

R. H. Matallana

Director  
Mastology Diagnostic Consultant  
Institute

Correspondencia:  
Prof. Raul H. Matallana MD,  
Miami Beach, Florida, USA.  
Phone & Fax 305 865 81 10.  
E-mail: rcsn4@hotmail.com

## Métodos diagnósticos en investigación clínica

## Diagnostic methods in clinical investigation

El método diagnóstico individual no invasivo que permite la mejor visualización de los componentes internos de la mama es la mamografía de alta calidad. Esta aseveración no implica que el método sea perfecto pues en general debemos admitir que un promedio del 15% de lesiones mamarias aun palpables no son visualizadas. Sin embargo, la mamografía ha probado ser el sistema más efectivo en la detección de cáncer de mama en las pacientes clínicamente negativas y sin síntomas, a juzgar por la mejora en sensibilidad y especificidad a lo largo de los últimos 25 años.

Afortunadamente desde 1973 por propia experiencia aprendí que el ultrasonido mamario es el mejor complemento a la mamografía y al examen clínico a tal punto que al momento este método diagnóstico sin discusión tiene un lugar especial en el arsenal diagnóstico mamario. No entro en detalles de estos dos métodos de imagenología sabiendo que en la primera parte de este capítulo específicamente se han descrito sus bondades limitaciones y posibilidades futuras.

### RESONANCIA MAGNÉTICA

Este método se intentó aplicar al diagnóstico mamario, esperanzados en que sus posibilidades diagnósticas permitiera distinguir las lesiones benignas de las malignas al demostrar la diferencia del tiempo de relajación entre estas entidades. Lamentablemente la duplicidad en la caracterización de estas lesiones impidió su empleo rutinario, de por sí atractivo por el hecho de que se evita la irradiación de la paciente.

En la década pasada con el progreso de los equipos de resonancia magnética de alta resolución y el empleo de sustancia de contraste (gadolinio) se reavivó el interés de utilizar el método en el diagnóstico del carcinoma mamario.

Coincidiendo con la mejoría tecnológica se aplicó la modalidad de resonancia magnética al estudio de la

mama con prótesis de silicona, específicamente para establecer o no la integridad de la prótesis, en razón de que a la extravasación de silicona se le atribuyó la particularidad de desencadenar enfermedades inmunosupresivas. Esta indicación probó que el método es el mejor para el estudio de mamas con prótesis en comparación con la mamografía y el ultrasonido por demostrar alta sensibilidad y especificidad en la detección de la rotura de implantes<sup>1</sup>.

Aunque se ha creado muchas esperanzas para el uso potencial rutinario del sistema en el diagnóstico y evaluación del cáncer mamario la realidad es que aún no ha demostrado su utilidad en la detección de microcalcificaciones (aproximadamente el 50% de los cánceres detectados por mamografía se basan en la detección de microcalcificaciones).

En este momento, el sistema al tener limitaciones en la caracterización de las lesiones mamarias produce falsos negativos y falsos positivos. Entre los falsos negativos se encuentran carcinomas ductales *in situ*, y carcinomas lobulillares<sup>2</sup>.

La demora en la visualización lesional carcinomatosa después de la inyección de gadolinio también conlleva inexactitudes, sobre todo si la lesión es más pequeña de lo que el sistema puede detectar<sup>3</sup>.

Entre los falsos positivos hay que mencionar el de lesiones benignas que al acentuarse inmediatamente después de la inyección de contraste simulan malignidad, tal el caso de fibroadenomas hipercelulares mixomatosos, hiperplasias atípicas, neoplasia lobulillar *in situ*, lesiones proliferativas<sup>4</sup>.

Falsos positivos también se han reportado en relación a la fase proliferativa del ciclo menstrual en pacientes premenopáusicas<sup>5</sup>, así como en necrosis grasa postoperatoria de duración entre 9 a 18 meses<sup>6</sup>.

Recientes reportes sugieren una potencial utilidad en el diagnóstico diferencial entre cicatriz postoperatoria y cáncer, así como en la evaluación del estadio de una tumoración diagnosticada, o en el seguimiento del

carcinoma mamario tratado con quimioterapia neoadyuvante.

La realidad es que no siendo en la evaluación de la mama con prótesis, las otras posibles indicaciones son definitivamente controversiales por lo que su empleo en la práctica diaria no justifica el alto coste del procedimiento.

## MAMOGRAFÍA DIGITAL

A pesar de que la mamografía análoga del momento produce la mejor imagenología en uso para la detección del carcinoma mamario no se puede ignorar el hecho de que aun existen limitaciones en la sensibilidad y sobre todo en la especificidad del método.

Con esto en mente, en septiembre de 1991 se realizó una sesión de trabajo en el National Cancer Institute de USA, que se tituló "Imagen Mamaria: Estado del Arte y Técnicas del Futuro" en el que se actualizó el esfuerzo tendiente a optimar la técnica del "film-screen-grid" del momento. También se analizaron diversos métodos diagnósticos tales como resonancia magnética, *computer aided diagnosis* (CAD), *positron emission tomography* (PET), *single photon emission planar CT imaging* (SPECT) y mamografía digital.

Como resultado de esta sesión de trabajo se identificó la mamografía digital directa como la técnica que ofrece el mayor potencial para mejorar la imagenología mamográfica análoga y por ende la sensibilidad y especificidad del método.

Fue así que se formó lo que se llamó el Digital Mammography Development Group con la finalidad de que dedicara no sólo al estudio y desarrollo de la mamografía digital y de su resultante la telemamografía que facilitara la interconsulta médica con expertos internacionales de reconocida experiencia, sino también a estudiar la practicidad del llamado CAD.

Cabe hacer la aclaración de que la mamografía digital directa la estamos usando desde hace 5 años con los aparatos de biopsia estereotáctica con la limitación de que no abarca mas que un rectángulo de 5 cm de diámetro de la glándula. Este inicio nos ha permitido vislumbrar lo que potencialmente nos será posible visualizar cuando se disponga del *full digital mammography* que permitirá obtener la imágenes de toda la glándula. Estos equipos actualmente no están aprobados por la FDA, su uso está restringido a unas pocas universidades que están haciendo el estudio de investigación clínica que se utilizará para su ulterior aprobación como paso preliminar para que su uso se generalice.

Mamografía digital como su nombre lo indica es una técnica computarizada que despliega imágenes utilizando un número infinito de tonos grises. La imagen digital potencialmente mejora la calidad de la imagen y aun magnifica las áreas visualizadas de la glándula que se espera mejoren la sensibilidad, especialmente en los casos actuales de problema por "mamas mamográficamente densas" donde habitualmente hay limitaciones con la mamografía análoga. Además esperamos una disminución de hasta un 50% de la dosis de radiación por exposición<sup>7</sup>.

El método digital al no utilizar película radiográfica que deba procesarse permite que la imagen obtenida aparezca en la pantalla del monitor aproximadamente 10 segundos después de la exposición. Esta imagen así obtenida permite lo que podría llamar "manipulación computarizada" añadiendo o restando contraste, magnificando, cambiando la latitud radiográfica a tal punto que hace visible detalles mamográficos que no se obtiene con el método análogo, que por otra parte necesitaría de otras múltiples exposiciones fílmicas con diferentes técnicas de exposición y comprensión para tratar de acercarse al grado de resolución y contraste obtenida con una sola exposición digital<sup>8</sup>. Los que hemos trabajado con la técnica digital durante las biopsias estereotácticas y utilizado el método para mejorar la resolución y contraste de zonas pequeñas de problema con la mamografía análoga podemos dar fe de la dimensión insospechada que obtenemos con el método digital directo.

Mirando hacia el futuro, si la mamografía digital realmente satisface las expectativas creadas en base a lo observado con el sistema digital de la biopsia estereotáctica y su potencial teórico no estamos muy lejos de ver que todos los archivos de imagenología de los centros hospitalarios se concentren en la computadora, y si un cirujano por ejemplo necesita copia de la mamografía de su paciente, ésta es obtenida, con la misma resolución y contraste que la original, algo imposible con la copia de la mamografía análoga que al copiar el original se obtiene una copia con resolución degradada. También será posible que la imagen digital original sea vista en un monitor de la sala de operaciones o en el consultorio privado. Por la misma red computarizada se podrá consultar, llegado el caso, con un especialista en otro punto de la ciudad o en otro país adonde se hará llegar la imagen con la misma resolución y contraste que la original (telemamografía).

En este momento queda por realizar y analizar estudios clínicos prospectivos de investigación con mamografía digital que se comparará con la mejor calidad de

mamografía análoga, para confirmar la bondad que el método diagnóstico digital promete.

### **COMPUTER ASSISTED DIAGNOSIS (CAD)**

Mientras la mamografía digital directa de toda la glándula mamaria aún está en el período de investigación clínicas ha intentado el método de utilizar digitalización de un film de mamografía análogo para que pueda ser analizado por una computadora.

La lógica en que se basa el método, estriba en que una lesión sutil o muy poco aparente en la mamografía no es detectada por el médico que interpreta mamografías de *screening*, que sólo consisten en 2 proyecciones panorámicas de cada glándula mamaria, y por el hecho de que cuando una mamografía análoga es interpretada por dos radiólogos la sensibilidad aumenta en un 15%. En este caso, en particular la "segunda opinión" estará dada por la computadora que señalará áreas sospechosas que requieran proyecciones adicionales o un método diagnóstico complementario como el ultrasonido. Se entiende que la parte positiva de este método está relacionada con que todos los médicos que interpretan mamografía no tienen la misma experiencia. El método será útil para que el colega de mínima o sin experiencia que evite los falsos negativos. La parte negativa reside en el aumento de los falsos positivos. El sistema se mantiene en la etapa de investigación clínica.

### **MEDICINA NUCLEAR**

<sup>99</sup>Tc sestamibi es un radiofarmacéutico de uso general como isótopo radiactivo para diagnóstico y tratamiento. Este producto es usualmente inyectado a los o las pacientes asociado a moléculas biológicamente activas diseñadas a concentrarse en una parte específica del cuerpo, en este caso las glándulas mamarias. El estudio requiere de una "gammacámara" que transforma las emisiones del radiofarmacéutico en imágenes diagnósticas que demuestran la anatomía y función del órgano así estudiado. El uso de los radiofarmacéuticos aprobados para diagnóstico y/o tratamiento no representan un peligro para la salud de los pacientes.

De acuerdo con el trabajo presentado en diciembre de 1996 en el Congreso anual de la Sociedad de Radiología de Norteamérica (The Radiological Society of North America) por la Dra. Janet Baum et al del Hospi-

tal Beth Israel de Boston, Massachusetts, el procedimiento aplicado al diagnóstico de cáncer mamario se utilizó originalmente en 673 pacientes (286 con lesiones mamarias palpables) y 387 clínicamente negativas. En lesiones palpables, el método mostró una sensibilidad del 95% así como del 84% en el mismo grupo con mamas mamográficamente densas. Según los autores el procedimiento no es afectado por la densidad de la glándula mamaria y mostró habilidad para detectar lesiones cancerosas palpables o no de más de 1 cm de tamaño (la sensibilidad en el caso de carcinomas no palpables de menos de 1 cm de tamaño fue muy baja) por lo que concluyen "que el uso del radiofarmacéutico Sestamibi puede ser un método complementario para diagnosticar cáncer mamario en pacientes con mamografía inconclusa", recalcando que el método no pretende reemplazar a la mamografía de excelente calidad que es y sigue siendo el método de más valor en la detección del carcinoma mamario potencialmente curable. El trabajo también reconoce la incapacidad del método para ser usado como *screening*.

En el mismo congreso, otro trabajo, liderado por el Dr. Gary J. Whitman, esta vez del Massachusetts General Hospital de Boston, en un grupo de 31 pacientes remitidos para localización preoperatoria por lesiones no palpables, fueron sometidos a la prueba con el radioisótopo sestamibi, demostrando 3 falsos negativos en carcinomas ductales infiltrantes y 2 casos de carcinomas no invasivos, además de presentar 4 casos de falsos positivos, por lo que el autor concluye "el método diagnóstico con el radioisótopo sestamibi no juega un rol importante en la evaluación de carcinomas mamográficamente detectados y clínicamente negativos"<sup>9</sup>, confirmando la inhabilidad del método en detectar lesiones de menos de 1 cm de tamaño.

Similares conclusiones se desprenden de otra comunicación recientemente publicada (s. Iraniha MD, I. Khalkhali MD et al, Medscape Women's Health 1997; 2 (4)).

En resumen, el método diagnóstico que hemos descrito con sus bondades y limitaciones tiene su mejor indicación en lesiones palpables, donde el examen clínico es suficiente para el diagnóstico correcto en la mayoría de casos.

En los casos con "mamografía inconclusa" en relación a una glándula mamográficamente densa y examen clínico negativo el siguiente paso será utilizar el ultrasonido que si es adecuadamente realizado podrá detectar una lesión sólida de 1 cm de diámetro que, por otra parte, tiene muy pocas posibilidades de ser visualizada con el método descrito.

En el caso de microcalcificaciones solamente en una mama densa deberá volver a la mamografía para estudios adicionales de compresión localizada y magnificación en las dos proyecciones de rutina que permitirá el estudio morfológico que decidirá la necesidad de la biopsia histológica estereotáctica y/o de la biopsia quirúrgica.

Si tenemos que evaluar microcalcificaciones solamente asociadas o no a una glándula mamográficamente densa o no, la resonancia magnética, ni el método radiactivo ni el ultrasonido tiene indicación.

### **TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES (PET)**

Es otra variante del método radiofarmacéutico que utiliza, en su más reciente reporte<sup>10</sup> F-18 fluorodeoxyglucosa (FDG) en diferenciar tumores benignos de los malignos, de acuerdo con los autores este método tiene una sensibilidad que va del 68 al 94 % y especificidad del 84 al 97 %, el problema otra vez reside en que la sensibilidad de detectar tumores de 1 cm o menos de tamaño es lamentablemente muy baja.

Es interesante ver el interés de los especializados en medicina nuclear para producir imágenes diagnósticas que puedan caracterizar la etiología tumoral con lo que se da a denominar la PET y el SPECT (*single photon imaging*), otra vez insisto el mayor problema reside en la pobre sensibilidad con los tumores de 1 cm o menos de tamaño y las microcalcificaciones.

### **DOPPLER COLOR**

Este sistema se utiliza tratando de caracterizar o distinguir ecográficamente los tumores por su vascularidad. Uno de los más recientes reportes (Madjar H, Sauerbrei W et al. *Gyneco Oncol* 1997; 64 (3): 392-403) relata el estudio de 471 pacientes, 133 con carcinomas y 325 con lesiones benignas y 13 con mastitis. Los parámetros usados: vascularidad, número de arterias tumorales, onda máxima sistólica y velocidad circulatoria entre otras, confirmó la existencia de superposición de signos entre los tumores benignos y malignos. Esta duplicación no permite una caracterización definitiva basada en los hallazgos de vascularización, por lo que el método aun con la variante de reconstrucción tridimensional permanece entre los sistemas en investigación clínica, sin un lugar definitivo en la práctica diaria.

### **TRANSILUMINACIÓN**

En enero de 1997 se publicó<sup>11</sup> un artículo en que se trata de revivir lo que hace años conocemos como la técnica diagnóstica de "transiluminación de las glándulas mamarias" para detectar el cáncer mamario. El método tuvo adeptos en la época que la mamografía se realizaba con equipos no dedicados, decayendo hasta casi desaparecer con la adquisición de equipos mamográficos dedicados y técnica más sofisticada. En esta oportunidad se utiliza "luz blanca" generada un equipo láser de alto poder. Simplemente, el método es digno de mencionar pues no ha habido reportes posteriores de utilización en la clínica diagnóstica mastológica.

Al escribir estas líneas existen, de acuerdo con el Instituto Nacional de Cáncer de los Estados Unidos, 44 programas de investigación en métodos diagnósticos.

En cuanto al método o métodos diagnósticos no invasivos más importantes en uso actual para detectar el carcinoma mamario clínicamente negativo, la mamografía de excelente calidad así como la ecografía monitorizada y realizada por personal médico experimentado y/o entrenado con dedicación exclusiva, constituye la combinación que obtiene los mejores resultados en sensibilidad y especificidad. Estos resultados realzan sin discusión la necesidad de que debemos diagnosticar lo más "tempranamente" posible el cáncer mamario, cuando es potencialmente curable.

**Prof. Raul H. Matallana MD**

### **REFERENCIAS**

1. Gorczyca DP. MR imaging of breast implants. *MRI Clin North Am* 1994; 2: 659-672.
2. Orel SG, Schnall MD, LiVoisi VA et al. Suspicious breast lesions: MR imaging with radiologic-pathologic correlation. *Radiology* 1994; 190: 485-493.
3. Harms SE, Flamig DP, Evans WP et al. MR imaging of the breast: Current status and future potential. *Am J Roentgenology* 1994; 163: 1039-1047.
4. Kaiser WA. False positive results in dynamic, MRI Clin North Am 1994; 2: 539-555.
5. Piccoli CW. The specificity of contrast enhanced breast MR imagen. *MRI Clin North Am* 1994; 2: 557-571.
6. Heywang SH, Hilbertz T, Beck R et al. Gd.-DTPA enhanced MR imaging of the breast in patients with postoperative scarring and silicone implants. *J Comput Assist Tomogr* 1990; 14: 348-356.
7. *Am J Roentgenology* 1993; 161 (3): 559-562.
8. *J Digit Imaging* 1995; 8 (2): 52-66.
9. *Diagnostic Imaging*, July 1997.
10. N. Avril MD et al. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1848-1857.
11. Jarlman O, Berg, R, Andersson, Engels S et al. *Acta Radiologica* 1997; 38 (1): 185-189.