

Inmunogammagrafía y radioinmunoterapia en Cuba: experiencias con anticuerpos monoclonales marcados para el diagnóstico y el tratamiento del cáncer (1993–2013)

Yamilé Peña, Alejandro Perera, Juan F. Batista

RESUMEN

INTRODUCCIÓN La disponibilidad de los anticuerpos monoclonales en Cuba facilitó el desarrollo y la aplicación de técnicas innovadoras (inmunogammagrafía y radioinmunoterapia) para el diagnóstico y el tratamiento del cáncer.

OBJETIVO Revisar la literatura sobre las técnicas de inmunogammagrafía y radioinmunoterapia, y analizar su uso en Cuba. Se describe la experiencia del Centro de Investigaciones Clínicas de La Habana con anticuerpos monoclonales marcados para el diagnóstico y el tratamiento del cáncer durante el período 1993–2013.

RECOPIACIÓN DE LAS EVIDENCIAS Se revisaron los conceptos básicos sobre cáncer y anticuerpos monoclonales, así como los resultados relevantes internacionales y cubanos. Se estudiaron 49 documentos: 2 libros de texto, 34 artículos de autores cubanos y 13 de autores internacionales. Se incluyeron todos los trabajos publicados por el Centro de Investigaciones Clínicas desde 1993 hasta 2013. La bibliografía se obtuvo de la biblioteca del Centro de Investigaciones Clínicas y de Infomed, la red telemática nacional de salud de Cuba, y se utilizaron las siguientes palabras clave: anticuerpos monoclonales, inmunogammagrafía y radioinmunoterapia (en inglés y en español).

RESULTADOS El marcaje de los anticuerpos (ior t3, ior t1, ior cea1, ior egf/r3, ior c5, h-R3, 14 F7 y rituximab) con los isótopos radiactivos constituyó una línea básica de investigación en Cuba y permitió

su uso para el diagnóstico y la terapéutica. Los estudios realizados demuestran la buena sensibilidad y la precisión diagnóstica de la inmunogammagrafía para la detección de varios tipos de tumores (cabeza y cuello, ovario, colon, mama, cerebro, y linfoma).

La obtención de conjugados radioinmunes con isótopos radiactivos como el ^{99m}Tc y el ^{188}Re permitió el radioinmudiagnóstico y la administración de la radioinmunoterapia a los pacientes con varios tipos de cánceres (cerebro, mama, linfomas). El 60% de los ensayos clínicos se propuso determinar la farmacocinética, la dosimetría interna y los efectos adversos de los anticuerpos monoclonales, así como la respuesta tumoral; hubo pocos efectos adversos, no se observó daño en los órganos vitales, y hubo una respuesta antitumoral en una proporción sustancial de los pacientes.

CONCLUSIONES Cuba tiene experiencia en la producción y el radio-marcaje de los anticuerpos monoclonales, lo que facilita el uso de estos agentes. Los estudios realizados por el Centro de Investigaciones Clínicas durante los pasados 20 años muestran resultados satisfactorios. La evidencia obtenida sugiere un prometedor potencial de los anticuerpos monoclonales y de la medicina nuclear, ya que las técnicas de radioinmudiagnóstico y radioinmunoterapia proporcionan alternativas para el diagnóstico y el tratamiento del cáncer en Cuba.

PALABRAS CLAVE Inmunogammagrafía, radioinmunoterapia, conjugado radioinmune, marcaje, anticuerpo monoclonal, inmunocromatografía, radioinmudetección, radiomarcaje, Cuba

INTRODUCCIÓN

El cáncer es la principal causa de muerte en Cuba. En 2012, la tasa de mortalidad por cáncer fue de 200.3 por 100 000 habitantes, con un total de 22 532 muertes y un incremento de 6 106 con respecto a 2000.[1] Esta situación es similar a la de los países desarrollados, donde el cáncer sobrepasó a las enfermedades cardiovasculares como la principal causa de muerte.[2]

Por esta razón, desde hace varios años, los investigadores tienen mucho interés en la formulación de nuevos métodos para el diagnóstico y el tratamiento del cáncer. El desarrollo y el uso de los anticuerpos monoclonales (AcM) contribuyó grandemente a esta investigación. Por ejemplo, la FDA de los EE.UU. aprobó alrededor de 12 AcMs y están en ensayo clínico muchos otros.[3]

Los anticuerpos monoclonales son inmunoglobulinas producidas por líneas celulares híbridas (los hibridomas) derivadas de la fusión de los linfocitos B procedentes de animales previamente inmunizados, con las células de mieloma adaptadas para su crecimiento en cultivo.[4] Al principio, todos los AcMs se obtenían de los hibridomas murinos (del ratón o de la rata), lo que provocó ciertos obstáculos para su uso en los humanos —lo primero y lo más importante, estos AcM murinos inducen una reacción de anticuerpos humanos contra las proteínas xenogénicas, un fenómeno conocido como la respuesta HAMA [siglas en inglés de *Human Anti Murine Antibodies*, o Anticuerpos

Humanos Anti Murinos —Eds.]. Esta fue una de las razones que motivó el desarrollo de los AcMs de segunda generación, especialmente para su uso terapéutico.[4]

Los AcMs de segunda generación, o anticuerpos recombinantes, son las moléculas producidas mediante las técnicas de biología molecular y de ADN recombinante —es decir, los AcMs se generan mediante la inmortalización de los genes que codifican la molécula de inmunoglobulina en lugar de inmortalizar la célula que produce el anticuerpo, como sucede en el caso de los AcMs de primera generación.[5] En los anticuerpos recombinantes, la región variable de la inmunoglobulina murina puede retenerse, mientras que la región constante (Fc) es humana (anticuerpos quiméricos).[5] Alternativamente, solo se retiene la región hipervariable murina, y se conserva la región humana (anticuerpos humanizados).[5] Este proceder produjo una mejor respuesta del paciente al tratamiento con los AcMs y una marcada reducción de las reacciones adversas.[5]

Los anticuerpos monoclonales tienen una especificidad extremadamente alta; se pueden generar anticuerpos monoclonales y anticuerpos recombinantes que se unan específicamente a cualquier molécula antigénica, una propiedad muy útil.[4,5] Otras dos características contribuyen a su éxito. La primera, los anticuerpos pueden producirse en grandes cantidades con alta pureza en condiciones estrictamente controladas.[4] La segunda, los

Artículo de revisión

anticuerpos son sustancias definidas químicamente cuya naturaleza y estructura son bien conocidas, lo que posibilita la formulación de preparaciones estables, y facilita su conjugación con trazadores tales como las sustancias fluorescentes, las enzimas, y los radioisótopos.[4,5]

Inmunogammagrafía La mayoría de los tumores secuestra antígenos específicos o sobreexpresa otros que los diferencia de los tejidos sanos adyacentes; esta propiedad sirve de base para una técnica imagenológica conocida como inmunogammagrafía. Tales antígenos —presentes en la sangre o sobre la propia superficie del tumor— constituyen marcadores tumorales. Sus correspondientes AcMs se enlazan con un radioisótopo, un método que se denomina marcaje. Cuando se inyecta, el anticuerpo previamente marcado reconoce su antígeno y revela la ubicación del tumor, ya que el anticuerpo transporta específicamente la radiactividad de los radioisótopos enlazados a las células tumorales. Esta radiactividad puede detectarse mediante cámaras gamma, las imágenes son altamente sensibles y facilitan el diagnóstico de varios tipos de cáncer.[6]

La inmunogammagrafía produce imágenes tanto planas como tomográficas. Las últimas tienen varias ventajas: proporcionan mejores contrastes, ya que separan las capas superpuestas, localizan la lesión con mayor precisión y ofrecen un mejor estimado de su tamaño.[6] La interpretación de la imagen inmunogammagráfica se basa en los hallazgos de “puntos calientes” para los tumores primarios, las recidivas locales, las metástasis hepáticas o extrahepáticas, y los tumores en los ganglios linfáticos (aunque las metástasis hepáticas pueden ser “frías” debido a la necrosis).[6]

La inmunogammagrafía es un método efectivo de diagnóstico por imágenes que ofrece el siguiente potencial para los pacientes oncológicos:[6,7]

- La detección de un tumor primario cuando existe la sospecha clínica, o cuando los marcadores tumorales están elevados pero el tumor no puede localizarse con otras técnicas imagenológicas;
- La detección de la diseminación del tumor primario a los órganos o a los ganglios linfáticos (para determinar la etapa y contribuir a la selección de la terapia); y
- La detección temprana de las recidivas asociadas al tumor, cuando exista la sospecha clínica o la elevación de los marcadores tumorales.

Radioinmunoterapia Uno de los más importantes avances terapéuticos en el tratamiento del cáncer en los últimos 25 años es la inmunoterapia con AcMs. En noviembre de 1997, la FDA aprobó el primero, el rituximab (Mabthera, Rituxan) para el uso clínico en el tratamiento del cáncer. Es un anticuerpo quimérico dirigido contra el antígeno CD20 de las células B. Su indicación inicial fue el tratamiento de los linfomas no Hodgkin foliculares de grado inferior, refractarios o recurrentes.[8] Este AcM se utiliza de rutina en la actualidad como monoterapia de primera línea o combinado con un coctel de quimioterapia. La adición del rituximab a la quimioterapia con CHOP (ciclofosfamida + doxorubicina + vincristina + prednisona) incrementó la sobrevida global de los pacientes en un 15%.[9]

En febrero de 2002, la USFDA aprobó el primer radiofármaco que combina el ^{90}Y , un radionúclido emisor de radiaciones β puras, con el AcM parental del rituximab —el ibritumomab, una inmunoglobulina murina G1 (IgG1) κ que se dirige al mismo epitopo del antígeno CD20. Los dos componentes, el radio-

núclido y el AcM, se conjugan mediante la molécula tiuxetan (Mx-DTPA), un potente agente quelante. El producto, ^{90}Y -ibritumomab-tiuxetan, se comercializa en los EE.UU. y en Europa bajo el nombre comercial Zevalin. Su efecto terapéutico se basa en la alta dosis de radiación β del ^{90}Y entregada a nivel celular, dirigida por el anticuerpo contra el antígeno CD20 de las superficies de las células tumorales.[8]

La unión de un radionúclido con un AcM para formar un conjugado radioinmune añade los beneficios de la radiación ionizante a los efectos citotóxicos mediados por la inmunidad, lo que incrementa la efectividad de la inmunoterapia. Además, las evidencias sugieren que la unión del antígeno con el anticuerpo estimula el efecto proapoptótico de la radiación.[10,11]

La radioinmunoterapia tiene muchas ventajas sobre las terapias antitumorales convencionales:[9]

- la radiosensibilidad de algunas células malignas (la unión específica permite una mayor dosis de radiación sobre el tejido diana, lo que causa la muerte celular);
- el efecto de “fuego cruzado” (ausente en la inmunoterapia convencional) permite la irradiación de las células tumorales adyacentes que no tienen la unión específica;
- el efecto sinérgico de la radiosensibilización y la inmunorregulación;
- la corta duración del tratamiento (una semana vs. meses de quimioterapia);
- la demostración de su eficacia y la duración del efecto (hasta los diez años) en los tumores hematológicos; y
- el aceptable nivel de toxicidad.

La eficacia de la radioinmunoterapia se demostró a través de múltiples ensayos clínicos en pacientes con cáncer.[9,12–15] Además, se confirmó un beneficio adicional, la radiación que recibe la médula ósea no limita la administración de las dosis completas de los nuevos regímenes de la quimioterapia. También se confirmó que la terapia de apoyo con las células precursoras de la médula ósea, colectadas antes de la administración de la radioinmunoterapia y reimplantadas 12–18 días después (una vez que la radiación ha decaído a los mínimos niveles), puede minimizar la mielotoxicidad.[15]

Isótopos radiactivos que se utilizan internacionalmente Las Tablas 1 y 2 muestran algunos de los isótopos radiactivos que se usan internacionalmente para el marcaje de los AcMs para el diagnóstico y el tratamiento del cáncer.[16]

Con independencia del método y del isótopo radiactivo utilizados para el marcaje de los AcMs, el procedimiento debe cumplir los requerimientos básicos siguientes:[16]

- rapidez y simplicidad
- alto rendimiento (>90%) y especificidad
- estabilidad del complejo formado en el tiempo
- preservación de las propiedades biológicas del AcM, manteniendo la velocidad farmacocinética y alta captura por parte del tejido al que está dirigido
- estabilidad, disponibilidad e inocuidad de los reactivos

La medicina nuclear es la especialidad que en gran parte realiza la inmunogammagrafía y la radioinmunoterapia para la investigación y el tratamiento del cáncer. Los métodos, aunque son efectivos, son complejos y relativamente nuevos, lo que

Tabla 1. Algunos de los isótopos radiactivos empleados internacionalmente para el diagnóstico de cáncer.

Isótopo	Tipo de desintegración	T _{1/2}	Energía γ (abundancia)
⁶⁷ Ga	CE, CI, γ	3.26 días	93.311 keV (37.9%) 184.577 keV (20.9%) 300.219 keV (16.8%)
¹²³ I	CE, CI, γ	13.2 horas	158.97 keV (83.3%)
¹³¹ I	β^- , CI, γ	8.02 días	364.48 keV (81.2%)
¹¹¹ In	CE, γ	2.81 días	171.28 keV (90.9%) 245.39 keV (94.0%)
^{99m} Tc	TI	6.007 horas	140.5 keV (89.0%)
¹⁸ F	β^+ , CE	109.71 minutos	511 keV (0.0)

T_{1/2}: Tiempo de vida media CE: captura electrónica CI: conversión interna
TI: transición isomérica keV: kilo electrón voltio

Tabla 2. Algunos de los isótopos radiactivos empleados internacionalmente en la terapéutica del cáncer.

Isótopo	Partícula emitida	T _{1/2}	Energía en keV
³² P	β^-	14.3 días	E β_{max} =1710 (100%)
⁸⁹ Sr	β^-	50.5 días	E β_{max} =1492 (100%)
⁹⁰ Y	β^-	2.7 horas	E β_{max} =2283 (99,98%)
¹⁵³ Sm	β^-	1.9 días	E β_{max} =809 (20,9%) E γ =103 (28%)
¹⁷⁷ Lu	β^-	6.73 días	E β_{max} =497,3 (78%) E γ =113 (3%) y 208 (11%)
¹³¹ I	β^- , CI, γ	8.02 días	E β_{max} =606 (84%) E γ =364.48 (81,2%)
²¹¹ At	α	7.2 horas	E α =5868 (41%) E γ =79 (21,3%)
²¹² Bi	α	61 minutos	E α =6051 (25%) E γ =727 (7%)

T_{1/2}: Tiempo de vida media. CI: conversión interna. keV: kilo electrón voltio.
E β_{max} : energía máxima de las partículas beta. E γ : energía de los cuantos gamma.
E α : energía de las partículas alfa.

justifica la revisión de los conceptos implícitos y el intercambio de la experiencia práctica para lograr el mayor uso de estos procedimientos y con ellos, el mejor manejo y control del cáncer.

OBJETIVO

Nuestro objetivo fue revisar la práctica de las técnicas de inmunogammagrafía y radioterapia en Cuba, así como describir la experiencia del Centro de Investigaciones Clínicas (CIC) de La Habana con los AcMs marcados para el diagnóstico y el tratamiento del cáncer durante el período 1993–2013.

OBTENCIÓN DE EVIDENCIAS

Se revisaron 49 documentos: 2 libros de texto, 34 artículos de autores cubanos y 13 de autores internacionales, relacionados con el tema. Se incluyeron todas las publicaciones de los autores del CIC desde 1993 hasta 2013. La bibliografía se obtuvo de la biblioteca del CIC y de las búsquedas realizadas a través de Informed, la red telemática nacional cubana de salud; se utilizaron las palabras clave “*monoclonal antibodies*”, “*immunoscintigraphy*”, “*radioimmunotherapy*” y sus equivalentes en español. Se analizó la literatura, con énfasis en la experiencia cubana.

RESULTADOS

La experiencia cubana en el marcaje de los AcMs El Centro de Inmunología Molecular (CIM) se fundó en La Habana en 1994, lo que constituyó un paso fundamental en el desarrollo, la

producción y la utilización de los AcMs (de primera y de segunda generación) para el diagnóstico y el tratamiento del cáncer en Cuba.[17,18] Al igual que en el resto de la comunidad científica internacional, la disponibilidad de los anticuerpos monoclonales en Cuba propició una serie de proyectos de investigación que llevaron primero al marcaje de los AcMs con los radionúclidos y a continuación, a la evaluación del uso de los conjugados radioinmunes resultantes en diferentes cánceres.

El adecuado marcaje garantiza los altos grados de pureza radioquímica y de estabilidad de los compuestos marcados sin afectar significativamente la inmunorreactividad de los anticuerpos. Existen métodos de marcaje directo e indirecto. Con el método directo, el radionúclido se une directamente a la inmunoglobulina. Con el método indirecto, se utilizan quelantes bifuncionales con grupos electrofílicos en uno de sus extremos, capaces de unirse a los grupos amino, sulfhidrilo o carboxilo de las proteínas; y por el otro tienen grupos cuya función es unirse fuertemente a los núclidos de interés.[19]

El ^{99m}Tc es el radionúclido de elección entre los radiofármacos utilizados para la imagenología en medicina nuclear, gracias a ciertas ventajas: una apropiada vida media (T_{1/2} = 6.02 h), una transición isométrica con una energía de emisión de la radiación gamma en el más alto rango de la eficiencia de la detección por las cámaras gamma (E γ = 140 keV), y la disponibilidad gracias a los generadores de ⁹⁹Mo/^{99m}Tc con precios asequibles.[19] El método directo del marcaje de los anticuerpos con ^{99m}Tc es más simple y permite el marcaje con altas concentraciones radiactivas del producto.[19] Este requiere el uso de un reactivo que reduzca los puentes disulfuro, y libere de cuatro a seis grupos sulfhidrilos que se unen con el tecnecio pentavalente.[19] Uno de los métodos más utilizados es el de Schwarz, que utiliza el 2-mercaptoetanol como reductor;[20, 21] sin embargo, se han utilizado otros reductores con buenos resultados —p. ej., el de Zayas, que utiliza el metabisulfito de sodio como reductor de los puentes disulfuro de las inmunoglobulinas.[22]

Sin embargo, algunos autores reconocen las ventajas de los métodos indirectos en cuanto a la mayor estabilidad del compuesto marcado y al mayor conocimiento de la química de los compuestos formados. Los derivados del ácido nicotínico, entre ellos la 6-hidrazina-nicotinamida, se utilizan para el marcaje de la biomolécula, aunque otros derivados de los diferentes agentes quelantes se han utilizado internacionalmente con éxito (MAG3, MAG2, diaminoditioles, etc.).[19] El CIC realizó una experiencia interesante con un derivado de la lisina-DTPA, que puede unirse a los grupos disulfuro producidos por la incubación de los anticuerpos con el sulfosuccinimidil 4-(N-maleimidometil)ciclohexano-1-carboxilato. La eficiencia de marcaje con este método del AcM humanizado h-R3 con el ^{99m}Tc fue adecuada, al igual que su estabilidad.[23,24]

Gracias a su idoneidad física y química, el ¹⁸⁸Re se ha utilizado para el desarrollo de nuevos radiofármacos para el tratamiento de varias enfermedades. El renio y el tecnecio pertenecen al grupo VIIB de la tabla periódica, por lo que tienen similares propiedades químicas. Los métodos para el marcaje con ¹⁸⁸Re son análogos a los utilizados para el ^{99m}Tc; sin embargo, se necesitan cantidades mayores de reductores para reducir el perrenato de renio a un grado de oxidación 5+ para unirlo al anticuerpo o a sus quelatos.[25]

Los ensayos clínicos en Cuba En 1999, un artículo en la Revista Cubana de Oncología demostró la importancia de la inmunogammagrafía en el diagnóstico de los carcinomas de cabeza y cuello con el ior egf/r3, —un AcM contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico (RFCE)— marcado con el ^{99m}Tc . Este estudio evaluó 18 pacientes con tumores malignos de cabeza y cuello para determinar el valor diagnóstico del ior egf/r3 marcado con ^{99m}Tc (en el tumor primario, las recidivas y las metástasis), así como su toxicidad. La sensibilidad en las lesiones primarias fue de 50%; en este caso, la especificidad del método no se calculó, ya que el diagnóstico se había confirmado histológicamente en todos los pacientes antes del comienzo del estudio. En las metástasis regionales, la sensibilidad fue de 36% y la especificidad, 71%, lo que se consideró adecuado. No se detectaron reacciones tóxicas. Los autores concluyen que la inmunogammagrafía es un método útil para el diagnóstico de las metástasis de los carcinomas de cabeza y cuello.[26]

Una importante línea de investigación y desarrollo en Cuba la constituyen los AcMs que reconocen con alta afinidad a los antígenos presentes en los tumores epiteliales. Desde 1992 hasta 1999, Ramos estudió a los pacientes de 18 a 85 años con tumores epiteliales, de ambos sexos y de cualquier grupo étnico, y demostró que los AcMs ior c5, ior egf/r3 y el AcM humanizado hR3 reconocen los tumores epiteliales con el uso de la inmunogammagrafía. Los AcMs se marcaron previamente con ^{99m}Tc , con una eficiencia mayor del 95%. Se evaluó un total de 301 pacientes: 148 con el AcM ior egf/r3, 14 con el AcM hR3, 59 con ior c5, y 80 con la combinación del ior c5 con el ior cea 1 en el mismo paciente. Se obtuvieron las imágenes inmunogammagráficas (vistas anterior y posterior del tórax, pelvis y abdomen) a las 2, 4 y 24 horas siguientes a la administración intravenosa en bolo de los conjugados radioinmunes. La sensibilidad y la precisión fueron mayores de 80%. No se encontraron falsos positivos. No se detectaron eventos adversos, y se demostró que los AcMs ior c5, ior egf/r3 y hR3 son útiles para el diagnóstico de tumores epiteliales primarios.[27]

La experiencia con la inmunogammagrafía marcó el comienzo de una nueva fase en el uso de los AcMs y un mayor avance en el tratamiento de ciertos tipos de cánceres en Cuba. En el Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR), Faxas investigó el tratamiento del cáncer con AcMs “fríos” (AcMs no marcados con isótopos radiactivos); en 1999 publicó los resultados del ensayo clínico fase I con el AcM ior t1 (anti-CD6) en pacientes con linfoma de células T en el que se utilizaron tres niveles de dosis (200, 400 y 800 mg totales en un esquema multidosis). Hubo cinco remisiones totales y tres remisiones parciales en los diez pacientes estudiados. El examen inmunohistológico reveló una reducción de las células malignas que expresaban el CD6. La reacción adversa más común fue la fiebre y la cefalea. El uso de dosis más altas no se asoció con una mejor respuesta clínica pero produjo mayor toxicidad, por lo que se sugirieron dosis más bajas para los futuros ensayos clínicos.[28]

Como parte del ensayo clínico fase I con el AcM ior-t1 a dosis repetidas (200–800 mg) en los pacientes con linfoma cutáneo de células T, se estudió la farmacocinética y la respuesta HAMA en los 10 pacientes tratados. En este estudio se observaron entre los individuos amplias variaciones de la concentración máxima estimada en sus sueros a las dos horas. La vida media

de los AcMs fue 13.9–19.6 horas. La mayoría de los pacientes desarrollaron la respuesta HAMA. No se pudo determinar la importancia de la red inmunorreguladora de los anticuerpos en este caso, porque no se hizo la evaluación en su totalidad, ni todos los pacientes pudieron estudiarse con la frecuencia deseada. Sin embargo, la aparición del segundo anticuerpo no pareció inhibir la respuesta antitumoral obtenida con el AcM ior-t1 en términos absolutos, y los resultados fueron similares a los obtenidos con otros anticuerpos utilizados en oncología.[17]

El rituximab se ha utilizado durante varios años en Cuba, especialmente en los pacientes con linfomas no Hodgkin refractarios al tratamiento convencional. Los resultados de esta terapéutica son muy alentadores y constituyen una alternativa promisoriosa para los pacientes que no tienen otras opciones de tratamiento. En general, la inmunoterapia con rituximab es bien tolerada y ha sido efectiva. Se han reportado tasas de respuesta de 60%–100% cuando se combina con la quimioterapia convencional. El rituximab también se usa como terapia de primera línea, indicación que ha elevado los porcentajes de respuesta y sobrevida en los pacientes tratados.[29–32]

Desde 2002 aparecen en la literatura numerosos reportes internacionales sobre el tratamiento de los tumores con los AcMs marcados con isótopos radiactivos:[8–11] poco después comenzó el desarrollo de la radioinmunoterapia en Cuba, con resultados alentadores.[33,34]

Las experiencias del CIC El CIC participa con otras instituciones cubanas en la investigación de los AcMs, sus investigadores han trabajado en el marcaje de los anticuerpos y realizado ensayos preclínicos y clínicos con AcMs desde hace 20 años. La Tabla 3 muestra los principales AcMs utilizados en los estudios del CIC.[14, 19, 20, 24, 25, 27, 33–41] La investigación inicial se relacionó en su mayor parte con los procedimientos y los métodos de marcaje, con buenos resultados con el ^{99m}Tc y el ^{188}Re y los anticuerpos murinos; más tarde se obtuvieron

Tabla 3. Principales anticuerpos monoclonales producidos en Cuba. Experiencias en el CIC

Anticuerpo Monoclonal	Antígeno	Isótopo Radiactivo	Aplicación Clínica
ior t3	CD3	^{99m}Tc	Detección del rechazo agudo a trasplante renal y cardíaco.[43]
ior t1	CD6	^{99m}Tc	Diagnóstico de artritis reumatoide.[44]
ior cea1	CEA	^{99m}Tc	Detección de carcinoma colorrectal.[34]
ior c5		^{99m}Tc , ^{188}Re	Detección de carcinoma colorrectal y de carcinoma de ovario.[34, 40]
ior egf/r3	EGFR	^{99m}Tc	Detección de tumores de origen epitelial.[18, 28, 38]
h-R3	EGFR	^{99m}Tc , ^{188}Re	Detección y tratamiento de tumores de origen epitelial. [14, 25, 28, 35-38]
14F7	Gan-gliósido NGcGM3	^{99m}Tc	Detección del cáncer de mama y del carcinoma de colon.[41]
Rituximab	CD20	$^{90}\gamma$, ^{111}In	Tratamiento de linfoma no Hodgkin.[42]

NGcGM3: N-glicolil GM3

resultados satisfactorios con los anticuerpos humanizados.[24,25,27,35] Sobre esta base se realizaron ensayos clínicos para determinar la farmacocinética, la biodistribución y la dosimetría interna de los AcMs marcados. Se identificó el efecto de los anticuerpos marcados sobre varios órganos, lo que posibilitó el establecimiento de las dosis óptimas efectivas que no dañan los órganos diana, especialmente en los pacientes que recibirán radioinmunoterapia posteriormente.[37] Un ejemplo es el trabajo de Perera sobre el marcaje del AcM humanizado hR3 y su uso en la radioinmunoterapia de los tumores epiteliales que sobreexpresan el RFCE.[25]

Los tumores epiteliales representan más del 80% de las neoplasias y generalmente sobreexpresan el RFCE en sus membranas celulares. Dado que esta sobreexpresión está directamente asociada con la malignidad y el mal pronóstico, el RFCE se utiliza como blanco para detectar los cánceres más agresivos.[21,27,37,38] Los estudios de biodistribución demuestran que la mayoría de los anticuerpos anti-RFCE (tanto la variante murina como la humanizada) se capturan por el hígado, debido a la alta concentración de RFCE en las células hepáticas. La vía básica de la excreción fue la urinaria en ambos casos.[35–37] Los tiempos de eliminación en la sangre se incrementaron linealmente con la dosis de anticuerpo, mientras que el aclaramiento en el cuerpo disminuyó en proporción inversa a la dosis.[36] La sensibilidad y la especificidad varían, en dependencia de la localización del tumor. La sensibilidad y la especificidad globales fueron: para la variante murina del ior egf/r3, 84.2% y 100%, respectivamente; y para la variante humanizada hR3, 76.5% y 100%, respectivamente.[21,35]

La capacidad del anticuerpo monoclonal anti-RFCE (hR3) para inhibir la interacción del FCE (factor de crecimiento epidérmico) con su receptor e inducir la apoptosis celular, la marcada asociación entre la sobreexpresión del RFCE y la malignidad de las células neoplásicas, y los estudios inmunogammagráficos previos con el anticuerpo marcado con el ^{99m}Tc , sustentan el potencial de este AcM para su uso en inmunoterapia administrada localmente a los tumores malignos.[14,34]

Teniendo en cuenta las ventajas que ofrece el ^{188}Re (adecuada vida media; emisión gamma de 155 keV, en el rango de la mayor eficiencia de detección de las cámaras gamma; adecuada energía de la partícula beta; disponibilidad mediante los generadores de $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$; y su química similar a la del ^{99m}Tc , con el cual existe experiencia previa), el hR3 se marcó con este radionúclido, y se realizó un ensayo clínico fase I de radioinmunoterapia en pacientes con gliomas de alto grado de malignidad. El ^{188}Re -hR3 se administró localmente a través de un reservorio Ommaya (Medtronic, Canadá) en la cavidad remanente después de la resección del tumor. La dosis máxima tolerada fue 370 MBq (10 mCi), con una retención aproximada de 85% del conjugado en el lecho tumoral. De los 11 pacientes en el estudio, 2 exhibieron remisión completa por más de 18 meses (uno está aún vivo después de 8 años). Este resultado es alentador, considerando que la esperanza de vida media de estos pacientes es solo de 6 meses.[14]

Se han utilizado otros anticuerpos murinos en el diagnóstico inmunogammagráfico de los tumores malignos: los AcMs ior cea1 e ior c5, con resultados muy alentadores en la visualización de los tumores de ovario y colorrectales y de sus metástas-

is (figuras 1 y 2).[27,33,39] Los estudios realizados con el AcM 14F7 marcado con ^{99m}Tc para el diagnóstico del cáncer de mama son también alentadores.[40]

Aunque los anticuerpos marcados se utilizan predominantemente en la oncología nuclear, se emplean también con otros propósitos. Un ejemplo es el AcM murino anti-CD3 para la detección temprana del rechazo agudo del trasplante renal.[42] Otro es el AcM ior t1, utilizado en la visualización de la artritis reumatoide activa.[43] En ambos casos, los anticuerpos se marcaron directamente con ^{99m}Tc . [42,43] También se han obtenido resultados satisfactorios con la IgG humana policlonal para la detección de los focos inflamatorios (sépticos o no sépticos), debido a la capacidad de las moléculas para alcanzar y acumularse en lesiones sépticas a través de mecanismos inespecíficos (hiperpermeabilidad vascular, afinidad de la porción Fc de la IgG para la proteína A en membrana bacteriana, y afinidad de la Fc por los receptores en los macrófagos que migran a las áreas de inflamación).[19,44]

En consonancia con el desarrollo de la investigación internacional y con la orientación del CIM, el CIC, el Centro de Radioisótopos de Cuba y muchas otras instituciones pertenecientes al sistema de salud pública cubano realizan varios ensayos clínicos fase III sobre el uso de la próxima generación de AcM en inmunogammagrafía y en otras aplicaciones diagnósticas y terapéuticas. Los resultados de estos estudios, con pacientes con cáncer de pulmón y de próstata y metástasis cerebrales, incrementarán la experiencia con los conjugados radioinmunes, y abrirán el camino para otros usos terapéuticos.[46,47]

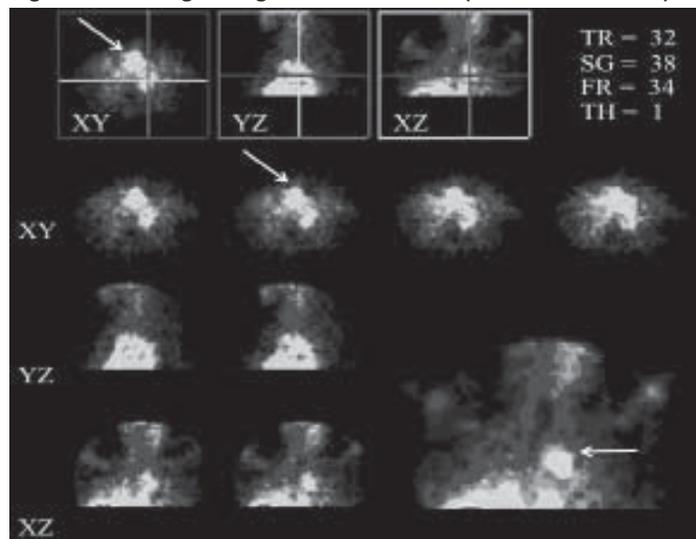
Por otra parte, basados en la práctica clínica y la experiencia con el uso de la terapia “fría”, [48,49] se investiga el desarrollo de protocolos y ensayos clínicos sobre radioinmunoterapia para los pacientes con linfomas no Hodgkin CD20 positivos en recaída o refractarios al tratamiento convencional. Las etapas iniciales de la investigación se dirigen a la obtención de un conjugado radioinmune en Cuba. En este sentido se estudia el marcaje del rituximab con isótopos radiactivos tales como el ^{188}Re , ^{90}Y y el ^{111}In . [41] Estos resultados ayudarán a disminuir los costos y posibilitarán una mayor accesibilidad de los pacientes a este tipo de tratamiento.

El desarrollo de la ingeniería molecular y de la medicina nuclear abre nuevas posibilidades para el tratamiento del cáncer. Las investigaciones muestran que es posible alcanzar sitios específicos en las células, compartimientos celulares y vías metabólicas con las fuentes abiertas de radiación. Algunos autores internacionales sostienen que incluso será posible alcanzar niveles no imaginados dentro de los propios genes.[8] Corresponde entonces desarrollar las nuevas técnicas en Cuba para alcanzar mayor efectividad en la lucha contra el cáncer.

CONCLUSIONES

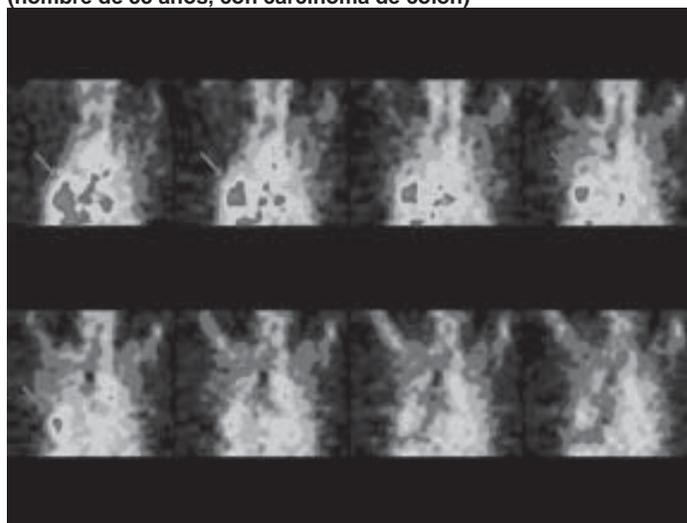
Cuba tiene experiencia en producción, radiomarcaje y uso de los AcMs. Los estudios realizados en el CIC desde 1993 hasta 2013 determinaron la farmacocinética, la dosimetría interna, los efectos adversos y la respuesta tumoral de varios conjugados radioinmunes. Las evidencias respaldan el vasto potencial de los AcMs y de la medicina nuclear. La inmunogammagrafía y la radioinmunoterapia son técnicas prometedoras para mejorar el diagnóstico y el tratamiento del cáncer. 

Figura 1. Inmunogammagrafía con ^{99m}Tc-hR3 (hombre de 62 años)*



Los cortes topográficos (coronales, transversales y longitudinales) de tórax adquiridos a las 24 h después de la administración de radioinmunoterapia muestran una captación intensa focal. La biopsia confirmó un carcinoma epidermoide en la carina traqueal.

Figura 2. Inmunogammagrafía con ^{99m}Tc-ior cea1 (hombre de 53 años, con carcinoma de colon)*



Las imágenes topográficas del tórax 24 horas después de la radioinmunoterapia muestran una captación intensa focal que evidencia una metástasis pulmonar no diagnosticada por otras técnicas. *disponible a color en www.medicc.org/mediccreview/peña.html

REFERENCIAS

- National Statistics Division, Ministry of Public Health (CU). Anuario Estadístico 2012 [Internet]. Havana: Ministry of Public Health (CU); 2013 Apr [cited 2014 Apr 18]. Disponible en: http://files.sld.cu/dne/files/2013/04/anuario_2012.pdf
- Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics for Hispanics/Latinos, 2012. *CA Cancer J Clin*. 2012 Sep–Oct;62(5):283–98.
- Scott AM, Wolchok JD, Old LJ. Antibody therapy of cancer. *Nat Rev Cancer*. 2012 Mar 22;12(4):278–87.
- Cole SP, Campling BG, Atlaw T, Kozbor D, Roder JC. Human monoclonal antibodies. *Mol Cell Biochem*. 1984 Jun;62(2):109–20.
- Vilella R. Anticuerpos monoclonales. Realidades y perspectivas. *Inmunología*. 2004 Dec;23(4):374.
- Pagana KD. Oncogammagrafía (Inmunogammagrafía). In: Pagana KD, Pagana TJ. *Guía de pruebas diagnósticas y de laboratorio*. 8th ed. Madrid: Elsevier; 2009 Apr 27. p. 726–28.
- Oliva JP, Martínez A, Castro-Beiras JM. Carcinoma medular tiroideo. In: Castro-Beiras JM, editor. *Avances en Medicina Nuclear y calidad científico-técnica*. Madrid: Medi Técnica, S.L; 2002. p. 595–606.
- Amaral H, Majlis A, Pruzzo R, Morales B, Gil C, Coudeu I, et al. La medicina nuclear más allá de las imágenes. *Rev Med Nucl Alasbimn J*. 2005 Jul;7(29).
- Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M, Schmitz N, Lengfelder E, Schmits R, et al. Front-line therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome of patients with advanced stage follicular lymphomas as compared to CHOP alone: Results of a prospective randomized study of the German low grade lymphoma study group (GLSG). *Blood*. 2005 Dec 1;106(12):3725–32.
- Connors JM. Radioimmunotherapy-hot new treatment for lymphoma. *N Engl J Med*. 2005 Feb 3;352(5):496–8.
- Weigert O, Illidge T, Hiddemann W, Dreyling M. Recommendations for the use of Yttrium-90 Ibritumomab Tiuxetan in Malignant Lymphoma. *Cancer*. 2006 Aug 15;107(4):686–95.
- Witzig T. Radioimmunotherapy for B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Best Prat Res Clin Haematol*. 2006;19(4):655–68.
- Inwards DJ, Cilley JC, Winter JN. Radioimmunotherapeutic strategies in autologous hematopoietic stem-cell transplantation for malignant lymphoma. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2006;19(4):669–84.
- Casacó A, López G, García I, Rodríguez JA, Fernández R, Figueredo J, et al. Phase I single-dose study of intracavitary-administered Nimotuzumab labeled with 188-Re in adult recurrent high-grade glioma. *Cancer Biol Ther*. 2008 Mar;7(3):333–9.
- Dillman RO. Radioimmunotherapy of B-cell lymphoma with radiolabelled anti-CD20 monoclonal antibodies. *Clin Exp Med*. 2006 Mar;6(1):1–12.
- Sorenson JA, Phelps ME. *Physics in nuclear medicine*. Philadelphia: Saunders; 2003. p. 499–502.
- Faxas ME, Guerra ME, Álvarez A, Calderón C. Ensayo clínico fase I del anticuerpo monoclonal IOR-T1 en linfoma T: farmacocinética y respuesta inmune. *Rev Cubana Med*. 2003 Apr–Jun;42(2):33–8.
- González GP, García IG, González JG, Sánchez LP, Mirabal MV, Marín CC, et al. Phase I Clinical Trial of the 131I-Labelled Anticarcinoembryonic Antigen CIGB-M3 Multivalent Antibody Fragment. *Cancer Biother Radiopharm*. 2011 Jun;26(3):353–63.
- Perera A, Pérez C. Radiomarcaje de anticuerpos con tecnecio-99m. *Rev Esp Med Nucl*. 1998;17(4):302–9.
- Perera A, Pérez C, Torres MB, Hernández A, Heres FC, Moreira T, et al. A kit of human polyclonal IgG for the diagnosis of infectious processes. *J Radioanal Nucl Chem*. 1999 May;240(2):481–7.
- Ramos M, Rodríguez N, Oliva JP, Iznaga N, Perera A, Morales A, et al. ior egf/r3: A murine monoclonal antibody for diagnosis of epithelial tumors. *J Radioanal Nucl Chem*. 1999 Dec;240(12):499–503.
- Zayas F, Perera A, De la Peña L, Hernández T. Un nuevo agente reductor para el radiomarcaje de inmunoglobulinas con 99mTc. *Rev Esp Med Nucl*. 1996;15(5):351–2.
- Sharma RK, Mishra AK, Iznaga N, Perera A, Mathew TL. 99mTc-labeling of humanized monoclonal antibody h-R3 using NH2-Lys-DTPA. *Indian J Nucl Med*. 2001;16(3):149–52.
- Perera A, Paredes M, Mishra AK, Iznaga N, Prats A, Hernández A. Marcaje indirecto de anticuerpos monoclonales empleando la N2-dietilentiaramino-pentaacetil lisina amida como agente quelatante del 99mTc. *Rev CENIC Ciencias Biológicas*. 2006;37(4):248–54.
- Perera A, Leyva R, Gamboa R, Alberdi L, Xiques A. Marcaje del anticuerpo monoclonal humanizado h-R3 con 188Re. *Nucleus*. 2003;33(1):64–8.
- Cruz T, Oliva JP, Borrón M, Pimentel G. Importancia del diagnóstico inmunogammagráfico con el antirreceptor del factor de crecimiento epidérmico en carcinomas de cabeza y cuello. *Rev Cubana Oncol*. 1999;15(3):160–4.
- Ramos M, Rodríguez N, Oliva JP, Iznaga N, Perera A, Torres L, et al. Estudio del reconocimiento in vivo de los tumores de origen epitelial con los anticuerpos monoclonales ior c5, ior egf/r3 y hR3humanizado, mediante la técnica de inmunogammagrafía. *Nucleus*. 2003;33(1):54–63.
- Faxas ME, Barroso MC, Ortiz AR, García CA. Observaciones clínicas de la Fase I con el anticuerpo monoclonal IOR-T1 en pacientes con linfoma T cutáneo. *Rev Cubana Oncol*. 1999;15(1):36–42.
- Ramón LG, Mustelie G, Ávila O, González L, Gutiérrez A, Hernández C. Tratamiento de la macroglobulinemia de Waldenstrom con R-CHOP. A propósito de un caso. *Rev Hematol Mex*. 2012;13(4):201–6.
- Espinosa EE, Ramón LG, Izquierdo L, Ávila OM, Hernández C, Espinosa E. Rituximab: historia, farmacología y perspectivas. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter*. 2010;26(1):186–97.
- Izquierdo L, Espinosa EE, Hernández C, Ramón LG, Ávila OM, Espinosa E. Rituximab en leucemia linfocítica crónica en recaída y anemia

- hemolítica autoinmune. Presentación de un caso. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 2010;26(2):77–81.
32. Chávez R, Carnot J, de Castro R, Muñio J, Pérez G, Núñez A. Características clínicas y resultados terapéuticos de linfomas no Hodgkin de células grandes B mediastinal primarios. Rev Cubana Med. 2011;50(2):157–66.
 33. Ramos M, Pintado AP, Mesa NR, Oliva JP, Iznaga N, Aroche LT, et al. Diagnostic efficacy and safety of 99mTc-labeled monoclonal antibody ior c5 in patients with colorectal and anal carcinomas: final report clinical trial phase/II. Cancer Biol Ther. 2007 Jan;6(1):22–9.
 34. Torres LA, Coca MA, Batista JF, Casacó A, López G, García I, et al. Biodistribution and internal dosimetry of the 188Re-labelled humanized monoclonal antibody anti-epidermal growth factor receptor, nimotuzumab, in the locoregional treatment of malignant gliomas. Nucl Med Commun. 2008 Jan;29(1):66–75.
 35. Torres LA, Perera A, Batista JF, Hernández A, Crombet T, Ramos M, et al. Phase I/II clinical trial of the humanized anti-EGF-r monoclonal antibody h-R3 labelled with 99mTc in patients with tumour of epithelial origin. Nucl Med Commun. 2005 Dec;26(12):1049–57.
 36. Crombet T, Torres L, Neningen E, Catalá M, Perera A, Torres O, et al. Pharmacological evaluation of the humanized anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody h-R3, in patients with advanced epithelial-derived cancer. J Immunother. 2003 Mar–Apr;26(2):139–48.
 37. Iznaga N, Torres LA, Morales A, Ramos M, Alvarez I, Pérez N, et al. Technetium-99m-labeled anti-EGF-receptor antibody in patients with tumors of epithelial origin: I. biodistribution and dosimetry for radioimmunotherapy. J Nucl Med. 1998 Jan;39(1):15–23.
 38. Ramos M, Rodríguez N, Oliva JP, Iznaga N, Perera A, Morales A, et al. 99mTc-labeled antihuman epidermal growth factor receptor antibody in patients with tumors of epithelial origin: Part III. Clinical trials safety and diagnostic efficacy. Nucl Med. 1999 May;40(5):768–75.
 39. Solano ME, Batista JF, Hernández A, Sánchez E, Pérez MG, Perera A, et al. Immunoscintigraphic diagnosis of ovarian cancer with Tc-99m labeled MAb ior-c5: first clinical results World J Nucl Med. 2003;2(1):30–6.
 40. Oliva JP, Valdés Z, Casacó A, Pimentel G, González J, Alvarez I, et al. Clinical evidences of GM3 (NeuGc) ganglioside expression in human breast cancer using the 14F7 monoclonal antibody labelled with (99m) Tc. Breast Cancer Res Treat. 2006 Mar;96(2):115–21.
 41. Leyva R, Perera A, Morín JA. Radiofármacos en inmunocentelleografía y radioinmunoterapia. Nucleus. 2012;(52):68–71.
 42. Zayas F, Fraxedas R, Reyes L, Perera A, Mañalich R, Hernández L. Evaluación del 99mTc-ior t3 como radiotrazador del rechazo agudo del trasplante renal. Rev Esp Med Nucl. 1997;16(5):329–30.
 43. Prada DM, Rosabal N, Molinero C, Gómez JA, Hernández IM, López AM, et al. Reumatoide: beneficios clínicos observados en pacientes tratados con anticuerpo monoclonal Itolizumab. (T 1h mAb), 2 años después de recibir tratamiento. Rev Cubana Reumatol. 2011;XIII(17):10–8.
 44. Marrero LO, Álvarez R, Perera A, Yera J, Nicolás R, Hernández A, et al. Inmunografía con 99mTc-IgG policlonal humana no específica en el diagnóstico de la sepsis osteoarticular. Rev Cubana Ortop Traumatol. 2003;17(1–2):7–13.
 45. Nayak TK, Garmesteni K, Milenic DE, Brechbiel MW. PET and MRI of metastatic peritoneal and pulmonary colorectal cancer in mice with human epidermal growth factor receptor 1-targeted 89Zr-labeled panitumumab. J Nucl Med. 2012 Jan;53(1):113–20.
 46. Solomon M, Miranda N, Jorrín E, Chon I, Marinello JJ, Alert J, et al. Nimotuzumab in combination with radiotherapy in high grade glioma patients: A single institution experience. Cancer Biol Ther. 2014 May;15(5): 504–9.
 47. Registro Público Cubano de Ensayos Clínicos [Internet]. Havana: National Clinical Trials Coordinating Center (CU); c2014. Código del Registro Público: RPCEC0000016. Use of hR3 MAb and radiotherapy to treat patients with non small cells lung cancer (NSCLC) and brain metastasis; 2013 Nov 8 [cited 2014 Apr 18]; [about 2 p.]. Disponible en: <http://registroclinico.sld.cu>
 48. Croxtall J. El Rituximab es eficaz como terapia de mantenimiento de primera línea del linfoma folicular. Biodrugs. 2011;25(5):329–31.
 49. Papi S, Martano L, Gariboldi L, Rossi A, Cremonesi M, Grana CM, et al. Radiolabeling optimization and reduced staff radiation exposure for high-dose 90Y-ibritumomab tiuxetan (HD-Zevalin). Nucl Med Biol. 2010 Jan;37(1):85–93.

LOS AUTORES

Yamilé Peña Quián (autora para correspondencia: yamilepq@infomed.sld.cu), médica internista especializada en medicina nuclear, doctora en ciencias médicas, Centro de Investigaciones Clínicas (CIC), La Habana Cuba.

Alejandro Perera Pintado, radioquímico, doctor en farmacología, CIC, La Habana, Cuba.

Juan F. Batista Cuellar, médico especializado en medicina nuclear, CIC, La Habana, Cuba.

Recibido: 8 de enero, 2014

Aprobado: 17 de julio, 2014

Declaración de conflicto de intereses: ninguno

Citación sugerida: Peña Y, Perera A, Batista JF. Inmunogammagrafía y radioinmunoterapia en Cuba: experiencias con anticuerpos monoclonales marcados para el diagnóstico y el tratamiento del cáncer (1993–2013). MEDICC Rev. 2014 Jul-Oct;16 (3-4). Disponible en: <http://www.medicc.org/mediccreview/index.php?issue=29&id=379&a=vahtml>