

# Metástasis óseas quiescentes persistentemente positivas en gammagrafía ósea: valor añadido de la imagen PET (a propósito de un caso)

Javier Orcajo Rincón<sup>1</sup>, Yulieth Henao Celada<sup>1</sup>, Sara López-Tarruella<sup>2</sup>, Verónica Pérez Aradas<sup>3</sup>, Carmen Durán Barquero<sup>1</sup>, Juan Carlos Alonso Farto<sup>1</sup>.

1 - Servicio de Medicina Nuclear, Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid, España..

2 - Servicio de Oncología Médica, Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid, España..

3 - Servicio de Urgencias, Hospital Universitario de Fuenlabrada. Madrid, España..

## Resumen

El hueso es el tejido de asentamiento más común para las metástasis de cáncer de mama, que ocurren hasta en el 85% de los pacientes durante el transcurso de la enfermedad. Para su correcto manejo, es esencial disponer de métodos de imagen fiables y reproducibles, que permitan la detección temprana de la enfermedad metastásica y su correcta monitorización de respuesta a la terapia. El caso que presentamos ejemplifica la utilidad diagnóstica de la gammagrafía ósea (GO) en la estadificación inicial del carcinoma de mama pero también sus limitaciones al valorar la respuesta de la enfermedad esquelética. Por su parte, la <sup>18</sup>F-FDG-PET/TC demuestra una mayor especificidad a la hora de categorizar lesiones metastásicas residuales post-tratamiento, difícilmente caracterizables mediante el estudio gammagráfico o la TC, así como una mayor sensibilidad para la detección de lesiones de nueva aparición.

**Palabras clave:** Gammagrafía ósea, PET/TC, carcinoma de mama, metástasis óseas.

## Abstract

Bone is the most common site for breast cancer metastasis, occurring in up to 85% of patients during the course of the disease. For a proper management, it is essential to have reliable and reproducible imaging methods that allow the early detection of metastatic disease and a correct response to therapy assessment. The case we present exemplifies the diagnostic utility of bone scintigraphy (BS) in the initial staging of breast carcinoma but also its limitations in assessing the response of the skeletal disease. On the other hand, <sup>18</sup>F-FDG-PET/CT demonstrates a greater specificity categorizing post-treatment residual metastatic lesions, difficult to characterize by BS and CT studies, as well as a greater sensitivity for the detection of new lesions.

**Key Words:** Bone scintigraphy, PET/CT, breast cancer, bone metastases.

## Introducción

El cáncer de mama representa, con diferencia, la patología neoplásica más frecuente en mujeres. Según datos recientes, se registran anualmente en España 26.730 nuevos casos y 6.477 defunciones por esta causa<sup>(1)</sup>. Durante el curso de la enfermedad, del 30 al 85% de las pacientes serán diagnosticadas de metástasis óseas, como sitio de asentamiento más frecuente de la lesión secundaria. Varios factores biológicos explican la alta frecuencia de metástasis óseas, incluido un alto flujo sanguíneo en áreas de la médula ósea roja y la producción de moléculas adhesivas por las células tumorales diseminadas, que favorecen la unión al estroma medular. Cada subtipo tumoral exhibe un patrón temporal y anatómico característico en su recaída. Así, los tumores con receptores hormonales (RH) positivos desarrollan con más frecuencia metástasis óseas y más tardíamente que los tumores triple-negativos, los cuales desarrollan con mayor frecuencia metástasis pulmonares (40%) y cerebrales (30%) en un lapso más corto, usualmente dentro de los primeros 3-5 años. La supervivencia global después del diagnóstico de enfermedad diseminada al hueso es de 25 a 72 meses<sup>(2)</sup>. Además, los eventos óseos causados por la enfermedad metastásica, incluidas fracturas, compresión medular e hipercalcemia, afectan muy significativamente la calidad de vida del paciente, lo que hace imperativo su diagnóstico y manejo precoz<sup>(3)</sup>.

Las lesiones óseas del cáncer de mama pueden tener un aspecto variable en los estudios de imagen, presentándose como lesiones líticas, blásticas o mixtas, dependiendo de los mecanismos moleculares dominantes dentro de la médula ósea. El pilar de la evaluación de la enfermedad metastásica ósea continúa siendo la gammagrafía ósea (GO) con difosfonatos marcados con  $^{99m}\text{Tc}$  ( $^{99m}\text{Tc}$ -MDP). Su accesibilidad y bajo coste, sumado a una buena sensibilidad (87-91% con el empleo de SPECT)<sup>(4)</sup>, su capacidad para detectar metástasis de predominio blástico incluso 2 a 18 meses antes de que aparezcan signos clínicos, analíticos o alteraciones en las técnicas de imagen radiológica, han hecho de esta técnica una herramienta imprescindible en la estadificación inicial. Sin embargo, aproximadamente en el 50% de los pacientes respondedores al tratamiento los cambios pueden no ser detectables o tardar hasta 6 meses en reflejarse. Este hecho es explicado porque la GO pone de manifiesto cambios funcionales óseos y no expresa directamente la actividad tumoral. Incluso puede objetivarse, tras la terapia, una respuesta paradójica definida como fenómeno “llamarada”, caracterizada por un aumento de la reacción osteoblástica en lesiones conocidas o por la aparición de “nuevas lesiones”, como traducción de respuesta osteogénica reparadora en lesiones de predominio lítico no observadas previamente<sup>(5)</sup>. Por último, aunque no es común, puede observarse una disminución de la captación en enfermedad rápidamente progresiva debido a destrucción tisular masiva dominante, no acompañada de proceso esclerótico reparador. Esta disminución de la intensidad de captación puede ser erróneamente interpretada como respuesta favorable al tratamiento<sup>(6)</sup>.

En este sentido, se han descrito casos de enfermedad metastásica ósea basalmente esclerosa en pacientes clínica y analíticamente respondedores, en los que la GO es persistentemente positiva y la tomografía computarizada (TC) muestra lesiones esclerosas que no se modifican con el tiempo, sin otros datos que sustenten persistencia de enfermedad tumoral, lo cual representa un reto diagnóstico para el radiólogo y el médico nuclear.

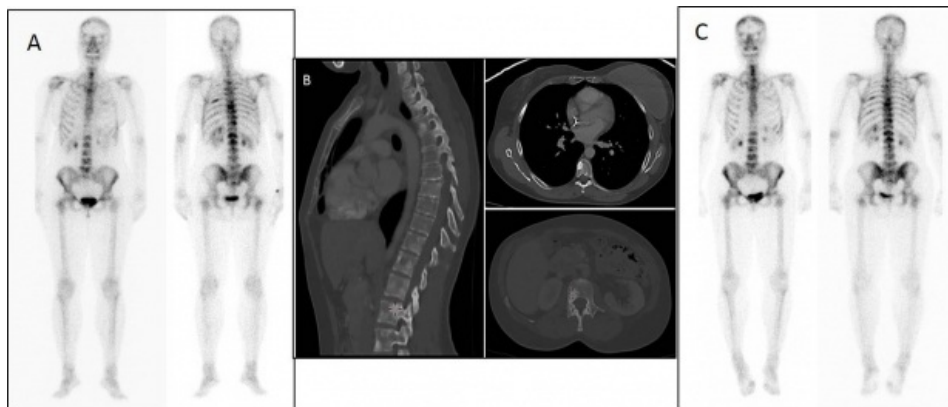
El cáncer de mama representa, con diferencia, la patología neoplásica más frecuente en mujeres. Según datos recientes, se registran anualmente en España 26.730 nuevos casos y 6.477 defunciones por esta causa<sup>(1)</sup>. Durante el curso de la enfermedad, del 30 al 85% de las pacientes serán diagnosticadas de metástasis óseas, como sitio de asentamiento más frecuente de la lesión secundaria. Varios factores biológicos explican la alta frecuencia de metástasis óseas, incluido un alto flujo sanguíneo en áreas de la médula ósea roja y la producción de moléculas adhesivas por las células tumorales diseminadas, que favorecen la unión al estroma medular. Cada subtipo tumoral exhibe un patrón temporal y anatómico característico en su recaída. Así, los tumores con receptores hormonales (RH) positivos desarrollan con más frecuencia metástasis óseas y más tardíamente que los tumores triple-negativos, los cuales desarrollan con mayor frecuencia metástasis pulmonares (40%) y cerebrales (30%) en un lapso más corto, usualmente dentro de los primeros 3-5 años. La supervivencia global después del diagnóstico de enfermedad diseminada al hueso es de 25 a 72 meses<sup>(2)</sup>. Además, los eventos óseos causados por la enfermedad metastásica, incluidas fracturas, compresión medular e hipercalcemia, afectan muy significativamente la calidad de vida del paciente, lo que hace imperativo su diagnóstico y manejo precoz<sup>(3)</sup>.

Las lesiones óseas del cáncer de mama pueden tener un aspecto variable en los estudios de imagen, presentándose como lesiones líticas, blásticas o mixtas, dependiendo de los mecanismos moleculares dominantes dentro de la médula ósea. El pilar de la evaluación de la enfermedad metastásica ósea continúa siendo la gammagrafía ósea (GO) con difosfonatos marcados con  $^{99m}\text{Tc}$  ( $^{99m}\text{Tc}$ -MDP). Su accesibilidad y bajo coste, sumado a una buena sensibilidad (87-91% con el empleo de SPECT)<sup>(4)</sup>, su capacidad para detectar metástasis de predominio blástico incluso 2 a 18 meses antes de que aparezcan signos clínicos, analíticos o alteraciones en las técnicas de imagen radiológica, han hecho de esta técnica una herramienta imprescindible en la estadificación inicial. Sin embargo, aproximadamente en el 50% de los pacientes respondedores al tratamiento los cambios pueden no ser detectables o tardar hasta 6 meses en reflejarse. Este hecho es explicado porque la GO pone de manifiesto cambios funcionales óseos y no expresa directamente la actividad tumoral. Incluso puede objetivarse, tras la terapia, una respuesta paradójica definida como fenómeno “llamarada”, caracterizada por un aumento de la reacción osteoblástica en lesiones conocidas o por la aparición de “nuevas lesiones”, como traducción de respuesta osteogénica reparadora en lesiones de predominio lítico no observadas previamente<sup>(5)</sup>. Por último, aunque no es común, puede observarse una disminución de la captación en enfermedad rápidamente progresiva debido a destrucción tisular masiva dominante, no acompañada de proceso esclerótico reparador. Esta disminución de la intensidad de captación puede ser erróneamente interpretada como respuesta favorable al tratamiento<sup>(6)</sup>.

En este sentido, se han descrito casos de enfermedad metastásica ósea basalmente esclerosa en pacientes clínica y analíticamente respondedores, en los que la GO es persistentemente positiva y la tomografía computarizada (TC) muestra lesiones esclerosas que no se modifican con el tiempo, sin otros datos que sustenten persistencia de enfermedad tumoral, lo cual representa un reto diagnóstico para el radiólogo y el médico nuclear.

## Caso clínico

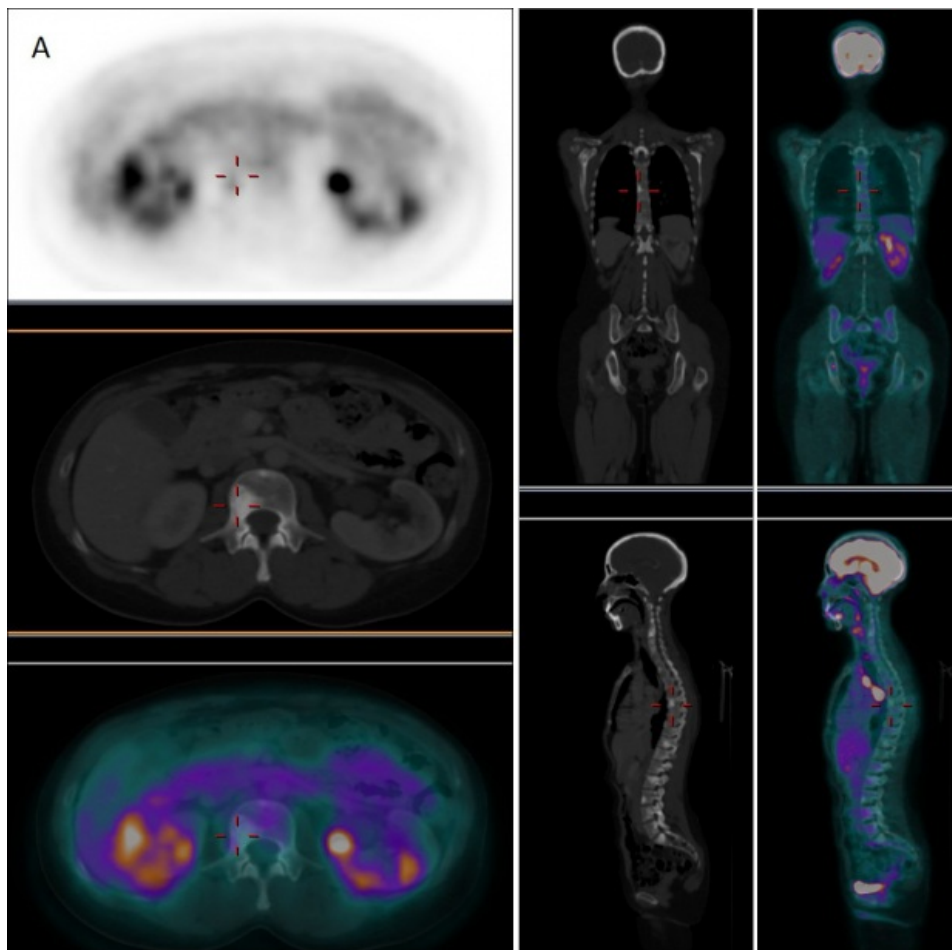
Mujer de 39 años, diagnosticada en 2013 de carcinoma ductal de mama izquierda, con afectación de 23 ganglios axilares. Receptores hormonales positivos (estrógeno 90%, progesterona 15%), CERB-B2 negativo, EGFR negativo, Ki 67 5%. Se realizó GO de estadificación inicial (fig. 1-A), en la que se detectó afectación metastásica ósea múltiple comprometiendo la casi totalidad de la columna vertebral de predominio dorsal, parrilla costal izquierda, esternón, sacro y ambos huesos ilíacos. Se realizó mastectomía radical izquierda y linfadenectomía ipsilateral y se administraron 8 ciclos de quimioterapia (Paclitaxel + Adriamicina + Bevacizumab + Zolendronato) y radioterapia locoregional. Posteriormente, tras anexectomía bilateral laparoscópica profiláctica, continuó tratamiento con Tamoxifeno y ácido zoledrónico.



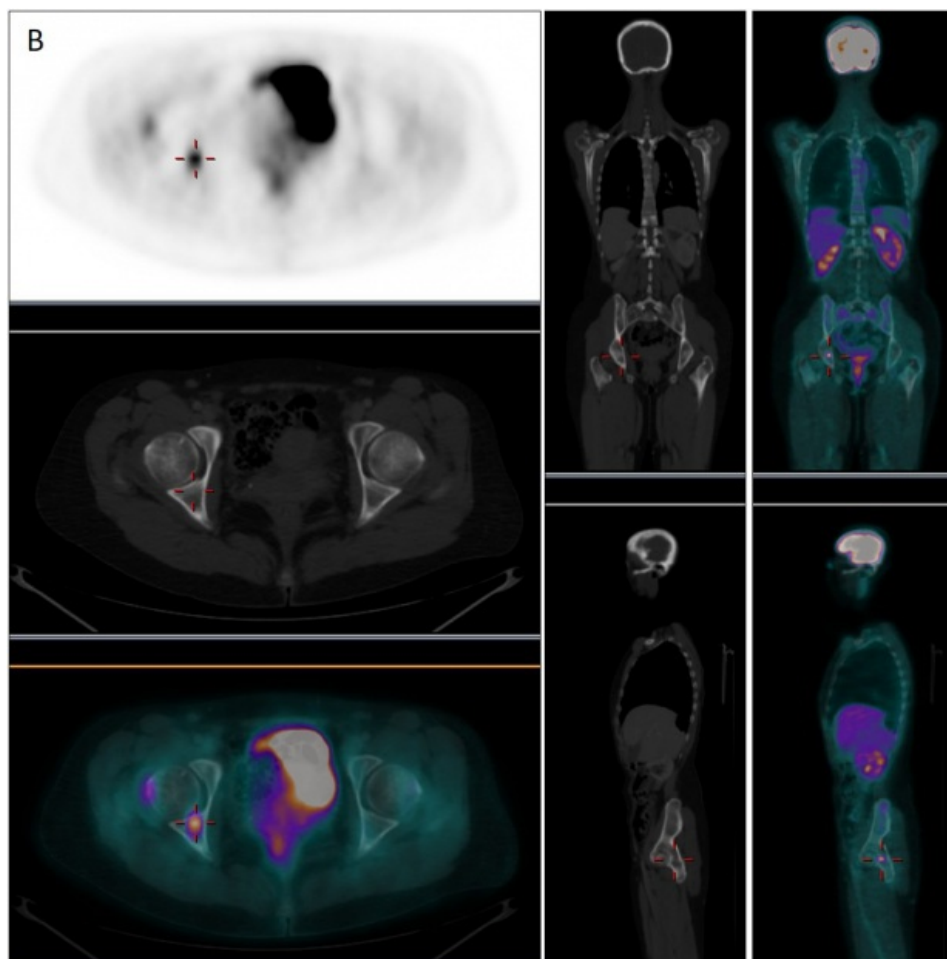
**Figura 1** A) GO realizada en 2013 para estadificación inicial. Se objetivan múltiples lesiones intensamente osteogénicas que comprometen fundamentalmente al esqueleto axial, indicativo de extensa afectación metastásica. B) TC tóraco-abdomino-pélvico realizado en 2016 como estudio de control. No se demuestran cambios significativos respecto a los estudios radiológicos previos; persisten múltiples lesiones esclerosas sugerentes de metástasis. C) GO en 2019 tras sospecha de recidiva tumoral. Estudio superponible al realizado inicialmente; no se identifican nuevas lesiones que respalden progresión tumoral.

Se realizó TC de control que mostró extensa afectación ósea, con presencia de lesiones osteoblásticas en cuerpos vertebrales y elementos posteriores lumbares y dorsales, sacro, ambos huesos ilíacos y algunos arcos costales. Se continuó tratamiento con Tamoxifeno y control anual mediante TC durante los 5 años subsiguientes, mostrando persistencia de extensa afectación metastásica ósea, densamente esclerosa, principalmente en columna vertebral y parrilla costal (fig. 1-B). La paciente permaneció estable clínica y analíticamente (fosfatasa alcalina 54U/L, CA-15-3 y CEA dentro de los parámetros de normalidad), sin datos que hicieran sospechar recaída tumoral.

En febrero de 2019, ante la aparición de discreto dolor en cadera derecha y leve aumento del marcador tumoral CA-15-3 (35 U/mL) sospechosos de recaída, se realizó nueva GO que mostró persistencia de lesiones intensamente blásticas a predominio en columna vertebral, sin cambios respecto al estudio realizado 6 años antes (fig. 1-C). Se decidió realizar tomografía por emisión de positrones/TC con fluor-18-desoxi-D-glucosa ( $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/TC) para la caracterización de las lesiones invariables o detectar nuevas localizaciones sugerentes de recidiva. El estudio PET/TC (fig. 2B) demostró la presencia de una nueva lesión ósea intensamente hipermetabólica ( $\text{SUV}_{\text{max}} = 5,35$ ) en región acetabular derecha, sin traducción aparente en la imagen radiológica, muy sugerente de recaída tumoral que justificaba la clínica y la reciente alteración analítica, mientras que el resto de las lesiones basalmente esclerosas e intensamente positivas en la GO resultaban completamente negativas desde el punto de vista metabólico (fig. 2A).



**Figura 2A**  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/TC realizado por sospecha analítica y clínica de recidiva tumoral. Múltiples lesiones densamente esclerosas distribuidas en la columna vertebral, con actividad glicolítica incluso menor a la del tejido óseo sano circundante, por tanto sin criterio metabólico de viabilidad tumoral.



**Figura 2B** En la región acetabular derecha existe un foco de intenso hipermetabolismo (SUVmax = 5,35), sin traducción aparente en la imagen radiológica, indicativo de recidiva tumoral ósea en consonancia con los datos analíticos.

## Discusión

La GO con  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP está indicada e incluida en las distintas guías clínicas en la estadificación inicial del carcinoma de mama a partir del estadio IIb (nivel de evidencia 2B) y siempre que exista justificación clínica, independientemente del estadio, como ocurre ante la presencia de dolor o elevación de marcadores tumorales<sup>(7)</sup>. Debido a que el mecanismo gammagráfico para detectar afectación ósea refleja un evento biológico indirecto, puede demostrar actividad osteoblástica persistente en las lesiones a pesar de un adecuado control de la enfermedad tumoral.

La GO se debe emplear solamente ante la sospecha de progresión, para lo cual se deben documentar al menos dos nuevas lesiones después del período "llamarada" (primeras 12 semanas) con un lapso de al menos 6 semanas<sup>(4)</sup> y no para valoración rutinaria de respuesta al tratamiento, por el riesgo de interpretación equivocada. Por otro lado, la  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/TC mide directamente la actividad metabólica de las células tumorales a través de la captación de glucosa permitiendo caracterizar los hallazgos inespecíficos de la GO, especialmente aquellas lesiones basalmente esclerosas que permanecen positivas en pacientes respondedores.

En el caso que presentamos, la GO permitió detectar correctamente diseminación ósea en el momento del diagnóstico, pero tras un adecuado manejo terapéutico, las lesiones esclerosas en TC continuaron exhibiendo durante años intensa actividad osteogénica, difícilmente interpretable en un contexto de remisión clínica y analítica. Sin embargo, ante una sospecha real de recaída tumoral, el estudio gammagráfico no demostró aparición de nuevas lesiones ni modificación de las previamente existentes. Por su parte, la PET permitió descartar viabilidad tumoral en las lesiones sospechosas en las técnicas de imagen convencional, permitiendo la detección de recaída ósea a través de una nueva lesión hipermetabólica que explicaba la aparición de signos analíticos y clínicos de recidiva.

De la misma manera, en otros estudios la  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/TC ha demostrado mayor precisión en la monitorización de respuesta al tratamiento en enfermedad ósea metastásica, presentando una adecuada concordancia entre imágenes y síntomas en los pacientes con enfermedad controlada<sup>(5,6,8)</sup>. La actividad metabólica focal traduce enfermedad no controlada, mientras que la resolución de dicha actividad indica respuesta al tratamiento, independientemente de la apariencia en la GO o TC. Sin embargo, la reacción en "llamarada" en la médula ósea también se ha descrito con PET/TC tras el empleo de factor estimulante de colonias de granulocitos para prevenir o tratar la neutropenia asociada a la terapia. Igualmente, este fenómeno se ha observado 7 a 10 días después del inicio de la terapia con tamoxifeno o fulvestrant en el cáncer de mama RH positivo, lo cual

puede indicar el éxito final de la terapia. En cualquier caso, un aumento de la esclerosis en las lesiones a lo largo del tiempo sin aumento del SUV generalmente se asocia a una respuesta favorable verdadera.

La biopsia de las lesiones sospechosas es en general poco rentable para recabar información diagnóstica fiable dado el proceso que implica la decalcificación de la muestra, por lo que el disponer de una técnica de imagen confiable que permita monitorizar la respuesta a la terapia es clave en pacientes con cáncer de mama avanzado. Aunque en la práctica clínica es común el uso de la GO para monitorizar la respuesta al tratamiento, su aplicación no está contemplada en las Guías Clínicas<sup>(9)</sup> salvo ante sospecha de recaída. Mientras tanto, aunque la PET/TC ha demostrado la capacidad de predecir respuesta de manera precoz, en la actualidad la evidencia clínica se considera aún insuficiente<sup>(10)</sup>.

## Referencias

01. Informe-SEOM-cifras-cancer-2019.pdf. <https://seom.org/dmccancer/wp-content/uploads/2019/Informe-SEOM-cifras-cancer-2019.pdf>
02. Hayashi N, Costelloe CM, Hamaoka T, et al. A prospective study of bone tumor response assessment in metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2013; 13:24-30.
03. Coleman R, Body JJ, Aapro M, et al. ESMO Guidelines Working Group. Bone health in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2014; 25 Suppl 3:iii124-137.
04. O'Sullivan GJ, Carty FL, Cronin CG. Imaging of bone metastasis: An update. *World J Radiol* 2015; 7:202-11.
05. Woolf DK, Padhani AR, Makris A. Assessing response to treatment of bone metastases from breast cancer: what should be the standard of care? *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2015; 26:1048-57.
06. Al-Muqbel KM, Yaghan RJ. Effectiveness of 18F-FDG-PET/CT vs bone scintigraphy in treatment response assessment of bone metastases in breast cancer. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95:e3753.
07. NCCN Clinical Practice Guidelines in oncology (NCCN Guidelines). Breast cancer version 1.2018. [www.NCCN.org](http://www.NCCN.org)
08. Liu T, Cheng T, Xu W, et al. A meta-analysis of 18FDG-PET, MRI and bone scintigraphy for diagnosis of bone metastases in patients with breast cancer. *Skeletal Radiol* 2011; 40:523-31.
09. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). The guidelines manual 2009, [http://www.nice.org.uk/media/5F2/44/The\\_guidelines\\_manual\\_2009](http://www.nice.org.uk/media/5F2/44/The_guidelines_manual_2009)
10. Grávalos C, Rodríguez C, Sabino A, et al. SEOM Clinical Guideline for bone metastases from solid tumours (2016). *Clin Transl Oncol Off Publ Fed Span Oncol Soc Natl Cancer Inst Mex*. 2016; 18:1243-53.