

# La gammagrafía mamaria con tecnecio-99m sestamibi puede mejorar la capacidad diagnóstica de la mamografía en pacientes con masas palpables\*

Amelia de los Reyes (1), Augusto Llamas (1)

1. Instituto Nacional de Cancerología E. S. E., Grupo de Medicina Nuclear, Bogotá, D.C., Colombia.

## Resumen

**Objetivo:** Evaluar la capacidad diagnóstica de la gammagrafía mamaria con tecnecio-99m sestamibi (99mTc-MIBI) comparativamente con la mamografía en mujeres con masas palpables que consultan al Instituto Nacional de Cancerología por sospecha clínica de cáncer de mama.

**Métodos:** Se evaluaron 45 pacientes consecutivos con masas palpables en los senos. A todos se les practicó una mamografía bilateral cuyos resultados se clasificaron de acuerdo con el Sistema de Información e Interpretación de Imágenes Mamarias (Bi-rads). Posteriormente, se les realizó una gammagrafía mamaria con imágenes estáticas obtenidas 10 y 90 minutos después de la aplicación intravenosa de 20 mCi de 99mTc-MIBI. El diagnóstico final se estableció mediante una biopsia percutánea con aguja cortante.

**Resultados:** Se demostró cáncer en 41 de las 49 lesiones estudiadas. La gammagrafía mamaria tuvo una sensibilidad del 95% y un valor predictivo positivo del 91%. La sensibilidad de la mamografía fue del 76% con un valor predictivo positivo del 100%. De los 10 resultados falsos negativos de la mamografía, 8 se presentaron en pacientes con mamas densas, nodulares o de patrón mixto: todos fueron correctamente identificados como cáncer por la gammagrafía.

**Conclusión:** La gammagrafía mamaria puede incluirse en el estudio de las pacientes con masas palpables, especialmente cuando tienen mamas densas, nodulares o de patrón mixto; clasificadas por la mamografía como Bi-rads 1, 2, o 3.

**Palabras clave:** neoplasias de la mama, tecnecio Tc 99m, sestamibi, uso diagnóstico, cintigrafía, radioisotopos.

---

Correspondencia:

Carmen Amelia de los Reyes, Grupo de Medicina Nuclear, Instituto Nacional de Cancerología E.S.E.  
Calle 1ª No. 9-85, Piso 2, Bogotá D. C., Colombia  
medicinanuclear@incancerologia.gov.co

Recibido: 06/06/2004; aceptado: 08/01/2005

\* Estudio realizado dentro del proyecto coordinado de investigación (CRP) del Organismo Internacional de Energía Atómica titulado «Evaluation of Tc-99m labeled radiopharmaceuticals in the diagnosis and management of breast cancer patients».

# Technetium-99m sestamibi scintimammography to improve diagnostic accuracy of conventional mammography in patients with palpable breast masses

## Abstract

**Objective:** To assess technetium-99m sestamibi scintimammography (99mTc-Mibi) comparatively with conventional mammography in women with clinically suspicious palpable breast masses referred to the National Cancer Institute.

**Materials and Methods:** Both a conventional mammography and a 99mTc-Mibi scintimammography were performed in 45 consecutive patients with palpable breast masses. Mammography results were classified according to the Breast Imaging Reporting and Data System (Bi-rads). Prone-lateral planar scintigraphic images were obtained 10 and 90 minutes after the intravenous administration of 20 mCi of 99mTc-Mibi. Core biopsies were performed to establish final diagnoses.

**Results:** Cancer was confirmed in 41 of 49 breast masses. Sensitivity and positive predictive values were 95% and 91% respectively for scintimammography, whereas for conventional mammography they respectively were 76% and 100%. Eight of 10 false-positive results obtained by conventional mammography occurred in women with dense and/or nodular radiographic breast patterns. They were all correctly diagnosed by scintimammography.

**Conclusion:** 99mTc-Mibi scintimammography could be included in the diagnostic algorithm of patients with palpable breast masses, especially if they have dense and/or nodular, Bi-rads 1, 2 or 3 radiographic breast patterns.

**Key words:** Technetium Tc 99m, sestamibi, diagnostic use, radionuclide imaging.

## Introducción

La tasa de incidencia, ajustada por edad, del cáncer de mama en Colombia se estimó en 30 por 100.000 para 2002 (1). La mamografía ha sido el método de elección para tamizar. Los grandes ensayos clínicos y los diversos metaanálisis publicados han demostrado que el empleo de la mamografía puede reducir hasta en 29% la mortalidad por cáncer de mama en las mujeres entre 50 y 69 años de edad (2). Sin embargo, el supuesto beneficio de la mamografía en los programas de detección temprana ha sido cuestionado recientemente por la Colaboración Cochrane (2). La sensibilidad reportada de la mamografía para detectar cáncer en mamas densas es de apenas 44% (3). Ésta es una condición frecuente en las mujeres menores de 50 años y prevalente hasta en una cuarta parte de las mujeres entre los 50 y los 69 años (4). La baja especificidad de la mamografía dificulta distinguir las lesiones benignas de las malignas, y su valor predictivo positivo de, 15% aproximadamente, (5) es responsable del alto número de biopsias innecesarias en pacientes con lesiones benignas. La gammagrafía mamaria con tecnecio-99m

sestamibi (99mTc-MIBI) ha demostrado ser un complemento útil de la mamografía en pacientes con resultados indeterminados o de baja probabilidad para cáncer (6,7). Su sensibilidad y su especificidad para diagnosticar cáncer de mama en pacientes con masas palpables son del 87,8% y 87,5%, respectivamente (8), y no se afectan por la densidad radiológica del tejido mamario. En un estudio realizado en una población de mujeres con 13% de prevalencia de cáncer, el empleo complementario de la gammagrafía mamaria permitió reducir el número de biopsias innecesarias en 62,1% y redujo en 86% el número de carcinomas no diagnosticados (9).

El propósito de este estudio es determinar si la gammagrafía mamaria con 99mTc-MIBI ayuda a mejorar el rendimiento diagnóstico de la mamografía para la detección del cáncer de mama en pacientes remitidas al Instituto Nacional de Cancerología con masas palpables, casos en los que la probabilidad esperada de cáncer es alta.

## Métodos

### Pacientes

Se incluyeron pacientes que consultaron a la Clínica de Seno y de Tumores de Tejidos Blandos del Instituto Nacional de Cancerología (INC) durante el segundo semestre de 2001 con masas palpables en los senos. Se excluyeron las pacientes previamente sometidas a una biopsia incisional o escisional, las que hubieran sido sometidas a una biopsia aspirativa durante los últimos siete días, las que hubieran recibido quimioterapia o radioterapia y las que hubieran rechazado el procedimiento. La investigación fue aprobada por el Comité Institucional de Ética en Investigación.

### Mamografía

Las mamografías se realizaron dentro de las cuatro semanas previas o posteriores a la inclusión de cada paciente en el estudio. Se hicieron proyecciones craneocaudales y oblicuas de ambas mamas. El uso de técnicas de compresión focal o de imágenes fue discrecional. Todas las mamografías fueron interpretadas por un radiólogo experto que desconocía las características clínicas de las pacientes. Los resultados mamográficos se clasificaron de acuerdo con las recomendaciones del Sistema de Información e Interpretación de Imágenes Mamarias (Bi-rads, por sus siglas en inglés) del *American College of Radiology* (10), así:

Bi-rads 1: estudio negativo

Bi-rads 2: hallazgos benignos

Bi-rads 3: hallazgos probablemente benignos

Bi-rads 4: hallazgos anormales, sospechosos de tumor maligno

Bi-rads 5: hallazgos altamente indicativos de tumor maligno.

No se emplearon las categorías 0 (requerimiento de otras imágenes diagnósticas de comparación de los resultados con mamografías previas) y 6 (tumor maligno demostrado por biopsia).

### Gammagrafía mamaria

Las gammagrafías se hicieron al momento del ingreso al estudio. Se empleó una gammacámara Siemens Orbiter ZLC 3700 con un detector circular de 40 cm de campo útil de visión y provista de un colimador multipropósito de baja energía. Se usó una ventana energética de 10% centrada en el fotopico de

140 keV del tecnecio-99m. Cada vial de sestamibi (Cardiolite TM, DuPont, E.U.) fue reconstituido y radiomarcado según las especificaciones del fabricante. Sólo se utilizaron preparaciones con una pureza radioquímica superior a 90%. Se inyectaron 740-1.110 MBq (20-30 mCi) de <sup>99m</sup>Tc-MIBI por vía intravenosa a través de un catéter colocado en la región antecubital del brazo contralateral al tumor y se impulsaron con un bolo de 10 ml de solución salina. A las pacientes con lesiones bilaterales se las inyectó en las venas pedias. Diez y noventa minutos después de la inyección se obtuvieron imágenes estáticas laterales, de diez minutos de duración en cada seno, con la paciente en posición decúbito prono, comenzando por el seno comprometido. Se utilizó una colchoneta especial para gammagrafía mamaria (Pinestar Technology, Greenville, Pennsylvania), diseñada para sostener la cabeza, los hombros y los brazos, para permitir la relajación de los músculos pectorales, para dejar caer la mama estudiada en forma péndula y para comprimir la mama contralateral, evitándose así la superposición de la actividad proveniente de las estructuras del seno contralateral. Se empleó un factor de aumento (zoom) individual apropiado para incluir únicamente el seno, la axila y la pared torácica dentro del campo de visión. Las pacientes fueron instruidas para mantener los brazos detrás de la cabeza y girar el rostro hacia el lado opuesto al seno en estudio. Además, se adquirió una imagen estática de 1.000 kilocuentas con la paciente en posición decúbito supino y con los brazos detrás de la cabeza, en proyección anterior y sin factor de aumento para evaluar las axilas. Las imágenes se almacenaron en una matriz digital de 256 x 256 píxeles.

### Interpretación de la gammagrafía mamaria

Las gammagrafías fueron interpretadas por un médico nuclear sin conocimiento previo de los resultados mamográficos pero informado acerca del seno comprometido. Las lesiones hipercaptantes bien circunscritas fueron descritas como focales. Según la nitidez de sus bordes y su intensidad de captación se clasificaron como bien definidas (bordes bien delineados e intensidad claramente superior al fondo corporal) o mal definidas (bordes mal delineados e intensidad apenas superior al fondo corporal). Las lesiones pobremente circunscritas, de bordes mal delineados, con una intensidad de captación claramente superior al fondo corporal y con compromiso de áreas extensas de las glándulas mamarias se describieron como lesiones difusas.

## Comprobación diagnóstica

A todas las pacientes se les practicó una biopsia percutánea con aguja cortante después de la gammagrafía, para establecer el diagnóstico histopatológico.

## Análisis de los datos

Las tablas de contingencia para el cálculo de los valores de prueba diagnóstica se construyeron de acuerdo con las recomendaciones del Bi-rads (10) para auditar los resultados de la mamografía: las mamografías reportadas como Bi-rads 1, 2 y 3 fueron tabuladas como negativas para cáncer mientras que las Bi-rads 4 y 5 se tabularon como positivas. En el caso de las gammagrafías, las captaciones focales, bien o mal definidas, se consideraron positivas con el propósito de detectar el mayor número posible de tumores malignos; las captaciones normales y las difusas se consideraron negativas para cáncer.

## Resultados

Se incluyeron 45 mujeres entre los 25 y 75 años de edad (promedio: 50,8 años) con 49 lesiones palpables en los senos. La tabla 1 ilustra la distribución del grupo de estudio por edades. Se practicó una biopsia percutánea con aguja cortante en todas las lesiones y se diagnosticó cáncer en 41 de ellas (83,7%). Los diagnósticos finales aparecen en la tabla 2.

**Tabla 1. Distribución del grupo de estudio por rangos de edad**

Edad	No.	%
< 40 años	10	22
40-50 años	17	38
51-60 años	8	18
> 60 años	10	22
TOTAL	45	100

**Tabla 2. Diagnóstico final en las lesiones palpables**

Histología	Número de casos
Carcinoma ductal infiltrante	33
Carcinoma lobulillar infiltrante	1
Carcinoma papilar	3
Carcinoma medular	1
Carcinoma intraductal	1
Carcinoma adenoescamoso	1
Adenocarcinoma no especificado	1
Fibroadenoma	8
TOTAL	49

Los resultados de la mamografía fueron normales o benignos (Bi-rads 1 o 2) en siete lesiones, probablemente benignos (Bi-rads 3) en once y altamente sospechosos o compatibles con malignidad en 31 (Bi-rads 4 o 5). La sensibilidad y el valor predictivo positivo fueron de 76% y 100%, respectivamente, mientras que la especificidad y el valor predictivo negativo fueron de 100% y 44%, respectivamente. La razón de probabilidad negativa fue de 0,24, y la exactitud diagnóstica, de 80%. La tabla 3 detalla la distribución de las lesiones según los patrones mamográficos.

**Tabla 3. Resultados diagnósticos de la mamografía**

Bi-rads	VP	FP	VN	FN
1-2			2	5
3			6	5
4-5	31			
TOTALES	31	0	8	10

VP = verdaderos positivos, FP = falsos positivos, VN = verdaderos negativos, FN = falsos negativos.

En 24 pacientes (53%) con 28 masas palpables se describieron mamas densas (n = 15), nodulares (n = 4) o mixtas (n = 5) en la mamografía. La sensibilidad de la mamografía en estos casos fue de 60%. La tabla 4 resume los resultados mamográficos de estas pacientes.

**Tabla 4. Resultados mamográficos en pacientes con mamas densas o nodulares**

Bi-rads	VP	FP	VN	FN
1-2			2	5
3			6	3
4-5	12			
TOTALES	12	0	8	8

VP = verdaderos positivos, FP = falsos positivos, VN = verdaderos negativos, FN = falsos negativos.

La gammagrafía mamaria fue positiva en 39 de 41 tumores malignos (sensibilidad: 95%; VPP: 91%) y fue negativa en cuatro de ocho tumores benignos (especificidad: 50%; VPN: 67%). Las razones de probabilidad positiva y negativa fueron de 1,9 y 0,1, respectivamente, y la exactitud diagnóstica fue de 88%. La tabla 5 muestra la distribución de las lesiones según el patrón gammagráfico, y la tabla 6 detalla el comportamiento

**Tabla 5. Resultados diagnósticos de la gammagrafía mamaria**

Patrón de captación	VP	FP	VN	FN
Normal			3	2
Difuso			1	
Focal mal definido	4	3		
Focal bien definido	35	1		
<b>TOTALES</b>	<b>39</b>	<b>4</b>	<b>4</b>	<b>2</b>

VP = verdaderos positivos, FP = falsos positivos, VN = verdaderos negativos, FN = falsos negativos.

**Tabla 6. Resultados de la gammagrafía mamaria en las pacientes con mamas densas o nodulares**

Patrón de captación	VP	FP	VN	FN
Normal			3	2
Difuso			1	
Focal mal definido	3	3		
Focal bien definido	15	1		
<b>TOTALES</b>	<b>18</b>	<b>4</b>	<b>4</b>	<b>2</b>

VP = verdaderos positivos, FP = falsos positivos, VN = verdaderos negativos, FN = falsos negativos.

de la gammagrafía mamaria en pacientes con alteraciones de la densidad mamaria. En estas últimas, la sensibilidad de la gammagrafía fue de 90%.

## Discusión

Los resultados de la mamografía orientan la conducta diagnóstica que se ha de seguir en pacientes con masas de seno (10-12). La sensibilidad de la mamografía para detectar cáncer en masas palpables está alrededor de 83% (13-16). Sin embargo, en este estudio se obtuvo una sensibilidad moderada (76%) a pesar de la alta presencia de cáncer (> 83%) hallada. Esto, sin duda, se debió a la frecuencia (> 50%) de mamas densas, nodulares o mixtas en la muestra; de las dieciocho mamografías interpretadas como Bi-rads 1, 2 o 3 en este estudio, dieciséis correspondieron a mamas densas o nodulares y ocho se clasificaron erróneamente como negativas para cáncer (tabla 4). Un porcentaje significativo de los resultados falsos negativos de la mamografía se debe a la presencia de mamas densas, especialmente cuando los tumores no tienen espículas ni microcalcificaciones (17). Cerca de 25% de todas las mujeres tiene mamas radiológicamente densas (18), y la tendencia a la involución grasa es cada

vez menos acentuada con la edad, incluso en las mujeres que no han recibido hormonoterapia (19). Verbeek y colaboradores (4) encontraron que la cuarta parte de las mujeres entre 50 y 69 años tiene mamas densas, de modo que un cáncer podría pasar desapercibido en la mamografía. Además, el riesgo de cáncer de las mujeres con mamas densas es de 1,8 a 6 veces mayor que el de las mujeres de igual edad pero con tejido mamario poco denso (20). La sensibilidad de la gammagrafía mamaria es similar en pacientes con senos grasos y en pacientes con mamas densas (84% y 86%, respectivamente) (21). Los diez resultados falsos negativos de la mamografía fueron verdaderos positivos de la gammagrafía mamaria (tabla 7).

**Tabla 7. Comparación de los resultados de la mamografía y de la gammagrafía mamaria**

Mamografía	Gammagrafía			
	VP	FP	VN	FN
VP	29	-	-	2
FP	-	-	-	-
FN	10	-	-	-
VN	-	4	4	-

VP = verdaderos positivos, FP = falsos positivos, VN = verdaderos negativos, FN = falsos negativos.

Según la Sociedad Norteamericana de Cáncer de Mama, las lesiones clasificadas como Bi-rads 1 y 2 deben evaluarse anualmente mientras que las lesiones Bi-rads 3 deben ser examinadas por un oncólogo o por un cirujano de mama y deben motivar una evaluación complementaria con otras modalidades de imagen como la ecografía mamaria (22). En nuestro estudio, los resultados de la mamografía habrían motivado una biopsia en 31 lesiones (Bi-rads 4 y 5), una evaluación complementaria –ecografía y control mamográfico a los seis meses– en once lesiones (Bi-rads 3) y una conducta expectante con controles anuales en siete lesiones (Bi-rads 1 y 2). Se habría hecho un diagnóstico precoz de cáncer en 31 de los 41 tumores malignos (76%), pero se habría diferido en los diez restantes.

La gammagrafía mamaria diagnosticó correctamente 39 de las 41 lesiones malignas y confirmó así los hallazgos de otros autores en cuanto a la utilidad de este estudio en pacientes con lesiones palpables. Tuvo dos resultados falsos negativos en lesiones de 1,3 cm y 1,5 cm, histológicamente correspondientes a carcinomas canaliculares infiltrantes. Ambas lesiones fueron

clasificadas correctamente por la mamografía. Estos resultados podrían haber sido ocasionados por la sobre-expresión del gen de multiresistencia a drogas (MDR) o por lesiones de baja actividad desmoplásica o proliferativa (23).

La especificidad de la gammagrafía mamaria se ve afectada en las pacientes con enfermedades nodulares de la mama. Los fibroadenomas juveniles de alta actividad mitótica, las lesiones hiperproliferativas asociadas con atipia y los procesos inflamatorios pueden ocasionar resultados falsos positivos de la gammagrafía (6,12). En nuestra serie sólo hubo ocho lesiones benignas, todas correspondientes a fibroadenomas. La gammagrafía fue positiva en cuatro de ellas.

El empleo combinado de la mamografía y la gammagrafía mamaria habría motivado una biopsia en 45 de las 49 lesiones (92%). Se habrían obtenido 41 biopsias positivas (91%) y sólo 4 negativas para detectar correctamente el 100% de las lesiones malignas (tabla 7).

## Conclusiones

Nuestros resultados sugieren que el empleo de la gammagrafía mamaria con  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI puede evitar retrasos en el diagnóstico del cáncer de mama en mujeres con lesiones palpables en los senos cuya mamografía arroje resultados indeterminados o de baja probabilidad para cáncer, especialmente si tienen un patrón glandular radiológicamente denso, nodular o mixto.

## Agradecimientos

A nuestros colegas y compañeros de trabajo María Cristina Martínez, Humberto Varela, María Consuelo Mejía, Álvaro Calderón y María Claudia Ramírez por su colaboración en la identificación de los candidatos al estudio, por la obtención de los consentimientos y por la realización de los procedimientos.

## REFERENCIAS

1. Globocan 2002. Disponible en: <<http://www-dep.iarc.fr>.
2. Olsen O, Gøtzsche PC. Screening for breast cancer with mammography (Cochrane Review). In: The Cochrane Library. Issue 1. Oxford: Update Software; 2005.
3. Kolb TM, Lichy J, Newhouse JH. Comparison of the performance of screening mammography, physical examination and breast US, and evaluation of factors that influence them: an analysis of 27,825 patient evaluations. *Radiology* 2002;225:165-175.
4. Verbeek ALM. The influence of breast density on the sensitivity of mammography screening. *Eur J Cancer* 2004;40 Supl 2:57.
5. Kopans D. The positive predictive value of mammography. *AJR* 1992;158:521-526.
6. Prats E, Aisa F, Abós MA, Villavieja L, García López F, Asenjo MJ, et al. Mammography and  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI scintimammography in suspected breast cancer. *J Nucl Med* 1999;40:296-301.
7. Polan RL, Klein BD, Richman RH. Scintimammography in patients with minimal mammographic or clinical findings. *Radiographics* 2001;21:641-653.
8. Liberman M, Sampalis F, Mulder DS, Sampalis JS. Breast cancer diagnosis by scintimammography: a meta-analysis and review of the literature. *Breast Cancer Res Treat* 2003;80:115-126.
9. Sampalis FS, Denis R, Picard D, Fleiszer D, Martin G, Nassif E, et al. International prospective evaluation of scintimammography with ( $^{99m}$ ) technetium sestamibi. *Am J Surg* 2003;185:544-549.
10. American College of Radiology (ACR). ACR Birads-Mammography. In: Breast Imaging Reporting and Data System. Breast Imaging Atlas. 4ed. Reston (Virginia): American College of Radiology; 2003.
11. Lanin DR, Harns RP, Swanson FH, Edwards MS, Swanson MS, Pories WJ. Difficulties in diagnosis of carcinoma of the breast in patient less than fifty years of age. *Surg Gynecol Obstet* 1993;177:457-462.

12. Waxman AD. The role of 99mTc-Methoxyisobutylisonitrile in imaging breast cancer. *Sem Nucl Med* 1997;27:40-54.
13. Biersak HJ, Palmedo H, Bender H, Krause T. Nuclear medicine and breast cancer. *Nucl Med Ann* 2000;41:1973-1979.
14. Edelken S. Mammography and palpable cancer of the breast. *Cancer* 1988;61:263-265.
15. Coveney EC, Geraghty JG, O'Laoide R, Hourihane JB, O Higgins NJ. Reasons underlying negative mammography in patients with palpable breast cancer. *Clin Radiol* 1994;49:123-125.
16. The Steering Committee on Clinical Practice Guidelines for the Care and Treatment of Breast Cancer. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer. *CMAJ* 1998;158 Supl: 3-8.
17. Thurfjell E. Breast density and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347:866.
18. Schillaci O, Buscombe JR. Breast scintigraphy today: indications and limitations. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31Supl:35-45.
19. Rhodes DJ, O'Connor MK, Phillips SW, Smith RL, Collins DA. Molecular breast imaging: a new technique using technetium Tc-99m scintimammography to detect small tumors of the breast. *Mayo Clin Proc* 2005;80:24-30.
20. Boyd NF, Dite GS, Stone J, Gunasekara A, English DR, McCredie MR, et al. Heritability of mammographic density, a risk factor for breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347:886-894.
21. Khalkhali I, Villanueva-Meyer J, Edell SL, Conolly JL, Schnitt SJ, Baum JK, et al. Diagnostic accuracy of 99mTc-sestamibi breast imaging: multicentric trial results. *J Nucl Med* 2000;41:1973-1979.
22. Primic-Zakelj M. Screening mammography to early detection of breast cancer. *Ann Oncol* 1999; 10 Supl:121-127.
23. Sun SS, Hsieh JF, Tsai SC, Ho YJ, Kao CH. Expression of drug resistance protein related to 99mTc-MIBI breast imaging. *Anticancer Res* 2000;20:2021-2026.