



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

CURSO DE ESPECIALIDAD EN MEDICINA NUCLEAR

PET dedicado de mama y PET/CT en la determinación
de la respuesta al tratamiento en cáncer de mama
localmente avanzado en el Instituto Nacional de
Cancerología

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

ESPECIALISTA EN MEDICINA NUCLEAR

PRESENTA:

DRA. IRMA SOLDEVILLA GALLARDO

DIRECTOR DE TESIS



MÉXICO, D.F.

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.

PET dedicado de mama y PET/CT en la determinación de la respuesta al tratamiento en cáncer de mama localmente avanzado en el Instituto Nacional de Cancerología



Dr. David Antonio Arguelles Pérez

R3 Medicina Nuclear

Asesora: Dra. Irma Soldevilla Gallardo

Medico Adscrita al Servicio de Medicina Nuclear del Instituto Nacional de Cancerología.

Tabla de contenido

ANTECEDENTES O MARCO TEÓRICO.....	4
Introducción	4
Modalidades de imagen en la evaluación del cáncer de mama PET/CT vs PEM	6
Tomografía por emisión de positrones (PET).....	6
Mastografía por emisión de positrones (PEM).....	7
Evaluación de la Respuesta a la Quimioterapia en Cáncer de mama.....	8
Evaluación por imagen Convencional de la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante.....	13
Evaluación de la respuesta al tratamiento por medicina Nuclear: PET/CT	16
Respuesta metabólica a la terapia neoadyuvante:	17
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	20
JUSTIFICACION.....	20
OBJETIVO GENERAL.....	21
OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	22
HIPÓTESIS	22
METODOLOGIA	22
Bibliografía	32

ANTECEDENTES O MARCO TEÓRICO

Introducción

Cáncer de mama es el cáncer más común a mujeres a nivel mundial, con alrededor de 1.38 millones de diagnósticos anuales. 460 000 muertes fueron reportadas en 2008, de las cuales 269 000 (58%) fueron en países de mediano y bajo ingreso, y 68 000 (15%) fueron en personas entre 15 y 49 años de edad en países de bajo ingreso. ⁱ

Las tendencias mundiales de 1980, para 2010, muestran que tanto la incidencia y la mortalidad han aumentado; Sin embargo, las tasas han aumentado más rápido en los países de mediano y bajo ingreso, empeorando así la carga de enfermedad evitable, invalidez y muerte en las personas pobres. El cáncer de mama debe ser detectado y tratado tan pronto y mejor posible. ¹

Las mayores tasas de incidencia se encuentran en Europa y Norteamérica. México se ubica en nivel intermedio de incidencia, sin embargo con tendencia ascendente y elevada mortalidad, determinadas por la edad poblacional, el aumento de los factores de riesgo y la falta de un programa de detección oportuna integral.ⁱⁱ

Al igual que otros países de mediano ingreso, la mortalidad por cáncer aumentó en México, de 58 por cada 100 000 habitantes en 1998, a los 67 por 100 000 en 2008. Desde 2006, el cáncer de mama ha sido la principal causa de mortalidad por cáncer en las mujeres mexicanas, representando el 14% de las muertes relacionadas con el cáncer. En 2010, México estimó que unos 14.000 nuevos casos de cáncer de mama. La predicción de GLOBOCAN para 2030, 24 386 mujeres serán diagnosticadas y morirá 9 778 (40%) con cáncer de mama en México, hace que esta enfermedad un desafío importante para el sistema de salud.^{1,iii}

Los modelos matemáticos sugieren que mediante la utilización de estudios de tamizaje como la mastografía se ha logrado una mejoría en la detección temprana del cáncer de mama^{iv}; sin embargo, éste método de imagen que se basa en la detección de alteraciones morfológicas puede no ser tan eficaz en el seguimiento de las pacientes. Es por eso que el advenimiento de nuevas técnicas de imagen molecular son de mayor utilidad al permitir una mejor caracterización del comportamiento biológico posterior a la terapia y así lograr una personalización del tratamiento.^v

Modalidades de imagen en la evaluación del cáncer de mama PET/CT vs PEM

Tomografía por emisión de positrones (PET).

La Tomografía por emisión de positrones (PET) es una modalidad de imagen que combina tomografía computada con medicina nuclear en una misma imagen y permite adquirir en forma simultánea un estudio morfológico y funcional.^{2,8} Utiliza radiotrazadores emisores de positrones en corregistro con imagen tomográfica para proveer datos sobre cambios bioquímicos in vivo, como, metabolismo, flujo sanguíneo y estatus de receptores.^{vi}

La mayor parte de la imagenología con PET se basa en el uso del radiotrazador ¹⁸F-fluorodeoxiglucosa (FDG), que permite la diferenciación tisular, mediante la estimación del metabolismo de glucosa. La FDG es tomada por transportadores de glucosa y es atrapada en células después de su fosforilación por la enzima hexoquinasa, mostrando mayor acumulación en células con una mayor tasa de captación y fosforilación. Su aplicación en cáncer resulta de la teoría que establece que las células tumorales tienen un incremento de la captación de FDG, comparado con los tejidos normales, secundario a un incremento en la tasa de glicolisis.^{7,9}

Además de la obtención de la imagen cualitativa, se puede cuantificar el grado de captación de radiotrazador usando el Valor Estandarizado de Captación (SUV), corregido por el peso corporal.

El PET/CT está indicado para la reetapificación axilar, detección de recurrencia locorregional y metástasis a distancia, evaluación de respuesta a la terapia y seguimiento de pacientes.^{2,6}

Mastografía por emisión de positrones (PEM).

Desde 1990 se han desarrollado PET scanners de alta resolución específicos para imagen mamaria, conocidos como mastógrafos por emisión de positrones o equipos PEM.

El PEM es un estudio de medicina nuclear también utiliza radiotrazadores administrados de forma intravenosa, adquiriendo imágenes identificadas en otras modalidades diagnósticas, así como la valoración de su metabolismo.²

El pequeño tamaño del detector en estos equipos facilita el uso de componentes de alta resolución y permite una mayor cercanía a la fuente, aumentando la sensibilidad para los fotones de aniquilación.^{vii}

La mastografía por emisión de positrones (PEM) es una modalidad de imagen que utiliza el mismo posicionamiento que la imagen mastográfica. Los resultados del PEM nos son afectados por la densidad mamaria, llegando a obtenerse valores de sensibilidad y especificidad de 90% y 86% respectivamente para detección de cáncer, cuando los resultados del PEM son comparados con el resultado histopatológico de las lesiones primarias.^{viii}

Se ha sugerido como un beneficio adicional la detección de lesiones más pequeñas que aquellas detectadas por PET. El PEM ha demostrado lesiones menores a 1 cm de diámetro, incluyendo lesiones de hasta 2 mm.^{ix}

EL PEM ha sido aprobado por la FDA y se ha reportado que es capaz de detectar lesiones de 4 mm con una relación blanco fondo 10:1 y lesiones de 6 a 7 mm con una concentración 4:1.

Cuando se compara con PET de cuerpo completo, muestra una sensibilidad significativa (95% vs 87%), particularmente para la detección de lesiones pequeñas (<1 0 2 cm.). Otro uso potencial es la capacidad de detectar lesiones in situ. Por lo que también puede ser útil como herramienta adjunta de tamizaje en el diagnóstico de pacientes de alto riesgo, principalmente en mujeres que no puedan realizarse una resonancia magnética.⁴

Su principal utilidad es en la etapificación del cáncer mamario, valoración de multifocalidad, multicentricidad y mama contralateral así como axila; evaluación de la respuesta a quimioterapia neoadyuvante y reetapificación; pacientes con mama densa; BRCA positivo; implantes mamarios y sospecha de carcinoma; lesión palpable oculta por imagen.

Tiene la posibilidad de efectuar biopsias guiadas en lesiones visibles por éste método.²

Evaluación de la Respuesta a la Quimioterapia en Cáncer de mama.

El tratamiento del cáncer de mama se determina por la extensión de la enfermedad y generalmente incluye cirugía y radioterapia.^{1,2,4}

La terapia sistémica adyuvante es el tratamiento antineoplásico administrado después de un tratamiento quirúrgico, sus objetivos son prolongar el periodo libre de enfermedad, reducir la recurrencias locales y sistémicas y aumentar la supervivencia global, sin detrimento en la

calidad de vida. Está recomendada para reducir el riesgo de recurrencia especialmente en pacientes con ganglios linfáticos positivos, en pacientes con tumores con características pronósticas desfavorables.^{1,5}

Por otro lado, la quimioterapia neoadyuvante se refiere al tratamiento sistémico inicial o primario que se administra antes de uno radical (cirugía o radioterapia). Se han realizado estudios con el empleo de quimioterapia como tratamiento inicial en mujeres con estadios operables e inoperables. En un principio se empleo en estadios localmente avanzados, sin embargo actualmente esta modalidad de tratamiento se utiliza también en pacientes con tumores considerados inicialmente operables, mayores a 2 cm o con ganglios positivos, realizando un marcaje del sitio primario para una adecuada valoración de la respuesta a la terapia previa cirugía.²

El objetivo principal de la quimioterapia neoadyuvante es la reducción del volumen tumoral, sin embargo la sobrevida libre de enfermedad, sobrevida global y el control locorregional son similares a aquellos alcanzados con cirugía inicial seguida de quimioterapia adyuvante convencional.⁵

La quimioterapia neoadyuvante se ha asociado a cirugías conservadoras del 28 al 89%¹ y su utilización hace plausible la determinación de una respuesta histopatológica. Aproximadamente 70% de los pacientes muestra respuesta clínica, tanto al examen físico o mediante la imagen anatómica; sin embargo, sólo del 3 al 27% alcanzará una respuesta patológica completa. El grado de respuesta provee información pronóstica importante, ya

que los pacientes que alcanzan respuestas patológicas completas muestran un mayor periodo libre de enfermedad que los no respondedores.^x

La histopatología constituye el estándar de referencia para determinar la respuesta a la quimioterapia en cáncer de mama, sin embargo no hay una definición única de respuesta histopatológica, la mayoría de las veces se define como la ausencia de tumor residual invasor. Otras clasificaciones de respuesta incluyen cambios en la celularidad del tumor y la presencia de cambios regresivos en el tumor residual, sin embargo, las características morfológicas regresivas se observan en únicamente 50% de los casos después de la quimioterapia con una sensibilidad y especificidad limitada del 7 al 67% y del 48 al 99% respectivamente.

Existe una amplia variedad de mediciones clínicas, de imagen y patológicas que se pueden utilizar para determinar la respuesta al tratamiento.⁶ Entre las más comunes se encuentran la clasificación de Feldman, la escala de Chevallier, la escala de Sataloff, los criterios de Honkoop, la clasificación de Miller-Payne y el índice de respuesta descrito por Symmans. Las dos más frecuentes se describen en la tabla 1.

Tabla 1. Escalas patológicas más frecuentes para evaluar respuesta a la quimioterapia Neoadyuvante en Cáncer de mama.

Escala	Criterios
Honkoop	<p>pCR: Sin tumor residual invasor en el espécimen de mastectomía.</p> <p>pMRD: Espécimen con solo pequeños focos salteados o tumor microscópico residual invasivo.</p> <p>GRD: Los especímenes muestran tumor residual macroscópico o infiltración microscópica extensiva.</p>
Miller-Payne	<p>Grado 1: sin cambios o algunas alteración en células individuales malignas, pero sin reducción en la celularidad global.</p> <p>Grado 2: pérdida menor de células tumorales, aún alta; hasta 30% de pérdida.</p> <p>Grado 3: Reducción en células tumorales entre 30 y 90%.</p> <p>Grado 4: marcada desaparición de células tumorales, como pequeños conglomerados o células individuales dispersas; más del 90% de pérdida de células tumorales.</p> <p>Grado 5: Sin células malignas identificables en secciones del sitio del tumor, solo permanece estroma vascular fibroelástico, frecuentemente con macrófagos. Sin embargo aún puede presentar Carcinoma Ductal In situ.</p>

Aunque la extensión del tumor residual viable es el factor predictor más importante, los criterios de respuesta histopatológico tienen varias limitaciones. La tasa de respuestas patológicas completas es relativamente baja, oscilando del 3 al 27%.⁵

Está bien establecido que entre 13 y 25% de los pacientes experimentarían recurrencia sistémica durante los siguientes 5 años de seguimiento.^{xi}

Los factores relacionados con el tratamiento neoadyuvante que se asocian a una mayor respuesta patológica completa son: un mayor número de ciclos, el uso de antraciclinas, taxanos y trastuzumab en tumores HER2-positivos. Por lo tanto, actualmente el estándar de quimioterapia es el uso de antraciclinas y taxanos con o sin trastuzumab. La recomendación es aplicar toda la quimioterapia programada 6 a 8 ciclos antes de la cirugía. Por otra parte, la posibilidad de obtener una respuesta histopatológica completa después de terapia neoadyuvante varía de acuerdo al subgrupo: hormono-sensible/ HER-2 Negativo (7%), triple negativo (30%) y HER-2 positivo (45 a 65%).

En varios estudios se ha evaluado la secuencia óptima de antraciclinas y taxanos en neoadyuvancia reportándose que los regímenes basados en la secuencia de taxanos primero, se asocian a una mayor tasa de respuesta histopatológica completa.

En las mujeres con tumores triple-negativos, la quimioterapia neoadyuvante, será igual a la utilizada en los restantes subtipos tumorales. La adición de otros agentes quimioterapéuticos como capecitabina y gemcitabina no se ha asociado a mayor respuesta histopatológica completa.²

Evaluación por imagen Convencional de la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante

El proposito principal es determinar la evaluación no invasiva de la respuesta a la terapia en tiempo real.

En 1981 la OMS elabora los primeros criterios de valoración de respuesta tumoral (criterios de WHO). En el año 2000 surge el RECIST (Criterios de valoración de respuesta en tumores sólidos) que son criterios elaborados por oncólogos, estadistas y radiólogos de diferentes organizaciones internacionales sobre el estudio del cáncer. La progresión de las pruebas de imagen de los tratamientos oncológicos obliga a la revisión de estos criterios en 2009, nace RECIST 1.1.^{xii}

Los criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos (RECIST) ⁶, fueron adaptados del manual de World Health Organization (WHO), teniendo en cuenta la sumatoria de los diámetros mayores de las lesiones blanco del estudio base en comparación con los estudios de seguimiento. La respuesta al tratamiento deberá ser categorizada en varios subgrupos, los cuales se describen en la tabla 2.

Tabla 2. Criterios RECIST 1.1.

Respuesta	Criterios
Respuesta completa	Desaparición de todas las lesiones blanco.
Respuesta parcial	Disminución de, al menos, el 30% de la sumatoria de los diámetros mayores de las lesiones blanco, teniendo como referencia el estudio base.
Enfermedad en progresión	Incremento en el 20% de la sumatoria de los diámetros mayores de las lesiones blanco, tomando como referencia la sumatoria más pequeña, luego de establecer el tratamiento o la aparición de una o más lesiones nuevas.
Enfermedad Estable	No cumple criterios para respuesta parcial ni para progresión de la enfermedad.

Utilizando éstos criterios, la imagen convencional anatómica, principalmente la tomografía, la resonancia magnética y el ultrasonido, se utilizan para obtener medidas de referencia de lesiones tumorales antes y después del tratamiento a fin de determinar la respuesta y efectuar el seguimiento.^{xiii}

El ultrasonido mamario y la imagen por resonancia magnética, se han empleado con el propósito de predecir la respuesta a la terapia; sin embargo, el ultrasonido ha mostrado poca sensibilidad para determinar una respuesta patológica completa con una alta especificidad. Por otro lado la imagen por resonancia magnética ha mostrado resultados más promisorios para la predicción de la respuesta patológica a la terapia, sin embargo no puede descartar tumor residual con la suficiente exactitud.^{xiv}

La Resonancia Magnética con contraste dinámico ha demostrado ser una herramienta útil para determinar la respuesta de los pacientes a la quimioterapia neoadyuvante. Se ha demostrado que es más precisa que la mamografía y un examen físico, con alta especificidad (91%) y sensibilidad moderada (63%) para predecir la respuesta patológica completa. Posibles razones de errores predictivos incluyen fibrosis o formación de la cicatriz y la fragmentación en lugar de contracción concéntrica, que puede subestimar la respuesta y efectos antiangiogénicos del agente quimioterapéutico en cinética de contraste, que puede sobreestimar la respuesta tumoral.^{xv}

En resonancia magnética una reducción del más de 65% en el volumen tumoral después de 2 ciclos de quimioterapia se asocia con la respuesta histopatológica con una exactitud diagnóstica de 93% para identificar tumores con respuesta histopatológica completa.⁷

Estas técnicas dependen de cambios anatómicos o morfológicos en el tamaño tumoral, para determinar la eficacia a un tratamiento, y requieren hasta 3 ciclos de quimioterapia antes de que se pueda dar una conclusión.⁶

También se ha estudiado la respuesta a la terapia mediante la medición en los cambios funcionales en la actividad metabólica del tumor, en lugar de los cambios anatómicos. Un meta-análisis reciente demostró una sensibilidad moderadamente alta (80%) y especificidad (79%) con 18F-FDG PET/CT de cuerpo entero en la diferenciación temprana de los respondedores de los no respondedores.⁹

Evaluación de la respuesta al tratamiento por medicina Nuclear: PET/CT

En medicina nuclear la predicción de respuesta al tratamiento se refiere a la identificación temprana de la efectividad del tratamiento a través de la comparación de los niveles de captación del radiotrazador antes y después de 1 o 2 ciclos de terapia sistémica. La imagen molecular como el PET puede ser más específica en la detección de cambios tempranos en las células tumorales epiteliales cuando éstas responden al tratamiento.^{xvi}

La utilización de ¹⁸F-FDG PET-CT para predecir una respuesta terapéutica está basada en cambios tempranos en el consumo tumoral de la glucosa y los cambios en la captación de ¹⁸F-FDG con una terapia efectiva.^{xvii}

Diversos estudios han demostrado una correlación entre la respuesta por FDG PET y el índice de proliferación Ki67, sugiriendo el rol potencial en el monitoreo de la respuesta a la terapia.

Se ha comparado la respuesta a la terapia, medida por PET a un mes después de completar el tratamiento, con la tasa de respuesta determinada por modalidades de imagen convencional como CT, US y mamografía, observando que la respuesta metabólica completa determinada por PET está asociada a mayor sobrevida ($p > 0.001$), por lo que la respuesta determinada por PET es considerada como el predictor independiente más importante de sobrevida.⁴

Con el uso de ^{18}F -FDG, varios estudios han identificado a los pacientes respondedores, después del primer ciclo quimioterapia, al observar una disminución $> 55\%$ del SUV comparado con el estudio basal.^{xviii}

Una reducción de la captación (SUV) de la ^{18}F -FDG de 40%, predice una respuesta patológica, con exactitudes del 77% después del primer ciclo y del 87% después del segundo ciclo de quimioterapia.^{5,21}

Los pacientes que no responden a QT han sido identificados con un VPN del 89.5% después del primer ciclo de terapia con una disminución del SUV menor al 45%. El VPN después del segundo ciclo es de aproximadamente 88.9%.⁵

Además se ha identificado que los pacientes con tumores con baja actividad metabólica antes del tratamiento, no alcanzan respuestas patológicas y que la captación de ^{18}F -FDG después de la terapia es altamente predictiva de recaída.^{xix}

Respuesta metabólica a la terapia neoadyuvante:

La terapia neoadyuvante ha llegado a ser el estándar de tratamiento para pacientes con cáncer de mama localmente avanzado, que es definido como cáncer mamario en estadios clínicos IIIA y IIIB o cualquier T con ganglios linfáticos axilares fijos o invasión de la piel o pared torácica.^{xx}

Varios estudios han demostrado que la extensión de la enfermedad residual en mama y axila después del tratamiento es un factor pronóstico en la sobrevida libre de enfermedad y en la sobrevida global.^{xxi}

El PET CT con ¹⁸F-FDG ha sido estudiado como un método para determinar respuesta tumoral a la quimioterapia neoadyuvante, utilizando una comparación con histopatológica como estándar de referencia. En estos estudios se obtienen imágenes en dos tiempos: antes del inicio de la quimioterapia y después durante el curso de la terapia neoadyuvante.²¹

Entre los criterios para determinar respuesta metabólica tumoral se encuentran los Criterios PERCIST y EORTC. Éste último se enuncia en la tabla 3.

Tabla 3. Criterios EORTC

Respuesta	Criterios
Respuesta Completa	Desaparición completa de todo el tumor metabólicamente activo
Respuesta Parcial	Disminución del >15% del SUV después del primer ciclo o > del 25% después de 2 o más ciclos de quimioterapia. La reducción en tamaño o en captación de FDG no es requerida.
Enfermedad Progresiva	Incremento del SUV para FDG < 25% o disminución en el SUV <15%. Sin incremento en la extensión de la captación.
Enfermedad Estable	Incremento en el SUV > 25%, incremento en la captación de FDG>20%, nuevas metástasis positivas para FDG.

La demostración de una disminución temprana del SUVmax, medida por PET/CT después de un ciclo de quimioterapia neoadyuvante, se correlaciona significativamente con la respuesta histopatológica final. Estos hallazgos sugieren un rol del PET en el monitoreo temprano de la respuesta al tratamiento.^{4,19}

La medición de la captación de FDG antes y después de 2 meses de terapia permite diferenciar respondedores de no respondedores.²¹ Casi todos los estudios reportan hallazgos similares, encontrando que si la captación del tumor primario disminuye aproximadamente un 50% o más es predictivo de una buena respuesta.

Usando una reducción del 60% en el SUV de base, como umbral par respuesta, el ¹⁸F FDG PET-CT ha mostrado sensibilidad del 61% con especificidad del 96% después del primer ciclo, la cual aumenta a 89 y 95% respectivamente después de dos ciclos de terapia.¹²

Estudios recientes han demostrado que la presencia de captación de 18F-FDG después de la terapia es altamente predictiva de recaída.¹¹

Por otro lado la imagen con PEM, también puede usarse para determinar respuesta a la neoadyuvancia al comparar los valores de captación máxima (PUVmax) tumoral antes y después del inicio de la quimioterapia, con la ventaja adicional de poder explorar la multifocalidad y multicentricidad debido a su mayor resolución.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Durante el tratamiento de cancer de mama localmente avanzado se requiere de un método sensible que pueda determinar tanto la extensión de la enfermedad para poder elegir el esquema de quimioterapia óptimo así como la exactitud en la determinación de la respuesta a la terapia, ya que los que los pacientes que alcanzan respuestas completas a la misma tienen mejor pronóstico.

Afortunadamente, recientes modalidades de imagen diagnóstica como el PET ha mostrado una mejor determinación de la respuesta a la terapéutica, ya que permiten la valoración del estado metabólico de la lesión.^{5,21}

Es entonces de gran importancia que al incorporar nuevos métodos diagnósticos como el PEM al algoritmo actual de evaluación de respuesta al tratamiento, sean útiles en prácticamente todas las pacientes con cáncer de mama localmente avanzado para una mejor determinación de la respuesta a la quimioterapia al contar con método con mayor resolución espacial respecto al PET/CT.

JUSTIFICACION

Existen nuevas técnicas imagenológicas como el PET-CT y el PEM que permiten valorar el estado metabólico de las lesiones, mediante el cual se espera predecir con mayor exactitud la respuesta al tratamiento.

Ya se ha estudiado la utilidad del PET/CT en la evaluación de la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante en cáncer de mama localmente avanzado, sin embargo aun no hay estudios a este respecto utilizando imagen metabólica dedicada a mama (PEM). Nosotros esperamos que al contar con una técnica con mayor resolución podamos retratar mejor los cambios ocurridos por los efectos del tratamiento neoadyuvante.

Las modalidades de imagen funcional pueden demostrar cambios en el metabolismo tumoral antes de que ocurran cambios morfológicos, por lo que los tumores que no respondan a la quimioterapia pueden ser identificados con mayor rapidez y exactitud.

Los estudios funcionales, tanto PET/CT como PEM ayudan a mejorar la exactitud de la evaluación de respuesta al tratamiento al retratar cambios metabólicos y anatómicos de manera más temprana y exacta que la imagen anatómica convencional debido a que no dependen de cambios morfológicos y sí a comportamiento metabólico.^{xxii}

OBJETIVO GENERAL

Determinar la extensión de la enfermedad con PET dedicado de mama vs PET/CT y comparar su rendimiento en la evaluación de la respuesta al tratamiento en cáncer de mama localmente avanzado.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

Establecer el valor predictivo positivo del PET dedicado de mama y compararlo con PET/CT en la evaluación de la respuesta a la terapia en cáncer de mama localmente avanzado, teniendo como estándar de referencia el estudio histopatológico.

Evaluar cual es de los dos métodos determina de manera mas preciosa la multifocalidad.

HIPÓTESIS

H_0 : No hay diferencia estadísticamente significativa entre los resultados de la evaluación de la respuesta a la terapia evaluada por PET dedicado de mama y PET/CT.

H_1 : Hay diferencia significativa entre los resultados arrojados por el PET dedicado de mama y PET/CT en la evaluación de la respuesta al tratamiento.

METODOLOGIA

Tipo de estudio:

Prospectiva observacional unicéntrico.

Universo de trabajo:

Pacientes consecutivos con diagnóstico reciente cáncer de mama localmente avanzado, recientemente diagnosticadas para recibir tratamiento y seguimiento en el Instituto Nacional de Cancerología de México por parte del departamento de tumores mamarios, que cumplan con los criterios de inclusión.

Criterios de inclusión:

Pacientes con diagnóstico histológico de cáncer de mama localmente avanzado, recientemente diagnosticado, con tumores primarios mayores de 3 centímetros, candidatos a recibir quimioterapia neoadyuvante, pacientes vírgenes al tratamiento, pacientes que sean sometidas y completen quimioterapia de primera línea; con estudios imagenológicos (PET dedicado de mama y PET/CT) basales y al final del tratamiento con quimioterapia.

Criterios de exclusión:

Pacientes embarazadas, pacientes menores de 18 años, pacientes diabéticos, pacientes con segunda neoplasia primaria comprobada histológicamente, pacientes con SIDA.

Criterios de eliminación:

Pacientes que reciban radioterapia previa, pacientes que no cuenten con estudios imagenológicos basales y al final del tratamiento, pacientes con niveles de glucemia en ayuno mayores a 160 mg/dl al momento de la realización del estudio de PET dedicado de mama y PET/CT, pacientes que no completen esquema de quimioterapia, pacientes que muestren progresión franca de la enfermedad, pacientes con estudios que exhiban deficiencias técnicas y falta de estandarización.

Este protocolo fue adquirido en las instalaciones del instituto nacional de Cancerología en la ciudad de México, comparando el rendimiento de ambos estudios. A un total de 88 pacientes las cuales se les realizo PET dedicado de mama y Tomografía computada por emisión de positrones (PET/CT). A todas las pacientes se les explico ambos procedimientos y se obtuvo su aprobación para participar.

Para la interpretación de los estudios se contó con la ayuda se contó con la ayuda de la Dra. Irma Soldevilla Gallardo médico adscrito y revisora de este trabajo, la cual se desempeña como médico adscrito al servicio de medicina nuclear desde 2012. La cual cuenta con certificación por el colegio mexicano de médicos nucleares. Los criterios de interpretación de ambos estudios fueron descritos anteriormente.

Participantes

Todas las participantes proporcionaron su consentimiento informado por escrito antes de ser incluidas. Los criterios de inclusión fueron descritos previamente. Candidatos más importantes, todos los pacientes eran de recientes diagnóstico con cáncer de mama localmente avanzado.

Imágenes PEM

Las pacientes debieron ayunar durante 4 a 6 horas previas al examen, se realizó muestra de glucosa capilar y los niveles para poder realizarse el estudio tenían que estar por debajo de 160 mg/dl y posteriormente se inyectó el radiotrazador con una dosis de 185 MBq (5 mCi) de ¹⁸F Fluoro-desoxi-glucosa (FDG). 45 minutos posteriores a la administración IV del

radiotrazador los pacientes se les realizó una imagen de 60 segundos para explorar el sitio de inyección y verificar que no presentara extravasación del material radioactivo. Se obtuvieron imágenes en proyección craneocaudal (CC) oblicua media lateral (OML) con un tiempo estimado por proyección de 10 minutos aproximadamente. Se obtuvieron de cada mama mediante inmovilización suave y posicionamiento análogo a la mastografía, se realizaron proyecciones adicionales según fueran necesarias. Se crearon reconstrucciones de doce cortes con un grosor promedio de que variaba entre los 3 y los 8 milímetros, dependiendo del grosor de las mamas. Se realizaba la interpretación con ayuda de métodos diagnósticos convencionales como la mastografía. Dichos estudios estuvieron a cargo de las técnicas en medicina nuclear Elsa Valdés Sánchez y Mónica Berry Ramírez encargadas de área del PET dedicado de mama de este instituto.

Imágenes PET/CT

Las exploraciones PET/CT se obtuvieron en un equipo Siemens Biograph de 16 cortes, posterior a la adquisición del estudio PET dedicado de mama con la misma dosis de FDG. Durante el tiempo de inyección hasta el comienzo de las imágenes fueron 150 ± 30 min. Las adquisiciones comprendían una exploración de cuello hasta región abdominal en posición supina y los brazos por encima de la cabeza. No se utilizó medio de contraste vía oral ni intravenoso.

Recopilación de datos

Para el PET dedicado de mama. La lesión máxima de captación de FDG se tomó como el pixel más calientes entre la cual se delimito mediante una región de interés (ROI) y se registró como el valor máximo de captación PEM (PUV_{máx}). La relación blanco fondo de la lesión (LTB) se calculó como una relación entre PUV_{máx} y el PUV_{mean} (la cual se tomó en el fondo glandular). Las características de la lesión, el tamaño, la ubicación y la sospecha de la enfermedad metastásica axilar se registraron. Imágenes adicionales o información histopatológica se utilizó para determinar la exactitud de la enfermedad metastásica sospechada.

Análisis estadístico

El análisis estadístico fue asesorado y evaluado por el maestro en Ciencias José de Jesús del Real Rivas, el cual se desempeña como encargado de seguridad radiológica del departamento de medicina nuclear de este instituto.

Como método estadístico de diferencia entre los procesos de estadificación se utilizó la Chi cuadrada, que permite identificar las diferencias estadísticas entre valores o resultados.

Se realizó a 88 pacientes con cáncer de mama localmente avanzado PET dedicado de mama basal, a 57 pacientes se les realizo estudio de intervalo y a 47 al final de tratamiento siendo un total de 192 estudios, mientras que se realizaron 71 PET/CT basales, 53 de intervalo y

46 de fin de tratamiento, las cuales todas fueron corroborados mediante el Gold Standard (Histopatología).

Fueron comparados los resultados de estadificación en el intervalo y al final de tratamiento. (anexo1)

Resultados

El análisis estadístico del PET/CT vs Histopatología en el intervalo de tratamiento arrojó los siguientes resultados: Valor Chi cuadrada de 1.444 y un valor P de 0.6915, que implica que no hay una diferencia estadísticamente significativa entre el PET/CT y la histopatología.

Results						
	completa	parcial	estable	progresion		Row Totals
histo	4 (4.50) [0.06]	46 (46.00) [0.00]	7 (6.00) [0.17]	0 (0.50) [0.50]		57
pet	5 (4.50) [0.06]	46 (46.00) [0.00]	5 (6.00) [0.17]	1 (0.50) [0.50]		57
Column Totals	9	92	12	1		114 (Grand Total)

The chi-square statistic is 1.4444. The P-Value is 0.695151. The result is *not* significant at $p < 0.05$.

El análisis estadístico del PET/CT vs Histopatología al final del tratamiento arrojó los siguientes resultados: Valor Chi cuadrada de 7.756 y un valor P de 0.051334, que implica que no hay una diferencia estadísticamente significativa entre el PET/CT y la histopatología. Sin embargo el valor P es más de 10 veces menor que en el caso de la comparación PET de intervalo con histopatología, esto indica una concordancia mucho

mejor entre lo indicado en el PET/CT y la histopatología, aunque se pueda catalogar como estadísticamente significativa.

Results						
	completa	parcial	estable	progresion		Row Totals
Histo	19 (16.00) [0.56]	23 (21.00) [0.19]	3 (8.00) [3.12]	1 (1.00) [0.00]		46
PET	13 (16.00) [0.56]	19 (21.00) [0.19]	13 (8.00) [3.12]	1 (1.00) [0.00]		46
Column Totals	32	42	16	2		92 (Grand Total)

The chi-square statistic is 7.756. The P-Value is 0.051334. The result is *not* significant at $p < 0.05$.

El análisis estadístico del PET dedicado de mama vs Histopatología en el intervalo de tratamiento arrojó los siguientes resultados: Valor Chi cuadrada de 1.9962 y un valor P de 0.573, que implica que no hay una diferencia estadísticamente significativa entre el PET dedicado de mama e histopatología.

Results						
	completa	parcial	estable	progresion		Row Totals
histo	4 (5.50) [0.41]	46 (44.50) [0.05]	7 (6.50) [0.04]	0 (0.50) [0.50]		57
pem	7 (5.50) [0.41]	43 (44.50) [0.05]	6 (6.50) [0.04]	1 (0.50) [0.50]		57
Column Totals	11	89	13	1		114 (Grand Total)

The chi-square statistic is 1.9962. The P-Value is 0.57319. The result is *not* significant at $p < 0.05$.

El análisis estadístico del PET dedicada de mama vs Histopatología al final del tratamiento arrojó los siguientes resultados: Valor Chi cuadrada de 2.148 y un valor P de 0.542, que

implica que no hay diferencia estadísticamente significativa entre el PET dedicado de mama y la histopatología.

Results						
	completa	parcial	estable	progresion		Row Totals
histo	19 (17.50) [0.13]	23 (22.00) [0.05]	3 (5.00) [0.80]	2 (2.50) [0.10]		47
pem	16 (17.50) [0.13]	21 (22.00) [0.05]	7 (5.00) [0.80]	3 (2.50) [0.10]		47
Column Totals	35	44	10	5		94 (Grand Total)

The chi-square statistic is 2.1481. The P-Value is 0.542253. The result is *not* significant at $p < 0.05$.

Valores de P menores a 0.05 indican una diferencia significativa entre resultados con un nivel de confianza del 95%.

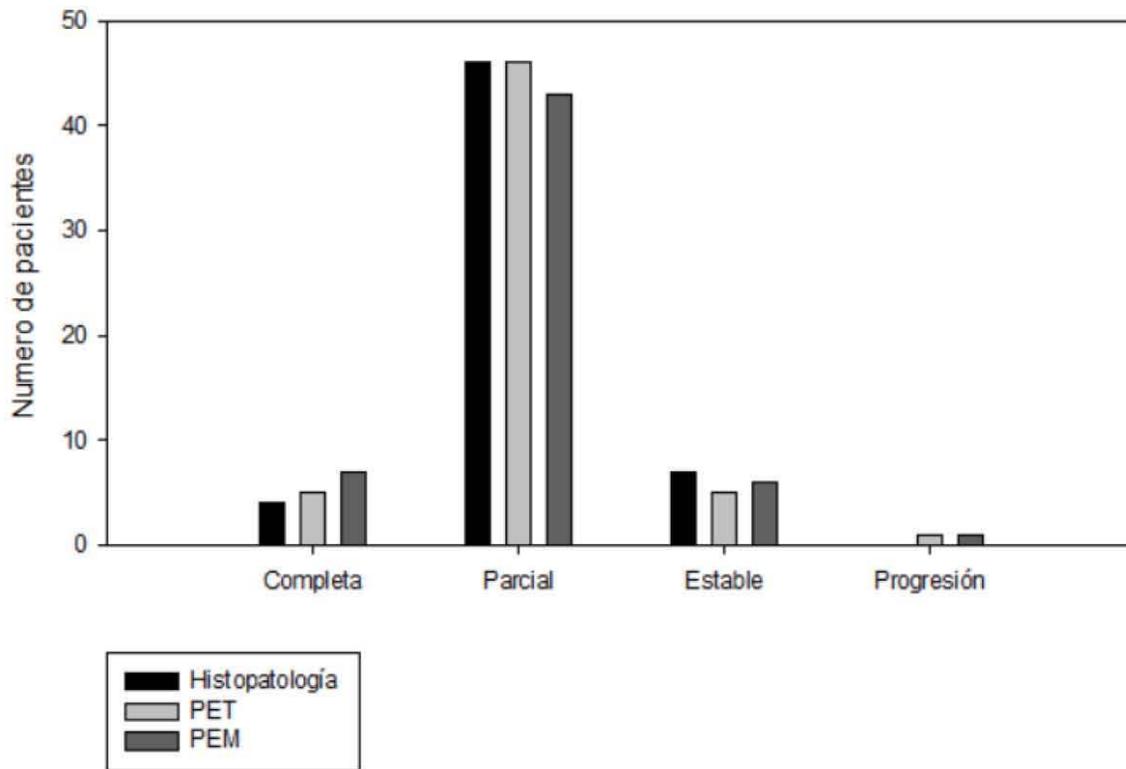
Al realizar una comparación directa entre los resultados, se observa que en el estudio intervalo la mayor diferencia entre Histopatología y PET/CT está en la enfermedad estable, con un 40% de variación, mientras que entre Histopatología y PET dedicado de mama está en la respuesta completa, con una variación del 43%.

En el estudio al final del tratamiento la mayor diferencia entre Histopatología y PET/CT está en la enfermedad estable, con un 77% de variación, mientras que entre Histopatología y PET dedicado de mama está en la enfermedad estable, con una variación del 57%.

ANEXO 1: Superior: Número de pacientes a las cuales se les realizo PET dedicado de mama basal, intervalo y fin de tratamiento. Inferior: Número de pacientes a las cuales se les realizo PET/CT basal, intervalo y fin de tratamiento.

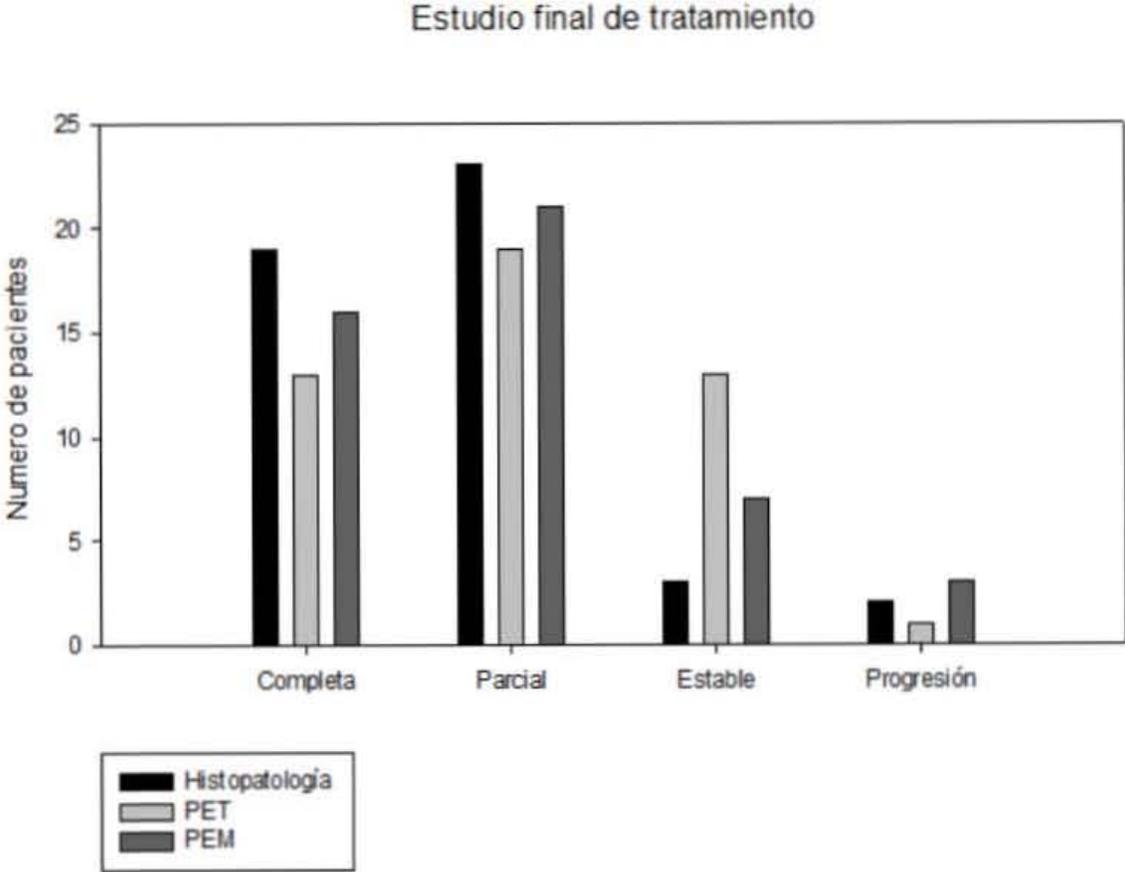
PEM BASAL	2O PEM	3ER PEM	TOTAL
88	57	47	192
PET BASAL	2O PET	3ER PET	TOTAL
71	57	46	174

Estudio intervalo



Grafica 1:

Grafica 2:



Bibliografía

- ¹ Yanin Chávarri-Guerra, MD, Cynthia Villarreal-Garza, MD et al. Breast cancer in Mexico: a growing challenge to health and the health system. *Lancet Oncology*. Vol 13 August 2012
- ⁱⁱ Cárdenas Sánchez J, Bargalló Rocha E, Erazo Valle A, Maafs Molina E, et al. Quinta revisión del Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento de cáncer mamario 2013: 5-104.
- ⁱⁱⁱ Amina Amadou, MPH, Gabriela Torres Mejia, PhD et al. Anthropometry, Silhouette Trajectory, and Risk of Breast Cancer in Mexican Women. *Am J Prev Med* 2014;46(3S1):S52–S64
- ^{iv} Harold J. Burstein, Jay R. Harris, and Monica Morrow (2008). Malignant tumors of the Breast in *Cancer Principles and Practice of Oncology* 8th Ed. 43:1606-1648.
- ^v Taфра L, et al (2006) Positron Emission Tomography (PET) and mammography (PEM) for Breast Cancer: Importance to Surgeons. *Annals of Surgical Oncology* 14 (1):3-13.
- ^{vi} Suleman Surti, PhD (2013). Radionuclide Methods and instrumentations for Breast Cancer Detection and Diagnosis. *Semin Nucl Med* 43:271-280.
- ^{vii} Carolyn L. Wang Lawrence R, Mac Donald James et all (2011). Positron Emission Mammography: Correlation of Estrogen Receptor, Progesterone Receptor, and Human Epidermal Grow Factor Receptor 2 Status and 18F-FDG.
- ^{viii} Berg WA, Weinberg IN, Narayanan D, Lobrano ME, Ross E, Amodei L, Taфра L, Adler LP, Uddo J, Stein 3rd et al (2006) High-resolution fluorodeoxyglucose positron emission tomography with compression (“Positrom emission mamography”) is highly accurate in depicting primary breast cancer. *Breast J* 12 (4):309-323.
- ^{ix} Moadel Renee M (2011) Breast Cancer Imaging Devices. *Seminars in Nuclear Medicicene* 41:229-241.
- ^x Gajdos C. Tartter PI, Estabrook A, Gistrak MA, Jaffer S, Bleiweiss IJ. Relationship of clinical and pathologic response to neoadjuvant chemotherapy and outcome of locally advanced breast cancer. *J urg Oncol*. 2002;80:4-11.
- ^{xi} Kuerer HM, Newman LA, Smith TL, et al. Clinical course of Breast cancer patients with complete pathologic primary tumor and axillaty lymph node response to doxorubicin-based neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol*. 1999; 17:460-469.
- ^{xii} Thersse P, Arbuck SG, Eisen Hauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National

Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. J Natl Cancer Ins. 2000;92:205-216.

^{xiii} Norbert Avril, Stefannie Sassen and Rebecca Roylance (2009). Response to Therapy in Breast Cancer. Journal of Nuclear Medicine 50:55s-63S.

^{xiv} J.A. Cintolo, J Tchou, et al. (2013) Diagnostic and Prognostic application of PET in breast imaging: emerging uses and the role of PET in monitoring treatment response. Breast Cancer Res Treat 138: 331-346.

^{xv} Amy M. Fowler. A Molecular Approach to Breast Imaging. The Journal Of Nuclear Medicine Vol. 55 No. 2 February 2014

^{xvi} Groheux D, Giacchetti S, et al. Early monitoring of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer with 18F-FDG PET: defining a clinical aim. Eur J Nucl Med Mol Imagng (2011) 38:419-425.

^{xvii} Berg WA, Weinberg IN, Narayanan D, Lobrano ME, Ross E, Amodei L, Tafra L, Adler LP, Uddo J, Stein 3rd et al (2006) High-resolution fluorodeoxyglucose positron emission tomography with compression ("Positrom emission mamography") is highly accurate in depicting primary breast cancer. Breast J 12 (4):309-323.

^{xviii} Schelling M, Avril N, Nähring J, et al. Positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose for monitoring primary chemotherapy in breastcancer. J Clin Oncol. 2000;18:1689-1695.

^{xix} Emmering J, Krak NC, Van der Hoeven JJ, et al. Preoperative 18F-FDG.PET after chemotherapy in llocally advanced breast cancer: prognostic value as compared with histopathology. Ann Oncol. 2008;19:1573-1577.

^{xx} Jean H. Lee, Eric L. Rosen and David A Mankoff. The Role of Radiotracer imaging in the Diagnosis and Management of Patients with Breast Cancer: Part 2-Response to Therapy, Other indications and future Directions. J Nucl Med 2009;50:738-748.

^{xxi} Feldman LD, Hortobagyi GN, Buzdar AU, Ames FC, Bluenschein GR. Pathological assessment of response to induction chemotherapy in breast cancer. Cancer Res. 1986;46:2578-2581.

^{xxii} Fabian Pius Mghanga, Xiaoli Lan, Kamis Hassan Bakari, et al (2013). Fluorine-18F Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography-Computed Tomography in Monitoring the Response of Breast Cancer to Neoadjuvant Chemotherapy: A meta-Analysis. Clinical Breast Cancer 13:4: 271-279.