



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA



DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES. CMN SIGLO XXI
“DR. BERNARDO SEPÚLVEDA”

TÍTULO

UTILIDAD DIAGNÓSTICA DE ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-iPSMA EN LA DETECCIÓN DE LESIONES METASTÁSICAS DE MUJERES CON CÁNCER DE MAMA EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “BERNARDO SEPÚLVEDA”, CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

TESIS
PARA OBTENER EL DIPLOMA

EN LA ESPECIALIDAD DE MEDICINA NUCLEAR E IMAGENOLÓGIA MOLECULAR

PRESENTA:

DR. CÉSAR DANIEL ZÁRATE GARCÍA

TUTOR PRINCIPAL:
DR. JORGE IVÁN GONZÁLEZ DÍAZ

Facultad de Medicina



CIUDAD DE MÉXICO

AGOSTO 2022.



Universidad Nacional
Autónoma de México



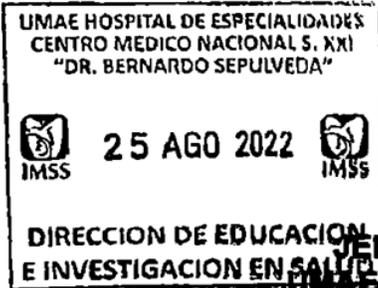
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

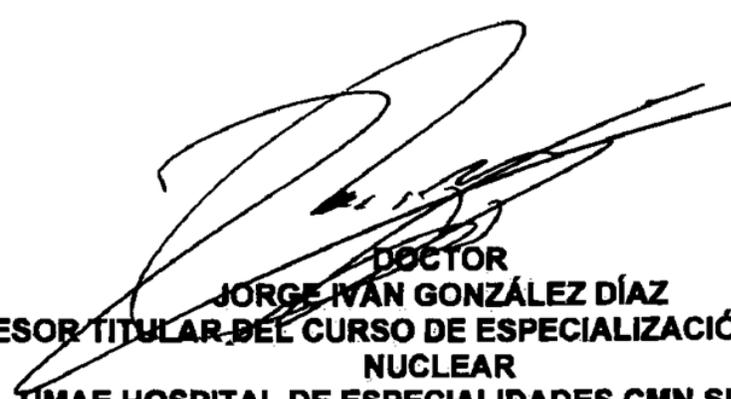
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

UTILIDAD DIAGNÓSTICA DE ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-IPsMA EN LA DETECCIÓN DE LESIONES METASTÁSICAS DE MUJERES CON CÁNCER DE MAMA EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "BERNARDO SEPÚLVEDA", CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI




**DOCTORA
VICTORIA MENDOZA ZUBIETA
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI**


**DOCTOR
JORGE IVÁN GONZÁLEZ DÍAZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA
NUCLEAR
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI**


**DOCTOR
JORGE IVÁN GONZÁLEZ DÍAZ
TUTOR DE TESIS
JEFE DEL SERVICIO DE MEDICINA NUCLEAR
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI**



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 3601.
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS 17 CI 09 015 034
Registro CONBIOÉTICA CONBIOÉTICA 09 CEI 023 2017082

FECHA Lunes, 06 de junio de 2022

M.C. JORGE IVAN GONZALEZ DIAZ

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **UTILIDAD DIAGNÓSTICA DE 99mTc-EDDA/HYNIC-IPSMa EN LA DETECCIÓN DE LESIONES METASTÁSICAS DE MUJERES CON CÁNCER DE MAMA EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "BERNARDO SEPÚLVEDA", CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI.** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **APROBADO**:

<p>Número de Registro Institucional R-2022-3601-067</p>

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Dr. Carlos Fredy Cuevas García
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

Imprimir

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité de Ética en Investigación **36018**.
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS 17 CI 09 015 034
Registro LUNBIOÉTICA CONBIOÉTICA 09 CEI 023 2017082

FECHA Jueves, 26 de mayo de 2022

M.C. JORGE IVAN GONZALEZ DIAZ

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **UTILIDAD DIAGNÓSTICA DE 99mTc-EDDA/HYNIC-IPsMA EN LA DETECCIÓN DE LESIONES METASTÁSICAS DE MUJERES CON CÁNCER DE MAMA EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "BERNARDO SEPÚLVEDA", CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI**, que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional

Sin número de registro

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Dr. MARTHA LETICIA GONZALEZ BAUTISTA
Presidente del Comité de Ética en Investigación No. 36018

Imprimir

IMSS
SEGURIDAD Y SALUD SOCIAL

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a Dios y a todas las personas que puso en mi camino para llegar hasta aquí y poder realizar este proyecto.

Al personal del servicio y a las pacientes, que sin ellas esto no hubiera sido posible.

A mi tutor, el Dr. Jorge González por haber apoyado la idea de este protocolo y su realización.

Al Dr. Raúl Mendoza por su gran disponibilidad en la revisión de los estudios e imágenes.

Al Dr. David Cardoza por orientarme en la metodología del protocolo.

A mi compañera y amiga, la Dra. Yazmín Sánchez por su gran ayuda, desde la adquisición de estudios, hasta la estadística y resultados.

A mis hermanas, que siempre han estado conmigo, apoyándome en todo.

Y en especial a mis padres, los dos luceros que iluminan mi vida. ¡Que regalo fue nacer a su cuidado! ¡Gracias! por todo el apoyo, consejos, comprensión y amor incondicional que me han dado y que como ya se los dije alguna vez;

*“Lo que he de lograr
Desde que inicié a respirar
Hasta que deje de exhalar
Es una deuda que no se puede pagar
¡Gracias, de verdad!”*

INDICE

RESUMEN	8
LISTA DE ABREVIATURAS.....	11
MARCO TEÓRICO.....	12
Introducción	12
Epidemiología.....	12
Factores de riesgo	13
Subtipos histológicos.....	14
Subtipos moleculares del cáncer de mama	15
Organotropismo de metástasis dependiente del subtipo	15
Subtipo triple negativo.....	16
Estadificación de cáncer de mama.....	16
Estudios de imagen para diagnóstico inicial	17
Estudios de imagen para estadificación y/o reestadificación	18
Tomografía axial computarizada con contraste.....	18
Resonancia magnética.....	19
Estudios de medicina nuclear	19
Antígeno de membrana específico de próstata (PSMA).....	20
Expresión del PSMA en el cáncer de mama	21
PET/CT- iPSMA en el diagnóstico de cáncer de mama.....	22
Tecnecio-99m-EDDA/HYNIC-Lys(NAI)-Urea-Glu (^{99m} Tc-EDDA/HYNIC-iPSMA).....	23
JUSTIFICACIÓN	24
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	25
HIPÓTESIS.....	25
OBJETIVO.....	25
Objetivo secundario	25
VARIABLES DEL ESTUDIO.....	26
METODOLOGÍA.....	27
Diseño del estudio:.....	27
Universo del estudio	27
Criterios de selección	27
Muestra	28

Material y métodos	28
Aspectos estadísticos	29
Aspectos éticos.....	30
Aspectos de bioseguridad	32
Recursos y factibilidad.....	32
RESULTADOS	33
DISCUSIÓN.....	47
CONCLUSIONES	49
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	50
ANEXOS	55
Anexo 1. Clasificación TNM.....	55
Anexo 2. Tabla del total de lesiones	58
Anexo 3 Carta de consentimiento informado.....	61

RESUMEN

Introducción. El cáncer de mama representa el primer lugar mundial en incidencia y mortalidad del género femenino¹.

La estadificación se puede realizar por diversos métodos de imagen como la TAC, RM y estudios de medicina nuclear dentro de los que se encuentran el PET/CT con ¹⁸F-FDG y la gammagrafía ósea con ^{99m}Tc-MDP (GGO) esta última con una alta sensibilidad para lesiones óseas blásticas y mixtas.

El antígeno de membrana específico de la próstata (PSMA) es un marcador nuevo y significativo para los pacientes con cáncer de mama. Esta proteína no solo se ha detectado en el cáncer de próstata, sino que también se expresa en las células tumorales del cáncer de mama y en las células endoteliales de los vasos tumorales (lesiones metastásicas).

Recientemente se ha utilizado el PET/CT con ¹⁸F-PSMA y ⁶⁸Ga-PSMA con una buena sensibilidad y especificidad para la localización de metástasis en pacientes con cáncer de mama, sin embargo, gracias a la mayor accesibilidad y menor costo del ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-iPSMA (^{99m}Tc-iPSMA) se podría utilizar como una alternativa con mayor disponibilidad para la estadificación del cáncer de mama.

Objetivo. Determinar la sensibilidad y especificidad de la gammagrafía con ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-iPSMA para detectar metástasis en el cáncer de mama en mujeres.

Pacientes y métodos. Se incluyeron 20 pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de cáncer de mama y enfermedad metastásica documentada que fueron enviadas al servicio de Medicina Nuclear de la UMAE Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

Se les realizó gammagrafía con ^{99m}Tc-MDP y en diferente día se adquirió la gammagrafía con ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-iPSMA complementando con técnica SPECT/CT. Se cuantificó el índice de captación Lesión/Fondo (L/F)max en el SPECT/CT.

Análisis estadístico. Los datos epidemiológicos están expresados con medidas de tendencia central y dispersión de acuerdo con el tipo distribución. Se determinó la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN) del gammagrama óseo, rastreo corporal total con ^{99m}Tc-iPSMA y SPECT/CT con ^{99m}Tc-iPSMA, mediante tablas de contingencia. Se determinó si existían diferencias estadísticamente significativas en los valores del índice L/F max y los subtipos histológicos, mediante la prueba de ANOVA de una vía, posteriormente se aplicó método de Dunn, se consideró una P <0.05 como estadísticamente significativa. El análisis estadístico se realizó con el paquete Sigma Plot.

Resultados. Se incluyeron 130 lesiones las cuales habían sido identificadas por tomografía, resonancia magnética, gammagrama óseo y/o PET/CT, considerados como el patrón de referencia (*gold estándar*).

Del total de las lesiones evaluadas el 91.5% presentó concentración anormal de PSMA, el 8.46% no se asoció a concentración del radiotrazador. La sobreexpresión de PSMA se identificó en todos los tipos de lesiones, dichas lesiones correspondieron con metástasis óseas en el 63.08%, ganglios patológicos (aspecto infiltrativo) en el 17.69%, tumor primario de mama en el 9.23%, metástasis hepáticas en 4.62%, pulmonares en 3.85% y en sistema nervioso central 2.31%. Las lesiones metastásicas mostraron sobre-expresión de PSMA en el 95.12% a nivel óseo (n=78), 78.26% en los ganglios infiltrados, 33.33% en las lesiones hepáticas, 100% de las lesiones pulmonares y en SNC.

Se determinó la sensibilidad y especificidad del gammagrama óseo (GGO) en la detección de metástasis óseas, siendo de 97% y 30% respectivamente, un valor predictivo positivo (VPP) de 80% y valor predictivo negativo (VPN) de 78%. El rastreo corporal total con ^{99m}Tc -iPSMA presentó una sensibilidad de 81% y especificidad de 100% en la detección de metástasis óseas. Las lesiones óseas se evaluaron también mediante SPECT/CT con ^{99m}Tc -iPSMA, con una sensibilidad de 95.12% y especificidad de 90%.

Se determinó el índice L/F max mostrando diferencias estadísticamente significativas entre el subtipo histológico luminal B y el subtipo indeterminado y el luminal A $p < 0.05$.

Discusión y conclusiones. La presente investigación se enfocó en una de las neoplasias más frecuentes en mujeres a nivel mundial y en México; el cáncer de mama¹.

Contar con nuevas herramientas de estadificación accesibles y rápidas, puede impactar en la morbimortalidad².

Hasta donde sabemos este es el primer protocolo que evalúa la precisión diagnóstica del gammagrama con ^{99m}Tc -iPSMA en la detección de enfermedad metastásica en mujeres con cáncer de mama.

En nuestro estudio la sobreexpresión de PSMA se identificó en lesiones primarias, así como los sitios de metástasis más frecuentes (hueso, hígado, ganglios y SNC) independientemente del subtipo histológico o molecular.

Se ha documentado una asociación entre los subtipos moleculares y los sitios de metástasis, sin embargo, en nuestro estudio no pudimos documentar si existe alguna relación debido al tamaño de la muestra.

El gammagrama con ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-iPSMA puede ser una herramienta diagnóstica inicial o complementaria en la detección de lesiones primarias, óseas y viscerales, además, brinda la posibilidad de realizar terapia dirigida mediante ^{177}Lu -PSMA³.

Se necesitan ensayos más grandes para determinar el impacto clínico del ^{99m}Tc -iPSMA en el cáncer de mama.

HOJA DE DATOS

DATOS DEL ALUMNO

Apellido paterno	Zárate
Apellido materno	García
Nombre	César Daniel
Teléfono	9511009058
Universidad	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad o escuela	Facultad de Medicina
Especialidad	Medicina nuclear e imagenología molecular
N° de cuenta	520213715
Correo electrónico	dani3k7@gmail.com

DATOS DE LOS TUTORES

TUTOR PRINCIPAL	Dr. Jorge Iván González Díaz Jefe de servicio. Especialista en Medicina Nuclear Profesor titular del Curso de Medicina nuclear e imagenología molecular. Hospital de Especialidades. Centro Médico Nacional Siglo XXI Teléfono: 56276900 ext. 21306 E-mail: drjorgeivan81@gmail.com
-----------------	--

DATOS DE LA TESIS

TITULO	UTILIDAD DIAGNÓSTICA DE ^{99m} Tc-EDDA/HYNIC-iPSMA EN LA DETECCIÓN DE LESIONES METASTÁSICAS DE MUJERES CON CÁNCER DE MAMA EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "BERNARDO SEPÚLVEDA", CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
N° DE PAGINAS	61
AÑO	2022
NUMERO DE REGISTRO	R-2022-3601-067

LISTA DE ABREVIATURAS

¹¹¹ In	Indio-111
¹⁸ F	Flúor-18
⁶⁸ Ga	Galio-68
^{99m} Tc	Tecnecio-99 metaestable
CDI	Carcinoma ductal invasivo.
CLI	Carcinoma lobulillar invasivo.
CT	Tomografía computarizada
EGFR	Factor de crecimiento epidérmico.
ER	Receptor de estrógenos
FDG	Fluorodesoxiglucosa
FOLH1	Folato hidrolasa 1
HER2	Factor de crecimiento epidérmico humano
HR	Receptores hormonales
HYNIC	Hidrazinonicotinamida
IMC	índice de masa corporal
IMSS	Instituto Mexicano del Seguro Social
INEGI	Instituto Nacional de Estadística y Geografía
L/Fmax	Índice lesión / fondo de cuentas máximas
MDP	Metildifosfonato
MIBI	Metoxiisobutilisonitrilo
NAA	N-Acetil-Aspartato
NAAG	N-acetil-aspartato-glutamato
NAALADasa I	N-acetil-L-aspartil-L-glutamato peptidasa I
PET	Tomografía por emisión de positrones
RP	Receptor de progesterona
PSMA	Antígeno de membrana específico de próstata
QT	Quimioterapia
RM	Resonancia magnética
RT	Radioterapia
VPP	Valor predictivo positivo
VPN	Valor predictivo negativo

MARCO TEÓRICO

Introducción

En México y en el mundo, el cáncer de mama ocupa el primer lugar en incidencia y mortalidad de cáncer para el género femenino¹.

De acuerdo con la octava edición del Manual de Estadificación del Cáncer del AJCC⁴, para la estadificación de cáncer de mama se utiliza el sistema TNM, la cual incorpora la estadificación anatómica (tamaño, estado ganglionar y metástasis a distancia)⁵.

Para realizar dicha estadificación se pueden utilizar diversos métodos de imagen como la TAC, RM y estudios de medicina nuclear dentro de los que se encuentran la gammagrafía ósea con ^{99m}Tc-MDP (GGO) con una alta sensibilidad para lesiones óseas blásticas y mixtas y el PET/CT con ¹⁸F-FDG la cual cuenta con una buena sensibilidad y especificidad para la detección de lesiones metastásicas, sin embargo, con baja disponibilidad⁶.

Epidemiología

México ocupa el primer lugar en incidencia de cáncer para el género femenino y de ambos sexos, (26% solo en mujeres y 14.3% en ambos sexos). Representa el segundo lugar en mortalidad con el 8.2% en ambos sexos. El 45% de los casos ocurre en países de bajos y medianos recursos⁷.

De acuerdo con el Departamento de Epidemiología de la Secretaría de Salud de México, la incidencia se incrementó entre 2000 y 2013 llegando de 10.76 casos a 26.1 por cada 100.000 mujeres mayores de 25 años.

El Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) en la actualización 2020 menciona que la tasa de mortalidad por cáncer de mama es de 17.19 defunciones por cada 100 mil mujeres de 20 años o más, las mayores tasas (22.36 a 26.71) se encuentran en Chihuahua, Ciudad de México, Baja California y Baja California Sur. Entre las mujeres que fallecen por cáncer de mama, 1% son jóvenes de 15 a 29 años, 13% tienen entre 30 a 44 años y más de la tercera parte (38%), está entre los 45 a 59 años; la mayoría fallece después de los 59 años (48 %) ⁸.

De acuerdo con el seguro popular (actualmente Instituto de Salud para el Bienestar), en nuestro país se diagnostica la enfermedad en etapas IIB-III en el 55.9% de los casos y del 20% al 30% de las pacientes en etapa temprana tendrán metástasis a distancia⁷.

Factores de riesgo

El aumento de la incidencia es resultado de muchos factores como el envejecimiento poblacional, la educación e información deficientes relativas a la enfermedad, la carencia de un programa nacional de detección oportuna, retraso en la atención en las instituciones públicas, la insuficiencia de recursos humanos, materiales y técnicos para su diagnóstico y tratamiento⁷.

Los factores de riesgo se pueden dividir en modificables y no modificables. Entre los factores de riesgo no modificables, se encuentra la edad, se ha visto que el 80% de las pacientes con cáncer de mama tienen más de 50 años⁹. El riesgo incrementa aproximadamente de la siguiente manera: 1.5% de riesgo a los 40 años, 3% a los 50 años y más del 4% a los 70 años¹⁰. Además, existe una relación entre el subtipo de cáncer y la edad, por ejemplo, el cáncer de mama subtipo molecular triple negativo se diagnostica principalmente en el grupo de edad <40 años, mientras que, en pacientes mayores de 70 años, el cáncer de subtipo luminal A es más común¹¹.

El sexo femenino se considera un mayor riesgo en comparación al sexo masculino. Las células mamarias son muy susceptibles al estrógeno y la progesterona, así como a sus desequilibrios. Los niveles elevados de estrógenos y andrógenos se asocian con un mayor riesgo de cáncer de mama¹². En los hombres, la prevalencia del cáncer de mama es del 1%. Los factores que aumentan el riesgo de cáncer de mama en los hombres son la edad avanzada, mutaciones BRCA2 y BRCA1, niveles elevados de estrógeno, antecedentes genéticos en la familia y alta exposición a la radiación¹³.

Las mutaciones en genes como BRCA1 y BRCA2, TP53, CDH1, PTEN y STK11 también están asociadas con el cáncer de mama y la incidencia del subtipo triple negativo¹⁴. Además, se ha revelado que el perfil de tumores relacionados a BRCA1 se asemeja al subtipo triple

negativo, mientras que el perfil del tumor asociado a BRCA2 se correlaciona con cánceres de mama de tipo luminal, particularmente el subtipo Luminal B ¹⁵.

La etnicidad es otro factor de riesgo importante, toda vez que las mujeres de raza negra tienen mayor riesgo de cáncer de mama¹⁶. Entre el 13 y el 19 % de las pacientes diagnosticadas con cáncer de mama informan que tienen un familiar con cáncer de mama de primer grado, además, el riesgo es mayor si dicho familiar es menor de 50 años ¹⁷.

Otros factores de riesgo incluyen la densidad del tejido mamario, categorizado como de baja densidad, mamas grasas y de alta densidad. A mayor densidad mayor riesgo de desarrollar cáncer ¹⁸.

El antecedente de radioterapia en menores de 30 años se consideran un riesgo ¹⁹.

Los factores de riesgo modificables que incrementan el riesgo de carcinoma de mama son el consumo de fármacos como el dietilestilbestrol, una de las principales causas de cáncer de mama durante el embarazo ²⁰. La terapia de reemplazo hormonal prolongada por 5 a 7 años aumenta el riesgo de desarrollar cáncer de mama, así como la toma continua de antidepresivos tricíclicos e inhibidores de la serotonina ²¹.

Se ha observado que el IMC (índice de masa corporal) es un factor de riesgo. Mujeres mayores de 50 años con IMC alto (≥ 25) tienen mayor riesgo de desarrollar la patología en comparación con mujeres con IMC bajo (< 25) ²², así como el tabaquismo que provoca mutaciones en oncogenes y genes supresores del P53 ²³.

Subtipos histológicos

El carcinoma de mama de acuerdo con la extensión se clasifica en carcinoma *in situ* y carcinoma invasivo ². Más del 80% de los cánceres de mama invasivos son carcinomas ductales invasivos (CDI) y el resto son carcinomas lobulillares invasivos (CLI) ²⁴.

La preferencia de sitios de metástasis en órganos de CLI y CDI es distinta. Los CDI tienden a hacer metástasis en los pulmones, los ganglios linfáticos distantes y el sistema nervioso

central (SNC), mientras que los CLI tienen tres veces más metástasis en el peritoneo, el tracto gastrointestinal y los ovarios ²⁵.

Subtipos moleculares del cáncer de mama

Los marcadores biológicos clasifican los cánceres de mama en subtipos moleculares. Estos marcadores se analizan mediante tinción inmunohistoquímica o expresión génica basada en micromatrices como el análisis de predicción recientemente desarrollado de 50 genes (PAM50). Algunos de los biomarcadores caracterizados son los receptores hormonales (HR), incluidos el receptor de estrógeno (ER) y el receptor de progesterona (PR), el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2), el marcador de proliferación celular Ki67, la citoqueratina 5/6 (CK5/6) y el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). Con base a estos marcadores, los subtipos moleculares de cáncer de mama se clasifican de la siguiente manera ²⁵:

- Luminal A (ER-positivo y/o PR-positivo, HER2-negativo y Ki67 bajo).
- Luminal B (ER-positivo y/o PR-positivo, HER2-negativo y Ki67 alto).
- HER2 luminal (ER-positivo y/o PR-positivo y HER2-positivo).
- HER2 enriquecido (ER-negativo, PR-negativo, HER2-positivo).
- Tipo basal (ER-negativo, PR-negativo, HER2-negativo y EGFR-positivo o CK5/6-positivo).
- Triple negativo (TNBC) (ER-negativo, PR-negativo, HER2-negativo).

Organotropismo de metástasis dependiente del subtipo

El cáncer de mama tiende a hacer metástasis a distancia en los huesos, el cerebro, el hígado, los pulmones y los ganglios linfáticos distantes ². La metástasis a distancia más común es el hueso que ocurre en el 70% de los pacientes con cáncer de mama metastásico ²⁶. El siguiente sitio más común de metástasis es el hígado, con una tasa aproximada del 30%, y el cerebro es el tercer sitio más común alrededor del 10-30% ²⁷.

Se ha evaluado la relación entre los subtipos de cáncer de mama y los sitios de metástasis a distancia. Los resultados demuestran que todos los subtipos son propensos a metástasis

óseas, especialmente los subtipos HR + /HER2 + (luminal-HER2). El subtipo HR- / HER2 + (enriquecido con HER2) tiene mayor probabilidad de metástasis cerebral en comparación con el subtipo HR + / HER2- (luminal A y luminal B). El subtipo enriquecido con HER2 también tiene más metástasis hepáticas en comparación con los subtipos HER2. Las mujeres con cáncer de mama triple negativo presentan principalmente metástasis pulmonares. En un análisis multivariable que compara diferentes subtipos, los subtipos luminal-HER2 y HER2 enriquecido muestran una tasa significativamente mayor de metástasis en el cerebro, el hígado y los pulmones que el subtipo luminal A HER2 negativo. Todos los subtipos moleculares tienen una alta tasa de metástasis al cerebro, los pulmones y los ganglios linfáticos distantes, sin embargo, el subtipo de tipo basal se asocia específicamente con una baja tasa de metástasis en el hígado y los huesos ²⁷.

Subtipo triple negativo

Los cánceres de mama triple negativos se consideran tipos agresivos y son el producto de una expresión alterada de los receptores de progesterona y estrógeno, así como del receptor 2 del factor de crecimiento humano²⁸.

El subtipo triple negativo (TNBC) constituye del 12 al 17% de todos los cánceres de mama y son naturalmente recurrentes. Científicamente, este cáncer se clasifica como un subgrupo distinto dentro de una amplia categoría de cánceres de mama ²⁹. Además, estos cánceres tienen patrones metastásicos característicos y de mal pronóstico ³⁰. Los TNBC representan el 24% de los cánceres de mama recién diagnosticados y se ha informado un aumento constante en su incidencia ³¹.

La media de supervivencia de la enfermedad es de aproximadamente 10,2 meses con la terapia disponible actualmente, con una tasa de supervivencia a los 5 años del 65 % en los casos de tumores regionales y del 11 % para aquellos en los que el tumor se disemina a órganos distantes ³².

Estadificación de cáncer de mama

La estadificación de cáncer de mama se realiza con base a la octava edición del Manual de Estadificación del Cáncer del TNM⁴, la cual incorpora la estadificación anatómica y la

estadificación de pronóstico clínico que incluye grado del tumor, receptores hormonales y expresión de oncogenes ⁵.

Se subdivide a la enfermedad en carcinoma *in situ*, enfermedad localmente avanzada (IIB, IIIA, IIIB y IIIC) y enfermedad metastásica (IV) mediante la estadificación anatómica. Para cada estadio existe un tratamiento y pronóstico distinto (Anexo 1).

La estadificación anatómica determina la extensión de la enfermedad a través del tamaño, estado ganglionar y metástasis a distancia⁵.

El tamaño del tumor se clasifica desde carcinoma ductal *in situ* y la enfermedad del pezón (Paget) sin estar asociado a carcinoma invasor, y de acuerdo con la extensión a estructuras adyacentes, T1- T4, y T4d para el carcinoma inflamatorio. En el anexo 1 se muestra la clasificación con base al tamaño del tumor ^{5,33}.

La estadificación de los nódulos linfáticos puede ir de N0-N3, siendo todos ellos regionales e ipsilaterales. La presencia de otros nódulos linfáticos no mencionados en la categoría N del anexo 1, corresponden a metástasis a distancia, incluidos los nódulos linfáticos mamarios internos, contralaterales o los ganglios linfáticos axilares contralaterales ³⁴.

La presencia de lesiones a distancia del tumor primario se consideran metástasis M1 y cuando se encuentran ausentes M0, de acuerdo con el TNM (anexo 1). Se consideran metástasis a distancia la presencia de nódulos linfáticos cervicales, mamarios internos contralaterales o los ganglios linfáticos axilares contralaterales. La categoría M1 indica enfermedad en etapa IV independientemente del estado T o N y muestra el peor pronóstico³⁵. Los sitios más comunes de metástasis de cáncer de mama son los huesos, los pulmones, el cerebro y el hígado ²⁷.

Estudios de imagen para diagnóstico inicial

El ultrasonido puede desempeñar un papel importante en la detección del cáncer de mama; no solo por la detección de lesiones mamográficamente ocultas, sino también por una identificación más precisa de las características de las lesiones sospechosas de malignidad. El rendimiento es más alto entre las mujeres menores de 50 años ³⁶.

La mastografía es el método de tamizaje que ha demostrado que reduce la mortalidad por cáncer de mama. Con esta técnica puede detectar lesiones de 2 mm; no identificable al tacto, por lo que se considera el estándar de oro en el tamiz de la enfermedad, tiene una sensibilidad del 77-95% y una especificidad del 94 a 97% ³⁶.

La resonancia magnética de mama tiene la sensibilidad más alta para la detección del cáncer de mama entre las modalidades de imágenes convencionales actuales. Si bien la base de la resonancia magnética de mama consiste en imágenes con contraste potenciadas en T1, las imágenes potenciadas en T2, ultrarrápidas y potenciadas por difusión pueden usarse para mejorar la caracterización de la lesión, tal evaluación multiparamétrica de las lesiones mamarias permite una excelente discriminación entre lesiones mamarias benignas y malignas ³⁷.

Estudios de imagen para estadificación y/o reestadificación

En pacientes con carcinoma *in situ* no está justificado realizar estudios de extensión, a diferencia de enfermedad localmente avanzada, se considera realizar pruebas adicionales en pacientes con sospecha de enfermedad metastásica de acuerdo con *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*, para los cuales se deben realizar estudios de laboratorio e imagen entre los que destaca la tomografía axial computarizada, resonancia magnética y estudios de medicina nuclear. ^{5,38}.

Tomografía axial computarizada con contraste

La tomografía contrastada es el estudio de elección para la detección de metástasis a hígado y pulmón ⁵. La sensibilidad y la especificidad para detectar metástasis hepáticas se encuentra en 73%-75% y del 94%-96% respectivamente. Los cánceres de mama que expresan HER2 presentan mayor proporción de metástasis en el hígado con más frecuencia que los cánceres de mama con receptores hormonales positivos ^{5,27}.

Resonancia magnética

La resonancia magnética es de utilidad en pacientes con síntomas del sistema nervioso central y compresión medular, teniendo mayor sensibilidad que la tomografía en este escenario clínico ⁵.

En el caso de enfermedad ósea tiene una sensibilidad de aproximadamente el 97% ^{39,40}.

Estudios de medicina nuclear

La medicina nuclear proporciona información representativa de la función y es un componente fundamental del diagnóstico y estadificación del cáncer de mama ⁴¹.

Gammagrafía ósea con ^{99m}Tc-MDP (GGO)

La gammagrafía ósea mediante rastreo corporal total, SPECT y/o SPECT/CT es una potente herramienta de primera línea para la estadificación y la respuesta al tratamiento. Se utilizan bifosfonatos radiomarcados con ^{99m}Tecnecio (^{99m}Tc) que se localizan en los sitios de mayor perfusión y recambio óseo característicos de las lesiones de tipo osteoblástico ^{42,43}.

Presenta una sensibilidad aproximada de entre 62 y el 100% y especificidad de 75-86%, esta sensibilidad aumenta cuando se realiza SPECT/CT hasta un 85-90%⁴¹.

Se ha demostrado que el SPECT/CT detecta más lesiones que la imagen planar y mejora la especificidad, además, puede evaluar mejor las causas de falsos positivos como fracturas, enfermedades articulares degenerativos y/o inflamatorias ⁴¹.

Las lesiones líticas podrían aparecer en la gammagrafía ósea como zonas fotopénicas, sin embargo, son de difícil detección y no se considera un método de utilidad para caracterizar dichas lesiones ^{41,42}.

PET/CT con ¹⁸F-FDG

El ¹⁸F-FDG ha ganado amplia aceptación como marcador del metabolismo celular que proporciona información sobre la fisiología del cáncer a nivel molecular ⁴⁴.

La realización del PET/CT con ^{18}F -FDG es una recomendación de categoría 2B para pacientes con enfermedad en estadio IIIA ⁵.

La capacidad para estadificar con precisión la enfermedad metastásica, así como para cuantificar y evaluar la respuesta terapéutica ha impactado significativamente en la atención de los pacientes con cáncer de mama. Proporciona una predicción y evaluación más temprana, utilizando un protocolo estandarizado, las mediciones del valor de captación estándar (SUV) se derivan directamente de la avidéz metabólica del tumor y, por lo tanto, brindan una representación semicuantitativa a lo largo del tiempo ⁴⁴.

Antígeno de membrana específico de próstata (PSMA)

El antígeno prostático específico de membrana (PSMA) es una proteína transmembrana de tipo II también conocida como glutamato carboxipeptidasa II (GCPII), folato hidrolasa I (FOLH1) o N-acetil-L-aspartil-L-glutamato peptidasa I (NAALADasa I). El gen PSMA está ubicado en el brazo corto del cromosoma 11 ⁴⁵.

El PSMA realiza diferentes actividades enzimáticas. Como hidrolasa de folato, descompone las cadenas de folato de poliglutamato. En el sistema nervioso central, corresponde a NALAADase I. Esto cataboliza el N-acetil-L-aspartil-L-glutamato (NAAG) externo en N-acetil-aspartato (NAA) y glutamato ⁴⁶.

El PSMA se expresa tanto en tejido prostático benigno como maligno. En el cáncer de próstata, la expresión elevada de PSMA se asocia con factores de pronóstico negativo, como un mayor estadio tumoral, una mayor puntuación de Gleason y una mayor refractariedad hormonal del tumor ^{45,47}. También se expresa en otros órganos como los riñones, la vejiga o las glándulas salivales. Así como también en diferentes entidades malignas en las células tumorales, como el cáncer de riñón, vejiga y ovario, y en los vasos específicos del tumor y la neovascularización tumoral, como el cáncer de pulmón de células no pequeñas ^{48,49}.

Expresión del PSMA en el cáncer de mama

El tejido mamario glandular sano parece expresar PSMA en sus células epiteliales, pero no en su endotelio vascular ⁵⁰.

Varios estudios ya han investigado la expresión de PSMA en el cáncer de mama: los estudios de Kashoha et al ⁵⁰, Tolkach et al ⁵¹ y Wernicke et al ⁵². investigaron la expresión de PSMA en los tumores de pacientes con cáncer de mama.

Kashoha et al. encontraron expresión de PSMA en células tumorales en 10 de 315 muestras investigadas (3%) sin embargo la expresión de PSMA en vasos tumorales fue en 189 muestras (60%) ⁵⁰.

En el estudio de Wernicke et al, se encontró la expresión en la neovasculatura de los cánceres de mama primarios en 74%, así como en enfermedad metastásica a distancia en 100%.

Chang et al. utilizaron cinco anticuerpos PSMA diferentes y encontraron que el PSMA se expresaba tanto en la membrana como intracitoplasmáticamente en la neovasculatura tumoral de cinco de los seis casos investigados. Cuatro de estos casos fueron cánceres de mama ductales invasivos ⁵³.

El PSMA no solo se expresa en tumores primarios, sino también en metástasis a distancia⁵⁰. Kashoha et al. investigó 12 metástasis a distancia (metástasis óseas y cerebrales); cuando compararon los tumores primarios con las metástasis a distancia, encontraron una expresión significativamente mayor de PSMA en la neovasculatura asociada al tumor de las metástasis cerebrales, pero esta expresión elevada de PSMA no se detectó en las células tumorales ⁵⁰.

Wernicke et al. investigó 14 metástasis cerebrales mediante tinción inmunohistoquímica; en todos los casos, el PSMA se expresó en la neovasculatura asociada al tumor ⁵².

Tolkach et al. detectaron una mayor expresión de PSMA en microvasos asociados a tumores, en particular en tumores que no eran receptores de hormonas positivos o HER2 positivos o que eran triple negativo ⁵¹.

La expresión de PSMA en cánceres triple negativo fue 4,5 veces mayor que en otros tumores⁵¹.

En particular, se ha descrito que el cáncer de mama ductal invasivo y triple negativo expresa PSMA en el endotelio de la vasculatura asociada al tumor. La expresión de PSMA en la vasculatura asociada a tumores es menor en el cáncer de mama lobulillar invasivo o en los cánceres de mama con una histología diferente ⁵⁰.

El PSMA está desempeñando un papel importante en el cáncer de mama triple negativo. Wernicke et al. y Tolkach et al. ya informaron un aumento de la expresión de PSMA en este subtipo molecular ⁵⁰.

Morgenroth et al. confirmaron la expresión de PSMA en la línea celular de cáncer de mama triple negativo, así como también encontraron un mayor potencial angiogénico ⁵⁴. Propuso una hipótesis interesante, en la cual la expresión de PSMA en el cáncer de mama triple negativo puede contribuir al aumento de la resistencia de este cáncer a la terapia. El cáncer de mama triple negativo puede aumentar la cantidad de glutatión intracelular que actúa como antioxidante contra los radicales de oxígeno. El glutatión es un tripéptido de glicina, cisteína y glutamato. La actividad NALAADase de PSMA libera glutamato. Esto puede ser utilizado por las células de los cánceres de mama triple negativos para formar glutatión ⁵⁴.

El PSMA contribuye de muchas maneras a la progresión tumoral y la neoangiogénesis, parece jugar un papel particularmente importante en el cáncer de mama, especialmente en el subtipo molecular triple negativo.

PET/CT- iPSMA en el diagnóstico de cáncer de mama.

Actualmente, existen pocos estudios de PET/CT con PSMA en mujeres con cáncer de mama, sin embargo, los resultados son prometedores ⁵⁰. Passah *et al* realizó PET/CT con ⁶⁸Ga-PSMA

en una paciente de 33 años con cáncer de mama triple negativo y detectó metástasis hepáticas con recidiva en pared torácica tras tratamiento quirúrgico, radioterapia y quimioterapia ⁵⁵. Sathekge *et al* usando el ligando de PSMA mediante PET/CT, detectaron lesiones PSMA positivas en el 84% (n = 81) de las lesiones tumorales que previamente ya estaban identificadas ⁵⁶.

En 2020, Medina-Ornelas *et al.*⁵⁷ publicaron resultados de un estudio que comparaba el PET/CT con ¹⁸F-FDG y el PET/CT con ⁶⁸Ga-PSMA en pacientes con cáncer de mama metastásico primario que no habían recibido tratamiento previo en una muestra de 21 pacientes, cuatro con subtipo molecular luminal A, cuatro luminal B y HER2/neu positivos, dos luminal B y HER2/neu negativos, seis luminal HER2 positivos y cinco tenían subtipo triple negativo. Compararon las tasas de detección del PET/CT con FDG y el PET/CT con PSMA. En general, la tasa de detección del PET/CT con PSMA fue más baja que con FDG en todos los pacientes. En pacientes con cáncer de mama triple negativo o HER2 positivo, todas las lesiones visibles con FDG también fueron positivas en las imágenes de PSMA. Este fue también el caso de las metástasis óseas, independientemente de su histología ⁵⁷.

Tecnecio-99m-EDDA/HYNIC-Lys(NAI)-Urea-Glu (^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-iPSMA)

Se han utilizado una amplia variedad de radionúclidos para marcar el ligando PSMA con resultados variables, desde ⁶⁸ Galio (⁶⁸Ga), ¹¹¹Indio (¹¹¹In), ¹⁸Fluor (¹⁸F), etc. Cada uno de estos radiotrazadores tiene un mecanismo similar de localización y tiene sus propias ventajas y desventajas, sin embargo, todos ellos tienen en común ser costosos o no contar con buena disponibilidad. Estas limitaciones han llevado que se exploren alternativas de mayor disponibilidad y menor costo como el ^{99m}Tc ⁵⁸.

Se ha documentado distribución fisiológica del ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-iPSMA (^{99m}Tc-iPSMA) en glándulas lagrimales, glándulas salivales, hígado, bazo, intestino delgado, riñones y vía urinaria ⁵⁸.

La dosis efectiva del ^{99m}Tc -iPSMA también es menor que la de otros radiofármacos convencionales marcados con ^{99m}Tc utilizados en exploraciones SPECT/CT, como ^{99m}Tc - hidroximetilen-difosfonato (^{99m}Tc -MDP) y ^{99m}Tc - metoxi-isobutil isonitrilo (^{99m}Tc -MIBI) ⁵⁹.

El ^{99m}Tc -iPSMA ha demostrado buena captación del radiotrazador en lesiones metastásicas de pacientes con cáncer de próstata, siendo comparado con otros radiotrazadores como el ^{68}Ga -PSMA. Sin embargo, el PET/CT con ^{68}Ga -PSMA ha demostrado que detecta un mayor número de lesiones en comparación de el SPECT/CT con ^{99m}Tc -iPSMA, esto puede atribuirse a mayor resolución del PET en comparación con la gammacámara ⁵⁸.

En el estudio de Singh Bajinder, et al, estudiaron a 10 pacientes con cáncer de próstata, realizaron una gammagrafía de cuerpo entero con ^{99m}Tc -iPSMA a los 10 minutos, 2, 4 y 5/6 horas posterior a la inyección, adquirieron SPECT/CT donde las imágenes planares no identificaron claramente los sitios metastásicos, además a todos los pacientes se les realizó PET/CT con ^{68}Ga -PSMA de cuerpo entero. Dentro de sus resultados destacan que el estudio de PET/CT detectó lesiones en los 10 pacientes, mientras que las imágenes con ^{99m}Tc -iPSMA detectó lesiones en 9/10 pacientes. Las imágenes PET/CT con ^{68}Ga -PSMA identificaron un total de 112 lesiones metastásicas ávidas de PSMA en comparación con 57 lesiones (51 %) en las imágenes con ^{99m}Tc -iPSMA. De las 57 lesiones, 18 se detectaron solo en imágenes tardías a las 4 y/o 6 h. El SPECT regional adicional con ^{99m}Tc -iPSMA detectó 51/83 (61,0%) lesiones vistas en el PET/CT con ^{68}Ga -PSMA ⁵⁸.

JUSTIFICACIÓN

En México el carcinoma de mama ocupa el primer lugar en incidencia de neoplasias y el segundo lugar en mortalidad para ambos sexos.

El diagnóstico de cáncer de mama en México se realiza principalmente en etapas localmente avanzadas en el 45.2% de los casos y en enfermedad metastásica en un 7.7%, la sobrevivida a 5 años es menor a 25% en estas etapas.

Para la estadificación de cáncer de mama se requieren hacer múltiples pruebas diagnósticas, la posibilidad de contar con una herramienta que evalúe la enfermedad

metastásica de manera completa en un solo estudio podría contribuir a una adecuada estadificación. Recientemente se ha reportado el uso del PSMA marcado con diversos radionúclidos, el cual permite la evaluación de diversos tipos de cánceres incluido el cáncer de mama.

El servicio de medicina nuclear del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI cuenta con la disponibilidad del antígeno de membrana específico de próstata (PSMA) radiomarcado con Tecnecio-99m (^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-iPSMA), que podría ser una alternativa para detectar lesiones óseas y otros sitios de metástasis (ganglionares y/o viscerales), ya que contar con herramientas de estadificación más accesibles y rápidas contribuiría a disminuir la morbimortalidad del cáncer de mama.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la sensibilidad y especificidad diagnóstica de la gammagrafía en modalidad rastreo corporal total y técnica SPECT/CT con ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-iPSMA en la detección en carcinoma de mama metastásico?

HIPÓTESIS

La gammagrafía con ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-iPSMA en mujeres con carcinoma de mama metastásico detectará enfermedad metastásica con una sensibilidad y especificidad mayor a 80%.

OBJETIVO

Determinar la sensibilidad y especificidad de la gammagrafía con ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-iPSMA para detectar metástasis del cáncer de mama en mujeres, en comparación con estudios de imagen de referencia (TAC, RM, GGO, ^{18}F -FDG).

Objetivo secundario

Evaluar de forma semicuantitativa la concentración del radiofármaco ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-iPSMA en lesiones primarias y lesiones metastásicas.

VARIABLES DEL ESTUDIO

Variables	Definición conceptual	Definición operacional	Indicadores.	Tipo de variable	Escala de medición
Edad	Tiempo que ha vivido una persona, contando en años desde su nacimiento.	Tiempo transcurrido desde el nacimiento que se interroga o encuentre en el expediente clínico al momento de la realización del estudio. Indicadores. Se determina la edad en años cumplidos el día de la realización del estudio.	Se determina la edad en años cumplidos el día de la realización del estudio	Cuantitativa discreta	Años
Tipo histológico	Composición, la estructura y las características de las células que conforman un tejido tumoral	Consignado en el reporte histopatológico.	Carcinoma ductal infiltrante. carcinoma lobulillar infiltrante	Cualitativa	Catagórica
Subtipo molecular	Combinación de biomoléculas expresadas en algún tipo de cáncer, y de acuerdo con ello se pueden subdividir	De acuerdo con la expresión de biomoléculas encontradas en la muestra histopatológica mediante métodos inmunohistoquímicos	Luminal A. Luminal B. Luminal-HER2. Enriquecido con HER2. Triple negativo	Cualitativa	Cualitativa nominal.
Rastreo corporal total con ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-iPSMA	Zonas anormales detectadas en la imagen diagnóstica del cuerpo entero posterior a administración de ^{99m} Tc-iPSMA	Cuantificación del número de lesiones observadas en el rastreo de cuerpo entero posterior a administración de ^{99m} Tc-iPSMA	Positivo: captación focal que no corresponda a sitios de biodistribución normal del radiofármaco. Negativo: Sin evidencia de sitios focales de concentración anormales.	Cualitativa	Dicotómica
Rastreo corporal total con ^{99m}Tc-MDP	Zonas anormales detectadas en la imagen diagnóstica del cuerpo entero posterior a administración de ^{99m} Tc-MDP	Cuantificación del número de lesiones observadas en el rastreo de cuerpo entero posterior a administración	Número consecutivo de lesiones identificadas en el estudio híbrido, así como su localización.	Cuantitativa	Numérica discreta.
Número de lesiones en SPECT/CT con ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-iPSMA	Zonas anormales detectadas mediante SPECT/CT.	Cuantificación del número de lesiones observadas en el rastreo de cuerpo entero posterior a administración	Número consecutivo de lesiones identificadas en el estudio híbrido, así como su localización.	Cuantitativa	Numérica discreta.
Índice lesión/fondo de cuentas máximas (L/Fmax)	Valor numérico que expresa la relación entre el número máximo de cuentas de la lesión y el número máximo de cuentas del fondo (pool vascular)	Cuantificación del número de cuentas máximas en un ROI en la lesión entre el número de cuentas máximas de un ROI en el fondo.	Valor numérico	Cuantitativa	Cuantitativa continua

METODOLOGÍA

Diseño del estudio:

Estudio prospectivo, transversal y analítico.

Universo del estudio

Mujeres derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social con diagnóstico de cáncer de mama.

Criterios de selección

Criterios de inclusión:

- Mujeres mayores de 18 años, con diagnóstico de cáncer de mama enviadas al servicio de medicina nuclear de la UMAE Hospital de Especialidades para realizar gammagrafía ósea.
- Enfermedad metastásica documentada por tomografía axial computada, MR cerebral, RM de columna, gammagrafía ósea o PET /CT con fluoruro de sodio, PET/CT- FDG.
- Que acepten participar en el estudio y que firmen el consentimiento informado.

Criterios de exclusión:

- Paciente que presentaron marcaje deficiente del radiofármaco al realizar el estudio.
- Pacientes en los que la dosis administrada se haya extravasado en tejidos blandos del sitio de administración.

Criterios de eliminación:

- Pacientes que no completen el estudio.
- Pacientes que decidan abandonar el protocolo de estudio.
- Pacientes que no toleren la adquisición de la gammagrafía.

Muestra

Se incluyeron 20 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama y enfermedad metastásica que fueron enviadas al servicio de Medicina Nuclear de la UMAE Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS para realizar gammagrama óseo y aceptaron realizar gammagrafía con ^{99m}Tc -iPSMA en el periodo comprendido entre junio y julio del 2022.

Material y métodos

Se recopiló la información clínica de las pacientes referidas al servicio de Medicina Nuclear del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” del Centro Médico Nacional Siglo XXI con diagnóstico de cáncer de mama y evidencia de enfermedad metastásica, se les invitó a participar explicando el procedimiento y solicitando la firma en la carta de consentimiento informado, se les programó para realizar gammagrafía con ^{99m}Tc -MDP y en diferente día gammagrama con ^{99m}Tc -iPSMA complementando este estudio con técnica SPECT/CT.

Se realizó la gammagrafía ósea conforme al manual de procedimientos del servicio de medicina nuclear de la UMAE Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI. Se les administró una dosis de 555 MBq (15 mCi) de ^{99m}Tc -MDP por vía intravenosa en vena periférica de miembros superiores; dos horas posteriores y previa hidratación con 2 litros de agua vía oral, se obtuvieron imágenes en modalidad rastreo corporal total en proyección anterior y posterior utilizando equipo Mediso AnyScan de doble cabezal, colimadores de baja energía y ultra alta resolución, a una velocidad de 10 cm/min, matriz de 256 x 1024, ventana simétrica del 20% en 140 keV.

En diferente día del gammagrama óseo (diferencia máxima de 7 días) a las pacientes se les administró una dosis de 555 MBq (15 mCi) de ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-iPSMA⁶⁰ por vía intravenosa en vena periférica de miembros superiores; cuatro horas posteriores, se obtuvieron imágenes en modalidad rastreo corporal total en proyección anterior y posterior utilizando equipo Mediso AnyScan de doble cabezal, colimadores de baja energía y ultra

alta resolución, a una velocidad de 10 cm/min, matriz de 256 x 1024, ventana simétrica del 20% en 140 keV ⁶⁰. Se complementó mediante SPECT/CT desde vertex del cráneo hasta tercio medio de muslos en equipo híbrido Phillips Precedence 16P de doble cabezal, técnica rotacional de 360 grados, con colimadores de baja energía y alta resolución, matriz 128 x 128, imágenes cada 6° de 16 segundos de duración, en modalidad avance y toma, ventana simétrica del 15% centrada en fotopico de 140 keV ⁶¹. La tomografía computada de baja dosis (120 keV, 30 mA), cortes de 3 mm en overlap de 1.5 mm, colimación de 16 x 0.75, filtro smooth ^{61,62}; obteniendo mapa para corrección de atenuación. La reconstrucción del SPECT/CT fue de tipo iterativa, utilizando 12 interacciones y 6 subconjuntos, filtro Astonish®. La visualización de las imágenes se realizó mediante el software propio de unidad de procesamiento Philips.

Los estudios fueron interpretados por dos médicos nucleares (experiencia de 5 años), en la estación de trabajo del equipo Philips. Se cuantificó el índice de captación Lesión/Fondo (L/F) max en el SPECT/CT, dibujando un ROI de 1 cm en *pool* vascular (aorta torácica) obteniendo las cuentas máximas del fondo. Así mismo se copió el ROI de las mismas características y se colocó en las lesiones tumorales para obtener el número de cuentas máximas, con el fin de obtener el índice de captación Lesión/Fondo (L/F). Se calculó dicho índice con la fórmula: número de cuentas máximas en lesión divididas entre el número de cuentas máximas de fondo.

Aspectos estadísticos

El tamaño de la muestra se determinó a través de la fórmula propuesta Buderer *et al* 1996; $N = \{Z_{1-\alpha} \sqrt{\pi_1(1-\pi_1)} + Z_{1-\beta} \sqrt{\pi_2(1-\pi_2)}\}^2$. Se realizó un muestreo no probabilístico, de 20 casos consecutivos.

Se consideraron como método de referencia (*gold standard*) al gammagrama óseo, tomografía axial computada, RM cerebral, RM de columna, PET /CT con fluoruro de sodio o PET/CT con FDG que demostraran lesiones metastásicas en hueso, ganglios o a nivel visceral (fecha del estudio máximo 30 días de diferencia con la fecha de la realización del estudio)⁶³.

Los datos epidemiológicos están expresados con medidas de tendencia central y dispersión de acuerdo con el tipo distribución. Se determinó la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo (VPP), el valor predictivo negativo (VPN) del gammagrama óseo, del rastreo corporal total con ^{99m}Tc -iPSMA y del SPECT/CT con ^{99m}Tc -iPSMA, mediante tablas de contingencia.

Se determinó si existían diferencias estadísticamente significativas en los valores del índice L/F max y los subtipos histológicos, mediante la prueba de ANOVA de una vía, posteriormente se aplicó método de Dunn, se consideró una $p < 0.05$ como estadísticamente significativa. El análisis estadístico se realizó con el paquete estadístico Sigma Plot 11.

Aspectos éticos

Es un estudio prospectivo, transversal y analítico, el cual fue aprobado por el Comité de Ética y Comité en Investigación del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS, Ciudad de México, para la realización de este protocolo de investigación.

El estudio se realizó respetando las disposiciones en materia de investigación en salud, incluyendo la declaración de Helsinki, el código de Nuremberg, Informe Belmont y sus últimas enmiendas en Tokio, Japón en 2004, Seúl, Corea 2008 y Fortaleza, Brasil 2013.

En cuanto al marco legal, la investigación se guió por el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud; en particular por los artículos 13 respecto al respeto, dignidad y protección de los derechos del paciente; 20 y 21 regulando el consentimiento informado; así como la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SS3-2012 para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos.

De acuerdo con el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación en seres humanos, en su artículo 17, la presente investigación se clasificó con un riesgo mayor al mínimo. Éste es aquel en el que las probabilidades de afectar al sujeto son significativas, debido al uso de radiaciones ionizantes, por lo que se realizó de acuerdo con las leyes, reglamentos y normas sobre seguridad radiológica, así como las disposiciones que emite la

Secretaría, y en los ámbitos respectivos de su competencia, como se dispone en el artículo 89 de la ley general de salud en materia de investigación.

Balance riesgo/beneficio de la investigación: Los candidatos fueron informados sobre los posibles riesgos, los cuales incluyeron: dolor al realizar la inyección del radiofármaco, posible enrojecimiento en la piel o hematoma, ansiedad al interactuar con material radiactivo y exposición a radiación ionizante a baja dosis (4 - 8 mSV).

Se siguieron los principios básicos de investigación; beneficencia y no maleficencia hacia los pacientes al brindar la posibilidad de una evaluación adecuada para la estadificación; a través de la detección de enfermedad localmente avanzada y metastásica (ósea y visceral) convirtiéndose en una herramienta básica con adecuada sensibilidad y especificidad en la toma de decisiones terapéuticas en mujeres con el diagnóstico de cáncer de mama.

Objetivo social: Como se mencionó previamente la incidencia del cáncer de mama es del 14% alcanzando una mortalidad del 8.2% en México, nuestro objetivo social radicó en el impacto que se puede obtener con la introducción de estudios SPECT/CT reduciendo la morbimortalidad en las mujeres mexicanas con diagnóstico de cáncer de mama, existiendo en un futuro la posibilidad de ser utilizado en otros centros diagnósticos.

Para mantener la confidencialidad de los datos obtenidos de los pacientes que participaron en el estudio, estos fueron manejados con estricta confidencialidad, y a través de la asignación de un código único para cada paciente, así mismo quedó prohibida la divulgación de sus datos personales y médicos.

Se invitó a participar a los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y que exentaron los criterios de exclusión o eliminación y se eligieron de forma no aleatoria y consecutiva, quienes aceptaron participar se les solicitó el consentimiento informado por escrito, previo conocimiento que tenían la libertad de abandonar el estudio cuando así lo decidieran (anexo 3. Carta de consentimiento) de acuerdo con el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, en el caso de que el protocolo

de estudio reveló información que pudiera ser de relevancia para la atención de los participantes, esta se proporcionó únicamente a su médico tratante en el IMSS.

Aspectos de bioseguridad

El estudio se realizó con la administración de 555 MBq de ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-iPSMA, la cual acorde a análisis de dosimetría ya estudiados, se ha calculado una dosis corporal total efectiva promedio de 0,0046 mSv/MBq, similar a la de ^{99m}Tc -MDP, y que en comparación con los trazadores de PET la dosis es inferior a la demostrada con ^{68}Ga -PSMA (0,0236 mSv/MBq) y ^{18}F -PSMA (0,0220 mSv/MBq) ⁶⁴.

De acuerdo con la guía de practica de la EANM para la gammagrafía ósea realizada con ^{99m}Tc -MDP la dosis efectiva para un adulto es de 3 a 4 mSv ⁶⁵.

En tomografías computarizadas realizadas para corrección por atenuación con dosis baja resulta en dosis efectivas en el rango de 0.6 mSv – 4 mSv ⁶⁶.

Recursos y factibilidad

Participó el personal de Medicina nuclear del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” del CMN Siglo XXI, y se utilizó el equipo híbrido; tomografía por emisión de fotón único (SPECT) y tomografía computarizada (CT) Phillips Precedence P16®. La recolección de los datos se solicitó al servicio que envía a las pacientes al Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI.

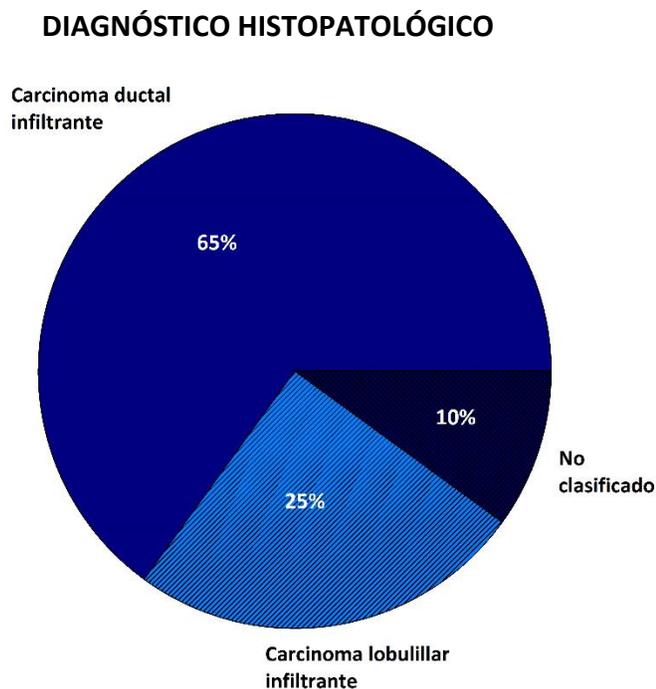
El Instituto Mexicano del Seguro Social contó con los viales necesarios de ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-iPSMA.

Los miembros del equipo declaran no tener conflicto de intereses y no recibieron ninguna compensación económica, ni factibilidades laborales o personales para realizar este estudio.

RESULTADOS

Se incluyeron 20 mujeres con diagnóstico de cáncer de mama, la edad promedio fue de 58.5 \pm 13.8 años. La lesión primaria se presentó en mama derecha en el 55% y en 45% en la mama izquierda.

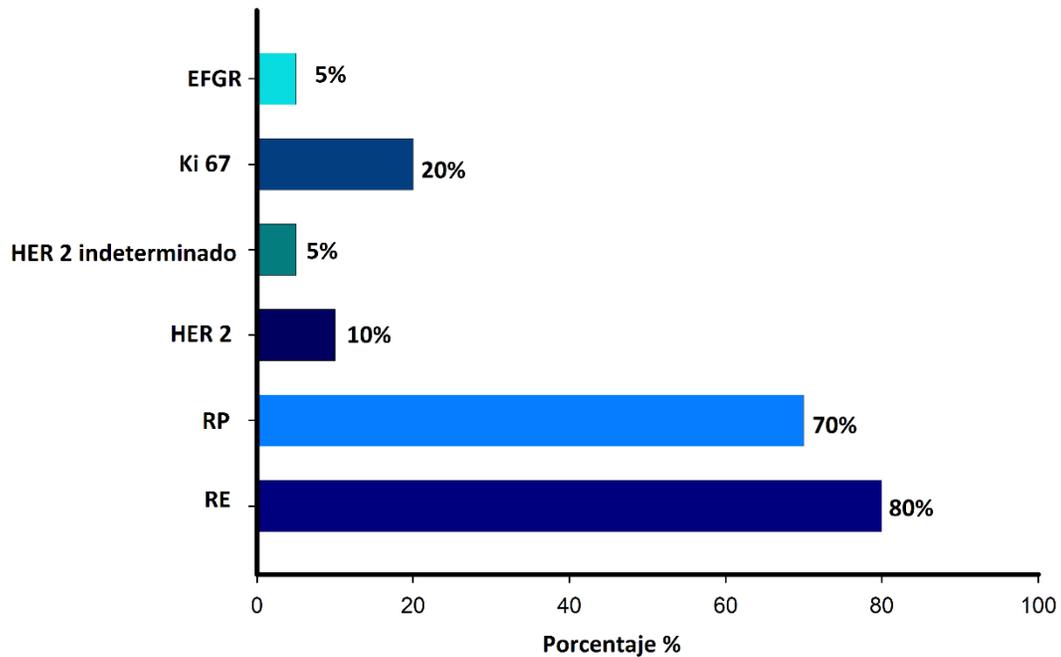
El resultado histopatológico reportó carcinoma ductal infiltrante en el 65% (n=13) de las pacientes, lobulillar infiltrante en el 25% (n=5) y no fue clasificado en el 10% (n=2) (Gráfica 1).



Gráfica 1. Distribución del resultado histopatológico del total de las pacientes incluidas. Carcinoma ductal infiltrante en el 65% (n=13) de las pacientes, lobulillar infiltrante en el 25% (n=5) y no fue clasificado en el 10% (n=2).

Los receptores estrogénicos se encontraron positivos en el 80% de las pacientes (n=16), seguidos de los receptores de progesterona 70% (n=14). Los receptores para HER2 fueron en su mayoría negativos 75% (n=15) e indeterminados en un 5% (n=5). El índice de proliferación celular Ki67 fue positivo en el 20% (n=4), negativo en el mismo porcentaje (20%) y no reportado en el 60% (n=12) (Gráfico 2).

EXPRESIÓN DE RECEPTORES



Grafica 2 Porcentaje de expresión de receptores hormonales del total de pacientes incluidas; RE; recetores estrogénicos, RP; receptores de progesterona, HER2; Receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano, EGFR; Receptor del factor de crecimiento epidérmico.

En cuanto a la clasificación molecular, el 30% fue subtipo luminal sin poder subclasificarlos en A/B, luminal A (20%), luminal B (20%), triple negativo (5%), HER2 enriquecido (5%), HER2 luminal (5%), HER2 indeterminado (5%).

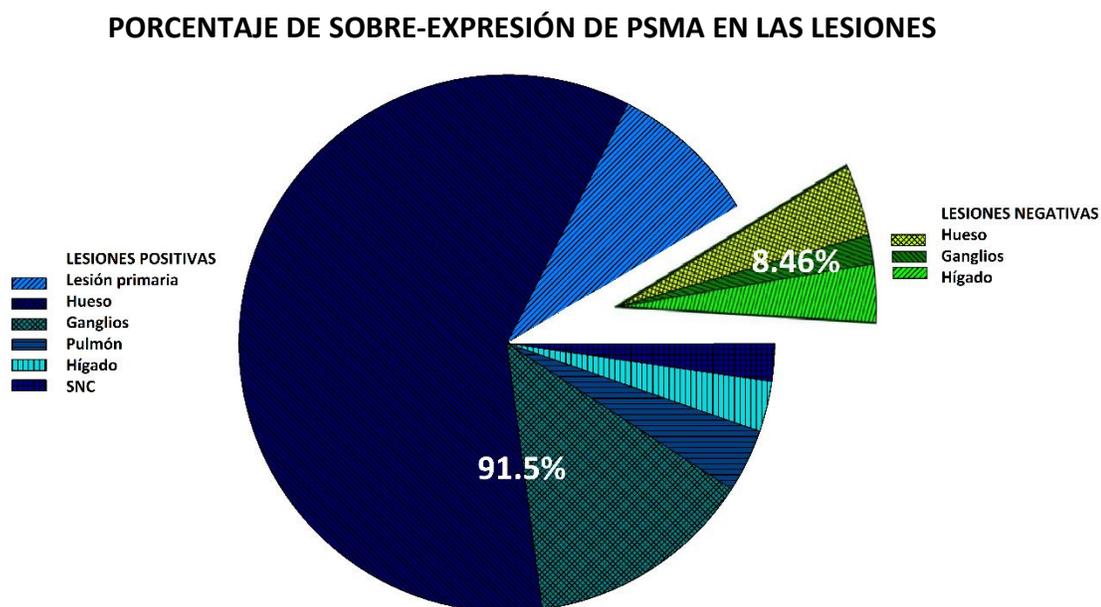
Los tratamientos primarios que han recibido las pacientes incluyen cirugía en el 45% (n=9), a una se le realizó cuadrantectomía y al resto mastectomía radical.

El 30% (n=6) de las pacientes habían recibido quimioterapia y el 50% (n=10) radioterapia. El 40% (n=8) de las pacientes recibieron terapia con anticuerpos monoclonales.

El 15% de las pacientes presentó cáncer de mama recurrente a un tiempo promedio de 9.3 \pm 3.9 años.

Se incluyeron 130 lesiones las cuales habían sido identificadas por tomografía, gammagrama óseo y/o PET, considerados como el patrón de referencia (*gold estándar*).

Del total de las lesiones evaluadas el 91.5% presentó concentración anormal de PSMA y el 8.46% no se asoció a concentración del radiotrazador (Gráfica 3). La sobreexpresión de PSMA se identificó en todos los tipos de lesiones.



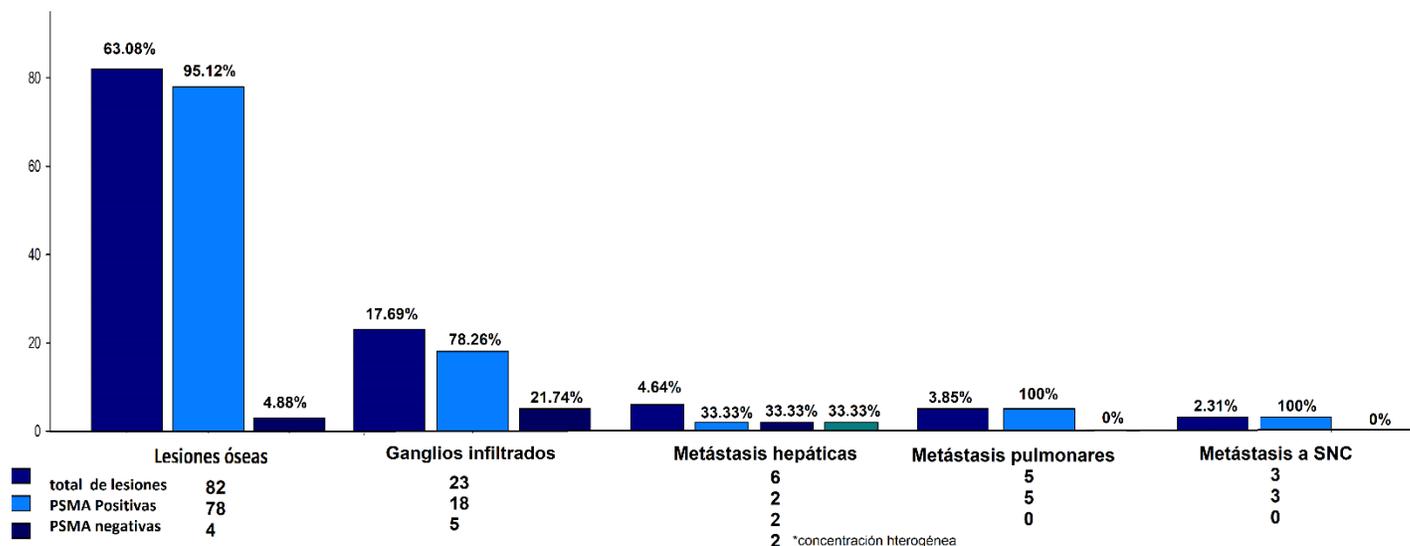
Gráfica 3. Porcentaje de lesiones con y sin sobre-expresión de PSMA. El 91.5% de las lesiones presentó concentración anormal de PSMA y el 8.46% no se asoció a concentración del radiotrazador.

Dichas lesiones correspondieron con metástasis óseas en el 63.08%, ganglios patológicos (aspecto infiltrativo) en el 17.69%, tumor primario de mama en el 9.23%, metástasis hepáticas en 4.62%, pulmonares en 3.85% y en sistema nervioso central 2.31%.

Las lesiones óseas mostraron sobre-expresión de PSMA en el 95.12% (n=78), 78.26% en los ganglios infiltrados, 33.33% en las lesiones hepáticas, 100% de las lesiones pulmonares y a SNC.

El 8.46% de las lesiones no asociadas a concentración de PSMA se localizaron en hueso (4.88%) ganglios patológicos (21.74%) e hígado (33.33%). Las lesiones hepáticas en un 33.33% mostraron un comportamiento heterogéneo del radiofármaco (Gráfica 4).

LOCALIZACIÓN Y CONCENTRACIÓN DE PSMA DE LA LESIONES METASTÁSICAS



Gráfica 4. Porcentaje de lesiones de acuerdo con la localización y patrón de concentración de PSMA. La localización de metástasis a nivel óseo se observó en el 63.08%, ganglios patológicos (aspecto infiltrativo) en el 17.69%, tumor primario de mama en el 9.23%, metástasis hepáticas en el 4.62%, pulmonares en el 3.85% y en sistema nervioso central 2.31%. Las lesiones óseas mostraron sobre-expresión de PSMA en el 95.12% (n=78), 78.26% en los ganglios infiltrados, 33.33% en las lesiones hepáticas, 100% de las lesiones pulmonares y a SNC. El 8.46% de las lesiones PSMA se localizaron el hueso (4.88%) ganglios patológicos (21.74%) e hígado (33.33%)

Del total de lesiones primarias encontradas el 75% fue en mama derecha y el 25% en mama izquierda, todas ellas presentaron sobre-expresión de PSMA (100%). En la figura 1 se muestran imágenes de una tumoración de mama con sobreexpresión de PSMA, la cual se evidenció en el rastreo corporal total con PSMA corroborado mediante SPECT/CT, cuantificando un índice L/Fmax de 12.15.

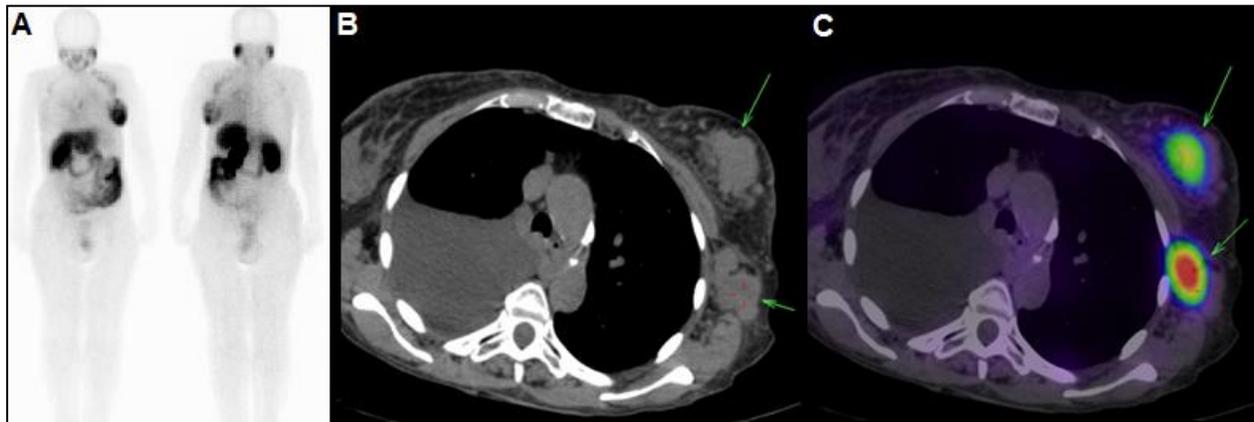


Figura 1. Gammagrama con PSMA de mujer de 70 años con diagnóstico de carcinoma ductal de mama izquierda. **A)** Rastreo corporal total, muestra concentración focal en topografía de mama izquierda, axila ipsilateral y mediastino **B)** CT en corte axial y **C)** SPECT/CT en corte axial; lesión sólida en mama izquierda de contenido heterogéneo debido a zonas hipodensas en su interior con medidas de 75 x 46 mm en sus ejes axiales, conglomerado ganglionar axilar ipsilateral asociadas a incremento focal del radiofármaco.

Las lesiones óseas se evaluaron mediante gammagrama óseo en modalidad rastreo corporal total con ^{99m}Tc -MDP (GGO), rastreo corporal total y SPECT/CT con ^{99m}Tc -iPSMA.

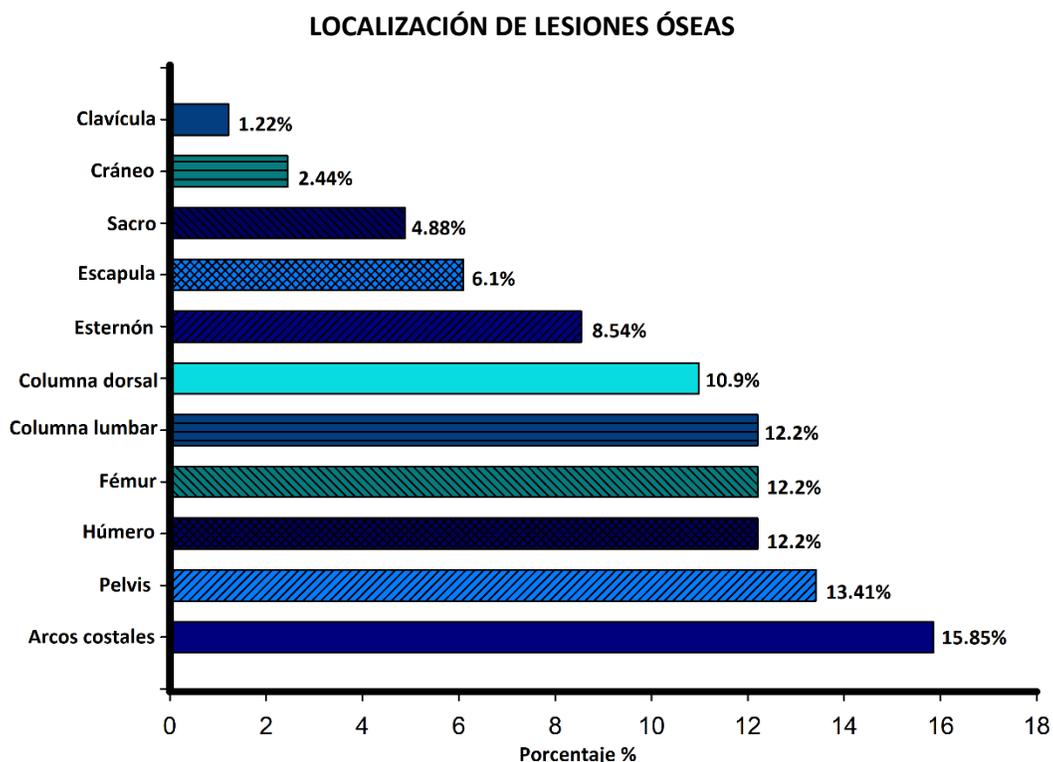
Se detectaron 66 lesiones óseas (80.49%) mediante el gammagrama óseo.

Los patrones encontrados en las pacientes (n=20) del GGO, corresponde con 20% negativos; es decir sin lesiones, el 10 % presentó un patrón oligometastásico (<3 lesiones) y el 70% mostró un patrón diseminado (Tabla 1).

TABLA 1. PATRÓN DEL GAMMAGRAMA ÓSEO

Patrón gammagrafía ósea	N	Porcentaje
Sin lesiones	4	20 %
Unifocal	0	0 %
Oligometastásico (≤ 3)	2	10 %
Diseminado (>3)	14	70 %

La localización de las lesiones óseas (n=78) por orden de frecuencia fue en arcos costales 15.85%, pelvis 13.41%, columna lumbar 12.20%, húmeros 12.20%, fémures 12.20%, columna dorsal 10.98%, esternón 8.54%, escapulas 6.10%, sacro 4.88%, cráneo 2.44%, clavícula 1.22% (Gráfica 5).



Gráfica 5. Localización de lesiones óseas detectadas mediante gammagrama óseo.

Las lesiones óseas no detectadas mediante gammagrafía ósea en modalidad rastreo corporal total se encuentran localizadas en escapulas (60%), arcos costales (53.85), cráneo (50%), fémur (20%), esternón (14.29%), columna lumbar (10%) y pelvis (9.09%).

TABLA 2. LESIONES EQUÍVOCAS EN EL GAMMAGRAMA ÓSEO

Lesiones equivocadas por GGO	n	Porcentaje
Escapula	3	60.00%
Arcos costales	7	53.85%
Cráneo	1	50.00%
Fémur	2	20.00%
Esternón	1	14.29%
Columna lumbar	1	10.00%
Pelvis	1	9.09%

Se determinó la sensibilidad y especificidad del GGO en la detección de metástasis óseas, la cual corresponde con 97% y 30% respectivamente, un VPP de 80% y VPN de 78% (Tabla 3).

El rastreo corporal total con ^{99m}Tc-iPSMA presentó una sensibilidad de 81% y especificidad de 100%, en la detección de metástasis óseas (Tabla 3).

TABLA 3. PRECISIÓN DIAGNÓSTICA DEL GAMMAGRAMA ÓSEO Y CON PSMA EN EL DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDAD METASTÁSICA

	Rastreo corporal total con ^{99m}Tc MDP (GGO)	Rastreo corporal total con PSMA (detección de lesiones óseas)	SPECT/CT (detección de lesiones óseas)	SPECT/CT (detección de lesiones óseas y viscerales)
Sensibilidad (%)	97	81	95.12	92
Especificidad (%)	30	100	90	88
VPP (%)	80	100	95	96
VPN ((%)	78	57	90	76

Valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN)

En la Figura 2 se muestra un GGO y un rastreo corporal total con ^{99m}Tc-iPSMA, en ambos estudios se evidenció enfermedad metastásica a hueso. Además, en el rastreo con ^{99m}Tc-iPSMA se identificaron lesiones pulmonares.

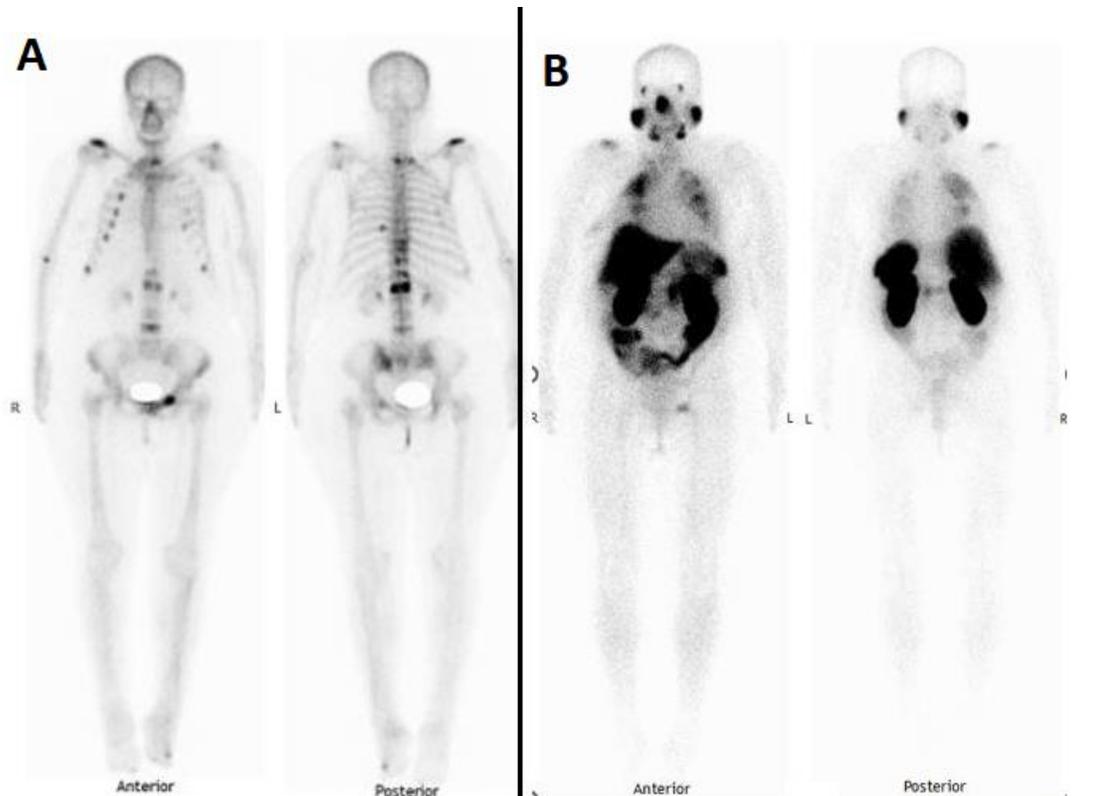


Figura 2. **A** rastreo corporal total con ^{99m}Tc -MDP (GGO) con evidencia de incremento del recambio óseo en topografía de clavícula derecha, arcos costales, cuerpos vertebrales T9 a L1, articulación sacroilíaca izquierda y pubis izquierdo. **B** el rastreo corporal total con ^{99m}Tc -iPSMA muestra zonas con incremento focal del radiofármaco en topografía de clavícula derecha, ambos hemitórax, columna lumbar y pelvis.

Las lesiones óseas se evaluaron también mediante SPECT/CT con ^{99m}Tc -iPSMA, con una sensibilidad de 95.12% y especificidad de 90%. En la figura 3 se muestra un caso de un gammagrama con ^{99m}Tc -iPSMA; en el rastreo corporal total se encontraron lesiones en múltiples huesos, hallazgos corroborados mediante el SPECT/CT, adicionalmente se documentaron un mayor número de lesiones mediante el estudio híbrido.

En la tabla 3 se muestra la sensibilidad, especificidad, VPP y VPN del gammagrama óseo, rastreo corporal total con ^{99m}Tc -iPSMA, SPECT/CT (detección de lesiones óseas) y SPECT/CT (detección de lesiones óseas y viscerales).

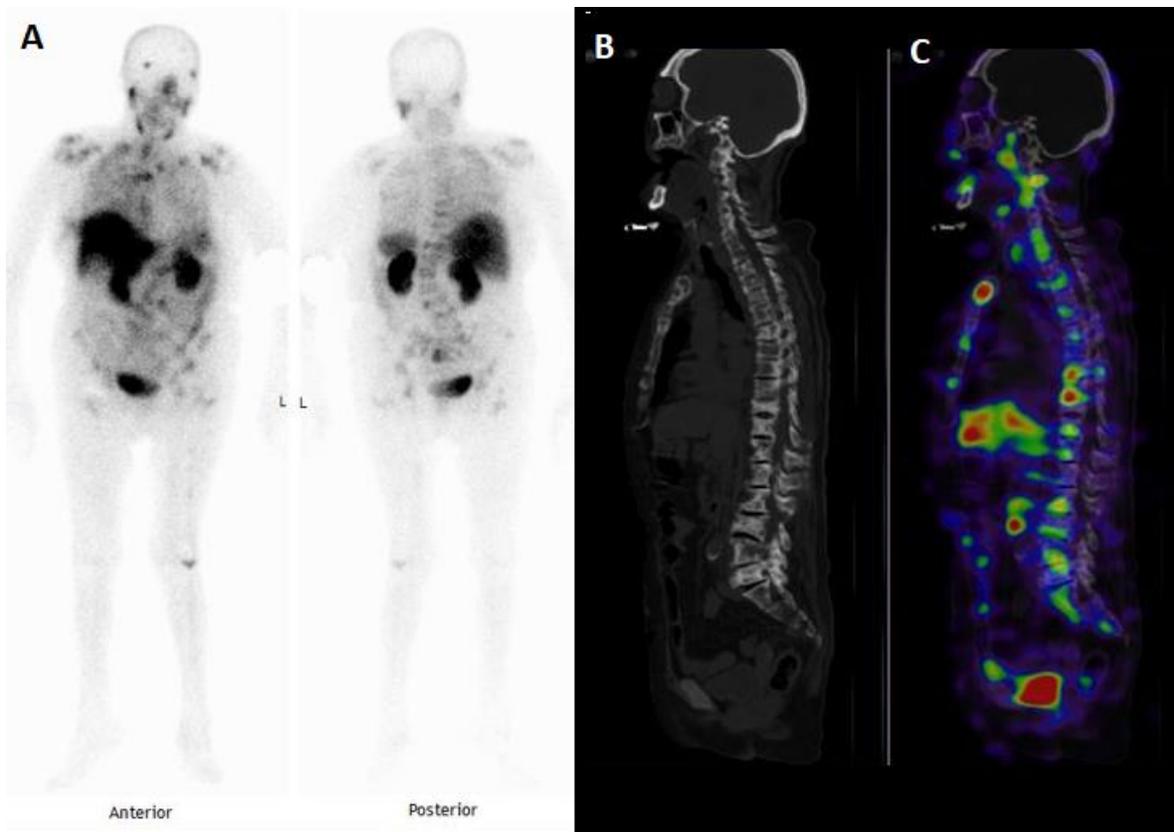


Figura 3. Gammagrama con ^{99m}Tc -iPSMA de mujer de 84 años, con diagnóstico de cáncer lobulillar infiltrante. **A)** Rastreo corporal total, existen zonas con incremento focal del radiofármaco en topografía de humeros, esternón, mama derecha, múltiples cuerpos vertebrales y pelvis. **B)** CT en corte sagital y **C)** SPECT/CT en corte sagital, con evidencia de múltiples lesiones óseas mixtas en esternón y múltiples cuerpos vertebrales asociadas a sobre-expresión de PSMA.

El 78.26% (n=18) de los ganglios patológicos se asociaron a concentración anormal de PSMA.

Se identificaron 6 lesiones hepáticas, las cuales presentaron concentración incrementada de PSMA en un 33.33%, el 33.33% presentó concentración heterogénea, es decir, zonas de menor y mayor concentración del radiofármaco, por último, el resto de las lesiones no presentaron concentración anormal. En la figura 4 se muestra una lesión hepática con sobreexpresión de PSMA.

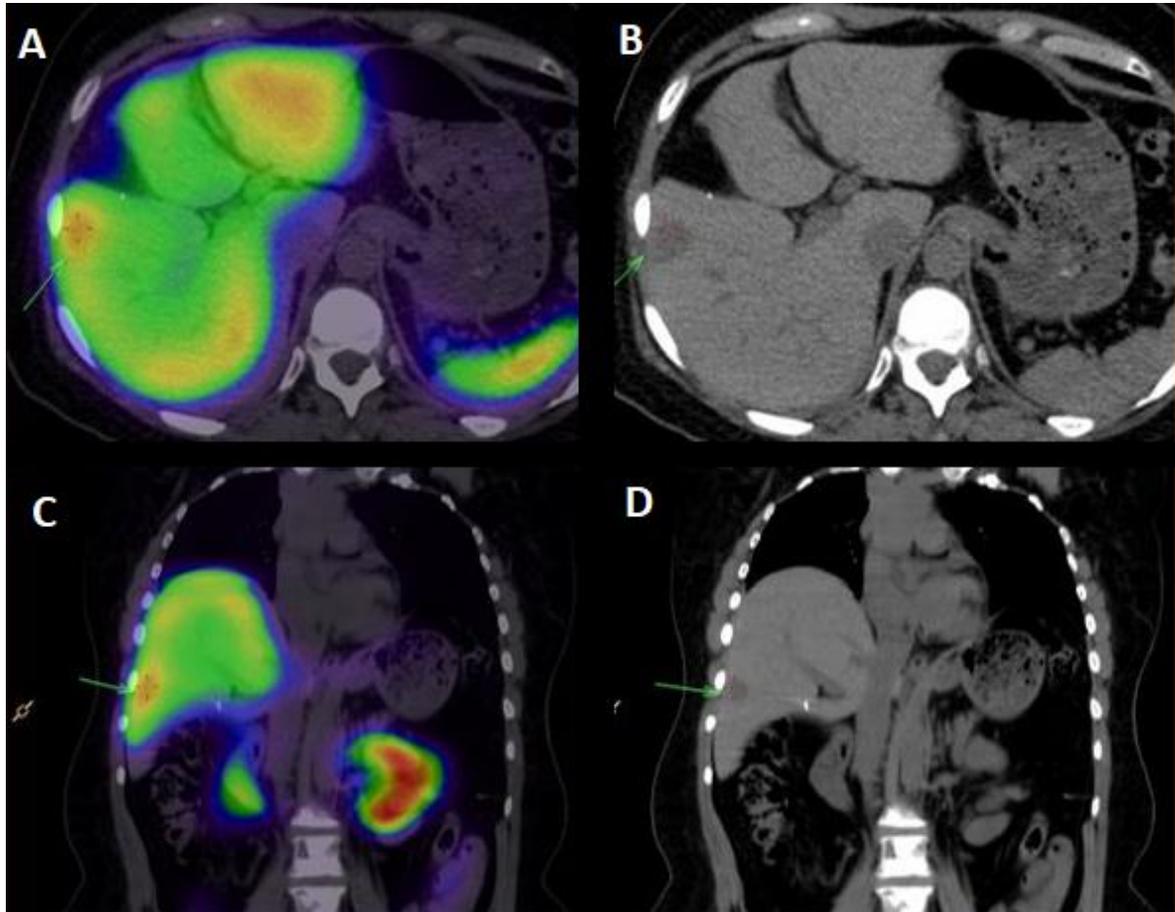


Figura 4. Gammagrama con ^{99m}Tc -iPSMA de femenino de 57 años, SPECT/CT y CT **A)** y **B)** en corte axial, **C** y **D** en corte coronal, con parénquima hepático heterogéneo a expensas de múltiples imágenes hipodensas, la mayor de ellas en segmento VIII de Couinaud, la cual tiene medidas aproximadas de 20 x 15 mm, la cual presenta un índice L/F max de 6.98.

A nivel pulmonar hubo sobre-expresión de PSMA en el 100% (n=5) de las lesiones. En la figura 5 se muestra un gammagrama con ^{99m}Tc -iPSMA que evidenció múltiples nódulos pulmonares asociados a sobreexpresión de PSMA.

Se identificaron 3 lesiones en sistema nervioso central las cuales presentaron sobre-expresión de PSMA en el 100%. En la figura 6 se muestra un gammagrama con ^{99m}Tc -iPSMA que documentó lesiones a SNC.

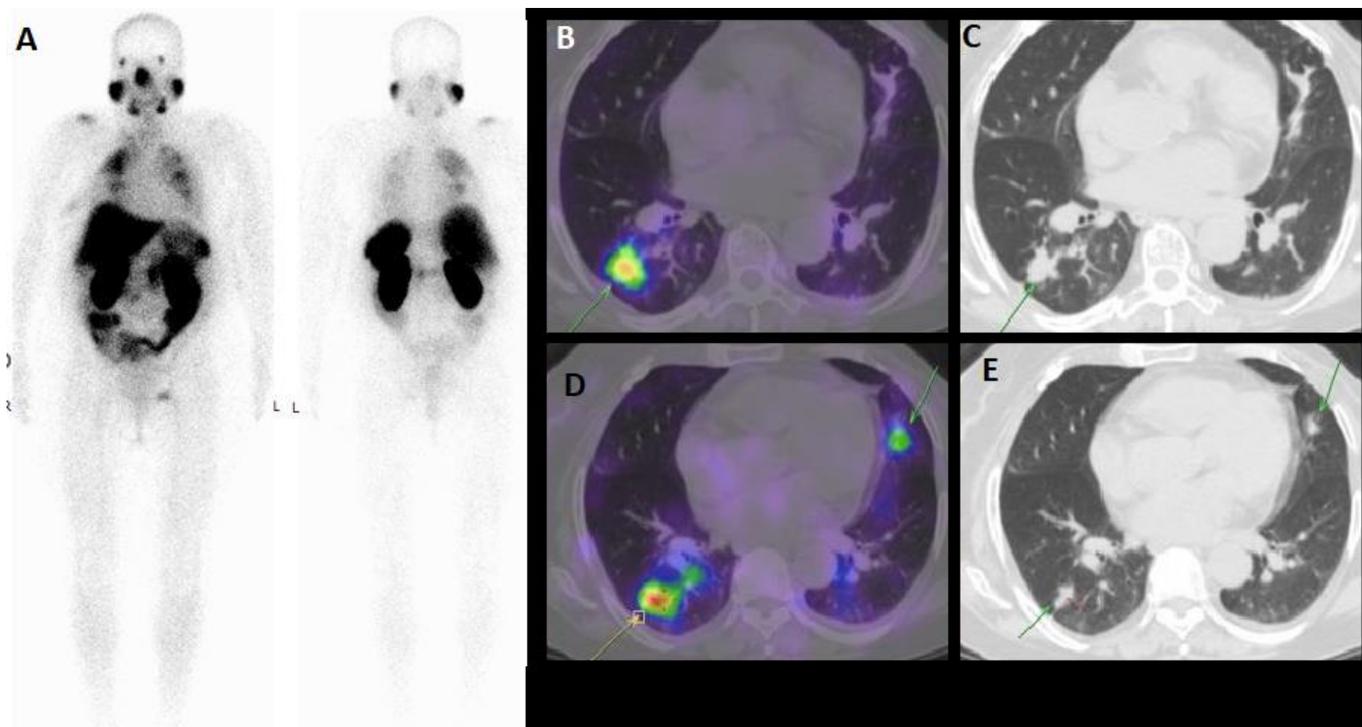


Figura 5. Gammagrama con ^{99m}Tc -iPSMA **A** rastreo corporal total con incremento focal del radiofármaco en topografía de clavícula derecha, ambos hemitórax, columna lumbar y pelvis. **B y D** SPECT/CT, y **C y E**; CT en corte axial que muestra nódulos pulmonares, de márgenes espiculados, localizados en segmentos postereobasal derecho, lingular derecho e izquierdo, los cuales son hiperdensos, midiendo hasta 10mm en eje corto, asociados a incremento focal del radiofármaco.

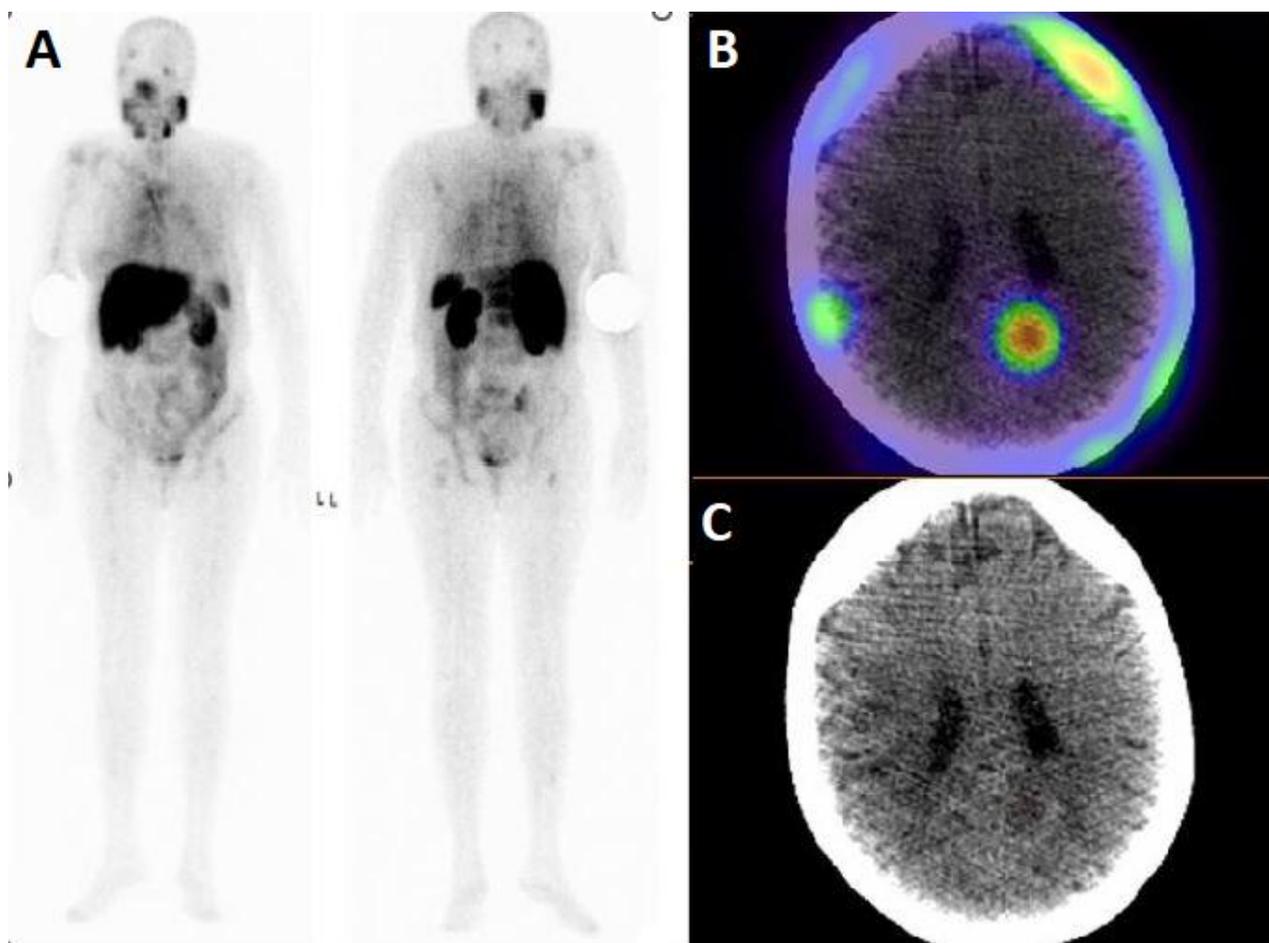


Figura 6. Gammagrama con ^{99m}Tc -iPSMA. **A** rastreo corporal total con zonas focales de concentración en proyección anatómica de hueso frontal derecho, parietal de forma bilateral, humero derecho, mediastino, pelvis, múltiples cuerpos vertebrales y fémures. **B** y **C** SPECT/CT y CT en corte axial con evidencia de lesión intra-axial supratentorial de morfología redondeada, bordes discretamente hiperdensos, que condiciona edema perilesional, asociada a incremento focal en la concentración del radiotrazador.

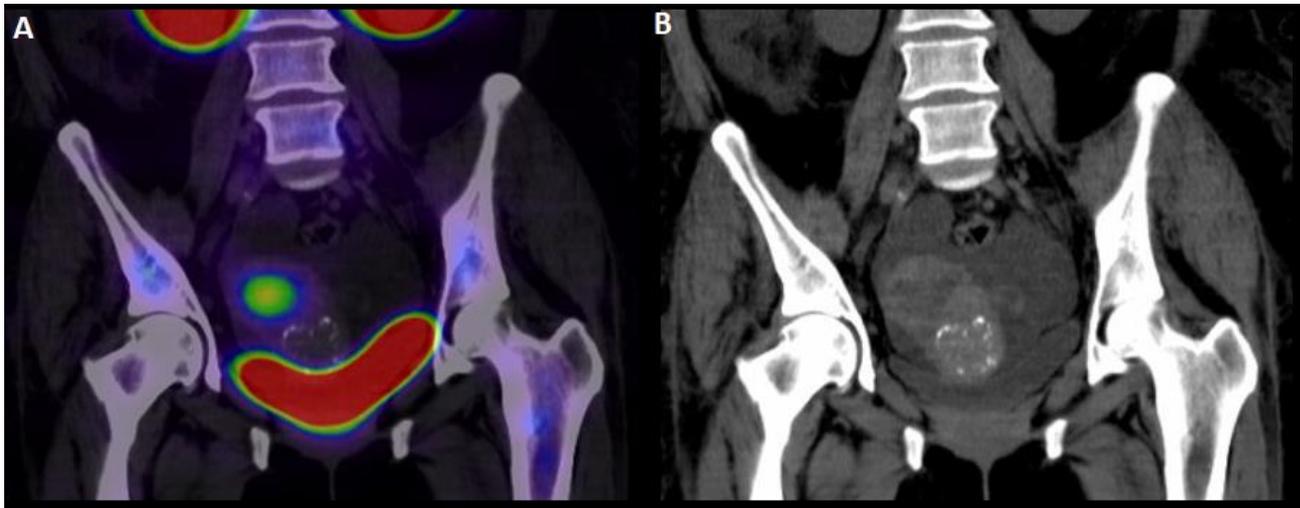
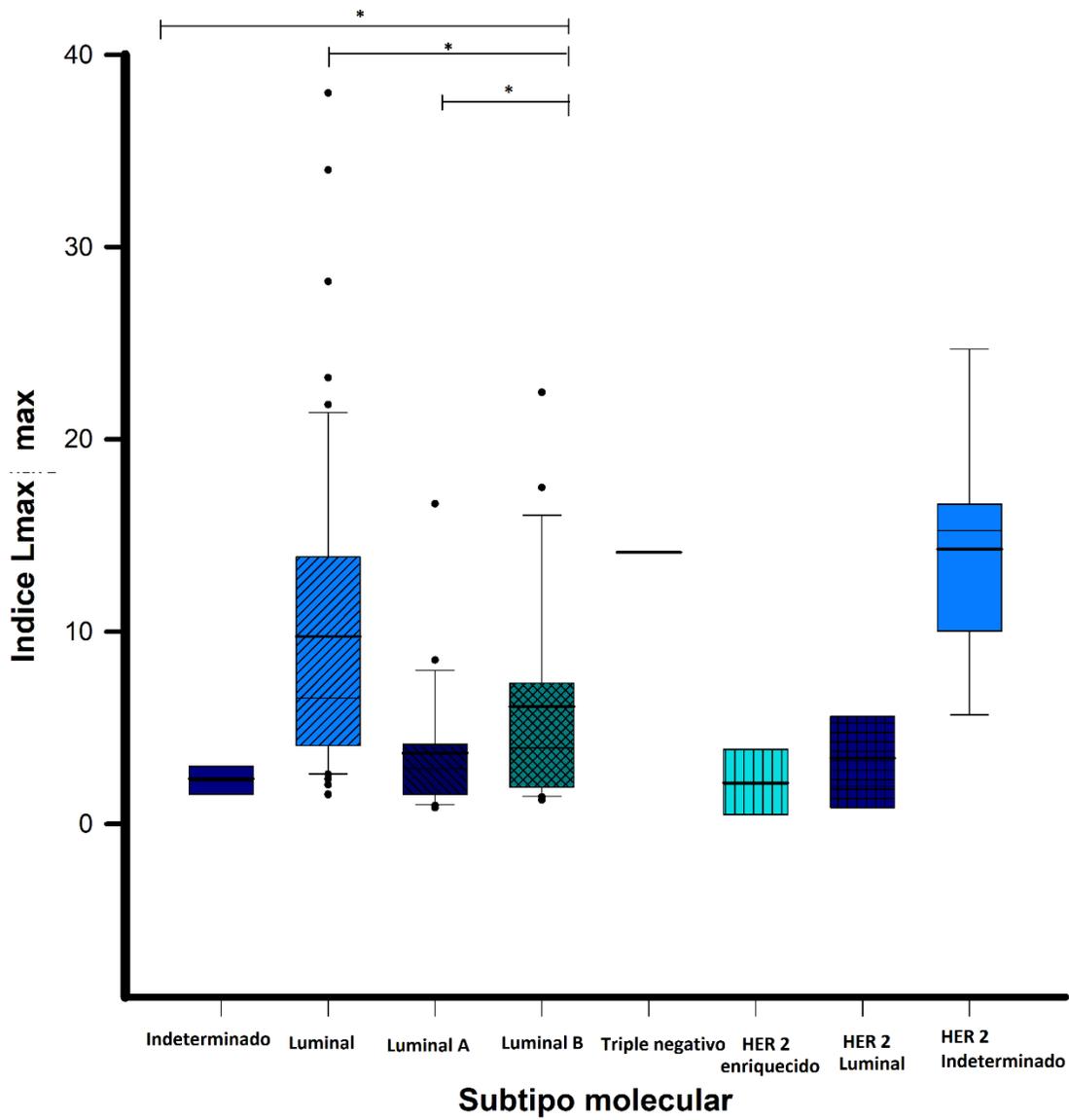


Figura 7. *A y B SPECT/CT y CT en corte coronal, con presencia de al menos dos lesiones intraparenquimatosas redondeadas en útero, una de ellas presenta concentración focal del radiofármaco, compatible con mioma uterino.*

Dentro de los falsos positivos se encontró un caso de un mioma uterino con concentración incrementada del radiofármaco (figura 7).

Se determinó el índice L/F max. Se identificó diferencias estadísticamente significativas entre el subtipo histológico luminal B y el subtipo indeterminado y el luminal A $p < 0.05$ (gráfica 6).

ÍNDICE L/F MAX DE ACUERDO CON EL SUBTIPO MOLECULAR



Grafica 6. índice L/F max de acuerdo con el subtipo molecular. Se identificó diferencias estadísticamente significativas entre el subtipo histológico luminal B y el subtipo indeterminado y el luminal A * $p < 0.05$ ANOVA de una vía.

DISCUSIÓN

La presente investigación se enfocó en una de las neoplasias más frecuentes en mujeres a nivel mundial y México, el cáncer de mama¹.

Se han utilizado diversos métodos diagnósticos para realizar una adecuada estadificación, entre los que destacan la tomografía axial computarizada, el gammagrama óseo y el PET/CT con ¹⁸F-FDG el cual tiene una alta sensibilidad para la detección de enfermedad metastásica, se recomienda para pacientes con enfermedad en estadio clínico IIIA, sin embargo, existe una baja disponibilidad del método^{5,44}. Contar con nuevas herramientas de estadificación accesibles y rápidas, puede impactar en la morbimortalidad².

El PSMA es una glucoproteína tipo II, se sobre expresa en el cáncer de próstata y otros tipos de neoplasias como el de células renales, vejiga, ovario y pulmón de células no pequeñas^{48,49}. En el cáncer de mama se ha visto su sobre-expresión en diversos estudios y juega un papel importante en la neovascularización tumoral⁵⁰⁻⁵². El subtipo molecular triple negativo es el que se asocia a mayor sobre-expresión del PSMA⁵⁷.

Se han documentado ligandos de PET/CT PSMA en cáncer de mama comparándolo con ¹⁸F-FDG demostrando una sensibilidad del 84% y especificidad del 91.8%⁵⁵⁻⁵⁷. La biomolécula de PSMA marcada con ¹⁷⁷Lutecio se ha utilizado como agente terapéutico en el cáncer de próstata resistente a la castración, demostrando una adecuada respuesta³. Existen algunos reportes de caso de su uso en otras neoplasias, incluyendo un caso en cáncer de mama⁵¹.

En nuestro estudio el gammagrama con ^{99m}Tc-iPSMA complementado con SPECT/CT detectó el 91.5% (n=130) del total de las lesiones ya conocidas, el cual es un porcentaje superior en comparación con un estudio realizado con PET/CT PSMA, en el que se evidenciaron lesiones ávidas a PSMA en un 84% (n = 81) de las lesiones tumorales que previamente ya estaban identificadas⁵⁷.

El rastreo corporal con total con ^{99m}Tc-iPSMA mostro menor sensibilidad y especificidad (S 81%, E 100%) en comparación de la modalidad SPECT/CT (S 95.12 %, E 90%), para la detección únicamente de lesiones óseas, debido a la mejor resolución de este último.

El SPECT/CT con ^{99m}Tc-iPSMA demostró una sensibilidad de 92% y especificidad de 88%, en la detección de lesiones óseas y viscerales. La sobreexpresión de PSMA se identificó en lesiones primarias, así como en los sitios de metástasis más frecuentes (hueso, hígado, ganglios y SNC), como se ha descrito en la literatura ^{23,24}.

Nuestro estudio encontró una sensibilidad y especificidad de 97% y 30% respectivamente del gammagrama óseo, que en comparación con otros estudios mostro menor especificidad (30% vs 75-86%)^{41,42}. Existe una relación entre los subtipos moleculares y los sitios de metástasis, sin embargo, en nuestro estudio no pudimos documentar si existe alguna relación debido al tamaño de la muestra. El índice L/F max obtenido evidencio valores más altos en el subtipo luminal B en comparación con el subtipo luminal A.

Entre las limitaciones de nuestro estudio se encuentra el tamaño de la muestra. A pesar de haber obtenido y corroborado la sobre-expresión de PSMA en los sitios de metástasis más frecuentes, en algunas localizaciones el número de lesiones fue bajo, así como en algunos subtipos moleculares.

Describimos también que no todas las pacientes recibieron el mismo tratamiento, incluyendo cirugía, quimioterapia y/o radioterapia y en algunos casos aún se encontraban en tratamiento, adicionalmente el tiempo de evolución fue heterogéneo, siendo estas otras limitantes de nuestro protocolo.

CONCLUSIONES

En cáncer de mama, el PSMA es una proteína prometedora, que se puede expresar en el tumor primario y en metástasis a distancia.

Hasta donde sabemos este es el primer protocolo que evalúa la precisión diagnóstica del gammagrama con ^{99m}Tc -iPSMA en la detección de enfermedad metastásica en mujeres con cáncer de mama.

El gammagrama con ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-iPSMA puede ser una herramienta diagnóstica inicial o complementaria en la detección de lesiones primarias, óseas y viscerales, además, brinda la posibilidad de realizar terapia dirigida mediante ^{177}Lu -PSMA³.

Se necesitan ensayos más grandes para determinar el impacto clínico del ^{99m}Tc -iPSMA en el cáncer de mama.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Global Cancer Observatory. Estimated age-standardized incidence rates (World) in 2020, worldwide, both sexes, all ages.
2. Castillo Gutiérrez M, Ávila Esquivel JF. Cáncer de mama: Etapa clínica en la que se realiza el diagnóstico y tipos histológicos más frecuentes en mujeres que acuden a un hospital de segundo nivel. *Arco Inv Mat Inf.* 2010;II(2):85-90.
3. Kaewput C, Vinjamuri S. Update of PSMA Theranostics in Prostate Cancer: Current Applications and Future Trends. *J Clin Med.* 2022;11(10). doi:10.3390/jcm11102738
4. Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al., eds. *AJCC Cancer Staging Manual.* Springer International Publishing; 2017. doi:10.1007/978-3-319-40618-3
5. Gradishar WJ, Anderson BO, Abraham J, et al. Breast Cancer, Version 3.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2020;18(4):452-478. doi:10.6004/jnccn.2020.0016
6. Groheux D, Hindie E. Breast cancer: initial workup and staging with FDG PET/CT. *Clin Transl Imaging.* 2021;9(3):221-231. doi:10.1007/s40336-021-00426-z
7. Cárdenas-Sánchez J, Erazo-Valle-Solís AA, Arce-Salinas C, et al. Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario. Octava revisión. Colima 2019. *Gaceta Mexicana de Oncología.* 2019;18(3). doi:10.24875/j.gamo.M19000180
8. INEGI. ESTADÍSTICAS A PROPÓSITO DEL DÍA MUNDIAL DE LA LUCHA CONTRA EL CÁNCER DE MAMA . COMUNICADO DE PRENSA NÚM 462/20. Published online October 15, 2020:1-2.
9. Donepudi MS, Kondapalli K, Amos SJ, Venkanteshan P. Breast cancer statistics and markers. *J Cancer Res Ther.* 10(3):506-511. doi:10.4103/0973-1482.137927
10. Łukasiewicz S, Czeczelewski M, Forma A, Baj J, Sitarz R, Stanisławek A. Breast Cancer- Epidemiology, Risk Factors, Classification, Prognostic Markers, and Current Treatment Strategies-An Updated Review. *Cancers (Basel).* 2021;13(17). doi:10.3390/cancers13174287
11. McGuire A, Brown JAL, Malone C, McLaughlin R, Kerin MJ. Effects of age on the detection and management of breast cancer. *Cancers (Basel).* 2015;7(2):908-929. doi:10.3390/cancers7020815
12. Endogenous Hormones and Breast Cancer Collaborative Group, Key TJ, Appleby PN, et al. Sex hormones and risk of breast cancer in premenopausal women: a collaborative reanalysis of individual participant data from seven prospective studies. *Lancet Oncol.* 2013;14(10):1009-1019. doi:10.1016/S1470-2045(13)70301-2
13. Giordano SH. Breast Cancer in Men. *N Engl J Med.* 2018;378(24):2311-2320. doi:10.1056/NEJMra1707939

14. Shahbandi A, Nguyen HD, Jackson JG. TP53 Mutations and Outcomes in Breast Cancer: Reading beyond the Headlines. *Trends Cancer*. 2020;6(2):98-110. doi:10.1016/j.trecan.2020.01.007
15. Incorvaia L, Fanale D, Bono M, et al. BRCA1/2 pathogenic variants in triple-negative versus luminal-like breast cancers: genotype-phenotype correlation in a cohort of 531 patients. *Ther Adv Med Oncol*. 2020;12:1758835920975326. doi:10.1177/1758835920975326
16. DeSantis CE, Fedewa SA, Goding Sauer A, Kramer JL, Smith RA, Jemal A. Breast cancer statistics, 2015: Convergence of incidence rates between black and white women. *CA Cancer J Clin*. 66(1):31-42. doi:10.3322/caac.21320
17. Baglia ML, Tang MTC, Malone KE, Porter P, Li CI. Family History and Risk of Second Primary Breast Cancer after In Situ Breast Carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2018;27(3):315-320. doi:10.1158/1055-9965.EPI-17-0837
18. Checka CM, Chun JE, Schnabel FR, Lee J, Toth H. The relationship of mammographic density and age: implications for breast cancer screening. *AJR Am J Roentgenol*. 2012;198(3):W292-5. doi:10.2214/AJR.10.6049
19. Zhang Q, Liu J, Ao N, et al. Secondary cancer risk after radiation therapy for breast cancer with different radiotherapy techniques. *Sci Rep*. 2020;10(1):1220. doi:10.1038/s41598-020-58134-z
20. Hoover RN, Hyer M, Pfeiffer RM, et al. Adverse Health Outcomes in Women Exposed In Utero to Diethylstilbestrol. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(14):1304-1314. doi:10.1056/NEJMoa1013961
21. Cotterchio M, Kreiger N, Darlington G, Steingart A. Antidepressant medication use and breast cancer risk. *Am J Epidemiol*. 2000;151(10):951-957. doi:10.1093/oxfordjournals.aje.a010138
22. Wang X, Hui TL, Wang MQ, Liu H, Li RY, Song ZC. Body Mass Index at Diagnosis as a Prognostic Factor for Early-Stage Invasive Breast Cancer after Surgical Resection. *Oncol Res Treat*. 2019;42(4):195-201. doi:10.1159/000496548
23. Terry PD, Rohan TE. Cigarette smoking and the risk of breast cancer in women: a review of the literature. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2002;11(10 Pt 1):953-971.
24. Weigelt B, Geyer FC, Reis-Filho JS. Histological types of breast cancer: how special are they? *Mol Oncol*. 2010;4(3):192-208. doi:10.1016/j.molonc.2010.04.004
25. Chen W, Hoffmann AD, Liu H, Liu X. Organotropism: new insights into molecular mechanisms of breast cancer metastasis. *NPJ Precis Oncol*. 2018;2(1):4. doi:10.1038/s41698-018-0047-0
26. Weilbaecher KN, Guise TA, McCauley LK. Cancer to bone: a fatal attraction. *Nat Rev Cancer*. 2011;11(6):411-425. doi:10.1038/nrc3055

27. Bachmann C, Schmidt S, Staebler A, et al. CNS metastases in breast cancer patients: prognostic implications of tumor subtype. *Med Oncol.* 2015;32(1):400. doi:10.1007/s12032-014-0400-2
28. Medina MA, Oza G, Sharma A, et al. Triple-Negative Breast Cancer: A Review of Conventional and Advanced Therapeutic Strategies. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(6):2078. doi:10.3390/ijerph17062078
29. Foulkes WD, Smith IE, Reis-Filho JS. Triple-negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2010;363(20):1938-1948. doi:10.1056/NEJMra1001389
30. Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res.* 2007;13(15 Pt 1):4429-4434. doi:10.1158/1078-0432.CCR-06-3045
31. Tsai J, Bertoni D, Hernandez-Boussard T, Telli ML, Wapnir IL. Lymph Node Ratio Analysis After Neoadjuvant Chemotherapy is Prognostic in Hormone Receptor-Positive and Triple-Negative Breast Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2016;23(10):3310-3316. doi:10.1245/s10434-016-5319-8
32. Kohler BA, Sherman RL, Howlader N, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2011, Featuring Incidence of Breast Cancer Subtypes by Race/Ethnicity, Poverty, and State. *J Natl Cancer Inst.* 2015;107(6):djv048. doi:10.1093/jnci/djv048
33. Harbeck N, Gnant M. Breast cancer. *Lancet.* 2017;389(10074):1134-1150. doi:10.1016/S0140-6736(16)31891-8
34. Kalli S, Semine A, Cohen S, Naber SP, Makim SS, Bahl M. American Joint Committee on Cancer's Staging System for Breast Cancer, Eighth Edition: What the Radiologist Needs to Know. *Radiographics.* 38(7):1921-1933. doi:10.1148/rg.2018180056
35. Koh J, Kim MJ. Introduction of a New Staging System of Breast Cancer for Radiologists: An Emphasis on the Prognostic Stage. *Korean J Radiol.* 2019;20(1):69-82. doi:10.3348/kjr.2018.0231
36. Knaul FM, López Carillo L, Ponce Lazcano E. Sensibilización, detección temprana y combate a los prejuicios. Claves en la lucha contra el cáncer de mama. *Salud Pública de México.* 2009;51((2)):317-324.
37. Zonderland HM. The role of ultrasound in the diagnosis of breast cancer. *Semin Ultrasound CT MR.* 2000;21(4):317-324. doi:10.1016/s0887-2171(00)90026-x
38. Waks AG, Winer EP. Breast Cancer Treatment: A Review. *JAMA.* 2019;321(3):288-300. doi:10.1001/jama.2018.19323
39. Kosmin M, Padhani AR, Gogbashian A, et al. Comparison of Whole-Body MRI, CT, and Bone Scintigraphy for Response Evaluation of Cancer Therapeutics in Metastatic Breast Cancer to Bone. *Radiology.* 2020;297(3):622-629. doi:10.1148/radiol.2020192683
40. Aya H, Hany M. H, Hala M. AEK. Performance Analysis of Breast Cancer Imaging Techniques. *International Journal of Computer Science and Information Security.* 2017;15.

41. Greene LR, Wilkinson D. The role of general nuclear medicine in breast cancer. *J Med Radiat Sci.* 2015;62(1):54-65. doi:10.1002/jmrs.97
42. Martin TJ, Moseley JM. Mechanisms in the skeletal complications of breast cancer. *Endocr Relat Cancer.* 2000;7(4):271-284. doi:10.1677/erc.0.0070271
43. Palmedo H, Marx C, Ebert A, et al. Whole-body SPECT/CT for bone scintigraphy: diagnostic value and effect on patient management in oncological patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2014;41(1):59-67. doi:10.1007/s00259-013-2532-6
44. Gallamini A, Zwarthoed C, Borra A. Positron Emission Tomography (PET) in Oncology. *Cancers (Basel).* 2014;6(4):1821-1889. doi:10.3390/cancers6041821
45. O'Keefe DS, Bacich DJ, Warren D. Prostate Specific Membrane Antigen. *Prostate Cancer: Biology, Genetics, and the New Therapeutics .*
46. Slusher BS, Tsai G, Yoo G, Coyle JT. Immunocytochemical localization of the N-acetyl-aspartyl-glutamate (NAAG) hydrolyzing enzyme N-acetylated alpha-linked acidic dipeptidase (NAALADase). *J Comp Neurol.* 1992;315(2):217-229. doi:10.1002/cne.903150208
47. Rajasekaran AK, Anilkumar G, Christiansen JJ. Is prostate-specific membrane antigen a multifunctional protein? *Am J Physiol Cell Physiol.* 2005;288(5):C975-81. doi:10.1152/ajpcell.00506.2004
48. Unger C, Bronsert P, Michalski K, Bicker A, Juhasz-Böss I. Expression of Prostate Specific Membrane Antigen (PSMA) in Breast Cancer. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2022;82(01):50-58. doi:10.1055/a-1638-9429
49. Kinoshita Y, Kuratsukuri K, Landas S, et al. Expression of prostate-specific membrane antigen in normal and malignant human tissues. *World J Surg.* 2006;30(4):628-636. doi:10.1007/s00268-005-0544-5
50. Kasoha M, Unger C, Solomayer EF, et al. Prostate-specific membrane antigen (PSMA) expression in breast cancer and its metastases. *Clin Exp Metastasis.* 2017;34(8):479-490. doi:10.1007/s10585-018-9878-x
51. Tolkach Y, Gevensleben H, Bundschuh R, et al. Prostate-specific membrane antigen in breast cancer: a comprehensive evaluation of expression and a case report of radionuclide therapy. *Breast Cancer Res Treat.* 2018;169(3):447-455. doi:10.1007/s10549-018-4717-y
52. Wernicke AG, Varma S, Greenwood EA, et al. Prostate-specific membrane antigen expression in tumor-associated vasculature of breast cancers. *APMIS.* 2014;122(6):482-489. doi:10.1111/apm.12195
53. Chang SS, Reuter VE, Heston WD, Bander NH, Grauer LS, Gaudin PB. Five different anti-prostate-specific membrane antigen (PSMA) antibodies confirm PSMA expression in tumor-associated neovasculature. *Cancer Res.* 1999;59(13):3192-3198.

54. Morgenroth A, Tinkir E, Vogg ATJ, Sankaranarayanan RA, Baazaoui F, Mottaghy FM. Targeting of prostate-specific membrane antigen for radio-ligand therapy of triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Research*. 2019;21(1):116. doi:10.1186/s13058-019-1205-1
55. Passah A, Arora S, Damle NA, et al. 68Ga-Prostate-Specific Membrane Antigen PET/CT in Triple-Negative Breast Cancer. *Clin Nucl Med*. 2018;43(6):460-461. doi:10.1097/RLU.0000000000002071
56. Sathekge M, Modiselle M, Vorster M, et al. ⁶⁸Ga-PSMA imaging of metastatic breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;42(9):1482-1483. doi:10.1007/s00259-015-3066-x
57. Medina-Ornelas S, García-Perez F, Estrada-Lobato E, Ochoa-Carrillo F. 68Ga-PSMA PET/CT in the evaluation of locally advanced and metastatic breast cancer, a single center experience. *Am J Nucl Med Mol Imaging*. 2020;10(3):135-142.
58. Singh B, Sharma S, Bansal P, et al. Comparison of the diagnostic utility of 99mTc-PSMA scintigraphy versus 68Ga-PSMA-11 PET/CT in the detection of metastatic prostate cancer and dosimetry analysis: a gamma-camera-based alternate prostate-specific membrane antigen imaging modality. *Nucl Med Commun*. 2021;42(5):482-489. doi:10.1097/MNM.0000000000001361
59. Zhang J, Zhang J, Xu X, et al. Evaluation of Radiation dosimetry of 99mTc-HYNIC-PSMA and imaging in prostate cancer. *Sci Rep*. 2020;10(1):4179. doi:10.1038/s41598-020-61129-5
60. Kabunda J, Gabela L, Kalinda C, Aldous C, Pillay V, Nyakale N. Comparing 99mTc-PSMA to 99mTc-MDP in Prostate Cancer Staging of the Skeletal System. *Clin Nucl Med*. 2021;46(7):562-568. doi:10.1097/RLU.0000000000003702
61. Werner P, Neumann C, Eiber M, Wester HJ, Schottelius M. [99mTc]Tc-PSMA-I&S-SPECT/CT: experience in prostate cancer imaging in an outpatient center. *EJNMMI Res*. 2020;10(1):45. doi:10.1186/s13550-020-00635-z
62. Sergieva S, Mangalgiev R, Dimcheva M, Nedev K, Zahariev Z, Robev B. SPECT-CT Imaging with [99mTc]PSMA-T4 in patients with Recurrent Prostate Cancer. *Nucl Med Rev Cent East Eur*. 2021;24(2):70-81. doi:10.5603/NMR.2021.0018
63. Negida A, Fahim NK, Negida Y. Sample Size Calculation Guide - Part 4: How to Calculate the Sample Size for a Diagnostic Test Accuracy Study based on Sensitivity, Specificity, and the Area Under the ROC Curve. *Adv J Emerg Med*. 2019;3(3):e33. doi:10.22114/ajem.v0i0.158
64. Urbán S, Meyer C, Dahlbom M, et al. Radiation Dosimetry of 99mTc-PSMA I&S: A Single-Center Prospective Study. *J Nucl Med*. 2021;62(8):1075-1081. doi:10.2967/jnumed.120.253476
65. Van den Wyngaert T, Strobel K, Kampen WU, Kuwer T. The EANM practice guidelines for bone scintigraphy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;43:723-738.
66. Tulik M, Tulik P, Kowalska T. On the optimization of bone SPECT/CT in terms of image quality and radiation dose. *J Appl Clin Med Phys*. 2020;21(11):237-246. doi:10.1002/acm2.13069

ANEXOS

Anexo 1. Clasificación TNM

Categoría T

Categoría T	Criterios T
TX	El tumor primario no se puede valorar
T0	Sin prueba de tumor primario carcinoma ductal insitu
Tis (CDIS)	Carcinoma ductal in situ
Tis Paget	La enfermedad del pezón no está asociada al carcinoma invasivo ni al carcinoma in situ (CDIS) en el parénquima mamario subyacente. Los carcinomas en el parénquima asociados a la enfermedad de Paget se clasifican según el tamaño y las características del tumor del parénquima, aunque la presencia de la enfermedad de Paget debe tenerse en cuenta
T1	Tumor ≤20mm en su mayor dimensión
T1 mi	Tumor ≤1 mm en su mayor dimensión
T1a	Tumor >1mm pero ≤5mm en su mayor dimensión (redondear cualquier medición >1,0-1,9 mm a 2mm)
T1b	Tumor >5mm pero ≤10mm en su mayor dimensión
T1c	Tumor >10 mm pero ≤20 mm en su mayor dimensión
T2	Tumor >20mm pero ≤50mm en su mayor dimensión
T3	Tumor >50mm en su mayor dimensión
T4	Tumor de cualquier tamaño con expansión directa a la pared torácica o a la piel (ulceración o nódulos macroscópicos); la invasión de la dermis sola no se califica como T4
T4a	Expansión a la pared torácica; la invasión o adherencia al músculo pectoral en ausencia de invasión de las estructuras de la pared torácica no se califica como T4
T4b	Ulceración y/o ganglios satélite macroscópicos ipsilaterales o edema de la piel (con piel de naranja) que no reúne los criterios del carcinoma inflamatorio
T4c	Presencia tanto de T4a como de T4b
T4d	Carcinoma inflamatorio

Fuente: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Journal of the National Comprehensive Cancer Network, octava edición.

Cn clínico	Criterio N
cNX	No se pueden analizar los ganglios linfáticos regionales (p. ej., por previa extirpación)
cN0	No hay metástasis en ganglios linfáticos regionales (según prueba clínica o de imagen)
Cn1	Metástasis a ganglios linfáticos axilares ipsilaterales extirpables nivel I, II
cN1mi**	Micrometástasis (aproximadamente 200 células, mayor que 0,2mm, pero no mayor que 2,0mm)
Cn2	Metástasis en ganglios linfáticos axilares ipsilaterales nivel I, II clínicamente fijos o fusionados; o en ganglios mamaros internos ipsilaterales en ausencia de metástasis en ganglios linfáticos axilares
Cn2a	Metástasis en ganglios linfáticos axilares ipsilaterales nivel I, II fijados entre sí (fusionados) o a otras estructuras
Cn2b	Metástasis solo en ganglios mamaros internos ipsilaterales en ausencia de metástasis en ganglios linfáticos axilares
Cn3	Metástasis en ganglios linfáticos infraclaviculares ipsilaterales (axilares nivel III) con o sin afectación de ganglios linfáticos axilares de nivel I, II; o en ganglios linfáticos mamaros internos ipsilaterales con metástasis en ganglios linfáticos axilares nivel I, II; o metástasis en ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales con o sin afectación de ganglios linfáticos mamaros internos.
Cn3a	Metástasis en ganglios linfáticos infraclaviculares ipsilaterales
Cn3b	Metástasis en ganglios linfáticos mamaros internos ipsilaterales y en ganglios linfáticos axilares
Cn3c	Metástasis en ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales

Fuente: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Journal of the National Comprehensive Cancer Network, octava edición.

Categoría N (ganglios linfáticos) (c; clínico, y p: patológico)

Cn clínico	Criterio N
cNX	No se pueden analizar los ganglios linfáticos regionales (p. ej., por previa extirpación)
cN0	No hay metástasis en ganglios linfáticos regionales (según prueba clínica o de imagen)
Cn1	Metástasis a ganglios linfáticos axilares ipsilaterales extirpables nivel I, II
cN1mi**	Micrometástasis (aproximadamente 200 células, mayor que 0,2mm, pero no mayor que 2,0mm)
Cn2	Metástasis en ganglios linfáticos axilares ipsilaterales nivel I, II clínicamente fijos o fusionados; o en ganglios mamaros internos ipsilaterales en ausencia de metástasis en ganglios linfáticos axilares
Cn2a	Metástasis en ganglios linfáticos axilares ipsilaterales nivel I, II fijados entre sí (fusionados) o a otras estructuras
Cn2b	Metástasis solo en ganglios mamaros internos ipsilaterales en ausencia de metástasis en ganglios linfáticos axilares
Cn3	Metástasis en ganglios linfáticos infraclaviculares ipsilaterales (axilares nivel III) con o sin afectación de ganglios linfáticos axilares de nivel I, II; o en ganglios linfáticos mamaros internos ipsilaterales con metástasis en ganglios linfáticos axilares nivel I, II; o metástasis en ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales con o sin afectación de ganglios linfáticos mamaros internos.
Cn3a	Metástasis en ganglios linfáticos infraclaviculares ipsilaterales
Cn3b	Metástasis en ganglios linfáticos mamaros internos ipsilaterales y en ganglios linfáticos axilares
Cn3c	Metástasis en ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales
Fuente: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Journal of the National Comprehensive Cancer Network, octava edición.	

Pn patológico	Criterio N
Pnx	No se pueden analizar los ganglios linfáticos regionales (no se han extirpado para su estudio patológico ni previamente extirpados)
Pn0	No se ha detectado metástasis en los ganglios linfáticos regionales o solo ITC
Pn0 (i+)	Solo ITC (grupos de células malignas no mayores de 0,2 mm) en ganglios linfáticos regionales
Pn0 (mol+)	Datos moleculares positivos según reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR); no se han detectado ITC
Pn1	Micrometástasis; o metástasis en 1-3 ganglios linfáticos axilares; y/o en los ganglios mamaros internos clínicamente negativos con micrometástasis o macrometástasis según biopsia de ganglio linfático centinela
Pn1mi	Micrometástasis (aproximadamente 200 células, mayor que 0,2mm, pero no mayor que 2,0mm)
Pn1a	Metástasis en 1-3 ganglios linfáticos axilares, con al menos una mayor que 2,0 mm
Pn1b	Metástasis en ganglios centinela mamaros internos ipsilaterales, excluyendo ITC
Pn1c	Combinación de pN1a y pN1b
Pn2	Metástasis en 4-9 ganglios linfáticos axilares; o ganglios mamaros internos ipsilaterales positivos según prueba de imagen en ausencia de metástasis en ganglios linfáticos axilares
Pn2a	Metástasis en 4-9 ganglios linfáticos axilares (al menos un depósito tumoral mayor que 2,0mm)
Pn2b	Metástasis en ganglios linfáticos mamaros internos clínicamente detectada, con o sin confirmación microscópica; con ganglios axilares patológicamente negativos
Pn3	Metástasis en 10 o más ganglios linfáticos axilares; o en ganglios linfáticos infraclaviculares ipsilaterales (axilares nivel III); o ganglios mamaros internos ipsilaterales positivos según prueba de imagen en presencia de uno o más ganglios linfáticos axilares nivel I, II positivos; o en más de tres ganglios linfáticos axilares y micrometástasis o macrometástasis según biopsia de ganglio linfático centinela en los ganglios mamaros internos ipsilaterales clínicamente negativos; o en ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales
Pn3a	Metástasis en 10 o más ganglios linfáticos axilares (al menos un depósito tumoral mayor que 2,0mm); o metástasis en ganglios infraclaviculares (linfáticos axilares nivel III)
Pn3b	pN1a o pN2a en presencia de cN2b (ganglios mamaros internos positivos según prueba de imagen); o pN2a en presencia de pN1b
Pn3c	Metástasis en ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales
Fuente: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Journal of the National Comprehensive Cancer Network, octava edición.	

Categoría M (metástasis)

Categoría M	Criterio M
M0	No existen pruebas clínicas ni radiográficas de metástasis a distancia*
cM0(i+)	No existen pruebas clínicas ni radiográficas de metástasis a distancia en presencia de células o depósitos tumorales no mayores de 0,2mm detectados por microscopio o mediante técnicas moleculares en el torrente sanguíneo, la médula ósea ni en otro tejido ganglionar no regional en paciente sin síntomas ni signos de metástasis.
cM1	Metástasis a distancia detectada en pruebas clínicas y radiográficas
pM1	Cualquier metástasis confirmada histológicamente en órganos distantes; o si se trata de ganglios no regionales, metástasis mayores de 0,2mm

Fuente: Koh, J., & Kim, M. J. (2019). Introduction of a New Staging System of Breast Cancer for Radiologists: An Emphasis on the Prognostic Stage. Korean journal of radiology, 20(1), 69–82

Estadificación anatómica

Estadio	T	N	M
Fase 0	Tis	N0	M0
Estadio IA	T1	N0	M0
Estadio IB	T0	N1mi	M0
	T1	N1mi	M0
ESTADIO IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
ESTADIO IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
ESTADIO IIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
ESTADIO IIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
ESTADIO IIIC	Cualquier T	N3	M0
ESTADIO IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

Fuente: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Journal of the National Comprehensive Cancer Network, octava edición.

Anexo 2. Tabla del total de lesiones

NO. DE PACIENTE	Subtipo molecular	No de lesión	Lugar de la lesión/ enfermedad metastásica	Índice L/F max	Gammagrama con PSMA
1	Luminal B	1	Húmero	3.892857143	Positivo
		2	Húmero	2.220238095	Positivo
		3	Arco costal	1.880952381	Positivo
		4	Columna dorsal	1.25	Positivo
		5	Fémur	4.011904762	Positivo
		7	Esternón	1.404761905	Positivo
		8	Hígado	6.98	Positivo
		2	Luminal A	9	Cráneo
10	Húmero			6.246753247	Positivo
11	Clavícula			1.701298701	Positivo
12	Fémur			8.519480519	Positivo
13	Sacro			6.74025974	Positivo
14	Ganglios			1.6623	Positivo
3	Luminal B	15	Ganglios	2.97	Positivo
		16	Ganglios	2.012	Positivo
		17	Ganglios	1.48	Positivo
		18	hígado	12.78	Positivo
4	Luminal B	19	Arco costal	3.04494382	Positivo
		20	Arco costal	4.191011236	Positivo
		21	Arco costal	7.449438202	Positivo
		22	Pelvis	22.43820225	Positivo
		23	Sacro	17.48314607	Positivo
5	Luminal	24	Lesión primaria	1.1318	Positivo
		25	Columna dorsal	1.10989011	Negativo
		26	Columna dorsal	1.164835165	Negativo
		27	Columna dorsal	0.956043956	Negativo
		28	Columna lumbar	0.835164835	Negativo
		29	Ganglios	1.71	Negativo
		30	Ganglios	3.34	Negativo
6	HER 2 enriquecido	31	Lesión primaria	3.96	Positivo
		32	Lesión primaria	3.59	Positivo
		33	Ganglios	0.47	Positivo
		34	Ganglios	0.55	Positivo
7	Luminal B	35	Lesión primaria	14.63	Positivo
		36	Arco costal	1.478723404	Positivo
		37	Arco costal	1.744680851	Positivo
		38	Pelvis	6.25	Positivo
		39	Columna lumbar	4.718085106	Positivo
		40	Fémur	13.94148936	Positivo
		41	Ganglios	3.01	Positivo
		42	Ganglios	5.31	Positivo
8	Luminal	43	Húmero	5.379746835	Positivo
		44	Escapula	11.55696203	Positivo

		45	Esternón	3.126582278	Positivo
		46	Arco costal	4.202531646	Positivo
		47	Columna dorsal	4.746835443	Positivo
		48	Columna lumbar	4.797468354	Positivo
		49	Pelvis	15.35443038	Positivo
		50	Fémur	7.835443038	Positivo
		51	Hígado	10.13	Negativo
9	Luminal	52	Lesión primaria	7.32	Positivo
		53	Ganglios	3.88	Positivo
		54	Ganglios	4.24	Positivo
10	HER2 indeterminado	55	Lesión primaria	5.68	Positivo
		56	Húmero	13.46875	Positivo
		57	Escapula	16.46875	Positivo
		58	Columna lumbar	24.6875	Positivo
		59	esternón	9.65625	Positivo
		60	Columna dorsal	16.78125	Positivo
		61	Pelvis	16.25	Positivo
		62	fémur	15.25	Positivo
		63	Húmero	10.40625	Positivo
11	Triple negativo	64	Lesión primaria	26.23	Positivo
		65	Ganglios	2.021	Positivo
12	Luminal	66	Lesión primaria	2.82	Positivo
		67	Ganglios	2.03	Positivo
		68	Cráneo	2.953125	Positivo
		69	Húmero	3.234375	Positivo
		70	Esternón	3.65625	Positivo
		71	Columna dorsal	4	Positivo
		72	Arco costal	3.375	Positivo
		73	Columna lumbar	16.640625	Positivo
		74	Fémur	4.59375	Positivo
13	Luminal	75	Húmero	2.642857143	Positivo
		76	Escapula	4.698412698	Positivo
		77	Columna dorsal	8.579365079	Positivo
		78	Columna lumbar	6.904761905	Positivo
		79	Pelvis	6.80952381	Positivo
		80	Fémur	1.515873016	Positivo
		81	Hígado	15.26	Heterogéneo
14	Luminal	82	Escapula	17.64444444	Positivo
		83	Columna lumbar	6.533333333	Heterogéneo
		84	Pelvis	20.35555556	Positivo
		85	Sacro	2.577777778	Positivo
		86	Pulmón	12.51	Positivo
		87	Pulmón	9.8	Positivo

		88	Pulmón	6.51	Positivo
		89	Pulmón	4.15	Positivo
		90	Pulmón	8.2	Positivo
		91	Ganglios	3.64	Positivo
15	Luminal	92	Lesión primaria	21.8	Positivo
		93	Ganglios	11	Positivo
		94	Ganglios	5.8	Positivo
		95	esternón	28.2	Positivo
		96	Pelvis	38	Positivo
		97	Húmero	20.8	Positivo
		98	Escapula	18.6	Positivo
		99	Columna lumbar	17.4	Positivo
		100	Sacro	34	Positivo
		101	fémur	23.2	Positivo
		102	Hígado	20.6	Heterogéneo
16	Indeterminado/ desconocido	103	Arco costal	2.921161826	Positivo
		104	Columna dorsal	2.900414938	Positivo
		105	Arco costal	3.01659751	Positivo
		106	Pelvis	3.730290456	Positivo
17	Luminal	107	Lesión primaria	1.54	Positivo
		108	Húmero	6.503759398	Positivo
		109	esternón	4.315789474	Positivo
		110	Pelvis	4.015037594	Positivo
		111	Pelvis	7.601503759	Positivo
		112	fémur	5.909774436	Positivo
		113	Columna lumbar	4.969924812	Positivo
		114	Columna dorsal	3.233082707	Positivo
		115	Ganglios	2.03	Positivo
		116	Hígado	7.74	Negativo
		117	SNC	2.84	Positivo
		118	SNC	2.33	Positivo
		119	SNC	3.06	Positivo
18	HER2 luminal	120	Lesión primaria	12.15	Positivo
		121	Esternón	2.078125	Positivo
		122	Arco costal	1.838541667	Positivo
		123	Ganglios	2.21	Positivo
		124	Ganglios	6.73	Positivo
		125	Ganglios	0.83	Negativo
		126	Ganglios	0.63	Negativo
		127	Ganglios	0.94	Negativo
19	Indeterminado/ desconocido	128	Arco costal	1.532467532	Positivo
		129	Arco costal	1.584415584	Positivo
20	Luminal A	130	Fémur	3.48	Positivo

Anexo 3 Carta de consentimiento informado



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE
INVESTIGACIÓN**

Nombre del estudio: **UTILIDAD DIAGNÓSTICA DE ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-iPSMA EN LA DETECCIÓN DE LESIONES METASTÁSICAS DE MUJERES CON CÁNCER DE MAMA EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “BERNARDO SEPÚLVEDA”, CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI.**

Lugar y fecha: Ciudad de México

Número de registro: R-2022-3601-067

Justificación y objetivo del estudio: Determinar el rendimiento diagnóstico en la detección de metástasis en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama mediante la gammagrafía con ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-iPSMA (fármaco que contiene una pequeña cantidad de radiación) complementada con SPECT/CT (tomografía por emisión de fotón único) con el objetivo de obtener una mejoría en la estadificación del cáncer de mama y así reducir la morbilidad y mortalidad.

Procedimientos: Se realizará un interrogatorio dirigido. Se hará evaluación física para condiciones óptimas para estudio de imagen, se solicitará adecuada hidratación vía oral y se pedirá al paciente que orine cuanto le sea posible. Se realizará inyección intravenosa para administración del material radiactivo intravenoso. Se solicitará al paciente retirar todo objeto metálico que estén en contacto con el cuerpo, de ser necesario se proporcionará una bata hospitalaria, deberá estar en acostado hacia arriba con los brazos a los lados en reposo por aproximadamente 20 a 30 minutos durante cada sesión.

Posibles riesgos y molestias: Dolor al realizar inyección del radiofármaco, posible riesgo de enrojecimiento en la piel o moretón. Ansiedad al interactuar con material radiactivo, incomodidad corporal por posición física solicitada y exposición a radiación ionizante a baja dosis (4 - 8 mSV). El tiempo utilizado para realizar el estudio es de alrededor de 4 h.

Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio: Evaluación integral de su padecimiento, así como mayor posibilidad de detectar enfermedad en tiempo más temprano, logrando oportunidad de un tratamiento que pudieran prolongar y mejorar la calidad de vida.

Información sobre resultados y alternativas de tratamiento: Se brindará el reporte en físico de estudio al paciente. Los resultados del estudio de imagen se difundirán con fines estadísticos, **sin exponer datos personales de los participantes.**

Participación o retiro: La participación en el estudio no es obligatoria. Si no se desea participar, esto no le perjudicará en absoluto. En caso de que usted desee retirar su consentimiento del estudio, no necesita nombrar algún motivo. Sus datos serán borrados a la brevedad, tan pronto como nos haga saber.

Privacidad y confidencialidad: En este estudio se respetarán las reglas de discreción médica y la política de privacidad. Datos personales y hallazgos serán recaudados, guardados y utilizados en el futuro de manera anónima e irreversible. En caso de una publicación de los datos, se garantiza la confidencialidad de los datos personales.

Beneficios al término del estudio: No recibirá un beneficio directo.

En caso de dudas o aclaraciones con el estudio podrá dirigirse a: Dr. Jorge Iván González Díaz. 56276900 ext 21306, 21462.

Investigador responsable Instituto Mexicano del Seguro Social. Coordinación de Salud en el Trabajo. Centro Médico Nacional Siglo XXI.

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión Nacional de Investigación Científica CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4 piso Bloque B de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D. F. CP 06720 Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230. Correo electrónico: comiteeticainv.imss@gmail.com *Nota: se llenará en el momento que se recabe la información.

_____ Nombre y firma del sujeto	_____ Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento
Testigo 1	Testigo 2
_____ Nombre, dirección, relación y firma	_____ Nombre, dirección, relación y firma