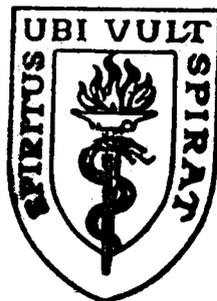


UNIVERSIDAD PERUANA CAYETANO HEREDIA

ESCUELA DE POSTGRADO "VICTOR ALZAMORA CASTRO"



GAMMAGRAFIA OSEA:

**UTILIDAD EN LA EVALUACION Y SEGUIMIENTO DE
PACIENTES CON CANCER DE MAMA EN ESTADIO
CLINICO II, III, IV**

TESIS PARA OPTAR EL GRADO DE DOCTOR EN MEDICINA

ROQUE AURELIO CANO PEREZ

LIMA - PERU

1995

MIEMBROS DEL JURADO QUE HAN APROBADO LA PRESENTE TESIS:

Dra. Ladis Delpino Artadi	PRESIDENTA
Dr. Miguel Costa Sangster	VOCAL
Dr. Eduardo De Olazábal Tejada	VOCAL
Dr. Segundo Valdivia Pérez	SECRETARIO

ASESOR : Dr. Luis León Atoche.

AGRADECIMIENTO

A todo el personal del Centro de Medicina Nuclear, del Instituto Peruano de Energía Nuclear (IPEN) y del Instituto de Enfermedades Neoplásicas (INEN), que con su esfuerzo y dedicación hicieron posible la realización de esta tesis.

INDICE

INTRODUCCION	1
MATERIAL Y METODOS	7
RESULTADOS	9
DISCUSION	23
CONCLUSIONES	29
BIBLIOGRAFIA	31

RESUMEN

Se revisaron las historias clínicas de 420 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama debidamente documentado por la anatomía-patológica en estadio clínico II, III y IV. En todos ellos se realizó al menos una gammagrafía ósea al momento del diagnóstico. En 52 casos se realizaron dosajes séricos de CA 15-3 y en algunos casos que lo requerían se administró Samario 153 EDTMP como terapia paliativa del dolor óseo.

La presencia de focos secundarios gammagráficos fue de 0/84 casos (0%) en el estadio clínico II, de 54/265 casos (20%) en el III y de 41/91 casos (45%) en el IV. El foco único se presentó en el 6,7% de los casos. De los 52 casos que tuvieron dosaje sérico de CA 15-3 en 7 de ellos se detectó lesiones secundarias óseas, y de éstos, 5 cursaron con elevación del marcador.

La gammagrafía ósea mostró en muchos casos la presencia de focos captadores en ubicaciones singulares del esqueleto, aparato excretor urinario o tejido mamario. La radiación gamma emitada por el Sm 153 nos permitió obtener unas adecuadas vistas basales post-terapia de las lesiones secundarias.

Los resultados muestran la mayor incidencia de lesiones secundarias en el esqueleto en los casos de los estadios III y IV en relación a otros países. La repetición seriada de la gammagrafía así como la comparación con los niveles de CA 15-3 incrementan la sensibilidad de la gammagrafía. La presencia del foco único en el esqueleto de un paciente con una neoplasia conocida nos obliga a una evaluación cuidadosa de la naturaleza del foco.

La presencia de acumulación del trazador en el riñón, uréter y en vejiga nos permite inferir patología del aparato excretor que en muchos casos es la primera evidencia de su presencia.

INTRODUCCION

El desarrollo de las metástasis es un proceso complejo en el que intervienen las células tumorales y el huésped (1). Las células tumorales deben primero atravesar el endotelio e invadir los espacios vasculares o linfáticos (2). Junto a factores mecánicos, hay factores de crecimiento y otros como enzimas degradativas y factores de transformación de las células tumorales que son muy importantes en el establecimiento de focos metastásicos (3).

La formación de metástasis a distancia requiere la disolución de la membrana basal del tejido huésped, proceso que es facilitado por la producción por las células tumorales de enzimas degradativas (4-6). Enzimas de la clase metaloproteínáceas y la catepsina juegan roles importantes en la formación de focos metastásicos. Factores locales que se producen en respuesta a la presencia de células tumorales son importantes también para ayudar a la formación de nuevos focos de metástasis.

En el tejido óseo hay una variedad de compuestos que son postulados como factores facilitadores del proceso metastásico (7,8,9). Factores de crecimiento como el "factor de transformación" o factor beta y la reabsorción ósea estimulan el crecimiento de las células tumorales así como potencian la invasión de éstas y el desarrollo de metástasis.

Factores quimiotácticos derivados del hueso en reabsorción pueden actuar como focos de atracción para el depósito y crecimiento de células tumorales.

Una amplia variedad de productos de las células tumorales son activadoras de osteoclastos que producen reabsorción ósea, hecho que facilita el desarrollo de las metástasis. Es conocido que una variedad de células hematopoyéticas son producidas dentro del componente trabecular y medular. No es claro el rol que estos factores de crecimiento juegan para facilitar la formación de metástasis del cáncer de mama. El hueso trabecular es el componente metabólicamente más activo de formación ósea y es el lugar más frecuente de localización de focos metastásicos.

Las metástasis óseas representan un problema clínico muy importante por la considerable morbilidad que ocasionan al paciente por el dolor óseo, fracturas, compresión medular e hipercalcemia (10). La incidencia de metástasis al hueso del cáncer de mama se conoce a partir de estudios de autopsia (47 a 85%) (11,12). El esqueleto es el sitio más frecuente de diseminación y el primero de recurrencia distal en este tipo de neoplasia (13-15). No es raro que el compromiso metastásico óseo permanezca confinado por largo tiempo. Esta relativa evolución lenta sugiere alguna característica peculiar en el comportamiento biológico de las células tumorales (16).

El deseo de prevenir o disminuir la morbilidad ocasionada por la metástasis ósea hace imperioso el diagnóstico precoz de ésta. No existen pruebas de laboratorio de alta sensibilidad para la detección de las metastásis. Marcadores bioquímicos de formación ósea como la fosfatasa alcalina, pueden ser normales en una proporción significativa de pacientes con metástasis ósea (17). El dosaje sérico seriado de osteocalcina puede reflejar actividad metastásica ósea, particularmente en enfermedad blástica. La utilidad de este marcador biológico aún no está del todo definida.

Los valores séricos de marcadores de reabsorción ósea como la hidroxiprolina son anormales en compromiso óseo, pero son influenciados por otros factores como la edad y dieta (18-20). Compuestos como la piridinolina y deoxipiridinolina se han sugerido como marcadores más exactos de presencia de compromiso secundario en cáncer de mama (21). Sin embargo, el incremento de éstos en enfermedades metabólicas hacen que su utilidad no sea del todo conveniente (22).

La utilidad clínica de marcadores tumorales y bioquímicos de reabsorción ósea debe aún evaluarse en profundidad. El antígeno carbohidrato CA 15-3 es un excelente marcador de cáncer de mama; es definido por medio de dos anticuerpos monoclonales, el DF3 y el 115D8, sin embargo no se ha evaluado totalmente su rol en el diagnóstico del compromiso metastásico óseo (23).

El CA 15-3 se eleva en el 66% de pacientes con cáncer de mama metastásico y puede preceder en 6 a 13 meses la aparición clínica de metástasis.

La gammagrafía ósea es el método no invasivo más sensible para la detección de metástasis óseas del cáncer de mama, dando la primera evidencia de compromiso a distancia (24-27). En la actualidad se realiza esta prueba con Tecnecio 99m ligado con compuestos de polifosfato como el metilendifosfonato (MDP) (28). Otros agentes de la clase de tierras raras como el Samario 153 y Estroncio 89 han sido propuestos como agentes potenciales de diagnóstico óseo y terapia paliativa del dolor óseo (29,30). Sin embargo, dado que las anomalías de la gammagrafía ósea pueden también deberse a cambios benignos, este método puede dar lugar a dilemas diagnósticos cuando aparecen anomalías en pacientes asintomáticos sin enfermedad metastásica conocida (31-35).

El principio básico de la gammagrafía se basa en la reacción del hueso a la presencia de tejido tumoral, formando nuevo tejido óseo mediante el proceso de mineralización propio del tejido osteoide inmaduro. La incorporación del ión calcio, hidroxapatita o fosfato es un proceso detectado por la gammagrafía (36). Este método por lo tanto refleja la nueva formación ósea reactiva, mientras que el estudio radiológico muestra el cambio neto entre la destrucción y la nueva formación ósea (37).

El diagnóstico y monitoreo de las metástasis óseas se realiza con técnicas de diversa naturaleza como la radiológica, gammagráfica e histológica. La gammagrafía es la prueba más efectiva en la actualidad para la detección precoz de compromiso secundario. La presencia de focos captadores ocurre donde hay aumento del flujo sanguíneo o de intercambio óseo aumentado. Comparado con el hueso adyacente, puede detectar un incremento de captación del 5%, mientras que debe ocurrir una pérdida del 30 al 50% de masa ósea para ser observada por la radiología convencional (38).

La falta relativa de especificidad de la gammagrafía ósea es conocida. Hasta un tercio de las lesiones solitarias detectadas en el paciente con cáncer son de naturaleza benigna (39). La aparición de una o dos nuevas anomalías en la gammagrafía de pacientes con neoplasias y sin metástasis óseas conocidas son posteriormente confirmadas como metástasis en el 24% y 71% de los casos, respectivamente (40).

El estudio radiológico es un método importante para la tipificación de la lesión metastásica ósea. La tomografía computarizada (TC) es particularmente útil en el diagnóstico temprano del compromiso óseo, cuando la gammagrafía muestra focos captadores que son negativos en el estudio radiológico. Esta es particularmente de utilidad en la columna vertebral (41). La resonancia magnética (RM) aún no tiene evaluaciones demostradas que reflejen una superioridad sobre la tomografía computarizada. La resonancia magnética es más sensible que la tomografía

computarizada para la detección de compromiso secundario en médula ósea, razón por la que puede ser de utilidad en el diagnóstico temprano de lisis ósea en el hueso compacto (42).

La gammagrafía de médula ósea es un método utilizado para el diagnóstico precoz de compromiso medular óseo. La biopsia por aguja es actualmente el método de elección para el diagnóstico de metástasis, y debe ser reservado para los casos difíciles que no puedan ser clarificados con las modalidades de imágenes. La sensibilidad de la biopsia es muy superior al aspirado de médula ósea (43-47).

Es propósito de este trabajo, presentar las aplicaciones de la gammagrafía ósea como un procedimiento de apoyo al diagnóstico en los pacientes con cáncer de mama en nuestro medio y señalar sus indicaciones específicas, resaltando la posibilidad de obtener información clínica adicional simultánea de interés para el paciente, y brindar información sobre la distribución ósea del Samario 153 como agente terapéutico paliativo y del dosaje de CA 15-3 en el seguimiento de esta patología.

MATERIAL Y METODOS

Se revisaron las historias clínicas de 420 pacientes con diagnóstico clínico e histológico de cáncer de mama. Todos los pacientes fueron inicialmente evaluados y clasificados clínicamente por el Departamento de Senos Huesos y Tumores Mixtos del Instituto de Enfermedades Neoplásicas (INEN)(48). El período comprendido fue de 1983 a 1986.

Gammagrafía ósea.

En todos los pacientes se realizó una gammagrafía ósea inicial, tres horas después de la inyección de 740 Mbq de Tc-99m MDP (ácido metilendifosfónico) y adecuada hidratación. Se usó una cámara gamma General Electric 400 AZ de 61 fototubos y se obtuvieron vistas rutinarias segmentarias de todo el esqueleto (49,50).

Las vistas fueron obtenidas prefijándose el tiempo que tomó obtener un millón de cuentas en la vista de tórax posterior. La lectura e interpretación de las gammagrafías fueron realizadas por dos observadores.

Dosaje de CA 15-3.

Los niveles de CA 15-3 fueron determinados en suero por ensayo inmunoradiométrico (IRMA), basado en el principio de la técnica "sandwich" en fase sólida. En el presente estudio los valores de las concentraciones de CA 15-3 fueron expresados en U/ml (51,52).

Terapia paliativa del dolor:

Se ha administrado, como estudio preliminar, en casos de pacientes con cáncer de mama con metástasis óseas, que presentaban cuadros dolorosos difusos y refractarios a la radioterapia y analgésicos de diversas tipos; por vía endovenosa, una dosis paliativa de Samario 153 a razón de 1 mci/Kg de peso.

La forma química administrada del Samario 153 fue etilendiaminotetrametilfosfonato (EDTMP). La vida media es de 46,8 horas y con una radiación beta de 810 kev (20%), 710 kev (50%), 640 kev (30%). También tiene una radiación gamma de 103 kev (28%) que permitió obtener adecuadas vistas para la gammagrafía (53). Entre las precauciones que se tomó para la administración de la dosis paliativa fueron: una numeración, fórmula leucocitaria y número de plaquetas dentro de valores normales. Otro requisito fue que no hubiera recibido quimioterapia o radioterapia en las últimas semanas ni que existiera evidencia definida de compresión medular.

RESULTADOS

Se evaluaron 420 pacientes con diagnóstico anatómo-patológico de cáncer de mama. Correspondieron 84 pacientes a estadio clínico II de las cuales ninguna (0%) tuvo gammagrafía anormal. De doscientas sesenta y cinco pacientes catalogadas como estadio III, 54 (20%) tuvieron gammagrafía ósea anormal. Noventa y un pacientes fueron estadio IV, de las cuales 41 (45%) tuvieron gammagrafía anormal (ver tabla 1).

La ubicación de las lesiones, de acuerdo al número, se detalla en la tabla 2. En la foto 1 se muestra la distribución de las metástasis por lugar anatómico.

El porcentaje de conversión de cáncer de mama estadio III a estadio IV se verificó en 10 de 98 casos (10,2%) (ver tabla 3).

Se encontró foco único en 29 casos, los cuales estuvieron ubicados, de acuerdo a diferentes estadios, como se muestra en la tabla 4.

Los pacientes que presentaron inicialmente gammagrafía ósea normal tuvieron, en un periodo de uno a tres años, una sola evaluación gammagráfica en 192 casos, dos evaluaciones en 100 casos y más de dos, en 40 casos. La distribución de éstos de acuerdo al estadio clínico, se detalla en la tabla 5.

En 52 casos se pudo determinar en suero CA 15-3, comparándose con la gammagrafía ósea. Ambos exámenes fueron negativos en 41 pacientes y anormales en 5. Existió discrepancia en 6 casos. La distribución de estos hallazgos de acuerdo a estadio clínico se muestra en la tabla 6.

Se encontraron otros hallazgos en la gammagrafía ósea: En el sistema excretor, persistencia focal del trazador en los riñones, dilatación ureteral y deformación vesical. Además se apreció captación aumentada en la articulación témporomandibular, captación aumentada en el tumor primario. En aquellas pacientes a las que se administró Samario 153, se encontró distribución del mismo en las lesiones secundarias (ver cuadro 1 y fotos 2-7).

TABLA 1

Gammagrafía Osea según el Estadío Clínico en el Cáncer de la Mama

ESTADIO	No. Pacientes	Gammagrafía Anormal	%
IV	91	41	45
III	265	54	20
II	84	0 *	0

* Hubo 6 casos de foco único que desapareció en 6 meses

TABLA 2

**Cáncer de Mama III-IV: Ubicación de Lesiones Oseas
Gammagráficas por Segmentos**

No.	CC	CD	CL	CEC	PV	CRA	FEM	HUM	HMB
1	0	3	4	12	1	4	5	0	1
2	1	4	4	12	5	6	7	1	1
3	3	12	9	10	9	7	3	1	3
4	4	14	6	14	11	7	9	2	1
5	3	5	3	6	5	2	1	4	4
6	0	2	2	2	1	2	1	0	2
7	3	3	3	4	4	3	3	1	4
8	8	8	8	8	8	8	8	2	6
9	7	7	7	7	7	7	7	7	7
10	1	1	1	1	1	1	1	1	1
T	30	59	47	76	52	47	45	19	30
%	7	15	12	19	13	12	11	4	7

Leyenda:

No. LES - Número de lesiones

CC - Columna cervical

CD - Columna dorsal

CL - Columna lumbar

CEC- Costillas, esternón y clavícula

PV - Pelvis

CRA- Cráneo

FEM- Fémur

HUM- Húmero

HMB- Hombro

DISTRIBUCION DE METASTASIS

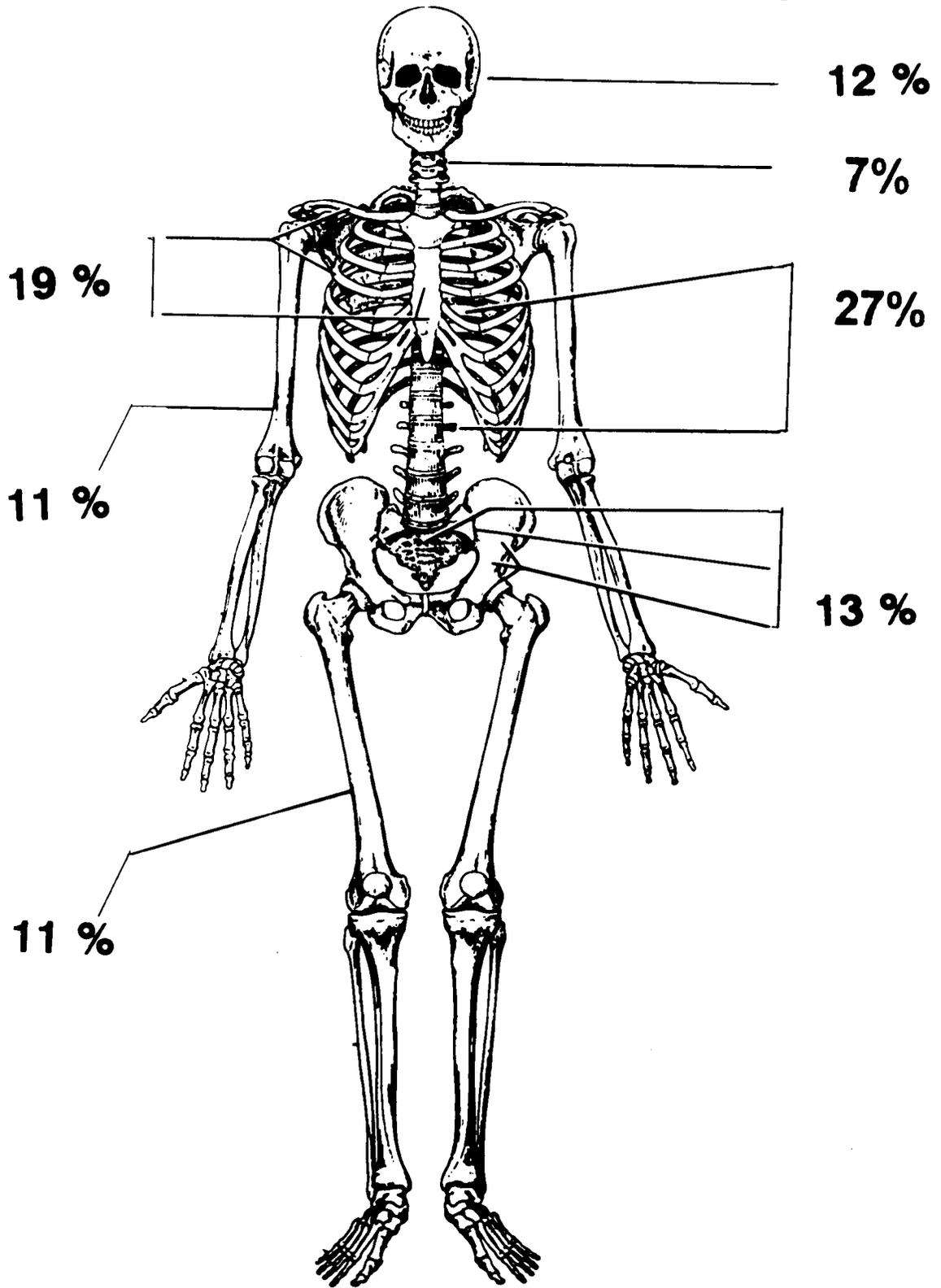


FOTO 1: Distribución de focos secundarios en el esqueleto

TABLA 3

Cáncer de Mama III: Porcentaje de Conversión a IV

Negativo a Positivo: 10,2 % (10/98)

TABLA 4

Cáncer de Mama: Foco Unico en la Gammagrafía Osea

ESTADIO	LOCALIZACION				
	Columna	Costal	Cráneo	Pelvis	Fémur
II	2	3	0	0	1
III	4	1	0	2	4
IV	1	8	1	2	0
TOTAL	7	12	1	4	5

TABLA 5

Ca de Mama III: Distribución de Pacientes de Acuerdo al Número de Evaluaciones con Gammagrafía Inicial Normal *

N° de Evaluac.	EC III	EC IV
1	134	58
2	70	30
>2	28	12

* Periodo de 1 a 3 años

TABLA 6

Ca de Mama: Comparación Entre Resultados de Gammagrafía y Dosaje de CA 15-3 en Suero

ESTADIO	No. casos	G Pos CA15-3+	G Neg CA15-3 -	G Pos CA15-3 -	G Neg CA15-3+
II	27	0	26	0	1
III	20	4	13	3	0
IV	5	1	2	1	1
TOTAL	52	5	41	4	2

Leyenda:

CA 15-3 +: > de 30 U/ml

CA 15-3 -: < de 30 U/ml

CUADRO 1

Ca de Mama III-IV: Otros Hallazgos en la Gammagrafía Osea

Sistema Excretor.

-Persistencia focal del trazador en los riñones

-Dilatación ureteral

-Deformación vesical

Captación aumentada en la articulación témporomandibular (ATM).

Captación aumentada en el tumor primario.

El Samario 153-EDTMP en lesiones secundarias.



FOTO 2: Presencia de un foco captador en sistema pielocaliceal.

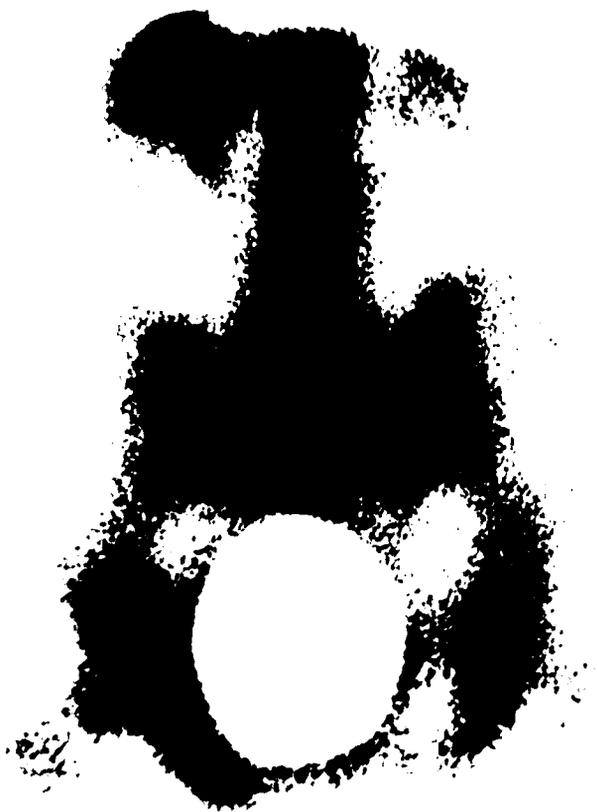


FOTO 3: Dilatación ureteral y retención renal del trazador.

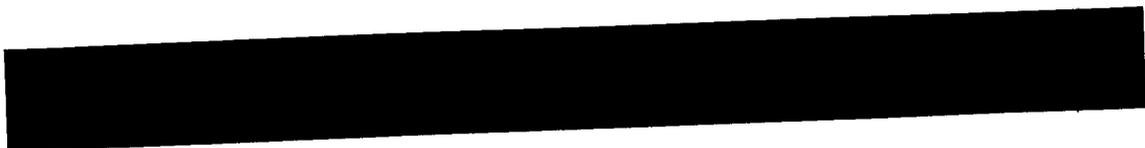


FOTO 4: Deformación de la pared vesical por prolapso.



FOTO 5: Captación de MDP por glándula mamaria afectada.

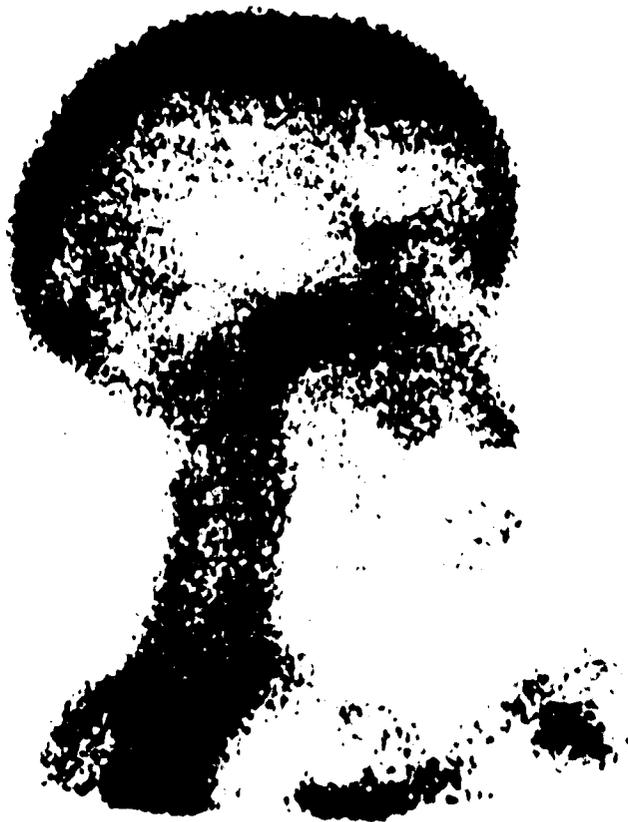


FOTO 6: Presencia de un foco de captación aumentada a nivel de la articulación témporomandibular.



FOTO 7: Distribución del Samario-153 a nivel de lesiones secundarias óseas.

DISCUSION

La frecuencia de focos captadores en el presente estudio mostrada en la Tabla 1, muestra algunas diferencias con lo reportado en la literatura. En los estadios clínicos III y IV el 20% y 48% de los casos respectivamente tuvieron focos positivos, siendo el reporte en la literatura de 17% y 25% (54). Se supone que razones de orden económico-social propias de la realidad peruana explicarían la alta frecuencia del compromiso óseo, en especial en los casos del estadio clínico IV.

La distribución de las lesiones en el esqueleto presentada en la Tabla 2, no muestra variaciones con las descritas en la literatura (55). Es el esqueleto axial el que con mayor frecuencia se compromete, seguido del cráneo, pelvis y miembros (Foto 1). Del seguimiento de los casos de estadio clínico III y como se muestra en la Tabla 3, se puede apreciar que el 10,2% de los pacientes, esto es 10 de 98 con gammagrafía negativa, fue anormal dentro de los siguientes 12 a 16 meses. Estos resultados coinciden con los obtenidos por otros autores (56).

En lo que respecta a la presencia del "foco único" en la gammagrafía y cuya distribución se aprecia en la Tabla 4, la literatura reporta que este hallazgo se presenta en el 8% de los casos con malignidad comprobada (57,58). En el presente trabajo el 6.7% de los casos presentaron este hallazgo. La distribución de focos únicos por frecuencia en el esqueleto fue: costillas, columna vertebral, pelvis, fémur y cráneo. La comprobación en el

presente caso de que se trataba de focos secundarios, se realizó por las características radiológicas de las lesiones y en algunos casos por biopsia (59). En los casos en que no se pudo comprobar las características radiológicas de los focos únicos al momento del primer examen, fue la evolución clínica posterior la que confirmó que se trataban de compromiso secundario.

La Tabla 5 muestra la frecuencia de seguimiento de los pacientes. Se debe notar que el 58% de los casos tuvieron una sola evaluación; 30%, dos y el 12%, más de dos, en un lapso de hasta 3 años. Se considera que esto se debe a la ausencia de sintomatología y razones socio-económicas del paciente.

De los casos evaluados y descritos en la Tabla 6 se puede apreciar que, en los pacientes con estadio clínico II el CA 15-3 se elevó en un caso, poco tiempo después, se comprobó la aparición de metástasis. En el grupo de pacientes con estadio clínico III, el CA 15-3 se elevó en cuatro de siete pacientes con gammagrafía positiva. En un caso el nivel del CA 15-3 fue normal y correspondió a lesión focal única. Este hallazgo está de acuerdo con lo descrito en la literatura, en el sentido que en los casos de foco secundario único sólo un tercio de los pacientes presentan elevación del marcador (60).

En los casos de los pacientes con estadio clínico IV, en uno de dos pacientes con gammagrafía positiva, el Ca 15-3 fue normal. Un paciente de tres con gammagrafía ósea negativa tuvo elevación del marcador, lo que probablemente representa compromiso visceral o elevación por otras causas.

De los nueve pacientes que en esta serie tuvieron metástasis ósea, en cinco de ellos se apreció elevación del CA 15-3. En los cuatro casos restantes, no se registró elevación del marcador en esos momentos; probablemente debido a factores biológicos o variaciones en la diferenciación del tumor por efecto de la quimioterapia, o problemas técnicos en la preparación de los reactivos (61-63).

En pacientes con metástasis óseas los niveles de CA 15-3 se incrementan con el número de focos captadores detectados por la gammagrafía ósea. En caso de una gammagrafía ósea dudosa la presencia de niveles elevados de CA 15-3 eleva razonablemente la probabilidad de metástasis óseas.

En la presente revisión, en muchos de los pacientes se observó (Cuadro 1) como hallazgo de la gammagrafía, la presencia de focos de captación en ubicaciones singulares. Si bien estos focos no correspondían a compromiso secundario, su presencia podía ser confundida con éstas o representar en muchos casos la primera manifestación de morbilidad asociada, hecho que merece una adecuada atención y evaluación por modalidades diagnósticas complementarias.

Así por ejemplo, se apreciaron casos de presencia de focos en el trayecto del aparato excretor urinario. Entre los patrones observados se tiene: Retención del trazador por los riñones, en la mayoría de casos unilateral y menos frecuentemente bilateral. La presencia de uropatía obstructiva se sospechó por la dilatación de los uréteres. La deformación anterior o lateral de la vejiga fue otro de los patrones observados.

Teniendo presente que la excreción temprana del ácido Metilendifosfónico (MDP) es muy similar a la de los agentes renales como el ácido Dietilentriaminopentaacético (DTPA) y el Glucoheptonato de sodio (GHA), es la razón por la que este trazador permite obtener información cualitativa y cuantitativa del tracto urinario (64). Patología renal susceptible de tener representación en la gammagrafía ósea es la siguiente: divertículo del sistema pielocaliceal, riñón poliquistico, masas renales primarias y secundarias, abscesos etc (65).

En el uréter se puede apreciar dilatación por estrechez primaria y secundaria por litiasis. La configuración normal de la vejiga puede alterarse en una variedad de situaciones: por presencia de tumores primarios de esta y tumores benignos extrínsecos como los miomas uterinos y en situaciones de debilidad del piso y ligamentos pélvicos (66,67)

Es también importante la presencia de intensos focos de captación unilateral y en otros bilateral a nivel de la articulación témporomandibular. De acuerdo a la literatura, la posibilidad de compromiso secundario en esta ubicación es muy rara, y en los casos en que se presenta, se asocia a variedades histológicas poco comunes como el médular o papilar.

En la presente serie no hubo una sintomatología definida sobre esta manifestación ni evidencia de compromiso secundario. La presencia de este hallazgo en la articulación témporomandibular puede corresponder a patología benigna del tipo de hiperplasia condilar, osteomielitis, displasia fibrosa y patología dentaria (68). Vistas adicionales para reconocer mejor estas condiciones es posible obtenerlas con una técnica adecuada y haciendo uso del colimador tipo "pinhole".

Dentro de este tipo de hallazgos es importante resaltar la captación del trazador por el tejido tumoral mamario. En la literatura revisada se encuentra que este hecho es frecuente, se presenta en el 83% de casos de pacientes cuyas edades fluctúan entre 50 a 60 años y, en mayores de 80, en el 50%. El mecanismo de acción por el cual el MDP se fija en el tejido tumoral de la mama no es conocido, sí se sabe que esta captación es influenciada por los estrógenos (69). A partir del descubrimiento incidental de la captación de análogos del potasio como el Talio-201 y Tc 99m MIBI por una variedad de tumores, múltiples informes en la literatura lo señalan como un adecuado complemento para aumentar la sensibilidad de la mamografía (70,71).

En los pacientes en que se administra el Sm 153 EDTMP para terapia paliativa del dolor por metástasis óseas se apreció una alta fijación del fármaco en los huesos, en especial en los focos secundarios. Fue baja la actividad en los tejidos blandos vecinos y vasos sanguíneos lo que permitió un adecuado contraste. La energía gamma del Samario-153 es adecuada para obtener excelentes imágenes del esqueleto.

Los resultados de este estudio destacan la importancia clínica del sistema esquelético en la historia natural del cáncer de mama, y que la detección temprana de las metástasis óseas es un requerimiento diagnóstico frecuente.

CONCLUSIONES

1. La frecuencia de compromiso metastásico óseo en los pacientes con cáncer de mama en estadios clínicos III y IV en nuestro medio es más alta que en países de mayor desarrollo.
2. Los resultados destacan la alta sensibilidad de la gammagrafía en la detección de metástasis óseas de cáncer de mama. La especificidad de la gammagrafía puede ser incrementada por la repetición regular del procedimiento.
3. La presencia del "foco único" en la gammagrafía ósea de un paciente con cáncer de mama debe ser corroborado por otras modalidades diagnósticas como el radiológico, tomografía lineal y biopsia de ser necesario.
4. En los casos de gammagrafía ósea dudosa por cáncer de mama, la correlación con el dosaje sérico del antígeno CA 15,3 es de importancia.
5. La presencia de focos captadores en el trayecto del aparato excretor urinario puede ser el primer hallazgo de patología asociada. Y deben ser evaluados por otras modalidades diagnósticas.

6. La radiación gamma emitida por núclidos usados para terapia paliativa del dolor óseo como el Samario 153, permite obtener gammagrafías óseas de control de fijación del núclido en las lesiones secundarias.

BIBLIOGRAFIA

1. Nicolson GL. Molecular mechanisms of cancer metastases: tumor and host properties and the role of oncogenes and suppressor genes. *Curr Opin Oncol* 1991;3:75-92.
2. Nicolson GL, Post EG. Tumor implantation and invasion at metastatic sites. *Int. Rev. Exp Pathol* 1983;25:77-181.
3. Hynes RO. Integrins: a family of cell surface receptors. *Cell* 1987;48:549-54.
4. Rocherford H. Biological and clinical significance of cathepsin-D in breast cancer. *Sem Cancer Biol* 1990;1:99-106.
5. Liotta LA, Stetler-Stevenson WG. Metalloproteinases in cancer invasion. *Sem Cancer Biol* 1990;1:99-106.
6. Liotta LA, Thorgeirsson UP, Garbisa S. Role of collagenases and tumor cell invasion. *Cancer Metastases Rev* 1982;1:277-88.
7. Nicolson GL. Differential organ tissue adhesion invasion and growth properties of metastatic rat mammary adenocarcinoma cell. *Breast Cancer Res Treat* 1988;12:167-76.
8. Manishen WJ, Sivananthan K, Orr FW. Resorbing bone stimulus tumor cell growth, a role for the host micro environment in bone metastases. *Am J Physiol* 1986;123:39-45.
9. Wekcg DR, Fabra A, Nakajima M. Transforming growth factor beta stimulates mammary adenocarcinoma cell invasion and metastatic potential. *Proc Nat Acad Sci USA* 1990;87:7678-82.
10. Scheid V, Buzdar AU, Smith TL, et al. Clinical course of breast cancer patients with osseous metastases treated with combination chemotherapy. *Cancer* 1986;58:2589-93.
11. Bhardwaj S, Holland JF. Chemotherapy of metastatic cancer in bone. *Clin Orthop Rel Res* 1982;169:28-37.
12. Galasko CS. Skeletal metastases. *Clin Orthop Rel Res* 1986;210:18-30.
13. Coleman RE, Rubens RD. The clinical course of bone metastases from breast cancer. *Br J Cancer* 1987;55:61-66.
14. Kamby C, Vejborg I, Daugaard S, et al. Clinical and radiologic characteristics of bone metastases in breast cancer. *Cancer* 1987;60:2524-2531.
15. Front D, Schneck SO, Frankel A, Robinson E. Bone metastases and bone pain in breast cancer. *JAMA* 1979;242:1747-1748.
16. Kamby C, Rasmussen BB, Kristensen B. Oestrogen receptor status of primary breast carcinomas and their metastases. Relation to pattern of spread and survival after recurrence. *Br J Cancer* 1989;60:252-257.

17. Hortobagyi GN, Libshits HI, Seabold JE. Osseous metastases of breast cancer: clinic, biochemical, radiographic, and scintigraphic evaluation of response to therapy. *Cancer* 1984;53:577-82.
18. Coombes RC, Dady P, Parson C, et al. Assessment of response of bone metastases to systemic treatment in patients with breast cancer. *Cancer* 1983;52:610-4.
19. Niell HB, Palmieri GM, Neely CL, et al. Postabsorptive urinary hydroxyproline test in patients with metastatic bone disease from breast cancer. *Arch Intern Med* 1981;141:1471-73.
20. Gasser AB, DePierre D, Mermiltod B, et al. Free serum hydroxyproline and total urinary hydroxyproline for the detection of skeletal metastases. *Br J Cancer* 1982;45:477-81.
21. Paterson CR, Robins SP, Horobin JM, et al. Pyridinoline cross-links as markers of bone resorption in patients with breast cancer. *Br J Cancer* 1991;64:884-6.
22. Robins SP, Black D, Paterson CR, et al. Evaluation of urinary hydroxypyridinium cross-link measurements as resorption markers in metabolic bone diseases. *Eur J Clin Invest* 1991;21:310-5.
23. Francini G, Montagnani M, Petrioli R, et al. Comparison between CEA, TPA, CA 15-3 and hydroxyproline, alkaline phosphatase, whole body retention of ^{99m}Tc MDP in the follow-up of bone metastases in breast cancer. *Int J Biol Markers* 1990;5:65-72.
24. Roberts JG, Gravelle IH, Braum M, et al. Evaluation of radiography and isotope scintigraphy for detecting skeletal metastases in breast cancer. *Lancet* 1975;1:237-39.
25. Osmond III JD, Pendergrass HP, Potsaid MS. Accuracy of ^{99m}Tc diphosphonate bone scans and roentgenograms in the detection of prostate, breast and lung carcinoma metastases. *AJR* 1975;124:972-9.
26. Citrin DL, Bessent RG, Grieg WR, et al. The applications of Tc-^{99m} phosphonate bone scan to the study of breast cancer. *Br J Surg* 1975;62:201-04.
27. Golg RH, Bassett LW. Radionuclide evaluation of skeletal metastases: practical considerations. *Skeletal Radiol* 1986;15:1-9.
28. Edelstyn GA, Gillespie PJ, Grebbell FS. The radiological demonstration of osseous metastases: experimental observations. *Clin Radiol* 1967;18:158-162.
29. Firusian N, Mellin P, Schmidt CG. Results of Sr-89 therapy in patients with carcinoma of the prostate and incurable pain from bone metastases: a preliminary report. *J Urol* 1976;116:764-768.
30. O'Mara RE, McAfee JG, Subramanian G. Rare earth nuclides as potential agents for skeletal imaging. *J Nucl Med* 1969;10:49-51.
31. Burkett FE, Scanlon EF, Garces RM, et al. The value of bone scans in the management of patients with carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 1979;149:523-25.
32. Kunkler IH, Merrick MV, Rodger A. Bone scintigraphy in breast cancer: a nine year follow-up. *Clin Radiol* 1985;36:279-82.

33. Butzelaar RM, Van Dongen JA, De Graaf PW, et al. Bone scintigraphy in patients with operable breast cancer stages I and II: final conclusion after five-years follow-up. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1984;20:877-80.
34. Wickerham L, Fisher B, Cronin W, et al. The efficacy of bone scanning in the follow-up of patients with operable breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1984;4:303-7.
35. Khandekar JD. Role of routine bone scans in operable breast cancer an opposing view. *Cancer Treat Reports* 1979;63:1241-44.
36. Charkes ND, Young I, Sklaroff DM. The pathologic basis of the strontium bone scan. *Journal of the American Medical Association* 1968;206:2482-2488.
37. Galasko CSB. The detection of skeletal metastases from mammary cancer by gamma camera scintigraphy, *Br J Surg* 1969;56:757-765.
38. Thrall JH, Ellis BI. Skeletal metastases. *Radiol Clin North Am* 1987;25:1155-1170.
39. Gold RI, Seeger LL, Bassett LW, Stexkel RJ. An integrated approach to the evaluation of metastatic bone disease. *Radiol Clin North Am* 1990;28:471-483.
40. Jacobson AF, Cronin EB, Stomper PC, Kaplan WD. Bone scans with one or two new abnormalities in cancer patients with no known metastases: Reliability of Interpretation of Initial Correlative Radiographs. *Radiology* 1990;174:503-507.
41. Redmond IJ, Spring DB, Munderloh SH, et al. Spinal computed tomography scanning in the evaluation of metastatic disease. *Cancer* 1984;54:253-258.
42. Jones AL, Williams MP, Powles TJ, et al. Magnetic resonance imaging in the detection of skeletal metastases in patients with breast cancer. *R J Cancer* 1990;62:296-98.
43. Gazet JC, McKinna A, Powles TJ, Coombes RC. Micrometastases in bone marrow in patients with primary breast cancer, evaluation as an early predictor of bone metastases. *Brit Med J.* 1987;295:1093-1096.
44. De Santo LA, Lukeman JM, Wallace S, et al. Percutaneous needle biopsy in bone in the cancer patient. *AJR* 1978;130:641-649.
45. Debnam JW, Staple TW. Needle biopsy of bone. *Radiol Clin North Am* 1975;13:157-164.
46. EL-Khoury GY, Terepka RH, Mideison MR, et al. Fine needle aspiration biopsy at bone. *J Bone Joint Surg* 1983;65A:522-525.
47. Murphy WA, Destouet JM, Gilula LA. Percutaneous skeletal biopsy 1981, a procedure for radiologists, results, review and recommendations, *Radiology* 1981;139:545-549.
48. International Union Against Cancer. *TNM Clasification of Malignant Tumours.* 1978 3rd. edn. UICC. Geneva.
49. O'Mara RE. Bone scanning in caseous metastatic disease. *JAMA Sep* 1974;229:1915-1917.

50. Fletcher JW, Solaric-George E, Henry RE, et al. Evaluation of Tc 99m pyrophosphate as a bone imaging agent. *Radiology* 1973;109:467-469.
51. Dnistrian AM, Scharztz MK, Greenberg EJ, et al. CA 15-3 and CEA antigen in the clinical evaluation of breast cancer. *Clin Chem Acta* 1991;200:81-94.
52. Gion M, Mione R, Nascimben O, et al. The tumor associated antigen CA 15-3 in primary breast cancer. Evaluation of 667 cases. *Br J Cancer* 1991;63:809-813.
53. Holmes RA. Sm-153 EDTMP: A potential therapy for bone cancer pain. *Sem in Nucl Med* 1992;Vol XXII No 1:41-45.
54. Coleman RE, Rubens RD & Fogelman I. Reappraisal of the baseline bone scan in breast cancer. *Journal of Nuclear Medicine* 1988;29:1045-1049.
55. Kamby C, Ejlerten B, Anderson J, et al. The pattern of metastases in human breast cancer. *Acta Oncol* 1988;27:715-719.
56. Hortobagyi GN, Libshitz HI, Seybold JE. Osseous metastases of breast cancer. Clinical, biochemical, radiographic and scintigraphic evaluation of response to therapy. *Cancer* 1984;53:577-582.
57. Corcoran RJ, Thrall JH, Kyle RW, et al: Solitary abnormalities in bone scan of patients with extrasosseous malignancies. *Radiology* 1976;121:663-667.
58. Rappaport AH, Hoffer PB, Genant HK,: Unifocal bone findings by scintigraphy. *West J Med* 1978;129:188-192.
59. Morales R, Cano R, Mendoza G, et al. Lesiones esternas únicas en cáncer de mama. *Acta Cancerológica* 1993;4:9-11.
60. Kallionemi OP, Oksa HJ, Aaran RK et al: Serum CA 15-3 assay in the diagnosis and follow up of breast cancer. *Br J Cancer* 1988;58: 213-215.
61. Schmidt-Rhode P, Schultz KD, Sturm G et al. CA 15-3 as a tumor marker in breast cancer. *Int J Biol Markers* 1987;2:135-142.
62. Bombardieri E, Pizzichetta M, Veronesi P, et al. CA 15-3 determinations in patients with breast cancer: Clinical utility in detection of distant metastases. In press
63. Crippa F, Bombardieri E, Seregini M, et al. Single determination of CA 15-3 and bone scintigraphy in the diagnosis of skeletal metastases of breast cancer. *J Nucl Biol Med* 1992;36:52-55.
64. Vieras F, Achong MD, Tulchinsky M, et al. Quantitation of renal function with Tc-99m MDP. *Clin Nucl Med* 1991;16:649.
65. Karanauskas S, Wells GR, Sty RJ. Abnormal Tc-99m AMD accumulation in a pyelocaliceal diverticulum. *Clin Nucl Med* 1991;16:690.
66. Slavin DJ, Skarzinsky JJ, Spencer PR. Bone scans: Incidental detection of urinary tract etiology

of abdominopelvic pain. Clin Nucl Med 1991;16:667.

67. Slavin DJ, Schoemaker WD, Spencer PR. Prolapse of the urinary bladder demonstrated on bone imaging. Clin Nucl Med 1988;13:834.
68. Murray PC, Ford JC: Tc-99m medronate scintigraphy in mandibular condylar hyperplasia. Clin Nucl Med 1985;10:474-474.
69. Uno K, Uchida Y, Sakata S, et al. Visualization of the female breast in bone scintigraphy. Kaku Igaku 1992;29(10):1201-06.
70. Hisada K, Tonami N, Migamae T, et al. Clinical evaluation of tumors with Tl-201 chloride. Radiology 1978;129:497-500.
71. Villanueva-Meyer J, Leonard MH, Cesani D, et al. Tc-99m Sestamibi in the evaluation of mamographic abnormalities. Journal of Nuclear Medicine 1994;35:229-234.