



TESIS DE DOCTORADO PRO.IN.BIO.

UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA ORIENTAL DEL URUGUAY

Valor de la centellografía con ^{99m}Tc -Glucarato en la evaluación de pacientes con enfermedades neoplásicas

DR. JUAN PABLO GAMBINI GONZÁLEZ

Orientadores: Prof. Dr. Omar Alonso
Prof. Agda. Dra. Lucía Delgado
Prof. Agdo. Dr. Eduardo Savio

Julio 2010

AGRADECIMIENTOS

A mi familia que me ha acompañado durante el desarrollo de esta Tesis y que siempre me ha alentado y apoyado para llevarla adelante.

A mis orientadores, Dres. Omar Alonso, Lucía Delgado y Eduardo Savio, por compartir su tiempo y conocimiento haciendo posible la interacción interdisciplinaria. Quisiera agradecer especialmente el apoyo y amistad del Dr. Alonso en el desarrollo de esta Tesis.

A mis amigos Dres. Pablo Cabral y Thomas Quinn por su amistad y apoyo intelectual.

A mis colegas Dres. Juan Carlos Hermida y Adriana Quagliata por su colaboración y amistad.

A los TRI Margarita Nuñez, Jorge Cánepa, Andrea López, Patricia Andruskevicius, Sergio Rodríguez, Amalia Cardoso, Alexandra Gioia, Lic. en Enfermería Eugenia De Marco y al resto de los compañeros del Centro de Medicina Nuclear. También a los Dres. Rodrigo Fresco, Javier Noble, Ricardo D' Alhora, Martín Lafferranderie, Guianeya Santander y a Marcelo Fernández que me han acompañado y colaborado en el desarrollo de esta Tesis.

Al Programa para la Investigación Biomédica (Pro.In.Bio.), a la Fundación Manuel Pérez y a la Comisión Sectorial de Investigación Científica de la Universidad de la República (C.S.I.C.) que han brindado su apoyo para llevar adelante esta Tesis.

Valor de la centellografía con ^{99m}Tc -Glucarato en la evaluación de pacientes con enfermedades neoplásicas

La presente Tesis ha dado lugar a las siguientes publicaciones, premios y comunicaciones científicas:

Publicaciones

1. **Gambini, JP**; Cabral, P; Alonso, O; Savio, E; Figueroa, SD, Zhang, X; Ma, L; Deutscher, S; Quinn, TP. Evaluation of ^{99m}Tc -Glucarate as a breast cancer imaging agent in a xenograft animal model. *Nuclear Medicine Biology*, 2011 Feb; 38(2):255-60
2. **Gambini JP**, Nuñez M, Cabral P, Lafferranderie M, Noble J, Corchs E, D'Albora R, Savio E, Delgado L, Alonso O Evaluation of patients with head and neck cancer by means of ^{99m}Tc -Glucarate. *J Nucl Med Technol*. 2009 Dec; 37(4):229-32.
3. **Gambini, JP**; Quinn TP; Nuñez, M; Cabral, P; Zhang X; Figueroa, S; Ma, L; Fresco, R; Santander, R; Lafferranderie, M; Piuma, L; Cánepa, J; López, A; Vila, R; D'Albora, R; Delgado, L; Savio, E; Deutscher, SL; Alonso, O. ¿Es el ^{99m}Tc -Glucarato un trazador de necrosis tumoral? Comparación con ^{18}F -FDG-PET en un modelo animal de cáncer de mama y experiencia clínica preliminar en pacientes con patología oncológica. *Alasbimn Journal* 10 (40): April 2008. Article N° AJ40-2. http://www.alasbimnjournal.cl/alasbimn/index.php?option=com_content&task=category§ionid=15&id=69&Itemid=147
4. Alonso, O; **Gambini, JP**; Zhang, X; Cabral, P; Figueroa, S; Deutscher, SL; Santander, G; Kumar, S; Lopez, A; Delgado, L; Savio, E; Quinn TP. Is Tc-99m Glucarate a Tracer of Tumor Necrosis? Comparison with F-18 FDG PET in a Breast Cancer Model and Preliminary Clinical Evaluation Proceedings International Conference on Clinical *PET and Molecular Nuclear Medicine* (IPET-2007)
5. **Gambini, JP**; Cabral, P; Santander, G; Canepa, J; Andruskevicius, P; Piuma, L; Savio, E; Delgado, L; Quagliata, A; Alonso, O. ^{99m}Tc -Glucarate as a potential novel tracer of lung cancer lesions. *Alasbimn Journal* 9 (34): October 2006. http://www2.alasbimnjournal.cl/alasbimn/CDA/sec_b/0,1206,SCID%253D18543,00.html

Premios

1. Noble, J, **Gambini, JP**, Corchs, E, Nuñez, M, Quagliata, A, Cabral, P, Vila, R, Lafferranderie, M, D'Albora, R, Fresco, R, Savio, E, Delgado, L, Alonso, O. **Primer premio**, categoría póster VII Congreso Uruguayo de Imagenología, 2009. Fusión mediante software de Imágenes SPECT CT en la evaluación de pacientes oncológicos.
2. **Gambini, JP**; Quinn, TP; Nuñez, M; Cabral, P; Zhang, X; Figueroa, S; Ma, L; Fresco, R; Santander, G; Laferranderie, M; Piuma, L; Cánepa, J; López, A; Vila, R; D'Albora, R; Delgado, L; Savio, E; Deutscher, SL; Alonso, O. ¿Es el ^{99m}Tc -Glucarato un trazador de necrosis tumoral? Comparación con ^{18}F -FDG-PET en un modelo animal de cáncer de mama y experiencia clínica preliminar en pacientes con patología oncológica. **Trabajo ganador del premio "Julio Kiefer" al Investigador Joven en el XXI Congreso de la ALASBIMN Bolivia diciembre 2007.**
3. Lafferanderie, M; **Gambini, J.P.**; Alonso, O; D'Albora, R. Evaluación de tumores de cabeza y cuello con nuevos radiofármacos: ^{99m}Tc -Glucarato. **Premio al mejor trabajo libre del 4^{to} Congreso de ORL, 2007.**

Comunicaciones a Congresos

1. Cabral, P; Savio, E; **Gambini, J.P.**; Alonso, O; Trindade, V; Nieto, E; Fernandez, M; Leon, E. "Desarrollo de un juego de reactivos de ^{99m}Tc -Glucarato y evaluación de un modelo animal con tumor espontáneo" 1^{er} Congreso Chileno de Medicina Nuclear, 2004.
2. **Gambini JP**, Fernandez M, Cabral P, Paolino A, Piuma L, Pacheco JP, Alonso O, Savio E. Evaluación de ^{99m}Tc -Glucarato para el diagnóstico de tumores de mama en rata inducidos con nitrosometilurea. XI Jornadas de la Sociedad Uruguaya de Biociencias, 2005.
3. **Gambini, JP**, Cabral, P, Piuma, L, Cánepa, J, Andruskevicius, P, Santander, G, García Fontes, M, Delgado, L, Savio, E, Alonso, O. ^{99m}Tc -Glucarato como trazador tumoral en pacientes portadores de cáncer de pulmón y de mama. XX Congreso Asociación Latinoamericana de Sociedades de Biología y Medicina Nuclear, 2005.

4. **Gambini, JP**, Cabral, P, Santander, G, Fresco, R; Canepa, J; López, A; Cardozo, A; Piuma, L; Quagliata, A; Savio, E; Delgado, L; Alonso, O. Case report: ^{99m}Tc Glucarate as a potencial novel tracer of breast cáncer lesions. 2º Congreso Chileno de Medicina Nuclear, 2006.
5. **Gambini, JP**, Cabral, P, Santander, G, Fresco, R; Canepa, J; López, A; Cardozo, A; Hermida, JC, Piuma, L; Quagliata, A; Savio, E; Delgado, L; Alonso, O. ^{99m}Tc -Glucarato como posible trazador de lesiones de cancer de mama. 2º Congreso Uruguayo de Medicina Nuclear. 2006.
6. Quinn, TP, Zhang, X, **Gambini, JP**, Kumar, S, Figueroa, S, Savio, E, Alonso, O, Cabral, P, Deutscher, SL. Tumor micro-environment effects on breast cancer imaging with ^{18}F -FDG, ^{99m}Tc -Glucarate and ^{111}In -DOTA-KCCYSL. The Fourth International Conference on "Tumor microenvironment: progression, therapy and prevention" Florence, Italy, 2007.
7. Alonso, O; **Gambini, JP**; Zhang, X; Cabral, P; Figueroa, S; Deutscher, SL; Santander, G; Kumar, S; Lopez, A; Delgado, L; Savio, E; Quinn, TP. Is Tc-99m Glucarate a Tracer of Tumor Necrosis? Comparison with F-18 FDG PET in a Breast Cancer Model and Preliminary Clinical Evaluation. International Conference on Clinical PET and Molecular Nuclear Medicine (IPET-2007), Bangkok, Thailand, 10-14 November 2007.
8. **Gambini, JP**; Quinn, TP; Nuñez, M; Cabral, P; Zhang, X; Figueroa, S; Ma, L; Fresco, R; Santander, G; Laferranderie, M; Piuma, L; Cánepa, J; López, A; Vila, R; D'Albora, R; Delgado, L; Savio, E; Deutscher, SL; Alonso, O. ¿Es el ^{99m}Tc -Glucarato un trazador de necrosis tumoral? Comparación con ^{18}F -FDG-PET en un modelo animal de cáncer de mama y experiencia clínica preliminar en pacientes con patología oncológica. XXI Congreso Asociación Latinoamericana de Sociedades de Biología y Medicina Nuclear, 2007.
9. Alonso O, **Gambini JP**, Nuñez M, Cabral P, Fresco R, Noble, Corchs E, Santander G, Laferranderie M, Piuma L, Martinez E, Vila R, D'Albora R, Savio E, Delgado L. Preliminary evaluation with co-registration and fusion of SPECT and CT images using ^{99m}Tc -Glucarate as a tumor-seeking radiopharmaceutical. European Society Nuclear Medicine Annual Congress 2008, Munich Alemania.

10. **Gambini, JP**; Cabral, P; Nuñez, M; Martínez, E; Vila, R; Lafferanderie, M; D'Albora, R; Canepa, J; Cardoso A; Andruskevicius P; Gioia A; Savio, E; Alonso, O. Evaluación del ^{99m}Tc -Glucarato en tumores de cabeza y cuello. 3^{er} Congreso Uruguayo de Medicina y Biología Nuclear, 2008.
11. Noble, J, **Gambini, JP**, Corchs, E, Nuñez, M, Quagliata, A, Cabral, P, Vila, R, Lafferranderie, M, D'Albora, R, Fresco, R, Savio, E, Delgado, L, Alonso, O. Fusión mediante software de Imágenes SPECT CT en la evaluación de pacientes oncológicos. VII Congreso Uruguayo de Imagenología, 2009.
12. **Gambini, JP**, Nuñez, M, Quagliata, A, Cabral, P, Vila, R, Noble, J, Corchs, E, Savio, E, Delgado, Lucía, Alonso, O. Evaluación de pacientes oncológicos con radiofármacos de ^{99m}Tc mediante software de fusión de imágenes SPECT-CT. XXII Congreso de Alasbimn Cartagena de Indias, Colombia. Alasbimn Journal Year 12, Number 46, October 2009.

Valor de la centellografía con ^{99m}Tc-Glucarato en la evaluación de pacientes con enfermedades neoplásicas

1. Introducción

2. ^{99m}Tc-Glucarato

3. Cáncer

3. 1. Cáncer de Pulmón

3. 2. Cáncer de Mama

3. 3. Cáncer de Cabeza y Cuello

4. Imágenes moleculares híbridas

4. 1. SPECT-CT

5. Material y Métodos

5. 1. Estudios Preclínicos

5.1.1. Composición del kit, marcado y control de calidad

5.1.2. Estudios en Animales

5.1.2.1. Ratones CD1 normales

5.1.2.2. Ratones CD1 portadores de tumor de mama espontáneo.

5.1.2.3. Ratas con tumor de mama inducido con NMU

5.1.2.4. Ratones SCID trasplantados con cáncer de mama humano MDA-425

5. 2. Estudios Clínicos

6. Resultados

6. 1. Estudios Preclínicos

6.1.1. Composición del kit, marcado y control de calidad

6.1.2. Estudios en Animales

6.1.2.1. Ratones CD1 normales y portadores de tumor de mama espontáneo

6.1.2.2. Ratas con tumor de mama inducido con NMU

6.1.2.3. Ratones SCID trasplantados con cáncer de mama humano MDA-425

6.2. Estudios Clínicos

6.2.1. Cáncer de Mama

6.2.2. Cáncer de Pulmón

6.2.3. Cáncer de Cabeza y Cuello

7. Discusión y Perspectivas

7.1. Estudios Preclínicos

7.1.1. Marcación y biodistribución

7.1.2. Imagenología

7.2. Estudios Clínicos

7.2.1. Cáncer de Mama

7.2.2. Cáncer de Pulmón

7.2.3. Cáncer de cabeza y cuello

8. Conclusiones

Valor de la centellografía con ^{99m}Tc -Glucarato en la evaluación de pacientes con enfermedades neoplásicas

1. Introducción

La imagenología molecular comprende la visualización, caracterización y medida de procesos biológicos a nivel molecular y celular en seres humanos u otros seres vivos (1). Para ello genera imágenes 2 ó 3 D teniendo la posibilidad de cuantificar las variaciones que ocurren en el tiempo. Las técnicas usadas incluyen imágenes obtenidas mediante el empleo de radioisótopos, de resonancia magnética, de espectroscopia de resonancia magnética nuclear, de imágenes ópticas, de ultrasonido y otras. La Medicina Nuclear es la especialidad que utiliza para el diagnóstico imágenes obtenidas mediante la administración de sustancias radiactivas, las cuales se incorporan a las rutas metabólicas del organismo. Estas técnicas de imagen son intrínsecamente moleculares, y su uso clínico en la actualidad está ampliamente extendido, validado y aceptado. Estas herramientas son de fundamental importancia para caracterizar los distintos eventos que ocurren en el desarrollo tumoral. Es así que se puede considerar que los diversos genotipos de las células tumorales son manifestación de al menos seis alteraciones esenciales en la fisiología celular que colectivamente dictan el crecimiento tumoral (Figura 1) (2) los cuales son posibles de ser estudiadas mediante imagenología molecular:

1. Autosuficiencia de señales de crecimiento.
2. Insensibilidad a las señales de inhibición del crecimiento.
3. Evasión de la muerte celular programada (apoptosis).
4. Potencial replicativo ilimitado.
5. Angiogénesis sostenida.
6. Evasión tisular y metástasis.

Además las células tumorales producen energía mediante una alta tasa de glicólisis seguida por fermentación ácida láctica en el citosol aún en presencia de oxígeno. Este fenómeno se denomina efecto Warburg (3). Las células tumorales de crecimiento rápido poseen altas tasas de glicólisis que son hasta 200 veces superiores que aquellas presentes en los tejidos normales. Por lo tanto para cubrir sus necesidades de energía, las células tumorales necesitan

aumentar la captación de glucosa. Para ello poseen una expresión aumentada de los transportadores de glucosa (GLUT1) así como un aumento de la actividad hexoquinasa (especialmente la HK2). Estas observaciones sentaron las bases para el desarrollo de un análogo de la glucosa marcado con ^{18}F Fluor, el cual es un emisor de positrones, dando lugar a la 2- ^{18}F -deoxi-glucosa (^{18}FDG). La ^{18}FDG es incorporada a la célula a través de los transportadores de glucosa donde posteriormente es fosforilada por la hexoquinasa. A pesar de que la glucosa puede ser metabolizada, la ^{18}FDG fosforilada queda atrapada en la célula en proporción a la tasa metabólica (Figura 2). Esto permite realizar imágenes mediante tomografía de emisión de positrones (PET) de la distribución del consumo de glucosa en el organismo. Pero si bien el PET con ^{18}FDG es fundamental en el diagnóstico y la planificación de la terapia de los pacientes oncológicos (4), el desarrollo de radiotrazadores basados en el $^{99\text{m}}\text{Tc}$ constituyen una alternativa interesante debido a su bajo costo y mayor disponibilidad. El $^{99\text{m}}\text{Tc}$ es un radionucleido emisor gamma puro producido a partir de un generador de ^{99}Mo , que presenta una energía de 140 KeV (en el rango de máxima sensibilidad de los detectores de una gama-cámara) y un período de semidesintegración físico de 6 hs. Asimismo la existencia de generadores de $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$, permite la disponibilidad permanente a bajo costo del radionucleido en cualquier Servicio de Medicina Nuclear. Además, mediante el empleo de fusión de imágenes es posible co-registrar las imágenes funcionales provistas por la tomografía de emisión de fotón único (SPECT) con las estructurales provistas por la tomografía computada (CT) o resonancia magnética obteniendo de esta forma información complementaria a la obtenida de cada estudio por separado. Es así que el objetivo de esta tesis es avanzar en el conocimiento de la biología tumoral mediante el empleo de la imagenología molecular para lo cual se realizará la formulación de un kit de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Glucarato se valorará preclínica y clínicamente dicho radiotrazador en tumores de mama, pulmón y cabeza y cuello, asociando fusión de imagen SPECT-CT por software.

2. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Glucarato

El Glucarato es un producto normal del metabolismo del ácido D-glucurónico (Figura 3). Es un ácido dicarboxílico de 6 carbonos de bajo peso molecular que es excretado en la orina en cantidades de hasta 10 mg por día. Se lo ha empleado por años como estabilizador de las inyecciones de gluconato de calcio y presenta efectos quimioprotectores demostrados (5). El Glucarato es capaz de ser marcado con perteneciato de sodio, dando lugar a $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Glucarato (6). Mediante el empleo de estudios de centrifugación Rammohan et al. (7) y Narula et al. (8)

informaron que el ^{99m}Tc -Glucarato se encuentra casi exclusivamente en la fracción nuclear y que se une a las histonas del miocardio necrótico. Las células lesionadas de forma aguda presentan una pérdida de integridad de su membrana plasmática lo cual permite el ingreso y difusión intracelular del ^{99m}Tc -Glucarato, el cual mediante su carga negativa se une a las histonas cargadas positivamente (9). Otra confirmación de dicho mecanismo se observó en el miocardio lesionado por apoptosis, en el cual no se ha demostrado un aumento de la captación de ^{99m}Tc -Glucarato, esto indicaría que en las células que no presenten ruptura de membrana e histonas expuestas no ocurriría dicha unión (10-12) (Figura 4). Las principales aplicaciones que se han descrito para el ^{99m}Tc -Glucarato se encuentran en el área cardiológica y oncológica. Es así que evidencia aportada por ensayos clínicos y estudios experimentales demuestran que el ^{99m}Tc -Glucarato es muy sensible a la necrosis de los miocitos y esta puede ser visualizada casi inmediatamente luego de su inyección (13-16). Existen antecedentes relevantes en la bibliografía acerca del uso de este radiofármaco como agente de diagnóstico en la evaluación del infarto de miocardio (17,18). A modo de ejemplo Mariani et al. (18) realizaron un ensayo clínico en 28 pacientes, demostrando una clara captación en el área infartada a las tres horas, y persistencia en imágenes adquiridas a las 23 horas postinyección. En dicho estudio se observó que el ^{99m}Tc -Glucarato se localiza en las zonas de necrosis miocárdica aguda cuando se le inyecta dentro de las 9 horas del comienzo del infarto. En este estudio se inyectaban i/v en bolo 900-1110 MBq. Estudios farmacocinéticos preliminares en humanos indican que la actividad en la sangre decrece a menos de 30% de la actividad inicial a las 2 horas y a menos de 20 % a las 4 horas. Posee una rápido clearance de la sangre y una importante eliminación renal. Luego de 24 horas solamente el hígado y el riñón poseen rastros de actividad (19). En la esfera oncológica se ha descrito que el ^{99m}Tc -Glucarato es transportado hacia el interior celular por un transportador de fructosa dado su similitud estructural con la fructuosa (20) (Figura 4). Es de destacar que la captación celular de ^{99m}Tc -Glucarato no se encuentra relacionada con la expresión de la proteína MRP-1 vinculada al fenotipo de resistencia multidroga (21,22). También se observó en una línea celular tumoral de leucemia que el ^{99m}Tc -Glucarato se acumula en mayor cantidad en las células necróticas que en las apoptóticas y que en las células viables (23).

3. Cáncer

El cáncer es la segunda principal causa de muerte, detrás de las enfermedades del aparato circulatorio (24) (Figura 5). Se estima que a lo largo del siglo XXI, el cáncer será la principal causa de muerte en los países desarrollados. La incidencia de cáncer en el Uruguay a nivel mundial lo ubica en la quinta posición en hombres y en séptima posición mujeres (25) (Figura 6). Las principales localizaciones de cáncer en el Uruguay en cuanto a incidencia en el hombre corresponden a próstata, pulmón y colo rectal y en la mujer a mama, colo rectal y cervix. (26) (Figura 7). Por otro lado si consideramos la mortalidad observamos que en el Uruguay las localizaciones más frecuentes en hombres corresponden a pulmón, próstata y colo rectal, mientras que en las mujeres es mama, colo rectal y pulmón (27) (Figura 8). Se ha observado un descenso de la mortalidad en los pacientes oncológicos, tanto en hombres como en mujeres (24) (Figura 9), entre los factores responsables se encuentran la educación de la población, la detección precoz y los nuevos avances terapéuticos.

3.1. Cáncer de mama

El cáncer de mama en nuestro país posee una incidencia global de 76 por 100.000 mujeres, distribuyéndose aproximadamente con 1000 casos anuales en Montevideo y 800 en el interior. La tasa ajustada de mortalidad por edad es de 23.22 por 100.000, alcanzando alrededor de 620 muertes anuales por la enfermedad (24). A pesar de que la incidencia de cáncer de mama continua aumentando, su mortalidad ha descendido en los últimos años (28,29). Este hecho ha sido atribuido al diagnóstico precoz y a tratamientos mas efectivos (29). Los adenocarcinomas dan cuenta del 80% de los canceres de mama, 5-10% corresponden al carcinoma lobular y 5% a carcinomas medulares. Otras variedades menos frecuentes corresponden al carcinoma de mama inflamatorio (1-3%), carcinoma tubular (2%) y enfermedad de Paget (1%). De los adenocarcinomas, aproximadamente 20% se diagnostican en estadios precoces de carcinoma intraductal, llamado carcinoma ductal in situ (DCIS). La estadificación tumoral se realiza mediante el TNM de la AJCC. Los estudios imagenológicos juegan un rol importante en la detección, diagnóstico, estadificación y evaluación de la respuesta al tratamiento en el cáncer de mama. La mayoría de los cánceres primarios son detectados mediante examen físico o mamografía durante screening / detección precoz o en la evaluación de una lesión mamaria clínica (30). La mamografía es la primera modalidad de imagen para el screening, detección, y diagnóstico del cáncer de mama (31). Los métodos basados en el empleo de radionucleido participan de la estadificación y

evaluación de la respuesta al tratamiento. La elección del abordaje terapéutico depende de la extensión tumoral y del perfil biológico (expresión de receptores hormonales y de HER2) al momento del diagnóstico, comorbilidades y preferencias del paciente. En caso de pacientes con enfermedad precoz el tratamiento es la escisión quirúrgica con o sin radioterapia seguido de terapia sistémica adyuvante (32). Para pacientes con cargas tumorales mayores, particularmente con cáncer de mama localmente avanzado (tumor primario grande o enfermedad axilar avanzada sin metástasis distantes aparentes clínicamente) se puede administrar terapia sistémica antes que la terapia local (terapia neoadyuvante) (33). Debido a que el cáncer de mama que es metastático mas allá de los ganglios regionales (estadio IV) es raramente curado, la terapia sistémica es el tratamiento primario para la enfermedad metastásica, con tratamiento locoregional reservado para el control de los síntomas y usado posiblemente en algunos pacientes con enfermedad metastásica limitada que puedan lograr una remisión prolongada (34). En el caso de pacientes con tumores positivos para receptores hormonales y HER2, la hormonoterapia y las terapias antiHER2 pueden formar parte del tratamiento sistémico (35)

3.2. Cáncer de pulmón

El cáncer de pulmón es la primera causa de muerte por cáncer en el mundo. En nuestro país, es el cáncer más frecuente en hombres y la primera causa de muerte por cáncer, siendo responsable de más de 1300 muertes por año considerando ambos sexos (36). Por sus connotaciones pronósticas y terapéuticas, se reconocen dos grandes variedades histológicas: cáncer de pulmón de células no pequeñas (CBPNCP) y a células pequeñas (CBPCP). El CBPNCP representa el 80% de la patología neoplásica pulmonar, reconociéndose diversas variedades siendo las principales la escamosa, el adenocarcinoma y de células grandes. Aproximadamente 60% de los pacientes diagnosticados de cáncer de pulmón fallecen en menos de 1 año del diagnóstico, 75% muere en los 2 años siguientes y la sobrevida a 5 años para todos los estadios de cáncer de pulmón es de solo 15%. Estos datos reflejan el hecho de que la mayoría de los casos se presentan en estados avanzados. Sin embargo, si se diagnostica precozmente es posible alcanzar una sobrevida significativamente superior. Así, se ha demostrado que la resección quirúrgica de un nódulo pulmonar solitario posee una sobrevida a 5 años del 40-80% (37, 38). Los trabajos de detección precoz a nivel poblacional (screening) no han demostrado una reducción de la mortalidad. La aparición del PET con ¹⁸FDG ha modificado sustancialmente el manejo de estos pacientes, pudiendo contribuir al diagnóstico positivo (nódulo pulmonar solitario), la evaluación de la extensión lesional y la

reestadificación. Por otra parte, podría ser útil en la valoración de la respuesta al tratamiento. La estadificación del cáncer de pulmón se hace a través de la clasificación Tumor, Nodo, Metástasis (TNM) de la American Joint Committee on Cancer (AJCC). La cirugía curativa es el tratamiento de elección para pacientes con estadio IA y IB, sin embargo aquellos pacientes con estadio precoz inoperable se les puede realizar un intento de cura mediante radioterapia. La cirugía en combinación con la quimioradioterapia puede ser realizada hasta el estadio IIIA. Para los estadios IIIB el tratamiento es la radioquimioterapia y en el estadio IV el tratamiento sistémico es el pilar del tratamiento y está destinado a la paliación (39).

3.3. Cáncer de cabeza y cuello

Las neoplasias de cabeza y cuello constituyen el 5% de las neoplasias del organismo. El cáncer de cavidad oral y orofaringe es la séptima causa en incidencia en nuestro país, con una tasa ajustada por edad a la población mundial estándar de 13,0/100.000 (40). Se presenta con una clara diferenciación por sexo siendo en hombres de 6,1 por 100.000 habitantes y en el caso de las mujeres de 0,9 por 100.000 habitantes. El carcinoma escamoso (CECC) constituye el tipo histológico en el 95% de las neoplasias localizadas a ese nivel. Las tumoraciones de cabeza y cuello pueden dividirse basados en su sitio de origen en varias categorías: labio y cavidad oral, nasofaringe, laringe, hipofaringe, senos paranasales y glándulas salivales mayores. El diagnóstico de los tumores de cabeza y cuello se realiza mediante una combinación de la historia clínica, examen físico, nasofaringoscopia y laringoscopia con biopsias dirigidas o mediante aspiración percutánea con aspiración con aguja fina de masas clínicamente palpables o de ganglios. La panendoscopia (laringoscopia, esofagoscopia y posiblemente broncoscopia) puede ser necesaria para revelar la extensión real del tumor. También se realiza valoración mediante CT o RMN para valorar en forma no invasiva el tumor. El PET CT con ¹⁸FDG se emplea en la estadificación inicial de pacientes con enfermedad III/IV y en la evaluación de extensión lesional de pacientes con sospecha o confirmación de recaída. La estadificación de estos pacientes se realiza según el TNM de la AJCC lo cual es esencial para poder categorizar el tumor primario, proveer de información pronóstica y para planificar la terapia adecuada. La terapia de los tumores de cabeza y cuello depende de la estadificación y en general comprenden una combinación de cirugía, radioterapia y quimioterapia.

4. Imágenes moleculares híbridas

La Medicina Nuclear mediante el empleo del SPECT permite el diagnóstico de procesos fisiológicos o fisiopatológicos proveyendo de imágenes que presentan una alta relación entre el área de interés y la actividad de fondo. Es así que destaca por su alta especificidad pero carece de una adecuada relación anatómica. Para mejorar este aspecto y poder identificar mejor los procesos funcionales observados con los procedimientos de medicina nuclear, se han empleado diversas técnicas para corregistrar el centellograma con otras modalidades estructurales de imagen. Los orígenes de la fusión de imágenes comienzan con la comparación visual del estudio funcional con el morfológico exhibidos uno al lado del otro. Actualmente la posibilidad de realizar fusión de imágenes funcionales con las estructurales ha producido una revolución en la Medicina a través del empleo del PET-CT y SPECT-CT empleando diferentes radiotrazadores. Es así que se puede realizar de 2 formas. Una de ellas es mediante el empleo de software que permite llevar a cabo la fusión de las imágenes realizadas en distintos equipos, en tiempos y equipos diferentes. La otra opción es mediante el empleo de equipos que poseen 2 modalidades de imagen y adquieren las imágenes de forma simultánea y secuencialmente sin que el paciente se mueva de la camilla (41) (Figura 10). Es así que la reciente aparición de equipos que permiten el diagnóstico por imágenes moleculares híbridas ha permitido fusionar imágenes realizadas con radiofármacos emisores de fotón único o de positrones con aquellas provenientes de la tomografía axial computada. Dadas las características de esta tecnología, la misma ha tenido un gran impacto en oncología. En este sentido, puede aportar información valiosa para la detección precoz de un tumor primario, su correcta estadificación y evaluación de la respuesta al tratamiento.

4.1. SPECT-CT

Mediante el empleo del SPECT-CT se logra correlacionar las imágenes funcionales con estructuras anatómicas. La adición de la información anatómica aumenta la sensibilidad y especificidad de los hallazgos centellográficos. El amplio espectro de radiotrazadores y su amplia disponibilidad sugieren que el SPECT-CT puede ser complementario al PET-CT (42). En este sentido el desarrollo de nuevos radiofármacos de ^{99m}Tc para la oncología continúa siendo de interés debido a sus ventajas ya enumeradas y a la posibilidad de marcar distintas moléculas que permiten visualizar distintos aspectos de la biología tumoral.

5. Material y Métodos

Vamos a considerar material y métodos empleados para los estudios preclínicos y clínicos. Desde el punto de vista preclínico, se realizó la formulación de un kit de Glucarato para ser marcado con ^{99m}Tc . Además se realizaron estudios de biodistribución e imagen en ratones CD1 normales, ratones portadores de tumores espontáneos de mama, ratas Wistar portadoras de tumor de mama inducido con nitrosometilurea (NMU) y en ratones SCID trasplantados con cáncer de mama humano MDA-435. Desde el punto de vista clínico se realizaron estudios en pacientes portadores de cáncer de pulmón, mama y con tumores de cabeza y cuello. Cabe destacar que los estudios preclínicos contaron con la aprobación de la Comisión Honoraria de Experimentación Animal y estuvieron de acuerdo a las “*Guidelines for the Care and Use of Research Animals establecidas por la Institutional Animal Care and Use Committees*” de “*Harry S. Truman Memorial Veterans Hospital*” y la “*University of Missouri*”. Los estudios clínicos contaron con la aprobación del Comité de Ética del Hospital de Clínicas.

5.1. Estudios Preclínicos

5.1.1. Composición del kit, marcado y control de calidad

La formulación del kit estuvo basada en la publicada por Babbar et al. (43) la cual fue descrita para detectar infarto de miocardio y la realizada por nuestro grupo esta destinada a la esfera oncológica (44,45). La composición de los kits de Glucarato producido constaban de: 12 mg Glucarato mono potásico, 0,1 mg $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, bicarbonato de sodio, ácido acético y ascórbico. Los reactivos en el vial estaban estériles, libre de pirógenos y liofilizado como componentes del kit. La estabilidad de los kits de Glucarato fue estudiada durante un periodo de 6 meses. El ^{99m}Tc -Glucarato se obtuvo luego de adicionar 1 ml de una solución de $^{99m}\text{TcO}_4^-$ (370 – 1110 MBq, pH 8) obtenida de un generador de $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ (Tecnonuclear) al kit de Glucarato. Posteriormente, se agitaba el kit por 1 minuto y se mantenía a temperatura ambiente por 20 minutos, luego de lo cual se ajustaba el pH a 7- 7,5 mediante la adición de 200 μL de HCl (0.1N). La pureza radioquímica fue valorada por los siguientes métodos: fase estacionaria dada por papel Whatman N° 1, fase móvil dada por acetona y NaCl 0,9% (sistema I y II). En el primer sistema el ^{99m}Tc -Glucarato y el ^{99m}Tc coloide permanecían en el origen mientras que el ^{99m}Tc pertecneciato se movía cerca del frente del solvente. En el segundo sistema, usando solución salina como solvente, el ^{99m}Tc coloide permanecía en el origen mientras que el ^{99m}Tc -Glucarato y el ^{99m}Tc pertecneciato migraban cerca del frente del solvente.

5.1.2. Estudios en Animales

5.1.2.1. Ratones CD1 normales

Se realizaron estudios de biodistribución en ratones normales CD1 (peso promedio:30 g). Luego de la administración intravenosa por vena de la cola de 3,7 MBq del ^{99m}Tc -Glucarato los ratones fueron sacrificados mediante tracción cervical a las 1 (n=4) y 3 horas (n=4) post inyección (Tabla 4). Los tejidos y órganos de interés fueron pesados y se les cuantificó la radioactividad en un contador de pozo ORTEC ®. En los estudios de biodistribución la captación de radioactividad en el tumor, órganos y tejidos normales se expresó como porcentaje de la dosis de radioactividad inyectada (%ID) por gramo.

5.1.2.2. Ratones CD1 portadores de tumor de mama espontáneo.

Se realizaron estudios de biodistribución y centellográficos en ratones CD1 adultos portadores de tumores espontáneos de mama (n=6, peso promedio:30 g). Luego de la administración intravenosa por vena de la cola de 3,7 MBq de ^{99m}Tc -Glucarato los ratones fueron sacrificados mediante tracción cervical a las 3 y 6 horas post inyección. Los tejidos y órganos de interés fueron pesados y se les cuantificó la radioactividad en un contador de pozo ORTEC ®. En los estudios de biodistribución la captación de radioactividad en el tumor, órganos y tejidos normales se expresó como porcentaje de la dosis de radioactividad inyectada (%ID) por gramo. Las imágenes centellográficas se realizaron en una gammacámara SOPHA DSX, conectada en serie a un sistema dedicado (Mirage Segami, Columbia, MD). Se obtuvieron imágenes estáticas a las 3 horas post inyección de 3.0 a 3.7 MBq de ^{99m}Tc -Glucarato.

5.1.2.3. Ratas con tumor de mama inducido con NMU

Se indujo cáncer de mama en ratas Wistar hembras (n=15; edad= 50-55 días) mediante la inyección intravenosa a través de la vena de la cola de 5 mg de nitrosometilurea (NMU) disuelto en ácido acético al 3% por cada 100 g de peso en 3 oportunidades (0, 4 y 8 semanas). Posteriormente se le realizaron estudios centellográficos estáticos durante 1 mes de forma semanal a partir de que los tumores eran palpables (semana 9). Para obtener las imágenes las ratas eran anestesiadas con pentotal 20 mg/kg i.p. Las imágenes estáticas se realizaron a las 4 y 6 horas postinyección de 3.0 a 3.7 MBq de ^{99m}Tc -Glucarato. Las imágenes dinámicas se adquirieron cada 2 minutos durante 90 minutos. Posteriormente se analizaron visualmente las

imágenes obtenidas y se dibujaron regiones de interés sobre el tumor y el músculo. Por último se realizó el estudio histológico de los tumores.

5.1.2.4. Ratones SCID trasplantados con cáncer de mama humano MDA-MB-435

La línea celular de carcinoma de mama humano MDA-MB-435 fue proporcionada por la American Type Tissue Culture (Manassas, VA). Las células fueron mantenidas en un cultivo de monocapa en medio RPMI 1640 (Invitrogen, St. Louis, MO) con 10% de FBS y 0,06 mg/mL de gentamicina. Los cultivos se mantuvieron a 37° en una incubadora humificada con CO₂ al 5%. Los estudios con ratones SCID (severely compromised immunodeficiency) trasplantados con cáncer de mama humano MDA-435 fueron realizados en colaboración con la Universidad de Missouri. Se inocularon ratones hembras SCID (Taconic, Hudson, NY) de 4-6 semanas de edad en forma subcutánea en el hombro con 5×10^6 células de carcinoma de mama humano MDA-MB-435. Se realizaron estudios de biodistribución para lo cual se inyectó aproximadamente 5-40 μCi de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Glucarato a través de la vena de la cola del ratón. Los ratones SCID hembras portadores de tumores de mama humano MDA-MB-435 fueron sacrificados mediante tracción cervical a las 0.5, 1, 2, 4 y 24 horas post inyección en número de 4 en cada oportunidad, siendo los tumores y órganos de interés pesados y se les cuantificó la radioactividad en un contador de pozo Wallac Wizard 3. En los estudios de biodistribución la captación de radioactividad en el tumor, órganos y tejidos normales se expresó como porcentaje de la dosis de radioactividad inyectada (%ID) por gramo. Se realizaron estudios de imagen de micro PET-CT, micro SPECT-CT y micro resonancia magnética en 4 ratones SCID trasplantados con cáncer de mama humano MDA-435. A los ratones portadores de tumores se les inyectó con 74 MBq de ^{18}F -FDG y al día siguiente con 37 MBq de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Glucarato. Se realizaron estudios de micro PET-CT a ratones anestesiados 1 hora luego de la inyección de ^{18}F -FDG, mientras que las imágenes con SPECT-CT se realizaron 2 horas luego de la inyección de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Glucarato. Se estudió la biodistribución del $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Glucarato en dichos animales. Las imágenes fueron realizadas en el Biomolecular Imaging Center, empleando un sistema micro SPECT-CT (Siemens Preclinical Solutions) equipado con un colimador pinhole de alta resolución de 2.0 mm, un sistema Mosaic micro-PET de pequeños animales (Philips Medical Systems) y un sistema de micro RM (Varian Inc.). Las imágenes SPECT-CT corregistradas fueron analizadas mediante el software Amira 3.1 (TGS).

5. 2. Estudios Clínicos

Los estudios clínicos fueron realizados en el Centro de Medicina Nuclear del Hospital de Clínicas de la Universidad de la República, Montevideo, Uruguay, luego de obtener su aprobación por parte del Comité de Ética. Las características de los pacientes portadores de cáncer de mama, pulmón y cabeza y cuello se detallan en la Tablas 1, 2 y 3. Una vez obtenido el consentimiento informado de los pacientes, la adquisición comenzó a las 4-6 horas luego de la inyección de 1110 MBq de ^{99m}Tc -Glucurato mediante técnica de cuerpo entero, empleando una velocidad de barrido de 16 cm/minuto. Adicionalmente, se realizaron imágenes planares de tórax, de cuello y laterales de mama péndula de 10 minutos de duración en matriz de 256x256. Además, se adquirieron estudios SPECT de las regiones de interés. Para ello utilizamos una gama cámara digital de campo de visión amplio, de doble detector, equipada con colimadores LEHR (Mediso Nucline Spirit DH-V, Hungría) conectada en serie a un sistema de computación dedicado Mirage Segami (Columbia, MD). El estudio tomográfico fue realizado en matriz de 128x128, 360°, 120 pasos, 30 segundos por paso. Las imágenes fueron reconstruidas por método iterativo OSEM y se utilizó un filtro Butterworth post reconstrucción con orden 4 y frecuencia de corte 0.25. Algunas imágenes tridimensionales fueron co-registradas con el CT o con la RMN a fin de topografiar los sitios de captación. Los CT fueron realizados con un scanner Elscint dual-slice Twin Flash. Los estudios de SPECT y CT se realizaron con una diferencia de 2 a 5 días entre ellos, con los pacientes en la misma posición para disminuir los errores de corrección.

Debido a que la resolución anatómica de los centellogramas y estudios SPECT realizados no es la ideal y que no hay en la literatura ningún Atlas ni trabajo científico publicado hasta la fecha que nos enseñe sobre visualización de lesiones con el ^{99m}Tc -Glucurato, la interpretación de dichos estudios se realizó teniendo en cuenta la experiencia que hemos acumulado con cada estudio realizado así como con los datos de la clínica y paraclínica que incorporamos de cada paciente.

6. Resultados

6.1 Estudios Preclínicos

6.1.1. Composición del kit, marcado y control de calidad

El ^{99m}Tc -Glucarato se obtuvo con una pureza radioquímica mayor del 95% a partir de la formulación del kit preparado. La estabilidad del kit de ^{99m}Tc -Glucarato se mantuvo al menos por 24 horas. Los controles de calidad del marcado del ^{99m}Tc -Glucarato fueron realizados mensualmente durante 6 meses observando una pureza radioquímica mayor al 95% durante este período. Se presentó la Solicitud de Patente de Invención ante el Ministerio de Industria, Energía y Minería, Dirección Nacional de la Propiedad Industrial para la formulación del kit de Glucarato a nombre del Prof. Dr. Omar Alonso, Prof. Agdo. Dr. Eduardo Savio, Prof. Adj. Dr. Pablo Cabral y Prof. Adj. Dr. Juan Pablo Gambini.

6.1.2. Estudios en Animales

6.1.2.1. Ratones CD1 normales y portadores de tumor de mama espontáneo

La Tabla 4 muestra la biodistribución en ratones CD1 normales y portadores de tumor de mama espontáneo. Se aprecia una importante depuración renal. Cabe destacar que se tomaron diferentes tiempos de biodistribución en los ratones normales en comparación con los que presentaban tumores espontáneos (1-3 vs 3-6 h respectivamente). El ^{99m}Tc -Glucarato fue acumulado y retenido por el tumor mientras que fue disminuyendo la actividad en el músculo con el tiempo obteniendo la mejor relación tumor/músculo a las 6 horas. La Figura 11 muestra una imagen centellográfica estática de un ratón portador de un tumor de mama espontáneo a las 6 horas post inyección en la cual se evidencia captación tumoral y acumulación renal.

6.1.2.2. Ratas con tumor de mama inducido con NMU

Nueve semanas luego de la inducción de los tumores con NMU, como se describió en 5.1.2.3, 10 ratas desarrollaron lesiones palpables (66%). Se realizaron estudios centellográficos estáticos y dinámicos como se describió en 5.1.2.3. Las imágenes estáticas muestran acumulación del ^{99m}Tc -Glucarato en el tumor así como en los riñones y vejiga a las 4 y 6 horas postinyección en todas las ratas (Figura 12). La mejor relación tumor músculo se registró a las 4 horas durante la segunda, tercera y cuarta semana y a las 6 horas en la primera semana (Figura 13). Los estudios centellográficos dinámicos mostraron la acumulación del radiotrazador en el tumor desde el inicio del estudio así como una importante eliminación renal (Figura 14). Los análisis histológicos revelaron diferentes tipos de tumores:

adenocarcinomas, carcinoma ductal, papilar y cístico. Esta diversidad de tumores seguramente influya en la captación del radiotrazador

6.1.2.3. Ratones SCID trasplantados con cáncer de mama humano MDA-435

Las propiedades de biodistribución del ^{99m}Tc -Glucarato fueron estudiadas en ratones hembras SCID portadores de tumores de mama humanos MDA-MB-435 (Tabla 5). Se evaluó la distribución del ^{99m}Tc -Glucarato en diferentes órganos y en el tumor a las 0.5, 1, 2, 4 y 24 horas postinyección. En los ratones hembras SCID portadores de tumores de mama humanos MDA-MB-435 la captación tumoral del ^{99m}Tc -Glucarato fue de 1.67 ± 0.38 % dosis inyectada (DI)/g, 0.97 ± 0.13 % DI/g, 0.80 ± 0.10 % DI/g, 0.72 ± 0.20 % DI/g y 0.42 ± 0.11 %DI/g a 0.5 h, 1 h, 2 h, 4 h y 24 h, respectivamente (Figura 15A). Se observó una rápida desaparición de la radioactividad del cuerpo, con un 74% de la DI en la orina a la hora y del 82% de la DI a las 4 horas. Los niveles de radioactividad en la sangre fueron de 3.32 ± 0.46 % DI/g a las 0.5 horas postinyección seguido de un decaimiento mantenido de 1.89 ± 0.24 % DI/g, 1.61 ± 0.25 %DI/g, 1.39 ± 0.32 % DI/g y 0.18 ± 0.03 % DI/g a las 1 h, 2 h, 4 h y 24 h postinyección respectivamente (Figura 15A). La captación normal de radioactividad fue elevada en los riñones, con captación también evidente en el hígado y en el intestino. La radioactividad en los riñones declinó de un máximo de 12.52 ± 1.80 % DI/g a las 0.5 h a 8.62 ± 1.28 %DI/g a la hora, 8.32 ± 1.26 %DI/g a las 2 h, 6.39 ± 1.27 %DI/g a las 4 h y de 1.36 ± 0.24 %DI/g a las 24 h. La radioactividad en el hígado declinó de un pico de 2.59 ± 0.29 %DI/g a las 0.5 h postinyección a 2.17 ± 0.11 %DI/g a la hora, a 2.03 ± 0.32 %DI/g a las 2 horas, a 1.62 ± 0.26 %DI/g a las 4 h y a 0.22 ± 0.06 % DI/g a las 24 h. La captación tumoral fue mayor que la presente en el músculo, con relaciones tumor/músculo de 3.98, 4.85, 4.44, 5.14 y 10.50 a las 0.5 h, 1 h, 2 h, 4 h y 24 h postinyección de ^{99m}Tc -Glucarato respectivamente (Figura 15B). Se evaluó la eficacia para detectar tumores del ^{99m}Tc -Glucarato en ratones hembras SCID portadoras de tumores de mama humanos MDA-MB-435 mediante imágenes SPECT/CT a las 2 horas postinyección del radiofármaco. Las imágenes del ^{99m}Tc -Glucarato (Figura 16) demostraron que el carcinoma de mama humano podía ser visualizado a las 2 horas postinyección y que presentaba una actividad uniforme en el volumen tumoral. Asimismo, se observó captación no tumoral de ^{99m}Tc -Glucarato en el tracto gastrointestinal y en los riñones (Figura 16). Existe una liberación hepatoiliar del ^{99m}Tc -Glucarato responsable de la presencia de actividad a nivel intestinal. Las imágenes de micro PET-CT revelaron hipercaptación de ^{18}F -FDG (Figura 16B) alrededor de la periferia del tumor, con una menor

concentración en el centro tumoral. Las imágenes de micro resonancia magnética del tumor proporcionaron la evidencia anatómica de la presencia de necrosis en el centro del tumor (Figura 17). En uno de los ratones se evidenció la presencia del tumor primario a nivel del dorso del ratón (Figura 18A,B) con una metástasis en el pulmón derecho que presentaba mayor captación que los órganos circundantes (Figura 18A). Dicha metástasis fue corroborada mediante resonancia magnética y necropsia. También se comprobó la presencia de una región leve de necrosis en el centro del tumor del dorso del ratón mediante resonancia magnética (Figura 18C y D)

6. 2. Clínica

6.2.1. Cáncer de mama

Se estudiaron 6 pacientes con cáncer avanzado de mama cuyas características aparecen detalladas en la Tabla 1 y se encuentran representados en las Figuras 19 a 24. Dichos pacientes fueron todas de sexo femenino con una edad media de 56 años portadoras de estadios avanzados de cáncer de mama (EIII-EIV). En ellas la anatomía patológica reveló la presencia de carcinoma ductal infiltrante (n=5) y de carcinoma papilar (n=1). En los centellogramas con ^{99m}Tc -Glucurato pudimos evidenciar captación del ^{99m}Tc -Glucurato por parte del tumor primario (n=6) y ganglios linfáticos (6). Dos pacientes presentaron captación por parte de sus metástasis óseas (Figuras 21, 22) y uno en su metástasis encefálica (Figura 23). La paciente de la Figura 19, presenta una captación anormal en la proyección de su mama derecha y en axila homolateral. La paciente de la Figura 20, presenta captación anormal en la proyección de su mama izquierda y en axila homolateral. La paciente de la Figura 21, se identifica captación irregular en ambas mamas y es posible apreciar captación anormal en la proyección de la axila derecha. La paciente de la Figura 22 presenta aumento de la captación de la mama izquierda y en axila homolateral. La paciente de la Figura 23 se aprecia un aumento difuso en la captación de ambas mamas así como captación anormal en axila derecha. La paciente de la Figura 24 muestra una captación anormal en mama derecha y en ganglios supraclaviculares homolaterales. Cabe destacar que no encontramos acumulación significativa del trazador en el tejido tiroideo ni en las glándulas salivales.

6.2.2. Cáncer de Pulmón

Estudiamos siete pacientes con cáncer de pulmón cuyas características aparecen detalladas en la Tabla 2 y se encuentran representados en las Figuras 25 a 31. Estos pacientes presentaron edad media de 56,7 años, siendo 6 de sexo masculino y uno de sexo femenino. Con respecto a la estadificación encontramos un paciente en estadio IA, un paciente en IIIA, 1 paciente en estadio IIIB y 4 pacientes en estadio IV. Desde el punto de vista anatomopatológico, 5 fueron catalogados como carcinoma epidermoide y 2 como adenocarcinomas. El ^{99m}Tc -Glucarato fue captado por las lesiones primarias (6/6) y el compromiso ganglionar regional se observó en 6/7 pacientes. Además fue posible apreciar captación por parte de las metástasis óseas (Figuras 26, 27, 31) y subcutáneas (Figura 26). Se realizó fusión de imágenes SPECT con las de Resonancia Magnética Nuclear (Figura 30) y con las de la Tomografía Computada (Figura 31). La interpretación de las imágenes se realizó con la información clínica y paraclínica disponible de cada paciente. El paciente de la Figura 25 presentaba una estadificación T3N2M1, el centellograma con ^{99m}Tc -Glucarato evidenció la presencia de captación a nivel mediastinal la cual al ser comparada con los estudios del paciente se interpretó que correspondía a captación por parte del primitivo pulmonar con afectación ganglionar. El paciente de la Figura 26 presentaba una estadificación T4N1M1, en el fue posible observar no solo el primitivo sino la presencia de metástasis óseas y cutáneas. La comparación con el centellograma óseo de miembros inferiores evidenció que el ^{99m}Tc -Glucarato fue capaz de identificar la lesión ósea así como también la presencia de una metástasis subcutánea. La captación a nivel mediastinal del ^{99m}Tc -Glucarato corresponde al primitivo con compromiso ganglionar. El paciente de la Figura 27 presentaba una estadificación T2N2M1 en el cual fue posible identificar la presencia de metástasis óseas y el primitivo pulmonar interpretándose la presencia de afectación ganglionar. El paciente de la Figura 28 presentaba una estadificación T4N3M0, el mismo presentó captación con ^{99m}Tc -Glucarato del primitivo pulmonar y ganglios locales. El paciente de la Figura 29 presentaba una estadificación T3N1M0, el centellograma con ^{99m}Tc -Glucarato fue capaz de detectar el primitivo y se interpretó la presencia de afectación ganglionar mediastinal. También se le realizó un centellograma con ^{99m}Tc MIBI el cual evidencia una leve captación del radiotrazador en similar topografía que el ^{99m}Tc -Glucarato. El paciente de la Figura 30 presentaba una estadificación T1N0M0 y se le realizó un estudio SPECT con ^{99m}Tc -Glucarato y posterior fusión con la RMN. En el mismo es posible apreciar una hipercaptación próxima a la pared interna del ápex del pulmón izquierdo. Cabe destacar que no se observó captación anormal en el resto del organismo, no existiendo evidencia de afectación

ganglionar ni de metástasis a distancia. El paciente de la Figura 31 presentaba una estadificación T3N0M1, y se le realizó un estudio SPECT con ^{99m}Tc -Glucurato y posterior fusión con la CT. En el mismo es posible apreciar una hipercaptación difusa a nivel mediastinal así como afectación costal derecha.

6.2.3. Cáncer de Cabeza y Cuello

Se estudiaron once pacientes con cáncer avanzado de cabeza y cuello cuyas características aparecen detalladas en la Tabla 3 y se encuentran representados en las Figuras (32 a 42). Estos pacientes presentaron una edad media de 60,2 años, siendo todos de sexo masculino. Con respecto a la estadificación, un paciente se presentó en estadio III y los restantes en estadio IV. Desde el punto de vista anatomopatológico seis correspondieron a carcinoma epidermoide bien diferenciado, dos a carcinoma epidermoide moderadamente diferenciado, uno a carcinoma pobremente diferenciado, uno a carcinoma indiferenciado y uno a epiteloma basocelular esclerosante. Encontramos captación de ^{99m}Tc -Glucurato en todos los tumores primarios (n=9), en ganglios regionales (n=4) y en aquellas regiones donde se sospechaba la presencia de recaída local luego de la cirugía (n=2). Cabe mencionar nuevamente que no encontramos acumulación significativa del trazador en el tejido tiroideo ni en las glándulas salivales. La anatomía patológica reveló la presencia de un grado leve a moderado de necrosis en las lesiones analizadas. Se empleó el TNM patológico (pTNM) para unificar los criterios de los diferentes tumores de cabeza y cuello. Las imágenes obtenidas no mostraron otras áreas de captación anormal y no presentaban evidencia clínica ni radiológica de metástasis a distancia. La fusión de imágenes SPECT-CT fueron de buena calidad, lo cual permitió una buena localización topográfica de los focos (Figuras 35, 39, 41). Además las imágenes híbridas fueron de particular utilidad en el paciente con hallazgos imagenológicos de recaída local, lo cual fue posteriormente confirmado por anatomía patológica tras reintervención (Figura 41). El paciente de la Figura 32 era portador de un tumor de orofaringe en el cual el estudio SPECT con ^{99m}Tc -Glucurato evidenció captación por parte del tumor de orofaringe. El paciente de la Figura 33 era portador de un tumor de epiglotis, el estudio SPECT con ^{99m}Tc -Glucurato evidenció captación por el tumor y compromiso ganglionar. El paciente de la Figura 34 era portador de un tumor de nasofaringe en el cual se detectó la presencia de captación por parte del tumor primario. El paciente de la Figura 35 era portador de un cáncer de laringe en el cual se identificó captación por parte del ^{99m}Tc -Glucurato por el tumor primario no encontrando evidencia de compromiso ganglionar. La fusión de imágenes SPECT-CT permitió topografiar el sitio de la lesión, no evidenciando

elementos de afectación ganglionar. El paciente de la Figura 36, era portador de un cáncer glótico y supraglótico en el cual se observó captación del ^{99m}Tc -Glucarato por parte del tumor primario. El paciente de la Figura 37 era portador de un cáncer del trigono retromolar derecho en el cual se detectó captación por parte del ^{99m}Tc -Glucarato del primitivo y de ganglios regionales. El paciente de la Figura 38, era portador de un cáncer de amígdala en el cual fue posible observar captación focal por parte del tumor primario y captación a nivel del cuello lateralizada a derecha que se interpretó como afectación ganglionar. El paciente de la Figura 39 era portador de un cáncer de laringe en el cual se identificó captación del ^{99m}Tc -Glucarato en la proyección de la laringe así como afectación ganglionar. En el paciente de la Figura 40 se identifica un tumor maxilar inferior izquierdo en el cual se observa captación por parte del ^{99m}Tc -Glucarato a dicho nivel. A dicho paciente se le realizó también un centellograma óseo en el cual se pone en evidencia la misma lesión presentando mayor extensión. El paciente de la Figura 41 era portador de un tumor del surco nasogeniano derecho, el cual fue resecado. En el seguimiento se le realizó un centellograma con ^{99m}Tc -Glucarato en el cual se aprecia una captación anormal en la proyección del seno maxilar derecho. La fusión del SPECT con el CT empleando software permitió topografiar dicha captación anormal a nivel del espacio pterigomaxilar derecho. Posteriormente se confirmó la presencia de una recaída local a dicho nivel. La Figura 42 pertenece a un paciente de 50 años, de sexo masculino, postoperatorio de cirugía orofaríngea, en el cual se observa captación de ^{99m}Tc -Glucarato en el sector superior del cuello. Posteriormente se confirmó la presencia de una recaída local a dicho nivel.

7. Discusión y Perspectivas

7. 1. Estudios Preclínicos

El Glucarato es un ácido dicarboxílico de 6 carbonos de bajo peso molecular que puede ser marcado con ^{99m}Tc y se ha descrito que presenta afinidad tumoral (20-23, 44-48). La captación de ^{99m}Tc -Glucarato en las células viables se ha postulado que esté relacionado con un transportador de fructuosa (20) y en las células necróticas se ha descrito que se una a las histonas expuestas (7). En la evolución de un tumor, cuando el mismo ya ha crecido, pueden coexistir áreas de necrosis con áreas de células tumorales viables. El ^{99m}Tc -Glucarato será captado por ambos tipos de células, tanto células tumorales viables como necróticas (7, 20, 23). Es interesante destacar que la captación celular de ^{99m}Tc -Glucarato no se encuentra relacionada con la expresión de la proteína MRP-1 vinculada al fenotipo de resistencia

multidroga (21). Esto permitiría el potencial uso de este radiofármaco en la evaluación de la respuesta a la terapia onco-específica.

7.1.1. Marcación y Biodistribución

Hemos podido marcar con éxito el Glucarato con ^{99m}Tc obteniendo una pureza radioquímica mayor del 95%, siendo la formulación del kit estable por 6 meses. Basados en su biodistribución, el ^{99m}Tc -Glucarato podría ser útil para visualizar tumores de tórax, cabeza y cuello y extremidades. Los estudios de biodistribución llevados adelante en ratones CD1 normales y portadores de tumores espontáneos así como el análisis de los ratones SCID hembras portadores de tumores de mama humano MDA-MB-435 mostró buena captación y una adecuada relación tumor-musculo (Tablas 4 y 5). Se aprecia que el clearance del ^{99m}Tc -Glucarato ocurrió mayormente a través del sistema renal y en menor proporción por medio de depuración hepática. También se destaca que no se observó captación cardíaca significativa. Estos resultados apoyan el uso del ^{99m}Tc -Glucarato para la detección de tumores torácicos, incluyendo aquellos de la mama.

7.1.2. Imagenología

En el modelo de tumor de mama inducido por NMU desarrollado en ratas Wistar la mejor relación tumor/músculo se halló a las 4 horas durante la segunda, tercera y cuarta semana. La variación en la relación de captación entre los tiempos estudiados (4 y 6 h) a lo largo del tiempo puede ser debido al crecimiento tumoral asociado a cambios de la viabilidad celular y a la vascularización tumoral. Los estudios dinámicos nos permitieron observar que la captación del radiotrazador aumenta con el paso del tiempo. En las imágenes obtenidas en ratones CD1 portadores de tumor de mama espontaneos también se observó captación tumoral. El análisis de las imágenes obtenidas en ratones trasplantados con cáncer de mama humano MDA-MB-435 empleando ^{18}F -FDG mostraron una pobre captación tumoral del radiotrazador. Esto puede deberse a que el tumor posee una pobre actividad metabólica o a que posee una proporción significativa de células necróticas. Las células metabólicamente activas bombean el análogo de la glucosa ^{18}F -FDG al interior de las células, para luego quedar atrapado en el citoplasma (49,50). Sin embargo, hay poca demanda por este trazador en las células necróticas llevando a bajos niveles de actividad en los centros necróticos de los tumores MDA-MB-435. La ausencia de captación de ^{18}F -FDG en el centro tumoral se correlaciona con la información provista por la micro RMN de estos ratones que detectaron un crecimiento celular denso alrededor del perímetro del tumor y una región central de

necrosis. Los ratones trasplantados con cáncer de mama humano MDA-MB-435 que fueron inyectados con ^{99m}Tc -Glucarato y a los cuales se les realizaron micro-SPECT mostraron una acumulación en todo el volumen tumoral, involucrando tanto a células proliferantes como necróticas. Se postula que en células tumorales, el ^{99m}Tc -Glucarato es transportado hacia la célula por un transportador de fructosa (20). Como es sabido, las células tumorales exigen una mayor demanda metabólica. Este hecho podría explicar parcialmente la captación tumoral aumentada de ^{99m}Tc -Glucarato. Además, Rammohan et al. (7) plantea, que en las células necróticas, el ^{99m}Tc -Glucarato difundiría rápidamente hacia el núcleo debido a que su membrana celular se encuentra alterada y a una probable unión con las histonas. Asimismo en otro ratón portador de cáncer de mama humano MDA-MB-435 al cual se le realizó imágenes SPECT-CT empleando ^{99m}Tc -Glucarato se pudo observar la presencia de tumor mamario en el dorso y metástasis pulmonar (Figura 18). Las imágenes de micro RMN mostraron que las lesiones presentes en el dorso presentaban un crecimiento celular denso con una región central de necrosis. Estos resultados resaltan el uso de ^{99m}Tc -Glucarato no solo para la detección del tumor mamario primario sino también su habilidad para detectar depósitos metastásicos. La presencia de una región central de necrosis no disminuyó la capacidad del ^{99m}Tc -Glucarato para visualizar el tumor, lo cual no es posible llevar adelante con el ^{18}F -FDG (Figura 16) en tumores con componentes necróticos. Las diferencias en la captación tumoral entre el ^{99m}Tc -Glucarato y el ^{18}F -FDG podrían ser usadas para discriminar la naturaleza de las lesiones, viables o necróticas, potencialmente impactando el seguimiento postquimio o radioterapia. La habilidad del ^{99m}Tc -Glucarato para visualizar tumores primarios y metastásicos hace del mismo un radiotrazador potencialmente útil para tumores de mama.

7. 2. Estudios Clínicos

En función de nuestros hallazgos preclínicos fue que realizamos nuestros estudios clínicos en pacientes portadores de tumores supradiafragmáticos como lo son los de mama, pulmón y cabeza y cuello. Dicha elección se basó no solo en la incidencia de los tumores de mama y pulmón sino también teniendo en cuenta la biodistribución del radiotrazador destacando que, a diferencia del ^{99m}Tc -MIBI, el ^{99m}Tc -Glucarato no se acumula en la tiroides ni en las glándulas salivales lo cual permite evaluar correctamente las tumoraciones de cabeza y cuello. La captación y retención de ^{99m}Tc sestamibi por parte de las células depende de varios factores como el flujo sanguíneo regional, potencial de membrana plasmático y mitocondrial, angiogénesis, metabolismo celular, con un 90% de la actividad del trazador concentrada en la

mitocondria (51-54). Además se observó que el ^{99m}Tc sestamibi es un sustrato para la glicoproteína P (Pgp), una proteína de membrana codificada por el gen de resistencia multidroga (MDR) que funciona como una bomba dependiente de energía que extruye del interior celular muchas drogas que son lipofílicas y catiónicas (55). Cabe destacar que el ^{99m}Tc -Glucarato no se encuentra afectado por la expresión de MRP-1, mientras que la acumulación de ^{99m}Tc MIBI es inversamente proporcional a la expresión del fenotipo MDR (21).

7.2. 1. Cáncer de mama

La mayoría de los cánceres de mama son detectados mediante examen físico o mamografía de screening/detección precoz o de evaluación de una lesión mamaria (56). La mamografía es la modalidad de elección para realizar el screening, detección y diagnóstico (57). Sin embargo, la mamografía presenta sus limitaciones incluyendo sensibilidad y especificidad moderadas (57). No todos los cánceres de mama se evidencian con la mamografía, especialmente en mamas densas o displásicas (58). Por lo tanto se han evaluado otras modalidades de imagen para complementar y aumentar la precisión diagnóstica del cáncer de mama. El uso del centellograma de mama empleando diversos radiotrazadores puede ser un examen complementario que podría ser usado en algunos pacientes para detectar anomalías en la mama. La lista de las indicaciones incluyen mamografías equívocas, mamas densas, palpación de mama anormal sin visualización de lesión mamográfica, metástasis ganglionar axilar de un adenocarcinoma cuyo primitivo es desconocido, implantes mamarios, distorsiones parenquimatosas de la mama, microcalcificaciones dudosas, valoración de enfermedad multicéntrica, distorsión iatrogénica de la arquitectura mamaria, monitorización de la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante (59). Actualmente el radiotrazador más empleado para estos propósitos son el ^{99m}Tc sestamibi y el ^{99m}Tc tetrofosmin que son pequeños complejos catiónicos de ^{99m}Tc . Luego de la inyección del trazador las imágenes se realizan en posición prona en vez de supina. Se realizan vistas laterales pronas de mama que proveen de una excelente separación de las estructuras profundas de la mama del miocardio y de los órganos abdominales, en particular del hígado, que siempre presentan alta captación del radiofármaco que puede enmascarar la actividad a nivel de la mama (60). Además las imágenes pronas permiten la evaluación de tejido mamario profundo que se encuentra adyacente a la pared torácica lo cual resulta en la visualización de mayor cantidad de tejido mamario así como una mejor definición de los límites de la mama lo cual es muy importante para la localización de las lesiones. Alonso et

al. (61) hallaron que el centellograma mamario con ^{99m}Tc MIBI posee una sensibilidad del 83% y una especificidad del 77%, concluyendo que el centellograma de mama con ^{99m}Tc MIBI complementa a la mamografía en los pacientes con masas palpables y mamografías negativas. Estos autores, encontraron resultados falsos negativos que los asociaban no solo a un tamaño pequeño sino posiblemente a la sobreexpresión del gen de resistencia multidroga o a lesiones con actividad desmoplásica o proliferación celular reducida (62,63). Además, el hecho de asociar el centellograma mamario a la mamografía aumenta la sensibilidad para la detección de carcinoma de mama a un 96%. Cabe destacar que cuando tanto el examen clínico como la mamografía y la punción con aguja fina indican una lesión benigna, la probabilidad de error diagnóstico es menor al 1% (64). Un aspecto importante a considerar es que lograr una biopsia mediante punción con aguja fina exitosa requiere que el clínico haya adquirido experiencia y además la presencia de un anatomopatólogo en el equipo. Cuando no se cumple con estos requisitos, la centellografía mamaria puede ser de utilidad para valorar la presencia de masas palpables en estas poblaciones ya que los valores diagnósticos independientes de la incidencia de cáncer de mama y de los hallazgos mamográficos. Un aspecto a destacar del centellograma mamario es que es fácil de interpretar y presenta una muy buena concordancia interobservador (61,65). Es así que apoyados en nuestros resultados preliminares en ratones trasplantados con cáncer de mama humano MDA-435 realizamos centellogramas mamarios con ^{99m}Tc -Glucarato en pacientes portadoras de cáncer de mama avanzado. Estos estudios nos permitieron evaluar no solo el tumor mamario sino también poder identificar la presencia de metástasis a distancia. Los resultados preclínicos y clínicos hallados nos indican que este radiotrazador es captado por los tumores primarios y por sus metástasis. Como mencionamos la captación celular de ^{99m}Tc -Glucarato no se encuentra relacionada con la expresión de la proteína MRP-1 vinculada al fenotipo de resistencia multidroga. Cabe señalar que todos los pacientes eran portadores de tumores estadio III-IV y que hasta la fecha no hay publicaciones clínicas sobre el empleo del ^{99m}Tc -Glucarato en el cáncer de mama. Nuestros estudios nos permitieron visualizar los tumores primarios y también metástasis óseas y encefálicas así como compromiso ganglionar. Con esto hemos demostrado su potencial aplicación, siendo de interés investigar su desempeño en la evaluación de la respuesta a la quimio-radioterapia estudiando los cambios en la captación del radiotrazador en relación con la efectividad de la misma. Este hecho permitiría ajustar precozmente la terapia, ya que en caso de que la misma no fuese exitosa determinaría un cambio terapéutico y de esta forma no esperar semanas para evaluar la respuesta de la misma. Por otro lado recientemente han aparecido gama cámaras de alta resolución con “field of

view” pequeños dedicadas a visualizar las mamas, llamadas Breast Specific Gamma Imaging (BSGI) (66). Estas cámaras poseen una resolución capaz de detectar lesiones no palpables, menores de 1 cm, así como la detección de carcinomas in situ. Todavía están en etapa de evaluación pero sería interesante la combinación de esta nueva tecnología con nuevos radiofármacos como el ^{99m}Tc - Glucarato.

7. 2. 2. Cáncer de pulmón

Basados en los mecanismos de captación del ^{99m}Tc -Glucarato y en los resultados preclínicos y clínicos obtenidos en el cáncer de mama, decidimos valorar la aplicación de dicho radiotrazador en el cáncer de pulmón. Para ello se realizaron centellogramas con ^{99m}Tc -Glucarato a pacientes portadores de CBPNCP, 5 epidermoides y 2 adenocarcinomas. Cabe destacar que el estadio más precoz realizado fue EIA y el más avanzado fue el IV. Los resultados nos permitieron visualizar en todos los casos el tumor primario así como metástasis óseas y encefálicas. La posibilidad de realizar fusión de imágenes mediante software con el CT o la RMN nos permitió topografiar con mayor precisión el sitio de la lesión (Figuras 30 y 31). En el caso del paciente portador de un CBPNCP en estadio IA (Figura 30) la fusión de imágenes SPECT RMN permitió la correcta evaluación previa al acto operatorio, destacando en el centellograma de cuerpo entero la ausencia de metástasis a distancia torácica, ósea o encefálica. Esto es de fundamental importancia ya que estos pacientes en Estadio IA son pasibles de cirugía, de ahí una correcta valoración de la lesión primaria y de evaluar la presencia de lesiones secundarias. En los pacientes con Estadios mas avanzados de la enfermedad la identificación de la lesión, su topografía, extensión, presencia de metástasis permitiría la determinación de la opción terapéutica mas apropiada. La asociación de fusión de imágenes ya sea mediante software o hardware potenciaría la aplicación del ^{99m}Tc -Glucarato. Es claro que la aparición del PET-CT con ^{18}F FDG ha supuesto una revolución en la estadificación/re-estadificación, tratamiento y seguimiento de estos pacientes (67). Sin embargo el ^{99m}Tc -Glucarato podría tener un rol complementario para la evaluación del fenotipo tumoral. El empleo complementario del ^{99m}Tc -Glucarato contribuiría a evaluar la existencia de necrosis local. El determinar que áreas corresponden a tumor viable o necrosis permitiría delinear con mayor precisión la radioterapia de intensidad modulada (IMRT), la cual permite irradiar con mayor precisión al tumor y con mínimas dosis al tejido sano (68).

7. 2. 3. Cáncer de cabeza y cuello

Nuestros resultados confirman la avidéz tumoral por el ^{99m}Tc -Glucarato en todos los tumores de cabeza y cuello estudiados (Tabla 3). Fue posible detectar todas las lesiones primarias y recaídas locales con buen contraste. Basados en nuestros resultados previos el ^{99m}Tc -Glucarato podría ser considerado un candidato para la detección de lesiones malignas supradiafragmáticas. Como mencionamos a diferencia del ^{99m}Tc sestamibi el ^{99m}Tc -Glucarato no se acumula en la glándula tiroides ni en las salivales lo cual permite obtener una buena relación tumor background. El mecanismo involucrado en la captación tumoral podría estar relacionado a la alta tasa metabólica del tumor asociado con procesos hipóxicos, necróticos o apoptóticos que coexisten en diferente proporción dentro de cada lesión maligna. El impacto de cada uno de estos mecanismos puede jugar diferentes roles de acuerdo al tipo de lesión (primaria, recaída local, metástasis ganglionar) y del tamaño del tumor ya que la sensibilidad del trazador podría estar limitada para tumores mas pequeños que los incluidos en esta serie. La fusión de imágenes por software SPECT-CT permitió establecer la correcta localización anatómica de los focos de captación de ^{99m}Tc -Glucarato. Es conocido que el SPECT-CT ha sido usado en la evaluación de pacientes con varias tumoraciones malignas con buenos resultados (69). Una alternativa a la tecnología híbrida SPECT-CT mas económica es el empleo de fusión de imágenes mediante software. En nuestra serie, debido a las características únicas de la región de cabeza y cuello, pudimos obtener fusión de imágenes de buena calidad sin el empleo de marcadores externos. A pesar de que esta técnica consume más tiempo y recursos y que puede tener como desventajas relacionadas con errores de registro, el paciente se encuentra expuesto a menos radiación y las imágenes se pueden realizar sin costos adicionales significativos.

8. Conclusiones

Hemos realizado la valoración preclínica y clínica en tumores de mama, pulmón y cabeza y cuello encontrando que el ^{99m}Tc -Glucarato puede ser considerado un trazador para la evaluación de estos pacientes. La buena relación tumor background del ^{99m}Tc -Glucarato permite la fusión con la CT o RMN. Su rol en la oncología nuclear estará ligado a los avances en el desarrollo de la BSGI en el caso del cáncer de mama y del SPECT CT en los tumores de pulmón y de cabeza y cuello. Además podría ser un estudio complementario al PET con ^{18}F FDG para evaluar estos tumores a fin de poder así determinar la terapéutica mas apropiada y delinear la IMRT. El rol del ^{99m}Tc -Glucarato en la oncología nuclear es prometedor y nuestros estudios iniciales sentando las bases para determinar el rumbo a seguir en el estudio de dicho radiotrazador.

Bibliografía

1. Mankoff DA. A definition of molecular imaging. *J Nucl Med.* 2007 Jun; 48(6):18N, 21N.
2. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000 Jan 7;100(1):57-70.
3. Warburg O, Posener K, Negelein E. VIII. The metabolism of cancer cells. *Biochem Zeitschr* 1924; 152:129-169.
4. Zafra M, Ayala F, Gonzalez-Billalabeitia E. et al. Impact of whole-body 18F-FDG PET on diagnostic and therapeutic management of Medical Oncology patients. *Eur J Cancer.* 2008 Aug;44(12):1678-83.
5. Walaszek Z. Chemoprotective properties of D-glucaric acid derivatives. *Cancer Bull* 1993; 45: 453 -457.
6. Ballinger JR, Proulx A, Ruddy TD. Stable kit formation of technetium-99m-Glucarate. *Appld Radiat Isot* 1991;42: 405-6.
7. Rammohan R, Petrov A, Haider N. et al. Subnuclear localization of Tc-99m glucarate in necrotic myocardium (abstract). *J Nucl Med* 1996; 37:175P.
8. Narula J, Petrov A, Pak KY et al. Very early noninvasive detection of acute experimental nonreperfused myocardial infarction with ^{99m}Tc labeled glucarate. *Circulation* 1997; 95: 1577-84.
9. Okada DR, Johnson III G, Liu Z et al. Myocardial kinetics of Tc-^{99m} glucarate in low flow, hypoxia and aglycemia. *J Nucl Cardiol*, 2003; 10: 2: 168-176.
10. Khaw BA, Rammohan R. Tc-^{99m} glucaric acid targets the nucleoproteins of acutely necrotic myocardium but cannot target myocardial cell death due to apoptosis (abstract). *Circulation* 1999;100: I-310.
11. Khaw BA, DaSilva JS, Vora J, et al. Identification of adriamycin cardiotoxicity by two infarct avid agent: In-111 Antimyisin and Tc-^{99m} glucaric acid (abstract). *Circulation* 1998; 98: I-130.
12. Khaw BA, Petrov A, Vora JK et al. Tc-^{99m} glucarate is a marker of necrosis: it does not localize in adriamycin induced apoptotic myocardial injury (abstract). *J Nucl Med* 1998; 29: 159 P.
13. Ten Cate CI, Fischman AJ, Wilkinson RA. et al. Tc-^{99m}-glucarate : a glucose analog (abstract). *Eur. J Nucl Med* 1990 ; 16: 451.
14. Yaoita H, Uehara T, Brownell AL. et al. Localization of technetium-^{99m}-glucarate in zones of acute cerebral injury. *J Nucl Med* 1991; 32: 272-278.

15. Yaoita H, Fischman AJ, Wilkinson R et al. Distribution of deoxyglucose and technetium-^{99m}-glucarate in the acutely ischemic myocardium. *J Nucl. Med.* 1993; 34: 1303-1308.
16. Johnson LL, Schofield L, Mastrofrancesco P et al. Technetium ^{99m} glucarate uptake in a swine model of limited flow plus increased demand. *J Nucl Cardiol* 2000; 7: 590-598.
17. Arteaga de Murphy C, Ferro-Flores G., Villanueva Sanchez O, et al. ^{99m}Tc-glucarate for detection of isoprotenerol induced myocardial infarction in rats. *Int J Pharm* 2002; 233: 29-34.
18. Mariani G, Villa G, Rossettin PF, et al. Detection of acute myocardial infarction by ^{99m}Tc labeled D glucaric acid imaging in patients with acute chest pain. *J Nucl Med* 1999; 40: 1832-1839.
19. Molea N, Lazzeri E, Bodei L et al. Biodistribution pharmacokinetics and dosimetry of ^{99m}Tc-D-glucaric acid in humans. In: Bergmann H, Kroiss A, Sinzinger H, eds. *Radioactive isotopes in clinical medicine res. XXII.* Basel, Switzerland: Birkhauser Verlag; 1997:359-364.
20. Ballinger JR, Hsue V, Rauth AM. Accumulation of technetium-^{99m} glucarate: in vitro cell cultures and in vivo tumour models. *Nucl Med Commun*; 2003; 24:597-606.
21. Perek N, Le Jeune, N, Denoyer D. et al. MRP-1 protein expression and glutathione content of in vitro tumor cell lines derived from human glioma carcinoma U-87-MG do not interact with ^{99m}Tc-glucarate uptake. *Cancer Biother Radiopharm*; 2005; 20:391-400.
22. Liu Z, Barrett HH, Stevenson GD et al. ^{99m}Tc-Glucarate high-resolution imaging of drug sensitive and drug resistant human breast cancer xenografts in SCID mice. *Nucl Med Commun*; 2004; 25:711-20.
23. Perek N, Sabido O, Le Jeune N et al. Could (^{99m})Tc-glucarate be used to evaluate tumour necrosis? : In vitro and in vivo studies in leukaemic tumour cell line U937. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2008; 35(7):1290-8.
24. Mortalidad en el Uruguay, Año 2004. Informe Anual 2007. Comisión Honoraria de Lucha contra el Cáncer.
25. Incidencia del Cáncer a nivel mundial. Globocan 2002 (IARC-WHO).
26. Incidencia de Cáncer en el Uruguay Principales localizaciones Período 2003-2005. Registro Nacional del Cáncer, Comisión Honoraria de Lucha Contra el Cáncer.
27. Mortalidad de Cáncer en el Uruguay Principales localizaciones Período 2003-2005. Registro Nacional del Cáncer, Comisión Honoraria de Lucha Contra el Cáncer.

28. Jemal A, Siegel R, Ward E et al. Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin.* 2007; 57:43–66.
29. Clarke M. Meta-analyses of adjuvant therapies for women with early breast cancer: the Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group overview. *Ann Oncol.* 2006; 17 (suppl 10):x59–x62.
30. Scheidhauer K, Walter C, Seemann MD. FDG PET and other imaging modalities in the primary diagnosis of suspicious breast lesions. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2004; 31(suppl 1):S70–S79.
31. Elmore JG, Armstrong K, Lehman CD et al. Screening for breast cancer. *JAMA.* 2005;293:1245–1256.
32. Estevez LG, Martin M, Alba E et al. Current controversies in the management of early breast cancer. *Clin Transl Oncol.* 2007; 9:375–384.
33. Chia S, Swain SM, Byrd DR et al. Locally advanced and inflammatory breast cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26:786–790.
34. Gralow JR. Optimizing the treatment of metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2005;89(suppl 1):S9–S15.
35. Conzen SD; Grushko TA; Olopade OI. Cancer of the breast. En: De Vita, Hellman and Rosenberg (eds). *Cancer principles and practice of oncology.* 8° ed. Philadelphia : Lipponcott, 2008. p.1595-1605).
36. Vassallo JA, Barrios E. Actualización ponderada de los factores de riesgo del cáncer. Las localizaciones de la enfermedad en el Uruguay su distribución por incidencia y mortalidad. Comisión Honoraria de Lucha contra el Cáncer 2003.
37. Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest* 1997;111(6):1710–1717.
38. Suzuki K, Nagai K, Yoshida J, et al. Prognostic factors in clinical stage I non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1999;67(4):927–932.
39. Greene FL, Page DL, Fleming ID, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*, sixth edition. New York: Springer-Verlag; 2002.
40. Vassallo J; Barrios E; De Stefani E et al. II Atlas de Incidencia del Cáncer en el Uruguay 1996-1997. Comisión Honoraria de Lucha Contra el Cáncer 2001.

41. Townsend, DW. Dual-Modality Imaging: Combining Anatomy and Function. *J Nucl Med* 2008; 49:938–955.
42. Buck AK, Nekolla S, Ziegler S et al. SPECT/CT. *J Nucl Med*. 2008 Sep;49(9):1407.
43. Babbar AK, Sharma RK. Formulation of lyophilized cold kit for instant preparation of ^{99m}Tc Glucarate and its scintigraphic evaluation in experimental models of infarction. *Indian Journal of Pharmacology*, 2003, 35, 13-20.
44. Cabral, P; Savio; E; Gambini, JP et al. Desarrollo de un juego de reactivos de ^{99m}Tc -Glucarato y evaluación de un modelo animal con tumor espontáneo. 1^{er} Congreso Chileno de Medicina Nuclear, 2004
45. Gambini, JP; Cabral, P; Nuñez, M et al. Evaluación del ^{99m}Tc -Glucarato en tumores de cabeza y cuello. 3^{er} Congreso Uruguayo de Medicina y Biología Nuclear, 2008
46. Gambini JP, Cabral P, Santander G et al. Case report: ^{99m}Tc -Glucarate as a potential novel tracer of lung cancer lesions. *Alasbimn Journal* 9 (34): October 2006.
47. Gambini JP, Nuñez M, Cabral P et al. Evaluation of Patients with Head and Neck Cancer by Means of ^{99m}Tc -Glucarate. *J Nucl Med Technol* 2009; 37:229–232.
48. Gambini JP, Fernandez M, Cabral P et al. Evaluación de ^{99m}Tc -Glucarato para el diagnóstico de tumores de mama en rata inducidos con nitrosometilurea. XI Jornadas de la Sociedad Uruguaya de Biociencias, 2005
49. Jager PL, de Korte MA, Lub-de Hooge MN et al. Molecular imaging: what can be used today *Cancer Imaging*. 2005 Nov 23;5 Spec No A:S27-32.
50. Henriksson E., Kjellen E. Deoxy-2-[^{18}F] fluoro-D-glucose uptake and correlation to intratumoral heterogeneity. *Anticancer Res*. 2007; 27(4B):2155-9.
51. Carvalho PA, Chiu ML, Kronauge JF et al. Subcellular distribution and analysis of Tc- 99m MIBI in isolated perfused rat hearts. *J Nucl Med* 1992; 33: 1516–1521.
52. Delmon-Mongeon LI, Piwinica-Worms D, Van der Abbeele AD et al. Uptake of the cation hexakis (2-methoxyisobutylisonitrile)-technetium- 99m by human carcinoma cell lines in vitro. *Cancer Res* 1990; 50: 2198-2202.
53. Maublant J, Zhang Z, Rapp M et al. In vitro uptake of technetium- 99m -teboroxime in carcinoma cell lines and normal cells: comparison with technetium- 99m -sestamibi and thallium-201. *J Nucl Med* 1993; 34: 1949–1952.
54. Scopinaro F, Schillaci O, Scarpini M et al. Technetium- 99m sestamibi: an indicator of breast cancer invasiveness. *Eur J Nucl Med* 1994; 21: 984–987.
55. Pwnica-Worms D, Chiu ML, Budding M et al. Functional imaging of multidrug-resistant P-glycoprotein with an organo technetium complex. *Cancer Res* 1993; 53: 977–984.

56. Scheidhauer K, Walter C, Seemann MD. FDG PET and other imaging modalities in the primary diagnosis of suspicious breast lesions. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2004; 31(suppl 1):S70–S79
57. Elmore JG, Armstrong K, Lehman CD et al. Screening for breast cancer. *JAMA*. 2005; 293:1245–1256
58. Birdwell RL, Ikeda DM, O’Shaughnessy KF et al. Mammographic characteristics of 115 missed cancers later detected with screening mammography and the potential utility of computer-aided detection. *Radiology* 2001; 219: 192–202.
59. Schillaci O, Buscombe JR Breast scintigraphy today: indications and limitations. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31 (Suppl) 1: S35–S45
60. Khalkhali I, Mena I, Jouanne E et al. Prone scintimammography in patients with suspicion of carcinoma of the breast. *J Am Coll Surg* 1994; 178: 491–497.
61. Alonso, O; Massardo, T; Delgado, et al. Is 99mTc-Sestamibi Scintimammography Complementary to Conventional Mammography for Detecting Breast Cancer in Patients with Palpable Masses? *J Nucl Med* 2001; 42:1614–1621
62. Sun SS, Hsieh JF, Tsai SC et al. Expression of drug resistance protein related to 99mTc-MIBI breast imaging. *Anticancer Res*. 2000; 20:2021–2026.
63. Cutrone JA, Yospur LS, Khalkhali I, et al. Immunohistologic assessment of technetium-99m-MIBI uptake in benign and malignant breast lesions. *J Nucl Med*. 1998; 39:449–453.
64. Morrow M. Diagnosis and management of benign breast diseases. En: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK eds. *Diseases of the Breast*. Philadelphia, PA : Lippincott Williams & Wilkins; 2000:33–45.
65. Palmedo H, Biersack HJ, Lastoria S, et al. Scintimammography with technetium-99m methoxyisobutylisonitrile: results of a prospective European multicentre trial. *Eur J Nucl Med*. 1998; 25:375–385
66. Brem RF, Floerke AC, Rapelyea JA et al. Breast-specific gamma imaging as an adjunct imaging modality for the diagnosis of breast cancer. *Radiology*. 2008; 247:651–657.
67. Mac Manus M, Hicks RJ. The use of positron emission tomography (PET) in the staging/evaluation, treatment, and follow-up of patients with lung cancer: a critical review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008; 72(5):1298-306.
68. Gaspar LE, Ding M. A review of intensity-modulated radiation therapy. *Curr Oncol Rep*. 2008; 10(4):294-9.
69. Keidar Z, Israel O, Krausz Y. SPECT/CT in tumor imaging: technical aspects and clinical applications. *Semin Nucl Med*. 2003; 33:205–218.

Pacientes						^{99m} Tc Glucarato				
Edad	Sexo	Tumor Primario	TNM	Estadio	Anatomía Patológica	Lesión Primaria – Recaída Local?	Compromiso ganglionar regional	Metástasis	Topografía	
1	70	F	Cáncer mama derecha	T4N1M0	IIIB	Carcinoma Papilar	+	+	-	-
2	47	F	Cáncer mama izquierda	T4N2M0	IIIB	Carcinoma Ductal Infiltrante	+	+	-	-
3	53	F	Cáncer mama derecha	T1N1M1	IV	Carcinoma Ductal Infiltrante	+	+	+	Oseas múltiples
4	40	F	Cáncer mama izquierdo	T4N2M1	IV	Carcinoma Ductal Infiltrante	+	+	+	Oseas múltiples
5	66	F	Cáncer mama izquierda	T4NXM1	IV	Carcinoma Ductal Infiltrante	+	+	+	Cerebro
6	66	F	Cáncer mama derecha	T4NXM1	IV	Carcinoma Ductal Infiltrante	+	+	+	Ganglios supraclaviculares

Tabla 1. Descripción de los pacientes con cáncer de mama estudiados mediante centellografía con ^{99m}Tc-Glucarato

Pacientes						^{99m} Tc Glucarato				
Edad	S e x o	Tumor Primario	TNM	Estadio	Anatomía Patológica	Lesión Primaria - Recaída Local?	Compromiso ganglionar regional	Metástasis	Topografía	
1	41	F	Cáncer Pulmon	T3N2M1	IV cerebro	Adenocarci- noma	+	+	-	- (Cerebro, previamente resecado)
2	61	M	Cáncer Pulmon	T4N1M1	IV piel- óseo	Epidermoide	+	+	+	Cutanea Osea: tibia
3	38	M	Cáncer Pulmon	T2N2M1	IV ósea	Epidermoide	+	+	+	Osea: costal, fémur derecho
4	58	M	Lóbulo superior derecho	T4N3MO	IIIB	Epidermoide	+	+	-	-
5	70	M	Lóbulo superior izquierdo	T3N1MO	IIIA	Adenocarci- noma	+	+	-	-
6	64	M	Cáncer Pulmon	T1NOMO	IA	Epidermoide	+	-	-	-
7	65	M	Lóbulo superior izquierdo	T3NOM1	IV	Epidermoide	+	+	+	Osea: costal

Tabla 2. Descripción de los pacientes portadores de cáncer de pulmón estudiados con centellograma con ^{99m}Tc-Glucarato.

Pacientes							^{99m} Tc Glucarato		
Localización tumor primario	Edad	Sexo	pN	Estadio luego cirugía o tumor primario	Tamaño (cm)*	Patología	Lesión primaria o recaída local	Compromiso ganglionar regional	
1	Cáncer orofaringe	55	M	N0	IV	5.5	CEMD*	+	-
2	Tumor epiglotis	46	M	N2c	IVA	3.2	CEMD	+	+
3	Tumor Nasofaringeo	61	M	N0	IV	4.6	Carcinoma indiferenciado	+	-
4	Cáncer Laringe	62	M	N0	IV	3.8	CEBD [†]	+	-
5	Cáncer glótico y supraglótico	80	M	N0	III	1.8	CEBD	+	-
6	Carcinoma del trigono retromolar derecho	57	M	N1	IV	6.2	CEBD	+	+
7	Amígdala	55	M	N1	IVA	3.8	CEBD	+	+
8	Cáncer Laringe	66	M	N3	IV	3.7	CEBD	+	+
9	Tumor maxilar inferior izquierdo	67	M	N0	IV	3.9	CEBD	+	-
10	Tumor del surco nasogeniano derecho (postquirurgico)	65	M	Recaída Local?	IV	4.8	Epitelioma basocelular esclerosante	+	-
11	Tumor Orofaringe	50	M	Recaída Local?	IVA	2.2	CEPD [‡]	+	-

Tabla 3. Descripción de los pacientes portadores de cáncer de cabeza y cuello estudiados con centellograma con ^{99m}Tc-Glucarato. *CEMD (carcinoma epidermoide moderadamente diferenciado), [†]CEBD (carcinoma epidermoide bien diferenciado), [‡]CEPD (carcinoma epidermoide pobremente diferenciado).

	%Actividad/g (1h)	% Actividad/g (3h)	%Actividad/g (3h)	% Actividad/g (6h)
Organo/Tejido	CD1	CD1	Tumor Espontáneo	Tumor Espontáneo
Sangre	1.9 ± 0.2	1.5 ± 0.6	1.0 ± 0.2	0,9 ± 0.2
Hígado	2 ± 0.7	3.0 ± 2.3	1.7 ± 0.6	1,4 ± 0.4
Corazón	1.5 ± 0.6	1.1 ± 0.5	1.1 ± 0.3	0.3 ± 0.1
Pulmón	1.6 ± 0.3	1.3 ± 0.6	0.3 ± 0.1	0.5 ± 0.2
Bazo	0.5 ± 0.2	0.9 ± 0.5	0.13 ± 0.05	0.35 ± 0.05
Riñón	31.5 ± 0.8	40 ± 2	12 ± 3	7 ± 5
Tiroides	0.5 ± 0.3	0.6 ± 0.5	0.4 ± 0.2	0.27 ± 0.01
Músculo	0.37 ± 0.1	0.49 ± 0.1	0.10 ± 0.03	0.15 ± 0.02
Hueso	0.6 ± 0,3	0.9 ± 0.5	1.3 ± 0.5	1.0 ± 0.6
Vejiga	250 ± 24	303 ± 37	166 ± 12	41 ± 4
Tumor			0.32 ± 0.1	0.6 ± 0.1

Tabla 4. Biodistribución del ^{99m}Tc -Glucarato en ratones CD1 a las 1 y 3 horas y en ratones portadores de tumores espontáneos de mama, realizados a las 3 y 6 horas. Los datos están presentados como porcentaje de la dosis inyectada por gramo de tejido.

	30 min	1h	2h	4h	24h
	Media ± SD	Media ± SD	Media ± SD	Media ± SD	Media ± SD
Tumor	1.67 ± 0.38	0.97 ± 0.13	0.80 ± 0.10	0.72 ± 0.20	0.42 ± 0.12
Sangre	3.32 ± 0.46	1.89 ± 0.24	1.61 ± 0.25	1.39 ± 0.32	0.18 ± 0.03
Corazón	0.99 ± 0.17	0.56 ± 0.08	0.46 ± 0.04	0.47 ± 0.09	0.09 ± 0.03
Pulmón	2.28 ± 0.31	1.27 ± 0.18	0.97 ± 0.14	0.81 ± 0.20	0.27 ± 0.17
Hígado	2.59 ± 0.29	2.17 ± 0.11	2.03 ± 0.32	1.62 ± 0.26	0.22 ± 0.06
Bazo	1.04 ± 0.25	0.76 ± 0.17	0.73 ± 0.06	0.65 ± 0.16	0.12 ± 0.02
Estómago	0.50 ± 0.14	0.57 ± 0.43	0.41 ± 0.09	0.70 ± 0.26	0.09 ± 0.02
Intestino grueso	0.45 ± 0.10	0.32 ± 0.04	1.65 ± 0.26	1.90 ± 0.54	0.14 ± 0.03
Intestino delgado	1.39 ± 0.29	1.48 ± 0.26	0.80 ± 0.24	0.61 ± 0.14	0.09 ± 0.03
Riñón	12.52 ± 1.80	8.62 ± 1.28	8.32 ± 1.26	6.39 ± 1.27	1.36 ± 0.24
Cerebro	0.10 ± 0.02	0.06 ± 0.01	0.05 ± 0.01	0.05 ± 0.01	0.03 ± 0.01
Músculo	0.42 ± 0.12	0.20 ± 0.04	0.18 ± 0.04	0.14 ± 0.03	0.04 ± 0.01
Páncreas	0.61 ± 0.17	0.33 ± 0.11	0.26 ± 0.06	0.20 ± 0.03	0.04 ± 0.01
Carcasa	1.40 ± 0.27	0.93 ± 0.33	0.62 ± 0.11	0.56 ± 0.12	0.35 ± 0.12
Papel Carcasa	3.95 ± 0.37	2.60 ± 0.77	2.99 ± 0.58	2.61 ± 0.56	1.24 ± 0.40
Hueso	1.25 ± 0.17	0.57 ± 0.18	0.39 ± 0.08	0.34 ± 0.08	0.19 ± 0.03
Piel					

Tabla 5. Biodistribución del ^{99m}Tc-Glucarato en ratones hembras SCID portadores de cáncer de mama humano MDA-MB-435 (n= 4) realizadas a las 0.5, 1, 2, 4 y 24 horas. Los datos están presentados como porcentaje de la dosis inyectada por gramo de tejido.

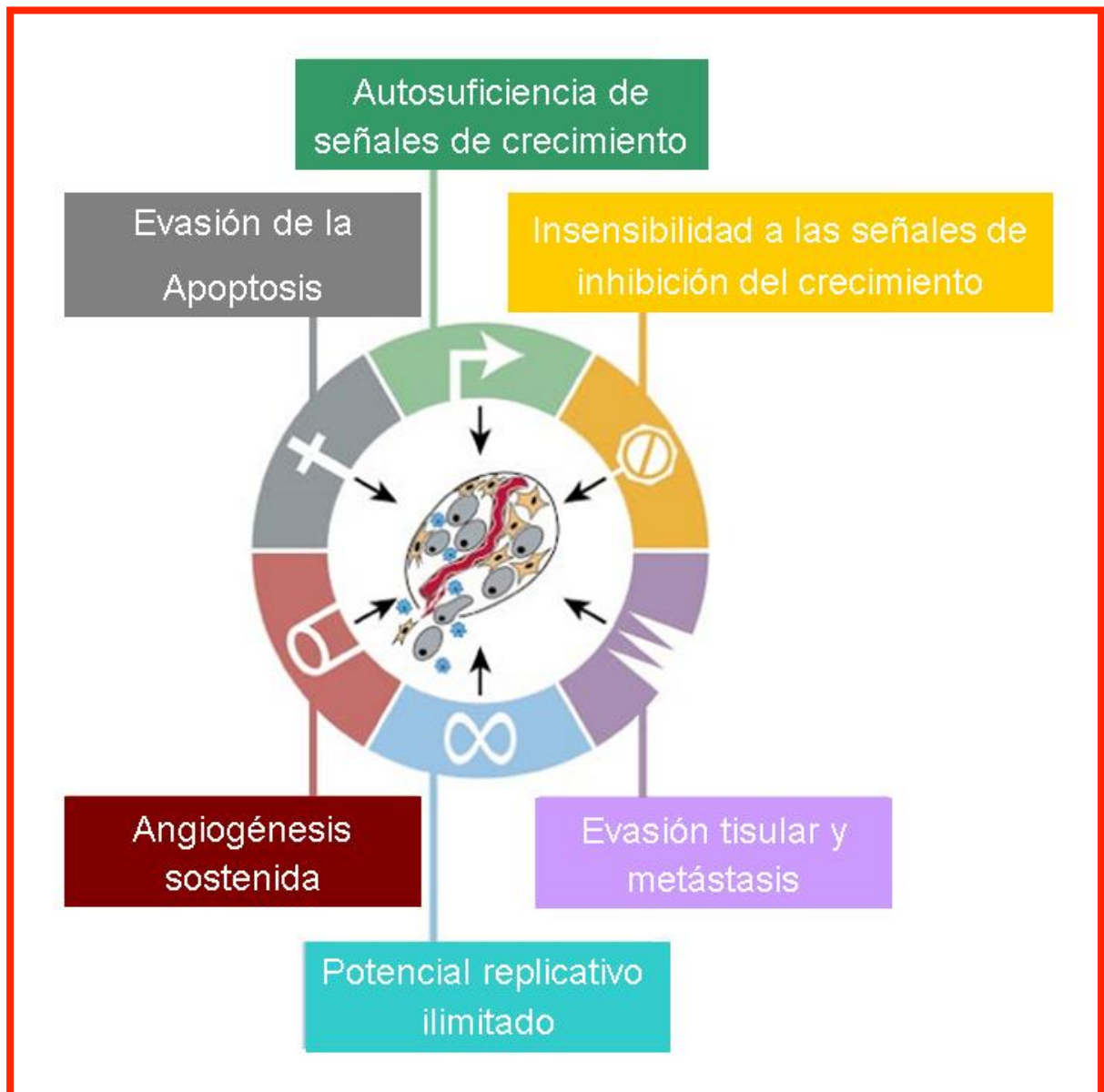


Figura 1. Capacidades adquiridas del cáncer. Adaptado de Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. Cell 2000 Jan 7;100(1):57-70

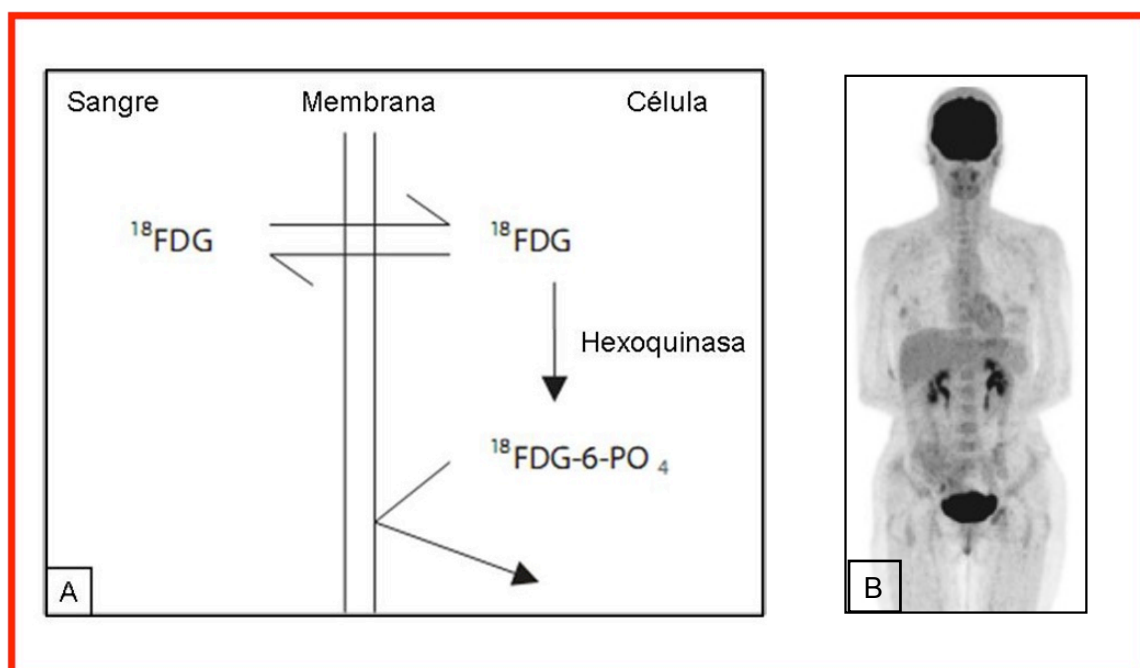


Figura 2. A. Fosforilación intracelular del ^{18}F FDG a ^{18}F FDG-6- PO_4 produciendo su atrapamiento intracelular. B. Biodistribución normal de ^{18}F FDG en ser humano, tomado de PET CT in Clinical Practice, TB Lynch.

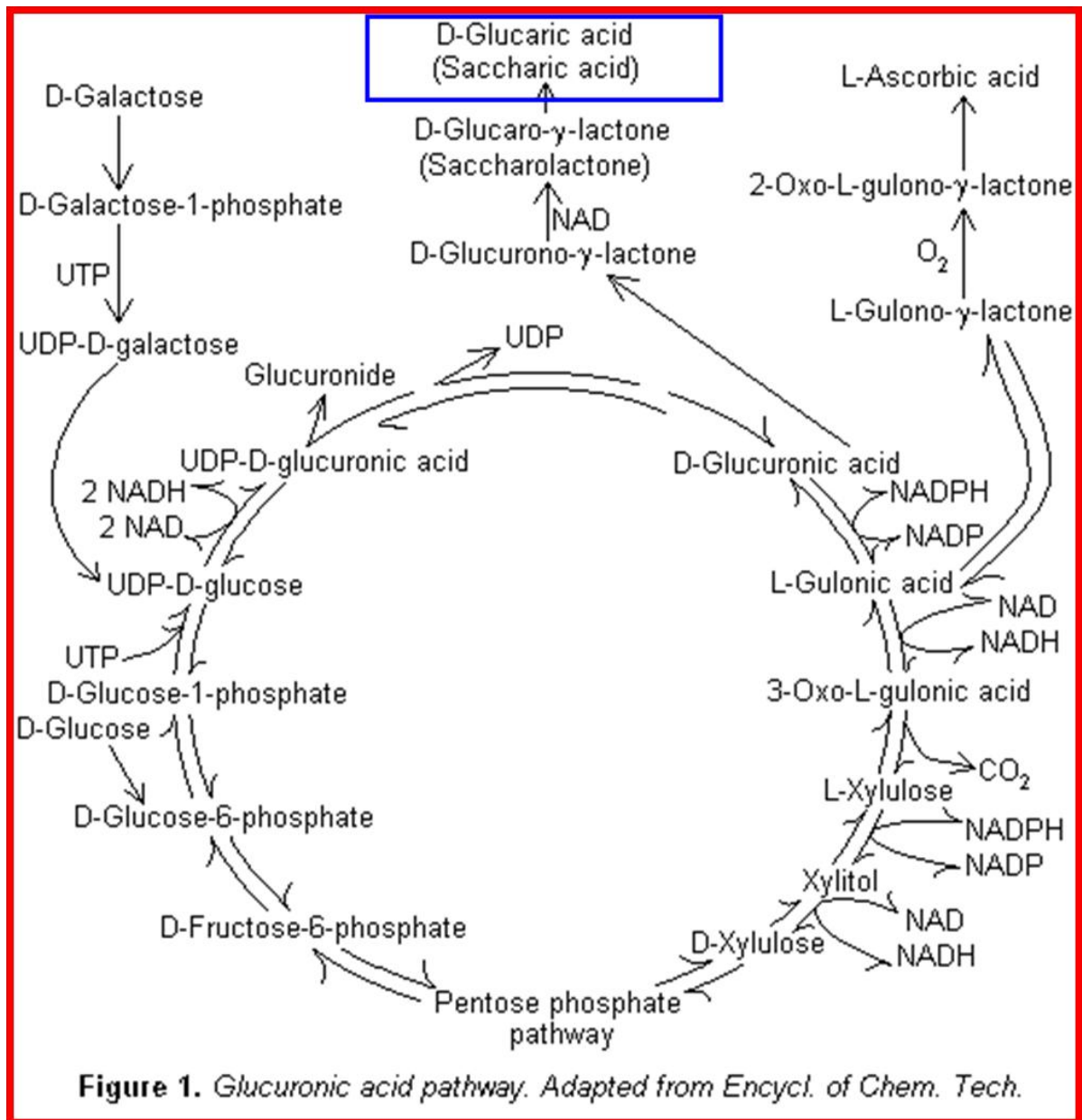


Figura 3. Vía del ácido Glucurónico. Adaptado de *Encycl. of Chem Tech.*

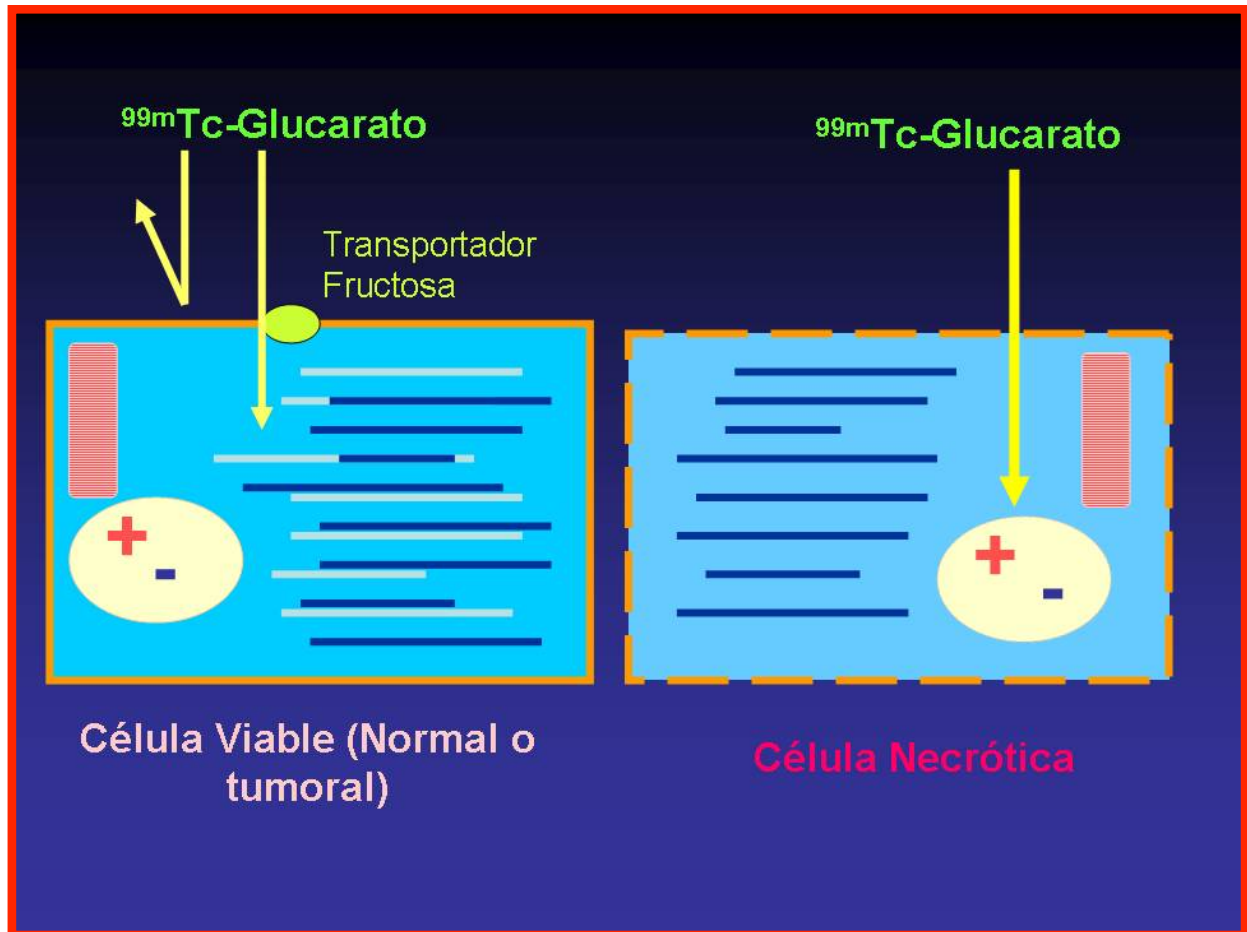


Figura 4. Esquema que representa la captación celular del ^{99m}Tc -Glucarato en células viables y necróticas.

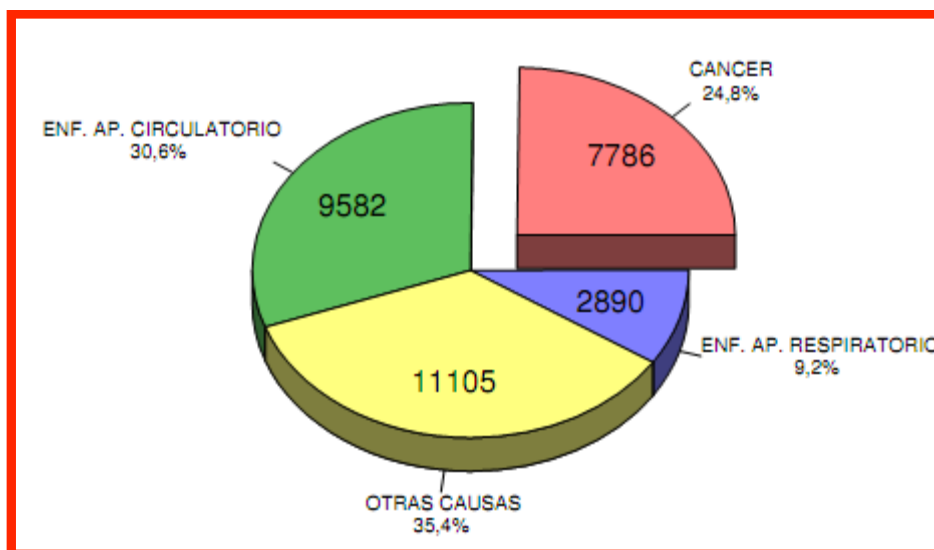


Figura 5. Mortalidad en el Uruguay, Año 2008. Fuente División Estadística MSP

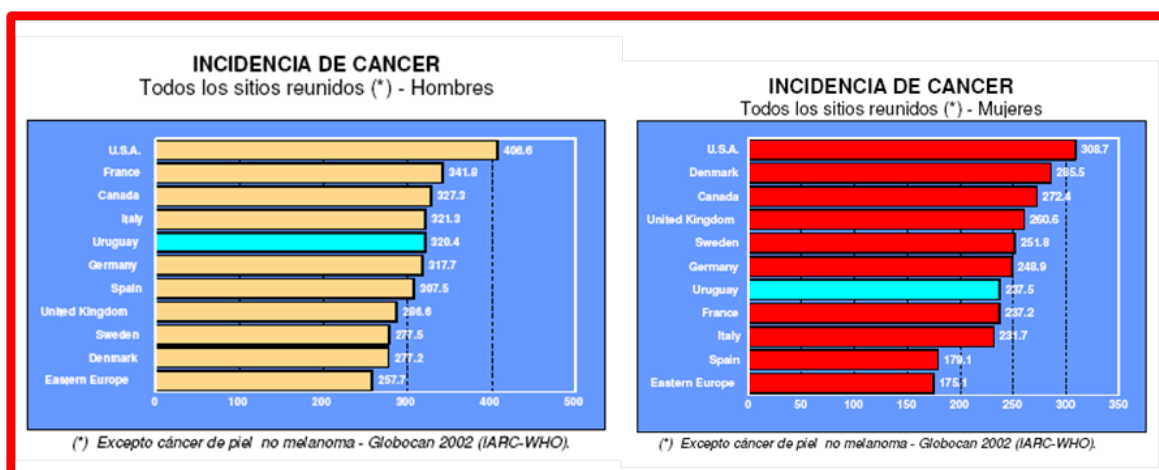


Figura 6. Incidencia de Cáncer en Hombres y Mujeres a nivel mundial. Fuente: Globocan 2002 (IARC-WHO)

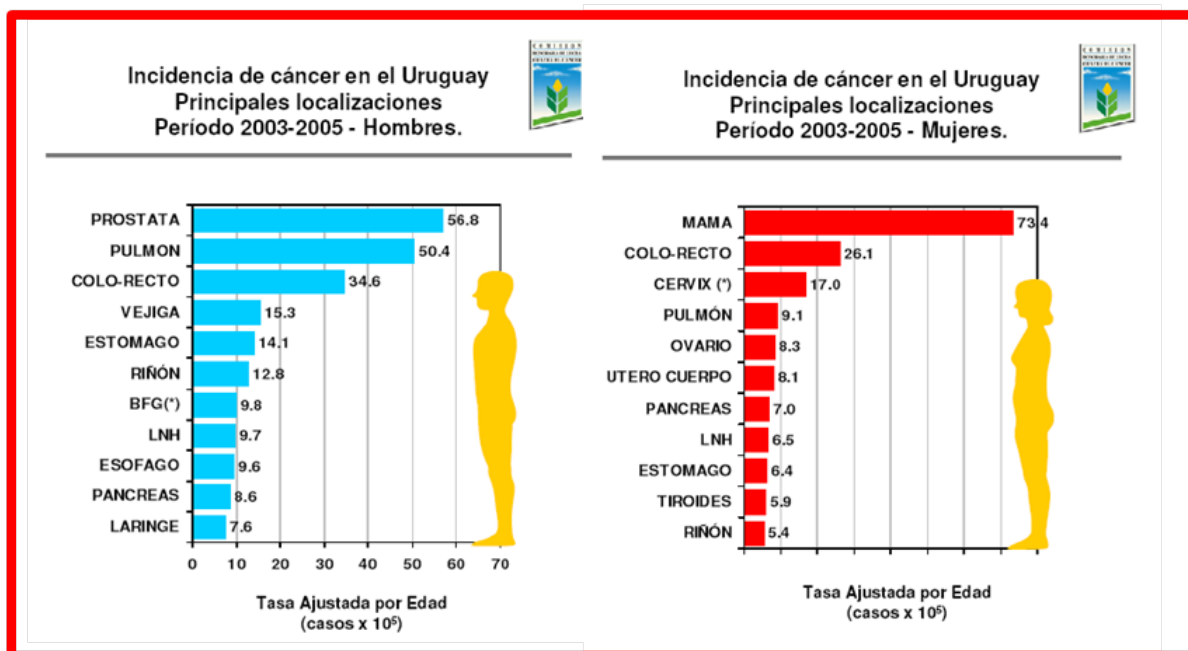


Figura 7. Incidencia de Cáncer en el Uruguay, principales localizaciones. Fuente: Registro Nacional del Cáncer CHLCC.

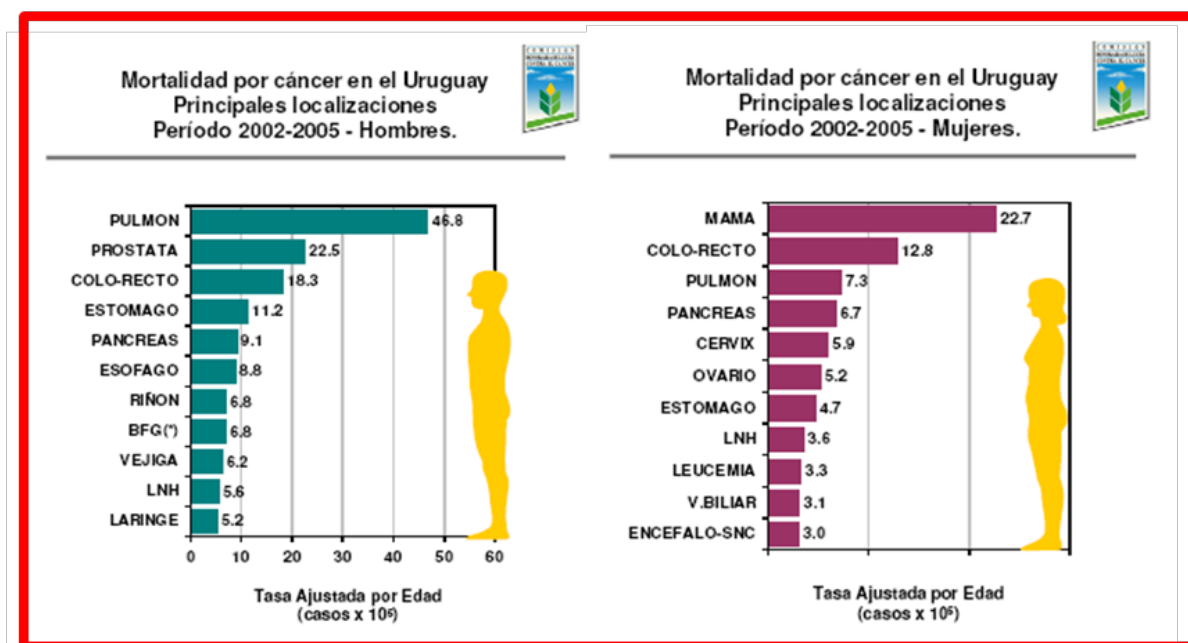


Figura 8. Mortalidad de Cáncer en el Uruguay, principales localizaciones. Fuente: Registro Nacional del Cáncer CHLCC.

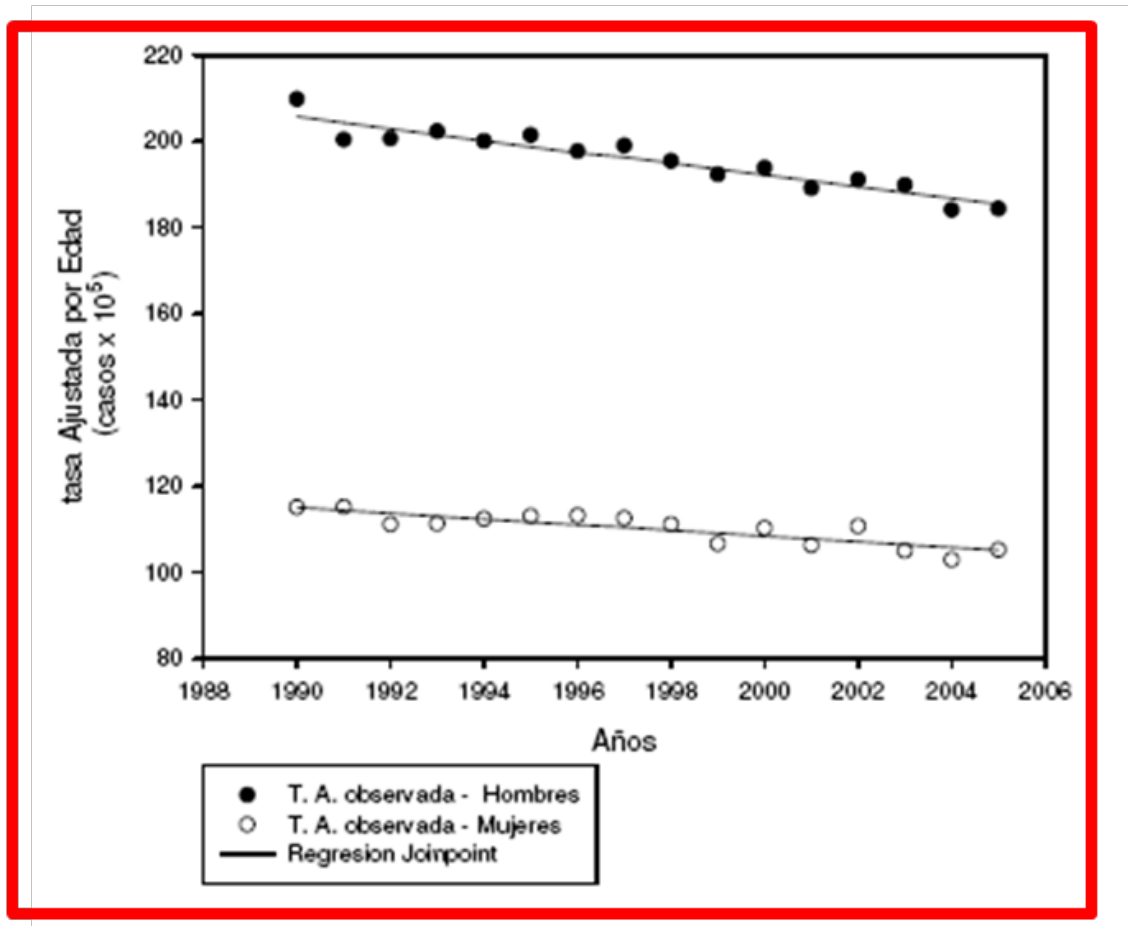


Figura 9. Tendencia de Mortalidad por Cáncer, todos los sitios reunidos. Fuente: Registro Nacional de Cáncer - Programa Vigilancia Epidemiológica. Comisión Honoraria de Lucha Contra el Cáncer.

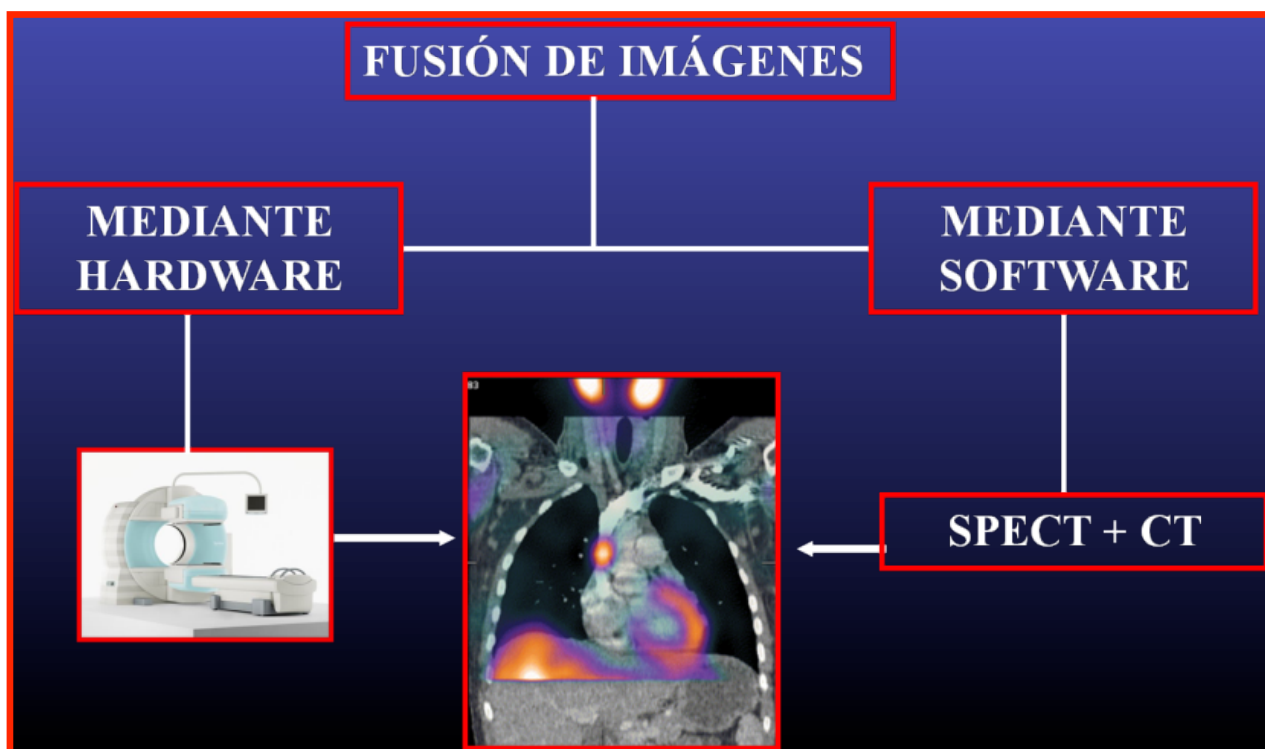


Figura 10. Fusión de imágenes mediante software o hardware. Se aprecia la localización de un adenoma paratiroideo. Imagen SPECT-CT tomada de <http://www.hermesmedical.com/index.lasso?id=224>

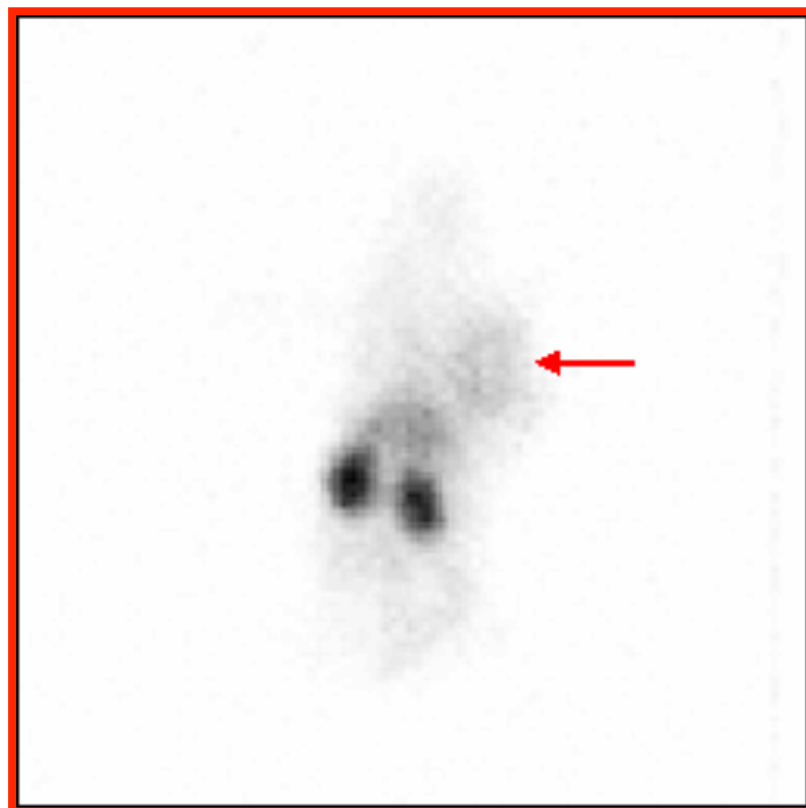


Figura 11 – Imagen centellográfica estática de un ratón CD1 portador de un tumor espontáneo de mama estática (flecha) a las 6 horas post inyección intravenosa de ^{99m}Tc -Glucarato.

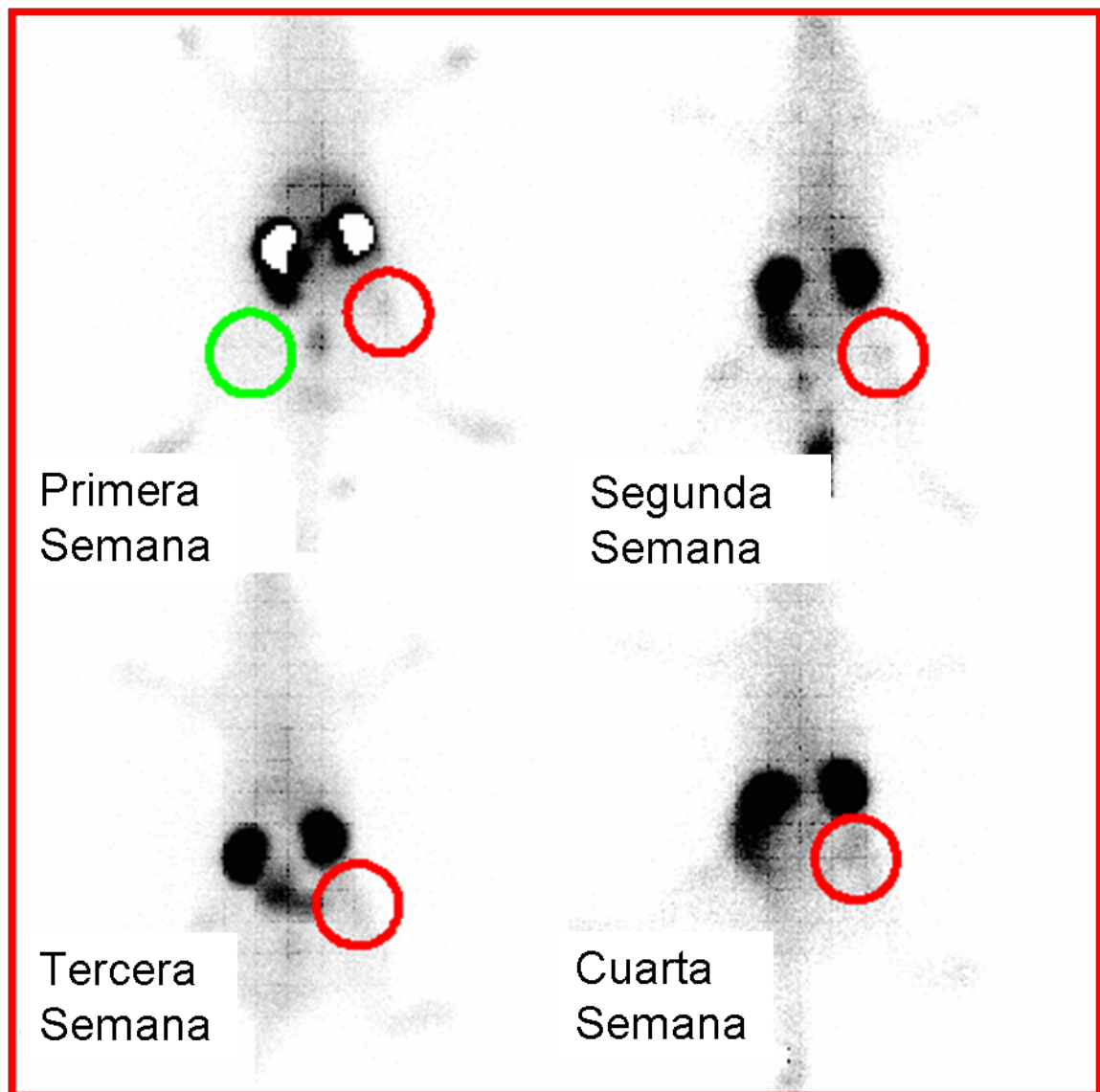


Figura 12 – Imagen centellográfica estática realizada a las 6 horas postinyección intravenosa de ^{99m}Tc -Glucarato en 4 semanas sucesivas, donde la captación tumoral (círculo rojo) es visible ya desde la primera semana hasta la cuarta semana, en relación con la actividad muscular (círculo verde).

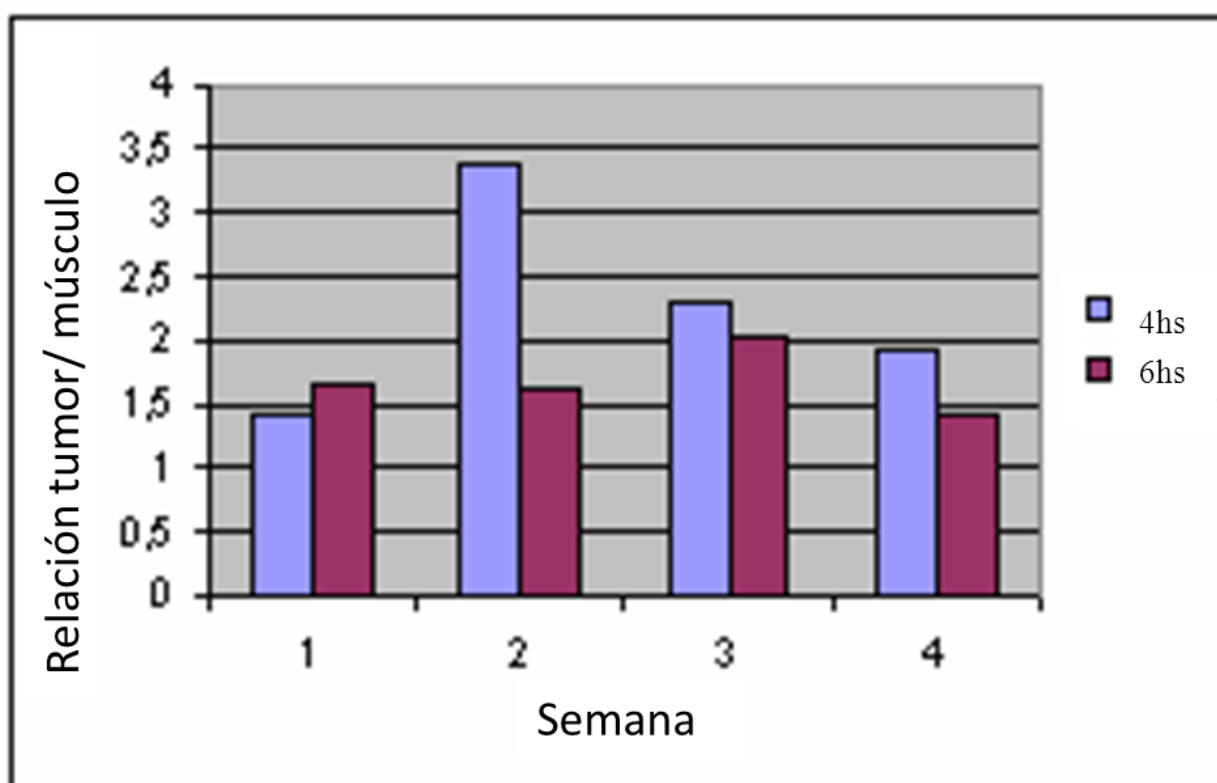


Figura 13. Relación tumor/musculo en ratas Wistar portadoras de tumor mamario inducido por nitrosometilurea a las 4 y 6 horas postinyección de ^{99m}Tc -Glucarato a lo largo de 4 semanas.

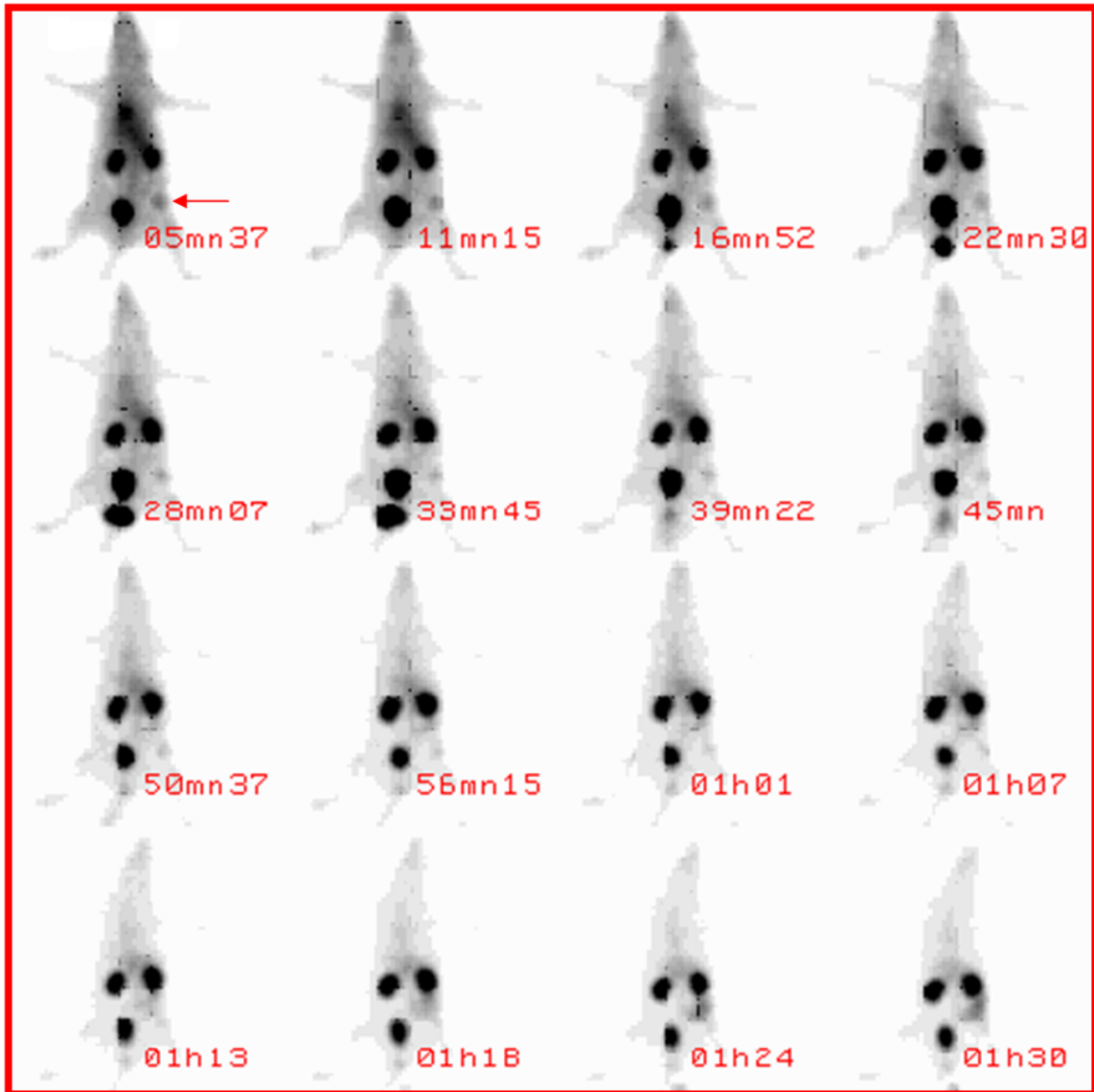


Figura 14. Estudio centellográfico dinámico en una rata Wistar portadora de un tumor de mama inducido por nitrosometilurea luego de la inyección intravenosa de ^{99m}Tc -Glucurato.

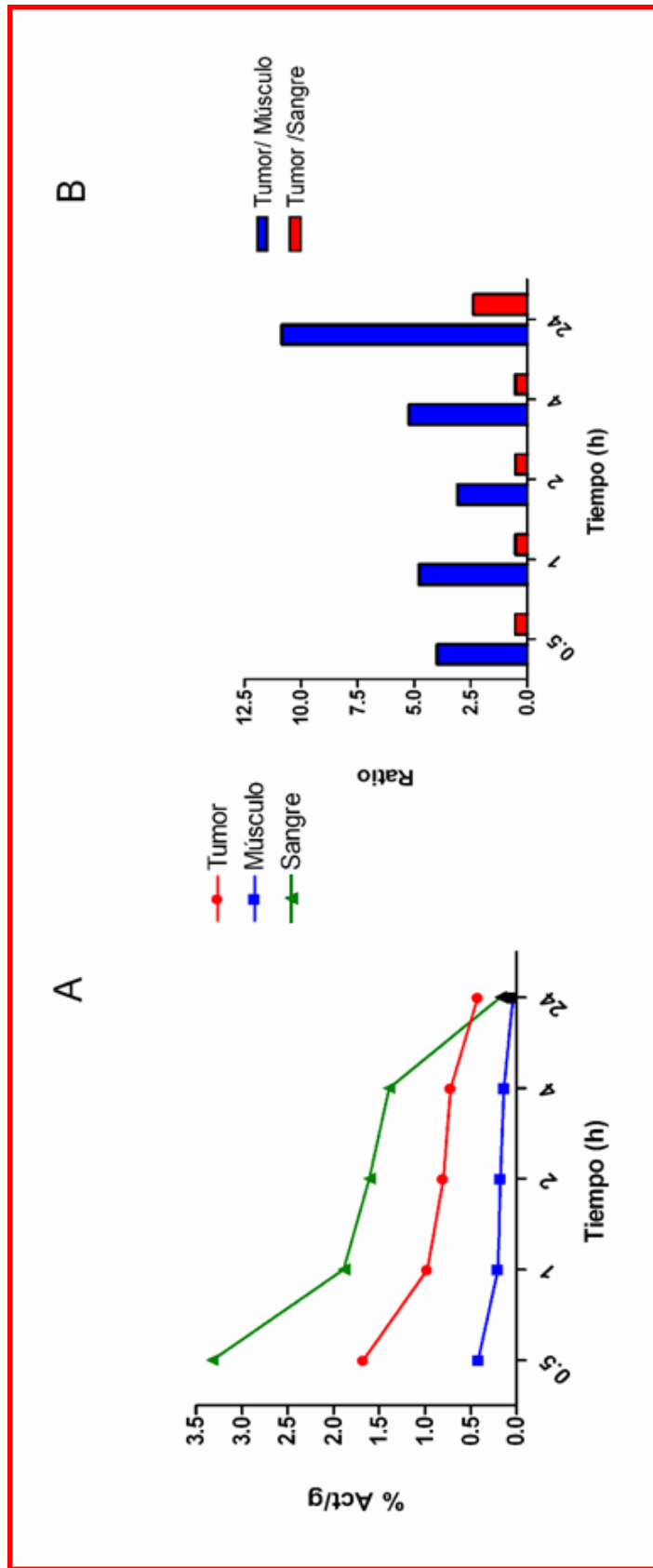


Figura 15 A. Porcentaje de radioactividad por gramo para el tumor, músculo y sangre a las 0.5, 1, 2, 4 y 24 horas.

B. Relación tumor/músculo y tumor/sangre a las 0.5, 1, 2, 4 y 24 horas.

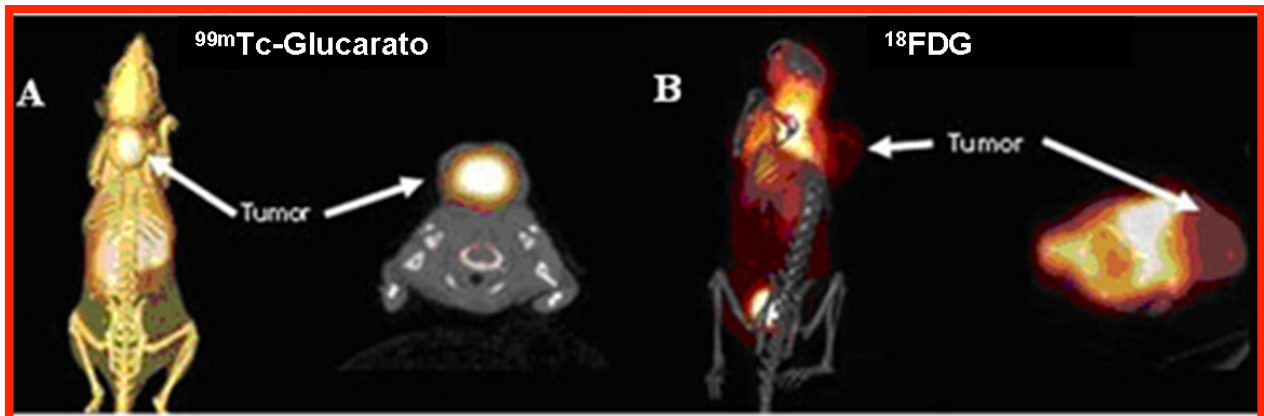


Figura 16. A. Imágenes de cuerpo entero con ^{99m}Tc -Glucarato y SPECT transaxial de ratón SCID trasplantado con células de cáncer de mama humano MDA-435 B. Imágenes de cuerpo entero y SPECT transaxial de ratón SCID trasplantado de cáncer de mama humano MDA-MB-435 utilizando, el ^{18}F -FDG como trazador.

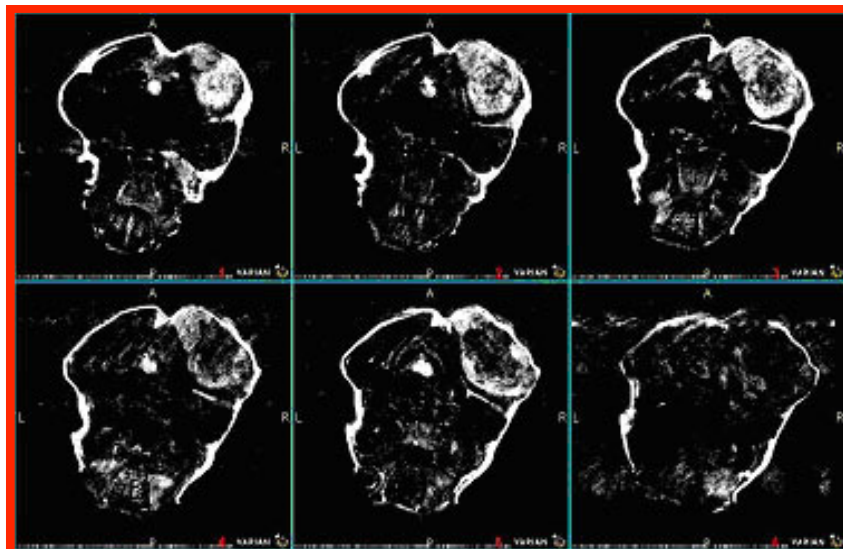


Figura 17 Imagen de Resonancia Magnética de un ratón SCID trasplantado con de cáncer de mama humano MDA-435. Se evidencia crecimiento celular denso alrededor del perímetro tumoral con una región central de necrosis.

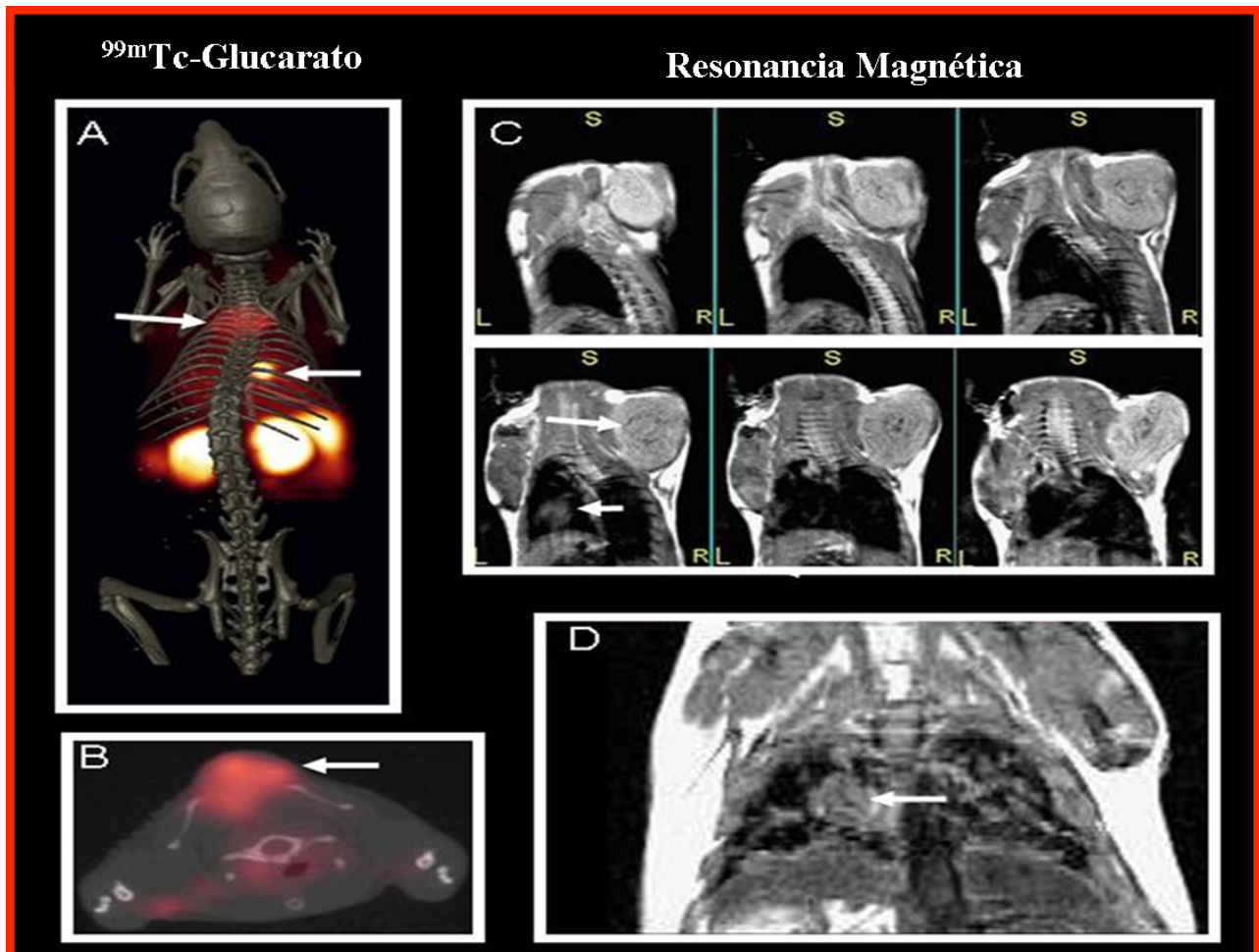


Figura 18. Micro SPECT-CT con ^{99m}Tc -Glucarato visualizado 2 horas postinyección. La imagen de cuerpo entero (A) muestra captación del radiotrazador por el tumor de mama presente en el dorso del ratón (flecha) y metástasis pulmonar en el hemitórax derecho (flecha), la imagen transaxial (B) muestran el tumor de mama en el dorso del ratón. Las imágenes de resonancia magnética del mismo ratón SCID con tumor de mama humano. Las imágenes secuenciales coronales Fast spin echo de cortes del tumor muestran un crecimiento celular denso en el dorso del ratón con una leve necrosis central (C, flecha) y metástasis pulmonar (C y D, flecha).



Figura 19. Imagen centellográfica de tórax con ^{99m}Tc -Glucurato en proyección AP. Paciente de sexo femenino de 70 años, portadora de cáncer de mama derecho avanzado con adenopatías homolaterales (flecha) sin elementos de metástasis a distancia. El círculo señala captación aumentada en la proyección de la mama derecha con extensión a axi

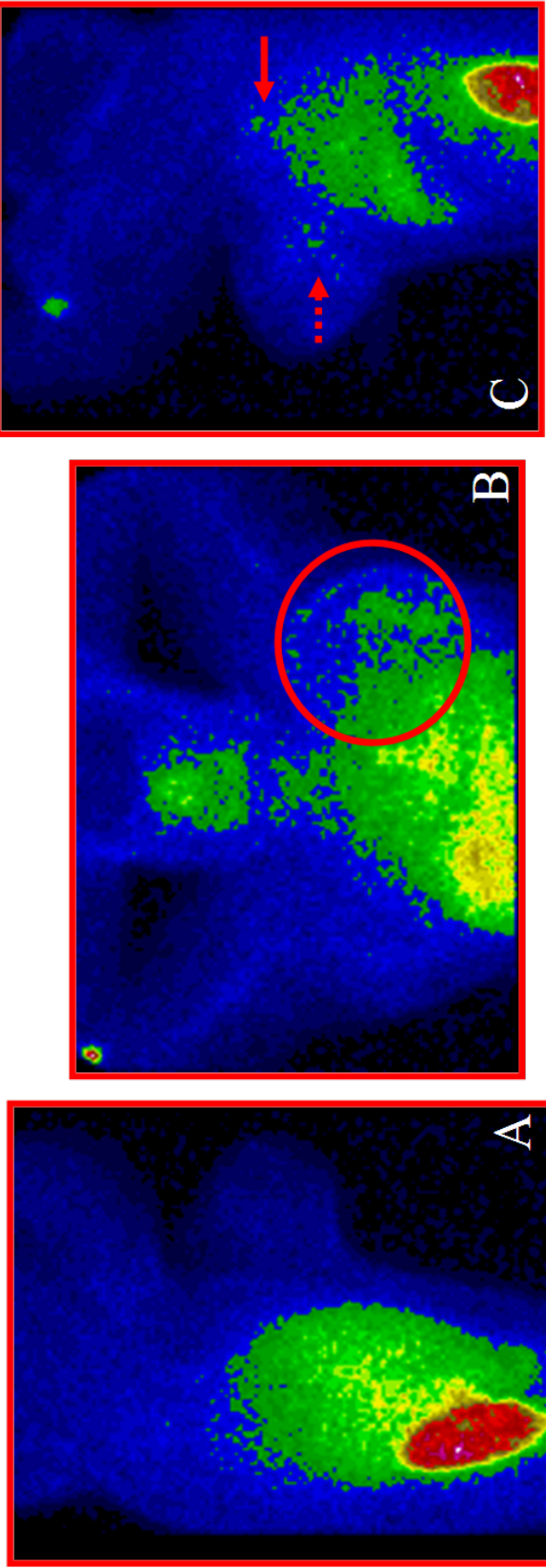


Figura 20. Paciente de 47 años, sexo femenino, portadora de cáncer de mama izquierdo localmente avanzado. Se constata mama izquierda retraída y sustituida por tumoración pétreo, lesión ulcerada, cicatrizada, a nivel de cuadrante infero externo. Imagen centellográfica con ^{99m}Tc Glucarato en proyección de mama péndula derecha (A), AP (B) y mama péndula izquierda (C) donde se observa hipercaptación a nivel de la proyección de la mama izquierda (círculo y flecha discontinua) y a nivel axilar (flecha continua).

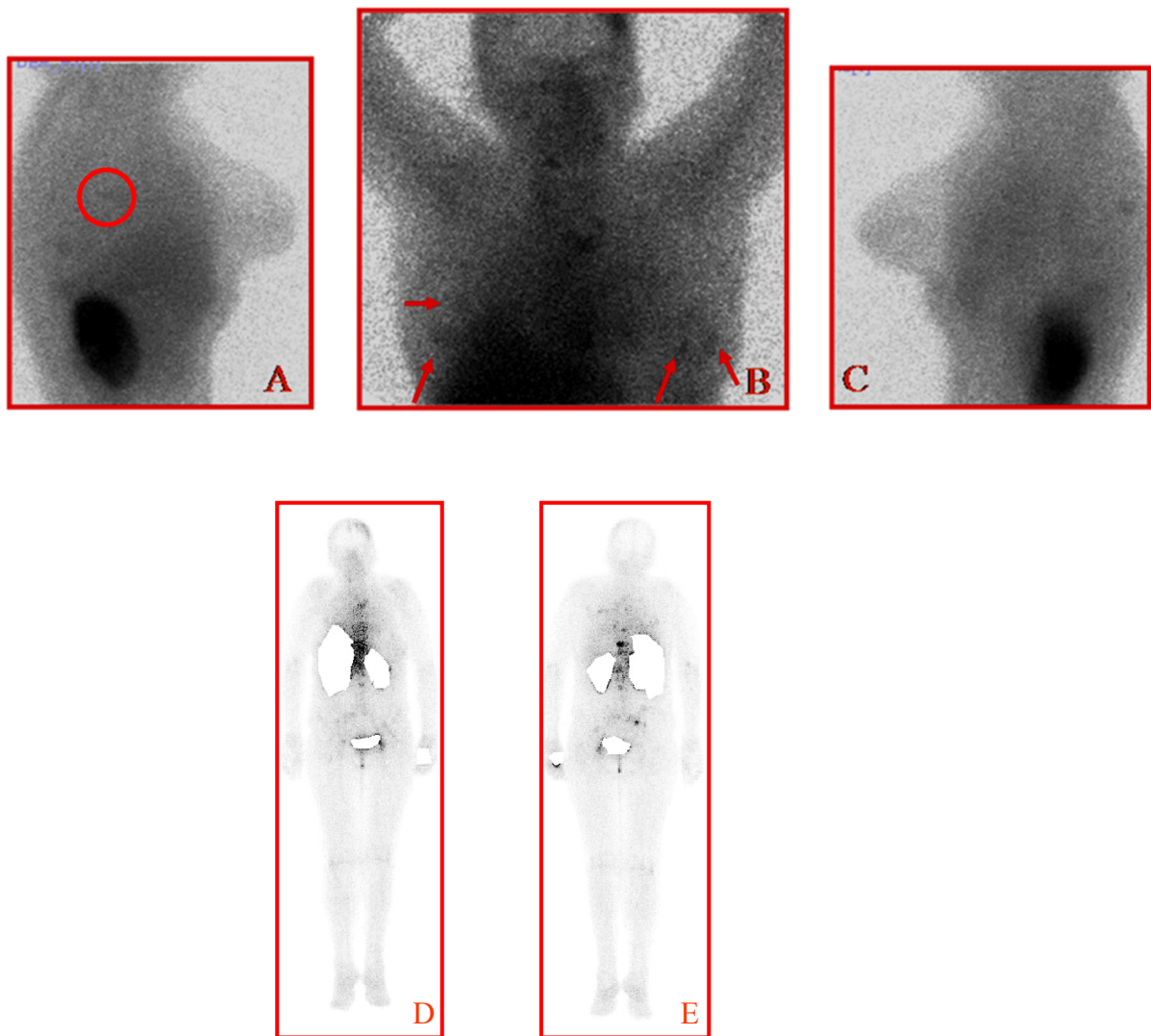


Figura 21. Paciente femenina de 53 años, portadora de cáncer de mama derecha con metástasis óseas. Imagen centellográfica con ^{99m}Tc -Glucurato en proyección de mama péndula derecha (A), AP (B) y mama péndula izquierda (C). En la vista AP se identifica captación irregular en ambas mamas (flechas). En la vista de mama péndula derecha se identifica un captación anormal en proyección axila derecha (círculo). También se le realizaron imágenes de cuerpo entero en proyección AP (D) y PA (E). En ellas se evidencia la presencia de múltiples metástasis óseas.

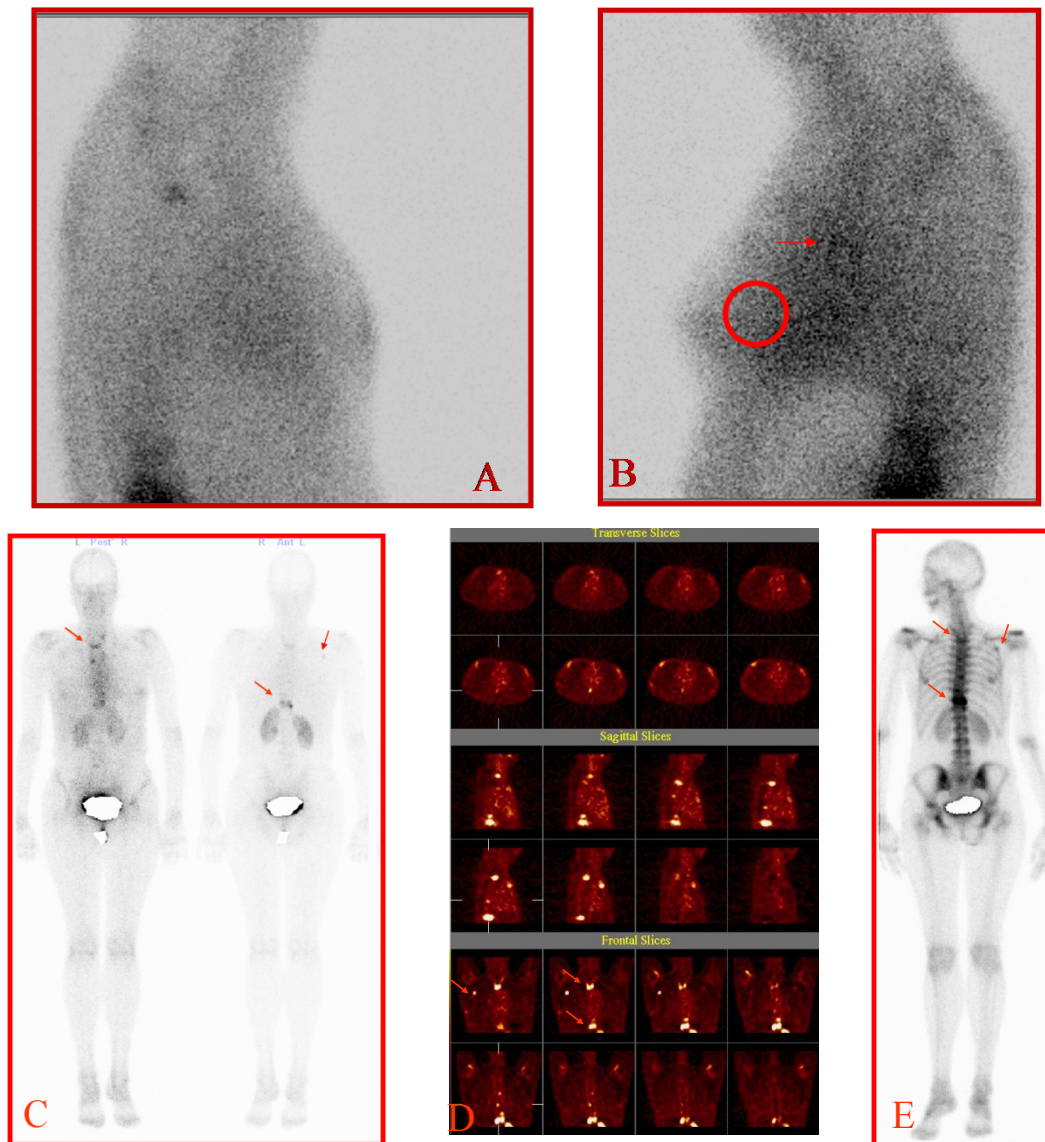


Figura 22. Paciente de 40 años, sexo femenino, portadora de cáncer de mama izquierdo avanzado con metástasis óseas. Imagen centellográfica con ^{99m}Tc -Glucurato en proyección de mama péndula derecha (A) e izquierda (B). En B se aprecia el aumento de la captación en la mama izquierda (circulo) y en proyección de axila izquierda (flecha). Imagen de cuerpo entero en proyección AP y PA con ^{99m}Tc Glucurato (C). En D se observa SPECT de tórax con ^{99m}Tc Glucurato y en E el centellograma óseo en proyección PA de la paciente. Las flechas indican sitios de metástasis vistas con el ^{99m}Tc -Glucurato y con el ^{99m}Tc MDP.

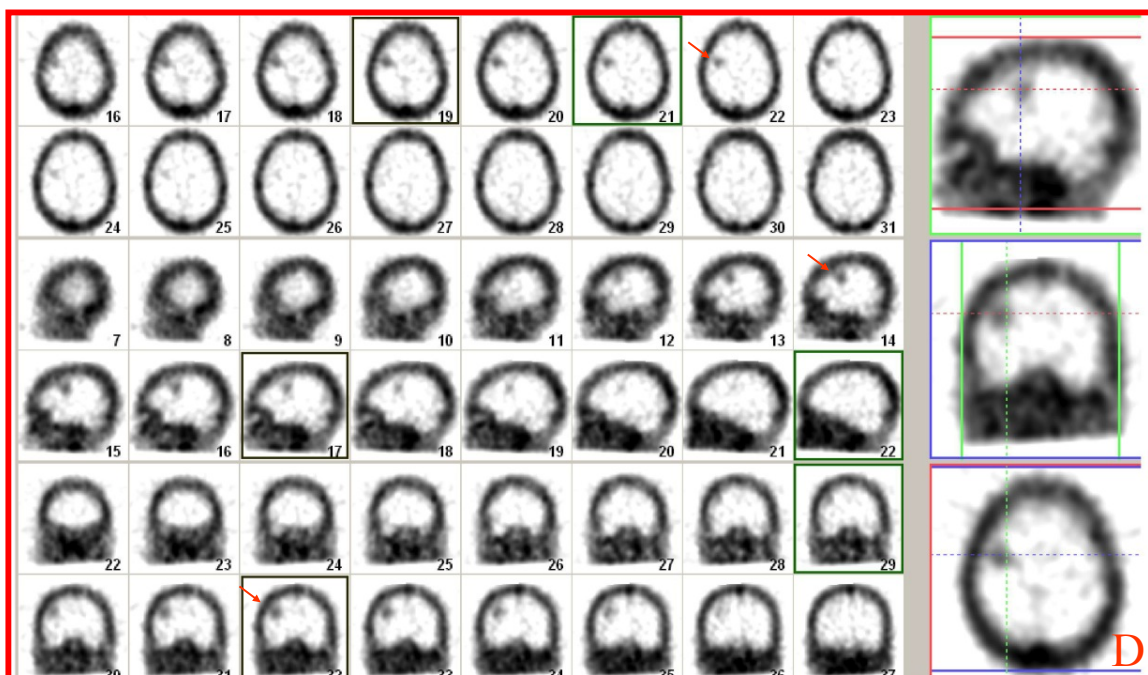


Figura 23. Paciente femenino de 66 años portadora de cáncer de mama izquierdo avanzado con metástasis encefálica. Imagen centellográfica con ^{99m}Tc -Glucurato en proyección de mama péndula derecha (A), AP (B) y mama péndula izquierda (C). En las mismas los círculos indican captación aumentada en la proyección de ambas glándulas mamarias así como una captación difusa en axila derecha. SPECT de cráneo (D) donde se visualiza metástasis encefálica frontoparietal derecha.

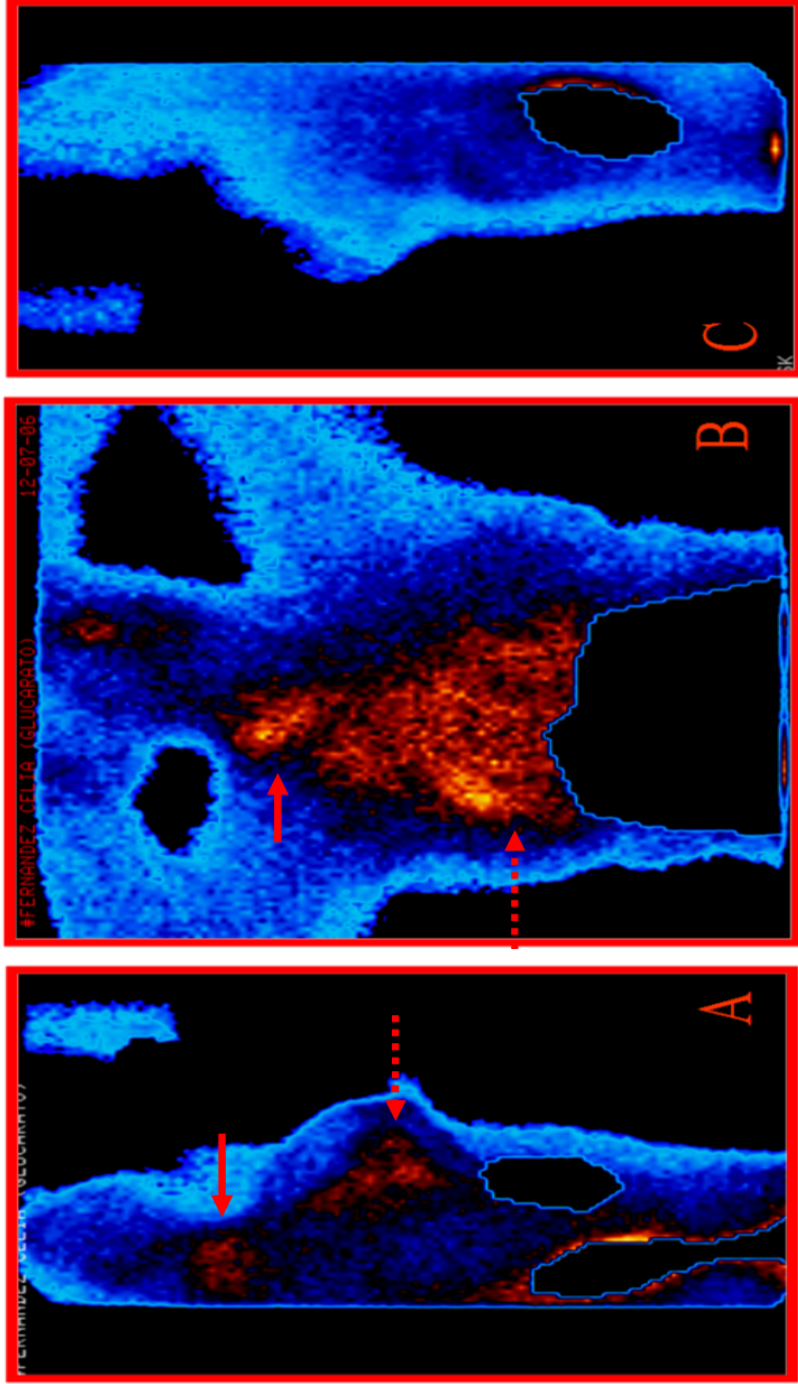


Figura 24. Paciente de sexo femenino 57 años, portadora de un cáncer de mama derecho avanzado (flecha discontinua) con metástasis supraclavicular derecha (flecha continua) . Imagen centellográfica con ^{99m}Tc -Glucarato en proyección de mama péndula derecha (A), AP (B) y mama péndula izquierda (C).

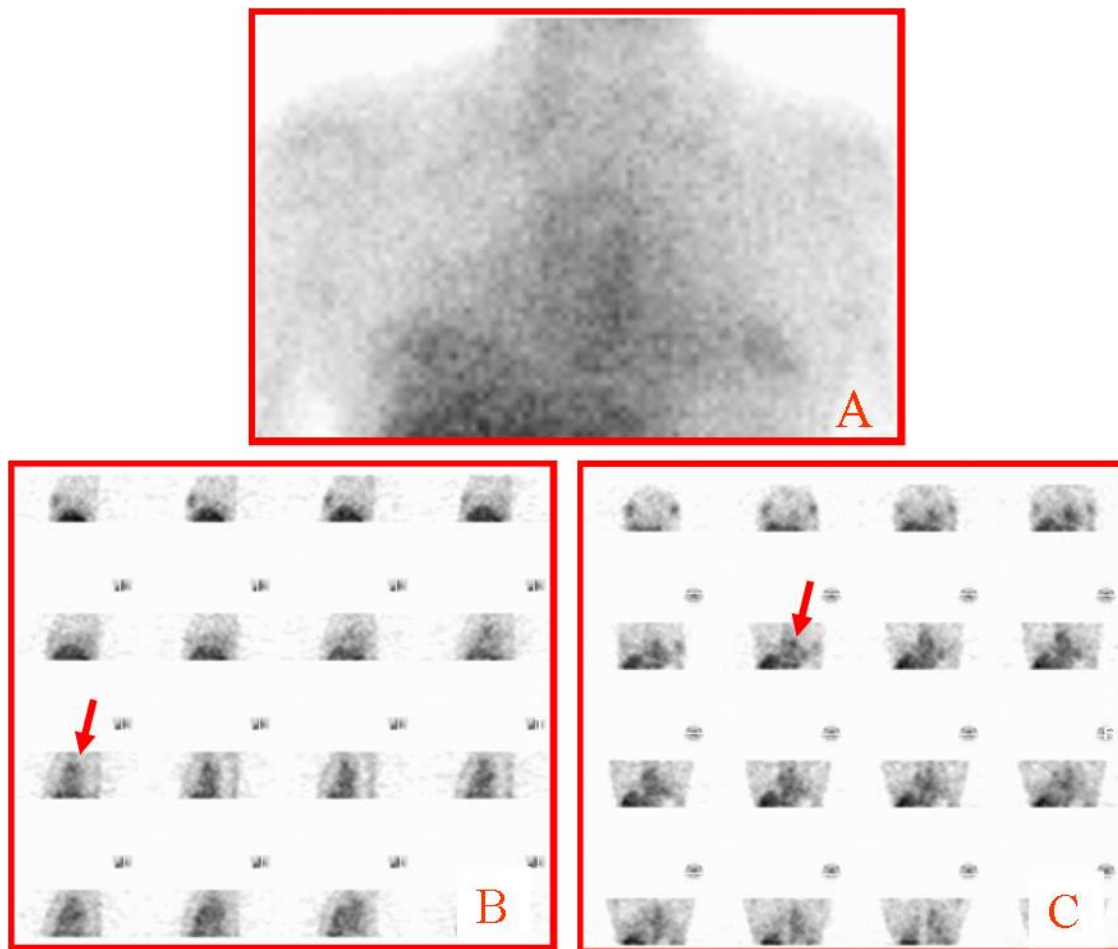


Figura 25. Paciente de sexo femenino, de 41 años, portadora de un cáncer de pulmón con metástasis encefálica previamente resecada. Imagen centellográfica con ^{99m}Tc -Glucarato en proyección AP de tórax (A) y SPECT sagital (B) y frontal (C) donde se observa captación anormal del radiotrazador a nivel mediastinal (flechas).

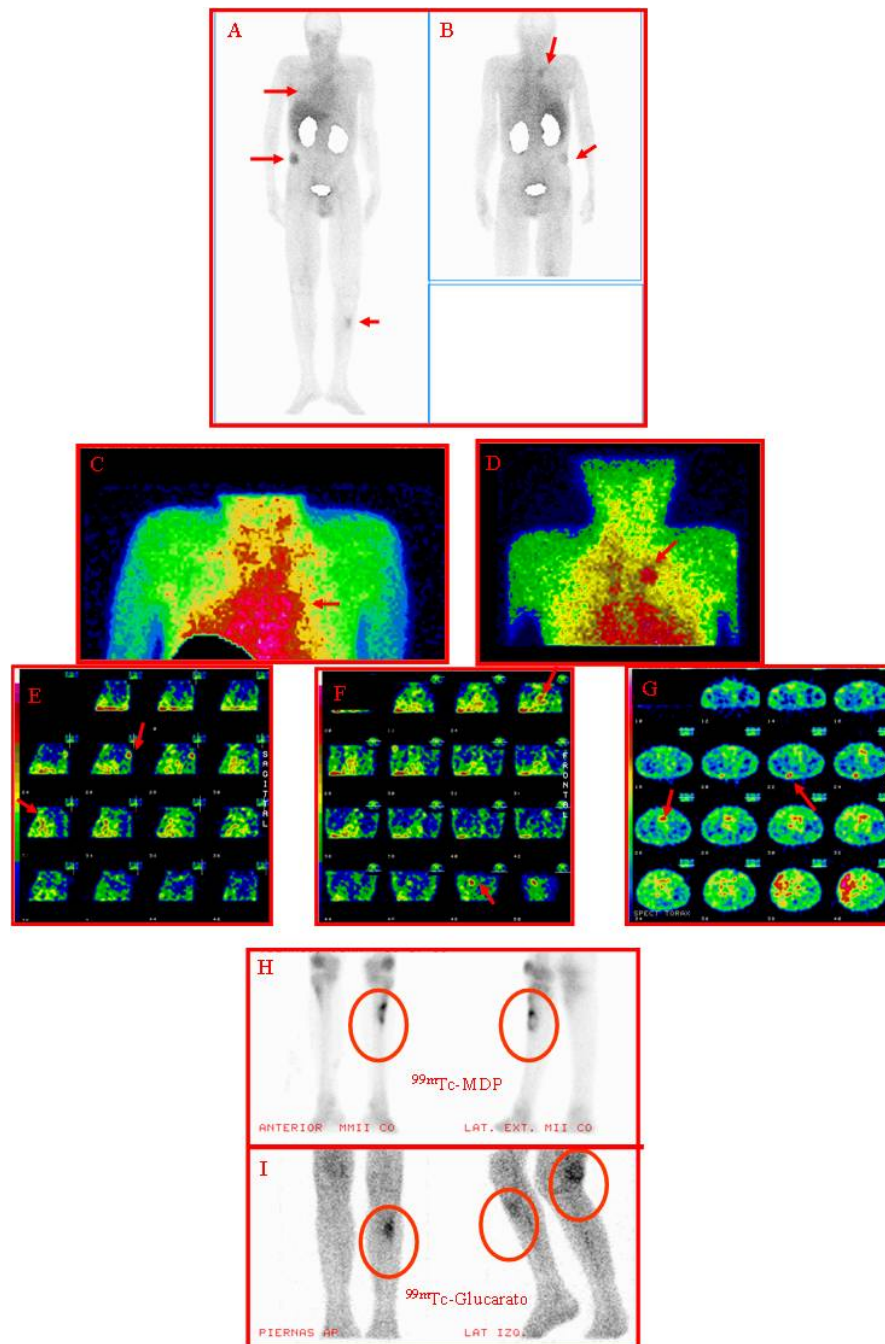


Figura 26. Paciente de 61 años, sexo masculino, portador de cáncer de pulmón avanzado con metástasis óseas y subcutáneas. Imagen centellográfica con ^{99m}Tc -Glucaronato de cuerpo entero y tórax en proyección AP (A, C) y PA (B, D). En las mismas se identifican con flechas la presencia de metástasis subcutáneas, óseas y captación mediastinal difusa. El SPECT de tórax, vista sagital (E), frontal (F) y transversal (G) Las flechas indican lesión subcutánea en cara posterior de tórax así como primitivo mediastinal con compromiso local. Comparación entre centellograma óseo (H) con ^{99m}Tc -Glucaronato de MMII (I). Los círculos indican metástasis ósea y subcutánea poplítea.

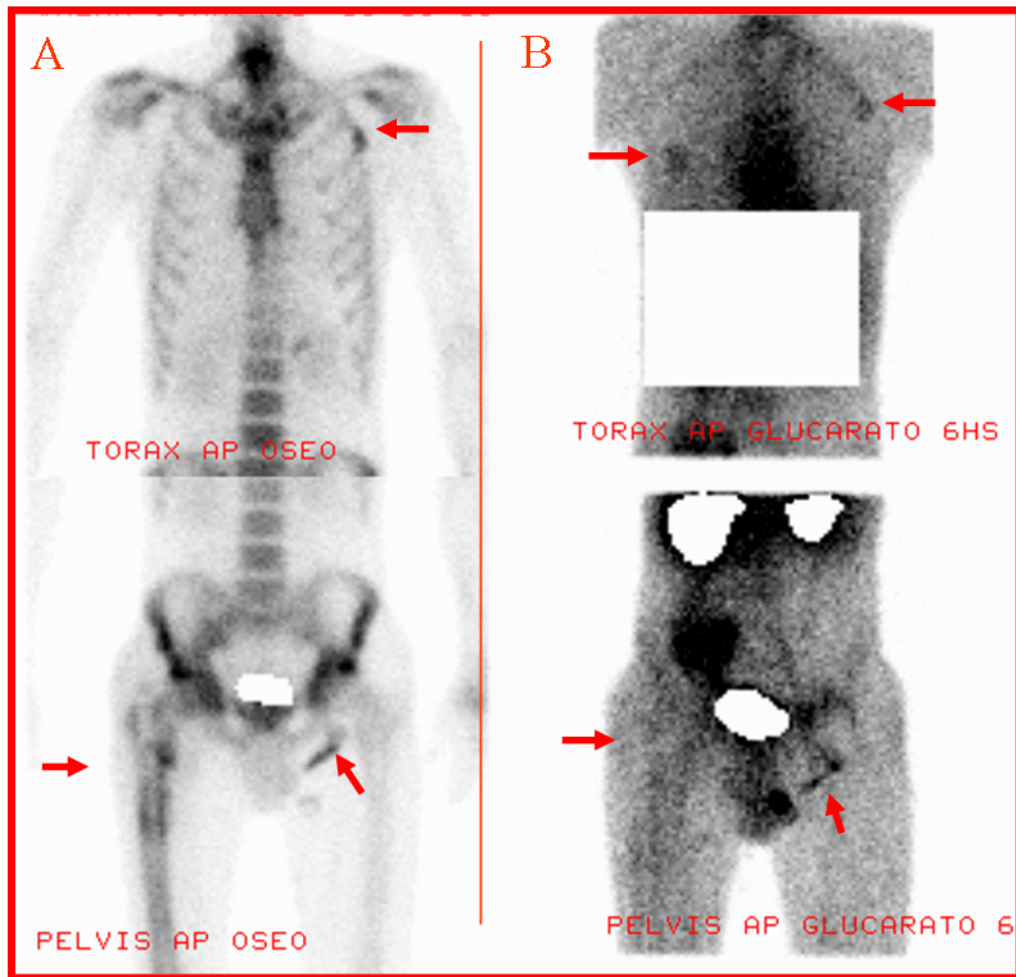


Figura 27. Paciente de 38 años, sexo masculino portador de cáncer de pulmón avanzado. Centellograma óseo (A) y con ^{99m}Tc -Glucarato (B). SPECT de tórax vista frontal (C) sagital (D) y transversal (E). Las flechas señalan las metástasis óseas y primitivas pulmonares. La captación próxima a isquion izquierdo señalado con la flecha en ambos estudios en la misma topografía puede corresponder a posibles metástasis inguinales con depósitos cálcicos.

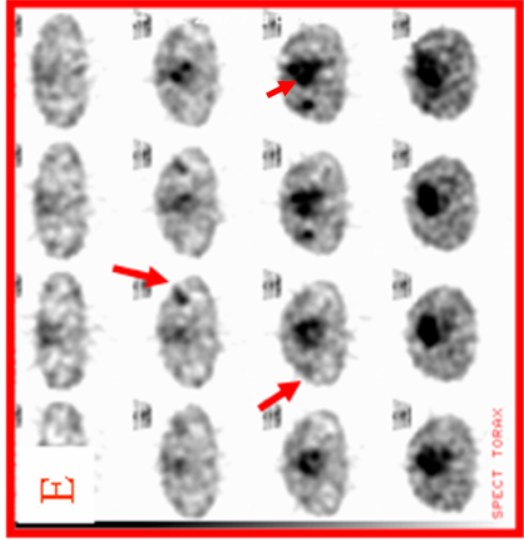
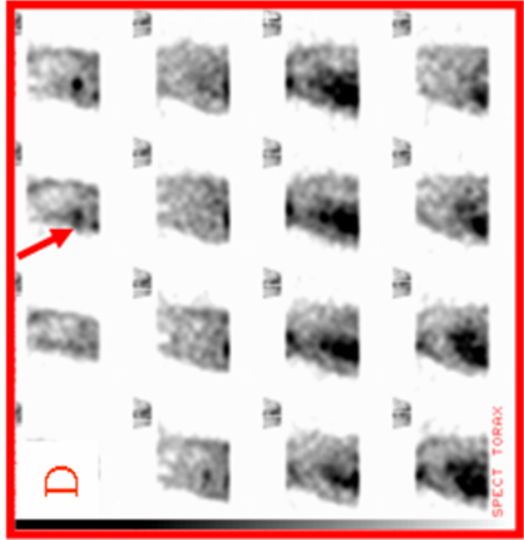
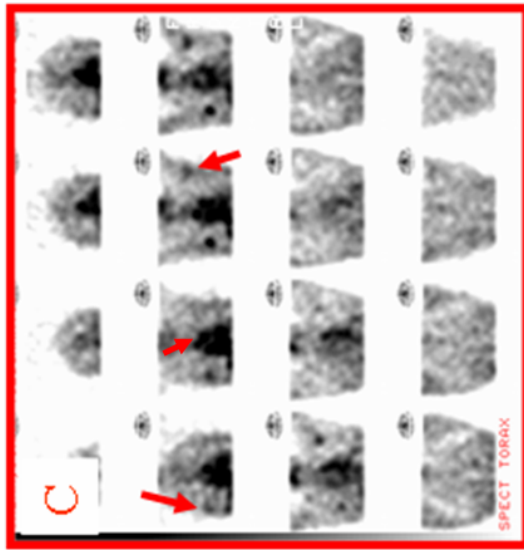


Figura 27. Paciente de 38 años, sexo masculino portador de cáncer de pulmón avanzado. SPECT de tórax vista frontal (C) sagital (D) y transversal (E). Las flechas señalan las metástasis óseas y el compromiso pulmonar.

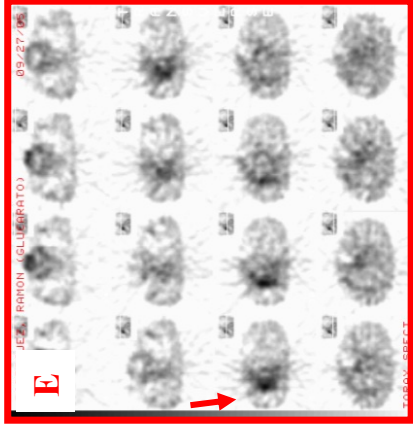
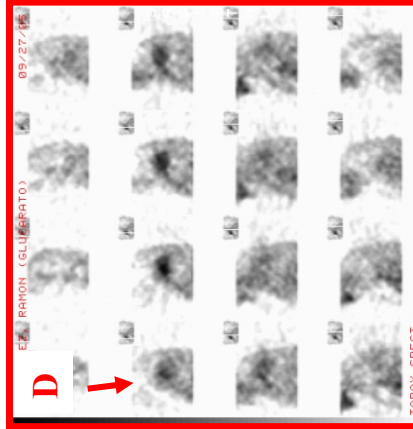
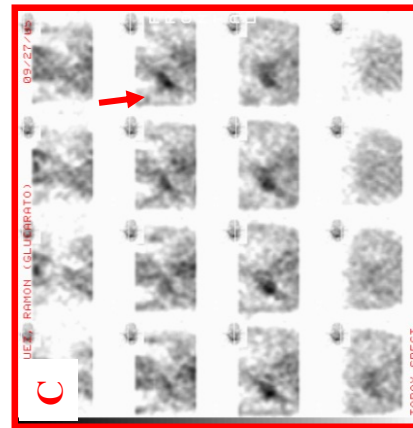
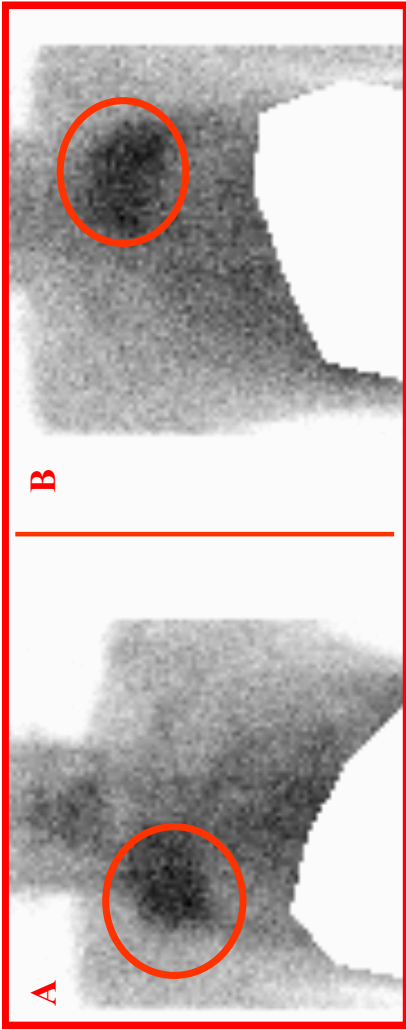


Figura 28. Paciente de 64 años, sexo masculino portador de cáncer de pulmón avanzado. Centellograma con ^{99m}Tc -Glucarato, proyección AP (A) y PA (B) y SPECT, vistas frontal (C), sagital (D) y transversal (E). Los círculos y las flechas marcan el sitio de la lesión

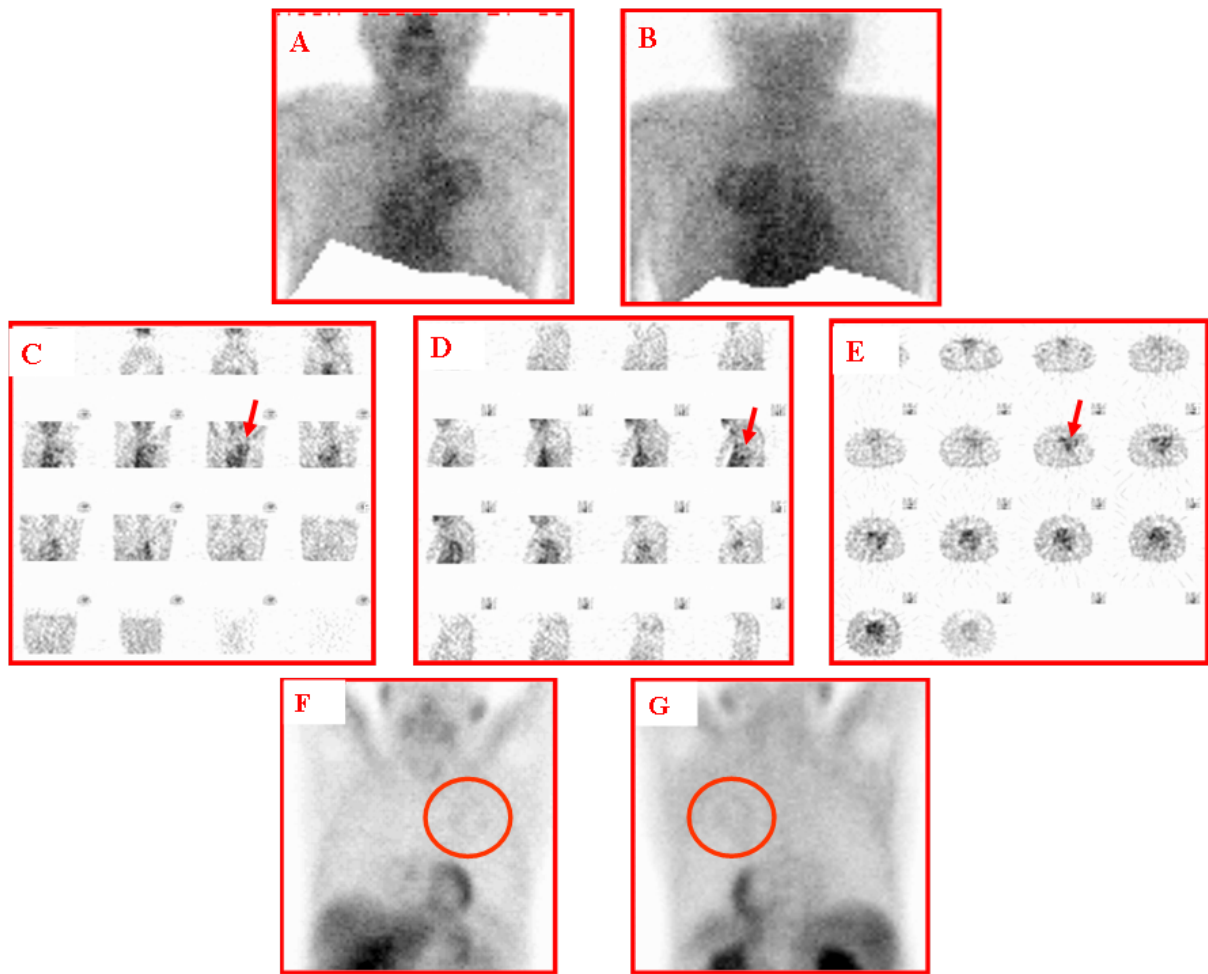


Figura 29. Paciente de 70 años, sexo masculino portador de cáncer de pulmón avanzado. Centellograma de tórax con ^{99m}Tc -Glucurato en proyección AP (A) y PA (B) y SPECT vistas frontal (C), sagital (D) y transversal (E). Centellograma con ^{99m}Tc -MIBI en proyección AP (F) y PA (G). Las flechas y círculos marcan el sitio de la lesión vistos con 2 radiotrazadores.

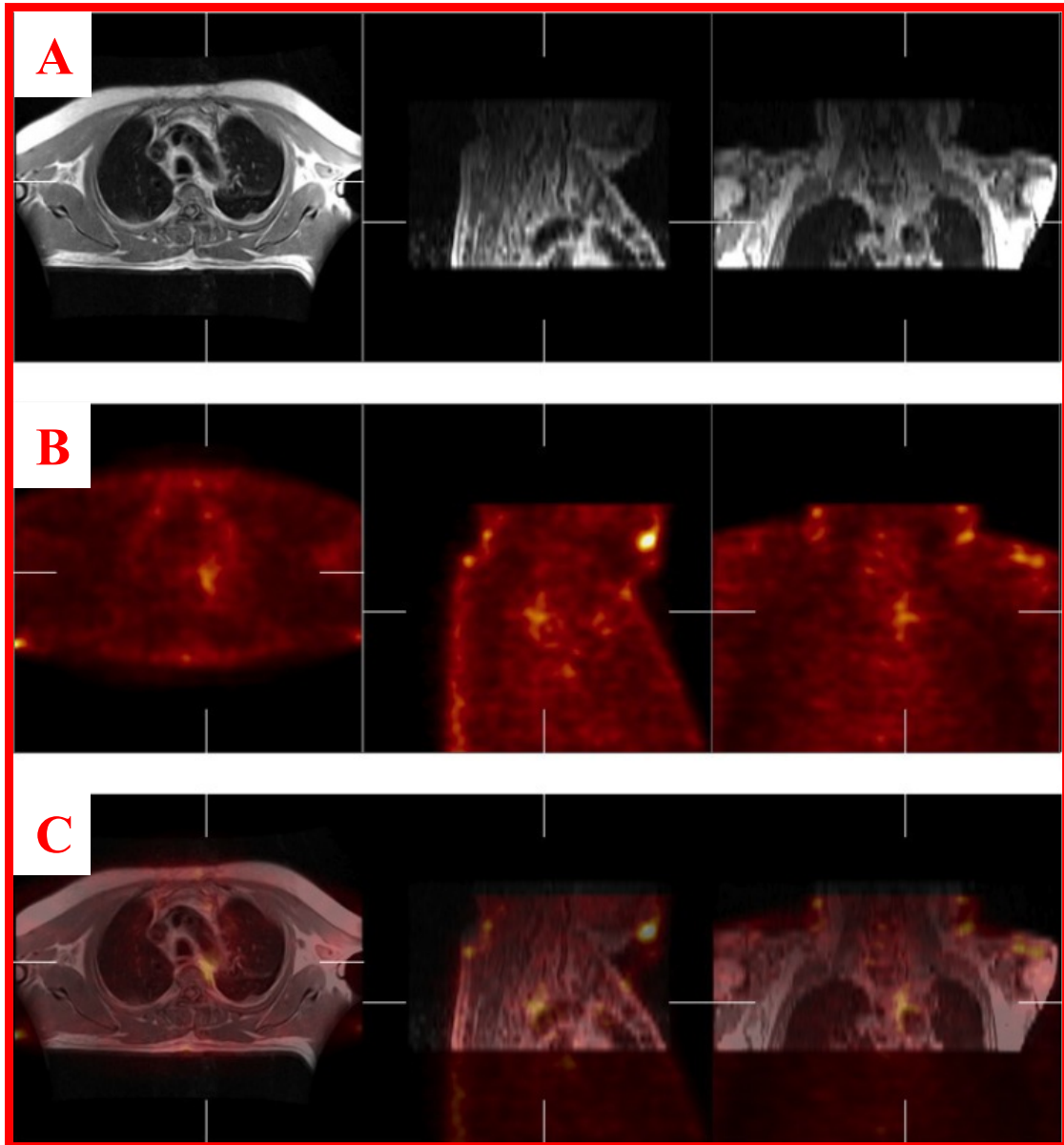


Figura 30. Paciente de 64 años, sexo masculino portador de cáncer de pulmón. Resonancia Magnética Nuclear (RMN) de tórax en (A) en vistas transversal, sagital y frontal. SPECT de tórax (B) con ^{99m}Tc -Glucarato como trazador en vistas transversal, sagital y frontal. Fusión de imágenes de la RMN con el SPECT (C) de tórax donde se observa una hipercaptación próxima a la pared interna del ápex del pulmón izquierdo.

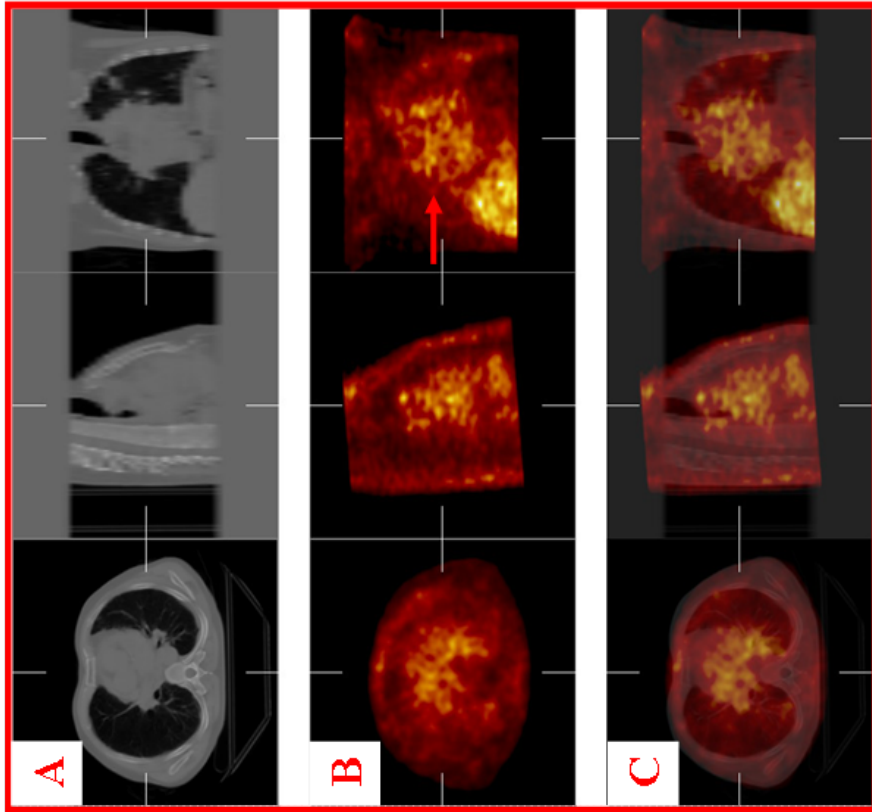


Figura 31. Paciente de 65 años con cáncer de pulmón con metástasis ósea costal. Tomografía computada (CT) de tórax (A) en vistas transversal, sagital y frontal. SPECT de tórax (B) con ^{99m}Tc -Glucaratato como trazador en vistas transversal, sagital y frontal. Fusión de imágenes del CT con el SPECT (C) de tórax donde se observa una hipercaptación difusa a nivel mediastinal (flecha, B) y la afectación costal derecha (flecha, E).

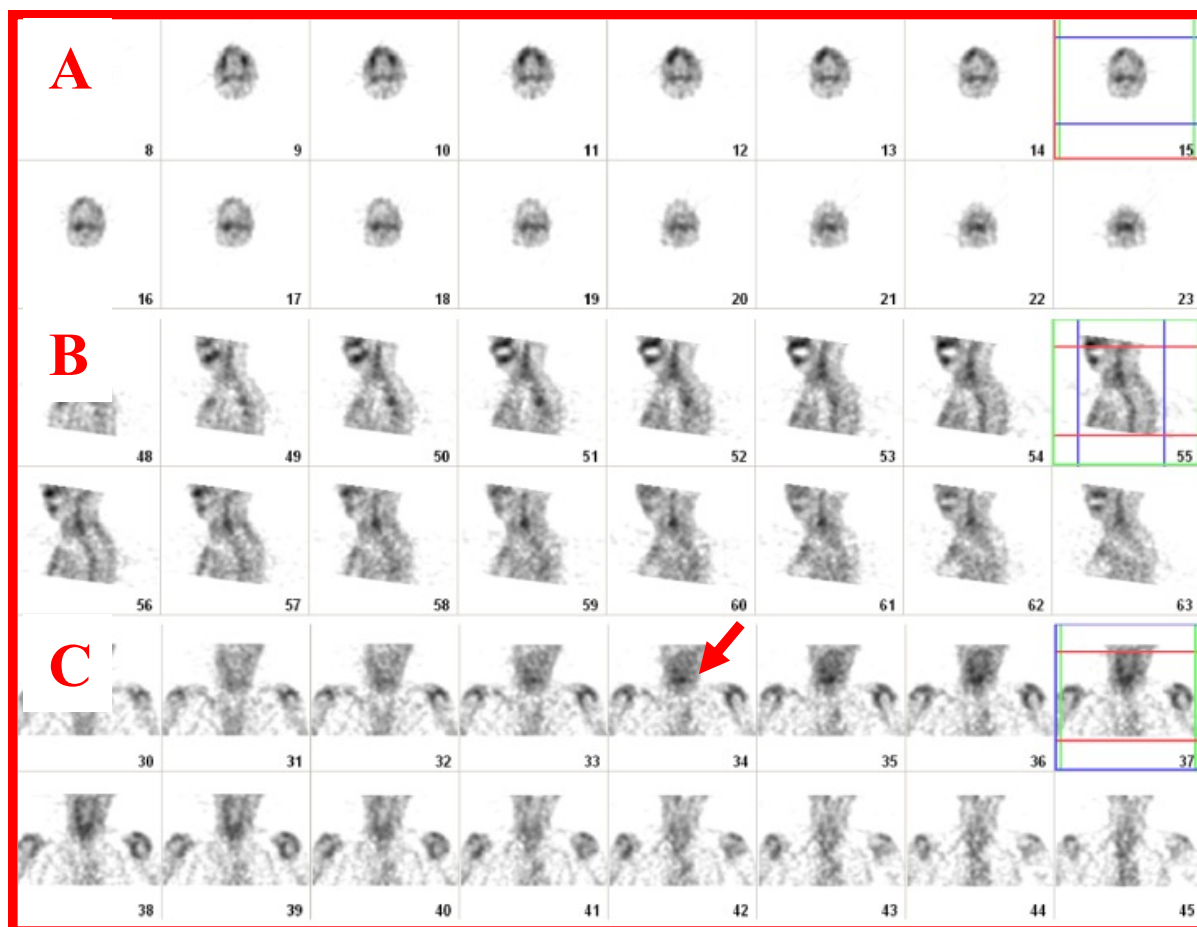


Figura 32 Paciente de 55 años, sexo masculino portador de un cáncer de orofaringe. SPECT de cabeza, cuello y tórax con ^{99m}Tc -Glucurato en vistas transversales (A), sagital (B) y frontal (C). La flecha indica el sitio de la lesión.

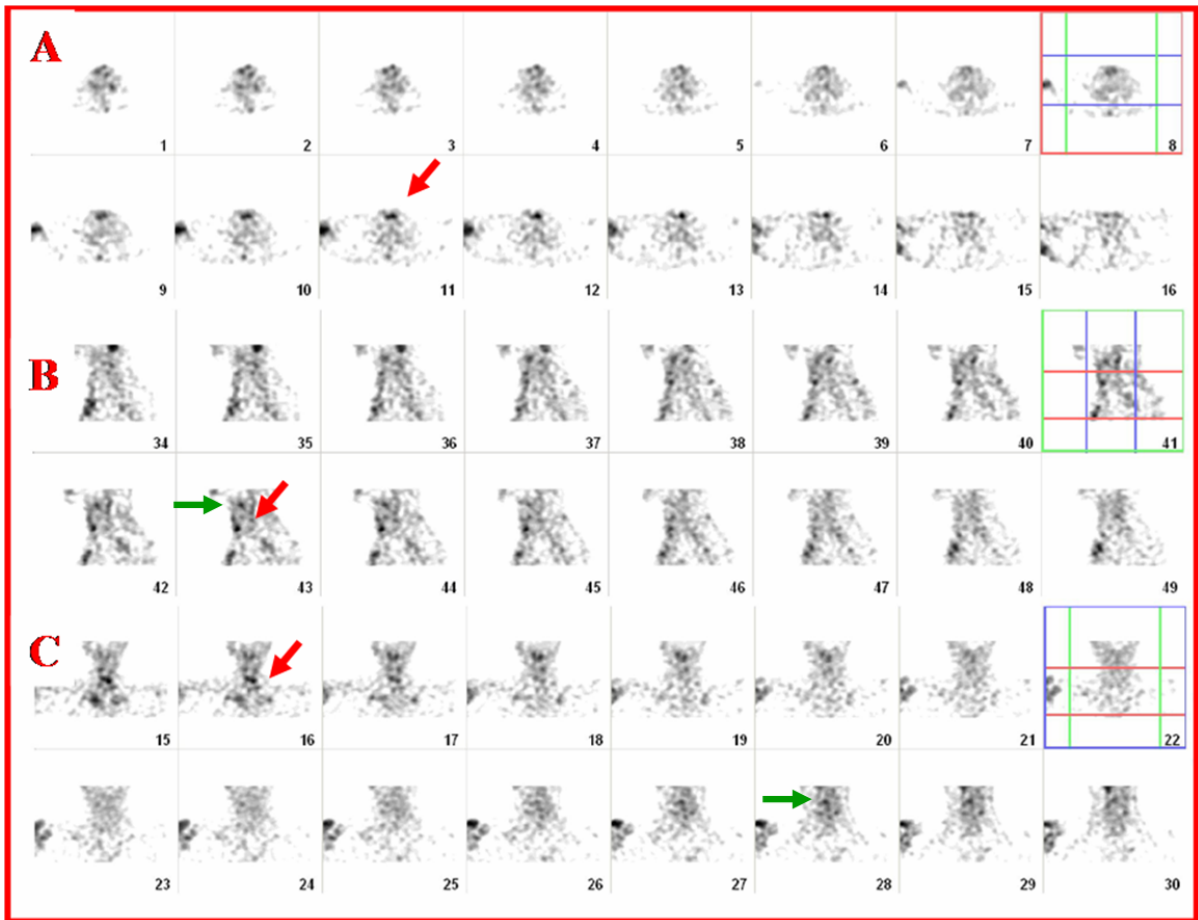


Figura 33. Paciente de 46 años, sexo masculino portador de un tumor de epiglotis. SPECT de cabeza, cuello y tórax con ^{99m}Tc -Glucarato en vistas transversal (A), sagital (B) y frontal (C). La flecha roja indica compromiso de epiglotis y la verde indica el compromiso ganglionar.

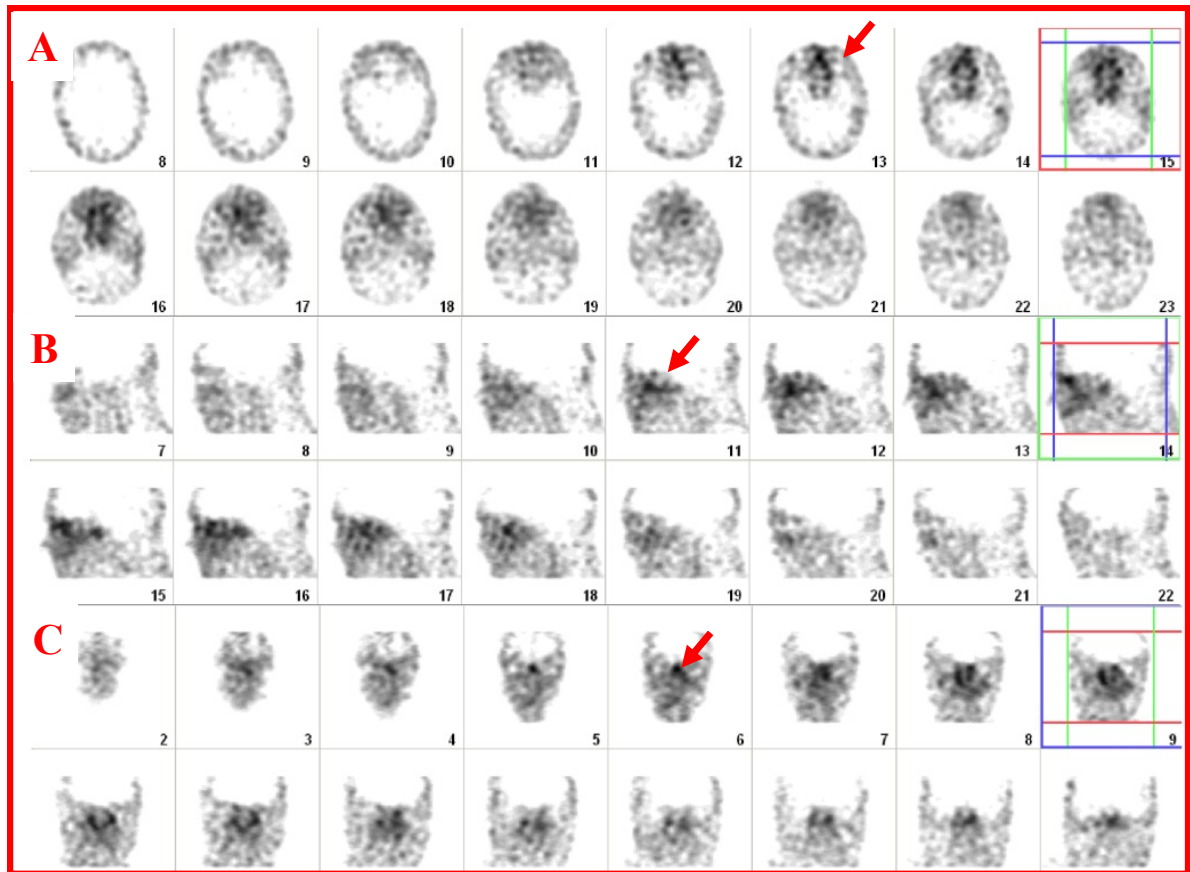


Figura 34. Paciente de 61 años, sexo masculino portador de un tumor de nasofaringe. SPECT de cabeza con ^{99m}Tc -Glucarato en vistas transversal (A), sagital (B) y frontal (C). Las flechas indican el sitio de la lesión.

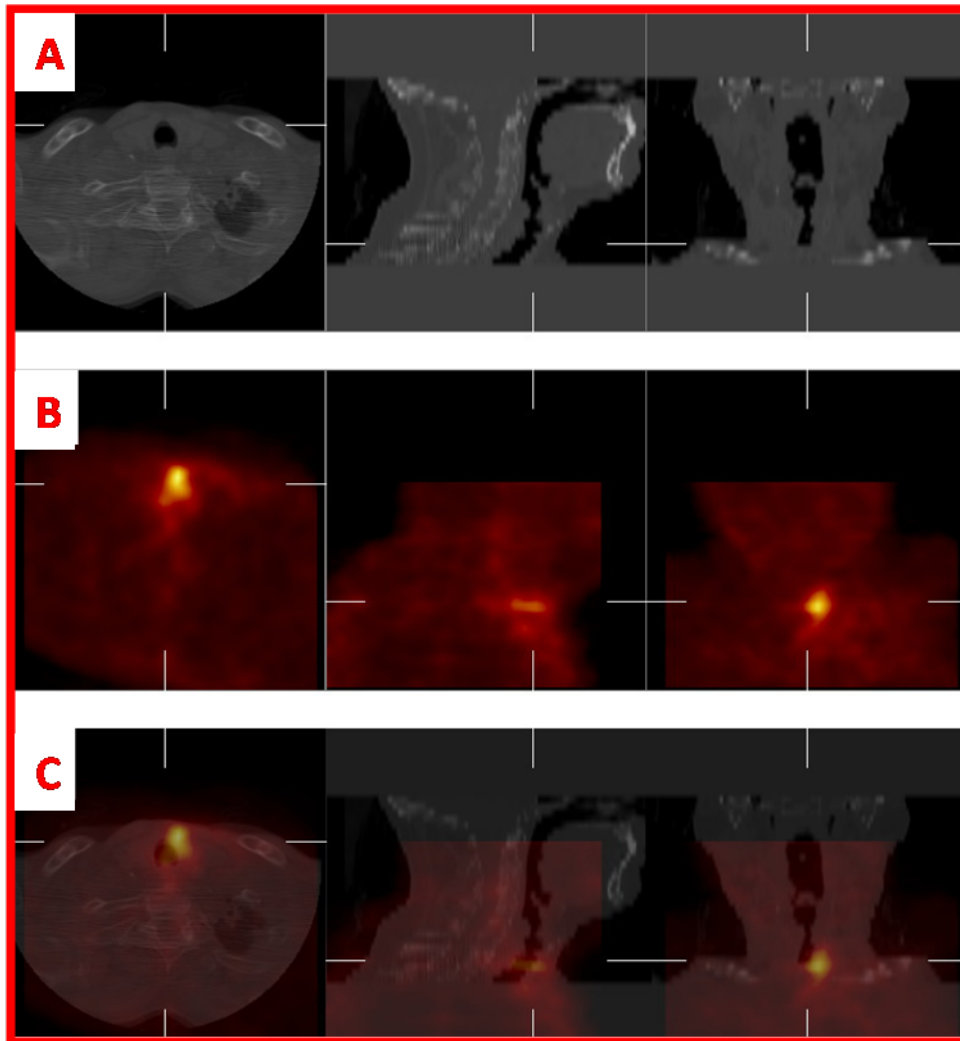


Figura 35. Paciente de 62 años portador de cáncer de laringe. Tomografía computada (CT) de tórax (A) en vistas transversal, sagital y frontal. SPECT de tórax con ^{99m}Tc -Glucurato (B) en vistas transversal, sagital y frontal. Fusión de imágenes de la TAC con el SPECT (C) de tórax donde se observa una hipercaptación laríngea lateralizada a izquierda. No observamos captación que indique compromiso ganglionar.

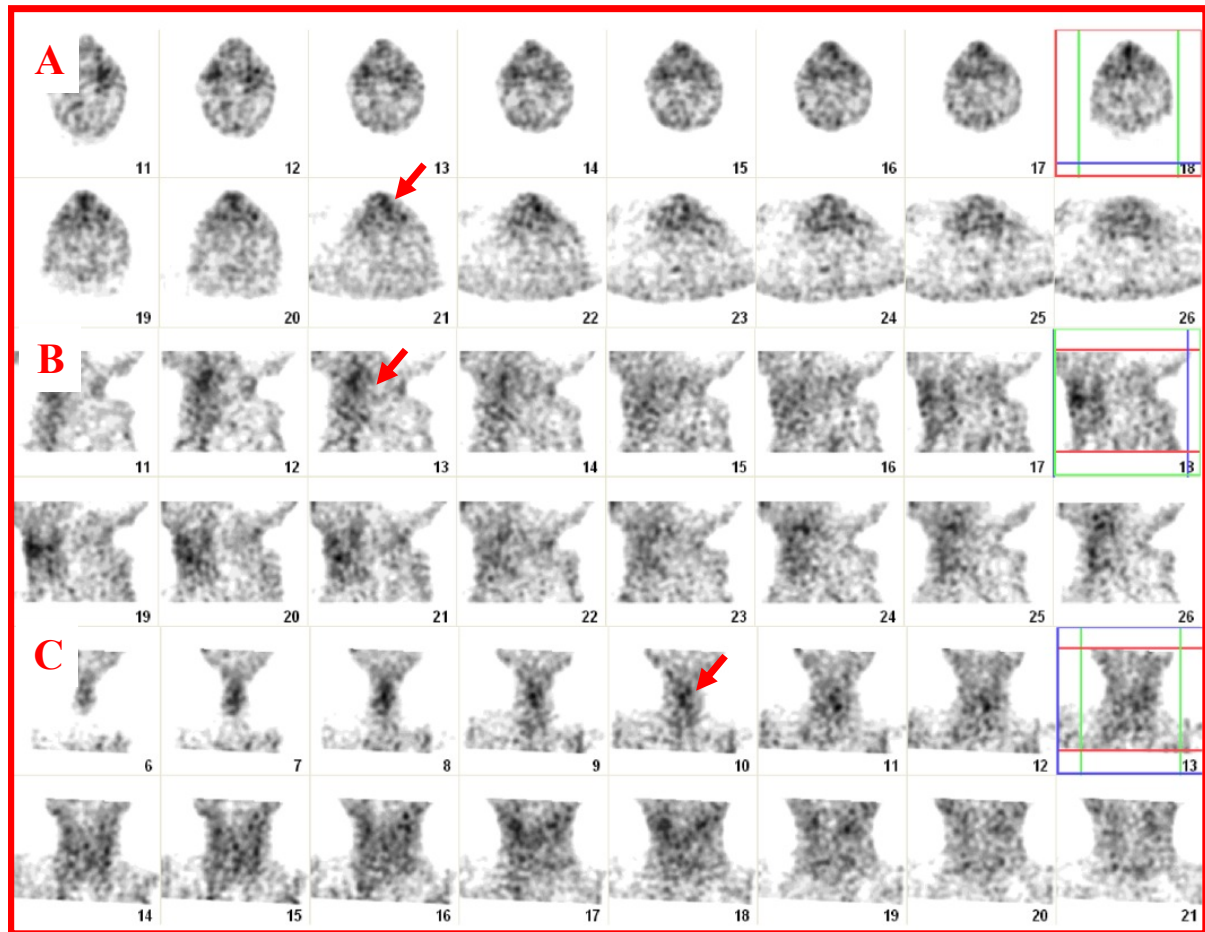


Figura 36. Paciente de 80 años, sexo masculino portador de un cáncer glótico y supraglótico. SPECT de cuello con ^{99m}Tc -Glucurato en vistas transversal (A), sagital (B) y frontal (C). Las flechas indican el sitio de la lesión.

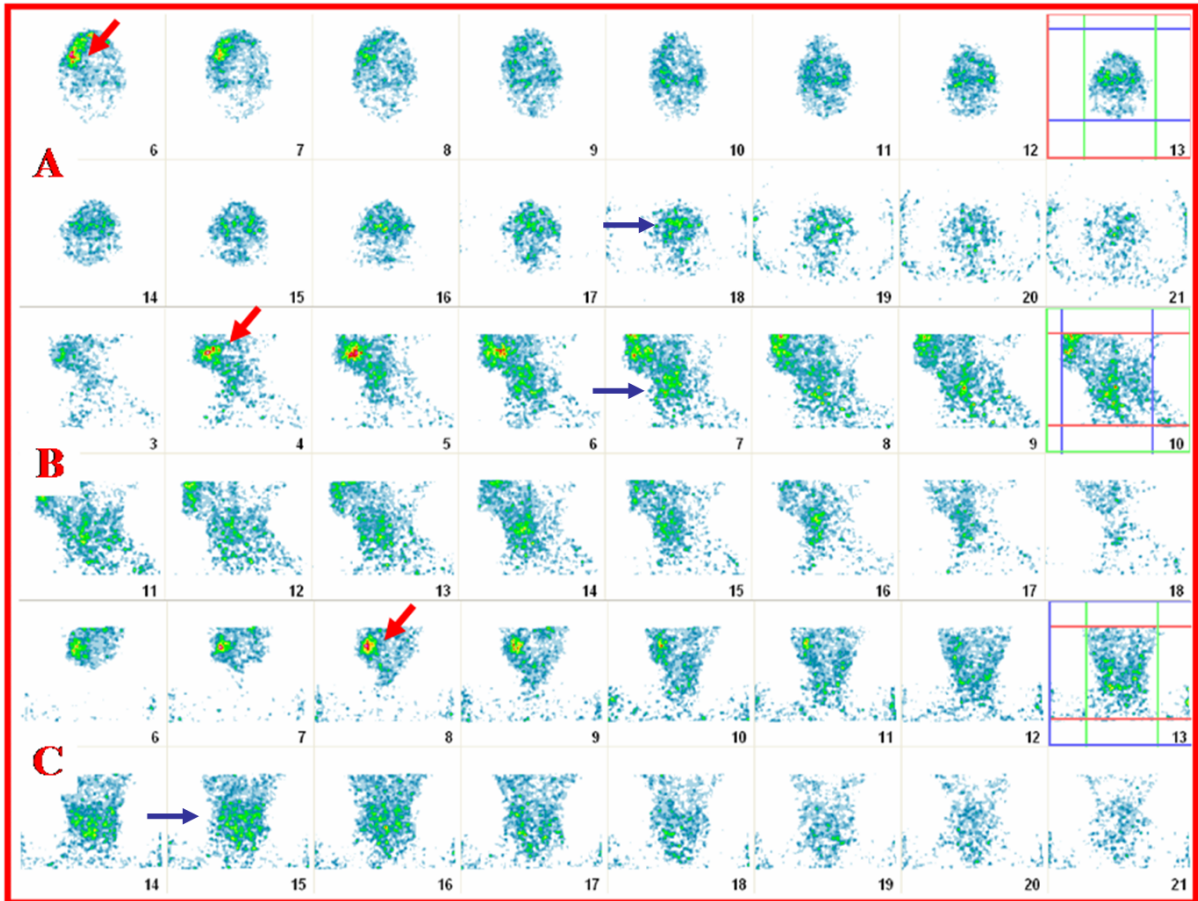


Figura 37. Paciente de 57 años, sexo masculino portador de un carcinoma del triángulo retromolar derecho SPECT de cabeza y cuello con ^{99m}Tc -Glucurato en vistas transversal (A), sagital (B) y frontal (C). Las flecha roja indica el sitio de la lesión primaria, las flechas azules indican la presencia de una captación difusa que se interpreta correspondiente a compromiso ganglionar.

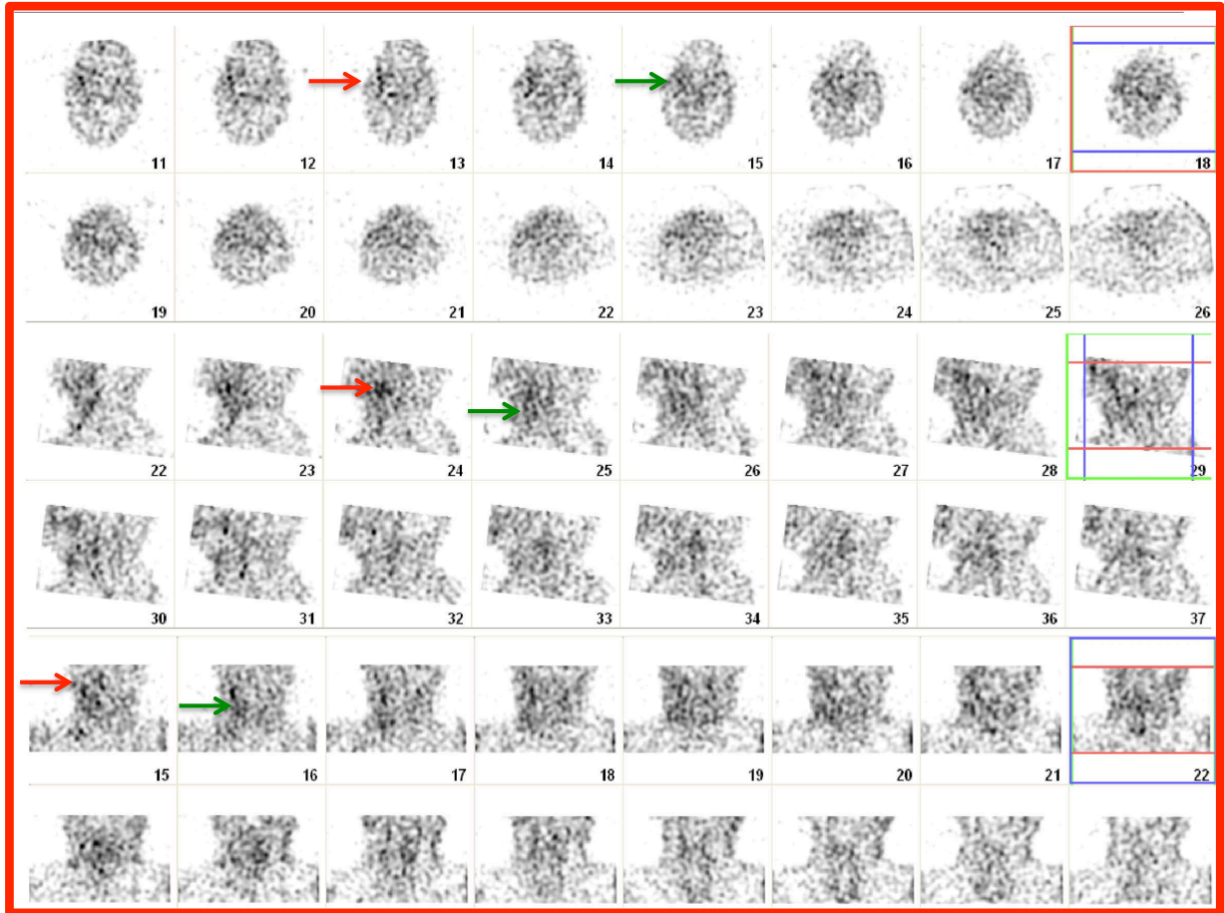


Figura 38. Paciente de 55 años, sexo masculino portador de un cáncer de amígdala. SPECT de cabeza y cuello con ^{99m}Tc -Glucurato en vistas frontal (A) sagital (B) y transversal (C). Las flechas rojas indican la captación por el tumor primario y las flechas verdes afectación ganglionar.

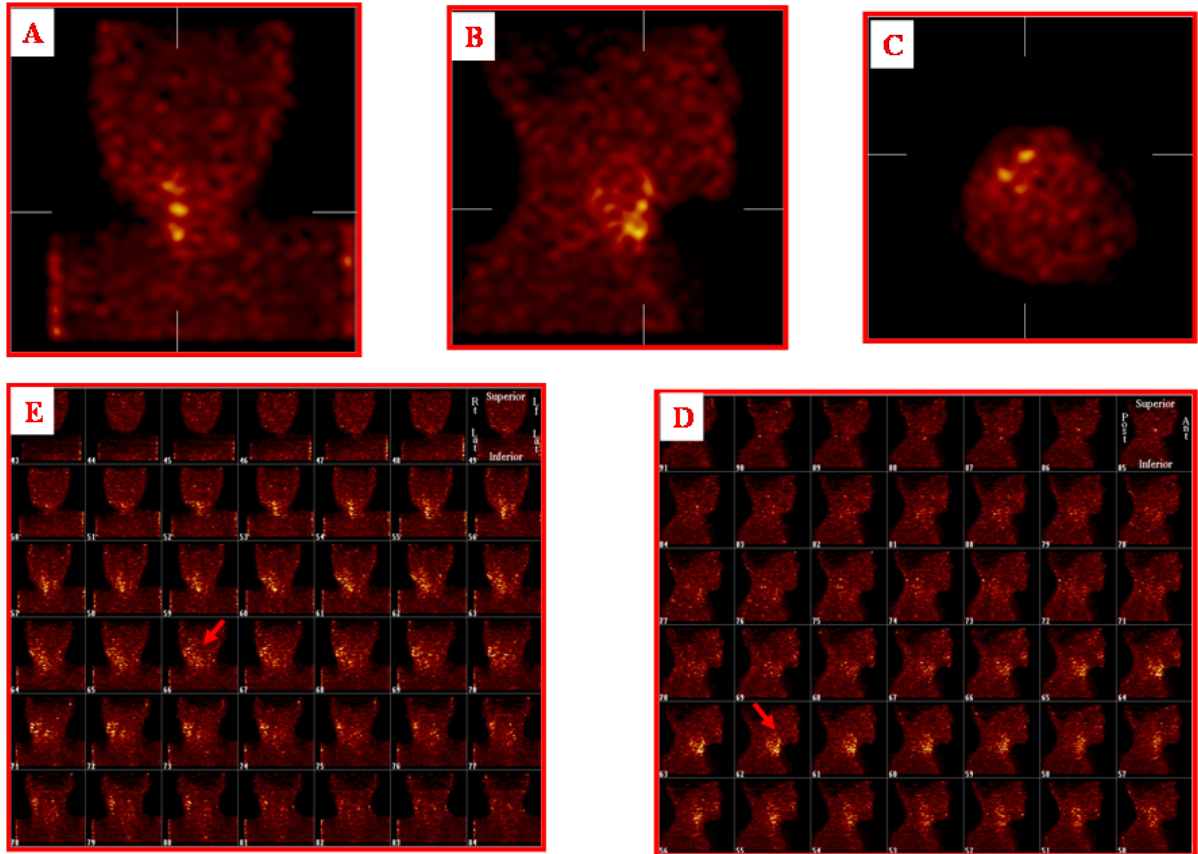


Figura 39. Paciente de 66 años, sexo masculino portador de un cáncer de laringe. SPECT de cabeza y cuello con ^{99m}Tc -Glucarato en vistas frontal (A,E), sagital (B,D) y transversal (C). Las flechas indican el sitio de la lesión así como afectación ganglionar.

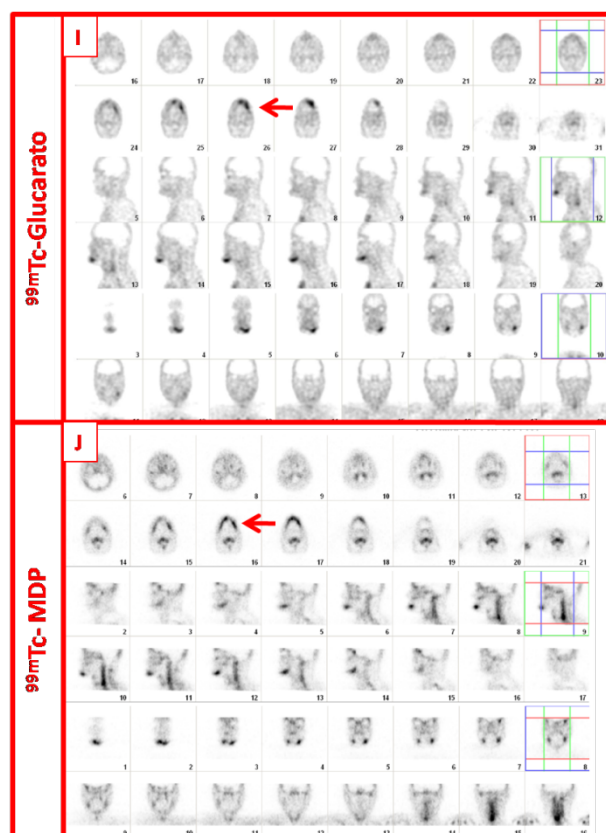
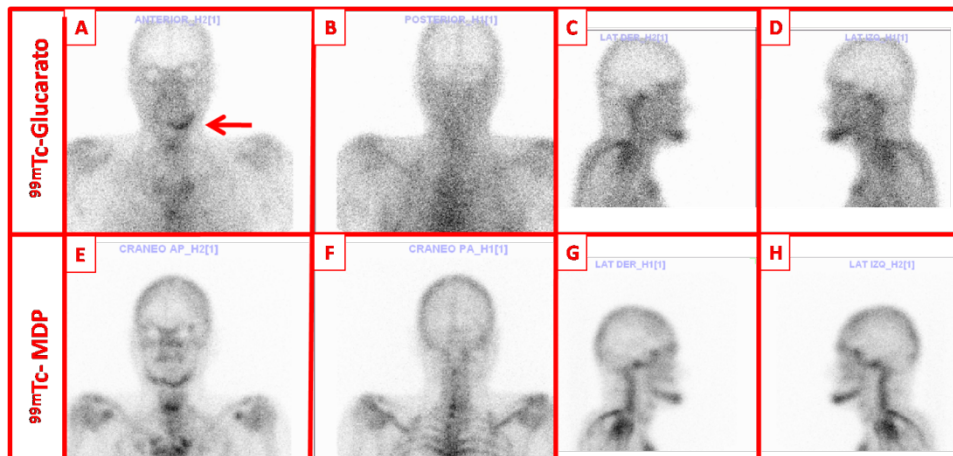


Figura 40. Paciente de 67 años, sexo masculino portador de un tumor de maxilar inferior izquierdo. Imágenes estáticas en proyección AP, PA, lateral derecha e izquierda con ^{99m}Tc -Gluccarato (A,B,C,D) donde se evidencia aumento de captación en la proyección de la rama horizontal izquierda del maxilar inferior (flecha). El estudio SPECT evidencia el área hipercaptante (I) (flecha). Además se le realizó un centellograma óseo donde se evidencia una mayor extensión de la lesión a nivel del maxilar inferior (E,F,G,H) que se aprecia también en el estudio SPECT (J) (flecha).

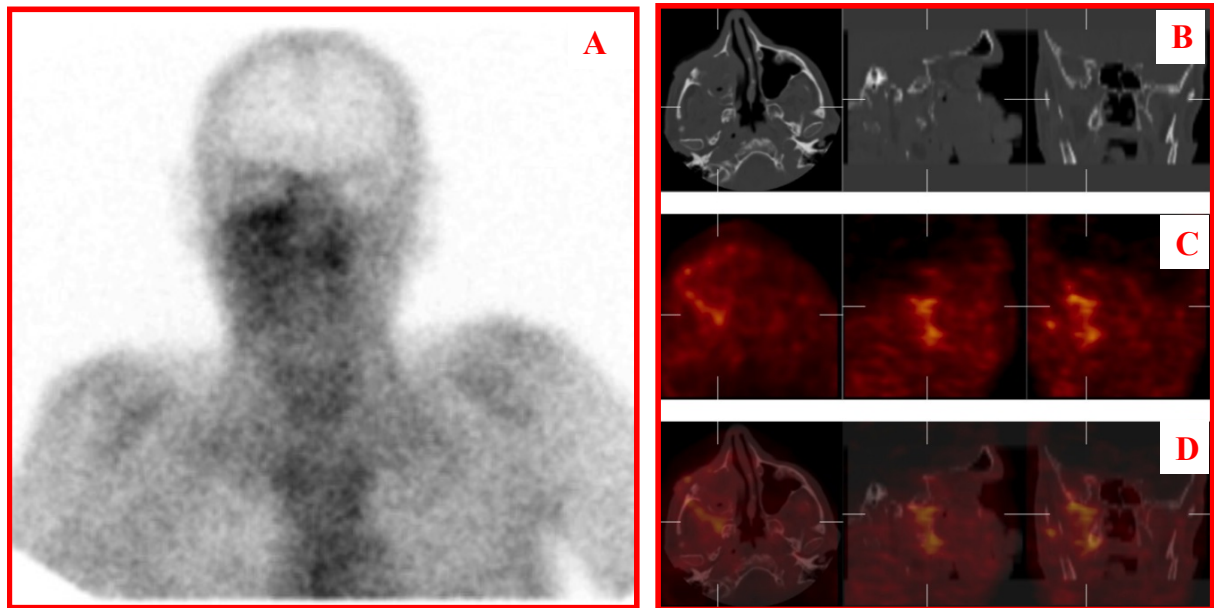


Figura 41. Paciente de 67 años, sexo masculino, posoperatorio de cirugía del surco nasogeniano derecho. Imagen estática en proyección AP de cabeza y tórax con ^{99m}Tc -Glucarato (A) donde se evidencia aumento de captación en la proyección del seno maxilar derecho. Tomografía axial computada (TAC) de cráneo (B) en vistas transversal, sagital y frontal. SPECT de cráneo (C) con ^{99m}Tc -Glucarato como trazador en vistas transversal, sagital y frontal. Fusión de imágenes de la TAC con el SPECT (D) de cráneo donde se observa una hipercaptación a nivel del espacio pterigomaxilar derecho.

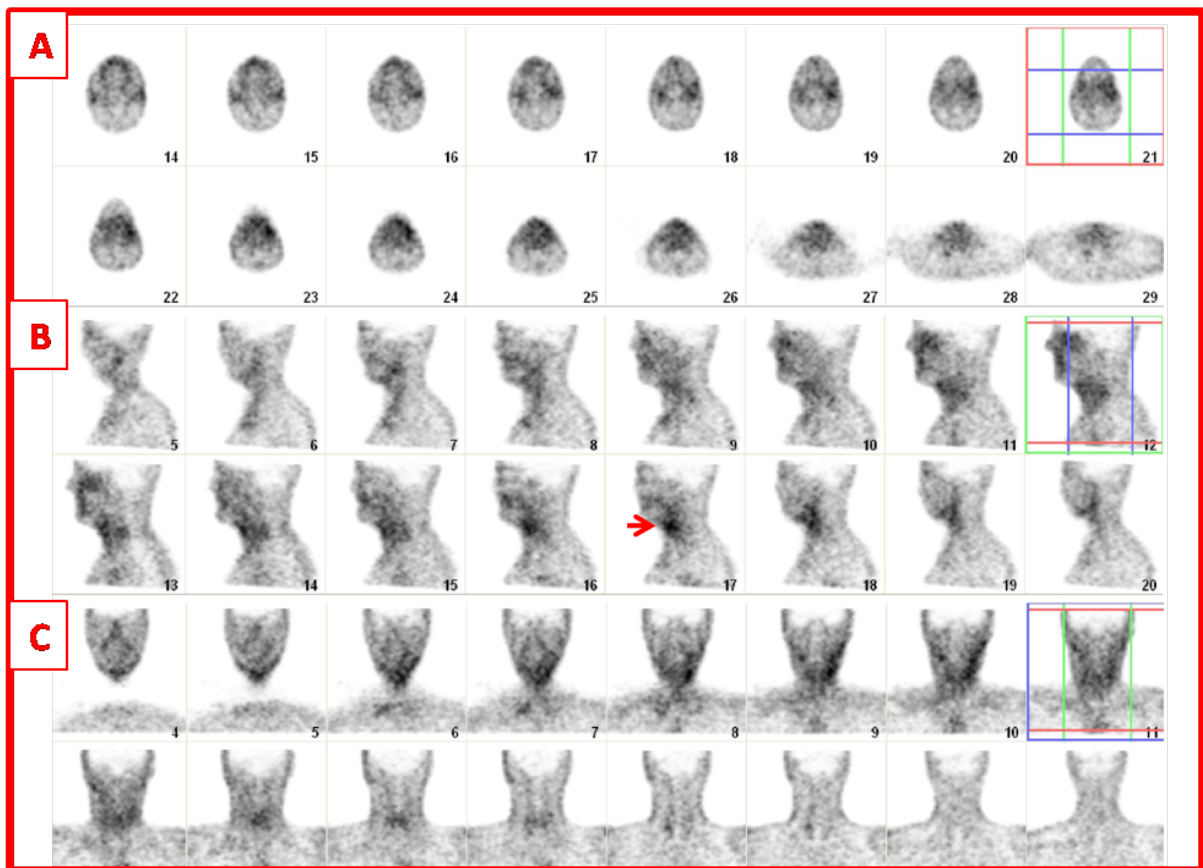


Figura 42. Paciente de 50 años, sexo masculino, postoperatorio de cirugía orofaríngea. Imagen tomográfica SPECT de ^{99m}Tc -Glucarato en vistas transversales (A), sagital (B) y frontal (C) donde se evidencia aumento de captación en la proyección de la sector superior de cuello.

