



Tomografía por emisión de positrones/tomografía computada en tumores mamarios

**José Antonio Serna Macías,¹ Cristian Alejandro Cabezas Ortiz,²
Pamela Ramírez Carpinteyro,³ Mario Méndez García,³ José Luis Ramírez Arias⁴**

Resumen

El cáncer de mama es el tumor más frecuente en mujeres occidentales, con una gran incidencia en edades de 45 a 55 años. Es responsable de la muerte de 40,000 mujeres cada año en los Estados Unidos y la segunda causa de muerte en mujeres en los países occidentales. A pesar de los avances en el tratamiento, así como en las técnicas quirúrgicas, radioterapia y quimioterapia adyuvante, la recurrencia tumoral y las metástasis se siguen presentando de manera frecuente. La estadificación temprana y la reestadificación certera del cáncer de mama recurrente es importante para definir la estrategia de tratamiento más apropiada y aumentar las posibilidades de curación. El PET/CT con 18F-FDG es una herramienta no invasiva útil para la estadificación y reestadificación de manera certera para pacientes con enfermedad localmente avanzada y con enfermedad metastásica a distancia. En los estadios tempranos 1 y 2 la estadificación ganglionar se realiza de manera certera con el ganglio centinela. Otra utilidad del PET/CT con 18F-FDG es la reestadificación locorregional y la evaluación de respuesta al tratamiento.

Palabras clave: PET/CT, 18F-FDG, cáncer de mama.

Summary

Breast cancer is the most common tumor in Western women, with a high incidence aged between 45-55 years. It is responsible for the deaths of 40,000 women each year in the United States and is the second leading cause of death in Western countries. Despite advances in breast cancer management and surgical techniques, radiotherapy and adjuvant chemotherapy, recurrence and metastasis remain a problem. Early accurate staging and restaging of recurrent breast cancer is important to choose the most appropriate treatment strategy to increase the chance of cure. PET/CT with 18F-FDG is a useful non invasive diagnostic tool for restaging, Staging in an accurate way for patients with locally advanced disease and distant metastatic disease. In the early stages 1 and 2 nodal staging is done in an accurate way the sentinel node. Another utility of PET / CT with 18F-FDG is the restaging loco regional and evaluation of response to treatment.

Key words: PET/CT, 18F-FDG, breast cancer.

GENERALIDADES

En México, la mamografía es el único método de imagen para tamizaje de la población en general. Ha sido de gran utilidad en las campañas de cribado de otros países, por lo que diversas sociedades y organismos internacionales la reconocen como el "estándar de oro" para la detección oportuna de cáncer de mama. No obstante, su implementación va de la mano con la evaluación de factores de riesgo, particularmente con la edad.

Actualmente el cáncer de mama es la primera causa de muerte entre mujeres de todo el mundo. Algunos datos epidemiológicos indican que los casos de patología mamaria maligna son más frecuentes en países desarrollados. No obstante, las mujeres de estos países tienen mayores posibilidades de sobrevivir debido a la infraestructura y a los avances tecnológicos destinados a la prevención y tratamiento oportuno de la enfermedad.

¹ Profesor Titular del curso PET/CT.

² Médico Nuclear, Curso Alta Especialidad PET/CT.

³ Médico Radiólogo, Curso Alta Especialidad PET/CT.

⁴ Director Médico.

Hospital Ángeles Pedregal.

Correspondencia:

Dr. José Antonio Serna Macías
Profesor Titular del Curso PET/CT,
Hospital Ángeles Pedregal.
Camino a Sta. Teresa Núm. 1055,
Col. Héroes de Padierna, 10700,
Magdalena Contreras, Ciudad de México.
Correo electrónico: aserna7@yahoo.com

Aceptado: 31-08-2016.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/actamedica>

A continuación se hará un breve resumen de los métodos de imagen empleados en la detección del cáncer de mama.

MÉTODOS DE IMAGEN PARA LA DETECCIÓN DEL CÁNCER DE MAMA

Dentro de los métodos diagnósticos por imagen para la valoración del cáncer de mama se encuentran la mamografía, el ultrasonido y la resonancia magnética. Hay que sumar a éstos los estudios de medicina nuclear, donde destacan la PEM (mamografía por emisión de positrones) y la PET/CT (tomografía por emisión de positrones), que ofrecen información anatómica y metabólica. En el cuadro 1 se realiza una breve descripción de cada uno, incluyendo algunos criterios de validez.

PET/CT EN DIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE MAMA

La captación del FDG es mayor en los tumores malignos que en el tejido mamario normal. Varios estudios han determinado una sensibilidad para detección del tumor primario así como para diferenciar benignidad versus malignidad de entre 64 y 96% con especificidad de entre 80 y 100%. La certeza diagnóstica depende principalmente

del tamaño del tumor; por lo tanto, lesiones muy pequeñas son difíciles de valorar con el PET/CT a cuerpo entero y no se recomienda en lesiones con tamaño menor a un centímetro; por el contrario, el uso del PEM es útil para la detección de este tipo de lesiones.

Se han reportado falsos positivos en procesos infecciosos y/o inflamatorios, incluyendo inflamación hemorrágica posterior a cirugía y/o biopsia; sin embargo, estas condiciones se reconocen clínicamente de forma muy sencilla (*Figura 1*).

ESTADIFICACIÓN, REESTADIFICACIÓN Y RECURRENCIA

Estadaje TNM

En pacientes con cáncer de mama, el sistema TNM describe la extensión de la carga tumoral. La presencia de enfermedad ganglionar locorregional ha documentado su importancia pronóstica. Por lo tanto, la evaluación de los ganglios linfáticos regionales es una prioridad en la estadificación clínica y quirúrgica. Muchos otros factores afectan el pronóstico del cáncer de mama, como son la ubicación, carga nodal metastásica, tamaño del tumor primario, estado de los receptores hormonales y el sitio de metástasis a distancia. Estos factores son la base de los criterios actuales de clasificación TNM.

Cuadro 1. Métodos de imagen para diagnóstico de cáncer de mama.

Estudio		Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
Mastografía (MG)	Mastografía de tamizaje: se realiza en mujeres asintomáticas Mastografía diagnóstica: se efectúa en caso de una mastografía de tamizaje anormal o en pacientes con sintomatología	88.8-62.2	97-99.8
Ultrasonido (US)	Herramienta complementaria de la mastografía diagnóstica, ayuda a caracterizar lesiones nodulares	33	91-96
Resonancia magnética (RM)	Método complementario de la mastografía y el ultrasonido mamario. Aporta información morfológica	77-100	95-99
Mamografía por emisión de positrones (PEM)	Estudio en el que se inyecta el radiofármaco 2-18F-fluoro-2-desoxi-D-glucosa (18-FDG), y se adquieren imágenes tomográficas de la mama donde se observa el comportamiento metabólico de las lesiones	91.3	100
Tomografía por emisión de positrones de cuerpo completo (PET/CT)	Estudio en el que se inyecta el radiofármaco 18F-fluoro-2-desoxi-D-glucosa (18-FDG) y se adquieren imágenes de cuerpo completo, donde es posible medir la actividad metabólica. Utilizado en estadificación, reestadificación y valoración de la respuesta a tratamiento	80-96	90-100

Un tumor primario de tamaño grande al momento del diagnóstico implica un grave pronóstico. En particular, los pacientes con tumores mayores de 5 cm (T3) conllevan un aumento significativo del riesgo de desarrollar metástasis a distancia, con un porcentaje de hasta 15.1%. De la misma forma, es relevante considerar la presencia de metástasis ganglionares ya que cuantificar el grado de la carga metastásica nodal es clínicamente significativo. A medida que el número de ganglios linfáticos axilares positivos aumenta, el pronóstico empeora de manera proporcional, independientemente de las características del tumor primario. La afectación ganglionar supraclavicular disminuye la supervivencia esperada.

La presencia de metástasis a distancia también se asocia con una marcada disminución en la supervivencia a largo plazo. El sitio más común de metástasis a distancia en cáncer de mama es el esqueleto y se presenta en un 69%. Otros sitios comunes incluyen pulmón, hígado y cerebro. Aunque las metástasis en el hígado ocurren con poca frecuencia, su presencia se asocia con un peor pronóstico (Cuadro 2).

Las guías NCCN, en cáncer de mama, no recomiendan hacer una estadificación sistémica con el PET/CT en

estadios tempranos (EC < I y II) a menos que presenten signos o síntomas de enfermedad a distancia, irradiada a otras partes del organismo, ya que es poco probable la enfermedad metastásica en estadios tempranos. En cáncer de mama localmente avanzado (estadio III) recomiendan realizar únicamente imagen de tórax (TC) y en estadio IV realizar además tomografía computada (TC) o resonancia magnética (RM) de abdomen, gammagrama óseo, y radiografías óseas si hay alguna alteración en el gammagrama o si existe dolor. Este contexto queda limitado a la enfermedad avanzada aunque contrariamente, desde el año 2002, fue autorizado el PET/CT por Medicare en la estadificación, cuando hay metástasis a distancia y en la reestadificación cuando se sospecha de recurrencia locoregional. En la práctica clínica rutinaria en nuestro departamento el estudio PET/CT se realiza desde estadios tempranos como el EC: IIB. Gracias al valor agregado de la tomografía computada diagnóstica en el estudio PET/CT se incrementa la certeza diagnóstica (Figuras 2 y 3).

El carcinoma primario de mama es una enfermedad histológica y clínicamente heterogénea. A pesar del

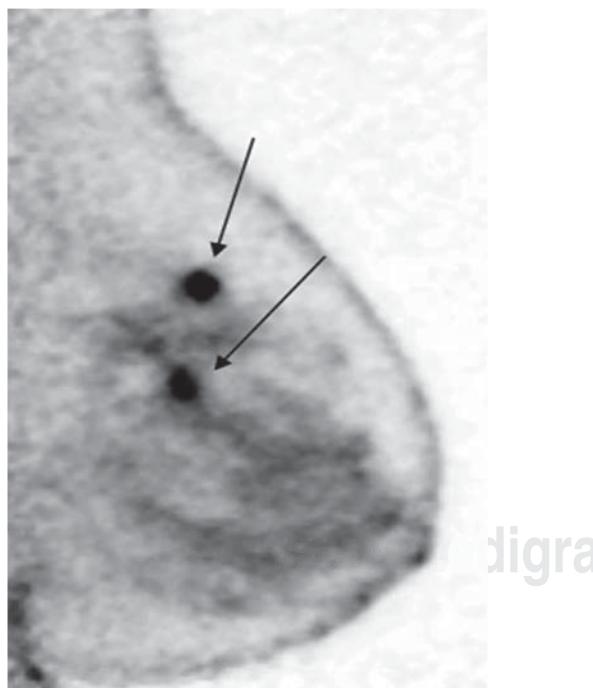


Figura 1. PEM: dos nódulos hipermetabólicos en cuadrante supero-externo de mama izquierda de 2.2 y 2.4 cm en el eje mayor.

Cuadro 2. Estadificación TNM de la AJCC.

Tumor primario (T)

- TO: sin evidencia de tumor primario. Tis: carcinoma *in situ*. T1: tumor ≤ 2 cm
- T1mic: microinvasor ≤ 0.1 cm. T1a: tumor > 0.1 cm pero < 0.5 cm. T1b: tumor > 0.5 cm pero < 1.0 cm. T1c: tumor > 1.0 cm pero < 2.0 cm
- T2: tumor > 2.0 cm pero < 5.0 cm. T3: tumor > 5.0 cm. T4: tumor de cualquier tamaño con extensión directa a la pared torácica o la piel

Ganglios linfáticos regionales (N)

- NO: no hay metástasis a ganglios linfáticos regionales
- N1: metástasis a ganglios linfáticos axilares ipsilaterales, móviles
- N2: metástasis a ganglios linfáticos ipsilaterales fijos (N2a) o mamarios internos en ausencia de ganglios axilares metastásicos (N2b)
- N3: metástasis a ganglios infraclaviculares ipsilaterales y axilares (N3a) o mamarios internos ipsilaterales y axilares (N3b) o supraclaviciales (N3c)

Metástasis a distancia (M)

- MO: no hay metástasis distantes
- M1: presencia de metástasis distantes

modelo actual de estadificación basado en el tumor, nódulo y metástasis (TNM) que proporciona un buen pronóstico, se excluyen factores importantes como marcadores de tipificación del receptor, tumorales y hormonales de vital importancia. El escenario actual del cáncer de mama utiliza un enfoque integral, que incorpora factores clínicos, patológicos, quirúrgicos, serológicos y radiológicos.

La estadificación precisa es esencial para seleccionar un tratamiento apropiado.

Si el cáncer se detecta en una etapa temprana, la resección quirúrgica es la base del tratamiento. Ésta se logra aplicando una de las dos técnicas: (1) terapia de conservación de la mama, combinada con irradiación total o parcial de

la mama, o (2) mastectomía radical. Por lo contrario, la enfermedad que se ha extendido más allá de los ganglios locorregionales rara vez es curable únicamente con cirugía. En el contexto de la enfermedad en estadio IV, la resección quirúrgica se sustituye por la quimioterapia, la radioterapia y/o la terapia hormonal.

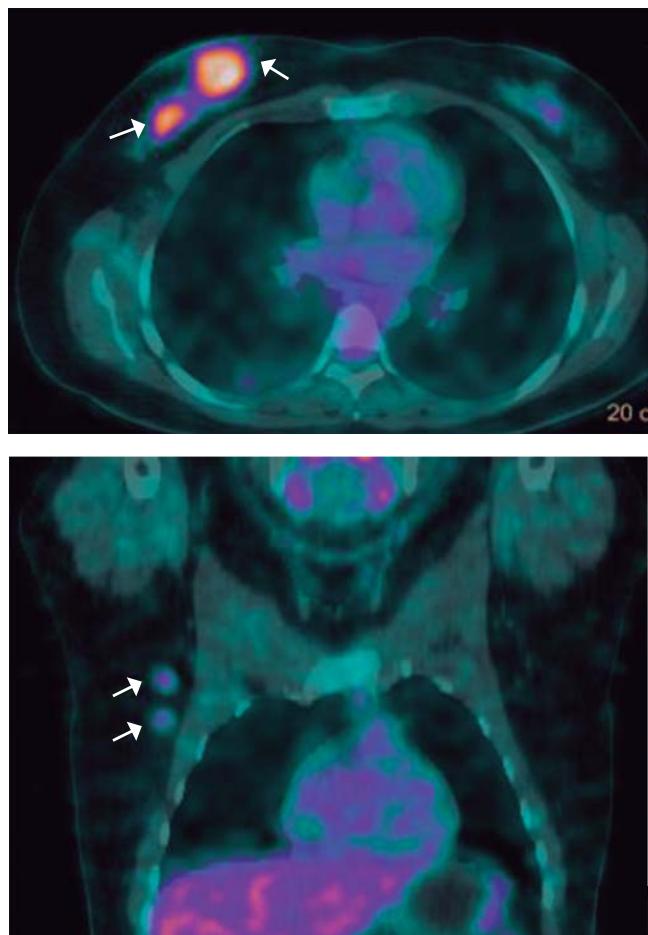
La evaluación del estado ganglionar se realiza comúnmente utilizando la técnica de mapeo del ganglio centinela (GC) para la identificación del primer relevo ganglionar y la toma de la biopsia en el GC. Esta técnica sigue siendo el estándar para la evaluación ganglionar locoregional. Con la identificación de las micrometástasis se evitará en el paciente con GC negativo la morbilidad potencial relacionada con la disección innecesaria de los ganglios linfáticos axilares. Esta técnica tiene una alta sensibilidad del 88% para macrometástasis y de 72% en las micrometástasis. La disección del ganglio linfático axilar (DGA) se ha usado rutinariamente en el tratamiento y en la estadificación del cáncer de mama en estadio inicial, con los beneficios en el control de la enfermedad y el pronóstico, pero la alteración anatómica durante la DGA puede resultar en un linfedema secundario, disfunción del hombro, daño en la inervación, con el consiguiente deterioro en la calidad de vida.

En pacientes con axila clínicamente positiva o compromiso metastásico confirmado por otros métodos de diagnóstico, como punción con aguja fina bajo ecografía, la DGA permanece como técnica estándar, pero en pacientes con axila clínicamente negativa el estudio del GC es una forma de etapificar con menos morbilidad que la disección axilar y de esta forma evitar cirugías extensas.

Las indicaciones más ampliamente aceptadas en el uso del ganglio centinela son:

- 1) Mujeres con axila clínicamente negativa, con cáncer de mama microinvasor o invasor.
- 2) Mujeres con carcinomas *in situ* extensos que serán sometidas a mastectomía total.

En el contexto de cáncer de mama en la estadificación locoregional se han reportado varios estudios PET/CT con una sensibilidad muy amplia que varía entre el 20 y 100% y una especificidad de entre el 65 y el 100%. Whal y cols. analizaron alrededor de 300 pacientes con cáncer de mama a quienes se les realizaron estudios PET/CT. Se compararon los resultados del hueco axilar con el estudio histopatológico reportando sensibilidad de 61%, especificidad de 80% con VPP de 62% y VPN del 79%, pero cuando el estudio tomó el umbral del valor SUV de 1.8, la sensibilidad disminuyó hasta el 25%, por lo



Figuras 2 y 3. En la parte superior hay una imagen axial, PET/CT fusionada; se aprecian dos nódulos tumorales hipermetabólicos en el cuadrante supero-externo de mama derecha de 3.5 y 2.3 cm en su eje mayor con SUVmáx.: 5.5 y 5.2 respectivamente. En la parte inferior, imagen coronal, se aprecian dos adenopatías hipermetabólicas de 1.1 y 0.9 cm en región axilar I derecha.

tanto se recomienda que el estudio PET/CT no se use en forma rutinaria en la estadificación axilar y tampoco se reemplace por la técnica del ganglio centinela, seguido de la biopsia.

Un estudio PET positivo indica que se debe realizar disección ganglionar axilar, y así eliminar la necesidad de realizar GC, por la alta especificidad del PET; sin embargo, un estudio negativo puede ser falso negativo, por tanto hay que realizar GC.

La ventaja del estudio PET/CT es que además de captar el medio de contraste en los ganglios axilares, también se pueden visualizar otros grupos ganglionares incluyendo la mama interna y los ganglios supraclaviculares.

Respecto a la estadificación sistémica, el PET/CT tiene un papel importante en la documentación de la infiltración detectando afectaciones tanto viscerales como del tejido óseo en un solo estudio. Heusner y cols. compararon la IRM de difusión con el PET/CT-FDG en la estadificación del cáncer de mama. La IRM de difusión presentó un índice de falsos positivos, de 82%, comparado con el 11% del PET/CT-FDG. Mahner y cols. demostraron que el PET/CT es superior a los métodos de imagen convencionales (TC, radiografía de tórax, USG abdominal, gammagrama óseo) en la detección de metástasis a distancia. El PET/CT-FDG tiene mayor sensibilidad para detectar lesiones óseas líticas comparado con las blásticas, que muchas veces no captan FDG. En estos casos ha sido de gran utilidad la realización de PET/CT con fluoruro de sodio (NaF) para una adecuada estadificación ósea.

La recurrencia locorregional se presenta entre el 7 y el 30% de los pacientes con cáncer de mama; la detección clínica de la recurrencia locorregional se limita por los cambios postratamiento y son difíciles de identificar por algunos métodos de imagen.

Brander y cols. reportaron el valor adicional del PET comparando con la IRM y la TC en la recurrencia de la enfermedad ganglionar, encontrando una sensibilidad y especificidad de 97 y 91%, respectivamente, para PET/CT-FDG, contra 74 y 95% para IRM y TC.

En la detección de enfermedad visceral la sensibilidad fue de 97% contra el 57% de la TC y/o la IRM; se concluyó que la sensibilidad, especificidad, certeza diagnóstica valor predictivo positivo y valor predictivo negativo en general para el PET/CT en la reestadificación fue de 81, 100, 87, 100 y 50%, respectivamente.

PET/CT en la evaluación de la respuesta al tratamiento

Es necesaria una valoración temprana de la respuesta al tratamiento con el fin de evitar tratamientos costosos e innecesarios, así como disminuir la comorbilidad asociada a los fármacos quimioterapéuticos.

Los cambios metabólicos en las células tumorales como el cambio en la actividad glucolítica, ocurren antes que sucedan los cambios morfológicos. Wahl y cols. observaron una reducción del metabolismo glucolítico tumoral temprana desde ocho días después de iniciada la quimiohormonoterapia en pacientes con cáncer localmente avanzado.

Existe una relación proporcional entre la disminución de la captación del radiofármaco 18F-FDG en el tumor y la respuesta al tratamiento con quimioterapia, así como mejor pronóstico de pacientes con cáncer de mama metastásico cuando se compara con los pacientes que no mostraron reducción en la captación tumoral de 18F-FDG. Se recomienda la realización del estudio PET/CT para valorar la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante después del primer ciclo de quimioterapia. Se ha observado que, proporcionalmente, la reducción de la captación del 18F-FDG después de la quimioterapia en la enfermedad metastásica predice un buen pronóstico.

La quimioterapia neoadyuvante (QNA) es el tratamiento estándar para los pacientes con cáncer de mama localmente avanzado antes del tratamiento quirúrgico, ya que ésta produce disminución del tamaño tumoral y del estadio clínico, dividiendo los pacientes en dos grupos: respondedores y no respondedores. Los primeros tendrán un mejor pronóstico y mayor supervivencia libre de enfermedad. Los pacientes con carcinoma de mama de tipo inflamatorio también se benefician de la QNA.

En pacientes con cáncer de mama y tumores voluminosos, así como en estadios tempranos de enfermedad, también es útil la QNA por la mayor reducción tumoral, brindando la posibilidad de realizar una cirugía conservadora.

La ausencia de células tumorales residuales en el tumor primario después de la quimioterapia se asocia a mayor supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global en cáncer de mama. La respuesta clínica completa después de un esquema de QNA se presenta hasta en el 70% de los pacientes y la respuesta patológica completa de 13 a 26%.

Wahl y cols. encontraron que el decremento de la captación de FDG en tumores de mama mediante estudio PET/CT después del primer ciclo de quimioterapia fue elevada en lesiones parciales, lesiones macroscópicas completas o microscópicas. Este estudio reportó una sensibilidad y especificidad para predecir respuesta patológica completa de 90 y 74% respectivamente.

Se ha demostrado una correlación entre los cambios tempranos en los valores de SUVmáx después de uno o dos ciclos de quimioterapia y la respuesta patológica final al terminar la quimioterapia.

Existen factores de tipo clínico, patológico y aspectos moleculares como la expresión de receptores proteicos y/o hormonales, como los receptores de estrógenos presente o

ausente (RE) (+) o (-), progesterona (RP) (+) o (-) o proteína HER2 Neu por sus siglas en inglés (*Human epidermal growth receptor-2 factor*) (+) o (-), por la células de cáncer de mama, entre otros, que inciden en el pronóstico y la respuesta al tratamiento. Las piezas patológicas tumorales después de la cirugía se clasifican en cuatro grandes grupos mediante análisis de inmunohistoquímica (IHQ) para detección de receptores: 1) luminal A; tiene RE+, RP+ o - y HER2 Neu- (mejor pronóstico). 2) Luminal B; RE+, RP+ y HER2 Neu +. 3) HER2 Neu + y 4) Basal Like; no expresa receptores hormonales y es HER2 Neu (-) (peor pronóstico) (Figura 4).

Zucchini y cols. estudiaron pacientes con cáncer de mama de reciente diagnóstico en estadio temprano y enfermedad localmente avanzada, quienes recibieron tratamiento con QNA. Se realizó PET/CT-18F-FDG para valorar la respuesta metabólica basal y después de recibir dos ciclos de quimioterapia. Según los grupos y de acuerdo con el análisis de IHQ, demostraron que los pacientes clasificados como luminal A; RE: (+) y HER2 Neu (-) que no mostraron respuesta metabólica al tratamiento a la QNA (no tuvieron una disminución del valor de SUVmáx: > 50% entre el PET/CT basal y el control) tampoco tuvieron una respuesta histológica. Los pacientes fueron seguidos durante dos años donde se evidenció el mal pronóstico asociado con la falta de respuesta metabólica.

Se concluye que el PET/CT es útil para identificar pacientes que se pueden beneficiar de las modificaciones en los esquemas terapéuticos de manera temprana.

Koolen y cols. publicaron la relevancia de los subtipos de cáncer de mama para monitorizar la respuesta al tratamiento durante la QNA en pacientes en estadios II y III a quienes se les realizó PET/CT antes y después de la QNA y evaluando la captación de 18F-FDG mediante el uso del SUVmáx. El uso de regresión multivariada de la respuesta patológica indicó una interacción significativa entre el cambio en la captación de FDG y el subtipo de cáncer. Se concluye que monitorizar la respuesta con PET/CT durante la QNA es confiable pero depende del subtipo de cáncer de mama. El PET/CT puede predecir la respuesta en los grupos con receptores de estrógenos (+) / HER2 Neu (-) y triple negativo pero es menos certero en tumores con receptores HER2 Neu (+).

Avril y cols. demostraron que los pacientes con receptores de estrógenos (+) pueden presentar un incremento transitorio en la glucosa, fenómeno denominado "llamada metabólica" y asociado con una buena respuesta al tratamiento así como con un aumento del dolor sobre los sitios con metástasis óseas; este fenómeno sucede después de dos semanas y va seguido, en la mayoría de los casos, de una respuesta adecuada al tratamiento.

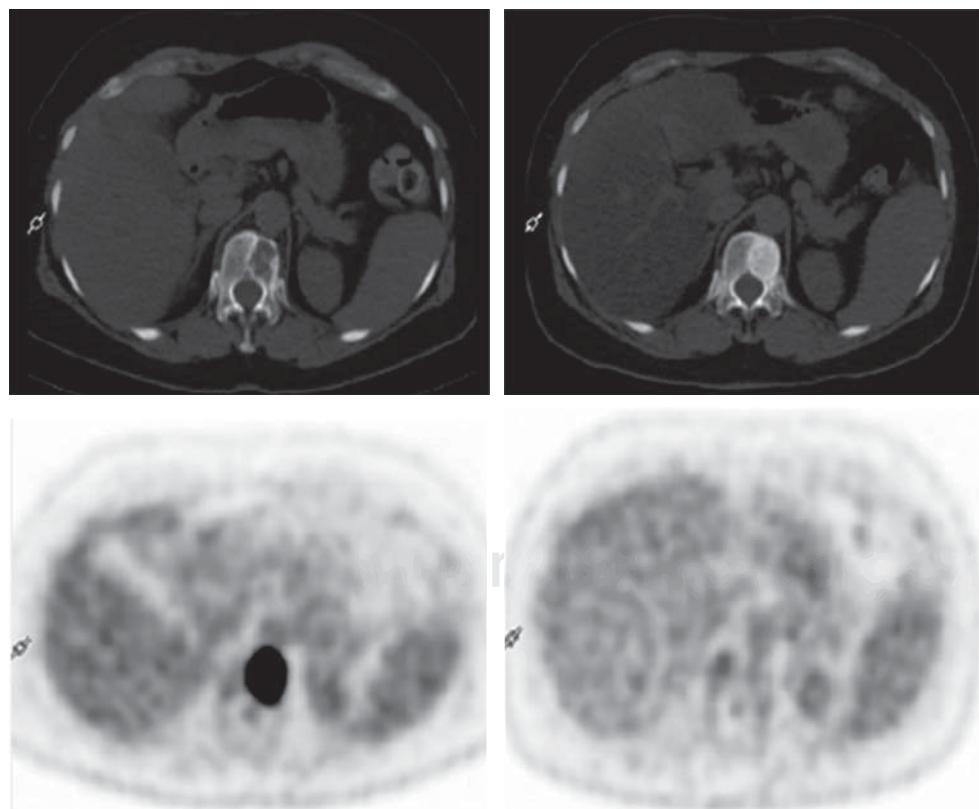


Figura 4.

Se aprecia una lesión lítica en cuerpo vertebral T12 (superior izquierda), con incremento de la captación de 18F-FDG en el estudio PET (imagen inferior izquierda) en una paciente con cáncer de mama. Después de tres meses de tratamiento con trastuzumab, TC, se observa cómo incrementó la zona esclerótica de la lesión en cuerpo vertebral (superior derecha), sin observarse captación metabólica de 18F-FDG por la lesión vertebral descrita (inferior derecha). Se documentó que hay una adecuada respuesta al tratamiento mediante las imágenes PET/CT.

Mortimer y cols. concluyen que el estado funcional de los receptores de estrógenos caracterizado en vivo mediante PET/CT con FDG y el análogo de estrógeno 16 alpha-[¹⁸F] fluoroestradiol-17 beta (FES), radiofármaco PET permite detectar la expresión de receptores de estrógenos en tumores primarios y metástasis de tumores de mama. Los resultados son predictivos de la respuesta al tratamiento con tamoxifeno en pacientes con cáncer de seno avanzado RE (+).

Buscar metástasis óseas es todo un desafío. Hay varias metodologías para la búsqueda de éstas como el gammagrama óseo con MDP (metildifosfonatos), el cual tiene resultados falsos positivos como ocurre en el fenómeno de llamarada, que aparece inmediatamente después de la quimioterapia y debe considerarse como una respuesta terapéutica satisfactoria que puede durar hasta tres meses. También hay falsos negativos como cuando la lesión ósea es de tipo lítica.

El PET/CT-FDG tiene buen rendimiento diagnóstico en la valoración de metástasis óseas mixtas y líticas; sin embargo, en la evaluación de metástasis tipo blástico su rendimiento es muy bajo.

Evangelista y cols. compararon PET/CT-FDG Vs TC (tomografía computada) para evaluar metástasis de médula ósea temprana en cáncer de mama, estableciendo que el PET/CT-FDG es más certero para la detección temprana de metástasis de médula ósea, mejorando la estatificación hasta en un 15% de los pacientes. Ellos recomiendan su uso para planeación del tratamiento y su seguimiento.

El PET/CT-¹⁸F-FDG puede ser usado para detección de destrucción ósea trabecular y cortical pero tiene baja sensibilidad por el hecho de que las metástasis óseas generalmente inician en la médula ósea en lugar del tejido cortical. La IRM (imagen de resonancia magnética) es útil en detección de metástasis en la médula ósea, no así en la detección de lesiones corticales, al contrario de la TC.

Hay quienes recomiendan el uso de PET/CT-FDG y fluoruro de sodio (NaF) para la evaluación de la respuesta al tratamiento en presencia de lesiones líticas y escleróticas en cáncer de mama.

Damle y cols. compararon el uso de PET/CT-¹⁸F-FDG, PET-NaF con el gammagrama óseo en la detección de metástasis óseas en varias enfermedades oncológicas y sugirieron que la imagen con PET-NaF puede demostrar metástasis óseas en pacientes de alto riesgo cuando hay sospecha de progresión clínica.

Radiotrazadores no FDG

El FDG es un trazador de cáncer de mama muy sensible y poco específico. Se han usado otros radiofármacos para evaluar otras vías moleculares importantes del tumor, como

el análogo de estrógeno 16 alfa-[¹⁸F]fluoroestradiol-17 beta (FES), radiofármaco PET que permite realizar una evaluación de la expresión de receptores de estrógenos en los tumores de mama.

Otro fármaco útil en cáncer de mama es el ¹⁸F-fluoromisonidazol. El 70% de los tumores malignos de mama son hormono-dependientes; por lo tanto, la terapia endocrina ha sido establecida como una importante estrategia terapéutica en tumores de la mama con receptores de estrógenos positivos; sin embargo, el 30% de los pacientes con ER: (+) no responderá correctamente debido a la resistencia primaria a la terapia hormonal.

La hipoxia es un fenómeno normal que ocurre en tumores sólidos, probablemente por proliferación descontrolada e inmadurez de los vasos sanguíneos. Se sabe que la hipoxia se asocia con la propagación tumoral, progresión maligna y la resistencia al tratamiento. Hay radiofármacos PET que permiten evaluar el estado de oxigenación en tumores humanos. El ¹⁸F-fluoromisonidazol (¹⁸F-FMISO) es un radiofármaco derivado de los nitroimidazoles usado en investigación PET/CT. El radiofármaco tiene afinidad por las células hipoxicas y con las enzimas nitrorreductasas funcionantes, por lo que se acumula en células activas, no así en las células necróticas, permitiendo observar zonas hipoxicas de tejido tumoral que son resistentes a la radioterapia y/o quimioterapia.

CONCLUSIONES

El PET/CT es una herramienta diagnóstica que detecta cambios a nivel molecular y morfológicos, no invasiva, útil en pacientes con cáncer de mama para la estadificación de enfermedad localmente avanzada y reestadificación; valora la recurrencia tumoral locorregional y la metástasis a distancia, así como la respuesta al tratamiento.

REFERENCIAS

1. Norma Oficial Mexicana NOM-041-SSA2-2011, Para la prevención, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer de mama.
2. Ferrer-Rebolledo J, Sánchez-Jurado R, Cázaro-Santiago, González-Sanchís A et al. Valoración de la eficacia de la mamografía por emisión de positrones en el diagnóstico inicial del cáncer de mama. *Rev Esp Med Nucl*. 2013; 32 Supl 1: 95.
3. Bourgeois AC et al. Role of positron emission tomography/computed tomography in breast cancer. *Radiol Clin North Am*. 2013; 51(5): 781-798.
4. Vercher-Conejero JL, Pelegri-Martínez L, López-Aznar D, Cázaro-Santiago Mdel P. Positron emission tomography in breast cancer. *Diagnostics (Basel)*. 2015; 5 (1): 61-83.
5. Causer PA, Jong RA, Warner E, Hill K, Wong JW, Curpen BN, Plewes DB. Breast cancers detected with imaging screening in the BRCA population: emphasis on MR imaging with histopathologic correlation. *Radiographics*. 2007; 27 Suppl 1: S165-S182.

6. Freer PE. Mammographic breast density: impact on breast cancer risk and implications for screening. *Radiographics*. 2015; 35 (2): 302-315.
7. Gerbaudo VH. A case-based approach to PET/CT in oncology. Cambridge University Press; 2012: 267-273, 284-285.
8. Koolen BB, Valdés-Olmos RA, Elkhuizen PH, Vogel WV, Vrancken-Peeters MJ, Rodenhuis S et al. Locoregional lymph node involvement on 18F-FDG PET/CT in breast cancer patients scheduled for neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat*. 2012; 135 (1): 231-240.
9. Evangelista L, Panunzio A, Cervino AR, Vinante L, Al-Nahhas A, Rubello D et al. Indeterminate pulmonary nodules on CT images in breast cancer patient: the additional value of 18F-FDG PET/CT. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2012; 56 (4): 417-424.
10. Niikura N, Costelloe CM, Madewell JE, Hayashi N, Yu TK, Liu J et al. FDG-PET/CT compared with conventional imaging in the detection of distant metastases of primary breast cancer. *Oncologist*. 2011; 16 (8): 1111-1119.
11. Koolen BB, Vogel WV, Vrancken-Peeters MJ, Loo CE, Rutgers EJ, Valdés-Olmos RA. Molecular imaging in breast cancer: from whole-body PET/CT to dedicated breast PET. *J Oncol*. 2012; 2012: 438647.
12. Huynh PT, Lemeshko SV, Mahoney MC, Newell MS, Bailey L, Barke LD et al. ACR Appropriateness Criteria® stage I breast carcinoma. *J Am Coll Radiol*. 2012; 9 (7): 463-467.
13. Buck AK, Herrmann K, Stangardt T, Dechow T, Krause BJ, Schreyögg J. Economic evaluation of PET and PET/CT in oncology: evidence and methodologic approaches. *J Nucl Med Technol*. 2010; 38 (1): 6-17.
14. Shiller SM, Weir R, Pippen J, Punar M, Savino D. The sensitivity and specificity of sentinel lymph node biopsy for breast cancer at Baylor University Medical Center at Dallas: a retrospective review of 488 cases. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2011; 24 (2): 81-85.
15. Wahl RL, Siegel BA, Coleman RE, Gatsonis CG; PET Study Group. Prospective multicenter study of axillary nodal staging by positron emission tomography in breast cancer: a report of the staging breast cancer with PET Study Group. *J Clin Oncol*. 2004; 22 (2): 277-285.
16. Lucci A, McCall LM, Beitsch PD, Whitworth PW, Reintgen DS, Blumencranz PW et al. Surgical complications associated with sentinel lymph node dissection (SLND) plus axillary lymph node dissection compared with SLND alone in the American College of Surgeons Oncology Group Trial Z0011. *J Clin Oncol*. 2007; 25 (24): 3657-3663.
17. Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, Goyal A, Newcombe RG, Dixon JM et al. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial. *J Natl Cancer Inst*. 2006; 98 (9): 599-609.
18. Fleissig A, Fallowfield LJ, Langridge Cl, Johnson L, Newcombe RG, Dixon JM et al. Post-operative arm morbidity and quality of life. Results of the ALMANAC randomised trial comparing sentinel node biopsy with standard axillary treatment in the management of patients with early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2006; 95 (3): 279-293.
19. Ashikaga T, Krag DN, Land SR, Julian TB, Anderson SJ, Brown AM et al. Morbidity results from the NSABP B-32 trial comparing sentinel lymph node dissection versus axillary dissection. *J Surg Oncol*. 2010; 102 (2): 111-118.
20. Wahl RL, Zasadny K, Helvie M, Hutchins GD, Weber B, Cody R. Metabolic monitoring of breast cancer chemohormonotherapy using positron emission tomography: initial evaluation. *J Clin Oncol*. 1993; 11 (11): 2101-2111.
21. Humbert O, Cochet A, Couderet B, Berriolo-Riedinger A, Kanoun S, Brunotte F et al. Role of positron emission tomography for the monitoring of response to therapy in breast cancer. *Oncologist*. 2015; 20 (2): 94-104.
22. Morris PG, Ulaner GA, Eaton A, Fazio M, Jhaveri K, Patil S et al. Standardized uptake value by positron emission tomography/computed tomography as a prognostic variable in metastatic breast cancer. *Cancer*. 2012; 118 (22): 5454-5462.
23. Fisher B, Bryant J, Wolmark N, Mamounas E, Brown A, Fisher ER et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol*. 1998; 16 (8): 2672-2685.
24. Redden M, Fuhrman G. Neoadjuvant chemotherapy in the treatment of breast cancer. *Surg Clin North Am*. 2013; 93 (2): 493-499.
25. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, Geyer CE, Kahleberg MS, Robidoux A et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol*. 2008; 26 (5): 778-785.
26. Rousseau C, Devillers A, Sagan C, Ferrer L, Bridji B, Campion L et al. Monitoring of early response to neoadjuvant chemotherapy in stage II and III breast cancer by [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J Clin Oncol*. 2006; 24 (34): 5366-5372.
27. Duch J, Fuster D, Muñoz M, Fernández PL, Paredes P, Fontanillas M et al. 18F-FDG PET/CT for early prediction of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009; 36 (10): 1551-1557.
28. Kumar A, Kumar R, Seenu V, Gupta SD, Chawla M, Malhotra A et al. The role of 18F-FDG PET/CT in evaluation of early response to neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced breast cancer. *Eur Radiol*. 2009; 19 (6): 1347-1357.
29. Martoni AA, Zamagni C, Quercia S, Rosati M, Cacciari N, Bernardi A et al. Early (18)F-2-fluoro-2-deoxy-d-glucose positron emission tomography may identify a subset of patients with estrogen receptor-positive breast cancer who will not respond optimally to preoperative chemotherapy. *Cancer*. 2010; 116 (4): 805-813.
30. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000; 406 (6797): 747-752.
31. Zucchini G, Quercia S, Zamagni C, Santini D, Taffurelli M, Fanti S et al. Potential utility of early metabolic response by 18F-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography/computed tomography in a selected group of breast cancer patients receiving preoperative chemotherapy. *Eur J Cancer*. 2013; 49 (7): 1539-1545.
32. Koolen BB, Pengel KE, Wesseling J, Vogel WV, Vrancken-Peeters MJ, Vincent AD et al. FDG PET/CT during neoadjuvant chemotherapy may predict response in ER-positive/HER2-negative and triple negative, but not in HER2-positive breast cancer. *Breast*. 2013; 22 (5): 691-697.
33. Avril NE, Weber WA. Monitoring response to treatment in patients utilizing PET. *Radiol Clin North Am*. 2005; 43 (1): 189-204.
34. Mortimer JE, Dehdashti F, Siegel BA, Trinkaus K, Katzenellenbogen JA, Welch MJ. Metabolic flare: indicator of hormone responsiveness in advanced breast cancer. *J Clin Oncol*. 2001; 19 (11): 2797-2803.
35. Blake GM, Park-Holohan SJ, Cook GJ, Fogelman I. Quantitative studies of bone with the use of 18F-fluoride and 99mTc-methylene diphosphonate. *Semin Nucl Med*. 2001; 31 (1): 28-49.
36. Evangelista L, Panunzio A, Polverosi R, Ferretti A, Chondrogiannis S, Pomerri F et al. Early bone marrow metastasis detection: the additional value of FDG-PET/CT vs. CT imaging. *Biomed Pharmacother*. 2012; 66 (6): 448-453.
37. Heusner TA, Kuemmel S, Koeninger A, Hamami ME, Hahn S, Quinsten A et al. Diagnostic value of diffusion-weighted magnetic resonance imaging (DWI) compared to FDG PET/CT for whole-body breast cancer staging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010; 37 (6): 1077-1086.
38. Mahner S, Schirrmacher S, Brenner W, Jenicke L, Habermann CR, Avril N et al. Comparison between positron emission tomography using 2-[fluorine-18]fluoro-2-deoxy-D-glucose, conventional imaging and computed tomography for staging of breast cancer. *Ann Oncol*. 2008; 19 (7): 1249-1254.
39. Bender H, Kirst J, Palmedo H, Schomburg A, Wagner U, Ruhlmann J et al. Value of 18fluoro-deoxyglucose positron emission tomography

- in the staging of recurrent breast carcinoma. *Anticancer Res.* 1997; 17 (3B): 1687-1692.
40. Damle NA, Bal C, Bandopadhyaya GP, Kumar L, Kumar P, Malhotra A et al. The role of 18F-fluoride PET-CT in the detection of bone metastases in patients with breast, lung and prostate carcinoma: a comparison with FDG PET/CT and 99mTc-MDP bone scan. *Jpn J Radiol.* 2013; 31 (4): 262-269.
41. Sher A, Vercher-Conejero JL, Muzic RF Jr, Avril N, Plecha D. Positron emission tomography/magnetic resonance imaging of the breast. *Semin Roentgenol.* 2014; 49 (4): 304-312.
42. Rosen EL, Eubank WB, Mankoff DA. FDG PET, PET/CT, and breast cancer imaging. *Radiographics.* 2007; 27 Suppl 1: S215-S229.
43. lagaru A, Young P, Mittra E, Dick DW, Herfkens R, Gambhir SS. Pilot prospective evaluation of 99mTc-MDP scintigraphy, 18F NaF PET/CT, 18F FDG PET/CT and whole-body MRI for detection of skeletal metastases. *Clin Nucl Med.* 2013; 38 (7): e290-e296.
44. Cheng J, Lei L, Xu J, Sun Y, Zhang Y, Wang X et al. 18F-fluoromisonidazole PET/CT: a potential tool for predicting primary endocrine therapy resistance in breast cancer. *J Nucl Med.* 2013; 54 (3): 333-340.