

Radiofármacos en inmunocentelleografía y radioinmunoterapia

René Leyva Montaña¹, Alejandro Perera², José A. Morín Zorrilla¹

¹Centro de Isótopos (CENTIS). Ave. Monumental y Carretera La Rada, km 3 ½, San José de las Lajas, Mayabeque, Cuba

²Centro de Investigaciones Clínicas (CIC). Calle 30 esquina a Ave. 45, Reparto Kholy, Miramar, La Habana, Cuba

rene@centis.edu.cu

Resumen

La alta morbilidad y letalidad del cáncer hacen que esta enfermedad se considere, tanto en Cuba como en el mundo, un serio problema de salud. La radioimmunodiagnóstico y la radioinmunoterapia basadas en los crecientes avances en biotecnología y el conocimiento que hoy aportan la biología molecular y celular, devienen herramientas muy prometedoras en la lucha contra el cáncer. En este trabajo se hace una breve revisión de los radiofármacos desarrollados en Cuba, a partir de biomoléculas producidas y una panorámica de una serie de anticuerpos monoclonales y radionúclidos utilizados en aplicaciones clínicas. Las aplicaciones en radioimmunodiagnóstico, se han basado en radiofármacos de ^{99m}Tc obtenidos a partir de kits liofilizados de anticuerpos monoclonales murinos. Se examinan también las perspectivas de la aplicación de radioinmunoterapia a partir de las experiencias internacionales, particularmente en el tratamiento del linfoma no-Hodgkin, teniendo en cuenta la disponibilidad de diferentes anticuerpos monoclonales ya humanizados y de ⁹⁰Y a partir de tecnologías existentes en centros cubanos de investigación-producción.

Palabras clave: radiofármacos, anticuerpos monoclonales; radioinmunoterapia, radioinmunoescintigrafía, marcado

Radiopharmaceuticals in immunoscintigraphy and radioimmunotherapy

Abstract

The high morbidity and mortality of cancer makes this condition a serious health problem both in Cuba and other countries. Radioimmunodiagnosis and radioimmunotherapy based in the growing biotechnological advances, and the present knowledge of molecular and cellular biology, become highly promising tools in the fight against cancer. This paper presents a brief review of radiopharmaceuticals produced in Cuba from biomolecules, as well as an overview of several monoclonal antibodies and radionuclides used in clinical applications. Radioimmunodiagnosis applications are based on murine monoclonal antibodies, produced in form of lyophilized kits for ^{99m}Tc labeling. We also study the outlook for the application of radioimmunotherapy in Cuba from the international experiences, particularly in non-Hodgkin's lymphoma treatment, considering the availability of different monoclonal antibodies already humanized, as well as ⁹⁰Y, from the existing technologies in Cuban research-production centers.

Key words: radiopharmaceuticals, monoclonal antibodies, radioimmunotherapy, radioimmunoscintigraphy, labelling

Introducción

El cáncer, una de las cinco primeras causas de muerte en el mundo, es la segunda en Cuba, la primera en años de vida potencialmente perdidos y la de mayor impacto en la esperanza de vida al nacer [1,2]. Esta compleja y disímil enfermedad se trata mediante cirugía, radioterapia y quimioterapia, bien de forma aislada o combinada. El diagnóstico temprano y adecuado estadiamiento es clave en el desenlace del paciente oncológico. La ultrasonografía, la tomografía axial computarizada (TAC), la resonancia magnética nuclear

(RMN), la tomografía axial computarizada por emisión de fotón único (SPECT) y la tomografía por emisión de positrones (PET), son las técnicas de imagen utilizadas para ello. Los sistemas híbridos TAC/PET, TAC/SPECT, RMN/PET, al combinar la información morfológica de la TAC y la RMN, con la funcional del SPECT y la PET, contribuyen de manera significativa a mejorar el manejo del cáncer. En imagen nuclear, además de continuos adelantos en los sistemas detectores y de procesamientos de las señales para obtener imágenes, es esencial la utilización de radiofármacos apropiados. La elevada afinidad y especificidad de los anticuerpos

monoclonales (AcMo) por antígenos tumor-asociados, o estructuras del entorno del tumor ha sido la base para el desarrollo sistemático de radiofármacos, acoplado el AcMo a los radionúclidos correspondientes, ya sea para radioinmudiagnóstico (RID), o para radioinmunoterapia (RIT) [3-6]. Se ha indicado que las mejoras tecnológicas han contribuido en los últimos años a disminuir la mortalidad por cáncer [7]. El proceso de diseño de radiofármacos para ambas aplicaciones comprende la selección del anticuerpo y el radionúclido, el procedimiento de marcaje, el estudio de la conducta, tanto *in vitro* como *in vivo*, en particular la captación por el tumor y los tejidos normales, el tiempo de vida media en el organismo y la evaluación de dosis. La radioinmunoterapia reúne la acción deletérea de las radiaciones sobre la célula de la radioterapia y la habilidad de acumulación selectiva de la inmunoterapia. Una dosis de radiación suficiente para aniquilar las células tumorales se enlaza a un anticuerpo monoclonal con afinidad por un antígeno de estas, lo que asegura que el tumor reciba una alta dosis de radiación, mientras que el tejido normal adyacente, el mínimo de dosis. A pesar de las características únicas de los AcMo, obtenidos ya en formas no inmunogénicas y de disponerse de una gama apropiada de radionúclidos, solo un grupo de radiofármacos ha recibido aprobación por parte de órganos reguladores como la FDA de EE.UU. Esa situación está asociada a factores técnicos (físico, químico, biológico, clínico), regulatorios y financieros, que han dificultado el progreso y extensión del uso de radiofármacos basados en esta importante droga [8]. Se refieren los hitos más importantes y sobre todo los resultados en Cuba.

Anticuerpos monoclonales en radioinmudiagnóstico

El ^{111}In -capromab pendetido murido aprobado por la FDA en 1996, se fija al antígeno específico de membrana PSMA, por lo que se ha utilizado en el diagnóstico de cáncer de próstata y en la evaluación del volumen clínico residual como complemento del TAC en el tratamiento radioterapéutico, después de prostatectomía radical [9,10].

El panitumumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se enlaza al factor de crecimiento epidérmico (EGFR), aprobado por la FDA en 2006, para el tratamiento de pacientes con carcinomas que expresen ese receptor. El AcMo se conjuga con CHX-A99-DTPA un quelante metálico bifuncional y se radiomarca con ^{111}In . Se evalúa la inmunoreactividad por radioinmunoensayo y la acumulación en tumores por cintigrafía en ratones injertados. Se estima de utilidad, tanto en diagnóstico como en tratamiento [11].

El OncoScint ^{111}In Satumomab pendetido de origen murido se enlaza a TAG-72 marcador de superficie de células de carcinoma colorectal útil como adyuvante de TAC, con la dificultad de sensibilidad por debajo de 2 cm de diámetro, útil también en cáncer de ovario y

aprobado por la FDA desde 1992 [12]. Se ha utilizado también el $^{99\text{m}}\text{Tc}$ arcitumomab (CEA-Scan), fragmento Fab' de un AcMo murido para el diagnóstico por inmunocentelleografía de cáncer colorectal, aprobado por la FDA desde 1996 [12]. Además del uso de radionúclidos SPECT, se han realizado ensayos en modelos animales de tumores colorectales, próstata y epidermoide, con ^{86}Y acoplado a un quelato bifuncional de un derivado de ciclohexano y DTPA y panitumobab para la evaluación cuantitativa por PET de tumores que expresan el EGFR, primer paso para su aplicación clínica [13]. Estudios similares en otras localizaciones tumorales han probado lo promisorio también del uso de ^{89}Zr -panitumumab para evaluar la expresión de EGFR en metástasis a distancia y para comprender las variaciones de la captación del anticuerpo en diferentes sitios de lesión, lo que puede jugar importante papel en la estratificación de los pacientes sujetos a inmunoterapia [14].

Radioinmunoterapia

La RIT ha mostrado eficacia clínica en linfoma no-Hodgkin (NHL) y otros cánceres sanguíneos, aprobados por la FDA de EE.UU. como los anticuerpos anti CD-20 Radiomarcados, ^{90}Y - ibritumobab tiuxetan (Sedalina) en el 2002 y ^{131}I -tositumobab (Bexxar) en el 2003 para el tratamiento de LNHs primarios, recurrentes y metastásicos. Los resultados han sido excelentes, considerándose que el tratamiento no es usado en correspondencia. Se indica en algunos casos, ausencia de incentivo económico, desconocimiento de posibilidad de cobertura financiera, riesgos al comprar el radiofármaco y la imposibilidad de llegarlo a aplicar, insuficiente entrenamiento en su uso, aspectos todos que pueden y deben ser ajustados [15,16]. Otro AcMo anti-CD20, el quimérico rituximab, ha sido conjugado con DOTA y DTPA y radiomarcado con ^{90}Y , ^{177}Lu con resultados promisorios y con el alfa emisor ^{227}Th [17-20].

La RIT no ha sido aún exitosa en tumores sólidos, ya que el AcMo debe atravesar la vasculatura del tumor antes de llegar a la célula tumoral y sus coeficientes de permeabilidad a través de la pared capilar son bajos, por lo que se requieren grandes concentraciones para asegurar suficiente penetración tumoral. Se han desarrollado una serie de ensayos clínicos en distintos grados de avance en cáncer de próstata, melanoma metastásico, cáncer de ovario, meningitis neoplásica, leucemia, glioma cerebral de alto grado y cáncer colorectal metastásico [21-26]. La infección por el virus del papiloma humano (HPV) se asocia al 20% de los carcinomas de células escamosas de cabeza y cuello (HNSCC), la sexta enfermedad maligna más común en el mundo, con un pronóstico pobre y con el 50% del carcinoma orofaríngeo. Un AcMo radiomarcado, que se asocia a la oncoproteína HPV16E6 en una línea celular HPV16+HNSCC transformada de manera estable y un modelo tumoral en ratones desnudos, se ha probado la utilidad potencial de la RIT en HNSCC [27]. Para minimizar los posibles efectos adversos de la RIT conven-

cional se ha desarrollado el procedimiento de terapia de prediana. Primero se inyecta un anticuerpo que reconoce el antígeno tumoral y bloques estructurales de proteínas que sirven de vehículo al radionúclido. Cuando en el cuerpo queda solo el anticuerpo vinculado al tumor, en una segunda fase se administra una proteína pequeña marcada con el radionúclido, que se liga al anticuerpo aportando la dosis radiacional [28]. En trabajo relativamente reciente a pacientes con cáncer de colon diseminado o metastásico se inyecta el anticuerpo TF2 seguido de la proteína IMP288 marcada con In-111 a los efectos de estudiar primero su distribución por cintigrafía planar o tomográfica. Luego se administra el TF2 de nuevo y la IMP288 marcada con el radionúclido terapéutico Lu-177. Se prueba el marcaje efectivo del tumor y el mínimo de daño al tejido sano. Ello abre las puertas a estudios con dosis mayores o múltiples o mejorada acumulación en el tejido canceroso [29].

Resultados en Cuba

Los estudios se han dirigido a dos blancos principales, el EGFR y los antígenos asociados al cáncer de colon. Una formulación liofilizada del anticuerpo murino ior-egf/r3 lista para el marcaje con ^{99m}Tc , recibió registro sanitario en 1999. Se obtuvo y ensaya la formulación Vhumanizada ^{99m}Tc -hR3, así como el ^{99m}Tc -C5. Los métodos de marcaje han sido, tanto directos como indirectos. Resulta de interés el marcaje con ^{99m}Tc del anticuerpo monoclonal h-R3, usando la N^2 -dietilentriaminopentaacetil lisina amida (NH_2 -Lys-DTPA), quelante que incubado con sulfosuccinimidil-4-(N-maleimido-metil) ciclohexano-l-carboxilato de sodio se une a los grupos sulfhidrilos generados en el anticuerpo, manteniendo una estabilidad satisfactoria hasta 24 h frente a un exceso molar (300:1) de L-cisteína. El rendimiento de marcaje resultó de $(98.6 \pm 1.4) \%$ [30].

Estudios realizados indican que los anticuerpos monoclonales ior c5, ior egf/r3 y hR3 son capaces de reconocer in vivo por inmunogammagrafía los tumores de origen epitelial con una sensibilidad del 93.75%, 84.1% y 83.3% respectivamente y una especificidad del 100% (8-14) [31-35]. Asimismo, se integraron los datos de una casuística relativamente alta (148 pacientes en el caso del ior egf/r3), con base a una consideración estructural, bioquímica, que permitió considerar las diferentes localizaciones estudiadas como un universo muestral único. El cotejo de las conclusiones de las imágenes inmunogammagráficas con los datos de la anatomía patológica, permite hacer la recomendación de que los referidos monoclonales se utilicen como una prueba más en la sistemática de los tumores de origen epitelial [36]. Resultan alentadores los estudios realizados con el anticuerpo monoclonal 14F7 marcado con Tc-99m en el diagnóstico del cáncer de mama [37]. El ior c5 ha mostrado potencialidades de interés en cáncer de colon y ovario [38,39].

Se marcó el hR3 con ^{188}Re y se llevó a cabo un en-

sayo clínico fase I para el tratamiento, mediante radioinmunoterapia, de pacientes con gliomas de alto grado de malignidad. El ^{188}Re -hR3 fue administrado de manera local a través de una cámara de Omayá en la cavidad que quedaba después de la recesión del tumor. Se demostró que la dosis máxima tolerable era de 370 MBq (10 mCi), manteniéndose en el lecho alrededor del 85% de esta. De los 11 pacientes incluidos en el ensayo, 2 tuvieron una respuesta completa por un tiempo superior a los 18 meses (uno de ellos aún está vivo después de 8 años), lo cual resultó alentador si se tiene en cuenta que la esperanza de vida de estos pacientes es de solo 6 meses [40,41].

Ensayos clínicos programados en pacientes con glioblastomas multiformes, utilizando el radioinmunoconjugado AcM ^{188}Re -hR3, y ior C5- ^{188}Re en pacientes con cáncer de ovario, no se han podido ejecutar por dificultades presentadas en la adquisición del ^{188}Re . En los radiofármacos relacionados con el antígeno carcinoembrionario en 1999, se realizó la formulación liofilizada del ior CEA1 para marcaje con ^{99m}Tc , de cierta utilidad en clínica [42]. El interés por ese objeto se ha encaminado al uso de fragmentos con fines terapéuticos, siendo promisorios los resultados obtenidos con el CIGB-M3, fragmento de anticuerpo específico para CEA, marcado con ^{131}I .

Con la creación del Centro de Inmunología Molecular (CIM) se expande la gama de anticuerpos monoclonales producidos en el país, incluso se obtienen los primeros anticuerpos humanizados hR3 y hT1 [43].

Conclusiones

Se aprecian resultados y potencialidades de la RID y la RIT, manteniéndose como alternativas de interés práctico. No obstante se identifican barreras de tipo técnico, regulatorio, logístico y financiero que dificultan su mayor extensión en la práctica.

Existe insuficiente conocimiento de sus posibilidades y la necesidad, por tanto, de promoción y entrenamiento regular y programado de los especialistas.

Las posibilidades en RIT son más promisorias al disponerse de los anticuerpos necesarios y principalmente de la fuente de radionúclidos (generador $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$); las evaluaciones preclínicas de dos radioinmunoconjugados ^{90}Y -DOTA-hR3 y ^{90}Y -DTPA-Rituximab están listas para continuar al siguiente paso en los estudios clínicos.

Referencias bibliográficas

- [1]. Cancer epidemiology. News medical [artículo en línea]. <<http://www.news-medical.net/health/Cancer-Epidemiology.aspx>>. [consulta: 09 de junio 2012].
- [2]. Oficina Nacional de Estadística e Información (ONE). Anuario Estadístico de Cuba 2010. Principales causas de muerte de todas las edades. [documento en línea]. <http://www.one.cu/aec2010/esp/20080618_tabla_cuadro.htm>. [consulta: 12 de junio 2012].

- [3]. ECKELMAN WC, PAIK CH, STEIGMAN J. Three approach to radio labeling antibodies with ^{99m}Tc . Nucl. Med. Biol. 1989; 16(2): 171-176.
- [4]. PASSCHIER J. Regulatory and Practical Considerations for Choosing the Right Synthesis Module. 15th European Symposium on Radiopharmacy and Radiopharmaceuticals. Scotland, UK, April 2010.
- [5]. COLCHER D, ESTEBAN JM, CARRASQUILLO JA, et. al. Quantitative analyses of selective radiolabeled monoclonal antibody localization in metastatic lesions of colorectal cancer patients. Cancer Res. 1987; 47(4): 1185-1189.
- [6]. BOSWELL CA, BRECHBIEL MW. Development of radioimmunotherapeutic and diagnostic antibodies: an inside-out view. Nucl. Med. Biol. 2007; 34(7):757-778.
- [7]. Cancer death rates continue 10-year decline in U.S. [artículo en línea]. <<http://www.auntminnie.com/index.aspx?sec=sup&sub=roc&pag=dis&itemID=97894&wf=4729>>. [consulta: 12 de junio 2012].
- [8]. BOSWELL CA, BRECHBIEL, MW. Development of radioimmunotherapeutic and diagnostic antibodies:an inside-out view. Nuclear Medicine and Biology. 2007; 34(7): 757-778.
- [9]. SODEE DB, MALGURIA N, FAULHABER P, et. al. Multicenter prostatic imaging findings in 2154 patients with prostate cancer. the prostatic imaging centers. Urology. 2000; 56(6): 988-993.
- [10]. JANI AB, SPELBRING D, HAMILTON R, et. al. Impact of radioimmunoscintigraphy on definition of clinical target volume for radiotherapy after prostatectomy. J Nucl Med. 2004; 45(2): 238-246.
- [11]. RAY G, BAIDOO K, WONG K, et. al. Preclinical evaluation of a monoclonal antibody targeting the epidermal growth factor receptor as a radioimmunodiagnostic and radioimmunotherapeutic agent. British Journal of Pharmacology. 2009. 157(8): 1541-1548. doi: 10.1111/j.1476-5381.2009.00327.x
- [12]. ALAZRAKI NP, SHUMATE MJ, KOOBY DA. A Clinician's guide to nuclear oncology: practical molecular imaging and radionuclide therapies. Society of Nuclear Medicine, 2007. p. 46-47.
- [13]. NAYAK TK, GARMESTANI K, BAIDOO KE, et. al. Preparation, biological evaluation, and pharmacokinetics of the human anti-her1 monoclonal antibody panitumumab labeled with ^{86}y for quantitative pet of carcinoma. J Nucl Med. 2010; 51(6): 942-950. doi: 10.2967/jnumed.109.071290.
- [14]. NAYAK TK, GARMESTANI K, MILENIC DE, BRECHBIEL M. PET and MRI of metastatic peritoneal and pulmonary colorectal cancer in mice with human epidermal growth factor receptor 1-targeted ^{89}Zr -Labeled panitumumab. J Nucl Med. 2012; 53(1): 113-120. doi: 10.2967/jnumed.111.094169
- [15]. SHARKEY RM, GOLDENBERG DM. Targeted therapy of cancer: new prospects for antibodies and immunoconjugates. CA Cancer J Clin. 2006, 56(4): 226-243.
- [16]. DeNARDO G. Molecular Imaging/Therapy: It's Only Useful If It's Useful—and available. J Nucl Med. 2008; 49(9): 40N-42N, 44N.
- [17]. VAKILI A, JALILIAN A, RADFAR E, et. al. Optimization of ^{90}Y -anti-CD20 preparation for radioimmunotherapy. Iran J Nucl Med. 2010; 18:(suppl 1). 14th Iranian Annual and International Congress of Nuclear Medicine, Mashhad, Iran.4-6 November 2010
- [18]. KAMESWARAN M, PANDEY U, SAMUEL G, et. al. Preparation and evaluation of ^{90}Y rituximab for its potential as a radioimmunotherapeutic agent for non Hodgkin's lymphoma. Indian Journal of Nuclear Medicine. 2010; 25(3): 117-120.
- [19]. FORRER F, CHEN J, FANI M, et. al. In vitro characterization of ^{177}Lu -radiolabelled chimeric anti-CD20 monoclonal antibody and a preliminary dosimetry study. Eur J Nucl Med and Mol Imaging. 36(9) 1443-1452. doi: 10.1007/s00259-009-1120-2
- [20]. DAHLE J, JONASDOTTIR TJ, HEYERDAHL H, et. al. Assessment of long-term radiotoxicity after treatment with the low-dose-rate alpha-particle-emitting radioimmunoconjugate (^{227}Th -rituximab. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2010; 37(1): 93-102.
- [21]. SMITH-JONES PM. Radioimmunotherapy of prostate cancer. Q J Nucl Med Mol Imaging. 2004; 48(4): 297-304.
- [22]. DADACHOVA E, NOSANCHUK JD, SHI L, et. al. Dead cells in melanoma tumors provide abundant antigen for targeted delivery of ionizing radiation by a monoclonal antibody to melanin. Proc Natl Acad Sci USA. 2004; 101(41): 14865-70.
- [23]. ZALUTSKY MR, POZZI OR. Radioimmunotherapy with alpha-particle emitting radionuclides. Q J Nucl Med Mol Imaging. 2004; 48(4): 289-96.
- [24]. BURKE JM, JURCIC JG. Radioimmunotherapy of leukemia. Adv Pharmacol. 2004; 51: 185-208.
- [25]. QUANG TS, BRADY LW. Radioimmunotherapy as a novel treatment regimen: ^{125}I -labeled monoclonal antibody 425 in the treatment of high-grade brain gliomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2004; 58(3): 972-5.
- [26]. WONG JY, SHIBATA S, WILLIAMS LE, et. al. A Phase I trial of ^{90}Y -anti-carcinoembryonic antigen chimeric T84.66 radioimmunotherapy with 5-fluorouracil in patients with metastatic colorectal cancer. Clin Cancer Res. 2003; 9(16 Pt 1): 5842-52
- [27]. HARRIS M, WANG HG, JIANG Z, et. al. Radioimmunotherapy of experimental head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) with E6-specific antibody using a novel HPV-16 positive HNSCC cell line. Head Neck Oncol. 2011; 3(1): 9. doi:10.1186/1758-3284-3-9. The electronic version of this article is the complete one and can be found online at: <http://www.headandneckoncology.org/content/3/1/9>
- [28]. GOLDENBERG DM, CHATAL JF, BARBET J, et. al. Cancer Imaging and Therapy with Bispecific Antibody Pretargeting. Update Cancer Ther. 2007; 2(1): 19-31.
- [29]. New pretargeted radioimmunotherapy for colorectal cancer [artículo de periódico en línea]. ScienceDaily (2011, June 6). <<http://www.sciencedaily.com/releases/2011/06/110606131715.htm>> [consulta: 4 Jan 2012].
- [30]. PERERA A, PAREDES M, MISHRA AK, et. al. Marcaje indirecto de anticuerpos monoclonales empleando la N2-dietilentriamino-pentaacetil lisina amida como agente quelatante del ^{99m}Tc . ALASBIMN J. 2009; 11(45): Julio 2009.
- [31]. RAMOS SUZARTE M, RODRIGUEZ N, OLIVA JP, et. al. ^{99m}Tc -labeled antihuman epidermal growth factor receptor antibody in patients with tumors of epithelial origin: Part III. Clinical trials safety and diagnostic efficacy. J Nucl Med. 1999; 40(5): 768-775.
- [32]. RAMOS M, RODRÍGUEZ N, OLIVA JP, et. al. ior egf/r3: A murine monoclonal antibody for diagnosis of epithelial tumors. J Radioanal Nucl Chem. 1999; 240(2): 499-503.
- [33]. RAMOS M, RODRÍGUEZ N, OLIVA JP, et. al. Estudio del reconocimiento in vivo de los tumores de origen epitelial con los anticuerpos monoclonales ior c5, ior egf/r3 y hR3 humanizado, mediante la técnica de inmunogammagrafía. Nucleus. 2003; (33): 54-63.
- [34]. TORRES LA, PERERA A, BATISTA JF, et. al. Phase I/II clinical trial of the humanized anti-EGF-r monoclonal antibody h-R3 labelled with ^{99m}Tc in patients with tumour of epithelial origin. Nucl Med Commun. 2005; 26(12): 1049-57.
- [35]. CROMBET T, TORRES L, NENINGER E, 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; 26(2): 139-48.

- [36]. RAMOS SUZARTE M. Reconocimiento "in vivo" por inmunogammagrafía de tumores de origen epitelial con los anticuerpos monoclonales ior C5, ior egf/r3 y hR3 humanizado [trabajo de tesis para optar por el grado de doctor en ciencias]. La Habana, 2002.
- [37]. OLIVA JP, 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; 96(2): 115-121
- [38]. SOLANO ME, PERERA A, BATISTA JF, et. al. Immunoscintigraphic diagnosis of ovarian cancer with Tc-99m labeled MAb ior-c5: First Clinical Results. *World J Nucl Med.* 2003; 2: 30-36.
- [39]. RAMOS SUZARTE M, PINTADO AP, RODRÍGUEZ NM, 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 I/II. *Cancer Biol Ther* 2007; 6(1): 22-29.
- [40]. TORRES LA, COCA MA, BATISTA JF, 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. *Nuc. Med. Comm.* 2008; 29: 66-75.
- [41]. CASACÓ A, LÓPEZ G, GARCÍA I, et. al. Phase I single-dose study of intracavitary-administered Nimotuzumab labeled with ¹⁸⁸Re in adult recurrent high-grade glioma. *Canc. Biol. And Ther.* 2008; 7(3): 1-6.
- [42]. NUÑEZ G, MORALES A, CABALLERO I, et. al. Bioequivalence study of a freeze-dried kit 99mTc-Labeled mAb cea1 for immunoscintigraphics studies. *Eur J Nucl Med.* 1998; 25(8): 1162 (Abstract PS-715).
- [43]. PIMENTEL G, GARCÍA I, GONZÁLEZ J, et. al. Phase I Clinical Trial of the ¹³¹I-Labeled Anticarcinoembryonic Antigen CIGB-M3 Multivalent Antibody Fragment. *Cancer Biother Radiopharm.* 2011; 26(3): 353-363. doi: 10.1089/cbr.2010.0899.

Recibido: 3 de septiembre de 2012

Aceptado: 4 de octubre de 2012