

Aportación de la tomografía por emisión de positrones a la detección y estadificación del cáncer de mama

M. Luz Domínguez^a, Juan Pablo Suárez^b, Antonio Maldonado^b, Lucía García-Bernardo^c, Eduardo García-Rico^d, María Cornide^d, Pedro Mateo de las Heras^e, José Antonio Serna^f y Fernando Ortega^g

^aServicio de Medicina Nuclear. Hospital Universitario Infanta Cristina. Badajoz. España.

^bCentro PET Complutense. Madrid. España.

^cServicio de Medicina Nuclear. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. España.

^dServicio Oncología Médica. Hospital Montepíñlope. Madrid. España.

^eServicio Oncología Médica. Hospital Miguel Servet. Zaragoza. España.

^fDepartamento Medicina Nuclear. Hospital Ángeles del Pedregal. México D.F. México.

^gUnidad PET. Instituto Valenciano de Oncología. Valencia. España.

Resumen

Introducción. La tomografía por emisión de positrones con ¹⁸F-fluorodeoxiglucosa (PET-FDG) es una técnica de diagnóstico por la imagen con numerosas aplicaciones en el campo de la oncología. En el cáncer de mama, concretamente, una de sus indicaciones más prometedoras es la estadificación no invasiva, tanto de la afección ganglionar como a distancia, lo cual tendría importantes repercusiones pronósticas y terapéuticas.

Material y método. Se ha realizado una revisión de la bibliografía disponible sobre la utilidad de la PET-FDG en la detección y estadificación del cáncer de mama. Se incluyen los resultados de la experiencia propia en nuestro centro.

Resultados. La PET-FDG tiene especial interés para la detección de tumores en mamas densas, para la determinación de lesiones múltiples y para las mamas protésicas. En la estadificación ganglionar, la PET-FDG presenta una baja sensibilidad, por lo que no puede sustituir el estudio histológico y del ganglio centinela, pero es más exacta que otros métodos no invasivos y es especialmente útil en la valoración de la cadena mamaria interna. En la estadificación a distancia, la PET-FDG puede reemplazar y optimizar otros métodos de imagen habituales, sobre todo en casos de afección locorregional avanzada, elevación de marcadores tumorales y en la caracterización de

hallazgos dudosos en la imagen anatómica o gammagráfica.

Conclusiones. La PET-FDG tiene un importante impacto en el estudio de extensión del cáncer de mama, y complementa e incluso sustituye la información aportada por otras técnicas diagnósticas; asimismo, modifica el estadio tumoral en un elevado número de pacientes.

Palabras clave: Tomografía por emisión de positrones (PET). ¹⁸F-fluorodeoxiglucosa (FDG). Cáncer de mama. Estadificación. Metástasis. Ganglios linfáticos.

CONTRIBUTION OF POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY TO THE DETECTION AND STAGING OF BREAST CANCER

Introduction. ¹⁸F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) is a diagnostic imaging tool with multiple applications in oncology. One of the more promising applications in breast cancer is noninvasive lymph node staging and detection of distant metastases, which may provide useful information about prognosis and treatment response.

Material and method. Published studies on FDG-PET applications in breast cancer detection and staging were reviewed. We also present our own experience in patients referred for preoperative staging of breast cancer.

Results. FDG-PET is very useful in evaluating dense breasts, multicentric disease and breast prostheses. The sensitivity of FDG-PET for nodal staging is low, and consequently it cannot replace either sentinel lymph node biopsy or histologic examination. However, it is more accurate than another noninvasive

Correspondencia: Dr. A. Maldonado.

Centro PET Complutense.

Bartolomé Cossío, 10. 28040 Madrid. España.

Correo electrónico: mluzovi@yahoo.es, director@petmadrid.com

Manuscrito recibido el 23-6-2004 y aceptado el 20-1-2005.

techniques and is very useful in internal mammary node chain evaluation. FDG-PET can improve and maybe replace conventional imaging in detecting metastatic disease, especially in high risk patients with locoregionally advanced recurrent breast cancer or increased serum tumor markers, and helps to characterize unclear findings of anatomic imaging techniques or scintigraphy.

Conclusions. FDG-PET is useful in breast cancer staging. It complements and even improves information from other diagnostic techniques and changes therapeutic management in a high proportion of patients.

Key words: Positron emission tomography (PET). ^{18}F -Fluorodeoxyglucose (FDG). Breast cancer. Staging. Metastases. Lymph nodes.

Introducción

Conceptos básicos

La tomografía por emisión de positrones (PET) es una técnica de medicina nuclear que permite obtener imágenes de la distribución *in vivo* de diferentes moléculas. Es lo que se ha denominado la imagen molecular, complemento de la información anatómica que proporcionan la tomografía computarizada (TC) o la resonancia magnética (RM). Las imágenes diagnósticas de la PET se obtienen mediante la administración por vía intravenosa de un radiofármaco, que es la unión de un isótopo radiactivo con una molécula determinada; pasado un tiempo variable de incubación dependiente, del radiofármaco empleado, se realiza la adquisición de imágenes corporales en una tomogammacámara PET. En la práctica clínica diaria, la molécula que se utiliza es la 2-fluoro-D-desoxiglucosa (FDG) que va unida al ^{18}F , isótopo radiactivo emisor de positrones de período de semidesintegración muy corto (110 min). La ^{18}F -FDG es un análogo de la glucosa y es captada tanto por las células normales como por las cancerosas, pero no sigue el ciclo bioquímico normal de la glucosa, por lo que queda atrapada en su interior.

De forma fisiológica, algunos tejidos como el cerebro, el miocardio o el hígado tienen una alta demanda de glucosa, lo que se traduce en una alta retención de ^{18}F -FDG. En el caso de las células malignas, su alta tasa metabólica implica igualmente una gran avidez por la ^{18}F -FDG, cuyo paso al interior celular está, además, muy potenciado, lo que permite *a priori* diferenciar los tejidos malignos de los benignos. No obstante, la imagen obtenida tiene limitaciones en cuanto a la detección de la enfermedad de muy bajo grado de malignidad, debido precisamente a una menor avidez por la glucosa; del mismo modo, también puede mostrar zonas de elevada actividad celular de causa benigna, como la inflamación o la infección, que serán causas potenciales de falsos positivos. Además, aunque las tomogammacámaras PET poseen una aceptable resolución espacial (4-5 mm), cabe señalar que la imagen obtenida no será capaz de detectar la enfermedad microscópica. También estará dificultada la identificación de lesiones malignas en órganos que

acumulen o eliminen de forma fisiológica la FDG, como es el caso del cerebro o los riñones.

Dado que estamos analizando el metabolismo de las células cancerosas, su detección será más precoz que las alteraciones morfológicas, parámetro utilizado por la TC o la RM. Además, se podrán evaluar también de forma más precoz los efectos de los tratamientos tanto quimioterápicos como radioterápicos, en comparación con esas técnicas convencionales. Por el contrario, la falta de definición anatómica de la PET conlleva que la introducción de los nuevos equipos híbridos PET-TAC o PET-RM proporcionen al especialista una visión completa de la enfermedad, especialmente cuando se prevean procedimientos quirúrgicos.

La PET en el cáncer de mama

La captación de FDG en el cáncer de mama está influida por varios factores, entre ellos la microvasculatura, la expresión del transportador de glucosa del subtipo I (GLUT-1) y de la enzima de la glucólisis hexocinasa subtipo II, la carga tumoral (número de células por unidad de volumen) y la tasa de proliferación¹⁻³. Se ha comprobado que la actividad de fosforilación mediada por la hexocinasa II es más reducida en el cáncer de mama que en el de pulmón, lo cual implica una menor acumulación intracelular de glucosa^{3,4}. También se sabe que el metabolismo de la glucosa se incrementa de manera exponencial con el crecimiento tumoral y que sólo los tumores > 1 cm están principalmente constituidos por clones celulares menos dependientes del oxígeno que utilizan sobre todo la glucólisis anaerobia para la obtención de energía⁴. Las investigaciones en animales de laboratorio han demostrado que la captación de FDG en el cáncer de mama refleja fundamentalmente la tasa de proliferación celular². En este sentido, estudios como el de Buck et al⁵ han mostrado que sólo el índice proliferativo histológico Ki-67 presenta una correlación significativa con la acumulación intracelular de FDG, entre todos los parámetros de biología molecular tumoral considerados en su trabajo, aunque otros autores, como Crippa et al⁶, también han relacionado una elevada expresión del antioncogén *p53* con una mayor retención de glucosa.

Este especial comportamiento bioquímico, unido a la capacidad de resolución espacial de los tomógrafos PET humanos, implica que se puedan obtener resultados falsamente negativos al valorar lesiones < 5-10 mm y, en menor grado, en tumores de bajo potencial proliferativo (carcinomas lobulillares, enfermedad de Paget y carcinomas *in situ*)^{4,7,8}. Además, la capacidad espacial de detección está influída, en parte, por el efecto del volumen parcial, por el cual pequeños tumores pueden pasar inadvertidos al ser mucho menos captantes y proporcionalmente más voluminosos, aunque la acumulación de FDG sea similar a la de tumores > 1 cm⁴.

Es posible que las mamas presenten una captación fisiológicamente aumentada de FDG, sobre todo en pacientes jóvenes y/o en tratamiento hormonal, aunque suele tener un patrón difuso y de baja intensidad que pocas veces interfiere con la interpretación del estudio⁹.

Los tumores benignos de la mama rara vez presentan captaciones significativas de FDG; lo habitual es que no la capten o su grado de captación medido por el SUV (Standard Uptake Value) no exceda de 2,5, valor umbral establecido para el diagnóstico de malignidad. No obstante, como ocurre en el caso de la gammagrafía con ^{99m}Tc-MIBI, hay constancia de que fibroadenomas y displasias pueden mostrar grados de captación propios de tumores malignos^{4,10}. Sea como fuere, los resultados falsos positivos son motivados principalmente por la presencia de fenómenos inflamatorios o infecciosos (tuberculosis, sarcoidosis, histiocitosis) o iatrogénicos (cirugía, radioterapia o biopsia recientes)^{4,7,8}. Es recomendable evitar la inyección de la FDG en la extremidad ipsilateral a la lesión, ya que una extravasación de ésta implicará una migración linfática del radiotrazador hacia los ganglios axilares (fundamento básico de la técnica del ganglio centinela), que puede ser falsamente interpretado como una afección linfática maligna.

Pese a estas limitaciones, numerosos estudios han puesto de manifiesto las ventajas de la PET aplicada al cáncer de mama con respecto a las técnicas de diagnóstico convencionales. Como veremos más adelante, la PET es una técnica útil en el diagnóstico diferencial entre lesiones benignas y malignas de la mama, como método complementario de la mamografía, la ecografía y la RM cuando éstas aportan resultados dudosos. Aunque no es una técnica adecuada para el cribado, presenta una mayor exactitud en la evaluación de mamas densas, con prótesis o en presencia de lesiones multicéntricas o bilaterales. También permite una estadificación ganglionar no invasiva de la axila, así como la valoración de la cadena mamaria interna y del plexo braquial, aunque esta indicación, objetivo principal de este artículo, es aún algo controvertida. La capacidad de la PET para obtener imágenes de todo el cuerpo en una única exploración permite una estadificación global de la enfermedad, sobre todo en pacientes de alto riesgo, ya sea por tumores localmente avanzados, por elevación importante de los marcadores tumorales o por sospecha tras la estadificación convencional con otros métodos clínicos o de imagen anatómica. El propio grado de captación de FDG medido de forma semicuantitativa mediante el SUV parece correlacionarse con el grado de malignidad histológico, y se ha observado una mayor tasa de afección ganglionar regional cuanto mayor es el SUV; de esto se desprende un posible valor pronóstico de la PET que aún no ha sido demostrado¹¹. Dado que la captación de FDG refleja el volumen celular tumoral y su grado de proliferación, se ha utilizado con éxito en la predicción precoz de la respuesta al tratamiento, tanto a la quimioterapia neoadyuvante como a la terapia hormonal, hecho que merecerá una mención aparte.

En España, al contrario de lo que ocurre en Estados Unidos, el cáncer de mama no es contemplado como una indicación para el uso tutelado de la PET recomendado por el Ministerio de Sanidad y Consumo, si bien puede beneficiarse de indicaciones genéricas, como es el caso de la elevación de marcadores tumorales o la búsqueda de tumores primarios ocultos¹².

En el momento actual, la introducción de los nuevos equipos híbridos PET-TAC, que permiten la obtención de

una imagen anatomofuncional, está generando expectación por lo que puedan aportar al manejo de los pacientes oncológicos. De forma general, esta nueva tecnología permitirá minimizar los falsos positivos de la PET, localizar de forma más exacta las lesiones neoplásicas y, en definitiva, agrupar los beneficios de ambas técnicas en una sola exploración, lo que redundará en una mayor comodidad para el paciente y evitará exploraciones innecesarias, con el consiguiente ahorro de recursos. En el caso concreto del cáncer de mama, no hay todavía suficientes datos disponibles para un análisis en profundidad. Otros enfoques tecnológicos prometedores son el desarrollo de equipos híbridos PET-RM y de tomomógrafos PET. En el caso de estos últimos, es previsible que lleguen a detectar tumores muy pequeños, del orden de 2-3 mm, solventando así la falta de resolución de los tomógrafos PET actuales¹³.

Material y método

Se ha realizado una revisión de la bibliografía disponible hasta el momento sobre la utilidad de la PET en el cáncer de mama. Para ello se han utilizado las bases de datos disponibles en Internet (PubMed-Medline, Embase, CancerLit, Pascal, Cochrane Library Plus). La estrategia de búsqueda se basó en la introducción de los términos «positron-emission tomography (PET)», «breast neoplasms» y «18-fluorodeoxyglucose (FDG)» combinados mediante los operadores booleanos «AND» y «OR». Se incluyeron artículos originales y revisiones sistemáticas, y se excluyeron los artículos de experimentación animal, las series de menos de 14 pacientes o con graves deficiencias metodológicas, técnicas o científica, según criterios de la medicina basada en la evidencia.

Se incluyen, además, los resultados obtenidos en un estudio realizado por nuestro centro sobre la utilidad de la PET-FDG en la evaluación de la afección ganglionar en pacientes diagnosticadas de cáncer de mama. En este estudio se evaluó a 35 pacientes con diagnóstico histológico de cáncer de mama remitidas para estadificación preterapéutica. En la selección se excluyó a las que tenían una manifiesta afección clínica ganglionar axilar, sugerente de enfermedad localmente avanzada. Para la exploración con PET se utilizó una cámara Siemens ECAT Exact 47 con cristales detectores basados en la tecnología BGO y una resolución espacial de 5 mm. La preparación de los pacientes incluyó ayuno de 4-6 h e hidratación previa por vía oral. Se administraron 150 Ci de FDG por kilogramo de peso por vía venosa periférica, previa determinación de glucemia basal. Tras 45-60 min se procedió a la adquisición de imágenes de cuerpo completo de emisión y transmisión con fuente de ⁶⁸Ge, 10 min por frame (37% transmisión) en modo 2D. Finalizada la exploración, se obtuvieron imágenes volumétricas y proyección 3D tras reconstrucción iterativa y corrección por atenuación.

La interpretación de las imágenes fue visual y semicuantitativa (SUV). Se consideraron como patológicas las lesiones que presentaban una captación superior a la fisiológica de la zona examinada y una semiología compatible con hipermetabolismo de origen neoplásico maligno. Todas las pacientes fueron intervenidas quirúrgicamente tras la exploración PET, llevándose a cabo una mastectomía reglada y vaciamiento axilar ganglionar, con posterior análisis histopatológico de las piezas quirúrgicas.

Por último, se obtuvieron tablas de contingencia para la obtención de los resultados referentes a la sensibilidad, la especificidad, la exactitud y los valores predictivos positivo y negativo de la prueba.

Resultados

Diagnóstico de tumores primarios malignos de la mama

El diagnóstico precoz del cáncer de mama constituye uno de los factores pronósticos más importantes de esta

enfermedad; de ahí que se haya recurrido a métodos de cribado poblacional para su detección. La técnica utilizada hasta la actualidad en el cribado del cáncer de mama es la mamografía, que presenta una sensibilidad del 80-90% en la detección de lesiones malignas; sus principales factores limitantes son la densidad de la mama, los cambios fibrosos-fibroquísticos y las prótesis mamarias¹⁴. La especificidad es muy baja debido a que muchos procesos benignos cursan con calcificaciones tisulares, uno de los parámetros utilizados para el diagnóstico de malignidad. Así, el valor predictivo positivo no supera el 30%, lo cual se traduce en un número elevado de biopsias innecesarias. La ecografía permite descartar lesiones quísticas, habitualmente benignas, pero no se utiliza como método de cribado debido que no permite detectar microcalcificaciones y a causa de la alta variabilidad interobservador. Este hecho motiva que la biopsia sea todavía indispensable en las lesiones sólidas, si bien es una técnica útil para dirigirla. La RM dinámica con contraste es una técnica con una sensibilidad muy alta en la detección del cáncer de mama, con un valor predictivo negativo cercano al 100%, y que además no se ve afectado por la alta densidad mamaria, permite explorar a pacientes con prótesis mamarias y es capaz de detectar enfermedades multicéntricas. No obstante, su especificidad es baja, muy parecida a la de la mamografía, lo cual, añadido al coste de la prueba, desaconseja su uso como método de cribado. Otras técnicas, como la gammagrafía con ^{99m}Tc-MIBI, presentan cifras de sensibilidad y especificidad bastante parejas (70-90%). Aunque parece claro que no es un método adecuado para el cribado, tampoco se ha establecido aún su posible uso sistemático en la valoración de lesiones mamarias sospechosas debido a la escasa experiencia acumulada.

Algo parecido al caso de la gammagrafía ocurre con la PET. Su papel como método de cribado casi no ha sido abordado, puede que motivado en gran parte por su escasa disponibilidad y su alto coste. En el futuro es posible que se replantee su papel con la implantación de cámaras híbridas PET-TC, PET-RM y tomomamógrafos PET.

Ya hemos adelantado en la introducción las limitaciones de la PET en el diagnóstico del cáncer de mama, motivadas fundamentalmente por lesiones < 1 cm. Ello implica que las cifras de sensibilidad sean algo inferiores, de manera general, a las de especificidad. Así, en el estu-

dio de Avril et al¹⁵ se comprobó una sensibilidad de sólo el 68% en tumores pT1 (< 2 cm), frente a un 92% en tumores pT2. También se comprobó una tasa de falsos negativos superior en tumores de extirpe lobulillar (65%) frente a los ductales (24%), probablemente debido al patrón de crecimiento difuso de los primeros. De este estudio también se desprende que el valor umbral óptimo del SUV para el diagnóstico de las lesiones malignas es del 2,5.

No obstante, los estudios realizados hasta el momento presentan bastante variabilidad (tabla 1)¹⁶⁻²³. Cabe destacar el realizado por la Technology Evaluation Center, Blue Cross and Blue Shield Association, que realizó una revisión sistemática entre junio de 1996 y marzo de 2001²⁴, según los criterios de la medicina basada en la evidencia, para estudiar el papel de la PET en el diagnóstico diferencial de benignidad frente a malignidad en mamografías patológicas y/o masas palpables, con unos resultados de sensibilidad y especificidad del 89 y el 80%, respectivamente. El valor predictivo negativo fue del 88%, es decir, ante una PET negativa hay un 12% de posibilidades de no diagnosticar correctamente un cáncer de mama, por lo que no recomiendan usar PET-FDG para ayudar en la decisión de realizar una biopsia.

En el estudio realizado en nuestro centro, el 91% de los tumores malignos presentó captación significativa de FDG, confirmándose 3 falsos negativos en tumores pT1 (fig. 1). Los valores del SUV se situaron en $3,4 \pm 2,3$ y se observaron valores más altos en los tumores de mayor tamaño, alto grado histológico y Ki-67 > 15%, así como en los casos con afección ganglionar axilar.

Como ya se ha comentado, la sensibilidad de la PET no está afectada por la densidad de las mamas y puede ser útil en el estudio de mamografías dudosas. La PET también permite la detección de cáncer de mama multifocal o multicéntrico, con una sensibilidad superior a la de la mamografía y ecografía juntas, y quizás inferior a la de la RM, pero con una especificidad cercana al 100%²³. En el caso de las prótesis mamarias, la PET puede detectar las lesiones malignas con una excelente sensibilidad y valor predictivo negativo^{25,26}. Se echan en falta estudios comparativos entre la RM y la PET que permitan establecer la exactitud de ambas técnicas en estas dos últimas situaciones.

TABLA 1. Tomografía por emisión de positrones (PET) en el diagnóstico primario del cáncer de mama

Autor, año y referencia bibliográfica	N	Sen PET	Esp PET	ED PET	VPP PET	VPN PET	Sen OMI	Esp OMI	ED OMI
Adler, 1993 ¹⁶	35	96%	100%	97%	100%	88%			
Avril, 1996 ¹⁵	51	83%	97%	87%	96%	79%			
Scheidhauer, 1996 ¹⁷	30	91%	86%	90%	95%	75%	86% ^a	17% ^a	72% ^a
Rostom, 1999 ¹⁸	93	90%	83%	89%					
Hubner, 2000 ¹⁹	87	96%	91%						
Avril, 2000 ²⁰	144	64-80%	75-94%	73-79%					
Yutani, 2000 ²¹	40	79%					76% ^b		
Schirrmeyer, 2001 ²²	117	93%	75%	89%					
Walter, 2003 ²³	40	63%	91%				89% ^c	74% ^c	

N: pacientes; Sen: sensibilidad; Esp: especificidad; ED: exactitud diagnóstica; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; OMI: otros métodos de imagen.
^aMamografía. ^b^{99m}Tc-MIBI. ^cResonancia magnética.

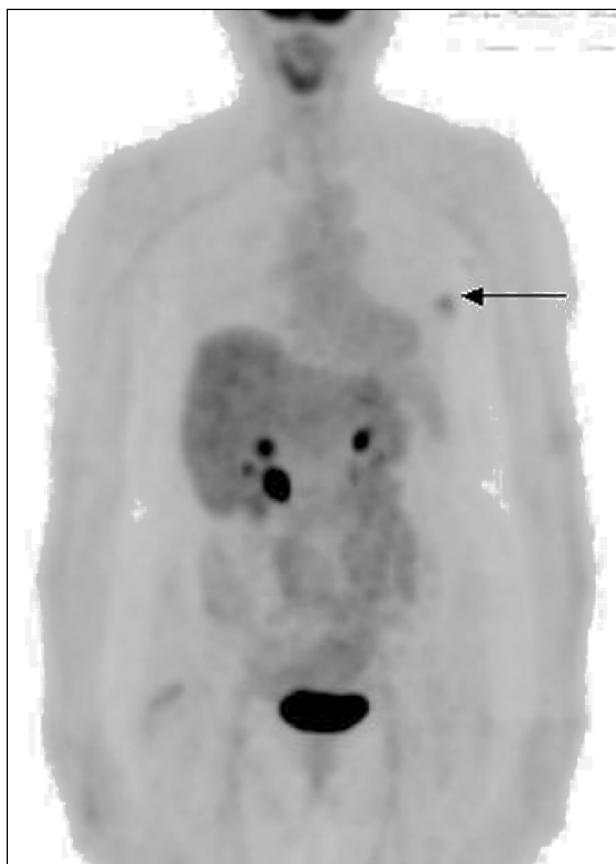


Fig. 1. PET-FDG: tumor primario maligno en la mama derecha.

Diagnóstico de extensión ganglionar

La correcta estadificación de la afección ganglionar axilar proporciona una importante información pronóstica, aunque su impacto terapéutico es limitado. Los programas de diagnóstico precoz han llevado a que, en la actualidad, sólo una cuarta parte de los tumores pT1 presenten invasión ganglionar de la axila. De forma sistemática se realiza una disección axilar asociada con una

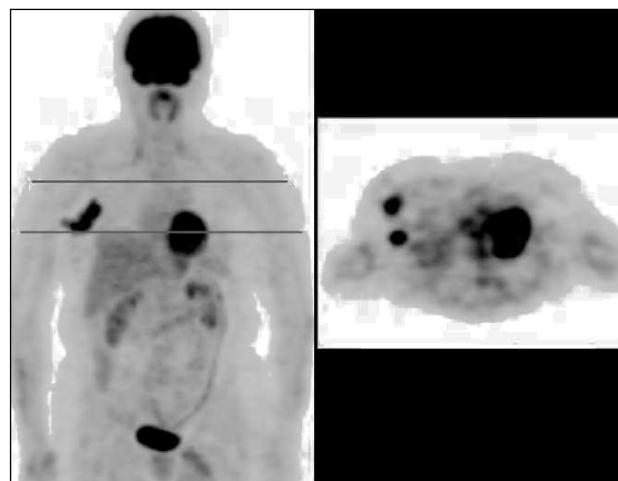


Fig. 2. PET-FDG: 2 focos de afección ganglionar axilar.

mastectomía total o parcial, a pesar de la morbilidad asociada (linfedema de la extremidad, lesiones del plexo braquial, etc.). El desarrollo de técnicas de estadificación no invasivas o mínimamente invasivas, como la detección y biopsia del ganglio centinela, podrían evitar en un futuro intervenciones innecesarias. De manera general, los métodos de imagen anatómicos presentan limitaciones en cuanto a sensibilidad y, sobre todo, especificidad y no deben aplicarse de forma sistemática. La técnica del ganglio centinela proporciona información, tanto de la afección axilar como de la cadena mamaria interna, con una exactitud del 72-100%.²⁷⁻³⁰ No obstante, su uso aún no se ha generalizado.

La PET presenta una sensibilidad aceptable, aunque insuficiente, para la detección de lesiones de axila (hasta un 20% de falsos negativos), debido en buena parte a su baja resolución espacial, que impide detectar lesiones < 5-10 mm, como ya hemos comentado en el caso de los tumores primarios (fig. 2). La mayoría de los estudios muestra una sensibilidad superior al 80% y una especificidad cercana al 100% (tabla 2)^{15,18,21,22,31-39}. Cabe destacar, entre ellos, el trabajo de Greco et al³⁶ realizado en 167

TABLA 2. Tomografía por emisión de positrones (PET) en la estadificación ganglionar axilar del cáncer de mama

Autor, año y referencia bibliográfica	N	Sen PET	Esp PET	ED PET	VPP PET	VPN PET	Sen OMI	Esp OMI	ED OMI
Utech, 1996 ³¹	124	100%	75%	88%	69%	100%			
Avril, 1996 ¹⁵	51	79%	96%	88%	95%	84%			
Bender, 1997 ³²	75	97%	91%						
Adler, 1997 ³³	50	95%	66%	77%	63%	95%			
Smith, 1998 ³⁴	45	90%	97%	94%	93%	93%			
Crippa, 1998 ³⁵	82	84%	85%	84%					
Rostom, 1999 ¹⁸	109	86%	100%	91%	100%	78%			
Yutani, 2000 ²¹	40	50%	100%	74%	84%	73%	37% ^a	100% ^a	74% ^a
Schirrmeyer, 2000 ²²	117	79%	92%	89%	89%	82%	41% ^b	96% ^b	
Greco, 2001 ⁶	167	94%	86%	90%	84%	95%			
Wahl, 2003 ³⁷	360	61%	80%		62%	79%			
Lovrics, 2004 ³⁸	98	40%	97%		75%				
Zornoza, 2004 ³⁹	200	84%	98%						

N: número de pacientes; Sen: sensibilidad; Esp: especificidad; ED: exactitud diagnóstica; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; OMI: otros métodos de imagen.
a ^{99m}Tc-MIBI. bMétodos de imagen convencionales.

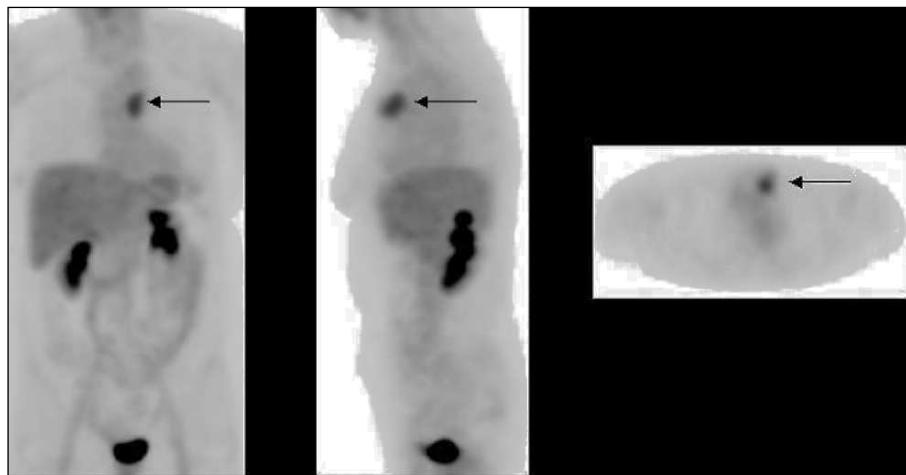


Fig. 3. PET-FDG: afección ganglionar de la cadena mamaria interna.

pacientes, en el que obtuvieron una sensibilidad del 94%, una especificidad del 86% y unos valores predictivos del 84%. No obstante, otro grupo estadounidense ha realizado recientemente un estudio prospectivo multicéntrico en el que la sensibilidad fue sólo del 61%, la especificidad del 80% y los valores predictivos positivo y negativo del 62 y 79%, respectivamente³⁷. De ahí que todavía haya cierta controversia acerca de la exactitud de la prueba. En otro estudio prospectivo aún más reciente, Lovrics et al³⁸ evaluaron la exactitud de la PET con respecto a la biopsia selectiva del ganglio centinela y al vaciamiento ganglionar axilar en 98 pacientes con cáncer de mama en estadios I y II, y obtuvieron un 40% de sensibilidad, un 97% de especificidad y un valor predictivo positivo del 75%. Como consecuencia, aunque la PET determina la afección ganglionar axilar con probablemente la mayor exactitud diagnóstica de entre todos los métodos de imagen no invasivos, y aunque no haya sido del todo establecido el valor pronóstico de la enfermedad microscópica, *a priori* no puede reemplazar la evaluación histopatológica de los ganglios linfáticos axilares⁴⁰. Se ha sugerido que la combinación de la PET y de la técnica del ganglio centinela permitiría una estadificación ganglionar de muy elevada exactitud, opinión que compartimos, aunque la experiencia acumulada es insuficiente para aconsejar ambas exploraciones de forma sistemática^{39,41}.

Al igual que la linfogammagrafía del ganglio centinela, la PET puede detectar la afección ganglionar de la cadena mamaria interna, hecho que ocurre en el 10-20% de las pacientes con cáncer de mama, y que en ocasiones pasa inadvertida para la TC o la RM (fig. 3). La presencia de la afección de la mamaria interna es un importante factor pronóstico, ya que estos pacientes presentan un doble riesgo de recurrencia o muerte a los 10 años del diagnóstico⁴². Esta cadena suele estar afectada con más frecuencia en lesiones del cuadrante interno y en los casos con enfermedad localmente avanzada. Eubank et al⁴³ publicaron un estudio con 73 pacientes en el que obtuvieron una sensibilidad y especificidad para la PET del 85 y 90%, respectivamente, en la estadificación mediastínica y de la mamaria interna.

En nuestro centro se realizó un estudio en 35 pacientes diagnosticadas de cáncer de mama a las cuales se

les practicó una PET-FDG antes de cualquier decisión terapéutica. En la selección de las pacientes se excluyó a las que tenían una afección clínica ganglionar axilar manifiesta sugerente de enfermedad localmente avanzada. Tras la cirugía con vaciamiento axilar y el estudio anatomo-patológico, fueron clasificadas en estadio I ($n = 10$), estadio IIA ($n = 11$), estadio IIB ($n = 10$) y estadio IIIA ($n = 4$). Obtuvimos unos resultados de sensibilidad y especificidad del 71 y del 100%, y un valor predictivo positivo y negativo del 100 y 84%, respectivamente. Los valores del SUV fueron de $3,8 \pm 1,75$. Los falsos negativos se asociaron con una afección ganglionar < 1 cm. No se detectaron afección de la cadena mamaria interna y metástasis a distancia. Nuestra opinión, al igual que la de muchos autores, es que una PET positiva podría indicar la necesidad de vaciamiento axilar, mientras que una negativa no la excluiría.

Debe citarse la posible utilidad de la PET en la diferenciación de la plexopatía braquial metastásica de la inducida por el tratamiento radioterápico, indicación que sólo se ha abordado en 1 estudio hasta el momento, con resultados prometedores⁴⁴.

La técnica híbrida PET-TC podría incrementar la exactitud de la estadificación ganglionar, sobre todo en términos de sensibilidad, y es posible que también ayude a la planificación del tratamiento radioterápico, como se ha sugerido en otras neoplasias malignas. Hasta el momento no se han publicado trabajos que evalúen la utilidad de esta nueva técnica en estas 2 situaciones.

Detección de metástasis a distancia

Las metástasis óseas son la manifestación a distancia más frecuente en el cáncer de mama. La necesidad de descartar o confirmar la diseminación hematogena de la enfermedad puede surgir en tumores muy avanzados localmente, en caso de elevación de los marcadores por encima de determinadas cifras o por la detección de lesiones sospechosas por otros métodos de imagen, sobre todo la TC en la afección visceral y la gammagrafía en la afección ósea. La razón es obvia, ya que la afección aislada del pulmón, del hígado o del hueso pueden ser tra-

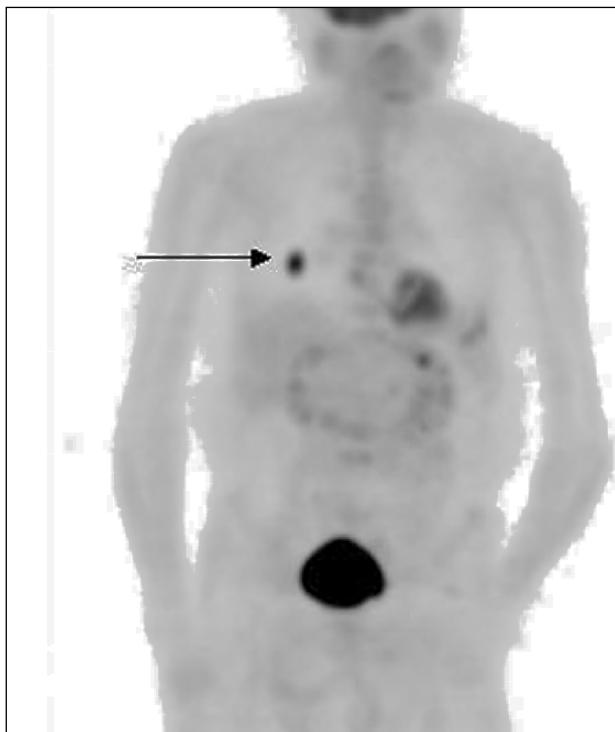


Fig. 4. PET-FDG: metástasis pulmonar única.

tadas mediante cirugía o radioterapia, mientras que la enfermedad diseminada sólo puede ser tratada con quimioterapia. En otras palabras, facilita un manejo individual de cada paciente.

Como técnica de cuerpo entero que es, la PET proporciona información acerca de la estadificación sistémica con una alta fiabilidad, ya que todos los datos disponibles apuntan a que presenta mayor sensibilidad que las pruebas convencionales en la detección de la afección ganglionar a distancia y pulmonar, y similar sensibilidad en la detección de metástasis hepáticas y óseas^{18,22,45-47} (figs. 4 y 5). En el caso concreto de las metástasis óseas, la PET presenta mayor exactitud que la gammagrafía ósea con ^{99m}Tc-ditistonatos (94,1 frente al 80,3%) y una especificidad más elevada (97,6 frente al 80,9%), tal y como se refleja en el estudio de Gallowitsch et al^{47,48}, aunque parece menos sensible en la detección de lesiones puras osteoblasticas⁴⁸. La PET también puede revelar metástasis no sospechadas, ya que podría detectar lesiones óseas en estadios muy tempranos, con afección únicamente de la médula ósea, que escaparían al diagnóstico gammagráfico. Es casi seguro que la introducción de los equipos híbridos PET-TC mejorará aún más la exactitud de la técnica.

De todo esto se desprende que la PET tiene un importante impacto en el manejo de los pacientes, como mostraron Yap et al⁴⁹ y permite modificar la estadificación clínica en el 36% de los casos (en el 28% aumenta el estadio y en el 8% lo reduce). Estos mismos autores observaron un cambio en el manejo clínico en el 40% de los 50 pacientes estudiados. Otros autores también han puesto el énfasis en los beneficios de la PET en el seguimiento del cáncer de mama tratado⁵⁰⁻⁵³.

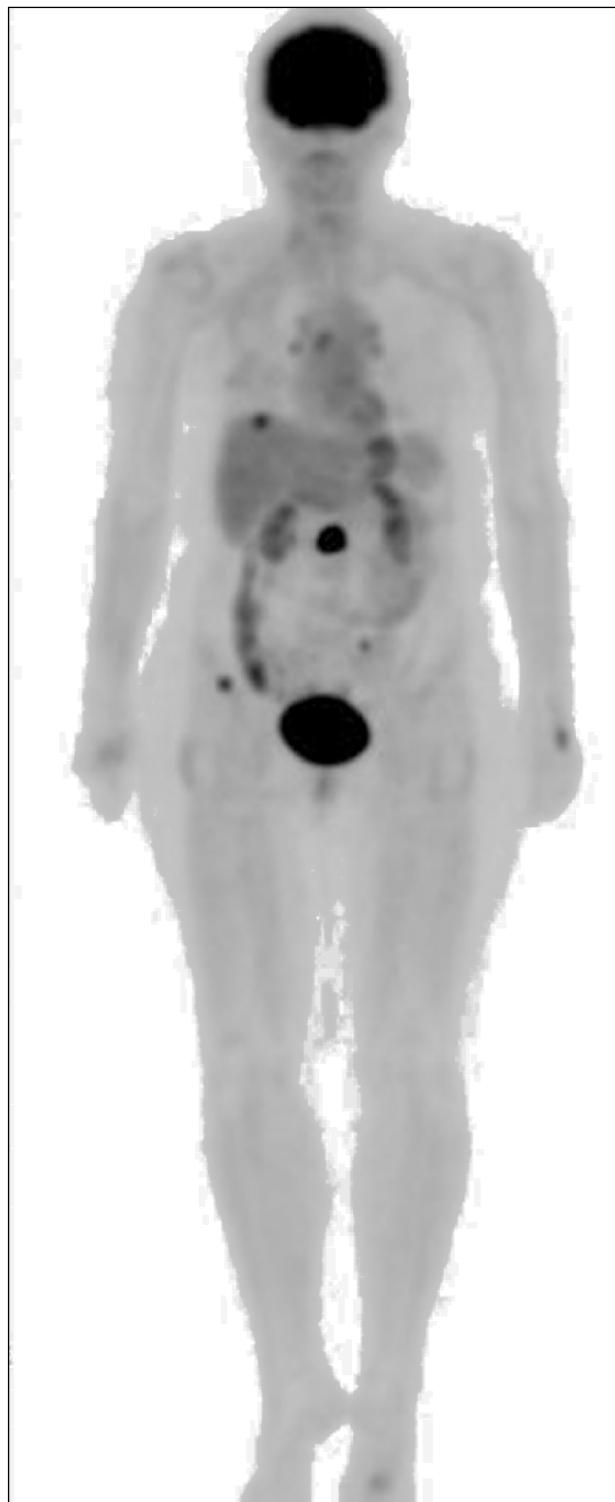


Fig. 5. PET-FDG: metástasis óseas, hepáticas y ganglionares.

Otras indicaciones: control de la respuesta al tratamiento

El tratamiento quimioterápico neoadyuvante tiene como finalidad disminuir el tamaño del tumor primario y tratar las posibles micrometástasis. Como ya hemos

mencionado, la PET evalúa fundamentalmente la carga celular tumoral y la tasa de proliferación, por lo que refleja con exactitud y precocidad la respuesta al tratamiento aplicado; en este aspecto se diferencia de los métodos convencionales, que sólo indican cambios en el tamaño, que generalmente suceden más tarde que los cambios metabólicos. La medición del grado de respuesta se basa en el estudio semicuantitativo con el SUV, considerándose como positivo un descenso de la glucólisis > 25% con respecto al estudio basal, aunque un descenso de al menos un 55% predice la remisión histopatológica con una exactitud del 80-90%⁵⁴.

Los estudios publicados en este sentido confirman una buena sensibilidad y una excelente especificidad para diferenciar a los respondedores de los no respondedores⁵⁵⁻⁵⁷. La PET puede mostrar una correcta respuesta al tratamiento tras el primer ciclo de quimioterapia, lo que permitiría *a priori* un cambio precoz en la línea de tratamiento en el caso de falta de respuesta o progresión. También se han publicado estudios en los que se ha valorado la respuesta a la hormonoterapia^{58,59}.

Aunque un estudio PET negativo predice un intervalo libre de enfermedad significativamente superior a los estudios positivos, debe recordarse que no permite descartar una enfermedad residual microscópica o lesiones con un importante descenso metabólico como consecuencia del tratamiento quimioterápico.

Conclusiones

La bibliografía disponible y nuestra propia experiencia indican que la PET-FDG en el diagnóstico primario del cáncer de mama tiene especial interés para el estudio de mamas densas, la determinación de lesiones multicéntricas y la valoración de mamas protésicas. No obstante, no evita la realización de biopsias para establecer el diagnóstico correcto de benignidad/malignidad en las lesiones primarias.

En la estadificación ganglionar regional, la exactitud de la PET supera al resto de las técnicas de imagen convencionales y, además, permite la estadificación ganglionar de la mamaria interna, aunque tampoco puede reemplazar a la estadificación quirúrgica ni al estudio de detección y análisis del ganglio centinela. La combinación de este último con el estudio PET podría ser en un futuro el método de elección como estudio prequirúrgico para valorar la afección ganglionar regional.

Al realizar un estudio de todo el cuerpo, la PET también tiene gran utilidad para la estadificación sistémica respecto al resto de las pruebas diagnósticas, juntas y por separado; este hecho permite un manejo individual del paciente y el consiguiente ahorro de recursos.

Por último, la PET valora de forma exacta y precoz el grado de respuesta a los tratamientos de quimioterapia neoadyuvante y hormonoterapia, lo que permitiría eventuales cambios tempranos en la actitud terapéutica, además de añadir un valor pronóstico a la evolución de cada paciente.

Bibliografía

1. Bos R, Van Der Hoeven JJ, Van Der Wall E, Van Der Groep P, Van Diest PJ, Comans EF, et al. Biologic correlates of [18F]-fluorodeoxyglucose uptake in human breast cancer measured by positron emission tomography. *J Clin Oncol*. 2002;20:379-87.
2. Brown RS, Leung JY, Fisher SJ, Frey KA, Ethier SP, Wahl RL. Intratumoral distribution of tritiated fluorodeoxyglucose in breast carcinoma: I. Are inflammatory cells important? *J Nucl Med*. 1995;36:1854-61.
3. Brown RS, Goodman TM, Zasadny KR, Greenson JK, Wahl RL. Expression of hexokinase II and Glut-1 in untreated human breast cancer. *Nucl Med Biol*. 2002;29:443-53.
4. Palmero H. Breast cancer. En: Oehr P, Biersack HJ, Coleman RE, editores. *PET and PET/CT in oncology*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2004.
5. Buck A, Schirrmeyer H, Kuhn T, Shen C, Kalkler T, Kotzerke J, et al. FDG uptake in breast cancer: correlation with biological and clinical prognostic parameters. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2002;29:1317-23.
6. Crippa F, Seregni E, Agresti R, Chiesa C, Pascali C, Bogni A, et al. Association between [18F] fluorodeoxyglucose uptake and postoperative histopathology, hormone receptor status, thymidine labeling index and p53 in primary breast cancer: a preliminary observation. *Eur J Nucl Med*. 1998;25:1429-34.
7. Wahl RL. PET imaging in breast cancer. En: Valk PE, Bailey DL, Townsend DW, Maisel MN, editors. *Positron emission tomography: basic science and clinical practice*. London: Springer-Verlag; 2003.
8. Czernin J. Oncological applications of FDG-PET. En: Phelps ME, editor. *PET: molecular imaging and its biological applications*. New York: Springer-Verlag; 2004.
9. Vranićević D, Schiepers C, Silverman DH, Quon A, Villapando J, Dahlbom M, et al. Relationship between 18F-FDG uptake and breast density in women with normal breast tissue. *J Nucl Med*. 2003;44:1238-42.
10. Palmedo H, Bender H, Grunwald F, Mallmann P, Zamora P, Krebs D, et al. Comparison of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography and Technetium-99m methoxyisobutylisonitrile scintimammography in the detection of breast tumors. *Eur J Nucl Med*. 1997;24:1138-45.
11. Oshida M, Uno K, Suzuki M, Nagashima T, Hashimoto H, Yagata H, et al. Predicting the prognosis of breast carcinoma patients with positron emission tomography using 2-deoxy-2-fluoro[18F]-D-glucose. *Cancer*. 1998;82:2227-34.
12. Rodríguez M, Asensio C. Protocolo de uso tutelado para la recogida de información sobre la utilización de la ¹⁸F-FDG-PET. Informe de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Instituto de Salud Carlos III. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; mayo de 2002.
13. Czernin J, Phelps ME. Positron emission tomography scanning: current and future applications. *Annu Rev Med*. 2002;53:89-112.
14. Rosenberg RD, Hunt WC, Williamson MR, Gilliland FD, Wiest PW, Kelsey CA, et al. Effects of age, breast density, ethnicity, and estrogen replacement therapy on screening mammographic sensitivity and cancer stage at diagnosis: review of 183,134 screening mammograms in Albuquerque, New Mexico. *Radiology*. 1998;209:511-8.
15. Avril N, Dose J, Janicke F, Bense S, Ziegler S, Laubenbacher C, et al. Metabolic characterisation of breast tumors with positron emission tomography using 18-F deoxyglucose. *J Clin Oncol*. 1996;14:1848-57.
16. Adler LP, Crowe JP, Al Kaisi NK, Sunshine JL. Evaluation of breast masses and axillary lymph nodes with F-18 deoxy-2-fluoro-D-glucose PET. *Radiology*. 1993;187:743-50.
17. Scheidhauer K, Scharl A, Pietrzky U, Wagner R, Gohring UJ, Schomacker K, et al. Qualitative [18F]FDG positron emission tomography in primary breast cancer: clinical relevance and practicability. *Eur J Nucl Med*. 1996;23:618-23.
18. Rostom AY, Powe J, Kandil A, Ezzat A, Bakheet S, El-Khwsky F, et al. Positron emission tomography in breast cancer: a clinicopathological correlation of results. *Br J Radiol*. 1999;72:1064-8.
19. Hubner KF, Smith GT, Thie JA, Bell JL, Nelson HS, Hanna WT, et al. The potential of F-18-FDG PET in breast cancer: detection of primary lesions, axillary lymph node metastases, or distant metastases. *Clin Positron Imaging*. 2000;197:197-205.
20. Avril N, Rose CA, Schelling M, Dose J, Kuhn W, Bense S, et al. Breast imaging with positron emission tomography and fluorine-18-fluorodeoxyglucose: use and limitations. *J Clin Oncol*. 2000;18:3495-502.

21. Yutani K, Shiba E, Kusuoka H, Tatsumi M, Uehara T, Taguchi T, et al. Comparison of FDG-PET with MIBI-SPECT in the detection of breast cancer and axillary lymph node metastasis. *J Comput Assist Tomogr.* 2000;24:274-80.
22. Schirmeister H, Kuhn T, Gahlmann A, Santjohanser C, Horster T, Nusse K, et al. Fluorine-18 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose PET in the preoperative staging of breast cancer: comparison with the standard staging procedures. *Eur J Nucl Med.* 2001;28:351-8.
23. Walter C, Scheidhauer K, Scharl A, Goering UJ, Theissen P, Kugel H, et al. Clinical and diagnostic value of preoperative MR mammography and FDG-PET in suspicious breast lesions. *Eur Radiol.* 2003;13:1651-6.
24. Samson DJ, Flamm CR, Pisano ED, 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;9:773-83.
25. Wahl RL, Heive MA, Chang AE, Andersson I. Detection of breast cancer in women after augmentation mammoplasty using fluorine-18-fluorodeoxyglucose-PET. *J Nucl Med.* 1994;35:872-5.
26. Noh D, Yun I, Kang H, Kim YC, Kim JS, Chung JK, et al. Detection of cancer in augmented breast by positron emission tomography. *Eur J Surg.* 1999;165:847-51.
27. Guicciardo G, Schiavo R, Grillo LR, Mencacci R, Mango L, Tersigni R. The success rate of identification of the sentinel lymph node in breast cancer: our training series. *Tumori.* 2000;86:312-3.
28. Tousimis E, Van Zee KJ, Fey JV, Hoque LW, Tan LK, Cody HS 3rd, et al. The accuracy of sentinel lymph node biopsy in multicentric and multifocal invasive breast cancers. *J Am Coll Surg.* 2003;197:529-35.
29. Van der Ent FW, Kengen RA, Van der Pol HA, Povel JA, Stroeken HJ, Hoofwijk AG. Halsted revisited: internal mammary sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Ann Surg.* 2001;234:79-84.
30. Cserni G, Szekeres JP. Internal mammary lymph nodes and sentinel node biopsy in breast cancer. *Surg Oncol.* 2001;10:25-33.
31. Utech CI, Young CS, Winter PF. Prospective evaluation of fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in breast cancer for staging of the axilla related to surgery and immunocytochemistry. *Eur J Nucl Med.* 1996;23:1588-93.
32. Bender H, Kirst J, Palmedo H, Schomburg A, Wagner U, Ruhmann J, et al. Value of 18-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography in the staging of recurrent breast carcinoma. *Anticancer Res.* 1997;17:1687-92.
33. Adler LP, Faulhaber PF, Schnur KC, Al-Kasi NL, Shenk RR. Axillary lymph node metastases: screening with [F-18]2-deoxy-2-fluoro-D-glucose (FDG) PET. *Radiology.* 1997;203:323-7.
34. Smith IC, Ogston KN, Whitford P, Smith FW, Sharp P, Norton M, et al. Staging of the axilla in breast cancer: accurate *in vivo* assessment using positron emission tomography with 2-(fluorine-18)-fluoro-2-deoxy-D-glucose. *Ann Surg.* 1998;228:220-7.
35. Crippa F, Agresti R, Seregni E, Greco M, Pascali C, Bogni A, et al. Prospective evaluation of fluorine-18-FDG PET in presurgical staging of the axilla in breast cancer. *J Nucl Med.* 1998;39:4-8.
36. Greco M, Crippa F, Agresti R, Seregni E, Gerali A, Giovanazzi R, et al. Axillary lymph node staging in breast cancer by 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography: clinical evaluation and alternative management. *J Natl Cancer Inst.* 2001;93:630-5.
37. Wahl RL, Siegel BA, Coleman RE, Gastsonis CG. Prospective multi-center study of axillary nodal staging with FDG positron emission tomography in breast cancer. *J Nucl Med.* 2003;44 Suppl:P77.
38. Lovrics PJ, Chen V, Coates G, Cornacchi SD, Goldsmith CH, Law C, et al. A prospective evaluation of positron emission tomography scanning, sentinel lymph node biopsy, and standard axillary dissection for axillary staging in patients with early stage breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2004;11:846-53.
39. Zornoza G, García-Veloso MJ, Sola J, Regueira FM, 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;30:15-9.
40. Guller U, Nitzsche EU, Schirp U, Viehl CT, Torhorst J, Moch H, et al. Selective axillary surgery in breast cancer patients based on positron emission tomography with 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose: not yet! *Breast Cancer Res Treat.* 2002;71:171-3.
41. Kelemen PR, Lowe V, Phillips N. Positron emission tomography and sentinel lymph node dissection in breast cancer. *Clin Breast Cancer.* 2002;3:73-7.
42. Cody HS, Urban JA. Internal mammary node status: a major prognosticator in axillary node-negative breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 1995;2:32-7.
43. Eubank WB, Mankoff DA, Takasugi J, Vesselle H, Eary JF, Shanley TJ, et al. 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography to detect mediastinal or internal mammary metastases in breast cancer. *J Clin Oncol.* 2001;19:3516-23.
44. Ahmad A, Barrington S, Masey M, Rubens RB. Use of positron emission tomography in evaluation of brachial plexopathy in breast cancer patients. *Br J Cancer.* 1999;79:478-82.
45. Vranjesevic D, Filmont JE, Metz J, Silverman DH, Phelps ME, Rao J, et al. Whole-body (18)F-FDG PET and conventional imaging for predicting outcome in previously treated breast cancer patients. *J Nucl Med.* 2002;43:325-9.
46. Dose J, Bleckmann C, Bachmann S, Bohuslavizki KH, Berger J, Jenicke L, et al. Comparison of fluorodeoxyglucose positron emission tomography and «conventional diagnostic procedures» for the detection of distant metastases in breast cancer patients. *Nucl Med Commun.* 2002;23:857-64.
47. Gallowitsch HJ, Kresnik E, Gasser J, Kunming G, Igrec 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;38:250-6.
48. Ohta M, Tokuda Y, Suzuki Y, Kubota M, Makuchi H, Tajima T, et al. Whole body PET for the evaluation of bony metastases in patients with breast cancer: comparison with 99mTc-MDP bone scintigraphy. *Nucl Med Commun.* 2001;22:875-9.
49. Yap CS, Seltzer MA, Schiepers C, Gambhir SS, Rao J, Phelps ME, et al. Impact of Whole-Body 18F-FDG PET on staging and managing patients with breast cancer: The referring physician's perspective. *J Nucl Med.* 2001;42:1334-7.
50. Moon DH, Maddahi J, Silverman DH, Glaspy JA, Phelps ME, Hoh CK. Accuracy of whole-body fluorine-18-FDG PET for the detection of recurrent or metastatic breast carcinoma. *J Nucl Med.* 1998;39:431-5.
51. Siggelkow W, Zimny M, Faridi A, Petzold K, Buell U, Rath W. The value of positron emission tomography in the follow-up for breast cancer. *Anticancer Res.* 2003;23:1859-67.
52. Kamel EM, Wyss MT, Fehr MK, Von Schulthess GK, Goerres GW. [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with suspected recurrence of breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2003;129:147-53.
53. Goerres GW, Michel SC, Fehr MK, Kaim AH, Steinert HC, Seifert B, et al. Follow-up of women with breast cancer: comparison between MRI and FDG PET. *Eur Radiol.* 2003;13:1635-44.
54. Schelling M, Avril N, Kuhn W, Romer W, Sattler D, Werner M, et al. Positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose for monitoring primary chemotherapy in breast cancer. *J Clin Oncol.* 2000;18:1689-95.
55. Smith IC, Welch AE, Hutcheon AW, Miller ID, Payne S, Chilcott F, et al. Positron emission tomography using [(18)F]-fluorodeoxy-D-glucose to predict the pathologic response of breast cancer to primary chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2000;18:1676-88.
56. Krak NC, Van der Hoeven JJ, Hoekstra OS, Twisk JW, Van der Wall E, Lammertsma AA. Measuring [(18)F]FDG uptake in breast cancer during chemotherapy: comparison of analytical methods. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2003;30:674-81.
57. Bassa P, Kim EE, Inoue T, Wong FC, Korkmaz M, Yang DJ, et al. Evaluation of preoperative chemotherapy using PET with fluorine-18-fluorodeoxyglucose in breast cancer. *J Nucl Med.* 1996;37:931-8.
58. Dehdasthi F, Flanagan FL, Mortimer JE, Katzenellenbogen JA, Welch MJ, Siegel BA. Positron emission tomographic assessment of «metabolic flare» to predict response of metastatic breast cancer to antiestrogen therapy. *Eur J Nucl Med.* 1999;26:51-6.
59. Mortimer JE, Dehdasthi F, Siegel BA, Katzenellenbogen JA, Frassaco P, Welch MJ. Positron emission tomography with 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose and 16alpha-[18F]fluoro-17beta-estradiol in breast cancer: correlation with estrogen receptor status and response to systemic therapy. *Clin Cancer Res.* 1996;2:933-9.