

A. Zornoza,
F.M. Regueira,
F. Rotellar,
N.R. Spiteri,
G. Zornoza

Valoración de la tomografía por emisión de positrones (PET-¹⁸FDG) en la estadificación del cáncer de mama*

Testing positron emission tomography (PET-¹⁸FDG) for breast cancer staging

SUMMARY

The status of axillary nodes is the most important prognostic factor in breast cancer (BC), and at the moment the only way to determine this status reliably is the hystologic analysis. Positron emission tomography (PET) has been described as a useful technique for the analysis of some tumors.

Its application in breast cancer must be more thoroughly studied.

100 cases of BC have been studied by PET with ¹⁸F-fluoro-2-deoxy-D-glucose (¹⁸FDG), its concentration was analysed in primary tumor, axillary and internal mammary nodes as well as in the whole body.

In 15 cases a new PET was performed after a second injection of ¹⁸FDG on each individual axillary node resected before the hystological analysis.

PET confirmed BC in all the cases (Sensitivity 100%) and multifocality in 7 cases (5 confirmed). The sensitivity in the detection of the axillary status was 91% with 100% specificity. In 7 cases, take in foci were detected in the internal mammary nodes, as well as unkwon extramammarian asymphthomatic carcinoma in 3 cases. PET performed on isolated axillary nodes presented 100% sensitivity.

PET-FDG presents a high sensitivity in the diagnosis of BC. It allows to detect multiple tumor foci in breast. A PET analysis suggesting axillary lymph node affectation is an indication for axillary dissection. A PET analysis which does not evidence axillary affectation does not preclude metastasic infiltration in an axillary node (9% false negative), therefore surgical axillary examination still must be performed, although it can be centered on the study of the sentinel lymph node. Its specificity (100%) in the analysis of the axillary state can be extended to the internal mammary chain and it allows to define as pN3 those cases which present take in foci in this area.

PET-FDG seems to be a reliable technique in breast cancer staging.

The levels of glucose take in determined by SUV are related to well known prognostic factors such as tumor size, hystological grade, ploidy and Ki67.

Palabras clave:

Cáncer de mama. Tomografía por emisión de positrones (PET). Ganglios axilares.

Key words:

Breast cancer. Positron emission tomography (PET). Axillary limph nodes.

Área de Patología Mamaria.
Clínica Universitaria. Pamplona.

Correspondencia:
Dr. G. Zornoza.
Área de Patología Mamaria.
Clínica Universitaria.
Avda. Pío XII, 36.
31008 Pamplona.

*Ampliación del trabajo presentado como Tesis Doctoral (V-2000).

INTRODUCCIÓN

El conocimiento del estado de los ganglios axilares, sigue siendo el factor fundamental para establecer el pronóstico en cada caso de carcinoma de mama (CM). En virtud de las campañas de *screening* mamográfico, se está produciendo un incremento de los tumores diagnosticados y tratados en fases más tempranas, circunstancia que trae aparejada un aumento de las axilas no afectadas, que podrían quedar exentas de cirugía axilar, o ser ésta más limitada.

En los últimos años se ha estudiado la tomografía por emisión de positrones (PET) a nivel de algunos tumores, mediante la utilización de isótopos (¹⁸F, ¹¹C y ¹⁵O), y en el caso concreto del CM mediante la ¹⁸F-fluoro-2-desoxi-D-glucosa (¹⁸FDG). En la bibliografía sobre este tema, la experiencia de esta metodología diagnóstica tanto en lo que respecta a la valoración axilar como en el caso de

tumores mamarios de pequeño tamaño es corta, aunque se sugiere su efectividad¹⁻³.

Este estudio pretende dar respuesta a algunos interrogantes: ¿puede la PET-¹⁸FDG predecir el estado de los ganglios a nivel axilar y de la cadena mamaria interna con fiabilidad suficiente? ¿Puede servir como exploración única de estadificación? ¿Qué volumen tumoral puede ser detectado?

MATERIAL Y MÉTODO

Mediante un acelerador de partículas (ciclotrón modelo Cyclone-IBA) se obtuvo ¹⁸F. A partir de este ¹⁸F y triflato de manosa se obtiene el radiofármaco: 2-(¹⁸F)-fluoro-2-desoxi-D-glucosa (¹⁸FDG). Determinada la pureza radioquímica del producto (equipo de radio-HPLC), se inyectó a la paciente (370 MBq) en el antebrazo contralateral a la lesión mamaria; tras un intervalo de espera de 45 min para su correcta incorporación, pasó al tomógrafo (ECAT EXAT HR +) para la obtención de las imágenes, con un campo axial de visión de 15,5 cm y una resolución espacial de 4,5 mm. El estudio fue previamente aprobado por la Comisión de Ética e Investigación del Centro y se obtuvo el Consentimiento Informado por parte de las pacientes.

El estudio abarcó un total de 104 pacientes portadoras de un CM; de ellas se excluyeron 2 pacientes por presentar clara afectación axilar en el examen físico (confirmadas por PAAF), y otras dos en las que la PET evidenció metástasis a distancia, que pasaron a programa de quimioterapia.

En la tabla 1 se resumen algunas de las características clínicas y biológicas de la serie de 100 pacientes, que con una edad media de 54,9 años, el 40 % eran mujeres premenopáusicas. El tamaño tumoral (pT) fue x: 2,4 cm, 8 casos < 1 cm, y 59 > 2 cm. En 37 casos el examen físico de la axila por palpación señaló la presencia de ganglios axilares palpables, de dudosa valoración. Se recogen también algunos de los factores biológicos de mayor interés pronóstico: tipo histológico, grado histológico (GH), ploidía, % de células en fase S y expresión de Ki67 en el tumor.

La valoración del estado ganglionar axilar se efectuó mediante: palpación en el momento del examen físico inicial, análisis de imagen de mamografía de proyección axilar selectiva y PET.

En 15 casos, se realizó una segunda PET-FDG sobre los ganglios aislados en el vaciamiento axilar. En el acto operatorio, 45 min antes de la ligadura de los vasos axilares, se administraron 111 MBq de ¹⁸FDG (i.v.). Tras el

TABLA 1
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y BIOLÓGICAS
DE LA SERIE

Tipo histológico	
CDI	86 casos
CLI	6
CIS	5
Otros	3
T. Tumor (pT) x:	
DE	
< 1 cm	8
1-2	33
> 2	59
Ganglios afectados	
0	45
1-3	37
> 3	18
Grado histológico	
I	10
II	52
III	38
Ploidía*	
Diploides	22
Tetraploides	11
Aneuploides	31
Otros	3
Fase S* x: 8,4% (DE: 5,6)	
< 6%	26
> 10	17
Ki67 x: 21,1% (DE: 20,3)	
< 15%	47
> 15	44

*Sobre 68 casos.

vaciamiento axilar, se procedió a la individualización de los ganglios axilares, que fueron colocados en las cubetas de una gradilla diseñada para el estudio. Sobre ella se practicó una PET con análisis cualitativo de las imágenes de la gradilla. Se realizó medida y pesaje de cada ganglio, con conteo individualizado de la radiactividad incorporada, medida en cuentas/minuto (cpm), con corrección en función del volumen ganglionar (tabla 2). Con todo ello se emitió un juicio sobre el estado de cada uno de los ganglios identificados según las coordenadas alfa-numéricas establecidas por la localización dentro de la gradilla. Ésta pasó al departamento de anatomía patológica para su estudio, donde manteniendo la identificación, de cada ganglio se realizaron entre 4 y 8 cortes a niveles diferentes para técnicas convencionales morfológicas. Además en cada nivel estudiado se obtuvieron cortes adicionales para el estudio inmunohistoquímico (IH) posterior. En cada caso de discrepancia entre el estudio histológico y los resultados aportados por la PET, se realizó un estudio IH con anticuerpos frente a citoqueratinas, en un intento de detectar posibles células epiteliales a nivel ganglionar, no observadas con las técnicas histológicas convencionales.

RESULTADOS

Examen físico

Constató la presencia de adenopatías axilares en el 37% de los casos. El análisis comparativo de los datos obtenidos por este proceder y el estado ganglionar tras del examen histológico mostró una sensibilidad del 51% y una especificidad del 75% (tabla 3).

Mamografía

La mamografía en proyección axilar mostró ganglios visibles en esta localización en 39 de 83 casos. En los casos de ganglios axilares visibles, se analizó junto al número de ellos, el tamaño, contorno y la densidad radiológica. Con estos parámetros, sólo se consideraron sugestivos de afectación tumoral los ganglios > 1 cm, especialmente si presentaban contorno irregular, desflecado, y una densidad uniforme y aumentada, siendo la sensibilidad y especificidad del 33,3 y 85%, respectivamente.

TABLA 2

RESULTADO DE LAS DISTINTAS CUANTIFICACIONES EFECTUADAS SOBRE LOS GANGLIOS OBTENIDOS DE LA DISECCIÓN AXILAR, EN UNO DE LOS CASOS EN QUE SE HABÍA EFECTUADO LA INYECCIÓN DE UNA DOSIS INTRAOPERATORIA DE ¹⁸FDG PREVIA AL VACIAMIENTO

Casilla	Peso	cpm	cpm/g	μCi/g	Dosis (%)
A1	0,65	38.885	59.823	0,0736	7,495 E-04
A2	0,09	1.523	17.307	0,0100	2,168 E-04
A3	0,15	3.388	22.587	0,0131	2,830 E-04
B1	0,16	6.247	39.044	0,0226	4,891 E-04
B2	0,71	267.954	377.400	0,2191	4,728 E-03
B3	0,34	16.240	47.765	0,0277	5,984 E-04
C1	0,28	13.226	47.236	0,0581	5,918 E-04
C2	0,10	1.947	19.470	0,0113	2,439 E-04
C3	0,06	1.176	19.600	0,0113	2,455 E-04
D1	0,15	7.540	50.267	0,0291	6,297 E-04
D2	2,05	127.259	62.078	0,0764	7,777 E-04
D3	2,18	554.142	254.194	0,1475	3,185 E-03
E1	0,16	6.036	37.725	0,0219	4,726 E-04
E2	0,19	5.307	27.932	0,0162	3,499 E-04
E3	0,07	2.036	29.086	0,0168	3,644 E-04
F1	0,10	3.314	33.140	0,0192	4,152 E-04
F2	1,40	2.540	18.145	0,0105	2,273 E-04
F3*	1 ml	146.746	146.746	0,0852	1,838 E-03

En negrita los ganglios cuyos niveles de captación permitieron el juicio clínico de afectación metastásica. El señalado como F3* corresponde a la cubeta portadora de 1 ml de sangre extraída en el momento de finalizar el vaciamiento axilar.

La PET-FDG

En la valoración del tumor mamario

El estudio de la PET-FDG se inició con la valoración de las imágenes del tumor primario a nivel mamario e incluyó un análisis de los niveles de captación (SUV), cálculo del tamaño tumoral, y valoración de una posible multifocalidad. En los 100 casos permitió la detección de focos de captación aumentada, sugestivos de proceso neoplásico (sensibilidad: 100%). Si se considera la mama contralateral al tumor como grupo control, debe señalarse que en un caso la PET-FDG mostró una imagen sugestiva de afectación tumoral contralateral: el estudio ecográfico y punciones múltiples con citología y la evolución tras 20 meses de seguimiento, no han confirmado la sospecha, debiéndose considerar como un falso positivo (especificidad: 98%).

En 7 casos el análisis de la imagen mamaria sugirió la existencia de más de un foco tumoral (multifocalidad: 7%), que en 5 casos fue confirmada histológicamente. En un sexto caso la histología informó de un tumor de

TABLA 3
RELACIÓN ENTRE LOS VALORES DE SUV Y ALGUNOS
PARÁMETROS DE INTERÉS PRONÓSTICO

Factor	Número	SUV (x)	
Tamaño tumoral			
pT1	41	2,7	p < 0,001
p T2	59	4,6	
Ganglios axilares			
pN0	45	3,4	NS
pN +	55	4,2	
Tipo histológico			
Carcinoma ductal infiltrante	86	4,1	p < 0,01
Otros	14	1,3	
Grado histológico			
I-II	58	2,8	p < 0,001
III	37	4,8	
Receptor estrogénico			
< 25 %	21	3,7	NS
75 %	44	3,6	
Ploidía			
Diplodes	22	3,3	p < 0,05
Aneuploides	31	5,1	
Fase S			
< 6 %	26	3,7	NS
> 10 %	17	5,2	
Ki 67			
< 15 %	47	2,9	p < 0,01
> 15 %	44	4,7	

4 cm con marcada necrosis central, y en el séptimo no se encontró justificación histológica para la imagen de la PET.

La captación a nivel del tumor primario en su relación con la captación media en otras localizaciones (SUV: Standardised Uptake Value) se calculó en base al factor corrector del peso. Su valor medio fue SUV-tumor mamario: 4,1 (SD: 2, 3), y SUV-ganglio axilar: 3,4 (DE: 2,3). Estos valores fueron analizados en función de parámetros como el pT, pN, GH, niveles de R hormonales, la Ploidía, el % de células en fase S, y el porcentaje de Ki67. Los resultados se resumen en la tabla 3.

En la valoración del estado axilar

El estudio se efectuó en 100 casos. En el examen histológico se comprobó la afectación ganglionar en los 50 casos que habían sido informados como PET-axilar positiva. Sobre 50 casos de PET informados como axila negativa, se presentaron 5 casos de falso negativo, al

observarse afectación ganglionar histológica: en 4 de ellos con la afectación histológica de un solo ganglio (uno de ellos en forma de micrometástasis); el quinto caso mostró afectación de 2 ganglios. A estos resultados correspondió una sensibilidad del 91 % y una especificidad del 100 %.

En la valoración de la cadena mamaria interna

En siete casos se apreció captación anormal en el territorio de la cadena mamaria interna. En un caso se abordó quirúrgicamente dicha cadena y el estudio histológico confirmó la afectación metastásica de uno de los ganglios.

En la valoración de la diseminación a distancia

En el grupo de estudio inicial, en dos casos la PET mostró imágenes sugestivas de afectación metastásica (1 caso con metástasis óseas y otro con metástasis óseas y hepáticas) confirmadas por gammagrafía ósea y ecografía hepática (descartados para este estudio).

Se observaron 6 casos con captación patológica en áreas extramamarias (2 casos en tiroides, 2 en colon, 1 caso en pulmón y 1 caso en pelvis). Estudios complementarios pudieron definir un carcinoma tiroideo, una tiroiditis, dos carcinomas de colon y una estasis por divertículo ureteral supravescical, no pudiendo establecerse el origen del aumento de captación a nivel pulmonar. Los 3 carcinomas fueron intervenidos quirúrgicamente.

PET intraoperatoria (sobre ganglios aislados)

Se realizó en 15 casos. Existió coincidencia de resultados (PET sobre los ganglios aislados/estudio histológico) en todos los casos excepto en uno. Este caso mostró una imagen interpretada como normal en la PET-preoperatoria, pero su valoración fue juzgada "patológica" en la PET realizada sobre los ganglios aislados. El estudio histológico exhaustivo de dicho ganglio demostró un émbolo tumoral en un vaso linfático situado inmediatamente por fuera de la cápsula ganglionar, no pudiéndose demostrar otra afectación en su interior, debiéndose considerar como verdadero positivo para la PET y portador de volumen tumoral < 1 mm³.

DISCUSIÓN

En los últimos años se investiga el papel que la PET pueda tener en el estudio de las neoplasias. Distintos trabajos que parecen demostrar correlación entre la información aportada por la PET-FDG y algunos tumores: cerebrales⁴; musculoesqueléticos¹; linfomas⁵, etc. No obstante el incremento en la captación de FDG no es específico del tejido tumoral², ya que también los tejidos inflamatorios muestran un aumento de la glucólisis a nivel del infiltrado celular granulocítico y de los macrófagos⁶. Kubota⁷ al analizar la distribución intratumoral de la FDG, refiere que aproximadamente el 24% de la misma puede producirse a nivel de las células inflamatorias. Estos hechos nos hicieron excluir del estudio a aquellas pacientes que acudieron a consulta con la realización previa de una biopsia, ante la posibilidad de que la reacción inflamatoria generada por la misma, pudiera dar origen a una interpretación falso positivo a nivel de los ganglios axilares y de la propia mama.

La mamografía, los US y en menor medida la RM constituyen las exploraciones habituales en el diagnóstico por imagen de los procesos mamarios. La mamografía por su sencillez y alta sensibilidad, es sin duda la exploración por excelencia para la detección del CM; no obstante mantiene ciertas limitaciones en el diagnóstico diferencial entre benignidad y malignidad, especialmente en el caso de mamas densas, fibrosas, que pueden presentar dificultades para la visualización de una masa tumoral. Los US proporcionan información adicional, pero la caracterización exacta del tumor sigue siendo habitualmente imprecisa⁸. Se ha incorporado la RM, por su alta sensibilidad en la detección y valoración de las lesiones mamarias: su ventaja reside en el alto valor predictivo negativo, próximo al 100%, aun cuando la especificidad en opinión de Gilles⁹, no es mejor a la observada con la mamografía. Dadas estas limitaciones diagnósticas de las distintas técnicas, la presencia de masas palpables o la aparición de imágenes sospechosas en la mamografía, requieren habitualmente una confirmación histológica. La citología por punción-aspiración con aguja fina y en especial la microbiopsia dirigida, han mejorado sus resultados, pudiendo sustituir a la biopsia quirúrgica abierta.

En 1989, Kubota⁷ refirió por primera vez el incremento focal de la fijación de la FDG en el tejido tumoral de los CM. Algunos trabajos confirman estos hallazgos, si bien se trata de series cortas y con frecuencia en pacientes con enfermedad avanzada^{1-3,10}. La captación de glucosa marcada por parte de un tumor, parece estar en relación directa con el grado de malignidad. En opinión

de Avril², la PET en comparación con otras técnicas de diagnóstico por la imagen, se muestra muy útil dada su especificidad, con un alto valor predictivo positivo en los casos de malignidad, permitiendo la diferenciación entre masas benignas y malignas.

En tumores palpables, la fiabilidad diagnóstica de la PET parece ser superior a la referida para otras técnicas, incluidas la mamografía, RM o los US^{9,11-14}. Avril² señala que la posibilidad del diagnóstico por PET, está limitada por el tamaño de la masa tumoral, hecho que representa una importante limitación para el diagnóstico precoz del CM, descendiendo en su experiencia la fiabilidad cuando se analizan tumores < 1 cm. En nuestra serie y sobre un tamaño tumoral medio de 2,4 cm, en todos los casos la PET mostró una imagen sugestiva de proceso tumoral, confirmando una sensibilidad del 100%. Este hallazgo es de importancia, ya que en la serie se incluyen 40 casos de tumores pT1, de los cuales 8 eran < 1 cm, y 5 carcinomas intraductales. Parece necesario estudiar las modificaciones técnicas que mejoren la sensibilidad en la detección.

Los resultados referidos en las principales series publicadas^{1-3,10,20,24} sobre el valor de la PET-FDG en el diagnóstico del tumor primario mamario, muestran una sensibilidad comprendida entre el 80 y el 100%, y una especificidad entre el 84 y el 100%. Nuestro trabajo no se ha realizado sobre lesiones mamarias benignas, de cualquier forma, si tomamos como mamas benignas las contralaterales a la localización del carcinoma, la PET mostró en un caso captación que se interpretó como sospechosa de malignidad: el estudio ecográfico con múltiples punciones y estudio citológico no mostró signos de malignidad, y el seguimiento posterior clínico y mamográfico ha sido considerado como normal, debiéndose interpretar como falso positivo.

Se han propuesto diferentes métodos para valorar el incremento del metabolismo de la glucosa a nivel tisular, que van desde el simple análisis visual cualitativo de las imágenes, al cálculo de constantes dinámicas por distintos modelos. La valoración visual de la imagen de la PET puede ser mejorada mediante un estudio cuantitativo o semicuantitativo. El SUV es el índice semicuantitativo más utilizado, resultado del cociente entre la captación de FDG a nivel de la lesión en estudio, y la captación media en el resto del organismo. El SUV en nuestro estudio mostró valores comprendidos entre 1,1-10, con una media de 4,23 (DE: 2,3).

Para Bruce¹⁵ la PET puede ser de gran ayuda en mamas densas de mujeres jóvenes, e incluso Di Chiro⁴ lo aconseja ante imágenes de distorsión secundarias a cirugía, o después de la colocación de prótesis. Wahl¹⁰ so-

bre una corta serie de cánceres de mama, refiere que en dos casos de mamografía falso negativo, la PET delimitó con claridad un tumor primario. En este sentido Adler¹ señala que si la PET-FDG confirma su alto valor predictivo negativo, en el caso de pacientes con mamografías indefinidas o lesiones ocultas, ante una PET negativa podía prescindirse de la biopsia.

En el estudio que presentamos, la PET mostró imágenes sugestivas de multifocalidad en 7 casos, 5 de ellas tenían evidencia mamográfica; en otro caso la histología informó de la existencia de un tumor con una extensa necrosis central que fraccionaba la masa tumoral y con focos de CIS en la periferia: en el séptimo no se encontró justificación histológica para las imágenes de la PET.

De cualquier forma, como señala Flanagan¹⁶, la PET-FDG no es necesaria para la detección de todos los CM (la mamografía sigue siendo la exploración de elección), pero puede ser de gran ayuda en aquellos casos de sospecha, en los que existen dificultades clínicas y/o radiológicas, como pueden ser los tumores que asientan sobre mamas densas, o en el seguimiento de CM tratado con cirugía conservadora. Scoggins¹⁷ en referencia al carcinoma oculto de mama (con afectación ganglionar axilar), señala que la baja sensibilidad de la mamografía puede verse mejorada por la RM y la PET.

Valoración del estado ganglionar

En el CM como para la mayoría de los tumores sólidos, es fundamental conocer el estado de los ganglios regionales. Se han estudiado múltiples factores adicionales que pudieran ayudar a identificar las pacientes con riesgo de recurrencia de la enfermedad (pT, GH, células en fase-S, índice de DNA, ploidía, R hormonales, etc.), sin embargo ninguno de ellos ofrece la fiabilidad aportada por el estado ganglionar axilar.

El más simple de los métodos de valoración del estado ganglionar axilar es la palpación del hueco axilar. Debe formar parte de todo examen mamario, en especial cuando se sospeche la existencia de un CM; no obstante, y aun siendo válida esta afirmación, su sensibilidad y especificidad fueron muy bajas en nuestra serie (51 y 75 %, respectivamente), similar a la descrita por otros autores^{2,18,19}. Debe tenerse en cuenta que en nuestro estudio se han excluido aquellas pacientes cuyo examen físico axilar mostró signos clínicos evidentes de afectación ganglionar axilar: la alta sospecha de esta afectación hacía innecesaria la práctica de la PET en un estudio en el que se pretendió analizar la fiabilidad de la técnica.

En aquellos casos en que la mamografía mostró una imagen sugestiva de CM, a las proyecciones clásicas se añadió una proyección axilar forzada, que incluyó el área correspondiente al nivel ganglionar axilar inferior. Este estudio permitió descubrir la presencia de ganglios axilares en 39 casos. Sobre estas imágenes ganglionares se analizó el tamaño, densidad y forma. No resultó una exploración fiable, pues si bien mostró ganglios axilares en casos que habían pasado inadvertidos en el examen físico, los criterios radiológicos evaluados no aportaron una especificidad suficiente para ser considerada como exploración de utilidad práctica. Sólo la asociación de un nódulo > 1 cm, denso, y de morfología redondeada, puede considerarse criterio de afectación secundaria.

Adler¹ en 1993, en un estudio sobre 10 casos de cáncer de mama, describió la capacidad de la PET para la detección de una posible afectación axilar, con una sensibilidad del 90 % y una especificidad del 100 %. Esta referencia, aunque corta en número, ofreció la posibilidad de estudiar su valor en el diagnóstico del estado axilar por medios no invasivos. En otro estudio similar Hoh²⁰ confirmó por este método 9 de 12 casos con afectación metastásica axilar. Ambos autores asumen el valor de la exploración con este objetivo, pero insisten en la necesidad de nuevos estudios que permitan definir su utilidad en relación con otras exploraciones ya conocidas. Adams²¹ analiza el papel de la PET en comparación con la TC, la RM y los US, en la detección de ganglios de cabeza y cuello: la PET identificó la afectación ganglionar metastásica con una sensibilidad del 90 % y una especificidad también del 90 %. Estos parámetros fueron del 82 y 85 %, respectivamente, en el caso de la TC; del 80 y 72 % para la RM, y del 82 % tanto de sensibilidad como especificidad en el caso de los US.

En nuestro estudio la PET mostró imágenes sugestivas de afectación ganglionar axilar en 50 casos, todos ellos confirmados tras disección axilar (especificidad: 100 %). En otras series (tabla 4) se refieren tasas de especificidad que oscilan entre 57-100 %. Merece un comentario el estudio de Utech²²: sobre una serie de 124 CM, pudo categorizar correctamente 44 pacientes con axilas positivas (sensibilidad: 100 %), frente a 20 casos en los que siendo axilas histológicamente negativas, la PET las valoró como patológicas (falsos positivos). Por encima de estos falsos positivos, el interés de su estudio radica en el dato de que todos los casos "pN+" habían sido correctamente etiquetados por la PET. Smith¹⁹ en su estudio sobre 50 casos de CM, refiere una sensibilidad y especificidad en la valoración axilar que llegan al 93 y 100 % cuando se analizaron cánceres localmente

avanzados. Como hemos comentado, en nuestro estudio se han excluido este tipo de pacientes.

En 50 casos la PET fue interpretada como libre de afectación axilar tumoral; el estudio histológico posterior hizo clasificar a 5 de ellos como falsos negativos, lo que implica una sensibilidad: 91 %. En la bibliografía (tabla 4) se describen valores de sensibilidad que oscilan entre el 57 % de TSE²³ y el 100 % de los estudios de Scheidhuer²⁴ y Utech²².

Boerner²⁵ señaló que puede lograrse una optimización de la técnica, y con ello mejorar la sensibilidad de la PET en la detección si se realiza una adquisición de las imágenes a las 3 h de la inyección. Sobre una serie de 29 tumores mamarios, realizó un análisis visual de las imágenes a los 45 min, 1,5 y 3 h de la inyección. Las lesiones fueron detectadas en el 83 % a la 1,5 h, y llegó al 93 % en las imágenes obtenidas a las 3 h, sin cambios en el SUV. Es posible que la utilización de esta metodología en la valoración del área axilar, pueda mejorar la sensibilidad de la técnica. Se ha incorporado a nuestra metodología: aquellas casos en los que la lectura inicial no muestre imágenes sugestivas de afectación ganglionar axilar, son reanalizadas tras un intervalo de 3 h.

A la vista de los resultados obtenidos en nuestro estudio y tras la revisión de la bibliografía sobre el tema, parece sin duda justificada la planificación del vaciamiento axilar completo en aquellos casos en los que la PET evidencie captación patológica a nivel axilar, obviando incluso el estudio del ganglio centinela. Por el contrario, en el caso de negatividad de la PET, ante la existencia de un porcentaje medio de falsos negativos próximo al 10 %, creemos que en tanto no mejoren las técnicas y con ello la sensibilidad, estas pacientes deben ser sometidas a la detección y exéresis del ganglio centinela. La utilización conjunta de ambas técnicas puede reducir los falsos negativos a menos del 1 %.

Merece un comentario el hallazgo de 7 casos con focos de captación en el área correspondiente a la cadena mamaria interna, que hizo suponer la afectación ganglionar a ese nivel. Aun cuando el abordaje quirúrgico de esta cadena no es una técnica de aplicación de nuestro medio, en un caso se procedió al abordaje selectivo de los ganglios que la PET había puesto en evidencia como foco de captación patológica y el posterior estudio histológico confirmó como ganglio metastásico. La sensibilidad y especificidad demostrada por la PET a nivel de los ganglios axilares y este hallazgo, aunque sólo sea confirmado en un caso, permite suponer que esa fiabilidad puede extenderse a la valoración de la cadena mamaria interna. Este hallazgo supone catalo-

TABLA 4

RESULTADOS DE LA SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DE LA PET-FDG EN LA VALORACIÓN DEL ESTADO AXILAR EN LAS PRINCIPALES SERIES PUBLICADAS

Autor	Casos	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
Nieweg ³	11	100	
Avril ²	51	79	96
Utech ²²	124	100	75
Adler ¹	52	95	66
Crippa ²⁶	68	91	89
Hoh ²⁰	27	93	100
Smith ¹⁹	50	90	97
Estudio	100	91	100

gar esos casos como pN₃, y con ello situar como tumores en estadio III, algunos que podían haber quedado insuficientemente estadiados, con las consiguientes implicaciones terapéuticas. En nuestra serie, uno de ellos correspondió a un tumor pT1 pN0 (estadio-I) que debió clasificarse como pT1 pN3 (estadio-III).

Como factor pronóstico

Se ha sugerido el valor de la PET como técnica de estudio de la biología tumoral, en base a la captación-consumo de glucosa por las células y tejidos con alta actividad metabólica. Distintos estudios^{1,4,5,26} han señalado que la PET-FDG puede predecir el grado tumoral en algunas neoplasias. Estudios clínicos realizados sobre gliomas y linfomas han demostrado que los tumores hipermetabólicos tienen un peor pronóstico²⁷. Crippa²⁶ refiere que la captación de FDG se asocia con ciertos factores pronósticos conocidos en el CM.

Hemos pretendido relacionar (tabla 3) el incremento del metabolismo de la glucosa a nivel tumoral (SUV), con factores-expresión de la biología tumoral, unos de valor bien comprobado (pT, pN, GH, RE), y otros de interés más discutible (ploidía, fase S₂). Se ha observado un incremento de los valores medios de SUV con pT, tipo histológico, y muy especialmente con el GH, la ploidía y el porcentaje de Ki67; por el contrario no se aprecia relación con el pN, los niveles de RE, o la fase S. Avril² no encuentra relación significativa entre el SUV del carcinoma y el pT, el nivel de glucosa en sangre, ni el índice de proliferación medido por el Ki-67; sí la apreció con el estado de los RE, mostrando valores más altos de SUV los tumores RE. Negativo respecto de los RE positivo. Esta correlación SUV/RE no ha sido confirmada por Crippa²⁶, quien sí encontró valores altos de SUV+ en

tumores con alta la expresión de p53, y con alto G H. Tampoco Utech²² encuentra relación con los ganglios axilares y los R hormonales, y sí con la fase S y el pT tumoral. Okada⁵ en un estudio sobre linfomas refiere una correlación directa entre marcadores de proliferación tumoral como el Ki67 y el consumo de FDG, sugiriendo que en los tumores con actividad proliferativa alta, se acelera el metabolismo de la glucosa como expresión del consumo de energía para esta proliferación; por el contrario, Higashi²⁸ no confirma esta relación y sugiere que la captación de FDG refleja principalmente la cuantía de células tumorales viables. Son necesarios más estudios en este sentido, aumentando las series y prolongando el seguimiento, para conocer el interés del SUV como factor pronóstico independiente, ya que podría dar a la PET-FDG un papel importante en la elección de las estrategias terapéuticas para el CM.

Partiendo del supuesto que la técnica de la PET podría presentar falsos negativos, nos propusimos analizar cuál sería el volumen tumoral mínimo capaz de ser detectado. Para ello estudiamos la captación sobre los ganglios aislados tras la inyección intraoperatoria de una dosis de ¹⁸FDG. Con esta metodología puede hablarse de una sensibilidad del 100 % de la PET-¹⁸FDG intraoperatoria para la detección sobre masas tumorales aisladas, incluso con un volumen tumoral inferior a 1 mm³. El análisis pormenorizado de factores como peso ganglionar, cpm, cpm/g, μ Ci/g y el cálculo del porcentaje de dosis acumulada, permitió la definición de los valores que hacían sospechoso a un ganglio en cada caso particular. Cuando se intentó relacionar estos mismos parámetros de cada caso individual y referirlos al conjunto de los 15 casos estudiados, no pudo establecerse una cifra como valor crítico de cpm/g o μ Ci/g, que sirviese para determinar el diagnóstico de ausencia o presencia de enfermedad para el conjunto de todos los ganglios estudiados, dada la gran variabilidad interindividual.

Aquellos ganglios etiquetados como dudosos o patológicos en dicho estudio y no metastásicos en el examen microscópico rutinario, fueron sometidos a un número de secciones mayor, complementadas con técnicas de inmunohistoquímica (citoqueratinas). En ningún caso cambió el resultado del análisis previo mediante HE y cortes macroscópicos seriados. Múltiples estudios²⁹⁻³², han puesto en evidencia que el estudio mediante técnicas IH de los cortes ganglionares, determina un incremento en el hallazgo de micrometástasis sobre ganglios etiquetados como negativos en los estudios convencionales (HE). La ausencia de afectación ganglionar tras técnicas de IH en nuestro estudio, creemos

da valor a la técnica seguida de cortes seriados sobre el ganglio y sobre ellos selección del que se incluirá para tinción con HE.

Del presente estudio y de la bibliografía sobre el tema puede concluirse que la PET con FDG, es una técnica de gran interés en el cáncer de mama, por su capacidad para detección prequirúrgica de una posible diseminación regional y a distancia, con una alta fiabilidad. Sin duda son de esperar mejoras en la tecnología que permitan poner en evidencia pequeños volúmenes tumorales, que pueden pasar inadvertidos en los cortes tomográficos actuales. Su relación con el consumo tumoral de glucosa parece puede ser un índice pronóstico de valor, que deberá seguir estudiándose.

RESUMEN

El estado de los ganglios axilares es el factor pronóstico más importante en el cáncer de mama (CM) y sólo el análisis histológico permite en el momento actual conocer su estado de forma fiable. La tomografía por emisión de positrones (PET) se ha descrito como técnica útil en la valoración de algunos tumores, debiéndose analizar más ampliamente en el CM.

Mediante PET con ¹⁸F-fluoro-2-desoxi-D-glucosa (¹⁸FDG), se estudian 100 casos de CM, analizando su depósito a nivel del tumor primario, cadenas ganglionares axilar y mamaria interna, así como en estudio de cuerpo entero. En 15 casos, tras una segunda inyección de ¹⁸FDG, se efectuó una nueva PET sobre los ganglios axilares extraídos e individualizados, previamente al análisis histológico.

La PET confirmó el CM en todos los casos (sensibilidad: 100%), y una imagen sugestiva de multifocalidad en 7 casos (confirmada en 5). La sensibilidad en la detección del estado ganglionar axilar fue el 91 %, con una especificidad del 100 %. En 7 casos se apreciaron focos de captación a nivel de cadena mamaria interna, y en 3 casos carcinomas extramamarios, asintomáticos, desconocidos.

La PET realizada sobre los ganglios axilares aislados mostró una sensibilidad del 100 %.

La PET-FDG muestra alta sensibilidad en el diagnóstico del CM. Puede permitir la detección de focos tumorales múltiples en la mama. Una PET sugestiva de afectación ganglionar axilar, es una indicación para la práctica de un vaciamiento axilar. Una PET que no evidencie afectación ganglionar axilar, no excluye la infiltración metastásica de alguno de los ganglios axilares (falso negativo: 9%); por ello, todavía hoy debe plantearse

la exploración quirúrgica axilar, que puede reducirse al estudio del ganglio centinela.

Su especificidad (100 %) en la valoración del estado ganglionar axilar, puede trasladarse a la cadena mamaria interna, y permitir catalogar como pN3 a aquellos casos en los que la PET muestre focos de captación en ese territorio. La PET-¹⁸FDG parece una técnica fiable en el estadiaje del CM.

Los niveles de captación de glucosa, determinados por el SUV, están en relación con factores pronósticos bien conocidos como el tamaño tumoral, grado histológico, la ploidía y el Ki67.

REFERENCIAS

- Adler L, Crowe J, Al-Kaisi NK, Sunshine J. Evaluation of breast masses and axillary lymph nodes with (F-18) 2-deoxy-2-fluoro D-glucose PET. *Radiology* 1993; 187: 743-50.
- Avril N, Dose J, Janicke F et al. Assessment of axillary lymph node involvement in breast cancer patients with Positron Emission Tomography using radiolabeled 2-(Fluorine-18)-fluoro-2-deoxy-D-glucose. *J Nat Cancer Inst* 1996; 88: 1204-9.
- Nieweg DE, Kim EE, Wong WH et al. Positron Emission Tomography with Fluorine-18- Deoxyglucose in the detection and staging of breast cancer. *Cancer* 1993; 71: 3920-5.
- Di Chiro G, De la Paz RL, Brooks RA et al. Glucose utilization of cerebral gliomas measured by (¹⁸F-Fluorodeoxyglucose and positron emission tomography. *Neurology* 1982; 32: 1323-9.
- Okada J, Yoshikawa K, Imazeki K et al. The use of FDG-PET in the detection and management of malignant lymphoma: Correlation of uptake with prognosis. *J Nucl Med* 1991; 32: 686-91.
- Amrein PC, Larson SM, Wagner HN. An automated system for measurement of leukocyte metabolism. *J Nucl Med* 1975; 15: 352-5.
- Kubota K, Matsuzwana T, Amemiya A et al. Imaging of breast cancer with (18-F) fluorodeoxyglucose and Positron Emission Tomography. *J Comp Assist Tomogr* 1989; 13: 1097-8.
- Jackson VP. The role of ultrasound in breast imaging. *Radiology* 1990; 177: 307-11.
- Gilles R, Guinebretiere JM, Lucidarme O et al. Nonpalpable breast tumors: Diagnosis with contrast-enhanced subtraction dynamic MR imaging. *Radiology* 1994; 191: 625-31.
- Wahl RL, Cody RL, Hutchins GD, Mudgett EE. Primary and metastatic breast carcinoma: Initial clinical evaluation with PET with the radiolabeled glucose analogue 2-(F-18)-fluore-2-deoxy-D-glucose. *Radiology* 1991; 179: 765-70.
- Kopans DB, Meyer JE, Sadowsky N. Breast imaging. *N Engl J Med* 1984; 310: 960-7.
- Egan RL, Egan KL. Detection of breast carcinoma: Comparison of automated water-path whole-breast sonography, mammography and physical examination. *AJR Am J Roentgenol* 1984; 143: 493-7.
- Rosenberg AL, Schwatz GF, Feig AS et al. Clinically occult breast lesions: Localisation and significance. *Radiology* 1987; 162: 167-70.
- Heywang-Köbrunner SH, Hausteil J, Pohl C et al. Contrast-enhanced MR imaging of the breast: Comparison of two different images of gadopentetate dimeglumine. *Radiology* 1994; 191: 639-746.
- Bruce DM, Evans NTS, Heys SD et al. Positron emission tomography: 2-deoxy-2- (¹⁸F)-fluoro-D-glucose uptake in locally advanced breast cancers. *Europ J Surg Oncol* 1995; 21: 280-3.
- Flanagan FJ, Dehdashti F, Siegel BA. PET in breast cancer. *Semin Nucl Med* 1998; 28: 290-302.
- Scoggins CR, Vitola JV, Sandler MP et al. Occult breast carcinoma presenting as an axillary mass. *Am Surg* 1999; 5: 1-5.
- De Freitas R, Costa MV, Schneider SV, Nicolau MA, Marussi E. Accuracy of ultrasound and clinical examination in the diagnosis of axillary lymph node metastases in breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 1991; 17: 240-4.
- Smith IC, Ogston KN, Whitford P et al. Staging of the axilla in breast cancer: Accurate in vivo assessment using positron emission tomography with 2-(Fluorine-18)-fluoro-2-D-glucose. *Ann Surg* 1998; 228: 220-7.
- Hoh CK, Hawkins RA, Glaspy JA et al. Cancer detection with whole-body PET using 2-(18-F) fluoro-2-deoxy-D-glucose. *J Comput Assist Tomogr* 1993; 17: 583-9.
- Adams S, Baum RP, Stuckensen T et al. Prospective comparison of ¹⁸F-FDG PET with conventional imaging modalities (CT, MRI, US) in lymph node staging of head and neck cancer. *Eur J Nucl Med* 1998; 25: 1255-60.
- Utech CI, Young CS, Winter PF. Prospective evaluation of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in breast cancer for staging of axilla related to surgery and immunocytochemistry. *Eur J Nucl Med* 1996; 23: 1588-93.
- Tse NY, Hoh CK, Hawkins RA et al. The application of positron emission tomography imaging with fluorodeoxyglucose to the evaluation of breast disease. *Ann Surg* 1992; 216: 27-34.
- Scheidhauer K, Scharl A, Pietrzyk U et al. Qualitative (18F)FDG positron emission tomography in primary breast cancer: Clinical relevance and practicability. *Eur J Nucl Med* 1996; 23: 618-23.
- Boerner AR, Weckesser M, Herzog H et al. Optimas scan time for fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in breast cancer. *Eur J Nucl Med* 1999; 26: 226-30.
- Crippa F, Seregini E, Agresti R et al. Association between (18F)fluorodeoxyglucose uptake and postoperative histopathology, hormonal receptor status, thymidine labelling index and p53 in primary breast cancer: a preliminary observation. *Eur J Nucl Med* 1998; 25: 1429-34.
- Brock CS, Meikle SR, Price P. Does fluorine-18 fluorodeoxyglucose metabolic imaging of tumors benefit oncology? *Eur J Nucl Med* 1997; 24: 691-705.

28. Higashi K, Anaira CC, Wahl RL. Does FDG uptake measure proliferative activity of human cancer cells? In vitro comparison with DNA flow cytometry and tritiated thymidine uptake. *J Nucl Med* 1993; 34: 414-9.
29. Galea MH, Athanassiou E, Bell J et al. Occult regional lymph node metastases from breast carcinoma: Immunohistological detection with antibodies CAM 5.2 and NCRC-11. *J Pathol* 1991; 165: 221-7.
30. De Mascarel I, Bonichon F, Coindre JM, Trojani M. Prognostic significance of breast cancer axillary lymph node micrometastases assessed by two special techniques: Reevaluation with longer follow-up. *Br J Cancer* 1992; 66: 523-7.
31. Noel P, Chauvin F, Michot JP, Catimel G, Hesch M, Groleas M. Valeur pronostique des micrometastases ganglionnaires detectes par analyse immunohistochimique. A propos de 168 cas de carcinomes mammaires suivis pendant plus de 10 ans. *Ann Pathol* 1991; 11: 309-15.
32. Hainsworth PJ, Tjandra JJ, Stillwell RG et al. Detection and significance of occult metastases in node-negative breast cancer. *Br J Surg* 1993; 80: 459-63.