



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI**

**CENTELLOMAMOGRAFÍA DE RECEPTORES DE
BOMBESINA CON ^{99m}Tc -BOMBESINA (GRP-R/BB2)
EN VOLUNTARIAS SANAS**

T E S I S

**QUE PRESENTA EL
DR. CARLOS EDUARDO CARDEÑA ARREDONDO
PARA OBTENER EL GRADO DE
MÉDICO ESPECIALISTA EN MEDICINA NUCLEAR**

TUTORES:

**DR. PABLO ANTONIO PICHARDO ROMERO
DRA. CONSUELO ARTEAGA DE MURPHY
DR. JOSÉ PASCUAL PÉREZ CAMPOS**



MÉXICO, D. F.

CICLO 2004-2008



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

DR. RUBEN ARGÜERO SÁNCHEZ
DIRECTOR GENERAL
HOSPITAL DE CARDIOLOGÍA
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DR. ARMANDO MANSILLA OLIVARES
JEFE DE DIVISIÓN DE EDUCACIÓN MÉDICA E INVESTIGACIÓN
HOSPITAL DE CARDIOLOGÍA
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DR. PABLO ANTONIO PICHARDO ROMERO
TUTOR DE TESIS
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DRA. CONSUELO ARTEAGA DE MURPHY
TUTOR DE TESIS
DOCTORA EN CIENCIAS
DEPARTAMENTO DE MEDICINA NUCLEAR
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
DR. SALVADOR ZUBIRÁN

DR. JOSÉ PASCUAL PÉREZ CAMPOS
TUTOR DE TESIS
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD EN MEDICINA NUCLEAR
HOSPITAL DE CARDIOLOGÍA
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

AUTOR:

Carlos Eduardo Cardeña Arredondo

TUTORES INTERNOS:

M.N. Pablo Antonio Pichardo Romero

M.N. José Pascual Pérez Campos

TUTOR EXTERNO:

Dra. en C. Consuelo Arteaga de Murphy

SERVICIO DE MEDICINA NUCLEAR

Hospital de Oncología

Centro Médico Nacional Siglo XXI

Instituto Mexicano del Seguro Social

México D.F.

DEPARTAMENTO DE MEDICINA NUCLEAR

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

México D.F.

AGRADECIMIENTO

Al Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares por su valiosa aportación del radiofármaco para la realización de este estudio.

CONTENIDO

Título	1
Antecedentes	2
Objetivo	7
Hipótesis	8
Material y Métodos	9
Resultados	11
Discusión	13
Consideraciones	18
Conclusiones	19
Bibliografía	21
Tablas	27
Anexos	31

**“CENTELLOMAMOGRAFÍA DE RECEPTORES DE BOMBESINA CON
^{99m}Tc-BOMBESINA (GRP-R/BB2) EN VOLUNTARIAS SANAS”**

ANTECEDENTES

El cáncer, es sin duda una de las causas más importantes de mortalidad en el país, convirtiéndose en un problema de salud pública a nivel mundial no sólo por sus graves manifestaciones clínicas y su alta letalidad, sino también por la gran variedad de factores de riesgo individual y ambiental con los que se asocia.

De acuerdo con cifras del Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas (*RHNM*), así como del Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica a través del Sistema de Notificación Semanal de Casos Nuevos (SUIVE) realizado en más de 700 unidades de salud, en el 2001 se registraron 102,657 tumores malignos que corresponden a 101.6 casos por 100,000 habitantes, de los cuales el 36.3% fueron reportadas por el IMSS, el 26.7% por el sector privado y en tercer lugar la SSA con el 22.8%. (1,2)

En México, alrededor de 25 mujeres son diagnosticadas de cáncer mamario diariamente, ocupando el sexto lugar dentro de las causas de muerte por cáncer, pero, el segundo lugar de muerte por cáncer en mujeres después del cáncer de pulmón. (2)

En las dos últimas décadas, la frecuencia de cáncer mamario en México no solo ha ido en aumento, sino que en un porcentaje elevado los casos reportados en mujeres jóvenes mayores de 20 años con etapas clínicas avanzadas han aumentado.

Estas observaciones difieren con lo reportado en la literatura, ya que son pacientes de clase socioeconómica baja, obesas, con menarca después de los 12 años, multíparas, primer parto

antes de los 30 años y que fallecen en porcentaje elevado a corto plazo. Este fenómeno no ha ocurrido en países desarrollados, lo que se atribuye a programas de detección más efectivos.

Tan solo en Estados Unidos, se estima que 1 de cada 9 mujeres desarrollaran esta enfermedad a lo largo de su vida, con 185,000 nuevos casos en 2002, de los cuales 45,000 morirán a consecuencia de la enfermedad, lo que representa un incremento del 3% respecto con años anteriores.

En México, se estima que para el año 2010 la tasa de mortalidad será de 13/100,000 mujeres adultas con cerca de 4500 defunciones al año por esta causa; sin embargo, el cáncer de mama es un tipo de cáncer que, de detectarse en forma temprana, podría ser curable. (2)

Con fines de reducir la mortalidad, es preciso contar con métodos diagnósticos más efectivos, para detectarlo en fases temprana y poder detener su avance, siendo de vital importancia la educación y concientización de la población femenina de practicar la autoexploración, ó mediante la realización de mamografías anuales en mujeres mayores de 50 años y en pacientes mayores de 20 años con factores de alto riesgo (antecedentes hereditarios)

Diversos estudios clínicos han demostrado la superioridad de la mamografía en la detección de lesiones mamarias con una sensibilidad variable entre el 85 al 90%, sin embargo, es menos confiable en pacientes con mamas densas, displasias severas, cambios postquirúrgicos y postradioterapia o en aquellas pacientes con implantes, situación que amerita el uso de técnicas complementarias. (3)

Actualmente entre las diferentes técnicas alternativas de imagen para la adecuada estadificación (ultrasonido mamario, tomografía computada, resonancia magnética) la centellomamografía con Tecnecio-99m metoxi-isobutilisonitrilo (MIBI) ofrece sensibilidad comparable (80-90%) representando una alternativa confiable a una mastografía no diagnóstica, al no verse afectada por alteraciones estructurales. (3,4)

Sin embargo, esta técnica se encuentra lejos de ser la ideal, ya que entre sus limitantes están la poca disponibilidad del método en el nivel de atención primaria, falta de experiencia para la interpretación y la baja sensibilidad diagnóstica para lesiones menores de 10 mm. (4)

Es así, que en la búsqueda de nuevas estrategias potencialmente diagnósticas como marcadores específicos, la evidencia científica acumulada sobre la función de las moléculas peptídicas y sus análogos ha generado un renovado interés en oncología por su potencial uso en el diagnóstico temprano e incluso como tratamiento mediante radioterapia específica de diversos tipos tumorales.(5)

Los principales péptidos con potencial terapéutico pertenecen a la superfamilia de receptores ligados a Proteína G y comprende a: Somatostatina (sst), Péptido intestinal vasoactivo (VIP), péptido activador de la adenilato ciclasa hipofisaria (VIPAC), Colecistocinina (CCK1/CCK2) y Bombesina/Péptido liberador de gastrina (GRP). (5)

El conocimiento de cual receptor es expresado y en qué tipo tumoral constituye un prerequisite indispensable para la evaluación de receptores peptídicos *in vivo*; sin embargo los resultados deben de interpretarse con precaución, ya que en forma individual no existe

expresión de ningún receptor al 100%, aunado al hecho que algunos tumores presentan grandes cantidades de peptidasas endógenas que degradan rápidamente los péptidos. (5,6)

La *Bombesina* (*Bn*), es un neuropéptido con múltiples funciones biológicas inicialmente aislado de la piel del sapo europeo *Bombina bombina*, siendo su equivalente humano el péptido liberador de la gastrina (*GRP*), el cual funciona como un factor de crecimiento autócrino y parácrino con amplia expresión en una gran variedad de células tanto benignas como malignas.(5,6,7)

A la fecha se conocen 4 subtipos específicos de receptores, de los cuales 3 se expresan en humanos y uno es exclusivo de anfibios. (*Tabla 1*)

Se ha observado que en determinados tumores y sus metástasis (Ej. Cáncer de próstata, mama, cáncer de pulmón de células pequeñas etc.) existe sobreexpresión de los receptores de *GRP-R* y debido a su localización en la membrana plasmática con posterior internalización del complejo receptor-ligando (atrapamiento) esto ofrecería la posibilidad de marcar este péptido con agentes de uso rutinario en medicina nuclear con fines diagnósticos y/o fines terapéuticos mediante radio- nucleídos emisores de radiación beta. (6, 9, 10, 11)

Actualmente, existen pocos reportes sobre el uso de los análogos de la *Bombesina* radiomarcada en humanos, únicamente ^{99m}Tc -RP-527 se ha utilizado en cáncer de mama y de próstata metastásico con resultados limitados. (12, 17) No obstante se cuenta con antecedentes de éxito con análogos peptidicos en la gammagrafía de receptores de Somatostatina con

Octreotido marcado con Indio-111 (^{111}In -Octreoscan®) para diagnóstico de tumores neuroendócrinos. (13)

En los últimos años se ha incrementado el interés en la realización de estudios experimentales que permitan demostrar que los péptidos radiomarcados son capaces de unirse en forma altamente selectiva a determinadas células tumorales, siendo indispensable desarrollar una técnica gammagráfica práctica y un marcaje sencillo del radiofármaco como requisitos indispensables para su uso rutinario en la práctica clínica.

En nuestro país, científicos pertenecientes al Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares han desarrollado un análogo peptídico específico de *Bombesina*, el cual han probado exitosamente en animales de experimentación, obteniendo resultados prometedores. Sin embargo hasta la fecha, no existen estudios clínicos con este radiofármaco.

Este radiofármaco cumple con todos los requisitos indispensables para poder ser utilizado en la práctica clínica habitual, ya que el marcaje radiactivo es sencillo y rápido, obteniéndose controles de calidad satisfactorios para su uso.

Este estudio es el primero en su tipo en demostrar la captación *in vivo* en mujeres voluntarias sanas de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Bombesina, lo que abre las puertas a investigaciones futuras en investigación clínica.

OBJETIVO DEL ESTUDIO

El objetivo de este estudio es evaluar el comportamiento y la captación de ^{99m}Tc -Bombesina *in vivo* en glándulas mamarias de mujeres voluntarias sanas, comparándolo en forma cuantitativa/cualitativa con la centellomamografía con ^{99m}Tc -MIBI.

HIPÓTESIS DE TRABAJO

La Bombesina marcada con Tecnecio 99m es un radiofármaco útil para identificar los receptores de Bombesina *in vivo* en voluntarias sanas.

HIPÓTESIS NULA

La Bombesina marcada con Tecnecio 99m es un radiofármaco inespecífico para identificar los receptores de Bombesina *in vivo* en voluntarias sanas.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio prospectivo transversal y observacional realizado en el hospital de Oncología CMN Siglo XXI en el período de febrero a junio de 2007, con un grupo de estudio que consistió en 8 mujeres voluntarias sanas con edad promedio de 47 años e intervalo de 26-58 años, previa explicación detallada del protocolo y firma de hoja de consentimiento informado (*Anexo I*).

A todas las voluntarias, se les interrogó por antecedentes clínicos de importancia en forma intencionada en busca de factores de riesgo para patología mamaria en primer grado; igualmente se les realizó exploración física supervisada de ambas glándulas mamarias previas a la realización del estudio.

Técnica de marcaje

Se utilizaron ocho juegos de reactivos liofilizados de *Bombesina* proporcionados por el *Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares*, utilizando la técnica de marcaje radiactivo descrita a detalle por *Ferro-Flores et al.* (14)

Se obtuvo una pureza radioquímica de $95 \pm 2\%$ y con una pureza mayor al 90% a las 24 hrs en suero humano; con una unión a proteínas de $29 \pm 1.4\%$ y 34 ± 2.1 a 1 y 24 hr. respectivamente.

El conjugado de ^{99m}Tc -HYNIC-Bn modifica las características lipofílicas y farmacocinéticas, produciéndose un radio fármaco con escasa eliminación hepatobiliar y predominio de eliminación renal. (14)

Protocolo de adquisición con ^{99m}Tc -MIBI

Se adquirieron imágenes planares estáticas a los 20 minutos (fase temprana) y 2 horas (fase tardía) en proyecciones prono y laterales de ambos senos, con colimador de baja energía y alta resolución (LEHR) fotopico 140 KeV, ventana 15%, de 10 minutos de duración, matriz 128x128 y zoom de 1.60/4.0 de acuerdo a la técnica descrita en la literatura; la dosis promedio fue de 740 MBq de ^{99m}Tc -MIBI. (3,4)

Se utilizó una tabla de centellomamografía en las imágenes laterales con los brazos levantados, con la finalidad de evaluar en forma conjunta la región axilar y minimizar artificios por movimiento.

Protocolo de adquisición con ^{99m}Tc -Bombesina

Con fines de comparación, se utilizó la misma técnica descrita para ^{99m}Tc -MIBI para la centellografía mamaria con ^{99m}Tc -Bombesina; la dosis promedio fue de 444 MBq

Criterios de Interpretación

Los estudios gammagráficos fueron interpretados por dos médicos nucleares cegados a datos clínicos relevantes y/o antecedentes; los criterios de interpretación fueron los siguientes:

- A. Estudio negativo, captación escasa y homogénea en senos ó axilas en forma bilateral.
- B. Estudio positivo, captación focal aumentada de bordes bien delimitados, uni ó multifocal en senos o axilas, en ausencia de infiltración del material.
- C. Estudio no concluyente, captación difusa ó en parches en ambos senos.

RESULTADOS

Inmediatamente posterior a la inyección de la actividad, se observó rápido aclaramiento plasmático con vía de eliminación predominantemente renal, lo que concuerda con los hallazgos experimentales descritos en estudios previos; esta observación, es de primordial importancia debido a que la mayoría de análogos de *Bombesina* actualmente en fase de investigación clínica presentan tendencia a acumularse en hígado e intestino como resultado de su alta lipofiliidad. (10, 11, 15, 16)

Cabe mencionar que las pacientes eran post menopáusicas, excepto dos, en las que se interrogó intencionadamente sobre la fase del ciclo menstrual en que se encontraban. (*Tabla 3*).

No se observaron efectos adversos posteriores a la administración en forma inmediata ó tardía, indicándose sin complicaciones las medidas de protección y seguridad radiológicas a seguir en las próximas horas.

En las imágenes gammagraficas con ^{99m}Tc -MIBI como era de esperarse, todas fueron reportadas como negativas, al no encontrarse zonas de aumento anormal de concentración en regiones mamarias y/o axilares.

En contraste, la captación en regiones mamarias con ^{99m}Tc -Bn se interpretó en todos los casos como difusa, ya que de acuerdo con las imágenes obtenidas no es posible excluir patología

maligna basándose exclusivamente en este estudio y sin contar con antecedentes clínicos relevantes.

Los diferentes patrones observados con ^{99m}Tc -Bn fueron captación homogénea en forma bilateral con tendencia a la localización hacia el complejo areola-pezones en 6 pacientes y captación difusa en 2 pacientes.

Un caso especial entre los observados se presentó con captación homogénea, la cual correspondió a una voluntaria con antecedente de haber suspendido lactancia materna 4 meses previos lo cual se pudiera explicar por la persistencia de la estimulación fisiológica normal del tejido glandular mamario incluso meses después de haberse suspendido el estímulo.

En cuanto a las diferencias observadas en el tiempo de adquisición, se observó lavado completo del material a las 2 hrs en dos pacientes y cinco presentaron aumento de concentración de moderado a leve a las 2 hrs postinyección.

DISCUSIÓN

El cáncer de mama es una enfermedad altamente heterogénea a nivel molecular, incluso en etapas tempranas; estudios *in vitro* han logrado identificar que hasta un 88 % de las neoplasias mamarias primarias expresan al menos un receptor peptídico y/o esteroideo en suficiente densidad, lo que permitiría su marcaje *in vivo*; más aún las metástasis linfáticas presentan expresión de receptores peptídicos en forma similar al tumor primario. (18)

En las últimas 3 décadas, diversos marcadores pronósticos se han asociado con un incremento en el potencial metastásico, hormono-dependencia, factores promotores del crecimiento celular y factores predictivos de respuesta a quimioterapia entre otros. (29)

Estos factores aún presentan controversia sobre su posible participación en el cáncer mamario; sin embargo, en subgrupos específicos con sobreexpresión de HER-2/*neu* que se presenta hasta en un 25-30% de los casos, las opciones de tratamiento no son satisfactorias con el consiguiente pronóstico desfavorable. (29)

Dado que la densidad de expresión de receptores de *Bombesina* es considerablemente mayor que la observada para *somatostatina* y hasta 100 veces mayor que para *Neuromedina B* y debido al elevado impacto clínico que representaría un diagnóstico temprano, con cambios en la conducta médica, el panorama y las futuras aplicaciones son prometedores para los radiofármacos selectivos a *GRP-R*.

Más aún, existe una correlación altamente significativa ($p < 0.005$) al comparar los niveles de receptores de hormonas sexuales (neoplasias hormono-independientes) con respecto a su potencial metastásico y hormono-dependencia en cánceres seleccionados (22) lo que ofrecería un medio más en la caracterización de los cánceres de mama.

La introducción de la terapia radio-dirigida hacia órganos diana ha revolucionado el panorama actual en oncología, siendo un prerequisite indispensable conocer el tipo de receptor peptídico expresado, así como también el porcentaje de expresión del mismo y en que subtipo histológico es más abundante, ya que en forma individual no existe expresión de ningún receptor al 100%.

Algunos autores refieren, que esto último no debe ocasionar problemas en la diferenciación tumoral, debido a la menor densidad tisular de expresión por volumen del órgano normal comparado con el tejido tumoral. (18, 19)

La *Bombesina* es un neuropéptido perteneciente a la familia de receptores ligados a proteína G que presenta múltiples funciones biológicas entre las que se encuentran, la liberación de hormonas del tracto gastrointestinal (secreciones gástricas/pancreáticas), control del ciclo circadiano, regulación de presión arterial, balance energético y liberación de insulina entre otras; además funciona como un factor de crecimiento autócrino y parácrino con amplia expresión en una gran variedad de células tanto benignas como malignas. (21, 22, 23, 24)

(Tabla 4)

De entre todos los efectos fisiológicos desencadenados por la *Bombesina*, quizá el más estudiado sea el relacionado con cáncer; resultando necesario resaltar la elevada expresión observada en neoplasias prostáticas y mamarias de los receptores del péptido liberador de la gastrina con evidencia importante de su posible utilidad como un marcador molecular temprano de cambios preneoplásicos. (25, 26)

Entre los diferentes receptores sobreexpresados en mayor porcentaje y con potencial uso diagnóstico se encuentran los *GRP-R* con un 74% y los receptores de *somatostatina* con un 50-70% de expresión, sin embargo existe amplia heterogeneidad en los tejidos de las muestras observadas de acuerdo con el subtipo histopatológico y el grado de diferenciación. (19)

Diversos autores reportan que existe sobreexpresión de *GRP-R* hasta en un 60% de las neoplasias primarias de mama (2/3 de carcinomas ductal invasivos y carcinoma in situ) y una expresión cercana al 100% en ganglios linfáticos infiltrados. Otros investigadores reportan hallazgos similares, con metástasis ganglionares axilares positivas en todos los casos. (25)

En un estudio realizado por *Reubi et al* de acuerdo con los tipos tumorales observados *in vitro*, la mayoría (n=58, 75%) correspondieron a carcinoma ductal invasivo, cuarenta y cinco de ellos con grado intermedio G2, nueve casos con G1 y cuatro casos con alto grado (G3). (5, 6)

Es importante resaltar, que a pesar de que estos receptores son sobreexpresados en múltiples tipos tumorales, pueden encontrarse en forma normal en los conductillos y lobulillos del tejido mamario sano; así mismo se ha descrito síntesis, almacenamiento y secreción de *GRP-R* en el endometrio y miometrio de mujeres embarazadas y secreción por leche materna; se sugiere

que ejerce un efecto autócrino/parácrino, que incluye la estimulación del crecimiento y secreciones normales del útero. Lo anterior pudiera explicar el hallazgo observado en la paciente de este estudio en estado de post lactación. (24)

En las neoplasias prostáticas se ha observado que existe sobreexpresión de *GRP-R*, principalmente en carcinomas invasivos y lesiones proliferativas intraepiteliales mientras que el tejido prostático normal y las hiperplasias prostáticas carecen de estos receptores; de igual forma en las metástasis óseas de neoplasias prostáticas hormono-independientes existe sobreexpresión en más del 50%. (28, 29)

A pesar de que existe una fuerte correlación positiva entre el grado de diferenciación neuroendocrina y potencial metastásico de cáncer de próstata no se ha determinado el vínculo exacto; los datos obtenidos, sugieren que la *Bombesina* induce modulación de factores proangiogénicos contribuyendo al potencial metastásico. (30, 31, 32)

Un ensayo clínico realizado por *Scopinaro et al* en 2003, en pacientes con cáncer de próstata con invasión ganglionar regional demostró la utilidad de la técnica para la detección de neoplasias prostáticas con diseminación local; sin embargo, dado el bajo número de sus pacientes y las inherentes dificultades en la técnica de adquisición, son necesarios mayor cantidad de estudios clínicos. (33)

Basándose en estos hallazgos preliminares, *Van de Wiele* et al examinaron las potenciales aplicaciones clínicas para diagnóstico *in vivo*, de un análogo de *Bombesina* radiomarcado con

Tecnecio-99m obteniendo resultados alentadores y con efectos adversos mínimos a dosis menores de 70 μ g, (25)

Si bien la mastografía ha demostrado extensamente su valor por más de cuatro décadas actualmente las campañas de prevención temprana han logrado que mayor número de mujeres preocupadas por las graves consecuencias de la enfermedad acudan a valoración. Sin embargo, debido a las limitantes técnicas en subgrupos específicos (mastografía indeterminada), se precisa de técnicas de tamizaje que permitan detectar el cáncer a etapas más tempranas en mujeres con y sin factores de riesgo, en forma rápida y confiable. (30)

Es así, que la centellomamografía con MIBI ha demostrado su utilidad no solo para el diagnóstico sino también para valorar la extensión de la enfermedad, ya que permite evaluar la afección ganglionar axilar en forma simultánea e incluso predecir la respuesta a quimioterapia neo adyuvante. (31) Sin embargo, factores propios e independientes de la técnica han limitado su uso en la detección de cáncer mamario a nivel de atención primaria y requiriéndose de nuevas técnicas que permitan detectar el problema en forma temprana.

CONSIDERACIONES

De este estudio se pueden obtener varias conclusiones, entre las cuales la más importante es que los resultados obtenidos *in vitro* con animales de experimentación deben de interpretarse con cuidado al ser aplicados a humanos, ya que la biodistribución y los efectos biológicos pueden ser completamente distintos a los esperados. (5, 22)

Inicialmente se pensó, que debido a que la evaluación preclínica de la expresión de receptores de somatostatina no mostró diferencias significativas en los modelos animales con los humanos, lo mismo podría esperarse de las demás moléculas peptídicas, sin embargo ese no parecer ser el caso de los receptores de *Bombesina*.

Estudios recientes han demostrado que la *Bombesina* y péptidos relacionados pueden presentar funciones estructuralmente distintas en diferentes especies, funcionando como agonista en una y antagonista en otra. De igual forma y a pesar de la elevada homología molecular del receptor (>90%) entre humanos, y animales de experimentación, existen diferencias importantes en las características de afinidad de los péptidos liberadores de gastrina que deben tomarse en cuenta. (34)

Por lo tanto, con fines de poder diseñar radiofármacos más efectivos, se requiere entender las bases celulares y farmacológicas de la *Bombesina* y sus análogos, mediante su estudio en modelos humanos con diagnóstico definitivo de neoplasia maligna mamaria.

CONCLUSIONES

El diagnóstico y tratamiento personalizado a nivel celular/molecular (*medicina nuclear y molecular*) es ya una realidad; la rápida traducción de los hallazgos a nivel molecular *in vitro* a *in vivo* promete cambiar el modo en que se está llevando a cabo la medicina actual. (35, 36)

Uno de los retos más importantes en la medicina nuclear es incrementar nuestro entendimiento y conocimiento de los mecanismos de la enfermedad a nivel molecular para poder lograr una detección precoz y ofrecer un mejor manejo diagnóstico y terapéutico a cada uno de nuestros pacientes.

Los resultados obtenidos con este trabajo original sobre el potencial diagnóstico y terapéutico de los péptidos radiomarcados nos estimulan a continuar las investigaciones futuras siendo indispensable ayudar a contestar las siguientes preguntas:

1. ¿Qué mecanismos desencadenan la expresión de los receptores peptídicos en cáncer?
2. ¿Es posible manipular é inducir la expresión de receptores peptidicos en tumores?
3. ¿Cuál es la dinámica del receptor en tejidos sanos y enfermos?
4. ¿Es comparable la expresión de receptores peptidicos en metástasis vs. tumor primario?
5. ¿Cuál es la función de los receptores peptidicos *in situ*?
6. ¿Cuál es la función en vasos peritumorales?
7. ¿Cuál es el significado de la producción endógena de péptidos por las células tumorales.

8. ¿Qué significa la homo/heterodimerización de los receptores peptídicos?
9. ¿Cuáles radionucleidos son los más adecuados?
10. ¿Es posible aprovechar la expresión concomitante de diversos receptores peptídicos?

BIBLIOGRAFÍA

1. López-Ríos O, Lazcano-Ponce C, Tovar-Guzmán V, et al., La Epidemia de Cáncer de Mama en México. ¿Consecuencia de la Transición Demográfica? Salud Pública Mex (1997) 39:259-265.
2. Registro Histopatológico Nacional de Neoplasias Malignas
<http://www.dgepi.salud.gob.mx/diveent/rhnm-01/rhnm-01.htm>
3. Taillefer R. Clinical Applications of ^{99m}Tc -Sestamibi Scintimammography. Semin Nucl Med (2005) 35:100-115.
4. Khalkhali I, Caravaglia G, Abdel-Nabi H, Peller P, Taillefer R, Vande P, Van de Wiele C. Society of Nuclear Medicine Procedure Guideline for Breast Scintigraphy (2004) June.
5. Reubi JC. Peptide Receptors as Molecular Targets for Cancer Diagnosis and Therapy. Endocr Rev (2003) 24(4):389-427.
6. Reubi JC, Wenger S, Schmuckli-Maurer J, Schaer JC, Gugger. M Bombesin Receptor Subtypes In Human Cancer: Detection With The Universal Radioligand ^{125}I -[D-TYR⁶, β -ALA¹¹, PHE¹³, NLE¹⁴] Bombesin (6-14). Clin Can Res (2002) 8:1139-1146.
7. Benya RV, et al., Expression and characterization of cloned human bombesin receptors. Mol Pharmacol (1995) 47:10-20.

8. Bombesin-like peptides and associated receptors within the brain: distribution and behavioral implications. *Peptides* (2004) 25:511-520.
9. Reubi JC, Wasser B. Concomitant Expression of Several Peptide Receptors In Neuroendocrine Tumors: Molecular Basis For In Vivo Multireceptor Tumor Targeting. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (2003) 30:781-793.
10. Zhang H, Chen J, Waldherr C, Hinni K, Waser B, Reubi JC, Maecke HR. Synthesis And Evaluation of Bombesin Derivatives on the Basis of Pan-bombesin Peptides Labeled With Indium-111, Lutetium-177 and Yttrium-90 for Targeting Bombesin Receptor-expressing Tumors. *Cancer Res* (2004) 64:6707-6715.
11. Zhang H, Schumacher J, Waser B, Wild D, Eisenhut M, Reubi JC, Maecke HR. DOTA-PESIN, a DOTA-Conjugated Bombesin Derivative Designed For The Imaging And Targeted Radionuclide Treatment Of Bombesin Receptor-Positive Tumors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (2006).
12. Scopinaro, De Vicentis G. Use of Radiolabeled Bombesin in Humans. Letter to the editor. *J Clin Oncol* (2004) 22:3170-3171.
13. Ruffini V, Calcagni ML, Baum R. Imaging of Neuroendocrine Tumors. *Sem Nucl Med* (2006) 36:228-247.
14. Ferro-Flores G, Arteaga de Murphy C, Rodríguez-Cortes J, Pedraza López M, Ramírez-Iglesias MT. Preparation and Evaluation of ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-[Lys3]-bombesin for Imaging Gastrin-releasing Peptide receptor-positive Tumors. *Nucl Med Comm* (2006), 27:371-376.

15. Cremonesi M, Ferrari M, Bodei L, Paganelli G. Dosimetry in Peptide Radionuclide Receptor Therapy: A Review J Nucl Med (2006) 47:1465-1475
16. García Garaoya E, Schweinsberg C, Maes V et al., New [^{99m}Tc] bombesin analogues with improved biodistribution for targeting Gastrin Releasing-peptide receptor-positive tumors. Q J Nucl Med Mol Imaging (2007) 51:42-50
17. Van de Wiele C, Dumont F, Dierckx RA, et al., Biodistribution and Dosimetry of ^{99m}Tc-RP527, a Gastrin-Releasing Peptide (GRP) Agonist for the Visualization of GRP Receptor-Expressing Malignancies. J Nucl Med (2001) 42:1722-1727
18. Halmos G, Witliff JL, Schally AV. Characterization of Bombesin/Gastrin-releasing peptide receptors in human breast cancer and their relationship to steroid receptor expression. Cancer Res (1995) 55:280-287.
19. Reubi JC, Gugger M, Waser B. Co-expressed peptide receptors in Breast Cancer as a Molecular Basis for *in vivo* Multireceptor Tumors Targeting. Eur J Nucl Med Mol Imaging (2002) 29:855-862.
20. Persinger S, Bourdeau H, Gubish C, Tirpak D, Gaither A, Luketich J, Siegfried J. Sex-specific expression of Gastrin-releasing peptide receptor: relationship to smoking history and risk of lung cancer. J Natl Cancer Inst. (2000) 92:24-33.
21. Nagalla SR, Barry BJ, Falick AM, Gibson BW et al., There Are Three Distinct Forms Of Bombesin. J Biol Chem. (1996) 271:7731-7737.

22. Bajo AM, Schally AV, Krupa M, et al. Bombesin antagonists inhibit growth of MDA-MB-435 estrogen-independent breast cancers and decrease the expression of the Erb-2/HER-2 oncoprotein and *c-jun* and *c-fos* oncogenes. PNAS (2002) 99:3836-3841.
23. Patel KV, Schrey MP. Activation of Inositol Phospholipid Signaling and Ca²⁺ Efflux In Human Breast Cancer Cells By Bombesin. Cancer Res (1990) 50:235-239.
24. Whitley JC, Giraud AS, Shulkes A. Expression of Gastrin-releasing peptide (GRP) and GRP Receptors in the pregnant human uterus at term. J Clin End Met (1996) 81:3944-3950.
25. Van de Wiele C, Dumont F, Vanden Broecke R, et al., Technetium-99m RP527, a GRP analogue for visualization of GRP receptor-expressing malignancies: a feasibility study. Eur J Nucl Med (2001) 27:1694–1699
26. Van de Wiele C, Dumont F, Dierckx RA et al., Biodistribution and Dosimetry of 99mTc-RP527, a gastrin-releasing peptide (GRP) agonist for the visualization of GRP receptor-expressing malignancies. J Nucl Med (2001) 42:1722-1727.
27. MacKinnon AC, Waters C, Jodrell D, Haslett C, Sethi T. Bombesin and substance P analogues differentially regulate G-protein coupling to the bombesin receptor. J Biol Chem (2001) 30:28083-28091.
28. Mantey SA, Coy DH, Entsuah LK, Jensen RT. Development of Bombesin Conformationally Restricted Amino Acid Substitutions with Enhanced Selectivity for the Orphan Receptor Human Bombesin Receptor Subtype 3. J Pharmacol Exp Ther (2004) 310:1161-1170.

29. Coradini D, Daidone MG. Biomolecular prognostic factors in Breast cancer. *Curr Opin Obst Gynecol* (2004) 16:49-55.
30. Liberman M, Sampalis F, Mulder DA, et al., Breast Cancer Diagnosis by Scintimammography: A Meta-analysis and Review of the Literature. *Breast Can Res Treat* (2003) 80:115-126.
31. Is There a Clinical Role for Scintimammography. *J Nucl Med*
32. De Visser M, Bernard HF, Erion JL, et al., Novel ^{111}In -labelled bombesin analogues for molecular imaging of prostate tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (2006) Supplement.
33. Hoffman TJ, Gali H, Smith J, et al., Novel series of ^{111}In -labeled bombesin analogs as potential radiopharmaceuticals for specific targeting of gastrin-releasing peptide receptors expressed on human prostate cancer cells. *J Nucl Med* (2003) 44:823-831.
34. Markwalder R, Reubi JC., Gastrin releasing peptide receptors in the human prostate: relation to neoplastic transformation. *Can Res* (1999) 59:1152-1159.
35. Levine L, Lucci JA, Pazdrak B, Cheng JZ, Guo YS, Townsend CM, Hellmich MR. Bombesin Stimulates Nuclear Factor $k\beta$ Activation and Expression of Proangiogenic Factors in Prostate Cancer Cells. *Cancer Res* (2003) 63:3495-3502.
36. Scheffel U, Pomper MG. PET Imaging of GRP receptor expression in prostate cancer. *J Nucl Med* (2004) 45:1277-1278.

37. Scopinaro F, De Vicentis G, Varvarigou A, Laurenti C, Iori F, Remediani S, Stella S,. ^{99m}Tc-Bombesin detects prostate cancer and invasion of pelvic lymph nodes. Eur J Nucl Med (2003) 30:1378-1382.
38. Maina T, Nock BA, Zhang H, et al,. Species differences of bombesin analog interactions with GRP-R define the choice of animal models in the development of GRP-R targeting drugs. J Nucl Med (2005) 46:823-830.
39. CM Aparici. Introducción a la Imagen Molecular. Rev Esp Med Nucl (2006) 25(6):394-409.
40. Van Den Bossche B, Van de Wiele C. Receptor Imaging in Oncology by Means of Nuclear Medicine: Current Status. J Clin Oncol (2004) 22(17):3593-3607.

TABLA 1. Subtipos de receptores de *GRP-R* (6, 7, 8, 9)

Receptor Bombesina	Nomenclatura	Biodistribucion	Sobreexpresión tumoral
Neuromedina B <i>NMB-R</i>	BB ₁	Bulbo olfatorio, tálamo, amígdala. Muscularis mucosa esofágica. Epitelio bronquial, testículos, útero.	Carcinoides del tracto gastrointestinal
Péptido liberador de Gastrina <i>GRP-R</i>	BB ₂	Hipotálamo, ganglios basales, amígdala y ganglios sensitivos espinales. Tracto gastrointestinal (Esófago a recto) Sistema reproductor y epitelio bronquial.	Gastrinomas, VIPomas Cáncer próstata Cáncer mama (variable)
Receptor Bombesina 3 <i>BRS-3</i>	BB ₃	Habénula, núcleos talámicos, hipotálamo, corteza cerebral. Testículos (ratas) Epitelio bronquial	Carcinoides de pulmón, glucagonomas, VIPomas
Receptor Bombesina 4 <i>BRS-4</i>	BB ₄	Exclusivo de anfibios	

Tabla 2. Resultados de tres series en la expresión de receptores de *GRP-R* en diferentes tipos de cáncer (5, 18, 19)

Tumor	Número de casos	GRP-R	NMB-R	BB₃-R
Cancer de Próstata	12	12/12	0/12	0/12
Cáncer mama	57	41/57	0/57	0/57
Gastrinomas	5	5/5	0/5	0/5
Carcinoide intestinal	24	0/24	11/24	0/24
Carcinoide bronquial	26	0/26	1/26	9/26
Carcinoide tímico	1	0/1	1/1	0/1
Carcinoide pulmonar de células pequeñas	9	3/9	0/9	4/9
Carcinoma neuroendocrino de células grandes	1	0/1	0/1	1/1
Cáncer renal	16	6/16	0/16	4/16
Sarcoma de Ewing	10	0/10	0/10	2/10

Tabla 3. Características demográficas de la población

Edad	Antecedentes de Importancia	Fase del ciclo menstrual	^{99m}Tc-MIBI	^{99m}Tc-Bombesina
58	Mastalgia bilateral de 6 meses de evolución.	Postmenopausia 6 años	Negativo	Captación difusa en ambos senos de predominio derecho, con bordes mal definidos; aumento de concentración a las 2 horas.
50	Negados	Postmenopausia 5 años	Negativo	Captación difusa en ambos senos discreto predominio derecho hacia zona de complejo areola pezón, aumento de concentración leve a las 2 horas.
33	Negados	Fase secretora	Negativo	No concluyente. Captación homogénea hacia complejo areola pezón. Existe lavado hacia las dos horas
26	Negados	Fase secretora	Negativo	Captación homogénea intensa en ambos senos de predominio derecho, con aumento de la concentración a las 2 hrs.
50	Negados	Postmenopausia 5 años	Negativo	Captación homogénea intensa en ambos senos, lavado completo a 2.
57	Mastalgia en CSE izquierdo	Postmenopausia 13 años	Negativo	Escasa captación focalizada homogénea hacia complejo areola pezón en forma bilateral, con aumento discreto de concentración a las 2 hrs.
47	Mastalgia bilateral 1 año evolución	Postmenopausia 3 años	Negativo	Captación focalizada homogénea hacia complejo areola pezón en forma bilateral, con aumento discreto de concentración a las 2 hrs.
55	Fibroadenoma (USG) 1 cm CSE izquierdo no doloroso	Postmenopausia 2 años	Negativo	Captación focalizada homogénea hacia complejo areola pezón en forma bilateral, con aumento discreto de concentración a las 2 hrs.

Tabla 4. Principales funciones de *Bombesina* (*GRP-R*)

Acción	Efecto biológico	Estudio
Hidrólisis del fosfatidil inositol bifosfato formando inositol 1,4,5-trifosfato y diacilglicerol	Movilización de las reservas de Ca^{2+} intracelular	<i>Patel KV et al. (21)</i>
Activación de la <i>proteína Cinasa C</i> Transcripción de proto oncogenes <i>c-fos</i> y <i>c-jun</i> .	Disminución de la afinidad del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGF)	<i>Patel KV et al. (21)</i>
Factores de crecimiento autócrino y parácrino	Efecto mitogénico ó morfogénico	<i>Bajo AM et al. (20)</i>
Activación del NF κ B (Factor Nuclear $\kappa\beta$)	Pro angiogenesis (IL-8 y VEGF) Diferenciación neuroendocrina (factor de crecimiento básico de fibroblastos, plasminogeno activador de urokinasa y metaloproteinasas.	<i>Levine l et al. (23)</i>

Anexo 1

Consentimiento informado

Entiendo que se practicarán dos estudios de gammagrafía consecutivos, en el departamento de Medicina Nuclear de este Instituto, con el objeto de valorar la utilidad de un nuevo radiofármaco en un protocolo de investigación (^{99m}Tc -Bombesina) comparándolo con otro radiofármaco específico para actividad metabólica aumentada (^{99m}Tc -MIBI).

Los dos gammagramas implican una inyección de una sustancia radiactiva en una vena del antebrazo; la radiactividad inyectada será de 444 a 740 MBq, que proporcionan una dosis de radiación menor a la recibida en un estudio de rayos x.

Para estos estudios se me tomarán imágenes a 20 y 120 minutos de acuerdo a las indicaciones del médico nuclear a cargo; se realizarán imágenes de ambos senos mediante el uso de una tabla de madera, sobre la cual estaré acostado de acuerdo a las indicaciones sin que esto represente ninguna molestia adicional a la inyección e inmovilidad durante el estudio.

Estos estudios no constituyen en sí mismos, erogación innecesaria por parte mía y deben entenderse por lo tanto, en el beneficio de un mejor diagnóstico de patología tumoral mamaria.

Se me ha explicado detalladamente el protocolo y he leído este consentimiento, por lo tanto acepto voluntariamente participar en este estudio:

Nombre y Apellido del paciente

Nombre y Apellido del testigo

Firma de la paciente

Firma de testigo

Fecha ____/____/____

PROCOLO DE BOMBESINA RADIOMARCADA
HOSPITAL DE ONCOLOGIA CMN SXXI
ENTREVISTA

Nombre: _____ Edad: _____ años

Motivo de consulta: _____ Antecedentes: _____

Exploración física _____ FUM: _____

SITIO DE LESIÓN MAMARIA

Mama Derecha:

Negativo ___ Positivo ___ Cuadrante ___ Concentración difusa ___ Concentración focal ___

Mama Izquierda:

Negativo ___ Positivo ___ Cuadrante ___ Concentración difusa ___ Concentración focal ___

Infiltración linfática: Negativo ___ Positivo ___

Otros hallazgos: _____

Técnica gammagrafica adecuada Sí ___ No ___ Motivo _____

Control de calidad de imagen Adecuado ___ No adecuado ___ Motivo _____
Gammagráfico

IMPRESIÓN DIAGNÓSTICA:

Positivo para A.T. ___ Negativo para A.T. ___ Indeterminado ó No Concluyente ___

Observaciones: _____

Medico:

Fecha: