

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 632 353**

51 Int. Cl.:

**A61K 51/10**

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.09.2010 PCT/EP2010/063530**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.03.2011 WO11032973**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.09.2010 E 10757186 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.06.2017 EP 2477661**

54 Título: **Detección selectiva de metástasis en carcinoma renal de células claras**

30 Prioridad:

**15.09.2009 US 242556 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**12.09.2017**

73 Titular/es:

**WILEX AG (100.0%)  
Grillparzerstrasse 10  
81675 München, DE**

72 Inventor/es:

**BARTZ, ROMAN;  
UZZO, ROBERT y  
CHEN, DAVID**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

**ES 2 632 353 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Detección selectiva de metástasis en carcinoma renal de células claras

5 La presente invención se refiere a la detección de metástasis óseas en carcinoma de célula renal (CCR) y a reactivos adecuados contra el mismo.

10 El carcinoma de célula renal (CCR) es el tipo más común de cáncer de riñón que afecta a los riñones y que representa del 80 % al 90 % de los casos. La incidencia de cáncer de célula renal sigue elevándose gradualmente. Se calcula que en 2009 se dieron aproximadamente 57.760 casos nuevos de carcinoma de célula renal (CCR) en los Estados Unidos, con una mortalidad esperada de 12.980 (CA Cancer J Clin 2009; 59:225-249).

15 El diagnóstico inicial de CCR se suele realizar con ultrasonido, TC o MRI. La mayoría de los casos (50-70%) se descubren como masas renales incidentales durante el transcurso de un procedimiento de obtención de una imagen transversal para otros fines. En el momento actual, ante esta situación, la resección quirúrgica del tumor renal es la opción de tratamiento aceptada. Cuando se presentan, cerca del 20 % de las masas renales se encuentran en el estadio IV, considerándose que un 20 % más está "localmente avanzado" según las modalidades de obtención de imágenes actuales.

20 Se observa que una masa renal sospechosa de CCR es en última instancia benigna en un 20 % de los casos aproximadamente. De los tumores renales malignos, aproximadamente 15-20 % de los casos representan un tipo indolente o menos agresivo, más normalmente histologías de célula no clara, como cromóforo o papilar, mientras que aproximadamente el 75-85 % de los casos representan carcinomas de célula renal de tipo de célula clara (CCRcc). El carcinoma renal de célula clara es un fenotipo agresivo y, por lo general, está asociado con un pronóstico clínico peor que los demás tipos de CCR. En torno a un 90 % de los pacientes que presentan metástasis o que desarrollan metástasis más adelante a partir de cáncer renal tienen carcinoma de célula clara.

25 El pronóstico y tratamiento para el CCR metastásico son significativamente peores (aproximadamente 12-24 meses) que los de una enfermedad localizada susceptible de resección quirúrgica. Por consiguiente, es importante identificar la extensión distante lo más tempranamente posible para proporcionar el tratamiento óptimo en este estadio del CCR.

30 G250 es un anticuerpo monoclonal que, según se ha demostrado en estudios con animales y seres humanos, se une a carcinoma de célula renal de célula clara. La diana antígeno de G250 es un epítipo de anhidrasa carbónica IX. Según la inmunohistología, anhidrasa carbónica IV (CA-IX) se encuentra en más de un 94 % de los carcinomas renales de célula clara humanos. Se ha generado una forma quimérica de anticuerpo (designada cG250) para que sea menos inmunogénica y aplicable en aplicaciones clínicas de diagnóstico y terapéuticas en seres humanos. Una característica intrigante de este anticuerpo es su direccionamiento excepcionalmente ávido en carcinomas de célula renal, habiéndose demostrado en los estudios basados en biopsias una absorción del tumor cercana a 0-1 %/g, la avidez máxima registrada para cualquier tumor sólido. Se ha utilizado de forma generalizada G250, en sus formas murina y quimérica, como posible agente terapéutico, solo o conjugado con un isótopo radioactivo.

35 El direccionamiento y afinidad de G250 para carcinoma renal de célula clara ha impulsado el interés por desarrollar un marcador de diagnóstico para predecir *a priori* este fenotipo habitualmente agresivo.

40 Recientemente, se ha notificado la obtención de imágenes por PET utilizando cG250 marcado con I<sup>124</sup>. Se examinó a un total de 26 pacientes con masas renales a través de imágenes PET/TC cG250-I<sup>124</sup> -antes de la cirugía. La sensibilidad de PET cG250-I<sup>124</sup> para carcinoma de riñón de célula clara en este ensayo fue 94 %; el valor predictivo negativo fue 90 % y la especificidad y valor predictivo positivo fueron ambos 100%. No se notificó ningún episodio adverso inmediato o retardado relacionado con el fármaco en este ensayo (Divgi et al., Lancet Oncol. 8 (2007) 304-310). Por otra parte, el estudio describe la visualización de una metástasis de pulmón y metástasis de ganglio linfático en dos pacientes. No se describe la detección de metástasis ósea.

45 Sin embargo, la detección de la metástasis ósea es de gran importancia, ya que un gran número de pacientes CCR ya tienen metástasis cuando se detecta y/o se diagnostica la enfermedad (aproximadamente 30 %), entre los cuales aproximadamente 22-32 % representan metástasis ósea.

50 Brouwers et al. (Nuclear Medicine Communications, 23, 2002, 229-236) divulgan una comparación entre cG250-I<sup>131</sup> y [18F]-fluorodesoxiglucosa ([18F]FDG) en la detección de carcinoma de célula renal metastásico, demostrando que [18F]FDG-PET es superior a un enfoque de anticuerpo en el que se utiliza cG250 marcado. Los autores observaron que únicamente se visualizó un 30 % de las lesiones metastásicas con cG250-I<sup>131</sup>, mientras que, con [18F]FDG, se detectó cerca de un 70 %.

65 En el momento actual, se utilizan las llamadas exploraciones nucleares óseas para diagnosticar o ayudar a diagnosticar una serie de afecciones relacionadas con los huesos. Una exploración ósea es un método de exploración nuclear, donde se inyecta al paciente una pequeña cantidad de material radioactivo como p.ej.

Tecnecio-99m y, a continuación, se explora con un dispositivo sensible a la radiación emitida por el material inyectado. Cuanto más activa es la renovación ósea, mayor radioactividad se localiza en los huesos. Algunos tumores o metástasis se presentan como áreas de una mayor absorción como consecuencia del crecimiento del tumor o la rotura. Sin embargo, no todos los tumores se detectan fácilmente con la exploración ósea. Por otra parte, las afecciones benignas como puedan ser fracturas antiguas u otras lesiones óseas, artritis e infecciones, pueden presentarse como "positivas" en la exploración ósea requiriendo una posterior evaluación para distinguirlas de una verdadera implicación maligna de las células de cáncer de riñón. Por lo tanto, la especificidad de este método para detectar metástasis ósea está por debajo de la óptima. Obvia decir que este método supone una exposición a radiación adicional, costes y ansiedad para el paciente.

La detección temprana y específica de metástasis óseas permite establecer medidas terapéuticas para contrarrestarlo, tales como resección quirúrgica, radioterapia focal o tratamiento médico sistémico. Por otra parte, el hecho de confirmar la implicación ósea puede alterar completamente la estrategia terapéutica haciendo que sea innecesaria o inapropiada la cirugía.

Así pues, existe una gran necesidad de contar con un método sensible y fiable para detectar metástasis ósea en CCR.

Los autores de la presente invención han observado que los anticuerpos marcados con I<sup>124</sup> son útiles y un reactivo muy específico para detectar metástasis óseas.

Por lo tanto, un aspecto de la presente invención se refiere a un método para detectar metástasis óseas en carcinoma de célula renal (CCR), en particular en carcinoma renal de célula clara (CCRcc) que comprende la administración a través de infusión previa de una cantidad eficaz de un anticuerpo marcado con I<sup>124</sup> dirigido contra CA-IX o un fragmento de unión a antígeno del mismo a un sujeto y la determinación de la radiación desde dicho sujeto, donde la determinación de la radiación comprende obtención de imagen por tomografía de emisión de positrón (PET por sus siglas en inglés)

Asimismo, la presente solicitud describe un anticuerpo marcado con I<sup>124</sup> o un fragmento de unión a antígeno del mismo dirigido contra anhidrasa IX para su uso en la detección de metástasis ósea en carcinoma de célula renal (CCR), en particular carcinoma renal de célula clara (CCRcc).

De acuerdo con la presente invención, se utiliza un anticuerpo marcado con I<sup>124</sup> o un fragmento de unión a antígeno del mismo. Dicho anticuerpo o fragmento de anticuerpo se dirige contra CA-IX, en particular CA-IX humano. Los anticuerpos contra anhidrasa carbónica IX y la fabricación de dichos anticuerpos se describen por ejemplo en el documento WO 93/18152.

En una realización particularmente preferente, el anticuerpo es un anticuerpo G250 monoclonal, en particular, un anticuerpo G250 quimérico o un fragmento de unión a antígeno del mismo. El anticuerpo G250, sus sitios de unión a antígeno y una célula del hibridoma capaz de producir dicho anticuerpo han sido descritos en el documento WO 02/062972. Se depositó una célula del hibridoma capaz de producir el anticuerpo G250, en virtud del Tratado de Budapest para el Depósito de Microorganismos, el 11 de septiembre de 2001, en la Colección Alemana de Microorganismos y Cultivos tipo GmbH (DSMZ), Mascheroder Weg 1 b, 38124 Braunschweig, Alemania, con el número de Acceso DSM ACC 2526.

De acuerdo con la invención, el término "anticuerpo G250" cubre cualquier anticuerpo que incluya anticuerpos multiespecíficos (p.ej. anticuerpos bioespecíficos) y fragmentos de anticuerpo, siempre y cuando presenten la actividad deseada, es decir, al menos un sitio de unión a antígeno G250. El anticuerpo puede ser una IgM, IgG (p.ej., IgG<sub>1</sub>, IgG<sub>2</sub>, IgG<sub>3</sub> o IgG<sub>4</sub>) IgD, IgA o IgE, en particular anticuerpo IgG, un anticuerpo recombinante o un fragmento de anticuerpo obtenido por métodos proteolíticos o por métodos de ADN recombinante.

El término "anticuerpo monoclonal", tal como se utiliza en el presente documento se refiere a un anticuerpo obtenido desde una población de anticuerpos sustancialmente homogéneos, es decir, los anticuerpos individuales que comprenden la población son idénticos, exceptuando las posibles mutaciones naturales que puedan estar presentes en cantidades menores.

El término "anticuerpo", tal como se utiliza en el presente documento se refiere a cualquier polipéptido que contiene al menos un sitio de unión a antígeno G250, es decir, al menos la región CDR3 de la cadena pesada de G250 y/o la región CDR3 de la región ligera de G250 o una región CDR3 de G250 variante que es idéntica en al menos un 80 %, preferentemente al menos 90 % con la región CDR3 de G250 original al nivel del aminoácido, siempre y cuando la región CDR3 variante tenga características de unión a antígeno equivalentes, en particular, afinidad y especificidad, a las de la región cDR3 original. Las regiones CDR3 de G250 se describen en el documento WO 02/062972.

Preferentemente, en el presente documento, el término "anticuerpo" incluye anticuerpos quiméricos, humanizados y anticuerpos completamente humanizados, anticuerpos de cadena única, p.ej. fragmentos de anticuerpo sFv, fragmentos de diacuerpo, fragmentos de anticuerpo proteolíticos o recombinantes, como los fragmentos Fv-, Fab-,

Fab'- o F(ab')<sub>2</sub> u otras subsecuencias de anticuerpo de unión a antígeno. El anticuerpo puede ser una fusión o un conjugado con otras entidades.

5 Los anticuerpos en el presente documento incluyen específicamente anticuerpos quiméricos en los que una porción de la cadena pesada y/o ligera que incluye el sitio de unión a antígeno es idéntica u homóloga a las secuencias correspondientes derivadas de la línea celular del hibridoma original G250, al mismo tiempo que el resto de las cadenas es idéntico o es homólogo a las secuencias correspondientes derivadas de otra especie o que pertenecen a otra clase o subclase de anticuerpo, así como fragmentos de dichos anticuerpos, siempre y cuando presenten la actividad biológica deseada. Más preferentemente, el anticuerpo quimérico comprende regiones variables, p.ej., las regiones determinantes de complementariedad (CDR) y las regiones marco de la cadena pesada y la cadena ligera del anticuerpo monoclonal G250 original y las secuencias humanas constantes, en particular la cadena ligera kappa humana constante y las secuencias de cadena pesada gamma. La fabricación de los anticuerpos quiméricos está descrita p.ej. por Morrison et al. (Proc. Natl. Acad. Sci. Estados Unidos 81 (1984), 6851-6855).

15 Por otra parte, en el presente documento, anticuerpo incluye específicamente anticuerpos humanizados o anticuerpos completamente humanos. Anticuerpos humanizados son inmunoglobulinas, cadenas de inmunoglobulinas o fragmentos de las mismas que contienen una secuencia mínima derivada de inmunoglobulina no humana. Más en particular, los anticuerpos humanizados son inmunoglobulinas humanas en las que los restos de una CDR de un anticuerpo humano determinado están reemplazados por restos de la CDR de G250, en particular, la región CDR1, 2 y 3 de la cadena pesada o ligera. Asimismo, los anticuerpos humanizados pueden comprender restos que no se encuentran en el anticuerpo humano receptor ni tampoco en la secuencia de CDR de G250 importadas. Se llevan a cabo dichas modificaciones para refinar y optimizar aún más el rendimiento del anticuerpo. En general, el anticuerpo humanizado o completamente humano comprenderá sustancialmente todos los dominios de los al menos 1 y normalmente 2 dominios variables en los que todas o sustancialmente todas las regiones CDR se corresponden con la inmunoglobulina de G250 original y todas o sustancialmente todas las regiones marco y las regiones constantes son las de una secuencia inmunoglobulina humana. La fabricación de anticuerpos humanizados está descrita p.ej. en Jones et al. (Nature 321 (1986), 522-525), Riechmann et al. (Nature 332 (1988), 323-329) y Presta (Curr. Op. Struct. Biol. 2 (1992), 332-339).

30 Asimismo, los anticuerpos incluyen específicamente anticuerpos monocatenarios como los fragmentos de anticuerpo Fv monocatenarios que comprenden los dominios VH y VL del anticuerpo, donde dichos dominios están presentes en una única cadena de polipéptidos. Generalmente, el polipéptido Fv comprende además un engarce de polipéptido entre los dominios VH y VL que permite que el sFv forme la estructura deseada para la unión de antígeno. La fabricación de dichos anticuerpos sFv está descrita p.ej. por Plückerthun en: The Pharmacology of Monoclonal Antibodies, Vol. 113, Rosenberg and Moore. Eds., Springer Verlag, NY, pp. 269-315 (1994), Barbas III (Methods: Companion Methods Enzymol. 2 (1991), 119) y Hoogenboom et al. (Immunol. Rev. 130 (1992), 41-68).

40 Asimismo, los anticuerpos incluyen específicamente diacuerpos, es decir, fragmentos de anticuerpo pequeños con dos sitios de unión a antígeno, fragmentos que comprenden un dominio variable de cadena pesada conectado con un dominio variable de cadena ligera en la misma cadena de polipéptidos. Al utilizar un engarce que es demasiado corto como para aparearse entre los dos dominios en la misma cadena, se fuerza el apareamiento de los dominios con los dominios complementarios de otra cadena y se crean dos sitios de unión a antígeno. La fabricación de diacuerpos está descrita p.ej. por Hollinger et al., (Proc. Natl. Acad. Sci. Estados Unidos 90 (1993), 6444-6448).

45 De acuerdo con la presente invención, el anticuerpo se conjuga, p.ej., por acoplamiento covalente de un isótopo I<sup>124</sup>. Dicho isótopo es un emisor de positrón que se puede unir a los anticuerpos, p.ej. tal como describe Larsson et al. (J. Nucl. Med. 33 (1992), 2020-2023) o en la patente estadounidense US 5.185.142.

50 Preferentemente, el radiomarcado del anticuerpo se lleva a cabo por yodación covalente, en particular, con el reactivo yodogen (1,3,4,6-tetracloro-3 $\alpha$ ,6 $\alpha$ -difeníl-glicolurilo). El marcado con yodogen es un método oxidante en fase sólida similar al método de cloramina-T, pero por lo general se lo considera más suave, ya que la reacción tiene lugar en la superficie del oxidante de manera que se reduce al mínimo la exposición del sustrato (Salacinzki, P.R.P., et al., Anal. Biochem. 117:136 (1981)).

55 El anticuerpo marcado con I<sup>124</sup> es particularmente útil en medicina humana, es decir, para su administración a pacientes humanos, como por ejemplo pacientes humanos que presentan masas renales, en particular CCR, más en particular CCRcc.

60 En una realización de la presente invención, el paciente es un paciente que está en el período preoperatorio, con masas renales, p.ej. un paciente en el período preoperatorio que ha sido diagnosticado de CCR o CCRcc y que tiene programada una operación quirúrgica. En dicha realización, el paciente tiene en particular un alto riesgo de metástasis, en particular metástasis ósea, y tiene un diagnóstico de CCRcc en particular.

65 Más preferentemente, el paciente es un paciente en el período preoperatorio, con masas renales, que tiene programada una Exploración PET con cG250 marcado con I<sup>124</sup> para determinar antes de la operación el tipo de cáncer renal, p.ej. CCRcc y no CCRcc. Dichos pacientes se benefician además de tener que pasar solamente por un

procedimiento de diagnóstico y de obtener tanto información del tipo de cáncer como de la presencia de metástasis ósea.

5 Un paciente más preferente aún es un paciente que está en período preoperatorio, con masas renales, que ha sido diagnosticado de CCRcc a través de cualquier otro método, p.ej. biopsia o análisis histológico de la muestra.

10 En otra realización de la presente invención, el paciente es un paciente con un diagnóstico de masas renales que ha tenido que ser sometido a cirugía, en particular, un paciente CCR en el período postoperatorio o, más en particular, un paciente CCRcc, más en particular, un paciente con alto riesgo de recurrencia. El estadiaje patológico desde la cirugía puede servir para identificar a los pacientes en los que ha aumentado particularmente el riesgo de desarrollar recurrencia de CCR.

15 Otros pacientes preferentes además son las personas que tienen una historia de extirpación de tumor que presentan una lesión ósea. En dicha realización, el uso de los anticuerpos marcados con  $I^{124}$  de la invención proporciona de forma ventajosa una información fiable si la lesión ósea es CCRcc.

20 En medicina humana, el anticuerpo se administra normalmente en una dosis de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 50 mg, preferentemente en una dosis de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 20 mg y, más preferentemente, en una dosis de aproximadamente 10 mg. La actividad específica del anticuerpo radiomarcado es preferentemente aproximadamente 15 a aproximadamente 20 MBq/mg, más preferentemente aproximadamente 18 a aproximadamente 19 MBq/mg.

25 El anticuerpo se administra normalmente como composición farmacéutica con un vehículo farmacéuticamente aceptable, p.ej. solución salina fisiológica, que comprende opcionalmente un estabilizador de proteínas como albúmina de suero humano (HSA). El anticuerpo se administra preferentemente por infusión.

30 En una realización preferente, se somete al paciente que tiene programada la administración de anticuerpo  $I^{124}$  a bloqueo del tiroides mediante la administración de sal yoduro, p.ej., yoduro potásico. Para este fin, se pueden utilizar comprimidos de yoduro potásico, p.ej. IOSAT TM y/o se puede aplicar yoduro potásico por vía oral en forma de líquido p.ej. gotas como SSKI®.

35 La medición de  $I^{124}$  implica Tomografía de emisión de positrón (PET) o PET/CT. Se le hace una exploración al paciente en varias posiciones tumbado para generar una Exploración de todo el cuerpo. Preferentemente, se obtiene la imagen PET a los  $7 \pm 2$  días de la infusión del anticuerpo aproximadamente, en particular  $5 \pm 2$  días tras la infusión del anticuerpo aproximadamente, para obtener unos resultados de imagen óptimos.

La presente invención se explicará además con más detalle con los siguientes ejemplos.

### 40 **Ejemplo 1.**

#### **Administración de anticuerpo G250 quimérico marcado con $I^{124}$ para la detección de metástasis en CCR**

##### **1. Preparación y administración de anticuerpo**

45 Se proporcionó el anticuerpo radiomarcado (5 mCi/10 mg cG250- $I^{124}$ ) en un volumen de 10 ml 15 % HSA en un vial estéril junto con solución salina estéril normal. Antes de la infusión intravenosa, se diluyó el anticuerpo radiomarcado (10 ml) en 20 ml de solución salina estéril normal para preparar 30 ml de solución para infusión intravenosa.

50 La etiqueta del producto incluyó el código del paciente y la fecha y hora de la calibración (es decir, la fecha y hora a la que estuvo presente 5 mCi de radioactividad). Se utilizó el producto al cabo de 24 horas tras el momento de la calibración.

55 Se utilizó una bomba de infusión de jeringuilla (Graseby 3400 o equivalente) para infusión continua de los 30 ml a una velocidad de 2 ml/min durante 15 minutos el día de la infusión. La línea intravenosa, incluyendo un grifo de cierre de 3 válvulas incluyó un filtro de 0,22 micrómetros en línea. Se administró la infusión después de asegurar un acceso intravenoso adecuado (preferentemente la vena anticubital) utilizando 5 % de solución de albúmina de suero humano (HSA). Una vez completada la infusión, se lavaron abundantemente la jeringuilla y la línea intravenosa utilizando al menos 10 ml de HSA al 5 %.

60 Se calculó la cantidad de radioactividad administrada al paciente retrospectivamente basándose en la fecha/hora de calibración comparada con la fecha/hora de administración utilizando los datos de decaimiento  $I^{124}$  conocidos. Se registró el momento exacto (fecha/hora/minuto) de administración de cG250- $I^{124}$  al paciente. Se analizaron las observaciones en lo que se refiere a la dosis de radiación administrada obtenidos a través del método de cálculo para reproducibilidad y variabilidad.

65 Por otra parte, se midió la dosis administrada para cada paciente utilizando un dispositivo adecuado y se registraron

los resultados en la Hoja de Transmisión de Datos, que se completó para cada una de las imágenes.

## 2. Terapia auxiliar: bloqueo del tiroides

- 5 Todos los pacientes recibieron una dosis oral diaria de yoduro de potasio (SSKI®, Upsher-Smith) para bloquear la absorción de yodo libre en el tiroides. Se administraron 600 mg 24 horas antes de la administración de cG250-I<sup>124</sup> el día 1 seguido de 600 mg al día durante 2 semanas tras la infusión o hasta el día de la cirugía, lo que tuviera lugar antes.

## 10 3. Obtención de imágenes PET/CT cG250-I<sup>124</sup>

Se llevó a cabo la obtención de imágenes PET/CT I<sup>124</sup> de todo el cuerpo 5 ± 2 días después de la infusión de cG250-I<sup>124</sup>. Se obtuvieron imágenes PET/CT con corrección de la atenuación.

## 15 4. Resultados

La clasificación de los tumores se llevó a cabo de acuerdo con las Directrices de la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC) (TNM Classification of Malignant Tumors, Editado por L.H. Sobin and Ch. Wittekind, Sexta Edición, John Wiley & Sons, Nueva York, NY. 2002).

- 20 En las figuras se muestran las exploraciones PET de 3 pacientes. Los pacientes presentaron metástasis ósea perfectamente detectable. Las metástasis óseas se indican con flechas.

- 25 Las Figuras 1-5 presentan las observaciones de una paciente de sexo femenino de 48 años de edad. El síntoma inicial de la paciente fue dolor en el área inferior de la espalda. El método de la invención revela CCRcc metastásico con metástasis ósea en el hueso sacro.

La Figura 1 presenta una exploración CT de bajo contraste inicial del abdomen que revela un defecto óseo no específico en la parte derecha del sacro (señalado con un círculo).

- 30 La Figura 2 presenta una exploración ósea con Tc99 que indica una metástasis ósea lítica en el hueso sacro (indicado con una flecha).

La Figura 3 muestra una exploración CT, donde se puede identificar una gran masa renal en el riñón izquierdo.

- 35 Las Figuras 4 y 5 muestran la localización de las exploraciones CT, exploraciones PET de cG250-I<sup>124</sup> y la correspondiente combinación de imágenes PET/CT (en el recuadro). Las metástasis en el sacro y el tumor renal primario se indican con flechas.

- 40 Las figuras 6-10 presentan las observaciones de un paciente de sexo masculino de 55 años de edad. El método de la invención revela CCRcc metastásico con metástasis ósea en las costillas, la clavícula y la escápula.

La Figura 6 muestra la exploración CT inicial del pecho, con defectos óseos en la costilla posterior y la clavícula observados (señalado con un círculo).

- 45 La Figura 7 muestra exploraciones CT, donde se puede observar que la masa renal reemplaza en gran medida el riñón izquierdo.

Las figuras 8-10 presentan exploraciones CT, exploraciones PET cG250-I<sup>124</sup> y la combinación correspondiente de imágenes PET/CT (en el recuadro rojo). Se indican con flechas una metástasis en las costillas, metástasis en la clavícula y metástasis en la escápula y el tumor renal primario.

- 50 Las Figuras 11-15 presentan las observaciones de un paciente de sexo masculino de 68 años de edad. El método de la invención revela una enfermedad CCRcc metastásica con metástasis ósea en la columna y el ala iliaca.

La Figura 11 muestra una exploración CT inicial del abdomen con identificación de masa renal derecha (señalada con un círculo).

- 60 La Figura 12 muestra una exploración CT, donde se puede observar una sutil anomalía lítica en la columna y el ala iliaca (señalado con un círculo).

Las Figuras 13-15 presentan exploraciones CT, exploraciones PET cG250-I<sup>124</sup> y la combinación correspondiente de imágenes PET/CT (en el recuadro). Se indican con flechas la metástasis en la columna y el ala iliaca y el tumor renal primario

65

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Un método para producir una imagen de metástasis ósea en carcinoma de célula renal (CCR) que comprende la infusión de una cantidad eficaz de un anticuerpo marcado con  $^{124}$  dirigido contra anhidrasa carbónica IX o un fragmento de unión a antígeno del mismo a un sujeto y la determinación de la radiación desde dicho sujeto, donde la determinación de la radiación comprende la obtención de imágenes de Tomografía de Emisión de Positrón (PET).
- 10 2. El método de acuerdo con la reivindicación 1, donde se detecta la metástasis ósea en carcinoma renal de célula clara (CCRcc).
3. El método de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, donde el sujeto es un paciente humano.
4. El método de acuerdo con la reivindicación 3, donde el paciente es un paciente en período preoperatorio.
- 15 5. El método de acuerdo con la reivindicación 3, donde el paciente es un paciente en período postoperatorio.
6. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde el anticuerpo es un anticuerpo G250 monoclonal, en particular, un anticuerpo G250 quimérico o un fragmento de unión a antígeno del mismo.
- 20 7. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, donde el anticuerpo se administra en una dosis de 5 mg a 20 mg, en particular en una dosis de aproximadamente 10 mg.
- 25 8. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, donde la actividad del anticuerpo es 15-20 MBq/mg, en particular, 18-19 MBq/mg.

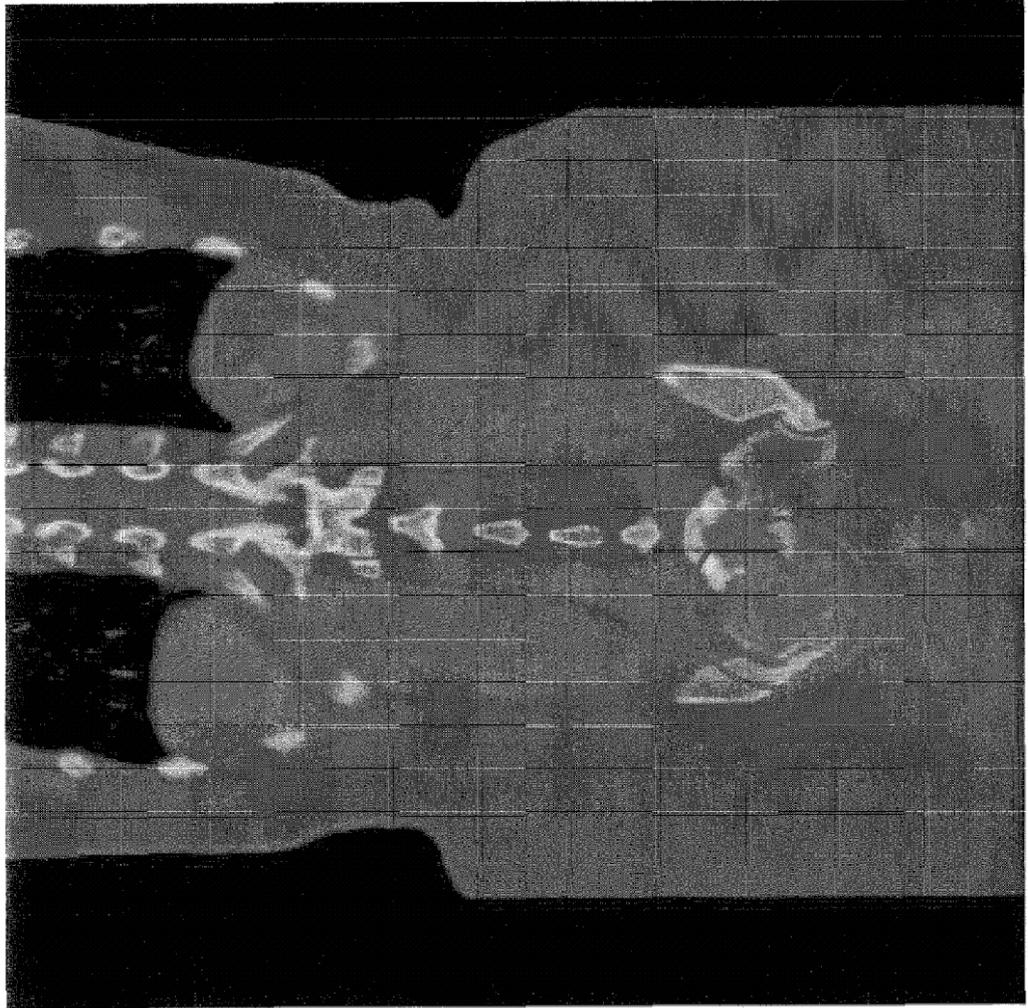


Figura 1

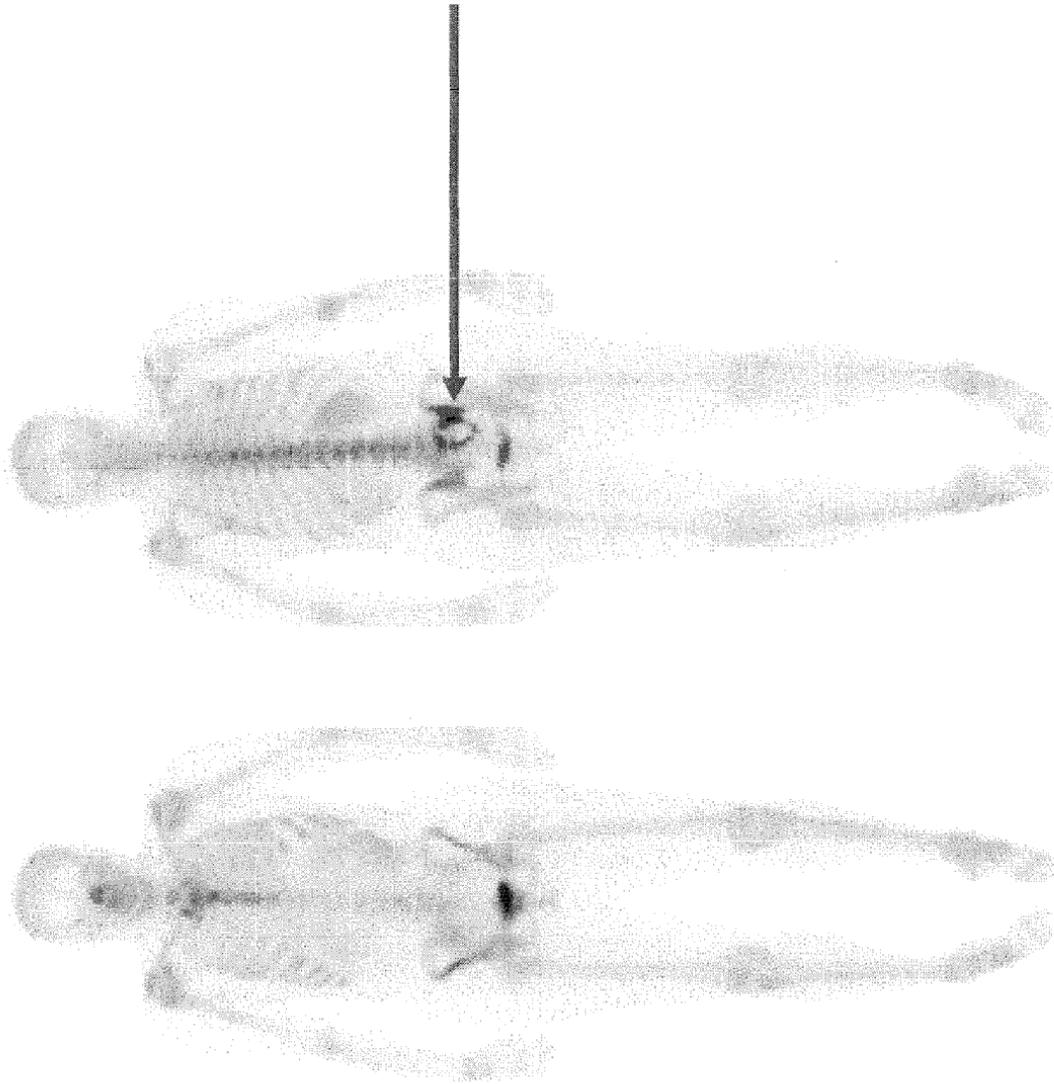


Figura 2

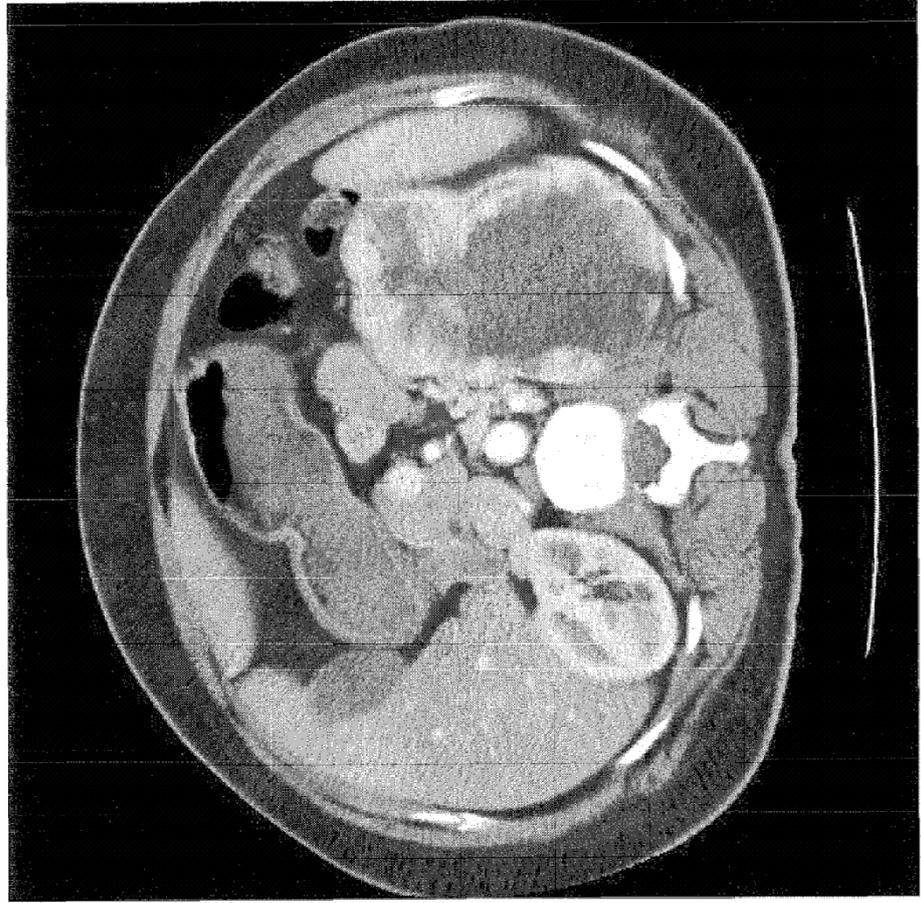


Figura 3

Figura 4

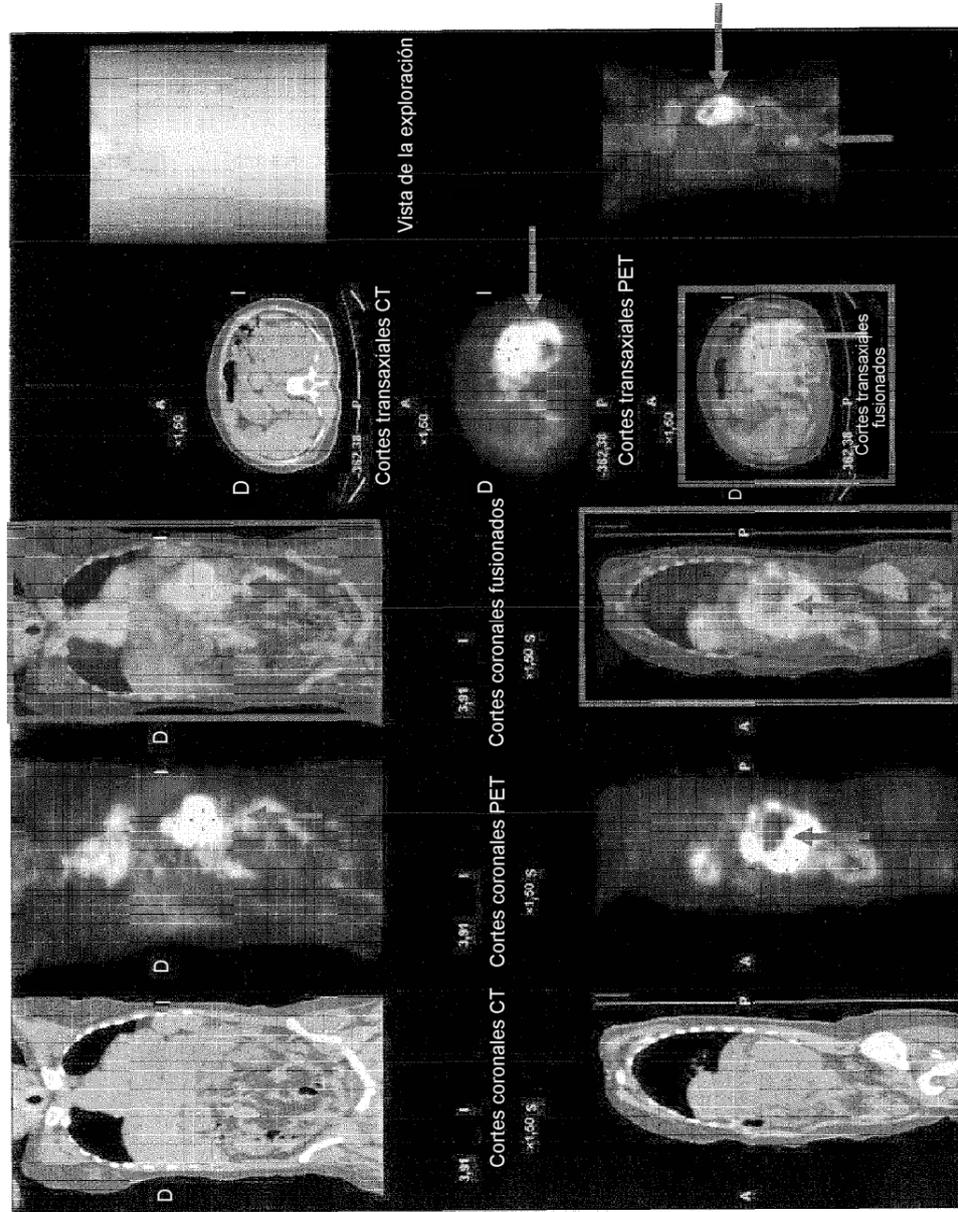


Figura 5

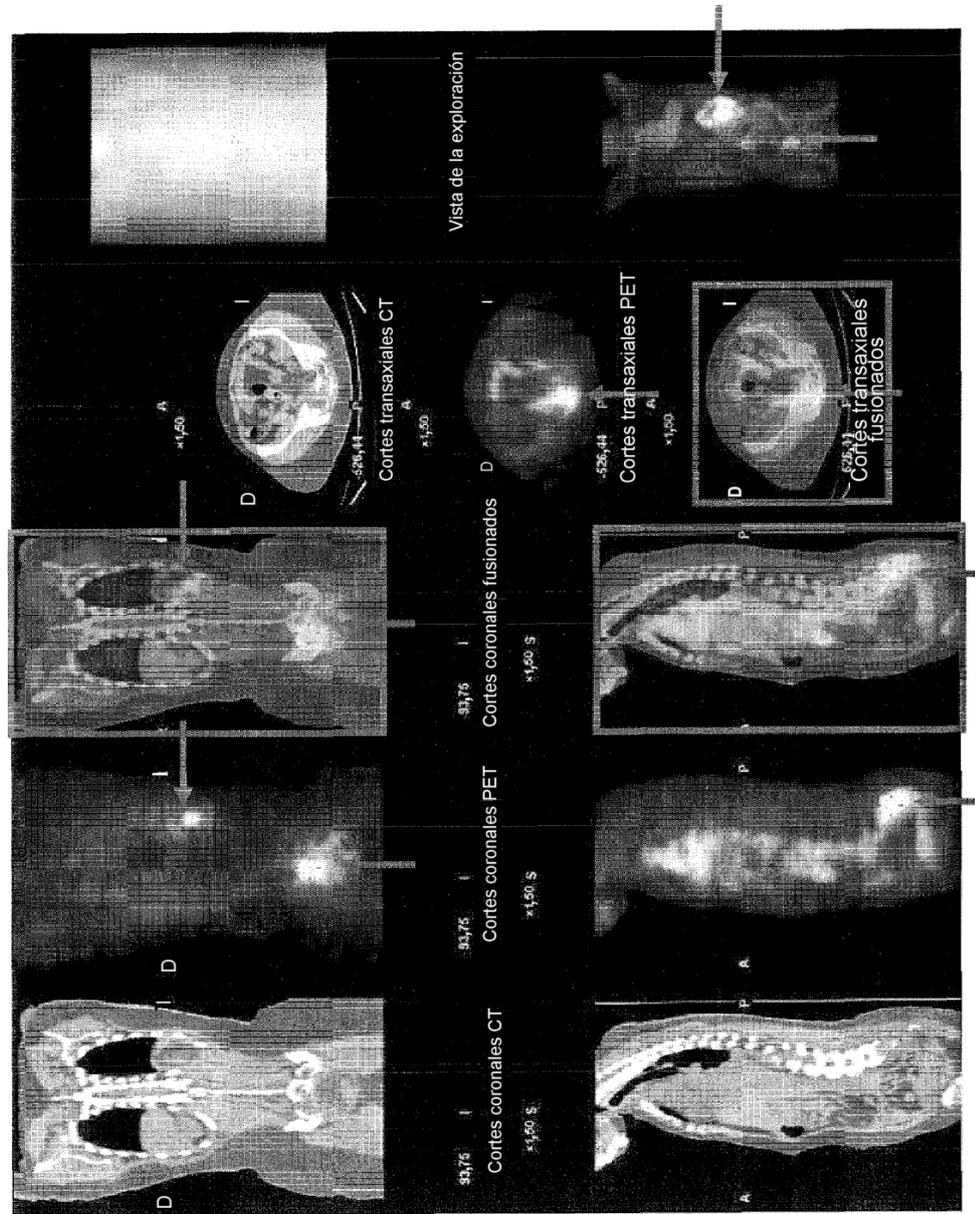




Figura 6

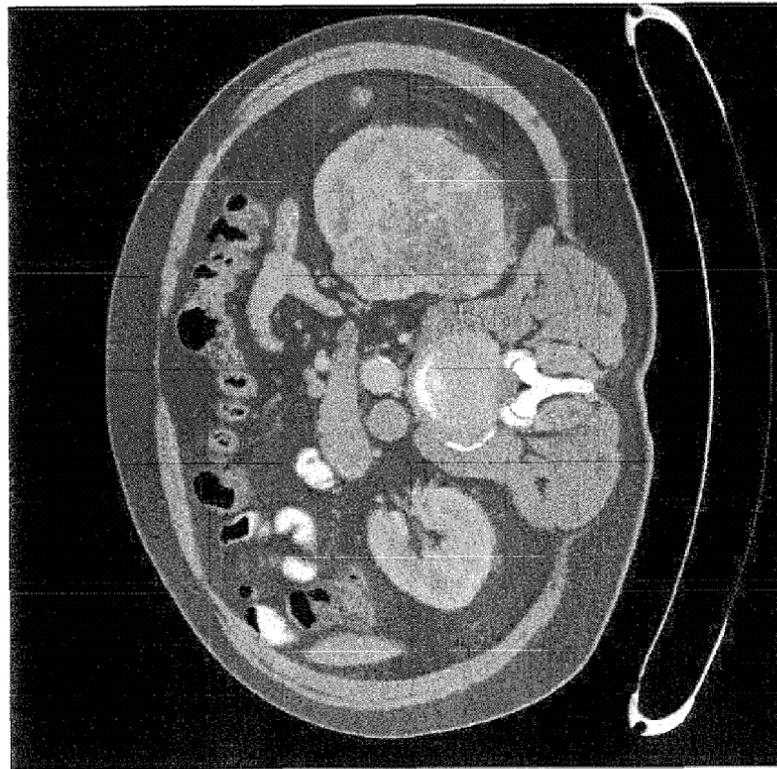
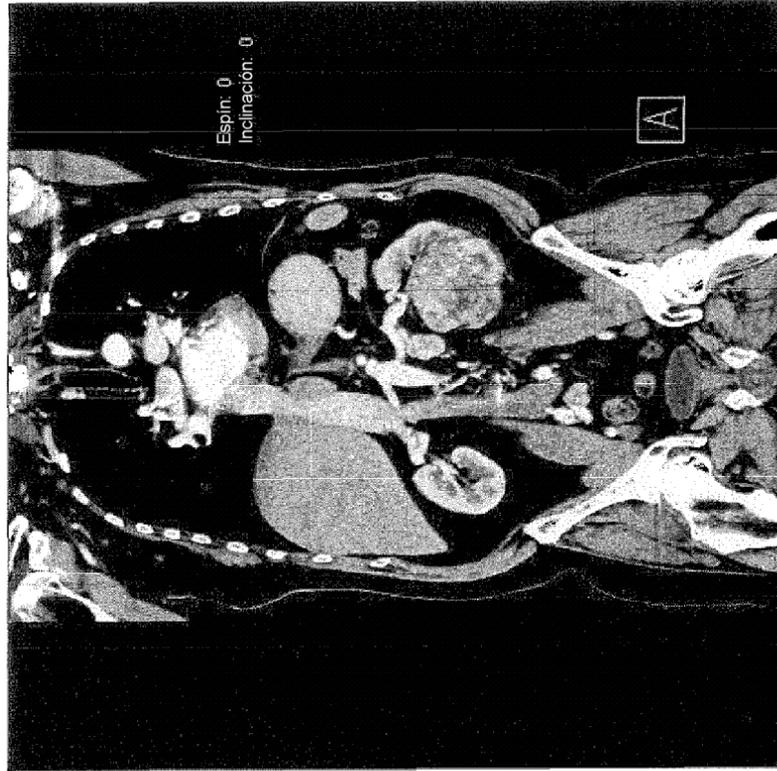


Figura 7

Figura 8

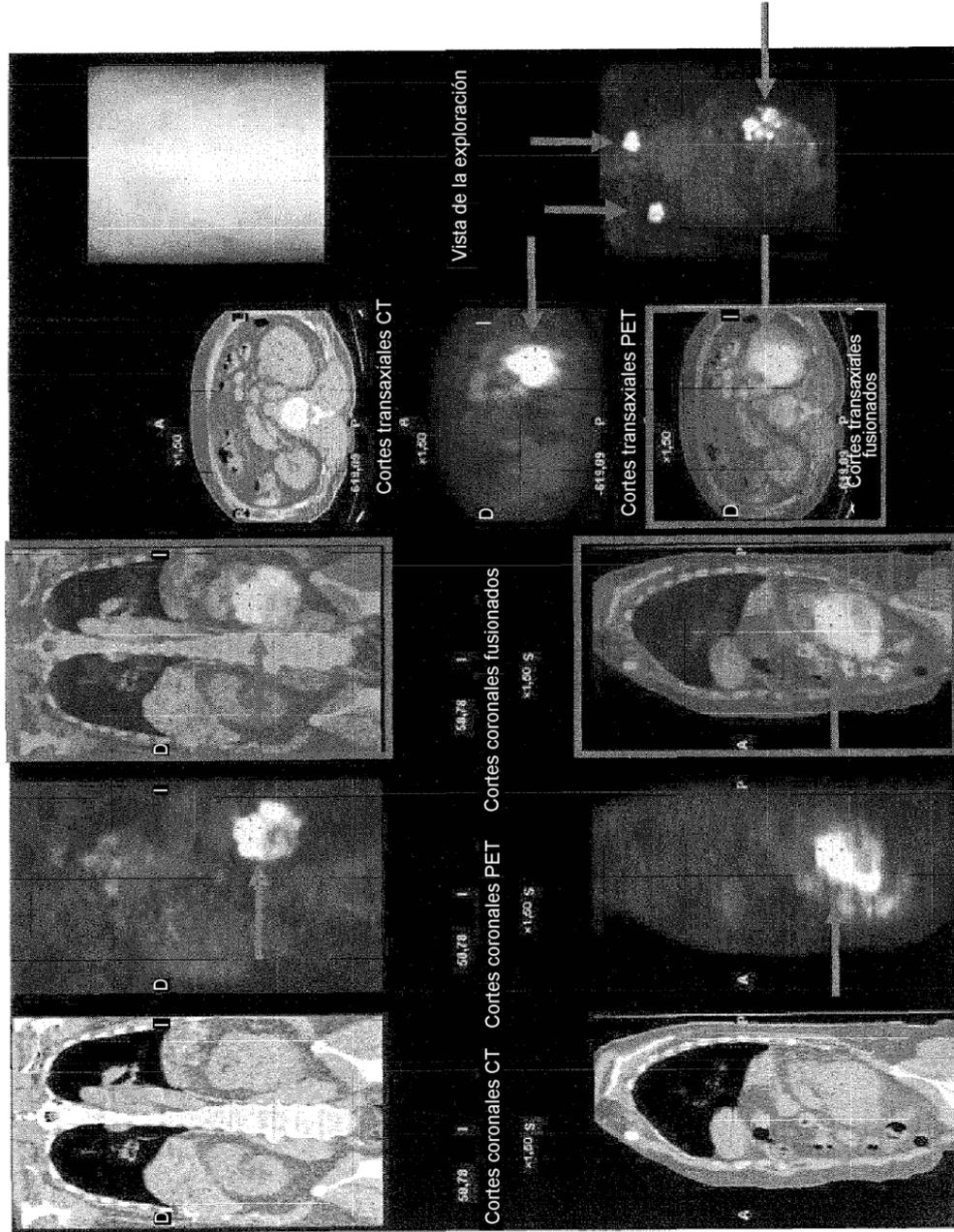


Figura 9

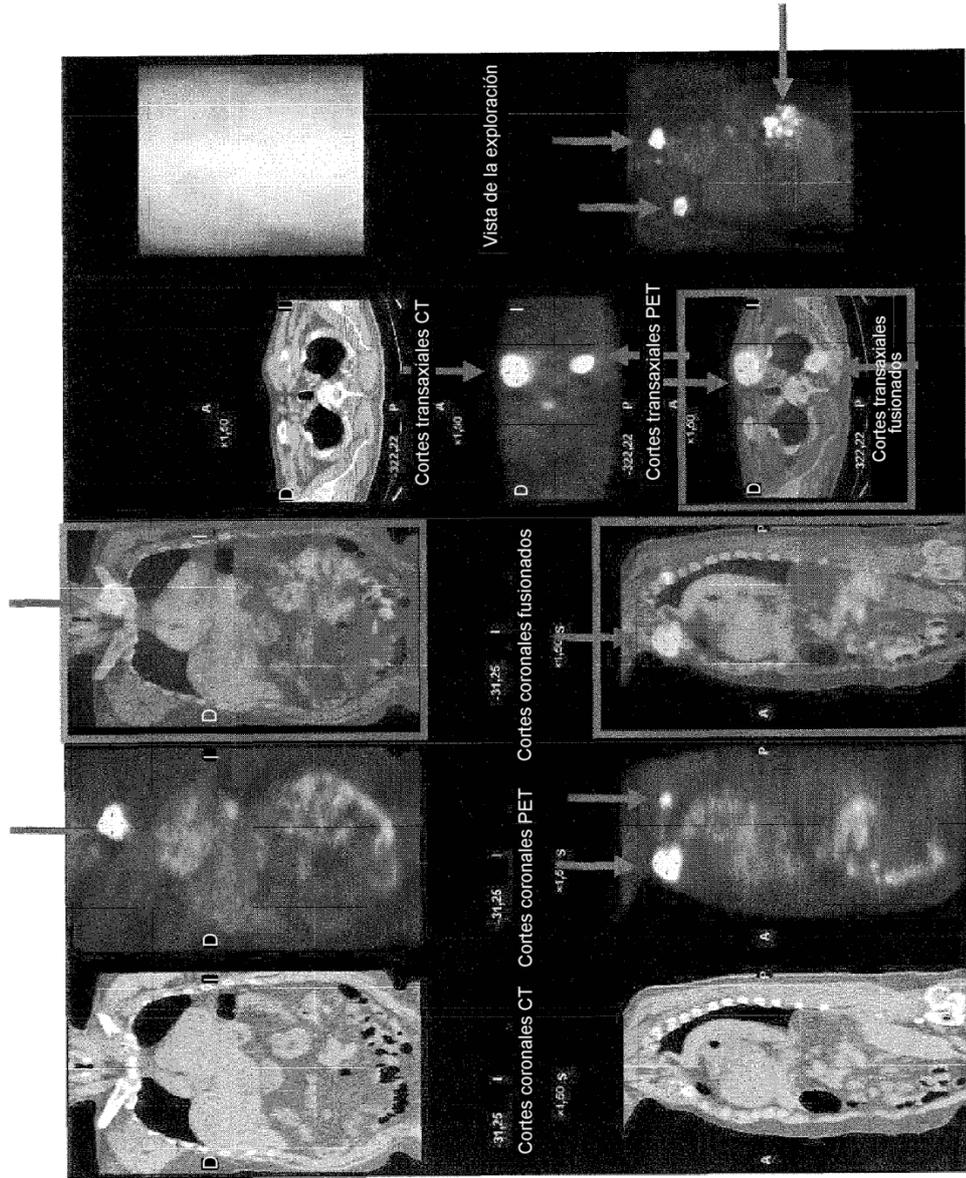
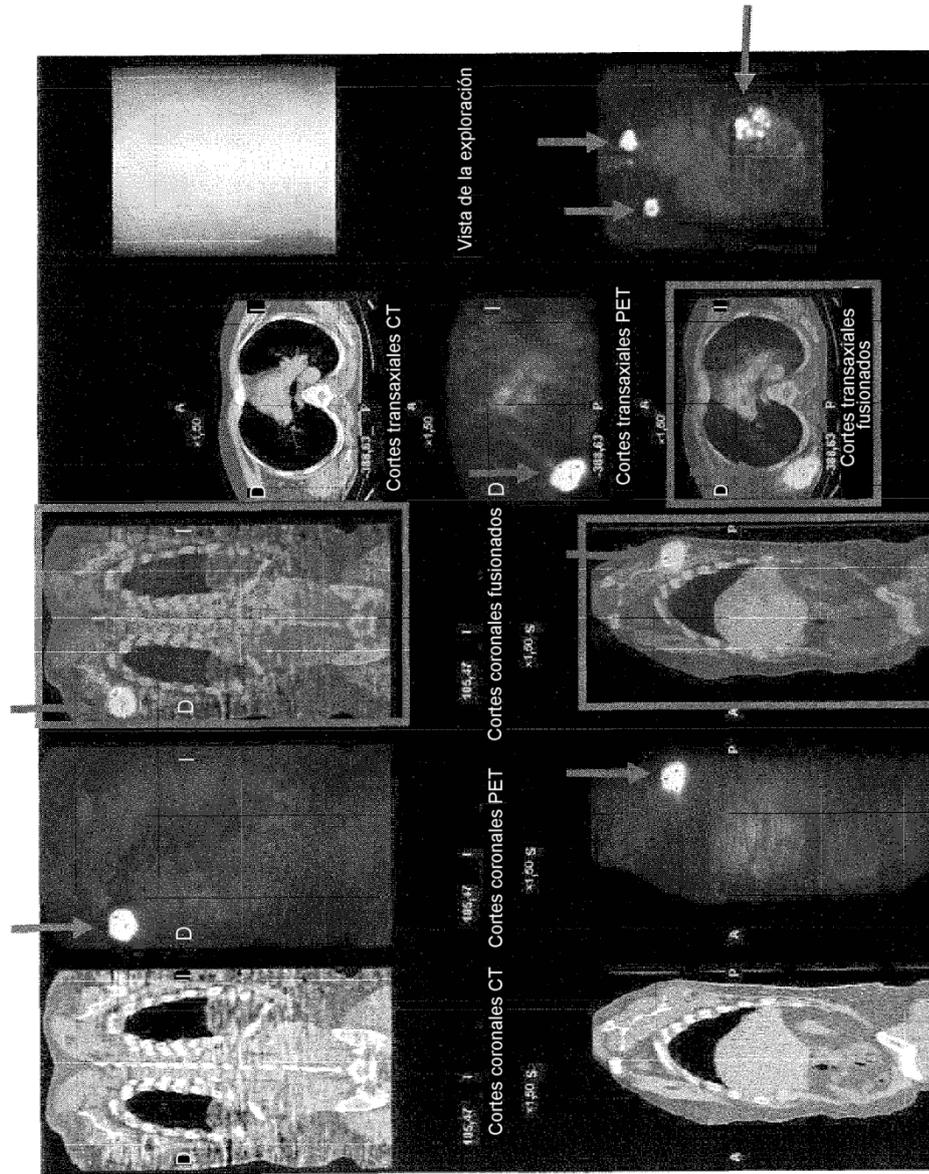


Figura 10



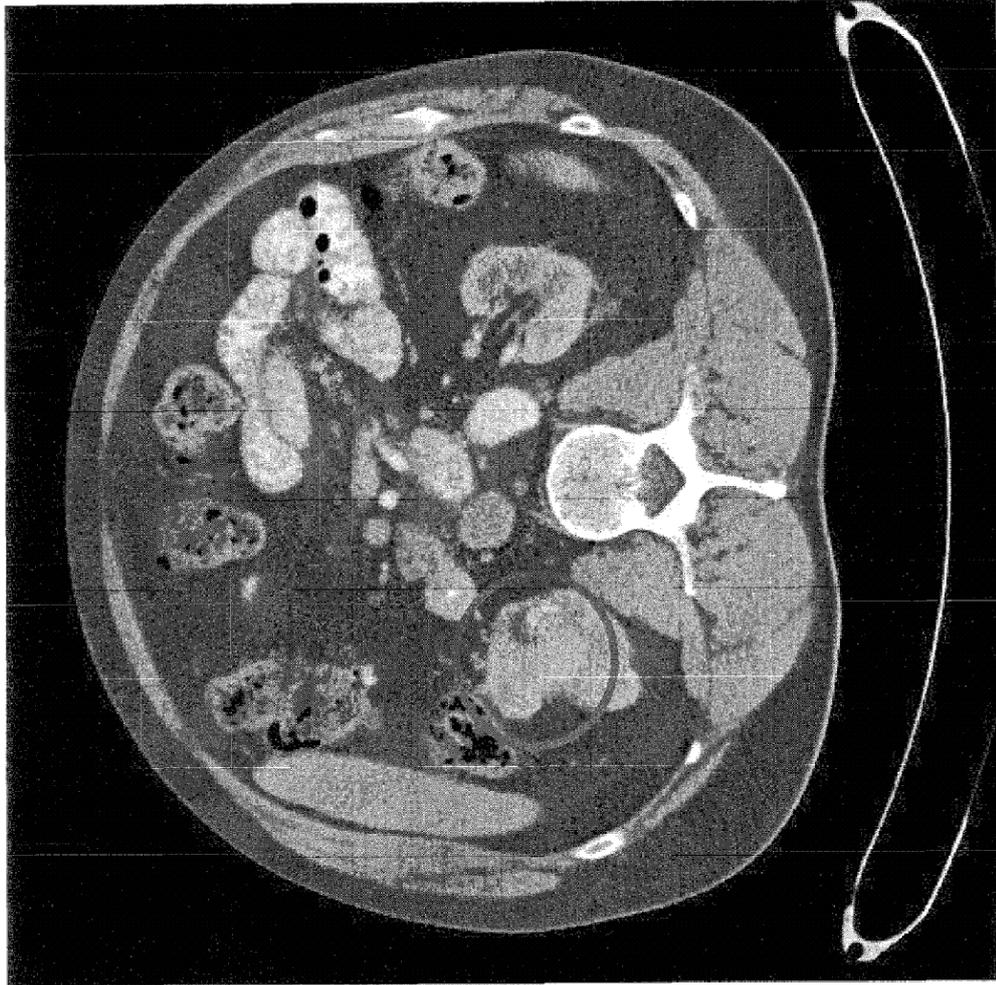


Figura 11

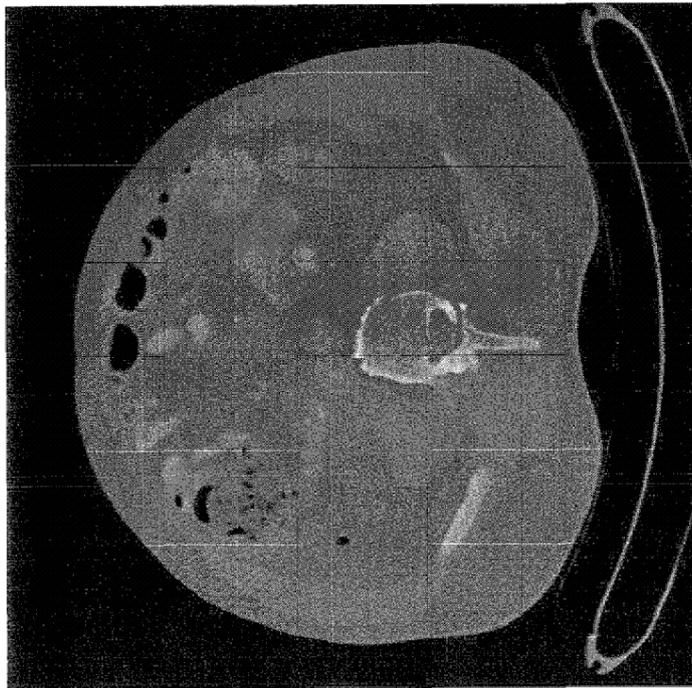
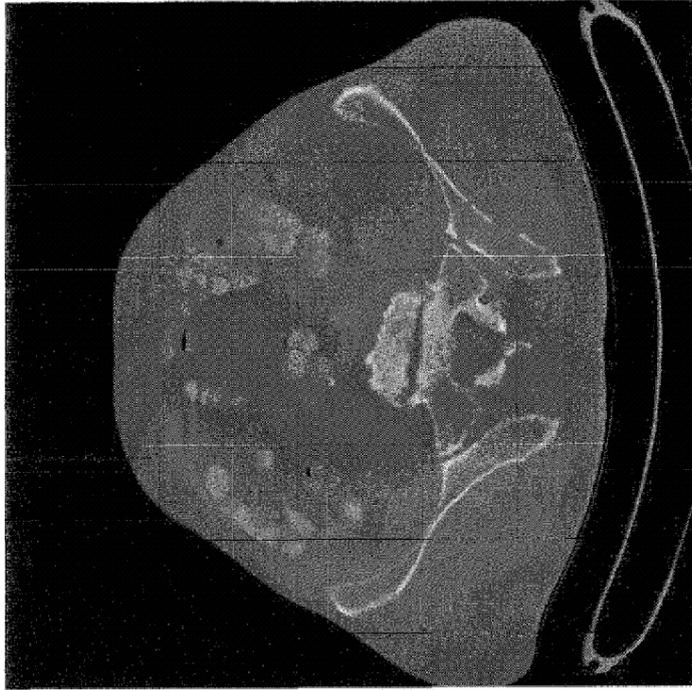


Figura 12

Figura 13

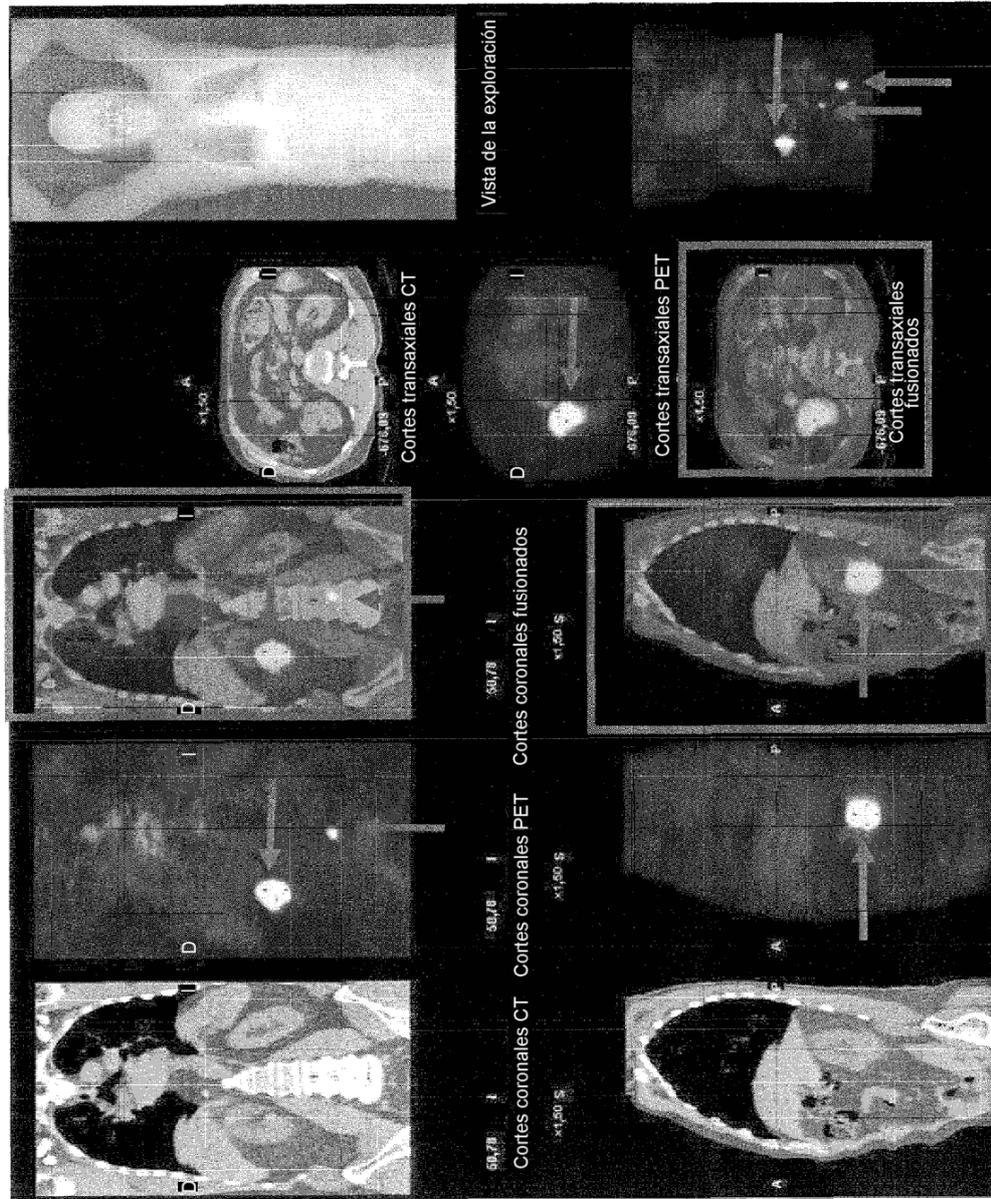


Figura 14

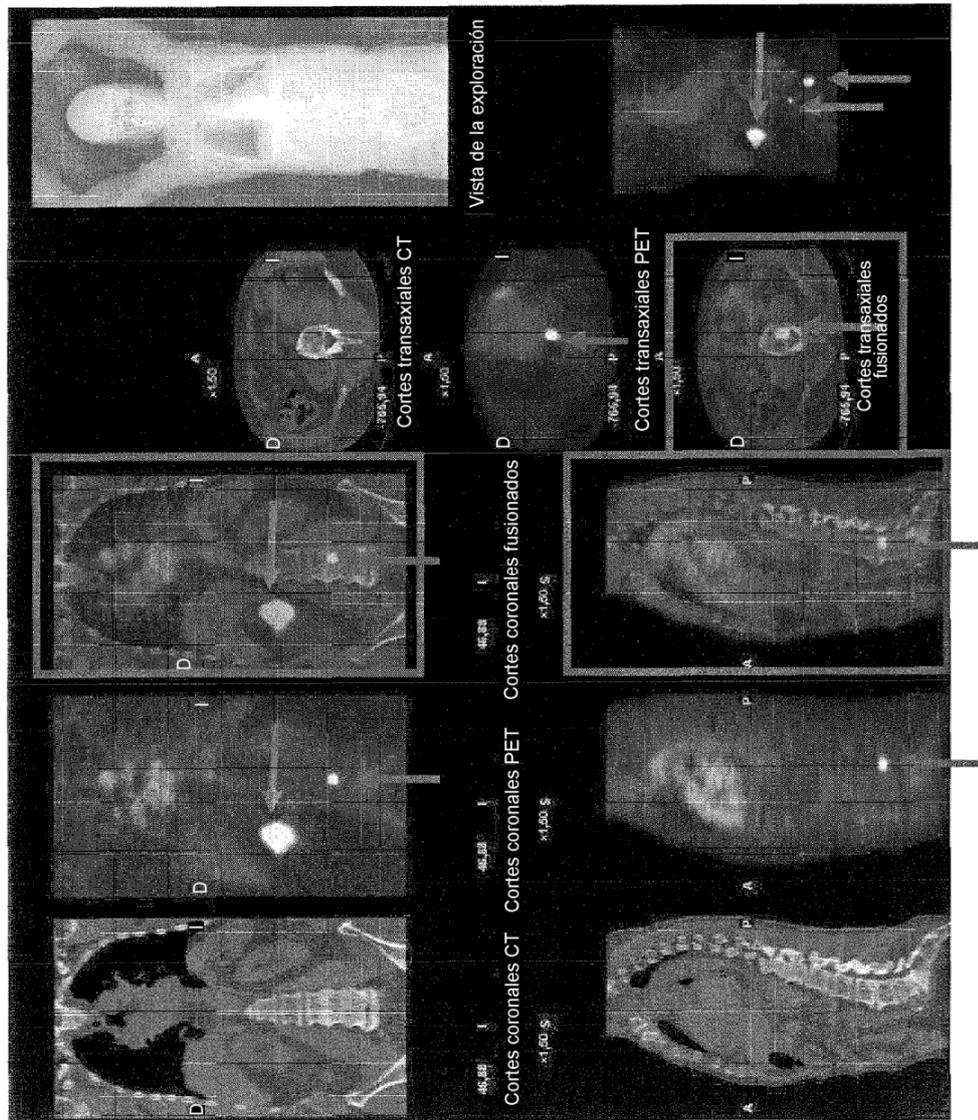


Figura 15

