

## ARTÍCULOS ORIGINALES

### Diagnóstico y valoración de la respuesta terapéutica de las metástasis óseas mediante gammagrafía ósea y estudio PET.

García JR, Simó M, Pérez G, Soler M, López S, Setoain X, Castell J and Lomeña F.  
CETIR Unitat PET.

#### Resumen

La Medicina Nuclear juega un papel importante en la evaluación de la extensión inicial y respuesta al tratamiento de las metástasis óseas. Para una correcta interpretación de la Gammagrafía ósea (GO) y la Tomografía por Emisión de Positrones (PET) es importante conocer el diferente comportamiento de estos estudios.

Presentamos el caso de una paciente tratada de una neoplasia de mama, con sospecha de recidiva tumoral por elevación de marcadores tumorales. La GO inicial mostró hallazgos no concluyentes, mientras que el estudio PET evidenció imágenes compatibles con una diseminación metastásica ósea. Tras el tratamiento con quimioterapia se reevaluó a la paciente mediante ambas exploraciones. La GO post-tratamiento mostró una progresión de las lesiones óseas, mientras que el estudio PET evidenció una correcta respuesta terapéutica.

La PET es más precoz y eficaz que la gammagrafía ósea en la evaluación de la respuesta terapéutica de las metástasis óseas.

**Palabras clave:** Metástasis óseas, gammagrafía ósea, tomografía de emisión de positrones, cáncer de mama.

Recibido: 2/12/2005  
Aceptado: 19/12/2005

#### Introducción

La infiltración metastásica ósea es una de las localizaciones más frecuentes de afectación tumoral a distancia en los pacientes oncológicos.

Se estima que aproximadamente el 8% y el 25% de los pacientes diagnosticados de una neoplasia de mama y de un cáncer de pulmón no microcítico respectivamente, presentan diseminación metastásica ósea al diagnóstico inicial.

Desde su introducción en los años sesenta, la gammagrafía ósea (GO) representó una de las técnicas más eficaces en la detección y seguimiento de la enfermedad

#### Summary

*Nuclear medicine plays an important role in staging and treatment response to bone metastases. In order to accurately read Bone Scintigraphy (BS) and Positron Emission Tomography scan (PET) procedures, it is essential to understand the different uptake mechanisms underlying.*

*We present a case report of a woman treated for breast cancer, with suspicion of recurrent disease due to increase of tumor markers. Initial BS showed non-conclusive findings, whereas PET study was consistent with spread bone metastases. Patient was reassessed after treatment with chemotherapy with both procedures again. BS post-treatment showed progression of bone lesions, while PET showed good therapeutic response.*

*PET was more effective and faster procedure than BS to demonstrate therapeutic response of bone metastases.*

**Key Words:** Bone metastases, bone scintigraphy, positron emission tomography, breast cancer.

Correspondencia:  
C/ Josep Anselm Clavé 100  
08950 Esplugues de Llobregat

metastásica ósea. Posteriormente las nuevas técnicas de imagen morfológicas, la Tomografía Computerizada (TC) y la Resonancia Magnética (RMN) hicieron replantear la utilidad de la esta técnica, si bien, por su elevada sensibilidad y su capacidad de evaluar en una misma exploración todo el esqueleto continua teniendo un papel primordial en la práctica clínica.

Recientemente la aparición de una nueva técnica funcional de medicina nuclear, la Tomografía por Emisión de Positrones (PET), representa una nueva aproximación en la valoración de la enfermedad metastásica ósea.

En este caso analizamos el diferente comportamiento de la gammagrafía ósea y la PET en la extensión inicial

y respuesta al tratamiento de una paciente diagnosticada de una neoplasia de mama.

### Caso Clínico

Mujer de 53 años de edad diagnosticada hace 4 años de una Neoplasia de mama derecha tipo histológico Carcinoma Ductal infiltrante (T2 N1 M0), tratada con mastectomía, vaciamiento axilar ipsilateral y quimioterapia.

Tras un periodo libre de enfermedad de aproximadamente 23 meses, presenta una sospecha de recidiva tumoral por elevación de marcadores tumorales (CA 15.3) y sintomatología dolorosa en hombro izquierdo. Se le realizó una mamografía y una ecografía hepática que no evidenciaron imágenes sospechosas de recurrencia tumoral.

La gammagrafía ósea mostró una hipercaptación del trazador en la cabeza humeral izquierda de la que se indicó el diagnóstico diferencial entre metástasis óseas y una necrosis avascular dado el antecedente previo de tratamiento con corticoides. También se visualizó una distribución irregular del radiofármaco en columna vertebral, de características inespecíficas y de probable etiología osteoarticular degenerativa.

Ante la sospecha analítica de recidiva tumoral se solicita un estudio PET con  $^{18}\text{F}$ -FDG que evidenció una intensa captación patológica del trazador en ambas cabezas humerales, séptima unión costovertebral derecha y primera vértebra lumbar, compatibles con diseminación metastásica ósea.

Estos resultados fueron posteriormente confirmados mediante una RNM dirigida. Basándose en los hallazgos de la PET, la paciente recibió tratamiento con quimioterapia.

A fin de evaluar la respuesta al tratamiento, se realizó una nueva gammagrafía ósea y un estudio PET a las 8 semanas post-quimioterapia. La GO mostró un aumento en la hipercaptación del trazador en la cabeza humeral izquierda, con aparición de nuevas imágenes activas en la cabeza humeral derecha, séptima unión costovertebral derecha y primera vértebra lumbar. La progresión gammagráfica de las lesiones óseas orientó hacia una probable progresión de la enfermedad metastásica ósea. El estudio PET concomitante mostró una correcta respuesta terapéutica, con desaparición de las metástasis óseas visualizadas previamente.

La paciente se halla actualmente en remisión completa "clínica, analítica y radiológica" 6 meses después de los estudios post-tratamiento.

### Discusión

La gammagrafía ósea con  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP y la tomografía por emisión de positrones con  $^{18}\text{F}$ -FDG son dos técnicas de medicina nuclear útiles en la detección de las metástasis óseas. Conocer sus mecanismos de fijación y sus bases fisiopatológicas es fundamental para una correcta interpretación de dichos estudios.

La captación de  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP en la GO se basa en la respuesta osteoblástica reparadora de cualquier alteración del esqueleto ya sea de tipo traumático, infeccioso, metabólico o tumoral. Por esta razón y a pesar de su alta sensibilidad, la gammagrafía ósea es inespecífica, si bien hay ciertos patrones o características que pueden orientar hacia una u otra etiología. Por otro lado la GO puede ser falsamente negativa en estadios iniciales y especialmente ante lesiones líticas o medulares hasta alcanzar un tamaño suficiente para provocar la reacción del hueso sano.

Diferentes estudios han demostrado como la gammagrafía ósea es una técnica útil en la valoración de la respuesta terapéutica de las metástasis óseas (1). No obstante, en ocasiones ello no es tan sencillo, pudiendo ser difícil diferenciar entre una progresión de la enfermedad metastásica y el fenómeno denominado de la llamada o "flare". Este fenómeno descrito por Gillespie se caracteriza por un aumento precoz de la captación de las lesiones metastásicas óseas previas (2). Incluso algunos autores describen la aparición de nuevas lesiones (3). Se ha sugerido que este patrón podría traducir signos de una buena respuesta a la terapia. Su base fisiopatológica asienta en que la buena respuesta al tratamiento, reduce la actividad osteoclástica de la lesión y permite la reparación ósea. Por ello algunos autores (4) aconsejan estudios seriados para la valoración de la respuesta terapéutica.

Otra dificultad en la interpretación seriada de los estudios gammagráficos asienta en que la reacción osteoblástica del hueso puede persistir invariable durante largos periodos de tiempo a pesar que las lesiones metastásicas óseas permanezcan estables.

La tomografía por emisión de positrones con  $^{18}\text{F}$ -FDG se basa en el transporte y en el consumo elevado de glucosa de las lesiones tumorales primarias y/o metastásicas respecto a las células normales. Si bien se ha descrito una cierta captación del trazador en diferentes procesos inflamatorios, granulomatosos e infecciosos, la especificidad

de la PET es aceptablemente buena. Lowe en un estudio prospectivo de 89 nódulos pulmonares solitarios con características radiológicas indeterminadas en la TC halló una especificidad del 90% (5).

La PET parece ser más sensible que la GO en la detección de metástasis óseas, siendo más eficaz en la visualización de lesiones de tipo osteolítico y/o intramedular (6). Asimismo dada la mayor resolución de los sistemas PET respecto a las gammacámaras convencionales, estas pueden detectarse precozmente. Además la PET permite evaluar en la misma exploración los diferentes órganos y cadenas ganglionares.

Diferentes estudios han demostrado también la utilidad de la PET con  $^{18}\text{F}$ -FDG en la monitorización de la respuesta al tratamiento. Se ha descrito que esta podría tener carácter pronóstico tras 4 ciclos de quimioterapia (7). Actualmente, Medicare y otras mutuas aseguradoras americanas ya reembolsan los estudios PET  $^{18}\text{F}$ -FDG en la valoración de la respuesta terapéutica del cáncer de mama. Sin embargo, actualmente en nuestro ámbito existe una clara restricción en la autorización de los estudios PET, provocando que la valoración de la respuesta terapéutica de pacientes con metástasis óseas detectadas por PET se realice frecuentemente mediante gammagrafía ósea.

En el caso que presentamos la gammagrafía ósea inicial puede considerarse no concluyente en el diagnóstico de metástasis óseas. Así, la captación circunscrita en cabeza humeral izquierda se orientó hacia un diagnóstico diferencial entre una posible necrosis avascular dado el antecedente de corticoterapia y una lesión metastásica ósea. Por otro lado, es frecuente hallar irregularidades inespecíficas en columna vertebral atribuibles a patología artrodegenerativa en columna vertebral. La gammagrafía ósea post-tratamiento mostró un aumento de la hipercaptación de cabeza humeral y la aparición de nuevos depósitos patológicos del trazador. De no disponer de la información de los estudios PET, este estudio gammagráfico podría sugerir una probable progresión de la enfermedad metastásica ósea.

Probablemente y teniendo en cuenta la respuesta completa evidenciada por PET, la evolución gammagráfica podría atribuirse a la existencia del fenómeno de llamada o "flare" y/o a una reacción osteoblástica detectada tardíamente.

Por el contrario, el estudio PET demostró una correcta sensibilidad en la detección inicial de las metástasis óseas, confirmadas por RMN dirigida y permitió establecer precozmente la respuesta a la terapia.

Esta situación puede presentarse habitualmente en la práctica clínica y aun se hará más frecuente dada la disponibilidad y expansión futura de la PET en nuestro país. Por ello los médicos nucleares deben conocer las ventajas y limitaciones de cada técnica. Ello puede provocar que en muchos casos los médicos nucleares puedan llegar a interpretar erróneamente evoluciones gammagráficas de metástasis óseas al no disponer de estudios PET correlativos.

En nuestro medio, la disponibilidad y coste actual de ambas exploraciones hace que la gammagrafía ósea siga siendo la primera exploración de medicina nuclear a realizar en el seguimiento de las pacientes con cáncer de mama. Podría reservarse la PET para aquellos casos con gammagrafía ósea negativa o inespecífica que presenten sospecha de recidiva tumoral por elevación de marcadores tumorales y/o algias óseas.

Para una correcta evaluación de la respuesta terapéutica (quimioterapia, radioterapia y/o hormonoterapia) de las metástasis óseas en pacientes con cáncer de mama, dadas las características de ambas técnicas, creemos que la PET es la técnica más precoz y eficaz.

Este algoritmo probablemente se modificará en un futuro próximo dado el incremento de centros PET en nuestro país y la mayor disponibilidad de esta técnica.

#### Bibliografía:

1. Bitran JD, Bekerman C, Desser Rk. The predictive value of serial bone scan in assesing response to chemotherapy in advanced breast cancer. *Cancer*. 1980; 45: 1562-1568.
2. Gillespie Pj, Alexander JI, Edlestyn Ga, Changes in  $^{87}\text{mSr}$  concentrations in skeletal metastases in patients responding to cyclical combination chemotherapy for advanced breast cancer. *J Nucl Med*. 1975; 16: 191-193.
3. Rossleig MA, Lovergrove FTA, Reynolds PM, Byrne Mj. Serial bone scans in the assessment of response to therapy in advanced breast carcinoma. *Clin Nucl Med*. 1982; 7: 397-402.
4. Hortobagyi GN, Libshitz HI, Seabold JR. Osseous metastases of breast cancer. Clinical, biochemical, radiographic and scintigraphic evaluation of response to therapy. *Cancer*. 1984; 53: 577-582.
5. Lowe Vj, Fletcher JW, Gobar L, Lawson M, Kirchner P, Valk P et al. Prospective investigation of positron emission tomography in lung nodules. *J Clin Oncol*. 1998; 16: 1075-1084
6. Cook GJ, Housto S, Rubens R, Maisey N and Fogelman I. Detection of bone metastases in Breast Cancer by  $^{18}\text{F}$ FDG PET: Differing metabolic activity in osteoblastic and osteolytic lesions. *J Clin Oncol*. 1998; 16: 3375-3379.
7. Bassa P, Kim EE, Inoue T, Wong FC, Korkmaz M, Yang DJ, et al. Evaluation of preoperative chemotherapy using PET with fluorine-18-fluorodeoxyglucose in breast cancer. *J Nucl Med*. 1996;37: 931-938.

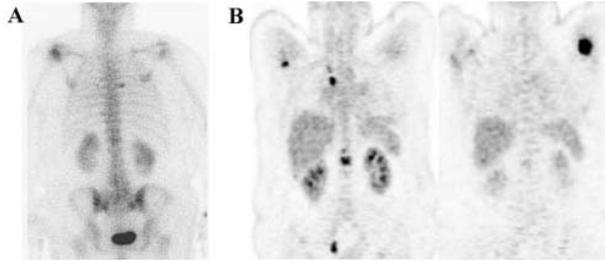


Figura 1.

A. La gammagrafía ósea muestra una hipercaptación del trazador no concluyente en la cabeza humeral izquierda y una distribución irregular del radiofármaco en columna vertebral.

B. El estudio PET muestra una intensa captación patológica de 18F-FDG en ambas cabezas humerales, séptima unión costovertebral derecha y primera vértebra lumbar, compatibles con diseminación metastásica ósea.

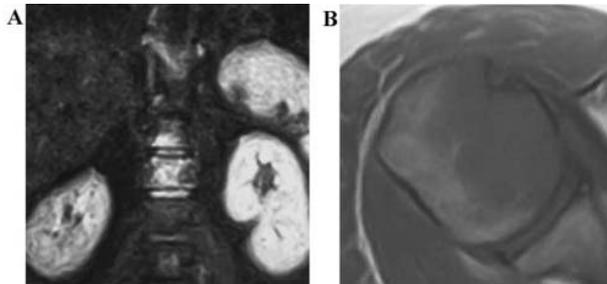


Figura 2.

A. RMN de columna lumbar. Las imágenes STIR muestran una lesión focal en el margen anterior de la plataforma inferior de D12 y una alteración difusa de señal en cuerpo vertebral de L1 compatibles con metástasis óseas.

B. RMN de cabeza humeral izquierda. Las imágenes T1 presentan una alteración de la señal en los 2/3 de la superficie de la cabeza humeral izquierda, sin pérdida de su morfología y sin lesión de partes blandas asociadas, indicando metástasis ósea.

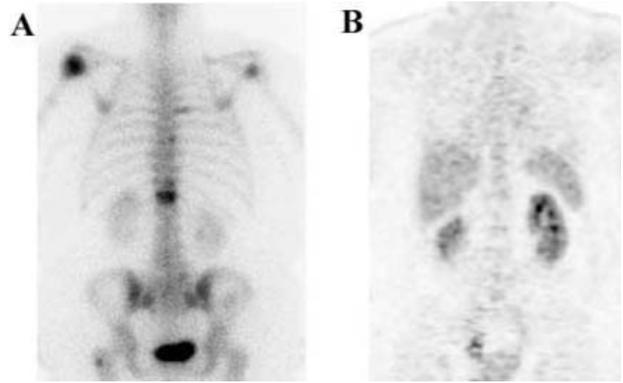


Figura 3.

A. La GO muestra un aumento en la hipercaptación del trazador en la cabeza humeral izquierda, con aparición de nuevas imágenes activas en la cabeza humeral derecha, séptima unión costovertebral derecha y primera vértebra lumbar, sugestiva de una probable progresión de la enfermedad metastásica ósea.

B. El estudio PET muestra una correcta respuesta terapéutica, con desaparición de las metástasis óseas visualizadas previamente.