

Dra. Bilma Aurora Flores Bobadilla¹
Dr. Carlos Roberto Rodríguez Maya¹
Dra. Julia Martín Ramos¹
Dr. Ángel Fomperoza Torres¹
Dr. Félix Redondo Santos²

Correlación entre la cuantificación de colina mediante espectroscopia en pacientes con carcinoma ductal invasivo y el grado histológico tumoral

RESUMEN

Introducción: La colina (Co) es un metabolito cuantificable mediante espectroscopia protónica por resonancia magnética (ERM 1H) y es reconocido como un marcador de tejido tumoral activo cuyo incremento refleja la proliferación celular. Se ha comparado el aumento en el nivel de Co con otros factores morfológicos y pronósticos a fin de establecer su valor diagnóstico.

Objetivos: Demostrar el valor diagnóstico de ERM H1 en las lesiones mamarias clasificadas como *Breast Imaging Reporting and Data System* (BI-RADS) 6 del Colegio Americano de Radiología (CAR) al comparar

las cifras de colina con el grado histopatológico de malignidad.

Material y métodos: En 25 pacientes con carcinoma ductal infiltrante (CDI) se cuantificó la integral de colina (ppm) con un método estandarizado de RMH1; se midió el tamaño del tumor (TT) en RM y se realizó la gradación histológica de malignidad con la escala de Scarff-Bloom-Richardson (SBR) modificada por Elston.

Resultados: En nuestro trabajo la mayor incidencia de CDI ocurrió en mujeres en la quinta década de vida. El tamaño tumoral osciló entre 1.0 y 11.1 cm (media de 4.2 cm). La colina fue positiva en 100% de los casos CDI. En la clasificación de SBR se obtuvieron 10 tumores con

grado I (40%), 11 con grado II (44%) y 4 tumores con grado 3 (12%).

Conclusiones: La realización de exploraciones combinadas de imagen por RM y espectroscopia permiten analizar en forma más completa la existencia de alteraciones anatómicas y bioquímicas, mejorando la especificidad de la RM; sin embargo, las capacidades y metodología en el campo del diagnóstico aún están en desarrollo y no existen protocolos aceptados.

Palabras clave: Espectroscopia, integral de colina, CDI, tamaño tumoral, grado histológico de malignidad, SBR.

Continúa en la pág. 86

¹ Hospital General de México O. D., ² Servicio de Resonancia Magnética del Hospital General Xoco. Dr. Balmis No. 148, Colonia Doctores, 06720, México, D.F.
Copias (copies): Dra. Bilma Aurora Flores Bobadilla E-mail: bilmaf@hotmail.com

Introducción

La resonancia magnética (RM) es una técnica con elevada sensibilidad en el diagnóstico del cáncer invasor de mama pero con una especificidad limitada. Para mejorar su especificidad actualmente se utiliza el gadolinio como medio de contraste endovenoso y nuevos protocolos que incluyen técnicas complementarias como la espectroscopia, imágenes tridimensionales, secuencias dinámicas rápidas, así como sustracción

digital; esto permite una valoración más detallada de la lesión que se estudia, estableciendo a la RM mamaria como una herramienta útil en el estudio de la patología neoplásica mamaria.¹

Los criterios diagnósticos en RM incluyen características morfológicas y dinámicas (captación del contraste en momentos previamente determinados), así como la elevación de los niveles de colina. Los tumores altamente sospechosos en RM presentan, habitualmente, las siguientes características:

- Lesión de forma irregular con márgenes mal definidos, espiculados o microlobulados.

ABSTRACT

Introduction: Choline (Co) is the quantifiable metabolite by means of protonic spectroscopy by magnetic resonance (ERM 1H) and is recognized as a marker of active tumoral tissue, which increment reflects cells proliferation. The increase in Co level has been compared with other morphological factors and prognosis in order to establish its diagnostic value.

Objectives: To demonstrate the diagnostic value of ERM H1 in the mammary lesions classified as Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS)

6 of the Colegio Americano de Radiología (CAR) (The American School of Radiology) when comparing choline figures with the malignancy histopatological degree.

Material and methods: In 25 patients with infiltrating ductal carcinoma (CDI) choline integral (ppm) was quantified with a standardized method of RMH1; the tumor size (TT) was measured in MR and malignancy histological graduation was carried out with Scarff-Bloom-Richardson scale (SBR) modified by Elston.

Results: In our work, the biggest incidence in IDC occurred in women in the fifth decade of their life. The tumoral size oscillates between 1.0 and 11.1 cm (4.2 cm median). The presence

of Co was positive in 100% of the IDC cases. In the SBR classification, 10 tumors were obtained with degree I (40%), 11 with degree II (44%) and 4 tumors with degree 3 (12%).

Conclusions: Carrying out combined explorations with MR imaging and spectroscopy allows to analyze the existence of anatomical and biochemical alterations more completely, improving the MR specificity. However, capacities and methodology in the diagnosis field, are still under development and accepted protocols do not exist.

Key words: Spectroscopy, choline integral, IDC, tumoral size, malignancy histological degree, SBR.

- Captación precoz e intensa, con realce superior a 90% en un tiempo inferior a los 2 minutos, mostrando posteriormente una meseta o un descenso en la señal (lavado o *washout*).
- Captación centrípeta.¹
- Actualmente se considera la presencia de picos de colina iguales o mayores a 3.2 ppm.²

Los tumores malignos infiltrantes son lesiones altamente vascularizadas que se impregnan precozmente con el medio de contraste, debido al fenómeno de angiogénesis que los caracteriza. Los neovasos anómalos captan el contraste intensamente y en forma precoz, antes que los vasos normales, por lo que su detección es posible por RM en secuencias dinámicas. La angiogénesis se relaciona con mayor frecuencia con metástasis y con un número superior de ganglios afectados.³

Además de la vascularización de las lesiones mamarias la RM puede proporcionar más información. En la RM la información inherente a la composición química de una lesión puede evaluarse con espectroscopia RM protónica (ERM 1H). La espectroscopia protónica proporciona información bioquímica del tejido que se está investigando. Normalmente, el valor de la ERM 1H se basa en la detección de niveles elevados de los derivados de colina, que es un marcador tumoral. La *Food and Drug Administration* (FDA) ha probado en el original la RM protónica que se utiliza ampliamente en la

exploración de cerebro y de próstata. Se han efectuado estudios ERM 1H *in vivo* cuyo objetivo era mejorar la discriminación entre lesiones mamarias benignas y malignas, con independencia de la histología.³

El valor diagnóstico de la EMR está basado en la detección de niveles elevados de colina, que es un marcador de tumor activo, ya que se ha demostrado la presencia de fosfocolina y glicerofosfocolina en lesiones malignas de la mama.⁴ Se ha sugerido que el aumento en los niveles de colina puede variar de acuerdo con el tipo histológico del tumor que se estudia, lo que está determinado por su grado de agresividad biológica.⁵

Se ha demostrado que la tasa de síntesis de fosfatidilcolina es mayor en células que están proliferando, en comparación con las células no proliferativas.⁶ Las lesiones malignas de la mama muestran alteraciones metabólicas asociadas con niveles elevados de colina, en comparación con los niveles de lesiones benignas. Se ha demostrado que la malignización de las células epiteliales mamarias se encuentra asociada con alteraciones en el metabolismo de membrana del fosfolípido colina.⁷

Además de usarse para el diagnóstico en el cáncer de mama, la ERM protónica *in vivo* también se ha evaluado en la monitorización de la respuesta del cáncer de mama a la quimioterapia.⁴

Entre las mujeres mexicanas el carcinoma mamario es la segunda causa de muerte por cáncer después del cáncer cervicouterino. El carcinoma ductal infiltrante

(CDI) representa aproximadamente 75% de los carcinomas de la mama. El pronóstico de las pacientes que presentan un CDI de mama está determinado por diversos factores clínico-patológicos y el estatus ganglionar se considera por sí solo el factor pronóstico más importante. En pacientes con ganglios negativos los factores morfológicos que decidirán el pronóstico son el tamaño tumoral y el tipo y grado histológico de malignidad, todos ellos considerados por el Colegio de Patólogos Americanos como factores de categoría I, cuyo impacto en el pronóstico está demostrado en la literatura.⁴

A continuación detallaremos los factores pronóstico-morfológicos del cáncer de mama que constituyen indicadores pronóstico clásicos y que pueden determinarse en forma rutinaria.

Tamaño tumoral

El tamaño tumoral es uno de los principales factores pronóstico del cáncer de mama. Expresa la historia natural del tumor y está relacionado con la supervivencia y con la extensión de la neoplasia a ganglios linfáticos u otros órganos. La dimensión máxima del tumor puede establecerse en el espécimen de tumorectomía o

mastectomía en forma macroscópica o bien estimarse microscópicamente en las secciones histológicas del tumor. El tamaño que deberá tenerse en cuenta es el mayor.⁴

El tamaño tumoral que realmente tiene influencia en el pronóstico de la lesión, tal y como señala la clasificación TNM de la Unión Internacional Contra el Cáncer, es el de la lesión infiltrante, sin tener en cuenta el de la lesión intraductal que pueda llevar asociado. Se recomienda que el tamaño del tumor se exprese en dos dimensiones.⁴

En aquellos casos de tumores bi o multifocales, según indica la clasificación de TNM, ha de considerarse la dimensión del foco infiltrante de mayor tamaño, aunque algunos estudios señalan que la suma de los tamaños de todos los focos se correlaciona de forma más precisa con la probabilidad de afectación ganglionar.

Grado histológico

Este es un factor pronóstico importante ya que ha demostrado tener valor para predecir la recidiva y supervivencia en pacientes con carcinoma ductal. El sistema de gradación histológica establecido por Scarff-Bloom-Richardson, posteriormente modificado

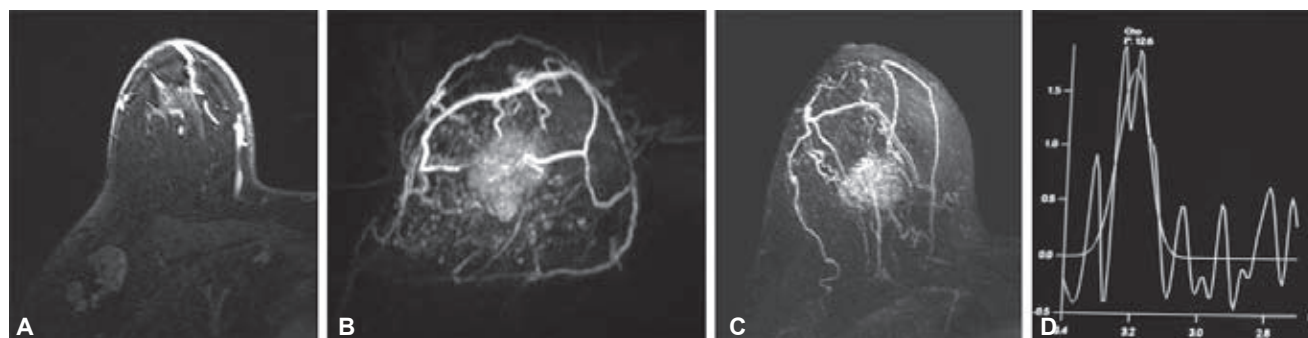


Figura 1. A) Imagen RM T1 Fat Sat contrastado donde se observan crecimientos ganglionares axilares en el lado derecho. B) coronal y C) axial. Imágenes RM MIP con contraste donde se observa un tumor de 3.0 x 3.0 cm, 12.6 ppm, además de aumento de la vascularidad en esta mama. D) espectroscopia con nivel de colina de 12.6. SBR 6.

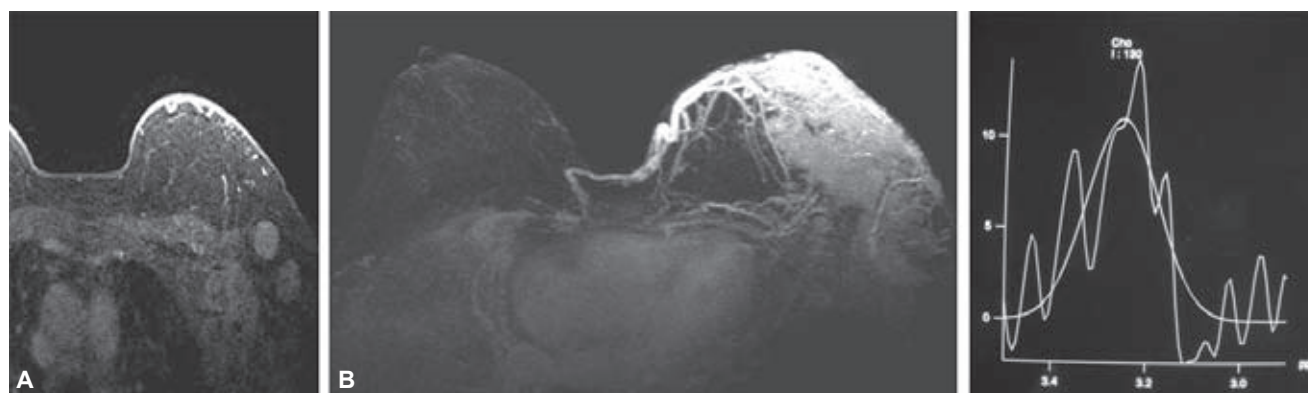


Figura 2. A) Imagen RM T1 Fat Sat contrastado donde se observan crecimientos ganglionares probablemente metastásicos en la región axilar izquierda. B) Axial, imagen RM MIP con contraste donde se observa un gran tumor de 11.1 x 5.9 cm, integral de colina de 130 ppm, SBR 1.

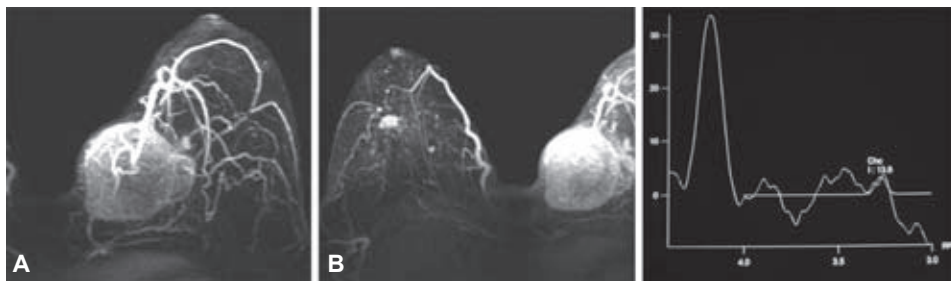


Figura 3. A y B, Paciente con dos tumores primarios de mama: en el lado izquierdo se observa un gran tumor de 8.0 × 5.0 cm, CDI con SBR de 2 y EMR 13 ppm. En el lado derecho un tumor carcinoma lobulillar infiltrante de 1.1 × 0.9 cm.

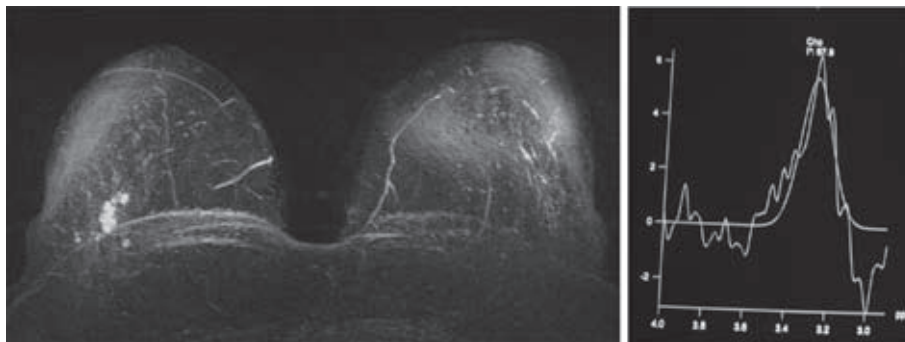


Figura 4. RM MIP contrastado. Tumor en mama derecha de 1.4 × 1.0 cm, 67.9 ppm, SBR 3.

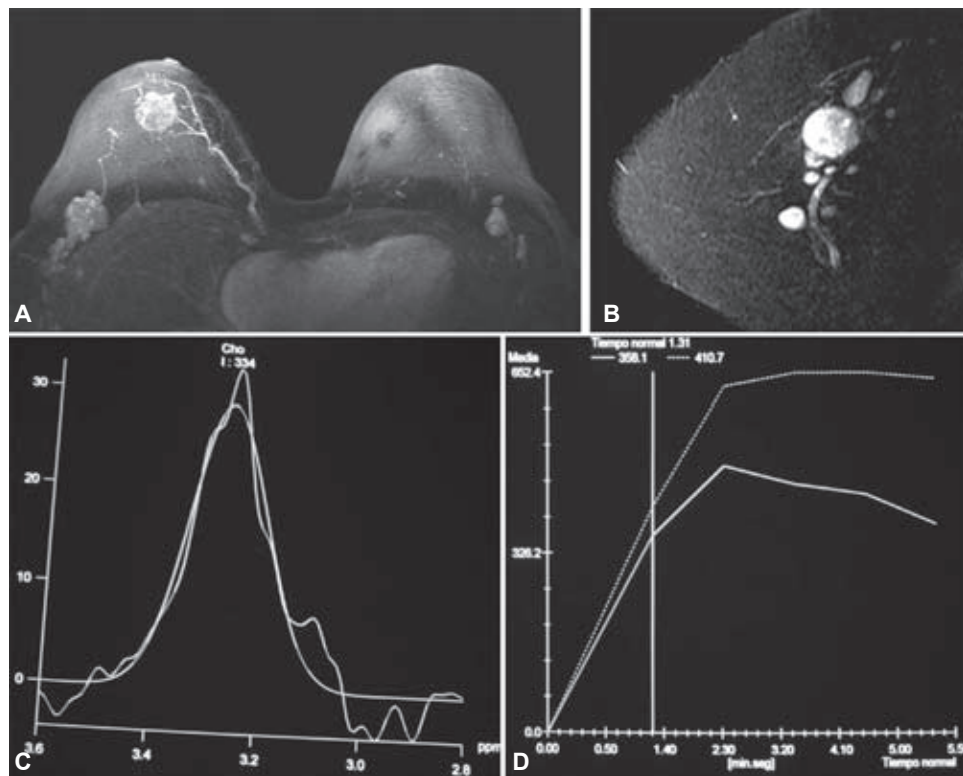


Figura 5. A) Imagen RM MIP contrastado, donde se observa un tumor en la mama derecha de 2.7 x 2.2 cm, CDI con SBR 3, además de ganglios axilares de aspecto metastásico, bilaterales. **B)** Imagen RM T1 Fat Sat contrastado de la cadena ganglionar axilar derecha. **C)** EMR 334 ppm y **D)** curva grado III.

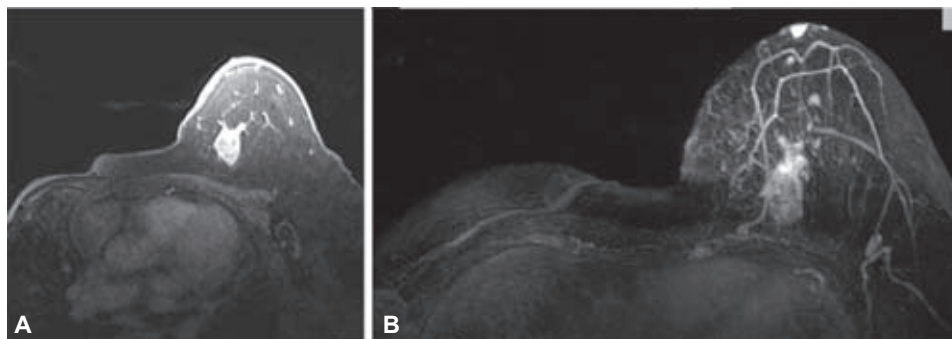


Figura 6. A) Imagen RM T1 con contraste de una paciente con antecedente de mastectomía radical derecha por CDI, con presencia de tumor izquierdo de 2.5×1.9 cm, 126 ppm, SBR 2. **B)** Imagen RM MIP con contraste de la misma paciente.

por Elston, es uno de los más utilizados. Se trata de un índice en el que se tienen en cuenta tres variables: la formación de túbulos, el pleomorfismo nuclear y el número de mitosis; según el resultado de cada variable se asigna un valor y, una vez sumados los tres valores, se determina el grado histológico.⁴

El alto grado histológico se ha relacionado con mayor frecuencia a metástasis, recurrencias tumorales, muerte por enfermedad metastásica, menor intervalo libre de enfermedad y sobrevida global más corta.⁸

Material y métodos

Del primero de marzo al 31 de diciembre del 2009, en el departamento de Imagen Mamaria del Servicio de Radiología e Imagen del Hospital General de México, se estudiaron 25 pacientes con edades entre 31 y 67 años; los criterios de inclusión fueron: pacientes del sexo femenino con diagnóstico histopatológico de carcinoma ductal infiltrante.

Inicialmente a las pacientes se les realizó estudio mamario integral (mastografía y ultrasonido con elastografía). Los hallazgos morfológicos de las lesiones se clasificaron de acuerdo con el *Breast Imaging Reporting and Data System* (BI-RADS) del Colegio Americano de Radiología (CAR), como 4 o 5 (moderada y alta sospecha de malignidad, respectivamente). Dado el nivel de sospecha de malignidad se les realizó a las pacientes biopsia percutánea con aguja gruesa de corte (14 G) guiada por ultrasonido. Una vez confirmado el diagnóstico histopatológico de carcinoma ductal infiltrante (CDI) se incluyeron las pacientes en el protocolo de estudio.

Los estudios de resonancia fueron realizados en un equipo SIMENS Avanto de 1.5 teslas, con antena de superficie para mama. El estudio se llevó a cabo colocando a las pacientes en decúbito prono.

Se adquirieron imágenes en los planos transversales, sagital y coronal en secuencias T2 con saturación grasa (TR 5000-7000, TE 60-100), así mismo secuencia potenciada en T1 flash 3D (TR 8.6, TE 4.7) con grosor de 4 mm. Previo a la administración del gadolinio se obtuvo secuencia T1 flash 3D en plano transversal con saturación grasa y, posteriormente, 5 adquisiciones a

intervalos de 60 segundos, con su respectiva sustracción digital, con grosor de 0.9 mm. Las imágenes así obtenidas se procesaron con la aplicación curva promedio para graficar la relación de intensidad *versus* tiempo en los sitios de reforzamiento. Finalmente se realizó espectroscopia univoxel en el sitio de interés (ROI) comparado contra un sitio de referencia. El primero se determinó tras la administración del medio de contraste. El o los voxels utilizados para la EMR abarcaron la mayor área tumoral y se evitó el tejido adiposo adyacente. Los hallazgos espectroscópicos fueron considerados positivos cuando los picos de colina fueron iguales o mayores a 3.2 ppm.

Se midió el tamaño de la lesión considerando los dos diámetros mayores. Para el análisis de las curvas cinéticas en RMM se procedió a lo establecido por el BI-RADS del CAR, que incluye una fase inicial y una tardía. La primera se caracteriza por el incremento en la intensidad de la señal obtenido desde los primeros 90 segundos hasta los 2 primeros minutos posteriores a la aplicación del contraste; la fase tardía representa la permanencia del contraste en la lesión. De acuerdo con esto se obtienen 3 tipos de curvas: tipo 1 o persistente al observarse un patrón progresivo de reforzamiento con incremento continuo de la intensidad de la señal; tipo 2 o plana cuando no se observó incremento de la intensidad de señal en la fase tardía y, finalmente tipo 3 o de lavado cuando después de una fase inicial rápida ocurrió un descenso abrupto en la intensidad de la señal.

Para el análisis de las imágenes se tomaron en cuenta criterios morfológicos y dinámicos establecidos por el BI-RADS. Se realizó la graduación histológica utilizando en nuestro protocolo la escala de Scarff-Bloom-Richardson modificada, valorada por el experto del servicio de anatomía patológica de nuestro hospital. Esta escala se conforma de los siguientes parámetros:⁸

a) Formación de túbulos. Cuando 75% o más del tumor presenta túbulos se le asigna un punto, entre 10 y 75% del tumor con formación de túbulos se le asignan dos puntos y al tumor con menos del 10% se le asignan tres puntos.

b) Grado nuclear. Cuando el núcleo de las células neoplásicas es relativamente pequeño, uniforme en tamaño y patrón de cromatina con escasa variación con respecto a un núcleo normal se le asigna un punto (grado nuclear 1). El núcleo mayor que uno normal, con cromatina en grumos, nucléolo aparente, variaciones importantes en tamaño y patrón de cromatina se le asignan dos puntos (grado nuclear 2). El núcleo con marcada variación en forma, tamaño y patrón de la cromatina con dos o más nucléolos aparentes se le asignan tres puntos (grado nuclear 3).

c) Número de mitosis. Sólo se cuentan las figuras mitóticas en metafase, telofase, anafase y no células hipercrómicas o apoptóticas; siempre tomando las áreas más celulares y de mayor actividad mitótica. Los puntos son asignados de acuerdo con el área del campo de gran aumento utilizado para cada microscopio y siempre contando el número de mitosis por 10 campos de gran aumento. Para el área de 0.274 mm cuadrados se asigna un punto para 0 a 9 mitosis por 10 campos de gran aumento, dos puntos para 10 a 19 mitosis y tres puntos para 20 o más mitosis por 10 campos de gran aumento. Con base en lo anterior la calificación menor es de tres y la mayor de nueve. Los tumores con calificación de 3 a 5 son bien diferenciados

(grado 1), con calificación de 6 y 7 son moderadamente diferenciados (grado 2) y con calificación de 8 y 9 son poco diferenciados (grado 3).

Resultados

Se estudiaron 25 pacientes con un rango de edad de 31 a 67 años, con una media de 46 años. La mayor incidencia se encuentra en la quinta década de la vida.

La afección de la mama izquierda fue mayor con 13 casos (52%); en el lado derecho 11 casos (44%). La afectación se presentó predominantemente en los cuadrantes superiores.

El tamaño tumoral mostró un rango entre 1.0 y 11.1 cm, media de 4.2 cm.

La morfología fue irregular en 17 casos (68%), redonda en 5 (20%), lobulada en 2 (8%) y una ovalada (4%).

Como hallazgos asociados en 12 pacientes se observaron ganglios axilares sospechosos (48%), en 6 engrosamientos de la piel (24%) y una mostró engrosamiento del pezón (4 %).

En el estudio dinámico 15 lesiones presentaron reforzamiento heterogéneo (60%) y 10 lesiones homogéneo (40%). Se observaron 16 lesiones con curvas tipo III (64%), 2 con curva de tipo I (8%) y 7 de tipo II (28%).

Paciente	Edad	SBR 3	Tamaño (cm)	EMR (ppm)
1	59	8 (2+3+3)	8.2 × 7.2	28.5
2	47	8 (2+3+3)	3.2 × 3.2	32.4
3	65	8 (3+3+2)	1.4 × 1.0	67.9
4	52	8 (2+3+3)	2.7 × 2.0	334

Paciente	Edad	SBR 2	Tamaño (cm)	EMR (ppm)
1	33	6 (2+2+2)	7.0 × 4.5	9.38
2	31	6 (2+2+2)	3.1 × 3.0	12.5
3	47	6 (2+2+2)	3.0 × 3.0	12.6
4	48	7 (3+2+2)	8.0 × 5.0	13
5	44	6 (3+2+1)	2.5 × 1.8	36.5
6	67	6 (2+2+2)	3.3 × 2.7	40.9
7	45	6 (3+2+1)	3.4 × 2.9	44.3
8	49	7 (2+3+2)	1.0 × 1.0	68.6
9	53	6 (3+2+1)	4.8 × 2.8	123
10	45	7 (3+3+1)	2.5 × 1.9	126
11	43	6 (2+2+2)	8.0 × 6.0	180

Paciente	Edad	SBR 1	Tamaño (cm)	EMR (ppm)
1	44	4 (1+2+1)	6.9 × 3.1	11.6
2	52	5 (2+2+1)	4.7 × 3.6	43.3
3	44	5 (2+2+1)	3.0 × 3.8	117
4	53	5 (2+2+1)	11.1 × 5.9	130
5	41	5 (2+2+1)	1.0 × 0.8	131
6	43	5 (2+2+1)	3.7 × 3.1	137
7	46	4 (1+2+1)	2.6 × 2.2	148
8	60	5 (2+2+1)	1.0 × 1.0	200
9	42	5 (2+2+1)	8.2 × 4.7	235
10	50	4 (1+2+1)	4.5 × 3.0	260

La colina estuvo presente en 100% de los casos.

En la clasificación de SBR se obtuvieron 10 tumores con grado I (40%), 11 con grado II (44%) y 4 tumores con grado 3 (12%).

Discusión

Si bien la RM es la modalidad de imagen más sensible para la detección de un cáncer de mama su especificidad es aún limitada; además, no se ha llegado a un consenso en la técnica para la adquisición y procesamiento de las imágenes. Sin embargo, actualmente la espectroscopia ha probado su utilidad en la diferenciación del tipo de lesiones, elevando la sensibilidad y especificidad de la RM. El valor diagnóstico de la espectroscopia está basado en la detección de niveles elevados de colina, un marcador de actividad tumoral. Nuestro trabajo muestra niveles elevados de colina en todas las lesiones malignas estudiadas, lo que ya ha sido demostrado en algunas investigaciones como la de Bartella y colaboradores, en donde se utilizó la EMR como herramienta para la elección de lesiones sospechosas que requerían biopsia. Otros trabajos de estos autores han mostrado la utilidad de la espectroscopia como método para valorar la respuesta a la neoadyuvancia.

En nuestro trabajo el tamaño de la lesión y los valores de colina obtenidos son independientes entre sí y estos

a su vez son independientes cuando se les relaciona con el grado histológico tumoral; sin embargo, nuestra serie estudiada es pequeña y no se descarta que estos hallazgos puedan modificarse cuando se incluyan más pacientes.

Conclusión

El grupo de edad más afectado en nuestro trabajo fue el de mujeres en la quinta década de vida, hallazgo diferente a lo reportado por el INEGI que señala la sexta década como el grupo de mayor morbilidad.

La RM de la mama es una modalidad importante en el diagnóstico por imagen para evaluar a la glándula mamaria. Actualmente las indicaciones de este método son más claras y están mejor definidas. Las aplicaciones futuras posiblemente podrán mejorar nuestra capacidad para diagnosticar el cáncer de mama, incrementando las opciones de tratamiento y el pronóstico de las pacientes.

La espectroscopia por RM está en constante desarrollo tecnológico que abre nuevas perspectivas de estudio. Es una técnica muy útil para la investigación *in situ* del metabolismo de membrana en los tumores malignos. Los métodos clásicos no son capaces de discriminar eficazmente entre fibrosis, necrosis intratumoral y tumor residual activo ya que se basan únicamente en la evaluación de los factores morfológicos.

Referencias

- González Mons P y cols. Indicaciones de resonancia magnética mamaria. Revista clínico Hospital Universidad de Chile, 2007;17:317-322.
- Stanwell P, Mountford C. In Vivo Proton MR Spectroscopy of the Breast.1 RadioGraphics 2007;27:S253-S266.
- Torres Gómez FJ, Torres Olivera FJ. Valor de la angiogénesis en relación a otros factores morfológicos en el carcinoma ductal infiltrante de la mama. Oncología 30(3);20-26.
- Sickles EA. Radiologic clinics of North America, Breast Imaging. Guest Editor, Philadelphia London Toronto Montreal, 2009.
- Bartella L, Morris EA, Dershaw DD, Liberman L. Proton MR Spectroscopy with Choline Peak as Malignancy Marker Improves Positive Predictive Value For Breast Cancer Diagnosis. Radiology, 2006;239(3):686-692.
- F Tresserra M. A. Martínez. Factores pronósticos en el cáncer de mama: parte I. Factores morfológicos. Senología y patología mamaria, 2008;21(4):171-174.
- E. Morris, L. Liberman. Breast MRI: Diagnosis and Intervention. 2005 Springer Science+Business Media, Inc.
- Pérez et al, Cancerología 3 (2008): 7-17
- K. Glunde y cols. Molecular and functional imaging of breast cancer. NMR in biomedicine, 2008; 22: 92-103.
- L. Bartella. Proton (1H) MR Spectroscopy of the Breast. Radiographics, Vol 27: Special Issue, October 2007.
- Mitsuhiro tazakr MD. HMR spectroscopy of the breast 41-43.