



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN

THE AMERICAN BRITISH COWDRAY MEDICAL CENTER I.A.P.

DEPARTAMENTO DE MEDICINA NUCLEAR

CORRELACION ENTRE GAMMAGRAFIA OSEA Y PET CT CON ^{18}F -FDG PARA LA
EVALUACION DE ENFERMEDAD OSEA METASTASICA EN PACIENTES CON
CANCER DE MAMA

TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN MEDICINA NUCLEAR E IMAGINOLOGÍA MOLECULAR

PRESENTA:

DR. JUAN PABLO CHÁVEZ TORRES

ASESORES:

DR. JOSÉ RAFAEL GARCÍA ORTIZ
JEFE DEL SERVICIO DE MEDICINA NUCLEAR

DRA. AI-LAN HITANDHUI BARRIENTOS PRIEGO
MÉDICO RADIÓLOGO ADSCRITO AL SERVICIO DE PET CT



MEXICO, D.F, FEBRERO DE 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

DR. JOSÉ RAFAEL GARCÍA ORTIZ
JEFE DEL SERVICIO DE MEDICINA NUCLEAR
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE MEDICINA NUCLEAR
ASESOR DE TESIS DE POSTGRADO
CENTRO MÉDICO ABC

DR. JOSÉ HALABE CHEREM
JEFE DE LA DIVISIÓN DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
CENTRO MÉDICO ABC

DRA. AI-LAN HITANDHUI BARRIENTOS PRIEGO
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE PET CT
ASESOR DE TESIS DE POSTGRADO
CENTRO MÉDICO ABC

AGRADECIMIENTOS

Tres años se pasan volando y en un abrir y cerrar de ojos me encuentro en la recta final de un reto más que me ha llenado de satisfacciones.

Este trabajo refleja un poco de todo lo vivido durante mi formación como médico nuclear, en el que muchas personas intervinieron, aportando cosas positivas que fueron clave para llegar a este punto.

Quiero primero que nada, agradecer a Dios, que en cada etapa de mi vida ha sido una pieza fundamental y sin quien definitivamente no sería lo que soy.

Doy las gracias a mis padres y a ellos dedico este trabajo, porque gracias a todo lo que me han enseñado estoy aquí, a ellos les debo mi vida, ellos fueron mis primeros maestros y siempre recordaré dos frases cruciales en mi vida: “siempre ve a tus maestros a los ojos” y “pon bondad y cariño en todo lo que hagas”, son cosas que no se aprenden en la escuela y piezas fundamentales para el éxito profesional y personal.

Mi familia es extensa, no solo tengo una, ni dos, sino tres madres, Magdalena, mi madre biológica, y Alicia y Raquel, que en múltiples ocasiones han sido mis madres adoptivas, con ese cariño las veo, las respeto y les agradezco por toda una vida de cuidados y amor.

A mis hermanos, mi gran familia, (Juan, Victor, Lalo, Mario, Miguel, Alfredo, Pancho, Alicia, Jorge), pienso en cada uno de ellos y me viene una anécdota a la mente, se dibuja una sonrisa en mi rostro, definitivamente hacen mi vida feliz, que a fin de cuentas es para lo que vivimos, para ser felices. En especial quiero agradecer a Magda, mi hermana y mejor amiga, gracias por acompañarme haciendo mi primer año más sencillo, por pasar tus navidades aquí conmigo (y preparar la cena) y por todas las cosas buenas y malas que hemos pasado. Y qué decir de las princesas de la casa: Consti, Yune y Naty, su ternura y la hermosura de sus caritas sonrientes son la mejor medicina para cualquier mal.

Un punto importante son los amigos, que nos hacen olvidar un día pesado, nos animan y en quienes podemos confiar, gracias por ello a Judith, Ash, Fátima y en particular a Rodrigo y América (mi “roomy”), tantas cosas vividas en este tiempo son imposibles siquiera de recordar por completo, pero cada una de ellas representa un paso importante en este trayecto. Qué decir de Jess, Miri y Arita (mi chule), ellas estuvieron, están y estarán siempre a mi lado, de eso no me queda duda.

Hay quien dice que existe un perfil para ser médico, yo diría que el punto más importante es la tolerancia a la frustración, pues todo puede pasar en la medicina, no hay nada escrito, y quién mejor para hacer esto una realidad que quienes se encuentran en la misma situación: los compañeros de trabajo. Gracias a los técnicos de medicina nuclear: Pablito, Noemí (mito), Mary, Toño, Pepe, Erwin, Yisus, ellos han sido maestros y amigos, y sé que esperan mucho de nosotros sus residentes, también sé que no los defraudaremos. Muchas gracias a Erika (Morris) porque a pesar de la renuencia inicial (al trabajo no se viene a ser amigos) forjamos algo que durará para siempre, soy muy afortunado, pues tuve con quién compartir mi primer año, con todo lo desconocido que esta aventura llamada medicina nuclear trajo, por los días de estrés, de estudio, de alitas y sobre todo de risas que juntos pasamos. Ai-lan: desde el momento en que me obligaste a hablarte de tú supe que seríamos buenos amigos, pero además, por todo lo que me has enseñado, mil gracias. Al dúo asténico-adinámico (Dra. Sol e Iván), a la Dra. Maye y a Miguel, porque no solo han participado en mi formación, sino que se han convertido en amigos con quienes he compartido momentos muy gratos. A los residentes “chiquitos”, Rafa y Edgar, grandes personas con mucho potencial y un gran futuro por delante, también de ellos he aprendido.

Por último y no por ello menos importante, al Dr. Rafael García, mi jefe y maestro, para mí la persona que más sabe de medicina nuclear en el país, gracias por compartir su conocimiento conmigo.

Mención especial: el hospital ABC, sus pacientes, su personal, su enseñanza y... ¡su comida!

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	1
MARCO TEÓRICO.....	2
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	13
JUSTIFICACIÓN.....	13
OBJETIVOS.....	14
MATERIAL Y MÉTODOS.....	15
CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN.....	16
RESULTADOS.....	17
DISCUSIÓN.....	20
CONCLUSIONES.....	22
ANEXO I.....	23
ANEXO II.....	26
ANEXO III.....	29
BIBLIOGRAFÍA.....	38

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama continúa siendo la segunda causa de muerte en la población de E.U. sólo por detrás de la enfermedad cardíaca⁽¹⁾, en México esta enfermedad afecta a 24 de cada 100 mujeres de 20 años y más, que cursan con tumores malignos⁽²⁾. La detección temprana continúa siendo de mucha importancia para la pronta instauración de medidas terapéuticas, sin embargo de acuerdo a datos de la Encuesta Nacional de Salud 2012 (ENSANUT 2012) sólo 15% de las mujeres entre 40 y 49 años y 26% de aquellas entre 50 y 69 años acudió a realizarse una mastografía durante dicho año, por lo que la detección temprana continúa siendo un problema a nivel nacional⁽³⁾.

En una paciente con cáncer de mama la estadificación inicial es esencial para determinar el tratamiento y evaluar el pronóstico⁽¹⁾ y se lleva a cabo a través de la clínica y la detección de ganglio centinela por medio de gammagrafía (mapeo linfático) para la determinación de involucro microscópico⁽⁴⁾. En cuanto a las metástasis a distancia el esqueleto es el sitio más frecuentemente involucrado, para la detección de dichas metástasis el gammagrama óseo se considera el método más sensible, las guías de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2014) lo señalan como el primer estudio de extensión en el caso de cáncer de mama invasivo, reservando la indicación de PET CT con ¹⁸F-FDG para estadios avanzados (etapa clínica IIIA)^(4,5). Sin embargo, lesiones puramente líticas o metástasis confinadas a la médula ósea pueden ser difíciles de detectar por medio de gammagrafía ósea debido a falta de respuesta osteoblástica suficiente.

Existe poca bibliografía que haga referencia a la correlación entre ambos estudios (gammagrafía ósea y PET CT con ¹⁸F-FDG). El objetivo de este trabajo es establecer la relación existente entre la gammagrafía ósea y el PET CT con ¹⁸F-FDG para la evaluación de metástasis óseas en pacientes con cáncer de mama, evaluar las ventajas de utilizar una u otra técnica y sus desventajas en base a los sitios detectados por cada método.

MARCO TEÓRICO

Los rayos x convencionales no son un método eficaz para detectar de forma temprana cambios óseos debidos a metástasis, ya que debe haber una pérdida del 30 al 50% de calcio en el hueso para que el cambio pueda ser detectado ⁽⁶⁾.

La gammagrafía ósea es el método estándar para la evaluación de metástasis óseas en pacientes con cáncer de mama. Una de las ventajas principales del gammagrama óseo para evaluar enfermedad ósea metastásica es la capacidad de evaluar el esqueleto completo, cuando se ha detectado una anomalía por gammagrafía, se debe obtener radiografías para asegurar que la anomalía no representa un proceso benigno, si no se ha podido esclarecer la naturaleza de la lesión, se recomiendan estudios de extensión. El ACR no recomienda estudios para búsqueda de enfermedad ósea metastásica en estadio I, el gammagrama óseo y el PET CT han demostrado utilidad en estadios II, III y IV, bajo ciertas circunstancias⁽⁷⁾.

El PET CT con ¹⁸F-FDG ha reportado algunas ventajas que sugieren que dicho estudio pueda ser de mayor utilidad para la estadificación del paciente, lo que es muy importante teniendo en cuenta que el manejo médico cambia totalmente al hacerlo el estadiaje, sin embargo no existen diferencias en calidad de vida o sobrevida en mujeres que durante la estadificación realizan una evaluación intensiva (con PET CT, RM cerebral, ultrasonido de hígado, radiografía de tórax) de quienes no la realizan, por lo que no se justifica el uso discriminado del PET CT para estadificación⁽⁸⁾. El hueso es uno de los principales sitios de metástasis en cáncer de mama, iniciando en la médula ósea y teniendo predilección por el esqueleto axial antes que el apendicular.

EL PROCESO DE LA GAMMAGRAFÍA ÓSEA.

Para la adquisición de la gammagrafía ósea se utilizan difosfonatos marcados con ^{99m}Tc (metilendifosfonato o hidroximetilendifosfonato), emisores de energía gamma, las diferencias entre ambos son limítrofes, prácticamente pueden utilizarse de forma indistinta, su mecanismo de localización ocurre mediante la

incorporación al tejido óseo por medio del intercambio con la hidroxiapatita, por actividad osteoblástica, por tanto, su acumulación será mayor en aquellas lesiones que conlleven a una actividad osteoneogénica incrementada ⁽⁹⁾.

La gammagrafía ósea con difosfonatos marcados con ^{99m}Tc sugiere algunas ventajas, entre ellas la emisión de energía gamma, la evaluación de la totalidad del sistema esquelético y su bajo costo, al comparar con el PET CT, sin embargo, éste último provee mucha mayor resolución, evalúa prácticamente el cuerpo completo y no se limita al tejido óseo, sino que analiza el resto de tejidos y órganos. Ambos estudios pierden especificidad en el caso de lesiones reparativas, incluso procesos inflamatorios o infecciosos.

EL PROCESO DEL PET CT.

Para la realización del estudio se utiliza un radiofármaco emisor de positrones, dicho radiofármaco va a buscar su estabilidad produciendo partículas beta positivas (positrones), que sufrirán una reacción de aniquilación al colisionar con un electrón del ambiente y producirán dos fotones disparados en direcciones opuestas, a 180° uno respecto al otro, aquellos fotones que sean coincidentes podrán ser detectados por colimación electrónica. Para que dos fotones puedan considerarse coincidentes existe una ventana de tiempo de 3-15 nanosegundos entre la llegada de un fotón y el otro. La detección de millones de estos eventos coincidentes es lo que lleva a la localización de dichos positrones en el cuerpo y revela las zonas de acúmulo del radiofármaco normales o anormales ^(4,10). La tomografía computada del PET CT además de brindar detalle anatómico para la interpretación provee de un mapa utilizado para corrección de atenuación de las imágenes de PET. Influyen en la detección de las lesiones el tamaño de la lesión (hasta 5-6mm), pero también el grado de concentración de FDG, la relación tumor/fondo, el efecto del movimiento (respiración), entre otros⁽¹¹⁾.

El PET CT juega un papel importante para definir la extensión de la enfermedad y por tanto establecer un tratamiento adecuado. Es importante tener en cuenta que los cambios metabólicos (alteraciones en la concentración de FDG)

van a preceder a los cambios morfológicos (visibles por CT) en lesiones metastásicas, así es posible identificar progresión o respuesta en algunas lesiones por metabolismo antes de notar cambios anatómicos ⁽⁴⁾.

La mayoría de los tumores sobreexpresan receptores GLUT, en particular los tipo 1 y 3, y muestran incremento en la actividad de la hexocinasa, debido a ello tienen una alta afinidad por ¹⁸F-FDG. Una vez fosforilada por la hexocinasa, la FDG no sufre mayor metabolismo y queda atrapada dentro de la célula^(10,12).

La captación de FDG por cada lesión puede ser evaluada por un método semicuantitativo a través del SUV máximo (valor de captación estandarizado, por sus siglas en inglés), el que es calculado en base a la dosis administrada y la masa corporal del paciente, expresado como $SUV_{max} = A_m / (A_i / P)$, en donde A_m : Actividad medida en el volumen de interés en kilobecquerels/ml, A_i : Actividad inyectada en kilobecquerels, P: Peso del paciente en gramos. Existe controversia aún acerca de si 60 minutos es el tiempo necesario para la fase de concentración del radiofármaco, se sabe que en los tumores mamarios la glucosa sigue concentrándose después de los 60 minutos, sin embargo éste es el tiempo que más se ha utilizado y que, por tanto, se encuentra estandarizado en muchos lugares⁽¹²⁾.

Las características histológicas y biológicas del tumor afectan la captación del FDG, el carcinoma ductal infiltrante tiene valores de SUV máximo mayores que los del carcinoma lobulillar infiltrante (SUV max 6.6 vs 3.4). La captación en el carcinoma ductal in situ en general es pobre. Existe también una relación entre el grado tumoral y la proliferación celular con la captación de FDG, en un estudio, la captación de FDG fue dos veces mayor en los tumores grado 3 que en los grado 1 y 2 (SUV max medio 9.7 vs 4.8). En cuanto a los receptores hormonales, la mayoría de los estudios han encontrado mayores valores de captación en tumores negativos para receptores de estrógenos y en menor grado de progesterona, así como triples negativos (SUV max 9.2 vs 5.8 en no triples negativos); no se ha encontrado una correlación entre la captación de FDG y la expresión de HER2/neu⁽¹²⁾.

La sensibilidad y especificidad del PET CT disminuye en lesiones menores de 1cm hasta un 50%, en parte debido a la resolución espacial limitada del PET y a la baja avidéz de los tumores de bajo grado por FDG, por otro lado se ha descrito valores elevados de SUV máximo en lesiones inflamatorias (mastitis granulomatosa), el componente CT tampoco es de gran ayuda, cuando llega a detectar lesiones no puede distinguir entre la naturaleza de la misma (benigna o maligna) ^(10,12).

DETECCIÓN Y ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER DE MAMA.

Para la detección de cáncer de mama, se requiere poder evaluar lesiones no palpables menores de 1 cm, algo que sobrepasa las posibilidades del PET CT. La mastografía tiene una sensibilidad promedio de 80 a 90% en la detección temprana de cáncer de mama. En mujeres con mamas densas (40% mujeres que realizan mastografía) la sensibilidad cae de 50-85%, incluso ha habido reportes de tan baja sensibilidad hasta el 35%. La resonancia magnética se recomienda para el tamizaje de en pacientes de alto riesgo, sin embargo alrededor de 15% de pacientes no toleran el procedimiento, en dichas pacientes la mastografía por emisión de positrones (PEM), PET dedicado a mama con una alta resolución espacial (1-2mm) y sensibilidad, es una opción para tamizaje. El PEM cuenta con otros trazadores además de FDG que han incrementado los beneficios de utilizar dicho método, además de que su costo puede ser significativamente menor al del PET CT corporal ^(13,14,15,16).

Para la estadificación de cáncer de mama hay tres objetivos: 1) determinar la extensión de la enfermedad y la posibilidad de enfermedad en la mama contralateral, 2) medir la extensión de diseminación a a ganglios linfáticos regionales y 3) determinar si existe diseminación sistémica⁽¹⁷⁾. En un estudio realizado por Kumar R. y colaboradores, un total de 116 lesiones en 111 pacientes con cáncer de mama conocido o sospechado, realizaron PET FDG para estadificación. De éstas 85 fueron malignas y 31 benignas por histopatología. De las 85 malignas, 41 fueron verdaderos positivos y 44 falsos negativos. El análisis

multivariado demostró que el tamaño del tumor (<10mm) y el bajo grado tumoral se asociaban de forma independiente a resultados falsos negativos⁽¹⁸⁾.

Uno de los avances más significativos en los últimos años es el mapeo linfático. Previo a dicho procedimiento la estadificación ganglionar dependía de disección axilar, lo que acarreaba morbilidad significativa⁽¹⁷⁾. Varios estudios evaluaron la utilidad del PET-CT con ¹⁸F-FDG para la estadificación ganglionar, en un inicio se vio que aunque su especificidad era alta (80%) la sensibilidad era bastante baja (61%), por lo que no sustituye a la detección del ganglio centinela; sin embargo en grupos de alto riesgo (cáncer de mama localmente avanzado, enfermedad axilar avanzada, plexopatía y metástasis sintomáticas) si esto se confirma con el PET-CT puede realizarse un ultrasonido con biopsia guiada y en base al resultado positivo realizar disección axilar sin necesidad de llevar a cabo el procedimiento de ganglio centinela^(4,5,19).

En un estudio en que se evaluó el estadio T y multifocalidad en 40 pacientes con RM y PET CT, la RM estadificó correctamente al 77% de los pacientes, mientras que el PET CT sólo al 54%. EL PET CT no puede ser utilizado para sustituir al procedimiento de ganglio centinela para pacientes en estadios tempranos, en el estudio americano multicéntrico y prospectivo realizado en 2004, se reportó una sensibilidad y especificidad del PET del 61% y 80% respectivamente para la detección de metástasis axilares en pacientes con diagnóstico reciente de cáncer de mama. En otro estudio en que se evaluó a 236 pacientes, se encontró que de aquellas en quienes el ganglio centinela había resultado positivo para infiltración, dicho hallazgo correlacionó con hallazgos positivos por PET CT sólo en 37% de los casos. Sin embargo en la mayoría de los estudios en que se ha evaluado la utilidad del PET CT para este fin, en pacientes que no presentan un proceso infeccioso, se ha encontrado un VPP de alrededor del 80%, por lo que un ganglio axilar que muestra hipermetabolismo es altamente sugestivo de malignidad⁽¹¹⁾.

El estadio clínico exacto en que el PET CT debe ser realizado con un adecuado balance costo efectividad permanece incierto. Recientemente se han

realizado estudios prospectivos para evaluar la utilidad del PET CT con FDG en estadios clínicos IIA, IIB y IIIA (tablas 1 y 2). De 131 pacientes, 36 estadio IIA, 48 IIB y 47 IIIA, se vieron beneficiados 5.6%, 14.6% y hasta 27.6% de pacientes respectivamente, con el uso del PET CT (ver tablas 1 y 2)⁽²⁰⁾. En un inicio la NCCN recomendaba el uso del PET CT con ¹⁸F-FDG solo en pacientes con sospecha de recurrencia o estadio clínico IV, para la detección de lesiones óseas se refería sólo como un complemento al gammagrama óseo (en casos de duda), la recomendación actual de la NCCN en base a pocos estudios realizados al respecto es realizar el PET CT en pacientes con estadio clínico IIIA ^(19,21). En otro estudio Groheux y colaboradores, reportaron un cambio en la estadificación en pacientes que se encontraban en estadio clínico IIA en 2.3%, en estadio IIB en el 10.7%, en estadio IIIA en 17.5% pacientes en estadio IIB en 36.5% y pacientes en estadio IIIC hasta el 47.1% sufrieron reestadificación posterior al PET CT, lo que modificó el manejo, lo que sugiere ventajas del uso del PET CT en estadios tempranos (a partir del estadio IIB)^(22,23).

En cuanto a la evaluación de la respuesta a la terapia neoadyuvante la mayoría de los estudios han concluido que al existir una respuesta del 50% o mayor de acuerdo al SUV máximo, tras dos ciclos de quimioterapia predice una adecuada respuesta, contrario a lo que ocurre en aquellas pacientes cuya respuesta fue menor al 50% ⁽¹⁹⁾.

Para la evaluación de respuesta a tratamiento, los estudios de imagen son importantes en dos presentaciones: 1) tratamiento sistémico primario de enfermedad locorregional previo a cirugía planeada (terapia neoadyuvante), y 2) tratamiento de cáncer de mama metastásico. Existe una fuerte asociación entre la evidencia de ausencia de enfermedad por PET CT una vez instaurado el tratamiento neoadyuvante y la sobrevida global y el periodo libre de enfermedad^(17,11,24). El PET CT es francamente superior a los estudios de imagen convencionales para evaluar la respuesta al tratamiento de forma global, al finalizar la terapia ⁽²⁵⁾.

En una paciente con cáncer de mama debe sospecharse recurrencia de la enfermedad por los datos clínicos, hallazgos radiológicos o elevación de marcadores tumorales (Ca 15-3, ACE); en estos escenarios el PET CT parece ser mejor que los demás métodos (CT, GO, US, mastografía). EL PET CT es de mucha utilidad para reestadificar a los pacientes y en el caso de recurrencia en cáncer de mama⁽¹¹⁾.

Estadificación TNM para cáncer de mama

Categoría TNM	Datos clínicos
Tumor primario	
Tx	El tumor primario no puede ser evaluado
T0	Sin evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor ≤2cm en su dimensión mayor
T2	Tumor >2cm pero no >5cm en su dimensión mayor
T3	Tumor >5cm en su dimensión mayor
T4	Tumor de cualquier tamaño en su dimensión mayor que invade a la pared torácica y/o la piel (ulceración o nódulos cutáneos)
T4a	Extensión a la pared torácica, sin incluir solo adherencia o invasión al músculo pectoral
T4b	Ulceración y/o nódulos satélites ipsilaterales y/o edema de la piel (piel de naranja), sin cumplir con los criterios para carcinoma inflamatorio
T4c	T4a y T4b
T4d	Carcinoma inflamatorio
Ganglios linfáticos regionales	
Nx	Los ganglios linfáticos no pueden ser evaluados
N0	Sin metástasis a ganglios linfáticos
N1	Metástasis movibles a niveles axilares I y II ipsilaterales
N2	Metástasis a niveles axilares I y II ipsilaterales clínicamente fijas o induradas; o metástasis detectadas clínicamente en la cadena mamaria

	interna ipsilateral en ausencia de evidencia clínica de metástasis axilares
N2a	Metástasis axilares en nivel I y II fijas entre sí (induradas) o a otras estructuras
N2b	Metástasis detectadas clínicamente en la cadena mamaria interna en ausencia de metástasis axilares I y II
N3	Metástasis infraclaviculares ipsilaterales (nivel III axilar), con o sin involucro axilar I y II; o en la cadena mamaria interna ipsilateral con evidencia clínica de metástasis axilares en niveles I y II; o metástasis axilares en ganglios supraclaviculares ipsilaterales, con o sin involucro de la cadena mamaria interna
N3a	Metástasis en ganglios ifraclaviculares ipsilaterales
N3b	Metástasis en ganglios de la cadena mamaia interna ipsilateral y axilares
N3c	Metástasis en ganglios linfáticos supraclaviculares
Metástasis a distancia	
M0	Sin evidencia de metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia

***Tabla 1: estadificación TNM (Tumor Node Metastasis) para cáncer de mama**

Estadios clínicos TNM para cáncer de mama de acuerdo al AJCC

Estadio	Categoría T	Categoría N	Categoría M
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T0	N1mi	M0
	T1	N1mi	M0
IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0

IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
IIIB	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
	T4	N0	M0
IIIC	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
	Cualquier T	N3	M0
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

***Tabla 2: etapa clínica de acuerdo a estadificación TNM en cáncer de mama**

EL PAPEL DE LA GAMMAGRAFÍA ÓSEA Y EL PET CT EN EL CÁNCER DE MAMA.

Las metástasis óseas son la causa más común de morbilidad y mortalidad en los pacientes con cáncer. La médula ósea y el hueso son ambientes con abundante flujo sanguíneo y factores de crecimiento que favorecen el desarrollo de dichas metástasis. Las metástasis óseas ocurren en el 70% de los pacientes con cáncer de mama y próstata, en 30 – 40% de los pacientes con cáncer de tiroides, pulmón y riñón y en sólo 10% de los pacientes con cáncer del tracto gastrointestinal ⁽¹²⁾.

La medicina nuclear siempre ha jugado un papel importante en el diagnóstico de enfermedad ósea metastásica, originalmente con el gammagrama óseo y más recientemente con el PET CT⁽¹⁷⁾. La respuesta tumoral al tratamiento se evalúa por los criterios RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours), sin embargo las lesiones metastásicas óseas no son medibles por RECIST, por lo que el PET CT con FDG y otros radiotrazadores cobra importancia para evaluar la respuesta metabólica de las lesiones óseas, de ahí la importancia de conocer lo relacionado al comportamiento de dichas lesiones con diferentes

radiotrazadores y distintos métodos de evaluación diagnóstica. Cuando los cambios moleculares se detectan de forma temprana durante el tratamiento, esto puede servir como un predictor temprano de respuesta a la terapia, lo que puede dictar la pauta para seguir con el mismo tratamiento o modificarlo⁽²⁶⁾.

Acerca de la utilidad del PET-CT con ¹⁸F-FDG para la evaluación de lesiones óseas en pacientes con cáncer de mama, hay poca bibliografía que apoye o rechace su uso, sin embargo ha sido evaluada por diferentes autores a lo largo del tiempo. En 2001 Ohta y colaboradores estudiaron a 51 mujeres con cáncer de mama metastásico, encontrando una especificidad superior para el PET FDG contra el gammagrama óseo en la evaluación de lesiones óseas (97.6 vs 80.9%), sin diferencias en la sensibilidad (77.6%) pero con una certeza diagnóstica mayor para el PET (94.1 vs 80.3%)⁽⁶⁾.

En el año 2002, Yang y colaboradores compararon la utilidad de ambos métodos (PET y gammagrafía ósea), reportando que la sensibilidad para el PET con FDG fue del 95.2% y la certeza diagnóstica del 94.5%, mientras que para el gammagrama óseo dichos valores correspondieron al 93.3% y 78.7% respectivamente⁽²⁷⁾.

En un metaanálisis realizado por Jiang Rong y colaboradores en enero de 2013, en la Universidad de Sun Yat-sen, Guangzhou, República Popular China, que buscó correlacionar la certeza diagnóstica de ambos estudios, se encontraron únicamente siete artículos que fueron elegibles para ser analizados. Dicho metaanálisis arroja como resultado mayor sensibilidad y certeza diagnóstica para el PET CT con ¹⁸F-FDG al comparar con la gammagrafía ósea⁽²⁸⁾.

Hahn y colaboradores en 2011 evaluaron a 29 mujeres con diagnóstico de cáncer de mama de forma retrospectiva, 21 de ellas con cáncer localmente avanzado y 8 con historia de cáncer avanzado, todas ellas sometidas a los métodos de estadificación inicial recomendados, incluyendo el gammagrama óseo, además de PET CT con ¹⁸F-FDG y resonancia magnética de cuerpo completo, que se utilizó como gold estándar para determinar la naturaleza de las lesiones

discordantes entre los estudios previos. En análisis por lesión, al realizar el análisis estadístico encontraron una sensibilidad del 76% para el gammagrama óseo y del 96% para el PET CT con ^{18}F -FDG, una especificidad del 95% y 92% y una certeza diagnóstica del 84% versus 94% respectivamente, favoreciendo la utilidad del PET CT con ^{18}F -FDG sobre la gammagrafía ósea ⁽²⁹⁾.

En una revisión realizada por Simona Ben Haim y Ora Israel en 2009, los datos recolectados indican que el PET CT con ^{18}F -FDG puede ser de mayor utilidad para detectar lesiones líticas metastásicas por cáncer de mama, en el caso de las lesiones blásticas el PET con FDG pierde sensibilidad pero aporta mayor especificidad, al comparar con el uso de gammagrafía ósea con o sin SPECT CT y PET CT con ^{18}F -NaF (fluoruro de sodio marcado con ^{18}F), por lo que concluyen que de forma global la utilidad del PET CT con ^{18}F -FDG es mayor tanto para detectar lesiones líticas como blásticas ⁽³⁰⁾.

En el año 2005 Koichiro Abe, de la Universidad de Kyushu, Japón, junto a sus colaboradores, realizaron un estudio retrospectivo evaluando la utilidad del PET CT con ^{18}F -FDG en la detección de lesiones óseas en un grupo de 44 pacientes con cáncer de mama, que al comparar con el gammagrama óseo el PET brindó mayor sensibilidad y especificidad, resaltando su utilidad para la evaluación de la infiltración a médula ósea por encima de la gammagrafía, así como su desventaja al evaluar metástasis de tipo blástico ⁽³¹⁾. En este mismo año Takako Nakai y colaboradores evaluaron a 89 pacientes con cáncer de mama por medio de gammagrafía y PET CT con ^{18}F -FDG, evaluando de forma semicuantitativa a través del SUV (standard uptake value) las lesiones de aspecto lítico, blástico y mixtas, encontrando los valores más altos (4.14 ± 2.20) en las lesiones de tipo lítico y concluyendo que el valor del PET CT con ^{18}F -FDG es limitado en lesiones de tipo blástico, sin que se hayan encontrado diferencias significativas con respecto a la gammagrafía ósea ⁽³²⁾.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El presente trabajo pretende determinar la correlación entre los hallazgos evidenciados por PET CT con ^{18}F -FDG y gammagrafía ósea para la evaluación de metástasis óseas en pacientes con cáncer de mama, para conocer las ventajas de utilizar uno u otro método y establecer una recomendación para su uso.

JUSTIFICACIÓN

A lo largo del tiempo se ha establecido la gammagrafía ósea como el método de elección para la evaluación de enfermedad ósea metastásica en pacientes con cáncer de mama, sin embargo la detección de dichas lesiones puede verse sesgada en esta patología en particular debido a que pueden coexistir lesiones líticas o mixtas que no sean detectadas por el método. El PET CT con ^{18}F -FDG se ha reservado como estudio complementario, no obstante sugiere ventajas importantes sobre el gammagrama óseo, principalmente por su resolución, la capacidad de concentrarse en lesiones líticas o mixtas y la posibilidad de acumularse en algunas lesiones de tipo blástico, además de la correlación de los hallazgos metabólicos del PET con los anatómicos de la tomografía computada. Determinando que la evaluación de metástasis óseas puede ser adecuada o incluso mejor con el PET CT sobre el gammagrama óseo, podría evaluarse de una forma integral a las pacientes afectadas con esta patología con un solo estudio.

OBJETIVO PRINCIPAL

Establecer la correlación entre la gammagrafía ósea y el PET CT con ^{18}F -FDG para la detección de metástasis óseas en pacientes con cáncer de mama.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

Evaluar la sensibilidad de cada método en base a la progresión o respuesta al tratamiento determinada por estudios de gabinete, clínica y resultados histopatológicos, en un análisis por lesión.

Caracterizar las lesiones desde el punto de vista tomográfico como líticas, blásticas o mixtas y correlacionarlas con los hallazgos por PET y gammagrafía.

Determinar la relación entre el SUV máximo y la cantidad de lesiones detectadas por gammagrafía ósea.

Establecer la correlación entre los niveles de SUV máximo en las lesiones óseas y el tipo histológico del tumor primario.

MATERIAL Y MÉTODOS

En un análisis observacional, retrospectivo, transversal, se evaluó a las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama que hayan sido sometidas a estudio de metástasis óseas con gammagrafía ósea con metilenedifosfonato marcado con ^{99m}Tc (^{99m}Tc -MDP) y tomografía por emisión de positrones y tomografía computada con fluordesoxiglucosa marcada con ^{18}F (PET CT con ^{18}F -FDG) para establecer la correlación entre ambos estudios y realizar un análisis por lesión que permita determinar el método más certero y con mayor sensibilidad para detectar lesiones óseas.

Los estudios se realizaron en una gammacámara con SPECT CT Infinia Hawkeye 4 (Xeleris functional imaging workstation), de General Electric y un equipo PET CT Discovery ST de 16 cortes (AW volume share 4 sdc). Para la realización del gammagrama óseo no se requirió una preparación especial, se realizó un interrogatorio a cada pacientes para conocer los antecedentes oncológicos y datos que pudieran intervenir con la concentración de los difosfonatos condicionando probables resultados falsos positivos en la imagen (procesos inflamatorios, antecedentes traumáticos o quirúrgicos, patología renal), se administraron 1110 MBq (30 mCi) de metilendifosfonato marcado con ^{99m}Tc por vía intravenosa a las pacientes y se les indicó que se mantuvieran hidratadas posterior a la administración del radiotrazador, adquiriendo imágenes 3 horas después. En el caso del PET CT se preparó a las pacientes con 6 horas de ayuno como mínimo, se realizó un interrogatorio para conocer la historia clínica de la paciente, posibles contraindicaciones para la administración del material de contraste yodado y causas probables de falsos positivos (antecedentes traumáticos, quirúrgicos, inflamatorios) se cuantificó una glucemia menor a 180 mg/dl justo antes de la administración del radiotrazador por vía endovenosa, que se calculó a una dosis de 5.55 MBq (0.15 mCi) por kg de peso, se administró contraste por vía oral e intravenoso en las pacientes en que no hubo contraindicación para el mismo; el tiempo de concentración del radiotrazador fue de 60 minutos, mismo en el que se mantuvo a las pacientes en una habitación con

luz tenue y evitando todo tipo de estímulos. El tiempo de adquisición de las imágenes de PET fue de 2.5 minutos por cama. Los resultados del gammagrama óseo fueron evaluados por un médico nuclear y los del PET CT por un médico nuclear y un médico radiólogo y posteriormente revisados para este trabajo a partir de los sistemas RIS-PACS.

El análisis estadístico evaluó la correlación entre los hallazgos obtenidos por PET CT y los obtenidos por gammagrafía ósea a utilizando la prueba de McNemar (IBM SSPS statistics versión 19). Se calculó la sensibilidad de cada método, así como el valor de p en cada una de las correlaciones establecidas.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes del sexo femenino con antecedente de cáncer de mama metastásico a hueso que se hayan realizado estudios de gammagrafía ósea y PET CT con ¹⁸F-FDG entre el 01 de enero de 2011 y el 31 de marzo de 2014, con menos de 2 meses de separación entre uno y otro.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Pacientes que hayan recibido tratamiento en el transcurso de tiempo entre ambos estudios.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

Pacientes en quienes no se haya podido comprobar con estudios previos o posteriores o con análisis histopatológico los hallazgos reportados por PET CT y gammagrafía.

RESULTADOS

Se evaluó a 52 pacientes del sexo femenino, con una edad promedio de 57.32 años (rango 30 a 84 años), con antecedente de cáncer de mama metastásico a hueso que se sometieron a estudios de gammagrafía ósea con ^{99m}Tc -MDP y PET-CT con ^{18}F -FDG de forma subsecuente, entre el periodo de tiempo establecido. El promedio de días transcurridos entre uno y otro estudio fue de 10.46 días.

ANÁLISIS POR PACIENTE.

Del total de pacientes, en 30 (57.69%) ambos estudios fueron negativos para metástasis óseas, en los restantes 22 (42.31%) se encontraron hallazgos sugestivos de metástasis óseas por gammagrafía, PET-CT o ambas modalidades, del total de estudios considerados positivos, 2 (3.8%) fueron positivos únicamente por gammagrafía y 2 (3.8%) lo fueron únicamente por PET-CT. En los dos estudios positivos por gammagrafía y negativos por PET CT se correlacionó con hallazgos clínicos y estudios de seguimiento en los que se encontró que los sitios con incremento de actividad osteoneogénica correspondían a procesos inflamatorios por antecedentes traumáticos; en cuanto a los dos estudios en que se encontraron hallazgos sólo por PET CT, en uno de ellos se comprobó que correspondían a lesiones metastásicas, mientras que el otro correspondió a un falso positivo (tabla 3).

ANÁLISIS POR LESIÓN.

Se realizó un análisis por lesión de acuerdo al resultado de cada estudio. Se encontraron un total de 334 lesiones óseas por ambos métodos, 150 (44.91%) lesiones por gammagrafía y 184 (55.09%) por PET CT, de las cuales 262 (78.44%) fueron concordantes en ambos estudios. De las lesiones restantes no concordantes, 19 (5.68%) se detectaron únicamente por gammagrafía y 53 (15.86%) por PET CT. Durante el seguimiento clínico y con otros métodos de imagen (CT, RM, PET CT subsecuente) se estableció que del total de lesiones detectadas únicamente por gammagrafía 14/19 (4.1%) correspondieron a falsos

positivos relacionados a procesos inflamatorios, distribuidas en 4 estudios diferentes (9 correspondientes a huesos del cráneo, 2 en clavículas, 2 en húmeros y 1 en fémur); en cuanto al PET CT se encontraron 4/53 lesiones falsas positivas relacionadas a sitios de médula ósea reactiva (1.2%), estos 4 sitios de incremento en el metabolismo correspondientes a un solo estudio. En un paciente en quien se realizó de inicio el PET CT hasta el tercio medio de los muslos, no se detectó una lesión localizada en la epífisis distal del fémur izquierdo, la cual fue visualizada por gammagrafía ósea, sin embargo en dicha paciente el PET CT hizo evidentes lesiones en huesos pélvicos no detectadas por gammagrafía. La sensibilidad global del PET CT fue de 97.18%, mientras que la del gammagrama óseo alcanzó el 89.71% ($p < 0.05$). La tasa global de falsos positivos fue de 12.51% (10.29% para el gammagrama óseo y 2.22% para el PETCT (tabla 4 y 5).

Al correlacionar las 316 lesiones positivas (136 por gammagrafía y 180 por PET CT) con los cambios morfológicos visualizados en el componente tomográfico del PET CT, el gammagrama óseo detectó: 6 lesiones blásticas (1.89%), 100 lesiones mixtas (31.65%), 29 lesiones líticas (9.18%) y 1 zona de incremento en la osteoneogénesis que no correlacionaba con ningún cambio morfológico (0.31%); las lesiones visualizadas por PET CT que concentraban ^{18}F -FDG se clasificaron en: 7 lesiones blásticas (2.22%), 118 lesiones mixtas (37.35%), 51 lesiones líticas (16.14%) y 4 sitios con incremento en la actividad metabólica que no correlacionaron con cambios morfológicos (1.26%) (tabla 6).

De acuerdo a su localización, la mayoría de las lesiones se encontraron en la columna vertebral (torácica y lumbar), el hueso iliaco derecho, los arcos costales, el esternón, sacro y fémur derecho (tabla 7).

Del total de los 19 estudios positivos para actividad ósea metastásica encontrados por PET CT, únicamente se logró obtener el resultado histopatológico de 17, de los cuales 13 correspondieron a carcinoma ductal infiltrante, 3 lobulares invasores y 1 canalicular invasor, sin que existieran diferencias significativas entre el valor de SUV máximo en las lesiones óseas y el tipo histológico.

El SUV máximo promedio fue de 10.04 en las lesiones óseas (rango 5.2-25.9), los sitios que con más frecuencia expresaron mayor metabolismo, de acuerdo al SUV máximo fueron la columna dorsolumbar (7), el esternón (3) y el fémur derecho (3). No se estableció ninguna correlación significativa entre el número de lesiones óseas detectadas por gammagrafía ósea y el nivel de captación de FDG medido a través del SUV máximo. Al correlacionar los sitios de mayor metabolismo con las características morfológicas de la lesión a la que se asocian, se encontró que los sitios de mayor metabolismo correspondieron a: 10 lesiones mixtas, 5 lesiones líticas, 2 lesiones blásticas y 3 sitios con incremento de actividad metabólica no relacionados a cambios morfológicos por tomografía (tabla 8 y 9).

DISCUSIÓN

No muchos estudios han evaluado la correlación entre los hallazgos obtenidos por gammagrafía ósea y PET CT para la evaluación de lesiones óseas metastásicas secundarias a cáncer de mama. La mayoría de estudios que existen al respecto tienen diseños metodológicos muy parecidos al presente, sin embargo evalúan menos variables.

En el estudio realizado por Morris P. y colaboradores en 2010, se correlacionaron los hallazgos obtenidos por gammagrafía ósea y PET CT FDG en la búsqueda de lesiones óseas metastásicas, en 163 pacientes con cáncer de mama localmente avanzado. PET CT y gammagrama óseo fueron en general altamente concordantes para metástasis óseas (81%), en el 19% de los casos fueron discordantes, la mayoría de falsos negativos fueron encontrados con gammagrafía ósea⁽³³⁾. En el presente estudio la concordancia entre ambos métodos correspondió al 92.3%, al realizar el análisis por paciente, contando con la limitante de que sólo se incluyó a 52 pacientes, sin embargo, dicho resultado apunta hacia la ventaja de utilizar el PET CT con FDG para la evaluación y seguimiento de metástasis óseas, teniendo en cuenta que además servirá como un método de estadificación integral para el paciente gracias a su mayor sensibilidad, dada por la mejor resolución, su capacidad de precisar la localización anatómica y aunado a esto caracterizar las lesiones por el componente tomográfico.

En el metaanálisis realizado por Shie Philip y colaboradores en 2008, comparando las propiedades diagnósticas de gammagrafía y PET CT con FDG para la detección de metástasis óseas, se encontró una sensibilidad del 81% con una especificidad del 93% para el PET CT y sensibilidad y especificidad de 78% y 95% para la gammagrafía ósea, resaltando la mayor especificidad del PET CT y su utilidad en el monitoreo de respuesta al tratamiento⁽³⁴⁾. En este trabajo se evaluó únicamente la sensibilidad de ambos métodos, la que correspondió a un 97.78% para el PET CT y 89.71% para el gammagrama óseo, apoyando lo que la mayoría de los estudios reportan a este respecto.

Uematsu y colaboradores realizaron un análisis por lesión en 15 pacientes, determinando la naturaleza de las lesiones de acuerdo a otros estudios de imagen y la evolución clínica del paciente, encontrando una sensibilidad del 85% para el SPECT y de solo el 17% para el PET (ambos no incluían el componente CT como parte de la evaluación), sin diferencias significativas en cuanto a la especificidad. Al realizar la clasificación de acuerdo a las características tomográficas de la lesión el SPECT encontró 92% de metástasis osteoblásticas y 35% de metástasis osteolíticas, mientras que el PET detectó sólo 6% de metástasis osteoblásticas y 90% de metástasis osteolíticas⁽³⁵⁾. Los resultados de sensibilidad fueron mayormente favorables en nuestro estudio, así como en los metaanálisis que se han realizado con la bibliografía disponible, mientras que el PET CT y el gammagrama óseo detectaron respectivamente 7 y 6 lesiones blásticas, 51 y 29 lesiones líticas y 118 y 100 lesiones mixtas.

En un estudio publicado por Young Du y colaboradores en el 2007, se monitorizaron las lesiones óseas con PET CT / FDG, evaluando la utilidad clínica de FDG de acuerdo a las presentaciones radiológicas de las metástasis óseas. Evaluaron a 67 pacientes con lesiones óseas morfológicas o con incremento del metabolismo (aún sin cambios anatómicos), encontrando que la mayoría de lesiones osteolíticas (93.5%) y de patrón mixto (81.8%) presentaban incremento en la captación de FDG, así como menos lesiones blásticas (61%). Concluyeron que la captación de FDG en lesiones óseas refleja la actividad tumoral inmediata, basados en la respuesta a la terapia que presentaban, mientras que los cambios morfológicos varían en gran medida de acuerdo a cada paciente⁽³⁶⁾. A pesar de que efectivamente los cambios morfológicos son variables, en este estudio pudimos observar como la mayoría de lesiones mixtas y líticas fueron las que concentraron FDG, sin embargo hubo algunas lesiones puramente blásticas con hipermetabolismo y algunas lesiones puramente líticas con incremento de actividad osteoneogénica, contrario a lo que se ha publicado en la mayoría de la literatura, lo que sugiere estudiar estos fenómenos a nivel molecular para esclarecer la razón de esto. El hecho de que ambos métodos hayan detectado tanto lesiones líticas, como lesiones blásticas, incrementa su sensibilidad.

CONCLUSIONES

El PET CT con ^{18}F -FDG, mostró superioridad sobre el gammagrama óseo para la detección de lesiones óseas metastásicas en pacientes con cáncer de mama, su sensibilidad fue mayor, haciendo notar, sin embargo, que la sensibilidad calculada para el gammagrama óseo es adecuada y puede utilizarse cuando el acceso al PET CT llega a ser difícil.

El PET CT con FDG mostró superioridad al detectar tanto lesiones líticas, mixtas y blásticas sobre el gammagrama óseo con MDP.

No se pudo establecer una correlación entre la cantidad de lesiones óseas detectadas por gammagrafía y el SUV máximo en las lesiones óseas evaluado por PET CT. Tampoco hubo correlación significativa entre el tipo histológico de la lesión primaria y el SUV máximo. Esto pudo deberse a la muestra pequeña de pacientes con la que se trabajó (22 casos en análisis por paciente).

En lugares en los que se cuenta con PET CT con ^{18}F -FDG, se recomienda utilizar dicho método por encima de la gammagrafía ósea, para la evaluación de lesiones óseas metastásicas en pacientes con cáncer de mama.

ANEXO I

TABLAS

Análisis por paciente.

Método	PET CT (+)	PET CT (-)	Total
Gammagrama óseo (+)	18	2	20
Gammagrama óseo (-)	2	30	32
Total	20	32	52

Análisis por lesión.

Método	PET CT (+)	PET CT (-)	Total
Gammagrama óseo (+)	136	14	150
Gammagrama óseo (-)	44	4	48
Total	180	28	198

Método/Seguimiento	Positivas	Negativas	Total	Sensibilidad	Falsos positivos
Gammagrama óseo	136	14	150	89.71%	10.29%
PET CT	180	4	184	97.78	2.22%
Total	326	28	354	----	----

Tabla 6. Correlación de las lesiones óseas con los hallazgos tomográficos					
Método/Lesión	Blásticas	Mixtas	Líticas	Sólo captación	Total
Gammagrama óseo	6	100	29	1	136
PET CT	7	118	51	4	180
Total	13	218	80	5	316

Tabla 7. Sitios de mayor hipermetabolismo	
Localización	Número
Columna torácica	5
Esternón	3
Fémur derecho	3
Columna lumbar	2
Pelvis	2
Fémur izquierdo	1
Costales derechos	1
Escápula izquierda	1

Tabla 8. Correlación entre el SUV máximo por PET CT y la cantidad de lesiones óseas detectadas por gammagrafía

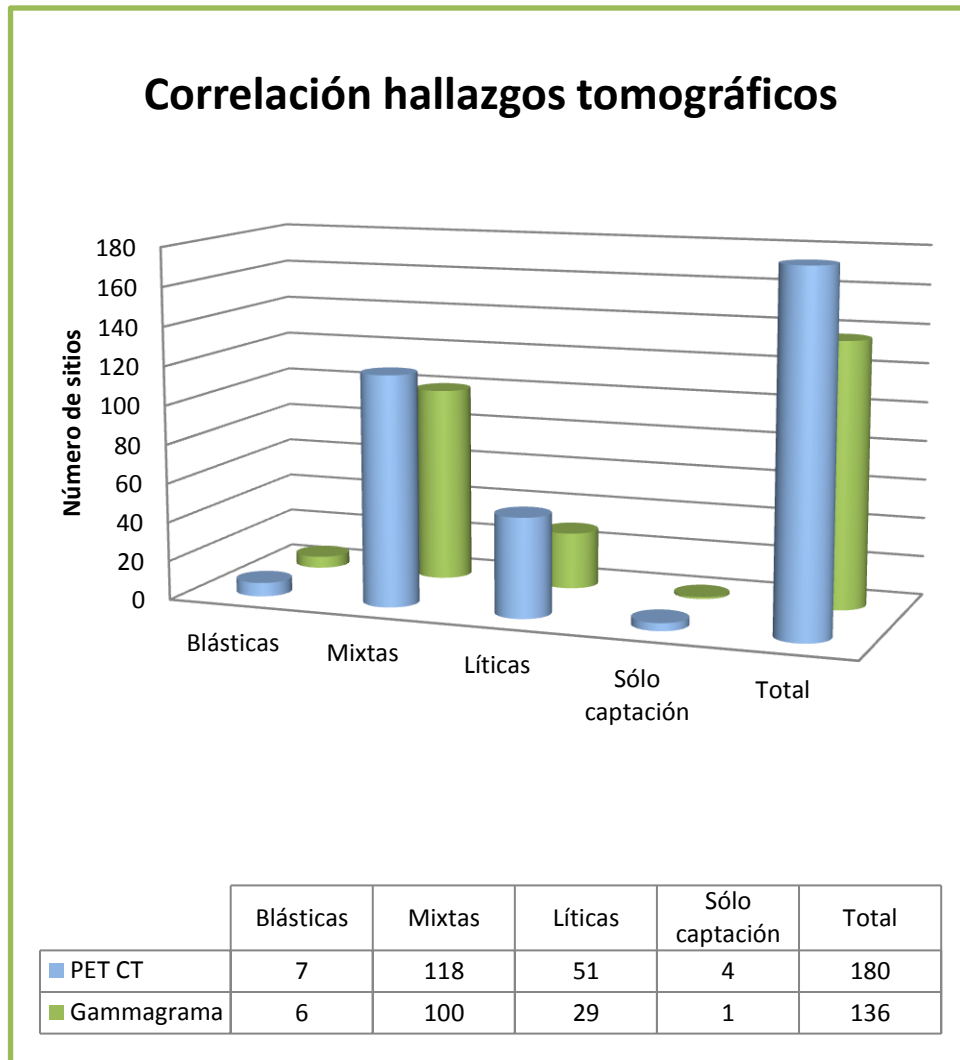
Número de lesiones (gammagrama óseo)	SUV máximo (PET CT)	Sitio de mayor metabolismo
28	8.8	Fémur derecho
28	9.5	Fémur bilateral
18	11.7	Esternón
14	6.2	L4
13	14.2	Fémur izquierdo
11	9.2	T5
5	5.7	Fémur derecho
4	8.7	Fémur izquierdo
3	25.9	L1
2	11.5	T4
2	15.2	T8
2	10	Fémur derecho
2	5.9	Iliaco derecho
1	13.6	Esternón
1	7.9	Arcos costales
1	7.9	Escápula izquierda
1	8.1	Esternón
1	5.6	Isquion derecho

Tabla 9. Sitios de mayor metabolismo de acuerdo a las características tomográficas de las lesiones.

Característica	Número de lesiones
Mixtas	10
Líticas	5
Blásticas	2
Sin cambios morfológicos	3

ANEXO II

GRÁFICOS



Gráfica 1. Correlación entre los sitios hipermetabólicos y osteoneogénicos con los hallazgos tomográficos.

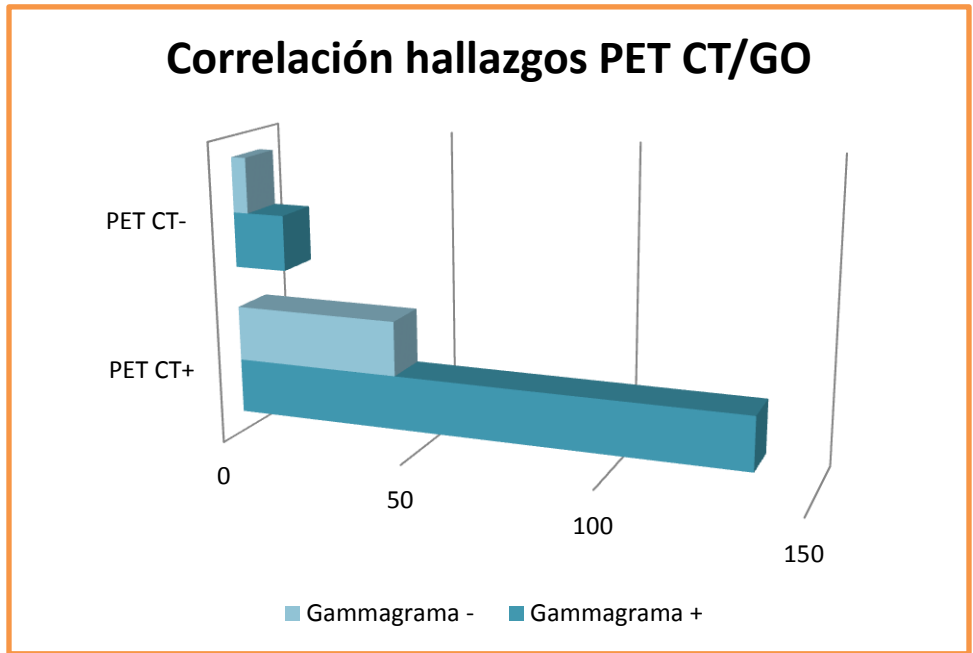
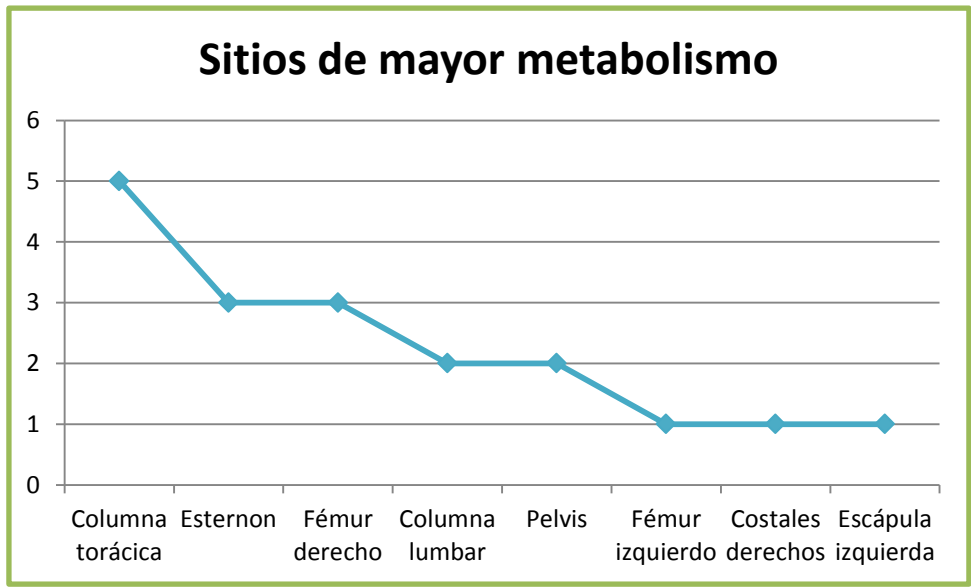


Gráfico 2. Correlación por lesión de hallazgos por gammagrafía ósea y PET CT.



Gráfica 2. Localización tomográfica de los sitios de mayor metabolismo.

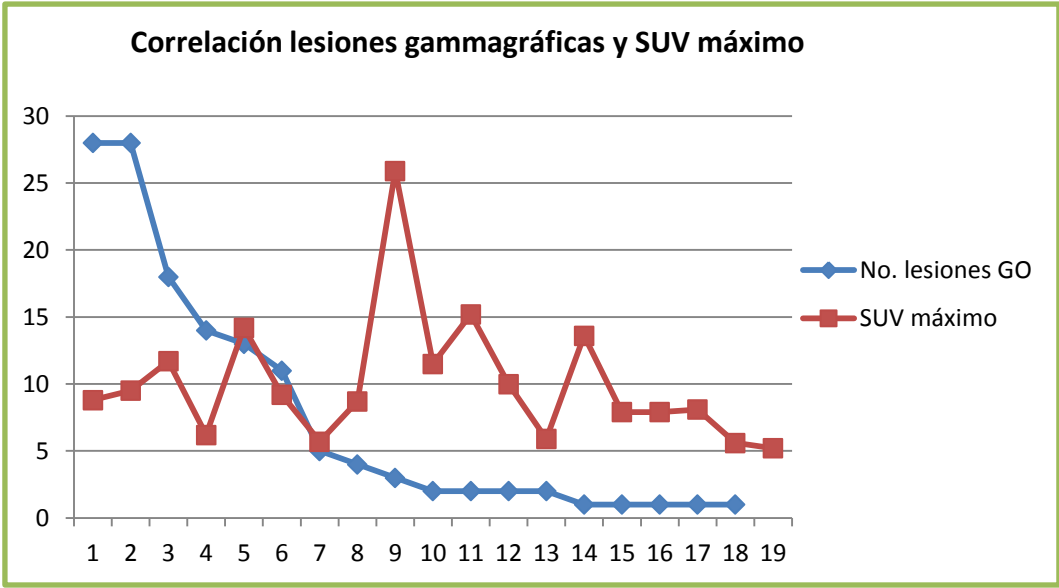
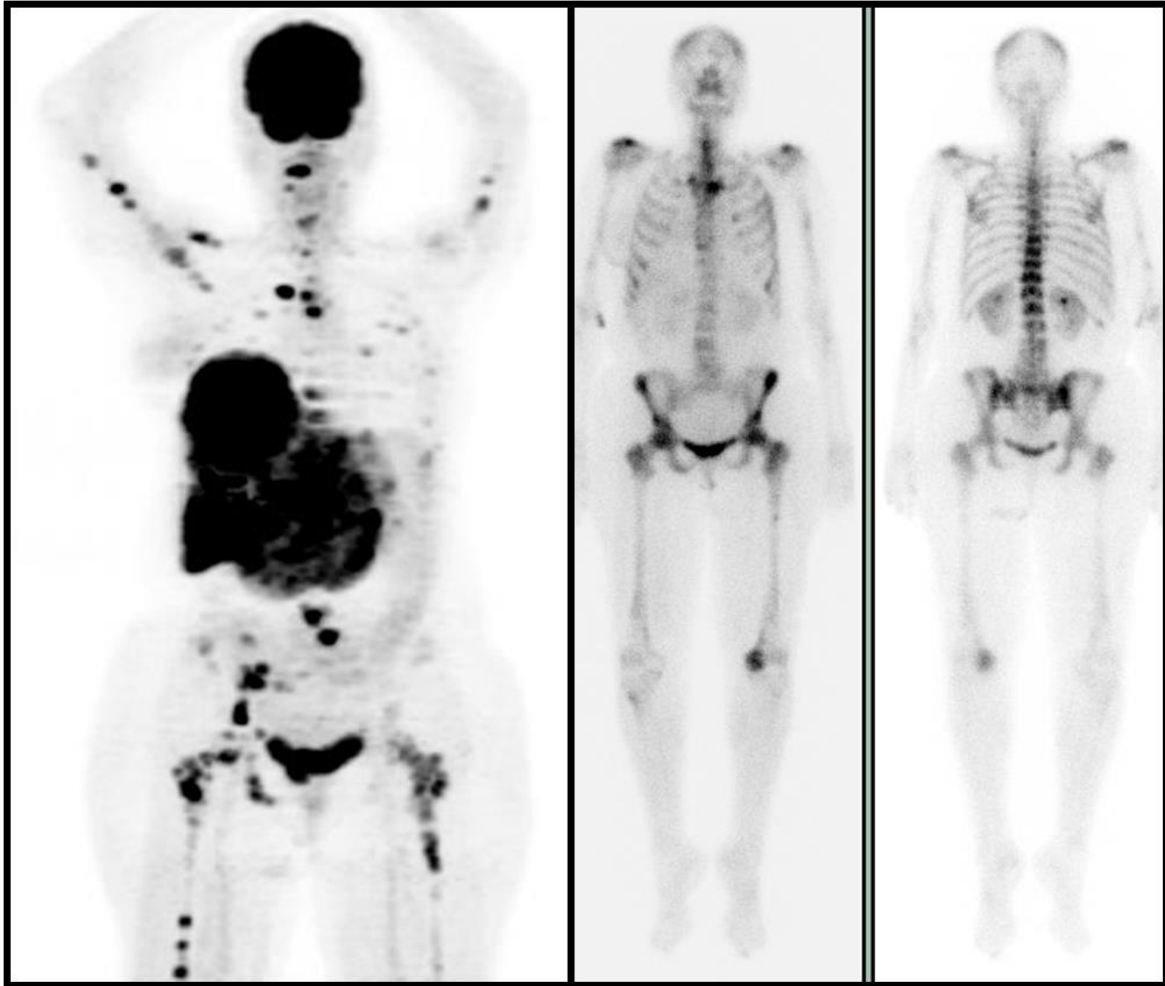


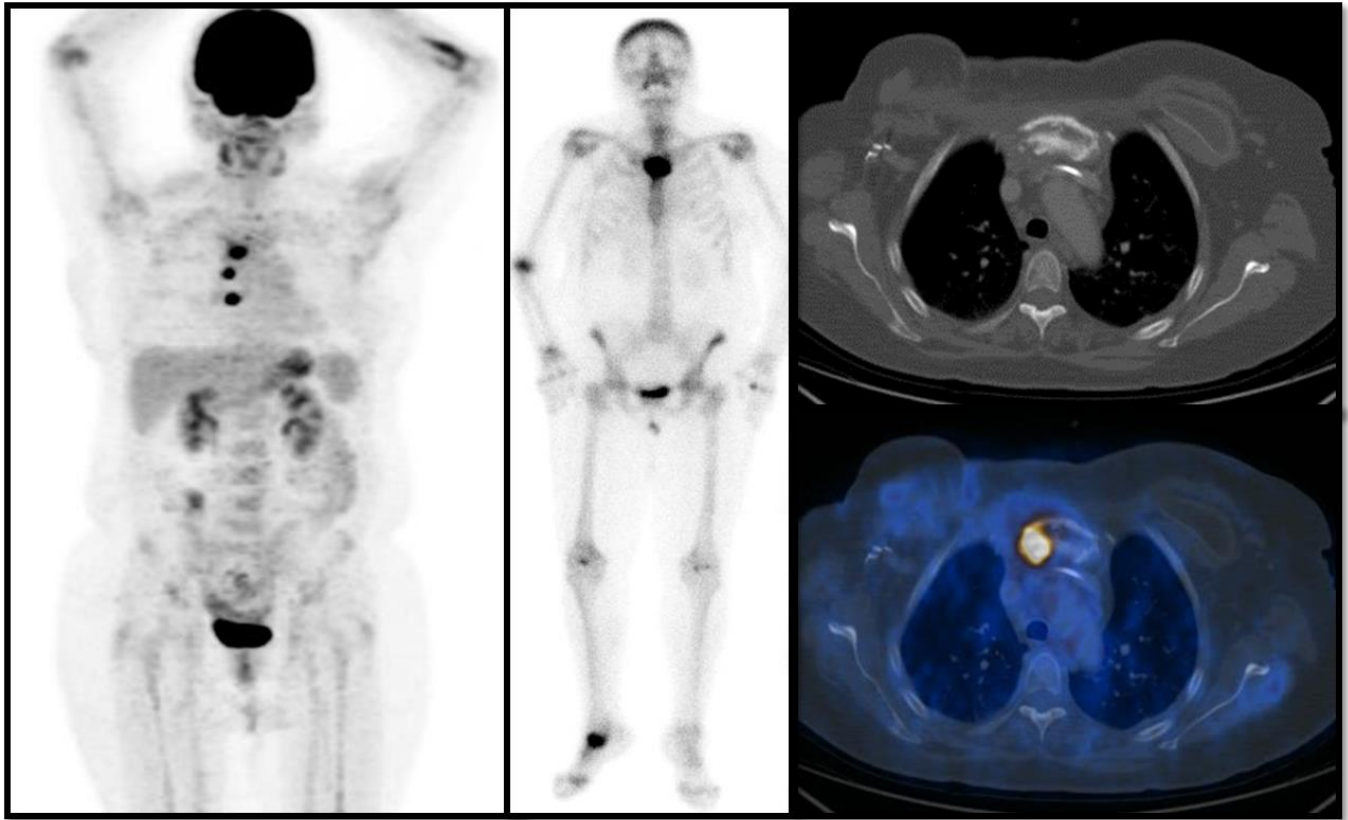
Gráfico 3. Correlación entre lesiones gammagráficas y SUV máximo. No existió correlación significativa.

ANEXO III

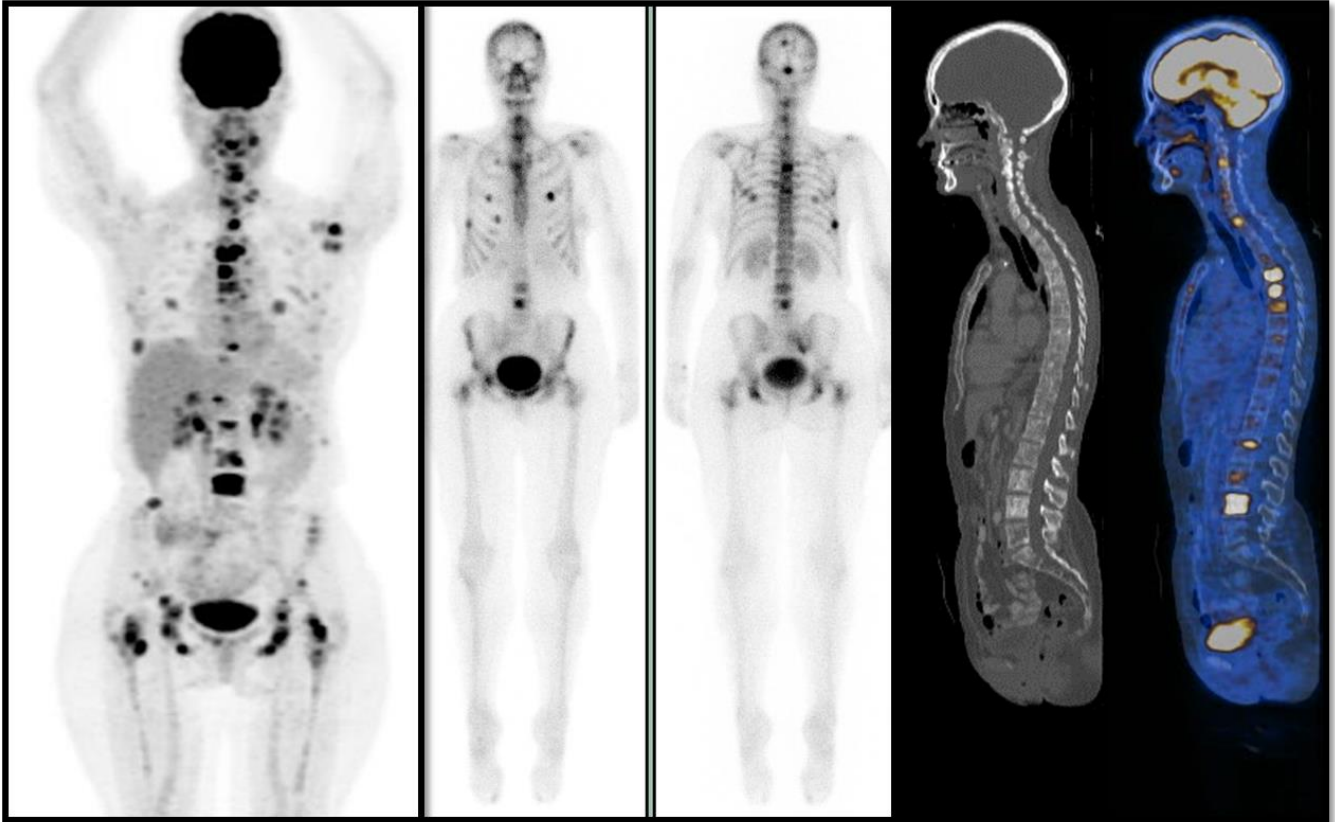
IMÁGENES



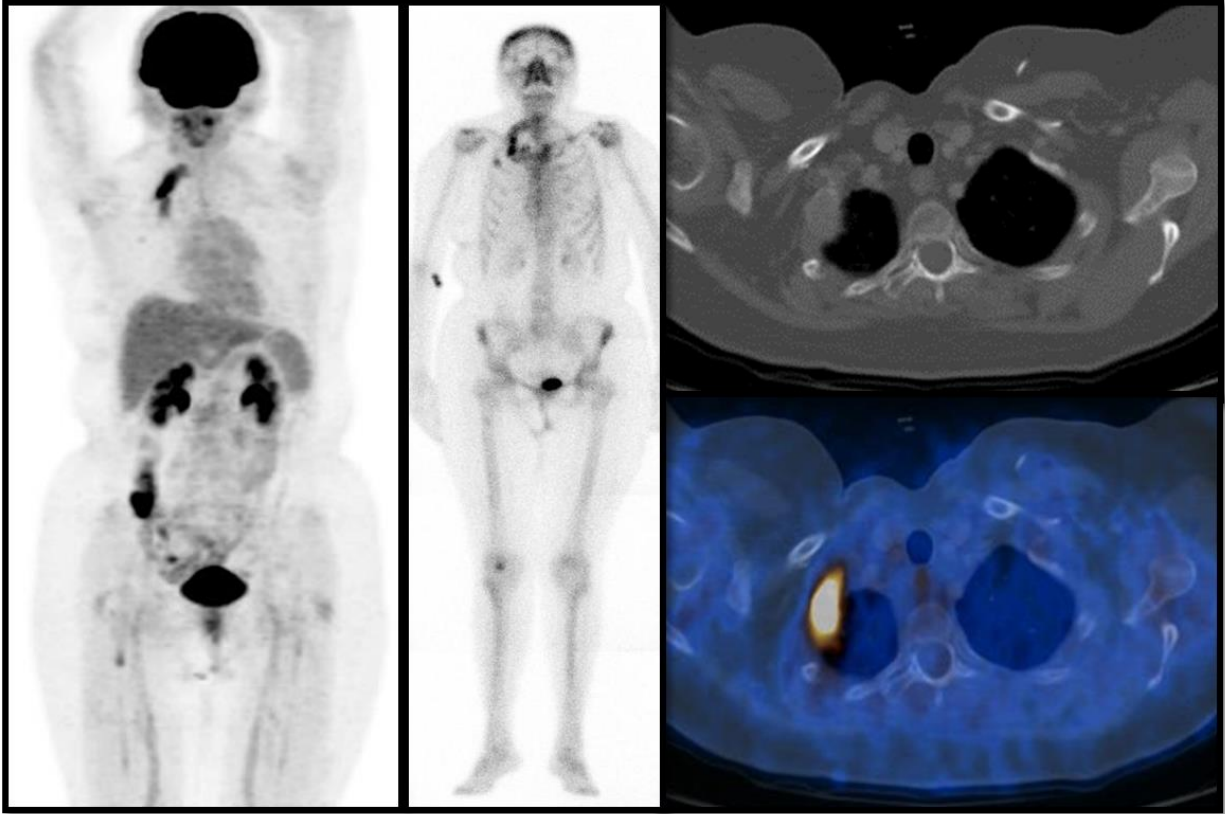
Caso1. Femenino de 55 años, con diagnóstico de cáncer de mama ductal infiltrante metastásico de 12 años de evolución. Las diferencias en la resolución y detección de lesiones óseas son notables al comparar la proyección de máxima intensidad del PET CT con el rastreo óseo, siendo mucho mayor la sensibilidad para el primer método. De acuerdo a los hallazgos tomográficos las lesiones óseas encontradas eran mixtas.



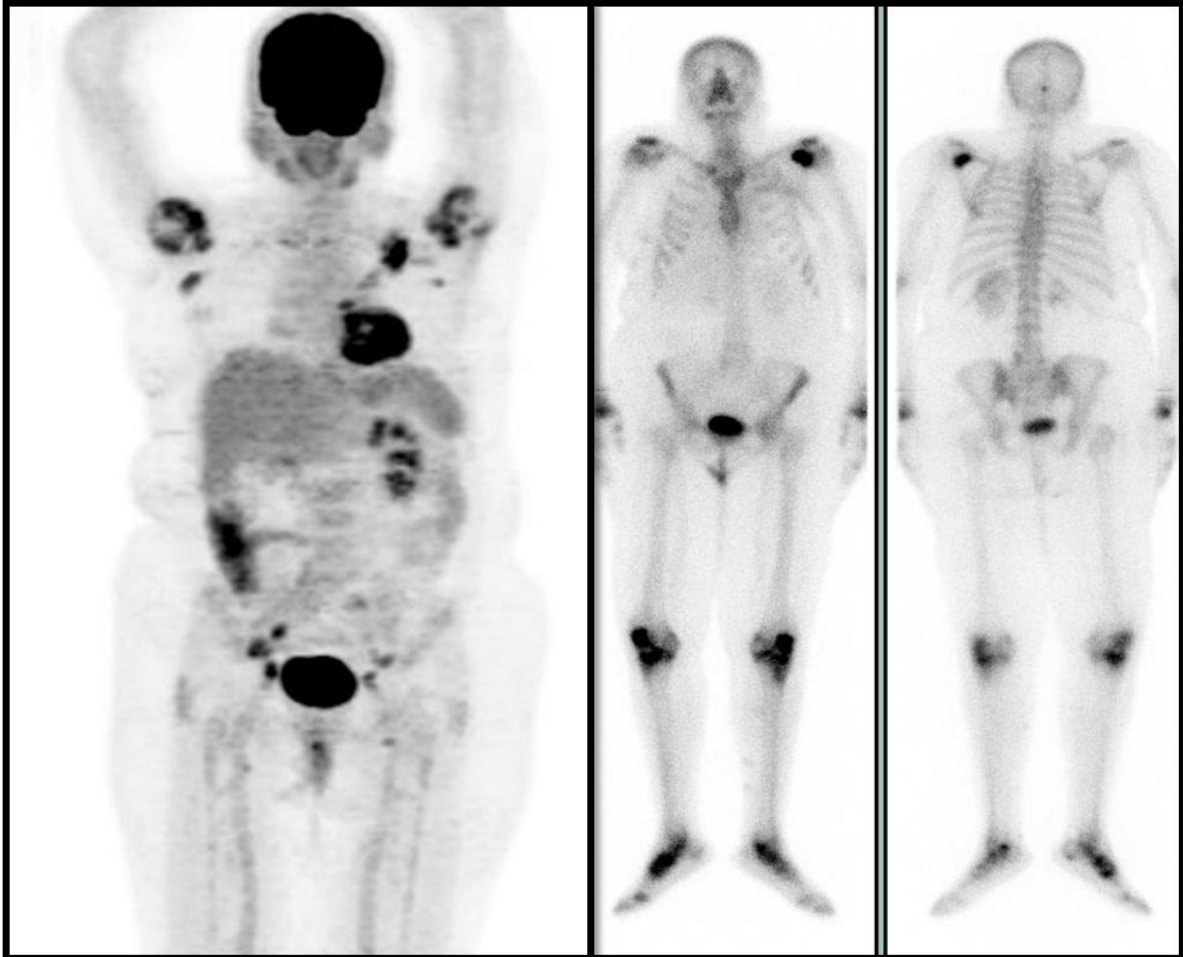
Caso 2. Femenino de 63 años con carcinoma de mama ductal infiltrante, triple negativo, de 2 años de evolución. Se observa una lesión lítica en el esternón con intenso incremento de actividad metabólica que además muestra intenso incremento en la actividad osteoneogénica en las imágenes gammagráficas.



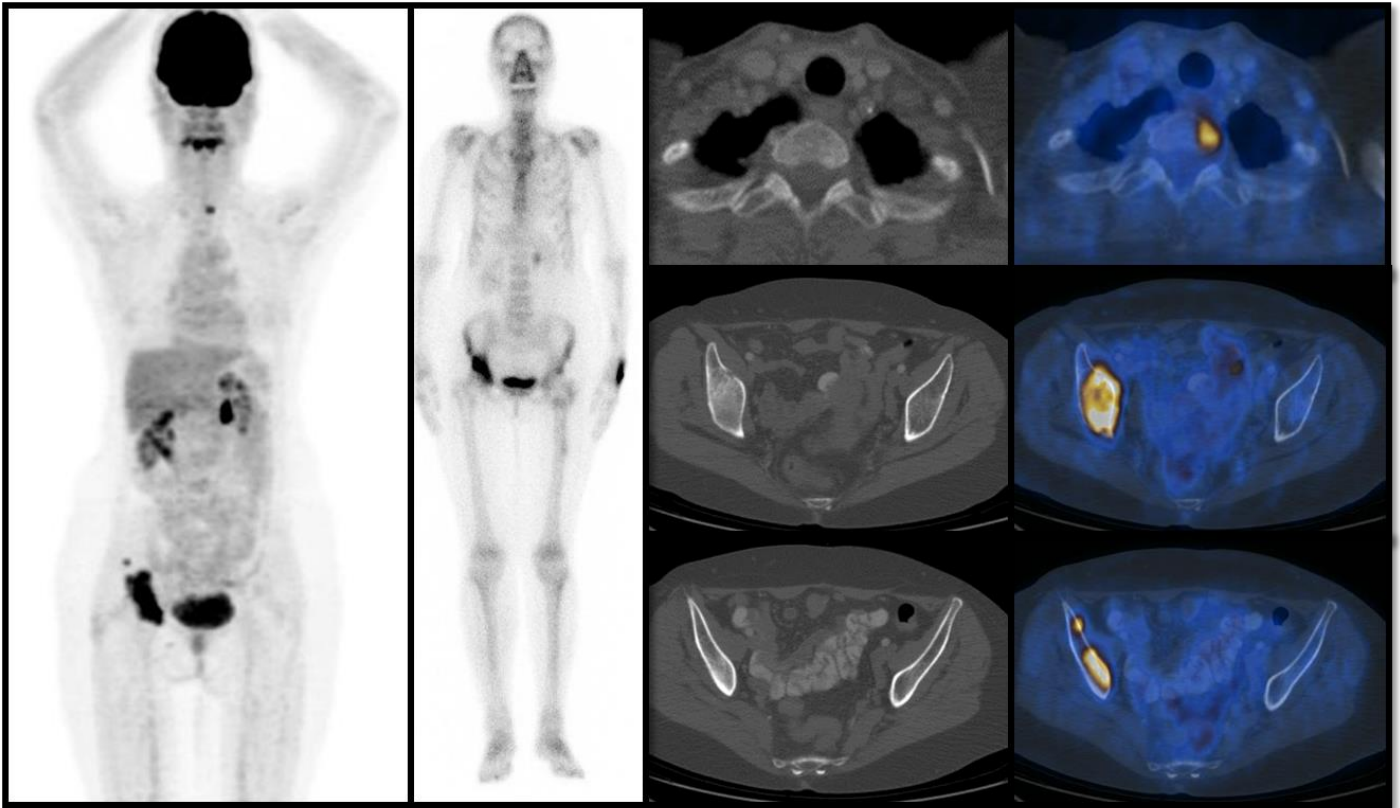
Caso 3. Lesiones óseas mixtas en una paciente de 62 años con antecedente de cáncer de mama lobular invasor de 13 años de evolución. Además de que la detección de lesiones óseas es mayor con el PET CT con 18F-FDG, las zonas de actividad osteoneogénica incrementada localizadas en cráneo, que por gammagrafía ósea habían resultado positivas para enfermedad metastásica, no correlacionaron con cambios morfológicos y en los estudios subsecuentes (RM, PET CT) no se pudo documentar enfermedad metastásica a ese nivel, por lo que fueron clasificadas como falsos positivos.



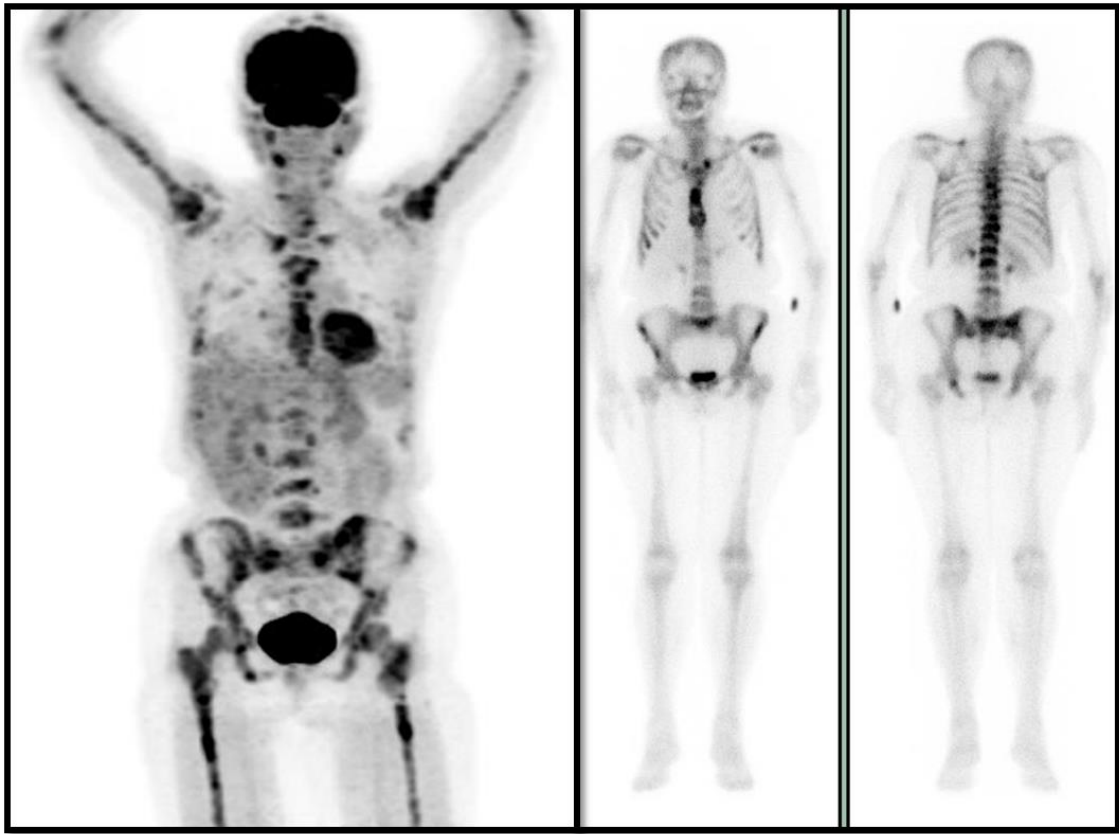
Caso 4. Femenino de 62 años con historia de cáncer de mama de 20 años de evolución. Se observa una lesión lítica en el segundo arco costal izquierdo con intenso incremento en el metabolismo, que muestra además intenso incremento en la actividad osteoneogénica.



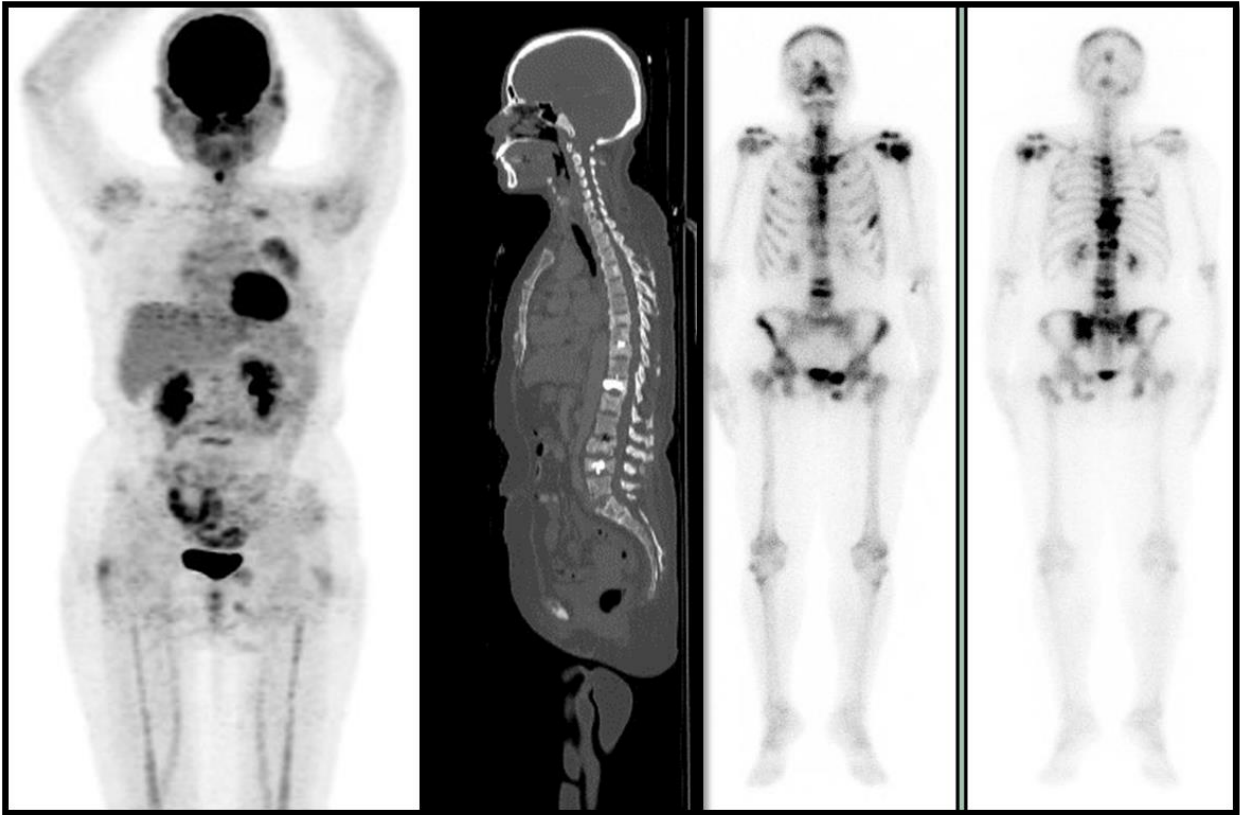
Caso 5. Femenino de 63 años con diagnóstico reciente de cáncer de mama, con patología articular inflamatoria de larga evolución. El gammagrama óseo pone de manifiesto los cambios inflamatorios en grandes articulaciones, pero no hace evidentes lesiones en pelvis y escápula izquierda.



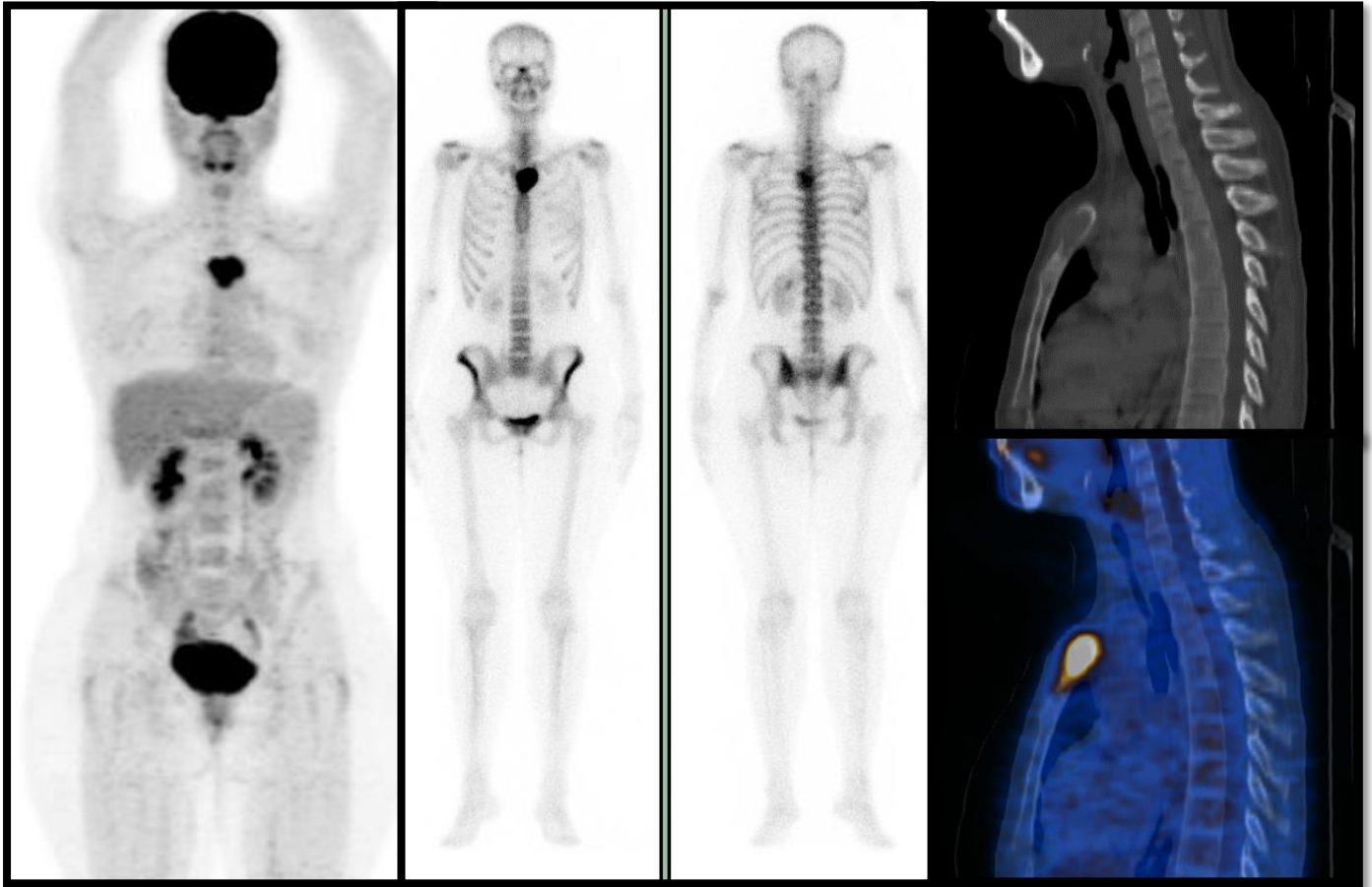
Caso 6. Paciente femenino de 62 años cáncer de mama de 18 años de evolución, presenta lesiones blásticas en articulación coxofemoral derecha hipermetabólicas, que además expresan incremento intenso en la actividad osteoneogénica. Sin embargo, el estudio PET CT con FDG hace evidentes zonas focales de incremento en la actividad metabólica en T2 e iliaco derecho, que no muestran cambios morfológicos y no son identificados en el rastreo óseo con MDP.



Caso 7. Femenino de 73 años, cáncer de mama metastásico de 4 años de evolución. Las diferencias en la captación de FDG y MDP son notables. Las zonas de hipercaptación de MDP son menores que lo visualizado por PET CT. El hipermetabolismo en esqueleto axial, de patrón heterogéneo, corresponde a concentración por médula ósea, compatible con infiltración, dichos cambios no visualizados por gammagrafía.



Caso 8. Paciente femenino de 55 años de edad, con diagnóstico de cáncer de mama ductal infiltrante, de 2 años de evolución. El gammagrama óseo muestra intenso incremento de actividad osteoneogénica de predominio en esqueleto axial, el PET CT muestra múltiples fracturas en cuerpos vertebrales, en algunas de ellas con cambios por vertebroplastia, el metabolismo es de características normales. El seguimiento demostró la ausencia de enfermedad ósea metastásica.



Caso 9. Femenino de años, antecedente de cáncer de mama de años de evolución. En el estudio PET CT con ^{18}F -FDG se identifica una lesión lítica que muestra intenso incremento de actividad metabólica; dicha lesión se asocia a incremento de actividad osteoneogénica en la gammagrafía ósea con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP, contrario a lo que se esperaría, por la naturaleza de la lesión.

BIBLIOGRAFÍA

1. Breast Cancer Facts and Figures 2013 – 2014. American cancer society.
2. Estadísticas a propósito del día mundial contra el cáncer. Instituto Nacional de Geografía y Estadística (INEGI) 2013. México, D.F.
3. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) 2012.
4. William B. Eubank, David A. Mankoff. Evolving role of positron emission tomography in breast cancer imaging. *Semin Nuc Med* 35:84-99, 2005.
5. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guideline, version 3.2014.
6. Ohta M., Tokuda Y., Suzuki Y., et al. Whole body PET for the evaluation of bony metastases in patients with breast cancer: comparison with ^{99m}Tc-MDP bone scintigraphy. *Nuclear Medicine Communications*, 2001, 22, 875-879.
7. Roberts C., Daffner R., Weissman B. ACR appropriateness criteria on metastatic bone disease. *J Am Coll Radiol* 2010;7:400-409.
8. Toung P., Lemeshko S., Mahoney M., et al. ACR Appropriateness criteria stage I breast carcinoma. *J Am Coll Radiol* 2012;9:463-467.
9. Vassiliou V., Glaudemans A. and Signore A. Bone metastases: a translational and clinical approach, cancer metastases – biology and treatment. Springer science 2014.
10. Sandip Basu, Thomas C. Kwec, Suleman Surti, et al. Fundamentals of PET and PET CT imaging. *Ann N.Y. Acad Sci* 10.1111:449-6632. 2011.
11. Grogheux D., Espié M., Giacchetti S., et al. Performance of FDG PET/CT in the clinical management of breast cancer. *Radiology*:266;2; 388-405(2013).
12. Lin C., Chen Y., Chang C., et al. Bone metastasis versus bone marrow metastasis? Integration of diagnosis by ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission/computed tomography in advanced malignancy with super bone scan: two case reports and literature review. *Kaohsiung Journal of Medical Sciences* (2013) 29,229-233.
13. Suleman S. Radionuclide methods and instrumentation for breast cancer detection and diagnosis. *Semin Nucl Med* 43:271-280 (2013).

14. Newell M., Birdwell R., D'Orsi C., et al. ACR appropriateness criteria on nonpalpable mammographic findings (excluding calcifications). *J Am Coll Radiol* 2010;7:920-930.
15. Moadel R.M. Breast cancer imaging devices. *Semin Nucl Med* 41:229-241 (2011).
16. Hannah M. Tinden, Farrokh Dehdashti. Novel methods and tracers for breast cancer imaging. *Semin Nucl Med* 43:324-329. 2013.
17. Mankoff D.A. Radionuclide breast cancer imaging 2013: state of the art. *Semin Nucl Med* (43):4,268-270,2013.
18. Kumar R., Chauhan A., Zhuang H., et al. Clinicopathologic factors associated with false negative FDG-PET in primary breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment* (2006) 98:267-274.
19. Rosen E., Eubank W., Mankoff D. FDG PET, PET/CT, and breast cancer imaging. *Radiographics* 2007; 27:S215-S229.
20. Groheux D., Giacchetti S., Espié 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* 2011;52(10):1526-1534.
21. Turpin A., Mailliez A. Vennin P. What do clinicians do with the results of the systematic staging imaging at the time of breast cancer diagnosis? *GYOBFE* 2530;1-6 (2013).
22. Groheux D., Hindié E., Delord M, et al. Prognostic impact of 18FDG-PET-CT findings in clinical stage III and IIB breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:1879–1887.
23. Lee J.H. Radionuclide methods for breast cancer staging. *Semin Nucl Med* 43:294-298 (2013).
24. Pius F., Lan X., Hassan K., et al. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography in monitoring the response of breast cancer to neoadjuvant chemotherapy: a meta-analysis. *Clinical Breast Cancer* 4:271-9 (2013).
25. Kostakoglu L. Radionuclide response assessment of breast cancer. *Semin Nucl Med* 43:299-316 (2013).

26. Bensch F., Van Kruchten M., Lamberts L., et al. Molecular imaging for monitoring treatment response in breast cancer patients. *European Journal of Pharmacology*, 717 (2013) 2-11.
27. Yang S., Liang J., Lin F., et al. Comparing whole body ¹⁸F-2-deoxyglucose positron emission tomography and technetium-99m methylene diphosphonate bone scan to detect bone metastases in patients with breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* (2002) 128:325-328.
28. Rong J., Wang S., Young M., et al. Comparison of ¹⁸FDG PET-CT and bone scintigraphy for detection of bone metastases in breast cancer patients. A meta-analysis. *Surgical Oncology* 22(2013)86-91.
29. Steffen Hahn, Till Heusner, Sherko Kümmel, et al. Comparison of FDG-PET/CT and bone scintigraphy for detection of bone metastases in breast cancer. *Acta Radiol* 2011. 52:1009.
30. Simona Ben-Haim, Ora Israel. Breast cancer: Role of SPECT and PET imaging bone metastases. *Sem Nucl Med* 39:408-415. 2009.
31. Koichiro Abe, Masayuki Sasani, Yasuo Kuwabara, et al. Comparison of ¹⁸FDG-PET with ^{99m}Tc-HMDP scintigraphy for the detection of bone metastases in patients with breast cancer. *Annals of Nuclear Medicine* 19;7;573-579. 2005.
32. Takako Nakai, Chio Okuyama, Tkao Kubota, et al. Pitfalls of FDG-PET for the diagnosis of osteoblastic bone metastases in patients with breast cancer. *Eur Jour Nucl Med Mol Imag* 32;11:1253-1258. 2005.
33. Morris P., Lynch C., Feeney J., et al. Integrated positron emission tomography/computed tomography may render bone scintigraphy unnecessary to investigate suspected metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* (2010)28:3154-3159.
34. Shie P., Cardarelli R., Brandon D., et al. Positron emission tomography and bone scintigraphy in the detection of bone metastases in patients with breast cancer. *Clin Nucl Med* 2008;33: 97-101.

35. Uematsu T., Yuen S., Yukisawa S., et al. Comparison of FDG PET and SPECT for detection of bone metastases in breast cancer. *AJR* 2005;184:1266-1273.
36. Du Y., Cullum I., Illidge T., et al. Fusion of metabolic function and morphology: sequential [18F]Fluorodeoxyglucose Positron-Emission Tomography / Computed Tomography studies yield new insights into the natural history of bone metastases in breast cancer. *J Clin Oncol* (2007)25:3440-3447.