

Utilidad de la gammagrafía mamaria en la valoración de la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante en el cáncer de mama



José M. Baena-Cañada^{a,b}, Francisca Partida-Palma^c, María J. Palomo-González^{a,d}, Encarnación Benítez^e, Antonio Rueda-Ramos^b y Antonio García-Curiel^c

^aUnidad Clínica de Patología Mamaria. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz.

^bServicio de Oncología. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz.

^cServicio de Medicina Nuclear. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz.

^dServicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz.

^eServicio de Medicina Preventiva. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz. España.

FUNDAMENTO Y OBJETIVO: Se evalúa la utilidad de la gammagrafía mamaria con tecnecio 99m-sestamibi para determinar la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante en el cáncer de mama.

PACIENTES Y MÉTODO: En 50 pacientes consecutivas con carcinoma de mama, estadios II y III, se practicó exploración física, mamografía y gammagrafía mamaria antes y después de la quimioterapia neoadyuvante. Se realizó una comparación ciega entre las 3 pruebas considerando la respuesta patológica el patrón de referencia. Se efectuó un análisis visual de la gammagrafía mamaria y un análisis cuantitativo de índices tumor/fondo tempranos y tardíos y de aclaramiento. Su valor se relacionó con la expresión inmunohistoquímica de glucoproteína P, con el factor de crecimiento vascular endotelial, con la densidad de microvasculatura (CD31) y con la respuesta.

RESULTADOS: Se obtuvo respuesta macroscópica en 10 casos (20%). La sensibilidad fue del 86,5% (intervalo de confianza [IC] del 95%, 70,4-94,9) para la exploración física, del 83,3% (IC del 95%, 68-92,5) para la mamografía y del 76,5% (IC del 95%, 58,4-88,6) para la gammagrafía mamaria. La especificidad fue del 38,5% (IC del 95%, 15,1-67,7) para la exploración física, del 42,9% (IC del 95%, 11,8-79,8) para la mamografía y del 8,3% (IC del 95%, 0,4-40,2) para la gammagrafía mamaria. No se han encontrado diferencias en la captación y el aclaramiento de pacientes con o sin respuesta a la quimioterapia ni en aquellas con diferente expresión de glucoproteína P, factor de crecimiento vascular endotelial y diferente densidad de microvasculatura.

CONCLUSIONES: La gammagrafía mamaria con tecnecio 99m-sestamibi no es útil en la valoración de la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante en el carcinoma de mama. La exploración física y la mamografía la superan en eficacia. La captación y el aclaramiento no son predictivos de la respuesta y no constituyen parámetros de medición *in vivo* de la quimiorresistencia ni de la angiogénesis tumoral.

Palabras clave: Cáncer de mama. Quimioterapia neoadyuvante. Glucoproteína P. Gammagrafía mamaria. Angiogenia.

Evaluation of response to neoadjuvant chemotherapy using breast scintigraphy in breast cancer

BACKGROUND AND OBJECTIVE: We sought to evaluate the usefulness of Tc-99m-sestamibi breast scintigraphy in predicting neoadjuvant chemotherapy response in patients with breast cancer.

PATIENTS AND METHOD: In 50 consecutive patients with breast cancer stages II and III, physical examination, mammography and scintimammography were performed before and after the administration of neoadjuvant chemotherapy. The 3 assessments were compared for predictive value using a pathological response as reference. Values derived from visual assessment of the scintimammography, a quantitative tumor/background index, and isotope clearance were compared to the immunohistochemical expression of P-glycoprotein, vascular endothelial growth factor (VEGF) and microvessel density (CD31) in relation to neoadjuvant chemotherapy response.

RESULTS: Macroscopic response was obtained in 10 cases (20%). Sensitivity was 86.5% (95% confidence interval [CI], 70.4-94.9) for the physical examination, 83.3% (95% CI, 68-92.5) for the mammography and 76.5% (95% CI, 58.4-88.6) for the scintimammography. Specificity was 38.5% (95% CI, 15.1-67.7) for the physical examination, 42.9% (95% CI, 11.8-79.8) for the mammography and 8.3% (95% CI, 0.4-40.2) for the scintimammography. There were no statistically significant differences in isotope uptake and clearance with regard to response nor in relation to levels of expression of P-glycoprotein, VEGF and microvessel density.

CONCLUSIONS: Breast scintigraphy with Tc-99m-sestamibi is not useful in predicting the response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. Traditional physical examination and mammography are more effective. Isotope uptake and clearance do not predict response and there is not an effective *in vivo* measurement of chemo-resistance or tumor angiogenesis.

Key words: Breast neoplasms. Neoadjuvant chemotherapy. P-glycoprotein. Scintimammography. Angiogenesis.

Financiado por una beca del Fondo de Investigaciones Sanitarias del Ministerio de Sanidad y Consumo (expediente 00/038).

Correspondencia: Dr. J.M. Baena Cañada.
Unidad Clínica de Patología Mamaria. Hospital Universitario Puerta del Mar.
Avda. Ana de Vía, 21, 8.ª planta. 11009 Cádiz. España.
Correo electrónico: josem.baena.sspa@juntadeandalucia.es

Recibido el 7-2-2005; aceptado para su publicación el 14-6-2005.

La quimioterapia que se administra antes del tratamiento quirúrgico definitivo (neoadyuvante, preoperatoria o primaria) se considera una parte esencial del tratamiento multidisciplinario del cáncer de mama localmente avanzado¹. En el cáncer de mama inflamatorio aporta un beneficio en la supervivencia comparado con el tratamiento quirúrgico inicial² y en pacientes con cáncer de mama operable permite con mayor frecuencia la cirugía conservadora de la mama³.

La valoración de la respuesta tumoral a la quimioterapia neoadyuvante es importante para la planificación de tratamientos posteriores. La evaluación definitiva y exacta de la respuesta sólo se obtiene mediante el estudio histopatológico de la mama tras la cirugía. Las pacientes sin tumor residual macroscópico tienen mejor pronóstico que aquellas en las que se detecta enfermedad residual macroscópica⁴⁻⁶. La exploración física y la mamografía no predicen de forma adecuada la regresión tumoral en el estudio histopatológico^{3,4,7,8}, debido a la imposibilidad de distinguir entre tumor viable residual y los cambios posquimioterapia en forma de tejido fibroso e hialinizado. La mamografía encuentra además dificultad para delimitar el contorno tumoral del tejido mamario que lo rodea y la persistencia de microcalcificaciones⁸.

En el cáncer de mama, la gammagrafía mamaria con tecnecio 99m-sestamibi (Hexakis-2-metoxisobutilisonitrilo tecnecio) ha demostrado una alta seguridad diagnóstica⁹. Los estudios que analizan su valor para predecir la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante son prometedores^{10,11}, pero no unánimes^{12,13}. La captación de tecnecio 99m-sestamibi está relacionada con la creación de nuevos vasos debido al incremento de la demanda energética de las células tumorales¹⁴. Uno de los mecanismos de resistencia de las células tumorales a la quimioterapia es la sobreexpresión de la glucoproteína P, que permite a la célula expulsar los fármacos antineoplásicos al espacio extracelular y liberarse, así, de su efecto

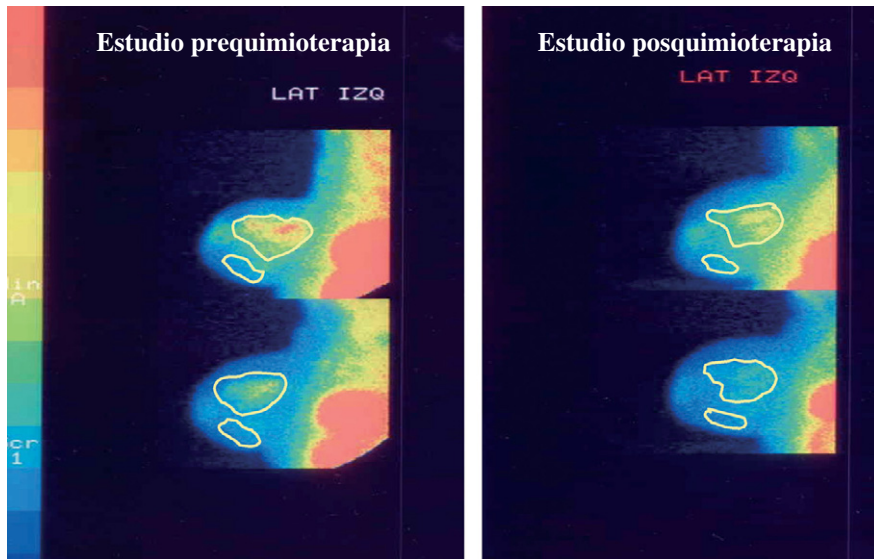


Fig. 1. Paciente de 61 años con carcinoma ductal infiltrante de mama izquierda que afecta a 4 cuadrantes, en estadio T4b N0 MO (IIIB), tratada con 4 ciclos de quimioterapia neoadyuvante. En la gammagrafía prequimioterapia se observa captación intensa, y en la posquimioterapia, moderada.

tóxico¹⁵. El tecnecio 99m-sestamibi es transportado también mediante este mecanismo¹⁶. De esta forma, la gammagrafía mamaria se ha propuesto como un método *in vivo* para conocer el estado de angiogenia y de sobreexpresión de la glucoproteína P^{17,18}.

Los objetivos de este trabajo han sido evaluar la utilidad de la gammagrafía mamaria con tecnecio 99m-sestamibi en la determinación de la respuesta del carcinoma de mama a la quimioterapia neoadyuvante, comparar su utilidad con la de la exploración física y la mamografía y analizar su valor para determinar la quimiorresistencia y angiogenia tumoral.

Pacientes y método

Pacientes

Las pacientes elegibles para este estudio prospectivo debían estar diagnosticadas de carcinoma de mama, con un tamaño tumoral mayor o igual a 3 cm y estadios clínicos II y III (T₂₋₄, N₀₋₂, M₀) según la clasificación TNM de 1997. También se incluyó a las mujeres con carcinoma inflamatorio. En la Unidad Clínica de Patología Mamaria se seleccionó a 50 pacientes consecutivas entre enero de 2000 y junio de 2003. Se admitía el diagnóstico mediante punción aspirativa con aguja fina, core biopsia o biopsia incisional. Las pacientes debían tener una adecuada capacidad funcional (escala ECOG, 0-1) y funciones hematopoyética, hepática, renal, cardíaca y pulmonar normales. El estudio de extensión inicial consistió en anamnesis, exploración física, hemograma, bioquímica sérica, antígeno carcinoembrionario y antígeno carbohidrato 15.3, mamografía, electrocardiograma, radiografía de tórax, ecografía abdominal y gammagrafía ósea. Se excluyó a las mujeres gestantes, a las sometidas a biopsia escisional y con metástasis a distancia. El estudio fue aprobado por el Comité Ético local y todas las participantes otorgaron su consentimiento informado por escrito.

Gammagrafía mamaria con tecnecio 99m-sestamibi

Se obtuvieron imágenes con tecnecio 99m-sestamibi antes y después de la quimioterapia neoadyuvante. Se administraron 740 megabecquerels (20 millicu-

ries) de tecnecio 99m-sestamibi (Cardiolite, Bristol-Myers, Bruselas, Bélgica) por vía intravenosa en el brazo contralateral a la mama patológica y se obtuvieron imágenes planares (matriz de 128 × 128) durante 10 min con gammacámara (Starcam 2000, General Electric, Milwaukee, EE.UU.) provista de colimador de alta resolución. Dichas imágenes se tomaron en ambas mamas, empezando por la afectada, a los 5 min de la administración del radiofármaco (imágenes tempranas). Se repitieron a los 60 min (imágenes tardías). Las proyecciones fueron laterales en decúbito prono con camilla diseñada para tal fin, y anteriores en decúbito supino con los brazos detrás de la cabeza para valorar la axila (fig. 1).

Se valoró la captación por el tumor y por los ganglios axilares mediante análisis visual usando una escala semicuantitativa (-: no captación; +: tenue; ++: moderada; +++: intensa). Además, se obtuvieron áreas de interés de la lesión y de tejido mamario sano en las imágenes tempranas y tardías. Se dibujó un área de interés irregular alrededor de la lesión sospechosa junto con un área sana adyacente de similar tamaño en la mama ipsilateral. En las pacientes cuyo tumor no se visualizaba en el estudio posquimioterapia, las regiones de interés se dibujaron en el mismo lugar y con el mismo tamaño y contorno que las regiones dibujadas en el análisis prequimioterapia. La media de cuentas/píxel del tumor se dividió por la media de cuentas/píxel del fondo para obtener un índice tumor/fondo. El aclaramiento de tecnecio 99m-sestamibi se analizó mediante la siguiente fórmula: cuentas/píxel tardío × 100 dividido entre cuentas/píxel temprano, previa corrección según la vida media del isótopo usado.

Valoraron las imágenes prospectivamente 2 especialistas del Servicio de Medicina Nuclear (F.P.P. y A.G.C.), ajenos a los resultados clínicos y patológicos. Con el estudio realizado antes de la quimioterapia se investigó el valor de tecnecio 99m-sestamibi para predecir la respuesta, determinar la resistencia intrínseca a la quimioterapia y la actividad angiogénica del tumor. Para ello se analizó la relación entre el índice tumor/fondo temprano y el aclaramiento prequimioterapia con la expresión de glucoproteína P y de factores angiogénicos antes de la quimioterapia y con la respuesta obtenida. Tras la quimioterapia se investigó su valor para determinar la resistencia adquirida y la actividad angiogénica posquimioterapia, así como para diagnosticar el tumor residual. Para ello se analizó la relación entre el índice tumor/fondo temprano posquimioterapia, el porcentaje de cambio del índice tumor/fondo antes y después de la quimioterapia y el aclaramiento posquimioterapia con la expresión de glucoproteína P y factores angiogénicos después de la quimioterapia y con la respuesta obtenida.

Tratamiento y valoración de la respuesta tumoral

Todas las pacientes recibieron 4 ciclos de quimioterapia neoadyuvante con epirrubicina (100 mg/m² vía intravenosa día 1) y ciclofosfamida (600 mg/m² vía intravenosa día 1), cada 21 días. Tras la recuperación hematológica del cuarto ciclo, a todas las pacientes se les realizó cirugía conservadora o mastectomía radical modificada.

Evaluaron la exploración física 2 oncólogos (J.M.B. y A.R.R.) que desconocían el resultado del estudio de tecnecio 99m-sestamibi, mediante medida del tumor mamario y de la afectación axilar, si la hubiera, y en algunos casos con fotografías de las lesiones, antes de cada ciclo de quimioterapia y al finalizarla. La respuesta se catalogó como completa, parcial, estable o progresión siguiendo los criterios de RECIST¹⁹. Se consideró que las pacientes con respuesta parcial, estable o progresión no habían respondido al tratamiento. En caso de enfermedad no medible, la respuesta se basó en la valoración subjetiva de los signos evaluables por parte del oncólogo.

Las mamografías en proyecciones oblicua mediolateral y craneocaudal fueron realizadas antes y después de la quimioterapia e interpretadas de forma independiente por un radiólogo (J.F.S.), sin conocimiento del resultado clínico ni del tecnecio 99m-sestamibi. Se siguieron los mismos criterios de respuesta que en la exploración física.

La respuesta por gammagrafía mamaria identificó a pacientes que respondían si no se detectaba captación en el análisis visual después de la quimioterapia, mientras que las pacientes con respuesta parcial, estabilización y progresión se las catalogó como sin respuesta. Una reducción en la extensión o intensidad de la captación se etiquetó como respuesta parcial. Si no había cambios, se etiquetó de estabilización, y si la extensión o intensidad aumentaban, de progresión. El material histológico correspondiente a las biopsias prequimioterapia y piezas quirúrgicas posquimioterapia se procesó como de costumbre para el estudio del tipo y grado tumorales y de los cambios inducidos por la quimioterapia. En cada muestra se efectuaron determinaciones inmunohistoquímicas. Se establecieron 5 categorías de respuesta patológica en el tumor mamario: 1, sin tumor; 2, presencia sólo de carcinoma *in situ*; 3, carcinoma infiltrante microscópico residual; 4, carcinoma infiltrante macro y microscópico; 5, carcinoma difuso. Las categorías 1, 2 y 3 seleccionaron a pacientes con respuesta y las categorías 4 y 5 a pacientes que no habían respondido⁶. Dicha respuesta patológica fue la referencia con que se comparó la respuesta clínica, mamográfica y gammagrafía. Todas las preparaciones histológicas fueron analizadas por 2 patólogos (M.J.P. y M.J.A.) sin conocimiento de los resultados clínicos ni gammagráficos.

Estudio inmunohistoquímico

La glucoproteína P (clon C494, Signet, Dedham, EE.UU.), el factor de crecimiento vascular endotelial (policlonal, Biogenex, San Ramón, EE.UU.) y la densidad de microvasos (CD31, clon JC/70a, Signet, Dedham, EE.UU.) se analizaron antes de la quimioterapia en el material procedente de las biopsias y después de la quimioterapia en las piezas quirúrgicas. Los receptores de estrógenos y de progesterona (clones 6F11 y PGP1A6, Ventana Medical System, Tucson, EE.UU.) y HER-2/neu (HercepTest de DAKO, Carpintería, EE.UU.) se analizaron sólo en las piezas quirúrgicas. La técnica se efectuó sobre secciones histológicas de 3 µ de espesor de tejido fijado en formol e incluido en parafina.

La glucoproteína P y el factor de crecimiento vascular endotelial se evaluaron de manera semicuantitativa, especificando el porcentaje de células con inmunotinción citoplasmática y su intensidad según las categorías siguientes: débil (+), moderada (++) e intensa (+++). Se consideraron positivos los casos con más de un 10% de las células positivas, independientemente de la intensidad. El antígeno CD31 se evaluó de manera semicuantitativa, seleccionando las zonas con mayor cantidad de vasos de cada preparación, y se establecieron 3 valores: densidad de la microvasculatura similar a la del tejido sano (+, escasa densidad), superior a la del tejido sano (++, moderada densidad) y marcado incremento (+++, gran densidad). Los receptores de estrógenos y progesterona se consideraron positivos si más del 10% de los núcleos mostraban inmunotinción. El HercepTest se cuantificó siguiendo el método estandarizado de DAKO.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/9298309>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/9298309>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)