

---

# 4<sup>to</sup> Seminario Internacional y 4<sup>to</sup> Taller Nacional “Uso y desarrollo de productos de la industria isotópica para la salud”

Luis Ducat Pagés

Centro de Isótopos. Ave. Monumental y Carretera La Rada, km 3 ½, San José de las Lajas, Mayabeque, Cuba  
ducat@centis.edu.cu

## Resumen

El trabajo presenta una reseña científica de los principales temas abordados en el 4to Seminario Internacional y 4to Taller Nacional “Uso y Desarrollo de Productos de la Industria Isotópica para la Salud” celebrado los días 7, 8 y 9 de diciembre de 2010 en conmemoración al XV Aniversario del Centro de Isótopos.

**Palabras clave:** *medicina nuclear, radioinmunología, radioinmunoescintigrafía, radiofármacos, radioimmunoterapia, linfomas, radisótopos, radiofármacos, precisión*

---

## 4<sup>th</sup> International Seminar and 4<sup>th</sup> National Workshop on “Use and Development of Health-Related Industrial Isotope Products”. Scientific report

### Abstract

The paper presents an analysis of the main topics discussed at the 4<sup>th</sup> International Seminar and 4<sup>th</sup> National Workshop on “Use and Development of Health-Related Industrial Isotope Products” held on December 7<sup>th</sup>, 8<sup>th</sup> and 9<sup>th</sup> 2010 to commemorate the Fifteenth Anniversary of the Isotope Centre.

**Keywords:** *nuclear medicine, radioimmunology, radioimmunoscintigraphy, radiopharmaceuticals, radioimmunotherapy, lymphomas, radioisotopes, radiopharmaceuticals, accuracy*

---

El 4<sup>to</sup> Seminario Internacional y 4<sup>to</sup> Taller Nacional “Uso y Desarrollo de Productos de la Industria Isotópica para la Salud”, celebrado en diciembre de 2010, al igual que los tres que le precedieron en los años 2000, 2002 y 2005, tuvo una entusiasta acogida por médicos y profesionales de la salud de todas las provincias vinculados a la radiofarmacología y la medicina nuclear. Se presentaron 37 trabajos en las sesiones plenarias y 21 trabajos en las sesiones de póster, con la participación de más de 200 especialistas de Cuba, Alemania, Hungría, España, Italia, el Organismo Internacional de Energía Atómica (OIEA) y observadores de varios países latinoamericanos.

El cáncer fue el protagonista del evento, con 22 trabajos presentados que abordaron directamente el diagnóstico, tratamiento y el análisis de casos de pacientes con diferentes tipos de tumores. El Dr. Werner Burkart Director General Adjunto OIEA, en su conferencia “*Building Partnerships to Fight the Cancer Epidemia*”, señala desde la perspectiva del Organismo Internacional como fases de un programa integral para el control del cáncer, la prevención, diagnóstico temprano, pronóstico, valoración clínica, tratamiento combinado y cuidados paliativos. El autor señala que para el año 2020 se esperan 16 millones anuales de nuevos pacientes de

cáncer, llegando esta cifra a 20 millones anuales para el 2030. Para ayudar a enfrentar esta situación el OIEA dispuso de 221 millones de dólares en el año 2009 en el marco de un proyecto conjunto OIEA-OMS (PACT) para países en vías de desarrollo, cifra que se mantendrá en los próximos 10 años.

Mihály Lakatos del Instituto de Isótopos de Budapest, en el trabajo “*A medium size company in Europe: Institute of Isotopes*” mostró datos muy interesantes sobre la situación del equipamiento para obtener imágenes en varios países europeos, que por su importancia, es necesario dedicarle un espacio en este trabajo. En la última fila de la tabla se insertan los datos de Cuba.

A partir de las presentaciones de la Dra. Gemma Quincoces y el Dr. Iván Peñuelas del Hospital Universitario de Navarra (España) sobre producción y utilización de FDG marcada con <sup>18</sup>F, se generó un intenso debate en el segundo día de sesiones del evento que tiene relación directa con los datos de la tabla.

La tomografía de emisión positrónica (PET) es una técnica de obtención de imágenes que permite visualizar procesos biológicos in vivo, mediante el uso de radiofármacos marcados con radionúclidos que se desintegran por emisión de positrones como el <sup>18</sup>F y el <sup>11</sup>C. Este nuevo enfoque complementa la información

### Datos comparativos de algunos países europeos (con poblaciones similares a Cuba) sobre equipamiento para aplicaciones diagnósticas de la medicina nuclear

| País            | Población (Millones) | Tomógrafos SPECT instalados | Tomógrafos PET/CT instalados | Ciclotrones en funcionamiento |
|-----------------|----------------------|-----------------------------|------------------------------|-------------------------------|
| Austria         | 8.3                  | 75                          | 10                           | 3                             |
| República Checa | 10.3                 | 72                          | 5                            | 2                             |
| Grecia          | 11.2                 | 166                         | 2                            | 1                             |
| Hungría         | 10.0                 | 65                          | 4                            | 3                             |
| Serbia          | 9.4                  | 23                          | 0                            | 0                             |
| Suecia          | 9.1                  | 60                          | 5                            | 3                             |
| Cuba            | 11.2                 | 7                           | 0                            | 0                             |

anatómica que se obtiene mediante el TAC o la RMN. De esta forma los procesos oncológicos son sensibles a la técnica PET en etapas aún asintomáticas de la enfermedad, cuando todavía no existe evidencia detectable por otros métodos de la presencia de células tumorales. En una prueba única se obtiene información de la totalidad del organismo, lo que supone una importante ayuda para una correcta estadiación de la enfermedad, un diagnóstico preciso, tanto de tumores primarios como recurrentes y la determinación exacta de la extensión de la enfermedad, proporcionando una mejor caracterización del proceso tumoral y una eficaz predicción de la respuesta al tratamiento y la elección de una terapia temprana adecuada [1,2]. La aplicación de técnicas híbridas otorga un valor complementario a la información diagnóstica obtenida por las diferentes modalidades por separado, aprovechando la información conjunta y fusionada de técnicas estructurales como el TAC y la RMN con técnicas funcionales (SPECT, PET). Solo en los EE. UU., donde se realizan 16 millones de procedimientos de medicina nuclear por año (de ellos 12 millones con <sup>99m</sup>Tc) se realizaron 650 000 estudios de PET/CT en el 2003, 1.4 millones en el 2005 y se calcularon 2.1 millones en el 2010 [3].

Las nuevas tecnologías son caras, un tomógrafo PET/CT 4D puede costar hasta 2 millones de USD y un estudio PET/CT le puede costar al paciente entre 4000 y 5000 USD [3], pero hay que considerar que solo por concepto de cirugías innecesarias dejadas de hacer, de medicamentos innecesarios dejados de suministrar, de acortar los ingresos en los hospitales, de recidivas a tiempo diagnosticadas y tratadas así como de tumores detectados en etapas tempranas de crecimiento, se pueden compensar los gastos en reactivos, tomógrafos y aceleradores.

Las principales aplicaciones clínicas del PET son oncología, cardiología y neurología. En oncología se utiliza para detección precoz de tumores, estadiamiento, valoración de las recidivas, monitoreo de la respuesta terapéutica, etc. En cardiología se usa para el diagnóstico de cardiopatía isquémica, viabilidad miocárdica, valoración cuantitativa de la función tisular regional del miocardio, seguimiento de trasplantes, etc. En neuropsiquiatría se aplica en el diagnóstico de demencia senil,

epilepsias refractarias, estudio del metabolismo cerebral y el volumen sanguíneo regional, la determinación de la densidad y afinidad de receptores de neurotrasmisores y neurofármacos, etc. No obstante, el 90% de las aplicaciones actuales del PET se concentra en estudios oncológicos [4].

El Dr. José M. Carril del Hospital Universitario "Marqués de Valdecilla", Santander, España, en su trabajo "PET en cáncer de pulmón" mostró la utilidad de la <sup>18</sup>F-FDG en el diagnóstico, la estadificación, predicción de la respuesta y evaluación de la respuesta en pacientes con cáncer de pulmón. El autor enfatiza la utilidad del PET en casos de tumores no microcíticos (80% del total de cánceres de pulmón), dado que son curables si son detectados en estadios iniciales y la estadificación puede definir el tratamiento. De igual modo señala la utilidad del PET/CT en la tipificación del nódulo pulmonar solitario para un diagnóstico diferenciado entre malignidad y benignidad.

Otro radionúclido positrónico de particular interés para países como Cuba, que no posee ciclotrón, es el <sup>68</sup>Ga. En el trabajo "Radiofármacos de <sup>68</sup>Ga" el Dr. José Morín (CENTIS) muestra las ventajas de este radionúclido y sus compuestos para la obtención de imágenes PET. El <sup>68</sup>Ga forma una amplia variedad de complejos con quelatos mono y bifuncionales (DTPA, EDTA, DOTA, OH, Citrato) que han resultado más estables in vivo que sus análogos de <sup>111</sup>In. Este radionúclido, además, se acopla a péptidos análogos de la somatostatina, los cuales presentan un aclaramiento rápido, alta penetrabilidad en tejidos y muy baja antigenicidad. Esto ha permitido utilizar al <sup>68</sup>Ga para valorar la integridad de la barrera hematoencefálica y para la localización de tumores, entre otras aplicaciones. Sin embargo, el mayor atractivo del <sup>68</sup>Ga es la posibilidad de obtenerlo in situ a partir de un generador cromatográfico de <sup>68</sup>Ge/<sup>68</sup>Ga, el cual tiene 1 año de vida útil, sobre todo a partir de la utilización de columnas de óxido de estaño/HCl, que permiten obtener 60% de rendimiento de <sup>68</sup>Ga en 3-5 mL del eluato.

#### Desarrollo de radiofármacos a partir anticuerpos monoclonales y péptidos

A pesar de los avances en la cirugía, la quimioterapia y la radioterapia, poco se ha avanzado en el tratamiento del cáncer. La respuesta objetiva antitumoral (remisiones completas o parciales) después de la terapia radiante es baja, ya que solamente entre 30% y el 40% de los pacientes tratados experimentan alguna mejoría. El tratamiento de las recidivas correccionales sigue constituyendo un importante desafío. Adicionalmente, la duración de la respuesta obtenida tras la radioterapia es limitada y la mayoría de los pacientes con recidivas locorreccionales desarrollan una enfermedad progresiva que va acompañada de intenso sufrimiento [5]. Es por eso que otros tratamientos con posibilidades potenciales de resultar efectivos son objeto de intensa investigación en la actualidad, en primer lugar la bús-

queda de radiofármacos específicos sobre la base de péptidos y anticuerpos monoclonales marcados con emisores beta e incluso alfa. Hubo consenso entre los participantes de las sesiones, de que los problemas fundamentales que se deberán resolver en Cuba son:

- Disponibilidad de anticuerpos monoclonales humanizados y de otras moléculas biológicas receptor-específicas que puedan servir como portadoras de altas dosis de radiactividad.
- Disponibilidad de radionúclidos emisores beta con características nucleares favorables.
- Métodos de radiomarcaje que garanticen alta actividad específica y plena conservación de las propiedades inmunológicas del anticuerpo.
- Dosimetría efectiva y vías de administración-liberación que reduzcan al mínimo la mielotoxicidad.
- Predicción de la respuesta tumoral y efectividad del tratamiento.

Los anticuerpos más estudiados en Cuba (CIM, CENTIS, CIC, INOR) con vistas a su uso como radiofármacos son el h-R3, y el anti CD20. La *US Food and Drug Administration* (FDA) tiene en proceso de aprobación varios AcMo para diferentes aplicaciones, algunos aprobados ya (febrero de 2002, el primer radiofármaco que combina  $^{90}\text{Y}$  con un Ac monoclonal murino: ibritumomab fabricado por Bayer, Leverkusen, Alemania) y en 2003 el tositumomab marcado con  $^{131}\text{I}$ , nombre comercial Bexxar (Glaxo Smith Kline, Londres, Inglaterra) y otros en diferentes etapas de ensayos clínicos [6,7].

Los linfomas se encuentran entre las primeras 10 causas de muerte por cáncer tanto en Cuba como en el mundo. Entre estos, el linfoma no-Hodgkin es la neoplasia maligna hematológica más frecuente y muestra un aumento de su mortalidad en los últimos años. En la conferencia "Linfoma no-Hodgkin: diagnóstico, factores pronósticos y opciones terapéuticas" de los Drs. Edgardo Espinosa, Luis Ramón y Lisette Cano del Instituto de Hematología, se hace referencia al impacto que ha tenido en el mundo el uso de Ibritumomab- $^{90}\text{Y}$ -Tiuxetan: Zevalin y  $^{131}\text{I}$ -Tositumomab: Bexxar, así como las esperanzas cifradas en otros anticuerpos monoclonales en diferentes etapas de ensayos clínicos como Epratuzimab Anti CD22- $^{131}\text{I}$ , Lym-1 Anti-HLA-DR con  $^{131}\text{I}$  y  $^{67}\text{Cu}$ , T 101 Anti CD5 con  $^{131}\text{I}$  y Anti-Tac Anti CD25 con  $^{90}\text{Y}$ .

En el trabajo "Radiofármacos en inmunocentelleografía y radioinmunoterapia" del MSc. René Leyva (CENTIS) se señalan como los anticuerpos cubanos de mayor interés en RIT e inmunocentelleografía el ior cea 1, ior c5, ior egf/r3, 14F7 y el anti-CD20. El autor refiere como hitos los primeros resultados en diagnóstico de tumores de ovario con  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -C5 en el 2002 y el radioinmunodiagnóstico de tumores de origen epitelial con el  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -AcM hR3 en el año 2003. Varios trabajos se han publicado que avalan el uso del  $^{131}\text{I}$  y el  $^{90}\text{Y}$  como radionúclidos para el marcaje de anticuerpos monoclonales para ser utilizados en la radioinmunoterapia de los linfomas [8,9].

El  $^{90}\text{Y}$ -DOTA conjugado con el Ac anti-CD22 (epratuzumab) ha mostrado actividad antitumoral contra linfomas no-Hodgkin, utilizando un protocolo fraccionado de administración que permite lograr una dosis 40% superior a la que se logra con el protocolo estándar usando  $^{90}\text{Y}$  Ibritumomab-tiuxetan. De 58 pacientes evaluados en ensayos clínicos fase I/II, más del 60% dieron respuesta positiva [10].

En el trabajo " $^{90}\text{Y}$  como radionúclido para terapia" el MSc. Alejandro Alberti (CENTIS) reportó que CENTIS dispone de un generador electroquímico de  $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$  (único instalado en el mundo) que permitirá la producción de  $^{90}\text{YCl}_3$  de calidad radiofarmacéutica en condiciones GMP, el cual podrá garantizar la demanda nacional de este radionúclido a partir del 2012.

Varios radiofármacos de  $^{90}\text{Y}$  se encuentran en diferentes etapas de aplicación como coloides de silicato y citrato de  $^{90}\text{Y}$  para radiosinoviortesis, microesferas de  $^{90}\text{Y}$  para cáncer de hígado,  $^{90}\text{Y}$ -Ibritumomab para linfomas no-Hodgkin,  $^{90}\text{Y}$ -DOTATE para tumores neuroendocrinos,  $^{90}\text{Y}$ -EDTMP para paliación del dolor por metástasis óseas, así como  $^{90}\text{Y}$ -Epratuzomab,  $^{90}\text{Y}$ -Anti-CEA,  $^{90}\text{Y}$ -PAM4 Ab y  $^{90}\text{Y}$ -Bombesina para cáncer de colon, páncreas, pulmón, próstata y mama [11]. Dentro de esta línea de trabajo CENTIS se propone el desarrollo de parches de  $^{90}\text{Y}$  para braquiterapia de cáncer superficial y de  $^{90}\text{Y}$ -Fosfato crómico para el tratamiento de sinovitis crónica.

## Conclusiones

El 4to Seminario Internacional y 4to Taller Nacional "Uso y Desarrollo de Productos de la Industria Isotópica para la Salud" mostró con realismo y objetividad el estado del arte de la Medicina Nuclear y la Radiofarmacología en Cuba, sus tendencias, logros y carencias, así como los retos de la Radiofarmacología actual a la luz de la necesidad de desarrollar la inmunocentelleografía y la radioinmunoterapia. Se evidenció la voluntad política del Estado por llevar la Medicina Nuclear al nivel cualitativo y cuantitativo que la prepare para enfrentar con éxito los retos del 2015-2030 en materia de cáncer.

## Referencias bibliográficas

- [1]. Cyclotron produced radionuclides: principles and practice. Technical Reports Series no. 465. Vienna: International Atomic Energy Agency, 2008.
- [2]. Appropriate use of fdg-pet for the management of cancer patients. IAEA Human Health Series no. 9. Vienna: International Atomic Energy Agency, 2010.
- [3]. WAGNER HN Jr. Molecular Imaging: Thriving All Over the World. *J Nucl. Med.* 2007; 48(8): 15N-16N, 19N-38N.
- [4]. STORTO G, NICOLAI E, SALVATORE M. 18F-FDG-PET/CT for early monitoring of tumor response. *J Nucl Med Mol Imag.* 2009; 53: 167-180

- [5]. 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 J Pharmacol.* 2009; 157(8): 1541-1548.
- [6]. GOLDSMITH SJ, SIGNORE A. An overview of the diagnostic and therapeutic use of monoclonal antibodies in medicine. *Q.J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2010; 54(6): 574-81.
- [7]. GOVINDAN SV, GOLDENBERG DM. New antibody conjugates in cancer therapy. *The Scientific World Journal.* 2010; 10: 2070–2089
- [8]. CASACÓ A, LÓPEZ G, GARCÍA I, et. al. Phase I single-dose study of intracavitary-administered Nimotuzumab labeled with <sup>188</sup>Re in adult recurrent high-grade glioma. *Canc. Biol. Ther.* 2008; 7(3): 333-339.
- [9]. LIN FI, IAGARU A. Current concepts and future directions in radioimmunotherapy. *Curr Drug Discov Technol.* 2010; 7(4): 253-62.
- [10]. REICHERT JM. Antibody-based therapeutics to watch in 2011. *MAbs.* 2011, 3(1): 76-99.
- [11]. KAMATH S, BUOLAMMINI JK. Targeting egfr and her-2 receptortyrosine kinases for cancer drug discovery and development. *Med Res Rev.* 2006; 26(5): 569-594.

**Recibido:** 3 de septiembre de 2012

**Aceptado:** 4 de octubre de 2012