

Conceptualizando V: Comportamiento de la glucosa y la ^{18}F -FDG en tumores malignos, con enfoque en el cáncer de mama

Luis Felipe Colmener¹, María Bastianello¹, Flor Quintero¹, Enrique Estrada¹.

1 - Grupo Conceptualizando (Argentina - Colombia - México - Venezuela).

Introducción

Las diferentes alteraciones moleculares representan cambios importantes en relación a la función de los procesos celulares como proliferación, apoptosis, muerte celular y reparación génica. Las moléculas, sustancias o procesos cinéticos intracelulares alterados, pueden constituirse en biomarcadores tumorales de gran utilidad clínica para el seguimiento de pacientes oncológicos ya que han demostrado ser idóneos para la valoración del tratamiento y su eficiencia.

Gracias al desarrollo de nuevos marcadores biomoleculares, el mejor conocimiento del comportamiento biológico tumoral y las imágenes metabólicas representada por la tomografía por emisión de positrones (PET), podemos entender que la tendencia hoy en día en la valoración del cáncer, no dependerá de los antecedentes o del conocimiento del pasado de la enfermedad, sino del comportamiento presente al momento de su evaluación⁽¹⁾.

Cáncer de mama

Los tipos histológicos de cáncer de mama son el adenocarcinoma ductal, el carcinoma lobulillar, el linfoma, el sarcoma y la enfermedad de Paget del pezón. La superioridad del Flúor18-fluorodesoxiglucosa con tomografía por emisión de positrones (^{18}F -FDG PET) sobre los métodos convencionales, está dada por la mayor capacidad para la detección de metástasis a distancia, en el diagnóstico de enfermedad recurrente y en el seguimiento de la respuesta al tratamiento. Aunque los datos actuales sugieren que el PET con ^{18}F -FDG puede tener utilidad diagnóstica limitada en la detección de pequeños tumores primarios, en la estadificación; del compromiso axilar y en la detección de lesiones metastásicas óseas tipo blásticas, hoy en día esto podría cambiar con las nuevas propuestas de los equipos PET dedicados para mama (MAMO-PET) y el PET-CT con ^{18}F -fluoruro de sodio^(2,3).

Papel de los GLUT y la hexoquinasa (HK-2).

El objetivo de entender el comportamiento de los GLUT (proteínas transportadoras de glucosa) en el cáncer de mama, es tener la posibilidad de desarrollar estrategias diagnósticas y terapéuticas basadas y dirigidas en la expresión específica de la isoforma GLUT. Los datos clínicos indican que la presencia de las regiones de hipoxia afecta negativamente el resultado del tratamiento de la radioterapia y la cirugía en una variedad de tumores^(4,5). Por lo tanto, existe un gran beneficio para la terapia si el PET como técnica no invasiva puede identificar la presencia de hipoxia tumoral y, en consecuencia, utilizar estos datos para definir las poblaciones de alto riesgo y modificar la terapia. En efecto, el PET con FDG ha sido sugerida como una técnica potencial para este fin⁽⁶⁾.

Un estudio in vitro de líneas celulares (células de un tipo único que se han adaptado para crecer continuamente en el laboratorio y que se usan en investigación) de cáncer de mama humano MCF-7, MDA-MB-435, y MDA-MB-231, ha puesto en evidencia que en la superficie celular la expresión GLUT1, GLUT2 y GLUT5 (proteínas de membrana, transportadores de glucosa) fue positiva y se asoció inversamente con la agresividad celular⁽⁷⁾. Se ha demostrado que la hipoxia induce la acumulación de ^{18}F -fluorodesoxiglucosa (^{18}F -FDG) en células MCF-7 de cáncer de mama y esto se debe a un aumento de la actividad de los GLUT debido a la modificación de estas proteínas transportadoras, mientras que la modulación de la actividad de hexoquinasa probablemente no se involucra⁽⁸⁾. Las hexoquinasas son grupos de enzimas del tipo quinasa cuyo rol principal es la fosforilación de las moléculas de la glucosa a partir de ATP. Están representadas en varias isoformas: Hexoquinasa 1, Isoforma 1 (HK1), Isoforma 2 (HK1-R), Isoforma 3 y 4 (HK1-ta/tb), Isoforma 5 (HK1-td), Hexoquinasa 2, Hexoquinasa 3, Hexoquinasa 4.

Brown et al. estudiaron la expresión de GLUT1 y Hexoquinasa 2 (HK-2) en los modelos animales de tumores de cáncer de mama y en mujeres con cáncer primario de mama sin tratamiento. En los estudios en humanos, la tinción inmunohistoquímica mostró que el 61% de los tumores eran positivos para GLUT1 y el 79% de los tumores eran positivos para HK-2 ^(9,10). La coloración de las HK-2 citoplasmáticas indica la localización mitocondrial. Las células que expresan HK-2 no siempre expresan GLUT1 y viceversa. Sin embargo, curiosamente, la acumulación de ¹⁸F-FDG parece estar asociada con un aumento de expresión GLUT1 (P = 0,02) pero no con la expresión HK-2 (p = 0,6) ⁽⁹⁾.

En otros estudios, no existió relación clara entre la acumulación de ¹⁸F-FDG y la expresión de GLUT1 ⁽¹¹⁾. Recientemente se describió una nueva proteína transportadora de glucosa, GLUT12, que se ha encontrado en cánceres de mama y de próstata, tanto dentro de la célula como en la superficie celular. La presencia de GLUT12 en la membrana plasmática podría contribuir al aumento de la acumulación de glucosa en el cáncer de mama; por lo tanto, el aumento de GLUT12 puede proporcionar una nueva oportunidad para la detección y el tratamiento de estos tumores ^(12,13).

Papel del Ki-67.

El anticuerpo monoclonal Ki-67 detecta un antígeno nuclear que se expresa exclusivamente en las células que entran al ciclo celular (fases G1, S, G2 y mitosis) pero no en G0;> por lo tanto, este anticuerpo permite la detección inmunohistoquímica de células que completan un ciclo y su expresión proporciona una medida directa de la tasa de crecimiento del tejido. En efecto, la fracción de Ki-67 se correlaciona a menudo con el curso clínico de cáncer; los ejemplos mejor estudiados en este contexto son los carcinomas de próstata y de mama ⁽¹⁴⁾.

Entendemos por ciclo celular los diferentes eventos que llevan al crecimiento y a la división en dos células hijas. Presenta cuatro fases:

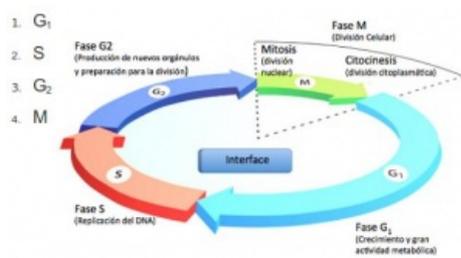


Figura 1 Las cuatro fases del ciclo celular.

Buck et al. estudiaron la correlación biológica de la acumulación de ¹⁸F-FDG en el cáncer de mama primario ⁽¹⁵⁾; la captación de FDG fue significativamente mayor en el carcinoma ductal que en el carcinoma lobulillar. De todos los parámetros analizados en este estudio: c-erbB2, grado del tumor, receptores de estrógeno (ER), receptores de progesterona (PR), >tamaño del tumor, estado de los ganglios linfáticos axilares e índice de proliferación Ki-67, sólo este último mostró una correlación positiva estadísticamente significativa con la acumulación de ¹⁸F-FDG en el cáncer de mama ductal.

Otros grupos han informado de una correlación positiva similar entre la captación de ¹⁸F-FDG y Ki-67. Ellos concluyen que el recuento de las mitosis y el Ki-67 reflejan la agresividad celular; estos parámetros se correlacionaron fuertemente con la captación del marcador. Los autores sugieren que el comportamiento biológico del cáncer de mama se refleja en la variación de la captación de FDG por el tumor; esto pudiera estar relacionado con el valor de la captación de FDG como un verdadero factor pronóstico y predictivo ⁽¹⁶⁾.

Papel de la p53.

La p53 es una proteína que responde a daños celulares. Normalmente, la p53 está presente en las células a niveles muy bajos, pero cuando se produce un daño en el ADN por diversos motivos como radiaciones o sustancias químicas, aumenta considerablemente su nivel y ejerce sus acciones anti-oncogénicas.> El mecanismo preciso por el cual actúa la proteína p53 es desconocido, aunque actualmente el modelo más aceptado sugiere que la proteína nativa reconoce el ADN celular dañado. Esto aumenta la síntesis de la proteína, que actúa deteniendo el ciclo celular y permite reparar el daño infringido sobre el ADN. Cuando no se consigue reparar la lesión del ADN, la proteína es capaz de desencadenar la muerte celular programada o apoptosis. Por el contrario, si el gen ha mutado, la proteína resultante no es operativa y la célula continúa a través del ciclo celular con su defecto a nivel del ADN. Esta situación favorecerá que surjan clones de células inestables genéticamente, los cuales darán lugar a un cáncer. Más de la mitad (sobre un 60%) de los cánceres que se desarrollan en individuos adultos (incluyendo mama, colon, pulmón, próstata, ovario, testículo, piel, riñón, esófago, vejiga, etc.) sufren mutaciones del gen p53 y expresan la proteína aberrante que codifica el gen dañado ⁽¹⁷⁻¹⁹⁾.

Crippa et al. estudiaron el valor del PET con FDG en la evaluación pronóstica del cáncer de mama primario. Estudiaron 86 pacientes con tumores de mama T1-3 (sistema de estadificación TNM) antes de la cirugía y se compararon con el grado de captación de FDG, calculando el valor de captación estándar (SUV). Los hallazgos histopatológicos post-operatorios se

determinaron por el estado de los receptores de la hormonas esteroideas del tumor, el índice de timidina marcada (LI) y la expresión tisular de p53. El SUV fue significativamente mayor en carcinomas ductales infiltrantes (n = 68; SUV media = 5,6) que en los lobulillares (n = 18; SUV media = 3,8) y en los carcinomas grado 3 (n = 26; SUV media = 6,2) respecto a los grados 1-2 (n = 60; SUV media = 4,9). Por otra parte, el SUV fue significativamente mayor en los carcinomas con altos niveles de p53 (n = 12; SUV media = 9,5) que en aquellos con niveles bajos (n = 48; SUV media = 4,25). Por el contrario, no hubo correlación significativa entre el SUV y el estado de los receptores de hormonas esteroideas o LI. Se concluye que la captación de FDG, expresado por el SUV, se asocia con los factores de pronóstico en el cáncer de mama tales como la clasificación histopatológica y la expresión de p53, que sólo puede apreciarse a través del postoperatorio en los exámenes in vitro. Por lo tanto, la información proporcionada por el PET-FDG se encuentra hasta cierto punto relacionada con la biología del tumor ⁽²⁰⁾.

Por otra parte, el SUV fue significativamente mayor en los carcinomas con un alto nivel de la expresión de p53, mientras que otros estudios sugieren que la supresión de p53 en el cáncer de mama se asocia con cambios específicos en el metabolismo de la glucosa detectado por PET ⁽²¹⁾.

Papel de los factores clínicos y biológicos.

No se ha logrado demostrar una correlación estadísticamente significativa entre el tumor y la acumulación de 18F-FDG, con otros importantes factores clínicos y biológicos, tales como:

- edad
- menopausia
- tipo de tumor
- tamaño del tumor primario de mama
- densidad del parénquima mamario
- estado de los ganglios linfáticos axilares
- expresiones del receptor de estrógeno (RE)
- expresiones del receptor de progesterona (RP)
- HER2/neu (proteína que participa en el crecimiento normal de las células; se encuentra en algunos tipos de células cancerosas como las de mama y ovario)
- Protooncogén c-erbB2 (factor de crecimiento epidérmico)
- Factor de Crecimiento del Endotelio Vascular -Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF); es una proteína señalizadora implicada en la angiogénesis (crecimiento de vasos sanguíneos provenientes de vasos preexistentes).

Otros estudios han demostrado que tumores pequeños (10 mm o menores) y los tumores de bajo grado son fuente de resultados falsos negativos en PET- FDG ⁽²²⁾.

Papel del Valor Estándar de Captación (SUV).

El SUV representa el índice semi-cuantitativo de captación del trazador en una determinada lesión. Es conocido y medido como la cantidad de radiotrazador presente en una lesión según la dosis administrada y se expresa en uCi/ml, normalizado al peso del paciente en Kg y la dosis administrada de FDG en mCi. El SUV se puede comparar entre controles sucesivos, objetivando apreciaciones visuales. Un SUV mayor de 2,5 orienta con mayor probabilidad a que la alteración es de origen neoplásico, en caso de duda diagnóstica.

En un informe reciente se ha encontrado que el nivel de captación de ¹⁸F-FDG basado en la medición del SUV en el tumor primario de mama, es mayor en los casos con metástasis axilares y distantes, seguidos de los que solamente presentan metástasis axilares y luego por aquellos que no tienen enfermedad metastásica. Por tanto, el grado de captación de FDG representa un panorama in vivo de la biología tumoral y es un marcador indirecto de estadificación ⁽²³⁾. Otros estudios sugieren que el aumento de la actividad metabólica de los tumores primarios de mama representado por el aumento de la acumulación de ¹⁸F-FDG, puede reflejar la tendencia a producir metástasis. Además, estos autores han demostrado que un acúmulo mayor de FDG también pueden ser predictivo de mala respuesta a la quimioterapia neoadyuvante ⁽²⁴⁾.

Papel de los receptores hormonales.

Sabemos que los receptores son proteínas; altamente especializadas que comunican el medio extracelular con el intracelular, permitiendo la interacción de determinadas sustancias con los mecanismos del metabolismo celular. A estas, se le unen específicamente otras sustancias químicas llamadas moléculas señalizadoras, como las hormonas y los neurotransmisores ⁽²⁵⁾. En el cáncer de mama se estudian 3 clases de receptores:

Receptores de estrógeno (RE). Son grupos de receptores celulares que son activados por la hormona denominada 17β-estradiol

o estrógeno. Existen dos formas diferentes del receptor de estrógeno, normalmente referidas como las formas α y β , ambas codificadas por genes diferentes e independientes (ESR1 y ESR2 respectivamente). La de regulación de la expresión transcripcional de coactivadores y correpresores del receptor de estrógenos ha sido implicada en la resistencia al tamoxifeno, sobre todo en pacientes con cáncer de mama RE positivos. El 50 a 80% de tumores de mama son RE positivos, pero el 30 a 40% de estas pacientes no responden a la terapia hormonal, debido a la pérdida de expresión de RE en el cáncer de mama recurrente, es decir, son RE no funcionantes ^(26,27).

Receptores de progesterona (RP). Son proteínas que se encuentran en el interior de las células del tejido reproductor femenino, algunos otros tipos de tejidos y ciertas células cancerosas. La progesterona se une a los receptores del interior de las células y puede hacer que las células crezcan y se multipliquen. Presenta dos isoformas, RP-A y RP-B, cada una de las cuales está asociada con una respuesta distinta a los estrógenos. La expresión de receptores de estrógeno (RE) y de progesterona (RP) constituyen una variable de valor pronóstico en el cáncer de mama, donde la respuesta a la terapia endócrina será más favorable en tumores con estos receptores positivos ⁽²⁸⁾.

Papel del HER2 o ErbB2.

Son glicoproteínas que cumplen el rol de receptores (oncogén localizado en el cromosoma 17, que se expresa en aproximadamente 25-30% de las pacientes con cáncer de mama). La expresión de este oncogén está asociada a la progresión y evolución desfavorable del tumor. En pacientes con cáncer de mama que presentan amplificación de Her2/neu, existe una gran probabilidad de resistencia al tratamiento con tamoxifeno. Sin embargo, son pacientes que responden mejor al tratamiento combinado de quimioterapia con trastuzumab, un anticuerpo monoclonal humanizado que se dirige contra el dominio extracelular del receptor Her2/neu, aumentando la tasa de supervivencia de las pacientes. El valor normal es <15 ng / mL ⁽²⁹⁾.

Los tumores de mama que presentan los receptores hormonales RE, RP y HER2/neu negativos, presentan una mayor agresividad biológica y por ende un pronóstico muy malo para el paciente. Basu S, Chen W et al. determinaron el valor de el ^{18}F -FDG-PET/CT como método potencialmente útil para la caracterización de la enfermedad, comparando los tumores de mama con receptores RE, RP y HER2 triple negativo con receptores RE positivo, RP positivo y HER2 negativo ⁽³⁰⁾. El estudio incluyó a mujeres con cáncer de mama recién diagnosticado antes de la terapia. Se estudiaron 18 pacientes con tumores triple negativo y 59 pacientes con ER + / PR + / HER2-negativo, a las cuales se realizó ^{18}F -FDG- PET con imágenes de doble tiempo (media, 63 y 101 min después de la administración del trazador). El SUV máximo del tumor se correlacionó con los informes de histopatología quirúrgica. El promedio máximo de SUV en los tumores triple negativo en la imagen de dos tiempos fue de $7,27 \pm 5,6$ y $8,29 \pm 6,4$, respectivamente. El promedio máximo SUV de las ER + / PR + / tumores HER2-negativos en la imagen de dos tiempos fue de $2,68 \pm 1,9$ y $2,84 \pm 2,2$ respectivamente, significativamente menores que los valores en tumores triple negativo. Los autores concluyen que los tumores de mama triple negativo se asocian con una mayor captación de ^{18}F -FDG, lo cual es un reflejo de su biología agresiva.

El mismo grupo de investigadores examinó los efectos de los receptores RE, RP y HER2/neu en la acumulación de ^{18}F -FDG en el cáncer de mama primario ⁽³¹⁾ [fig. 2]. El promedio máximo SUV de RE + y RE - fue de $3,03 \pm 0,26$ y $5,64 \pm 0,75$ respectivamente; para el RP + y RP - fue de $3,24 \pm 0,29$ y $4,89 \pm 0,67$ respectivamente, y para c-erb-B2R + y HER2/neu fue de $4,64 \pm 0,70$ y $3,70 \pm 0,35$, respectivamente. Ensayos para las interacciones entre estos parámetros biológicos mostraron que cuando RE o RP es positivo, el otro tiende a ser positivo. Si RE fue positiva, entonces HER2/neu tiende a ser negativa. No se observó interacción entre RP y los estados HER2/neu. También se determinó que si bien el estado RP y el estado HER2/neu sólo no tuvo ningún efecto sobre la captación de ^{18}F -FDG en el tumor, el estado RE aisladamente tuvo un efecto independiente y significativo sobre el nivel de captación. Una correlación similar de tumores con mayor captación de ^{18}F -FDG con RE negativo ha sido informado recientemente por un grupo de investigadores japoneses ⁽³²⁾.



Figura 2. Paciente femenina de 45 años con diagnóstico de cáncer de mama con marcadores triple negativos (RE, RP y HER2/neu). Operada hace 3 años, actualmente presenta clínica de recidiva local por palpación e imagen de tomografía con diagnóstico de lesión pulmonar. La imagen metabólica volumétrica con PET presenta captación de forma focal que compromete cadena mamaria interna, la cual se correlaciona con la imagen estructural CT que mide 6 mm. La lesión pulmonar nunca fue captante de FDG.

Papel de los marcadores tumorales.

- Son sustancias que se pueden encontrar en el tejido tumoral o que se liberan de un tumor a la sangre u otros fluidos

corporales. Un marcador tumoral de nivel alto puede indicar la presencia de cierto tipo de cáncer; en el neoplasma de mama, está representado por el CA 15-3. Las concentraciones de los marcadores tumorales no aumentan en todas las personas con cáncer, especialmente si el mismo se encuentra en una etapa temprana. Los valores normales van de 7,5 a 53 U/ml.

El CA 15-3 y el PET con ^{18}F -FDG. Se trata de un antígeno glicoproteico de alto peso molecular. Niveles elevados de CA 15-3 son de mal pronóstico ya que están correlacionados con estados avanzados, tumores grandes, metástasis a ganglios linfáticos e invasión a otros órganos. Los cambios en la concentración de CA 15-3 en el tiempo son más eficaces que los valores absolutos. Cambios que representan un 25% de aumento indican progresión del carcinoma en un 95% de los pacientes, mientras que una reducción del 25% indica una respuesta adecuada a la terapia. Cambios menores al 25%, ya sean negativos o positivos, están asociados con estabilidad de la enfermedad. Muchas veces se presenta un "pico", un aumento en las primeras semanas después de comenzada la terapia; dicho pico no debe ser confundido con una falla en el tratamiento. Una caída de un 50% indica respuesta positiva al tratamiento y regresión de la enfermedad. No es útil como prueba de tamizaje, ya que sólo el 21% de pacientes en estados tempranos de la enfermedad (estadios I, II y III) van a presentar niveles altos. El valor normal es de 7,5 a 53 U/ml ⁽³³⁾.

Una terapia adecuada y un seguimiento regular para la detección de recidiva precoz en los pacientes con diagnóstico de cáncer de mama post tratamiento es fundamental para disminuir la mortalidad de esta enfermedad. Los marcadores tumorales son sensibles en la detección de enfermedad recurrente o residual. El aumento de los marcadores tumorales con pacientes asintomáticos e imágenes convencionales negativas (RX, mamografía, TC y RM), plantea un problema de manejo. Grassetto et al. plantean que el PET/CT puede tener un impacto importante en la terapia y la supervivencia de estos pacientes, en lugar de esperar la evolución de los síntomas físicos como sugieren las directrices actuales en la detección oportuna de recidiva temprana ⁽³⁴⁾.

En un trabajo publicado recientemente, otros autores confirman este planteamiento. Las imágenes ^{18}F FDG-PET/CT representan un modo eficaz para detectar la sospecha de recurrencia de cáncer de mama en pacientes asintomáticas con aumento del CA 15-3 y CEA. En esta investigación, la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y la precisión del PET/CT fue 93,6%, 85,4%, 96,7%, 74,5% y 92,1%, respectivamente ⁽³⁵⁾.

- Los BRCA y su relación con el PET/CT con ^{18}F -FDG. Las proteínas BRCA tienen funciones múltiples; un rol importante es la reparación del daño al ADN. Estas proteínas han sido implicadas en la regulación de la expresión génica. El BRCA-1 está asociado con la activación de otro supresor tumoral, p53, y su gen blanco es el p21. Las proteínas BRCA también interactúan con varios factores de transcripción y otros componentes de que controlan la actividad de varios genes. Cuando los genes BRCA ya no son funcionales, la reparación del ADN y la regulación de los genes se encuentran comprometidos. El incremento del daño al ADN puede llevar a la generación de células que acumulan mutaciones en genes claves, llevando a la formación de una célula cancerosa. Las células sin los genes BRCA funcionales sufren roturas cromosomales, aneuploidia severa, y amplificación de la centrosoma. Al nivel molecular, la estructura de los genes BRCA-1 y -2 proveen una explicación para su susceptibilidad a las mutaciones. Estos contienen una proporción muy alta de ADN repetitivo, lo cual es raro en los genes humanos; el ADN repetitivo puede llevar a una inestabilidad genómica y arreglos genómicos.

Varias investigaciones han demostrado que la pérdida de los productos de los genes BRCA, son asociados con el desarrollo de cánceres hereditarios y esporádicos ⁽³⁶⁾. Los datos sobre el uso del PET en mujeres con genética o carga familiar de alto riesgo para cáncer de mama son escasos. Algunos protocolos de investigación incluyen el uso complementario del PET en pacientes con alto riesgo de cáncer de mama. El futuro del PET en pacientes de alto riesgo puede incluir el control de la respuesta de los portadores BRCA a nuevos tratamientos, tales como los inhibidores poli ADP-ribosa polimerasa (PARP), la personalización del tratamiento y el uso de nuevos trazadores para investigar cambios relacionados con mayor riesgo de cáncer de mama.

Conclusiones

Los últimos estudios sugieren que la captación de ^{18}F -FDG en el cáncer de mama puede proporcionar información importante sobre la biología del tumor subyacente, con implicaciones potenciales en la planificación del tratamiento individualizado y la predicción del resultado.

Los datos actualmente disponibles apoyan la idea que la acumulación de ^{18}F -FDG en el cáncer de mama es principalmente mediado por GLUT1 y que los carcinomas ductales son metabólicamente más activos que los carcinomas lobulillares. Por otra parte, muchos estudios sugieren que los tumores RE negativos y los tumores triple negativos son más activos metabólicamente que los tumores sin estas características moleculares, lo que probablemente refleja el comportamiento subyacente biológico agresivo del tumor.

Parece demostrarse también, que cuanto mayor sea la acumulación de ^{18}F -FDG en cáncer de mama primario, peor es el pronóstico general y más alta es la probabilidad de metástasis a los ganglios axilares locales y los sitios distantes, ya que esta avidéz por el FDG refleja el grado de agresividad del tumor primario.

Los niveles elevados de CA 15-3 con imagenología convencional negativa representa un escenario clínico donde el PET

encuentra lugar como método de reestadificación. El papel del PET en pacientes BRCA positivos, en cambio, debe ser mejor estudiado para definir su valor.

Referencias

01. Cruz Tapias PA, Villegas Gálvez VE, Ramírez Clavijo SR. Fundamento biológico y aplicación clínica de los marcadores tumorales séricos. *Rev Cienc Salud* 2008;6:85-98.
02. Dafang W, Sanjiv S, Gambhir S. Positron emission tomography in diagnosis and management of invasive breast cancer: current status and future perspectives. *Clin Breast Cancer* 2003;4(suppl 1):S55-S63.
03. 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* 2002;22:5-17.
04. Phelps ME. PET: the merging of biology and imaging into molecular imaging. *J Nucl Med* 2000;41:661-81.
05. Miles KA, Williams RE. Warburg revisited: imaging tumor blood flow and metabolism. *Cancer Imaging* 2008;8:81-6.
06. Mochizuki T, Tsukamoto E, Kuge Y, Kanegae K, Zhao S, Hikosaka K et al. FDG uptake and glucose transporter subtype expression in experimental tumor and inflammation models. *J Nucl Med* 2001;42:1551-5.
07. Grover-McKay M, Walsh SA, Seftor EA, Thomas PA, Hendrix MJ. Role for glucose transporter 1 protein in human breast cancer. *Pathol Oncol Res* 1998;4:115-20.
08. Burgman P, O'Donoghue JA, Humm JL, Clifton C. Hypoxia-induced increase in FDG uptake in MCF7 cells. *J Nucl Med*. 2001;42:170-5.
09. Brown RS, Goodman TM, Zasadny KR, Greenson JK, Wahl RL. Expression of hexokinase II and glut-1 in untreated human breast cancer. *Nucl Med Biol* 2002;29:443-53.
10. Brown RS, Wahl RL. Overexpression of glut-1 glucose transporter in human breast cancer: an immunohistochemical study. *Cancer* 1993;72:2979-85.
11. Avril N, Menzel M, Dose J, Schelling M, Weber W, Jänicke F et al. Glucose metabolism of breast cancer assessed by 18F-FDG PET: histologic and immunohistochemical tissue analysis. *J Nucl Med*. 2001;42:9-16.
12. Macheda ML, Rogers S, Bets JD. Molecular and cellular regulation of glucose transport (GLUT) proteins in cancer. *J Cell Physiol* 2005;202:654-62.
13. Rogers S, Macheda ML, Docherty SE, Carty MD, Henderson MA, Soeller WC et al. Identification of a novel glucose transporter-like protein-glut-12. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002;282:E733-E738.
14. De Manzoni, G. Study on KI-67 Immunoreactivity as a Prognostic Indicator in Patients with Advanced Gastric Cancer. Universidad de Verona, Italia, 1998. http://www3.oup.co.uk/jjco/Volume_28/Issue_09/html/hyb128_gml.html
15. Buck A, Schirrmeyer H, Kühn T, Shen C, Kalker T, Kotzerke J et al. FDG uptake in breast cancer: correlation with biological and clinical prognostic parameters. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002;29:1317-23.
16. Shimoda W, Hayashi M, Murakami K, Oyama T, Sunagawa M. The relationship between FDG uptake in PET scans and biological behavior in breast cancer. *Breast Cancer* 2007;14:260-8.
17. Pardo Mindán J, Panizo A, Martínez L. Valoración del sistema de polímeros de dextrano En Visión (PDE) en la detección inmunohistoquímica. *Revista Española Patología* 1998;31:9-16.
18. Leong A. Applied immunohistochemistry for the surgical pathologist. 1st ed. Edward Arnold, Hodder Headline Group, London, 1993.
19. Bisgaard K. Polymeric conjugates forenhanced signal generation in enzymeimmunoassays. *Scand SocforImmunol (XXIVth Annual Meeting, Aarhus)*, 1993.
20. Crippa F, Seregini E, Agresti R, Chiesa C, Pascali C, Boggi A et al. Association between [18F]-fluorodeoxyglucose uptake and postoperative histopathology, hormone receptor status, thymidine labeling index and p53 in primary breast cancer: a preliminary observation. *Eur J Nucl Med* 1998;25:1429-34.
21. Smith TA, Sharma RI, Thompson AM, Paulin FE. Tumor 18F-FDG incorporation is enhanced by attenuation of p53 function in breast cancer cells in vitro. *J Nucl Med* 2006;47:1525-30.
22. Kumar R, Chauhan A, Zhuang H, Chandra P, Schnall M, Alavi A et al. Clinicopathologic factors associated

with false negative FDG-PET in primary breast cancer. *Breast Cancer Res* 2006;98:267-74.

23. Basu S, Mavi A, Cermik T, Houseni M, Alavi A. Implications of standardized uptake value measurements of the primary lesions in proven cases of breast carcinoma with different degree of disease burden at diagnosis: does 2-deoxy-2-[F-18]fluoro-D-glucose-positron emission tomography predict tumor biology? *Mol Imaging Biol* 2008;10:62-6.
24. Mankoff DA, Dunnwald LK, Gralow JR, Ellis GK, Charlop A, Lawton TJ et al. Blood flow and metabolism in locally advanced breast cancer: relationship to response to therapy. *J Nucl Med* 2002;43:500-9.
25. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster J. «Ch3-Tissue Renewal, Regeneration and Repair». En Saunders (Elsevier). Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease (8th edition). New York, 2010.
26. Dahlman-Wright K, Cavailles V, Fuqua SA, Jordan VC, Katzenellenbogen JA, Korach KS et al. «International Union of Pharmacology. LXIV. Estrogenreceptors». *Pharmacol Rev* 2006;58:773-81.
27. Traish AM, Newton AW, Styperek K, Beazley R, Kavanah M. Estrogen receptor functional status in human breastcancer. *Siang Mol Pathol* 1995;4: 220-8.
28. Suárez-Calderón D, Díaz-Yamal I. Antagonistas de receptores de progesterona (PRA) y moduladores selectivos de receptores de progesterona (SPRM): aplicaciones en ginecología y obstetricia. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología* 2008;59:31-7.
29. Morales L, Reigosa A, Caleiras E, Mora R, Marrero N, Payares E et al. Expresión del HER2/neu en pacientes venezolanas con cáncer de mama localmente avanzado. *Invest. clín.* [online]. mar. 2008, vol.49, no.1 [citado 04 Junio 2010], p.69-78.
30. Basu S, Wengen C, Tchou J, Mavi A, Cermik T, Czerniecki B et al. Comparison of triple-negative and estrogen receptor-positive/progesterone receptor positive/HER2-negative breast carcinoma using quantitative fluorine-18 fluorodeoxyglucose/positron emission tomography imaging parameters: a potentially useful method for disease characterization. *Cancer* 2008;112:995-1000.
31. Mavi A, Cermik TF, Urhan M, Puskulcu H, Basu S, Yu JQ et al. The effects of estrogen, progesterone, and C-erbB-2 receptor states on 18F-FDG uptake of primary breast cancer lesions. *J Nucl Med* 2007;48:1266-72.
32. Ueda S, Tsuda H, Asakawa H, Shigekawa T, Fukatsu K, Kondo N et al. Clinicopathological and prognostic relevance of uptake level using 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography fusion imaging (>18>F-FDG PET/CT)in primary breast cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2008;38:250-8.
33. Quesada-Chanto A. Diagnóstico de Laboratorio. Principales pruebas de bioquímica clínica y hematología. 1° ed. Litografía e Imprenta Lehmann. San José, Costa Rica, 2003.
34. Grassetto G, Fornasiero A, Otello D, Bonciarelli G, Rossi E, Nashimben O et al. (18)F-FDG-PET/CT in patients with breast cancer and rising Ca 15-3 with negative conventional imaging: A multicentre study. *Eur J Radiol* 2010 May 21 (Epub ahead of print).
35. Champion L, Brain E, Giraudet AL, Le Stanc E, Wartski M, Edeline V et al. Breast cancer recurrence diagnosis suspected on tumor marker rising. *Cancer* 2011;117:1621-9.
36. Welch PL, King MC. BRCA-1 and BRCA-2 and the genetics of breast and ovarian cancer. *Hum Mol Genet* 2001;10:705-13.