



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**“Prevalencia de metástasis
loco-regionales y a distancia para
etapificación de mujeres con cáncer
de mama mediante estudio de PET-CT
en la Fundación Clínica Médica Sur”.**

TESIS

Que para obtener el título de

**ESPECIALISTA EN IMAGENOLOGÍA
DIAGNÓSTICA Y TERAPÉUTICA.**

PRESENTA

Dr. Marco Antonio Flores Torres

DIRECTOR DE TESIS

Dra. Lilian Mónica Navarro García

Ciudad Universitaria, Cd. Mx., 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Tabla de contenido

Antecedentes	3
Marco de referencia	3
Planteamiento del problema	11
Justificación	11
Objetivo	11
Hipótesis	11
Diseño	11
Materiales y método	12
Resultados	14
Discusión	23
Conclusión	24
Referencias bibliográficas	25

ANTECEDENTES.

El cáncer de mama es el segundo cáncer más común en el mundo y el más frecuente entre las mujeres. Con un estimado de 1,67 millones de casos diagnosticados en 2012 (25% de todos los cánceres), es el cáncer más común en mujeres en regiones desarrolladas y en vías de desarrollo, con un mayor número de casos en las regiones menos desarrolladas (883,000 casos) que en regiones más desarrolladas (794,000)

Las tasas de incidencia varían en todas las regiones del mundo, con tasas que van desde 27 en África central y Asia oriental, hasta 92 por cada 100.000 habitantes en América del Norte.

El cáncer de mama es la quinta causa de muerte por cáncer en general (522,000 muertes) y si bien es la causa más frecuente de muerte por cáncer en mujeres en regiones menos desarrolladas (324,000 muertes, 14.3% del total), ahora es la segunda causa de muerte por cáncer en las regiones más desarrolladas (198,000 muertes, 15.4%) después del cáncer de pulmón.

El rango en las tasas de mortalidad entre las regiones del mundo es menor que la incidencia debido a la supervivencia más favorable del cáncer de mama en las regiones desarrolladas (de alta incidencia), con tasas que varían de 6 por 100.000 en Asia oriental a 20 por 100.000 en África occidental.⁽¹⁾

En México, en el primer estudio descriptivo de una cohorte de pacientes con cáncer de mama tratadas bajo el Seguro Popular, se reportó que el 53% de las pacientes tenían enfermedad localmente avanzada al momento del diagnóstico y 13% ya contaban con enfermedad metastásica a distancia.⁽²⁾

Otro estudio realizado en la Fundación del Cáncer de Mama (FUCAM) reportó que el 45.2% de las pacientes se encontraban con metástasis loco-regionales y el 7.7% con enfermedad metastásica a distancia.⁽³⁾

MARCO DE REFERENCIA.

En México, desde el 2006 el cáncer de mama ha sido el cáncer más común en la población femenina superando la incidencia del cáncer cervicouterino.⁽⁴⁾ De acuerdo con las cifras del Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) en 2012, se informó una incidencia de 26,64 casos por 100.000 mujeres mayores de 20 años, y es la segunda causa de muerte por cáncer en este mismo grupo de edad, en un 15,4%.⁽⁵⁾

El uso de los estudios de imagen como la mastografía, el ultrasonido (US), la resonancia magnética (RM) y más recientemente los moleculares permite detectar, caracterizar y evaluar la extensión de la enfermedad para dar seguimiento a las lesiones mamarias. El estudio histopatológico es el estándar de oro en el diagnóstico; las biopsias percutáneas y sistemas de corte-aspiración con guía por rayos X o por US son el método de elección en lesiones no palpables con sospecha de malignidad y actualmente son aceptadas en lesiones palpables.

El tratamiento clínico actual del cáncer de mama se basa en una amplia variedad de factores pronósticos, clínicos y patológicos, a partir de los cuales es factible establecer grupos de riesgo y tomar decisiones terapéuticas individualizadas. Estas características clínicas y patológicas del cáncer de mama pueden variar en las diferentes poblaciones en relación con aspectos genéticos y de estilo de vida.⁽³⁾

En términos únicamente de edad, se informa que en México y en otros países de América Latina, el cáncer de mama se presenta 10 años antes en promedio que en los países desarrollados. Si bien la edad media de presentación en Europa y Estados Unidos es de 63 años, en nuestro país es de 51 años.⁽⁶⁾

El sistema TNM, desarrollado por la AJCC (American Joint Committee on Cancer) es una estrategia para agrupar a las pacientes respecto a su pronóstico, en la cual se puede formular decisiones terapéuticas de acuerdo con su categoría; afectación ganglionar, presencia de receptores hormonales, condición menopáusica y estado general de la paciente.

El sistema TNM se en el cáncer de mama se compone de la siguiente manera:

Tumor primario

- TX No se puede evaluar el tumor primario.
- T0 No existe prueba de tumor primario.
- Carcinoma *in situ* (Tis)
- Carcinoma ductal *in situ*. Tis (CDIS)
- Carcinoma lobulillar *in situ*. Tis (CLIS)
- Tis (Paget)

La enfermedad de Paget es una forma rara de cáncer de mama no invasivo que en etapa temprana se limita a las células cutáneas del pezón. En algunos casos, la enfermedad de Paget está asociada a otro cáncer de mama invasivo, en este caso se clasifica en función del estadio del tumor invasivo. Los carcinomas del parénquima mamario relacionados con la enfermedad de Paget se clasifican sobre la base del tamaño y las características de la enfermedad parenquimatosa, aunque la presencia de la enfermedad de Paget aún se debería señalar.

- T1: El tumor mide ≤ 20 mm en su mayor dimensión.
- T1mi: El tumor mide ≤ 1 mm en su mayor dimensión.
- T1a: El tumor mide > 1 mm, pero ≤ 5 mm en su mayor dimensión.
- T1b: El tumor mide > 5 mm, pero ≤ 10 mm en su mayor dimensión.
- T1c: El tumor mide > 10 mm, pero ≤ 20 mm en su mayor dimensión.
- T2: El tumor mide > 20 mm, pero ≤ 50 mm en su mayor dimensión.
- T3: El tumor mide > 50 mm en su mayor dimensión.
- T4: El tumor mide cualquier tamaño con extensión directa a la pared pectoral o la piel (ulceración o nódulos cutáneos).
- T4a: Extensión a la pared torácica que no solo incluye adherencia o invasión a los músculos pectorales.
- T4b: Ulceración de la piel o nódulos satélites ipsilaterales o edema (incluida la piel de naranja), lo cual no satisface el criterio de carcinoma inflamatorio.
- T4c : Ambos, T4a y T4b.
- T4d: Carcinoma inflamatorio.

Ganglios linfáticos

Ganglios linfáticos regionales

- NX: No se puede evaluar el ganglio linfático regional (por ejemplo, fue extirpado previamente).
- N0: Sin ganglios linfáticos regionales palpables.
- N1: Metástasis palpables a uno o varios ganglios linfáticos homolaterales axilares móviles.

- N2: Metástasis a ganglio(s) axilar(es) homolateral(es) fijo(s) entre sí o a otras estructuras, o detectados clínicamente en la cadena mamaria interna homolateral en ausencia de metástasis axilares palpables.
- N2a: Metástasis en ganglio(s) axilar(es) fijo(s) entre sí o a otras estructuras.
- N2b: Metástasis clínicamente aparentes en la cadena mamaria interna sin evidencia clínica de metástasis axilares.
- N3: Metástasis a ganglio(s) linfático(s) infraclavicular(es) homolateral(es) o a ganglios clínicamente aparentes de la cadena mamaria interna homolateral y en presencia de ganglio(s) axilar(es) palpable(s) o metástasis a ganglio(s) de la región supraclavicular homolateral con o sin ganglios.
- N3a: Metástasis a ganglio(s) infraclavicular(es) homolateral(es) y ganglio(s) axilar(es).
- N3b: Metástasis a ganglio(s) de la mamaria interna y axilar(es) homolateral(es).
- N3c: Metástasis a ganglio(s) supraclavicular(es) homolateral(es).

Metástasis a distancia

- MX: No evaluable.
- M0: Sin metástasis a distancia.
- M1: Con metástasis a distancia.

Los ganglios axilares se dividen en tres niveles según su relación con el músculo pectoral menor: los ganglios del nivel I se encuentran lateral al músculo, los ganglios del nivel II son profundos y los ganglios del nivel III (también llamados ganglios subclaviculares) se encuentran en el borde medial del pectoral menor y se extienden hasta el ápice de la axila.⁽⁷⁾

Hay cinco grupos de ganglios linfáticos en la axila: tres en el nivel I, que es inferolateral al pectoral menor; un grupo en el nivel II detrás del pectoral menor; y un grupo supero medial al pectoral menor en el nivel III. Por lo general, el drenaje avanza paso a paso desde el nivel I al nivel II, al nivel III y finalmente al tórax.⁽⁸⁾

Los tres grupos de ganglio del nivel I se dividen en el grupo lateral (profundo), el grupo subescapular (posterolateral) y el grupo pectoral (antero medial). Un enfoque sistemático para evaluar los ganglios de nivel I comienza con el tercer segmento de la arteria axilar y la vena axilar acompañante, que se extiende a través de la porción profunda del nivel I, y sirve como el primer sitio de importancia. Los ganglios linfáticos del grupo lateral a menudo se pueden ver cerca de la vena axilar, estos ganglios drenan predominantemente a la extremidad superior.

Los ganglios linfáticos del grupo subescapular se encuentran a lo largo del trayecto la vena axilar y de la porción de sus ramas terminales. Estos ganglios también se encuentran de forma aislada en la grasa axilar, drenan predominantemente a la región escapular y la pared torácica posterior. La arteria torácica lateral es una de las dos arterias primarias que irrigan la mama, y surge de la porción terminal del segundo segmento de la arteria axilar. Los ganglios linfáticos del grupo pectoral se pueden encontrar a lo largo de su recorrido, así como centralmente en la grasa axilar.

El drenaje linfático axilar primario de la mama es predominantemente al grupo pectoral, aunque cualquier grupo de ganglios axilares puede contener los ganglios centinela que reciben la linfa directamente de la mama.

La mayoría de los ganglios del nivel I se encuentran en la grasa axilar sin estructuras adyacentes, sin embargo, es frecuente encontrarlos a un lado de un vaso o cerca de un

músculo en particular, y ocasionalmente los vasos hiliares de un ganglio en particular se pueden remontar a su arteria de origen.

El grupo central o nivel II de ganglios linfáticos axilares se encuentra en la grasa detrás del músculo pectoral menor. Estos ganglios reciben linfa de los ganglios del nivel I y se encuentran entre los músculos pectoral menor y pectoral mayor en un área llamada espacio Rotter. La presencia de metástasis ganglionares en el nivel II tiene la misma implicación para la estadificación del cáncer que en el nivel I. Según la séptima edición de la clasificación AJCC TNM, las metástasis a menos de cuatro ganglios móviles de nivel I o nivel II se consideran estadio N1.⁽⁹⁾

El grupo apical o nivel III de los ganglios linfáticos es el paso final en el drenaje linfático a través de la axila. Los ganglios del nivel III reciben linfa de los ganglios del nivel II y drenan hacia el tronco linfático subclavio y los ganglios supraclaviculares, vía que finalmente conduce al conducto torácico en el lado izquierdo del tórax y al conducto linfático derecho. Las metástasis a este nivel indica automáticamente la estadificación ganglionar N3 y, por lo tanto, la enfermedad en estadio IIIC.

La cadena mamaria interna va desde los ganglios frénicos, ubicados anteriormente en el diafragma, hasta su terminación en el sistema venoso torácico derecho y el conducto torácico izquierdo, siguiendo el curso de la arteria y la vena mamaria interna entre la fascia pleuro-endotorácica y la pared del tórax cerca del margen esternal. Los ganglios de esta cadena están ubicados en los espacios intercostales del primero al sexto, aunque son más grandes en los primeros tres espacios, los ganglios linfáticos mamaros internos normales miden menos de 6mm. Las metástasis a los ganglios mamaros internos usualmente ocurren después de que un tumor ha hecho metástasis a la axila, en cuyo caso la estadificación ganglionar se considera N3b y por lo tanto indica la enfermedad en estadio IIIC.

Las metástasis aisladas a los ganglios mamaros internos ocurren del 1% al 5% de los cánceres de mama y generalmente provienen de lesiones profundas o mediales. En ausencia de metástasis axilares, la afectación de los ganglios mamaros internos constituye la enfermedad N2.⁽⁸⁾

No existe un beneficio en la supervivencia con el tratamiento quirúrgico de las metástasis en los ganglios mamaros internos y, debido a la morbilidad, generalmente no se realiza la disección de los ganglios. Sin embargo, la presencia de metástasis en los ganglios mamaros internos ya sea de forma aislada o con una enfermedad axilar concomitante, tiene importancia pronóstica y también conlleva riesgo de recurrencia local.⁽¹⁰⁾ La supervivencia a largo plazo se reduce en pacientes con metástasis de ganglios mamaros aislados y se reduce aún más en pacientes con metástasis mamaras y axilares internas. Además, la radioterapia de haz tangencial estándar de la mama no incluye necesariamente los ganglios mamaros internos. Por lo tanto, la planificación del tratamiento de radiación puede verse alterada si se identifican metástasis de los ganglios mamaros interno.⁽⁸⁾

La presencia de metástasis en los ganglios axilares y el tamaño del tumor primario son los dos principales factores pronósticos utilizados clínicamente para la evaluación de pacientes con cáncer de mama. El diagnóstico de metástasis axilares también es importante para determinar la necesidad de quimioterapia sistémica y radioterapia.⁽¹¹⁾

El beneficio de la identificación preoperatoria de metástasis axilares le permite al cirujano realizar una disección ganglionar axilar, evitando así una biopsia innecesaria de ganglio centinela y la necesidad de un segundo procedimiento quirúrgico axilar. Al realizar la biopsia del ganglio centinela las muestras deben ser analizadas por el patólogo, quien determina si es necesario completar la disección ganglionar axilar. Este

proceso agrega considerable tiempo de operación, anestesia y gastos al procedimiento, y con frecuencia, se requiere de un segundo tiempo quirúrgico, por lo que evitar esta situación mediante el uso de imágenes resulta de un beneficio multidisciplinario.⁽⁸⁾

Gran parte del conocimiento actual sobre la propagación locorregional del cáncer de mama se basa en estudios anatómicos de ganglios linfáticos mamarios. Se han realizado investigaciones inyectando diversos colorantes y sustancias radioactivas en la mama para estudiar el drenaje linfático de los grupos nodales regionales.⁽¹²⁾

En años más recientes, la linfoescintigrafía del ganglio centinela, realizada con inyecciones de coloide de azufre marcado con tecnecio, ha logrado demostrar las vías de drenaje linfático del cáncer de mama temprano.⁽¹³⁾

Al igual que en otras partes del cuerpo, los canales linfáticos van acompañados de los vasos que irrigan la mama. La vía principal de drenaje es a través de varios troncos linfáticos intraparenquimatosos que corren hacia la axila.

Otra vía importante de drenaje es a través de los ganglios intramamarios. Los canales linfáticos que surgen de la mama se extienden o perforan la fascia pectoral y siguen los vasos perforantes de las arterias intercostales para llegar a los espacios intercostales. El drenaje principal de los ganglios supraclaviculares se produce desde los ganglios axilares del nivel III a través de troncos linfáticos subclavios hasta los ganglios en la confluencia venosa subclavia-yugular. Las vías de drenaje linfático desde la pared torácica, el cuello, la cadena intramamaria y el mediastino convergen en la confluencia venosa yugular-subclavia

La diseminación regional del cáncer de mama en pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico primario se produce por estas mismas vías, pero puede diseminarse en dirección retrógrada, ya que las vías normales pueden estar obstruidas por enfermedad recurrente o cicatrización del tratamiento primario. Una vez que la enfermedad se ha diseminado a la confluencia venosa yugular-subclavia, es fácil concebir muchas vías de diseminación a sitios ganglionares locorregionales. Se cree que la diseminación linfática del tumor es un marcador de la agresividad del tumor primario y puede ocurrir independientemente de la diseminación hematológica.⁽¹⁴⁾

La tomografía por emisión de positrones (PET) con flúor-18 desoxiglucosa (FDG) se ha convertido en una modalidad de imagen esencial para el diagnóstico, estadificación y recurrencia de varias enfermedades neoplásicas, proporcionando información sobre la actividad metabólica anormal en órganos que aún no muestran alteración morfológica.⁽¹⁵⁾

La obtención de imágenes con FDG se basa en el hecho de que los tumores malignos con alta actividad metabólicas absorben más glucosa y FDG que los tejidos circundantes. Después de que el radiofármaco se administra por vía intravenosa, es transportado a las células por las proteínas transportadoras de glucosa, tal como lo haría la desoxiglucosa no marcada radioactivamente. Sin embargo, debido a que las células tumorales expresan proteínas transportadoras más específicas y con mayor afinidad por la glucosa que las expresadas por las células normales, hay una mayor captación de glucosa por parte de las células tumorales.⁽¹⁶⁾

Posteriormente, el FDG se fosforila por la actividad enzimática de la hexoquinasa, formando FDG-6-fosfato. La membrana celular es impermeable tanto a la glucosa-6-fosfato como a la FDG-6-fosfato. Sin embargo, este último no se puede degradar aún más a través de la ruta de la glucólisis, ni puede sufrir fácilmente desfosforilación por la

glucosa-6-fosfatasa. Finalmente, FDG-6-fosfato permanece atrapado dentro de la célula; y cuanto más FDG hay en las células, mayor es la captación en el tumor.⁽¹⁷⁾ Las células tumorales no son las únicas células que muestran una mayor captación de FDG. Neoplasias y patologías con una alta concentración de células inflamatorias, como neutrófilos y macrófagos activados, también muestran una mayor captación de FDG. Debido a este efecto, las áreas de tejido que son normales y no cancerosas pero que están involucradas en procesos de infección, inflamación o curación pueden confundirse con tumores malignos en pacientes con cáncer comprobado o sospechado.⁽¹⁸⁾

El PET con FDG es una modalidad de imagen estrictamente funcional; produce imágenes que carecen de puntos de referencia anatómicos para una orientación morfológica precisa. Por lo tanto, a menudo es difícil determinar la ubicación de un área con una mayor absorción de FDG. A menos que las imágenes anatómicas estén disponibles para la correlación, los sitios de acumulación patológica de FDG pueden confundirse fácilmente con áreas de captación fisiológica normal, y viceversa.⁽¹⁵⁾

El PET/CT se introdujo a finales de la década de 1990 y se realiza mediante el uso de un escáner de CT y un escáner PET que se ensamblan como una sola unidad. El PET/CT tiene grandes ventajas sobre PET únicamente pues ayuda a localizar con precisión las regiones de captación glucolítica anormal y los hallazgos tomográficos pueden interpretarse de forma con mejor precisión con la ayuda de la información funcional adicional proporcionada por el PET, dando como resultado una mejor sensibilidad y especificidad al combinar estas modalidades.⁽¹⁹⁾

Después de que el radiofármaco FDG se inyecta vía intravenosa, este se distribuye por todo el torrente sanguíneo y es absorbido por los tejidos glucolíticamente activos. La obtención de imágenes generalmente se inicia 60 minutos después de la inyección. La absorción fisiológica normal se observa en el cerebro, miocardio y su eliminación es a través del tracto urinario. En menor medida, la absorción se observa en el hígado, el bazo, la médula ósea, el tracto gastrointestinal, los testículos y el músculo estriado, otros sitios de captación menos frecuentes son el endometrio, las glándulas salivales mayores y menores y la grasa parda en las regiones supraclavicular y paraespinal.⁽²⁰⁾

Ocasionalmente, se observa captación en el tejido mamario. Se ha reportado que durante la lactancia la glándula mamaria muestra una captación de FDG relacionada con el aumento de la retención de glucosa en el tejido glandular activo.⁽²¹⁾ La densidad del tejido y el estado hormonal también afectan la captación de FDG en la mama, las mamas de mayor densidad tienen una captación mayor que las mamas de composición grasa, sin embargo, al tener una captación fisiológica baja, las lesiones malignas pueden ser reconocidas.⁽²²⁾

La manera más efectiva para reducir la mortalidad por cáncer de mama es realizando una detección temprana. En la actualidad la mastografía es el único método de detección que ha demostrado tener un impacto en la supervivencia del paciente. Las modalidades de imagen convencionales, como mastografía y el ultrasonido se basan principalmente en los cambios estructurales para la detección de enfermedades. Varios investigadores han evaluado el rol del PET-CT con FDG en la detección del cáncer de mama primario y la diferenciación entre lesiones benignas y malignas. Mostrando una sensibilidad entre el 80% y el 96% y la especificidad entre el 83% y el 100%.⁽²³⁾

La mayoría de los resultados muestran que la capacidad del PET para representar lesiones menos de 1cm de diámetro está limitada por la resolución espacial, así como también tiene un uso limitado para identificar tumores que están bien diferenciados.⁽²⁴⁾

El PET es menos sensible para la detección del carcinoma lobular invasivo que para la del carcinoma ductal invasivo. Diferentes patrones de crecimiento del carcinoma lobular invasivo, como la baja densidad de células tumorales e infiltración difusa del tejido circundante, puede ayudar a explicar su menor captación de FDG.⁽²³⁾

En pacientes con cáncer de mama, el estado de los ganglios axilares es un importante indicador pronóstico. El mejor procedimiento para examinar los ganglios linfáticos es la disección de los ganglios linfáticos axilares, pero se asocia con costos significativos y morbilidad potencial, que incluye linfedema, movimiento restringido del brazo y el hombro y entumecimiento de la parte superior del brazo.⁽¹⁵⁾

La biopsia del ganglio centinela se ha convertido en el método inicial para la evaluación ganglionar. Sin embargo, la biopsia del ganglio centinela también es un procedimiento invasivo que prolonga la cirugía, por lo que es necesario contar con una prueba no invasiva para predecir con precisión la metástasis ganglionar y así evitar la evaluación del ganglio centinela directamente con una disección axilar.

Una ventaja del PET es su capacidad para detectar afectación maligna en los ganglios linfáticos que no aparecen con cambios en su morfología en la tomografía. Sin embargo, aunque se ha informado una alta sensibilidad y especificidad para la estadificación de los ganglios linfáticos axilares con FDG PET, la modalidad no es lo suficientemente precisa como para ser utilizada en lugar del muestreo axilar para estadificación rutinaria de afectación axilar. Incluso las metástasis microscópicas pueden ser importantes para el pronóstico y la planificación del tratamiento pero las metástasis axilares pequeñas con frecuencia se pasan por alto el PET debido a la resolución espacial limitada.⁽²⁵⁾

Una vez establecido el diagnóstico de cáncer de mama, los métodos de estadificación actuales incluyen radiografía de tórax, ultrasonido y gammagrafía ósea. Los hallazgos positivos o dudosos pueden llevar a evaluaciones adicionales con tomografía computarizada y resonancia magnética, biopsia o ambas.

La ventaja más importante de PET/CT en comparación con otras modalidades de imágenes es la capacidad de detectar metástasis distantes no sospechadas durante un examen de cuerpo completo.⁽¹⁵⁾ Se han reportado una sensibilidad y la especificidad del PET para la detección de metástasis a distancia de 86% y 90% respectivamente.⁽²⁴⁾

La información adicional que el PET-CT proporciona sobre las metástasis a distancia afecta el manejo clínico y la prevalencia de metástasis a distancia aumenta junto con el estadiaje del tumor primario al momento del diagnóstico, siendo infrecuente que se diagnostique una metástasis a distancia en pacientes con cáncer de mama en una etapa inicial al momento del diagnóstico, por lo que el PET-CT puede ser útil como una prueba de detección de metástasis a distancia en pacientes con un estadio avanzado del cáncer de mama.⁽¹⁵⁾

El FDG no es un radiofármaco específico de tumores, se puede observar un aumento de la acumulación de este en una variedad de entidades benignas y condiciones fisiológicas que pueden arrojar resultados falsos positivos y reducir la precisión de la técnica.⁽¹⁵⁾ Para interpretar los hallazgos con precisión, se debe conocer la distribución fisiológica normal del trazador, las variantes fisiológicas frecuentes y las causas patológicas benignas de captación de FDG que pueden confundirse con neoplasias. Usualmente hay menos absorción en los tejidos normales y en condiciones benignas que en los tejidos neoplásicos. Sin embargo, es evidente que hay cierta superposición en el grado de captación y, en algunos casos, la captación normal puede incluso superar a la del tejido neoplásico.

El FDG puede acumularse en áreas afectadas por diversas patologías no neoplásicas, incluidas infecciones agudas y crónicas.⁽²⁶⁾ En los sitios de infección o inflamación, el metabolismo glucolítico se encuentra elevado debido a la infiltración leucocitaria asociada con procesos inflamatorios, con el consiguiente aumento en la captación de FDG. Se puede observar una mayor captación de FDG en pacientes que se sometieron recientemente a una cirugía o radioterapia. La radioterapia puede causar inflamación en las estructuras normales después de la cirugía, incluso en ausencia de infección.⁽²⁷⁾

La infiltración leucocítica provoca un aumento consecuente en la captación de FDG en el tejido de granulación, asociado con la reparación de la herida y la reabsorción de hematoma o de residuos necróticos.⁽²⁸⁾ También se puede observar captación difusa en la médula ósea después de recibir quimioterapia.⁽²⁹⁾

Existen muchos factores que afectan la detección del cáncer de mama mediante estudios de PET, el tamaño del tumor pequeño, menor a 1 cm y un subtipo histológico poco agresivo son causas de resultados falsos negativos.⁽³⁰⁾

Dada la resolución espacial limitada del PET, su sensibilidad depende en gran medida del tamaño de la lesión, por lo que las lesiones menores a 1 cm puede no ser detectadas, además, existe una heterogeneidad con respecto al grado de captación de FDG entre los diferentes subtipos histológicos de cáncer de mama que entre otros tumores malignos. Los cánceres de crecimiento lento como el carcinoma tubular y los cánceres no invasivos como el carcinoma ductal o lobular in situ pueden pasarse por alto en imágenes FDG PET.⁽³¹⁾

La estadificación sistémica no se realiza como un procedimiento de rutina en pacientes con cáncer de mama en etapa inicial debido a la baja probabilidad de metástasis a distancia, primero se recomienda una radiografía de tórax para para pacientes con cáncer de mama en estadio clínico I. En pacientes con enfermedad de estadio II y estadio III con ganglios positivos, las imágenes consisten típicamente en gammagrafía ósea y tomografía de tórax o abdomen con contraste.⁽³²⁾

Sin embargo, existe una creciente evidencia de que, en pacientes de alto riesgo, el PET/CT puede usarse para modificar la estadificación y el tratamiento en un porcentaje sustancial de pacientes. En base al análisis de la literatura actual, el PET/CT con FDG debe ser la primera modalidad de imagen de cuerpo completo utilizada para re-estadificar en pacientes con cáncer de mama con recidiva conocida o aquellos que se sospecha que tienen recurrencia.

La etapa clínica exacta en la que el PET/CT puede realizarse con una relación costo-efectividad favorable aún es incierta. Existe una evaluación prospectiva del rendimiento de FDG PET / CT en subconjuntos específicos de pacientes con cáncer de mama en estadio IIA, IIB y IIIA, en donde recomiendan que el uso de FDG PET/CT en la estadificación inicial de pacientes con cáncer de mama podría ser apropiado comenzando con el estadio clínico IIB y el estadio operable primario (IIIA).⁽³³⁾

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es la prevalencia de metástasis loco-regionales y/o a distancia en mujeres con diagnóstico reciente de cáncer de mama en la Fundación Clínica Médica Sur?

JUSTIFICACIÓN.

A nivel mundial, el cáncer de mama es el tumor más frecuente y la causa de muerte más común en mujeres que fallecen por neoplasia maligna. Se estima que cada año se diagnostican cerca de 1.67 millones de mujeres con cáncer de mama y 522,000 pacientes fallecen por esta enfermedad(1).

El control y la supervivencia varían de acuerdo con la población y la región donde esta neoplasia se presenta. En países pobres y en vías de desarrollo la supervivencia a los 5 años es de 30% a 45%, en contraste con países plenamente desarrollados, donde es de 80%. Estos resultados dependen mucho del acceso a la detección oportuna de cáncer y a un tratamiento óptimo(34).

En países plenamente desarrollados la mortalidad por cáncer de mama ha disminuido de manera consistente; tal es el caso de Estados Unidos, Dinamarca y Reino Unido, entre otros, esta reducción se ha asociado con el tratamiento óptimo y la detección oportuna eficiente.

En México, el cáncer de mama ha presentado un incremento tanto en las tasas de incidencia como en la mortalidad; esta última secundaria al diagnóstico tardío y la poca eficacia del programa de detección oportuna del cáncer de mama(35).

Sin embargo, se desconoce la prevalencia dentro del ámbito de la medicina privada.

OBJETIVO.

- Determinar la prevalencia en estudios de PET-CT de pacientes con cáncer de mama que presenten metástasis loco-regionales y/o a distancia al momento de su diagnóstico en la Fundación Clínica Médica Sur

Objetivos secundarios

- Conocer las estirpes tumorales que se presentan en la población de estudio y su relación con la presencia de metástasis.
- Describir las características demográficas y clínicas de la población en estudio.

HIPÓTESIS.

La prevalencia en el hospital será menor a lo reportado en la literatura nacional, debido al acceso oportuno a servicios de salud y programas de detección de cáncer de mama.

DISEÑO.

Retrospectivo, observacional, descriptivo, transversal, no aleatorizado, abierto.

MATERIALES Y MÉTODO.

Universo de estudio.

Estudios de PET-CT para etapificación de cáncer de mama en la fundación Clínica Médica Sur de enero de 2014 a diciembre de 2017

Tamaño de la muestra.

No probabilístico, a conveniencia de expediente consecutivos de 2014 al 2017.

Muestreo.

Se realizó un muestreo no probabilístico de conveniencia.

Criterios de Selección:

Criterios de Inclusión.

- Estudios de PET-CT realizados a pacientes con diagnóstico anatomopatológico de cáncer de mama para etapificación, realizado en el servicio de Imagenología de Médica Sur.

Criterios de exclusión.

- Estudios de PET-CT realizados a pacientes con diagnóstico anatomopatológico de cáncer de mama realizado en el servicio de Imagenología de Médica Sur que ya hayan recibido algún tipo de tratamiento (quirúrgico o médico).
- Estudios de PET-CT realizados a pacientes con diagnóstico anatomopatológico de cáncer de mama para control o seguimiento realizado en el servicio de Imagenología de Médica Sur.
- Estudios de PET-CT realizados a pacientes con diagnóstico anatomopatológico de cáncer de mama para etapificación y que cuenten con diagnóstico de otra neoplasia (doble primario)

Criterios de eliminación.

- Estudios que no cumplan con todos los criterios de inclusión ni con las variables del estudio

Definición de variables

Variable	Tipo de Variable	Escala de medición
Edad de la mujer en años.	Dependiente. Cuantitativa.	Continua
Presencia de metástasis loco-regionales	Independiente. Cuantitativa	Nominal
Presencia de metástasis a distancia.	Independiente. Cuantitativa	Nominal
Estirpe tumoral	Dependiente. Cuantitativa	Nominal

Descripción del procedimiento.

Se llevó a cabo la revisión de estudios de los pacientes que cumplieron los criterios de selección, para seguridad de la información e identificación de los datos personales, se usaron las iniciales y la fecha de nacimiento de cada paciente y se registró en una hoja de captura de datos las variables de interés del estudio para su análisis estadístico posterior.

Definiciones Operacionales:

- Edad de la mujer: Años cumplidos de la paciente al momento de la realización de los estudios de imagen.
- Enfermedad metastásica loco-regional: Diseminación tumoral con afectación limitada a ganglios axilares ipsilaterales.
- Enfermedad metastásica a distancia: Se refiere al cáncer que se ha diseminado desde el tumor original (primario) hasta órganos o nódulos linfáticos lejanos
- Estirpe tumoral: Descripción de un tumor, basado en la forma en como se ven las células y tejidos al microscopio.

Validación de datos.

- a) Se utilizó estadística descriptiva: medidas de tendencia central y dispersión: rango, media, mediana, moda, desviación estándar, proporciones o porcentajes.
- b) Para medir asociación, se utilizó: Análisis de Correlación lineal, Coeficiente de correlación de Spearman.

RESULTADOS

Se analizaron un total de 93 pacientes, de los cuales todos fueron mujeres, con una edad promedio de 52 [IQR 43.5-64.5] años y la mediana del tamaño del tumor 2.5 [IQR 1.75-4.45]cm.

Del total de pacientes, el 52.7% (n:49) presentabas metástasis loco-regionales y el 18.3%(n:17) a distancia al momento del diagnóstico (figura 1).

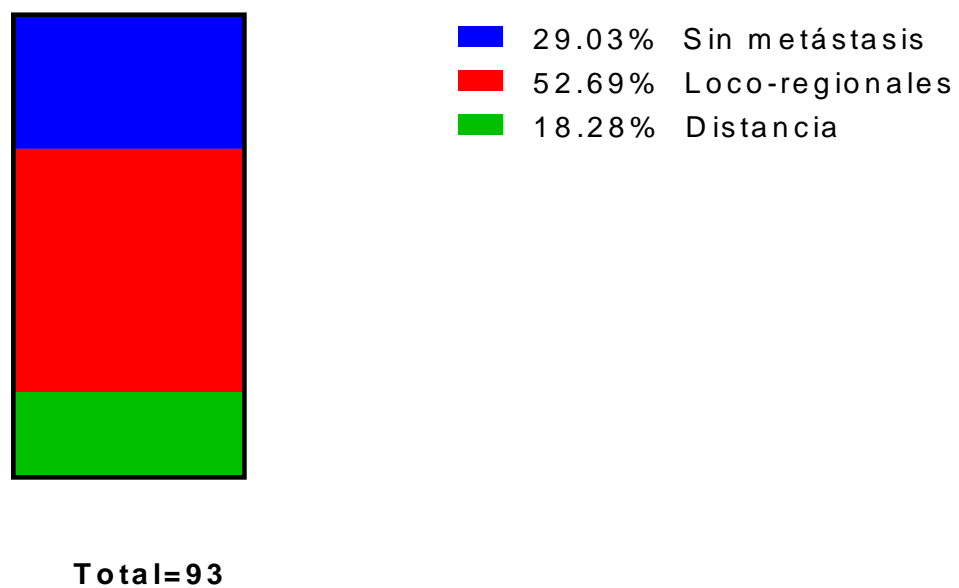
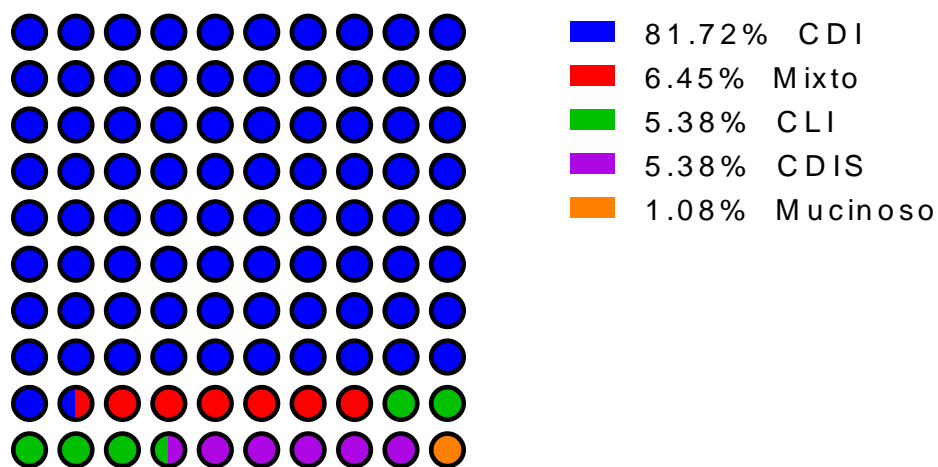


Figura 1: Prevalencia de metástasis loco-regionales y a distancia al momento del diagnóstico.

Las estirpes histológicas encontradas fueron las siguientes: Carcinoma Ductal Infiltrante (CDI) 81.7%(n:76), Carcinoma mixto 6.5%(n:6), Carcinoma Lobulillar Infiltrante (CLI) 5.4%(n:5), Carcinoma Ductal Insitu (CDIS) 5.4% (n:5), Carcinoma Mucinoso 1.1%(n:1). (figura 2).



Total=93

Figura 2: Frecuencia de estirpes histológicas

Del total de pacientes con metástasis a distancia (n:17), el 64.7%(n:11) presentaban diseminación ganglionar a distancia, 70.5% (n:12) a hueso, 58.8%(n:10) a pulmón, 23.5% (n:4) a hígado y 11.7% (n:2) a cerebro (figura 3).

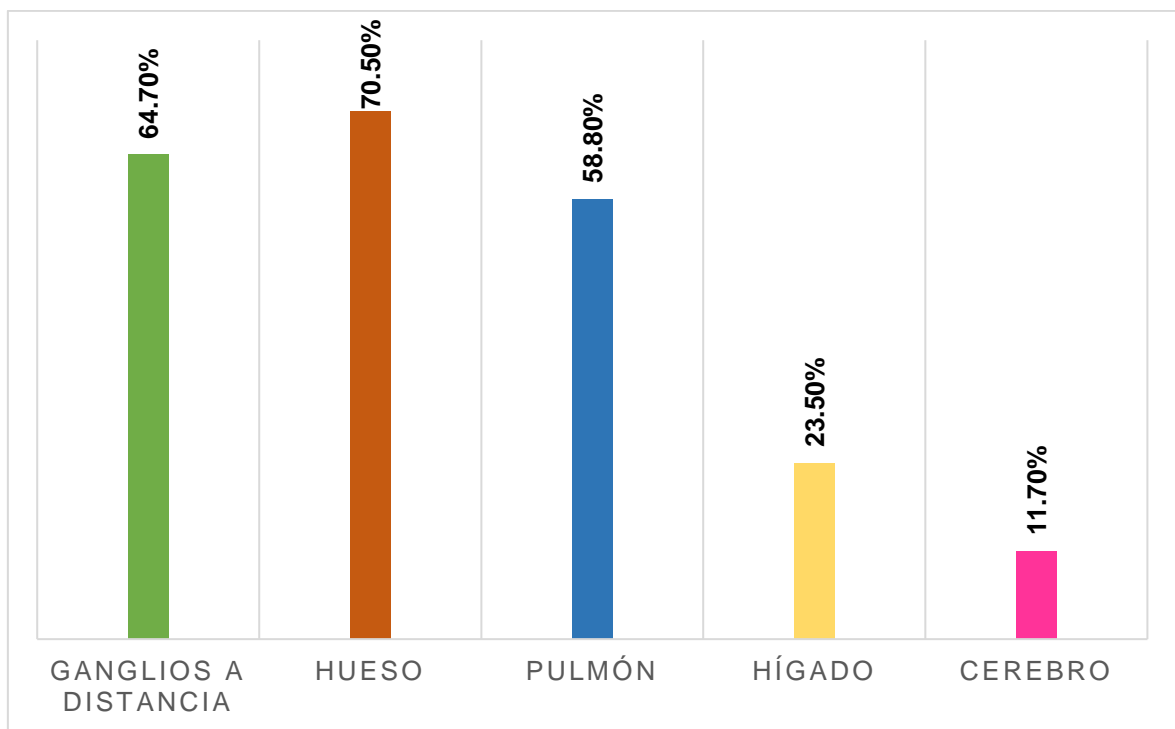


Figura 3: Distribución de las metástasis a distancia

Tras analizar los datos obtenidos, se encontró relación estadísticamente significativa entre el tamaño del tumor y la presencia de metástasis loco-regionales y/o a distancia. De las pacientes con afectación loco-regional el tamaño promedio fue de 3.2 [IQR 2.5-5.1]cm a diferencia de las que no presentaron afectación loco-regional, con un tamaño promedio de 2.0 [1.6-3.1]cm con una p del 0.003 (figura 3).

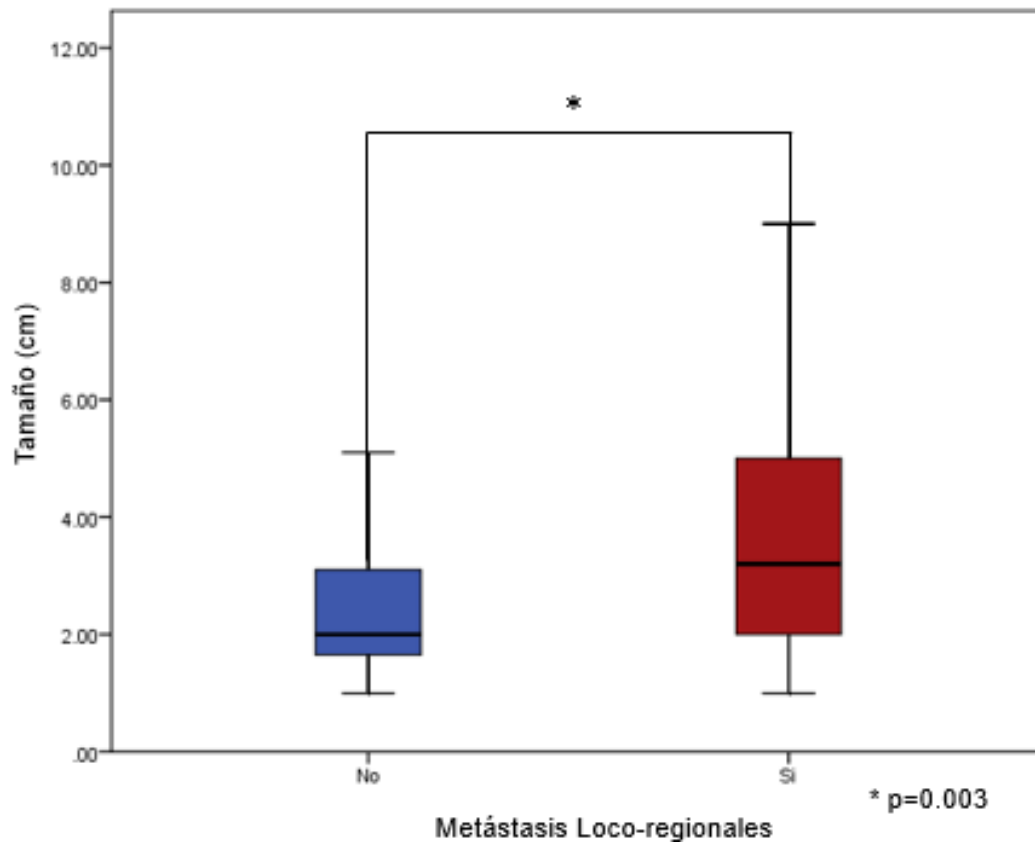
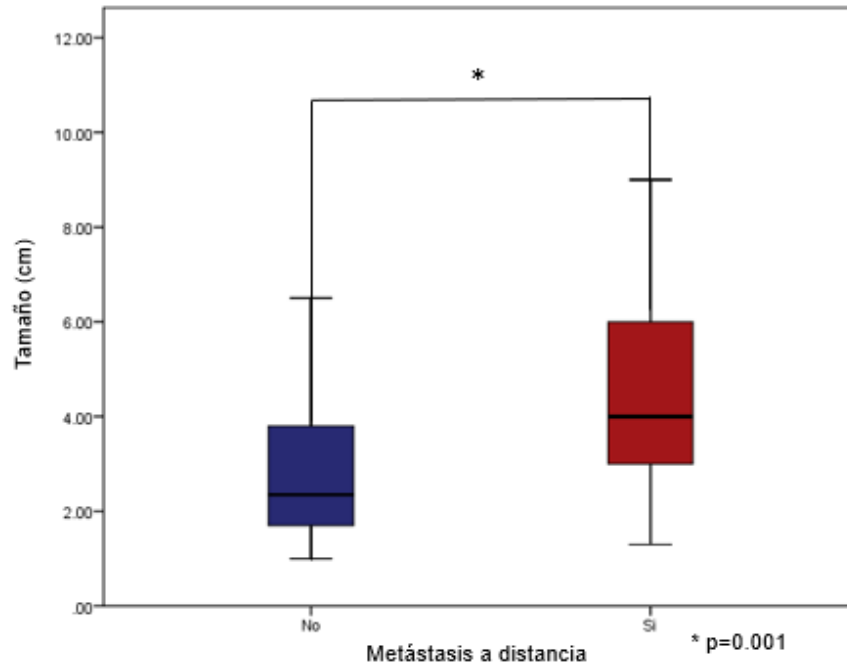


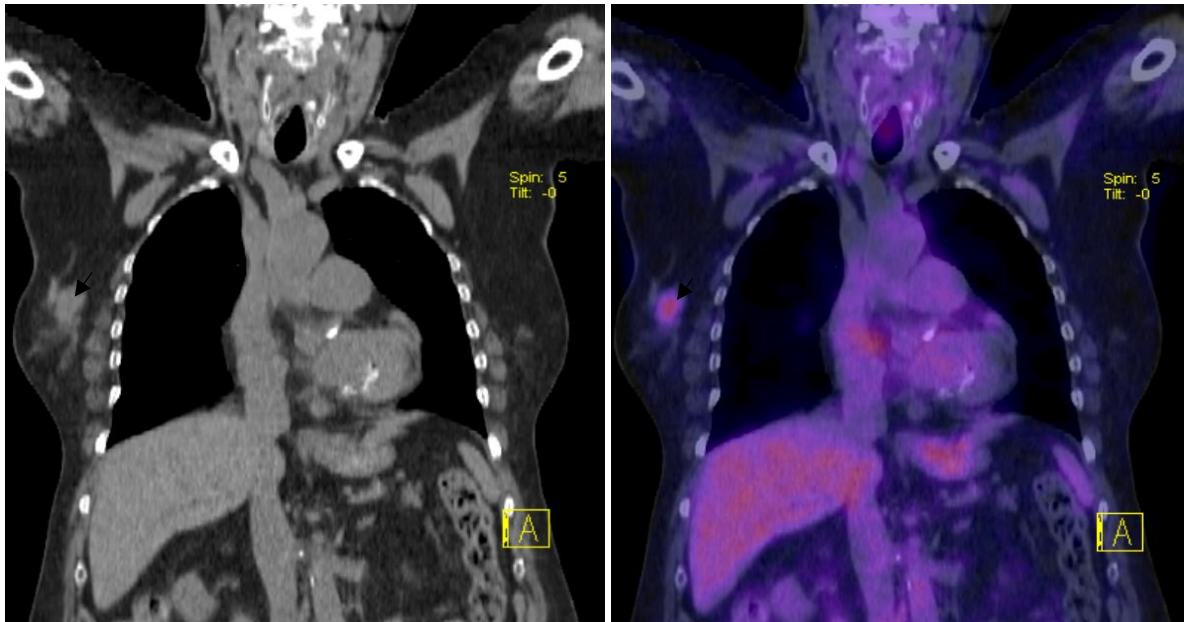
Figura 3: Relación de tamaño vs presencia de metástasis loco-regionales.

Las pacientes con metástasis a distancia presentaron un tamaño promedio de 4.0 [3.0-6.7] cm a diferencia de las que no, con un tamaño promedio de 2.3 [1.7-3.9]cm con una p del 0.001(figura 4).

Figura 4: Relación de tamaño vs presencia de metástasis a distancia.



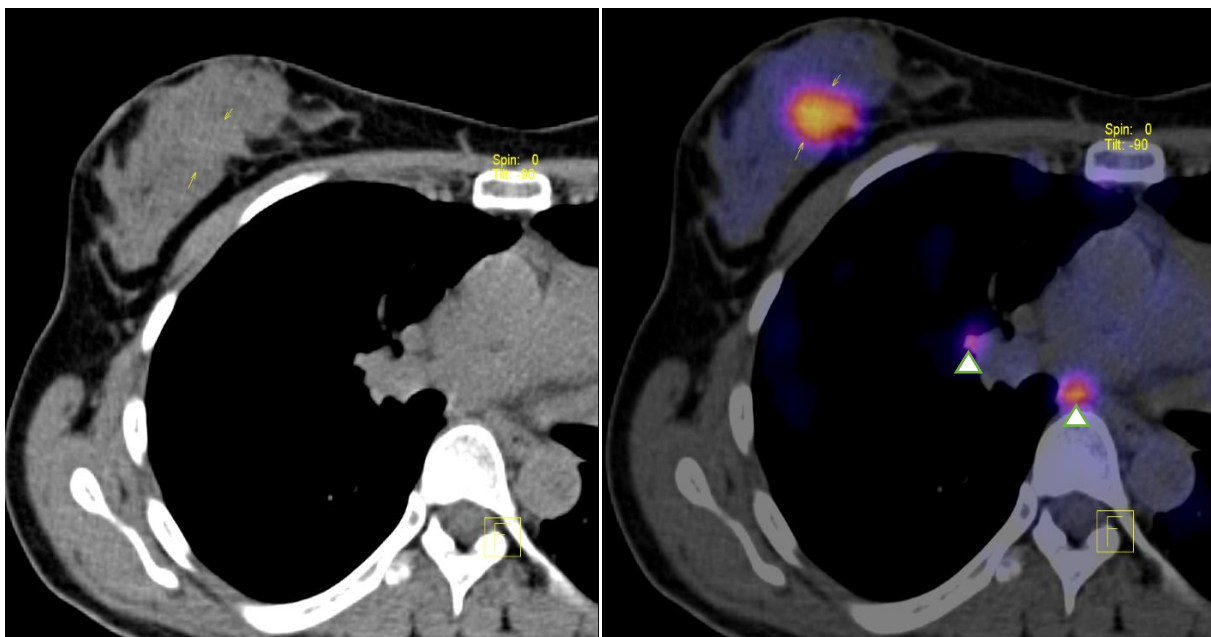
No se encontró relación estadísticamente significativa entre el tamaño del tumor y la edad, ni con la estirpe y la presencia de metástasis loco-regionales y/o a distancia.



a.

b.

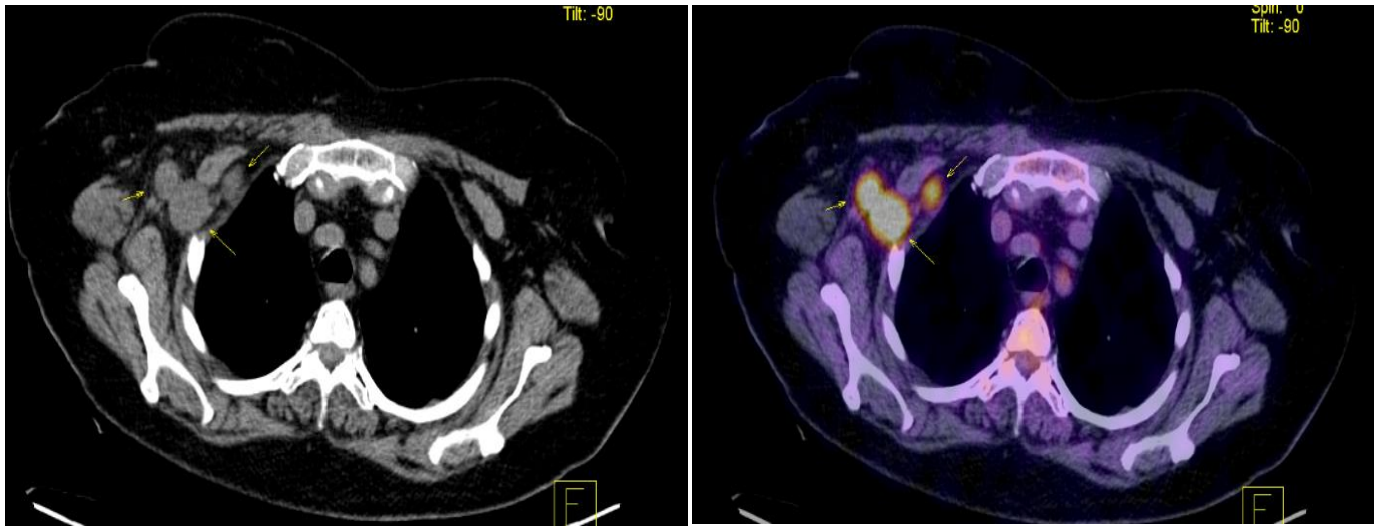
Mujer de 58 años con diagnóstico de cáncer de mama tipo CDI. (a) TAC simple en plano coronal con tumor único en mama derecha (flecha). (b) fusión de TAC/PET FDG en plano coronal en donde se observa el tumor con aumento del metabolismo glucolítico. No existen extensión metastásica de la enfermedad.



a.

b.

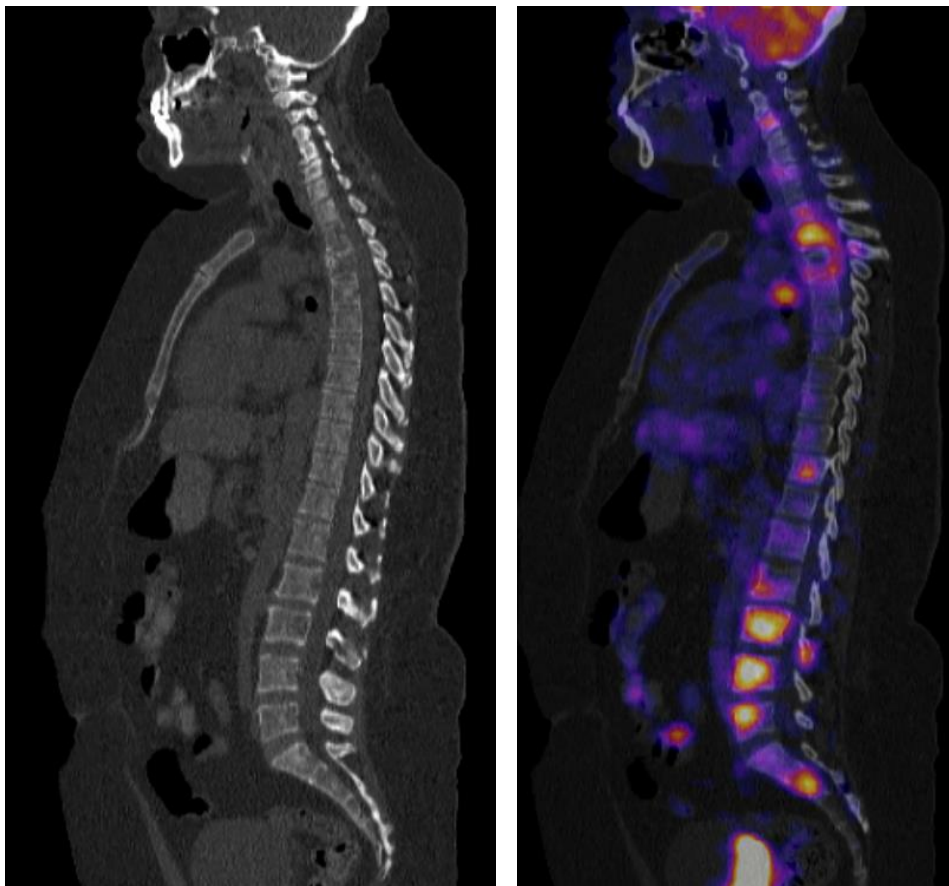
Mujer de 38 años con diagnóstico de cáncer de mama tipo CDI. (a) TAC simple en plano axial, se observa tejido glandular denso. (b) fusión de TAC/PET FDG en plano axial con aumento en del metabolismo glucolítico. El tumor se encuentra delimitado



a.

b.

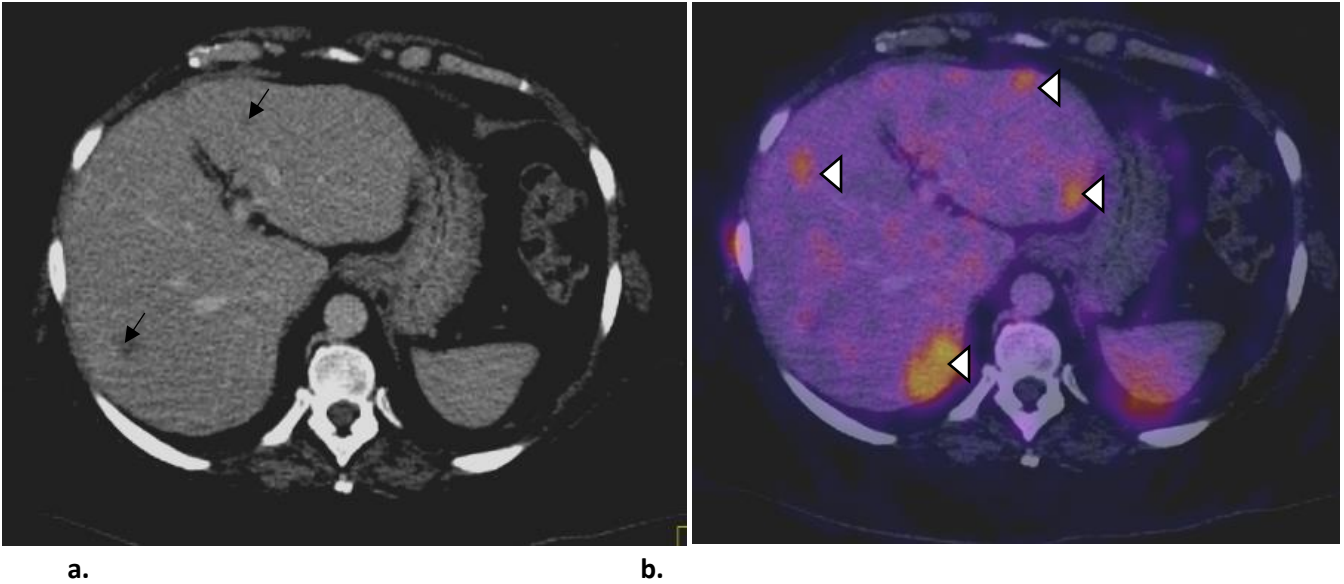
Mujer de 60 años con diagnóstico de cáncer de mama de tipo mixto con múltiples adenopatías axilares derechas ubicadas en el nivel III (a) que muestran captación de FDG con relación a enfermedad metastásica (b).



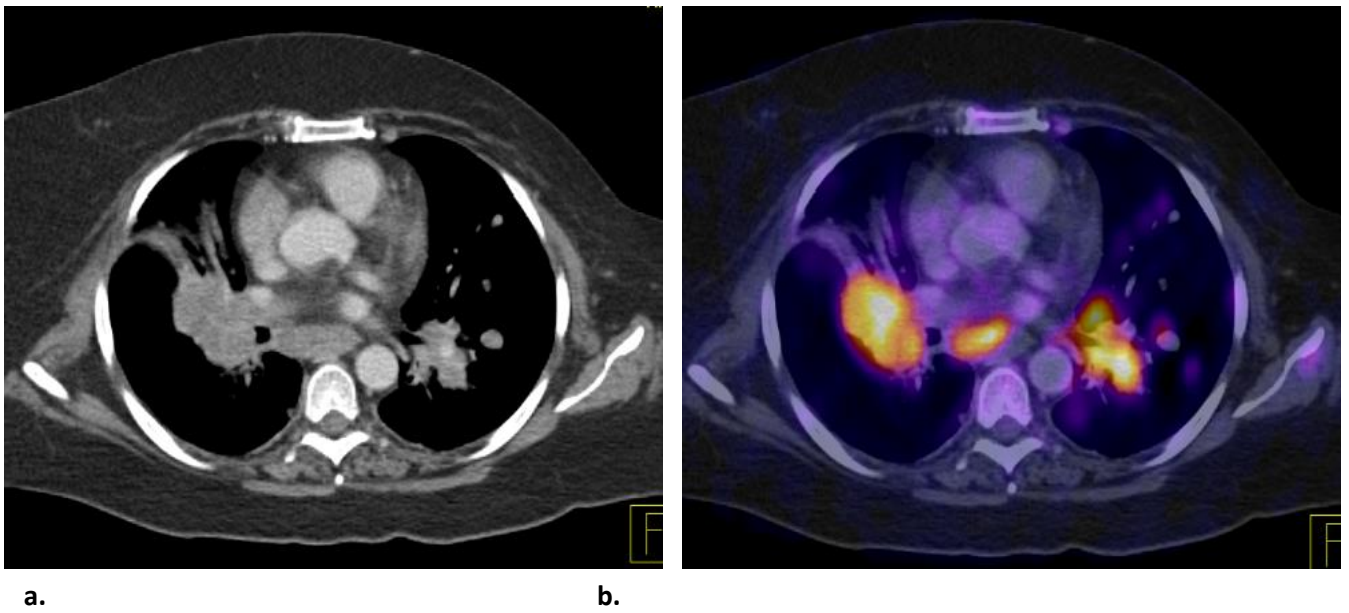
a.

b.

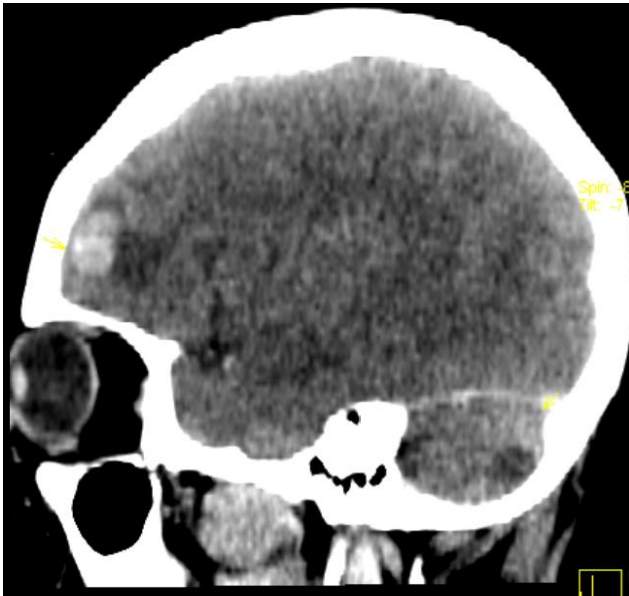
Mujer de 52 años con diagnóstico de cáncer de mama de tipo CDI. TAC simple en plano sagital con ventana ósea en donde se identifica lesiones líticas a nivel de columna dorsal y lumbar (a) las cuales muestran captación anormal al FDG (b).



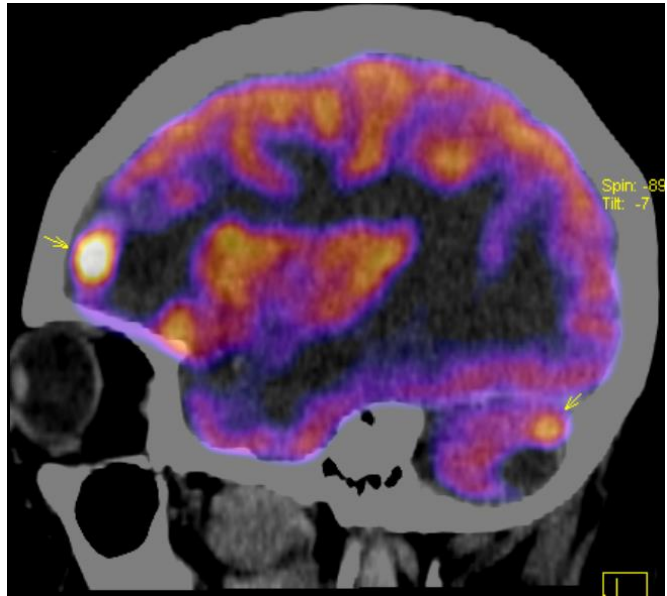
Mujer de 76 años con diagnóstico de cáncer de mama de tipo CLI. TAC con medio de contraste IV, se identifica en el parénquima hepático dos lesiones de aspecto quístico (a) (flechas). La fusión de la TAC con el PET FDG muestra múltiples lesiones en relación con metástasis hepáticas (b) (cabeza de flecha)



Mujer de 51 años con diagnóstico de cáncer de mama de tipo CDI. TAC con medio de contraste IV en donde se identifican lesiones pulmonares metastásicas y adenopatías mediastinales(a) con ávida captación de FDG (b)

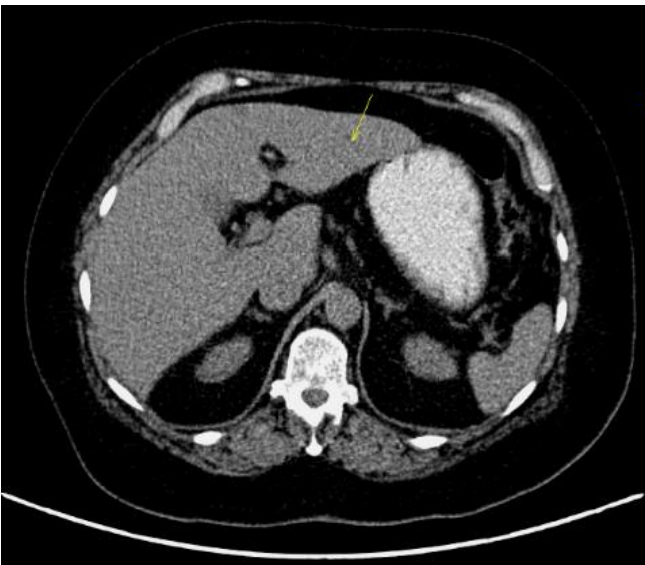


a.

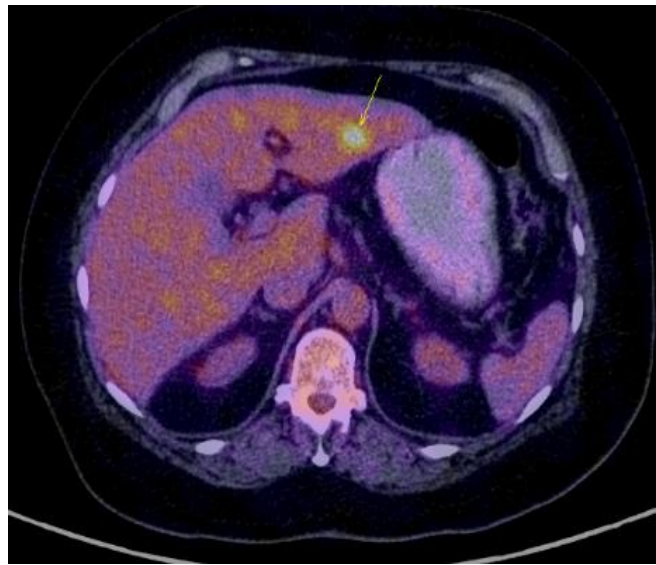


b.

Mujer de 73 años con diagnóstico de cáncer de mama de tipo CDIn. TAC simple en corte sagital donde se identifican una lesión supratentorial y otra infratentorial (flechas) (a); ambas lesiones muestran metabolismo glucolítico anormal (b).



a.



b.

Mujer de 50 años con diagnóstico de cáncer de mama de tipo CDIn. TAC con medio de contraste oral (a) la flecha señal lesión focal hepática en el segmento III con metabolismo glucolítico anormal (b) correspondiente con lesión metastásica.

Discusión

En nuestro estudio la edad promedio de presentación del cáncer de mama fue de 52 años, comportándose de igual manera a lo reportado en la literatura nacional e internacional, diagnosticándose 10 años antes en países en vías de desarrollo que en lo reportado en países desarrollados.

A pesar de tratarse de mujeres atendidas en un hospital privado, la prevalencia de metástasis en nuestro estudio coincide con lo reportado a nivel nacional: más de la mitad de las pacientes al momento de diagnóstico presentan diseminación local y/o a distancia, lo cual nos indica que, a pesar de tratarse de pacientes con acceso a una atención médica de manera oportuna, únicamente el 29% se encontraban libres de enfermedad metastásica al momento del diagnóstico.

El porcentaje de metástasis a distancia fue mayor al reportado en estudios realizados a nivel nacional (13% vs 18%) sin embargo en nuestro estudio se utilizó PET-CT para la evaluación de extensión a distancia, el cual puede llegar a presentar una sensibilidad de hasta el 93% y una especificidad del 79%.⁽³⁶⁾

Respecto a la estirpe histológica, lo reportado en nuestro estudio se comporta de manera similar a la literatura mundial, siendo el CDI de tipo no específico la estirpe tumoral más frecuente, seguido por el de tipo mixto, después el CLI y CDIS tercer lugar y finalmente en menor porcentaje el de tipo mucinoso. Una lesión insitu tiene una probabilidad baja de presentar diseminación local y/o a distancia por lo que a estas pacientes no se les realiza de manera rutinaria estudios de extensión como el PET-CT, sin embargo, el 80% (4 de 5) de las pacientes con diagnóstico histopatológico de CDIS presentaban algún tipo de diseminación regional o a distancia. Esto se puede explicar debido a que los tumores pueden presentar una heterogeneidad de sus componentes celulares, presentando componentes mixtos (insitu, infiltrante u otros), pudiendo ser que en algunos casos la muestra obtenida durante la biopsia, no representó la totalidad del componente celular tumoral. Sin embargo, no se encontró una relación estadísticamente significativa entre la estirpe y la presencia de metástasis regionales o a distancia.

El tamaño del tumor fue la única variable que demostró tener una relación significativamente estadística con la presencia de metástasis regionales y a distancia. Las guías actuales de la red nacional integral de cáncer (NCCN por sus siglas en inglés) recomiendan la realización de estudios de extensión a pacientes a partir del estadio III, es decir, tanto en las guías nacionales como internacionales se recomienda realizar estudios de extensión cuando el tamaño del tumor es de 5cm o más.⁽³⁷⁾ En nuestro estudio el tamaño promedio del tumor en pacientes con metástasis loco-regionales fue de 3.2cm y de 4cm en las pacientes con metástasis a distancia, encontrándose por debajo del límite recomendado.

Conclusión

Al momento del diagnóstico del cáncer de mama en México, tanto en instituciones de salud públicas como en privadas, más del 50% de las pacientes presentan enfermedad metastásica regional y entre el 13 y 18% a distancia. De ser posible, se recomienda el uso del PET-CT con FDG para estadificación independientemente de la estirpe y del tamaño tumoral.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. GLOBOCAN 2012. International Agency for Research on Cancer. Cancer Incid Mortal Worldw IARC CancerBase. 2012;vo1.1.
2. Reynoso-Noverón N, Villarreal-Garza C, Soto-Perez-de-Celis E, Arce-Salinas C, Matus-Santos J, Ramírez-Ugalde MT, et al. Clinical and Epidemiological Profile of Breast Cancer in Mexico: Results of the Seguro Popular. *J Glob Oncol* [Internet]. 2017;3(6):757–64. Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JGO.2016.007377>
3. Maffuz-Aziz A, Labastida-Almendaro S, Espejo-Fonseca A, Rodriguez-Cuevas S. Clinical and pathological features of breast cancer in a population of Mexico. *Cirugía y Cir (English Ed)* [Internet]. 2017;85(3):201–7. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2444050717300347>
4. Palacio-Mejía LS, Lazcano-Ponce E, Allen-Leigh B, Hernández-ávila M. Diferencias regionales en la mortalidad por cáncer de mama y cérvix en México entre 1979 y 2006. *Salud Publica Mex.* 2009;51(SUPPL.2).
5. Cárdenas-Sánchez J, Bargalló-Rocha J, Bautista-Piña V, Cervántes-Sánchez G. Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario. Séptima revisión. 2017;145.
6. Rodríguez-Cuevas S, Macías CG, Franceschi D, Labastida S. Breast carcinoma presents a decade earlier in Mexican women than in women in the United States or European countries. *Cancer* [Internet]. 2001;91(4):863–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11241256>
7. Eubank WB, Mankoff DA, Vesselle HJ, Eary JF, Schubert EK, Dunnwald LK, et al. Detection of Locoregional and Distant Recurrences in Breast Cancer Patients by Using FDG PET. *RadioGraphics* [Internet]. 2002;22(1):5–17. Available from: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiographics.22.1.g02ja055>
8. Ecanow JS, Abe H, Newstead GM, Ecanow DB, Jeske JM. Axillary Staging of Breast Cancer: What the Radiologist Should Know. *RadioGraphics* [Internet]. 2013;33(6):1589–612. Available from: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/rg.336125060>
9. Singletary SE, Connolly JL. Breast cancer staging - Working with the sixth edition of the AJCC Cancer Staging Manual. *CA Cancer J Clin.* 2006;56(1):37–47.
10. Chen L, Gu Y, Leaw S, Wang Z, Wang P, Hu X, et al. Internal mammary lymph node recurrence: Rare but characteristic metastasis site in breast cancer. *BMC Cancer.* 2010;10(1).
11. Cianfrocca M, Goldstein LJJ. Prognostic and predictive factors in early-stage breast cancer. *Oncologist* [Internet]. 2004;9(6):606–16. Available from: <http://theoncologist.alphamedpress.org/content/9/6/606.abstract%5Cnhttp://theoncologist.alphamedpress.org/content/9/6/606.short>
12. C. H. Anatomy of the mammary glands. *Dis breast* 3rd ed. 1986;1–47.

13. Mansel RE, Goyal A, Newcombe RG, Chetty U, Ell P, Fallowfield L, et al. Internal mammary node drainage and its role in sentinel lymph node biopsy: The initial ALMANAC experience. *Clin Breast Cancer* [Internet]. 2004;5(4):279–84. Available from: <http://dx.doi.org/10.3816/CBC.2004.n.031>
14. Cady B. Lymph Node Metastases: Indicators, but Not Governors of Survival. *Arch Surg*. 1984;119(9):1067–72.
15. Lim HS, Yoon W, Chung TW, Kim JK, Park JG, Kang HK, et al. FDG PET/CT for the detection and evaluation of breast diseases: usefulness and limitations. *Radiographics*. 2007;27 Suppl 1:S197–213.
16. Wahl R. Targeting glucose transporters for tumor imaging: “sweet” idea, “sour” result. *J Nucl Med*. 1996;37(6):1038–41.
17. Pauwels EKJ, Ribeiro MJ, Stoot JHMB, McCready VR, Bourguignon M, Mazière B. FDG accumulation and tumor biology. *Nucl Med Biol*. 1998;25(4):317–22.
18. Brown RS, Leung JY, Fisher SJ, Frey K a, Ethier SP, Wahl RL. Intratumoral distribution of tritiated-FDG in breast carcinoma: correlation between Glut-1 expression and FDG uptake. *J Nucl Med* [Internet]. 1996;37(6):1042–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8683298>
19. Kluetz PG, Meltzer CC, Villemagne VL, Kinahan PE, Chander S, Martinelli MA, et al. Combined PET/CT imaging in oncology: Impact on patient management. *Clin Positron Imaging*. 2000;3(6):223–30.
20. Shreve PD, Wahl RL. Pitfalls in Oncologic Diagnosis with FDG PET Imaging : Physiologic and Benign Variants 1 LEARNING. 1999;61–77.
21. Hicks RJ, Binns D, Stabin MG. Pattern of uptake and excretion of (18)F-FDG in the lactating breast. *J Nucl Med*. 2001;42(8):1238–42.
22. Pet F. Uptake and Breast Density in Women with Normal Breast Tissue. 1997;(1):1423–5.
23. Avril N, Dose J, Janicke F et al. Metabolic characterization of breast tumors with positron emission tomography using F-18 fluorodeoxyglucose. *J Clin Oncol*. 1996;14:1848–1857.
24. Wu D, Gambhir SS. Positron Emission Tomography in Diagnosis and Management of Invasive Breast Cancer: Current Status and Future Perspectives. *Clin Breast Cancer* [Internet]. 2003;4(April):S55–63. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1526820911703524>
25. Zanghì G, Di Stefano G, Caponnetto A, Vecchio R, Lanaia A, La Terra A, et al. Breast cancer and sentinel lymph node micrometastases: indications for lymphadenectomy and literature review. *G Chir* [Internet]. 2014;35(11–12):260–5. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4321503&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
26. Bakheet SM, Powe J, Kandil A, Ezzat A, Rostom A AJ. F-18 FDG uptake in breast infection and inflammation. *Clin Nucl Med*. 2000;25:100–103.
27. Strauss L. Fluorine-18 deoxyglucose and false-positive results: a major problem in the diagnostics of oncological patients. *Eur J Nucl Med*. 1996;23(10):1409-15.

28. Gordon BA. Whole-Body Variations,. 1997;(December):1675–80.
29. Sugawara Y, Fisher SJ, Zasadny KR, Kison P V, Baker LH, Wahl RL. Preclinical and clinical studies of bone marrow uptake of fluorine-1-fluorodeoxyglucose with or without granulocyte colony-stimulating factor during chemotherapy. *J Clin Oncol.* 1998;16(1):173–80.
30. Kumar R, Chauhan A, Zhuang H, Chandra P, Schnall M, Alavi A. Clinicopathologic factors associated with false negative FDG-PET in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2006;98(3):267–74.
31. Avril N, Rose CA, Schelling M et al. Breast imaging with positron emission tomography and fluorine- 18 fluorodeoxyglucose: use and limitations. *J Clin Oncol .* 2000;18:3495–3502.
32. Rosen EL, Eubank WB, Mankoff D a. FDG PET, PET/CT, and breast cancer imaging. *Radiographics.* 2007;27 Suppl 1:S215–29.
33. Groheux D, Giacchetti S, Espie M, Vercellino L, Hamy A-S, Delord M, et al. The Yield of 18F-FDG PET/CT in Patients with Clinical Stage IIA, IIB, or IIIA Breast Cancer: A Prospective Study. *J Nucl Med [Internet].* 2011;52(10):1526–34. Available from: <http://jnm.snmjournals.org/cgi/doi/10.2967/jnumed.111.093864>
34. Golditz G, Baer H TR. *Cancer Epidemiology and Prevention.* New York Oxford Press. 2006;3rd ed.
35. Bray F, Piñeros M. Cancer patterns, trends and projections in latin america and the caribbean: A global context. *Salud Publica Mex.* 2016;58(2):104–17.
36. 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 [Internet].* 1998;39(3):431–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9529287>
37. W. G. *Clinical Practivce Guidelines in Oncology (NCN) GUIDELINES.* *Br Med Bull [Internet].* 2018;40(4):351–4. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed3&NEWS=N&AN=14009060>