



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA**

**COMPARACIÓN ENTRE $[^{99m}\text{Tc}]$ Tc-HYNIC-iFAP SPECT/CT Y 2- $[^{18}\text{F}]$ FDG PET/CT
PARA DETECCIÓN DE LESIONES MAMARIAS, LOCORREGIONALES Y A
DISTANCIA EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE MAMA Y
CORRELACIÓN DE LOS HALLAZGOS CON LOS SUBTIPOS MOLECULARES.**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL:
TÍTULO DE ESPECIALISTA
EN:
MEDICINA NUCLEAR E IMAGENOLOGIA MOLECULAR

PRESENTA:
ZAIDER PAMELA CASANOVA TRIVIÑO

TUTOR-DIRECTOR DE TESIS
DR. EDGAR VALENTÍN GÓMEZ ARGUMOSA
ASESOR PRINCIPAL
DR. FRANCISCO OSVALDO GARCIA PEREZ

CIUDAD UNIVERSITARIA. CD MX. 2023





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



ÍNDICE:

1. MARCO TEÓRICO	4
2. JUSTIFICACIÓN	5
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	5
3.1. ANTECEDENTES	5
3.1.1. Generalidades del carcinoma de mama.	5
3.1.2. Clasificación histopatológica y molecular del carcinoma de mama.	6
3.1.3. Fisiopatología del carcinoma de mama.	14
3.1.4. Valoración diagnóstica del carcinoma de mama.	16
3.1.5. Uso del 2-[18F]FDG PET/CT en la estadificación del cáncer mama	16
3.1.6. Uso de estudios diagnósticos empleando FAP en el diagnóstico del carcinoma de mama.	18
4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	20
5. OBJETIVOS	21
5.1. Objetivo general	21
5.2. Objetivos específicos	21
6. HIPÓTESIS	22
6.1. HIPÓTESIS 1.	22
6.2. HIPÓTESIS 2.	22
7. MATERIALES Y MÉTODOS	23
7.1. Diseño.	23
7.2. Criterios de inclusión:	23
7.3. Criterios de exclusión	23
7.4. Grupos de estudio.	23
7.5. Muestra.	23
7.6. Recolección de la información.	23
7.7. Plan de análisis de datos	24
8. RESULTADOS	29
9. DISCUSIÓN	50



10.	CONCLUSIÓN	56
11.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	57



1. MARCO TEÓRICO

Considerando que el cáncer no es solo una transformación maligna de las células epiteliales o su crecimiento puramente autónomo; hoy en día existen datos que apoyan el concepto de cáncer como un sistema basado en una sociología de diferentes tipos celulares, con complejas interacciones mencionando entre estos a los fibroblastos asociados al cáncer (CAF) que expresan la proteína de activación de fibroblastos (FAP), un componente principal del estroma tumoral, promueven la progresión local, la metástasis y confieren resistencia al tratamiento y esta se expresa selectivamente en el estroma tumoral de los cánceres de mama, se están explorando ligandos radiomarcados que se dirigen a la FAP para su uso como agentes teranósticos.

Se han comparado imágenes por tomografía por emisión de positrones siendo [^{68}Ga]Ga-FAPI-04 PET/CT superior a 2- ^{18}F]FDG PET/CT en la detección del tumor primario en pacientes con cáncer de mama con su alta sensibilidad, SUV $_{\text{máx}}$ y TBR alto; además en la detección de metástasis en los ganglios linfáticos, hepáticas, óseas y cerebrales porque tiene una actividad de fondo más baja y una mayor captación en lesiones subcentimétricas.

Lo anterior nos puede dirigir a llevar esta molécula radiomarcada para SPECT/CT de lo cual hay poca evidencia y más en este tumor con tanta incidencia y países que tiene poco a acceso a exploraciones con PET/CT, dado que la SPECT es una alternativa de menor costo y más disponible a PET, [$^{99\text{m}}\text{Tc}$]Tc marcado con inhibidores de FAP representan marcadores interesantes para la obtención de imágenes aplicables en un mayor número de pacientes.



2. JUSTIFICACIÓN

Considerando que el cáncer de mama es un tumor altamente incidente llevar $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc}$ marcado con inhibidores de FAP para SPECT/CT tiene gran impacto en costo beneficio ya que hay países que tiene poco a acceso a exploraciones con PET/CT en la actualidad, la técnica SPECT es una alternativa de menor costo y más disponible; además $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc}$ marcado con inhibidores de FAP representan marcadores atractivos ya que existe poca evidencia y permiten ampliar la cobertura para la obtención de imágenes aplicables en un mayor número de pacientes en el abordaje diagnóstico y estadificación de esta neoplasia.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

3.1. ANTECEDENTES

3.1.1. Generalidades del carcinoma de mama.

El cáncer de mama presenta una amplia gama de características morfológicas, diferentes perfiles inmunohistoquímicos y subtipos histopatológicos que tienen un curso clínico y un resultado específicos. Los cánceres de mama se pueden clasificar en distintos subgrupos según las similitudes en los perfiles de expresión génica y la clasificación molecular.

El cáncer de mama ha superado al cáncer de pulmón como el cáncer más comúnmente diagnosticado a nivel mundial, con un estimado de 2,3 millones de casos nuevos (11,7%) en el 2020 y es la quinta causa de muerte por cáncer representando el 6,9% de la mortalidad [1].

En México, el cáncer de mama también es el cáncer más común en la población femenina desde 2006, cuando superó la incidencia de cáncer cérvico-uterino [2]. Según cifras del Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI), en 2020 el cáncer de mama constituye la principal causa de morbilidad hospitalaria por tumores malignos entre la población mayor de 20 años y ocupa el primer lugar en mortalidad



en mujeres (23%) seguido del cáncer de cuello uterino (13%) y el tumor maligno de ovario (9%) [3].

3.1.2. Clasificación histopatológica y molecular del carcinoma de mama

Histológicamente, las descripciones de los tumores de mama siguen el enfoque sistémico familiar desde proliferaciones y precursores epiteliales benignos, pasando por neoplasias benignas, hasta el cáncer in-situ y el cáncer de mama invasivo, seguido de las neoplasias mesenquimales y hematolinfoides, los tumores de mama masculinos y los síndromes tumorales genéticos[4]; la mayoría de las neoplasias malignas de mama son adenocarcinomas, siendo este un tejido glandular fundamentalmente constituyen más del 95% de los cánceres de mama.

En general, el carcinoma de mama se divide en carcinoma in situ y carcinoma invasivo y surgen del mismo segmento de la unidad lobular del conducto terminal (TDLU); dividiéndose seguidamente en carcinoma ductal invasivo o también llamado ningún tipo especial (NST); el cual es el tipo más común de carcinoma de seno. El in situ es una proliferación intraductal potencialmente maligna no invasiva de células epiteliales que se limita a los conductos y lobulillos. El carcinoma invasivo o infiltrante se refiere a la proliferación anormal maligna de células neoplásicas en el tejido mamario, que ha penetrado a través de la pared del conducto hacia el estroma. El carcinoma invasivo y el carcinoma in situ se clasificaron como ductales y lobulillares según el sitio en el que se originó el tumor; estos difieren tanto en su lugar de origen como en sus perfiles genómicos y de expresión involucrados en la adhesión celular, la motilidad, la apoptosis, el plegamiento de proteínas, la matriz extracelular y la fosforilación de proteínas [5].

Los carcinomas ductales invasivos (CDI) son cánceres de mama que tienen proliferación ductal maligna junto con invasión estromal en presencia o ausencia de CDIS, aparte de su proporción relativa. La CDI se clasifica en muchos subtipos histológicos de acuerdo con una amplia gama de criterios, siendo el clásico, el más



común por visualizar diferenciación ductal que oscila entre más del 70% del tejido tumoral. Las células tumorales son pleomórficas, varían en forma y tamaño, y suelen tener nucléolos prominentes y numerosas mitosis. Las áreas de necrosis y calcificación se pueden detectar en el 60 % de los casos. A veces están presentes focos de metaplasia escamosa, metaplasia apocrina o cambios de células claras.

La cantidad de estroma es variable, desde ninguna hasta abundante, además de adicionar por el tipo de célula que pueden presentar (como en el carcinoma apocrino), la cantidad, el tipo y la ubicación de la secreción (como en el carcinoma mucinoso con un buen pronóstico porque son poco infiltrantes donde la mucina es casi en su totalidad extracelular y constituye al menos el 33 % de la lesión y diferenciación mucinosa que constituye no menos del 90 % del tejido tumoral), las características arquitectónicas (como en el carcinoma papilar, tubular y micropapilar) y el perfil inmunohistoquímico (como en el carcinoma neuroendocrino). [6] Por otra parte, está el carcinoma lobulillar invasivo (CLI) es el segundo carcinoma mamario invasivo, este consiste en la proliferación intralobular y constituye entre el 5 % y el 15 % del carcinoma de mama invasivo; sus células tumorales suelen ser redondas, pequeñas, relativamente uniformes y no cohesivas y tienen un patrón de crecimiento característico con infiltración de un solo componente del estroma. Se encuentra relacionado con mujeres posmenopáusicas, tratamiento de reemplazo hormonal, inactivación de la E-cadherina, la pérdida de heterocigosidad o la metilación son cambios moleculares característicos en la LCI, particularmente el subtipo pleomórfico. La LCI tiene cinco variantes histológicas distintas: el tipo clásico, lobulillar pleomórfico que son células más grandes que el clásico; esta variante suele tener una expresión negativa de receptores hormonales con una mayor expresión de P53 y HER2, el histiocitoide donde sus células tumorales son grandes con citoplasma espumoso que contiene abundantes gránulos, en anillo de sello son núcleos excéntricos y semilunares y vacuolas citoplasmáticas transparentes, el carcinoma tubulolobular que representa una doble



expresión celular tanto de pequeñas formaciones tubulares con o sin luz como de células de crecimiento individual que forman un patrón lineal de la CLI clásica. [7].

Hay dos marcadores inmunohistoquímicos para distinguir el CLI del CDI, la falta de expresiones de E-cadherina y β -catenina y la positividad para la queratina de alto peso molecular (HMW) o CK903. Además de una expresión específica de CK8-18, que muestra un patrón de expresión perinuclear distintivo, mientras que tiñe el citoplasma periférico de las células ductales. Por el contrario, el CDI es consistentemente positivo para la E-cadherina y la β -catenina y muestra una queratina reducida o nula de HMW, que normalmente se expresa en la capa celular basal ductal, con expresión periférica típica de CK8-18. La expresión aberrante de estos marcadores no es infrecuente, y algunos de los casos con características intermedias también muestran características inmunohistoquímicas híbridas. [8]

Dentro de ese orden de ideas concluimos que la OMS, en su última edición establece que los carcinomas de mama se dividen en 19 subtipos principales diferentes, incluidos los carcinomas invasivos de ningún tipo especial representan el 70-75%; (o carcinoma ductal), carcinomas lobulillares (10 –14%) y los demás carcinomas de tipo especial (incluidos 17 histotipos raros diferentes y con baja incidencia). [9][10]

Sin embargo aparte de clasificarlos histológicamente, encontramos la evaluación del grado histológico de acuerdo con el sistema Scarff-Bloom-Richardson [11] modificado por Elston y Ellis y se basa en tres características tumorales: la proporción de células cancerosas que se encuentran la diferenciación glandular es decir la formación de túbulos, pleomorfismo nuclear que es la variación del tamaño, la forma nuclear respecto al de las células epiteliales normales y el índice de mitosis o número de divisiones celulares. Cada característica se califica con un sistema de tres niveles y la calificación final (GI, GII y GIII) se determina sumando las calificaciones individuales indicando el grado de diferenciación que va desde bien



diferenciado hasta pobremente diferenciado [12]. El grado del tumor refleja la agresividad potencial del cáncer de mama y es un factor pronóstico importante.

La clasificación morfológica del carcinoma de mama con parámetros moleculares que pueden proporcionar una apreciación más clara de la heterogeneidad del cáncer de mama y una mejor predicción del comportamiento del tumor para mejorar las estrategias terapéuticas. Perou et al clasificaron los cánceres de mama en distintos subgrupos según las similitudes en los perfiles de expresión génica utilizando la tecnología de microarreglos; así es como lograron identificar cuatro grupos que podrían estar relacionadas con diferentes características moleculares de la biología epitelial mamaria (es decir, receptores de estrógenos positivos similar a luminal, similar a basal, Erb-B2 positivo y tejido mamario normal). Cabe considerar por otra parte que la variación en la expresión del gen del receptor de estrógenos (ER) se correlacionó bien con la expresión de genes que incluían otros tres factores de transcripción (proteína de unión a GATA 3, proteína de unión a X-box 1 y factor nuclear de hepatocito 3a). Otra implicación importante de este estudio es que la clínica de carcinoma de mama "receptor de estrógeno negativo" abarca al menos dos subtipos biológicamente distintos de tumores (tipo basal y ErB-B2 positivo), que necesitan ser tratados como enfermedades distintas. Además de adicionar que el hallazgo de que una metástasis y un tumor primario eran tan similares en su patrón general de expresión génica como lo eran las muestras repetidas del mismo tumor primario, sugiere que el programa molecular de un tumor primario generalmente puede conservarse en sus metástasis. [13].

Este nuevo enfoque ha sido aceptado por la comunidad médica y científica ya que esta clasificación, que luego se actualizó en clasificación molecular en el consenso de Saint Gallen [14], que proporcionó nuevos conocimientos sobre la biología de los cánceres de mama e influyó en el enfoque terapéutico de los cánceres de mama, definiendo cuatro categorías principales en Luminal A, Luminal B con HER2 negativo, Luminal B con HER2 positivo, HER2 enriquecido y tipo basal (triple negativo), además de incluir el índice de proliferación celular (Ki-67). [15]



Luminal A representa el 50% de los cánceres de mama invasivos. Es receptor de estrógenos (RE) y receptor de progesterona (RP) positivo y HER2/neu negativo, expresa citoqueratinas de bajo peso molecular, que resaltan las células ductales lumbinales. Tiene un buen pronóstico y por lo general es de bajo grado [16]. Luminal B, esta categoría comprende el 20% de los cánceres de mama invasivos. La ER/PR es positiva, mientras que la expresión de HER2/neu es variable (positiva o negativa). La tasa de índice de proliferación expresada por Ki-67 siendo el punto de corte mayor a 20% y los grados histológicos son más altos que el luminal A [16] [17]. La respuesta a la terapia endocrina y la quimioterapia es variable, y su pronóstico es más pobre que el luminal A.

La sobreexpresión de HER2 representa el 15% de todos los cánceres de mama invasivos. El ER/PR suele ser negativo, mientras que, por definición, HER2/neu es muy positivo. La expresión de Ki-67 es alta y la mutación TP53 es común. Es más probable que estos tumores sean de alto grado y tengan metástasis en los ganglios linfáticos. Este grupo de cáncer de mama implica tener un peor pronóstico, pero a menudo se tratan con éxito con terapias dirigidas a la proteína HER2 como trastuzumab, pertuzumab, lapatinib, neratinib y ado-trastuzumab emtansina (T-DM1). [16].

Por último, tenemos al basal (TNBC); se denomina así debido a su patrón de expresión que es similar a las células epiteliales basales y mioepiteliales normales del tejido mamario. Por lo general, es CK5/6 y/o EGFR positivo, ER/PR negativo y HER2 negativo (triple negativo), con una alta expresión del índice Ki-67 y la mutación TP53, que es común. Comprende aproximadamente el 15% de todos los cánceres de mama invasivos. Los patrones de expresión génica incluyen alta expresión de genes epiteliales basales, positivos para citoqueratinas basales; baja expresión de ER y genes asociados; y baja expresión de HER2 / neu. No responde a la terapia endocrina ni al trastuzumab, pero es sensible a quimioterapia a base de platinos y a los inhibidores de la polimerasa. Por lo general, tiene un pronóstico desfavorable (pero no uniformemente malo), su importancia radica en el periodo de



recurrencia más temprano.[18]. La subclasificación más completa y utilizada fue propuesta por Lehmann et al. en 2011, a través de una división de TNBC en siete subtipos moleculares: inmunomodulado (IM), mesenquimatoso (M), mesenquimatoso stem like (MSL), receptor de andrógenos luminal (LAR), subtipo inestable (UNS) y dos subtipos de tipo basal (BL1 y BL2) [19]. Además, el análisis de expresión génica (GE) nos permitió identificar modelos de líneas celulares TNBC representativos de estos subtipos. Las vías de señalización previstas se enfocaron farmacológicamente en estos modelos de línea celular como prueba de concepto de que el análisis de distintas firmas de GE puede informar la selección de la terapia dejando como resultado seis subtipos. Los subtipos BL1 y BL2 tenían una mayor expresión de los genes de respuesta al ciclo celular y al daño del ADN, y las líneas celulares representativas responden preferentemente al cisplatino. Los subtipos M y MSL se enriquecieron en GE para la transición epitelial-mesenquimatoso, y las vías del factor de crecimiento y los modelos celulares respondieron a NVP-BEZ235 (un inhibidor de PI3K/mTOR) y dasatinib (un inhibidor abl/src). El subtipo LAR incluye a los pacientes con disminución de la supervivencia libre de recaída y se caracterizó por la señalización del receptor de andrógenos (RA). Las líneas celulares LAR eran especialmente sensibles a la bicalutamida, un antagonista de la RA. [20].

Actualmente a nivel mundial, se emplea la quinta edición de la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de los tumores de mama que divide este tipo de neoplasias de la siguiente manera (Tabla 1) [10]:

Tabla 1. Clasificación histopatológica de los tumores de mama.

I. Tumores epiteliales
Carcinoma de mama invasivo
<ul style="list-style-type: none"> ● Carcinoma de conductos infiltrantes ● Carcinoma oncocítico ● Carcinoma rico en lípidos ● Carcinoma rico en glucógeno ● Carcinoma sebáceo ● Carcinoma lobulillar ● Carcinoma tubular ● Carcinoma cribiforme ● Adenocarcinoma mucinoso ● Cistadenocarcinoma mucinoso ● Carcinoma micropapilar invasivo de mama ● Carcinoma metaplásico
Tumores raros y de tipo glándula salival
<ul style="list-style-type: none"> ● Carcinoma secretor ● Carcinoma de células acinares ● Carcinoma mucoepidermoide ● Adenocarcinoma polimorfo ● Carcinoma adenoide quístico ● Carcinoma quístico adenoide clásico ● Carcinoma quístico adenoide basaloide sólido ● Carcinoma adenoide quístico con transformación de alto grado ● Carcinoma de células altas con polaridad inversa
Neoplasias neuroendocrinas
<ul style="list-style-type: none"> ● Tumor neuroendocrino ● Tumor neuroendocrino grado 1 ● Tumor neuroendocrino, grado 2 ● Carcinoma neuroendocrino ● Carcinoma neuroendocrino de células pequeñas ● Carcinoma neuroendocrino de células grandes
Tumores epiteliales – mioepiteliales

I. Tumores epiteliales
<ul style="list-style-type: none">● Adenoma pleomórfico● Adenomioepitelioma● Adenomioepitelioma con carcinoma● Carcinoma epitelial-mioepitelial
Neoplasia lobulillar no invasiva
<ul style="list-style-type: none">● Hiperplasia lobulillar atípica● Carcinoma lobulillar in situ● Carcinoma lobulillar clásico in situ● Carcinoma lobulillar florido in situ● Carcinoma lobulillar in situ, pleomórfico
Carcinoma ductal in situ (CDIS)
<ul style="list-style-type: none">● Carcinoma ductal, no infiltrante● DCIS de bajo grado nuclear● DCIS de grado nuclear intermedio● DCIS de alto grado nuclear
Neoplasias papilares
<ul style="list-style-type: none">● Papiloma intraductal● Carcinoma ductal in situ, papilar● Carcinoma papilar encapsulado● Carcinoma papilar encapsulado con invasión● Carcinoma papilar sólido in situ● Carcinoma papilar sólido con invasión● Adenocarcinoma papilar intraductal con invasión

En cuanto a la clasificación molecular, el carcinoma de mama se divide actualmente en las siguientes categorías **(Tabla 2)**. [15]:

Tabla 2. Clasificación molecular del carcinoma de mama.

Subtipo molecular	Luminal A	Luminal B		HER2 +	Triple negativo
		HER2 +	HER2 -		
Receptor de estrógeno	+	+	+	-	-
Receptor de progestágenos	+	-/+	-	-	-
HER2	-	+	-	+	-
Ki67	≤ 20%	≥ 20%	≥ 20%	≥ 20%	≥ 20%

3.1.3. Fisiopatología del carcinoma de mama.

Existen múltiples células implicadas en la patogenia del cáncer de mama como son las células inflamatorias, las células endoteliales y los fibroblastos asociados al cáncer.

Las células endoteliales son esenciales para el desarrollo de vasos sanguíneos que suministran oxígeno y nutrientes a las células cancerosas. Pero también pueden regular el crecimiento tumoral a través de la secreción de factores moleculares que aumentan la agresividad biológica al tumor.

Las células inflamatorias que se infiltran en la masa tumoral, que incluyen una representación variable de leucocitos (linfocitos T y B, macrófagos, neutrófilos y células plasmáticas) se encuentran dentro de los factores pronósticos a considerar; la infiltración linfocitaria peritumoral (TILs) se asocian a un mejor pronóstico y, al parecer, a una mejor respuesta al tratamiento. Aunque una mayoría de expertos sugieren que se presente esta información en el informe anatómo-patológico, aún no existe consenso en relación con modificar las dosis de terapia antineoplásica en presencia de TILs. [21]

También están los fibroblastos asociados al cáncer (CAF) pueden actuar promoviendo la progresión tumoral a través de diversos mecanismos, como ejercer fuerzas contráctiles que facilitan la invasión de las células cancerosas, degradando



y remodelando la matriz extracelular, activando la transición epitelio-mesenquimatosa, promoviendo la angiogénesis y una reprogramación metabólica hacia un fenotipo Warburg reverso o alcanzando un rasgo de célula madre. Los CAF que expresan la proteína de activación de fibroblastos (FAP), un componente principal del estroma tumoral, promueven la progresión local, la metástasis y confieren resistencia al tratamiento y esta se expresa selectivamente en el estroma tumoral de los cánceres de mama [22].

Teniendo en cuenta la heterogeneidad y la plasticidad, los CAF pueden clasificarse funcionalmente en dos estados amplios en función de sus fenotipos, marcadores y señalización como CAF de miofibroblastos y CAF inflamatorio. Los CAF de miofibroblastos son del origen de los miofibroblastos y expresan un fenotipo SMA- α alto impulsado por TGFbeta y propiedad contráctil. Por el contrario, el CAF inflamatorio exhibe un fenotipo de secretoma alto en IL-6 que es exclusivamente negativo para alfa-SMA. La clasificación de CAF está evolucionando. Recientemente, se han propuesto dos nuevos subtipos que incluyen, CAF presentador de antígenos (apCAF) que expresan genes del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) de clase II asociados con la desactivación de células T CD4+, y meflin, una proteína anclada a la membrana, que expresan CAF (meflin-CAF), que reduce la progresión del tumor [23].

Los CAF se han aislado de una variedad de tejidos malignos, incluidos el cáncer de próstata, el cáncer de pulmón, el cáncer de mama, el cáncer gástrico, el cáncer colorrectal y el cáncer de páncreas. Por el contrario, los CAF son relativamente raros en muestras de cáncer de cerebro, cáncer de ovario y cáncer de riñón. Los marcadores informados de CAF destacados son la vimentina se considera un marcador de CAF inactivos, mientras que α -SMA, S100A4/proteína 1 específica de fibroblastos (FSP-1), proteína activadora de fibroblastos (FAP), tenascina-C, periostina, desmina, PDGFR- α , PDGFR- β , Thy-1, La podoplanina, la integrina β 1 y la caveolina-1 se consideran marcadores CAF activados. [24]



En este orden de ideas como la clasificación funcional aún está en sus inicios, los subtipos son más específicos del tipo de órgano como en cáncer de páncreas, cánceres de próstata, cánceres gastrointestinales (cáncer gástrico, cáncer colorrectal, cáncer rectal, cáncer de esófago), neoplasias malignas ginecológicas y cánceres de mama. En los cánceres de mama, se han informado fenotipos de CAF divergentes en CAF positivos para FAP. Los CAF altos en FAP se correlacionan con la inmunosupresión mediada por células por lo tanto, con un resultado deficiente [25].

3.1.4. Valoración diagnóstica del carcinoma de mama.

La imagen inicial debe incluir mamografía y ultrasonido (mama y axila) para todas las pacientes siendo útiles para guiar biopsias. Solo en caso de incertidumbre o indicaciones especiales usamos la resonancia magnética nuclear (RMN) después de revisar la mamografía [26] como en mujeres para las que las pruebas de imágenes convencionales han sido equívocas, no concluyentes o discordantes, o cáncer de mama familiar, con o sin mutación de *BRCA* comprobada, para evaluar mujeres con implantes mamarios y para evaluar mujeres con metástasis ganglionares axilares pero sin tumor mamario detectable (oculto) además de la entidad lobulillar, mama densa y la sospecha de multifocalidad o multicentricidad . La resonancia magnética preoperatoria se recomienda para la evaluación preoperatoria de cánceres lobulillares invasivos recién diagnosticados [27].

3.1.5. Uso del 2-[18F]FDG PET/CT en la estadificación inicial del carcinoma de mama.

El uso de PET o PET/CT no está indicado en la estadificación del cáncer de mama en estadio clínico I, II o III operable (T3 N1). La recomendación contra el uso de la PET se apoya en la alta tasa de falsos negativos en la detección de lesiones pequeñas (<1 cm) o de bajo grado, la baja sensibilidad para la detección de metástasis ganglionares axilares, la baja probabilidad previa de estos pacientes tiene enfermedad metastásica detectable, y la alta tasa de escaneos falsos



positivos. El 2-[¹⁸F]FDG PET/CT es más útil en situaciones donde los estudios de estadificación estándar son equívocos o sospechosos, especialmente en el contexto de enfermedad localmente avanzada o metastásica. [28][29]. No obstante, varios metaanálisis indican que 2-[¹⁸F]FDG PET/CT tiene una alta precisión diagnóstica para la evaluación de metástasis regionales y a distancia, [30][31], así como implicaciones pronósticas en pacientes con cáncer de mama recién diagnosticado. Una revisión sistemática informó que la literatura disponible en la actualidad sugiere una eficacia diagnóstica superior de la 2-[¹⁸F]FDG PET/CT en comparación con otras modalidades de estadificación para la detección de metástasis regional y a distancia en el cáncer de mama recién diagnosticado [32].

Entonces en las últimas décadas, un creciente cuerpo de evidencia ha demostrado que los hallazgos adicionales en 2-[¹⁸F]FDG PET/CT producen un cambio significativo en la estadificación inicial y el manejo terapéutico del cáncer de mama. Esta literatura sugiere que el rendimiento del PET/TC es considerable no solo para pacientes de alto riesgo (aquellas con cáncer de mama localmente avanzado o inflamatorio), sino también para pacientes de riesgo intermedio que tienen enfermedad en estadio clínico IIB o superior. [33]

Como conocemos 2-[¹⁸F]-FDG (fluorodesoxiglucosa), es una técnica de imagen basada en la captación de glucosa de las células que componen el tumor y su microambiente, tiene funciones importantes en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama, incluido el diagnóstico, la estadificación inicial, la re-estadificación y la evaluación de respuesta al tratamiento y predicción del pronóstico [34]. Sin embargo, 2-[¹⁸F]FDG PET/CT tiene una sensibilidad baja para detectar tumores de mama de menos de 1 cm, micrometástasis y ganglios linfáticos porque el carcinoma ductal in situ, el carcinoma lobulillar y los tumores de mama de bajo grado tienen menor captación de FDG y menor resolución espacial [35] [36] y es de importante consideración que las patologías benignas con aumento de la captación de FDG, incluidas infecciones, fibroadenoma, adenoma ductal, mastitis granulomatosa



inflamatoria y cambios fibroquísticos de la mama, disminuyen la especificidad del estudio. [37]

3.1.6. Uso de estudios diagnósticos empleando FAP en el diagnóstico del carcinoma de mama.

Considerando que el cáncer no es solo una transformación maligna de las células epiteliales o su crecimiento puramente autónomo; hoy en día existen datos que apoyan el concepto de cáncer como un sistema basado en una sociología de diferentes tipos celulares, con complejas interacciones mencionando entre estos a los fibroblastos asociados al cáncer (CAF) que expresan la proteína de activación de fibroblastos (FAP), un componente principal del estroma tumoral, promueven la progresión local, la metástasis y confieren resistencia al tratamiento y esta se expresa selectivamente en el estroma tumoral de los cánceres de mama, se están explorando ligandos radiomarcados que se dirigen a la FAP para su uso como agentes teranósticos.

Se han comparado imágenes por tomografía por emisión de positrones siendo [^{68}Ga]Ga-FAPI-04 PET/CT superior a 2- ^{18}F]FDG PET/CT en la detección del tumor primario en pacientes con cáncer de mama con su alta sensibilidad, SUV $_{\text{máx}}$ y TBR alto; además en la detección de metástasis en los ganglios linfáticos, hepáticas, óseas y cerebrales porque tiene una actividad de fondo más baja y una mayor captación en lesiones subcentimétricas. [38]

En México, recientemente el Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares (ININ) diseñó, sintetizó y evaluó preclínicamente un nuevo radiofármaco inhibidor de FAP basado en la estructura del ácido borónico $^{99\text{m}}\text{Tc}-((\text{R})-1-((6\text{-hidrazinilnicotinoil})\text{-D-alanil})\text{ pirrolidin-2-il})$ [$^{99\text{m}}\text{Tc}$]Tc marcado con iFAP para imágenes SPECT. El cual se encuentra comercialmente disponible [39].

Lo anterior nos puede dirigir a llevar esta molécula a radiomarcada con núclidos para SPECT/CT de lo cual hay poca evidencia y más en este tumor con tanta



incidencia y más en países que tiene poco a acceso a exploraciones con PET/CT, dado que la SPECT es una alternativa de menor costo y más disponible a la PET, [^{99m}Tc]Tc marcado con iFAP representan marcadores atractivos para la obtención de imágenes aplicables en un mayor número de pacientes [40].



4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

En razón a lo anterior, la pregunta de investigación que se busca responder es ¿Cuál es la correlación de la expresión de la proteína activadora de fibroblastos en el cáncer de mama en las pruebas diagnósticas [^{99m}Tc]Tc-HYNYC-iFAP SPECT/CT con el 2- ^{18}F]FDG PET/ CT en la detección de lesiones mamarias, locorregionales y a distancia en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama localmente avanzado?



5. OBJETIVOS

5.1. Objetivo general:

- Determinar la correlación de la expresión de la proteína activadora de fibroblastos en el cáncer de mama en las pruebas diagnósticas [^{99m}Tc]Tc-HYNYC-iFAP SPECT/CT con el 2- ^{18}F FDG PET/ CT en la detección de lesiones mamarias, locorregionales y a distancia en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama localmente avanzado.

5.2. Objetivos específicos:

- Caracterizar sociodemográficamente la población de estudio.
- Identificar la presencia de la expresión de la proteína activadora de fibroblastos en la prueba diagnóstica [^{99m}Tc]Tc-HYNYC-iFAP SPECT/CT en cáncer de mama en la lesión primaria, ganglios linfáticos comprometidos y lesiones metastásicos a distancia.
- Describir los diferentes subtipos moleculares de cáncer mama y su correlación por imagen molecular ([^{99m}Tc]Tc-HYNYC-iFAP SPECT/CT con el 2- ^{18}F FDG PET/ CT).
- Evaluar la relación entre la expresión de la proteína activadora de fibroblastos y los diferentes subtipos moleculares del cáncer de mama.



6. HIPÓTESIS

6.1. HIPÓTESIS 1.

H1: No existe relación entre la expresión de la proteína activadora de fibroblastos y los diferentes subtipos moleculares en cáncer de mama.

H2: Existe relación entre la expresión de la proteína activadora de fibroblastos y los diferentes subtipos moleculares en cáncer de mama.

6.2. HIPÓTESIS 2.

H1: El ^{99m}Tc -HYNIC-iFAP SPECT/CT es superior o igual al 2- ^{18}F FDG PET/CT en la detección de lesiones mamarias, locorregionales y a distancia en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama localmente avanzado.

H2: El ^{99m}Tc -HYNIC-iFAP SPECT/CT es inferior al 2- ^{18}F FDG PET/CT en la detección de lesiones mamarias, locorregionales y a distancia en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama localmente avanzado.



7. MATERIALES Y MÉTODOS

7.1. Diseño.

- Estudio retrospectivo, transversal, observacional, descriptivo.

7.2. Criterios de inclusión:

- Edad mayor a 18 años.
- Confirmación histopatológica de carcinoma de mama que cuente con clasificación molecular por inmunohistoquímica.

7.3. Criterios de exclusión

- Antecedente de otra neoplasia maligna.

7.4. Grupos de estudio.

Pacientes femeninas mayores de 18 años con diagnóstico de cáncer de mama localmente avanzado en quienes se confirmó histopatológicamente carcinoma de mama que cuente con clasificación molecular por inmunohistoquímica.

7.5. Muestra.

Se realizará un muestreo a conveniencia de reportes de patología que especifique el diagnóstico de cáncer de mama con valoración por inmunohistoquímica adicionalmente.

7.6. Recolección de la información.

Con la aprobación del comité de ética del Instituto Nacional de Cancerología (INCan), se revisó en el expediente electrónico pacientes con diagnóstico de



carcinoma de mama localmente avanzado que contaran con reporte de patología en su expediente.

7.7. Análisis de los datos

Se realizó un análisis teniendo en cuenta cada uno de los objetivos específicos descritos anteriormente, para cada una de las variables del estudio, tanto sociodemográficas como clínicas (histopatológicas), así mismo la variable de interés (expresión de la proteína activadora de fibroblasto o FAP) y cada uno de los diferentes subtipos moleculares en el cáncer de mama.

Para la caracterización de la población de estudio relacionado con el primer objetivo específico, se realizó un análisis descriptivo de las variables donde las variables categóricas o cualitativas se presentaron como porcentajes, y en el caso de las variables cuantitativas, luego de evaluar la normalidad de estas, a través de la prueba estadística de Kolmogórov-Smirnov, se reportó el promedio y la desviación estándar. Todos los resultados se presentaron por medio de tablas y gráficas.

Con respecto al segundo objetivo específico sobre la identificación de la presencia de la expresión de la proteína activadora de fibroblastos en las dos pruebas diagnósticas, se realizó un análisis de correlación en el cual se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson, entre las lesiones halladas en la glándula mamaria, los ganglios linfáticos afectados (axilar, en cadena mamaria interna, y supraclaviculares) y sitios de metástasis a distancia, entre el [^{99m}Tc]TC-HYNIC-IFAP SPECT/CT y 2-[^{18}F]FDG PET/CT.

Para el tercer objetivo específico se realizó una descripción del número y tamaño de las lesiones detectadas a nivel ganglionar, así como las metástasis a distancia entre los diferentes subtipos moleculares de cáncer de mama, en cada una de las dos pruebas diagnósticas. Adicionalmente la valoración de los hallazgos en los diferentes subtipos moleculares y su correlación por imagen se hizo a través de un análisis visual y semicuantitativo, donde se estableció una proporción promedio

entre el tumor y los diferentes sitios de fondo (hígado, mediastino, musculo psoas), estos hallazgos se presentaron por medio de un gráfico de boxplot.

Por último para el cuarto objetivo se evaluó la relación entre la expresión de la proteína activadora de fibroblastos y los diferentes subtipos moleculares del cáncer de mama por medio de un análisis visual y semicuantitativo donde se valoró la proporción promedio entre la lesión primaria en glándula mamaria; así como de los ganglios linfáticos axilares comprometidos con el fondo, en el este caso el músculo psoas, hallazgos que se presentaron por medio de un gráfico de boxplot.

El nivel de significancia estadística establecido será con un valor $p < 0,05$ y para todos los análisis se utilizarán el programa de Microsoft® Excel® y el paquete estadístico Stata corp. 15.0® copyright.

Tabla 3. Operacionalización de variables en el estudio

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	CLASIFICACIÓN	TIPO SEGÚN NATURALEZA	ESCALA DE MEDICIÓN	UNIDAD DE MEDIDA	INSTRUMENTO DE OBTENCIÓN
EDAD	Espacio en años desde el nacimiento hasta el diagnóstico de carcinoma de mama	Independiente	Cuantitativa discreta	Números enteros	Años	Expediente clínico
ESTATUS HORMONAL	Reflejo indirecto del funcionamiento de los ovarios, indicativo de fertilidad en la mujer	Dependiente	Cualitativa	Premenopáusica Postmenopáusica	Edad	Expediente clínico
CATEGORIZACIÓN HISTOPATOLÓGICA	Clasificación histopatológica del carcinoma de mama según la OMS 2019		Cualitativa Nominal Politómica	Carcinoma in situ Carcinoma ductal infiltrante Carcinoma lobulillar Carcinoma oncocítico Carcinoma rico en lípidos Carcinoma rico en glucógeno Carcinoma sebáceo Carcinoma tubular Carcinoma cribiforme Adenocarcinoma mucinoso Cistadenocarcinoma mucinoso Carcinoma micropapilar Carcinoma metaplásico Neoplasia con diferenciación neuroendocrina Neoplasia con diferenciación	Carcinoma in situ = 1 Carcinoma ductal infiltrante = 2 Carcinoma lobulillar = 3 Carcinoma oncocítico = 4 Carcinoma rico en lípidos = 5 Carcinoma rico en glucógeno = 6 Carcinoma sebáceo = 7 Carcinoma tubular = 8 Carcinoma cribiforme = 9 Adenocarcinoma mucinoso = 10 Cistadenocarcinoma mucinoso = 11 Carcinoma micropapilar = 12 Carcinoma metaplásico = 13 Neoplasia con	Expediente clínico

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	CLASIFICACIÓN	TIPO SEGÚN NATURALEZA	ESCALA DE MEDICIÓN	UNIDAD DE MEDIDA	INSTRUMENTO DE OBTENCIÓN
				mesenquimal	diferenciación neuroendocrina = 14 Neoplasia con diferenciación mesenquimal = 15	
SUBTIPO MOLECULAR	Subtipos basados en el estado del receptor hormonal y los patrones de expresión génica	Independiente	Cualitativa Nominal Politómica	Luminal A Luminal B HER2 enriquecido Triple negativo	Luminal A = 1 Luminal B = 2 HER2 enriquecido = 3 Triple negativo = 4	Expediente clínico
EXPRESIÓN DE FAP	Presencia o no de expresión de FAP por inmunohistoquímica	Independiente	Cualitativa Nominal Dicotómica	No Si	No = 0 Si = 1	Reporte inmunohistoquímico
TIL	porcentaje de TIL en inmunohistoquímica para FAP	Independiente	Cuantitativa continua	Número decimal	Número decimal	Reporte inmunohistoquímico
Fecha 2-[¹⁸F]FDG PET/CT	Fecha en que se ha realizado el estudio con 2-[¹⁸ F]FDG PET/CT	Dependiente	Cuantitativa discreta	Número Entero	Dia/Mes/Año	Estudio diagnóstico
Total lesiones detectadas 2-[¹⁸F]FDG PET/CT	Número total de lesiones detectadas por 2-[¹⁸ F]FDG PET/CT	Dependiente	Cuantitativa discreta	Número Entero	Número Entero	Estudio diagnóstico
Compromiso mama 2-[¹⁸F]FDG PET/CT	Existe compromiso de la mama detectadas por 2-[¹⁸ F]FDG PET/CT	Dependiente	Cualitativa Nominal Dicotómica	No Si	No = 0 Si = 1	Estudio diagnóstico
SUVmáx lesión mama 2-[¹⁸F]FDG PET/CT	Valor de SUVmáx lesión mama detectadas por 2-[¹⁸ F]FDG PET/CT	Dependiente	Cuantitativa continua	Numero decimal	Unidad	Estudio diagnóstico
Compromiso mamario interna 2-[¹⁸F]FDG PET/CT	Presencia o no compromiso ganglionar mamaria interna detectadas por 2-[¹⁸ F]FDG PET/CT	Dependiente	Cualitativa Dicotómica	No Si	No Si	Estudio diagnóstico
SUVmáx mamaria interna 2-[¹⁸F]FDG PET/CT	Valor de SUVmáx compromiso ganglionar mamaria interna detectadas por 2-[¹⁸ F]FDG PET/CT	Dependiente	Cuantitativa continua	Numero decimal	Unidad	Estudio diagnóstico
Compromiso axilar 2-[¹⁸F]FDG PET/CT	Existe compromiso ganglionar axilar detectadas por 2-[¹⁸ F]FDG PET/CT	Dependiente	Cualitativa Dicotómica	No Si	No Si	Estudio diagnóstico
SUVmáx axilar 2-[¹⁸F]FDG PET/CT	Valor de SUVmáx compromiso ganglionar axilar detectadas por 2-[¹⁸ F]FDG PET/CT	Dependiente	Cuantitativa continua	Numero decimal	Unidad	Estudio diagnóstico
Compromiso mediastinal 2-[¹⁸F]FDG PET/CT	Existe compromiso ganglionar mediastinal detectadas por 2-[¹⁸ F]FDG PET/CT	Dependiente	Cualitativa Dicotómica	No Si	No Si	Estudio diagnóstico
SUVmáx mediastinal 2-[¹⁸F]FDG PET/CT	Valor de SUVmáx compromiso ganglionar	Dependiente	Cuantitativa continua	Numero decimal	Unidad	Estudio diagnóstico

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	CLASIFICACIÓN	TIPO SEGÚN NATURALEZA	ESCALA DE MEDICIÓN	UNIDAD DE MEDIDA	INSTRUMENTO DE OBTENCIÓN
	mediastinal detectadas por 2-[¹⁸ F]FDG PET/CT					
Compromiso supraclavicular 2-[¹⁸F]FDG PET/CT	Existe compromiso ganglionar supraclavicular detectadas por 2-[¹⁸ F]FDG PET/CT	Dependiente	Cualitativa Dicotómica	No Si	No Si	Estudio diagnóstico
SUVmáx supraclavicular 2-[¹⁸F]FDG PET/CT	Valor de SUVmáx compromiso ganglionar supraclavicular detectadas por 2-[¹⁸ F]FDG PET/CT	Dependiente	Cuantitativa continua	Numero decimal	Unidad	Estudio diagnóstico
Compromiso otras cadenas ganglionares 2-[¹⁸F]FDG PET/CT	Existe compromiso de otras cadenas ganglionares detectadas por 2-[¹⁸ F]FDG PET/CT	Dependiente	Cualitativa Dicotómica	No Si	No Si	Estudio diagnóstico
SUVmáx otras cadenas ganglionares 2-[¹⁸F]FDG PET/CT	Valor de SUVmáx de otras cadenas ganglionares detectadas por 2-[¹⁸ F]FDG PET/CT	Dependiente	Cuantitativa continua	Numero decimal	Unidad	Estudio diagnóstico
Compromiso óseo 2-[¹⁸F]FDG PET/CT	Existe compromiso óseo detectadas por 2-[¹⁸ F]FDG PET/CT	Dependiente	Cualitativa Dicotómica	No Si	No Si	Estudio diagnóstico
SUVmáx óseo 2-[¹⁸F]FDG PET/CT	Valor de SUVmáx compromiso óseo detectadas por 2-[¹⁸ F]FDG PET/CT	Dependiente	Cuantitativa continua	Numero decimal	Unidad	Estudio diagnóstico
Compromiso pulmonar 2-[¹⁸F]FDG PET/CT	Existe compromiso pulmonar detectadas por 2-[¹⁸ F]FDG PET/CT	Dependiente	Cualitativa Dicotómica	No Si	No Si	Estudio diagnóstico
SUVmáx pulmonar 2-[¹⁸F]FDG PET/CT	Valor de SUVmáx compromiso pulmonar detectadas por 2-[¹⁸ F]FDG PET/CT	Dependiente	Cuantitativa continua	Numero decimal	Unidad	Estudio diagnóstico
Compromiso SNC 2-[¹⁸F]FDG PET/CT	Existe compromiso SNC detectadas por 2-[¹⁸ F]FDG PET/CT	Dependiente	Cualitativa Dicotómica	No Si	No Si	Estudio diagnóstico
SUVmáx SNC 2-[¹⁸F]FDG PET/CT	Valor de SUVmáx compromiso SNC detectadas por 2-[¹⁸ F]FDG PET/CT	Dependiente	Cuantitativa continua	Numero decimal	Unidad	Estudio diagnóstico
Compromiso otros a distancia 2-[¹⁸F]FDG PET/CT	Existe de otros órganos a distancia detectadas por 2-[¹⁸ F]FDG PET/CT	Dependiente	Cualitativa Dicotómica	No Si	No Si	Estudio diagnóstico
SUVmáx otros a distancia 2-[¹⁸F]FDG PET/CT	Valor de SUVmáx del compromiso en otros órganos a distancia detectadas por 2-[¹⁸ F]FDG PET/CT	Dependiente	Cuantitativa continua	Numero decimal	Unidad	Estudio diagnóstico
Fecha [^{99m}Tc]Tc-HYNYC-IFAP SPECT/CT	Fecha en que se ha realizado el estudio con [^{99m} Tc]Tc-HYNYC-IFAP SPECT/CT	Dependiente	Cuantitativa discreta	Número Entero	Día/Mes/Año	Estudio diagnóstico

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	CLASIFICACIÓN	TIPO SEGÚN NATURALEZA	ESCALA DE MEDICIÓN	UNIDAD DE MEDIDA	INSTRUMENTO DE OBTENCIÓN
Total lesiones detectadas [^{99m} Tc]Tc-HYNYC- iFAP SPECT/CT	Número total de lesiones detectadas por [^{99m} Tc]Tc-HYNYC-iFAP SPECT/CT	Dependiente	Cuantitativa discreta	Número Entero	Número Entero	Estudio diagnóstico
Compromiso mama [^{99m} Tc]Tc-HYNYC- iFAP SPECT/CT	Existe compromiso de la mama detectadas por [^{99m} Tc]Tc-HYNYC-iFAP SPECT/CT	Dependiente	Cualitativa Nominal Dicotómica	No Si	No =0 Si = 1	Estudio diagnóstico
Compromiso mamaria interna [^{99m} Tc]Tc-HYNYC- iFAP SPECT/CT	Presencia o no compromiso ganglionar mamaria interna detectadas por [^{99m} Tc]Tc-HYNYC-iFAP SPECT/CT	Dependiente	Cualitativa Dicotómica	No Si	No Si	Estudio diagnóstico
Compromiso axilar [^{99m} Tc]Tc-HYNYC- iFAP SPECT/CT	Existe compromiso ganglionar axilar detectadas por [^{99m} Tc]Tc-HYNYC-iFAP SPECT/CT	Dependiente	Cualitativa Dicotómica	No Si	No Si	Estudio diagnóstico
Compromiso mediastinal [^{99m} Tc]Tc-HYNYC- iFAP SPECT/CT	Existe compromiso ganglionar mediastinal detectadas por [^{99m} Tc]Tc-HYNYC-iFAP SPECT/CT	Dependiente	Cualitativa Dicotómica	No Si	No Si	Estudio diagnóstico
Compromiso supraclavicular [^{99m} Tc]Tc-HYNYC- iFAP SPECT/CT	Existe compromiso ganglionar supraclavicular detectadas por [^{99m} Tc]Tc-HYNYC-iFAP SPECT/CT	Dependiente	Cualitativa Dicotómica	No Si	No Si	Estudio diagnóstico
Compromiso otras cadenas ganglionares [^{99m} Tc]Tc-HYNYC- iFAP SPECT/CT	Existe compromiso de otras cadenas ganglionares detectadas por [^{99m} Tc]Tc-HYNYC-iFAP SPECT/CT	Dependiente	Cualitativa Dicotómica	No Si	No Si	Estudio diagnóstico
Compromiso óseo [^{99m} Tc]Tc-HYNYC- iFAP SPECT/CT	Existe compromiso óseo detectadas por [^{99m} Tc]Tc-HYNYC-iFAP SPECT/CT	Dependiente	Cualitativa Dicotómica	No Si	No Si	Estudio diagnóstico
Compromiso pulmonar [^{99m} Tc]Tc-HYNYC- iFAP SPECT/CT	Existe compromiso pulmonar detectadas por [^{99m} Tc]Tc-HYNYC-iFAP SPECT/CT	Dependiente	Cualitativa Dicotómica	No Si	No Si	Estudio diagnóstico
Compromiso SNC [^{99m} Tc]Tc-HYNYC- iFAP SPECT/CT	Existe compromiso SNC detectadas por [^{99m} Tc]Tc-HYNYC-iFAP SPECT/CT	Dependiente	Cualitativa Dicotómica	No Si	No Si	Estudio diagnóstico
Compromiso otros a distancia [^{99m} Tc]Tc-HYNYC- iFAP SPECT/CT	Existe de otros órganos a distancia detectadas por [^{99m} Tc]Tc-HYNYC-iFAP SPECT/CT	Dependiente	Cualitativa Dicotómica	No Si	No Si	Estudio diagnóstico



8. RESULTADOS

Objetivo 1.

Se evaluaron 22 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama corroborado en biopsia y pieza quirúrgica a las que se estadificó con 2-[¹⁸F]FDG PET/CT y [^{99m}Tc]Tc-HYNYC-iFAP SPECT/CT, de las cuales 18 tuvieron adecuada valoración de los datos obtenidos. En la tabla 3 se muestran las características sociodemográficas, histopatológicas y su clasificación molecular de las pacientes incluidas.

La edad promedio de las pacientes fue de 47 años con una desviación estándar de 11 años. Todas las pacientes tuvieron como tipo histológico un cáncer ductal; el subtipo molecular más frecuente fue el triple negativo (44%), seguido de Luminal B (22%), en este estudio se observó que el Her2 solo se presentó en una paciente (6%).

Con respecto al grado histológico, el 61% fueron de alto grado según la escala de Scarff-Bloom-Richardson (SBR), el 72% de los tamaños tumorales estuvo entre T3 y T4. El 66.7% de los ganglios comprometidos fueron a nivel de ganglios infraclaviculares ipsilaterales, ganglios en cadena mamaria interna, axilares y supraclaviculares ipsilaterales.

El 72.2% de las pacientes se encontraban en una etapa III o localmente avanzada.

Tabla 4. Características sociodemográficas y clínico-patológicas de las pacientes seleccionadas con diagnóstico de cáncer de mama (n=18)

Variables	Frecuencia	Porcentaje
Edad		
promedio ± DE (rango)	47 ± 11 (28-70)	
Estatus Hormonal		
Post – menopáusica	9	50%
Pre - menopáusica.	9	50%
Histología		
Ductal	18	100%
Lobulillar	0	0%
Subtipo Molecular		
Luminal A	2	11%
Luminal B	4	22%
Luminal B + Her2	3	17%
Her2	1	6%
Triple negative	8	44%
Grado Histológico		
Bajo grado.	1	6%
Grado Intermedio	6	33%
Alto grado.	11	61%
Tamaño Tumoral		
cT1 – cT2	5	28%
cT3 – cT4	13	72%
Estatus Ganglionar		
cN0 - cN1	3	16,7%

Variables	Frecuencia	Porcentaje
N2	3	16,7%
N3	12	66,7%
Etapa Clínica		
I	0	0,0%
II	1	5,6%
III	13	72,2%
IV	4	24%

Objetivo 2.

De acuerdo al análisis de correlación, todas las variables medidas presentaron una alta correlación, es decir las lesiones primarias valoradas por medio de las dos pruebas diagnósticas muestran captación concordante entre ambos métodos de imagen molecular así como en tamaño y número, (ver tabla 5 y gráficos de correlación 1 al 5). La captación de [^{99m}Tc]Tc-iFAP disminuye en los subtipos moleculares hormonales puros (Luminal A y B) y aumenta en los subtipos con expresión de HER2+ (Luminal B HER2+ y HER2+ puro) (Gráfico 8).

Tabla 5. Análisis de correlación entre [^{99m}Tc]Tc-iFAP vs 2-[¹⁸F]FDG.

Variable	Correlación	Valor p
1. Total lesiones detectadas	0.94	0.000
2. Lesiones en mama	1.00	0.000
3. Tamaño mama	0.99	0.000
4. Lesión axilar	0.97	0.000
5. Tamaño axilar	0.96	0.000

Gráfico 1. Total lesiones detectadas

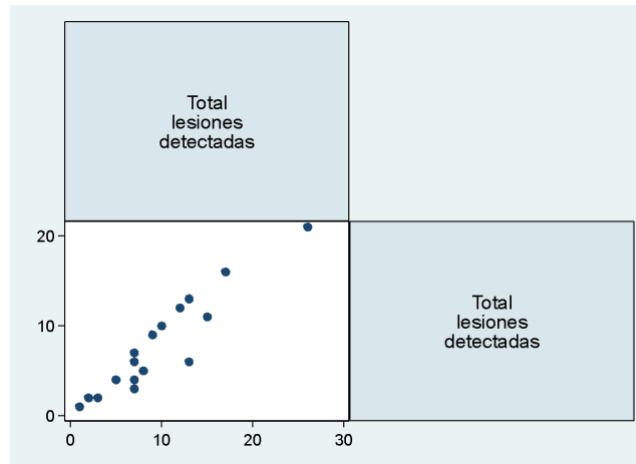


Gráfico 2. Lesiones primarias en mama

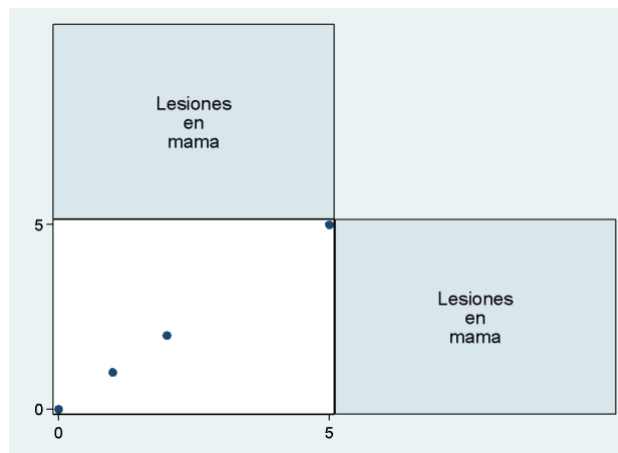


Gráfico 3. Tamaño de lesión primaria en mama

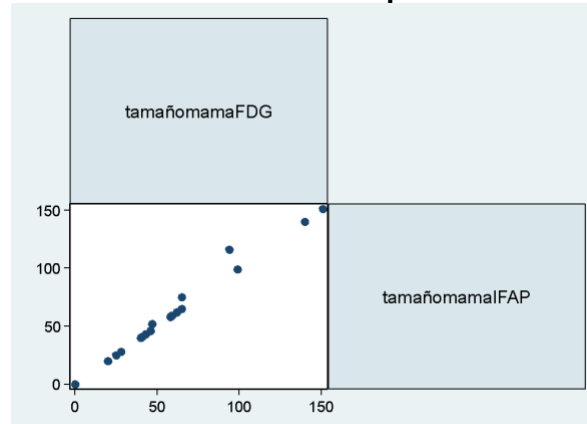


Gráfico 4. Ganglios linfáticos axilares comprometidos

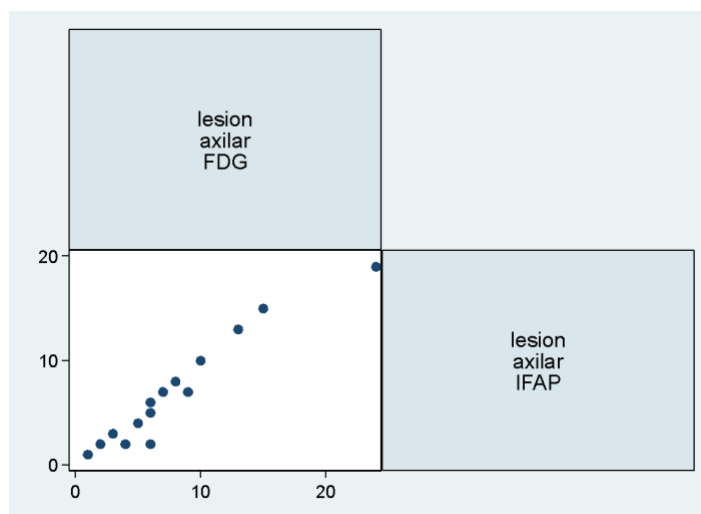
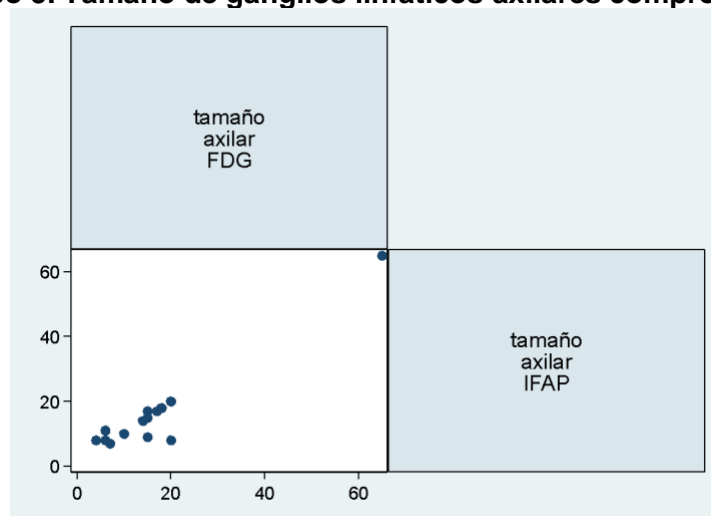


Gráfico 5. Tamaño de ganglios linfáticos axilares comprometidos



Al evaluar las pruebas diagnósticas mediante el cálculo de la sensibilidad y la especificidad, se observó que para los ganglios en cadena mamaria interna, hubo una baja sensibilidad del 16.7%, debido a que de los 6 ganglios malignos detectados por el 2-[¹⁸F]FDG PET/CT, solo 1 fue por visualizado por [^{99m}Tc]Tc-iFAP SPECT/CT, y esto responde a que el tamaño fue menor a 8mm y el equipo en el cual se hizo la adquisición, y la especificidad fue del 100%.



Para el caso de los ganglios supraclaviculares, tanto la sensibilidad como la especificidad fueron del 100%, dado que los 2 ganglios malignos detectados en esta zona tanto por 2-[¹⁸F]FDG PET/CT como por [^{99m}Tc]Tc-iFAP SPECT/CT, tuvieron tamaños de 9 y 10mm respectivamente.

En el contexto metastásico, de los 4 pacientes que se encontraron como metastásicos fueron visualizados en su totalidad por el 2-[¹⁸F]FDG PET/CT, solo 2 fueron detectados por IFAP, lo que equivale a una sensibilidad del 50% manteniendo una especificidad entre las dos pruebas del 100% (ver tabla 6).

Tabla 6. Evaluación de prueba diagnóstica en [^{99m}Tc]Tc-iFAP SPECT/CT

Variable	Sensibilidad	Especificidad
Ganglio de cadena mamaria interna	16.7%	100%
Ganglios Supraclaviculares	100%	100%
Sitios de metástasis	50%	100%



Objetivo 3.

Para todos los casos de cáncer de mama, se evaluaron un total de 161 lesiones, que se clasificaron como tumores primarios (Tp) (n = 26), metástasis en ganglios linfáticos (GLm) (n = 129) y metástasis a distancia (Dm) (n = 6). (Tabla 7). Todos los tumores primarios se detectaron tanto con [^{99m}Tc]Tc-iFAP SPECT/TC como con [^{18}F]FDG PET/TC, lo que no ocurrió con las lesiones ganglionares y metástasis a distancia. Es decir, [^{99m}Tc]Tc-iFAP SPECT/CT detectó en (100 %) en tumor primario, GLm (84%) y Dm (33.3%) en contraste con [^{18}F]FDG PET/CT, que detectó PT (100%), GLm (100%) y Dm (100%).

La relación tumor/fondo (TBR) se definió como el recuento máximo de píxeles del tumor y el recuento medio de píxeles de tres regiones del fondo del estudio [^{99m}Tc]Tc-iFAP SPECT/CT. El TBR para cada lesión se midió en la lesión primaria localizada en la glándula mamaria. Se seleccionó una captación aumentada focalmente como una lesión diana confirmada como maligna por biopsia. Se dibujó una región circular de interés (ROI) para cada lesión diana para la captación tumoral de [^{99m}Tc]Tc-iFAP. El valor de píxel máximo de ROI se midió como la captación tumoral de [^{99m}Tc]Tc-iFAP. La captación de fondo se midió de la siguiente manera: se dibujaron 3 ROI de 3,0 cm de diámetro para parénquima hepático (T/Bh), evitando cúpula y vasos sanguíneos, un segundo ROI a nivel de mediastino a nivel de cayado aórtico (T/Bm) de 1,2 cm y un último ROI a nivel de músculo psoas contralateral a la lesión de 1,2 cm (T/Bp). El valor de píxel medio de cada ROI se utilizó para determinar la captación de fondo de la lesión mamaria. TBR se calculó como el recuento máximo de píxeles del tumor/recuento medio de píxeles del fondo (Gráfico 6). Las imágenes que mostraron valores tumorales más altos fueron seleccionadas para la medición de TBR, el cual fue claramente evidenciado a nivel de la relación tumor/fondo de músculo Psoas ((T/Bp).

Tabla 7. Número de lesiones detectadas con [^{99m}Tc]Tc-iFAP y 2-[¹⁸F]FDG en todos los pacientes según ganglios linfáticos y metástasis a distancia

Subtipo molecular	Total pacientes	Número de lesiones en tumor primario	Mamario interna	[^{99m} Tc]Tc-iFAP						
				Total	Lesiones promedio	Axilar		Tamaño promedio	Supraclavicular	Metastásico
						min	max			
Luminal A	2	2	0	19	9,5	6	13	17,0	0	0
Luminal B	4	8	0	8	2	0	5	20,0	0	1
HER2 enriquecido	1	2	1	2	2	2	2	11,0	0	0
Luminal B + Her2	3	4	0	12	4	1	7	11,0	1	0
Triple negativo	8	10	0	65	8,1	1	19	12,9	1	1
Total	18	26	1	106					2	2

Subtipo molecular	Total Pacientes	Número de lesiones en tumor primario	Mamario interna	[¹⁸ F]FDG						
				Total	Lesiones promedio	Axilar		Tamaño promedio	Supraclavicular	Metastásico
						min.	máx.			



[^{99m} Tc]Tc-iFAP										
Subtipo molecular	Total pacientes	Número de lesiones en tumor primario	Mamario interna	Axilar					Supraclavicular	Metastásico
				Total	Lesiones promedio	min	max	Tamaño promedio		
Luminal A	2	2	0	19	9,5	6	13	17,0	0	0
Luminal B	4	8	0	8	2	0	5	20,0	0	1
HER2 enriquecido	1	2	1	2	2	2	2	11,0	0	0
Luminal B + Her2	3	4	0	12	4	1	7	11,0	1	0
Triple negativo	8	10	0	65	8,1	1	19	12,9	1	1
Total	18	26	1	106					2	2
Luminal A	2	2	0	19	9,5	6	13	17	0	0
Luminal B	4	8	1	9	2,25	0	6	19,5	0	4
HER2 enriquecido	1	2	1	4	4	4	4	6	0	0
Luminal B + Her2	3	4	2	15	5	1	9	10	1	1
Triple negativo	8	10	2	74	9,25	1	24	14	1	1



[^{99m} Tc]Tc-iFAP										
Subtipo molecular	Total pacientes	Número de lesiones en tumor primario	Mamario interna	Axilar					Supraclavicular	Metastásico
				Total	Lesiones promedio	min	max	Tamaño promedio		
Luminal A	2	2	0	19	9,5	6	13	17,0	0	0
Luminal B	4	8	0	8	2	0	5	20,0	0	1
HER2 enriquecido	1	2	1	2	2	2	2	11,0	0	0
Luminal B + Her2	3	4	0	12	4	1	7	11,0	1	0
Triple negativo	8	10	0	65	8,1	1	19	12,9	1	1
Total	18	26	1	106					2	2
Total	18	26	6	121					2	6

También se realizó esta razón a nivel de los ganglios linfáticos axilares comprometidos, resaltando la distribución de las observaciones a nivel del fondo músculo psoas (TBRp2). (Gráfico 7).

Gráfico 6. Relación tumor-fondo (TBR) para lesiones primarias de mama (tumor) en $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-iFAP SPECT/CT}$.

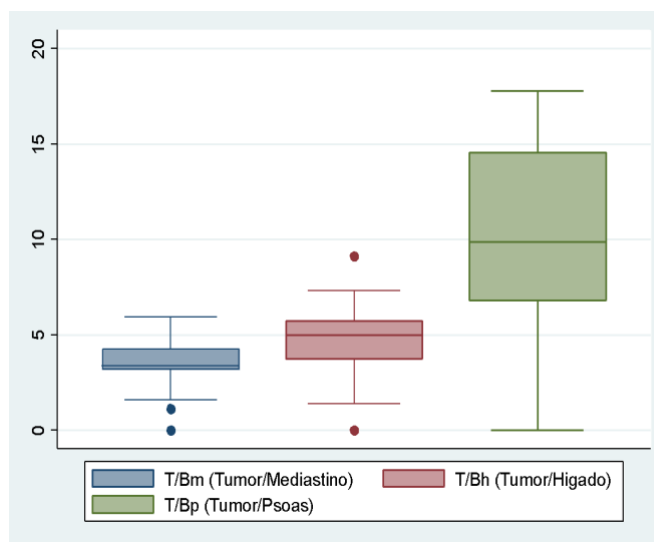


Gráfico 7. Relación tumor-fondo (TBR) para ganglios linfáticos axilares afectados (Ganglios Axilares) en $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-iFAP SPECT/CT}$

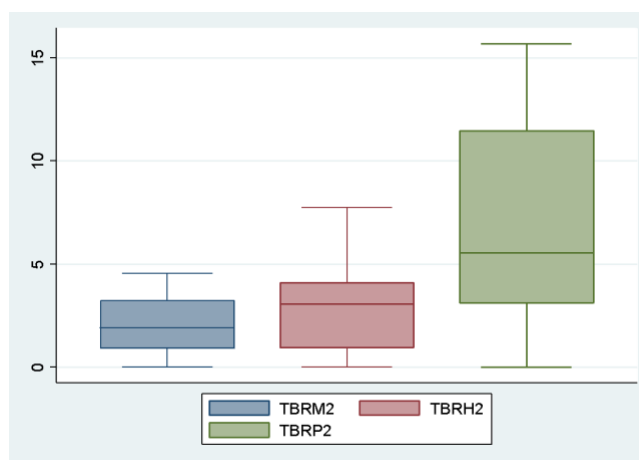
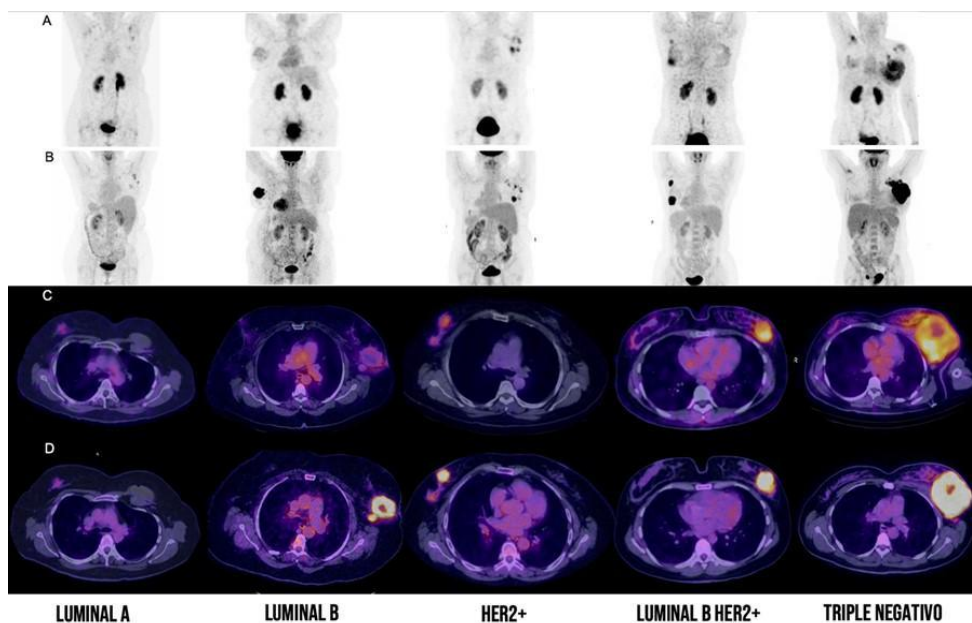


Gráfico 8. Lesiones primarias en glándula mamaria por subtipos histológicos con [^{99m}Tc]Tc-iFAP y 2-[¹⁸F]FDG



Lesiones primarias de cáncer de mama (ver Gráfico 8). (A) [^{99m}Tc] Tc-iFAP MIP, (B) [¹⁸F]FDG MIP, (C) [^{99m}Tc]Tc-iFAP SPECT/CT, y (D) [¹⁸F]FDG PET/CT. Todas las lesiones primarias muestran captación concordante entre ambos métodos de imagen molecular. La captación de [^{99m}Tc]Tc-iFAP disminuyó en los subtipos moleculares hormonales puros (Luminal A y B) y aumenta en los subtipos con expresión de HER2+ (Luminal B HER2+ y HER2+ puro). El subtipo triple negativo muestra una captación moderada y heterogénea. MIP: proyección de máxima intensidad.

Metástasis ganglionares axilares en cáncer de mama. (ver Gráfico 9) (A) [^{99m}Tc]Tc-iFAP SPECT/T y (B) [¹⁸F]FDG PET/CT. Todas las adenopatías axilares de apariencia maligna son hipermetabólicas valoradas por el análogo de la glucosa (D); sin embargo, la mayoría de ellos (puntas de flecha) (C) presentan una captación reducida o negativa de [^{99m}Tc]Tc-iFAP o expresión de fibroblastos malignos en todos los subtipos moleculares de cáncer de mama (tamaños de lesión >8 mm).

Gráfico 9. Lesiones ganglionares axilares valoradas con [^{99m}Tc]Tc-iFAP SPECT/CT y 2-[¹⁸F]FDG PET/CT

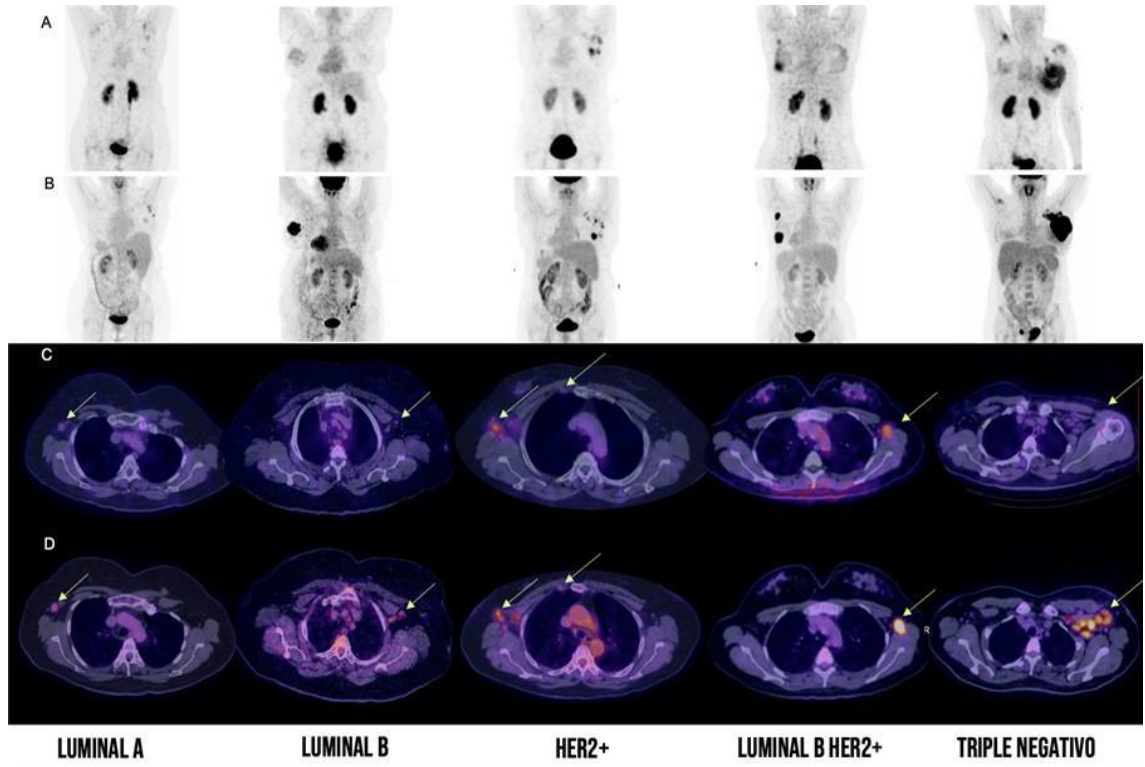
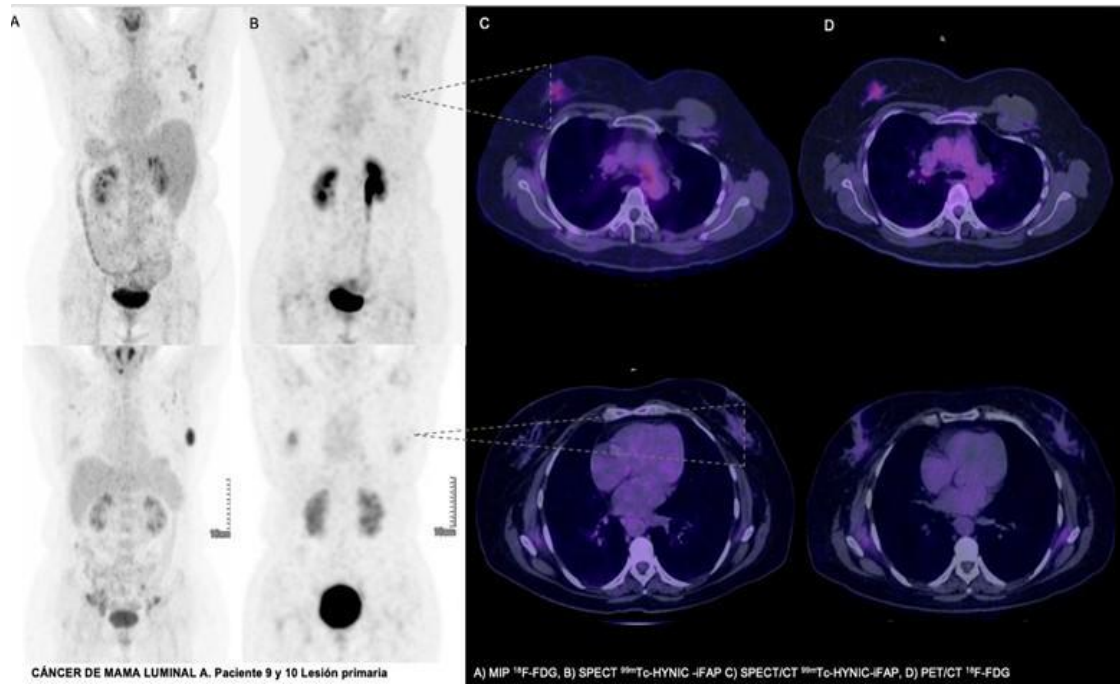
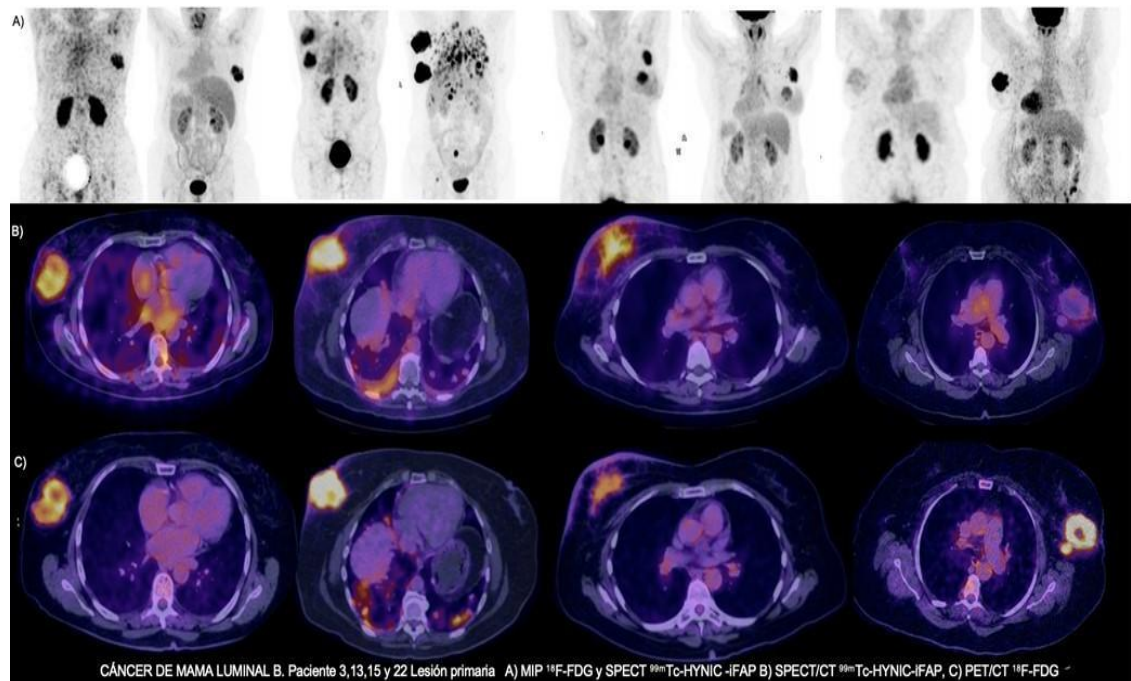


Gráfico 10. Subtipo molecular Luminal A con [^{99m}Tc]Tc-iFAP SPECT/CT y 2-[¹⁸F]FDG PET/CT



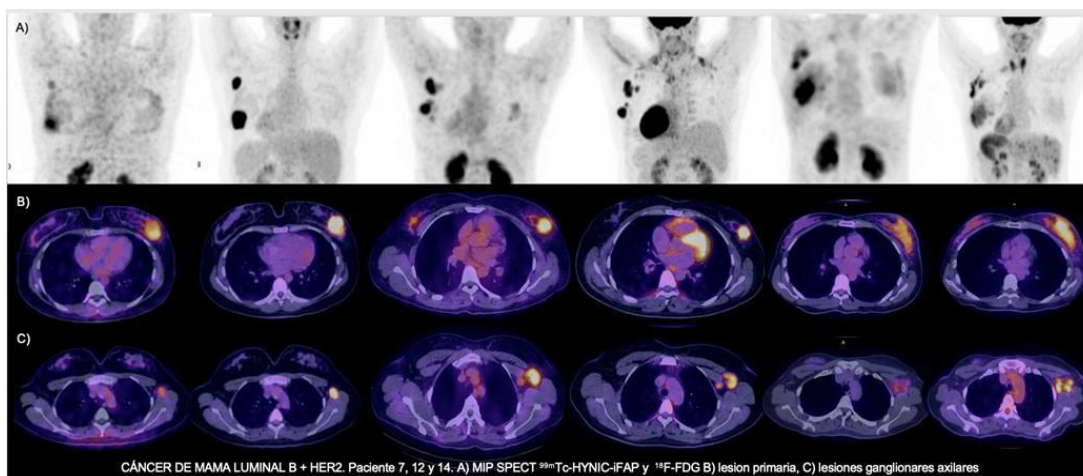
Lesiones primarias en cáncer de mama en el subtipo molecular luminal A (ver Gráfico 10), en este se observa baja tasa metabólica en el tumor primario en el 2-[¹⁸F]FDG PET/CT valorado tanto en la proyección de máxima intensidad (MIP)(A) y en cortes axiales de reconstrucción (D) así como nula o muy escasa captación por inhibidores de proteína activadora de fibroblastos. Estas lesiones cuentan con biopsia positiva para carcinoma de mama. En las lesiones primarias en el subtipo molecular Luminal B (ver gráfico 11) se identifica captación y metabolismo concordante entre las lesiones que varían de intensidad.

Gráfico 11. Subtipo molecular Luminal B con [^{99m}Tc]Tc-iFAP y 2- ^{18}F FDG



Lesiones primarias y ganglios axilares comprometidos en el subtipo molecular Luminal B y Her2+ (ver gráfico 12) se identifican proyecciones de máxima intensidad para [^{99m}Tc]Tc-iFAP y 2- ^{18}F FDG donde en los tumores primarios de cáncer de mama hay concordancia entre los dos trazadores evidenciando hipermetabolismo; así como captación intensa para el inhibidor de proteína activadora de fibroblastos marcado con [^{99m}Tc]Tc, no se encuentra lo mismo a nivel ganglionar axilar ya que la intensidad de captación disminuye con [^{99m}Tc]Tc-iFAP en comparación con 2- ^{18}F FDG.

Gráfico 12. Subtipo molecular Luminal B + HER 2 con [^{99m} Tc]Tc-iFAP y 2-[¹⁸F]FDG



Subtipo molecular Her2+ (ver gráfico 13) muestra captación concordante en lesión mamaria como sitio de tumor primario, así como en ganglios linfático aunque de menor intensidad, no para la adenopatía supraclavicular derecha y esto esta relación por ser de menor tamaño (<8mm).

Gráfico 13. Subtipo molecular HER2+ con [^{99m} Tc]Tc-iFAP y 2-[¹⁸F]FDG

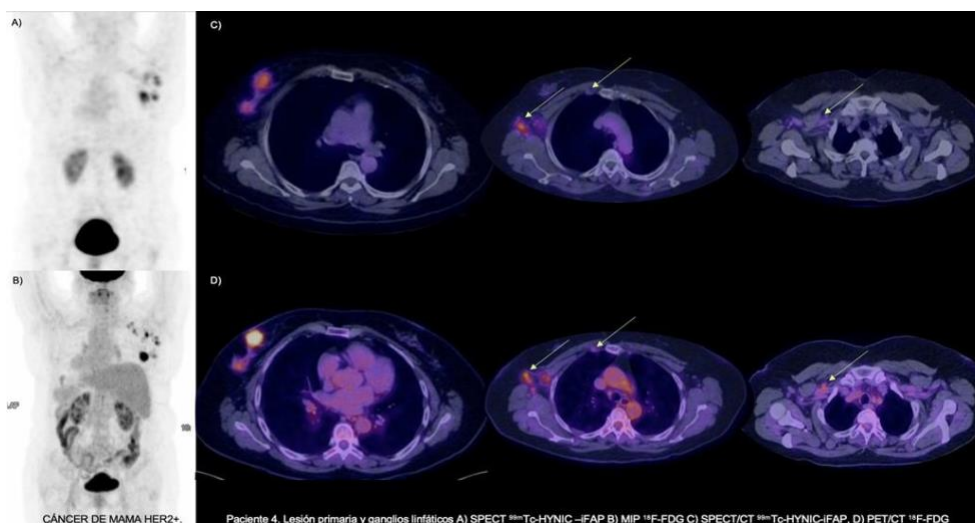
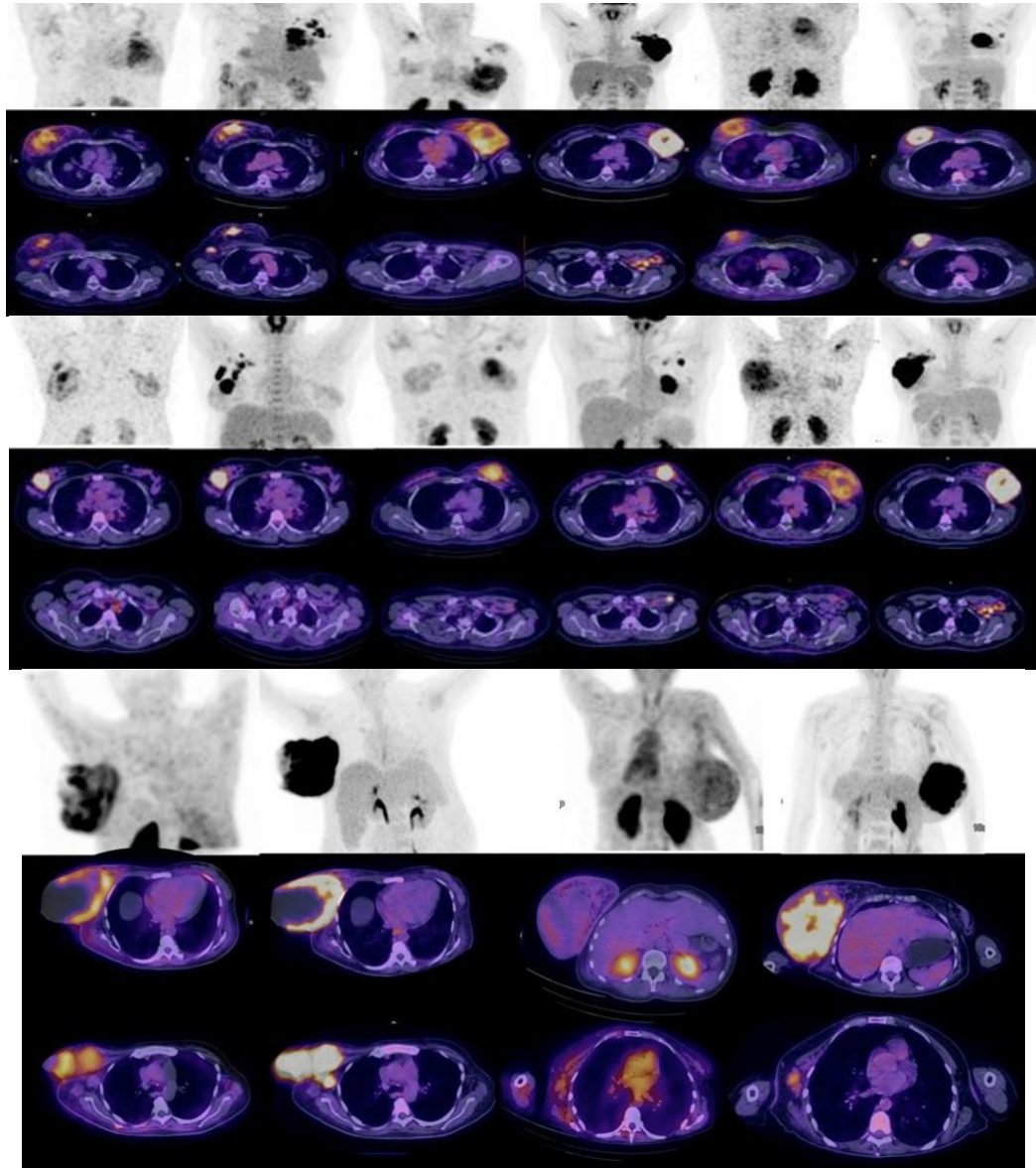
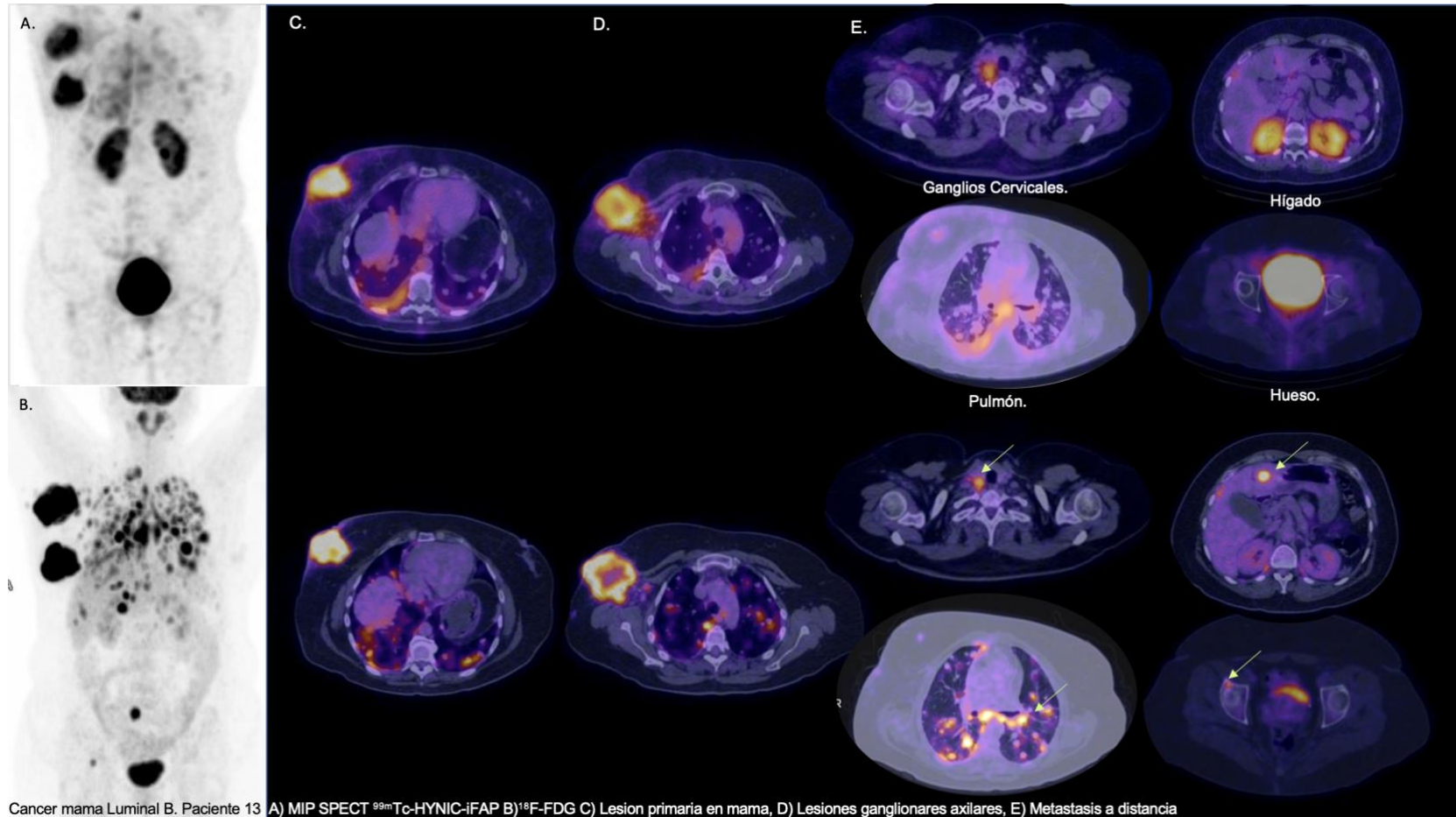


Gráfico 14. Triple negativo con [^{99m} Tc]Tc-iFAP y 2-[¹⁸F]FDG



Subtipo molecular triple negativo (ver gráfico 14) en lesiones mamarias se identifica captación y metabolismo heterogéneo entre los dos radiotrazadores por tener mayor componente quístico asociados a necrosis y el componente sólido asociado a mayor intensidad de captación, a diferencia de las lesiones ganglionares las cuales difieren en intensidad de captación.

Gráfico 15. Ejemplo paciente 13. Lesiones metastásicas a distancia valoradas con [^{99m}Tc]Tc-iFAP y 2-[¹⁸F]FDG





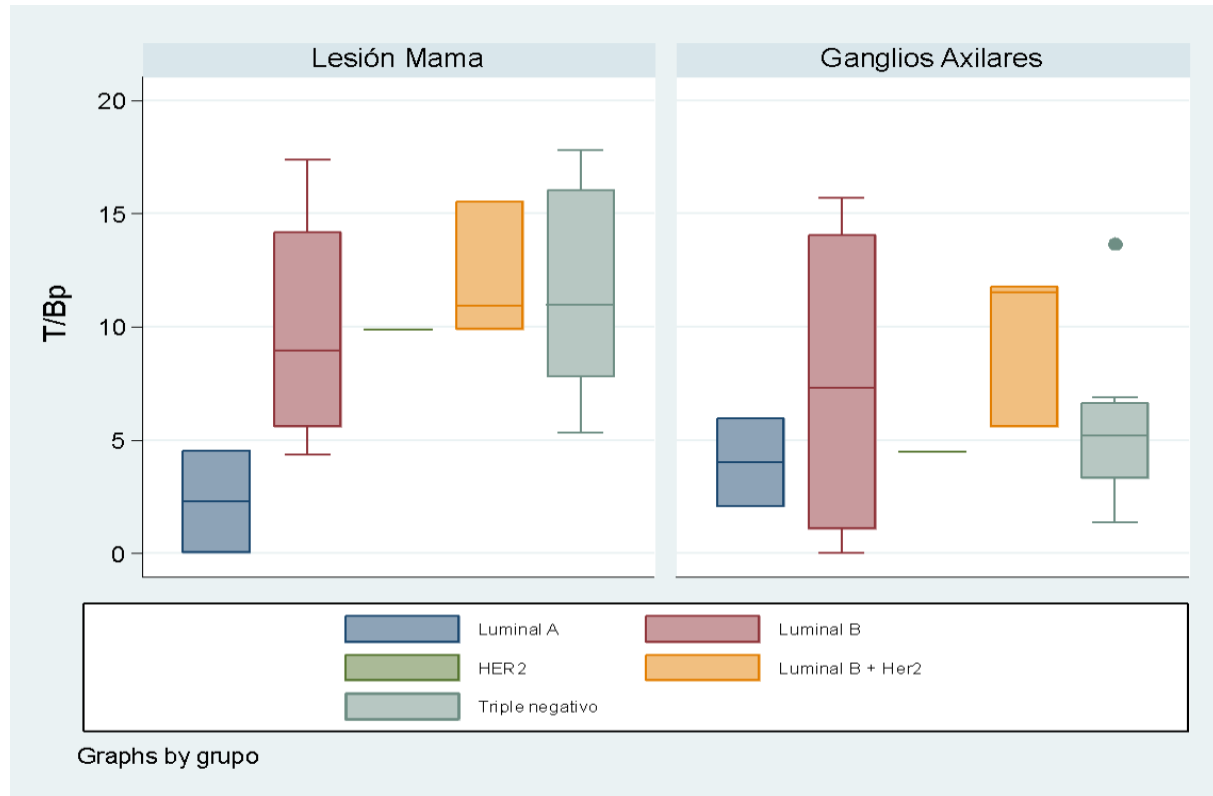
Objetivo 4.

En el análisis del TBR entre el músculo psoas con los diferentes subtipos moleculares en la lesión primaria de glándula mamaria, no se observó una correlación estadísticamente significativa con los cinco subtipos ($p=0.208$), sin embargo, se observa que los subtipos Luminal B + Her2 y Triple negativo, mostraron valores más altos de TBR con respecto a los demás subtipos. Para el caso de los ganglios axilares, tampoco se observó una correlación estadísticamente significativa del TBR entre el músculo psoas con los subtipos moleculares ($p=0.67$), como se puede ver en el gráfico 15.

Tabla 8. Correlación entre TBR Psoas ($[^{99m}\text{Tc}]Tc\text{-iFAP SPECT/CT}$) y los subtipos moleculares en lesión primaria de glándula mamaria y ganglios axilares

Subtipo molecular	n	TBR Psoas Lesión primaria de glándula mamaria	valor p	n	TBR Psoas Ganglios axilares	valor p
Luminal A	2	(2,3 ± 3,5)	0.208	2	(4,02 ± 2,79)	0.67
Luminal B	4	(9,89 ± 5,7)		4	(7,56 ± 7,67)	
HER2 enriquecido	1	(9,87)		1	(4,48)	
Luminal B + Her2	3	(12,1 ± 3,04)		3	(9,63 ± 3,5)	
Triple negativo	8	(11,6 ± 4,82)		8	(5,67 ± 3,7)	

Gráfico 16. Relación del TBR para Psoas del [99mTc]Tc-iFAP en tumor primario y ganglios linfáticos metastásicos de Cáncer de mama





9. DISCUSIÓN

La glándula mamaria se compone de una serie de conductos epiteliales bicapa polarizados que residen en un microambiente complejo compuesto por la membrana basal y otras moléculas de matriz extracelular (MEC) y varios tipos de células estromales, incluidos adipocitos, fibroblastos, células endoteliales, células madre mesenquimales, mastocitos y macrófagos entre otros.

Esta glándula, es la única entre los órganos en que la mayoría de su desarrollo y diferenciación funcional ocurren después del nacimiento, durante la pubertad y el embarazo. En respuesta al estrógeno, la progesterona y otras hormonas expresadas durante la pubertad en las mujeres, los conductos primordiales comienzan a infiltrarse en el tejido estromal circundante. Este programa de desarrollo requiere una amplia remodelación desde la MEC subyacente que rodea a las células, la proliferación de células epiteliales reguladas y la migración colectiva, hasta que los conductos abarquen toda la almohadilla de grasa, en un proceso denominado morfogénesis ramificada [41]. En muchos sentidos, la proliferación y migración coordinadas durante la ramificación es similar a la de un tumor invasivo (Figura 1).

Los fibroblastos constituyen una población celular diversa y se subdividen en 1) fibroblastos inactivos: menos tumorigénicos y que se encuentran principalmente en muestras no malignas y 2) miofibroblastos o fibroblastos asociados al cáncer (CAF) que promueven tumores que causan resistencia tumoral, recaída y fuertemente enriquecidos en tumores malignos o metastásicos [42].

Los CAF son el principal componente estromal de muchos tumores sólidos y son bien conocidos como remodeladores fenotípicos del entorno estromal; secretan un repertorio único de colágenos y elastinas, manteniendo la matriz extracelular, caracterizando así la desmoplasia; estos tienen diferentes mecanismos de

activación, como la estimulación de TGF- β 1, IL-11 y IL-1 β , IL-6 que induce la regulación positiva de los genes marcadores de fibroblastos inflamatorios (iCAF)

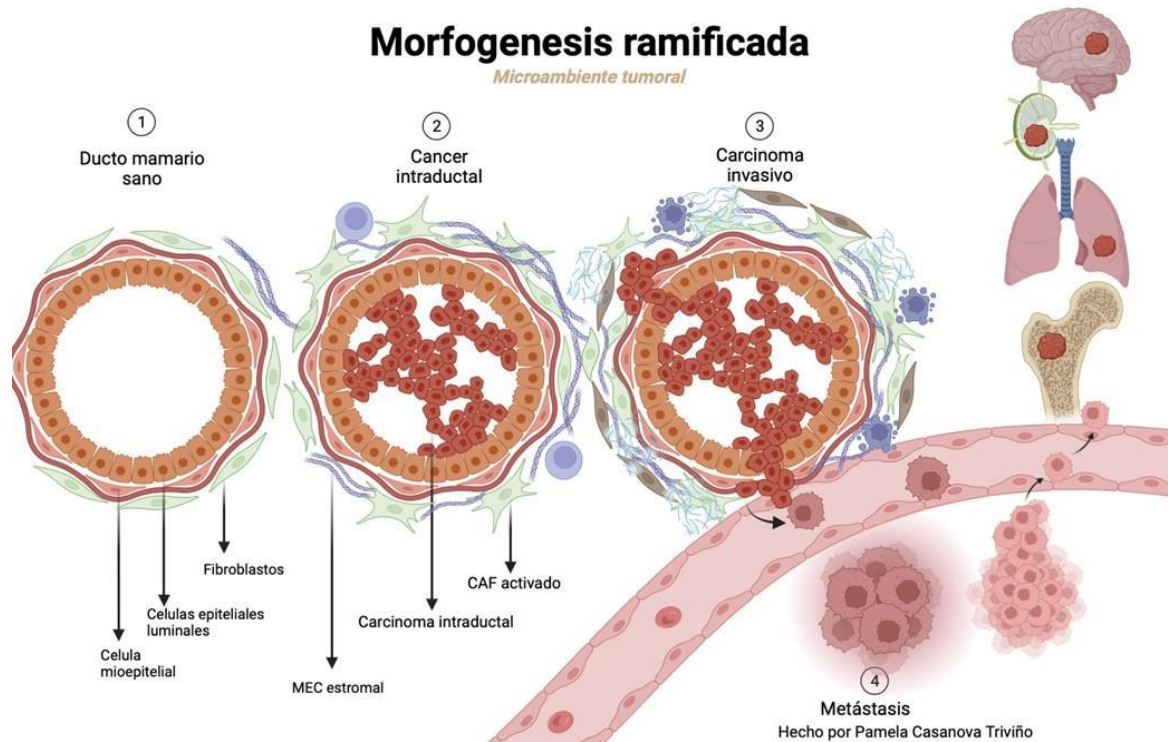


Figura 1. Morfogénesis ramificada en el cáncer y los fibroblastos asociados al cáncer.

Los marcadores de identificación específicos de CAF incluyen actina de músculo liso α (α SMA) (también conocida como ACTA2), desmina, S100A4, proteína activada por fibroblastos (FAP), expresan matrices de citoquinas proinflamatorias como IL-1 β , IL-6, IL-8, TGF- β , CXCL12 y colágeno. Estos fibroblastos generan ECM para el tránsito de antígenos potenciales, sirven como vía de migración para los leucocitos permitiendo una vigilancia inmunológica activa.

La expresión de FAP es un indicio de que la célula está expresando un fenotipo invasivo asociado a un intenso proceso de diferenciación, propio de las primeras



etapas de la carcinogénesis [43]. Durante esta fase se produce una intensa activación de vías de señalización dirigidas a promover la diferenciación de precursores celulares hacia el fenotipo de fibroblastos activados. A medida que el tumor evoluciona, el estroma cambia genética y epigenéticamente para generar el nicho apropiado para su crecimiento. La plasticidad celular permite que las células se adapten a su microambiente a través de procesos de reprogramación o morfogénesis ramificada (modificaciones fenotípicas y genotípicas) para la progresión tumoral. El microambiente inmunitario influye en el desarrollo y la progresión del cáncer de mama de acuerdo con los principios de vigilancia inmunitaria y edición inmunitaria [44]. En la fase temprana de la carcinogénesis, el microambiente inmunitario ejerce principalmente una acción antitumoral, a través del medio de citoquinas derivado de las células T CD8+ y CD4+ activadas. Por el contrario, una vez que un tumor se vuelve invasivo, la composición celular del microambiente, incluidos los fibroblastos asociados con el cáncer y el contenido de citoquinas, promueven el tumor y son "hackeadas" por las células del cáncer de mama, en este orden de ideas al volverse invasivo se pierde la expresión de FAP en las lesiones a distancia.

En el estudio de Pelon et. al.[26] también descubrieron cuatro subpoblaciones de CAFs en las metástasis de los ganglios linfáticos en el cáncer de mama, siendo los más relevantes y predominantes, CAF-S1 FAP+ y CAF-S4 FAP+, esto concuerda con nuestra investigación, dado a que se puede pensar que los ganglios linfáticos presentaban en mayor medida, acumulación de CAF-S1 y CAF-S4 donde las metástasis ganglionares de los subtipos luminales se enriquecieron principalmente en CAF-S4, mientras que los casos de HER2 y TN mostraron un predominio tanto de CAF-S1 como de CAF-S4, lo que nos llevaría a inferir que tendrán mayor captación estos dos últimos, lo que puede implicar un mayor riesgo de metástasis a distancia.

En cuanto a las metástasis a distancia encontramos que el [^{18}F]FDG es evidentemente superior al [$^{99\text{m}}\text{Tc}$]Tc-iFAP lo que concuerda con el estudio de



Mamoon et al. [45] ya que proporcionaron evidencia de que la proteína de activación de fibroblastos, codificada por FAP, se encuentra entre los genes cuya expresión es diferente en las metástasis de los ganglios linfáticos de pacientes con cáncer de mama metastásico en comparación con los tumores primarios de mama; que el ARNm de FAP está presente en cantidades significativas, cantidades disminuidas en los tejidos metastásicos de los ganglios linfáticos y órganos a distancia en comparación con los tumores primarios de mama, y además, encontraron una correlación entre la expresión del tumor primario FAP y la supervivencia general del paciente, en pacientes con ganglios linfáticos positivos pero no en pacientes con ganglios linfáticos negativos. La expresión de FAP tumoral se correlaciona con los resultados de supervivencia del paciente en cáncer de mama, en pacientes con ganglios linfáticos positivos pero no en pacientes con ganglios linfáticos negativos. Se merece la evaluación de los efectos del agotamiento genético de FAP en modelos de ratón de cáncer de mama metastásico sobre la metástasis a los ganglios linfáticos y al sistema nervioso central. La modulación de la expresión de FAP puede ser relevante para los procesos mediante los cuales las células de cáncer de mama salen de la glándula, ingresan a la vasculatura y/o los vasos linfáticos, residen en los ganglios linfáticos, evaden la eliminación inmunitaria, rompen la barrera hematoencefálica y colonizan el cerebro; en este caso evaluado, lo mismo podría sugerirse en otros órganos.

En su estudio, Kratochwil et al. demostró la captación elevada y selectiva de [^{68}Ga]-Ga-FAPI-04 en el estroma de múltiples tumores, incluidos el cáncer de mama, pulmón, colorrectal y NET [46]. Sin embargo, esta investigación demostró la obtención de imágenes del estroma tumoral con [$^{99\text{m}}\text{Tc}$]Tc-iFAP como el primer radioligando SPECT.

Los resultados mostraron que la detección de lesiones tumorales primarias con [$^{99\text{m}}\text{Tc}$]Tc-iFAP es consistente en comparación con [^{18}F]FDG, sin embargo, al detectar ganglios linfáticos comprometidos y metástasis a distancia, la superioridad de [^{18}F]FDG es clara. Este hecho puede atribuirse a la menor resolución espacial



de la técnica SPECT en el 61% de las lesiones (tamaño < 8 mm), pero no en el 39% de los tumores con dimensiones mayores de 8 mm y asociados a cáncer de mama. Así, también nuestros hallazgos se discuten desde la perspectiva de la heterogeneidad del estroma tumoral en lesiones con tamaño suficiente para ser detectadas por SPECT.

Por otro lado, el estroma tumoral hipóxico e hipoglucémico promueve sinérgicamente el fenotipo EMT en los carcinomas. Por lo tanto, los tumores en los que la expresión de GLUT1 aumenta comúnmente también tendrán una incapacidad para expresar un fenotipo EMT (invasivo) [47]. Por tanto, es probable que la falta de captación de [^{99m}Tc]Tc-iFAP en ganglios linfáticos y metástasis a distancia esté relacionada con el hecho de que en este tipo de lesiones se produce un aumento de la expresión de los receptores GLUT1 que conduce a un aumento de la glucosa metabolismo, lo que produce un aumento en la captación de [^{18}F]FDG y, al mismo tiempo, inhibe la EMT (incluida la expresión de FAP).

En el cáncer de mama este estudio mostró una correlación positiva significativa en tumor primario entre el valor de T/Bp y los subtipos moleculares, con las mayores relaciones T/Bp para los subtipos HER2+ y Luminal B HER2+. Los valores de T/Bp en cáncer de mama HER2+ mostraron una disminución significativa en las metástasis de ganglios linfáticos con respecto a la lesión primaria, lo que puede deberse a regulación cruzada, que ocurre entre las integrinas y los receptores EGFR, como HER2 [48].

En resumen, el rendimiento diagnóstico relativamente bajo de [^{99m}Tc]Tc-iFAP SPECT/CT en la detección de ganglios linfáticos y metástasis a distancia puede estar relacionado con la biología molecular del cáncer y la proporción del enriquecimiento de CAF-S1 FAP+, que no es el más abundante en lesiones metastásicas (ganglios linfáticos o metástasis a distancia). Consideramos que la expresión de FAP tiene un papel importante tanto de pronóstico como crecimiento en el tumor primario que se ve disminuida ante la inminente proliferación y migración



de las células tumorales hacia sitios distantes y depende en gran medida de la dinámica del microambiente tumoral.



10. CONCLUSIÓN

Evaluamos como estudio inicial el comportamiento por imagen molecular [^{99m}Tc]Tc-iFAP en el cáncer de mama a nivel de la lesión tumoral primaria, los ganglios linfáticos comprometidos y las metástasis a distancia; el cual evidenció que existe relación entre la expresión de la proteína activadora de fibroblastos y los diferentes subtipos moleculares en cáncer de mama, sobre todo en los que son más agresivos (Luminal B + Her2+, Her2+ puro y triple negativo) en la lesión primaria, sin embargo mostró un comportamiento heterogéneo asociado a disminución de la captación en ganglios linfáticos comprometidos y escasa a ausente en las metástasis a distancia lo que sugiere que la proteína de activación de fibroblastos (FAP) se expresa específicamente en los fibroblastos activados en el estroma tumoral de la lesión inicial tienen una expresión abundante y estable de FAP, desempeñando un papel importante en la promoción del crecimiento tumoral del primario, la invasión, la metástasis y la inmunosupresión y que esto cambia en el contexto metastásico. Dentro de los diferentes tipos de cáncer que incluimos, observamos un panorama potencial en la evaluación pronóstica del cáncer de mama de reciente diagnóstico, además de que se puede sugerir valorar en futuras investigaciones su posible rol terapéutico y así contribuir a una respuesta favorable para el tumor primario como una posible intervención en neoadyuvancia.

El [^{18}F]FDG como gold estándar continuó siendo superior al [^{99m}Tc]Tc-iFAP, para la detección de ganglios linfáticos y metástasis a distancia. Sin embargo, podemos sugerir que este radiotrazador [^{99m}Tc]Tc-iFAP no supera la valoración por imagen molecular del metabolismo glucolítico, sino que puede complementar la evaluación del cáncer de mama y establecer un papel pronóstico; además de identificar el comportamiento del microambiente tumoral; y en un futuro no tan distante unir la proteína activador de fibroblastos al fluor 18.

Este estudio presentó limitaciones dadas por el tamaño de la muestra y por ser un estudio retrospectivo.



11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sung, H, Ferlay, J, Siegel, RL, Laversanne, M, Soerjomataram, I, Jemal, A, Bray, F. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J* .
2. *n*. 2021: 71: 209- 249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
3. Antonio Maffuz-Aziz, Sonia Labastida-Almendaro, Aura Espejo-Fonseca, Sergio Rodriguez-Cuevas, Clinical and pathological features of breast cancer in a population of Mexico, *Cirugía y Cirujanos* Volume 85, Issue 3, 2017:201-207. <https://doi.org/10.1016/j.circen.2017.05.010>
4. Online Instituto Nacional de Geografía y Estadística. México 2021. Available from:https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/aproposito/2021/cancer2021_Nal.pdf
5. Tan PH, Ellis I, Allison K, et al. The 2019 World Health Organization classification of tumours of the breast. *Histopathology*. 2020;77(2):181-185. doi:10.1111/his.14091
6. Bertucci, F., Orsetti, B., Nègre, V. *et al*. Lobular and ductal carcinomas of the breast have distinct genomic and expression profiles. *Oncogene* 27, 5359–5372 (2008). <https://doi.org/10.1038/onc.2008.158>
7. Makki, Jaafar. “Diversity of Breast Carcinoma: Histological Subtypes and Clinical Relevance.” *Clinical medicine insights. Pathology* vol. 8 23-31. 21 Dec. 2015, doi:10.4137/CPath.S31563
8. Varga Z, Mallon E. Histology and immunophenotype of invasive lobular breast cancer. *daily practice and pitfalls. Breast Dis*. 2008;30:15-19. doi:10.3233/BD-2009-0278
9. Yeh IT, Mies C. Application of immunohistochemistry to breast lesions. *Arch Pathol Lab Med*. 2008;132(3):349-358. doi:10.5858/2008-132-349-AOITBL
10. Ehemann CR, Shaw KM, Ryerson AB, Miller JW, Ajani UA, White MC. The changing incidence of in situ and invasive ductal and lobular breast carcinomas. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18(6):1763–9



11. World Health Organisation. WHO Classification of Tumours of the Breast, Fourth Edition. (World Health Organization, 2012).
12. Bloom HJ, Richardson WW. Histological grading and prognosis in breast cancer; a study of 1409 cases of which 359 have been followed for 15 years. *Br J Cancer*. 1957;11(3):359-377. doi:10.1038/bjc.1957.43
13. Elston, C. W. & Ellis, I. O. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long- term follow- up. *Histopathology* 19, 403–410 (1991).
14. Perou, C., Sørlie, T., Eisen, M. *et al*. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 406, 747–752 (2000). <https://doi.org/10.1038/35021093>
15. Goldhirsch, A., Ingle, J. N., Gelber, R. D., Coates, A. S., Thürlimann, B., Senn, H. J., & Panel members. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009. *Annals of oncology*: 20 (8), 1319–1329. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdp322>
16. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, Senn HJ. Panel members- Personalizing the treatment of women with early breast cancer: Highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer. *Annals of Oncology*. 2013;24:2206–2208.
17. Al-Thoubaity, Fatma Khinaifis. “Molecular classification of breast cancer: A retrospective cohort study.” *Annals of medicine and surgery* (2012) vol. 49 44-48. 6 Dec. 2019, doi:10.1016/j.amsu.2019.11.021.
18. Lombardi A, Lazzeroni R, Bersigotti L, Vitale V, Amanti C. The Proper Ki-67 Cut-Off in Hormone Responsive Breast Cancer: A Monoinstitutional Analysis with Long-Term Follow-Up. *Breast Cancer* (Dove Med Press). 2021;13:213-217. Published 2021 Apr 7. doi:10.2147/BCTT.S305440
19. da Silva JL, Cardoso Nunes NC, Izetti P, de Mesquita GG, de Melo AC. Triple negative breast cancer: A thorough review of biomarkers. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2020;145:102855. doi:10.1016/j.critrevonc.2019.102855.



20. Lehmann BD, Bauer JA, Chen X, et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J Clin Invest*. 2011;121(7):2750-2767. doi:10.1172/JCI45014
21. Lehmann BD, Jovanović B, Chen X, et al. Refinamiento de los subtipos moleculares de cáncer de mama triple negativo: implicaciones para la selección de quimioterapia neoadyuvante. *PLoS One*. 2016;11(6):e0157368. Publicado el 16 de junio de 2016 doi:10.1371/journal.pone.0157368
22. Zgura A, Galesa L, Bratila E, Anghel R. Relationship between Tumor Infiltrating Lymphocytes and Progression in Breast Cancer. *Maedica (Bucur)*. 2018;13(4):317-320. doi:10.26574/maedica.2018.13.4.317.
23. Chen X, Song E. Turning foes to friends: targeting cancer-associated fibroblasts. *Nat Rev Drug Discov*. 2019;18(2):99-115. doi:10.1038/s41573-018-0004-1
24. Liu, T., Han, C., Wang, S. *et al*. Cancer-associated fibroblasts: an emerging target of anti-cancer immunotherapy. *J Hematol Oncol* **12**, 86 (2019). <https://doi.org/10.1186/s13045-019-0770-1>
25. Kanzaki R, Pietras K. Heterogeneity of cancer-associated fibroblasts: Opportunities for precision medicine. *Cancer Sci*. 2020;111(8):2708-2717. doi:10.1111/cas.14537.
26. Costa, A.; Kieffer, Y.; Scholer-Dahirel, A.; Pelón, F.; Bourachot, B.; Cardón, M.; Sirven, P.; Magaña, I.; Fuhrmann, L.; Bernardo, C.; et al. Heterogeneidad de fibroblastos y entorno inmunosupresor en el cáncer de mama humano. *Cancer Cell* 2018 , 33 , 463–479.
27. Sardanelli, F. et al. Magnetic resonance imaging of the breast: recommendations from the EUSOMA working group. *Eur. J. Cancer* 46, 1296–1316 (2010)
28. Gradishar WJ, Anderson BO, Abraham J, et al. Breast cancer, version 5.2021, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, et al. Early breast cancer: ESMO



- clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2019;30:1194–1220.
29. Peare R, Staff RT, Heys SD. The use of FDG-PET in assessing axillary lymph node status in breast cancer: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;123:281–290.
 30. Sun Z, Yi YL, Liu Y, et al. Comparison of whole-body PET/PET-CT and conventional imaging procedures for distant metastasis staging in patients with breast cancer: a meta-analysis. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2015;36:672–676.
 31. Caresia Aroztegui AP, Garcia Vicente AM, Alvarez Ruiz S, et al. ¹⁸F-FDG PET/CT in breast cancer: evidence-based recommendations in initial staging. *Tumour Biol.* 2017;39:1010428317728285.
 32. Groheux D, Cochet A, Humbert O, et al. ¹⁸F-FDG PET/CT for staging and restaging of breast cancer. *J Nucl Med.* 2016;57(Suppl 1):17S–26S.
 33. Kitajima K, Miyoshi Y. Present and future role of FDG-PET/CT imaging in the management of breast cancer. *Jpn J Radiol.* 2016;34:167–80.
 34. Kumar R, Chauhan A, Zhuang H, Chandra P, Schnall M, Alavi A. Clinicopathologic factors associated with false negative FDG-PET in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2006;98:267–74.
 35. Avril N, Rose CA, Schelling M, Dose J, Kuhn W, Bense S, et al. Breast imaging with positron emission tomography and fluorine-18 fluorodeoxyglucose: use and limitations. *J Clin Oncol.* 2000;18:3495–502.
 36. Hirose Y, Kaida H, Ishibashi M, Kawahara A, Kobayashi M, Hayabuchi N. Glucose transporter expression of intraductal papilloma of the breast detected by fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Jpn J Radiol.* 2011;29:217–21.
 37. Benveniste AP, Yang W, Benveniste MF, Mawlawi OR, Marom EM. Benign breast lesions detected by positron emission tomography-computed tomography. *Eur J Radiol.* 2014 Jun;83(6):919-929. doi:10.1016/j.ejrad.2014.02.010.



38. Kömek H, Can C, Güzel Y, Oruç Z, Gündoğan C, Yildirim ÖA, Kaplan İ. Erdur E, Yıldırım MS, Çakabay B. ^{68}Ga -FAPi-04 PET/CT, a new step in breast cancer imaging: a comparative pilot study with the ^{18}F -FDG PET/CT. *Ann Nucl Med*. 2021 Jun;35(6):744-752. doi: 10.1007/s12149-021-01616-5.
39. Trujillo-Benítez, D.; Luna-Gutiérrez, M.; Ferro-Flores, G.; Ocampo-García, B.; Santos-Cuevas, C.; Bravo-Villegas, G.; Morales-Ávila, E.; Cruz-Nova, P.; Díaz-Nieto, L.; García-Quiroz, J.; et al. Design, Synthesis and Preclinical Assessment of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -iFAP for In Vivo Fibroblast Activation Protein (FAP) Imaging. *Molecules* 2022, 27, 264. <https://doi.org/10.3390/molecules27010264>.
40. Lindner T, Altmann A, Krämer S, Kleist C, Loktev A, Kratochwil C, Giesel F, Mier W, Marme F, Debus J, Haberkorn U. Design and Development of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Labeled FAPI Tracers for SPECT Imaging and ^{188}Re Therapy. *J Nucl Med*. 2020 Oct;61(10):1507-1513. doi: 10.2967/jnumed.119.239731.
41. Boudreau, A., van't Veer, L. J., & Bissell, M. J. (2012). An "elite hacker": breast tumors exploit the normal microenvironment program to instruct their progression and biological diversity. *Cell adhesion & migration*, 6(3), 236–248. <https://doi.org/10.4161/cam.20880>
42. 22. Kalluri R. La biología y función de los fibroblastos en el cáncer. *Nat Rev Cancer* (2016) 16:582–98. doi: 10.1038/nrc.2016.73
43. Arora, L.; Pal, D. Remodeling of Stromal Cells and Immune Landscape in Microenvironment During Tumor Progression. *Front. Oncol.* 2021, 11, 596798.
44. Schreiber, R. D., Old, L. J. & Smyth, M. J. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science* 331, 1565–1570 (2011).
45. Mamoor S. (2021) FAP is differentially expressed in lymph node metastasis in human breast cancer. doi:[10.31219/osf.io/jt63c](https://doi.org/10.31219/osf.io/jt63c)
46. Kratochwil, C., et al. (2019). ^{68}Ga -FAPi PET/CT: Tracer Uptake in 28 Different Kinds of Cancer. *Journal of nuclear medicine : official publication,*



Society of Nuclear Medicine, 60(6), 801–805.

<https://doi.org/10.2967/jnumed.119.227967>

47. JJo, H., Lee, J., Jeon, J., Kim, S. Y., Chung, J. I., Ko, H. Y., Lee, M., & Yun, M. (2020). The critical role of glucose deprivation in epithelial-mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma under hypoxia. *Scientific reports*, 10(1), 1538. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-58124-1>
48. Javadi, S.; Zhiani, M.; Mousavi, M.A.; Fathi, M.2020 Crosstalk between Epidermal Growth Factor Receptors (EGFR) and integrins in resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors (TKIs) in solid tumors. *Eur. J. Cell Biol.* , 99, 151083