

Tomografía por emisión de positrones (PET) en el manejo del paciente con cáncer de mama

Positron Emission Tomography (PET) in Patients with Breast Cancer

A. Cabrera Villegas

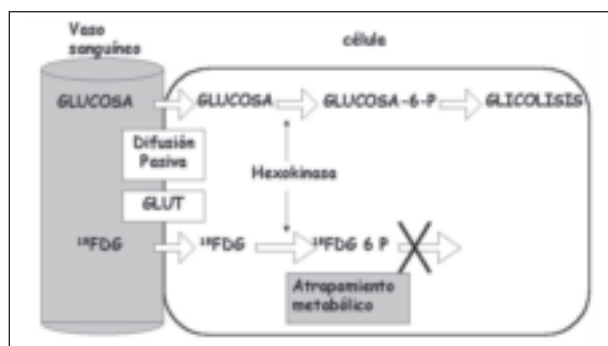
Servicio Medicina Nuclear. Unidad PET
Clínica Vicente San Sebastian. BILBAO

Introducción

La caracterización biológica de las lesiones estructurales constituye uno de los avances más importantes en el desarrollo de las técnicas de diagnóstico por imagen (1). La tomografía por emisión de positrones (PET) es una técnica no-invasiva, que permite la visualización y cuantificación del funcionamiento metabólico de los diferentes tejidos y órganos. Esta "resolución biológica" de la PET, no accesible a ninguna otra técnica de diagnóstico por imagen, le permite poner de manifiesto las alteraciones bioquímicas y moleculares que acompañan a la génesis y desarrollo del proceso tumoral y que, en la mayoría de los casos, preceden a las alteraciones estructurales que conlleva esta enfermedad.

La PET es una exploración que requiere la administración de un trazador marcado con radioisótopo emisor de positrones y entre los que se incluyen: el Oxígeno-15 (^{15}O), Nitrogeno-13 (^{13}N), Carbono-11 (^{11}C) y Fluor-18 (^{18}F). Los tres primeros representan los únicos radioisótopos de sus análogos naturales que pueden sustituir a éstos en muchos de los compuestos biológicamente activos que se encuentran ampliamente distribuidos en la economía. Similarmente, los átomos de hidrógeno pueden intercambiarse por el ^{18}F en otras muchas moléculas orgánicas sin que se modifique su comportamiento metabólico. Así, se puede marcar cualquier molécula existente en el organismo o extraña al mismo. Hoy en día, existe una amplia variedad de radiofármacos que son sintetizados con estos radionúclidos y con los que se puede determinar un gran número de los procesos fisiológicos que se encuentran alterados en los procesos tumorales malignos, como el flujo sanguíneo, el metabolismo oxidativo, la actividad

Fig. 1: Esquema del metabolismo de la FDG y su atrapamiento metabólico.



glicolítica, el transporte de aminoácidos o la síntesis proteica.

El mayor interés clínico de la técnica se ha relacionado con el uso de la 2-[F18]-fluoro-2-Deoxi-D-glucosa (^{18}F -FDG), un análogo de la glucosa natural en el que se ha sustituido el grupo hidroxilo del Carbono 2 por un átomo de ^{18}F . El uso de la FDG para estudios de oncología se basa precisamente en el mayor consumo de glucosa que presentan los tejidos tumorales y que debe metabolizar para hacer frente a la gran demanda energética que los caracteriza (2). La FDG viaja por el sistema circulatorio de la misma forma que la glucosa y se incorpora a la célula utilizando las mismas vías que su análogo natural: mediante difusión pasiva y a través de transportadores de membrana específicos (GLUT). Una vez en el interior de la célula, es fosforilada por la Hexokinasa y sufre un "atrapamiento metabólico" en forma de FDG-6-Fosfato, ya que no sigue los pasos ulteriores de la cadena glicolítica (Figura 1).

La célula tumoral se caracteriza por presentar una mayor activación de genes que codifican para la expresión de transportadores de membrana de alta afinidad (3) y para los que expresan determinadas isoenzimas de la hexokinasa con alto poder de fosforilación (4). Así, basado en las alteraciones genéticas y sus implicaciones en el metabolismo glicídico, la FDG se muestra como un marcador idóneo para caracterizar la malignidad de lesiones y

órganos en contraposición a estructuras fisiológicamente sanas. La PET, mediante el uso de la FDG, puede diagnosticar lesiones malignas, estadificar procesos neoplásicos, detectar y localizar recurrencias, así como, monitorizar los efectos del tratamiento antitumoral.

PET-FDG en el diagnóstico del tumor de mama primario

Es incuestionable que la autoexploración física y las campañas de screening con mamografía son los pilares sobre los que se apoya el diagnóstico precoz del cáncer de mama. A pesar de ello, existen situaciones en que la mamografía encuentra ciertas limitaciones para el diagnóstico de malignidad de una lesión mamaria, como son los casos de mujeres con mamas densas o en aquellas que tienen implantes de silicona.

Múltiples estudios han constatado que la PET-FDG permite la detección del cáncer de mama con una sensibilidad y especificidad que oscilan entre el 80-100% (5). Los factores limitantes que condicionan la aparición de falsos negativos son lesiones menores de 1 cm, tumores bien diferenciados con escasa tasa glicolítica y crecimiento lento como el carcinoma tubular y el carcinoma in situ (6). Los falsos positivos, por el contrario, vienen determinados por la existencia de cualquier proceso inflamatorio o cicatricial activo después de

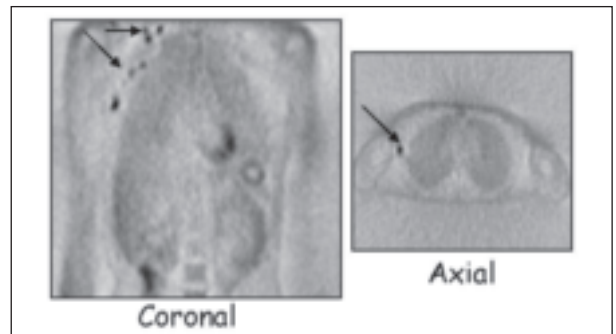
Correspondencia:
Dr. Antonio Cabrera Villegas
Servicio Medicina Nuclear. Unidad PET
Clínica Vicente San Sebastián
Rafaela Ibarra, 25
48014 BILBAO

la realización de procedimientos de diagnóstico invasivos y por la existencia de tumores benignos como el fibroadenoma. Hasta hoy en día, los trabajos publicados sobre el papel de la PET-FDG en el diagnóstico inicial del cancer de mama se han realizado sobre series reducidas y con lesiones mayores de 1 cm. Además, se debe establecer todavía la sensibilidad del método para pequeñas lesiones y la especificidad en un mayor número de lesiones benignas. Por todo ello, la PET debe considerarse como técnica complementaria a la mamografía en situaciones concretas y precisas. Estas incluyen la valoración de mamas densas con un gran componente fibrótico y/o aquellas con prótesis implantadas, ante resultados no concluyentes de la punción-aspiración con aguja fina o para valorar la multicentricidad en casos de mamas pequeñas donde se está planteando realizar resecciones parciales para conservar la mama (Figura 2).

Estadificación ganglionar regional y a distancia

La afectación ganglionar locorregional en el momento del diagnóstico inicial del cancer de mama es, por sí solo, el factor pronóstico más importante. Tanto es así, que la positividad para enfermedad condiona la estrategia terapéutica. La disección quirúrgica de la axila se viene realizando habitualmente como procedimiento diagnóstico para la estadificación ganglionar, pero sólo el 20% de mujeres con cancer de mama no invasivo presentan metástasis axilares (7). En una revisión recientemente publicada se ha puesto de manifiesto la capacidad de la PET para detectar metástasis ganglionares axilares con unos valores de sensibilidad y especificidad que oscilan entre 57-100% y 91-100% respectivamente. Algunos trabajos han apuntado la baja rentabilidad de la PET para la detección de afectación axilar en tumores menores de 2 cm (pT1), donde los valores de sensibilidad se sitúan en el 33% (8). Este valor está claramente influenciado por la existencia de falsos

Fig. 3: Estudio PET-FDG mostrando amplia afectación en axila derecha.



negativos debido a micrometástasis. En estos casos de tumores T1, con baja probabilidad de afectación ganglionar y escasa rentabilidad de la PET, se ha propuesto la biopsia del ganglio centinela como método de elección para conocer el estado ganglionar axilar. La PET se reservaría para tumores avanzados, con el fin de descartar enfermedad a distancia, previo al vaciamiento axilar. Aunque otros grupos de trabajo postulan que la disección axilar se limitaría a pacientes con PET positivo y con alta probabilidad de afectación ganglionar en orden a confirmar la presencia de metástasis y alcanzar el control quirúrgico de la axila (Figura 3). Además, la tendencia quirúrgica en estadios precoces es la de realizar mastectomías parciales seguido de radioterapia sobre la axila para esterilizar las posibles metástasis y, teniendo en cuenta el alto valor predictivo negativo de la PET para identificar afectación ganglionar con rotura de cápsula, se puede conjeturar sobre el hipotético beneficio de incluir la PET en este grupo de pacientes. A pesar de todo, hoy por hoy, no se puede plantear el régimen de tratamiento solamente en base a un resultado negativo de PET (9). En otro orden de cosas, un 20% de tumores de mama asientan en cuadrantes internos, los cuales tienden a metastatizar en ganglios de la cadena mamaria interna y, a través de éstos, afectar al hemitórax contralateral (10). Por otro lado, un 10% de tumores de cualquier localización presentan afectación de la cadena mamaria interna con preservación de la axila. El

papel que juega la PET para descubrir enfermedad en estas localizaciones es muy importante (Figura 4), teniendo en cuenta que, en el momento actual no existe ningún método no invasivo que permita valorar estas localizaciones y el muestreo quirúrgico no es un procedimiento estándar.

Por último, no hay que olvidar que los tomógrafos PET de última generación tienen la posibilidad de realizar estudios de cuerpo entero mediante técnica de rastreo con vistas a la estadificación completa en tumores de mama avanzados.

Evaluación terapéutica y diagnóstico de recidiva

Del metabolismo celular depende la mayor parte de las funciones tisulares y por consiguiente el soporte vital del tumor (11). De ahí, que los primeros cambios en la cinética tumoral tras la instauración del tratamiento oncológico se produzcan a nivel del metabólico. Esto hace intuir el gran potencial de la PET en el área de la valoración terapéutica.

Entre las alternativas existentes para evaluar la terapia en el cancer mama mediante PET destaca de nuevo aquí el estudio del metabolismo glicídico con FDG y el estado de receptores hormonales a través del estradiol marcado con ^{18}F (FES). Cada uno de estos radiofármacos juega un papel diferente. El interés de la PET-FES, en combinación con la FDG, estriba en analizar la cantidad y uniformidad de receptores en el tumor y en sus metástasis (12). Esto tiene una clara implicación terapéutica, ya que permite identificar la cantidad de enfermedad no respondedora a la terapia hormonal, que corresponderá a la fracción tumoral no captante con FES respecto a la detectada con FDG. La FDG mide el metabolismo energético por la vía de la glicólisis, siendo el patrón de respuesta terapéutica una reducción del metabolismo y de la captación del radiofármaco por el tumor. No obstante, la experiencia en este área también es limitada,

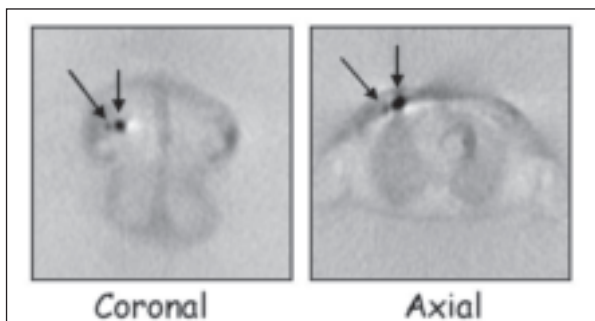


Fig. 2: Estudio PET-FDG mostrando un caso de tumor de mama multicéntrico.

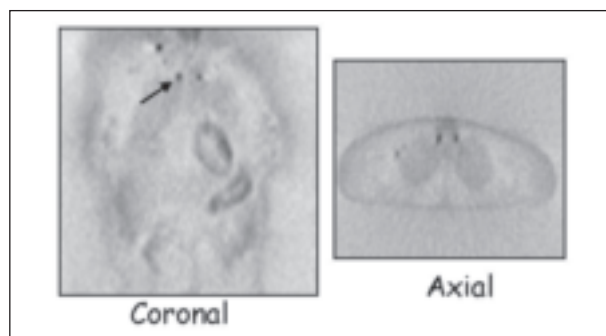


Fig. 4: Estudio PET-FDG mostrando afectación bilateral en cadena mamaria interna.

existiendo pocos trabajos uniformemente comparativos, aunque los indicios llevan a comprobar que la eficacia de un régimen concreto de quimioterapia pueden predecirse con PET-FDG a los 8 días después de comenzar el tratamiento (13) (Figura 5), con las importantes implicaciones que este hecho tiene de cara a la supervivencia de la paciente y al impacto económico en el uso del régimen adecuado.

Junto a la utilidad de la PET en el diagnóstico del cáncer de mama, su estadificación y valoración del tratamiento, hay que incluir su aplicación en el diagnóstico de recidiva (14,15), especialmente ante la sospecha clínica o aumento de marcadores (Figura 5). En estos casos, la realización de una PET sería previo al uso de múltiples pruebas de diferente índole que, en todo caso, jugarían un papel complementario ante la aparición de signos de recidiva localizada en la PET para su caracterización anatómica.

Conclusiones

La PET-FDG no reemplaza a otras técnicas de diagnóstico por imagen, pero se mues-

tra de gran utilidad en situaciones concretas donde aporta una información complementaria de gran valor a la hora de decidir entre diferentes opciones terapéuticas. Además, su incorporación a los algoritmos diagnósticos tradicionales se ha mostrado como opción costo-eficiente. Sin embargo, el factor limitante de la resolución de la PET viene determinado por las propias características de imagen funcional. Por último, una dificultad inherente en la valoración de la exactitud diagnóstica de la PET es la imposibilidad, por razones éticas, de obtener muestras histológicas de todas las lesiones detectadas por PET. Por tanto, otros patrones de referencia distintos a la anatomía patológica se deberán tener en cuenta para comprender el verdadero alcance de la PET en el campo de la oncología. Estos podrían incluir el riguroso seguimiento de los pacientes para cuantificar la progresión de la enfermedad, supervivencia libre de enfermedad y pronóstico. Quizás el verdadero patrón de referencia pueda conducir a una mejora en la clasificación de pacientes dentro de la situación real en la que se encuentran verdaderamente, y esto implicaría en último término



Fig. 5: Estudio PET-FDG mostrando afectación supraclavicular izquierda en una paciente con cáncer de mama tratada, que presentaba un aumento de marcadores sin evidencia de enfermedad. Tras detectar la recidiva y su localización, la valoración seriada permitió cambiar el régimen de quimioterapia al comprobar la resistencia a la primera línea de tratamiento.

mejorar el pronóstico utilizando los recursos terapéuticos idóneos para cada circunstancia.

Referencias Bibliográficas

1. Cabrera A, Oncología I: Diagnóstico de malignidad y estadificación, en: *I Curso Teórico-Práctico PET*; Pamplona. Ed. Servicio de Medicina Nuclear, Clínica Universitaria de Navarra, 2000: 139-160
2. Warburg O. The metabolism of tumors. New York: Smith RR; 1931: 129-169
3. Hiraki Y, Rosen OM, Birnbaum MJ. Growth factors rapidly induce expression of the glucose transporter gene. *J Biol Chem* 1988; 27: 13655-13662
4. Farina FA, Adelman RC, Lo CH, Morris HP, Weinhouse S. Metabolic regulation and enzyme alterations in the Morris hepatomas. *Cancer Res* 1968; 28: 1897-1900
5. Delbeke D. Oncological applications of FDG PET imaging. *J Nucl Med* 1999; 40: 1706-1715
6. Schiedhauer K, Scharl A, Pietrzyk U, Wagner R, Göhring UJ, Schomäcker K, et al: Qualitative (18F) FDG positron emission tomography in primary breast cancer: Clinical relevance and practicability. *Eur J Nucl Med* 1996; 23: 618-623
7. Silverstein MJ, Gierson ED, Waisman JR, Senofsky GM, Colburn WJ, Gamagami P. Axillary lymph node dissection for T1a breast carcinoma: is it indicated? *Cancer* 1994; 73: 664-673
8. Avril N, Dose J, Janicke F, Ziegler S; Römer W; Weber W. et al: Assessment of axillary lymph node involvement in breast cancer patients with positron emission tomography using radiolabeled 2-(fluorine-18)-fluoro-2-deoxy-D-glucose. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1204-1209
9. Flanagan FL, Dehdashti F and Siegel BA. PET in breast cancer. *Semin Nucl Med* 1998; 28: 290-302
10. Harris JR, Morrow M, Bonadonna G: Cancer of the breast. In: De Vita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, (eds). *Cancer: principles and practice of oncology*. 4th Ed. Philadelphia, PA: Lippincott; 1993, pp 1264-1332
11. Richter JA, Oncología II: Evaluación terapéutica, en: *I Curso Teórico-Práctico PET*; Pamplona. Ed. Servicio de Medicina Nuclear, Clínica Universitaria de Navarra, 2000: 161-170
12. Mortimer JE, Dehdashti F, Siegel BA, et al. Clinical correlation of FDG and FES PET imaging with estrogen receptor and response to systemic therapy. *Clin Cancer Res* 1996; 2: 933-939
13. Wahl RL, Zasadny K, Helvie M, Hutchins GD, Weber B and Cody. Metabolic monitoring of breast cancer chemohormonotherapy using positron emission tomography: Initial evaluation *J Clin Oncol* 1993; 11: 2101-2111
14. Bender H, Kirst J, Palmedo H, Schomburg A, Wagner U, Ruhlmann J, et al. Value of 18-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography in the staging of recurrent breast carcinoma. *Anticancer Res* 1997; 17: 1687-1692
15. Moon DP, Maddahi J, Silverman DHS, Glaspy JA; Phelps ME and Hoh CK. Accuracy of whole-body fluorine-18-FDG PET for detection of recurrent or metastatic breast carcinoma. *J Nucl Med* 1998; 39: 431-435.