

Ingrés d'Acadèmics corresponents

LA MEDICINA NUCLEAR EN EL DIAGNÒSTIC I LA TERÀPIA ONCOLÒGICA. APLICACIÓ AL CÀNCER DE MAMA

PONS, Francesca

Directora de Docència de l'Hospital Clínic. Catedràtica de Medicina Nuclear, Universitat de Barcelona

INTRODUCCIÓ

El descobriment dels raigs X per Röntgen al 1895 va ser l'inici d'una apassionant etapa en l'evolució de la ciència mèdica. "L'ull clínic", instrument bàsic pel diagnòstic durant segles, va comptar a partir d'aquell moment amb un aliat excepcional: un "ull fotogràfic" que permetia obtenir imatges de l'interior del cos humà després de que fora travessat per una radiació. El diagnòstic clínic basat en les exploracions que obtenen imatges va experimentar una evolució imparable des del seu inici a finals del segle XIX. Quatre dècades després del descobriment de Röntgen, al 1934, el matrimoni Juliot-Curie va descobrir la radioactivitat artificial, troballa que els va fer mereixedors del Premi Nobel de Química. Aquest va constituir el punt de partida per a la posterior aplicació dels isòtops radioactius en medicina, iniciant-se així en la dècada dels 40 el desenvolupament de la Medicina Nuclear.

A finals del segle XIX, el fisiòleg Claude Bernard havia pronosticat que la fisiologia seria coneguda quan s'aconeguís seguir pas a pas una molècula i el seu recorregut dins l'organisme, des de la seva entrada fins a la seva sortida. La vella aspiració de Claude Bernard acabaria essent la base de la Medicina Nuclear i es va començar a fer realitat quan, el 1935, Chiewicz i Von Hevesy varen demostrar el recanvi mineral en l'os després d'administrar a rates Fósfor-32, un isòtop radioactiu artificial.

La Medicina Nuclear és l'especialitat mèdica que aplica els isòtops radioactius per al diagnòstic, la terapèutica i la investigació mèdiques. El tret diferencial de la Medicina Nuclear respecte de les altres tècniques radiològiques, radica en l'avaluació predominantment funcional dels fenòmens fisiològics i patològics. Això s'aconsegueix després de l'administració al pacient de diferents isòtops radioactius en forma de radiotracadors o radiofàrmacs que s'incorporaran, fixaran i meta-

bolitzaran en els diversos òrgans i sistemes. Mitjançant l'equip de detecció de radiació adient, podrem obtenir imatges de la distribució del radiotracador en l'organisme i així tenir informació metabòlica i funcional.

IMATGE MOLECULAR I MEDICINA NUCLEAR

La imatge molecular es defineix com la caracterització i mesura dels processos biològics a nivell cel·lular i molecular utilitzant sistemes externs d'obtenció d'imatges. Si tenim en compte que els processos patològics s'inicien amb canvis bioquímics i metabòlics en les cèl·lules i teixits, que són previs als canvis anatòmics, podem comprendre la rellevància de les tècniques d'imatge molecular. Aquestes són diverses, però tenint en compte els fonaments de la Medicina Nuclear, podem deduir que totes les tècniques d'aquesta especialitat són intrínsecament tècniques d'imatge molecular.

En els darrers anys hem estat testimonis d'una autèntica revolució en la manera bàsica d'enfocar la malaltia. La medicina del segle XXI té una gran relació amb la biologia molecular, la genòmica o la proteòmica. Així sorgeix la medicina molecular com a branca de la medicina que desenvolupa mitjans de diagnòstic i tractament d'una malaltia mitjançant la comprensió del funcionament dels gens, les proteïnes i altres molècules cel·lulars.

El paper de la Medicina Nuclear, dins del camp del diagnòstic per la imatge, sempre s'ha adreçat a l'anàlisi metabòlica i funcional dels òrgans i sistemes i ha estat una de les disciplines pioneres en l'enfocament molecular del diagnòstic per la imatge, que recentment ha esdevingut clau en el progrés biomèdic. En aquest context, és fàcil entendre l'important paper que jugaran les tècniques de Medicina Nuclear, com a imatge molecular, en l'àmbit de la medicina molecular.

TERAPÈUTICA EN MEDICINA NUCLEAR

Encara que el diagnòstic basat en imatges és la principal aplicació clínica de la Medicina Nuclear, el seu àmbit també inclou la terapèutica. La teràpia va ésser una de les primeres aplicacions mèdiques dels isòtops radioactius iniciant-se amb la utilització del Iode-131 pel

tractament de l'hipertiroïdisme i del càncer de tiroides. Altres isòtops radioactius es varen anar incorporant per al tractament de patologia articular, hematològica i oncològica. El principal avantatge d'aquesta teràpia és que permet una irradiació molt selectiva de les lesions, disminuint la irradiació en altres àrees de l'organisme.

APLICACIÓ DE LA MEDICINA NUCLEAR EN ONCOLOGIA

L'Oncologia ha estat una de les principals àrees d'aplicació clínica de la Medicina Nuclear des del seu inici. Exploracions clàssiques com la gammagrafia òssia, la gammagrafia de tiroides, la gammagrafia amb Gal. li-67 o la gammagrafia de receptors de somatostatina han estat de gran ajuda en el diagnòstic dels pacients oncològics. La introducció de les tècniques de reconstrucció tomogràfica de les imatges, adquirides en forma rotatòria per la gammacàmera, va donar lloc a la tomografia computada per emissió de fotó simple o SPECT (*single photon emission tomography*), que va suposar una millora considerable en relació a les imatges gammagràfiques planars. Tanmateix, la gran revolució de la Medicina Nuclear en els darrers anys pel que fa al diagnòstic oncològic ha vingut de la mà de dues tècniques: la Tomografia per Emissió de Positrons o PET (*Positron emission tomography*) i la cirurgia radioguiada per a la detecció del Gangli Sentinella [1].

Tomografia per Emissió de Positrons

El radiotracador més utilitzat en les exploracions PET és la 18F-2-fluor-2 desoxi-D-glucosa (FDG), que s'obté al marcar la desoxiglucosa amb l'isòtop emissor de positrons Fluor-18. La desoxiglucosa és molt semblant a la glucosa i el seu metabolisme està en relació amb l'activitat metabòlica cel·lular. Donat que les cèl·lules canceroses presenten un metabolisme de la glucosa accelerat i alterat respecte a les cèl·lules normals, l'administració de FDG provoca un "atrapament metabòlic" de FDG en el teixit tumoral i possibilita la seva visualització en les imatges de PET. La incorporació progressiva a la rutina assistencial d'altres radiotracadors diferents a la FDG permet estudiar altres processos diferents al metabolisme de la glucosa com, per exemple, la valoració de receptors tumorals específics (18F-Fluoroestradiol), la proliferació cel·lular (18F-Fluorotimidina), la síntesi de lípids de membrana (11C-Colina, 18F-Colina) o el transport d'aminoàcids (11C-Metionina).

La PET s'ha convertit en una eina essencial en el diagnòstic oncològic i té en l'actualitat un paper rellevant

en l'estadificació inicial, reestadificació, detecció precoç de recurrències i valoració de la resposta a la teràpia en molts processos oncològics. Donat que la imatge PET aïllada ofereix poca informació anatòmica en comparació amb altres tècniques d'imatge, s'ha imposat la utilització d'equips "híbrids" PET/TC que combinen en una mateixa imatge l'anatomia de la TC amb el metabolisme tumoral que ens subministra la PET. D'aquesta manera es poden localitzar de forma molt precisa les alteracions que s'hi detecten (Fig.1).

Detecció del Gangli Sentinella

La cirurgia radioguiada, i concretament la seva aplicació en la detecció del Gangli Sentinella, ha estat conjuntament amb la PET un dels major avenços de la Medicina Nuclear en els darrers anys en el diagnòstic oncològic. El concepte de la disseminació seqüencial de les cèl·lules a través dels vasos limfàtics implica que un tumor maligne primari drena inicialment cap a un gangli limfàtic determinat, de forma ordenada i previsible, denominat gangli sentinella. Si es produeix una disseminació metastàtica, les cèl·lules tumorals afectaran en primer lloc a aquest gangli limfàtic i posteriorment a altres ganglis de la mateixa cadena ganglionar.

La detecció gammagràfica del gangli sentinella i el seu anàlisi anatomopatològic permet evitar la limfadenectomia en aquells casos en els quals el resultat sigui negatiu, el que representa un elevat percentatge de pacients. La tècnica s'ha implantat en la rutina assistencial de diverses neoplàsies i cada cop està tenint una major rellevància clínica, essent el Melanoma Maligne i el Càncer de Mama els tumors en els quals s'ha assolit una major experiència.

Teràpia

Pel que fa a l'àmbit de la teràpia, a més del tractament clàssic del càncer de tiroides amb Iode-131, es disposa en l'actualitat de radiofàrmacs dirigits al tractament metabòlic dels tumors neuroendocrins, limfomes, hepatocarcinomes, el càncer de pròstata o les metastasis òssies.

APLICACIÓ DE LA MEDICINA NUCLEAR AL CÀNCER DE MAMA

El càncer de mama és la neoplàsia més freqüent a les dones. A Espanya es diagnostiquen uns 26000 casos/any, el que representa quasi el 30% de tots els tumors en el sexe femení. En els darrers anys s'han produït avenços significatius en el seu tractament, diagnòs-

tic i prevenció i les contribucions més significatives en l'àmbit de la Medicina Nuclear han vingut de la mà de la PET i la detecció del Gangli Sentinella.

Tanmateix, exploracions diagnòstiques convencionals de Medicina Nuclear com la Gammagrafia Òssia (pel diagnòstic de les metàstasis òssies) o la Ventriculografia Isotòpica (per valorar el funcionalisme ventricular), es segueixen practicant en el seguiment de moltes de les pacients afectes de càncer de mama.

Fa anys, el grup de recerca que coordino, va aportar la nostra experiència en un tractament innovador pel tractament pal·liatiu de les metàstasis òssies [2] i varem fer els primers intents de trobar un radiotracador que permetés predir la resposta al tractament quimioteràpic, en aquella ocasió utilitzant ^{99m}Tc-MIBI [3]. Resultats molt més rellevants els varem aconseguir utilitzant la PET amb FDG, demostrant que aquesta tècnica podria predir de forma precoç la resposta a la quimioteràpia neoadjuvant [4], així com monitoritzar la resposta metabòlica en el càncer de mama localment avançat [5] (Fig. 2). Pel que fa a la valoració de l'extensió de la malaltia, varem trobar que, encara que la PET amb FDG subestima l'estadificació limfàtica regional, és un instrument de gran valor per detectar metàstasis limfàtiques extraaxil·lars i metàstasis a distància no conegudes prèviament (Fig. 3). En un grup de 60 pacients amb càncer de mama localment avançat, la PET amb FDG va suposar un canvi en l'estadificació inicial en el 42% de les pacients [6].

La imatge funcional obtinguda amb la PET FDG permet visualitzar l'increment del metabolisme de la glucosa en les cèl·lules tumorals en diferents situacions clíniques. Encara que el valor diagnòstic en la detecció de tumors de petit tamany i en l'estadificació axil·lar és limitat, els resultats són molt millors en els casos de tumors de mama més invasius. La detecció dels canvis en el metabolisme tumoral deguts a la teràpia administrada ajuda a decidir si s'ha de continuar, modificar o aturar el tractament quimioteràpic. Per tant, la PET constitueix una eina prometedora en la personalització del tractament del càncer de mama [7].

Una de les altres línies de recerca desenvolupades pel nostre grup ha estat la detecció del gangli sentinella

en diferents tumors, entre ells el càncer de mama. La cirurgia d'aquesta neoplàsia és cada cop menys agressiva i menys radical. Durant anys es varen practicar a les pacients amb càncer de mama limfadenectomies axil·lars sistemàtiques per realitzar l'estadificació, determinar la necessitat de teràpies addicionals i aconseguir el control locoregional del tumor. Donat que en un 60-70% dels casos les limfadenectomies eren negatives, la biòpsia selectiva del gangli sentinella va permetre evitar un elevat percentatge de limfadenectomies innecessàries. La tècnica es va començar a aplicar al càncer de mama en la dècada dels 90 [8] i ha permès fer una estadificació més precisa d'una manera menys invasiva. Les peculiaritats del sistema limfàtic de la mama han fet que la tècnica hagi passat per diferents modificacions, entre les que s'hi troben l'aplicació de diferents radiotracadors, la seva administració per diferents vies o la incorporació de nous equips de detecció intraoperatoris. Els nostres estudis de recerca han anat dirigits a innovar en aquests aspectes (Fig. 4), aportar la nostra experiència clínica i a contribuir a la millora en el diagnòstic i tractament del càncer de mama [9, 10].

CAP AL FUTUR

Les tècniques de Medicina Nuclear són actualment una eina diagnòstica clau en moltes malalties i juguen un important paper en el monitoratge dels tractaments. A la vegada, la teràpia amb radioisòtops està en un moment de gran rellevància, en el que s'estan incorporant noves modalitats terapèutiques.

Per tal que la Medicina Nuclear evolucioni, necessitem avenços tecnològics i nous radiofàrmacs però, simultàniament, els professionals ens hem de formar i adaptar-nos a les innovacions que van sorgint. Per progressar és necessària una estreta col·laboració de diferents professionals: metges, físics, químics, enginyers, radiofarmacèutics, infermers i tècnics en diagnòstic per la imatge. Sens dubte, el futur de la Medicina Nuclear està lligat a la innovació i a la col·laboració interdisciplinària i, alhora, interprofessional. Si anem tots plegats aconseguirem arribar més lluny.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Soriano A, Martín-Comín J, García AM. Medicina Nuclear en la práctica clínica 2ª Ed. Madrid: Grupo Aula Médica; 2012.
- [2] Pons F, Herranz R, García A, Vidal-Sicart S, Conill C, Grau JJ, Alcover J, Fuster D, Setoain J. Strontium-89 for palliation of pain from bone metastases in patients with prostate and breast cancer. *Eur J Nucl Med* 1997; 24: 1210-1214.
- [3] Fuster D, Muñoz M, Pavía J, Palacín A, Bellet N, Mateos JJ, Martín F, Ortega M, Setoain FJ, Pons F. Quantified 99mTc-MIBI scintigraphy for predicting chemotherapy response in breast cancer patients: factors that influence the level of 99mTc-MIBI uptake. *Nucl Med Commun* 2002; 23: 31-38.
- [4] Duch J, Fuster D, Muñoz M, Fernández P, Paredes P, Fontanillas M, Guzmán F, Rubí S, Lomeña F, Pons F. 18F-FDG PET/CT for early prediction of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 36: 1551-1557.
- [5] Duch J, Fuster D, Muñoz M, Fernández PL, Paredes P, Fontanillas M, Skaltsa K, Domènech B, Lomeña F, Pons F. PET/CT with [18F] fluorodeoxyglucose in the assessment of metabolic response to neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2012; 56: 291-298.
- [6] Fuster D, Duch J, Paredes P, Velasco M, Muñoz M, Santamaría G, Fontanillas M, Pons F. Preoperative staging of large primary breast cancer with [18F]Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography / Computed Tomography compared with conventional imaging procedures. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4746-4751.
- [7] Pons F, Duch J, Fuster D. Breast cancer therapy: the role of PET-CT in decision making. *QJ Nucl Med Mol Imaging* 2009; 53: 210-223.
- [8] Krag DN, Weaver DL, Alex JC, Fairbank JT. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol* 1993; 2: 335-340.
- [9] Paredes P, Vidal-Sicart S, Zanón G, Pahisa J, Fernández PL, Velasco M, Santamaría G, Ortín J, Duch J, Pons F. Clinical relevance of sentinel lymph nodes in the internal mammary chain in breast cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005; 32: 1283-1287.
- [10] Vidal-Sicart S, Paredes P, Zanón G, Pahisa J, Martínez-Román S, Caparrós X, Vilalta A, Rull R, Pons F. Added value of intraoperative real-time imaging in searches for difficult-to-locate sentinel nodes. *J Nucl Med* 2010; 51: 1219-1225.

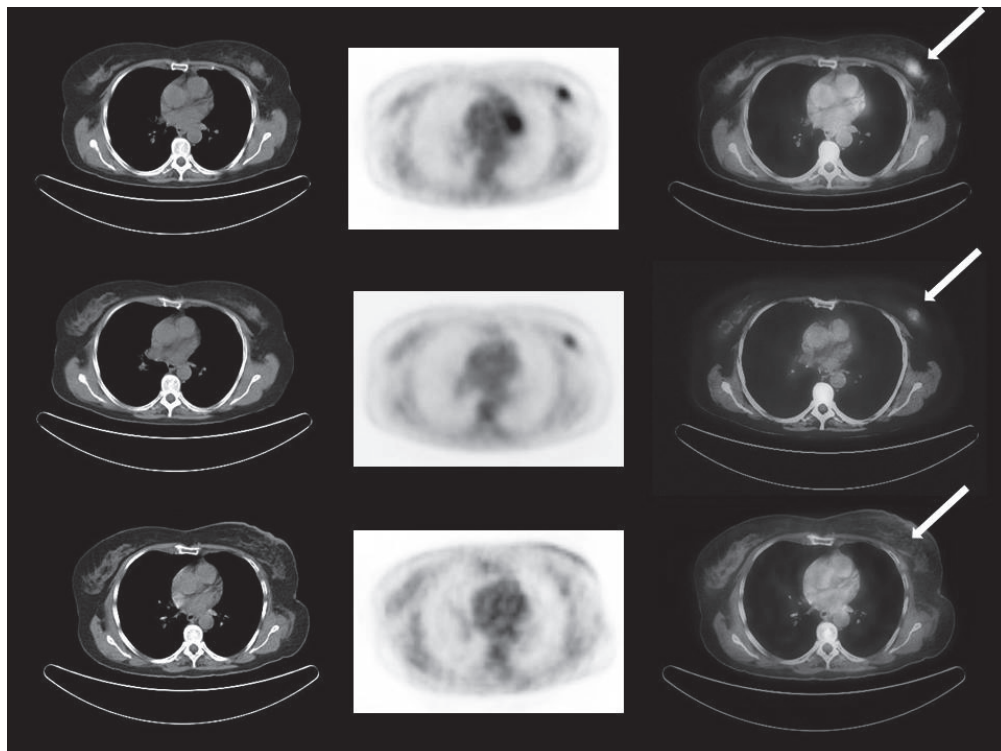


Fig. 2 Monitorització de la resposta a la quimioteràpia neoadjuvant en un càncer de mama esquerra mitjançant PET/TC amb 18F-FDG. Imatges TC (esquerra), PET (central) i fusió PET/TC (dreta) que mostren disminució progressiva de la captació de FDG entre l'estudi basal (dalt), a meitat del tractament (línia central) i post-tractament (baix)

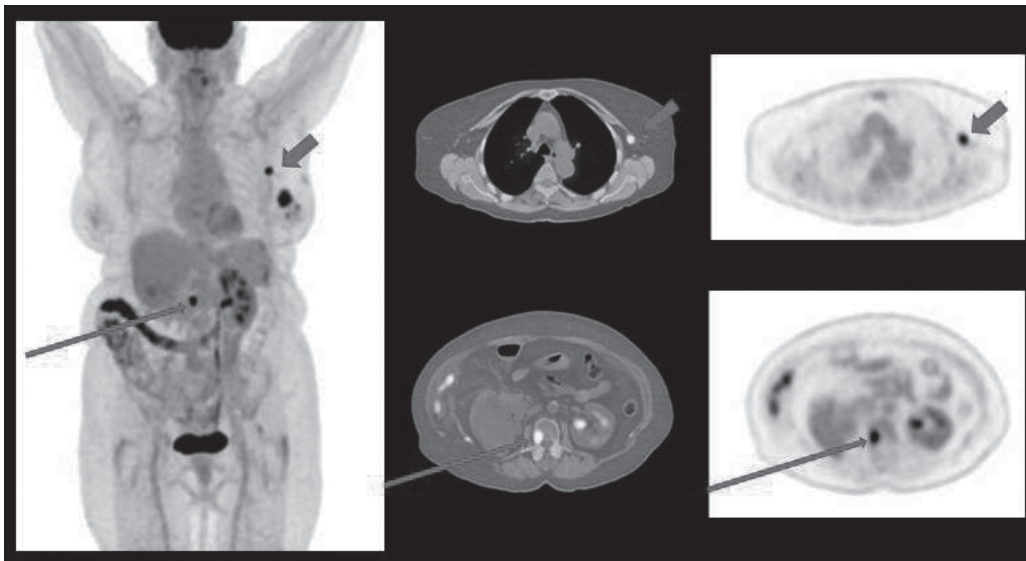


Fig. 3 PET/TC amb 18F-FDG en una pacient amb càncer de mama esquerra localment avançat. Imatges PET (esquerra i dreta) i fusió PET/TC (central). A més de la captació en el tumor primari i una adenopatia axil·lar esquerra (fletxa curta), es detecta una metàstasi a distància (vertebral) no coneguda prèviament (fletxa llarga)

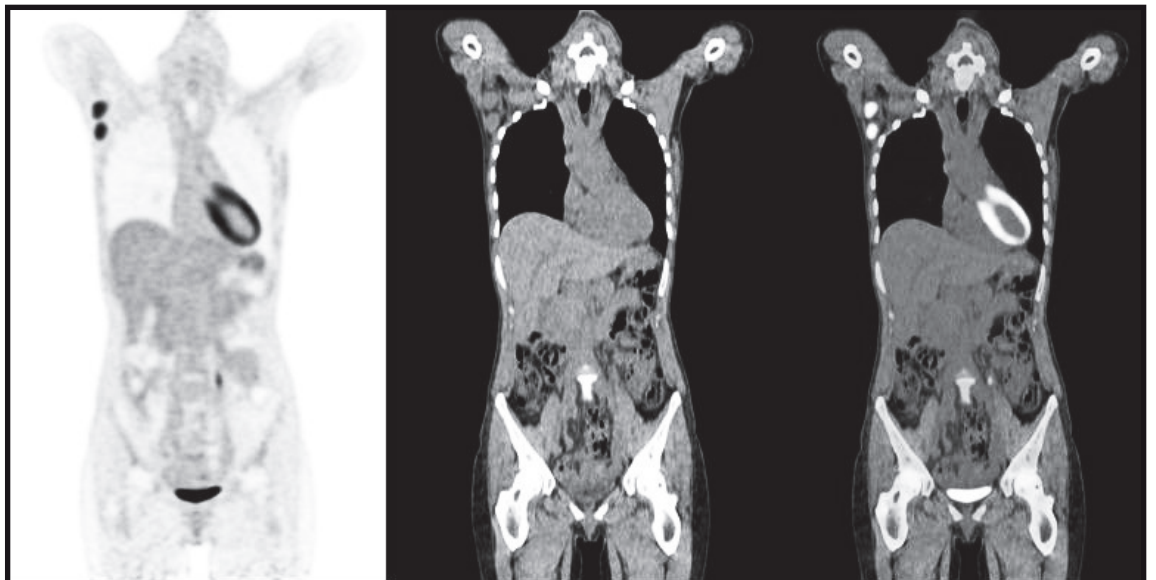


Fig. 1 PET/TC amb 18F-FDG. Imatges PET (esquerra), TC (central) i fusió PET/TC (dreta) que mostren captació patològica en adenopaties axil·lars dretes

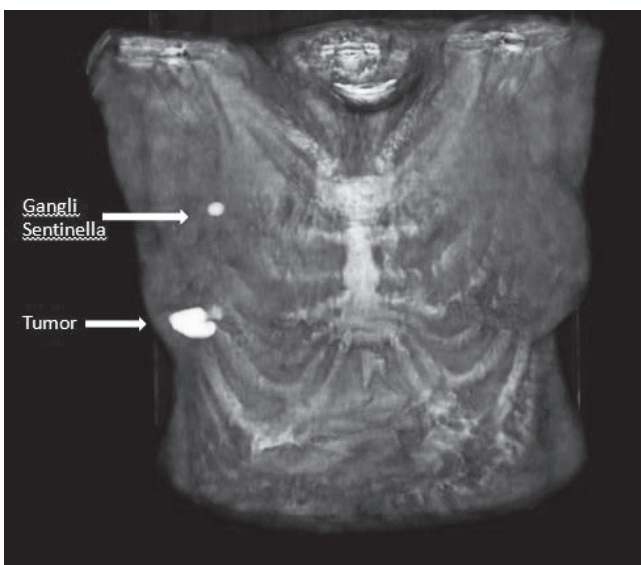


Fig. 4 Reconstrucció 3D d'un estudi de detecció del gangli sentinella. Després de la injecció intratumoral del radiotraçador en la mama dreta, es detecta el gangli sentinella en l'aixella homolateral