

Dr. Jesús Miguel Lázaro León
Dr. José Rafael García Ortiz,¹
Dr. Jorge Martín Schalch Ponce de León

Predicción de la respuesta a quimioterapia neoadyuvante en mujeres con carcinoma mamario localmente avanzado utilizando el índice de retención del 99mTc-Sestamibi

¹The American British Cowdray Medical Center I.A.P. México, D.F. Este trabajo obtuvo el primer lugar en los trabajos en cartel en la sección de investigación, presentado en el XXXVIII Curso Anual de Radiología e Imagen.

Carcinoma mamario localmente avanzado

Los tumores mamarios que miden más de 5 cm, que invaden la pared torácica o piel, que tienen nódulos linfáticos metastáticos fijos o que involucran una fracción significativa de mama se considera que son carcinomas de mama localmente avanzado (CAMLA).

A pesar de la mejoría en la detección temprana del carcinoma mamario, el 20% de mujeres que se presentan con cáncer de mama caen en esta categoría. Aún sin evidencia de metástasis a distancia al momento del diagnóstico, este grupo de pacientes tiene un pobre pronóstico y una sobrevida limitada a cinco años.

La quimioterapia administrada antes de la terapia quirúrgica definitiva, llamada neoadyuvante, ha sido aplicada ampliamente para el tratamiento del CAMLA. Debido a que ofrece la posibilidad de una cirugía conservadora de la glándula mamaria en vez de mastectomía, también ha sido aplicada para el tratamiento de carcinoma mamario de estadio bajo.

La terapia provee tratamiento temprano de micrometástasis y puede reducir el tamaño del tumor en pacientes en quienes de otra manera sería difícil obtener márgenes quirúrgicos adecuados. En algunos casos puede convertir pacientes que requieren mastectomía a candidatos para lumpectomía.

La duración e intensidad óptimas de la quimioterapia neoadyuvante para el CAMLA permanece controversial debido a la dificultad de evaluar la respuesta a la terapia.

A causa de que las decisiones de tratamiento frecuentemente están basadas en la medición de la respuesta máxima, dichas dificultades complican el manejo del paciente.

Algunas otras modalidades de imagen han sido prometedoras en el monitoreo de la respuesta del CAMLA a la quimioterapia neoadyuvante, incluyendo ultrasonido Doppler, tomografía por emisión de positrones (PET) usando 18F-fluorodeoxiglucosa (FDG) y resonancia magnética contrastada. Estas modalidades demuestran cambios en la fisiología del tumor como el flujo sanguíneo, vascularidad y metabolismo de la glucosa y parecen ser exitosos en superar las li-

mitaciones de métodos puramente anatómicos que monitorean los cambios en el tamaño tumoral.

Por lo tanto realizamos imágenes con Sestamibi en pacientes con CAMLA que iban a recibir quimioterapia neoadyuvante con la finalidad de predecir la respuesta a ésta.

Resistencia a drogas como causa de falla al tratamiento

La resistencia bioquímica a la quimioterapia es la mayor causa de falla al tratamiento en pacientes con cáncer de mama. De hecho, una quimioresistencia intrínseca está presente en el 18-51% de cánceres no tratados, mientras que la resistencia es adquirida después durante el tratamiento en más del 75% de los pacientes.

Quimioresistencia es un fenómeno multifactorial y altamente complejo, que incluye diversos mecanismos específicos y no específicos. El término resistencia a multidrogas (RMD) se utiliza comúnmente para indicar sobre expresión de glicoproteínas transmembrana, la glicoproteína P (Pgp) y la glicoproteína asociada a RMD. Una forma específica de RMD es definida como la habilidad de las células expuestas a una sola droga de desarrollar resistencia a un amplio rango de drogas no relacionadas debido al transporte incrementado hacia fuera de drogas mediadas por glicoproteína P.

Los mecanismos caracterizados más extensamente son aquellos asociados con el gen MDR1 y su producto, Pgp. La Pgp, es una glicoproteína de membrana de 170 kd, actúa como una bomba de efusión ATP-dependiente que reduce la acumulación intracelular de antraciclinas, vinca alcaloides, taxanos, epipodofilotoxinas, dactinomicina y otros productos naturales.

MDR1 está sobre-expresado en muchos cánceres humanos, incluyendo el cáncer de mama, en el cual ha sido asociado con una sobrevida más corta. Otros tipos de tumores, como sarcomas, linfomas, neuroblastomas, leucemia linfocítica aguda y leucemia mielógena crónica también han mostrado altos niveles de expresión de Pgp.

Muchos tratamientos anticancerosos matan a través de apoptosis mediante la activación de la maquinaria de muer-

te intracelular en las células blanco en lugar de solamente mutilar algunos componentes del metabolismo celular. Datos recientes muestran que sobre expresión de MDR1 Pgp retarda la progresión de la cascada apoptótica. Este dato sostiene el modelo que la Pgp también puede ser vista como un marcador de fenotipo más maligno, resistente a la ejecución de la cascada apoptótica. Esto sugiere que la Pgp tiene un significado pronóstico independiente de su involucro con el transporte de drogas.

99mTc-Sestamibi y su relación funcional con la Pgp

Un agente de la perfusión miocárdica marcada con Tecnecio 99m que ha sido estudiado ampliamente y ha entrado al uso clínico general es 99mTc hexakis-2-methoxyisobutyl isonitrilo (99mTc Sestamibi). Tecnecio-99m-Sestamibi es un catión monovalente constituido por un núcleo central (Tc) rodeado de una configuración octaédrica por seis ligandos idénticos de methoxyisobutyl isonitrilo coordinados a través del átomo de carbón del isonitrilo. Esta estructura está asociada con suficiente lipofilicidad para atravesar membranas biológicas.

La detección no invasiva de Pgp utiliza compuestos emisores de rayos gamma caracterizados como substratos para MDR1 Pgp. Estos compuestos marcados con 99mTc que son radiotrazadores catiónicos lipofílicos están disponibles comercialmente. Cada compuesto es un radiofármaco no metabolizable con carga monocatiónica, igual a muchos agentes quimioterapéuticos en el fenotipo MDR.

Los mecanismos de captación y retención del 99mTc-Sestamibi han sido estudiados ampliamente in vitro en una variedad de preparaciones celulares y subcelulares. La red celular contenida en este agente marcado con 99mTc generalmente está en función de un influjo dependiente de potencial y una expulsión de MDR1 mediada por Pgp. El complejo es secuestrado reversiblemente dentro de la mitocondria por una serie de fuerzas de impulso termodinámico de la membrana plasmática negativa y potenciales de membrana mitocondriales.

En oposición al flujo pasivo está la acción del MDR1 Pgp. Flujo celular reducido de 99mTc-Sestamibi es observado en administración de inhibidores de MDR como el Verapamil. La acumulación en la red celular de este trazador es disminuida en proporción al nivel de expresión de Pgp, e incremento del contenido del radiotrazador es observado en administración de inhibidores como el Verapamil, Ciclosporina A o los nuevos agentes altamente potentes como el GG918 o valspodar.

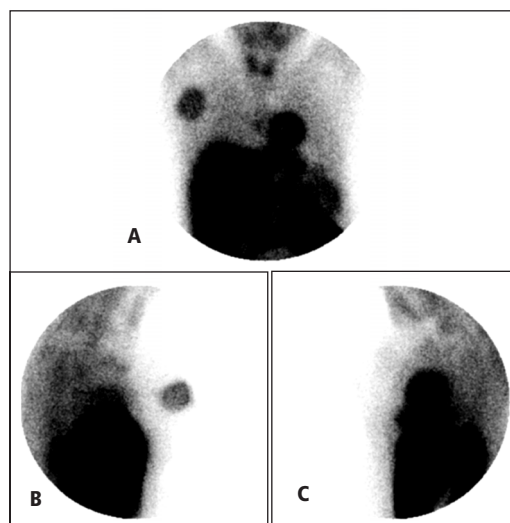
Existen datos que indican que el 99mTc-Sestamibi, en suma de ser transportado por la Pgp, también es reconocido como un sustrato por MRP1 en cultivos de células, putativamente como un sustrato co-transportado con glutathione. Aunque la acumulación de red del 99mTc-Sestamibi en tumores es potencialmente afectado funcio-

nalmente por expresión de MRP1, el efecto puede además depender de niveles extrínsecos de glutathione dentro de un tumor dado.

Estudio Centellográfico con 99mTc-Sestamibi

Adquisición de imágenes

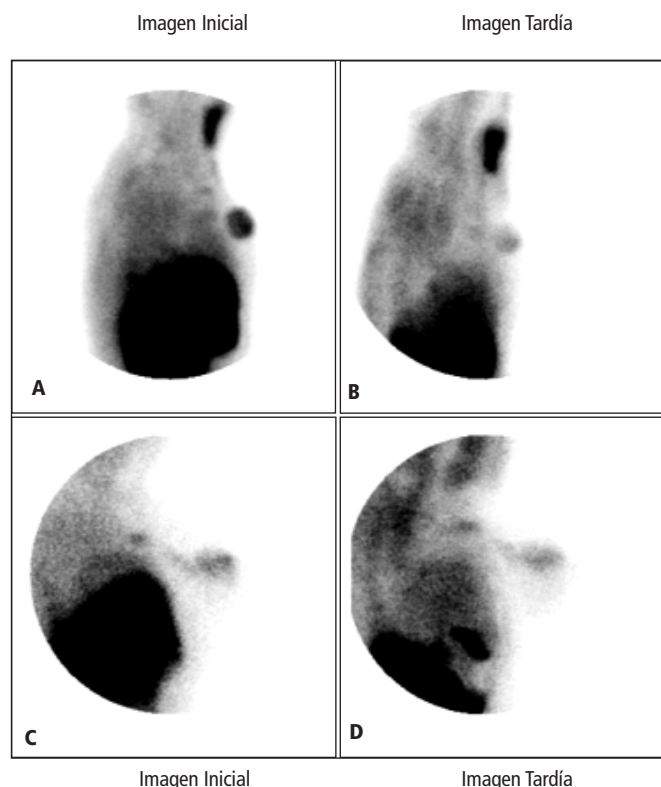
Se utilizó una gammacámara de un cabezal (Starcam 3200 General Electric Medical Systems) con un colimador de baja energía alta resolución. Diez minutos después de la inyección endovenosa en la brazo contra lateral a la lesión mamaria se inyectaron 925 MBq (25 mCi) de 99mTc-Sestamibi (Cardiolite®; Bristol Mayers Squibb). Adquisiciones de imágenes tempranas (10 minutos después de la inyección) y tardías (240 minutos después de la inyección) se obtuvieron con el paciente cuidadosamente colocado en la misma posición. En ambas adquisiciones, las imágenes digitales bidimensionales de la región mamaria (matriz de 256 x 256, tiempo de 10 minutos) fueron adquiridas con el paciente en posición prono (imágenes laterales) y supino (imagen anterior).



Lectura e interpretación de imágenes

Regiones de interés en el tumor y en el fondo fueron trazadas en las imágenes laterales de las imágenes tempranas y luego en las imágenes tardías para computar las cuentas promedio de captación del 99mTc-Sestamibi. Las cuentas de las imágenes tardías se corrigieron por decaimiento y el índice de retención del Sestamibi se obtuvo dividiendo el índice de concentración tardío entre el inicial y multiplicándolo por 100 para obtener el porcentaje de retención.

Lavado de Sestamibi. Mala Respuesta



Centellografía mamaria en proyección anterior (A) y lateral derecha (B) que muestra lesión única focal redondeada, positiva para lesión maligna en mama derecha. (C) Glándula mamaria izquierda normal.

Retención del Sestamibi. Buena Respuesta

# Pacientes	1er Tratamiento		2do. Tratamiento		3er Tratamiento			4to Tratamiento	
			Qx	Rt	Qx	Qt	Rt	Qt	Rt
26	26		4	22	14	6	1	13	1

Materiales y Métodos

Todas las pacientes incluidas en este estudio fueron vistas en consulta en el Hospital General de la Ciudad de México desde Marzo del año 1998 hasta Julio de 1999, con edad desde los 28 hasta los 56 años, con un diagnóstico confirmado de Carcinoma Mamario Localmente Avanzado (CAMLA) con una etapa clínica de IIA a IIIB.

Todas las pacientes fueron sometidas a una centellografía mamaria con ^{99m}Tc-Sestamibi, se tomaron imágenes bidimensionales iniciales y tardías obteniendo el índice de retención para cada paciente de la glándula mamaria involucrada.

Qt: Quimioterapia
Qx: Cirugía
Rt: Radioterapia

Todas las pacientes fueron sometidas a quimioterapia de la siguiente forma: Adriamicina 80 mg/m² los días 1 y 2 y Ciclofosfamida 800 mg/m² 3 y 4. Ciclos de cada 21 días, con conteo hematológico dentro de parámetros internacionales para aplicación de quimioterapia (PMN $\geq$ 1,500, plaquetas $>$ 100,000 y PFH dentro de límites normales).

La respuesta a la quimioterapia fue evaluada clínica, mastográfica y ultrasonográficamente y clasificada de la siguiente manera:

Buena Respuesta

- A) Respuesta Parcial: Reducción $>$ 50% del producto de medir dos diámetros del tumor primario.
- B) Respuesta Completa: Reducción del 100%

No Respuesta o Mala Respuesta

- C) Estable: no cambios en el producto de medir 2 diámetros del tumor
- D) Progresión: aumento del 25% del producto de 2 diámetros del primero o la aparición de una lesión nueva

Comentario

Desde la introducción de ^{99m}Tc-Sestamibi para diferenciar las lesiones benignas y malignas, se observó que el MIBI podría ser eliminado más rápidamente en algunas lesiones que en otras, y que este lavado se relacionaba con la Glicoproteína P, la cual se sabe está asociada con la resistencia a los tumores tratados con quimioterapia que sobre expresaban esta proteína.

Existen antecedentes de estudios utilizando el MIBI para valorar la resistencia a los tumores, en general con buenos resul-

tados. En nuestro país no existen antecedentes del uso de este radiofármaco para predecir la resistencia de los tumores a los agentes quimioterapéuticos, por lo que nos pareció interesante aplicar la metodología ya conocida a pacientes en nuestro medio y valorar su resultado.

Los resultados sugieren la utilidad del procedimiento sin dejar de reconocer otros factores que influyen la respuesta tumoral a la quimioterapia.

El poder determinar la sobre expresión de la Glicoproteína P in vivo puede ser de mucha utilidad para el médico que planea administrar quimioterapia neoadyuvante y de acuerdo a sus resultados plantear la posibilidad de cambiarla para evitar administrar quimioterapia que probablemente no surta el efecto deseado, evitando que cause complicaciones, mayores gastos y pérdida de valioso tiempo.

Se requieren realizar más estudios con metodología más estricta, con confirmaciones histopatológicas de la respuesta a la quimioterapia y seguimiento a largo plazo.