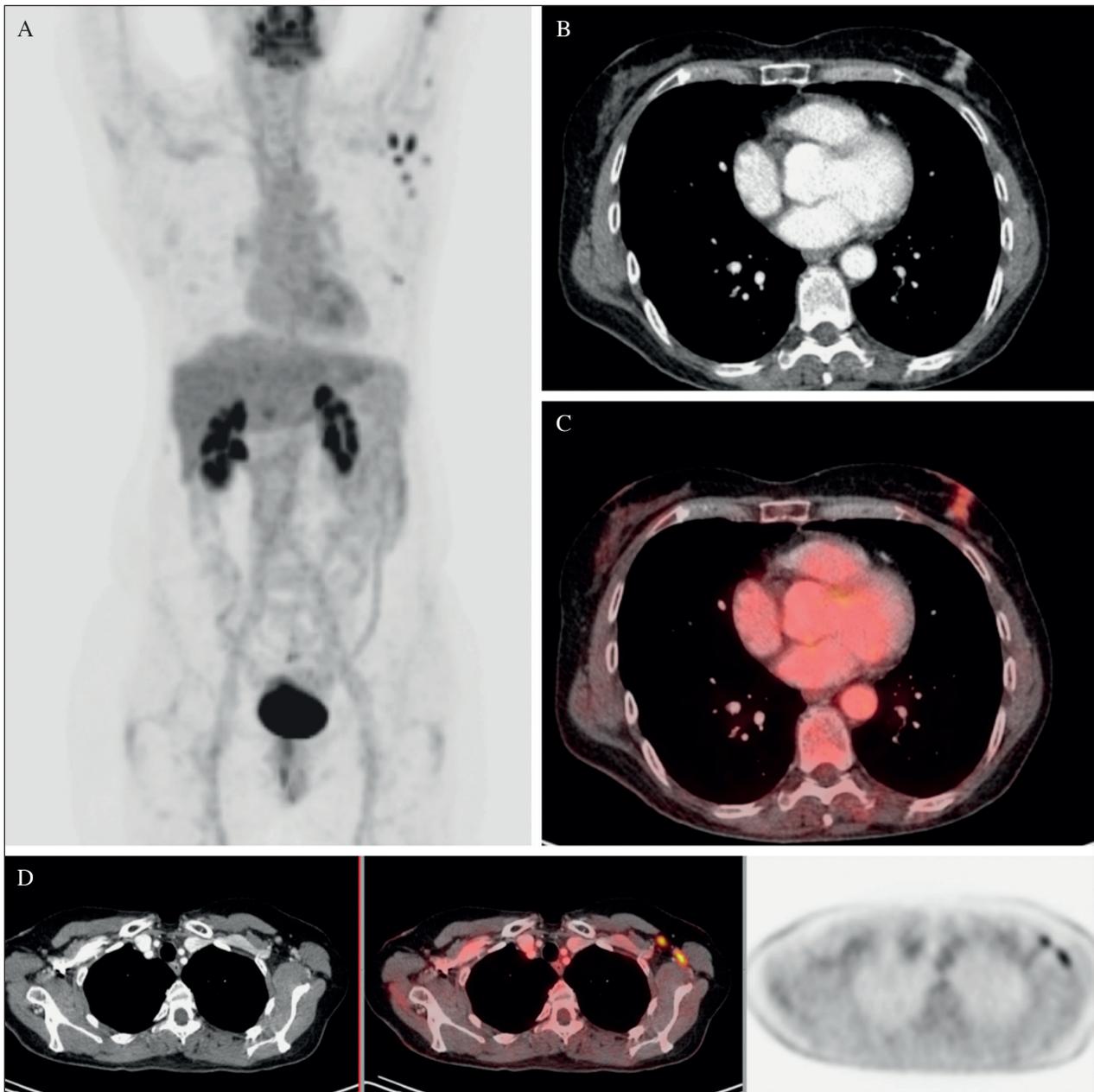


Fig. 1. Mujer de 45 años con nódulo de 1,9 cm en intercuadrantes externos de la mama izquierda, BIRADS 6, sin identificar ganglios patológicos en RM ni a la palpación en la axila ipsilateral. Se solicita PET-TC para estadificación inicial. A. MIP se aprecia captación leve de FDG de la lesión mamaria y múltiples depósitos en la axila izquierda. Corte axial TC (B) y fusión PET/TC (C) en los que se aprecia el nódulo en la mama izquierda, que muestra discreta captación de FDG (SUVmax 3,2). D. Corte axial de TC (izquierda), fusión PET/TC (centro) y PET (derecha) que muestran la presencia de varios ganglios axilares, todos ellos subcentimétricos, pero con intensa captación de FDG (SUVmax de hasta 6,2). La paciente había recibido tres días antes de la realización de la PET una dosis de vacuna frente a la COVID-19 (Moderna®), por lo que dichos ganglios se caracterizaron como reactivos. Se realizó cirugía conservadora de la mama junto con BSGC con resultado negativo para malignidad del ganglio centinela extirpado.

Las metástasis óseas son las más frecuentes en el cáncer de mama. La PET/TC ha demostrado tener una alta sensibilidad en la detección de metástasis líticas, incluso antes de la aparición de lesión morfológica en la TC (8). Las metástasis blásticas muestran menor actividad metabólica, pero pueden identificarse en el componente TC

del estudio (8). Por ello, en los casos en los que la estadificación se realice mediante esta técnica podría no ser necesaria complementarla con una gammagrafía ósea (12).

Respecto a las metástasis cerebrales, pueden no visualizarse en los estudios PET/TC de cuerpo completo, lo que condiciona falsos negativos y falsa sensación

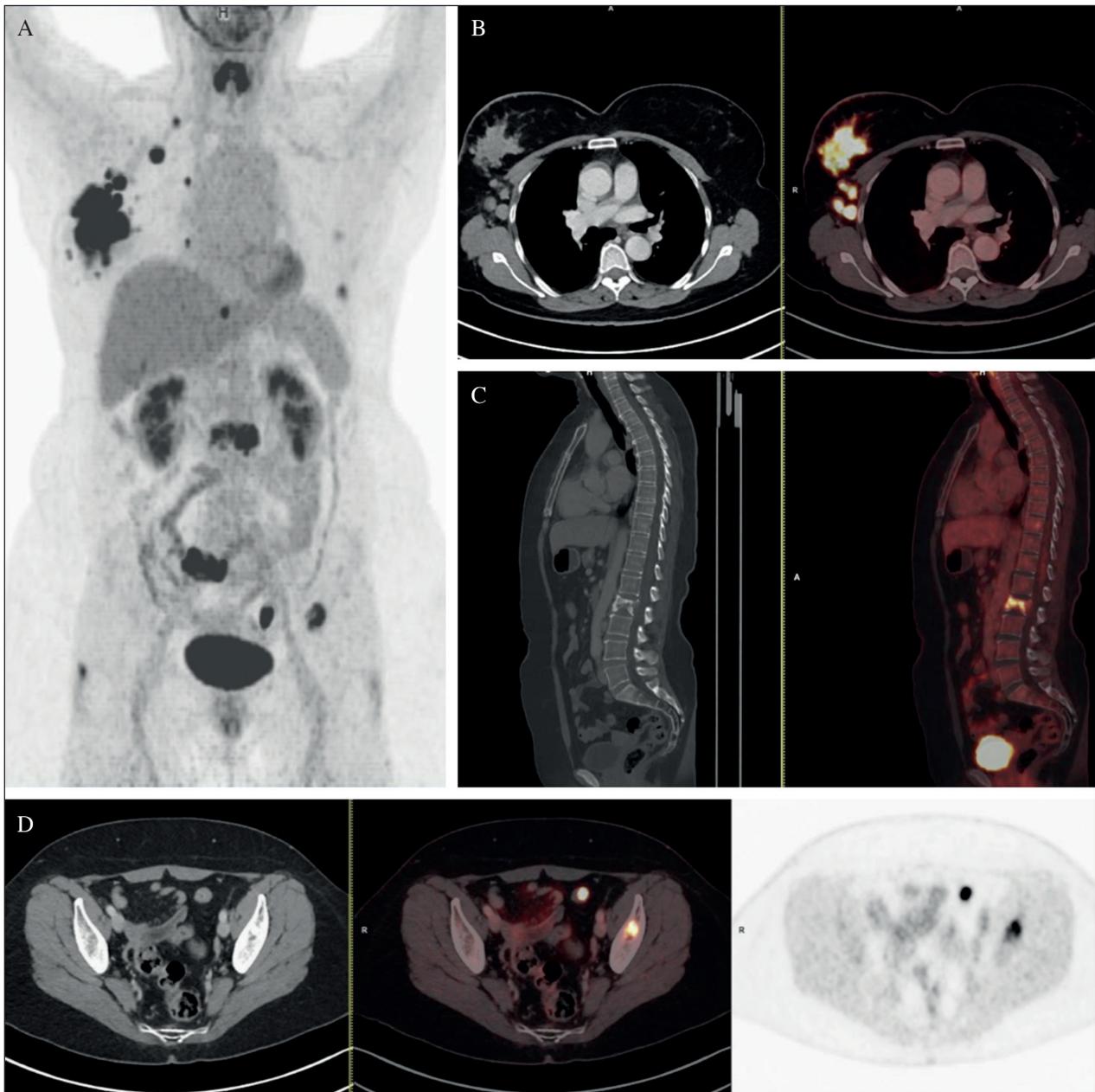


Fig. 2. Mujer de 57 años con masa en CSE de la mama derecha y adenopatías axilares palpables. Solicitan PET-TC como estudio de extensión. A. Proyección MIP (Maxium Intensity Projection) de cuerpo completo en la que se aprecian múltiples depósitos patológicos del radiotrazador en distintos territorios. B. Corte axial de imagen de TC (izquierda) y fusión PET/TC (derecha) en los que se aprecian una masa tumoral en mama derecha con extensa afectación ganglionar en axila ipsilateral. Todo ello muestra una intensa captación de FDG. C. Corte sagital con ventana ósea en el que se aprecia un depósito patológico de FDG en L2 (imagen de fusión PET/TC a la derecha). En la TC (izquierda) se aprecia una lesión blástica con disminución de la altura del cuerpo vertebral compatible con metástasis. D. Corte axial de pelvis (TC izquierda, fusión PET/TC en centro y PET a la derecha) en el que se aprecia una lesión en íliaco izquierdo de aspecto tumoral con captación del radiotrazador y un depósito focal en sigma. Se realiza colonoscopia en la que se detecta un pólipo pediculado de 12 mm compatible con adenoma tubulovelloso con displasia de alto grado.

de seguridad. Por ello, en pacientes con síntomas o con alto riesgo de metástasis intracraniales que necesiten una prueba de imagen podría ser más recomendable realizar una RM craneal (43).

En general, la PET tiene escasa sensibilidad para detectar nódulos pulmonares subcentimétricos y la afectación

pulmonar intersticial como la linfangitis carcinomatosa. No obstante, los equipos híbridos actuales disponen de una gran flexibilidad en la realización de estudios de TC con las características adecuadas para la detección de estas lesiones, independientemente de la captación del radiotrazador.

La sensibilidad para la detección de metástasis hepáticas es similar a la de las técnicas convencionales, especialmente cuando se utiliza contraste yodado intravenoso (44). Además, ayuda a clasificar hallazgos que son indeterminados en las demás pruebas de imagen.

VALOR PRONÓSTICO

A pesar de los avances en el diagnóstico y en el tratamiento del cáncer de mama, una de cada tres pacientes desarrollará metástasis en el transcurso de la enfermedad. Para optimizar el tratamiento oncológico y evitar sus efectos tóxicos a corto y largo plazo, es fundamental el desarrollo de técnicas que en la medida de lo posible ayuden a individualizar los tratamientos.

Los factores pronósticos más importantes en el cáncer de mama son, por una parte, la estadificación al diagnóstico (TNM) y los que determinan la naturaleza del tumor (RE, HER2, Ki-67, grado tumoral y tipo histológico). El estado de los receptores hormonales y el estado HER2 también son factores predictivos de respuesta al tratamiento (45).

La capacidad pronóstica de los estudios ^{18}F -FDG PET/TC en la estadificación de pacientes con CMLA se basa fundamentalmente en que:

1. Estadifica mejor la enfermedad que los métodos de imagen convencionales (38,39).
2. El metabolismo de la glucosa presenta una buena correlación con factores predictivos y pronósticos y puede ser un buen marcador subrogado para predecir la progresión tumoral (46-49) (Tabla I).
3. Los hallazgos y los parámetros del estudio inicial se relacionan de forma independiente con la supervivencia y el tiempo libre de enfermedad (TLE). La información obtenida en la PET/TC de estadificación (como la presencia o no de metástasis) es factor independiente para predecir la progresión de la enfermedad y la supervivencia

de las pacientes (38). El SUV_{max} también ha demostrado, en algunos trabajos, ser factor independiente en análisis multivariante para predecir la recaída y la supervivencia de las pacientes (50), especialmente en tumores triple negativos (51), aunque también en pacientes con tumores luminales (52).

NUEVOS RADIOFÁRMACOS

Se han desarrollado varios radiotrazadores para medir diferentes características del cáncer de mama, como proliferación, metástasis, hipoxia, estado de receptores, nivel de antígeno tumoral y respuesta terapéutica. La ^{18}F -fluorotimidina (^{18}F -FLT) es un marcador de proliferación celular que permite valorar la presencia de metástasis y valorar la respuesta al tratamiento (53,54). El ^{18}F -fluoromisonidazol (FMISO) es un marcador de hipoxia que se asocia a agresividad y a resistencia al tratamiento y que puede ayudar en la valoración del tratamiento y del pronóstico (55). El ^{68}Ga -antígeno específico de membrana de próstata (PSMA) es un trazador complementario estudiado en varios subtipos histológicos de cáncer de mama (56,57). La ^{18}F -colina es eficaz en la detección de metástasis leptomenígeas (58).

El ^{18}F -fluoroestradiol (FES) mide de forma no invasiva la expresión de receptores estrogénicos. Además, tiene utilidad como marcador pronóstico y en la evaluación de respuesta a tratamientos hormonales (59).

Además, el ^{68}Ga -inhibidor de la proteína de activación de fibroblastos (FAPI) surge como un prometedor radiotrazador en el diagnóstico del cáncer, aunque su papel y sus indicaciones todavía no están establecidas (60).

¿CUÁNDO HACER ^{18}F -FDG PET/TC EN LA ESTADIFICACIÓN DEL CMLA?

En estadios iniciales no parece tener ventajas sobre otros métodos y además puede conllevar un coste y una radiación innecesarios, retraso en el tratamiento y aumentar la ansiedad de las pacientes y el riesgo de pruebas invasivas por falsos positivos (48,53). Aunque no está del todo claro en qué estadios sería más beneficioso realizar la prueba, la evidencia científica demuestra que en los estadios en los que parece tener mayor utilidad es en la estadificación del CMLA y especialmente en el cáncer inflamatorio. La opinión más general es que no parece justificado realizarla en pacientes en estadio I y IIA y sí a partir de estadios IIB.

En cuanto al impacto según las características del tumor, aunque la captación de FDG depende del tipo histológico, del grado tumoral y del fenotipo, la gran mayoría de los tumores de mama presentan afinidad

TABLA I.

| <i>Factores predictivos/ pronósticos</i> | <i>Baja captación de FDG</i> | <i>Elevada captación de FDG</i> |
|--|----------------------------------|-------------------------------------|
| Tipo histológico | Lobulillar | Ductal |
| Grado nuclear | Bajo | Alto |
| RE/RP | Positividad | Negatividad |
| Positividad de Ki67 | Baja | Alta |
| Subtipo molecular | Luminales | TN, HER2- |

por la FDG. La escasa avidéz por la ^{18}F -FDG de los tumores lobulillares o el fenotipo luminal (46) pueden ser factores limitantes para detectar ganglios axilares y metástasis. No obstante, la PET/TC ha demostrado ser de utilidad para la estadificación inicial del cáncer de mama, independientemente del tipo de tumor (lobulillar o ductal), del fenotipo tumoral (TN, luminal o HER2+) y del grado tumoral (8).

CONCLUSIONES

- La ^{18}F -FDG PET/TC no puede ser recomendada como procedimiento diagnóstico para la detección y caracterización del tumor primario (T) en el cáncer de mama.
- En la estadificación axilar, la BSGC sigue siendo el patrón de oro. La ^{18}F -FDG PET/TC podría realizarse de forma rutinaria en pacientes con CMLA para la detección de afectación extra axilar no esperada.
- En pacientes con cáncer de mama, la ^{18}F -FDG PET/TC es capaz de detectar metástasis a distancia con mayor precisión que las técnicas convencionales, estadificando la enfermedad de forma más precisa hasta en el 50% de las pacientes.
- El metabolismo de la glucosa presenta una buena correlación con factores predictivos y pronósticos pudiendo ser un buen marcador para predecir la progresión de la enfermedad relacionándose de modo independiente con la supervivencia y el TLE.
- Aunque existe controversia al respecto, la evidencia científica demuestra que en los estadios en los que la ^{18}F -FDG PET/TC parece tener mayor utilidad en la estadificación es a partir de estadios IIB.

CORRESPONDENCIA:

Marta García García-Esquinas
Servicios de Radiología y Medicina Nuclear
Hospital Clínico San Carlos
C/ del Profesor Martín Lagos, s/n
28040 Madrid
e-mail: marta.garcia@gmx.de

BIBLIOGRAFÍA

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71(3):209-49.
2. European Commission. Breast cancer burden in EU-27 [citado EL 12 de septiembre de 2022]. Disponible en: https://ecis.jrc.ec.europa.eu/pdf/Breast_cancer_factsheet-Oct_2020.pdf
3. AJCC Cancer Staging Manual [citado el 12 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://link.springer.com/book/9783319406176>
4. Aebi S, Karlsson P, Wapnir IL. Locally advanced breast cancer. *Breast Off J Eur Soc Mastology* 2021;62(Suppl.1):S58-62.
5. Ayala de la Peña F, Andrés R, García-Sáenz JA, et al. SEOM clinical guidelines in early stage breast cancer (2018). *Clin Transl Oncol* 2019;21(1):18-30.
6. Ali B, Mubarak F, Zahid N, et al. Clinicopathologic Features Predictive of Distant Metastasis in Patients Diagnosed with Invasive Breast Cancer. *JCO Glob Oncol* 2020;6:GO.20.00257.
7. Salaiün PY, Abgral R, Malard O, et al. Good clinical practice recommendations for the use of PET/CT in oncology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2020;47(1):28-50.
8. Groheux D, Hindie E. Breast cancer: initial workup and staging with FDG PET/CT. *Clin Transl Imaging* 2021;9(3):221-31.
9. Alberini JL, Lerebours F, Wartski M, et al. ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography (FDG-PET/CT) imaging in the staging and prognosis of inflammatory breast cancer. *Cancer* 2009;115(21):5038-47.
10. Jacene HA, DiPiro PJ, Bellon J, et al. Discrepancy between FDG-PET/CT and contrast-enhanced CT in the staging of patients with inflammatory breast cancer: implications for treatment planning. *Breast Cancer Res Treat* 2020;181(2):383-90.
11. ESMO. ESMO Clinical Practice Guidelines: Breast Cancer [citado el 12 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/breast-cancer>
12. National Comprehensive Cancer Network [citado el 12 de septiembre de 2022]. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf
13. Bhorawal S, Deo SVS, Kumar R, et al. A Prospective Study Comparing the Role of ^{18}F FDG PET-CT with Contrast-Enhanced Computed Tomography and Tc99m Bone Scan for Staging Locally Advanced Breast Cancer. *Indian J Surg Oncol* 2021;12(2):266-71.
14. Vogsen M, Jensen JD, Christensen IY, et al. FDG-PET/CT in high-risk primary breast cancer—a prospective study of stage migration and clinical impact. *Breast Cancer Res Treat* 2021;185(1):145-53.
15. AJCC. Breast Cancer Staging System [citado 14 de septiembre de 2022]. Disponible en: <http://www.breastsurgeonsweb.com/wp-content/uploads/downloads/2020/10/AJCC-Breast-Cancer-Staging-System.pdf>
16. Giuliano AE, Connolly JL, Edge SB, et al. Breast Cancer-Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin* 2017;67(4):290-303.
17. Giuliano AE, Edge SB, Hortobagyi GN. Eighth Edition of the AJCC Cancer Staging Manual: Breast Cancer. *Ann Surg Oncol* 2018;25(7):1783-5.
18. Ulaner GA. PET/CT for Patients with Breast Cancer: Where Is the Clinical Impact? *Am J Roentgenol* 2019;213(2):254-65.
19. Groheux D, Hindie E, Rubello D, et al. Should FDG PET/CT be used for the initial staging of breast cancer? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;36(10):1539-42.
20. Adejolu M, Huo L, Rohren E, et al. False-Positive Lesions Mimicking Breast Cancer on FDG PET and PET/CT. *Am J Roentgenol* 2012;198(3):W304-14.
21. Park SA, Lee KM, Choi U, et al. Normal Physiologic and Benign Foci with F-18 FDG Avidity on PET/CT in Patients with Breast Cancer. *Nucl Med Mol Imaging* 2010;44(4):282-9.
22. Bertagna F, Treglia G, Orlando E, et al. Prevalence and clinical significance of incidental F18-FDG breast uptake: a systematic review and meta-analysis. *Jpn J Radiol* 2014;32(2):59-68.
23. Wakfie-Corieh CG, Rodríguez Rey C, Ortega Candil A, et al. Clinical relevance of incidental focal breast uptake on fluorine-18 fluorodeoxyglucose PET/computed tomography studies: an experience in a high-load center of Spain. *Nucl Med Commun* 2021;42(6):678-84.
24. Fowler AM, Strigel RM. Clinical advances in PET-MRI for breast cancer. *Lancet Oncol* 2022;23(1):e32-43.
25. Narayanan D, Berg WA. Use of Breast-Specific PET Scanners and Comparison with MR Imaging. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2018;26(2):265-72.

26. Moo TA, Sanford R, Dang C, Morrow M. Overview of Breast Cancer Therapy. *PET Clin* 2018;13(3):339-54.
27. Le Boulc'h M, Gilhodes J, Steinmeyer Z, et al. Pretherapeutic Imaging for Axillary Staging in Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Ultrasound, MRI and FDG PET. *J Clin Med* 2021;10(7):1543.
28. García García-Esquinas MA, Arrazola García J, García-Sáenz JA, et al. Predictive value of PET-CT for pathological response in stages II and III breast cancer patients following neoadjuvant chemotherapy with docetaxel. *Rev Esp Med Nucl E Imagen Mol* 2014;33(1):14-21.
29. Bernsdorf M, Graff J. Clinical application of 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography in breast cancer. *Clin Physiol Funct Imaging* 2014;34(6):426-33.
30. Fujii T, Yajima R, Tatsuki H, et al. Implication of 18F-Fluorodeoxyglucose Uptake of Affected Axillary Lymph Nodes in Cases with Breast Cancer. *ANTICANCER Res* 2016;5.
31. Brown AH, Shah S, Groves AM, et al. The Challenge of Staging Breast Cancer with PET/CT in the Era of COVID Vaccination. *Clin Nucl Med* 2021;46(12):1006-10.
32. Bernstine H, Priss M, Anati T, et al. Axillary Lymph Nodes Hypermetabolism After BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccination in Cancer Patients Undergoing 18F-FDG PET/CT: A Cohort Study. *Clin Nucl Med* 2021;46(5):396-401.
33. Cohen D, Krauthammer SH, Wolf I, et al. Hypermetabolic lymphadenopathy following administration of BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine: incidence assessed by [18F]FDG PET-CT and relevance to study interpretation. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2021;48(6):1854-63.
34. Nikpayam M, Uzan C, Rivera S, et al. Impact of radical surgery on outcome in locally advanced breast cancer patients without metastasis at the time of diagnosis. *Anticancer Res* 2015;35(3):1729-34.
35. Borm KJ, Voppichler J, Düsberg M, et al. FDG/PET-CT–Based Lymph Node Atlas in Breast Cancer Patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2019;103(3):574-82.
36. Krammer J, Schnitzer A, Kaiser CG, et al. (18)F-FDG PET/CT for initial staging in breast cancer patients - Is there a relevant impact on treatment planning compared to conventional staging modalities? *Eur Radiol* 2015;25(8):2460-9.
37. Survival Rates for Breast Cancer [citado el 19 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/understanding-a-breast-cancer-diagnosis/breast-cancer-survival-rates.html>
38. Cochet A, Dygai-Cochet I, Riedinger JM, et al. 18F-FDG PET/CT provides powerful prognostic stratification in the primary staging of large breast cancer when compared with conventional explorations. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41(3):428-37.
39. Koolen BB, Vrancken Peeters MJTFD, Aukema TS, et al. 18F-FDG PET/CT as a staging procedure in primary stage II and III breast cancer: comparison with conventional imaging techniques. *Breast Cancer Res Treat* 2012;131(1):117-26.
40. Groheux D, Giacchetti S, Espié M, et al. The Yield of 18F-FDG PET/CT in Patients with Clinical Stage IIA, IIB, or IIIA Breast Cancer: A Prospective Study. *J Nucl Med* 2011;52(10):1526-34.
41. Ko H, Baghdadi Y, Love C, et al. Clinical Utility of 18F-FDG PET/CT in Staging Localized Breast Cancer Before Initiating Preoperative Systemic Therapy. *J Natl Compr Cancer Netw JNC-CN* 2020;18(9):1240-6.
42. Hyland CJ, Varghese F, Yau C, et al. Use of 18F-FDG PET/CT as an Initial Staging Procedure for Stage II–III Breast Cancer: A Multicenter Value Analysis. *J Natl Compr Canc Netw* 2020;18(11):1510-7.
43. Zidan MA, Hassan RS, El-Noueam KI, et al. Brain metastases assessment by FDG-PET/CT: can it eliminate the necessity for dedicated brain imaging? *Egypt J Radiol Nucl Med* 2020;51(1):223.
44. Dirisamer A, Halpern BS, Flöry D, et al. Integrated contrast-enhanced diagnostic whole-body PET/CT as a first-line restaging modality in patients with suspected metastatic recurrence of breast cancer. *Eur J Radiol* 2010;73(2):294-9.
45. Martín M, González Palacios F, Cortés J, et al. Prognostic and predictive factors and genetic analysis of early breast cancer. *Clin Transl Oncol Off Publ Fed Span Oncol Soc Natl Cancer Inst Mex* 2009;11(10):634-42.
46. García García-Esquinas M, García-Sáenz JA, Arrazola García J, et al. 18F-FDG PET-CT imaging in the neoadjuvant setting for stages II-III breast cancer: association of loco-regional SUVmax with classical prognostic factors. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2014;58(1):66-73.
47. Mohamadien NRA, Sayed MHM. Correlation between semi-quantitative and volumetric 18F-FDG PET/computed tomography parameters and Ki-67 expression in breast cancer. *Nucl Med Commun* 2021;42(6):656-64.
48. Iqbal R, Mammatas LH, Aras T, et al. Diagnostic Performance of [18F]FDG PET in Staging Grade 1–2, Estrogen Receptor Positive Breast Cancer. *Diagnostics* 2021;11(11):1954.
49. Groheux D, Giacchetti S, Delord M, et al. Prognostic impact of 18F-FDG PET/CT staging and of pathological response to neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42(3):377-85.
50. Kadoya T, Aogi K, Kiyoto S, et al. Role of maximum standardized uptake value in fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography predicts malignancy grade and prognosis of operable breast cancer: a multi-institute study. *Breast Cancer Res Treat* 2013;141(2):269-75.
51. Ohara M, Shigematsu H, Tsutani Y, et al. Role of FDG-PET/CT in evaluating surgical outcomes of operable breast cancer-usefulness for malignant grade of triple-negative breast cancer. *Breast Edinb Scotl* 2013;22(5):958-63.
52. Aogi K, Kadoya T, Sugawara Y, et al. Utility of 18F FDG-PET/CT for predicting prognosis of luminal-type breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2015;150(1):209-17.
53. Romine PE, Peterson LM, Kurland BF, et al. 18F-fluorodeoxyglucose (FDG) PET or 18F-fluorothymidine (FLT) PET to assess early response to aromatase inhibitors (AI) in women with ER+ operable breast cancer in a window-of-opportunity study. *Breast Cancer Res* 2021;23(1):88.
54. Raccagni I, Belloli S, Valtorta S, et al. [18F]FDG and [18F]FLT PET for the evaluation of response to neo-adjuvant chemotherapy in a model of triple negative breast cancer. *PLoS ONE* 2018;13(5):e0197754.
55. Yamane T, Ueda S, Seto A, et al. Clinical impact of 18F-FMISO PET in the distinction of intrinsic subtypes of breast cancer. *J Nucl Med* 2016;57(Suppl.2):570-570.
56. Parihar AS, Mittal BR, Sood A, et al. 68Ga-Prostate-Specific Membrane Antigen PET/CT and 18F-FDG PET/CT of Primary Signet Ring Cell Breast Adenocarcinoma. *Clin Nucl Med* 2018;43(11):e414-6.
57. Passah A, Arora S, Damle NA, et al. 68Ga-Prostate-Specific Membrane Antigen PET/CT in Triple-Negative Breast Cancer. *Clin Nucl Med* 2018;43(6):460-1.
58. Cuppari L, Reccia P, Burei M, et al. 18F-Choline PET/CT in Leptomeningeal Breast Cancer Metastases. *Clin Nucl Med* 2019;44(2):e96-7.
59. Ulaner GA. 16 α -18F-fluoro-17 β -Fluoroestradiol (FES): Clinical Applications for Patients with Breast Cancer. *Semin Nucl Med* 2022;52(5):574-83.
60. Dendl K, Koerber SA, Tamburini K, et al. Advancement and Future Perspective of FAPI PET/CT In Gynecological Malignancies. *Semin Nucl Med* 2022;52(5):628-34.