



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES
RESPIRATORIAS "ISMAEL COSÍO VILLEGAS"

**ASOCIACIÓN INMUNOHISTOQUÍMICA Y MORFOLÓGICA DEL
CÁNCER PULMONAR DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS Y
METÁSTASIS ÓSEAS POR GAMMAGRAFÍA ÓSEA SPECT/CT, UN
ANÁLISIS RETROSPECTIVO.**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN:
MEDICINA NUCLEAR E IMAGENOLÓGÍA MOLECULAR

PRESENTA:

DR. PEDRO MISAEL REYNOSA SANTILLÁN

ASESOR DE TESIS:

DR. MANLIO GERARDO GAMA MORENO.
JEFE DEL SERVICIO DE MEDICINA NUCLEAR INER.



CIUDAD DE MÉXICO, OCTUBRE 2021.



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.



Dr. Juan Carlos Vázquez García
Director de Enseñanza

Dra. María del Carmen Cano Salas
Subdirectora de Enseñanza

Dra. Dayanna Lorelly Álvarez Monter
Jefa del Departamento de Formación de Posgrado

Dr. Manlio Gerardo Gama Moreno
Jefe del Servicio de Medicina Nuclear e Imagen Molecular y Asesor de Tesis

Dr. René Garibay Virués
Profesor Titular de la Especialidad de Medicina Nuclear e Imagen Molecular

Dr. Miguel Papadakis Solís
Vocal

Dr. Luis Alberto Villalvazo Gutiérrez
Vocal

AGRADECIMIENTOS

Le agradezco infinitamente a Dios por su amor, bondad y bendiciones, por darme vida y salud para cumplir mis proyectos, y por abrirme puertas. Sin Él nada de esto hubiera sido posible; por darme la sabiduría, la alegría y motivación para llegar hasta aquí.

Este trabajo se lo dedico primeramente a mi Madre, tu esfuerzo y sacrificio no es en vano. Eres mi mejor ejemplo de temple y voluntad de acero. Gracias Mamá.

A mi padre, sé que estarías orgulloso de mí, hasta el cielo con cariño.

A mis hermanos, Marbella y Vianey, que han estado conmigo hombro a hombro, éste logro también es de ustedes.

A Ingrid, amorosa compañera que estuvo a mi lado en las tormentas y cielos estrellados, apoyo incondicional, columna que creyó en mí. Siempre te estaré agradecido, con todo mi amor para ti.

A mis tíos Tino (q. e. p. d.) y Asunción, gracias por todo su apoyo en éste caminar, su amor y cariño como mis segundos padres. Se lo dedico a ustedes.

Con todo el cariño a toda mi familia que son muchos y fueron parte de ésta historia.

A todos mis profesores y maestros del INER, Dr. Miguel Papadakis Solís, Dr. Manlio Gerardo Gama Moreno, Dr. René Garibay Virués, Dr. Luis Alberto Villalvazo Gutiérrez, gracias por creer en mí, por sus enseñanzas en mi formación como especialista, y por los pequeños y grandes consejos que me dieron.

A mis compañeros técnicos y personal administrativo del servicio de Medicina Nuclear del INER, Don Richard, Mary, Julio que nos guiaron y ayudaron en nuestra formación.

A la Dra. Ericka Sagrario Peña Mirabal y la Dra. Natalia Aguirre Vásquez, del servicio de Patología Respiratoria de éste Instituto, por su extraordinario e invaluable apoyo en el diagnóstico inmunohistopatológico realizado para éste trabajo, y el cual fue piedra angular en el desarrollo del mismo.

Gracias a las autoridades del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, noble Institución, que abrió sus puertas para mi formación como especialista, me brindó uno de los mejores regalos que da la vida: la oportunidad de aprender.

Gracias a todos aquellos que por el momento no recuerde, y que gracias a ustedes fue posible éste trabajo.

I	ÍNDICE	
II	MARCO TEÓRICO	6
2.1	GENERALIDADES DE ESTUDIOS SPECT/CT	6
2.1.1	Medicina Nuclear e Imagen Molecular en sistema óseo.....	7
2.1.2	Mecanismo de captación del radiotrazador.....	7
2.1.3	Imágenes de la enfermedad ósea metastásica.....	8
2.2	IMAGEN DE METÁSTASIS EN LA GAMMAGRAFÍA ÓSEA.....	9
2.2.1	PATRONES ATÍPICOS.....	9
2.3	GENERALIDADES DE CÁNCER PULMONAR.....	10
2.4	CLASIFICACIÓN ACTUAL DE CARCINOMA DE PULMÓN OMS 2015 ADENOCARCINOMA.....	11
2.5	CÁNCER PULMONAR Y METÁSTASIS ÓSEAS.....	12
2.6	MECANISMO FISIOPATOLÓGICO DE LAS METÁSTASIS ÓSEAS LÍTICAS Y BLÁSTICAS.....	14
2.6.1	Fisiopatología de la metástasis ósea.....	14
2.6.2	Mecanismos de metástasis osteolítica.....	14
2.6.3	Mecanismos de metástasis osteoblástica.....	15
III	MARCO DE ANTECEDENTES	16
IV	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	18
4.1	Cáncer de Pulmón y metástasis óseas.....	18
V	JUSTIFICACIÓN	19
VI	OBJETIVOS.....	20
6.1	OBJETIVO GENERAL.....	20
6.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS:.....	20
VII	HIPÓTESIS	21
7.1	HIPÓTESIS NULA.....	21
VIII	METODOLOGÍA.....	21
IX	UNIVERSO DEL ESTUDIO.....	21
X	CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	22
10.1	CRITERIOS DE INCLUSIÓN:.....	22
10.2	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:.....	22
10.3	CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:	23
XI	MATERIAL Y MÉTODOS.....	23
XII	FINANCIAMIENTO.....	23

XIII	ASPECTOS ÉTICOS.....	24
XIV	RESULTADOS.....	24
XV	DISCUSIÓN.....	38
XVI	CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	41
XVII	BIBLIOGRAFÍA	43
XVIII	ABREVIATURAS.....	48
XIX	GALERÍA DE IMÁGENES.....	50

II MARCO TEÓRICO

2.1 GENERALIDADES DE ESTUDIOS SPECT/CT

La medicina nuclear es una especialidad relativamente nueva y que cambia rápidamente. Se basa en la utilización de radiofármacos y la detección de la radiactividad para diagnosticar y tratar afecciones médicas. Desde el punto de vista del diagnóstico, este campo de imágenes proporciona una evaluación de las funciones fisiológicas de los órganos.

Al contrario de las modalidades morfológicas o estructurales de la radiología diagnóstica, como la radiografía convencional y la tomografía computarizada (CT, abreviatura del anglicismo computer tomography), la imagenología de la medicina nuclear es de naturaleza funcional ya que detecta los cambios fisiopatológicos de la enfermedad. Evalúa alteraciones fisiológicas, metabólicas y moleculares. Los estudios de medicina nuclear, incluida la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) y la tomografía por emisión de positrones (PET), brindan información útil que no se puede obtener mediante modalidades morfológicas. Recientemente, la especialidad ha acelerado el ritmo y progreso hacia nuevas formas de terapia e imagenología molecular ⁽¹⁾.

Desde el punto de vista diagnóstico, las modalidades de medicina nuclear complementan, en lugar de competir, con otras modalidades de imágenes radiológicas como CT y MRI (magnetic resonance imaging). Las anomalías anatómicas se diagnostican mejor mediante las modalidades radiológicas de alta resolución. Los estudios de medicina nuclear se utilizan de manera óptima cuando la información que se busca es principalmente de naturaleza fisiológica y bioquímica. Los procedimientos de medicina nuclear tienen muchas ventajas ya que:

1. No son invasivos y presentan un riesgo mínimo para el paciente, ya que utilizan radiofármacos que no son nefrotóxicos y no inducen una reacción alérgica (se reportó una incidencia de 0.5 por cada 100,000) ⁽³⁰⁾.
2. Tienen la capacidad de proporcionar un monitoreo continuo durante la adquisición del estudio, desde varios minutos hasta varias horas sin una dosis excesiva de radiación.

3. Proporcionar información cuantitativa cuando las imágenes adquiridas se procesan en softwares dedicados.
4. Puede proporcionar un diagnóstico más temprano, ya que los cambios fisiológicos suelen preceder a los cambios morfológicos.

2.1.1 Medicina Nuclear e Imagen Molecular en sistema óseo.

La gammagrafía ósea es la modalidad de medicina nuclear más utilizada para los trastornos esqueléticos. Para obtener una gammagrafía ósea de buena calidad, se indica al paciente que esté bien hidratado antes, durante y después de la prueba para permitir la rápida excreción del radioisótopo y disminuir la dosis de radiación. Al paciente se le inyecta por vía intravenosa 925 MBq (25 mCi) de ^{99m}Tc metilen difosfonato (MDP), u otros análogos de fosfonatos (HMDP, HDP, DPD, entre otros ⁽²⁾. Se indica al paciente que beba suficientes líquidos (1.5 a 2 L) y que orine con frecuencia. Las imágenes estáticas tardías de todo el cuerpo se obtienen 2-3 horas más tarde. La gammagrafía ósea también se puede realizar con fluoruro de sodio (^{18}F -NaF) utilizando cámaras PET y proporciona una calidad de imagen superior en comparación con la gammagrafía ósea con difosfonatos y la reemplazará progresivamente cuando esté disponible.

La gammagrafía ósea normal debe mostrar captación simétrica. En general, la simetría debe considerarse normal hasta que se demuestre lo contrario, y cualquier asimetría debe considerarse anormal hasta que se demuestre lo contrario. Normalmente, se sabe que ciertas áreas muestran una captación relativamente aumentada tanto en los grupos de edad pediátrica como en los de adultos debido a una mayor tasa de recambio óseo ⁽²⁹⁾.

2.1.2 Mecanismo de captación del radiotrazador.

La gammagrafía ósea se realiza casi exclusivamente con difosfonato marcado con ^{99m}Tc , que muestra una sensibilidad elevada para las anomalías esqueléticas. La técnica tiene la limitación de que lo visualizado por rastreo puede ser inespecífico; sin embargo, en muchas situaciones clínicas se observan patrones reconocibles de anomalías en la exploración que a menudo sugieren un diagnóstico específico.

El mecanismo de captación del radiofármaco en el hueso radica en que el difosfonato se absorbe en la superficie del hueso, con una afinidad particular por los sitios de formación de hueso nuevo en los que los cristales más pequeños tienen relativamente más superficie disponible para la interacción del trazador. La captación de difosfonato en el hueso refleja principalmente actividad osteoblástica, pero también depende de la vascularización esquelética. Por tanto, las imágenes de rastreo óseo proporcionan una visualización funcional de la actividad esquelética. Como el cambio funcional en el hueso ocurre antes que el cambio estructural macroscópico, la gammagrafía ósea a menudo detectará anomalías antes de que se vean en una radiografía. Cualquier difosfonato que no sea absorbido por el hueso se excreta a través del tracto urinario y, en un estudio normal, los riñones se visualizan claramente en la gammagrafía ósea ^(3,4).

2.1.3 Imágenes de la enfermedad ósea metastásica.

La medicina nuclear juega un papel muy importante en la evaluación de las metástasis óseas de diferentes neoplasias. Las metástasis óseas son frecuentes en el momento del diagnóstico y seguimiento de muchos tumores primarios. En general, se utilizan habitualmente cuatro modalidades principales clínicamente para evaluar el hueso. Estas modalidades incluyen radiografía simple, tomografía computarizada, gammagrafía ósea y resonancia magnética. La gammagrafía ósea es la técnica de detección más práctica y rentable para evaluar todo el esqueleto. Además, la gammagrafía ósea es muy sensible para detectar la enfermedad. Sin embargo, existe una tasa variable de falsos positivos al evaluar las lesiones en ciertas localizaciones, particularmente en la columna y en aquellas confinadas a la médula ósea. El PET que utiliza fluoruro de sodio (¹⁸F-NaF) se evalúa cada vez más para la detección de metástasis óseas y varios estudios han demostrado que es más sensible que la gammagrafía ósea MDP. A diferencia de la gammagrafía ósea con difosfonatos, el PET con ¹⁸F-NaF muestra una mejor sensibilidad para lesiones osteolíticas más pequeñas. Imagen 1.

2.2 IMAGEN DE METÁSTASIS EN LA GAMMAGRAFÍA ÓSEA

Patrón de metástasis óseas en cáncer pulmonar.

El patrón más común y típico de metástasis óseas es el de múltiples focos distribuidos aleatoriamente de captación aumentada, generalmente en el esqueleto axial siguiendo la distribución de la médula ósea, incluida la cintura escapular, con una afectación relativamente menos extensa de los arcos costales. Las metástasis a los huesos periféricos de las extremidades son raras.

2.2.1 PATRONES ATÍPICOS

Lesión solitaria.

La metástasis solitaria ocurre en el esqueleto axial y apendicular en porcentajes variables de pacientes con cáncer. Estas lesiones suelen ser asintomáticas y no se sospecha clínicamente. Menos de la mitad de estas lesiones están presentes en radiografías. Estos hechos enfatizan aún más la importancia de obtener una gammagrafía ósea de todo el esqueleto en pacientes con cáncer. La incidencia de malignidad en lesiones solitarias varía según la ubicación. La incidencia es mayor en las vértebras y baja en el cráneo y las extremidades ⁽⁴⁾.

Lesiones hipocaptantes.

Las lesiones fotopénicas o hipocaptantes en la gammagrafía ósea se observan en tumores agresivos, por lo general mieloma múltiple y carcinoma de células renales, por tener un comportamiento de morfología o lesiones líticas no captantes ⁽⁴⁾.

Patrón difuso.

Todo el esqueleto axial puede verse afectado por una carga de células tumorales de enfermedad metastásica avanzada, lo que provoca una mayor extracción de radiofármaco. Este patrón también debe diferenciarse de otras causas de captación aumentada de manera difusa en el esqueleto o el “super scan”, como el hiperparatiroidismo y otras enfermedades metabólicas de los huesos que también muestran una captación anormal que se extiende al cráneo, la mandíbula y la longitud variable de los huesos largos, además de esqueleto axial. El “super scan” secundario a metástasis muestra un aumento de la captación que generalmente se limita al esqueleto axial ⁽⁴⁾. Imagen 2.

2.3 GENERALIDADES DE CÁNCER PULMONAR

De acuerdo a datos de Globocan 2020, se estima que el cáncer pulmonar ocupa el 2º lugar de prevalencia y el 1º en mortalidad a nivel mundial (FIGURA 1). A su vez, el sistema de clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2015 para los tumores de pulmón incorpora avances recientes en los aspectos clínicos, radiológicos, histológicos y genéticos del cáncer de pulmón ⁽⁵⁾. El subtipo histopatológico exacto del cáncer de pulmón se ha vuelto cada vez más importante en la última década con el descubrimiento de nuevas opciones terapéuticas que se dirigen específicamente a ciertos tipos de cánceres de pulmón.

El adenocarcinoma es el subtipo histológico más común de cáncer de pulmón. Microscópicamente, las células de adenocarcinoma son grandes y de forma cúbica, columnar o poligonal con nucléolos prominentes. Estos tumores malignos generalmente surgen de las células que recubren los bronquiolos distales y los alvéolos y se ven a simple vista como nódulos sólidos lobulados bien circunscritos rodeados por pulmón, con tumores que varían en tamaño desde menos de 10 mm de diámetro hasta el tamaño de todo el pulmón. La cicatrización que a menudo se asocia con el adenocarcinoma produce retracciones en las superficies pleurales adyacentes.

La clasificación del adenocarcinoma ha cambiado significativamente según la clasificación de la OMS de 2015 ⁽⁶⁾. Los adenocarcinomas invasivos se clasifican además según el patrón de crecimiento predominante, como lepidico, acinar, papilar, sólido o micropapilar. El término carcinoma de células bronquioloalveolares ya no se utiliza. En cambio, el patrón lepidico se usa para describir el crecimiento de células neoplásicas a lo largo de los tabiques alveolares sin alteración de la arquitectura y sin evidencia de invasión linfovascular o pleural. Los tumores que muestran un patrón lepidico predominante (es decir, bronquioloalveolar) pero que contienen componentes invasivos se clasifican como adenocarcinoma lepidico. Los términos adenocarcinoma *in situ* (AIS) y adenocarcinoma mínimamente invasivo (MIA) se han introducido para describir lesiones pequeñas con un patrón lepidico puro y predominante que tienen una tasa de curación del 100% con resección ^(5,6).

2.4 CLASIFICACIÓN ACTUAL DE CARCINOMA DE PULMÓN OMS 2015 ADENOCARCINOMA

Neoplasia maligna epitelial con diferenciación glandular.

- a. Lepidico: constituido por neumocitos tipo II. Crece a lo largo de la superficie de las paredes alveolares, con área invasiva de más de 5 mm.
- b. Acinar: estructura glandular con lumen central rodeado por células tumorales.
- c. Papilar: crecimiento papilar de células neoplásicas glandulares a lo largo de un núcleo fibrovascular.
- d. Micropapilar: crecimiento en pequeños nidos papilares sin núcleo fibrovascular.
- e. Sólido: patrón predominante sin evidencia de patrón lepidico, acinar, papilar o micropapilar. Si el patrón sólido es del 100 %, deben haber, al menos, 5 o más células productoras de mucina por cada dos campos de alto poder, comprobadas con tinción de histoquímica.
- f. Invasivo mucinoso: corresponde al antes denominado “carcinoma bronquioloalveolar” mucinoso con morfología columnar o de células caliciformes con abundante mucina

intracitoplasmática. Además del patrón lepidico, también puede presentarse con otros patrones.

- g. Coloide: muestra abundante mucina reemplazando los espacios aéreos.
- h. Fetal: estructura histológica semejante a tejido pulmonar fetal. Puede ser de alto o bajo grado.
- i. Entérico: estructura histológica semejante al adenocarcinoma colorrectal.
- j. Adenocarcinoma mínimamente invasivo: adenocarcinoma solitario, de tamaño igual o menor de 3 cm, con patrón lepidico, no mucinoso predominante y con invasión de hasta 5 mm en dimensión máxima.
- k. Lesiones preinvasivas: hiperplasia adenomatosa atípica: proliferación atípica localizada de neumocitos tipo II o células de Clara, de hasta 0.5 cm en dimensión máxima.
- l. Adenocarcinoma *in situ*: adenocarcinoma localizado, usualmente no mucinoso, de hasta 3 cm en dimensión máxima, que crece a lo largo de estructuras alveolares preexistentes, en un patrón lepidico puro, sin invasión estromal ni vascular ⁽⁷⁾.

2.5 CÁNCER PULMONAR Y METÁSTASIS ÓSEAS.

Se desconoce la incidencia exacta de metástasis óseas, pero se estima que 350,000 personas mueren anualmente con metástasis óseas en los Estados Unidos, y probablemente dos o tres veces éste número si también se incluyen pacientes de la Unión Europea y Japón ⁽⁸⁾. Además, una vez que los tumores hacen metástasis en los huesos, por lo general son incurables. Las consecuencias de la metástasis ósea suelen ser devastadoras. Las metástasis osteolíticas pueden causar dolor intenso, fracturas patológicas, hipercalcemia potencialmente mortal, compresión de la médula espinal y otros síndromes de compresión nerviosa. Los pacientes con metástasis osteoblásticas tienen dolor óseo y fracturas patológicas debido a la mala calidad del hueso producido por los osteoblastos. Por todas estas razones, la metástasis ósea es una complicación grave y costosa del cáncer ⁽²⁸⁾.

Las metástasis se han caracterizado como osteolíticas u osteoblásticas. Esta clasificación en realidad representa dos extremos de un continuo en el que se produce la desregulación del proceso normal de remodelación ósea.

Varios factores explican la frecuencia de metástasis ósea. El flujo sanguíneo es alto en las áreas de la médula roja, lo que explica la predilección de las metástasis en esos sitios. Además, las células tumorales producen moléculas adhesivas que las unen a las células del estroma de la médula y a la matriz ósea. Estas interacciones adhesivas hacen que las células tumorales aumenten la producción de factores angiogénicos y factores de resorción ósea que mejoran aún más el crecimiento tumoral en el hueso. El hueso también es un gran depósito de factores de crecimiento inmovilizados, incluido el factor de crecimiento transformante b, los factores de crecimiento similares a la insulina I y II, los factores de crecimiento de fibroblastos, los factores de crecimiento derivados de plaquetas, las proteínas morfogenéticas óseas y el calcio. Estos factores de crecimiento, que se liberan y activan durante la resorción ósea, proporcionan un terreno fértil en el que pueden crecer las células tumorales. Esta “hipótesis de la semilla y el suelo” del mecanismo de la metástasis ósea fue propuesta por primera vez por Stephan Paget en 1889 ^(9, 10) y está respaldada por hallazgos en modelos animales de metástasis ósea.

La identificación de un diagnóstico más preciso ayudará a desarrollar un plan terapéutico con base en el escenario del paciente, según la practica emergente de la “medicina personalizada”. Recientemente, el inhibidor de la tirosina quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), gefitinib, fue aprobado en Japón y Estados Unidos para el tratamiento del NSCLC. El fundamento original para su uso fue la observación de que el EGFR se expresa más abundantemente en el tejido del carcinoma de pulmón que en el pulmón normal adyacente ⁽¹⁰⁾. Sin embargo, la expresión de EGFR detectada por inmunohistoquímica no es un predictor eficaz de la respuesta al gefitinib ⁽¹¹⁾, pero ha demostrado ser clave la identificación de la expresión de éstos receptores y mutaciones para la terapia blanco. El perfil molecular de muestras de cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) tiene un profundo impacto en la elección de la terapia ⁽¹²⁾.

2.6 MECANISMO FISIOPATOLÓGICO DE LAS METÁSTASIS ÓSEAS LÍTICAS Y BLÁSTICAS

2.6.1 Fisiopatología de la metástasis ósea.

Las células tumorales primarias invaden el tejido normal circundante produciendo enzimas proteolíticas, que atraviesan las paredes de los pequeños vasos sanguíneos del tejido normal o de los inducidos por el tumor y entran en la circulación ⁽³¹⁾. Luego pueden ingresar a los sinusoides de canal ancho de la cavidad de la médula ósea y se colocan para convertirse en metástasis óseas. Las células cancerosas deben poseer ciertas propiedades para que esto ocurra. Deben tener la capacidad de migrar a través de la pared sinusoidal, invadir el estroma de la médula, generar su propio riego sanguíneo y viajar a la superficie del hueso endóseo. En este sitio, estimulan la actividad de los osteoclastos u osteoblastos, determinando así si la metástasis ósea posterior es osteolítica u osteoblástica. Cada uno de estos pasos implica interacciones moleculares importantes entre las células tumorales y las células huésped normales, y cada uno es un objetivo potencial para el desarrollo de fármacos diseñados para anular el proceso metastásico ⁽⁸⁾ (Figura 2).

2.6.2 Mecanismos de metástasis osteolítica.

El péptido PTHrP es el principal mediador de la activación de los osteoclastos, y la expresión de PTHrP es mayor cuando las células tumorales están presentes en el sitio óseo metastásico que cuando están presentes en sitios de tejidos blandos ⁽³²⁾. Los experimentos de hibridación han demostrado que las metástasis óseas del cáncer de mama expresan niveles más altos de PTHrP que las células que han hecho metástasis en los tejidos blandos o que están presentes en el sitio primario. Es probable que sea el mediador de la destrucción ósea en la mayoría de los otros cánceres osteolíticos ⁽³³⁾.

RANKL y enfermedad ósea osteolítica. La PTHrP estimula la actividad de los osteoclastos al estimular la producción de la citocina RANKL (receptor activador del ligando del factor nuclear κ B), que se une y activa su receptor, RANK, que es expresado por los osteoclastos. La producción de RANKL por las células del estroma es un mediador común final de la actividad de los osteoclastos que es estimulado por varios factores. Muchos investigadores han

informado que las células tumorales expresan RANKL en el microambiente óseo. Algunos estudios han demostrado que la destrucción ósea se previene mediante el tratamiento con OPG, un “receptor señuelo” soluble para RANKL. OPG bloquea la asociación de RANKL, así como otros ligandos, con RANK. Aunque esto aún no se ha documentado de manera convincente (Figura 3).

2.6.3 Mecanismos de metástasis osteoblástica.

Uno de los mediadores mejor estudiados es el factor de crecimiento ubicuo endotelina-1, que estimula la formación de hueso y la proliferación de osteoblastos en cultivos de órganos óseos. La endotelina-1 está aumentada en la circulación de pacientes con metástasis osteoblásticas y cáncer de próstata y también es expresada por líneas celulares de cáncer de mama que causan metástasis osteoblásticas ⁽³⁴⁾. Se ha demostrado que tanto la proliferación de osteoblastos como la metástasis ósea son inhibidas *in vivo* por los antagonistas del receptor de endotelina A ⁽³⁵⁾.

Las interacciones entre las células tumorales y los osteoclastos provocan no solo la activación de los osteoclastos y la posterior destrucción ósea, sino también un crecimiento y comportamiento agresivos de las células tumorales. La producción del péptido relacionado con la hormona paratiroidea (PTHrP) por las células tumorales activa los osteoblastos para producir RANKL (activador del receptor del ligando del factor nuclear κ B) y regular negativamente la osteoprotegerina (OPG). Esto activa los precursores de los osteoclastos, lo que conduce a la osteólisis. La osteólisis conduce a la liberación de factores de crecimiento derivados del hueso, incluido el factor de crecimiento transformante- β (TGF- β) y el factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF1), y aumenta el calcio extracelular (Ca²⁺). La señalización a través de estas vías promueve la proliferación de células tumorales y la producción de PTHrP. También podrían estar implicadas otras citocinas, como la interleucina (IL)-1, IL-6, IL-11 e IL-18 (no mostradas). Hay muchas dianas terapéuticas en este ciclo, incluida la PTHrP, las interacciones del factor de crecimiento-receptor y la vía de transducción de señales de TGF- β . Los bisfosfonatos se encuentran actualmente en el mercado, mientras que los anticuerpos de osteoprotegerina y PTHrP se encuentran en ensayos clínicos ⁽⁸⁾ (Figura 4).

III MARCO DE ANTECEDENTES

Conceptualmente, las imágenes por medicina nuclear del hueso se pueden fechar a mediados de la década de 1920, cuando la noción de elementos que buscan hueso evolucionó a partir de la observación clínica de la osteomielitis relacionada con el radio y la necrosis ósea (Blum 1924; Hoffman 1925). Poco después del exitoso aislamiento de los Curie, se procesó el radio para producir materiales autoluminosos que se pintarían en las esferas de los relojes y en los paneles de instrumentos. Durante la pintura de tales materiales radiactivos con pinceles pequeños, los trabajadores habitualmente apuntaban la punta del pincel entre sus labios, y esto provocaba una ingestión crónica y la posterior deposición ósea de elementos radiactivos peligrosos, que eventualmente causaban efectos nocivos (Hoffman 1925). La teoría inicial era que el depósito óseo de radio era causado por la fagocitosis de las células reticuloendoteliales en la médula ósea, pero pronto se descubrió que el propio hueso acumula activamente radioelementos (Martland 1926). Esto fue confirmado más tarde por Treadwell et al. (1942), quien demostró mediante radioautografía que el ^{89}Sr (Estroncio ^{89}Sr), un elemento de búsqueda de hueso emisor beta, estaba depositado tanto en tejidos normales como en sarcomas.

Transcurrieron dos décadas hasta que, con el advenimiento del contador de energía gama (γ), el escáner gama (γ) y los buscadores emisores de energía gama (γ) como ^{47}Ca (Calcio ^{47}Ca) y ^{85}Sr (Estroncio ^{85}Sr), se abrió una nueva era de imágenes óseas nucleares. En 1961 Gynning et al. detectó las metástasis espinales del cáncer de mama mediante el recuento externo de la distribución in vivo de ^{85}Sr . Ese mismo año se publicó la primera gammagrafía ósea fotográfica que mostraba una acumulación selectiva de ^{85}Sr en el sitio de metástasis con fractura en el radio (Fleming et al. 1961). Por otro lado, Corey et al. (1961), utilizando ^{47}Ca y ^{85}Sr , mostró la posibilidad de detectar patología ósea mediante escaneo óseo

antes de que se manifestaran los cambios radiográficos. Sin embargo, la exploración de ⁴⁷Calcio resultó poco práctica debido a la alta energía (1.31 MeV) de su rayo gamma principal. En consecuencia, se consideró que el ⁸⁵Estroncio era el radionúclido de elección para la exploración ósea, aunque también tiene los inconvenientes de una vida media física prolongada (65 días) y una emisión gamma de energía relativamente alta de 513 keV. Charkes (1969) sugirió que ⁸⁷Estroncio podría superar estas deficiencias. La vida media física de ⁸⁷Estroncio es de sólo 2.8 h, lo que permite la administración segura de una dosis mayor con mayor actividad en el hueso. Por otro lado, el ¹⁸F-NaF (fluoruro de sodio), otro elemento de búsqueda de hueso ya estaba en uso (Blau et al. 1962). Este es un producto de ciclotrón que posee una mayor avidéz por el hueso que el estroncio, con aproximadamente el 50% de la dosis inyectada incorporada en el hueso. Emite un positrón que crea, por reacción de aniquilación con un electrón libre, dos rayos gamma que tienen una energía de 511 keV que es adecuada para la detección. Una vez su alto costo de producción y su corta vida media física (1.83 h) impidieron la popularización, pero estos problemas se resolvieron con el desarrollo de un ciclotrón económico, compacto y fácilmente manejable. Se espera que la disponibilidad inmediata de ¹⁸F-FDG y PET-CT contribuya de manera significativa a la obtención de imágenes nucleares, especialmente en oncología ⁽¹³⁻¹⁵⁾.

Mientras tanto, Subramanian y McAfee (1971) introdujeron compuestos marcados con tecnecio-99m (^{99m}Tc) como potentes agentes de gammagrafía ósea. El tecnecio-99m es un radiotrazador ideal para la mayoría de las gammagrafías con una vida media física corta (6.02 h), un solo rayo gamma de energía óptima (140 keV), bajo costo de producción y fácil disponibilidad (Harper et al. 1965; Richards 1960). La primera preparación fue sal de trifosfato de ^{99m}Tc, pero pronto fue reemplazada sucesivamente por polifosfato de ^{99m}Tc, pirofosfato de ^{99m}Tc, difosfonatos de ^{99m}Tc y finalmente ^{99m}Tc-difosfonato de metileno (MDP) (Castronovo y Callahan 1972; Subramanian et al. 1972, 1975; Citrin et al. 1975; Fogelman et al. 1977). Con el desarrollo integrado de una familia de radiofármacos ideales y sistemas de cámaras gamma de alta tecnología equipados con un dispositivo de colimación eficiente con software y posteriormente SPECT, la gammagrafía ósea está ahora firmemente establecida como el método de imágenes nucleares más utilizado y altamente gratificante. Además, la gammagrafía de médula ósea y el PET con ¹⁸F-FDG ya mencionada se han agregado a las grandes series existentes de modalidades de imagen del sistema musculoesquelético con una viabilidad diagnóstica casi ilimitada, que es completamente no invasiva ^(16,17).

IV PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

4.1 Cáncer de Pulmón y metástasis óseas.

El cáncer de pulmón es la primera causa de muerte relacionada con el cáncer entre hombres y mujeres en todo el mundo ⁽¹⁸⁾. El esqueleto es el sitio más común de metástasis del cáncer, y las complicaciones esqueléticas de las metástasis óseas presentan un desafío importante en el manejo de la enfermedad ⁽¹⁹⁾. Y las metástasis óseas son las que se presentan más frecuentes en cáncer de pulmón en aproximadamente 15-40% ⁽²⁰⁾. Existen pocos estudios sobre la influencia de la histología del cáncer de pulmón en la frecuencia y características de la metástasis ósea, y todavía menos estudios que correlacionen el papel de los marcadores inmunohistoquímicos y mutacionales mediante secuenciación de nueva generación con afectación con las mismas.

La evaluación de las lesiones óseas metastásicas es fundamental para mejorar el pronóstico del paciente y determinar el plan terapéutico. La gammagrafía ósea es una modalidad de rutina para detectar la afectación ósea y la estadificación clínica del cáncer de pulmón en el momento de la presentación ⁽²¹⁾. Sin embargo, en la etapa inicial de la enfermedad, las lesiones pueden permanecer invisibles en ausencia de una respuesta osteoblástica. Además, la captación del marcador en traumatismos, fracturas en curación, neoplasias benignas y enfermedades degenerativas, puede dar lugar a resultados falsos positivos ⁽²²⁾.

El análisis inmunocitoquímico del adenocarcinoma de pulmón muestra tinción positiva para la presencia del factor de transcripción tiroideo-1, una característica que ayuda a distinguir el adenocarcinoma primario de pulmón del adenocarcinoma metastásico de mama o tracto gastrointestinal. Debido a la disponibilidad de nuevos agentes terapéuticos dirigidos y

efectivos, varias sociedades profesionales recomiendan ahora las pruebas moleculares para las mutaciones del receptor del factor de crecimiento epidérmico y los reordenamientos de la quinasa del linfoma anaplásico del adenocarcinoma de pulmón ⁽¹¹⁾.

V JUSTIFICACIÓN

Actualmente no existen trabajos publicados en la literatura médica, ni dentro de la comunidad neumo-oncológica ni de medicina nuclear que aborden la relación que existe entre la presencia de metástasis óseas (evaluado por gammagrafía ósea) con las distintas presentaciones morfológicas del cáncer pulmonar y sus mutaciones de población mexicana. Y al menos no se han realizado trabajos de investigación que aborden a ésta población, en el que se estudie la asociación existente entre tipo morfológico de adenocarcinoma y su región de afectación ósea metastásica (esqueleto axial, apendicular o ambos).

Se han publicado estudios en otros países, principalmente anglosajones y asiáticos, en los que se utilizaron otras variables a nombrar: metástasis cerebrales, hepáticas, piel y óseas, como el realizado por el equipo que encabeza el Dr. Joshua Bauml et al., pero con una perspectiva de determinantes pronósticos del EGFR y KRAS en cáncer pulmonar; y el realizado por el Dr. Hideshi Sugiura et al, quien tiene un enfoque de predictor de supervivencia ^(23,24).

Este trabajo puede representar una pauta para futuros trabajos de investigación en el que se aporten datos que brinden información y complementen la aquí detallada. Puede ser el parteaguas para nuevas líneas de investigación nacional e internacional.

La finalidad de este trabajo es la de analizar datos en población mexicana. Determinando la frecuencia de metástasis óseas en pacientes que presentan mutaciones en TTF1, NAPSINA, CK7, P40 y EGFR, ALK, KRAS, TP53, BRAF, NRAS, ERBB2, AKTI, PIIK3CA, KIT, la asociación que existe entre el patrón morfológico y metástasis óseas, las mutaciones más frecuentes en pacientes con metástasis óseas y la localización más frecuente de las metástasis óseas en

gammagrafía (axial, apendicular, ambas) por mutación presente, realizado en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas”.

VI OBJETIVOS

6.1 OBJETIVO GENERAL.

Determinar la relación que existe entre los pacientes con metástasis óseas por gammagrafía en cáncer de pulmón de células no pequeñas y sus mutaciones inmunohistoquímicas, que se atendieron en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas” en el periodo del primero de enero al 31 de diciembre del 2018.

6.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Determinar la frecuencia de metástasis óseas en pacientes que presentan mutaciones en TTF1, NAPSINA, CK7, P40 y EGFR, ALK, KRAS, TP53, BRAF, NRAS, ERBB2, AKTI, PIIK3CA, KIT.
- Describir la asociación entre el patrón morfológico y metástasis óseas demostradas por gammagrama óseo.
- Conocer las mutaciones más frecuentes en pacientes con metástasis óseas.
- Determinar la localización más frecuente de las metástasis óseas en gammagrafía (axial, apendicular, ambas) por mutación presente.

VII HIPÓTESIS

La presencia de mutaciones y el tipo histológico en el cáncer pulmonar está relacionada con la presencia de metástasis óseas detectables por gammagrama óseo.

7.1 HIPÓTESIS NULA

La presencia de mutaciones y determinación de tipo histológico en el cáncer pulmonar no está relacionada con la presencia de metástasis óseas.

VIII METODOLOGÍA

Tipo de estudio:

Estudio retrospectivo, descriptivo y transversal.

IX UNIVERSO DEL ESTUDIO

Pacientes con gammagrama óseo con técnica híbrida de SPECT/CT, fusión de imagen molecular (SPECT) y técnica imagen morfológica (CT), solicitados por los servicios clínicos de neumología, y realizados en el Servicio de Medicina Nuclear del Instituto Nacional de

Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, en un periodo comprendido del 1ro de enero de 2018 y 31 de diciembre de 2018.

X CRITERIOS DE SELECCIÓN

10.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Pacientes con diagnósticos histopatológicos de cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) o cáncer de pulmón de células pequeñas (SCLC) con datos completos de estadificación del tumor.
- Criterios mínimos de perfil mutacional que incluya TTF1, NAPSINA, CK7, P40 y EGFR, ALK, KRAS, TP53, BRAF, NRAS, ERBB2, AKTI, PIIK3CA, KIT.
- Gammagramas óseos con técnica de SPECT/CT realizados de primera vez entre 1 de enero de 2018 y 31 de diciembre 2018.
- Ambos sexos.
- Mayores de 18 años.

10.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Neoplasia con primario conocido en otros órganos diferentes a pulmón.
- Gammagrama de seguimiento con metástasis ósea conocida (seguimiento). Estudios de segunda vez o más.
- Gammagramas óseos por otras neoplasias conocidas.
- Pacientes con material de biopsia insuficiente para análisis molecular o muestra sin disponibilidad de bloques de parafina para procesamiento de biopsia.

- Mujeres embarazadas.
- Menores de 18 años.

10.3 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:

- Pacientes con reporte gammagráfico indeterminado.
- Pacientes clínicamente inestables al momento del estudio.
- Pacientes que no cumplen con criterios de inclusión.

XI MATERIAL Y MÉTODOS

Para el diseño de este estudio se realiza una investigación retrospectiva en una población de 232 pacientes con cáncer de pulmón que consultaron en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas” entre 1ro de enero de 2018 y 31 de diciembre de 2018. Se utilizó la Clasificación de los patrones morfológicos en la tinción hematoxilina y eosina (H&E) (The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors). Tinciones de inmunohistoquímica realizadas en la plataforma automatizada Roche VENTANA® para los biomarcadores CK7, Napsina, TTF1 y P40 (Positivo/Negativo), a través de la información clasificada en una base de datos diseñada por el servicio de patología de este instituto. Se realizó una revisión exhaustiva de todos los archivos con reportes físicos de gammagramas óseos con SPECT/CT realizados en el servicio de medicina nuclear de este Instituto en el periodo previamente mencionado.

Los estudios de gammagrafía ósea se adquirieron en un equipo SIEMENS Symbia T2® híbrido de dos detectores y CT de dos cortes del servicio de Medicina Nuclear e Imagen Molecular del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas.

XII FINANCIAMIENTO

Sin financiamiento externo, sin conflictos de interés.

XIII ASPECTOS ÉTICOS

En base a que la recolección y clasificación de datos fue de naturaleza retrospectiva-observacional (descriptivo-transversal), se cumplió con las regulaciones actuales: “Todos los procedimientos estarán de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud”.

Título segundo, capítulo I, Artículo 17, Sección I, investigación sin riesgo, no requiere consentimiento informado.

Toda la información manejada en esta investigación es de carácter retrospectivo, por tanto, se cumplen con los aspectos éticos de privacidad y confidencialidad de los pacientes, y sus datos personales no serán motivo de publicación actual o en algún futuro.

XIV RESULTADOS

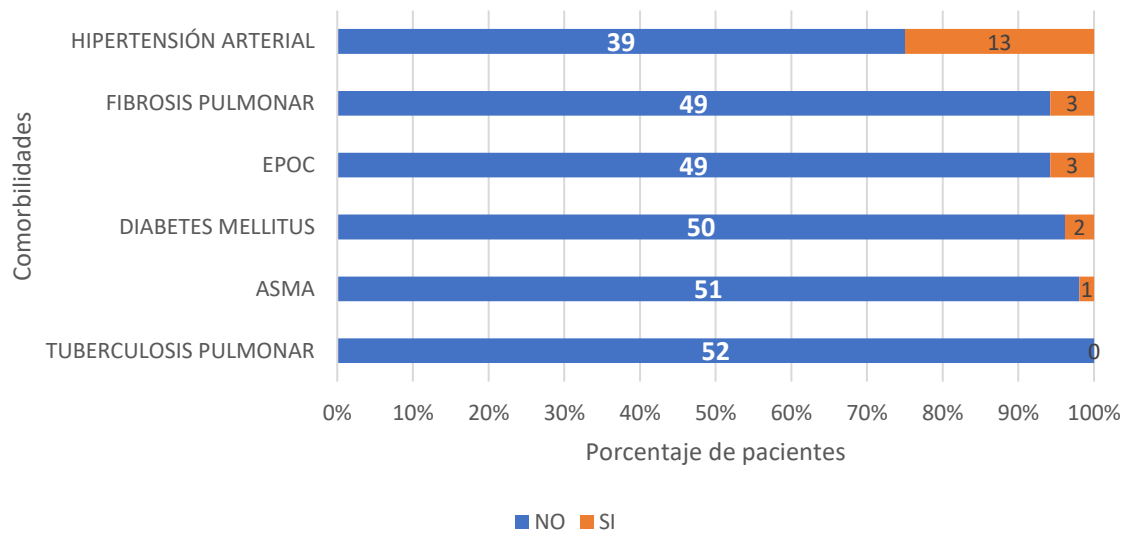
- **Descriptivo.**

Se realizó un estudio de tipo descriptivo transversal analítico en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias durante el periodo del 1º de enero al 31 de diciembre de 2018 en donde se incluyeron pacientes con diagnóstico de cáncer pulmonar de células no pequeñas. El objetivo general fue identificar a aquellos con metástasis óseas, así como el tipo de mutaciones identificadas mediante inmunohistoquímica.

La muestra comprendió 232 pacientes de los cuales en 52 se demostró metástasis óseas. La relación hombre mujer fue 1:1, la mediana de edad al momento del diagnóstico fue de 62 años (entre 24-87 años).

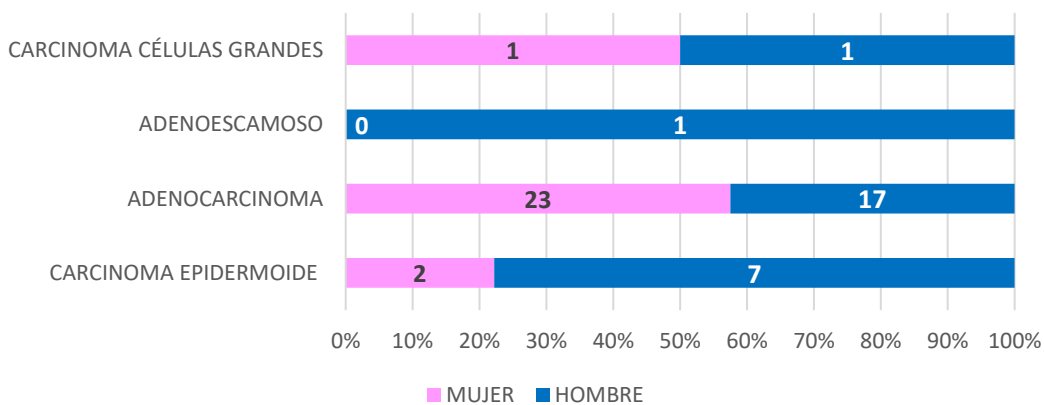
En cuanto a las comorbilidades el 25% reportó padecer hipertensión arterial, el 5.8% EPOC, 5.8% fibrosis pulmonar, 3.8% diabetes mellitus, 1.9% asma y ninguno reportó padecer tuberculosis pulmonar (GRÁFICA 1).

GRÁFICA 1. Prevalencia de comorbilidades en pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias durante el 2018 (n=52)

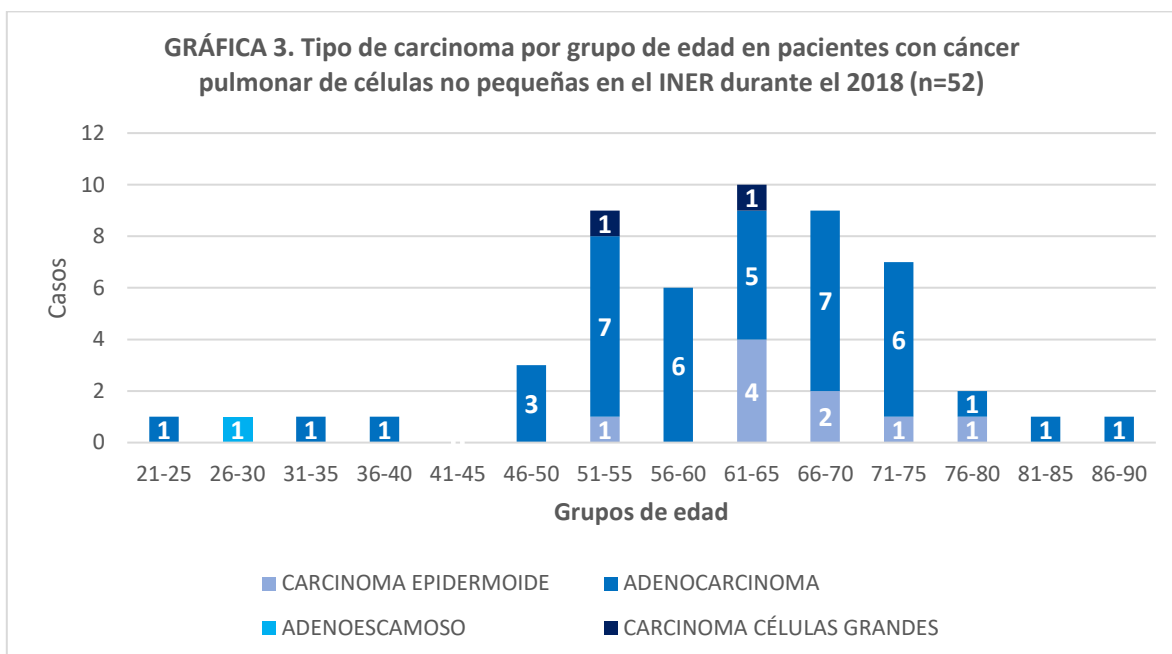


En cuanto al tipo de carcinoma, el adenocarcinoma fue el más frecuente con el 76.92% (40), seguido del carcinoma epidermoide con el 17.31% (9), el carcinoma de células grandes con el 3.85% (2) y finalmente el adenoescamoso con el 1.92% (1) (GRÁFICA 2).

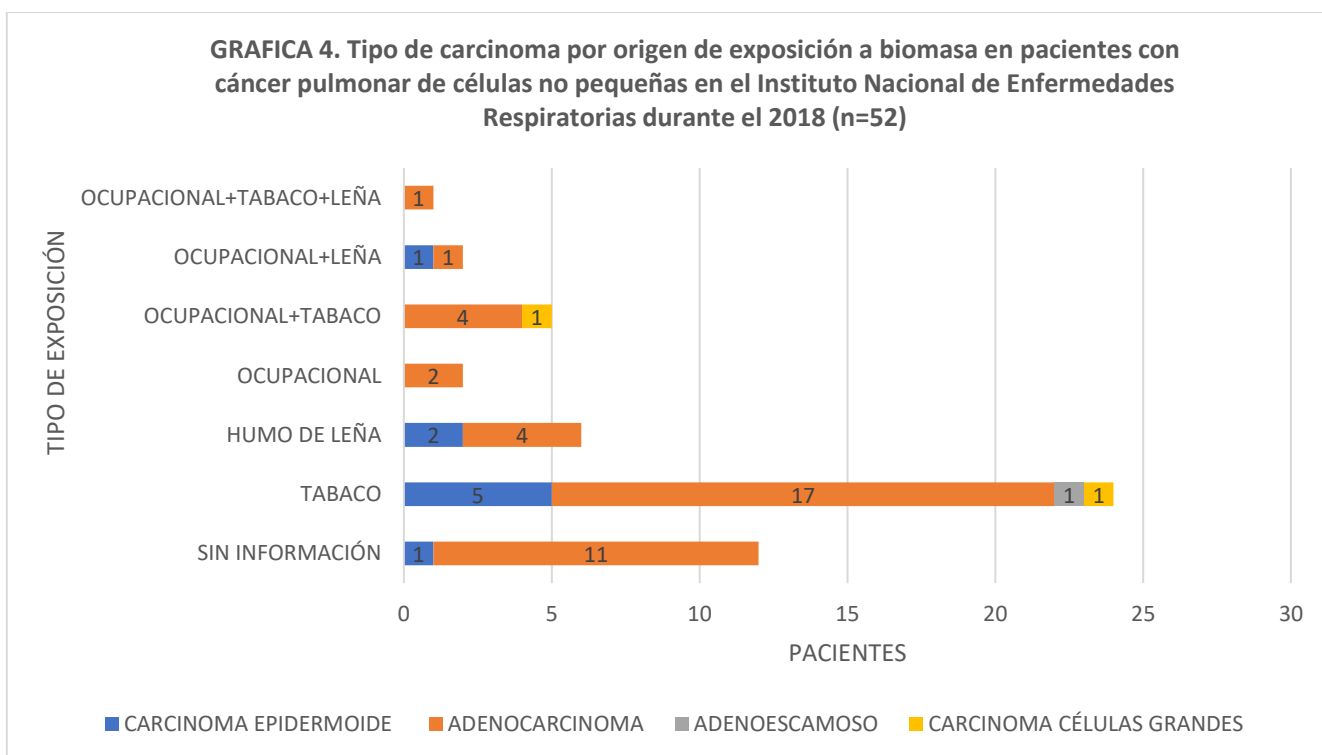
GRÁFICA 2. Tipo de carcinoma encontrado por sexo en pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas en el INER durante el 2018 (n=52)



La presencia de carcinoma pulmonar fue más frecuente entre los 46 y 75 años siendo el adenocarcinoma el más frecuente (GRÁFICA 3).



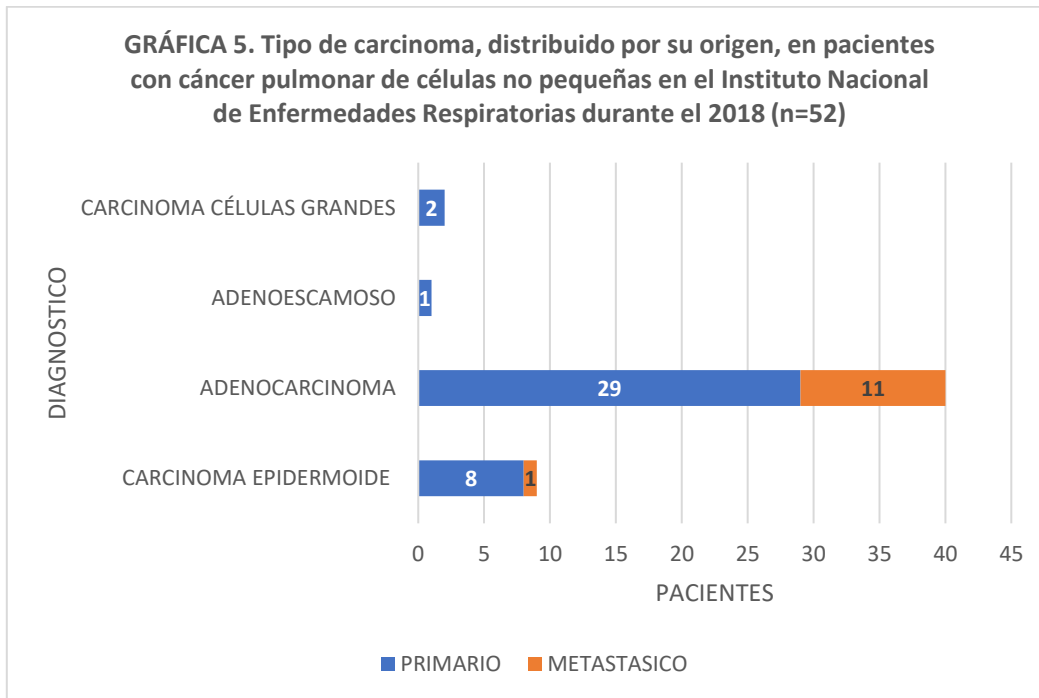
La exposición a tabaco fue el origen de exposición a biomasa más frecuente con el 46% (24).



- Describir la asociación entre el patrón morfológico y metástasis óseas.

El 77% (40) de los carcinomas fue de tipo primario por lo que el 23% (12) fue de tipo metastásico.

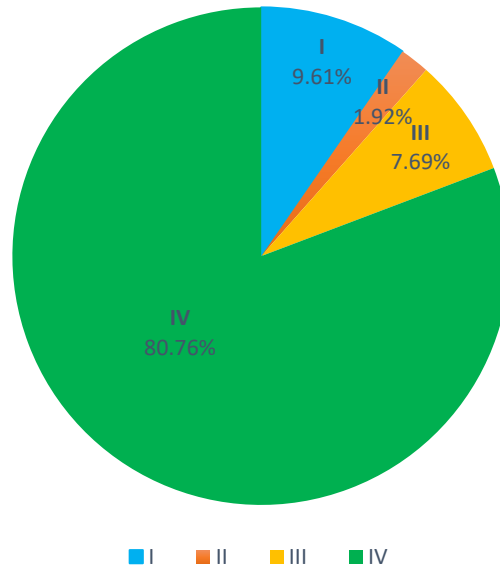
Dentro de los metastásicos, el adenocarcinoma fue el más frecuente con el 91.6% (11).



No se encontró una diferencia entre presentar carcinoma de origen primario del metastásico en su distribución por sexo.

El 80.76% de los carcinomas se encontraba en estadio clínico IV, el estadio III con el 7.69%, el II con el 1.92% y el estadio I con 9.61%.

GRÁFICA 6. Estadio clínico del carcinoma en pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas en el INER durante el 2018 (n=52)



- Conocer las mutaciones más frecuentes y su relación en pacientes con metástasis óseas.
- Determinar la localización más frecuente de las metástasis óseas (axial, apendicular, ambas) por mutación presente.

De los 52 individuos estudiados, en 26 se encontraron metástasis por gammagrafía de los cuales el 92.3% se encontraron de manera axial y apendicular, seguido de solo axial con el 7.7% y ninguno se encontró de manera apendicular exclusiva.

LOCALIZACION	PACIENTES CON METS		%
		AXIAL	2
	APENDICULAR	0	0.0
	AXIAL Y APENDICULAR	24	92.3
	TOTAL	26	100.0

En el 96% de los pacientes con metástasis la edad de diagnóstico fue ≥ 46 años.

EDAD	PACIENTES CON METS		
	≤ 45	1	3.84615385
	≥ 46	25	96.1538462
			0
	TOTAL	26	

De las comorbilidades más frecuentes en pacientes con metástasis fueron la hipertensión arterial, seguido de la fibrosis pulmonar, diabetes mellitus, asma y EPOC.

COMORBILIDADES	PACIENTES CON METS		%
	TUBERCULOSIS PULMONAR	0	0.0
	ASMA	1	3.8
	DIABETES MELLITUS	2	7.7
	EPOC	1	3.8
	FIBROSIS PULMONAR	3	11.5
	HIPERTENSIÓN ARTERIAL	8	30.8

El 76% de los pacientes con metástasis presentó adenocarcinoma seguido del carcinoma epidermoide con el 19.23% y carcinoma de células grandes con el 3.85%.

MORFOLOGIA	PACIENTES CON METS		%
	CARCINOMA EPIDERMOIDE	5	19.23
	ADENOCARCINOMA	20	76.92
	ADENOESCAMOSO	0	0.00
	CARCINOMA CÉLULAS GRANDES	1	3.85
TOTAL	26		

El subtipo más frecuente en el adenocarcinoma fue el acinar, seguido de sólido, micropapilar y lepidico respectivamente.

PATRONES MORFOLÓGICOS IDENTIFICADOS POR SUBTIPO DE ADENOCARCINOMA							
	LEPIDICO	ACINAR	PAPILAR	MICROPAPILAR	SOLIDO	CÉLULAS EN ANILLO SELLO	CÉLULAS CLARAS
ADENOCARCINOMA	21%	62%	3%	33%	51%	5%	5%
A	(8)	(24)	(1)	(13)	(20)	(2)	(2)

Se detectaron 39 pacientes con adenocarcinoma con patrones morfológicos diversos incluso en uno mismo con los siguientes más frecuentes: 62% patrón acinar, 51% patrón sólido y 33% micropapilar.

Se establece mediante la asociación de marcadores de inmunohistoquímica que el diagnóstico histopatológico pertenece a la estirpe indicada, y no se trata de carcinomas de origen fuera de pulmón o metastásicos como un depósito secundario de otra neoplasia. Por tanto, los patrones morfológicos más frecuentes en los pacientes estudiados se reflejan en la tabla y se utilizan para asociación metastásica con gammagrafía.

MARCADORES INMUNOHISTOQUIMICOS IDENTIFICADOS POR TIPO DE CARCINOMA				
	TTF1	NAPSINA	CK7	P40
CARCINOMA EPIDERMÓIDE	0	0	2	9
ADENOCARCINOMA	33	26	39	0
ADENOESCAMOSO	0	0	0	1
CARCINOMA CÉLULAS GRANDES	1	0	1	0

- Se encontró que en los pacientes con carcinoma epidermoide el 100% (9) presentó marcadores inmunohistoquímicos en P40 y en el 22% (2) CK7.
- Se encontró que en los pacientes con adenocarcinoma el 100% (9) presentó marcadores inmunohistoquímicos en CK7, 84.6% en TTF1 y en 66.7% NAPSINA.
- Se encontró que en los pacientes con adenoescamoso el 100% (1) presentó marcador inmunohistoquímico en P40.

- Se encontró que en los pacientes con carcinoma de células grandes el 50% (1) presentó marcador inmunohistoquímico en TTF1 y 50% (1) en CK7.
- Por tanto, la identificación de los biomarcadores P40, CK7, TTF1 y NAPSINA, representan factores de alto riesgo.

Con los resultados del análisis de datos se realiza la siguiente relación y se identifican las mutaciones presentes en cada uno de los patrones morfológicos. De los pacientes que tuvieron carcinoma epidermoide, 2 presentaron mutaciones en EGFR, 8 en TP53 Y 1 en ERBB2. Pacientes con adenocarcinoma, 16 presentaron mutaciones en EGFR, 21 en TP53, 6 en KRAS y 8 en ERBB2. Pacientes con patrón adenoescamoso, solamente 1 presento mutaciones en TP53, y 1 en ERBB2. Pacientes con carcinoma de células grandes, 1 presentó mutación en TP53, 1 en KRAS y 1 en ERBB2.

IDENTIFICACIÓN DE MUTACIONES POR SECUENCIACIÓN DE NUEVA GENERACIÓN (NSG)										
	EGFR	ALK	ROSE1	TP53	KRAS	BRAS	NRAS	ERBB2	AKTI	KIT
CARCINOMA EPIDERMOIDE	2	0	0	8	0	0	0	1	0	0
ADENOCARCINOMA	16	0	0	21	6	0	0	8	0	0
ADENOESCAMOSO	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0
CARCINOMA CÉLULAS GRANDES	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0

- Entre los 9 pacientes que presentaron carcinoma epidermoide, en 8 se encontró mutación en TP53, en 2 mutación en EGFR y en 1 ERBB2.
- Entre los 39 pacientes que presentaron adenocarcinoma, en 21 se encontró mutación en TP53, en 26 mutación en EGFR, en 8 mutación en ERBB2 y en 6 mutación en KRAS.
- Entre el único paciente con tumoración de tipo adenoescamoso se encontró mutación en TP53 y en ERBB2.
- Entre los 2 pacientes que presentaron carcinoma de células grandes, en 1 se encontró mutación en TP53, en 1 mutación en KRAS y en 1 ERBB2.

A continuación, se describe la relación por tipo histológico/mutación, y el exón afectado.

INTERPRETACIÓN

EGFR		EXONES				
		18	19	20	21	20,21
CARCINOMA EPIDERMOIDE	2	0	0	1	1	0
ADENOCARCINOMA	16	1	5	4	5	1

- Entre los pacientes con carcinoma epidermoide y mutación en EGFR se encontraron alteraciones en los exones 20 y 21.
- Entre los pacientes con adenocarcinoma y mutación en EGFR se encontraron alteraciones en los exones 18, 19, 20 y 21.

TP53		EXON		
		4	4,6	4,7
CARCINOMA EPIDERMOIDE	8	8	0	0
ADENOCARCINOMA	21	19	1	1
ADENOESCAMOSO	1	1	0	0
CARCINOMA CÉLULAS GRANDES	1	1	0	0

- Entre 8 pacientes con carcinoma epidermoide y mutación en TP53 se encontró alteración en el exón 4.
- Entre 21 pacientes con adenocarcinoma y mutación en TP53 se encontraron alteraciones en los exones 4, 6 y 7.

- En un paciente con carcinoma adenoescamoso y mutación en TP53 se encontró alteración en el exón 1.
- En un paciente con carcinoma de células grandes y mutación en TP53 se encontró alteración en el exón 1.

KRAS		EXON
		2
ADENOCARCINOMA	6	6
CARCINOMA CÉLULAS GRANDES	1	1

- Entre 6 pacientes con adenocarcinoma y mutación en KRAS se encontró alteración en el exón 2.
- Entre 6 pacientes con carcinoma de células grandes y mutación en KRAS se encontró alteración en el exón 2.

ERBB2		EXON
		20
CARCINOMA EPIDERMÓIDE	1	1
ADENOCARCINOMA	8	8
ADENOESCAMOSO	1	1
CARCINOMA CÉLULAS GRANDES	1	1

- En un paciente con carcinoma epidermoide y mutación en ERBB2 se encontró alteración en el exón 20.
- En 8 pacientes con adenocarcinoma y mutación en ERBB2 se encontró alteración en el exón 20.

- Determinar la incidencia de metástasis óseas en pacientes que presentan marcadores positivos para TTF1, NAPSINA, CK7, P40 y mutaciones en EGFR, ALK, KRAS, TP53, BRAF, NRAS, ERBB2, AKTI, PIIK3CA, KIT.

			METÁSTASIS ÓSEA		
INMUNOHISTOQUÍMICA			SI	NO	TOTAL
	TTF1		17	17	34
	NAPSINA		14	12	26
	CK7		21	21	42
	P40		5	5	10
MUTACIONES	EGFR		7	11	18
	ALK		0	0	0
	KRAS		4	3	7
	TP53		16	15	31
	BRAF		0	0	0
	NRAS		0	0	0
	ERBB2		6	5	11
	AKTI		0	0	0
	PIIK3CA		2	0	2
	KIT		0	0	0
	TOTAL		26	26	

Para determinar la relación que existe entre los pacientes con metástasis óseas por cáncer de pulmón de células no pequeñas y sus mutaciones detectadas por inmunohistoquímica, que se atendieron en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias en el periodo del 1 de

enero al 31 de diciembre del 2018 se realizó un estudio de tipo transversal analítico por lo que se calculó la razón de momios para la prevalencia para la variable dependiente (metástasis óseas) y las variables independientes (mutaciones).

Se encontró asociación entre los marcadores TTF1, NAPSINA, CK7, P40, y también en las mutaciones KRAS y TP53 con las metástasis óseas, sin embargo, al calcular los intervalos de confianza para determinar la precisión de los resultados se encontró que ninguno tuvo significancia estadística por lo que estos resultados no podrían reflejar de manera absoluta la posible asociación entre estas mutaciones y las metástasis óseas. Una de las posibles explicaciones puede ser el tamaño de muestra, sin embargo, este podría ser un precedente para la realización de un estudio que abarque un periodo de estudio más amplio en donde se puedan identificar a un mayor número de pacientes.

		METÁSTASIS ÓSEA			
		SI	NO		
MARCADORES	TTF1	SI	17	17	34
		NO	9	9	18
	NAPSINA	SI	14	12	26
		NO	12	14	26
	CK7	SI	21	21	42
		NO	5	5	10
	P40	SI	5	5	10
		NO	21	21	42
MUTACIONES	EGFR	SI	7	11	18
		NO	19	15	34
	KRAS	SI	4	3	7
		NO	22	23	45
	TP53	SI	16	15	31
		NO	10	11	21
	ERBB2	SI	6	5	11
		NO	20	21	41
	PIIK3CA	SI	2	0	2
		NO	24	26	50
TOTAL		26	26	52	

RMP	IC 95%	Chi cuadrado de Mantel-Haenszel
1.00	0.319, 3.135	0.08
1.36	0.4575, 4.05	0.3018
1.00	0.2518, 3.972	0.12
1.00	0.2518, 3.972	0.12
0.50	0.1568, 1.61	1.333
1.39	0.2795, 6.952	0.1619
1.17	0.3872, 3.556	0.07834
1.26	0.3314, 4.79	0.1131
	0	

Chi cuadrado corregida de Yates

Chi cuadrado corregida de Yates

LOCALIZACIÓN	FRECUENCIA	TTF1	NAPSINA	CK7	P40	EGFR	ALK	KRAS	TP53	BRAF	NRAS	ERBB2	AKTI	PIIK3CA	KIT
AXIAL	2	1	0	2	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	0
AXIAL Y APENDICULAR	24	8	14	19	5	7	0	3	15	0	0	6	0	1	0
APENDICULAR	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

XV DISCUSIÓN

El avance tecnológico ha traído consigo el desarrollo de instrumentación médica en todos los campos. A pesar de que los estudios gammagráficos no son nuevos, el aumento de los servicios de medicina nuclear en las distintas instituciones ha permitido mejorar abordaje y apoyo diagnóstico en pacientes con distintas neoplasias, entre ellas el cáncer de pulmón.

El empleo usual de los abordajes por medicina nuclear se está expandiendo de forma acelerada, en particular a medida que las nacientes tecnologías de imagen como tomografía por emisión de positrones (PET/CT), la tomografía computarizada por emisión de fotón único/tomografía computarizada (SPECT/CT) y resonancia magnética/tomografía por emisión de positrones (PET/RM) siguen perfeccionando la precisión de la detección, ubicación y caracterización de las enfermedades.

El progreso reciente en las disciplinas biomoleculares, como biología celular, genética y proteómica, con el apoyo disciplinario de inmuno-histo-patología, han impulsado el desarrollo de mejores técnicas para detectar y tratar enfermedades basadas en el perfil personal de los pacientes, una perspectiva a la que se le ha llamado medicina personalizada. El avance de la medicina personalizada se verá enriquecido por la investigación que nos brinde un mejor entendimiento de las vías moleculares normales y patológicas; mayor entendimiento de los mecanismos por los que dan lugar a las enfermedades individuales; y una mejor predicción de las respuestas de un paciente individual al tratamiento. No obstante, este proceso es complejo y lento. El aprovechamiento de los recursos de medicina nuclear tiene el potencial de acelerar, simplificar y disminuir los costos de planear y dar una mejor atención médica, y facilitar la implementación del manejo personalizado.

Actualmente no existe evidencia en la literatura médica y científica, de estudios que aborden las distintas mutaciones por técnicas modernas de inmunohistoquímica y secuenciación de nueva generación (NSG: secuenciación de paneles de genes, secuenciación completa del exoma y la secuenciación completa del genoma) y la relación existente entre las metástasis óseas por gammagrafía de la enfermedad neoplásica pulmonar. De ahí radica la trascendencia de este estudio.

En el presente estudio el adenocarcinoma fue el más frecuente con el 76.92% (40), seguido del carcinoma epidermoide con el 17.31% (9), el carcinoma de células grandes con el 3.85% (2) y finalmente el adenoescamoso con el 1.92%, lo cual es concordante con las investigaciones ya reportadas por Chute-Greenberg et al ⁽²⁶⁾.

En cuanto a edad, la presencia de carcinoma pulmonar fue más frecuente entre los 46 y 75 años siendo el adenocarcinoma el que encabeza la lista. La exposición a tabaco fue el origen de exposición a biomasa más linealmente relacionado, con el 46% (24). El 50% de los pacientes con metástasis tenía antecedente de tabaquismo.

De las comorbilidades más frecuentes en pacientes con metástasis fueron la hipertensión arterial, seguido de la fibrosis pulmonar, diabetes mellitus, asma y EPOC.

El 80.76% de los carcinomas se encontraba en estadio clínico IV, el estadio III con el 7.69%, el II con el 1.92% y el estadio I con 9.61%. esto datos concuerdan con el estadiaje de la AJCC y su relación con la presencia de metástasis óseas ⁽²⁷⁾. De los 52 individuos estudiados, que cumplieron los criterios de inclusión, en 26 se encontraron metástasis por gammagrafía de los cuales el 92.3% se encontraron de manera axial y apendicular, seguido de solo axial con el 7.7% y ninguno se encontró de manera apendicular exclusiva.

En el 96% de los pacientes con metástasis la edad de diagnóstico fue ≥ 46 años.

El 76% de los pacientes con metástasis presentó adenocarcinoma seguido del carcinoma epidermoide con el 19.23% y carcinoma de células grandes con el 3.85%.

En cuanto a los patrones morfológicos identificados por tipo de carcinoma se detectaron 39 pacientes con adenocarcinoma con patrones morfológicos diversos incluso en uno mismo con los siguientes más frecuentes: 62% patrón acinar, 51% patrón sólido y 33% micropapilar.

El análisis de la relación de los marcadores inmunohistoquímicos identificados por tipo de carcinoma Se encontró que en los pacientes con carcinoma epidermoide el 100% (9) presentó marcadores inmunohistoquímicos en P40 y en el 22% (2) CK7. En los pacientes con adenocarcinoma el 100% (9) presentó marcadores inmunohistoquímicos en CK7, 84.6% en TTF1 y en 66.7% NAPSINA. Los pacientes con adenoescamoso el 100% (1) presentó

marcador inmunohistoquímico en P40. Los pacientes con carcinoma de células grandes el 50% (1) presentó marcador inmunohistoquímico en TTF1 y 50% (1) en CK7.

La relación morfológica con las mutaciones identificadas mediante técnica de Secuenciación de Nueva Generación (NSG) se observó que entre los 9 pacientes que presentaron carcinoma epidermoide, en 8 se encontró mutación en TP53, en 2 mutación en EGFR y en 1 ERBB2. Entre los 39 pacientes que presentaron adenocarcinoma, en 21 se encontró mutación en TP53, en 26 mutación en EGFR, en 8 mutación en ERBB2 y en 6 mutación en KRAS. Entre el único paciente con tumoración de tipo adenoescamoso se encontró mutación en TP53 y en ERBB2. Entre los 2 pacientes que presentaron carcinoma de células grandes, en 1 se encontró mutación en TP53, en 1 mutación en KRAS y en 1 ERBB2.

EGFR. Entre los pacientes con carcinoma epidermoide y mutación en EGFR se encontraron alteraciones en los exones 20 y 21. En los pacientes con adenocarcinoma y mutación en EGFR se encontraron alteraciones en los exones 18, 19, 20 y 21.

TP53. Entre 8 pacientes con carcinoma epidermoide y mutación en TP53 se encontró alteración en el exón 4. Entre 21 pacientes con adenocarcinoma y mutación en TP53 se encontraron alteraciones en los exones 4, 6 y 7. En un paciente con carcinoma adenoescamoso y mutación en TP53 se encontró alteración en el exón 1. En un paciente con carcinoma de células grandes y mutación en TP53 se encontró alteración en el exón 1.

KRAS. Entre 6 pacientes con adenocarcinoma y mutación en KRAS se encontró alteración en el exón 2. Entre 6 pacientes con carcinoma de células grandes y mutación en KRAS se encontró alteración en el exón 2.

ERBB2. En un paciente con carcinoma epidermoide y mutación en ERBB2 se encontró alteración en el exón 20. En 8 pacientes con adenocarcinoma y mutación en ERBB2 se encontró alteración en el exón 20.

XVI CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

La gammagrafía ósea es de gran utilidad para identificar metástasis óseas en aquellos pacientes con cáncer pulmonar. Es una herramienta útil para la clasificación M en el sistema TNM, y debe realizarse en todos los pacientes al momento que son diagnosticados con neoplasia pulmonar, como parte de un abordaje integral.

La técnica SPECT/CT ha demostrado tener alta sensibilidad y especificidad para la detección de enfermedad ósea metastásica, toda vez que se han desarrollado técnicas y radiofármacos que permiten aumentar ésta precisión diagnóstica como el PET/CT con ^{18}F -NaF por mencionar algunos. El tiempo ha demostrado que aquellos estudios que en su momento fueron vanguardia actualmente son rutina, y debemos estar a la altura en adoptar éstas modalidades.

A pesar de que los resultados aquí expresados no han demostrado tener significancia estadística por el número de muestra, los mismos son congruentes con la literatura internacional y manifiestan la misma tendencia en su presentación. No obstante, el valor agregado ha sido el empleo de técnicas de secuenciación por tipo morfológico e inmunohistoquímica de las mutaciones exonales presentes en los diferentes casos del presente trabajo.

Por los resultados del presente estudio se sugiere la realización de gammagrafía ósea a todos los pacientes diagnosticados con cáncer pulmonar pero especialmente a aquellos pacientes con los subtipos y caracterización de: adenocarcinoma y EGFR con alteraciones en los exones 19, 20 y 21, adenocarcinoma con TP53 y mutación en el exón 4, carcinoma epidermoide TP53 con mutación en el exón 4, adenocarcinoma y carcinoma de células grandes con KRAS y mutación en el exón 6, adenocarcinoma con ERBB2 y mutación en el exón 20, por su fuerte relación con la presencia de enfermedad ósea metastásica de predominio axial y apendicular al momento del diagnóstico, y por la predisposición de agresividad ósea que representa la presencia de estas mutaciones en estos patrones morfológicos.

Estos hallazgos pueden ser útiles para orientar la vigilancia temprana de la detección de metástasis óseas o las intervenciones en grupos vulnerables para mejorar la calidad de vida y la supervivencia del paciente.

Se recomienda dar continuidad al desarrollo de ésta investigación, la cual permita tener una evidencia robusta en muestra, y arrojar más luz del comportamiento de ésta enfermedad que ocupa los primeros lugares en mortalidad por cáncer a nivel mundial.

XVII BIBLIOGRAFÍA

1. Cuocolo A, Breatnach E (2010) Multimodality imaging in Europe: a survey by the European Association of Nuclear Medicine (EANM) and the European Society of Radiology (ESR). *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 37:163–167.
2. Coleman RE. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. *Cancer Treat Rev.* 2001 Jun;27(3):165-76. doi: 10.1053/ctrv.2000.0210. PMID: 11417967.
3. Lawrence E. Holder, B David Collier, Ignac Fogelman. *An Atlas of Planar and SPETC Bone Scan*. 2nd Edition, Martin Dunitz. United Kingdom, 2000.
4. Elgazzar A.H., Alenezi S. (2020). Nuclear Medicine in the Musculoskeletal System. En *A Concise Guide to Nuclear Medicine* (91-113). Switzerland: Springer Nature. https://doi.org/10.1007/978-3-030-26064-4_7.
5. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, et al. The 2015 World Health Organization classification of lung tumors: impact of genetic, clinical and radiologic advances since the 2004 classification. *J Thorac Oncol.* 2015;10(9): 1173–60.
6. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol.* 2011;6(2):174–185.
7. Barrionuevo Cornejo, Carlos, & Dueñas Hanco, Daniela. (2019). Clasificación actual del carcinoma de pulmón. Consideraciones histológicas, inmunofenotípicas, moleculares y clínicas. *Horizonte Médico (Lima)*, 19(4), 7483. <https://dx.doi.org/10.24265/horizmed.2019.v19n4.11>.

8. Mundy GR. Metastasis to bone: causes, consequences and therapeutic opportunities. *Nat Rev Cancer* 2002; 2: 584-593.
9. Paget S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast. *Lancet* 1889; 1: 571-573.
10. Fidler IJ. The pathogenesis of cancer metastasis: the 'seed and soil' hypothesis revisited. *Nat Rev Cancer* 2003; 3: 453-458.
11. Leighl NB, Rekhtman N, Biermann WA, et al. Molecular testing for selection of patients with lung cancer for epidermal growth factor receptor and anaplastic lymphoma kinase tyrosine kinase inhibitors: American Society of Clinical Oncology endorsement of the College of American Pathologists/ International Association for the study of lung cancer/association for molecular pathology guideline. *J Clin Oncol.* 2014;32(32):3673–3679.
12. Joshua Bauml, Rosemarie Mick, Yu Zhang, Christopher D. Watt, Anil Vachani, Charu Aggarwal, Tracey Evans, Corey Langer, Determinants of Survival in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer in the Era of Targeted Therapies, *Clinical Lung Cancer*, Volume 14, Issue 5, 2013, Pages 581-591, ISSN 1525-7304, <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2013.05.002>.
13. Charkes ND (1969) Some differences between bone scans made with ⁸⁷mSr and ⁸⁵Sr. *J Nucl Med* 10:491–494.
14. Corey KR, Kenney O, Greenberg E, et al (1961) The use of calcium-47 in diagnostic studies of patients with bone lesions. *AJR Am J Roentgenol* 85:955–975.
15. Fleming WH, McIlraith ID, King R (1961) Photoscanning of bone lesions utilizing strontium 85. *Radiology* 77:635–636.

16. Guillermart A, Le Page A, Galy YG, et al (1980) Bone kinetics of calcium-45 and pyrophosphate labeled with technetium 96. An autoradiographic evaluation. *J Nucl Med* 21:466–470.
17. Hoff man FL (1925) Radium (mesothorium) necrosis. *JAMA* 85:961–965.
18. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55:74–108.
19. Brown JE, Cook RJ, . Major P, et al. Bone turnover markers as predictors of skeletal complications in prostate cancer, lung cancer, and other solid tumors. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:59–69.
20. Oliveira MB, Mello FC, Paschoal ME. The relationship between lung cancer histology and the clinicopathological characteristics of bone metastases. *Lung Cancer*. 2016 Jun; 96:19-24. doi: 10.1016/j.lungcan.2016.03.014. Epub 2016 Mar 26. PMID: 27133744.
21. D’Addario G, Früh M, Reck M, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010;21(Suppl(5)):v116–9.
22. Schmidt GP, Reiser MF, Baur-Melnyk A. Whole-body MRI for the staging and follow-up of patients with metastasis. *Eur J Radiol* 2009;70:393–400.
23. V. Rusch *et al* ., *Cancer Res.* **53** , 2379 (1993).
24. Joshua Bauml, Rosemarie Mick, Yu Zhang, Christopher D. Watt, Anil Vachani, Charu Aggarwal, Tracey Evans, Corey Langer, Determinants of Survival in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer in the Era of Targeted Therapies, *Clinical Lung Cancer*,

Volume 14, Issue 5, 2013, Pages 581-591, ISSN 1525-7304,
<https://doi.org/10.1016/j.clc.2013.05.002>.

25. Hideshi Sugiura, Kenji Yamada, Takahiko Sugiura, Toyoaki Hida, Tetsuya Mitsudomi. Predictors of Survival in Patients With Bone Metastasis of Lung Cancer. *Clin Orthop Relat Res*. 2008 Mar; 466(3): 729–736. Published online 2008 Jan 3. doi: 10.1007/s11999-007-0051-0.
26. Chute CG, Greenberg ER, Baron J, Korson R, Baker J, Yates J. Presenting conditions of 1539 population-based lung cancer patients by cell type and stage in New Hampshire and Vermont. *Cancer*. 1985 Oct 15;56(8):2107-11. doi:10.1002/1097-0142 (19851015) 56:8 PMID: 2992757.
27. M.B. Amin et al. (eds.), *AJCC Cancer Staging Manual*, Eighth Edition, DOI 10.1007/978-3-319-40618-3_36.
28. G. David Roodman, M.D., Ph.D. (April 15, 2004). Mechanisms of Bone Metastasis. *The New England Journal of Medicine*, 350, 1655-1664.
29. Gustav K. Von Schulthess, MD, PhD, MD hon. (2016). Chapter 35. Bone-Seeking Tracers: [99mTc]Diphosphonate1 SPECT/CT and [18F]Fluoride PET/CT. In *Molecular Anatomic Imaging: PET/CT, PET/MR, and SPECT/CT* (659-671). Zurich, Switzerland: Wolters Kluwer.
30. Jelte Hoving, Hielke N. Roosjen, Jacobus R. B. J. Brouwers. Adverse Reactions to Technetium-99m Methylene Diphosphonate. *Journal of Nuclear Medicine* Jul 1988, 29 (7) 1302-1303.
31. Liotta, L. A. & Kohn, E. C. The microenvironment of the tumour–host interface. *Nature* 411, 375–379 (2001).

32. Southby, J. et al. Immunohistochemical localization of parathyroid hormone-related protein in breast cancer. *Cancer Res.* 50, 7710–7716 (1990).
33. Miki, T., Yano, S., Hanibuchi, M. & Sone, S. Bone metastasis model with multiorgan dissemination of human small-cell lung cancer (SBC-5) cells in natural killer cell-depleted SCID mice. *Oncol. Res.* 12, 209–217 (2001).
34. Yin, J. J. et al. Endothelin A receptor blockade inhibits osteoblastic metastases. *J. Bone Min. Res.* 15 (Suppl. 1), 1254 (2000).
35. Yin, J. J. et al. Osteoblastic bone metastases: tumor-produced endothelin-1 mediates new bone formation via the endothelin A receptor. *J. Back Musculoskeletal Rehabil.* 14 (Suppl. 1), F400 (1999).

XVIII ABREVIATURAS

^{99m}Tc: Tecnecio 99 metaestable.

AIS: Adenocarcinoma *in situ*.

AJCC: American Joint Committee on Cancer.

AKT1: KT serina/treonina quinasa 1.

ALK: anaplastic lymphoma kinase.

BRAF: Gen que codifica para la proteína llamada B-Raf.

CK7: Citoqueratina 7.

CT: Tomografía computarizada, por sus siglas en inglés.

DPD: Dietil difosfonato.

EGFR: Receptor del factor de crecimiento epidérmico.

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

ERBB2: Protooncogén que codifica un receptor tirosina-quinasa involucrado en regulación de la proliferación celular, la motilidad y la apoptosis.

FDG: Fluordesoxiglucosa.

H&E: Hematoxilina y eosina.

HDP: Hidroxidifosfonato.

HMDP: Hidroximetil difosfonato.

IGF1: Factor de crecimiento similar a la insulina 1.

IL-1: Interleucina 1.

IL-11: Interleucina 11.

IL-6: Interleucina 6.

IL-8: Interleucina 8.

keV: Kiloelectronvolt.

KIT: receptor celular de tirosin quinasa.

KRAS: Gen Kirsten rat sarcoma virus.

MBq: Mega Becquerels.

mCi: mili Curies.

MDP: Metilendifosfonato.

MeV: Megaelectrovolt.

MIA: Adenocarcinoma mínimamente invasivo.

MRI: Imagen por resonancia magnética.

NaF: Fluoruro de sodio.

NRAS: neuroblastoma RAS viral oncogen homologo.

NSCLC: Cáncer pulmonar de células no pequeñas, por sus siglas en inglés.

NSG: Secuenciación de nueva generación.

OPG: Osteoprotegerina.

P40: Proteína 40.

PET: Tomografía por emisión de positrones.

PIIK3CA: Fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato 3-quinasa, subunidad catalítica alfa, también llamada proteína p110 α .

PTHrP: Péptido del receptor de hormona paratiroidea.

RANK: activador del factor nuclear κ B.

RANKL: Receptor activador del ligando del factor nuclear κ B.

SCLC: Cáncer de pulmón de células pequeñas.

SPECT: Tomografía computarizada por emisión de fotón único.

TGF- β : Factor de crecimiento transformante- β .

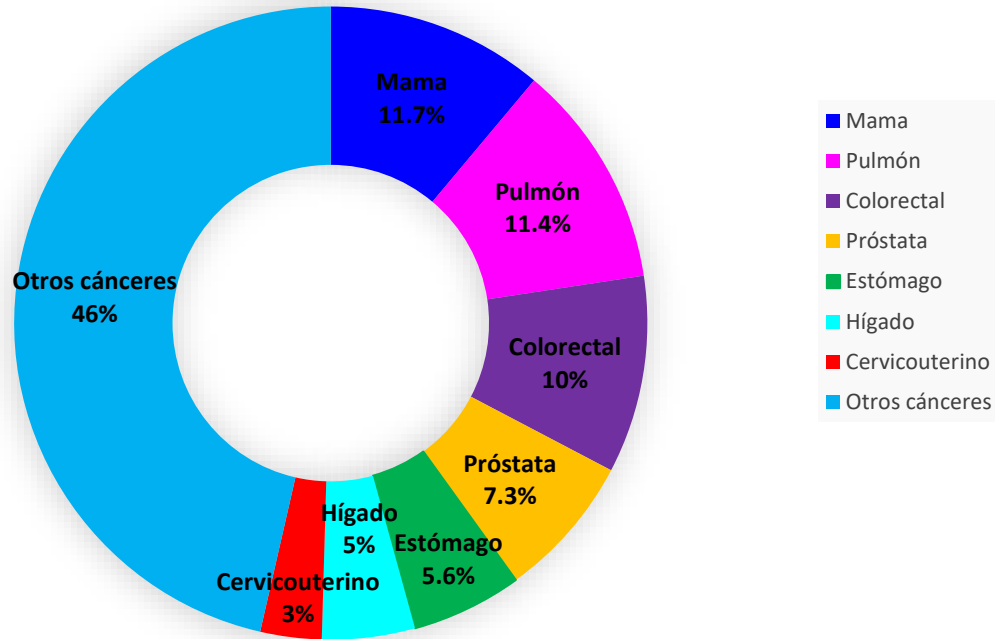
TP53: Tumor protein 53.

TTF1: Thyroid Transcription Factor-1.

XIX GALERÍA DE IMÁGENES

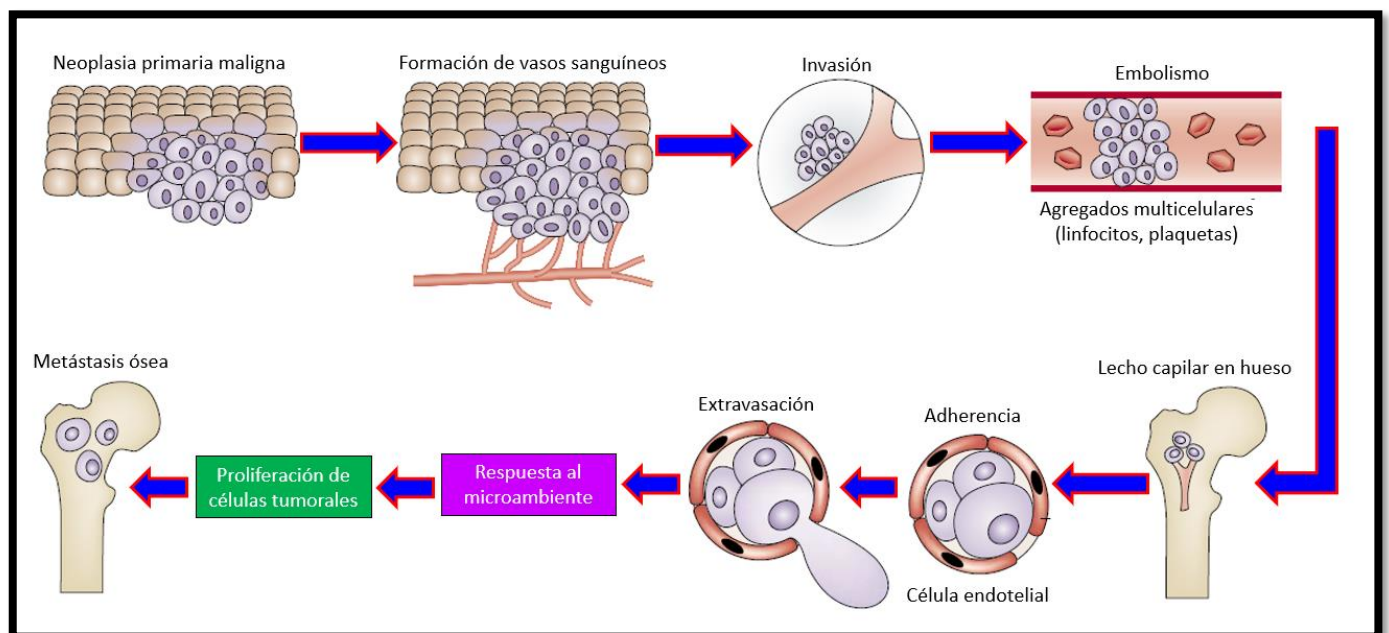


Figura 1. Número estimado de nuevos casos en 2020, mundial, ambos sexos, todas las edades.



Fuente: Globocan 2020.

Figura 2. Los pasos involucrados en la metástasis de células tumorales desde un sitio primario a esqueleto.



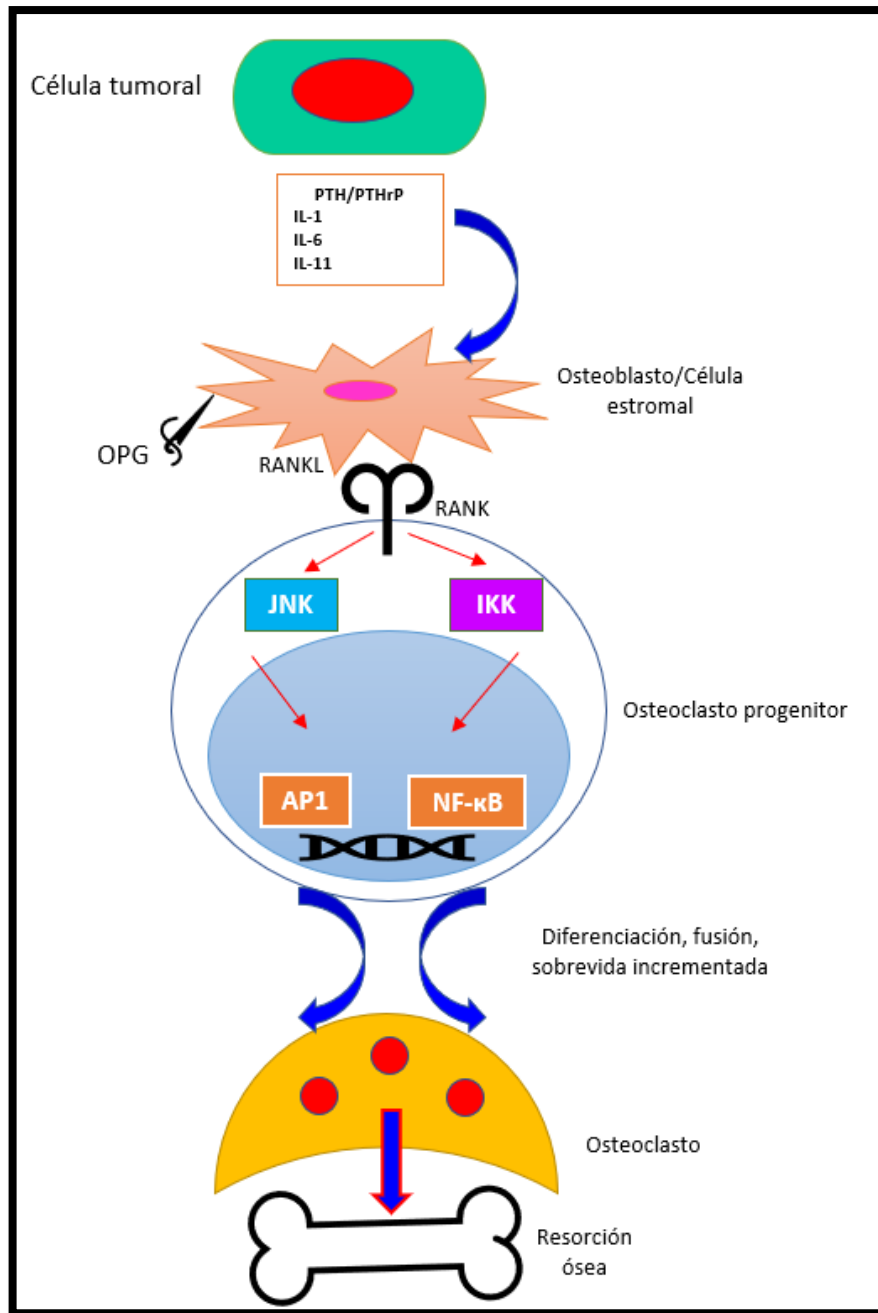


Figura 3. La producción tumoral de factores como la hormona paratiroidea (PTH) o el péptido relacionado con la PTH (PTHrP), la interleucina (IL) -1, IL-6 e IL-11 estimulan la producción del receptor activador del ligando del factor nuclear κ B (NF- κ B) (RANKL) por osteoblastos y células estromales. Algunos de éstos factores (por ejemplo, PTHrP) también disminuyen la producción de osteoprotegerina (OPG), un receptor señuelo que evita que RANKL se una a su receptor (RANK) en las células progenitoras de osteoclastos. La señalización a través de RANK en los progenitores de osteoclastos activa factores de transcripción como AP1 (activado por la quinasa N-terminal JUN (JNK) y NF- κ B (activado por el inhibidor de la quinasa κ B (IKK), lo que lleva a la diferenciación de los progenitores de osteoclastos en osteoclastos maduros. Estos osteoclastos median la resorción ósea.

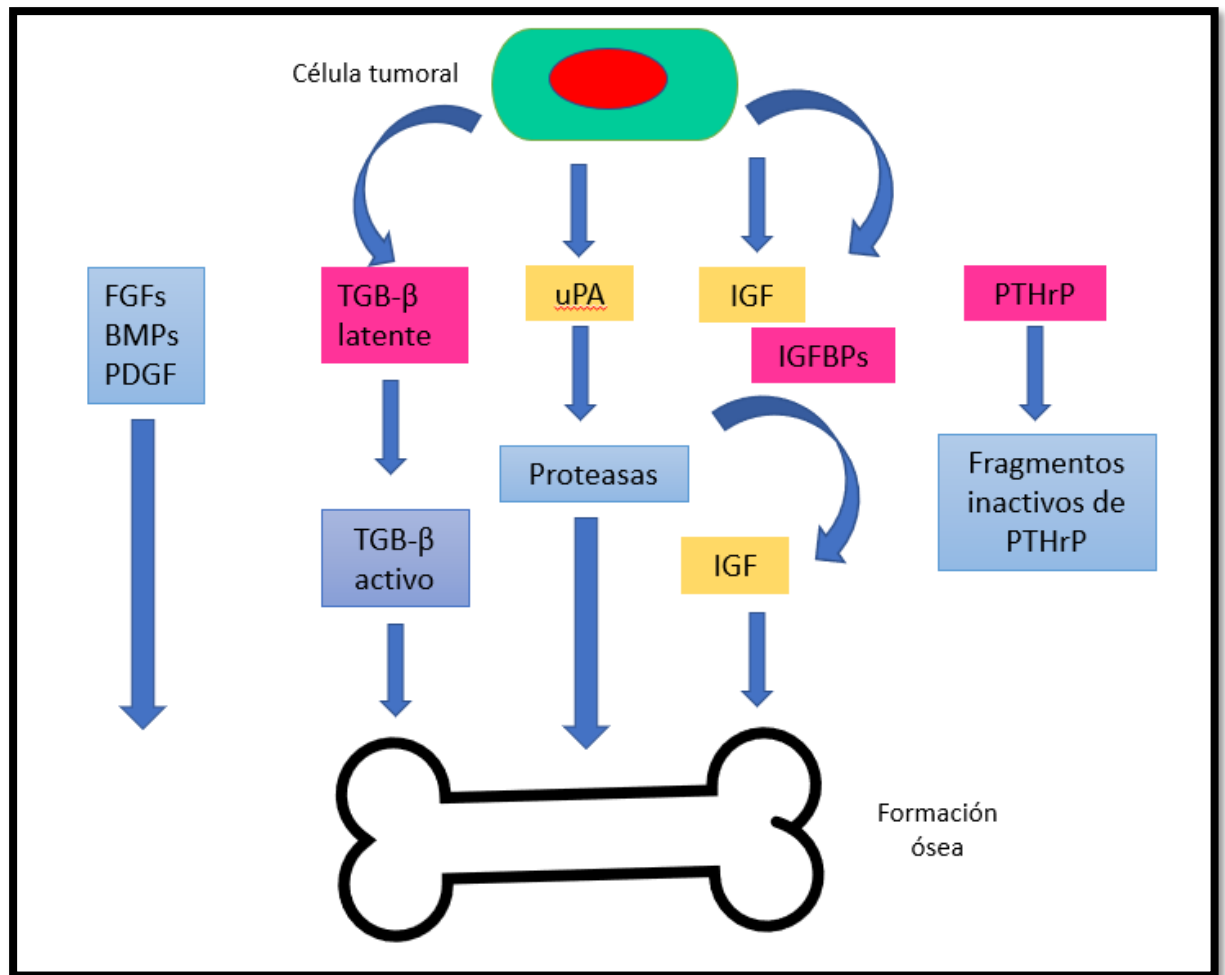


Figura 4. La producción de factores como factores de crecimiento de fibroblastos (FGF), proteínas morfogenéticas óseas (BMP), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y factor de crecimiento transformante- β (TGF- β) por parte de las células tumorales puede estimular directamente la actividad de los osteoblastos y la posterior formación ósea. Las proteasas, como el antígeno prostático específico, son inducidas por activadores, como la uroquinasa (uPA). Las proteasas pueden activar el TGF- β latente, liberar IGF de las proteínas de unión inhibitoras e inactivar el factor osteolítico, el péptido relacionado con la hormona paratiroidea (PTHrP) para promover la formación de hueso.

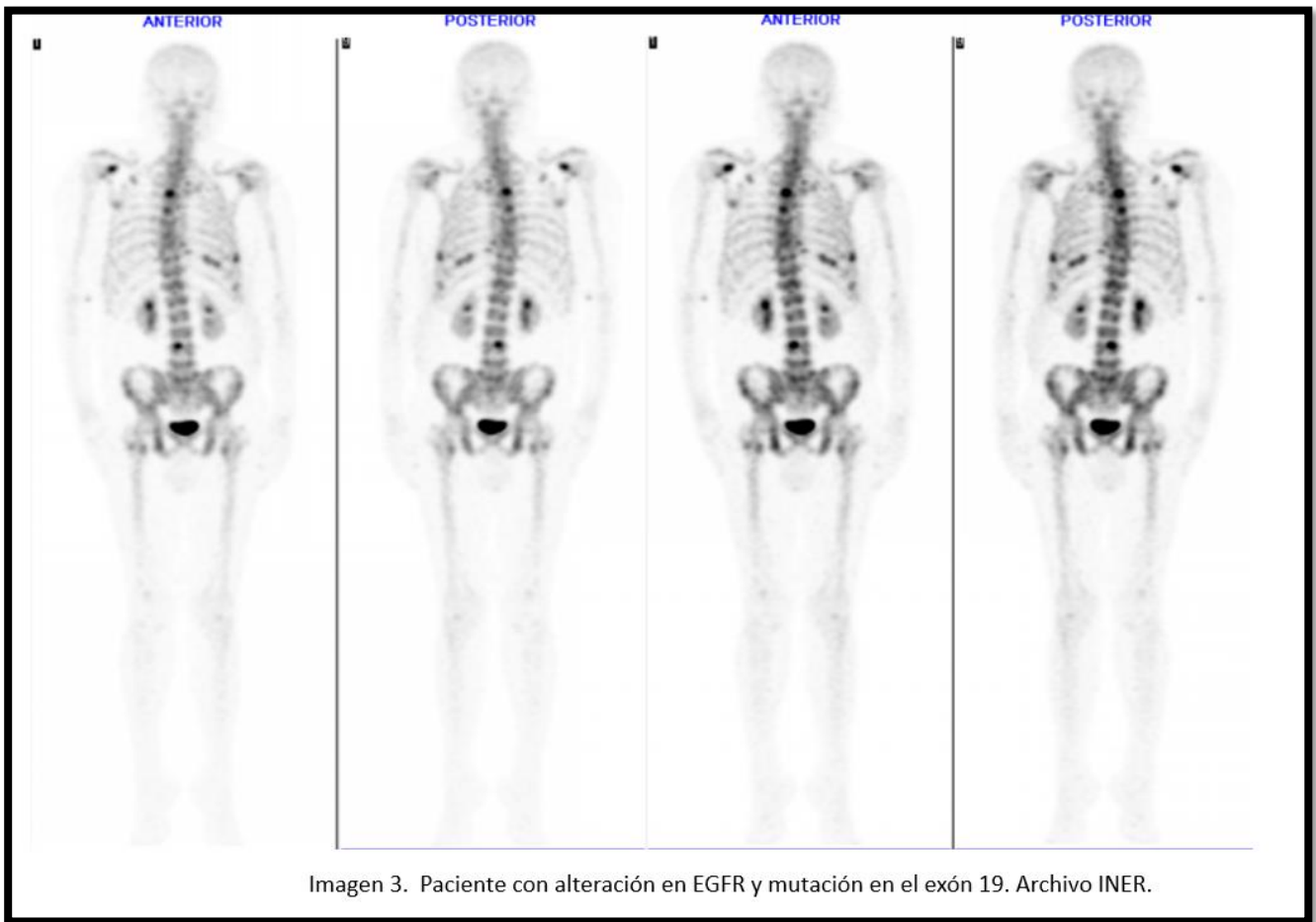


Imagen 3. Paciente con alteración en EGFR y mutación en el exón 19. Archivo INER.

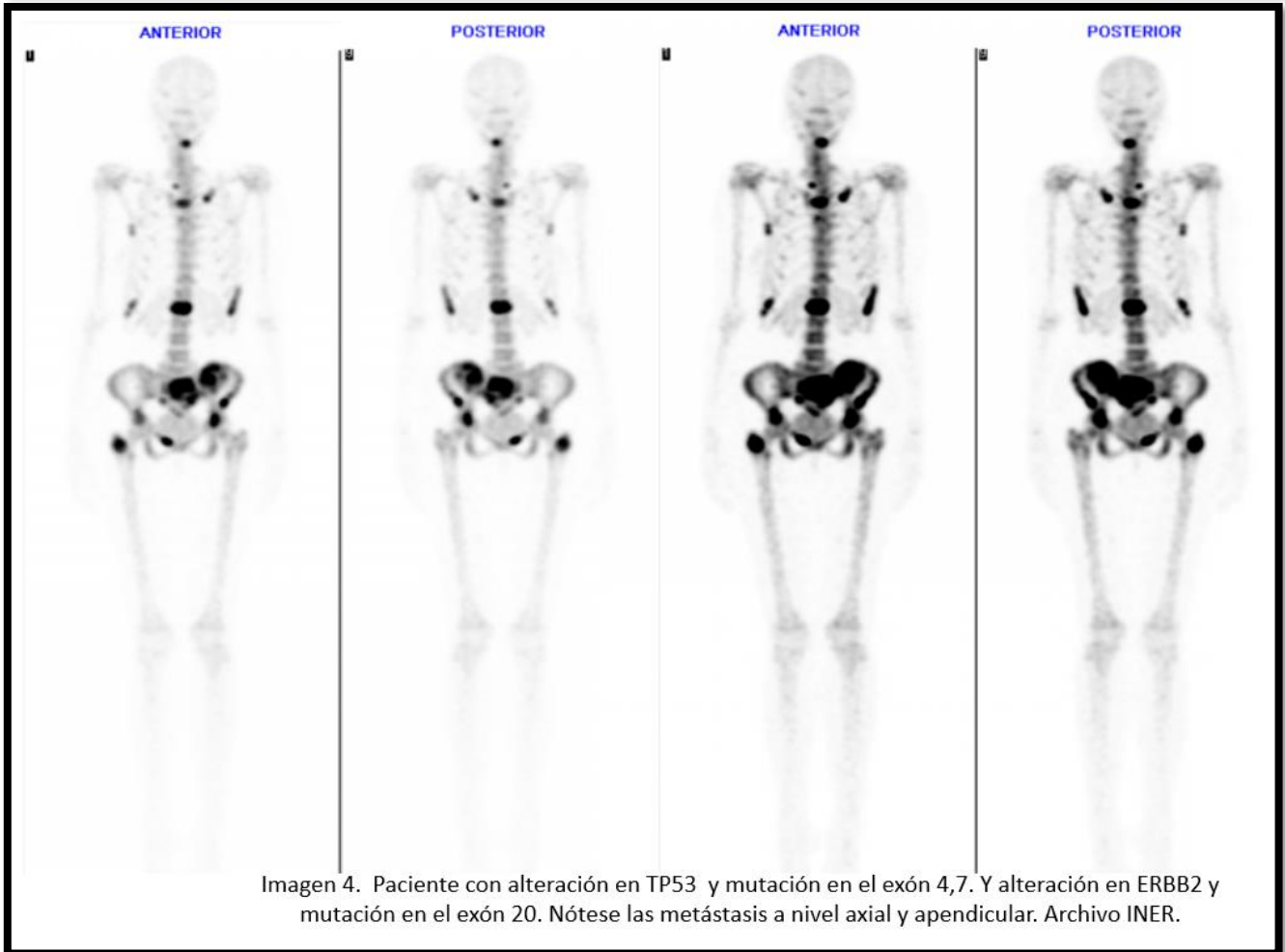


Imagen 4. Paciente con alteración en TP53 y mutación en el exón 4,7. Y alteración en ERBB2 y mutación en el exón 20. Nótese las metástasis a nivel axial y apendicular. Archivo INER.

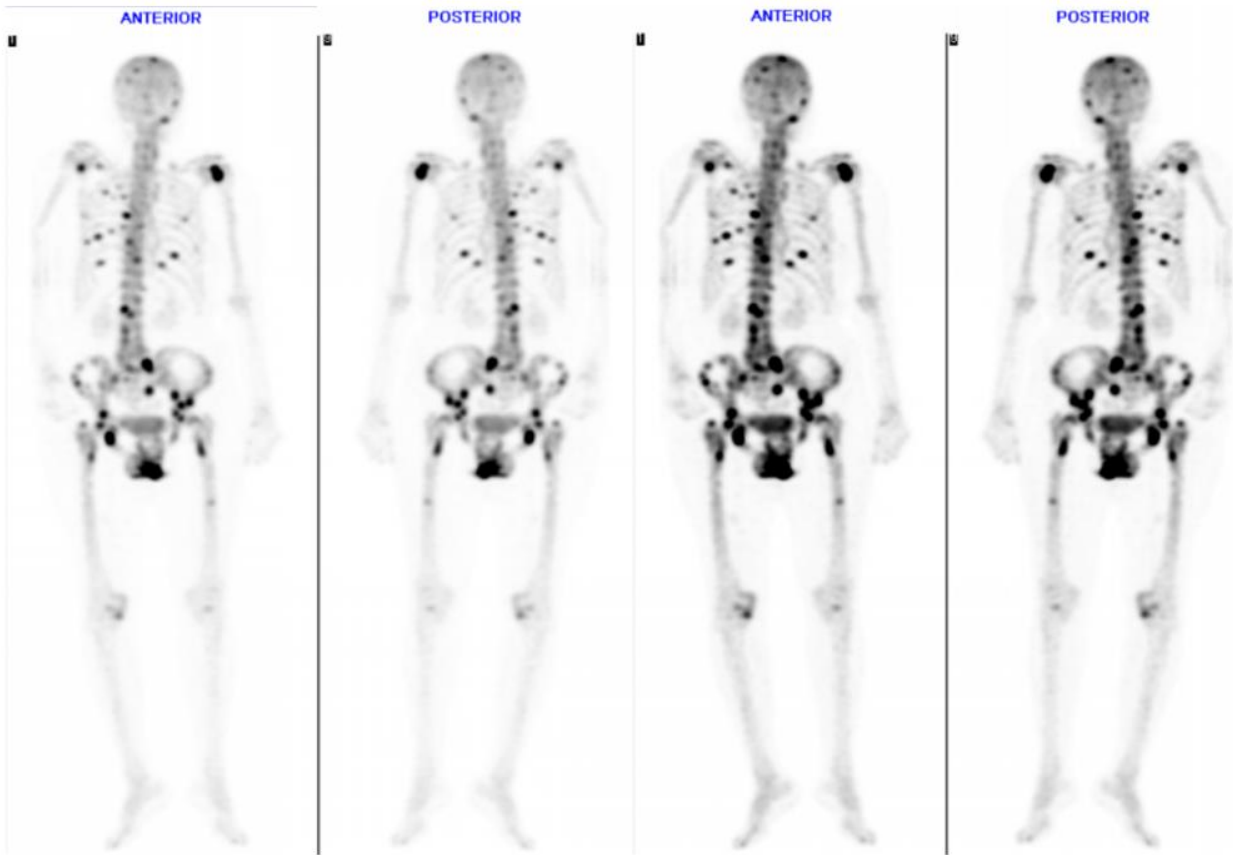


Imagen 5. Paciente con alteración en TP53 y mutación en el exón 4. Nótese las metástasis a nivel axial y apendicular. Archivo INER.



Imagen 6. Paciente con alteración en EGFR, TP53 y ERBB2 con mutación en los exones 19,20,21; en el exón 4 y en el exón 20 respectivamente. Nótese la elevada actividad metastásica con patrón super scan. Archivo INER.