

UCUENCA

UNIVERSIDAD DE CUENCA

Facultad de Ciencias Médicas

Carrera de Imagenología

**Prevalencia de lesiones óseas metastásicas diagnosticadas mediante
Gammagrafía MDP en pacientes con cáncer de mama confirmado en el
Instituto del Cáncer Solca, Cuenca durante el periodo Enero 2020 - Diciembre
2021**

Trabajo de titulación previo a la obtención del
título de Licenciado en Imagenología.


Autores:

Romel Steven Córdova Cabrera

Osmar Jholaus Rosero Arteaga

Director:

Wilson Esteban León Bueno

ORCID  : 0009-0009-3239-8168

Cuenca, Ecuador

2024 -1-16

Resumen

El cáncer de mama es una de las neoplasias de mayor alcance entre la población de género femenino principalmente a la población por encima de los 40 años. Se caracteriza por el crecimiento desmesurado y excesivo de estructuras celulares el cual provoca anomalías en la estructura mamaria de tamaño variable el cual puede evolucionar de tal manera hasta provocar la aparición de una diseminación metastásica a diferentes zonas del cuerpo de la persona afectada conllevando a la agravación de síntomas hasta un posterior fallecimiento si no es tratado adecuadamente. Las lesiones óseas metastásicas son predilectas a ser un padecimiento secundario tanto en el carcinoma mamario como en los demás tipos de cáncer únicamente cambiando su origen dependiendo del carcinoma en cuestión. Los exámenes viables para su detección y valoración radican en estudios de radiología convencional, la tomografía computarizada, la resonancia magnética y la gammagrafía ósea debido a su facultad para caracterizar la lesión ya sea dentro o en el exterior del hueso. Sus posibilidades de tratamiento se basan principalmente en la radioterapia y cirugía. La primera permite identificar la existencia de un previsible riesgo de fractura a causa de la lesión previamente diagnosticada. Por otro lado, una cirugía es aplicada en circunstancias de pobre o nula respuesta en la radioterapia o en situaciones de posibilidad de fractura elevada. Esta afección constituye un importante problema de salud pública en Ecuador y a escala global debido a su alta tasa de mortalidad y a las discapacidades generadas hacia su portador.

Palabras claves: prevalencia, lesiones óseas metastásicas, gammagrafía MDP



El contenido de esta obra corresponde al derecho de expresión de los autores y no compromete el pensamiento institucional de la Universidad de Cuenca ni desata su responsabilidad frente a terceros. Los autores asumen la responsabilidad por la propiedad intelectual y los derechos de autor.

Repositorio Institucional: <https://dspace.ucuenca.edu.ec/>

Abstract

Breast cancer is one of the most common neoplasms among the female population, mainly in the population over 40 years of age. It is characterized by excessive and excessive growth of cellular structures which causes abnormalities in the breast structure of variable size which can evolve in such a way to cause the appearance of metastatic spread to different areas of the body of the affected person leading to the aggravation of symptoms until subsequent death if not treated properly. Metastatic bone lesions are prone to be a secondary condition in breast carcinoma as well as in other types of cancer only changing its origin depending on the carcinoma in question. Viable tests for detection and assessment are conventional radiology studies, computed tomography, magnetic resonance imaging and bone scintigraphy due to their ability to characterize the lesion either inside or outside the bone. Its treatment possibilities are mainly based on radiotherapy and surgery. The former makes it possible to identify the existence of a foreseeable risk of fracture due to the previously diagnosed lesion. On the other hand, surgery is applied in circumstances of poor or null response to radiotherapy or in situations of high possibility of fracture. This condition constitutes an important public health problem in Ecuador and on a global scale due to its high mortality rate and the disabilities generated to its carrier.

Keywords: prevalence, metastatic bone lesions, MDP scintigraphy.



The content of this work corresponds to the right of expression of the authors and does not compromise the institutional thinking of the University of Cuenca, nor does it release its responsibility before third parties. The authors assume responsibility for the intellectual property and copyrights.

Institutional Repository: <https://dspace.ucuenca.edu.ec/>

Índice de contenido

Resumen	2
Abstract	3
Índice de contenido	4
Índice de ilustraciones	8
Índice de tablas	10
Agradecimiento	12
Dedicatoria	13
Dedicatoria	14
Abreviaturas	15
Capítulo I	16
1.1. Introducción.....	16
1.2. Planteamiento del problema	17
1.3. Justificación.....	19
Capítulo II	21
2.1. Bases teóricas	21
2.1.1. Glándula mamaria.....	21
2.1.1.1. Embriología.....	21
2.1.1.2. Anatomía.....	22
2.1.1.3. Histología	23
2.1.1.4. Fisiopatología	24
2.1.1.5. Irrigación	24
2.1.1.6. Drenaje linfático	25
2.1.2. Cáncer de mama	26
2.1.2.1. Epidemiología.....	26

2.1.2.2.	Etiología	27
2.1.2.3.	Factores de riesgo	27
2.1.2.4.	Clasificación del cáncer de mama	30
2.1.2.5.	Tipos de cáncer de mama	30
2.1.2.6.	Estadios del cáncer de mama	32
2.1.2.7.	Diagnóstico del carcinoma mamario	35
2.1.2.8.	Manifestaciones clínicas del cáncer de mama	37
2.1.3.	Metastasis óseas	37
2.1.3.1.	Prevalencia metastásica ósea	38
2.1.3.2.	Eventos relacionados con el esqueleto (ERE)	39
2.1.3.3.	Prevalencia ERE	39
2.1.3.4.	Mecanismo fisiopatológico	40
2.1.3.5.	Predisposición del hueso a metástasis	40
2.1.3.6.	Establecimiento del nicho pre-metastásico	41
2.1.3.7.	Clasificación ósea metastásica	42
2.1.3.8.	Diagnóstico de las lesiones óseas metastásicas.....	43
2.1.3.9.	Manifestaciones clínicas LOM	44
2.1.3.10.	Tratamiento.....	45
2.1.4.	Gammagrafía ósea	45
2.1.4.1.	Fármacos	47
2.1.4.2.	Indicaciones.....	48
2.1.4.3.	Preparación del material	48
2.1.4.4.	Preparación del paciente.....	48
2.1.4.5.	Procedimiento.....	49
2.1.4.6.	Recomendaciones.....	52
2.1.4.7.	Contraindicaciones	52
2.1.4.8.	Interpretación.....	53

Capítulo III	55
3.1. Objetivos	55
3.1.1. Objetivo general.....	55
3.1.2. Objetivos específicos	55
Capítulo IV	56
4.1. Diseño metodológico	56
4.1.1. Tipo de estudio	56
4.1.2. Área de estudio.....	56
4.1.3. Universo y muestra	56
4.1.3.1. Universo.....	56
4.1.3.2. Muestra	56
4.1.4. Criterios de inclusión y exclusión	57
4.1.4.1. Criterios de inclusión	57
4.1.4.2. Criterios de exclusión	57
4.1.5. Variables	57
4.1.6. Métodos, técnicas e instrumentos para la RD	58
4.1.7. Autorización	58
4.1.8. Supervisión	58
4.1.9. Tabulación y análisis	58
4.1.9.1. Método, modelo y programa de análisis	58
4.1.10. Aspectos éticos.....	59
4.1.11. Análisis riesgo beneficio	59
4.1.12. Declaración de conflicto de interés	59
4.1.13. Idoneidad de los investigadores.....	59
Capítulo V	60
5.1. Resultados	60
Capítulo VI	70

6.1.	Discusión de los resultados.....	70
	Capítulo VII.....	74
7.1.	Conclusiones.....	74
7.2.	Recomendaciones	75
8.1.	Referencias.....	77
9.1.	Anexos	85
9.1.1.	Anexo a: ficha observacional.....	85
9.1.2.	Anexo b: operalización de variables.....	86
9.1.3.	Anexo c: oficio de autorización.....	87
9.1.4.	Anexo d: carta de interes institucional.....	88

Índice de ilustraciones

Ilustración 1: Anatomía del seno mamario	23
Ilustración 2: Irrigación del seno mamario.....	24
Ilustración 3: Drenaje linfático del seno mamario	25
Ilustración 4: Tipos de carcinoma mamario.....	32
Ilustración 5: Estadios del carcinoma mamario.....	33
Ilustración 6: Manifestaciones clínicas del carcinoma mamario	37
Ilustración 7: Radiografía donde se observa lesión ósea en la diáfisis tibial producto de una diseminación metastásica del carcinoma mamario	40
Ilustración 8: Biología molecular metastásica	41
Ilustración 9: Gammacámara.....	46
Ilustración 10: Gammagrama óseo y pet-ct empleando 18f-fdg.....	52
Ilustración 11: Gammagrama óseo	54
Ilustración 12: Distribución de la muestra según la edad de los pacientes que padecen lesiones óseas metastásicas diagnosticadas mediante una gammagrafía ósea durante el periodo Enero 2020 – Diciembre 2021.....	60
Ilustración 13: Distribución de la muestra según el número de hijos que tiene cada paciente que padece de lesiones óseas metastásicas diagnosticado mediante gammagrafía ósea durante el periodo Enero 2020 – Diciembre 2021	61
Ilustración 14: Distribución de la muestra según el APF (Antecedentes patológicos familiares) en pacientes con cáncer de mama positivo que padecen de lesiones óseas metastásicas diagnosticadas mediante una gammagrafía ósea durante el periodo Enero 2020 – Diciembre 2021	62
Ilustración 15: Distribución de la muestra de los pacientes que padecen de lesiones óseas metastásicas diagnosticadas mediante una gammagrafía ósea durante el periodo Enero 2020 – Diciembre 2021 según el tipo histológico de cáncer.	63
Ilustración 16: Distribución de la muestra de los pacientes en base al origen del cáncer mamario posterior a la identificación de lesiones óseas metastásicas diagnosticadas mediante gammagrafía ósea durante el periodo Enero 2020 – Diciembre 2021 en base a la mama afectada	64
Ilustración 17: Distribución de la muestra de los pacientes que padecen de lesiones óseas metastásicas diagnosticadas mediante una gammagrafía ósea durante el periodo Enero 2020 – Diciembre 2021 según el grado histológico tumoral.....	65

Ilustración 18: Distribución de la muestra de los pacientes que padecen de lesiones óseas metastásicas diagnosticadas mediante una gammagrafía ósea durante el periodo Enero 2020 – Diciembre 2021 en base a la presencia o ausencia de invasión linfática o vascular 66

Ilustración 19: Distribución de la muestra de los pacientes que padecen de lesiones óseas metastásicas diagnosticadas mediante una gammagrafía ósea durante el periodo Enero 2020 – Diciembre 2021 según el tipo de cirugía al que se sometieron en contra del carcinoma mamario 67

Ilustración 20: Distribución de la muestra de los pacientes que padecen de lesiones óseas metastásicas diagnosticadas mediante una gammagrafía ósea durante el periodo Enero 2020 – Diciembre 2021 según el tratamiento aplicado..... 68

Ilustración 21: Distribución de la muestra en base a los hallazgos patológicos relacionados a lesiones óseas metastásicas a través de gammagrafía ósea en pacientes diagnosticados durante el periodo Enero 2020 – Diciembre 2021 69

Índice de tablas

Tabla 1: Nomenclatura del Tumor Primario.....	34
Tabla 2: Nomenclatura de Nódulos Linfáticos.....	34
Tabla 3: Nomenclatura de Metástasis	35
Tabla 4: Variables del Estudio	37
Tabla 5: Distribución de la muestra según la edad de los pacientes que padecen lesiones óseas metastásicas diagnosticadas mediante una gammagrafía ósea durante el periodo Enero 2020 – Diciembre 2021	60
Tabla 6: Distribución de la muestra según el número de hijos que tiene cada paciente que padece de lesiones óseas metastásicas diagnosticado mediante gammagrafía ósea durante el periodo Enero 2020 – Diciembre 2021	61
Tabla 7: Distribución de la muestra según el APF (Antecedentes patológicos familiares) en pacientes con cáncer de mama positivo que padecen de lesiones óseas metastásicas diagnosticadas mediante una gammagrafía ósea durante el periodo Enero 2020 – Diciembre 2021	62
Tabla 8: Distribución de la muestra de los pacientes que padecen de lesiones óseas metastásicas diagnosticadas mediante una gammagrafía ósea durante el periodo Enero 2020 – Diciembre 2021 según el tipo histológico de cáncer.	63
Tabla 9: Distribución de la muestra de los pacientes en base al origen del cáncer mamario posterior a la identificación de lesiones óseas metastásicas diagnosticadas mediante gammagrafía ósea durante el periodo Enero 2020 – Diciembre 2021 en base a la mama afectada	64
Tabla 10: Distribución de la muestra de los pacientes que padecen de lesiones óseas metastásicas diagnosticadas mediante una gammagrafía ósea durante el periodo Enero 2020 – Diciembre 2021 según el grado histológico tumoral.	65
Tabla 11: Distribución de la muestra de los pacientes que padecen de lesiones óseas metastásicas diagnosticadas mediante una gammagrafía ósea durante el periodo Enero 2020 – Diciembre 2021 en base a la presencia o ausencia de invasión linfática o vascular	66
Tabla 12: Distribución de la muestra de los pacientes que padecen de lesiones óseas metastásicas diagnosticadas mediante una gammagrafía ósea durante el periodo Enero 2020 – Diciembre 2021 según el tipo de cirugía al que se sometieron en contra del carcinoma mamario	66
Tabla 13: Distribución de la muestra de los pacientes que padecen de lesiones óseas	

metastásicas diagnosticadas mediante una gammagrafía ósea durante el periodo Enero 2020 – Diciembre 2021 según el tratamiento aplicado..... 67

Tabla 14: Distribución de la muestra en base a los hallazgos patológicos relacionados a lesiones óseas metastásicas a través de gammagrafía ósea en pacientes diagnosticados durante el periodo Enero 2020 – Diciembre 2021 68

Agradecimiento

Agradecemos a Dios por iluminarnos y protegernos en todo momento además de permitirnos el derecho de vida para llegar a este punto.

Tenemos gratitud hacia nuestros padres y familiares por ser quienes nos apoyaron incondicionalmente durante el transcurso de nuestra carrera universitaria tanto en los buenos como malos momentos.

Expresamos nuestro más sincero agradecimiento a nuestro director y docente el Doctor Wilson Esteban León Bueno y a la Licenciada Adriana Estefanía Astudillo Reyes por ser las personas que nos guiaron y ayudaron con el respectivo tramite permitiéndonos realizar el presente proyecto además de ser nuestros guías durante el transcurso de la misma.

Agrademos al Instituto del Cáncer Solca, Cuenca y a su junta directiva por ser las personas que nos dieron apertura en su casa de salud para realizar este proyecto.

Y finalmente pero no menos importante quisiéramos agradecer a nuestros docentes de carrera y personal que conforma la Universidad de Cuenca por ser las personas que nos ayudaron en diferentes momentos durante el transcurso de nuestra etapa estudiantil.

Romel Steven Córdova Cabrera
Osmar Jholaus Rosero Arteaga

Dedicatoria

El presente trabajo de investigación se lo dedico:

A mis padres ya que sin su soporte, guía y cariño incondicional no me habría sido posible afrontar toda mi etapa universitaria. Mi mamá por siempre levantarme temprano y tener un desayuno todos los días junto a una sonrisa preguntándome como he dormido considerando todas las ocasiones que tenía que desvelarme con la finalidad de cumplir mis deberes estudiantiles además de preguntarme siempre por mi salud y bienestar. Mi papá por ser mi amigo y principal sustento, la persona al que le pedía cualquier cosa que necesitase y nunca me lo negaba e incluso en muchas ocasiones ni tan siquiera me pedía explicaciones por la confianza que me tiene, hasta ahora vivo agradecido con Dios por la alta estima que tiene mi padre sobre mi persona.

Mi abuelita Amelia por siempre preocuparse por mí en todo momento y que junto a mi madre me crio en mis primeros años de vida y me ayudo a ser la persona que soy hoy gracias a sus consejos y experiencias previas.

Durante esta etapa la cual conforma mi carrera universitaria conocí a muchas personas e hice nuevos amigos tanto compañeros como docentes los cuales mediante sus consejos y soporte pude llegar a esta etapa de mi vida y ser una mejor persona para la sociedad siempre los llevare en mis memorias por todas las vivencias que tuve con ellos y desde lo más profundo de mi corazón tienen mi más sincero agradecimiento por permitirme ser partes de sus vidas y que a pesar que ya no los vea o hable ya sea por distancia o tiempo siempre podrán contar conmigo.

Agradezco a Jesús, porque en estos años descubrí su amor y me ayudo a entender que todo se puede conseguir mediante la fe, el esfuerzo y el trabajo duro. Ahora camino junto a él.

Romel Steven Córdova Cabrera

Dedicatoria

Agradezco a Jesús, porque en estos años descubrí su amor y me ayudo a entender que todo se puede conseguir mediante la fe, el esfuerzo y el trabajo duro. Ahora camino junto a él.

A mi Madre Ligia, esta te la dedico a ti, tú que te negaste a ti por mí. Por creer en mi cuando nadie más lo hacía, por verme con amor y por todo el trabajo detrás de este logro.

A mi Padre Juan Carlos, por estar muy presente en estos últimos años, y enseñarme de que nunca es tarde para hacer lo correcto, para recuperar el tiempo perdido y demostrar su apoyo incondicional.

A mi hermano Jean Pierre porque desde niño me enseno hacer lo correcto a pesar de la situación y de que el tiempo pone a cada uno en su lugar.

A mi hermana Karla, a mi niña que creció muy rápido, porque tu harás cosas más grandes si te lo propones.

A mi querida Deborah, mi ayuda idónea, mi compañera en estos años de prueba y error, por quedarte, por quererme y por confiar en la visión que en el Señor puso en mi corazón.

Al único amigo que me dejo la Universidad y coautor de este trabajo de titulación, sé que puedo contar contigo sin importar el tiempo ni el lugar.

A mi estimado Dr. Esteban León por su soporte y colaboración en este proyecto.

A la Licenciada Adriana Astudillo por ayudar a que esto sea posible y su apoyo en todos los años de estudio, además de creer en mí y el coautor de este trabajo para ser parte del proyecto Honores Vanguardia.

A todos y a quienes faltan, muchas gracias.

Osmar Jholaus Rosero Arteaga

Abreviaturas

MO: Metástasis óseas

RX: Rayos X

TAC: Tomografía Computarizada

RM: Resonancia Magnética

GO: Gammagrafía Ósea

MDP: Tecnecio Metileno Difosfonato

OMS: Organización Mundial de la Salud

MSP: Ministerio Salud Publica

ERE: Eventos Relacionados con el Esqueleto

LOM: Lesiones óseas metastásicas

HGH: Hormona de Crecimiento

HPL: Lactógeno Placentario Humano

ADN: Ácido Desoxirribonucleico

TNM: Sistema de estadificación tumor, ganglio linfático y metástasis

UICC: Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC)

Mo: Molibdeno

Rh: Rodio

TGF: Factor de crecimiento transformante

PTHrP: Hormona Paratiroidea

IL-11: Citocina Inerleucina 11

JAG 1: Gen Jagged 1

SPECT: Tomografía Computarizada por emisión de fotón único

PET-CT: Tomografía por emisión de positrones

BTA: Toxinas botulínicas

LEHR: Colimador Alta resolución

FOV: Campo de Visualización

RD: Recolección de Datos

Capítulo I

1.1. Introducción

El cáncer de mama o también conocido como carcinoma mamario es un proceso oncológico en el cual las células de su portador sufren una alteración en su estructura provocando su transformación en células tumorales, las cuales se multiplican y se extienden por el torrente sanguíneo generando la aparición de tumores. Estadísticamente a nivel global un 12.5% de mujeres sufren de dicho padecimiento, no obstante, es posible su aparición en hombres, pero en menor medida. En etapas iniciales dicha patología es imperceptible por la nula aparición de sintomatología, sin embargo, a medida que este crece y se desarrolla puede notarse secreciones repentinas, así como también cambios morfológicos en uno o ambas mamas con posibilidad de diseminarse a otras zonas del cuerpo. (1,2)

La vía más común de crecimiento neoplásico maligno en el sistema musculoesquelético son las metástasis óseas (MO). El sistema musculoesquelético es vulnerable a este trastorno por poseer zonas con una elevada tasa de perfusión sanguínea. (3) Los tumores tienen una mayor propensión a formarse en la estructura ósea axial y en la zona femoral. Estos surgen aproximadamente alrededor de los 50 años y, entre la sintomatología relevante, se acompaña de grandes molestias en la zona afectada, sin embargo, la persona en cuestión permanece asintomática en el 40% de los casos. Pueden presentar un patrón lítico, blástico o mixto, y entre los abordajes diagnósticos por imagen que sirven de guía, tenemos la radiología convencional (Rayos X), la tomografía computarizada (TAC), resonancia magnética (RM) y la Gammagrafía Ósea (GO). (4)

Se mantienen los conceptos que hacen hincapié en el carácter preventivo del cáncer como enfermedad. Las iniciativas multimedia han puesto de relieve que existen numerosas iniciativas que permiten evitar el desarrollo de este padecimiento, y que cuanto antes se produzca el diagnóstico, más favorable se espera que sea el pronóstico a largo plazo de la patología. Al igual que en la prevención secundaria, se ha demostrado que determinados tipos de cáncer tienen una alta probabilidad de desarrollar metástasis y que la identificación de este tipo de cáncer es fundamental para su futuro manejo y tratamiento del paciente. (5)

Existen procedimientos diagnósticos como es el caso de la Medicina Nuclear que permiten la identificación de estas metástasis mediante el uso del Tecnecio Metileno Difosfonato (MDP), que consiste en la infusión intravenosa de 10-20 milicurios de ^{99m}Tc -MDP permitiendo la

evaluación y categorización de los individuos con cáncer, así como la pronta identificación de metástasis esqueléticas (6). No obstante, debido a que dicho procedimiento requiere emplear un cierto número de herramientas especializadas además de su alto costo y difícil accesibilidad en la mayoría de ciudades del país, su alcance es limitado mayormente al área privada de la salud siendo pocos centros que cuentan con la implementación y regulaciones necesarias para abarcar esta especialidad médica como es el caso del Instituto del Cáncer Solca, Cuenca. (7)

El presente documento se realiza con la intención de examinar la incidencia de metástasis óseas en individuos que padecen carcinoma mamario a los cuales se hayan realizado un estudio de gammagrafía MDP en el Instituto Oncológico SOLCA entre 2020 y 2021. Se elegirán únicamente los casos positivos de presencia metastásica, y se determinarán las áreas más comunes de producción de dicha metástasis con la ayuda de una base de datos proporcionada por la casa medica en cuestión en el cual cuenta con reportes hechos por Médicos Radiólogos que confirmaron el diagnóstico. Del mismo modo, se relacionaron estas metástasis con los subtipos de cáncer de mama en busca de una correlación bivariado.

1.2. Planteamiento del problema

El carcinoma de mama es un trastorno neoplásico con una importante heterogeneidad clínica y genómica. Es la segunda causa de muerte en todo el mundo, y la tasa de mortalidad de la enfermedad está asociada a la formación de metástasis esqueléticas entre el treinta y el cuarenta por ciento de los casos de entre las cuales el setenta por ciento de casos provocaron el fallecimiento del individuo. (8) El fémur (25%), el cráneo (14%) y los huesos de las extremidades superiores (12%) son los que con más frecuencia resultan lesionados por las lesiones metastásicas provocadas por el carcinoma de mama. La esperanza de vida media de los pacientes afectados fue de entre 2 a 3 años. (9)

El carcinoma mamario es la forma más frecuente de cáncer, con una estimación de 2,2 millones de incidencias en 2020, según la OMS. Una de cada doce mujeres padecerá cáncer de mama durante el transcurso de su vida. La principal causa de muerte en las mujeres es el cáncer de mama. En el año 2020, cerca de 685.000 mujeres murieron como consecuencia de este padecimiento. Se prevé que cada año se diagnostiquen aproximadamente un millón de nuevos casos en los Estados Unidos de América, y que el 40% de las diagnosticadas mueran a consecuencia de esta neoplasia. (10)

El hueso es la localización más frecuente de las metástasis en pacientes con cáncer de mama. Además, es la localización primaria de la diseminación metastásica en el 25-40% de las pacientes con carcinoma de mama avanzado. Las pacientes con metástasis óseas tienen un pronóstico significativamente mejor que las que presentan metástasis en otros órganos sólidos, con una supervivencia media global de entre dos y cinco años tras su detección. Después de que las células del cáncer de mama destruyan el tejido óseo, los factores de crecimiento generados por los osteoblastos y osteoclastos en esta localización promueven la proliferación de células malignas y su diseminación a otras zonas. (11)

Debido a su marcada preferencia por órganos específicos, en el último siglo se han estudiado múltiples factores histológicos asociados al desarrollo de lesiones metastásicas, como las características tumorales, la demografía de las pacientes, la positividad del receptor de estrógenos y la presencia de ganglios linfáticos. En términos de progresión de la enfermedad, las fases 1-3 tienen una tasa de aparición del 12%; sin embargo, esta tasa se eleva al 75% para las pacientes en los cinco años siguientes a su identificación (12).

Entre 2013 y 2019, la tasa global de trastornos neoplásicos fluctuantes en Ecuador fue de 18805 casos, de los cuales el 63% correspondió a mujeres y el 37% a hombres. El cáncer de mama se mantuvo como la enfermedad neoplásica más frecuente en mujeres (7). Sin embargo, al incluir la cantidad de casos nuevos estimados para el año 2030, se proyecta que el número total de mujeres que padecen esta enfermedad en el continente americano incremente en un 34% (13, 14).

De acuerdo con el Instituto Nacional del Cáncer, en 2018 se reportó una tasa de diagnóstico de 9,9% al considerar todas las formas de cáncer, independientemente del género y edad de los individuos; sobre ellos, 18,2% equivale a cáncer en mujeres con 2.787 casos en el mismo año de los cuales 821 fallecieron debido a sintomatología relacionada al carcinoma mamario, además de una prevalencia a 5 años de 8.274 casos (15). En consecuencia, es fundamental evaluar la asociación entre el cáncer de mama y la ocurrencia de lesiones esqueléticas metastásicas, teniendo en consideración la cantidad de lesiones y el lugar preciso de la génesis de la afección. (16) Por lo tanto, surgiendo la siguiente pregunta de investigación: **¿Cuál es la prevalencia de lesiones óseas metastásicas diagnosticadas mediante Gammagrafía MDP en pacientes con cáncer de mama confirmado en el Instituto de Cáncer Solca, Cuenca durante el período enero 2020 a diciembre 2021?**

1.3. Justificación

El siguiente proyecto de investigación está contextualizado dentro de las prioridades de investigación del Ministerio de Salud Pública del Ecuador (MSP) 2013-2017: área de investigación de neoplasias, línea de investigación mama, sublíneas nuevas tecnologías. Perteneciente a la línea de investigación de Servicio de Salud de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de Cuenca.

En lo que respecta a procedimientos para la identificación de metástasis óseas, la gammagrafía ósea MDP es el método más fiable debido a su eficacia en la detección de estadios tempranos de dicha patología y a su vez de sus posibles complicaciones secundarias entre las cuales se encuentran dolores espontáneos, fracturas patológicas y posiblemente compresión de la médula espinal. También uno de sus principales ventajas es su costo al ser considerablemente menor que otras pruebas de imagen alternativas como la resonancia magnética o la tomografía multiforme.

Cuando una persona padece un carcinoma mamario en la mayoría de los casos en pacientes de este tipo, la primera acción es buscar especialistas que aconsejen posibles soluciones contra la enfermedad, por ello se realizan numerosos estudios y tratamientos como resonancia magnética y radioterapia, sin embargo en repetidas ocasiones estos pacientes no son sometidos a estudios complementarios para evaluar otros síntomas asociados a este como son la presencia, número de lesiones metastásicas localizadas en la zona de la lesión y su extensión en la misma estando entre los principales factores en la aceleración de la mortalidad de los afectados por lo tanto es recomendable realizar procedimientos para estudiar este fenómeno como es el caso de la gammagrafía ósea MDP permitiendo mejorar significativamente las acciones tomadas durante el tratamiento así como aumentar la expectativa de vida del paciente. Dado a la gran heterogeneidad molecular y patológica presente en el carcinoma mamario, debe determinarse qué grupos de pacientes presentan un riesgo elevado de metástasis óseas; detectarlo puede ayudar a tomar decisiones rápidas que mejoren y alarguen los tiempos de supervivencia de los pacientes involucrados.

El estudio es factible debido a que se cuenta con la instrumentación, personal necesario y accesibilidad a un área de Medicina Nuclear para la obtención de la información requerida para la presente investigación, cabe mencionar que dichos estudios únicamente son realizados exclusivamente en el Instituto del Cáncer Solca, al ser la única unidad de salud en la ciudad de Cuenca que cuenta con la implementación necesaria para llevar a cabo estudios de Gammagrafía Ósea MDP. Este estudio ayudará en el ámbito investigativo ya que permitirá

enriquecer las estadísticas y, posteriores investigaciones complementarias sobre las metástasis óseas relacionadas con el cáncer de mama mientras que, en el ámbito social, motivará a la población en general a participar con mayor frecuencia en estudios de control, aumentando así la supervivencia de los pacientes diagnosticados y disminuyendo la mortalidad ligada a esta afección.

A nivel académico, la Universidad de Cuenca obtendrá conocimiento primordial sobre este mecanismo de estudio en lo que referente a estadificación y valoración preoperatoria de las lesiones metastásicas óseas. A nivel institucional, proporcionará al personal sanitario información sobre la utilidad y ventajas de realizarse estudios gammagrafía ósea (MDP), en lo que respecta a representar la verdadera extensión de la enfermedad metastásicas facultando la creación de un plan de tratamiento idóneo y personalizada junto a un mejor pronóstico para sus pacientes.

Capítulo II

2.1. Bases teóricas

2.1.1. Glándula mamaria

La mama está formada por 2 glándulas bilaterales localizadas en la pared torácica anterior a nivel de la segunda a sexta costilla y están conformadas por tejido adiposo y glandular. tanto en la población femenina como en la masculina, no obstante, su morfología y estructura difieren por una mayor abundancia de tejido adiposo presente en la mujer, por ende, siendo estas más susceptibles al surgimiento de enfermedades relacionadas a dicho órgano como es el caso del carcinoma mamario y sus posibles efectos secundarios como lo son la aparición de lesiones metastásicas. (17)

2.1.1.1. Embriología

Durante la etapa embrionaria, la formación de la glándula mamaria da comienzo en la quinta semana mediante el surgimiento de una línea mamaria primordial proveniente de la epidermis que se extiende desde la axila hasta la ingle (18). Esta banda crea el contorno del pecho en la zona del pecho y vuelve al resto. Posterior a ello desaparece entre la séptima y octava semana provocando la creación de una sección corta dentro de la zona torácica, que se introduce en la mesénquima subyacente creando de 16 a 24 yemas epiteliales que dan origen a las evaginaciones compactas. El tejido mamario accesorio se desarrolla en la edad adulta si la regresión de la línea mamaria es incompleta o difusa, lo que ocurre en 2-6% de las mujeres. (19)

Al concluir la fase intrauterina entre el transcurso de la semana 20 a 32 las hormonas sexuales placentarias ingresan a la circulación fetal provocando la ductalización de las yemas en conductos galactóforos, las evaginaciones forman conductos de diámetro reducido y los alvéolos de la glándula mamaria. Como resultado durante las semanas 32 al 40 el parénquima se diferencia en lóbulos los cuales drenan en sus propios conductos galactóforos diferenciados infiltrados en la dermis, que se ensanchan para formar el seno galactóforo y posteriormente se dilatan antes de abandonar el pezón.

Las células mesenquimales se diferencian para dar origen al músculo liso de la areola y el pezón. Durante el embarazo a término, la mama fetal está constituido por una red de conductos ramificados susceptibles a generar secreciones en respuesta a la estimulación hormonal materna incluso sin la presencia de lóbulos formados los cuales aparecen durante la adolescencia periodo en el cual entra en juego el eje endocrino hipotalámico-pituitario-ovárico. (18,19)

El folículo inicia el proceso de secreción de estrógenos, que junto con posibles factores de la hormona del crecimiento (GH) determinan el crecimiento de la yema epitelial y la maduración de la glándula. Posterior a ello una vez comienza el ciclo ovulatorio, la progesterona comienza a producirse de manera conjunta con los estrógenos para determinar el crecimiento de nuevas glándulas y la formación de los primeros alvéolos. (18, 19)

2.1.1.2. Anatomía

Las glándulas mamarias poseen la facultad de generar leche el cual sirve de sustento para el recién nacido en el transcurso de la etapa de lactancia, y en este concepto podemos considerarlos como verdaderos apéndices de los órganos de esta generación. Estas se localizan en la pared anterior del tórax entre el borde lateral y la línea axilar anterior, y se extienden a medio camino entre el tercer y séptimo pares de costillas. (20)

Las mamas adoptan una forma típica durante el periodo de la adolescencia, el cual consta de un bulto redondeado que tiene una prominencia en el extremo, el pezón. El surco submamario divide la mama de la mitad inferior del tórax, que sobresale más del cuerpo cuando se está erguido en contraparte con la parte superior. Independientemente de la edad su volumen es variado en cada individuo. Aunque existen fluctuaciones, como el crecimiento durante la menstruación, (21) la glándula mamaria adulta media oscila entre 10 a 11 cm de altura, de 12 a 13 cm de extensión y de 5 a 6 cm de espesor.

El revestimiento cutáneo es el componente principal de la mama el cual está cubierto por una capa externa de piel fina y elástica que se extiende con el resto de la piel alrededor de la mama mientras que su parte superior está formada por una zona redondeada coloreada llamada areola que posee una ubicación centralizada en el pezón el cual mide entre 10 y 12 mm de diámetro acompañado de un aspecto cilíndrico o cónico. A medida que la mujer envejece su tonalidad pasa del rosa al marrón, especialmente durante el embarazo. Su superficie se eleva en ciertas zonas dando origen a pequeñas protuberancias conocidas como glándulas areolares (glándulas de Morgani), cuya cantidad oscila entre 15 a 20 unidades predisuestas por el número de glándulas sebáceas las cuales padecen de un proceso de hipertrofia durante el embarazo generando nódulos en la areola del pezón. (20)



Ilustración 1: Anatomía del Seno Mamario

Fuente: Anatomía y Semiología de Mamas (22)

2.1.1.3. Histología

La mama se compone de un epitelio escamoso queratinizado en la piel superpuesta, deprimido en los orificios del pezón convirtiéndose posteriormente en una doble capa de epitelio cúbico que cierra dichos conductos. Estas como a su vez los lobulillos están revestidos por células mioepiteliales contráctiles con miofilamentos los cuales a su vez contienen a las células epiteliales ambos productos de la célula madre del conducto terminal. Posee 2 tipos de estroma, el primero conocido como interlobar compuesto por tejido conectivo fibroso denso acompañado de tejido adiposo, mientras que el otro denominado intralobular, es el encargado de recubrir a los acinos presentes en los lobulillos y está compuesto por células con estructura similar a los fibroblastos, pero se diferencian de estos por poseer facultad de respuesta hormonal. La cantidad de tejido adiposo presente en la mama oscila entre 80% a 85% ganándose la denominación de glándulas sudoríparas modificadas. (23)

Una capa de fibras musculares lisas que penetran profundamente en la dermis cubre la piel profunda de la areola. Está formada por anillos concéntricos de fibras circulares y radial los cuales al contraerse en respuesta a diversos estímulos provocan una mayor notoriedad del pezón además de una contracción areolar conllevando a un proceso denominado telocostricción. (24)

El tejido subcutáneo está separado por tejido conectivo fibroso, que se extiende desde la dermis profunda hasta la parte frontal de las glándulas mamarias y los conductos lácteos insertándose en ambas zonas. Dicho tejido está unido a la piel a través de los ligamentos de Cooper los cuales limitan las células entre la piel y las glándulas que están ocupadas por tejido graso: los pozos de grasa. Por tanto, no existiendo una capa continua de tejido adiposo ni un plano de separación entre la piel y la glándula mamaria. (24)

Estas fibras musculares están ancladas al pezón y, al contraerse, provoca una reducción en el volumen del pezón mientras se tensa. Las glándulas sudoríparas y sebáceas son siempre

grandes y están unidas a la piel a través de las fibras musculares lisas de la areola. Las fibras musculares del pezón están adheridas por conductos lácteos que terminan en las puntas, y el pezón tiene normalmente de 15 a 20 conductos lácteos, lo que le da un aspecto rugoso. (24)

2.1.1.4. Fisiopatología

La glándula mamaria posee dos funciones en el ser humano: es un órgano sexual secundario que, por su localización, desempeña un papel esencial en la sexualidad, y es un órgano facultado para el suministro alimentario en mamíferos. El proceso de lactar requiere la ejecución de una serie de procesos neuroendocrinos, como la mamariogénesis, (crecimiento mamario), a través de la liberación de estrógenos y progesterona a distintos niveles en sinergia con el nivel acinar precedente con la participación de los corticosteroides, la insulina, la HGH, HPL y PRL (prolactina). (25)

2.1.1.5. Irrigación

Las arterias mamaria interna, torácica e intercostal suministran sangre a las glándulas mamarias. Se anastomosan en la membrana lipídica subcutánea en su cara profunda antes de llegar a las glándulas, formando una red superficial de la que parten ramas dérmicas muy finas que se dirigen a la piel, las ramas glandulares atraviesan los septos interlobulares hasta llegar a los lobulillos glandulares, donde forman una red precancerosa. Del mismo modo, los conductos galactóforos tienen arterias satélites, que son ramas de la red de la superficie receptora del pezón que crean una red en su base que se anastomosa con la red de la areola cuando llegan al pezón (26, 27).

Cinco nervios intercostales relacionados, el plexo supraclavicular y el plexo cervical superficial inervan las glándulas mamarias. Están dispersos por la piel, el músculo de la areola y la circulación (26, 27).

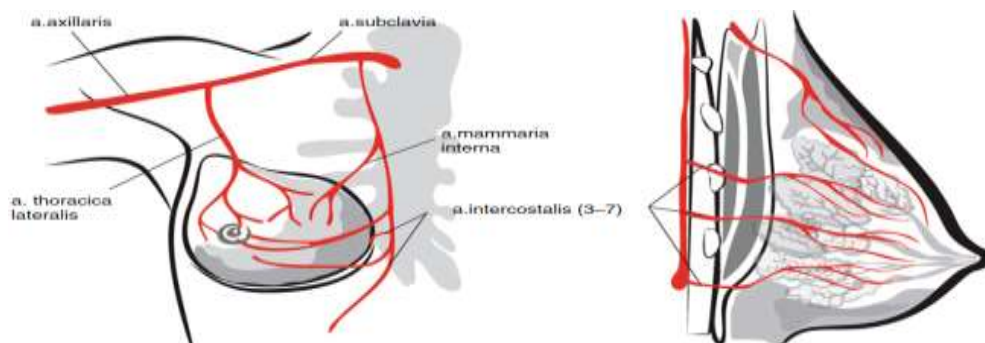


Ilustración 2: Irrigación del Seno Mamario

Fuente: Springer – Breast Ultrasound (28)

2.1.1.6. Drenaje linfático

La zona de la mama en el cual existe una mayor cantidad de ganglios linfáticos es a nivel del plexo suprareolar detrás del pezón no obstante también están presentes bajo la dermis de la mama en menor concentración. El trayecto linfático de la superficie mamaria se produce debido a la presencia de los plexos perilobular y subcutáneo profundo en sentido unidireccional. La mayor parte de la linfa es drenada a nivel de la cadena axilar mientras que una cantidad aproximadamente equivalente al 5% es drenada desde el plexo profundo hacia las cadenas mamarias interna. Los ganglios linfáticos pertenecientes a la zona axilar se categorizan en 3 niveles los cuales están alojados en la zona del pectoral menor, sin embargo, tienen una ubicación distinta en dicha zona en base a la categorización del ganglio. Los de primer nivel se ubican lateralmente, los del segundo en la zona posterior mientras que los de tercer nivel se encuentran en la zona medial al pectoral menor. (29, 30)

También existe la posibilidad de ubicarlos en el tejido mamario a nivel del cuadrante superoexterno y cola mamaria. La caracterización de estos grupos es clave en la diseminación del cáncer debido a la identificación de su trayecto secuencial a ganglios de primer nivel. (29)

La importancia en la identificación del grupo ganglionar es dato pronostico clave para la apertura o desiste de biopsia del ganglio centinela en pacientes afectados debido a que el cáncer de mama se disemina de forma secuencial inicialmente a ganglios de nivel I con poca o nula probabilidad a extenderse a niveles de mayor índole, en caso de cumplirse esto se pudiendo evitar la intervención del paciente y recurrir a otro método de abordaje médico. (29,30)

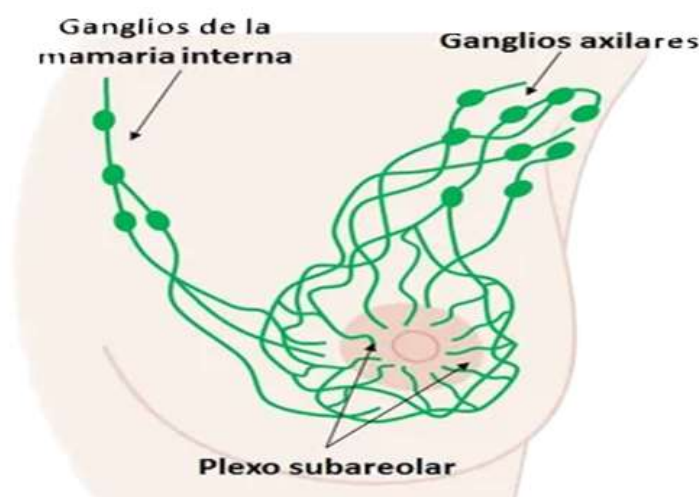


Ilustración 3: Drenaje Linfático del Seno Mamario

Fuente: Cirugiasdelamama.com (31)

2.1.2. Cáncer de mama

El carcinoma mamario es un padecimiento sintomatológico de carácter maligno provocado por una proliferación incontrolable y desordenado de células en los tejidos de la mama con susceptibilidad a diseminarse a otra áreas adyacentes o distantes mediante la sangre o linfa. La conversión de una célula normal a una con capacidades y características alteradas (cancerosa) se debe a una mutación en el ADN, que provoca la modificación del material genético almacenada en el interior de la célula haciendo que esta pierda sus capacidades de desarrollo y división celular. La división desorganizada resultante puede generar la aparición de neoplasias o tumores perceptibles en el órgano de origen, el cual se denomina como tumor primario. (32)

2.1.2.1. Epidemiología

El cáncer mamario es la segunda enfermedad neoplásica más común diagnosticada a nivel global además de ser el que posee una mayor susceptibilidad a darse en la población femenina. A nivel mundial, en 2019 se identificaron alrededor de 19 millones de casos de cáncer; diez millones más de individuos también fallecieron a causa de la enfermedad. Según las estadísticas, el 20% de las personas desarrollará cáncer en algún momento de su vida. Esta enfermedad es la segunda causa de defunción a nivel global después del cáncer pulmonar. (33)

En base a datos adquiridos del Instituto Nacional del Cáncer, en 2018 se obtuvo una tasa de diagnóstico de 9,9% al considerar todas las tipologías de cáncer existentes sin criterios de exclusión del paciente, sobre ellos, 18,2% corresponden a cáncer en el sexo femenino con 2.787 casos en el mismo año de los cuales 821 fallecieron debido a síntomas relacionados al carcinoma mamario, con una prevalencia a 5 años de 8.274 casos.

El riesgo de presentar sintomatología relacionado al carcinoma mamario aumenta con la edad, con una menor incidencia en pacientes menores a 30 años mientras que personas que oscilen entre los 55 su riesgo es mucho mayor no obstante puede ser detectado a cualquier edad. En lo referente al género, existe una proporcionalidad de entre 99 a 1 de darse esta patología en mujeres y hombres respectivamente. Las mujeres de una tonalidad de piel blanca son más susceptibles a padecer cáncer de mama. (34)

Sin embargo, se ha establecido que más del 30% de las muertes relacionadas con el cáncer son evitables. Las alteraciones celulares individuales, que pueden ser provocadas por factores ambientales o hereditarios, marcan el inicio del cáncer. Por último, se prevé que en el año 2023 se habrán producido más de 11 millones de muertes relacionadas con el cáncer en todo el mundo. (34)

2.1.2.2. Etiología

En la mayoría de ocasiones el carcinoma mamario puede derivarse en carcinoma ductal o lobulillar en base a 2 posibles ubicaciones para su diseminación siendo los conductos o lobulillos mamarios.

El carcinoma ductal se desarrolla en la superficie del conducto mamario, con posibilidad de extenderse o no (carcinoma ductal in situ) a zonas adyacentes, no obstante, en caso de no ser tratado de manera oportuna un carcinoma in situ puede convertirse en un carcinoma invasivo con el paso del tiempo. Por otro lado, el carcinoma lobulillar tiene su origen en los lobulillos de la mama con una derivación in situ el cual se limita únicamente a la zona afectada sin caracterización a infiltrarse y su variante invasiva caracterizado por una infiltración dilatada de células en la zona de empaquetado del colágeno. (35,36)

El cáncer infiltrante (invasivo) de mama posee la facultad de diseminarse en el interior de la mama con posibilidad de extensión de los ganglios axilares hasta invadir los vasos sanguíneos locales y generar lesiones metastásicas en zonas como hígado, riñón, hueso, hígado entre otros. (35,36)

En base a su capacidad de diseminación, la organización de Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC) subdivide al carcinoma mamario en 4 estadios: (37)

Estadio I: Tumor tamaño pequeño sin presencia de metástasis axilar, supervivencia aproximada de 95%.

Estadio II: Tumor mayor a 2cm con posibilidad de metástasis axilar, supervivencia aproximada de 80%.

Estadio III: Tumor tamaño considerable con compromiso cutáneo y muscular con posibilidad de metástasis axilar masiva, supervivencia aproximada 25%.

Estadio IV: Presencia de lesiones metastásicas en órganos alejados del punto de origen como el pulmón, riñón o hueso, supervivencia aproximada 25%.

2.1.2.3. Factores de riesgo

Dentro de los principales factores de riesgo asociados al desarrollo y a una mayor predisposición a padecer de un carcinoma mamario, se encuentran: (38, 39, 40)

- **Género:** Las mujeres al presentar un mayor índice de tejido y grasa en la mama las hacen más susceptibles a este cáncer con respecto a los hombres.
- **Edad:** El cáncer de mama aumenta su incidencia conforme más avanzada es la edad, con un incremento considerable del riesgo de padecimiento pasado los 40 años, en base a estudios previos el pico de afección oscila entre 45 a 60 con un

aplanamiento de la pendiente de la curva posterior a la menopausia, es por ello que existen campañas de concientización a favor del tamizaje mamario para personas que están en el rango de los 40 años en adelante con la finalidad de un diagnóstico oportuno del padecimiento.

- **Genética y antecedentes familiares:** Aproximadamente el 5% y el 10% de los cánceres de mama están causados por anomalías genéticas específicas, principalmente en los genes BRCA1 y BRCA2, con una probabilidad estimada del 55-65% y del 45-47% en mujeres menores de 70 años, respectivamente. Si a una mujer se le diagnosticó cáncer de mama antes de la menopausia, tiene cáncer bilateral, cánceres vinculados adicionales, un fuerte historial familiar o pertenece a determinados grupos étnicos, es más probable que sea portadora de un gen de predisposición.
- **Primer embarazo:** Tener un primer embarazo antes de los 30 años disminuye entre dos y tres veces la probabilidad de padecer cáncer de mama en comparación con las mujeres que dieron a luz a su primer hijo después de esa edad o que no han dado a luz. Esto se debe a que, durante el embarazo, los niveles más bajos de estradiol, el aumento de prolactina y los cambios en la fisiología mamaria salvaguardan la respuesta de la mama a las posibles consecuencias cancerígenas de estas hormonas.
- **Lactancia:** La lactancia materna hace a las mujeres menos susceptibles de contraer cáncer de mama.
- **Menarquía temprana (antes de los 12 años) y menopausia tardía (después de los 52 años):** Se cree que la exposición a estrógenos es un indicador del desarrollo de esta enfermedad. Al consumir estrógenos, independientemente del motivo, la exposición puede ser exógena o endógena debido a la propia síntesis del organismo, y se supone que cuando la exposición endógena supera los 40 años de edad, la probabilidad de desarrollar cáncer de mama se duplica. Esto ocurre cuando la menarquia comienza antes de los 12 años y la menopausia se produce al llegar a los 52 años. Además, si esta exposición continúa, el riesgo incrementa en mayor medida.
- **Enfermedad fibroquística severa:** El diagnóstico previo de una patología mamaria benigna se relaciona frecuentemente con un mayor riesgo de cáncer de mama. La enfermedad quística mamaria con atipia celular (hiperplasia ductal atípica) es una de las enfermedades asociadas a cuadruplicar el riesgo a desarrollar cáncer de mama.

- **Exposición prolongada a estrógenos exógenos en la menopausia:** Puede prevenir o retrasar la aparición de la osteoporosis. También se conoce como tratamiento hormonal sustitutivo. Sin embargo, investigaciones recientes sugieren que el uso relativamente prolongado de la terapia hormonal de estrógeno más progestina aumenta el riesgo de cáncer de mama.
- **Anticonceptivos:** A pesar de que otras investigaciones han informado de resultados contradictorios, las microdosis de estrógenos de 35 microgramos de etinilestradiol que se encuentran en la mayoría de los preparados anticonceptivos, así como los preparados con sólo progestina, no aportan pruebas de un riesgo elevado de cáncer de mama. Basándose en esto, actualmente se considera que el uso de anticonceptivos a largo plazo (principalmente entre mujeres de 21 a 45 años) está relacionado con un mayor riesgo de cáncer.
- **Tabaco y Alcohol.** Su consumo está relacionado con varios tipos de cáncer, y el cáncer de mama no es inmune a los peligros de ambos. Varios estudios han descubierto que las mujeres que llevan fumando más de treinta años tienen más probabilidades de contraer cáncer a una edad más temprana y a su vez pacientes alcohólicos son más propensos a este cáncer por poseer mayores niveles de estradiol.
- **Dieta alta en grasas u obesidad:** Cuanto mayor es el consumo de grasa animal, mayor es el riesgo de cáncer. Aunque la obesidad se relaciona con frecuencia con otros tipos de cáncer, las mayores cantidades de aromatasa o receptores de estrógenos en el tejido adiposo podrían estar contribuyendo a las mayores concentraciones de estrógenos circulantes que se observan en el cuerpo humano en el caso del cáncer de mama.
- **Factores antropomórficos:** En los últimos años, el peso y el índice de masa corporal se han relacionado con un mayor riesgo de padecer cáncer de mama. Se ha afirmado que, en las mujeres posmenopáusicas, cuanto mayor es la estatura y el peso, mayor es la probabilidad de adquirir cáncer, y en las mujeres menstruantes, cuanto menor es este índice, menor es el riesgo.
- **Radiaciones ionizantes:** La gravedad del peligro viene determinada por la dosis de radiación, el tiempo transcurrido desde la exposición, la distancia de la fuente radioactiva y la radio sensibilidad del afectado dependiente de la edad. Sólo las mujeres que tuvieron contacto con radiaciones durante el crecimiento mamario antes de los 30 años parecen resultar perjudicadas.

2.1.2.4. Clasificación del cáncer de mama

La patología humana puede variar de benigna a maligna, de condiciones premalignas a micro invasión; de extensión local y diseminación ganglionar a diseminación de células cancerosas a otras partes del cuerpo, lo que lleva a metástasis en el sistema gastrointestinal, el sistema respiratorio y el sistema nervioso central y, en última instancia, conduce a la muerte. El cáncer de mama se clasifica y estadifica en función de los signos clínicos de la paciente, incluida la dimensión del tumor y su diseminación. Se ha alcanzado un acuerdo global sobre la categorización basada en la fase de desarrollo de la mama, los estadios clínicos y la combinación de tumor, ganglios linfáticos y metástasis (TNM). En cuanto a las fases de desarrollo, son: (41)

- **Primario in situ:** Suele limitarse únicamente a los conductos o lobulillos mamarios. Es un cáncer no invasivo sin facultad a propagarse. Si se detecta en los conductos, se denomina "carcinoma ductal in situ", y si se encuentra en los lobulillos, "carcinoma lobulillar in situ". En esta fase, el cáncer no puede reconocerse como un bulto o masa mediante inspección física no obstante existe excepciones a esta regla. El carcinoma ductal sólo puede descubrirse mediante mastografía.
- **Invasivo:** Su origen se da en los conductos o lobulillos mamarios al igual que el cáncer (in situ), no obstante, esta fase se caracteriza porque las células provenientes del tumor se dispersan hacia otras áreas del tejido mamario entre las tipologías más comunes tenemos al carcinoma ductal e interlobulillar y en lo que refiere a los menos conocidos o poco comunes están el metaplásico y micro papilar (<1% probabilidad). Este cáncer ya puede ser detectado por autoexploración, exploración clínica y por mastografía.
- **Metastásico:** En este punto, el cáncer se ha extendido a diversos lugares del cuerpo como puede ser los huesos o el pulmón, ya sea a través del transporte de dichas células anormales por las arterias sanguíneas o mediante los vasos linfáticos. Para detectar este cáncer se recurre al autoexamen, el examen clínico, la ofimática e incluso la sintomatología. El paciente necesita una actuación inmediata o ser derivado.

2.1.2.5. Tipos de cáncer de mama

Los canceres mamarios son tumores malignos los cuales tienen su origen ya sea a nivel de los conductos o lobulillos mamarios de la mama de manera unilateral o conjunta con

posibilidad de diseminación a otras zonas como hígado, pulmón entre otros. A continuación, se describen los principales tipos:

- **Carcinoma ductal in situ:** Cáncer más frecuente de carácter no invasivo, también se le conoce como carcinoma intraductal. Se origina en el interior de los conductos galactóforos. Es un cáncer localizado debido a que no se ha extendido a otras zonas del tejido mamario, a pesar de no ser letal es recomendable su pronta detección por su facilidad a ser extirpado ya que en caso de no hacerlo existe la posibilidad de desarrollar cáncer invasivo en algún punto de la vida del paciente. La tasa de curación es de 100%. Este tumor puede detectarse a través de una mamografía. (42)
- **Carcinoma ductal infiltrante:** También conocido como invasivo, es otro de los tipos de cáncer más comunes el cual representa el 80% de casos de cáncer, al igual que el carcinoma ductal in situ se origina en los conductos galactóforos sin embargo este puede propagarse hacia los ganglios linfáticos, tejido mamario y sus zonas adyacentes. (42)
- **Carcinoma lobular in situ:** Es un cáncer no invasor, se origina en los lobulillos (glándulas) mamaros encargados de la producción de leche localizados a los extremos de los conductos mamaros. Este cáncer se caracteriza por mantenerse en su lugar de origen sin posibilidad de diseminación a zonas cercanas y aunque no es un cáncer letal, aumenta el riesgo de que la mujer puede desarrollarlo en el futuro. Generalmente presentarse antes de la menopausia alrededor de los 40 a 50 años. Una vez que es detectado, es importante que la mujer se realice estudios mamográficos de control anualmente y varios exámenes clínicos para vigilar su posible evolución. (43)
- **Carcinoma lobular infiltrante:** Segundo tipo de cáncer con mayor incidencia de tipo invasor, tiene su origen en las glándulas mamarias con posibilidad de extenderse y destruir a otros tejidos adyacentes del cuerpo. Representan entre el 10 al 15% del total de tumores de mama caracterizado por su difícil detección a través de una mamografía por ende siendo necesario estudios de resonancia magnética. (43)
- **Carcinoma inflamatorio:** Representa el 1% del total de casos de tumores mamario. Es agresivo de crecimiento rápido con capacidades de propagación acelerada. Tiene la particularidad de enrojecer la piel del seno y aumentar su temperatura. La epidermis parece robusta y hueca, con un aspecto similar al de

una naranja, pudiendo emerger arrugas y bultos. Estos síntomas se deben al bloqueo que producen las células cancerosas sobre los vasos linfáticos, la evolución de este cáncer con su respectiva sintomatología se produce en el transcurso de horas hasta días. (44)

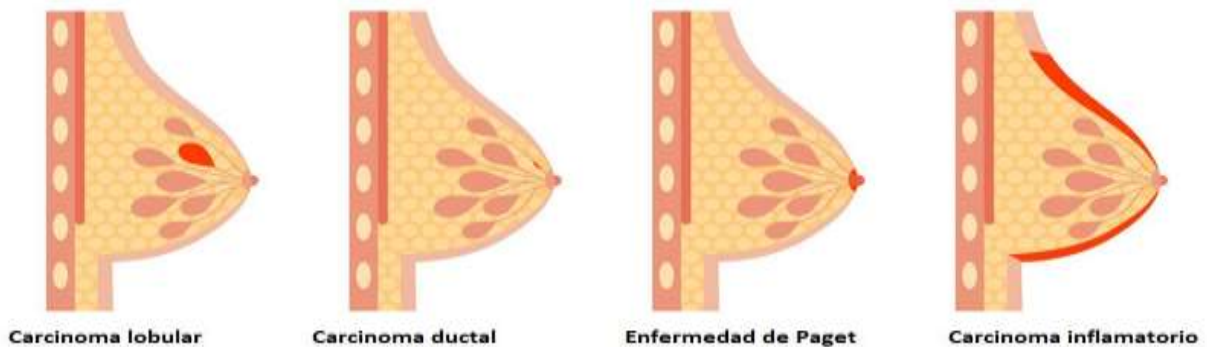


Ilustración 4: Tipos de carcinoma mamario

Fuente: Tucanalsalud.es (45)

2.1.2.6. Estadios del cáncer de mama

En cuanto lo referente a los estadios, éstos vienen determinados por la fase de desarrollo del cáncer junto con los factores de riesgo a los que ha estado expuesta la paciente, esta información es vital para determinar el pronóstico y la terapia de la persona afectada. El método de clasificación más utilizado se basa en el tamaño del tumor, si ha migrado a los ganglios linfáticos alrededor de la mama, su unión a otras estructuras y la diseminación de esta a otros órganos distantes del cuerpo. En base a estos criterios la organización de Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC) subdivide los estadios en cuatro categorías: (46)

- **Estadio I:** Indica que el tumor posee dimensiones menores a 2 cm sin diseminación o afección de los ganglios de la axila.
- **Estadio II:** El cáncer posee un tamaño oscilante entre 2 cm a 5cm, con posibilidad de afección ganglionar axilar por diseminación. Existen casos en este estadio en que el cáncer mide más a 5cm no obstante la afección a ganglios axilares es nula o inexistente.
- **Estadio III A:** Es característico de tumores que tienen un tamaño menos de 5 cm acompañado de diseminación ganglionar axilar con unión a estructuras adyacentes, existen casos en que la dimensión tumoral es superior en los cuales también existe compromiso ganglionar axilar sin embargo se encuentra aislado de otras zonas.

- **Estadio III B:** Propio de tumores con tamaños superiores a 5cm con diseminación ganglionar axilar con extensión a otros tejidos cercanos a la mama (piel, pared torácica, incluyendo costillas y músculos del tórax) con posibilidad de diseminación a los ganglios linfáticos ubicados en el interior de la pared torácica cerca del esternón.
- **Estadio IV:** Ocurre cuando el cáncer se ha diseminado completamente en otra estructura adyacente al tumor de origen provocando la aparición de metástasis en dicha zona. Las metástasis se producen con mayor frecuencia en los huesos, los pulmones, el hígado, el cerebro, la piel o a los ganglios linfáticos dentro del cuello.



Ilustración 5: Estadios del carcinoma mamario

Fuente: Reproducciónasistida.org (47)

A su vez existe otra nomenclatura conocida como TNM el cual clasifica el cáncer mamario basándose en la descripción del tumor primario (T), posible diseminación en los nódulos linfáticos regionales (N), y producción o no de metástasis (M).

El tumor origen o primario [T]

Los médicos examinan inicialmente el tumor principal ya que revela la localización original de la enfermedad, con el fin de determinar si el cáncer ha progresado ampliamente y hacia que parte del cuerpo se ha extendido. Entre la información relevante se incluye el tamaño del tumor, la ubicación, junto con la posibilidad de crecimiento a su alrededor. Además, de la verificación de tumores malignos adicionales en la zona. (48)

T: Tumor primario.
TX: Tumor primario no puede ser evaluado. TO: Sin evidencia de tumor primario.
TIS: Reproducción células tumorales en la superficie piel (zona tumor), no invasivo (in situ).
T1: Tumor invade el tejido subcutáneo.
T2: Tumor invade el tejido muscular.
T3: Tumor ingresa a la superficie de la zona peritoneal visceral.
T4: Tumor se adhiere a un órgano cercano.

Tabla 1: Nomenclatura del Tumor Primario

Fuente: Cancer.net (48)

Los ganglios linfáticos (presencia nodular: N)

Son unas pequeñas estructuras en forma de judía que están compuestas por un conjunto de células inmunitarias. Por lo general, se realiza un control de los ganglios linfáticos cercanos al tumor principal para comprobar si se han visto afectados por la expansión del tumor. Numerosas formas de cáncer suelen empezar en esta ubicación antes de su extensión. (48)

N: Nódulos linfáticos.
NX: Ganglio linfático no pudo ser evaluado. N0: Inexistencia metastásica a nivel ganglionar
N1: Compromiso metastásico de 1-3 ganglios linfáticos.
N1A: Compromiso metastásico de 1 ganglio linfáticos.
N1B: Compromiso metastásico de 2-3 ganglios linfáticos.
N2: Compromiso metastásico de 4 o más ganglios linfáticos.
N2A: Compromiso metastásico de 4 – 6 ganglios linfáticos.
N2B: Compromiso metastásico de 7 o más ganglios linfáticos.

Tabla 2: Nomenclatura de Nódulos Linfáticos

Fuente: Cancer.net (48)

Metástasis (M)

Los especialistas pueden examinar otras secciones del cuerpo humano para ver si el cáncer ha migrado. La metástasis se refiere a la diseminación de células cancerosas a otras zonas del cuerpo distintas del tumor inicial. (48)

M: Metástasis.**M1: brote metastásico alejada.****M1A: brote metastásico en 1 zona.****M1B: brote metastásico en más de 1 zona o a nivel del peritoneo.****Tabla 3:** Nomenclatura de Metástasis**Fuente:** Cancer.net (48)**2.1.2.7. Diagnóstico del carcinoma mamario**

El cáncer de mama se diagnostica para descubrir las razones de los síntomas en cuestión, por lo que se realizan tres tipos de evaluaciones: clínica, radiológica y patológica. El examen clínico incluye preguntas sobre los síntomas o indicadores típicos del cáncer de mama, junto con los antecedentes individuales como familiares, los trastornos relacionados y los factores de riesgo. La exploración física determina las dimensiones, la ubicación y el tiempo de evolución tumoral. Los exámenes de carácter radiológico como la mastografía, el ultrasonido, mamografía y la resonancia magnética proporcionan una descripción morfológica del tumor, junto con sus respectivas dimensiones y su ubicación exacta, además acompañado de su multifocalidad y nivel de escepticismo de malignidad.

Una vez completado este análisis, se requiere una confirmación histológica por parte del departamento de patología para corroborar las características tumorales. La biopsia con aguja gruesa es uno de los procedimientos más utilizados para la confirmación histológica, ya que nos permite determinar la naturaleza molecular de la malignidad permitiendo elegir el enfoque terapéutico más adecuado para el paciente. (49)

En algunas instancias se recurre a la biopsia quirúrgica para realizar la evaluación, sobre todo si no es factible la biopsia mediante aguja gruesa, además no es recomendado la punción aspiración por aguja fina, si bien permite determinar la naturaleza del tumor recién puncionado, no ofrece información molecular. Tras la confirmación de la biopsia, se detecta la progresión clínica tumoral, lo que proporciona una estimación del grado de afectación del tejido mamario y los ganglios linfáticos. (49)

La mamografía merece una mención por separado ya que es la método principal o inicial para la detección del carcinoma mamario permitiendo la monitorización del tumor en caso de existir una evolución de la enfermedad. Su proceso consiste en la toma de 2 o más imágenes mediante bajas dosis de radiación en el mamógrafo el cual es un equipo especializado en estudios exclusivamente centrados en la mama debido a su ánodo característico compuesto de Molibdeno (Mo) o Rodio (Rh), carente en equipos de rayos X convencionales. (50)

A continuación, se mencionarán estudios que permiten un estudio complementario del carcinoma mamario posterior al diagnóstico inicial mediante la mamografía:

- **Gammagrafía Ósea:** Este procedimiento se basa en la inyección de pequeñas proporciones de radioisótopos (TC-99 Iodo-131) al paciente facultando el rastreo en los tejidos a través de una cámara especializada en conjunto con una computadora. Este estudio permite la detección de cáncer en mamas densas o con implantes mamarios incorporados además de determinar la necesidad de una biopsia mamaria. Las concentraciones de los radioisótopos en puntos focales indican una mayor actividad celular; esto puede deberse a una enfermedad no oncológica, a una infección o, bien, a un tumor. (51)
- **Ecografía (US):** Este procedimiento se basa en la emisión de ondas sonoras mediante la aplicación de gel conductor en la zona a examinar en conjunto con la activación del cristal piezoeléctrico del transductor al contacto. La ecografía permite analizar los senos en busca de modificaciones en su tejido mamario o bultos palpables no visibles durante la mamografía. (51)
- **Resonancia Magnética Nuclear (RMN):** Se procede a este estudio una vez diagnosticado el cáncer por mamografía o ecografía. La resonancia se especializa en proporcionar imágenes detalladas de los tejidos blandos sin interferencia de los huesos. Una RM de los senos permite la medición del tamaño del cáncer, identificar tumores adicionales en la zona o para la detección de tumores en el seno opuesto. (51)
- **Radioinmunoterapia:** Se emplean en la detección y evaluación tumoral en zonas como la cabeza y cuello, mama, ovario. Recientemente se han descubierto anticuerpos contra varios tipos tumorales los cuales son marcados mediante un isótopo radioactivo concreto y se suministran a la persona con cáncer para ayudar a estadificar el padecimiento. Los anticuerpos se fijan a los lugares donde hay tumores y la gammagrafía ósea ayuda a identificar a los que están ocultos. (52)
- **Endoscopia.** Esta técnica diagnóstica permite ver el interior del organismo mediante una cámara diminuta conectada a un tubo alargado o también llamado endoscopio. El médico utilizara dicho aparato para desplazarse dentro de una cavidad, apertura u órgano hueco. En ciertas instancias puede ocurrir una metástasis a nivel gástrico producto de una diseminación a causa de un carcinoma ductal infiltrante. (52)

2.1.2.8. Manifestaciones clínicas del cáncer de mama

En las etapas iniciales de la enfermedad, cuando la lesión posee dimensiones menores sin ningún síntoma presente es denominado “fase preclínica”. Una vez concluido el carcinoma mamario puede manifestarse de diversas formas, la presencia de un nódulo palpable, doloroso o no, es el síntoma más frecuente. Cuando el tumor incrementa su tamaño puede manifestarse irregularidades en el contorno mamario, falta de movilidad de la misma, retracción del pezón o alteraciones en la piel como enrojecimiento, “piel de naranja” (por su similitud a la piel de dicha fruta) o úlceras. Es extremadamente infrecuente que brote fluido seroso (telorrea) o ensangrentado (telorragia) del pezón. En un porcentaje escaso de los casos, la presencia de una metástasis localizada en un órgano o tejido concreto puede provocar el primer síntoma de alerta. (49)

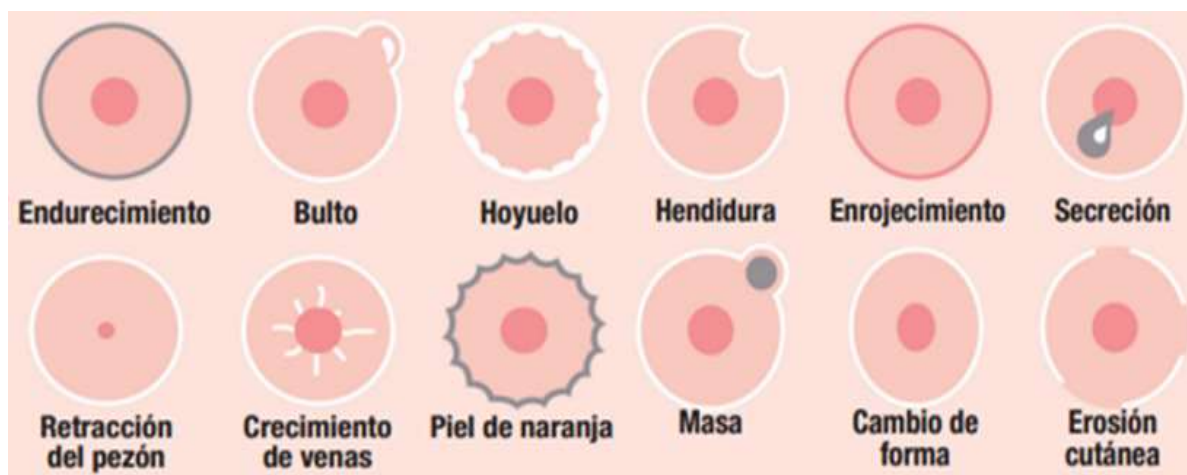


Ilustración 6: Manifestaciones clínicas del carcinoma mamario

Fuente: RochePacientes/cancer/mama.html (53)

2.1.3. Metastasis óseas

Las metástasis son producto de una diseminación de células cancerosas las cuales se desplazan desde el tumor principal hasta depositarse en los tejidos de un órgano adyacente mediante diversos mecanismos, como lo son la vía linfática, hematológica o contigua, dando lugar a la formación de focos tumorales adicionales. Generalmente se identifican precisamente al mismo tiempo que el diagnóstico de una neoplasia primaria asintomática o como evidencia inicial de la enfermedad. La mayoría de lesiones óseas de carácter tumoral son producto de una metástasis previa el cual es reconocido como la última etapa de progresión cancerígena por lo que suele relacionarse con eventos terminales. (54)

El hueso es una localización muy frecuente de metástasis en pacientes con cáncer avanzado el cual se clasifica como osteolíticas u osteoblásticas en función de su aspecto radiográfico típico, que viene determinado por la preponderancia de la rotura o engrosamiento en la estructura del hueso.

Cuando los osteoclastos predominan en la resorción ósea, como ocurre en muchos pacientes con cáncer de pulmón o mieloma múltiple, se produce una destrucción ósea focal, que da lugar a lo que a menudo se describe como lesiones líticas "perforadas". Por el contrario, en las metástasis óseas caracterizadas por un aumento de la actividad de los osteoblastos, como en los pacientes con cáncer de próstata, se produce una destrucción ósea metastásica dando origen a lesiones osteoescleróticas densas. Aunque parece prevalecer un componente, ambos mecanismos se presentan con frecuencia en las metástasis óseas, dando lugar a lesiones "mixtas" que contienen lesiones líticas y escleróticas. Las lesiones mixtas pueden aparecer en diversas formas tumorales, pero son más frecuentes en pacientes con cáncer de mama metastásico. (54)

Se ha constatado que el cáncer de mama, que figura entre las metástasis osteolíticas más habituales, utiliza el microambiente óseo por diversos medios para su desarrollo y supervivencia, además se ha comprobado que las células procedentes de este padecimiento poseen una elevada capacidad metastásica ósea el cual es manifestado en un conjunto de genes codificadores de factores osteolíticos (IL-11), factores angiogénicos (factor de crecimiento del tejido conjuntivo, CTGF), CXCR4 y factores invasivos (MMP1), cuyos mecanismos dependen de diversos elementos que constituyen el ciclo de destrucción ósea en cascada metastásica. (54)

2.1.3.1. Prevalencia metastásica ósea

La enfermedad ósea metastásica se manifiesta con mayor frecuencia en determinados tipos de cáncer, en los que destacan las metástasis procedentes de la mama (70%), la próstata (85%), el pulmón (40%) y el riñón (40%), así como el mieloma múltiple (95%). Debido a la gran prevalencia de estos carcinomas estos constituyen más del 80% de los pacientes con enfermedad ósea metastásica. La mayor parte de los tumores metastásicos predominan en el esqueleto axial, concretamente en la columna vertebral (87%), la pelvis (63%), el cráneo (35%) y las costillas (77%), así como en el húmero y el fémur proximales (53%), más que en el esqueleto apendicular distal (1%). Este patrón de diseminación metastásica al hueso es un reflejo de la distribución de la denominada médula ósea roja, un tejido sumamente vascular que alberga células madre hematopoyéticas y un microambiente activo que promueve el desarrollo celular. (55)

La prevalencia de metástasis óseas es mayor en el carcinoma de mama a causa de la gran frecuencia de compromiso esquelético y la prolongada evolución clínica. Hasta la introducción de los tratamientos centrados en el hueso, el seguimiento durante un año de las pacientes con metástasis óseas procedentes del carcinoma mamario revelaba que el 49% presentaban fracturas, el 33% precisaban tratamiento radioterápico, el 12% desarrollaban hipercalcemia, el 10% requerían cirugía ortopédica y el 4% sufrían compresión de la médula espinal. La esperanza de vida media en el carcinoma de mama posterior a diseminación metastásica es de 2 a 3 años. (56)

2.1.3.2. Eventos relacionados con el esqueleto (ERE)

La morbilidad esquelética es desencadenada por los mecanismos de acción de las metástasis óseas, que suelen denominarse eventos relacionados con el esqueleto (ERE) y que apuntan a los cinco problemas objetivos primarios de la patología ósea tumoral. La fractura patológica, la necesidad de radioterapia para aliviar el dolor óseo o disminuir el daño estructural del hueso, la intervención quirúrgica para prevenir o curar una fractura, la compresión de la médula espinal y la hipercalcemia. Los ERE suelen reducir las tasas de supervivencia global y están relacionados con una disminución de la movilidad y el funcionamiento social, una menor calidad de vida y un aumento significativo de los costes médicos. (57)

2.1.3.3. Prevalencia ERE

La morbilidad esquelética es más común en el marco de las metástasis óseas osteolíticas. De todos los tipos de neoplasias, los pacientes con carcinoma mamario y mieloma múltiple presentan la mayor incidencia de ERE. Basándonos en estudios efectuados en la década de los noventa, la tasa de pacientes que presentaban metástasis óseas y que experimentaron como mínimo una ERE al cabo de una media de observación de aproximadamente 2 años fue del 64% en los afectados por carcinoma mamario, del 49% y 46% en pacientes poseedores de carcinoma prostático y carcinomas sólidos, (incluyendo el carcinoma pulmonar), así como del 51% en pacientes con mieloma múltiple. Los Datos recopilados de la consulta clínica rutinaria en la década de 2010 continúan respaldando la importancia de los EREs como una cuestión clínica relevante en pacientes con metástasis óseas, con una elevada proporción de pacientes que continúan experimentando EREs independientemente de los adelantos en el tratamiento del cáncer primario surgidos desde la década de los noventa. (57)



Ilustración 7: Radiografía donde se observa lesión ósea en la diáfisis tibial producto de una diseminación metastásica del carcinoma mamario

Fuente: Matchtrial/health.com (58)

2.1.3.4. Mecanismo fisiopatológico

La evolución de lesiones metastásicas en tumores sólidos en la zona de hueso constituye un proceso de gran complejidad. La propagación metastásica de las células cancerosas conlleva la creación de un nicho pre-metastásico, la proliferación tumoral por vía circulatoria, la captación quimiotáctica en conjunto con el desplazamiento de las células cancerosas al sitio metastásico, así como las interacciones recíprocas con el estroma local y las células inmunitarias del microentorno óseo. El ambiente particular de las células óseas especializadas (osteoclastos, osteoblastos y osteocitos), la matriz ósea mineralizada y demás tipos celulares del hueso proporcionan un medio favorable para el desarrollo tumoral. (59)

2.1.3.5. Predisposición del hueso a metástasis

La distribución de las metástasis óseas predominantemente en la vascularización de la medula ósea roja contenida en el esqueleto axial, indica que la lentitud del flujo sanguíneo en estos lugares puede permitir la adherencia de las células tumorales metastásicas a la matriz ósea endosteal. Sin embargo, la anatomía y la morfología no son suficientes para explicar la distribución de las metástasis, y las características moleculares de las células cancerosas junto con su relación recíproca con el microambiente óseo. (59)

El calcio, liberado a consecuencia de la desintegración ósea, es abundante en el hueso. Está comprobado científicamente que el calcio extracelular favorece la proliferación tumoral ósea al incrementar el número de copias de receptores detectores de calcio extracelular en las células cancerosas. Además de esto, el hueso constituye una rica fuente de factores de

crecimiento, como por ejemplo el factor de crecimiento transformante (TGF), capaz de estimular el crecimiento tumoral. Estos factores son almacenados por los osteoblastos previo a su liberación y degradación osteoclástica. La descomposición de los agentes derivados del hueso puede favorecer el crecimiento tumoral, lo cual conduce a un ciclo interminable de incremento de la osteólisis desencadenada por los agentes derivados del tumor sumado a la expulsión de factores de desarrollo adicionales que promueven la proliferación de células cancerígenas. (59)

También debe considerarse el sistema inmunitario ya que manifiesta diversas interacciones supresoras y estimulantes hacia las células que se alojan en el microambiente óseo, lo que puede favorecer la aparición de metástasis óseas. Las células progenitoras, que también se pueden convertir en macrófagos y linfocitos, originan osteoclastos. Muchas citocinas que regulan la función celular ósea también influyen en las células inmunitarias y en la respuesta inmunológica. (59)

2.1.3.6. Establecimiento del nicho pre-metastásico

El inicio de la diseminación metastásica en el cáncer es un acontecimiento precoz que tiene lugar antes de que el tumor subyacente se haga clínicamente evidente. Las pruebas preclínicas validan la idea de que los tumores iniciales necesitan acondicionar el microambiente de un órgano diana antes de que las células tumorales se infiltren y establezcan una diseminación "exitosa" de la enfermedad metastásica. (60)

Se está demostrando que la liberación autocrina por parte de las células tumorales primarias del grupo de enzimas lisil-oxidasa altera la matriz extracelular, que se encuentra en las localizaciones metastásicas, incluido el hueso, para favorecer la eventual colonización por parte de las células tumorales. Además, se ha descubierto que los exosomas y los microARN liberados por el tumor inicial poseen influencias estimuladoras sistémicas sobre la remodelación ósea y el crecimiento de metástasis en varias localizaciones. (60)



Ilustración 8: Biología molecular metastásica

Fuente: Redalyc.pdf (61)

2.1.3.7. Clasificación ósea metastásica

Las células tumorales segregan sustancias que favorecen el desarrollo y la activación de los osteoclastos en la enfermedad osteológica. Por su parte el fenotipo osteoblástico es provocado por la liberación tumoral de hormonas de crecimiento que estimulan la proliferación y diferenciación de los osteoblastos, como la endotelina 1. Pese a que ambos fenotipos se sitúan en extremos opuestos del espectro, la mayoría de las metástasis óseas de tumores sólidos incluyen componentes tanto de descomposición ósea rápida como de creación de hueso nuevo. (62)

- **Osteolítica:** Están asociadas al deterioro óseo ocasionado como consecuencia de las sustancias osteolíticas secretadas desde las células tumorales, entre las que se incluyen la proteína relacionada con la hormona paratiroidea (PTHrP), la IL-11 y el JAG1. La PTHrP y la IL-11 aumentan la síntesis local de RANKL, que promueve el desarrollo y el desencadenamiento de los osteoclastos, mientras que Jagged 1 potencia la integración de las células precursoras de osteoclastos al conectarlas directamente con los monocitos. La degradación ósea osteoclástica inducida por el tumor provoca la degradación de los factores de crecimiento, que estimulan la proliferación de células tumorales potenciando la producción tumoral de factores osteolíticos, así como también la destrucción ósea desencadenando un ciclo de alimentación que estimula el crecimiento tumoral en el hueso. (62, 63)
- **Osteoblástica:** Están relacionados con la generación de sustancias osteoblásticas por parte de los tumores, que promueven el desarrollo y la diferenciación de los osteoblastos. La endotelina 1, el factor de diferenciación del crecimiento 15 (GDF15) y las proteínas morfogénicas óseas (BMP) son ejemplos de estos factores, cuyas acciones están frecuentemente mediadas por la vía de señalización Wnt. Se cree que la fuente del crecimiento óseo inducido por tumores son los precursores de osteoblastos en el microambiente óseo. (62, 63)
- **Mieloma:** Es un cáncer de células plasmáticas proveniente de la médula ósea, se caracteriza por lesiones óseas osteolíticas y pérdida ósea generalizada u osteoporosis. Las células de mieloma de la médula ósea se reubican en nichos específicos de la superficie ósea endosteal, en los que participan células del linaje de los osteoblastos. En las células de mieloma se induce una firma génica mielóide distinta, manteniendo a las células quiescentes durante un prolongado periodo de tiempo. Conforme avanza la enfermedad, un cierto porcentaje de células de mieloma inactivas se segrega de la gestión dependiente del nicho y se

reincorpora, dando lugar a colonias de mieloma de rápido desarrollo en el interior de la médula ósea que alteran el microambiente óseo. Sus células interactúan con otras células T, células estromales y adipocitos en el microambiente óseo para potenciar su afectación en el hueso y sus células óseas, el esqueleto de los pacientes con mieloma múltiple permanece aberrante incrementando el riesgo de EREs a lo largo del curso clínico de la enfermedad. (62, 63)

2.1.3.8. Diagnóstico de las lesiones óseas metastásicas

La identificación de la enfermedad ósea metastásica tiene graves ramificaciones clínicas para el paciente, por lo que es fundamental un diagnóstico preciso y definitivo. Los procedimientos de diagnóstico por imagen estándar más recientes para detectar metástasis óseas incluyen la radiografía simple, la tomografía computarizada y la gammagrafía ósea. En vez de reflejar los puntos cancerosos propiamente dichos, estas modalidades examinan la reacción del estroma tras la detección de células cancerosas dentro de la médula ósea. La incapacidad para retratar directamente los focos tumorales obstaculiza el diagnóstico metastásico precoz, al igual que la evaluación de la respuesta al tratamiento en las metástasis óseas. Los pacientes asintomáticos con metástasis óseas normalmente son detectados mediante estudios de imagen para determinar el grado de diseminación (estadificar) de un cáncer o al examinar metástasis en diferentes localizaciones. A continuación, se mencionan los distintos tipos de exámenes disponibles para la identificación metastásica: (62, 64)

- **Gammagrafía Ósea:** La gammagrafía ósea se emplea para la detección de lesiones óseas metastásicas como consecuencia del aumento de la actividad osteoblástica en las proximidades de las metástasis, conllevando a una mayor acumulación del trazador en los lugares de crecimiento óseo. A pesar de sus inconvenientes, este método es el predilecto durante la evaluación preliminar de pacientes con presuntas metástasis óseas desde el punto de vista médico.
- **Tomografía Multicorte (TC):** Tiene menor precisión diagnóstica que la RM, esto se debe a su dificultad para identificar células tumorales en el interior de una médula ósea grasa rodeada de hueso calcificado; siendo visible únicamente en situaciones de considerable descomposición o formación ósea. La combinación de la gammagrafía ósea con la TC disminuye la identificación de lesiones ambiguas; en caso de emplearse junto a la SPECT, se dispone de más información anatómica de todas las regiones con captación elevada del trazador.

- **Resonancia Magnética Nuclear (RM):** Se ha demostrado que la RM es extremadamente fiable en la detección de metástasis óseas, en particular la RM de cuerpo entero, que tiene mayor sensibilidad que la gammagrafía ósea y la TC, y una eficacia diagnóstica comparable a la PET-TC. La RM de cuerpo entero consiste en evaluar visualmente la apariencia de las imágenes conjuntamente con los índices de difusividad del agua y las mediciones de la grasa de las lesiones óseas. El contraste entre imágenes en la ponderación de la difusión viene causado por la cantidad de agua libre que circula por el interior de los tejidos, dificultada por la disposición errática de las células tumorales.
- **Biopsia:** Por lo general, no es necesario confirmar la afectación ósea cuando las lesiones óseas identificadas durante las pruebas de imagen son metástasis definitivas en otras localizaciones corporales. No obstante, en aquellos pacientes cuyas metástasis parecen limitarse al esqueleto (enfermedad exclusivamente ósea), como suele suceder en el carcinoma mamario o prostático o si las pruebas de imagen son contradictorias, se recomienda la confirmación histológica de la enfermedad metastásica mediante este proceso.
- **Biomarcadores:** Como consecuencia de la formación y resorción ósea, se liberan marcadores bioquímicos medibles a través de la orina o sangre. Los marcadores bioquímicos del metabolismo óseo reflejan las tasas continuas de resorción y formación ósea en el organismo en su conjunto. Por consiguiente, las mediciones de dichos marcadores no aportan información concreta sobre la localización de las lesiones. No obstante, los biomarcadores aportan información relevante sobre el pronóstico y propensión de un paciente a padecer un EREs.

2.1.3.9. Manifestaciones clínicas LOM

Se puede considerar al dolor óseo provocado por el cáncer como el síntoma más habitual en una metástasis sólo superado por las fracturas óseas. Presente en aproximadamente un 50% de afectados, posee ciertas características como su evolución continua y constante, además de no presentar mejoría con la ingesta analgésica o reposo de lo contrario empeorando en este último. Se origina por destrucción e irritación del periostio del hueso acompañado de atrapamiento neurológico.

Existe una propensión a la afectación neurológica de aproximadamente el 10%, de ser así, esta afección iría acompañada de síntomas relacionados con la disfunción intestinal o sensorial en conjunción con la compresión de la médula neural que provocaría una pérdida continua de las habilidades motoras desembocando en una paraplejía si no se trata la

enfermedad adecuadamente.

En caso de que la enfermedad evolucione durante un periodo prolongado de tiempo sin una revisión o tratamiento médico, puede producirse una fractura ósea patológica debido a la fragilidad y compromiso del hueso, aumentando considerablemente la tasa de mortalidad. Este mecanismo se inicia con la destrucción cortical del hueso provocando la pérdida de resistencia del soporte óseo, posteriormente se produce una disrupción trabecular que induce la aparición de microfracturas que finalmente conducen a una reducción de la consistencia ósea. (65)

2.1.3.10. Tratamiento

El tratamiento de los afectados por metástasis óseas está condicionado por la naturaleza de la neoplasia subyacente, la existencia o no de metástasis extraóseas y la localización de la enfermedad ósea. Las posibilidades concretas y la secuencia de los tratamientos oncológicos para pacientes con enfermedad metastásica o mieloma óseo son muy similares a los utilizados para la patología metastásica subyacente. La quimioterapia, las terapias inmunológicas y los tratamientos endocrinos desempeñan un papel de vital importancia en la mejoría del paciente. Existe la posibilidad de desarrollar resistencia a los tratamientos sistémicos, por lo que serán necesarios múltiples cambios secuenciales de terapia en un esfuerzo por recobrar el control de la patología. La Braquiterapia se emplea para mitigar el dolor pudiendo ser necesario una intervención quirúrgica. En ciertas instancias se emplean toxinas botulínicas (BTAs) como apoyo a otras terapias sistémicas para reducir la posibilidad de morbilidad esquelética. (66)

2.1.4. Gammagrafía ósea

Constituye una técnica médica de diagnóstico por imagen que utiliza un marcador radiactivo para analizar la distribución del crecimiento óseo activo en el esqueleto. Los monómeros de bifosfonato designados con tecnecio-99m (^{99m}Tc), tras su administración intravenosa, demuestran propiedades favorables de trazador junto con una localización propicia en el esqueleto. Este marcador o radiofármacos está conformado por moléculas sintetizadas que en conjunción con un radioisótopo permiten la liberación de radiación gamma el cual será detectado en el exterior por un equipo especializado conocido como gama cámara mediante un rastreo fotográfico planar (2 dimensiones) o tridimensional de carácter tomográfico (SPECT, SPECT-TC), también existe la posibilidad de obtener estudios de rastreo estático o dinámico (grupo de imágenes en periodos de tiempo concretos). (67)

La deposición de este es proporcional al flujo sanguíneo local en conjunto con la actividad de remodelación ósea (en función de la actividad osteoblasto-osteoclasto). En determinadas circunstancias, sobre todo debido a su carácter funcional, se requieren pruebas más concretas (detección de infecciones relacionadas con prótesis u otros dispositivos), como el estudio con Galio-67 o con leucocitos marcados (con 111-In o con fragmentos de inmunoglobulina unidos a 99-mTc).

En circunstancias donde el trazador no se ha consolidado con el cuerpo del paciente este será eliminado con gran rapidez de los tejidos blandos circundantes. La mayor parte de las enfermedades óseas patológicas, ya sean de origen infecciosa, neoplásica o traumática, están ligadas a un incremento de la vascularización y remodelado óseo local. La gammagrafía ósea revela esta reacción ósea asociada como un punto de mayor realce del trazador radioactivo mientras brinda una visión panorámica del esqueleto completo empleando bajas dosis de radiación efectiva post administración de TC 99m de aproximadamente 0.0057mSv/MBq siendo aún menores en niños. Además, presenta una alta sensibilidad facultando la identificación de alteraciones importantes del metabolismo de forma temprana varias semanas antes de manifestarse en los estudios radiológicos de rutina. (67)

El desarrollo de las imágenes óseas híbridas SPECT-TC ha aumentado el nivel de especificidad y sensibilidad de este método de obtención de imágenes, incrementado su complejidad conllevando a aumentar la exigencia de conocimientos y experiencia por parte del personal. (67)



Ilustración 9: Gammacámara
Fuente: Instituto del Cáncer Solca - Cuenca

2.1.4.1. Fármacos

La gammagrafía ósea se realiza tras la administración intravenosa de 740-1100 MBq (20-30 mCi) de ^{99m}Tc -difosfonatos metaestables, componente radioisotópico más utilizado en este tipo de procedimientos. Este radiotrazador se enlaza a una molécula de difosfonato que se incrusta en los huesos mediante quimioabsorción en cristales de hidroxapatita, que constituyen el radiofármaco que se suministra a la persona tratada. Este producto químico posee una semivida de 6 horas, por lo que prácticamente desaparece en 24 horas, lo que conlleva una menor exposición del paciente. Su capacidad de absorción vendrá determinada por la actividad osteoblástica y la vascularización ósea. No obstante, en ciertas ocasiones dependiente de las características y abordaje médico del paciente se recurrirá al uso de radioisótopos distintos para el diagnóstico como es el caso de: (68)

- **Biomarcadores:** Como consecuencia de la formación y resorción ósea, se liberan marcadores bioquímicos medibles a través de la orina o sangre. Los marcadores bioquímicos del metabolismo óseo reflejan las tasas continuas de resorción y formación ósea en el organismo en su conjunto. Por consiguiente, las mediciones de dichos marcadores no aportan información concreta sobre la localización de las lesiones. No obstante, los biomarcadores aportan información relevante sobre el pronóstico y propensión de un paciente a padecer un EREs.
- **Marcado de leucocitos autólogos:** Tras extraer sangre del individuo enfermo, se aíslan los leucocitos y se marcan con ^{99m}Tc -HMPAO o ^{111}In -oxima/tropolona para una reinyección subsecuente de los mismos. Este procedimiento está enfocado en la detección de afecciones infecciosas agudas con un umbral oscilante de entre 75% a 90%. El uso del radioisótopo ^{111}In en conjunto con el marcaje de inmunoglobulinas policlonales no requieren muestra sanguínea para la identificación infecciosa.
- **Coloides:** Su estructura este compuesto de albúmina sérica humana, empleado para la obtención de imágenes de áreas pertenecientes a la zona ósea medular.
- **Péptidos quimiotácticos:** son creados por microorganismos enlazados a receptores localizados en las membranas de los leucocitos polimorfonucleares y los fagocitos mononucleares, promoviendo así la quimiotaxis. Los análogos sintéticos, en lugar del péptido nativo, facultan al marcaje radioactivo péptico permitiendo la identificación de infecciones.
- **^{201}Tl io y ^{99m}Tc -MIBI:** Radiomarcadores empleados para la diferenciación tumoral entre procesos de benignidad o malignidad permitiendo el ajuste del

tratamiento del paciente de ser necesario, no obstante, está en desuso debido al PET CT.

2.1.4.2. Indicaciones

- Lesiones óseas tumorales benignas o malignas.
- Enfermedad ósea metastásica.
- Diagnóstico de lesiones infecciosas como la osteomielitis y la espondilodiscitis.
- Evaluación articular de las sacroilíacas en enfermedades reumáticas (Sacroilitis).
- Osteodistrofia renal.
- Sospecha de lesiones traumáticas del esqueleto axial o apendicular (Ej: Osteoma).
- Fractura por sobrecarga.
- Traumatismos.
- Síndrome de dolor regional complejo.
- Diagnóstico de la osteonecrosis y drepanocitosis (Infarto óseo).
- Detección de alteraciones en la fisis del cartílago de crecimiento.
- Enfermedad de Paget.
- Evaluación de prótesis dolorosas
- Valoración tras cirugía ortopédica en el esqueleto axial o periférico por dolor residual. (69)

2.1.4.3. Preparación del material

Los bifosfonatos descritos anteriormente están disponibles en el mercado. La preparación se efectúa conforme a las instrucciones brindadas por el fabricante. El liofilizado estéril no pirogénico se conservará en viales entre 4 y 8°C o a temperatura ambiente, según especifique el manual de uso.

Estos kits tienen validez como máximo hasta la fecha de caducidad del lote (1-2 años aproximadamente) Tras el etiquetado, el preparado debe conservarse a las temperaturas indicadas previamente y ser estable durante ocho horas. Puesto que el radiofármaco es susceptible a la oxidación, no debe introducirse aire en la vial multidosis. (69)

2.1.4.4. Preparación del paciente

Se recomienda a los pacientes realizar un ayuno de 2 horas previo al estudio además de estar hidratado correctamente a excepción de padecer problemas de insuficiencia renal. Deberán ser conscientes de revelar cualquier condición antes del procedimiento como el embarazo, los retrasos del ciclo menstrual y la lactancia materna activa. En la sala de espera del

departamento de medicina nuclear debe disponerse de un folleto informativo o un expositor, y es preferible que toda la información sea accesible a través del sitio web de la institución. Antes de proceder a la inyección del trazador, el médico o técnico de medicina nuclear deberá aclarar el propósito de la exploración, junto con los efectos positivos y negativos previstos, así como resolver cualquier duda que pueda surgir. La persona estudiada deberá ser informada de cómo se llevará a cabo el estudio (por ejemplo, numerosas adquisiciones planares, SPECT-TAC adicional, etc.), considerando su situación clínica específica. La información relevante que puede facilitar la interpretación de los datos de imagen es analizada junto con la persona que reciba el tratamiento, incluyendo: (69)

- Sintomatología y signos actuales.
- Antecedentes de fracturas, traumatismos o cualquier otra condición mencionada en las indicaciones con anterioridad.
- Historial de estudios de imagen o estudios de gammagrafía ósea previas en conjunto con los resultados del laboratorio incluyendo antecedentes de tratamiento si existen.
- Antecedentes de cirugías ortopédicas previas o anomalías anatómicas funcionales del tracto renal/urinario.
- Contraindicaciones para la hidratación (insuficiencia renal).

2.1.4.5. Procedimiento

El trazador ^{99m}Tc -MDP (metil di fofonato) se administra mediante una inyección en vena con una proporción dependiente del peso del individuo a diagnosticar. Posterior a ello se realiza la obtención de imágenes de primera y segunda fase una vez concluido esta etapa el paciente deberá esperar un lapso de aproximadamente 3 horas antes de iniciar la tercera fase del proceso de adquisición de imágenes. Previo a iniciar la exploración, el paciente deberá ir al baño para vaciar la vejiga y estar exento de cualquier elemento de metal. (70)

Protocolo de adquisición:

- Dosis inyección: 0.3 mCi por Kg de peso, máximo 30mCi (925 - 1110 MBq (25-30 mCi)).
- Mecanismo de adquisición: cuerpo total.
- Colimador LEHR (alta resolución) para bajas energías.
- Ancho de Ventana de 15% a 20%, aplicando energía 140 Kev.

- Paciente acostado yaciente sobre la espalda.
- Matriz: 64x64 - 128x128 - 256x256 - 512x1024 o 512x2048 dependiente etapa de exploración.
- Velocidad de barrido: 12 cm por minuto.
- Dosis de radiación: 0.0057mSv/MBq. (70)

Fase de exploración:

Primera fase (Angiograma con radionúclidos): Inmediatamente posterior a la inyección del radiotrazador se realiza una adquisición dinámica de 30 a 60 imágenes, con una duración estimada de entre 1 a 2 segundos empleando una matriz de 64x64 o 128x128 píxeles. Si se adquieren imágenes de flujo, la cámara debe colocarse sobre la región de interés antes de la inyección del radiofármaco. (67)

Segunda fase (pool vascular): Las imágenes del pool vascular deben tomarse durante 3-5 minutos por imagen justo después de la fase de flujo y dentro de los 10 minutos siguientes a la administración del trazador. Como resultado el radiotrazador mostrara actividad en zonas de lesión en el esqueleto. Las imágenes de esta fase se adquieren típicamente en una matriz 128x128 con una densidad de la cuenta de aproximadamente 300.000 cuentas por imagen. (67)

Tercera fase (rastreo óseo estático): Se adquieren 2-3 horas posteriores a la inyección del radiotrazador permitiendo su eliminación de los tejidos blandos. Esto permite observar ver como se distribuye el trazador en el hueso. Cada radiofármaco requiere un periodo de tiempo distinto para alcanzar el equilibrio. (67)

Cuando se emplea la exploración de cuerpo entero para la obtención rutinaria de imágenes tardías, la tasa de conteo (generalmente del torso frontal) debe establecerse antes de la adquisición de la imagen, y el ritmo de exploración debe ajustarse para garantizar que las imágenes contengan más de 1,5 millones de recuentos totales. Las perspectivas son de ambos lados y suelen obtenerse en una matriz de 256 hasta 2048. Este tipo de exploración puede realizarse utilizando múltiples imágenes superpuestas o imágenes continuas. Caso contrario en caso de emplearse para exploraciones de zonas concretas las regiones cubiertas por estas zonas deben solaparse para posibilitar la obtención de imágenes del esqueleto completo. Los recuentos sugeridos para el tórax y el abdomen son de 500.000 a 1.000.000, de 250.000 a 400.000 para el cráneo y las grandes articulaciones, y de 150.000 a 250.000 para las extremidades distales. (67)

Cuarta fase (adicional): Se realiza en situaciones concretas mediante la obtención de una

imagen estática en un intervalo 6 a 24 horas posteriores a la administración del radiofármaco. Principalmente útil por la obtención de imágenes con una relación objetivo/fondo más elevado facultando el estudio de pacientes con dificultad de análisis pélvico por ocultamiento debido a actividad renal o en pacientes con problemas de insuficiencia renal. Si se requieren imágenes de muy alta resolución de una zona concreta, puede utilizarse un colimador estenopeico (pinhole). Esta técnica se utiliza con más frecuencia en la obtención de imágenes de lactantes, niños y estructuras pequeñas. En lo referente al número de recuentos necesarios al utilizar este tipo de colimadores deben ser de aproximadamente 75.000-100.000. Para mejorar la visualización, puede emplearse un aumento zoom o un colimador convergente. (67)

En términos de técnica aplicada en las fases que conforman la gammagrafía ósea se hace énfasis a 3 procesos:

Gammagrafía planar: Consiste en la obtención de imágenes estáticas tanto unidimensional como bidimensional de cuerpo completo o una zona en concreto. (67)

Gammagrafía planar dinámica: En esta técnica se obtienen imágenes de la zona escaneada en una fase arterial posterior a la inyección del radiotrazador. (67)

SPECT CT: Se basa en la adquisición de imágenes de cuerpo entero o una parte específica del cuerpo en busca de anomalías en estructuras anatómicas complejas y de gran volumen no perceptibles en la gammagrafía planar esto es posible debido a su mayor resolución de contraste, su capacidad de adquirir datos volumétricos de la zona (tridimensional) y su mayor sensibilidad en detectar lesiones permitiendo un diagnóstico más certero. (71)

Las imágenes se obtienen mediante una cámara híbrida que combina una gammacámara y un equipo tomográfico multicorte en espiral o flat panel con un haz cónico de 64 cortes en un lapso de tiempo de 10 a 30 segundos. La TC se efectúa inmediatamente antes o después de la adquisición de SPECT. El tamaño del FOV (Field of view) usualmente es de 40cm empleando una matriz de 512x512, con un poder de penetración de 80-130 kV y con un factor miliamperaje por segundo de 2,5 a 300 mAs, estos factores están sujetos a variación dependiendo del software del equipo y la zona explorada. El pitch oscila de entre 1 y 2 mm junto a un corte de 0,3 a 2,0 mm de grosor para extremidades y de 0,3 a 5 mm para la columna vertebral. En visualizaciones tridimensionales se recomienda no superar los 2mm de grosor de corte para evitar la aparición de artefactos en cortes de vistas coronal y sagital. El volumen final es obtenido después de aplicarle un filtro de alta resolución. (71)

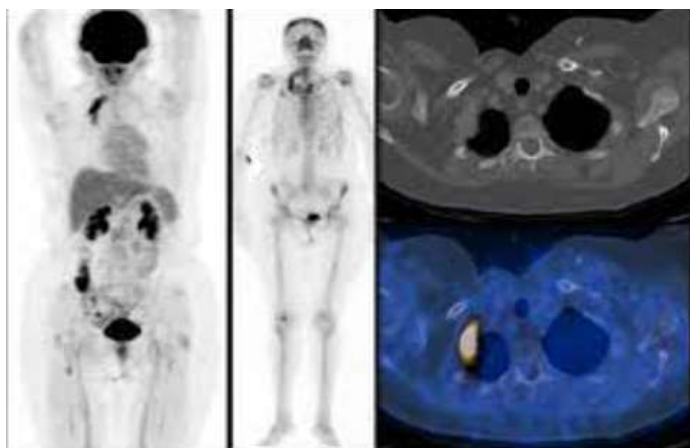


Ilustración 10: Gammagrama Óseo y PET-CT empleando 18F-FDG

Fuente: Alasbimjournal.net (72)

2.1.4.6. Recomendaciones

Antes de iniciar el procedimiento es recomendable evaluar el bienestar del paciente y comprobar si presenta síntomas como (dolor, parálisis, etc.) que pudieran entorpecer la óptima adquisición de imágenes. En situaciones donde el paciente presente dolor intenso, se debería adoptar una estrategia analgésica acorde con el médico tratante o remitente. Por otra parte, los parámetros de exploración se adaptarán a las necesidades del sujeto a tratar. (67) Los pacientes deberán mantenerse bien hidratados y se les pedirá que consuman al menos 0,5 litros de agua desde el momento de la inyección hasta el diagnóstico por imagen diferido, además de orinar con frecuencia. También se recomienda beber abundantes líquidos en las 24 horas posteriores al tratamiento radiofarmacéutico. (67)

En situaciones donde se requiera información adicional sobre la zona a estudiar, el procedimiento debe complementarse con imágenes estáticas adicionales. Se recomienda proporcionar la radiografía más reciente de la región que se va a analizar para poder evaluar correctamente las imágenes proporcionadas por el equipo. (67)

En caso que el paciente se encuentre en periodo de lactancia, el médico encargado del área deberá proporcionar indicaciones e instrucciones de cuánto tiempo se suspenderá la actividad y en cuanto tiempo y como será retomada. El paciente debe informar si ingesta algún medicamento para tomar las debidas precauciones. (67)

2.1.4.7. Contraindicaciones

Existe la posibilidad que el radiotrazador inyectado al paciente produzca una reacción alérgica, sin embargo, es leve o inexistente. En caso de suceder se debe comunicarlo al personal de área para tomar las debidas precauciones. Es por ello que el paciente debe

comunicar cualquier alergia antes de iniciar el procedimiento.

No es recomendado la ejecución de estudios de gammagrafía ósea en pacientes embarazadas (a excepción de casos concretos) o por la ingesta de ciertos fármacos. Existen ciertos fármacos que entorpecen la calidad de diagnóstico en estudios de esta índole a continuación se da un breve resumen de estos: (73)

- Tratamiento de privación de andrógenos en pacientes con cáncer de próstata como es el caso de bicalutamida o estrógenos debido a una mayor absorción del trazador mamario en casos de ginecomastia.
- Bifosfonatos y denosumab por provocar alteraciones en el hueso provocando una disminución en la efectividad de captación del trazador esquelético.
- Corticoides por provocar una reducción en la captación del trazador esquelético y zonas de fractura.

2.1.4.8. Interpretación

Para un correcto diagnóstico radiológico se necesita un conocimiento adecuado referente a dispersión de los radiobifosfonatos. Esto es vital para una correcta identificación de la simetría y uniformidad de la captación del radiofármaco procurando una calidad óptima en la imagen obtenida.

El incremento en la captación esquelética puede medirse cuantitativamente comparándolo con el hueso o el tejido blando contralateral. Es vital la correcta identificación de la localización, el tamaño, la forma, la gravedad y la cantidad de los hallazgos aberrantes. Ciertas lesiones de origen osteolítica se caracterizan por una captación reducida del trazador en la zona de lesión, rodeada por un anillo de deposición con captación incrementada. La sensibilidad de la gammagrafía ósea para detectar lesiones de estas características es escasa. (67, 74)

Las lesiones detectadas en la gammagrafía ósea pueden requerir un período prolongado para normalizarse, debido al largo proceso de regeneración ósea, el cual es variada dependiente de las características de la lesión. En consecuencia, la repetición del examen entre un período de cuatro a seis meses rara vez es beneficiosa a causa de un posible resultado de falsos positivos debido a un aumento de número de focos indicando un avance en la enfermedad o un fenómeno de reagudización tras el tratamiento. (67, 74)

Normalmente, tanto el sistema renal como el tracto urinario son visibles. En los tejidos blandos, la captación del trazador puede ser generalizada o localizada. La interacción de fármacos, un marcaje deficiente del ^{99m}Tc , deshidratación, daño renal, una osteoporosis

significativa o un tiempo de espera tardío entre la administración del trazador y la obtención de imágenes pueden desencadenar a una captación difusamente aumentada en los tejidos blandos. Por otra parte, la captación reducida o inexistente del radiofármaco puede deberse a la excesiva avidez de los osteoblastos que pueblan el esqueleto axial, lo que da lugar a un aspecto de "superbonescan" o a un intervalo extremadamente largo entre la inyección del trazador y la obtención de imágenes. (67, 74)

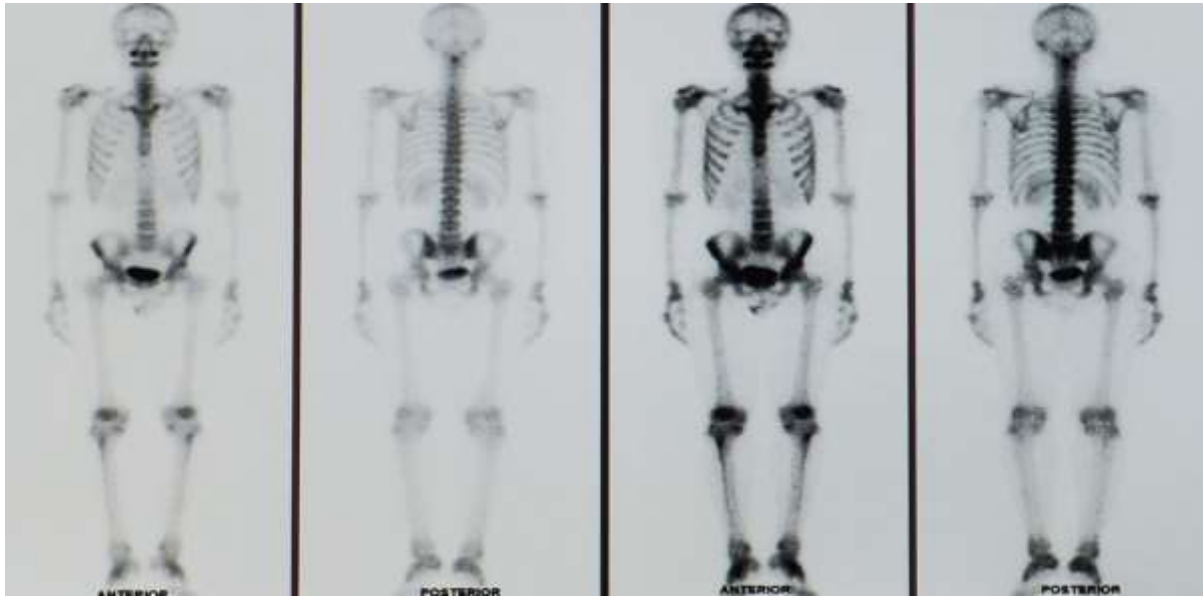


Ilustración 11: Gammagrama Óseo

Fuente: Centromedicoabc.com (75)

Capítulo III

3.1. Objetivos

3.1.1. Objetivo general

Determinar la prevalencia de lesiones óseas metastásicas diagnosticadas mediante Gammagrafía MDP en pacientes con cáncer de mama confirmado en el Instituto de Cáncer Solca - Cuenca, durante el período enero 2020 a diciembre 2021.

3.1.2. Objetivos específicos

- Describir las variables sociodemográficas en pacientes diagnosticados con lesiones óseas metastásicas tomando en consideración la información obtenida en la base de datos.
- Determinar la prevalencia de lesiones óseas metastásica en pacientes con cáncer de mama confirmado mediante Gammagrafía MDP en el Instituto de Cáncer SOLCA de Cuenca en el período establecido.
- Identificar las localizaciones más frecuentes de las lesiones óseas metastásicas en las pacientes diagnosticadas con cáncer de mama.
- Asociar los estadios de cáncer de mama de acuerdo con respecto a la clasificación y número de lesiones detectadas.

Capítulo IV

4.1. Diseño metodológico

4.1.1. Tipo de estudio

Para el presente trabajo de investigación se realizó un estudio de tipo descriptivo retrospectivo de carácter transversal en el cual mediante la recolección de datos a partir del análisis de casos clínicos pertenecientes a la base de datos brindada por el Instituto del Cáncer Solca – Cuenca proveniente del departamento de Medicina Nuclear en los cuales existan un diagnóstico de carcinoma mamario a partir de la Gammagrafía MDP para el descarte de lesiones óseas metastásicas comprendido entre Enero 2020 a Diciembre 2021.

4.1.2. Área de estudio

El presente estudio se desarrollará en el departamento de Imagenología del Instituto de Cáncer Sociedad de Lucha contra el Cáncer (SOLCA) ubicado en la ciudad de Cuenca, entidad de salud privada, que brinda servicios médicos especializados en prevención, diagnóstico y tratamiento de pacientes diagnosticados con Cáncer, el mismo que se encuentra ubicado en la Avenida del Paraíso y Agustín Landívar.

4.1.3. Universo y muestra

4.1.3.1. Universo

El universo total correspondiente a este trabajo es de carácter finito debido a la existencia de 907 casos clínicos pertenecientes a pacientes en los cuales se les realizó una gammagrafía ósea que incluyeran diagnóstico confirmado de carcinoma mamario en la base de datos proveniente del área de Medicina Nuclear del Hospital del Cáncer Solca - Cuenca durante el periodo de enero 2020 a diciembre 2021.

4.1.3.2. Muestra

Del universo total de casos clínicos existentes los individuos que conforman la muestra corresponden a 271 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama con Gammagrafía ósea MDP en los cuales existe la confirmación de lesiones óseas metastásicas. La muestra será no probabilística por conveniencia, es decir en pacientes que se realizaron Gammagrafía ósea MDP en SOLCA durante el periodo enero 2020 a diciembre 2021. El cálculo muestral se realizará tomando en consideración la fórmula de muestra finita que se muestra a continuación:

$$n = \frac{N * z^2 * p * q}{(N - 1) * e^2 + z^2 * p * q}$$

En donde:

- N = Total de la población.
- z= nivel de confianza=1.96 al cuadrado (95%).
- p = proporción esperada (en este caso 5% = 0.05).
- q = 1 – p (en este caso 1-0.05 = 0.95). e = error (5%).

4.1.4. Criterios de inclusión y exclusión

4.1.4.1. Criterios de inclusión

- Pacientes de género femenino
- Pacientes con carcinoma mamario confirmado
- Pacientes en los cuales se hayan realizado un estudio de Gammagrafia osea.
- Pacientes con lesiones óseas metastásicas confirmadas en el estudio.
- Casos clínicos pertenecientes al periodo de Enero 2020 a Diciembre 2021.

4.1.4.2. Criterios de exclusión

- Informes con datos de registro incompletos o sin reporte radiológico.
- Pacientes con diagnostico distinto al carcinoma mamario.

4.1.5. Variables

VARIABLE	TIPO
Edad	Cuantitativa Discreta
Número de Hijos	Cuantitativa Discreta
Antecedentes Familiares	Cualitativa Dicotómica
Tipo Histológico Cáncer	Cualitativa Nominal
Mama Afectada	Cualitativa Nominal
Grado Histológico	Cualitativa Nominal
Invasión Linfática/Vascular	Cualitativa Dicotómica
Tipo Cirugía	Cualitativa Nominal
Tipo Tratamiento	Cualitativa Nominal
Ubicación de la Lesión	Cualitativa Nominal

Tabla 4: Variables del Estudio**Elaborado por:** Romel Córdova, Osmar Rosero.

4.1.6. Métodos, técnicas e instrumentos para la RD

Para el levantamiento de los datos de la presente investigación, se procederá a la utilización de una metodología descriptiva mediante el cual se realizará un análisis objetivo, sistémico y cualitativo de los casos clínicos existentes en la base de datos obtenida en el área de Medicina Nuclear del Instituto del Cáncer Solca - Cuenca, los datos de relevancia obtenidos serán tabulados a través del software SSPS para su posterior despliegue de resultados.

4.1.7. Autorización

En base a las regulaciones establecidas por el Instituto del Cáncer Solca – Cuenca y el Ministerio de Salud Pública del Ecuador fue necesario presentar una solicitud el cual nos permitiera el acceso a la base de datos del área de Medicina Nuclear dirigido al Dr. Andrés Andrade encargado de la Jefatura de Docencia del hospital, donde se hace énfasis en respetar la confidencialidad de la información y sus involucrados.

4.1.8. Supervisión

Tanto en lo que se refiera al desarrollo como revisiones o cambios necesarios del presente trabajo de investigación correrá a cargo del Dr. Wilson Esteban León Bueno, jefe de área del departamento de Medicina Nuclear y docente de la Universidad de Cuenca.

4.1.9. Tabulación y análisis

4.1.9.1. Método, modelo y programa de análisis

El análisis de la información obtenida de los casos clínicos suministrada por la base de datos fue efectuado en el programa estadístico SPSS Versión 22, el mismo que se encarga de todo el proceso analítico en el cual incluye la planeación, procesamiento de datos, reportes y despliegue de los resultados de procesos estadísticos, gracias a su amplio abanico de herramientas adaptables en base a los objetivos del estudio.

Los resultados serán presentados a través de tablas de frecuencia univariadas y figuras estadísticas, que contendrán información sobre frecuencias y porcentajes, para asociar cada uno de los hallazgos observados (características sociodemográficas, tipo de cáncer, grado histológico, mama afectada ubicación de la lesión, hallazgos patológicos de Gammagrafía ósea y tipo tratamiento).

4.1.10. Aspectos éticos

A lo largo del desarrollo del presente trabajo de investigación siempre se procuró por el anonimato de los pacientes involucrados en el análisis estadístico de la base de datos, así como la confidencialidad de los mismos es por ello que la información obtenida será utilizada únicamente con fines investigativos y conocimiento, su accesibilidad será limitada exclusivamente para las personas que realizan esta investigación y restringido a cualquiera ajeno del estudio, no se incluyeron nombres ni tampoco alguna identificación de los pacientes asegurando su bienestar y resguardo de identidad. La información será revisada previa aprobación del Comité de Bioética de Investigación en el Área de Salud y consentimiento del Instituto del Cáncer Solca, Cuenca.

Debido a que el presente trabajo de investigación es de carácter retrospectivo es decir emplea información previamente obtenida no existe la necesidad de interacción humana con otros pacientes para obtenerla conllevando a no requerir de un consentimiento informado, puesto que la muestra se encuentra formada por los informes y estudios radiológicos almacenados en un ordenador de acceso por autorización de la institución sanitaria.

4.1.11. Análisis riesgo beneficio

No se han identificado riesgo humano en el desarrollo del estudio, puesto que el mismo se basa en el análisis de la información obtenida a partir de la revisión de informes y registros radiológicos por ende no se está comprometiendo a seres humanos o animales en el lapso del mismo. Por otro lado, los datos obtenidos permitirán contribuir con datos sociodemográficos y estadísticos relacionados con lesiones óseas metastásicas y su ubicación en pacientes con cáncer de mama.

4.1.12. Declaración de conflicto de interés

Se declara no presentar conflictos de interés de parte de la entidad privada como de su departamento de docencia en la realización de la presente investigación.

4.1.13. Idoneidad de los investigadores

Debido a la experiencia y conocimiento adquirido durante el estudio de la carrera por parte de los autores en el área y temática específica a estudiar, se considera que se cuenta con todos los conocimientos teórico-prácticos necesarios para desarrollar dicha investigación.

Capítulo V

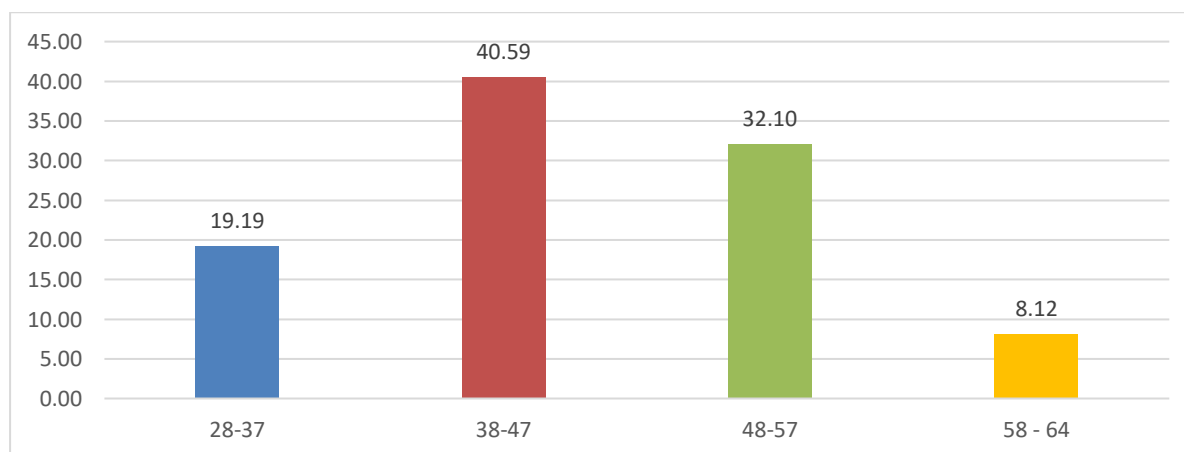
5.1. Resultados

En el presente capítulo se abordarán los resultados obtenidos en base a la información proporcionada por la base de datos almacenado en el área de Medicina Nuclear perteneciente al Instituto del Cáncer Solca – Cuenca en el cual se revisaron 271 casos clínicos de pacientes con cáncer de mama confirmado en los cuales se realizaron estudios de gammagrafía ósea encontrando presencia de lesiones óseas metastásicas abarcando un periodo desde Enero del 2020 a Diciembre del 2021.

Tabla 5: Distribución de la muestra según la edad de los pacientes que padecen lesiones óseas metastásicas diagnosticadas mediante una gammagrafía ósea durante el periodo Enero 2020 – Diciembre 2021.

EDAD	FRECUENCIA	PORCENTAJE
28-37	52	19,19
38-47	110	40,59
48-57	87	32,10
58 - 64	22	8,12
TOTAL	271	100,00

Ilustración 12: Distribución de la muestra según la edad de los pacientes que padecen lesiones óseas metastásicas diagnosticadas mediante una gammagrafía ósea durante el periodo Enero 2020 – Diciembre 2021.



Fuente: Base de datos

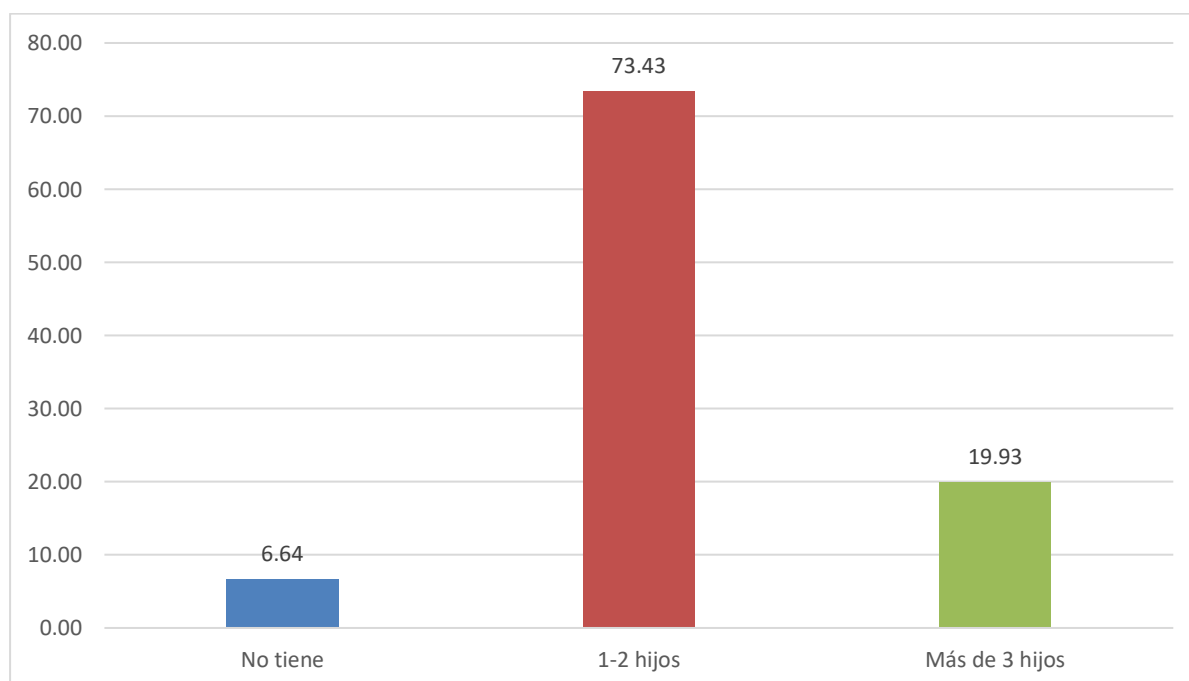
Elaborado por: Romel Córdova, Osmar Rosero.

En el gráfico se observa que, el grupo predominante de personas afectados por lesiones óseas metastásicas corresponde al 40,59% pertenecientes al rango de edad de entre 38-47 años, a estos le sigue los pacientes con edades de entre 48-57 conformando un 32,10%, en menor medida los personas que entran en el rango de entre 28-37 años con el 19,19% y el grupo con menor presencia lo representa los pacientes de entre 58-64 años con el 8,12%.

Tabla 6: Distribución de la muestra según el número de hijos que tiene cada paciente que padece de lesiones óseas metastásicas diagnosticado mediante gammagrafía ósea durante el periodo Enero 2020 – Diciembre 2021.

HIJOS	FRECUENCIA	PORCENTAJE
No tiene	18	6,64
1-2 hijos	199	73,43
Más de 3 hijos	54	19,93
TOTAL	271	100,00

Ilustración 13: Distribución de la muestra según el número de hijos que tiene cada paciente que padece de lesiones óseas metastásicas diagnosticado mediante una gammagrafía ósea durante el periodo Enero 2020 – Diciembre 2021.



Fuente: Base de datos

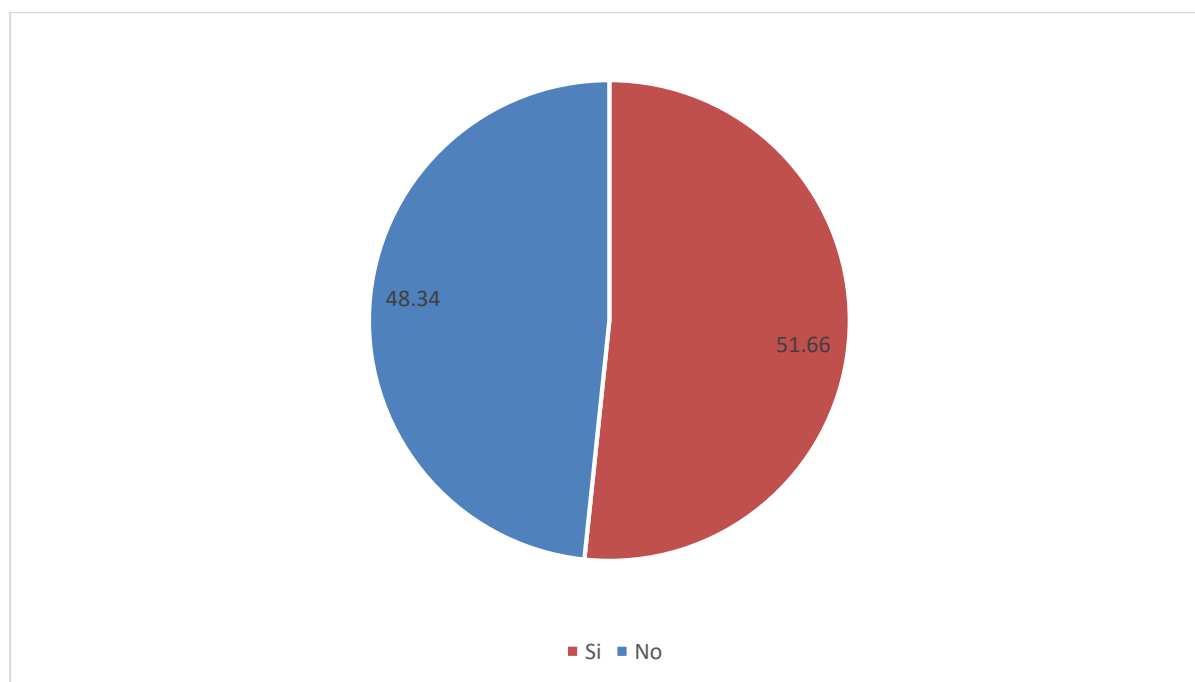
Elaborado por: Romel Córdova, Osmar Rosero.

En el gráfico se observa que la mayoría de pacientes que padecían lesiones óseas metastásicas tienen entre 1-2 hijos, esta cifra correspondiente al 73,43%, seguido por los individuos con más de 3 hijos con un 19,93% y en menor medida conformando un 6,64% los pacientes que no tiene hijos.

Tabla 7: Distribución de la muestra según el APF (Antecedentes patológicos familiares) en pacientes con cáncer de mama positivo que padecen de lesiones óseas metastásicas diagnosticadas mediante una gammagrafía ósea durante el periodo Enero 2020 – Diciembre 2021.

APF DE CA DE MAMA	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Si	140	51,66
No	131	48,34
TOTAL	271	100,00

Ilustración 14: Distribución de la muestra según el APF (Antecedentes patológicos familiares) en pacientes con cáncer de mama positivo que padecen de lesiones óseas metastásicas diagnosticadas mediante una gammagrafía ósea durante el periodo Enero 2020 – Diciembre 2021.



Fuente: Base de datos

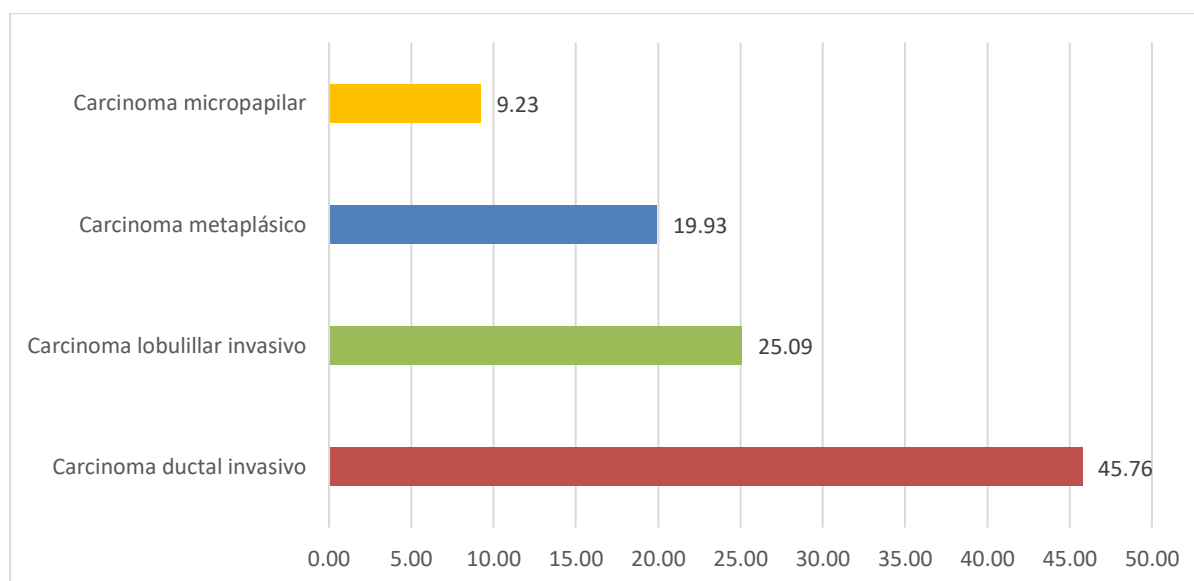
Elaborado por: Romel Córdova, Osmar Rosero

En el gráfico se observa que, existe una mayor prevalencia de pacientes con antecedentes patológicos familiares de carcinoma mamario, la cual corresponde al 51,66%, mientras que, un 48,34% no tenía familiares con antecedentes patológicos de esta enfermedad.

Tabla 8: Distribución de la muestra de los pacientes que padecen de lesiones óseas metastásicas diagnosticadas mediante una gammagrafía ósea durante el periodo Enero 2020 – Diciembre 2021 según el tipo histológico de cáncer.

TIPO HISTOLÓGICO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Carcinoma ductal invasivo	124	45,76
Carcinoma lobulillar invasivo	68	25,09
Carcinoma metaplásico	54	19,93
Carcinoma micropapilar	25	9,23
TOTAL	271	100,00

Ilustración 15: Distribución de la muestra de los pacientes que padecen de lesiones óseas metastásicas diagnosticadas mediante una gammagrafía ósea durante el periodo Enero 2020 – Diciembre 2021 según el tipo histológico de cáncer.



Fuente: Base de datos

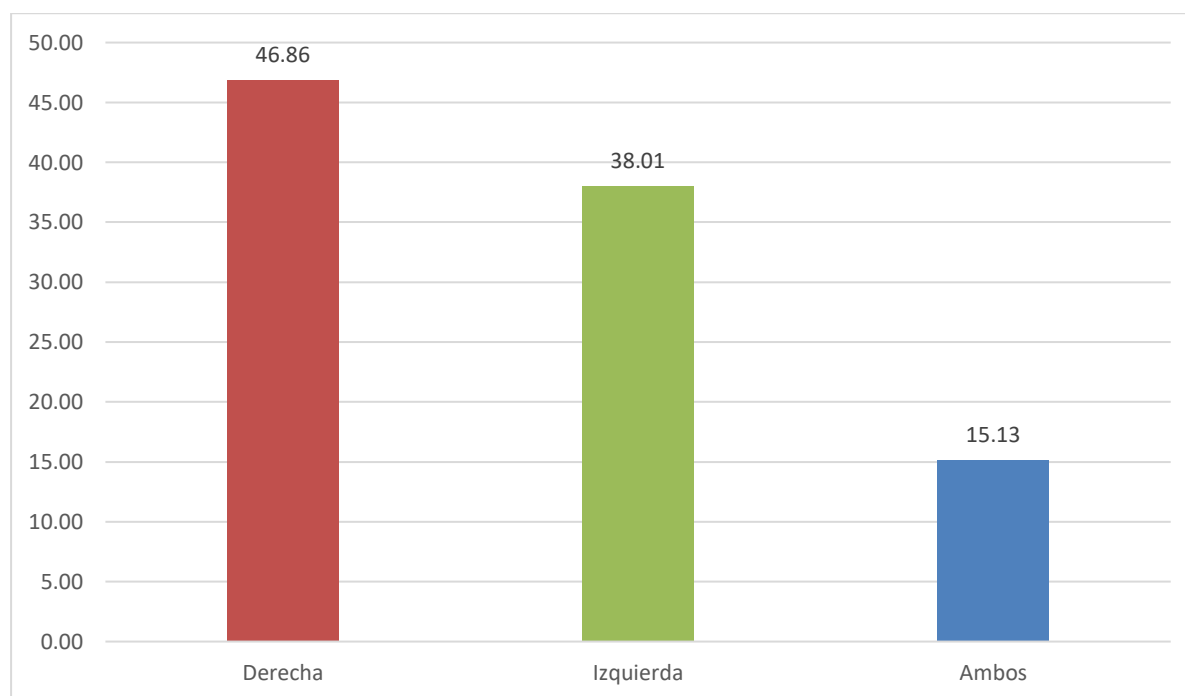
Elaborado por: Romel Córdova, Osmar Rosero.

En la gráfica se observa una mayor frecuencia de pacientes con carcinoma ductal invasivo con el 45,76%, seguido de un 25,09% de pacientes diagnosticadas con carcinoma lobulillar invasivo. En menor medida se observa un 19,93% de pacientes con carcinoma metaplásico y un 9,23% presentó carcinoma micropapilar.

Tabla 9: Distribución de la muestra de los pacientes en base al origen del cáncer mamario posterior a la identificación de lesiones óseas metastásicas diagnosticadas mediante gammagrafía ósea durante el periodo Enero 2020 – Diciembre 2021 en base a la mama afectada.

MAMA AFECTADA	FRECUENCIA	PORCENTAJE
DERECHA	127	46,86
IZQUIERDA	103	38,01
AMBOS	41	15,13
TOTAL	271	100,00

Ilustración 16: Distribución de la muestra de los pacientes en base al origen del cáncer mamario posterior a la identificación de lesiones óseas metastásicas diagnosticadas mediante gammagrafía ósea durante el periodo Enero 2020 – Diciembre 2021 en base a la mama afectada.



Fuente: Base de datos

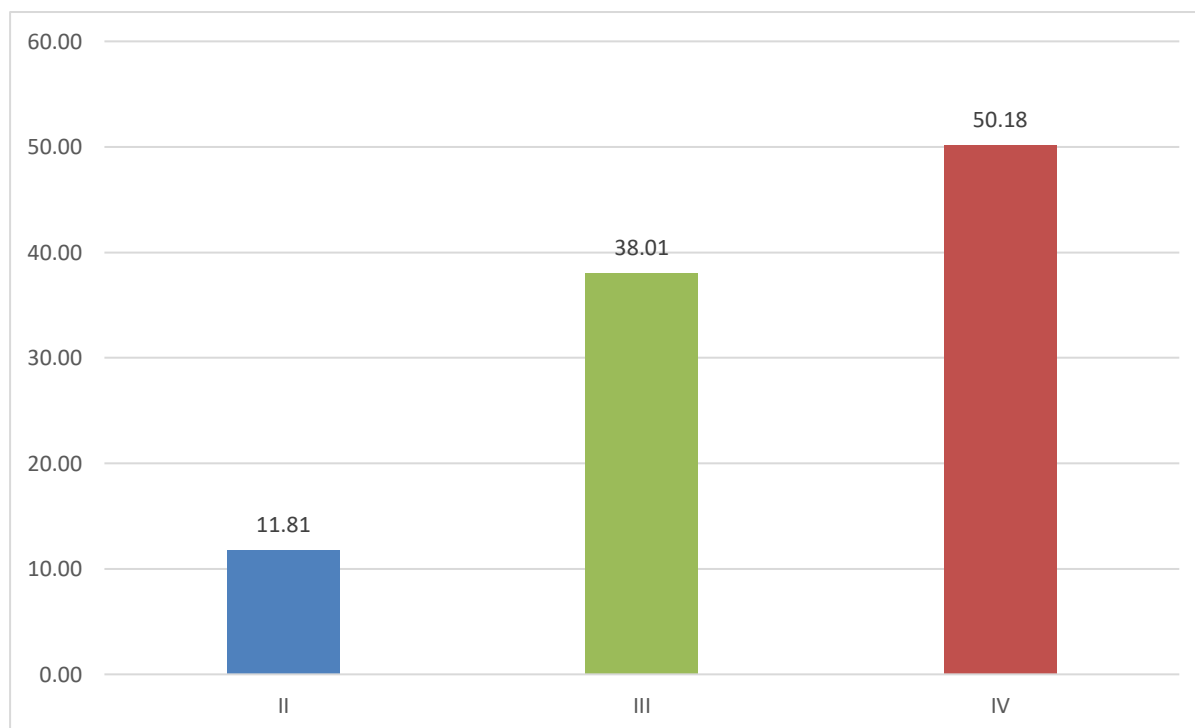
Elaborado por: Romel Córdova, Osmar Rosero.

En la gráfica se observa una mayor frecuencia de pacientes que presentaron la patología a nivel de la mama derecha con el 46,86%, mientras que el 38,01% lo padecían en la mama izquierda y en menor medida, un 15,13% presentaban neoplasia mamaria bilateral.

Tabla 10: Distribución de la muestra de los pacientes que padecen de lesiones óseas metastásicas diagnosticadas mediante una gammagrafía ósea durante el periodo Enero 2020 – Diciembre 2021 según el grado histológico tumoral.

GRADO HISTOLÓGICO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
II	32	11,81
III	103	38,01
IV	136	50,18
TOTAL	271	100,00

Ilustración 17: Distribución de la muestra de los pacientes que padecen de lesiones óseas metastásicas diagnosticadas mediante una gammagrafía ósea durante el periodo Enero 2020 – Diciembre 2021 según el grado histológico tumoral.



Fuente: Base de datos

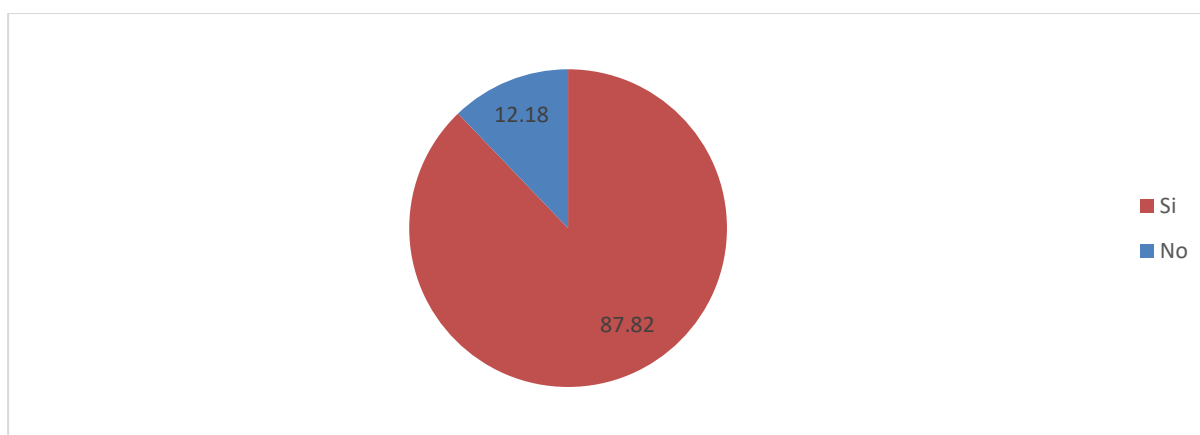
Elaborado por: Romel Córdova, Osmar Rosero.

En la gráfica se observa una mayor frecuencia de pacientes que presentaron un grado histológico de tipo IV correspondiente al 50,18%, seguido de un 38,01% de pacientes con grado III y en menor medida un 11,81% de pacientes presentaron grado histológico tipo II.

Tabla 11: Distribución de la muestra de los pacientes que padecen de lesiones óseas metastásicas diagnosticadas mediante una gammagrafía ósea durante el periodo Enero 2020 – Diciembre 2021 en base a la presencia o ausencia de invasión linfática o vascular.

INVASIÓN LINFÁTICA O VASCULAR	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Si	238	87,82
No	33	12,18
TOTAL	271	100,00

Ilustración 18: Distribución de la muestra de los pacientes que padecen de lesiones óseas metastásicas diagnosticadas mediante una gammagrafía ósea durante el periodo Enero 2020 – Diciembre 2021 en base a la presencia o ausencia de invasión linfática o vascular.



Fuente: Base de datos

Elaborado por: Romel Córdova, Osmar Rosero.

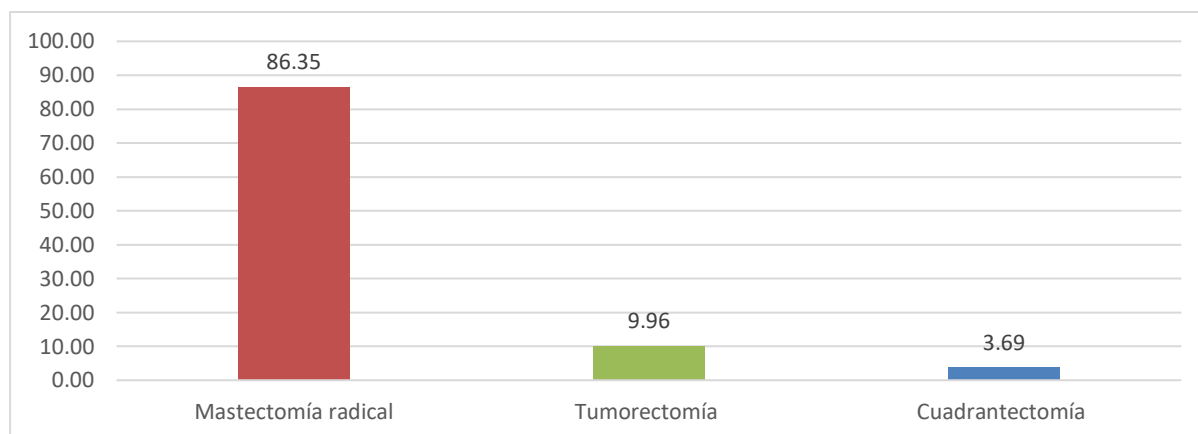
En la gráfica se puede apreciar una predominancia a la invasión ya sea de carácter linfático o vascular correspondiendo al 87,82%, mientras que únicamente 12,18% carecían de esta sintomatología.

Tabla 12: Distribución de la muestra de los pacientes que padecen de lesiones óseas metastásicas diagnosticadas mediante una gammagrafía ósea durante el periodo Enero 2020 – Diciembre 2021 según el tipo de cirugía al que se sometieron en contra del carcinoma mamario.

TIPO DE CIRUGÍA	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Mastectomía radical	234	86,35
Tumorectomía	27	9,96

Cuadrantectomía	10	3,69
TOTAL	271	100,00

Ilustración 19: Distribución de la muestra de los pacientes que padecen de lesiones óseas metastásicas diagnosticadas mediante una gammagrafía ósea durante el periodo Enero 2020 – Diciembre 2021 según el tipo de cirugía al que se sometieron en contra del carcinoma mamario.



Fuente: Base de datos

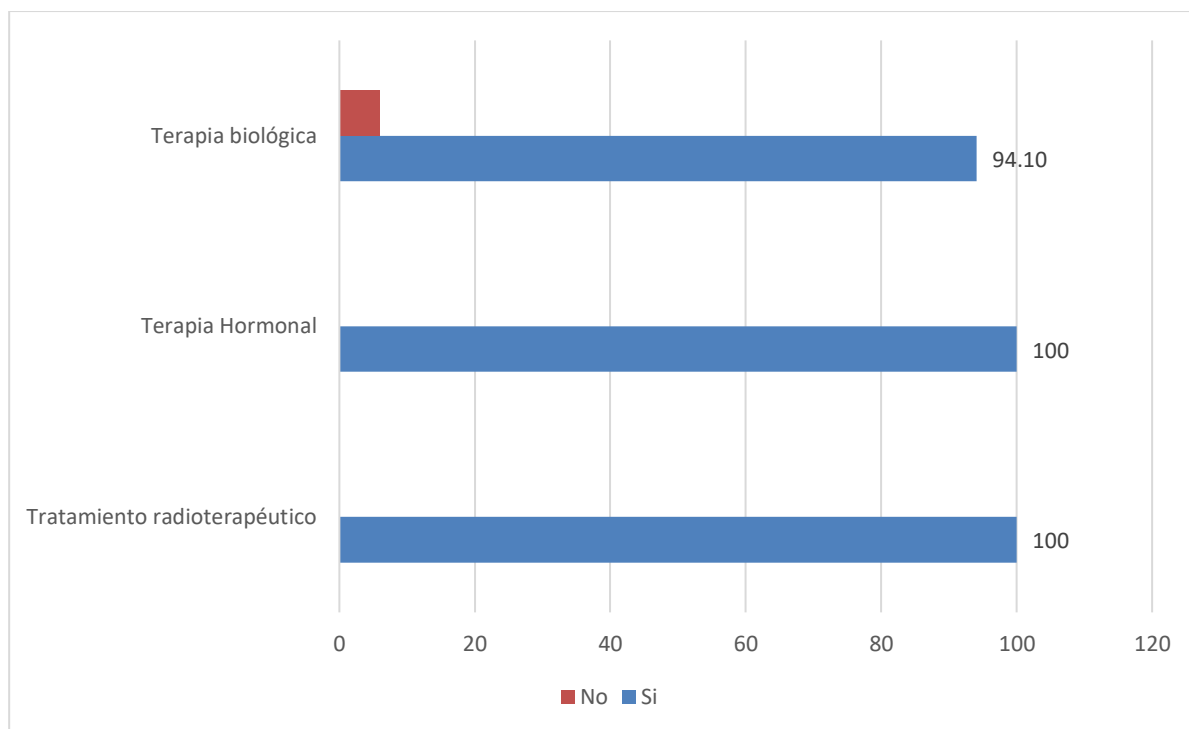
Elaborado por: Romel Córdova, Osmar Rosero.

En la gráfica se observa una mayor frecuencia de pacientes con tratamiento quirúrgico asociado a mastectomía radical con el 86,35%, mientras que el 9,96% fueron tratados mediante tumorectomía y el 3,69% restante tuvieron tratamientos basados en cuadrantectomía.

Tabla 13: Distribución de la muestra de los pacientes que padecen de lesiones óseas metastásicas diagnosticadas mediante una gammagrafía ósea durante el periodo Enero 2020 – Diciembre 2021 según el tratamiento aplicado.

	SI		NO	
	f	%	f	%
Tratamiento radioterapéutico	271	100	0	0
Terapia Hormonal	271	100	0	0
Terapia biológica	255	94,10	16	5,90

Ilustración 20: Distribución de la muestra de los pacientes que padecen de lesiones óseas metastásicas diagnosticadas mediante una gammagrafía ósea durante el periodo Enero 2020 – Diciembre 2021 según el tratamiento aplicado.



Fuente: Base de datos

Elaborado por: Romel Córdova, Osmar Rosero.

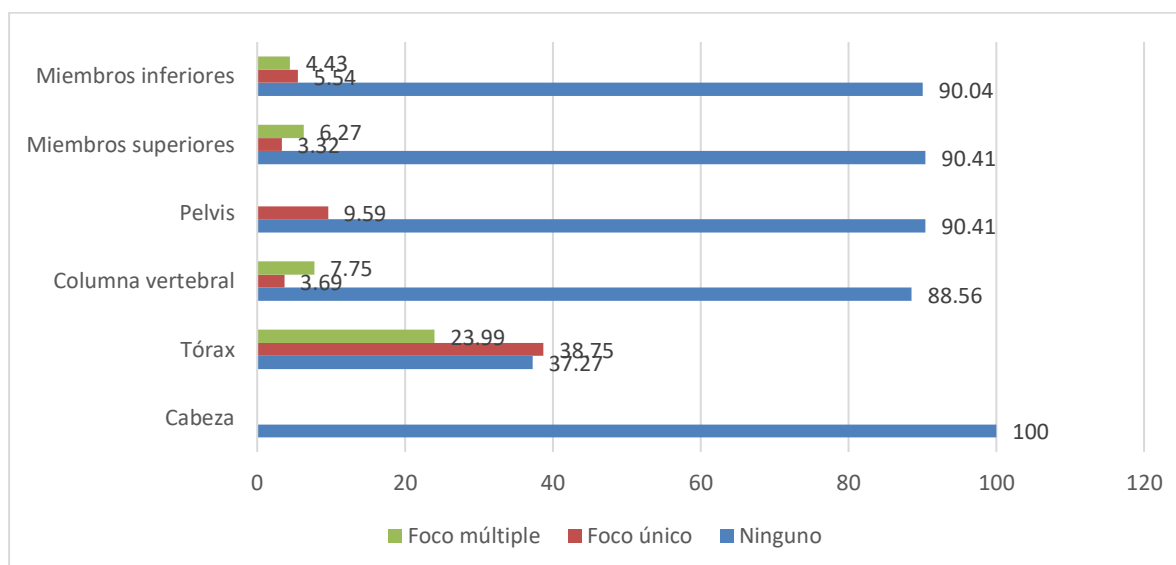
En la gráfica se observa que la totalidad de pacientes diagnosticados con lesiones óseas metastásicas fueron sometidos a tratamiento terapéutico en conjunto con terapias hormonales, sin embargo, en la terapia biológica existe una pequeña proporción de pacientes que no fueron sometidos a este tratamiento correspondiendo a un 5,90%.

Tabla 14: Distribución de la muestra en base a los hallazgos patológicos relacionados a lesiones óseas metastásicas a través de gammagrafía ósea en pacientes diagnosticados durante el periodo Enero 2020 – Diciembre 2021

	Ninguno		Foco único		Foco múltiple	
	f	%	f	%	f	%
Cabeza	271	100	0	0	0	0
Tórax	101	37,27	105	38,75	65	23,99
Columna vertebral	240	88,56	10	3,69	21	7,75
Pelvis	245	90,41	26	9,59	0	0,00
Miembros superiores	245	90,41	9	3,32	17	6,27
Miembros inferiores	244	90,04	15	5,54	12	4,43

Ilustración 21: Distribución de la muestra en base a los hallazgos patológicos relacionados a lesiones óseas metastásicas a través de gammagrafía ósea en pacientes diagnosticados

durante el periodo Enero 2020 – Diciembre 2021



Fuente: Base de datos

Elaborado por: Romel Córdova, Osmar Rosero.

En la gráfica se aprecia una mayor frecuencia de pacientes que presentaron lesiones óseas metastásicas a nivel del tórax, de los cuales, el 38,75% presentaron foco único, mientras que un 23,99% presentaron foco múltiple. Por otro lado, a nivel de la columna vertebral, el 7,75% presentó foco múltiple, mientras que un 3,68% foco único. En lo que respecta en la zona de los miembros superiores, un 6,27% presentó foco múltiple, a comparación del 3,32% tuvieron foco único. Finalmente, a nivel de miembros inferiores, un 5,54% presentaron foco único, mientras que el 4,43% presentaron foco múltiple.

Capítulo VI

6.1. Discusión de los resultados

El presente trabajo de investigación está enfatizado en la prevalencia de lesiones óseas metastásicas en cáncer de mama confirmado diagnosticado por gammagrafía ósea. Se revisaron 907 casos clínicos provenientes de la base de datos de los cuales 271 cumplían con los criterios tanto de inclusión como exclusión correspondiendo al 29,87%.

La facultad demostrada por las células de formar un tumor que migra desde el lugar de origen (primario) a otros órganos se denomina metástasis ósea provocada por varios procesos. Esta enfermedad influye notablemente en las personas diagnosticadas con cáncer, puesto que eleva las tasas de morbilidad y mortalidad. Se supone que aproximadamente el 85% de afectados con carcinoma mamario pueden sufrir diseminación metastásica en los huesos. El cáncer de mama es un padecimiento que afecta en su mayoría a mujeres debido a su alto índice de tejido adiposo en la mama no obstante a pesar de su probabilidad ridículamente baja (menor 1%) esta es posible en el género masculino.

En lo que respecta al análisis de la edad de los implicados, este fue dividido en 4 grupos con un intervalo aproximado de entre 10 años por grupo, no obstante, el último únicamente tiene un rango de 6 años refiriendo al grupo de 58-64 años debido a ser la edad máxima registrada durante la recopilación de datos. Se evidenció que el grupo que presenta mayor predominancia a presentar lesiones óseas metastásicas correspondía al grupo conformado por los pacientes que oscilaban entre los 38 a 47 años con un 40,59% seguido por el grupo etario de 48 a 57 años con un 32,10%, si tomamos en consideración la suma total de incidencia más del 72% del número total de la muestra por ende se cumple la condición que las lesiones metástasis óseas presentan un mayor índice de aparición en personas alrededor de los 40 años según menciona un estudio de posgrado realizado en la Universidad Central del Ecuador realizado en el Hospital Oncológico Solón Espinosa Ayala en el año 2019. (76) Por otro lado, se evidenció que las personas que lleguen a la edad de los 60 años reducen considerablemente el riesgo a sufrir de este padecimiento en un futuro cercano siendo esta probabilidad menor al 10%.

De los 271 casos clínicos de muestra más del 90% de mujeres tenían por lo mínimo 1 hijo por ende en base a la tabla proporcionada puede deducirse que si una persona el cual padece de carcinoma mamario tiene un registro de parto previo su probabilidad de desarrollar una lesión ósea metastásica incrementa en comparación a los pacientes que nunca tuvieron hijos o registro de embarazo previos, sin embargo visto desde otra perspectiva esta condición es favorable en pacientes sanos debido a que mientras mayor el número de embarazos tenga

una mujer o si el parto se da pasado los 30 años, menor será el riesgo de contraer cáncer de mama en el corto plazo según menciona Arellano en un estudio realizado en Bajo California – México el presente año. (77)

Otro factor que influye aparte de la edad del individuo son sus antecedentes familiares, en base a los resultados plasmados, la posibilidad de padecer lesiones óseas incrementa si el afectado tiene algún pariente de primer grado con antecedentes de carcinoma mamario en comparación de pacientes sin familiares que posean dicha patología no obstante la diferencia es mínima por lo cual no es un factor que influya en la aparición de metástasis y guarda mayor relación al carcinoma como tal. Esta información complementa lo declarado en el estudio realizado por Cotto en el Instituto del Cáncer Solca de la ciudad de Guayaquil durante el 2019 en el cual menciona que tanto la incidencia como prevalencia del cáncer de mama en el Ecuador ha incrementado debido a diversos factores como el historial familiar, la menopausia entra otros. (78)

El carcinoma ductal invasivo es la patología dominante en la muestra estudiada del presente estudio con casi la mitad de casos en la población de estudio siendo de aproximadamente del 45,76% coincidiendo con reportes publicados por la Organización Mundial de la Salud en donde se refieren a esta como la neoplasia de mama con mayor incidencia en la población, a este le sigue el carcinoma de origen lobulillar de carácter invasivo con un 25,09%, le continua con un 19,93% el carcinoma metaplásico y finalmente el micropapilar con un 9,23% coincidiendo con lo mencionado en un estudio del 2018 realizado por la revista electrónica de origen cubano Medisur donde comentan la rareza de aparición de este carcinoma el cual es caracterizado por su agresividad, linfotropismo y alta frecuencia de metástasis ganglionares independiente de la dimensión tumoral. (79) Además, estas 4 neoplasias poseen el rasgo de ser invasivos por ende si un paciente con carcinoma mamario se le estudia los rasgos de su tumor y resulta ser de carácter invasivo es muy probable que dicho paciente desarrolle metástasis y sea observable en una gammagrafía hecha a futuro.

Parece ser que las lesiones metastásicas óseas tienen una mayor proclividad a iniciar el proceso de diseminación en la mama derecha debido a la mayor tendencia del carcinoma de mama a desarrollar tumores en esa zona con un 46,86%, mientras que la incidencia de origen neoplásico en la mama izquierda es del 38,01%; no obstante, actualmente también existe un 15,13% de probabilidad de proceso neoplásico en ambas mamas en lo que respecta a los resultados obtenidos. Esto contrasta con investigaciones realizadas en países de primer mundo como Estados Unidos donde el MD Anderson Cancer Center de la Universidad de Texas establece que el cáncer de mama suele mostrar una mayor frecuencia de aparición en

la mama izquierda y se asocia a un mayor nivel de agresividad como pico de curación respecto a la mama contralateral basado en un censo realizado con la participación de 881.000 mujeres en las que el 50,8% tenían la neoplasia en el lado izquierdo mientras que el 49,2% lo padecían en el derecho. (80)

El grado histológico hace referencia al grado de anormalidad celular que permite determinar el crecimiento y la agresividad tumoral de la neoplasia en cuestión; en este caso, las neoplasias mamarias de grado IV fueron las variantes más recurrentes en pacientes diagnosticadas de lesiones óseas metastásicas, representando el 50,18% del total de casos clínicos. Esto se debe a la elevada diferenciación o anormalidad celular que favorece un aumento de la velocidad de diseminación metastásica en otras áreas del cuerpo. Cuanto menor es el grado, mayor es el intervalo entre la diseminación y el desarrollo de metástasis, por lo que los pacientes con grado histológico tipo II representan sólo el 11,81% del total de casos por lo cual se puede inferir que el tanto el número de lesiones como su tamaño son menores en estos pacientes con respecto a los diagnosticados en un grado histológico tipo IV. (81)

Dada la invasión tumoral de las lesiones óseas metastásicas, los hallazgos demuestran que las células cancerosas del carcinoma mamario se diseminan bien por vía linfática (ganglios linfáticos) o vascular (vasos sanguíneos) con un porcentaje del 87,82%, esto se debe al tipo de tumor siendo los de características invasivas los de mayor presencia así como el ya comentado grado histológico tipo IV, lo que permite un crecimiento óptimo del tumor mientras que el 12,18% restante no presentan compromiso linfático o vascular posiblemente a causa de estar en etapas tempranas del padecimiento. (82)

Al tratarse de una investigación retrospectiva, fue posible adquirir información sobre el tratamiento de las pacientes que figuraban en la base de datos. Debido a la agresividad del tumor y a su rápida diseminación metastásica, la mayoría de pacientes tuvieron que recurrir a una mastectomía radical para erradicar el cáncer, es decir, someterse a una intervención quirúrgica en la que se extirpó por completo la mama o mamas afectadas, así como los ganglios axilares y los músculos afectados de la pared torácica conformado por el 86,35%. Los siguientes grupos formados por el 9,96% y El 3,69% restante tuvo mejor suerte y se les realizó una intervención quirúrgica en la que se les practicó una resección de la masa tumoral mediante una tumorectomía o una cuadrantectomía, centrándose esta última en extirpar el cáncer comprometiendo lo menos posible la mama. Para garantizar una terapia óptima, los profesionales implicados derivaron a las pacientes en función de características tumorales como el comportamiento del tumor, el grado histológico, la afectación de los receptores hormonales (HER2, ER y PR) y las mutaciones genéticas en los genes BCRA1 y 2. Se infiere

que la presencia de lesiones óseas metastásicas incentivan a un tratamiento con mayor agresividad para la extirpación del cáncer donde provinieron dichas lesiones. (83) Tras la operación, las pacientes afectadas recibieron terapia hormonal y biológica, aunque un número menor de pacientes (5,90%) no tuvieron este último.

Existe mayor probabilidad que las lesiones metastásicas se formen en el esqueleto axial, el cual está conformado por los huesos de la cabeza, el tórax y la columna vertebral pudiendo presentar un foco único o múltiple. En el presente trabajo no existieron evidencia diagnóstica de lesiones en la zona de la cabeza. El número de lesiones localizadas en el área torácica fue del 38,75% con un único foco y del 23,99% con foco múltiple, lo que la convierte en el área preferida para la diseminación metastásica en pacientes con cáncer de mama. La columna vertebral también es un área a tener en cuenta para la aparición de metástasis, pero con un porcentaje mucho menor, del 10%.

El esqueleto apendicular, a pesar de tener una menor probabilidad de desarrollar lesiones metastásicas, también es susceptible a su aparición; la zona pélvica tiene la mayor predisposición con un 9,59% pero sólo con la presencia de lesiones de foco único; las extremidades superiores e inferiores también son susceptibles, pero con probabilidades igual de bajas que la zona de la columna vertebral del esqueleto axial con porcentajes menores al 10% tanto de foco único como múltiple. Estos resultados concuerdan con Chiliguano 2022 el cual realizó un estudio similar en la ciudad de Quito en el Centro de Especialidad Nuclear "CEN" donde los resultados de esa investigación mencionan al esqueleto axial como la zona predilecta al surgimiento de lesiones óseas metastásicas. (84)

Capítulo VII

7.1. Conclusiones

Conforme a la realización del presente proyecto trabajo de investigación realizado en el Instituto del Cáncer Solca – Cuenca, sobre la prevalencia de lesiones óseas metastásicas diagnosticadas mediante gammagrafía MDP en pacientes con cáncer de mama confirmado durante el periodo Enero 2020 – Diciembre 2021 se concluye:

- Dentro de las características sociodemográficas influyentes en la aparición de lesiones óseas metastásicas, se observa que las mujeres cuya edad oscila entre 38-47 años (40,59%), que poseen por lo mínimo 1 hijo o cuentan con antecedentes patológicos familiares relacionados al carcinoma mamario poseen mayor susceptibilidad a desarrollar este padecimiento.
- La totalidad de pacientes que sufren de lesiones óseas metastásicas presentan características invasivas en su tipología de carcinoma siendo el carcinoma ductal el que mayor relación guarda con la aparición de esta patología con 45,76%. Además, son ligeramente más susceptibles a desarrollarse en la mama derecha (50,8%), esto contrasta con estudios de primer mundo donde la mama izquierda es la más proclive a iniciar un proceso neoplásico.
- Dentro del grado histológico o tumoral la aparición de lesiones óseas metastásicas está relacionada directamente con este siendo los del tipo IV los más frecuentes en la población estudiada con un 50,18%, esto se debe a su alto anormalidad celular el cual conlleva a una mayor rapidez de diseminación y crecimiento, a este le sigue el tipo III con 38,01% y el grado II (11,81%) respectivamente.
- Los pacientes que padecen de carcinoma mamario es muy probable que presenten una diseminación metastásica ya sea por vía linfática o vascular con una probabilidad del 87,82% el cual representa un porcentaje mayor a 3/4 de la población total de estudio el cual en el futuro puede desencadenar en la aparición ósea metastásica o invasión de un órgano sano.
- En caso de presentar lesiones óseas metastásicas en conjunto con el cáncer de mama es muy probable que el desarrollo cancerígeno este avanzado por lo cual la única posible solución o tratamiento sea recurrir a una mastectomía total de toda la mama para la erradicación asegurada del tumor, esto ocurrió en el 86,35% de pacientes mientras que el 9,96% y El 3,69% restante tuvieron tratamientos que

se enfrascaron en la extirpación tumoral localizada (tumorectomía o cuadrantectomía).

- Las lesiones óseas metastásicas son más prevalentes a nivel del esqueleto axial el cual está conformado por los huesos del cráneo, tórax y columna vertebral siendo la zona con mayor incidencia de aparición el tórax con un porcentaje de 38,75% referente a lesiones de foco único y de 23,99% correspondientes a foco múltiple. La columna vertebral presento 3,69 (único) y 7,75% (múltiple) en dichos focos de lesión y con respecto a la cabeza no se encontraron casos que involucraran la aparición de lesiones óseas metastásicas en esta zona.
- También es probable su aparición en el esqueleto apendicular (pelvis y extremidades superiores e inferiores) pero en menor media siendo la pelvis la zona con mayor número de casos diagnosticados con un 9,59%, no obstante, únicamente se encontraron lesiones de foco único, en lo que respecta a la zona de las extremidades superiores presentaron porcentajes de 3,32% foco único y 6.27% de foco múltiple y a su vez las extremidades inferiores presentaron 5,54% y 4,43% respectivamente.

7.2. Recomendaciones

- Desarrollar estrategias preventivas que permitan brindar un tratamiento adecuado en pacientes con cáncer de mama, para disminuir la gravedad o incidencia de la enfermedad permitiendo frenar la diseminación metastásica y demás complicaciones que se presentan en el transcurso del padecimiento.
- Mayor financiación en favor a la investigación biomédica para acelerar la detección/retraso de las metástasis óseas y su tratamiento, así como realizar estudios de imagen complementarios posteriores a la identificación de las lesiones metastásicas como lo son la resonancia magnética o tomografía permitiendo conocer a mayor detalle características adicionales de esta enfermedad.
- En caso de realizarse un estudio de características similares, pero de carácter prospectivo se recomienda realizar una correcta valoración de la sintomatología brindada por el paciente, con la finalidad de detectar de manera temprana el cuadro clínico característico de metástasis ósea en pacientes con carcinoma mamario y complementar los resultados con exámenes de laboratorio y patología.

- Realizar de manera continua, diagnósticos que permitan llevar un control de los estadios tumorales que presentan los pacientes con cáncer de mama, con la finalidad de rediseñar el esquema de tratamiento brindado y prevenir el desarrollo de complicaciones que conllevan al desarrollo de metástasis.

8.1. Referencias

- 1- ¿Qué es el cáncer de mama? [Internet]. Centro para el Control y Prevención de Enfermedades. 2022 [citado 9 de octubre 2023]. Disponible en: https://www.cdc.gov/spanish/cancer/breast/basic_info/what-is-breast-cancer.htm.
- 2- HABLEMOS_CANCER_MAMA [Internet]. 4.ª ed. Barcelona: Activos de Comunicación Visual, S.A; 2019 [citado 9 octubre 2023]. Disponible en: https://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/infopublico/publicaciones/HABLEMOS_CANCER_MAMA.pdf.
- 3- Ruiz-Alva SK, Cortes-Cerda R, Mora-Ríos FG, Benítez-Romero A, Isunza-Ramírez A, Mejía-Rohenes LC, et al. Tumores que producen metástasis óseas. *Acta Ortopédica Mex.* 2021 Apr;35(2):201–5.
- 4- Galavíz-Ortega JA, Cortez-Flores JD, Lora-Fierro EH, Durán-Arce AE, Rochín-Terán JL, Verdugo-Rosas A, et al. Metástasis ósea en carcinoma de mama. Reconstrucción con prótesis no convencional de fémur. *REVMEDUAS.* 2022 Sep 1; 12:55–63.
- 5- Prevención del cáncer de seno (mama) - NCI [Internet]. 2013 [citado 9 octubre 2023]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/seno/paciente/prevencion-seno-pdq>.
- 6- de Lima C. Pertecnectato de Sodio Tc99m para el diagnóstico de pacientes con cáncer.
- 7- Álvarez A, Soto S, García Y. Metástasis óseas: enfoque ortopédico. *Rev. Arch Med Camagüey.* 2019; 23(1): p. 144-154.
- 8- Cáncer de mama - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud [Internet]. [citado 9 octubre 2023]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/cancer-mama>.
- 9- Cáncer de mama metastásico en huesos: Tratamiento y pronóstico [Internet]. [citado 9 octubre 2023]. Disponible en: <https://www.medicalnewstoday.com/articles/es/cancer-de-mama-metastasisico-en-los-huesos#causas>.
- 10- Cáncer de mama [Internet]. [citado 9 octubre 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>.
- 11- Fundación Merck Salud. *Casos Clínicos de Oncología Médica.* Segunda ed. Madrid: Canal Editorial S.L.; 2019.
- 12- Catherine Sánchez N. Conociendo y comprendiendo la célula cancerosa: Fisiopatología del cáncer. *Rev Médica Clínica Las Condes.* 2013 Jul 1;24(4):553–62.
- 13- Real JJ, Quinto RM, Tanca JP, Puga GR, Jaramillo LE. Incidencia de cáncer en el

- hospital de la SOLCA Guayaquil. Revista Cubana de Medicina General Integral. 2019; 35(2).
- 14- Cifras de Ecuador – Cáncer de Mama – Ministerio de Salud Pública [Internet]. [citado 9 octubre 2023]. Disponible en: <https://www.salud.gob.ec/cifras-de-ecuador-cancer-de-mama/>.
 - 15- Estadísticas del cáncer - NCI [Internet]. 2019 [citado 9 octubre 2023]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/estadisticas>.
 - 16- Organización Mundial de la Salud. Cáncer de mama. [En línea]; 2021. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer#:~:text=El%20c%C3%A1ncer%20de%20mama%20es,de%20mortalidad%20en%20las%20mujeres>.
 - 17- OPS. Cáncer de mama. [En línea]; 2021. [citado 9 octubre 2023]. Disponible en: https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=5041:2011-breast-cancer&Itemid=3639&lang=es#gsc.tab=0.
 - 18- Clínica Alemana [Internet]. [citado 9 octubre 2023]. Todo lo que hay que saber de la glándula mamaria. Disponible en: <https://www.clinicaalemana.cl/articulos/detalle/2008/todo-lo-que-hay-que-saber-de-la-glandula-mamaria>.
 - 19- Castillo A. La mama. Ocronos. 2023; 6(3): p. 269.
 - 20- Alcaraz M. La glándula mamaria. [En línea]; 2019. [citado 9 octubre 2023]. Disponible en: <https://webs.um.es/mab/miwiki/lib/exe/fetch.php?media=mama3.pdf>.
 - 21- NIH. Glándula mamaria. [En línea]; 2020. [citado 9 octubre 2023]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/glandula-mamaria>.
 - 22- Anatomía Y Semiología de Mamas - ANATOMIA DE LA MAMA: Las mamas son los elementos más destacados de - Studocu [Internet]. [citado 9 de octubre 2023]. Disponible en: <https://www.studocu.com/es-ar/document/universidad-nacional-del-chaco-austral/anatomia/anatomia-y-semiologia-de-mamas/28431489>.
 - 23- Boeris M, Genero G, Meglia G. Glándula Mamaria y Lactación [Internet]. 2.ª ed. Santa Rosa: Universidad de la Pampa; 2018 [citado 9 octubre 2023]. Disponible en: <https://www.unlpam.edu.ar/images/extension/edunlpam/QuedateEnCasa/glandula-mamaria-y-lactacion.pdf>.
 - 24- Domínguez F, Ballester J, Castro G. Cirugía de mama. Segunda ed. Madrid: ARAN; 2019.
 - 25- Stanford Medicine. Anatomía de las mamas. [En línea]; 2019 [citado 9 octubre 2023].

- Disponible en:
<https://www.stanfordchildrens.org/es/topic/default?id=anatomadelossenos-85-P03255>.
- 26- Barahona Loja CE, Casanova Villacís DS. Hallazgos radiológicos BI-RADS diagnosticados por mamografía en pacientes mayores a 40 años que acudieron al Hospital Monte Sinaí Cuenca, en el periodo enero-diciembre 2019 [Tesis en Línea]. Cuenca; 2022-02-04 [citado 9 octubre 2023]. Disponible en: <http://dspace.ucuenca.edu.ec/handle/123456789/37961>.
- 27- Gutiérrez M. Inervación sensitiva del pezón de la glándula mamaria humana. [En línea]; 2019. [citado 9 octubre 2023]. Disponible en: <https://digibuo.uniovi.es/dspace/handle/10651/54179>.
- 28- Sencha AN, Evseeva EV, Mogutov MS, Patrunov YN. Breast Ultrasound [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer; 2013 [citado 9 octubre 2023]. Disponible en: <https://link.springer.com/10.1007/978-3-642-36502-7>.
- 29- Drenaje linfático del cáncer de mama e Importancia de las cadenas ganglionares Extraaxilares [Internet]. 1.^a ed. Madrid: SERAM; 2018 [citado 9 octubre 2023]. Disponible en: <https://piper.espacio-seram.com/index.php/seram/article/download/93/92/182>.
- 30- Mora Durán GP, Quinde Vázquez EV. Prevalencia de cáncer de mama diagnosticado por resonancia magnética, SOLCA, Cuenca, mayo 2016 –septiembre 2020 [Tesis en Línea]. Cuenca; 2022-07-04 [citado 9 octubre 2023]. Disponible en: <http://dspace.ucuenca.edu.ec/handle/123456789/39284>.
- 31- Cirugiasdelamama [Internet]. [citado 9 octubre 2023]. Anatomía de la mama | Glándula, complejo areola-pezón, Cooper, lóbulo. Disponible en: <https://www.cirugiasdelamama.com/anatomia-de-la-mama>.
- 32- NIH. Cancerigónesis. [En línea]; 2019. [citado 9 octubre 2023]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/carcinogenia>.
- 33- Ruiz AG, Campos FSB, Guzñay AMF, Coello CES. Cáncer de mama. RECIAMUC. el 4 de septiembre de 2022;6(3):521–34.
- 34- Estadísticas del cáncer - NCI [Internet]. 2015 [citado 9 octubre 2023]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/estadisticas>.
- 35- Cáncer [Internet]. [citado 9 octubre 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>.

- 36- Bermúdez Garcell AJ, Serrano Gámez NB, Teruel Ginés R, Leyva Montero M de los Á, Naranjo Coronel AA, Bermúdez Garcell AJ, et al. Biología del cáncer. *Correo Científico Médico*. diciembre de 2019;23(4):1394–416.
- 37- Estadios del cáncer de mama [Internet]. [citado 9 octubre 2023]. Disponible en: <https://www.breastcancer.org/es/informe-patologico/cancer-mama-estadios>.
- 38- Gale RP. Factores de riesgo del cáncer. [En línea]; 2022. [citado 9 octubre 2023]. Disponible en: <https://www.msmanuals.com/es-ec/hogar/c%C3%A1ncer/introducci%C3%B3n-al-c%C3%A1ncer/factores-de-riesgo-del-c%C3%A1ncer>.
- 39- Sinche Montaleza BR, Aucapiña Guamán JD. Valor predictivo de los marcadores tumorales CA 15.3 y CEA en el control y seguimiento de pacientes con cáncer de mama en el Hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga en el período 2016-2019 [bachelor's thesis on the Internet]. Cuenca; 2022-10-19 [citado 9 octubre 2023]. Available from: <http://dspace.ucuenca.edu.ec/handle/123456789/40115>.
- 40- Boswijk K. El cáncer de mama en la sociedad del conocimiento, factores de riesgo asociados Ips Clinica Palmira, años 2015 - 2018. *Caribeña de Ciencias Sociales*. 2019.
- 41- Alcaide Lucena M, Rodríguez González C, De Reyes Lartategui S, Gallart Aragón R, Sánchez Barrón M, García Rubio J, et al. Molecular classification of breast cancer. Treatment and prognosis implications. *Cir Andal*. el 7 de mayo de 2021;32(2):155–9.
- 42- Carcinoma ductal invasivo (CDI): Estadio, síntomas y diagnóstico [Internet]. [citado 9 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://www.breastcancer.org/es/tipos/carcinoma-ductal-invasivo>.
- 43- Carcinoma lobular invasivo (CLI) [Internet]. [citado 9 octubre 2023]. Disponible en: <https://www.breastcancer.org/es/tipos/carcinoma-lobular-invasivo>.
- 44- Cáncer de mama inflamatorio: síntomas, tratamiento y diagnóstico [Internet]. [citado 9 octubre 2023]. Disponible en: <https://www.breastcancer.org/es/tipos/inflamatorio>.
- 45- Principales tipos de cáncer de mama | Tu canal de salud [Internet]. [citado 9 octubre 2023]. Disponible en: <https://www.tucanaldesalud.es/es/teinteresa/preguntas-frecuentes-cancer-mama/tipos-cancer-mama-pronostico-factores-riesgo>.
- 46- Macas Valarezo VG, Herrera Moreno MG. Efectos secundarios al tratamiento de quimioterapia en pacientes diagnosticadas de cáncer de mama en el Hospital José Carrasco Arteaga del 2015 al 2019 [Tesis en Línea]. Cuenca; 2022-05-09 [citado 9 octubre 2023]. Available from: <http://dspace.ucuenca.edu.ec/handle/123456789/38943>.

- 47- Estadificación del cáncer - NCI [Internet]. 2018 [citado 9 octubre 2023]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/diagnostico-estadificacion/estadificacion>.
- 48- Reproducción Asistida ORG [Internet]. [citado 9 octubre 2023]. Estadios del cáncer de mama. Disponible en: <https://www.reproduccionasistida.org/wp-content//estadios-cancer-mama.png>.
- 49- García, Aida; Baldeón, Freddy; Fierro, Angela; Santillán, Cristian. Cáncer de mama. *Reciamuc*. 2022; 6(3): p. 521-534.
- 50- García M, Pareja Á, López N, Rodríguez J. Cáncer de mama: nueva clasificación molecular. *Revista de Senología y Patología Mamaria - Journal of Breast Science*. 2021;; p. 131.
- 51- Fuster C, Talens M, Fernández E. Correlación radiopatológica del tamaño tumoral en el cáncer de mama. Implicaciones terapéuticas [Internet]. 1.^a ed. Valencia: Universidad de Valencia; 2022 [citado 9 octubre 2023]. Disponible en: <https://webges.uv.es/public/uvEntreuWeb/tesis/tesis-2511728-RNFRNBAANIFB1APK.pdf>.
- 52- Algara J, Arribas L, Gómez A, Perez L. Oncología radioterápica [Internet]. 1.^a ed. 2020 [citado 9 octubre 2023]. Disponible en: <https://seor.es/wp-content/uploads/2020/03/Manual-Practico-de-Oncologi%CC%81a-Radioterapica.pdf>.
- 53- Síntomas del Cáncer de Mama [Internet]. [citado 9 octubre 2023]. Disponible en: <https://rochepacientes.es/cancer/mama/sintomas.html>.
- 54- Ruiz-Alva SK, Cortes-Cerda R, Mora-Ríos FG, Benítez-Romero A, Isunza-Ramírez A, Mejía-Rohenes LC, et al. Tumores que producen metástasis óseas. *Acta ortopédica mexicana*. abril de 2021;35(2):201–5.
- 55- Paleo LR, López MK, Pérez RM, Roque JO, Castellón RL. Caracterización de las metástasis óseas por gammagrafía. *Revista Cubana de Medicina Física y Rehabilitación*. el 13 de abril de 2021;13(2):1–15.
- 56- Coleman RE, Croucher PI, Padhani AR, Clézardin P, Chow E, Fallon M, et al. Bone metastases. *Nat Rev Dis Primers*. el 15 de octubre de 2020;6(1):83.
- 57- Turpin A, Duterque-Coquillaud M, Vieillard MH. Bone Metastasis: Current State of Play. *Transl Oncol*. el 23 de diciembre de 2019;13(2):308–20.
- 58- Ortega AF, Trial M. MatchTrial. 2022 [citado 9 octubre 2023]. Cáncer de mama con metástasis ósea. Disponible en: <https://matchtrial.health/metastasis-oseas-por-cancer-de-mama/>.

- 59- Diagnóstico y Tratamiento de las Metástasis Óseas de Antonio Fraguas i Castany | Editorial Médica Panamericana [Internet]. [citado el 11 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://www.medicapanamericana.com/mx/libro/diagnostico-y-tratamiento-de-las-metastasis-oseas-incluye-version-digital>.
- 60- Álvarez Carrión L, Gutiérrez Rojas I, Ardura J, Alonso V. Células osteogénicas afectadas por los factores solubles tumorales contribuyen a la formación del nicho pre-metastásico óseo. *Rev Osteoporos Metab Miner*. junio de 2019;11(2):64–71.
- 61- Doll A, García M, Rigau M, Oliván M, Montes M, Sequeiros T, et al. **BIOLOGÍA MOLECULAR DE LAS METÁSTASIS ÓSEAS**.
- 62- Responsable de Investigación, Facultativo Especialista de Cirugía Ortopédica y Traumatología, Hospital Regional Universitario de Málaga, González-Quevedo D, Moriel-Garceso D, Responsable de Tumores, Facultativo Especialista de Cirugía Ortopédica y Traumatología, Hospital Regional Universitario de Málaga. Bone metastases: from diagnosis to treatment. *Actual Med*. el 31 de diciembre de 2019;104(808):192–4.
- 63- Epidemiología y clínica de las metástasis vertebrales [Internet]. [citado el 11 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-espanola-cirugia-ortopedica-traumatologia-129-pdf-S1888441523001182>.
- 64- Hernandez DTMG, Carrión DDH, Gomez DSG, Partida DCG, Diaz DFN. Metástasis Óseas: guía diagnóstica y valoración de repuesta al tratamiento. *Seram* [Internet]. el 18 de mayo de 2021 [citado 9 octubre 2023];1(1). Disponible en: <https://piper.espacio-seram.com/index.php/seram/article/view/4358>.
- 65- Metástasis en los huesos | Propagación del cáncer a los huesos [Internet]. [citado 9 octubre 2023]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/como-sobrellevar-el-cancer/cancer-avanzado/metastasis-en-los-huesos.html>.
- 66- Manual MSD versión para profesionales [Internet]. [citado 9 octubre 2023]. Tumores óseos metastásicos - Trastornos de los tejidos musculoesquelético y conectivo. Disponible en: <https://www.msmanuals.com/es/professional/trastornos-de-los-tejidos-musculoesquel%C3%A9tico-y-conectivo/tumores-de-huesos-y-articulaciones/tumores-%C3%B3seos-metast%C3%A1sicos>.
- 67- Veltman NC, Slingeland VDB [Internet]. 2020 [citado 9 octubre 2023]. Disponible en: https://richtlijnendatabase.nl/gerelateerde_documenten/f/17262/Bone%20Scintigraphy.pdf.
- 68- Halme HL, Hippeläinen E, Uusitalo V. Deep Learning on Bone Scintigraphy. *JACC Cardiovasc Imaging*. agosto de 2023;16(8):1124.

- 69- Paydary K, Seraj SM, Zadeh MZ, Emamzadehfard S, Shamchi SP, Gholami S, et al. The Evolving Role of FDG-PET/CT in the Diagnosis, Staging, and Treatment of Breast Cancer. *Mol Imaging Biol.* febrero de 2019;21(1):1–10.
- 70- Sofía R, et al. *Manual de Exploraciones en Medicina Nuclear para enfermería 2019*;: p. 34-36.
- 71- Tan H, Gu Y, Yu H, Hu P, Zhang Y, Mao W, et al. Total-Body PET/CT: Current Applications and Future Perspectives. *AJR Am J Roentgenol.* agosto de 2020;215(2):325–37.
- 72- Alasbimn Journal [Internet]. [citado el 12 de noviembre de 2023]. Correlación entre gammagrafía ósea y PET-CT con 18F-FDG para la evaluación de enfermedad ósea metastásica en pacientes con cáncer de mama — Discusión II. Disponible en: <http://www.alasbimnjournal.net/contenidos/correlacion-entre-gammagrafia-osea-y-pet-ct-con-sup-18-sup-f-dg-para-la-evaluacion-de-enfermedad-osea-metastasica-en-pacientes-con-cancer-de-mama-160?cap=discusion-ii>.
- 73- Portal de Salud de la Junta de Castilla y León [Internet]. [citado 9 octubre 2023]. Gammagrafía ósea. Disponible en: <https://www.saludcastillayleon.es/AulaPacientes/es/cuida-salud-16ad6f/pruebas-diagnosticas/pruebas-diagnostico-imagen/pruebas/pruebas-medicina-nuclear/gammagrafia-osea>.
- 74- Gammagrafía ósea - Mayo Clinic [Internet]. [citado 9 octubre 2023]. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es/tests-procedures/bone-scan/about/pac-20393136>.
- 75- Ostos R. Todo sobre la gammagrafía ósea [Internet]. Centro Médico ABC. 2022 [citado 9 octubre 2023]. Disponible en: <https://centromedicoabc.com/revista-digital/todo-lo-que-debes-saber-sobre-la-gammagrafia-osea/>.
- 76- González Castillo, J Estadio patológico nodal como factor predictivo de metástasis óseas en las pacientes con cáncer de mama operadas con disección axilar en el centro quirúrgico del Hospital Oncológico Solón Espinosa Ayala, entre julio 2007 y junio 2012. [Internet]. Quito: UCE; 2019 [citado 9 octubre 2023]
- 77- Repositorioinstitucional.mx. [citado 9 octubre 2023]. Disponible en: https://cicese.repositorioinstitucional.mx/jspui/bitstream/1007/3811/1/tesis_Danna%20Lyn%20Arellano%20Rodriguez_08%20dic%202022.pdf.
- 78- (Cotto JJR, Quinto-Briones RM, Tanca-Camposano JP, Puga-Peña GR, Jaramillo-Feijoo LE. Incidencia de cáncer en el hospital de la SOLCA Guayaquil. *Revista Cubana de Medicina General Integral* [Internet]. 8 de agosto de 2019 [citado 9 octubre 2023];35(2). Disponible en: <https://revmgi.sld.cu/index.php/mgi/article/view/783>.

- 79- Carcinoma micropapilar invasivo de la mama: una neoplasia poco frecuente. A propósito de un caso [Internet]. [citado 9 octubre 2023]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-897X2018000100015.
- 80- Is breast cancer more common on the left side? | MD Anderson Cancer Center [Internet]. [citado 9 octubre 2023]. Disponible en: <https://www.mdanderson.org/cancerwise/is-breast-cancer-more-common-on-the-left-side.h00-159621012.html>.
- 81- Jorge LR, Rodríguez MA, Puerto IM, Llombart-Bosh A. Factores pronósticos morfológicos determinantes en las metástasis a distancia en los carcinomas mamarios infiltrantes. Acta Médica del Centro. el 2 de julio de 2018;12(3):250–61.
- 82- Lugano R, Ramachandran M, Dimberg A. Tumor angiogenesis: causes, consequences, challenges and opportunities. Cell Mol Life Sci. mayo de 2020;77(9):1745–70.
- 83- Rodríguez Santiago, C, Salazar Guerra, D Estudio de supervivencia en mujeres con diagnóstico de cáncer de mama que han sido atendidas en el hospital SOLCA de Quito - Ecuador entre los años 2012 y 2017. [Internet]. Quito: UCE; 2019 [citado 9 octubre 2023]
- 84- Chiliguano Arpi, J Índice de metástasis ósea por cáncer de mama valorados por gammagrafía en pacientes mayores de 40 años en el Centro de Especialidad Nuclear "CEN" en el período Julio del 2020 - abril del 2021. [Internet]. Quito: UCE; 2022 [citado 9 octubre 2023] 55 páginas

9.1. Anexos

9.1.1. Anexo a: ficha observacional

FICHA OBSERVACIONAL			
DATOS PERSONALES Y SOCIODEMOGRAFICOS			
NOMBRE	---		
HC	---		
EDAD (Al momento de detección de METs)	---		
Fecha de estudio de Gammagrafía MDP	Enero 2020 – Diciembre 2021		
Estado Civil	Casada	Soltera	No especifica
Número de hijos	No hijos	1 o 2 Hijos	Más de 3 hijos
Antecedentes familiares de CA de mama	Si	No	
INFORMACIÓN RELATIVA A LA LESIÓN - TUMOR			
Localización tumoral	MAMA		
Mama afectada	Derecha	Izquierda	Bilateral
Grado histológico	I	II	III IV
Invasión vascular o linfática del lecho tumoral	Si	No	
INFORMACIÓN RELATIVA AL TRATAMIENTO			
Tipo de cirugía	Mastectomía radical	Tumorectomía	Cuadrantectomía
Tratamiento radioterápico	Si	No	
Quimioterapia	Si	No	
Terapia hormonal	Si	No	
Terapia biológica	Si	No	
HALLAZGOS PATOLÓGICOS DE LA GAMMAGRAFÍA ÓSEA POR SECTORES			
Cabeza	Ninguno	Foco único	Foco múltiple
Tórax	Ninguno	Foco único	Foco múltiple
Columna vertebral	Ninguno	Foco único	Foco múltiple
Pelvis	Ninguno	Foco único	Foco múltiple
Miembros superiores	Ninguno	Foco único	Foco múltiple
Miembros inferiores	Ninguno	Foco único	Foco múltiple

9.1.2. Anexo b: operacionalización de variables

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DIMENSIÓN	TIPO	ESCALA
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento de un ser humano.	Número de años cumplidos.	Cuantitativa Discreta	28-37 38-47 48-57 58-64
Número de Hijos	El número total de niños nacidos vivos a lo largo del ciclo de vida de la madre.	Cantidad de hijos.	Cuantitativa Discreta	No tiene 1-2 hijos 3 o + hijos
Antecedentes Familiares	Un historial de los lazos familiares, así como de sus antecedentes médicos.	Antecedentes familiares de carcinoma mamario.	Cualitativa Dicotómica	Si No
Tipo Histológico Cáncer	Rasgos característicos del carcinoma mamario.	Cáncer de tipo invasivo o no invasivo.	Cualitativa Nominal	C. Ductal invasivo C. Lobulillar invasivo C. Metaplasico C. Micropapilar
Mama afectada	Glándula mamaria que sufre del padecimiento.	Lado mamario de afección.	Cualitativa Discreta	Derecha Izquierda Bilateral
Grado Histológico	Descripción tumoral en relación a la anormalidad celular.	Grado de anormalidad celular.	Cualitativa Nominal	Grado I Grado II Grado III Grado IV
Invasión Linfática/Vascular	La extensión tumoral llega a estructuras linfáticas o vasculares.	Existe o no invasión tumoral.	Cualitativa Dicotómica	Si No
Tipo Cirugía	Cirugía empleada para la extirpación del tumor.	Cirugía realizada en base a la extensión tumoral.	Cualitativa Nominal	Mastectomía radical Tumorectomía Cuadrantectomía
Tipo Tratamiento	Mecanismo empleado para mejor estado físico del paciente.	Tratamiento en base a las necesidades del paciente.	Cualitativa Nominal	Tratamiento Radioterapéutico Terapia Hormonal Terapia Biológica
Ubicación de la Lesión	Zona donde se aloja la lesión.	Zona de lesión en esqueleto axial o apendicular.	Cualitativa Nominal	Cabeza Tórax Columna Vertebral Pelvis Miembros Superiores Miembros

			Inferiores
--	--	--	------------

9.1.3. Anexo c: oficio de autorización



UNIVERSIDAD DE CUENCA
 COMITÉ DE BIOÉTICA EN INVESTIGACIÓN DE LA SALUD
 FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
 COMISIÓN DE INVESTIGACIÓN DE LA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
 COMISIÓN DE INVESTIGACIÓN DE POSTGRADO
 COMISIÓN DE TITULACIÓN DE TESIS DE PREGRADO

Cuenca 26 de abril, 2023

Dr. Raúl Alvarado Corral
 Director del instituto del cáncer Solca-Cuenca

De nuestras consideraciones

Yo **Osmar Jholaus Rosero Arteaga** con CI: 0107357535 y **Romel Steven Córdova Cabrera** con CI : 0302287644 , egresados de la carrera de **IMAGENOLOGÍA** de la Universidad de Cuenca nos dirigimos a usted con el fin de que nos permita el acceso a la información requerida para el análisis estadístico de nuestro tema de tesis denominado: "Prevalencia de lesiones óseas metastásicas diagnosticadas mediante Gammagrafía MDP en pacientes con cáncer de mama confirmado en el Instituto de Cáncer Solca, Cuenca durante el periodo Enero 2020 – Diciembre 2021, el cual fue aprobado previamente por el departamento de titulación de la universidad a manera de anteproyecto de tesis. El mismo que estará dirigido por el Dr. Wilson Esteban León Bueno, jefe del departamento de Medicina Nuclear de la misma institución.

Agradecemos de antemano su amable atención y esperamos una respuesta favorable.

Atentamente,

Osmar Jholaus Rosero Arteaga
 CI: 0107357535

ROMEL CORDOVA
 Romel Steven Córdova Cabrera
 CI:0302287644 4-14-2023

Docencia
Investigación

*Autorizado
 realizar estudio*

Dr. Andrés Andrade
JEFE DE DOCENCIA

Pos/05/2023
occurrencia

952L

9.1.4. Anexo d: carta de interés institucional



Carta de interés institucional para estudios observacionales, estudios de intervención y ensayos clínicos en seres humanos

Por medio de la presente manifiesto que el proyecto titulado: **“Prevalencia de lesiones óseas metastásicas diagnosticadas mediante Gammagrafía MDP en pacientes con cáncer de mama confirmado en el Instituto de Cáncer Solca, Cuenca durante el periodo Enero 2020 – Diciembre 2021”**, es de interés institucional por los resultados que se pueden generar de este proyecto para el **Instituto del Cáncer Solca Cuenca – Ecuador**, tomando en cuenta que no existe estudios previos relacionados a la investigación y análisis en procedimientos de Gammagrafía Ósea.

Informo también que la participación del **Instituto del Cáncer Solca Cuenca – Ecuador**, es libre y voluntaria; y, que en caso de solicitar datos anonimizados o seudonimizados el **Instituto del Cáncer Solca Cuenca – Ecuador** cuenta con la capacidad de entregar los datos de manera anonimizada o seudonimizada según lo establecido en la Ley Orgánica De Protección De Datos Personales.

Además, los investigadores han manifestado que cuentan con los insumos necesarios para la ejecución del proyecto de Investigación. Por tanto, el **Instituto del Cáncer Solca Cuenca – Ecuador**, no contempla algún tipo de financiamiento para el desarrollo de este estudio.

Se aclara que este documento no constituye la autorización, ni la aprobación del proyecto, o del uso de insumos o recursos humanos de la institución. Además, se informa que una vez que la investigación sea aprobada por un Comité de Ética de Investigación en Seres Humanos autorizado por el Ministerio de Salud Pública, el Investigador principal podrá solicitar los datos de los sujetos de estudio o datos de salud anonimizados o seudonimizado, debiendo adjuntar el protocolo de investigación aprobado y la carta de aprobación emitida por el CEISH.

En caso de que el investigador requiera de talento humano o insumos de un establecimiento público sanitario para la ejecución de un proyecto de investigación, debe suscribir un convenio según como lo determine establecimiento público sanitario, en base a lo establecido en el Acuerdo Ministerial No. 00011 -2020, “Reglamento de suscripción y ejecución de convenios del MSP”, publicado en Registro oficial – Edición especial No. 590 de 20 de mayo de 2020. Cabe señalar que el proyecto de investigación previo a la suscripción del convenio deberá contar con la aprobación de un CEISH aprobado por MSP.

Cuenca, 12 de junio del 2023

Dr. Andrés Andrade

Jefe de Docencia del Instituto del Cáncer Solca Cuenca - Ecuador

Dr. Andrés Andrade Galarza
 ESPECIALISTA EN ONCOLOGÍA CLÍNICA
 MSP: 0103784013
 @ENESOCYT: 078194626