

Trabajo fin de grado Medicina ULL 22-23

**Utilidad del PET-CT con  $^{18}\text{F}$ -FDG como herramienta diagnóstica y pronóstica en el cáncer de mama localmente avanzado.**

**Autor:**

**Daniel Gutiérrez Marqués**

**Tutoras:**

**Dra. Ana Julia Allende Riera**

**Dra. María López Acosta**



## Agradecimientos

Muchas gracias a mis tutoras,  
al servicio de Medicina Nuclear del HUNSC,  
al profesor Enrique González Dávila,  
al profesor Eduardo Salido Ruiz,  
y, sobre todo, a mi familia.

## Índice

1. Resumen.....	2
2. Palabras clave.....	3
3. Introducción.....	3
3.1. Datos y cifras del cáncer.	
3.2. Dimensión del problema.	
3.3. Enfoque radiómico.	
4. Hipótesis de trabajo y objetivos.....	6
4.1. Hipótesis inicial (H0)	
4.2. Objetivo principal.	
4.3. Objetivo secundario	
5. Material y métodos.....	7
5.1. Diseño de estudio.	
5.2. Sujetos de estudio.	
5.3. Criterios de inclusión y exclusión.	
5.4. Variables del estudio.	
5.5. Análisis estadístico.	
6. Resultados y discusión.....	14
7. Conclusiones.....	18
8. Trabajos futuros.....	19
9. ¿Qué he aprendido en el TFG?.....	20
10. Aspectos éticos y de confidencialidad.....	20
11. Bibliografía.....	21

## 1. Resumen.

Buscar una correlación estadística entre los 4 tipos subtipos principales de cáncer de mama (Luminal a, Luminal B, HER-2 y Triple Negativo) en sus distintos estadios y gradación histológica así como los marcadores del estudio de anatomía patológica (RE, RP, Ki-67, Actividad mitótica) con el SUVmax obtenido de la realización del PET-CT con  $^{18}\text{F}$ -FDG para analizar la utilidad de este como herramienta diagnóstica y pronóstica, principalmente en los cánceres de mama localmente avanzados pero también en los cánceres de mama de alto riesgo con diagnóstico

Se realizó un estudio observacional de cohortes retrospectivo.

Los sujetos de nuestro estudio son 106 pacientes mujeres con diagnóstico de cáncer de mama localmente avanzado a las que se les ha realizado un PET-CT con  $^{18}\text{F}$ -FDG en nuestro centro (HUNSC) con el estudio de anatomía patológica (biopsia y/o pieza quirúrgica). Se dividieron en 4 grupos en función del subtipo histopatológico de cáncer del que hayan sido diagnosticadas y se harán subgrupos en función del grado histológico y del índice mitótico de los mismos.

## 2. Palabras clave.

Combinaciones de los términos "mama", "radiómico", "PET", "mama" Y "radiómica" Y "PET", "mama" Y "PET-CT", "cáncer de mama" Y "PET-CT" se utilizaron para la búsqueda bibliográfica en la base de datos PubMed/MEDLINE.

## 3. Introducción actualidad del cáncer de mama.

### 3.1. Datos y cifras del cáncer.

El cáncer es la principal causa de muerte en el mundo: en 2020 se atribuyeron a esta enfermedad casi 10 millones de defunciones, es decir, casi una de cada seis de las que se registran. Los tipos de cáncer más comunes son los de mama, pulmón, colon y recto y próstata. Muchos casos se pueden curar si se detectan a tiempo y se tratan eficazmente.

### 3.2. Dimensión del problema.

Los cánceres más comunes en 2020, por lo que se refiere a los nuevos casos, fueron los siguientes: de mama (2,26 mill); de pulmón (2,06 mill.); colorrectal (1,93 mill.); de próstata (1,41 mill.); gástrico (1,09 mill.) (Figura 1).

Los tipos de cáncer que causaron un mayor número de fallecimientos en 2020 fueron los siguientes: de pulmón (1,8 millones de defunciones); colorrectal (916 000 defunciones); hepático (830 000 defunciones); gástrico (769 000 defunciones); y de mama (685 000 defunciones).

En España, el cáncer es también una de las principales causas de morbi-mortalidad. El número de cánceres diagnosticados en España en el año 2023 se estima que alcanzará los 279.260 casos, según los cálculos de REDECAN, lo que supone una estabilización con respecto al año anterior (Tabla 1). Al igual que se espera un incremento en la incidencia del cáncer a nivel mundial, en España se estima que en 2040 la incidencia alcance los 341.000 casos. Sin embargo, igual que a nivel mundial, la realidad puede ser ligeramente diferente, ya que esta estimación no incluye aún el posible efecto de la pandemia de la COVID-19.

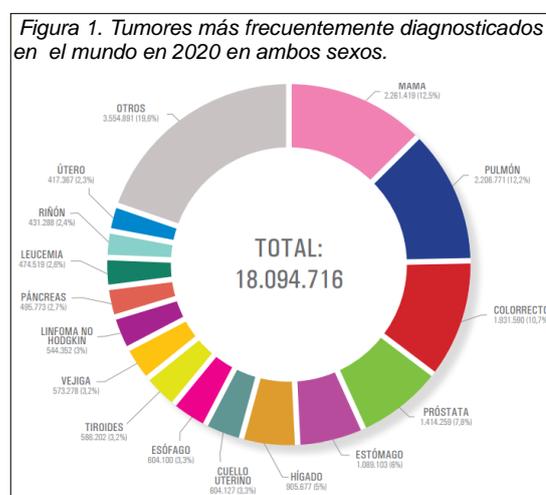


Tabla 1. Estimación del número de nuevos casos de cáncer en España para el 2023 (excluidos los tumores cutáneos no melanoma)

	Hombres	Mujeres	Ambos sexos
<45 años	6.070	10.315	16.385
45 a 64 años	51.418	47.054	98.472
≥65 años	101.057	63.346	164.403
Todas las edades	158.544	120.715	279.260

Los cánceres más frecuentemente diagnosticados en España en 2023 serán los de colon y recto (42.721 nuevos casos), mama (35.001), pulmón (31.282), próstata (29.002) y vejiga urinaria (21.694). A mucha distancia, los siguientes cánceres más frecuentes serán los linfomas no hodgkinianos (9.943), el cáncer de páncreas (9.280), el cáncer de riñón (8.626), el melanoma maligno cutáneo (8.049), los cánceres de cavidad oral y faringe (7.882), y los cánceres de cuerpo uterino (7.171), estómago (6.932) e hígado (6.695).

El cáncer de mama es la 1ª causa de muerte por cáncer en mujeres españolas, representando el 30% de los tumores en mujeres. 1 de cada 8 mujeres desarrollará un cáncer a lo largo de la vida (12%). La mayoría se diagnostican entre 45 y 65 años [8].

### 3.3. Enfoque radiómico.

Un riesgo o probabilidad estimada de la presencia de una enfermedad (enfoque diagnóstico) o de un resultado futuro específico (enfoque pronóstico) proporcionado por un modelo de predicción determina las decisiones de tratamiento y seguimiento, especialmente en la patología oncológica. Sin embargo, se ha encontrado que los estudios que desarrollan o validan modelos de predicción multivariable basados en un enfoque radiómico son de calidad insuficiente, ya que la información sobre todos los aspectos del desarrollo del modelo ha sido incompleta. Tales limitaciones finalmente conducen a modelos de predicción que no pueden implementarse en la práctica clínica.

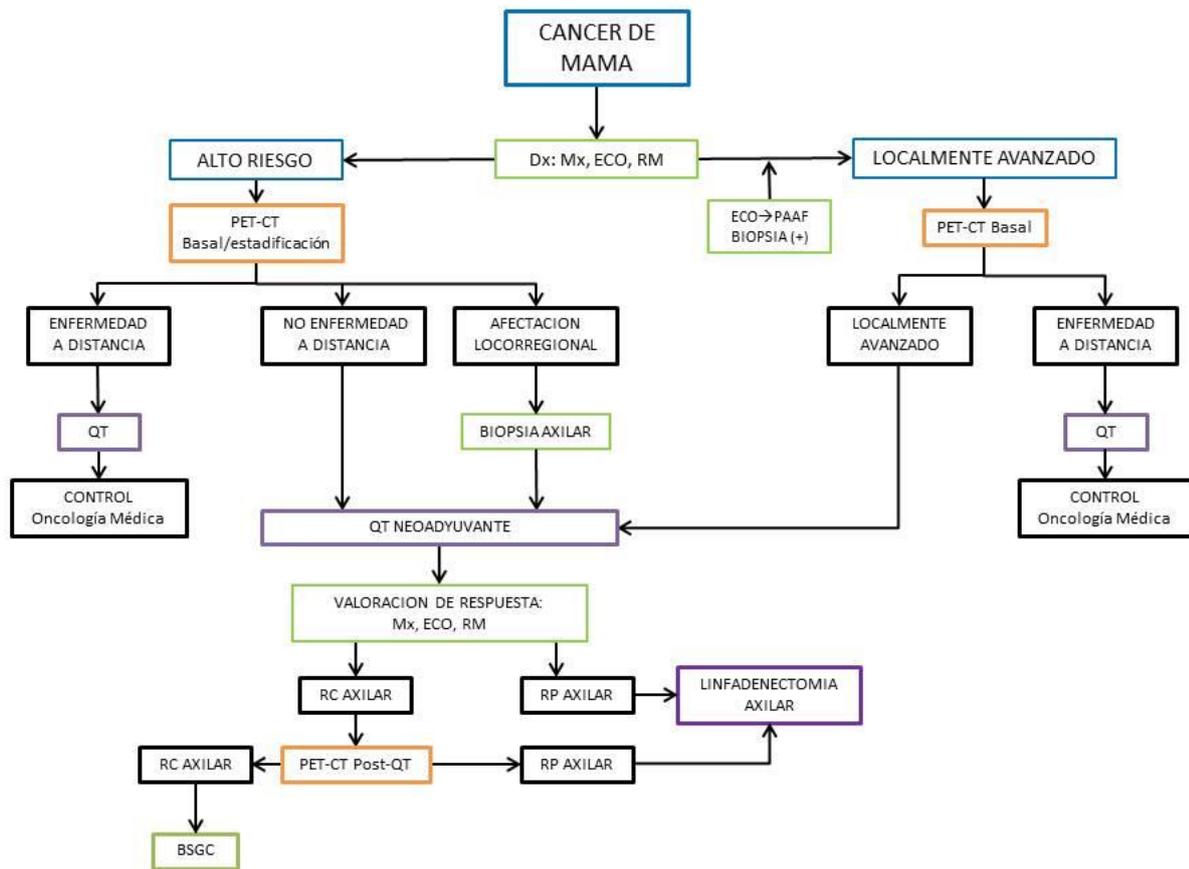
En este contexto, la información que proporcionan los biomarcadores de la agresividad tumoral y la potencial resistencia a los tratamientos médicos son de fundamental importancia para la toma de decisiones de tratamiento. Se necesitan enfoques novedosos para evitar quimioterapias potencialmente tóxicas e ineficaces, para atacar los focos de cáncer agresivos y desarrollar enfoques terapéuticos adaptados al paciente.

Las imágenes, que permiten una evaluación no invasiva y repetible de todo el cuerpo, tienen el potencial de proporcionar biomarcadores derivados de imágenes. Se pueden extraer numerosos parámetros aplicando métodos matemáticos que describen las relaciones entre la intensidad de los píxeles o vóxeles y su posición dentro de la región de interés. La identificación de correlaciones entre estos biomarcadores potenciales y los resultados relevantes representa la esencia de la radiómica. Este enfoque se ha evaluado en diferentes modalidades de imagen y parece prometedor en el cáncer de mama, el segundo cáncer más común en la población mundial y el cáncer más frecuente que ocurre en mujeres en todo el mundo. Aunque las tasas de supervivencia general están mejorando a nivel mundial gracias a mejores programas de detección y diagnóstico en etapas tempranas, todavía representa la quinta causa más común de muerte femenina. El diagnóstico y la caracterización de la biología tumoral, la estadiaje, la respuesta al tratamiento y la predicción de resultados representan las necesidades insatisfechas en el manejo de pacientes con cáncer de mama [4].

En la actualidad, el uso del PET-CT con  $^{18}\text{F}$ -FDG como herramienta para el diagnóstico de cáncer de mama se ve restringido a pacientes con la enfermedad ya diagnosticada. Los tres casos principales en los que se realiza el PET-CT con  $^{18}\text{F}$ -FDG son:

- Pacientes ya diagnosticadas y tratadas, en las que existe la sospecha de recidiva de enfermedad.
- Cánceres de mama localmente avanzados con axila positiva confirmada mediante biopsia, subsidiarias de QTNA.
- Cánceres de mama triple negativos para evaluación de la extensión.

El cáncer de mama localmente avanzado (CMLA) comprende un grupo heterogéneo de tumores cuyos escenarios clínicos involucran tumores mayores de 5 cm (T3), compromiso de la piel o pared torácica (T4), con o sin compromiso ganglionar y sin evidencia de enfermedad a distancia. Se incluyen dentro de este grupo los estadios IIB, IIIA, IIIB y IIIC de acuerdo con la clasificación TNM del American Joint Committee for Cancer Staging and End Results Reporting.



En nuestro estudio, intentamos aportar una visión más global de la utilidad diagnóstica y pronóstica del PET en el cáncer de mama. Este TFG representa el primer paso de un estudio más amplio en el que se intenta encontrar relación estadísticamente significativa entre las distintas variables de laboratorio (Anatomía patológica e inmunohistoquímica) y la información aportada por el PET-CT con  $^{18}\text{F}$ -FDG a través del valor SUVmax (parámetro semicuantitativo que representa actividad de  $^{18}\text{F}$ -FDG acumulada por unidad de volumen de una región de interés).

#### 4. Hipótesis de trabajo y objetivos.

4.1. *H0*: Los cánceres de mama en estadios más avanzados, con un Ki-67 más alto y con un mayor grado histológico captan más  $^{18}\text{F}$ -FDG y, por tanto, el SUVmax será mayor que en los estadios más precoces.

4.2. *Objetivo principal*.

Buscar una correlación estadística entre los 4 subtipos moleculares principales de cáncer de mama (Luminal a, Luminal B, HER-2 y Triple Negativo) en sus distintos estadios y gradación histológica así como los marcadores del estudio de anatomía patológica (RE, RP, Ki-67, actividad mitótica) con el SUVmax obtenido de la

realización del PET-CT con  $^{18}\text{F}$ -FDG para analizar la utilidad de este como herramienta diagnóstica y pronóstica, no solo en los cánceres de mama localmente avanzados sino también en los cánceres de mama de diagnóstico precoz.

#### 4.3. *Objetivo secundario.*

Buscar si existe una correlación entre la agresividad de los tumores y el consumo de  $^{18}\text{F}$ -FDG de los mismos.

## 5. **Material y métodos**

### 5.1. *Diseño del estudio.*

Estudio observacional de cohortes retrospectivo.

### 5.2. *Sujetos de estudio.*

Para la selección de las pacientes del estudio se revisaron las 10.998 peticiones de estudios PET-CT con  $^{18}\text{F}$ -FDG realizados entre junio de 2019 y junio de 2022 en nuestro centro, el Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria. De estas, se seleccionaron 696 peticiones de estudios a realizar en pacientes con Cáncer de mama. Del grupo anterior seleccionamos a las 197 pacientes diagnosticadas de cáncer mama localmente avanzado y/o consideradas de alto riesgo. A continuación se consultó el informe tanto del PET-CT con  $^{18}\text{F}$ -FDG como de la anatomía patológica de esta primera selección de 197 pacientes de las que: 57 pacientes habían tenido un diagnóstico y/o tratamiento previo de cáncer se excluyeron por homogeneizar el grupo y evitar sesgos en la captación de  $^{18}\text{F}$ -FDG condicionada por dichas patologías previas. 28 pacientes no tenían el informe de anatomía patológica o el informe del PET con todos los datos necesarios. 6 pacientes habían recibido su primera sesión de QTNA antes de la realización de la exploración PET-CT con  $^{18}\text{F}$ -FDG.

El resultado final del proceso de selección nos proporcionó 106 pacientes mujeres con diagnóstico de cáncer de mama localmente avanzado a las que se les ha realizado un PET-CT con  $^{18}\text{F}$ -FDG y el estudio de anatomía patológica de la biopsia o de la pieza quirúrgica en nuestro centro (HUNSC).

### 5.3. *Criterios inclusión y exclusión.*

Criterios de inclusión:

- Pacientes con primer diagnóstico de cáncer de mama.
- Biopsia tumoral y de adenopatías previa al estudio PET-CT con  $^{18}\text{F}$ -FDG.

- Realización de un PET-CT con  $^{18}\text{F}$ -FDG previo a la cirugía y a tratamientos médicos (quimioterapia, radioterapia)
- Informe de anatomía patológica en el que se incluya el grado histológico tumoral y los marcadores incluidos en el estudio (inmunohistoquímicos e histológicos).

Criterios de exclusión:

- Realización del PET-CT CON  $^{18}\text{F}$ -FDG fuera de la ventana de adquisición 60-150 minutos post-inyección.
- Dosis inferiores a 2,1 MBq/kg de peso.
- No existan datos suficientes de anatomía patológica
- Pacientes que solo tengan estudios PET-CT en recaída de enfermedad o que hayan recibido tratamiento médico o quirúrgico previo a la realización del PET-CT con  $^{18}\text{F}$ -FDG.

#### 5.4. Variables del estudio.

Variables demográficas: Edad, IMC (Índice de masa corporal).

Variables PET-CT con  $^{18}\text{F}$ -FDG:

- SUVmax: Tumor principal, adenopatías.
- Tiempo de espera post-inyección
- Dosis de  $^{18}\text{F}$ -FDG.

Variables anatomía patológica:

- Inmunohistoquímicas:
  - o RE: Receptores de estrógenos
  - o RP: Receptores de progesterona.
  - o Ki67
- Morfológicas: grado histológico (Actividad mitótica, pleomorfismo celular, diferenciación tubular)

#### 5.5. Análisis estadístico.

Para la descripción de las variables continuas (Edad, IMC) utilizamos la media y su desviación típica, si sigue una distribución normal (Test de Kolmogorov-Smirnov), o la mediana y el intervalo intercuartílico en caso contrario, y para las variables categóricas la frecuencia y el porcentaje.

Las comparaciones en función del subtipo de cáncer (Luminal A, Luminal B, Her-2 y triple negativo) de las variables continuas las llevaremos a cabo usando ANOVA o el test Kruskal-Wallis, y de las variables categóricas el test de la Chi-cuadrado. La relación entre la variable objetivo o dependiente (SUVmax) frente las variables del estudio de Anatomía Patológica lo realizaremos con el coeficiente de correlación de Pearson o Spearman según corresponda.

El estudio multivariable lo haremos usando un modelo lineal general (regresión lineal múltiple) para estudiar la relación de la variable objetivo en función de diferentes variables regresoras. La selección de variable la realizamos con el método Stepwise (paso a paso).

Consideraremos que un resultado es significativo cuando su p-valor  $< \alpha = 5\%$ .

#### 5.5.1. Descripción demográfica.

Las 106 pacientes incluidas en el estudio se dividieron en cuatro grupos en función de los subtipos moleculares: 38,68% (N=41) fueron del tipo Luminal A, el 20,75% (N=22) Luminal B, el 16,4% (N=17) Her-2 y 24,53% (N=26) Triple Negativo. La edad media al diagnóstico para cada uno de los subtipos fue de 55,6 años (Luminal A), 56,2 años (Luminal B), 54,7 años (Her-2) y 48,3 años (Triple Negativo) con una media total de 53,7 años. A pesar de que no resulta estadísticamente significativo ( $p=0,075$ ), sí que se aprecia una tendencia en la que el subtipo Triple negativo se da en mujeres más jóvenes que el resto de subtipos (*Tabla 2*). Al realizar la prueba de muestras independientes de las variables edad e IMC del subtipo Triple Negativo frente a los otros tres subtipos en conjunto, se concluye que los casos de Triple Negativo se dan en mujeres 7,25 años (IC95% 1,85; 12,66) más jóvenes de media con un p-valor = 0,009, mientras que el resultado de la variable IMC no demuestra diferencias significativas.

Atendiendo al grado histológico tumoral de la clasificación de Nottingham en función de cada subtipo molecular (*Tabla 2*): de las pacientes con subtipo Luminal A (N=41) el 12% eran Grado I, el 78% Grado II y el 10% grado III. De los casos Luminal B (N=21) el 19% fueron grado I, el 57% grado II y 24% grado III. De las 17 pacientes con subtipo Her-2 (N=17), un 59% tenían un grado II y un 41% un grado III y, por último, en los casos de Triple negativo (N=27) el 41% fueron grado II y el 59% grado III.

Tabla 2. Características demográficas y grado histológico.

	Luminal A (N =41)	Luminal B (N =21)	Her 2 (N = 17)	Triple negativo (N =27)	p-valor	Total (N =106)
Edad, años	55,6 ± 11,6	56,2 ± 12,2	54,7 ± 13,6	48,3 ± 12,7	0,075	53,7 ± 12,6
IMC, kg/m <sup>2</sup>	28,5 ± 6,5	28,4 ± 6,3	29,8 ± 5,3	27,5 ± 5,3	0,668	28,5 ± 6
Grado, n (%)					<0,001	
I	5 (12)	4 (19)	-	-		9 (9)
II	32 (78)	12 (57)	10 (59)	11 (41)		65 (61)
III	4 (10)	5 (24)	7 (41)	16 (59)		32 (30)

Haciendo un análisis de correspondencia entre el subtipo molecular y el grado histológico (Figura 2), la dimensión 1 explica el 89% de la relación entre las 2 variables y denota fuerte asociación entre a que el subtipo Triple negativo y el grado III de Nottingham.

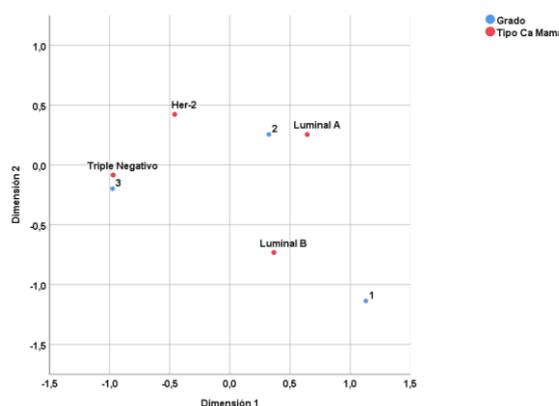


Figura 2. Análisis de correspondencia entre el grado histológico y el subtipo molecular

### 5.5.2. Variables de anatomía patológica

Para el análisis de la variable RE se realizó el Test Kolmogorov-Smirnov que mostró que este parámetro no seguía una distribución normal. Debido a esto, trabajamos con mediana e intervalo intercuartílico y los valores de expresión de este tipo de receptores que obtuvimos de nuestra muestra, con una significación < 0,001, fue de 85% para el subtipo Luminal A, un 84% para el Luminal B, un 51% para el Her-2 y un 0% para el Triple Negativo (Tabla 3).

Analizamos el Ki67 en función de los subtipos de cáncer de mama. Si lo describimos como una variable continua a través de su media y desviación típica, se puede observar como en el caso del subtipo triple negativo la media es mucho mayor que en el resto de subtipos (59,8 ± 20,8) con una significación <0,001. Al realizar el Test de Tukey de comparaciones múltiples (Tabla 4) encontramos que hay una diferencia de medias de 35,36 puntos (IC95% 23,79; 46,93) de diferencia entre el Triple Negativo y el Luminal A, de 23,68 puntos (IC95% 10,1; 37,26) con el

Luminal B y que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el Triple Negativo y el Her-2 (p-valor = 0,104).

Además, si hacemos el desglose del Ki67 en dos grupos ( $\leq 14\%$ ,  $>14\%$ ), utilizados habitualmente en la clínica para denotar el grado de agresividad tumoral y usado como factor pronóstico de la enfermedad, vemos que con un p-valor= 0,001 el 100% de los casos de subtipo Her-2 (N=17) y el 96% (N=26) están incluidos en el grupo de Ki67  $>14\%$ .

Tabla 3. Variables anatomía patológica.

	Luminal A (N =41)	Luminal B (N =21)	Her 2 (N = 17)	Triple negativo (N =27)	p-valor	Total (N =106)
RE (%)*	85 (74; 95)	84 (47; 91)	51 (12; 79)	0 (0; 0)	<0,001	62 (1; 90)
RE, n (%)					<0,001	
< 1%	-	-	3 (18)	22 (85)		25 (23)
1%-66%	9 (22)	8 (38)	8 (47)	4 (15)		29 (28)
< 66%	32 (78)	13 (62)	6 (35)	-		51 (49)
RP (%)	73 (44; 90)	1 (0; 6)	1 (0; 53)	0 (0; 0)	0,668	11 (0; 67)
Ki67	24,4 ± 14,7	36,1 ± 17,7	47 ± 19,9	59,8 ± 20,8	<0,001	39,3 ± 22,7
Ki67, n (%)					0,001	
$\leq 14\%$	13 (32)	1 (5)	-	1 (4)		15 (14)
$>14\%$	28 (68)	20 (95)	17 (100)	26 (96)		91 (86)
Índice mitótico, n (%)					0,025	(N= 66)
1	18 (67)	6 (50)	7 (70)	3 (18)		34 (51)
2	6 (22)	5 (42)	2 (20)	7 (41)		20 (30)
3	33 (11)	1 (8)	1 (10)	7 (41)		12 (18)

Tabla 4. Comparaciones múltiples. Variable dependiente: Ki67

	(I) TipoCaMama	(J) TipoCaMama	Diferencia de medias (I-J)	Desv. Error	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
						Límite inferior	Límite superior
HSD Tukey	Her-2	Luminal A	22,61	5,15	0,000	9,15	36,08
		Luminal B	10,94	5,83	0,245	-4,28	26,16
		Triple Negativo	-12,74	5,53	0,104	-27,19	1,70
	Luminal A	Her-2	-22,61	5,15	0,000	-36,08	-9,15
		Luminal B	-11,67	4,79	0,077	-24,20	0,85
		Triple Negativo	-35,36	4,42	0,000	-46,93	-23,79
	Luminal B	Her-2	-10,94	5,83	0,245	-26,16	4,28
		Luminal A	11,67	4,79	0,077	-0,85	24,20
		Triple Negativo	-23,68	5,19	0,000	-37,26	-10,10
Triple Negativo	Her-2	12,74	5,53	0,104	-1,70	27,19	
	Luminal A	35,36	4,42	0,000	23,79	46,93	
	Luminal B	23,68	5,19	0,000	10,10	37,26	

\*. La diferencia de medias es significativa en el nivel 0.05.

Atendiendo al índice mitótico, dividido en tres categorías 1,2 y 3, podemos observar que, con una significación de 0.025, el subtipo triple negativo tiene un 41% en la categoría 2 y un 41% en la categoría 3; mientras que un 70% de los casos de Luminal A y un 67% de los Luminal B tenían un índice mitótico de 1 (Figura 3).

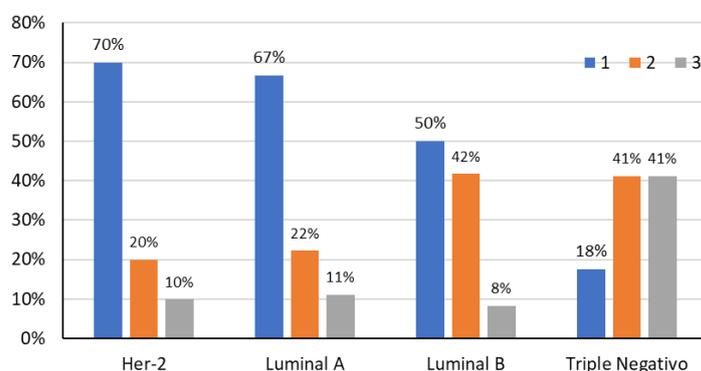


Figura 3. Relación entre subtipos de cáncer e índice mitótico.

### 5.5.3. Variable PET-CT con $^{18}\text{F}$ -FDG: SUVmax.

El SUVmax (Valor de captación máxima estandarizado) es el dato principal obtenido tras la realización, procesamiento y análisis de los estudios PET-CT con  $^{18}\text{F}$ -FDG y va en relación a la captación de  $^{18}\text{F}$ -FDG, bien sea fisiológica o patológica. En nuestro estudio recopilamos la información relativa al SUVmax de la lesión principal y de la adenopatía más captante de  $^{18}\text{F}$ -FDG, en caso de que hubiera varias.

Al analizar los valores obtenidos (Tabla 5) como una variable continua obtuvimos que, en el caso del SUVmax se aprecia que el subtipo Triple negativo tuvo una media de captación considerablemente superior al resto ( $14,8 \pm 7,6$ ) con un p-valor  $< 0,001$ . En el caso del SUVmax de las adenopatías captantes el subtipo que mayor media de captación reflejó fue el Her-2 con una significación de 0,031.

Realizamos comparaciones múltiples de las medias de SUVmax de la lesión principal y de las adenopatías en función del subtipo molecular (Tabla 6) y el resultado fue que los casos de triple Negativo tienen de media 7,60 puntos más que los de Luminal A (p-valor= 0,032), 5,23 puntos más que los Her-2 (p-valor  $< 0,001$ ) y que no hubo diferencias significativas con los casos de Luminal B.

Dada la desviación típica de la media de los ganglios lo analizamos como estadística no paramétrica con percentil e intervalo intercuartílico y observamos que los valores obtenidos no eran estadísticamente significativos.

Tabla 5. Valores de media y mediana de SUVmax en función del subtipo molecular.

	Luminal A (N =41)	Luminal B (N =21)	Her-2 (N = 17)	Triple negativo (N =27)	p-valor	Total
SUVmax	7,2 ± 4,3	10,7 ± 6,5	9,6 ± 6,3	14,8 ± 7,6	<0,001	10,2 ± 6,68 (N=106)
SUVmax (%)	6,3 (3,6; 10,9)	10 (6; 11,7)	7,7 (4; 15)	14,7 (9,3; 18,8)	<0,001	
SUVmax ganglios	5,2 ± 3,8	6,3 ± 3,4	10,1 ± 8,3	7,9 ± 7,7	0,031	6,82 ± 5,84 (N= 90)
SUVmax ganglios (%)	3,8 (2,2; 7,3)	6,5 (4,1;)	6,8 (5,4; 14,4)	4 (2,5; 13,3)	0,072	

Tabla 6. Comparaciones múltiples de SUVmax en los subtipos de cáncer de mama.

Variable dependiente	(I) TipoCaMama	(J) TipoCaMama	Diferencia de medias (I-J)	Desv. Error	Sig.	IC 95%	
						Límite inferior	Límite superior
SUVmax	Triple Negativo	Her-2	5,23	1,87	0,032	0,32	10,13
		Luminal A	7,60	1,50	0,000	3,67	11,52
		Luminal B	4,10	1,76	0,098	-0,49	8,71
SUVmax ganglios	Triple Negativo	Her-2	-2,17	1,96	0,687	-7,33	2,98
		Luminal A	2,69	1,64	0,361	-1,60	6,99
		Luminal B	1,65	1,91	0,822	-3,35	6,66
	Her-2	Luminal A	4,87	1,67	0,024	0,47	9,26
		Luminal B	3,83	1,94	0,206	-1,25	8,92
		Triple Negativo	2,17	1,96	0,687	-2,98	7,33

A continuación, realizamos el análisis estadístico de SUVmax del tumor primario y SUVmax de las adenopatías en función del grado histológico tumoral según la clasificación de Nottingham (Tabla 7). Al realizar el Test de Tukey de comparaciones múltiples (Tabla 8) observamos que la media de los valores de SUVmax en los tumores Grado III fue de 14,90 (IC95% 12,16; 17,64), lo que representa 6,39 puntos por encima de la media de los tumores Grado II y 9,02 de los de Grado I con un p-valor < 0,001. En el caso de las adenopatías, la diferencia de medias de SUVmax no fue significativa al realizar la comparación entre grupos por el método Anova (p-valor= 0,325)

Tabla 7. SUVmax en función del grado histológico

		N	Media	Desviación	Desv. Error	Intervalo de confianza 95%	
						Límite inferior	Límite superior
SUVmax	1	9	5,87	3,96	1,32	2,82	8,92
	2	65	8,51	5,17	0,64	7,23	9,79
	3	32	14,90	7,61	1,34	12,16	17,64
	Total	106	10,21	6,68	0,64	8,93	11,50
SUVmaxganglios	1	8	5,81	4,70	1,66	1,88	9,75
	2	55	6,28	4,54	0,61	5,05	7,51
	3	27	8,23	8,08	1,55	5,03	11,42
	Total	90	6,82	5,84	0,61	5,60	8,05

Tabla 8. Comparaciones múltiples SUVmax en función del grado histológico.

Variable dependiente	(I) Grado	(J) Grado	Diferencia de medias (I-J)	Desv. Error	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
						Límite inferior	Límite superior
SUVmax HSD Tukey	1	2	-2,63	2,11	0,428	-7,66	2,39
		3	-9,02	2,24	0,000	-14,35	-3,69
	2	1	2,63	2,11	0,428	-2,39	7,66
		3	-6,39	1,28	0,000	-9,44	-3,34
	3	1	9,02	2,24	0,000	3,69	14,35
		2	6,39	1,28	0,000	3,34	9,44

Por último, realizamos un estudio multivariable usando un modelo lineal general (regresión lineal múltiple) para estudiar la relación entre la variable objetivo (SUVmax) en función de las variables regresoras (Edad, IMC, RE, RP, Ki67, Grado histológico e índice mitótico). Al hacer una estimación de la influencia de los parámetros analizados con respecto a los valores de la variable dependiente SUVmax obtenidos en el PET-CT con <sup>18</sup>F-FDG (Tabla 9), de todas las variables del análisis, hubo dos variables que demostraron tener una influencia, a modo de relación directa, estadísticamente significativa: por un lado el Ki67 con un p-valor <0,001, el IMC con un p-valor=0,049; y hubo una tercera variable (RE) que con un p-valor de 0.076 mostró tener una relación inversa con el valor del SUVmax obtenido en el PET-CT con <sup>18</sup>F-FDG.

Tabla 9. Estimaciones de parámetro. Variable dependiente: SUVmax

Parámetro	B	Desv. Error	t	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
Intersección	0,533	2,894	0,184	0,854	-5,207	6,273
IMC	0,167	0,083	1,996	0,049	0,001	0,332
RE	-0,027	0,015	-1,795	0,076	-0,057	0,003
Ki67	0,161	0,026	6,200	0,000	0,109	0,213

\*R<sup>2</sup> = 0,438; p<0,001

## 6. Resultados y discusión.

### 6.1. Variables demográficas

Como ya se indicó en el apartado de introducción, el uso del PET-CT con <sup>18</sup>F-FDG en el cáncer de mama no está indicado en la detección precoz ni como estudio inicial, si no en pacientes ya diagnosticadas mediante técnicas radiológicas (ecografía, mamografía +/- RM de mama) y con diagnóstico anatomopatológico definitivo que sean consideradas de alto riesgo o con hallazgos que indique un estado localmente avanzado. A pesar de este sesgo en la selección de la muestra, atendiendo a las

estadísticas del cáncer de mama la edad media de nuestras pacientes al diagnóstico fue de 54 años con una mediana de 51. Esto concuerda con la tendencia que se está produciendo en los últimos años en la que cada vez se diagnostica antes el cáncer de mama [9]

Otro de los condicionantes que se reflejaron durante la realización del estudio fue inclusión de algunos tipos de tumores en cada uno de los subtipos moleculares [10]. Por un lado está el sistema clásico, basado en la expresión inmunohistoquímica de los receptores hormonales y HER2 y, por otro el considerado el Consenso de Saint Gallen 2015. En cuanto al sistema clásico, también existe controversia entre los subtipos Luminal B y Her-2. En algunos artículos [11], resaltan la importancia de separar en dos subgrupos a las pacientes que expresan el protooncogén Her-2 (o *erb-B-2*): Uno, el llamado HER2 Luminal (E+, Pr+, HER2+ y Ki-67:15-30%), y otro, el llamado Her-2 enriquecido (HER2+, E-, Pr-, Ki-67>30%) de cara a la toma de decisiones terapéuticas y al pronóstico de las pacientes. En nuestro caso, incluimos en un mismo grupo a todas las pacientes que expresaban Her-2. Esto, debería hacer que variase el porcentaje de casos diagnosticados de cada subtipo de nuestro estudio con respecto a otras clasificaciones. En el caso de nuestra muestra y, aplicando la clasificación de cada caso como comentamos anteriormente, el 38,68% (N=41) fueron del tipo Luminal A, el 20,75% (N=22) Luminal B, el 16,4% (N=17) Her-2 y 24,53% (N=26) Triple Negativo. Esto no difiere sustancialmente de los porcentajes obtenidos en otros estudios con criterios diferentes [12] en el que el 53,8 % de las muestras pertenecían al subtipo Luminal A; 20,1 % a HER2/neu; el 11,6 % al Luminal B y solo el 14,6 % al subtipo triple negativo. La diferencia más significativa se produce en el subtipo Triple negativo probablemente en relación con los criterios del comité de mama de nuestro centro para la realización de PET-CT con <sup>18</sup>F-FDG.

En cuanto al análisis de variables demográficas (Edad, IMC), en nuestro estudio buscamos si tenía relación con uno de los cuatro grupos. Se concluye que los casos de Triple Negativo se dan en mujeres 7,25 años (IC95% 1,85; 12,66) más jóvenes de media con un p-valor = 0,009, mientras que el resultado de la variable IMC, a pesar de estar considerado uno de los principales factores de riesgo para padecer cáncer, no demuestra diferencias significativas. Donde sí se apreció una influencia significativa del IMC fue en el estudio multivariable con el modelo de regresión múltiple. En este caso el IMC demostró tener una influencia estadísticamente significativa con respecto al valor del SUVmax obtenido en el estudio PET-CT con <sup>18</sup>F-FDG.

Atendiendo al grado histológico tumoral se observó que, al diagnóstico, las pacientes con subtipo Triple negativo tenían un Grado II o III, mientras que las pacientes con subtipo Luminal A o B eran en su mayoría de Grado I. Esto se explica porque los subtipos Her-2 y Triple negativo son más agresivos y más indiferenciados con lo que tienen un valor mayor en las variables a tener en cuenta para el cálculo del grado histológico según la clasificación de Nottingham (Índice mitótico, pleomorfismo celular y diferenciación tubular).

## 6.2. Variables anatomopatológicas y SUVmax

La hipótesis inicial que planteábamos al comenzar el estudio fue que los tumores más agresivos y con mayor grado histológico deberían tener un SUVmax más alto que el resto. Para demostrar o refutar nuestra H0, seleccionamos una serie de variables de los estudios de anatomía patológica: RE, RP, Ki67, Índice mitótico y grado tumoral. De los análisis realizados, se mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los valores de Ki67 de los casos Triple Negativo con respecto a ambos tipos de Luminales (A, B), mostrándose una diferencia mínima de 23 puntos pero no con el tipo Her2. Analizando el índice mitótico se observó que un 81% de los Triple Negativos tenían un índice de 2 o 3 mientras que los Luminales tenían la gran mayoría un índice mitótico de 1. Tanto los valores obtenidos de Ki67 como los del índice mitótico están relacionados con la agresividad tumoral especialmente en el caso del subtipo Triple Negativo.

Cuando analizamos estadísticamente la variable SUVmax observamos que seguía la misma tendencia que el Ki 67 y el índice mitótico. La media de todos los valores obtenidos para el estudio fue de  $10,2 \pm 6,68$  pero al comparar este valor entre los diferentes subtipos, pudimos observar que había diferencias estadísticamente significativas de los valores SUVmax del TN hasta 7,6 puntos por encima del LA y 5,23 puntos por encima del Her-2, sin embargo no se obtuvo un p-valor suficiente en la comparativa con el LB. Si bien es cierto que se observa la misma tendencia que en los casos anteriores, consideramos que no se llegó a obtener la significación por el tamaño de la muestra.

A la hora de analizar los resultados obtenidos en el caso del SUVmax de las adenopatías, partimos de la base de que hay un sesgo de selección. Esto es debido a que, uno de los criterios de selección para la realización en nuestro centro de estudios PET-CT con  $^{18}\text{F}$ -FDG a pacientes diagnosticadas de cáncer de mama, es que tengan afectación axilar salvo en el caso del subtipo Triple negativo. Partiendo de este sesgo,

si sacamos los casos de TN del análisis, vemos que el subtipo que más SUVmax tiene en las adenopatías es el Her-2, con una diferencia de 4,87 puntos de media con respecto al LA (p-valor= 0,024) y no obteniéndose la significación necesaria en la comparación con el LB.

En el análisis de SUVmax de la lesión principal y de las adenopatías en función del Grado histológico observamos que sigue la misma tendencia que en la comparativa con los subtipos moleculares. A mayor grado histológico mayor captación de  $^{18}\text{F}$ -FDG y mayor SUVmax obtenido en el estudio PET-CT con  $^{18}\text{F}$ -FDG. Se obtuvieron datos significativos en la comparación del grado III con una diferencia de medias de 6,39 puntos por encima de los de Grado II y 9,02 con los de Grado I, en ambos casos con un p-valor < 0,001.

Finalmente, el estudio multivariable realizado para ver cuál o cuáles de las variables regresoras con las que trabajamos influía más en la variable objetivo (SUVmax) el resultado fue en la misma línea que los resultados anteriores. El Ki67 es la variable que más influye en el valor SUVmax existiendo entre ambos una relación directa, es decir, a mayor Ki67 mayor SUVmax con una significación < 0,001. [13,14] (Figura 4)

También pudimos observar que el IMC tiene una relación directa sobre el SUVmax de manera estadísticamente significativa (Figura 5) y que el valor de RE tiene una relación inversa con la variable objetivo pero en esta caso sin la significación suficiente (Figura 6).

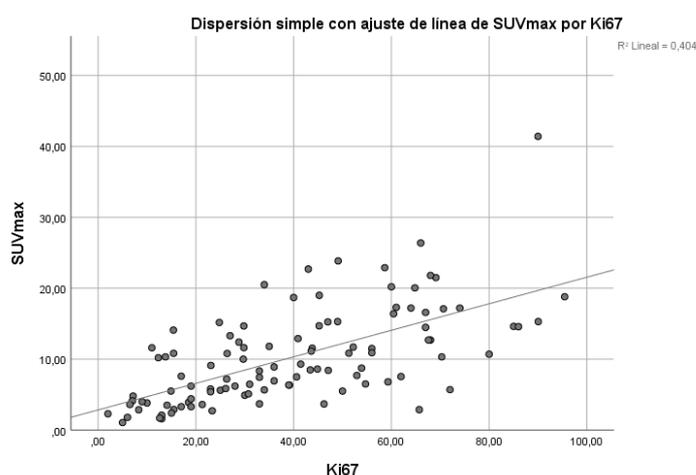


Figura 4. Relación SUVmax/IMC

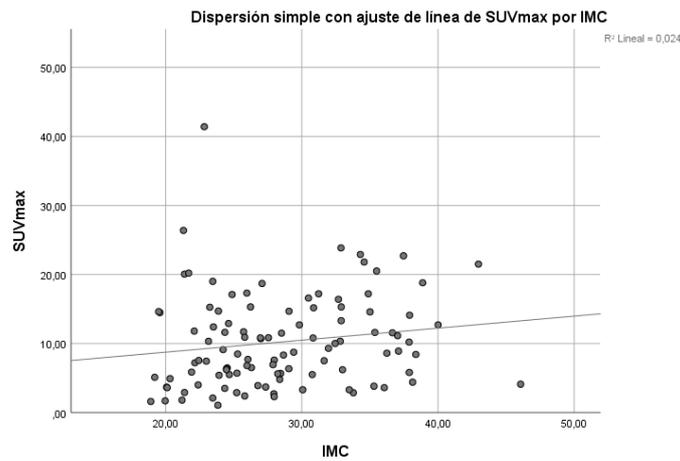


Figura 5. Relación SUVmax/IMC

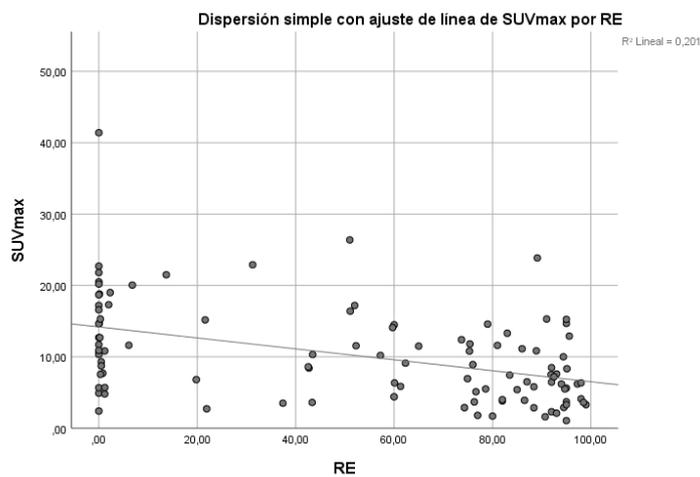


Figura 6. Relación SUVmax/RE

## 7. Conclusiones.

Actualmente, el uso del PET-CT con  $^{18}\text{F}$ -FDG en el diagnóstico de cáncer de mama está restringido a los casos detallados en la introducción con un grado de evidencia moderada (1B) [1,2]. A pesar de los resultados alentadores, esta primera fase de nuestro estudio está lejos de proporcionar conclusiones definitivas en cuanto a si es posible ampliar el uso de esta herramienta en cánceres más precoces.

Las investigaciones radiómicas incluyen pasos clínicos, técnicos y de análisis, comenzando con la identificación de la necesidad clínica, la generación de hipótesis y el diseño del estudio, y procediendo a la adquisición y reconstrucción de imágenes, segmentación de la región de interés, procesamiento de la imagen, cálculo real de los parámetros de textura, recopilación de otros datos relevantes (parámetros clínicos, resultados, datos histológicos, etc.), análisis de datos para el entrenamiento y validación

de clasificadores o modelos predictivos, e interpretación y reporte de resultados. Cada paso se ve afectado por una serie de desafíos.

Si bien es cierto que en nuestro caso todos los estudios se realizaron con los mismos equipos, dosis similares e idénticos protocolos de reconstrucción, la limitación que se nos planteó fue fundamentalmente el tamaño muestral. Este creemos que fue el que condicionó la falta de significación estadística de algunos análisis que marcaban una tendencia clara.

Hasta ahora, los análisis estadísticos realizados sobre nuestra muestra van en sintonía con la hipótesis inicial planteada y con otros estudios similares realizados al respecto analizados en el meta análisis publicado en 2021 por Sollini M. et al [4], con respecto a las correlaciones encontradas entre los marcadores anatomopatológicos y la información aportada por el estudio PET-CT con  $^{18}\text{F}$ -FDG. Podemos concluir que, con una significación estadística suficiente, los tumores más agresivos captan más  $^{18}\text{F}$ -FDG y que el parámetro de la anatomía patológica que más condiciona el valor SUVmax es el KI67. Sin embargo, consideramos que es fundamental realizar un seguimiento a 5 y 10 años a nuestras pacientes de manera que podamos analizar si la información metabólica aportada por el PET-CT guarda una relación estadísticamente significativa con los parámetros pronósticos del cáncer de mama que se utilizan actualmente en la práctica clínica de manera que se pueda ampliar el uso de esta herramienta a estadios más precoces de la enfermedad..

## **8. Trabajos futuros.**

A la vista de los datos que nos ha aportado esta primera fase del estudio, recomendamos ampliar la muestra para alcanzar una mayor relevancia de los resultados obtenidos así como realizar un seguimiento a las pacientes seleccionadas para evaluar en primer lugar la respuesta patológica en el PET-CT con  $^{18}\text{F}$ -FDG de control tras el tratamiento quimioterápico neoadyuvante, en segundo lugar, la tasa de supervivencia, la tasa de supervivencia relativa a 5 años, la tasa de supervivencia sin enfermedad y la tasa de supervivencia sin progresión. Comparando estos datos con los ya en esta primera fase del estudio podremos tener una visión más global de la utilidad diagnóstica y pronóstica del PET-CT con  $^{18}\text{F}$ -FDG en el cáncer de mama.

## **9. ¿Qué he aprendido durante el TFG?**

Este ha sido un trabajo al que hemos tenido que dar forma desde el principio. Me ha servido para aprender a diseñar un estudio científico en todas sus facetas, desde la administrativa, teniendo que preparar la documentación para el comité ético, hasta la propiamente científica, incluyendo el trabajo de campo recopilando datos y el desarrollo estadístico. Me ha permitido enfrentarme a los problemas que van surgiendo al realizar un estudio como este e ir solucionándolos a medida que se iban presentando y sobre todo me ha proporcionado una perspectiva real de lo que significa enfrentarse solo a una tarea de estas dimensiones.

## **10. Aspectos éticos y confidencialidad**

El estudio se llevó a cabo de acuerdo con los requerimientos expresados en la Declaración de Helsinki [revisión de Fortaleza (Brasil), Octubre de 2013] y las Leyes y Reglamentos vigentes en Europa y España.

No se entregó hoja de datos informativos a los pacientes dado que se realizó una recogida de datos no identificativos

Con el fin de garantizar la confidencialidad de los datos de los pacientes participantes en el estudio, sólo tuvieron acceso a los mismos el investigador y su equipo de colaboradores, el representante del promotor que realizará las tareas de monitorización, el auditor en caso de que el estudio se sometiese a una auditoría, el CEIm y las Autoridades Sanitarias.

## 11. Bibliografía

1. Caresia Aroztegui AP, García Vicente AM, Alvarez Ruiz S, Delgado Bolton RC, Orcajo Rincon J, Garcia Garzon JR, et al. 18F-FDG PET/CT in breast cancer: Evidence-based recommendations in initial staging. *Tumour Biol* [Internet]. 2017;39(10):1010428317728285. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/1010428317728285>
2. Chacón López-Muñiz JI, de la Cruz Merino L, Gavilá Gregori J, Martínez Dueñas E, Oliveira M, Seguí Palmer MA, et al. SEOM clinical guidelines in advanced and recurrent breast cancer (2018). *Clin Transl Oncol* [Internet]. 2019;21(1):31–45. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s12094-018-02010-w>
3. Ayala de la Peña F, Andrés R, Garcia-Sáenz JA, Manso L, Margelí M, Dalmau E, et al. SEOM clinical guidelines in early stage breast cancer (2018). *Clin Transl Oncol* [Internet]. 2019;21(1):18–30. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s12094-018-1973-6>
4. Sollini M, Cozzi L, Ninatti G, Antunovic L, Cavinato L, Chiti A, et al. PET/CT radiomics in breast cancer: Mind the step. *Methods* [Internet]. 2021;188:122–32. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1046202319302634>
5. Bouron, C.; Mathie, C.; Seegers, V.; Morel, O.; Jézéquel, P.; Lasla, H.; Guillerminet, C.; Girault, S.; Lacombe, M.; Sher, A.; Lacoëuille, F.; Patsouris, A.; Testard, A. Prognostic Value of Metabolic, Volumetric and Textural Parameters of Baseline [18F]FDG PET/CT in Early Triple-Negative Breast Cancer. *Cancers* 2022, 14, 637. <https://doi.org/10.3390/cancers14030637>
6. Sistema. Cáncer de mama - SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica © 2019 [Inter-net]. Seom.org. 2023. Disponible en: <https://seom.org/125-Informaci%C3%B3n%20al%20P%C3%ABlico%20-%20Patolog%C3%ADas/cancer-de-mama>
7. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2020. [https://seom.org/images/LAS\\_CIFRAS\\_DEL\\_CANCER\\_EN\\_ESPANA\\_2023.pdf](https://seom.org/images/LAS_CIFRAS_DEL_CANCER_EN_ESPANA_2023.pdf)
8. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario [Internet]. Semnim.es. 2017. Disponible en: <https://www.semnim.es/wp-content/uploads/2019/07/349.pdf>
9. Bernal Pérez M, Villavieja Atance L, Moros García M, Martínez Tello D, Fernández JM, Sainz Martínez JM, et al. Descenso de la edad al diagnóstico en el cáncer de ma-ma. *Prog Obstet Ginecol* (Internet) [Internet]. 2011 ; 54(8):397–402. Disponible en:

<https://www.elsevier.es/es-revista-progresos-obstetricia-ginecologia-151-articulo-descenso-edad-al-diagnostico-el-S0304501311001762>

10. Aldo R, Eduardo C, Julio C, Felipe S, Reimer R, Yéssica D, et al. SUBTIPOS MOLECULARES DEL CARCINOMA DE MAMA EN REGIÓN CENTRAL DE VE-NEZUELA [Internet]. Redalyc.org. Disponible en: <https://www.redalyc.org/journal/3756/375666698007/375666698007.pdf>
11. Horvath E. Subtipos moleculares del cáncer mamario - lo que el radiólogo dedicado a imágenes mamarias debe saber. Rev Chil Radiol [Internet]. 2021; 27(1):17–26. Disponible en: [https://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0717-93082021000100017&script=sci\\_art](https://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0717-93082021000100017&script=sci_art)
12. González-Longoria Boada L, González Pardo S, López-Muñoz F. Subtipos inmunohistoquímicos y su relación con los aspectos clínico-patológicos e histológicos del cáncer de mama. Medisur [Internet]. 2022;20(3):478–86. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1727-897X2022000300478&lng=es&nrm=iso](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-897X2022000300478&lng=es&nrm=iso)
13. Acar E, Turgut B, Yiğit S, Kaya G. Comparison of the volumetric and radiomics findings of 18F-FDG PET/CT images with immunohistochemical prognostic factors in local/locally advanced breast cancer. Nucl Med Commun [Internet]. 2019;40(7):764–72. Disponible en: <https://www.ingentaconnect.com/content/wk/numec/2019/00000040/00000007/ar>
14. Ha S, Park S, Bang JI, Kim EK, Lee HY. Metabolic Radiomics for Pretreatment 18F-FDG PET/CT to Characterize Locally Advanced Breast Cancer: Histo-pathologic Characteristics, Response to Neoadjuvant Chemotherapy, and Prognosis. Sci Rep. 2017 May 8;7(1):1556. doi: 10.1038/s41598-017-01524-7. PMID: 28484211; PMCID: PMC5431555.