

25 años de CENTIS. Pandemia y Radiofármacos

Cruz Arencibia J; Leyva Montaña R; Morín Zorrilla J.

Centro de Isótopos (CENTIS)

jcruz@centis.edu.cu

Resumen

Próximo a su 25 aniversario CENTIS reflexiona sobre su quehacer en el contexto de los trastornos que causa la COVID-19. Con ese propósito se examinan el estado de la medicina nuclear y la radiofarmacia antes y durante la epidemia y sus perspectivas de desarrollo. La producción global de radiofármacos continúa siendo una industria consolidada y aunque la pandemia afecta a esta esfera, la presencia de otras enfermedades no cesa, por lo que los servicios de medicina nuclear esenciales y críticos siguen siendo necesarios. Se espera su paulatina reapertura y que se retome con más fuerza la investigación, dado que la COVID-19 es tan compleja y se asocia a tantos factores que constituye, en perspectiva, terreno virgen para las técnicas diagnósticas en medicina nuclear. Ha de permanecer asimismo el papel de los radiofármacos terapéuticos en un grupo importante de enfermedades, en cáncer sobre todo. El Centro de Isótopos pone por ello énfasis tanto en la consolidación, bajo buenas prácticas, de la producción y el suministro de radiofármacos, como en el desarrollo de nuevos productos. Ambos aspectos se basan principalmente en dos radionúclidos: Tc-99m e Y-90.

Palabras clave: radiofarmacos; radisotopos; tecnecio 99; itrio 90; coronavirus; usos terapeuticos; produccion de isotopos

25 years of CENTIS. Pandemic and Radiopharmaceuticals

Abstract

Close to its 25th anniversary, CENTIS evaluates its work in the context of the disorders triggered by COVID-19. For this purpose, the situation of nuclear medicine and radiopharmacy, before and during the epidemic and their current development prospects is examined. The production of radiopharmaceuticals continues to be a consolidated global industry and although the pandemic affects this area, the presence of other diseases does not cease, so essential and critical nuclear medicine services are still needed, therefore its gradual reopening is expected. In addition, research will be taken with more strength, given that COVID-19 is so complex and associated with so many factors that it constitutes virgin terrain in perspective for diagnostic techniques in nuclear medicine. The role of therapeutic radiopharmaceuticals in an important set of diseases, especially cancer, will also remain. As a result, the Isotope Center focus its attention under good management practices, on the consolidation of the production and distribution of radiopharmaceuticals and in the development of new products. Both aspects are mainly based on two radionuclides: Tc-99m and Y-90.

Key words: radiopharmaceuticals; radioisotopes; technetium 99; yttrium 90; coronaviruses; therapeutic uses; isotope production

Introducción

Próximo a sus veinticinco años de existencia se impone, como es usual, una reflexión sobre el quehacer del Centro de Isótopos (CENTIS). En aniversarios anteriores se examinaron avances, dificultades, perspectivas, siempre, y justamente, con un trasfondo optimista, reconfortante, de reafirmación. Esta vez el análisis se ve signado por las dosis de incertidumbre causadas por la COVID-19, infección altamente transmisible y patogénica, causada por el nuevo tipo de coronavirus 2019-nCoV/SARS-CoV-2, extraído e identificado de muestras del tracto respiratorio inferior de varios pacientes en Wuhan, China, en diciembre del pasado año. La aparición,

desarrollo y efectos de esta pandemia ha trastornado toda la actividad humana: salud, convivencia, estatus. Aunque global, ese síndrome de desequilibrio se expresa de manera diferente según área geográfica, país, prosperidad económica y cultura en su sentido más amplio. Se plantea que para todo campo del quehacer humano existirá un antes y un después de la pandemia, a lo que no escapa la producción y distribución de radiofármacos. Por lo tanto más que un recuento de celebración, es imprescindible un exhaustivo análisis de las realidades, a fin de encontrar el camino más acertado para el centro. En ese sentido lo primero es examinar en qué medida la medicina nuclear y la radiofarmacia, han de afectarse en estas circunstancias.

Situación antes de la pandemia

Un aspecto que caracteriza la dinámica de uso de los radiofármacos es la evolución del mercado en término de valores y su relación con las principales patologías y productos. Varias firmas se dedican a realizar este tipo de pronósticos con el objetivo de ofertarlos a las compañías productoras y comercializadoras. Sus análisis se basan fundamentalmente en:

- Productos establecidos con autorización de venta por los órganos reguladores
- Productos en fases avanzadas de ensayos clínicos y/o con autorización limitada de mercadeo
- Productos para ser usados por primera vez

Diferentes estudios de este tipo estimaron que el mercado de radiofármacos alcanzó en 2019 un valor total entre 4,1 y 6,0 MMUSD. Para los próximos 5-7 años se pronostica un ritmo de crecimiento anual combinado (RCAC) entre 4 y 5 %, por lo que para el 2025 pudiera alcanzar los 7,5 MMUSD. En un reporte dedicado específicamente a la industria de radiofármacos para tomografía de emisión de fotón único (SPECT, siglas en inglés) se indica que esta es altamente competitiva debido a la gran fragmentación del mercado y que se ve frenada por los requerimientos regulatorios de instalación y operación y se da un RCAC de 5,6 % hasta el 2025. Todas las evaluaciones resaltan el crecimiento en la línea de los radiofármacos terapéuticos, basados fundamentalmente en emisores beta, con un RCAC del 13,7%, lo que se asocia a los prometedores resultados obtenidos en la última década con varios productos, tanto en uso rutinario como en ensayos clínicos. Algunas referencias señalan un crecimiento de los radiofármacos basados en emisores alfa, lo que puede estar asociado al número de ensayos clínicos que se desarrollan en esa línea.

Por países el mercado de EE.UU. se valora alcance 1,6 MMUSD en el presente año y representa el 27% del valor total. China es uno de los países que más crece, con un RCAC estimado del 11% hasta el 2027. De acuerdo con los pronósticos todas las regiones crecen en ese periodo.

Entre las principales firmas comercializadoras de radiofármacos se señalan: Cardinal Health (EE.UU.); GE Healthcare (EE.UU.); Curium (Francia); Lantheus Medical Imaging (EE.UU.); Bayer AG (Alemania); Bracco Imaging S.p.A. (Italia); Eczacýbabý-Monrol Nuclear Products (Turquía); Nordion Inc. (Canadá); Advanced Accelerator Applications (Francia) y NTP Radioisotope (Sudáfrica).

En cuanto a Latinoamérica y el Caribe, y según datos de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) publicados en el 2019, en esta región viven algo más de 640 millones de personas, concentradas en más de un 80 % en áreas urbanas con una expectativa de vida ligeramente superior a los 75 años. En los últimos 25 años se constata envejecimiento poblacional y cambios en el estilo de vida, lo que ha dado lugar a un incremento de la prevalencia de enfermedades crónicas que afectan a la población anciana, con la incidencia que esto tiene en la salud pública. Según datos de la propia organización

las enfermedades no transmisibles (las cardiovasculares, en primer lugar la cardiomiopatía isquémica, y varios tipos de cáncer (pulmón, próstata, mama y cérvix, fundamentalmente) son la principal causa de muerte en la región. Los cambios epidemiológicos y demográficos que tienen lugar generan la necesidad de procedimientos de medicina nuclear diagnósticos y terapéuticos para ofrecer manejo costo-efectivo de enfermedades prevalentes, particularmente las relacionadas con el cáncer y el sistema cardiovascular. Para el mercado de radiofármacos se estima un RCAC de 12,4 % y debe alcanzar los 1,53 MMUSD en el 2024.

Entre los factores específicos que influyen en el mercado en la región, están la creciente urbanización, la ausencia o debilidad de estandarización e incompleto conocimiento de las nuevas tecnologías. Los procedimientos más comunes son los estudios de hueso y cardiacos por SPECT con ^{99m}Tc , que representan un 30 y 21 % respectivamente, a los que siguen los endocrinos y los renales. Los estudios de tomografía de emisión positrónica (PET, siglas en inglés) crecen con rapidez, siendo alrededor del 4 % de todos los estudios de medicina nuclear. La detección de nódulo centinela es aceptada cada vez más entre oncólogos y cirujanos. Las aplicaciones terapéuticas alcanzan un 6 %, principalmente ^{131}I para el tratamiento de hipertiroidismo y cáncer de tiroides. Crece el uso de nuevos agentes como [^{131}I]m-Iodobencilguanidina (MIBG- ^{131}I), análogos de somatostatina marcados con ^{177}Lu o ^{90}Y para tumores neuroendocrinos (TNE), anticuerpos monoclonales-antiCD20 marcados con ^{131}I e ^{90}Y para linfoma y ^{223}Ra para dolor óseo en tumores de próstata metastásicos resistentes a la castración.

Motores y restricciones del mercado

Los siguientes aspectos se estima influyan en el mercado:

- Crece la prevalencia del cáncer y las enfermedades cardiovasculares (envejecimiento poblacional, malos hábitos alimentarios, mayor número de obesos), lo que incrementa la demanda de diagnósticos precisos y de tratamientos adecuados.
- Aumento del reconocimiento de los beneficios del empleo de los radiofármacos
- Avances tecnológicos que permiten el uso de péptidos y anticuerpos monoclonales radiomarcados en el diagnóstico y tratamiento de tumores malignos.
- Rigurosas guías regulatorias y elevado costo del equipamiento
- Vida media de los radionúclidos, que influye en la disponibilidad

Examinaremos el aspecto regulatorio por su connotación e importancia. En los últimos años, se han desarrollado varios radiotrazadores y terapias con radionúclidos. Se aprecia un renacimiento en la medicina nuclear y la imagen molecular en la capacidad de obtener imágenes y tratar las neoplasias, sobre todo de origen neuroendocrino y de próstata. Para llevar un

nuevo medicamento desde el laboratorio hasta el servicio clínico y ayudar a los pacientes garantizando su seguridad, se deben cumplir estrictas normas. Sin embargo, las diferencias en los requisitos reglamentarios, a menudo basados más en políticas jurisdiccionales que en evidencia científica, pueden obstaculizar la cooperación global, aumentar los gastos y retrasar el progreso en este campo. En un esfuerzo por superar estas diferencias, las organizaciones profesionales de medicina nuclear, los reguladores y las agencias internacionales han comenzado a identificar elementos comunes en las regulaciones con la mira puesta en la armonización.

Es así que las autoridades reguladoras, tanto en los EE.UU. como en Europa, han reconocido la necesidad de un enfoque más específico para los radiofármacos en el camino desde el desarrollo preclínico hasta la aplicación clínica. Recientemente la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, siglas en inglés) de EE.UU. ha emitido nuevos documentos de orientación reglamentaria dirigidos a establecer los requisitos de estudios no clínicos de los radiofármacos en desarrollo. En el caso de los radiofármacos para diagnóstico una nueva guía ayuda a los patrocinadores a facilitar la realización oportuna de ensayos no clínicos, reduciendo el uso de animales y de otros recursos y proporciona recomendaciones para un camino hacia el desarrollo completo de fármacos hasta la autorización de comercialización. Para ello se tiene en cuenta que cuando se emplean como agentes diagnósticos los radiofármacos tienen características únicas, incluida la en extremo baja masa (en el rango de nanogramos a microgramos), no efectos farmacológicos y baja incidencia de efectos adversos y una pequeña vida útil. Para los radiofármacos terapéuticos se discute la necesidad de evaluar la toxicidad de la administración sistémica del ligando y la debida a la radiación. La FDA ha reconocido asimismo, que los modelos animales no reflejan con frecuencia la biodistribución en humanos y que los estudios de toxicidad en animales se benefician de estudios iniciales en humanos para coleccionar información de distribución biológica y dosimetría. De acuerdo a esa forma no ortodoxa se favorecieron las aprobaciones de ^{11}C -colina, ^{18}F -fluciclovina (Axumin) y ^{68}Ga -DOTATATE. La Agencia Europea de Medicamentos (EMA), por su parte, evalúa con sus miembros guías que describen nuevas vías para las pruebas de seguridad preclínicas. Esto demuestra que se avanza en una dirección similar, enfocando y refinando los requisitos preclínicos de datos de seguridad para los radiofármacos diagnósticos y terapéuticos.

Otro aspecto en el que se ha trabajado es el relacionado con el reconocimiento de los ensayos clínicos multirregionales, como evidencia para respaldar la aprobación de comercialización de nuevos medicamentos. Las recientes aprobaciones por parte de la FDA de F-18 Axumin en 2016 y Ga-68 Netspot® en 2017, se basaron en datos de ensayos clínicos en otros países, lo que constituye un cambio de paradigma importante de los requisitos históricos de la recopilación de datos de ensayos clínicos específicos del país. Un ejemplo de esto es el ensayo clínico multiregional Vission-Trial, mediante el

cual se evalúa el nuevo radiofármaco terapéutico ^{177}Lu -PSMA-617 para el tratamiento del cáncer de próstata. En esta línea los EE. UU. emitieron en julio de 2018 la "Guía de Principios Generales E17 para la Planificación y Diseño de Ensayos Clínicos Multirregionales (MRCT)" para la Industria. Entre otros aspectos esta guía incluye la aceptabilidad de los datos de las presentaciones regulatorias globales (siempre que cumplan con los requisitos establecidos en la misma), lo que podría reducir los costos durante los ensayos clínicos y acelerar el desarrollo de nuevos radiofármacos.

Un enfoque de trabajo conjunto de las instituciones industriales y académicas con el órgano regulador debe ser el futuro del desarrollo de radiofármacos, por su contribución a la reducción de los costos y favorecer la comercialización.

Análisis durante la pandemia y expectativas post pandemia

En abril del presente año se indicaba que la COVID-19 afectaría negativamente el volumen de estudios de imagen, el tratamiento del cáncer y la investigación con técnicas nucleares. Se anticipaba un decrecimiento de 50-70 % durante un período mínimo de 3-4 meses en dependencia de la ubicación y la severidad de la pandemia en cada región. El enfrentamiento a la enfermedad ha dado lugar, en efecto, a retrasos en los estudios de imagen en cáncer, que puede crear una oleada en el futuro, ya que las instituciones tratan de reprogramar a los pacientes. Como no cesa la presencia de otras enfermedades, en las que los procedimientos de medicina nuclear son imprescindibles, desde los inicios de la pandemia el OIEA sugirió que debían identificarse y priorizarse los procedimientos diagnósticos y terapéuticos esenciales y posponerse los que no lo son y las actividades de investigación. Para ello debía mantenerse, en lo posible, la operación ininterrumpida de los ciclotrones y con ello la provisión de radiofármacos PET a los pacientes oncológicos y, que en un escenario de escasez de estudios SPECT por razones logísticas, sería útil explorar aplicaciones clínicas adicionales de PET, incluyendo las cardíacas, neurológicas y estudios de infección e inflamación. Como parte de estos trabajos el OIEA y la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicaron el manual "*COVID-19 Pandemic: Technical Guidance for Nuclear Medicine Departments*" con propuestas de medidas organizativas y de flujos de proceso para garantizar la seguridad del personal médico y de los pacientes durante la ejecución de los estudios por medicina nuclear.

Por otro lado en el manejo de la COVID-19 los servicios de radiología se enfrentan a estudios complejos de pacientes altamente infectados. La radiología está siendo usada como método más rápido de identificación de la presencia de opacidades típicas en pulmones como indicador de una posible infección con COVID-19. La imagen es a su vez el método más fidedigno para monitorear el curso del tratamiento, progreso y recesión de los pacientes hospitalizados. En los días iniciales los clínicos italianos usaban placas de tórax para evaluar si

sus pacientes tenían COVID-19, pero se movieron a la tomografía axial computarizada (TAC) y también al ultrasonido (US) en cuerpo de guardia, siguiendo la experiencia china. En fecha más reciente, junio, se valora que los estudios de tórax en equipos portátiles de rayos X son con frecuencia los primeros en realizarse a pacientes sospechosos de COVID-19. La TAC de tórax es más sensible y puede determinar mejor la enfermedad temprana, rastrear anomalías pulmonares, encontrar enfermedad concurrente en pacientes con comorbilidades e identificar tromboembolismo pulmonar. El US de tórax ha probado ser una herramienta útil en salas de emergencia y se ha utilizado en el diagnóstico de coágulos sanguíneos y para evaluar el riesgo de trombosis a causa de la enfermedad. La ecocardiografía ha comenzado a ser empleada con intensidad para evaluar trombosis venosa profunda y superficial en pacientes de COVID-19. En relación a la medicina nuclear reportes de PET/TAC muestran hallazgos radiológicos asociados a captación de 2-[¹⁸F] fluoro-2-desoxi-d-glucosa ([¹⁸F] (¹⁸F-FDG), por lo que se considera la modalidad pueda ser usada para monitorear la respuesta a tratamiento, predecir pronóstico y en el seguimiento a mediano-largo plazo de los efectos de la enfermedad.

Hasta hace poco se presumía que la pandemia estaba en transición. Algunos países y regiones experimentaron un descenso en el número de nuevos casos y muertes asociadas a la COVID-19, en otros se flexibilizó o liberó parcialmente el confinamiento. Se ha visto que no conviene apartarse demasiado de las sencillas medidas que han resultado efectivas. No obstante a partir de mejoras en la seguridad de uso, conviene reevaluar el aporte que pueden hacer los servicios esenciales de medicina nuclear, para lo que es importante definir en este contexto el “cómo y cuándo” retornar a la normalidad, o tal vez a la “nueva normalidad”.

Con relación al futuro del mercado de radiofármacos varios reportes de las empresas de pronóstico, de reciente aparición, reiteran valoraciones y cifras anteriores. Se puede por ello considerar que a pesar de la crisis de COVID-19, el mercado global de radiofármacos continúe creciendo a un RCAC superior al 7 % durante el período 2020-2027.

Principales patologías y radiofármacos

Teniendo en cuenta distintas características regionales, en los pronósticos examinados hay coincidencia en factores que favorecen o afectan el mercado, así como en las patologías a diagnosticar o tratar y, en buena medida, en los radiofármacos a emplear. En diagnóstico los principales son: radiofármacos a base de ^{99m}Tc para SPECT y ¹⁸F-FDG para PET, dirigidos a enfermedad coronaria, enfermedad de Alzheimer, cáncer de mama y metástasis óseas. En los terapéuticos, ¹³¹I para el tratamiento de hipertiroidismo y cáncer de tiroides, compuestos de ⁹⁰Y en Linfoma no Hodgkin, ¹⁷⁷Lu tumores neuroendocrinos y ²²³Ra en tratamiento del dolor por metástasis óseas.

A continuación un acercamiento a los principales radionúclidos y radiofármacos.

^{99m}Tc

El ^{99m}Tc mantiene su rol en las aplicaciones de diagnóstico por imagen, pues se usa en alrededor del 80 % de los procedimientos de medicina nuclear en el mundo, el 50 % en EE.UU., con 40,000-50,000 estudios diarios. Domina la imagen de perfusión miocárdica para enfermedad de las arterias coronarias debido a la alta prevalencia de esa enfermedad y las cantidades relativamente elevadas de ^{99m}Tc necesarias para los estudios. Una segunda aplicación mayor es la imagen de cuerpo entero para diagnóstico de metástasis óseas y en menor grado lesiones óseas benignas como inflamación. Otras aplicaciones incluyen la imagen de nódulo centinela antes de cirugía de mama o melanoma, así como imagen de tiroides, pulmón y riñón.

Los avances en la química de coordinación del tecnecio en los últimos 20 años, en combinación con las recientes mejoras en las tecnologías de detección y algoritmos de reconstrucción de la SPECT, favorecen que los radiofármacos de ^{99m}Tc continúen jugando un papel primordial en la medicina nuclear. Un ejemplo de esto son los diferentes radiofármacos de ^{99m}Tc para la imagen por SPECT del cáncer de próstata basados en el marcador Antígeno de membrana prostático específico (PSMA). Existen numerosos reportes que avalan que el ^{99m}Tc-PSMA puede proporcionar una opción de imágenes moleculares que ayuden al diagnóstico inicial del cáncer de próstata y al manejo del paciente mediante el control de la progresión de la enfermedad. Estudios comparativos evaluando la sensibilidad diagnóstica del ⁶⁸Ga-PSMA por PET/CT y ^{99m}Tc-HYNIC-PSMA por SPECT/CT en pacientes con cáncer de próstata han concluido que, a pesar del segundo tener menor sensibilidad, puede ser útil para la detección de lesiones, la planificación de cirugía radioguiada y de la terapia con ¹⁷⁷Lu-PSMA en aquellos lugares donde no esté disponible la tecnología PET-TAC.

Como es conocido el ^{99m}Tc se obtiene a partir de la desintegración del molibdeno-99 al eluir sistemas generadores de ⁹⁹Mo/^{99m}Tc. En la última década se han producido interrupciones en el suministro de ⁹⁹Mo, con mayor o menor incidencia en la disponibilidad del radionúclido. En busca de soluciones a situaciones como esta se han desarrollado diferentes proyectos con vistas a garantizar la disponibilidad del mismo. En julio de 2017 representantes de 17 países productores o con planes de producir ⁹⁹Mo, se reunieron para examinar diferentes aspectos del suministro global de ⁹⁹Mo. Cuatro grandes compañías radicadas en Australia, Bélgica, Holanda y Sudáfrica dominan el mercado global, aunque existen otros suministradores menores, como los localizados en Argentina y Rusia, que planean extender la producción. Todos estos fabricantes basan sus procesos en la obtención del ⁹⁹Mo a partir de la fusión del ²³⁵U, empleando blancos de alto o bajo enriquecimiento, aunque se prefiere, por consideraciones políticas, esta última variante y la mayoría de las compañías transitan hacia esta forma actualmente.

Asimismo se han evaluado nuevas rutas de producción con resultados alentadores gracias a los esfuerzos de investigación de los últimos 10 años. Como estrategias alternativas para la producción de molibdeno-99

están el uso de aceleradores lineales, donde una fuente de molibdeno-100 se irradia con rayos gamma, en la reacción de ^{100}Mo (γ , n) ^{99}Mo y la producción directa de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ en ciclotrones, que involucra el bombardeo de protones de una fuente sólida de ^{100}Mo en la reacción de ^{100}Mo (p, 2n) $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Un ejemplo de estos resultados es la aprobación por la FDA, en el año 2018, del sistema RadioGenix®, un generador de Tc-99m fabricado a partir de ^{99}Mo no producido a partir de la fusión del ^{235}U . El sistema RadioGenix® de NorthStar Medical Radioisotopes, LLC es el primer y único proceso no basado en uranio para la producción de tecnecio-99m aprobado en los Estados Unidos en más de 25 años. Todo ello confirma la importancia del $^{99\text{m}}\text{Tc}$ para la medicina nuclear y que, en principio, cabe esperar un suministro estable del mismo.

Radiofármacos PET- ^{18}F -FDG

La ^{18}F -FDG, análogo de la glucosa marcado con ^{18}F , es el radiofármaco emisor de positrones más conocido, tanto en el campo clínico como preclínico, y actualmente representa el 95% de los estudios con PET. Este producto continúa siendo la primera opción de radiofármacos PET para el diagnóstico de tumores. La imagen de cuerpo entero con ^{18}F -FDG-PET/CT es usada para esos fines en todo el mundo, aportando alta especificidad y sensibilidad en varios tipos de cáncer, por lo que tiene un importante número de aplicaciones. Como no es un radiotrazador específico de enfermedad maligna, resulta de menor utilidad en algunos casos: evaluación de lesiones dentro o en la proximidad de tejidos de alta actividad metabólica como cerebro, en cánceres muy diferenciados y de crecimiento lento como próstata, tumores neuroendocrinos, carcinoma hepatocelular, y en la distinción entre procesos malignos e inflamatorios. Esta circunstancia y la creciente demanda de radiofármacos para caracterizar de manera específica la biología del tumor, han dado lugar al desarrollo de nuevas moléculas marcadas con ^{18}F , las que se cuentan por centenares, algunas de ellas como alternativas efectivas a radiofármacos con radionúclidos de menor vida, y otras por aplicaciones que complementan las de ^{18}F -FDG. Así por ejemplo, la ^{11}C -metionina se indica en el diagnóstico de tumores cerebrales para determinar el grado, la extensión y para evaluar la respuesta a la terapia. La ^{18}F -Fluoro-Fenilalanina es una alternativa fluorada. La FET, ^{18}F -Fluoroetiltirosina ha dado resultados similares a ^{11}C -metionina en la investigación de una población de pacientes con distintos tumores cerebrales. ^{11}C -colina ha sido usada para tumores de próstata, así como la ^{18}F -Fluorometilcolina, el fluorado correspondiente. La ^{11}C -timidina permite evaluar in vivo la proliferación celular y por extensión el crecimiento tumoral, la reducción del tumor en repuesta al tratamiento, lo que no da la ^{18}F -FDG, pero sí la ^{18}F -Fluorotimidina (FLT). Este radiofármaco correlaciona mejor con el crecimiento de tumores pulmonares que la ^{18}F -FDG. FLT es aplicable a pulmón, mama, esófago, sistema gastrointestinal, cerebro y linfoma. ^{18}F -FLT-PET permite también visualizar sarcomas de tejidos blandos y diferenciar entre los de bajo y alto grado. Sin embargo se ha observado menor captación

en varios tumores sólidos en comparación con ^{18}F -FDG, lo que hace a este último radiofármaco superior en la detección de sitios de manifestación de los tumores.

Como se ha indicado ^{18}F -FDG no es un radiotrazador tumor específico. Puede acumularse de manera significativa en infecciones virales, bacterianas y fúngicas, lo que puede dar lugar a falsos positivos en el rastreo de cáncer. Otros trazadores considerados marcadores de proliferación pueden ayudar a mejorar el diagnóstico diferencial de tumor e inflamación. Aunque la proliferación celular es clave en los procesos malignos, también puede tener lugar en procesos benignos como ciertas formas de infección e inflamación. Por esta razón, la especificidad tumoral del PET no alcanza el 100 %. Los marcadores de proliferación celular no deben ser considerados como sustitutos de ^{18}F -FDG, sino como adiciones útiles, que pueden mejorar la especificidad diagnóstica e información biológica para el planeamiento de la terapia y el monitoreo de la respuesta a esta.

La hipoxia tumoral aumenta la radioresistencia y en algunos tumores la quimioresistencia, y las recidivas después de cirugía se atribuyen a hipoxia. El PET con ^{18}F Fluoromisonidazol se utiliza antes y después del tratamiento.

La ^{18}F -DOPA se ha usado por varios años en imagen de la enfermedad de Parkinson y mantiene su papel en el diagnóstico de feocromocitoma, tumores carcinoides y cáncer medular de tiroides. En la enfermedad de Alzheimer, responsable del 60-80 % de todas las demencias, la imagen puede obtenerse con los fluorados ^{18}F -florbetapir, ^{18}F -flutametamol, y ^{18}F -florbetaben, aprobados por la FDA, que indican si un paciente presenta placas amiloideas y es por tanto más susceptible de contraer la enfermedad. No obstante se mantiene el uso de ^{18}F -FDG en enfermedad de Alzheimer, incorporada a los esquemas de reembolso por algunos seguros médicos en EE.UU. La ^{18}F -FDG es de gran utilidad también en investigación de la enfermedad cardíaca y se considera un estándar de oro en la determinación de viabilidad miocárdica.

Aun cuando se utilizan radiofármacos de radionúclidos de corta vida, como ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , la ^{18}F -FDG es la opción primera y como tendencia se imponen los derivados fluorados.

Radiofármacos terapéuticos

Las patologías tratadas de manera regular con radiofármacos terapéuticos son: cáncer de tiroides, hipertiroidismo, dolor óseo metastásico, linfoma no Hodgkin (LNH) y tumores neuroendocrinos.

El ^{131}I -Nal continúa siendo utilizado en cáncer de tiroides y enfermedad de Graves. Aporta también a los pronósticos de crecimiento del mercado, la aprobación en EE.UU. en el año 2018 de una nueva formulación de la ^{131}I -MIBG terapéutica para el tratamiento de pacientes (adultos y niños mayores de 12 años) positivos a transporte de noradrenalina mediante gammagrafía con el preparado diagnóstico (^{123}I - ^{131}I -MIBG diagnóstica) en feocromocitomas y paragangliomas no resecables,

avanzados localmente o metastásicos y que requieran terapia anticancerosa sistémica.

El dolor óseo metastásico es un problema de salud. Entre el 64 % y el 80 % de los pacientes con tumores sólidos desarrollan enfermedad ósea metastásica (EOM), siendo los tumores de mama, pulmón y próstata los que lo hacen con mayor frecuencia. Las metástasis óseas pueden dar lugar a compresión de la médula espinal o de las raíces nerviosas, a fracturas patológicas, a hipercalcemia y a dolor severo. Se estima que hasta el 79 % de los pacientes con metástasis óseas experimentan dolor severo antes del tratamiento paliativo. A partir de los éxitos de $^{89}\text{SrCl}$ y $^{153}\text{Sm-EDTMP}$, la FDA aprobó en el 2013 el único radiofármaco basado en un emisor alfa existente en el mercado, el Xofigo® (dicloruro de ^{223}Ra Radio) de la Bayer AG. Está indicado en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración, metástasis óseas sintomáticas y desconocida enfermedad visceral metastásica. Ha probado mejorar la supervivencia y renovado el interés por desarrollar nuevos agentes radioterapéuticos. Sin embargo deben gastarse unos \$70,000 USD por ciclo de tratamiento y su disponibilidad es limitada. Estudios realizados con otros radiofármacos, indican que su uso en el tratamiento del dolor en la EOM, teniendo en cuenta el universo de pacientes a tratar, es decir, la prevalencia de la enfermedad, así como la valoración de los efectos secundarios, puede resultar costo-efectivo.

Linfoma no Hodgkin (LNH): Dos radiofármacos se han utilizado en su tratamiento, el ^{90}Y Ibritumomab Tiuxetan (Zevalin), aprobado en febrero 2002 y el ^{131}I -Tositumomab (Bexxar) aprobado por la FDA en 2003 y ya retirado del mercado por razones comerciales. En el primer caso se usa ^{111}In Ibritumomab Tiuxetan para SPECT con fines dosimétricos. El Zevalin cuesta ~30,000 USD con buenos resultados, sobre todo como complemento de la quimioterapia específica. Algunas referencias sobre el manejo futuro de los LHN indican una nueva generación de anticuerpos Anti CD20 (totalmente humanizados) acoplados a emisores alfa. En un trabajo ^{211}At -Astatato conjugado a un anticuerpo monoclonal anti-CD20 erradica linfoma a células B diseminado en un modelo de ratón.

Los tumores neuroendocrinos (TNE) son como regla neoplasias relativamente raras, bien diferenciadas, con baja respuesta a quimioterapia. Se manifiestan con sobreexpresión de los receptores de somatostatina y norepinefrina. La EMA en 2017 y la FDA en 2018 aprobaron el primer radiofármaco para el tratamiento de tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (TNE-GEP) positivos a receptores de somatostatina, el Lutathera® (^{177}Lu -DOTATATE), que combina el radionúclido ^{177}Lu , un emisor beta de energía media, con un péptido análogo de somatostatina, el DOTATATE, haciendo llegar así radiaciones ionizantes específicamente a células tumorales que expresan receptores a somatostatina. Da lugar a significativo alivio de los síntomas y mejora la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes con tumores metastásicos. Desde que recibiera la aprobación de la FDA, se ha realizado un tremendo esfuerzo por

introducir esta promisorio terapia en las instituciones de EE.UU. Ello ha de continuar influyendo en los valores del mercado, en los próximos años, dado el costo del tratamiento, 4 Dosis de Lutathera ~200,000 USD, sólo para el radiofármaco. Para la selección y evaluación de pacientes para tratamiento con ^{177}Lu -DOTATATE se emplea la imagen de receptores a somatostatina por PET con ^{68}Ga -DOTATATE, aprobado por la FDA en 2016, aunque también se ha usado ^{111}In Pentetreótido en SPECT.

El ^{90}Y -DOTATATE se ha investigado como opción al producto marcado con ^{177}Lu o en un coctel de ambos radiofármacos. Se reportó alivio de síntomas y reducción de masa tumoral en 46 pacientes con TNE tratados entre 2005–2010. Resultó asimismo relativamente seguro y eficaz en paliación en 60 pacientes con TNE-GEP con enfermedad progresiva, extensiva y sintomática. Puede constituir una alternativa en lugares con disponibilidad del radionúclido.

Un campo promisorio en el que se trabaja es el de los radiofármacos teranósticos, por el impacto que tienen en el cuidado de los pacientes. Un novedoso par teranóstico: ^{64}Cu diagnóstico por PET/ ^{67}Cu β - terapia es un ejemplo de esto. Recientemente se ha ensayado un péptido marcado con ^{64}Cu , el SARTATETM, el cual mostró mayor retención y afinidad por los receptores sstr-2, que el ^{64}Cu -DOTATATE, lo que lo hace un buen candidato para el diagnóstico por PET de los TNE. El ^{67}Cu es considerado potencialmente útil en radioinmunoterapia, un radiofármaco de este radionúclido, el ^{67}Cu -SARTATE, se encuentra en ensayos clínicos para meningioma y TNE. Así mismo la firma Clarity Pharmaceuticals recién anunció la aprobación por la FDA de un nuevo ensayo clínico con $^{64}\text{Cu}/^{67}\text{Cu}$ -SARTATETM para evaluar el efecto del radiofármaco en pacientes pediátricos con neuroblastoma. A partir de los resultados obtenidos se espera un incremento de la demanda de ambos radionúclidos, aunque su disponibilidad es limitada.

Escenario posible de CENTIS

El país ha trazado una línea de recuperación post COVID-19, donde se espera se restablezcan todos los servicios de salud, incluida la medicina nuclear, por lo que se requiere garantizar el suministro de los radiofármacos y los servicios asociados que el centro ofrece.

Entre los radionúclidos, el Tc-99m continúa siendo el principal actor en la medicina nuclear diagnóstica del país, por lo que es esencial, asegurar su suministro sostenible. Para ello, entre otras actividades, se lleva a cabo una obra para la producción de generadores de Mo-Tc en condiciones de Buenas Prácticas de Fabricación (BPF), que debe comenzar a prestar servicio en el año 2021. Es asimismo imprescindible mantener el suministro, basado fundamentalmente en la producción local, de los liofilizados para marcaje con Tc-99m que garanticen las principales aplicaciones de este radionúclido. En la línea de diagnóstico debe mantenerse la importación de radiofármacos para linfografía, detección de ganglio centinela, estudios pulmonares, cerebrales e infecciones y buscar vías para el establecimiento de su producción en el centro.

Otra línea asociada a este radionúclido puede ser potenciar su uso en los ensayos clínicos de las nuevas biomoléculas (AcMo y péptidos) de producción nacional. Los campos en rápida expansión de la medicina personalizada y el desarrollo biofarmacéutico comercial han generado un gran número de ensayos clínicos. Además de los objetivos tradicionales de estos estudios de evaluar la seguridad y la eficacia de los radiofármacos, con el objetivo final de obtener una autorización de comercialización, es posible emplear los radiofármacos como una herramienta de investigación para estudiar el análogo de un fármaco no radiactivo, para seleccionar pacientes para un ensayo clínico específico de un fármaco no radioactivo y / o evaluar la respuesta del fármaco en una población de pacientes específica. Ello se vería favorecido por la instalación en breve en la Dirección de Investigaciones Clínicas de CENTIS de un equipo de imagen híbrida SPECT/TAC, que aportaría a los estudios sensibilidad y especificidad y por tanto, a la fiabilidad de los resultados.

Teniendo en cuenta las capacidades tecnológicas existentes otro aspecto a valorar es la posibilidad de producir medicamentos a pequeña escala, por ejemplo solo para ensayos clínicos, para lo que sería necesario una evaluación conjunta con el órgano regulador cubano de los requisitos a cumplir teniendo en cuenta las tendencias internacionales en este campo.

En la línea de radiofármacos terapéuticos y en función de los radionúclidos disponibles se continuará trabajando en:

- I-131, en solución oral y cápsulas. Está prevista la adquisición de una instalación para la fabricación de cápsulas de ^{131}I en condiciones de BPF.
- MIBG-I-131, retomar la fabricación y el suministro, incrementando la actividad específica del radiofármaco para evitar posibles efectos adversos debido al exceso de MIBG no marcada.
- Y-90. A partir de las capacidades de producción de Y90 instaladas, se impone evaluar la introducción de radiofármacos de interés, lo que debe estar acompañado de una labor conjunta con el órgano regulador sanitario como premisa permanente de trabajo en esa línea.
- Reactivar el suministro de radiofármacos para el tratamiento del dolor óseo metastásico con productos asequibles y seguros.
- Reactivar la fabricación de suspensiones radiactivas para radiosinoviortesis, ya sea basadas en ^{32}P , ^{90}Y o a partir de radionúclidos importados.

Conclusiones

- La producción global de radiofármacos continúa siendo una industria consolidada. El mercado estará dominado por radiofármacos para diagnóstico basados principalmente en kits de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ y ^{18}F -FDG, dirigidos a enfermedad coronaria, enfermedad de Alzheimer, cáncer de mama y metástasis óseas, entre otras patologías. En cuanto a los radiofármacos terapéuticos, el ^{131}I en cáncer de tiroides, hipertiroidismo y Linfoma no Hodgkin. Otros emisores como ^{90}Y , ^{177}Lu , ^{223}Ra en tumores neuroendocrinos y tratamiento de metástasis óseas. Diferencias en los requerimientos regulatorios, basados con frecuencia en políticas jurisdiccionales más que en evidencias científicas, pueden dificultar la cooperación global, aumentar los gastos y enlentecer el progreso. Un enfoque de trabajo conjunto de las instituciones industriales y académicas con el órgano regulador debe contribuir a la reducción de los costos y favorecer la introducción y comercialización de los radiofármacos.

dismo y Linfoma no Hodgkin. Otros emisores como ^{90}Y , ^{177}Lu , ^{223}Ra en tumores neuroendocrinos y tratamiento de metástasis óseas. Diferencias en los requerimientos regulatorios, basados con frecuencia en políticas jurisdiccionales más que en evidencias científicas, pueden dificultar la cooperación global, aumentar los gastos y enlentecer el progreso. Un enfoque de trabajo conjunto de las instituciones industriales y académicas con el órgano regulador debe contribuir a la reducción de los costos y favorecer la introducción y comercialización de los radiofármacos.

- La pandemia COVID-19 afecta a la medicina nuclear, pero la presencia de otras enfermedades no cesa, por lo que se han elaborado guías para garantizar las aplicaciones diagnósticas y terapéuticas de los radiofármacos en estas condiciones. Al disminuir la pandemia se irán abriendo servicios y se retomará con más fuerza la investigación dado que la COVID-19 es tan compleja y se asocia a tantos factores, que constituye, en perspectiva, terreno virgen para las técnicas diagnósticas en medicina nuclear. Se considera que la modalidad pueda ser usada en monitorear la respuesta a tratamiento, predecir pronóstico y en seguimiento de los efectos a largo plazo de la enfermedad.
- CENTIS examina el estado de su quehacer en estas nuevas condiciones. La consolidación de la producción y del suministro de radiofármacos en condiciones de BPF y el desarrollo de nuevos productos a base de Tc-99m e Y-90 conjugados con biomoléculas de producción nacional ha de contribuir a la sostenibilidad de la medicina nuclear en el país.

Referencias bibliográficas

- [1] Nuclear Medicine/Radiopharmaceuticals Market. Nuclear medicine/radiopharmaceuticals market by type (Diagnostic (SPECT - Technetium, PET- F-18), Therapeutic (Beta Emitters – I-131, Alpha Emitters, Brachytherapy – Y-90)), Application (Oncology, Cardiology) - Global Forecast to 2024. [website]. Available in: <https://www.marketsandmarkets.com/Market-Reports/radiopharmaceuticals-market-417>. [access: june 20, 2020].
- [2] Radiopharmaceuticals Market. 2019 analysis and review of radiopharmaceuticals market by application - oncology, cardiology, gastroenterology, neuroendocrinology, neurology, and nephrology for 2019 – 2029 [website]. Available in: <https://www.futuremarketinsights.com/reports/radiopharmaceuticals-market>. [access: june 20, 2020].
- [3] Global Radiopharmaceuticals Market – Industry Trends - Forecast to 2026. <https://www.databridgemarketresearch.com/reports/global-radiopharmaceuticals-market>. [access: june 19, 2020].
- [4] National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. Opportunities and approaches for supplying molybdenum-99 and associated medical isotopes to global markets. Proceedings of a Symposium. Washington, DC: The National Academies Press, 2018. <https://doi.org/10.17226/24909>.
- [5] OPS/OMS. Repositorio Institucional para el Intercambio de Información (IRIS). Indicadores básicos 2019. Tendencias de salud en Las Américas [sitio web]. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/51543> [access: july 28, 2020].
- [6] Market Data Forecast. Latin America nuclear medicine radiopharmaceuticals market research report – segmented by diagnostics, by therapeutics, by application, by country (Mexico, Brazil, Argentina, Chile and Rest of Latin America) - Industry Analysis, Size, Share, Growth, Trends, Forecasts (2019-2024) [website]. Available in: <https://www.futuremarketinsights.com/reports/latin-america-nuclear-medicine-radiopharmaceuticals-market>.

- ble in: <https://www.marketdataforecast.com/market-reports/latin-america-nuclear-medicine-radiopharmaceuticals-market>. [access: June 25, 2020].
- [7] PÁEZ D, ORELLANA P, GUTIÉRREZ C, RAMÍREZ R, MUT F. AND TORRES L. Current status of nuclear medicine practice in latin america and the caribbean. *J Nucl Med*. 2015; 56(10): 1629-1634
- [8] HENNRICH U, KOPKA K. Lutathera®: The First FDA- and EMA- Approved radiopharmaceutical for peptide receptor radionuclide therapy. *pharmaceuticals (Basel)* 2019; 12(3): 114. doi: 10.3390/ph12030114 www.mdpi.com/journal/pharmaceuticals. [access: february 15, 2020].
- [9] SCHWARZ SW, CLARKE B. Perspective on how the fda should review diagnostic radiopharmaceuticals. *J Nucl Med*. 2018; 59(6): 865-867.
- [10] SCHWARZ SW, DECRISTOFORO C, et. al. Harmonization of U.S., European Union, and Canadian first-in-human regulatory requirements for radiopharmaceuticals: is this possible? *J Nucl Med*. 2019; 60(2): 158-166. doi: 10.2967/jnumed.118.209460.
- [11] SCHWARZ SW, DECRISTOFORO C. US and EU radiopharmaceutical diagnostic and therapeutic nonclinical study requirements for clinical trials authorizations and marketing authorizations. *EJNMMI Radiopharmacy and Chemistry*. 2019; 4:10. <https://doi.org/10.1186/s41181-019-0059-2>.
- [12] SHARMA N, KAUR H & SHARMA RK. Radiopharmaceuticals regulations: current scenario and the way forward. *Applied Clinical Research, Clinical Trials & Regulatory Affairs*, 2017; 4: 1-12.
- [13] DECRISTOFORO C & LYASHCHENKO SK. Recommendations for conducting clinical trials with radiopharmaceuticals. In: *nuclear medicine textbook*. August, 2019. https://doi.org/10.1007/978-3-319-95564-3_41.
- [14] NEELS O, PATT M & DECRISTOFORO C. Radionuclides: medicinal products or rather starting materials?. *EJNMMI Radiopharmacy and Chemistry*. 2019; 4: 22. <https://doi.org/10.1186/s41181-019-0074-3>.
- [15] SHARMA S, SANYOG J, et. al. Intricacies in the approval of radiopharmaceuticals – regulatory perspectives and the way forward. *Current Science*. 2019, 116(1): 47-65. doi: 10.18520/cs/v116/i1/47-55.
- [16] U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Oncology therapeutic radiopharmaceuticals: nonclinical studies and labeling recommendations guidance for industry (pharmacology/toxicology). August, 2019.
- [17] Food and Drug Administration (FDA). E17 General principles for planning and design of multiregional clinical trials. FDA, 2018. Available at: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM519603.pdf>. [access: July 24, 2020].
- [18] AuntMinnie.com [website]. <https://www.auntminnie.com/index.aspx?sec=dis&ItemID=129109,129130,128809,128819,128750,128734,128865,129176,129177,129073,129191,129316,129345,129349,129357>. [access: June, 2020].
- [19] MERKEL C, WHICHER CH, BOMANJI J, HERRMANN3 K, et. al. Realising the potential of radioligand therapy: policy solutions for the barriers to implementation across Europe. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2020; 47: 1335-1339 <https://doi.org/10.1007/s00259-020-04745-7>
- [20] PAEZ D, GNANASEGARAN G, FANTI S, et. al. COVID-19 pandemic: guidance for nuclear medicine departments. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020; 47: 1615-1619. <https://doi.org/10.1007/s00259-020-04825-8>
- [21] HUANG HL, GNANASEGARAN G, PAEZ D, et. al. Nuclear medicine services after COVID-19: gearing up back to normality. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020; 47: 2048-2053. <https://doi.org/10.1007/s00259-020-04848-1>.
- [22] International Atomic Energy Agency (IAEA). COVID-19 pandemic: technical guidance for nuclear medicine departments. Vienna: IAEA, July 2020. 50 p.
- [23] Human Health Campus [website]. [https://humanhealth.iaea.org/HHW/GlobalRadiopharmaceuticalsMarket\(COVID19UPDATE\)OverviewbyType,TechnologicalAdvancements&Forecastto2027](https://humanhealth.iaea.org/HHW/GlobalRadiopharmaceuticalsMarket(COVID19UPDATE)OverviewbyType,TechnologicalAdvancements&Forecastto2027), <https://jewishlifeneews.com/uncategorized/global-radiopharmaceuticals-market-covid-19-update-overview-by-type-technological-advancements-forecast-to-2027/>
- [24] Radiopharmaceuticals Market Analysis 2020- Industry Trend, Revenue, Top Players, Size, Share, COVID-19 Impact, Region, Feasibility, Economics, Pricing Analysis, Opportunities, Forecast to 2025. Published: June 12, 2020 <https://www.marketwatch.com/press-release/nuclear-medicine-or-radiopharmaceuticals-market-analysis-2020--industry-trend-revenue-top-players-size-share-covid-19-impact-region-feasibility-economics-pricing-analysis-opportunities-forecast-to-2025>
- [25] BOSCHI A., LICIA UCCELLI L. & MARTINI P. A picture of modern Tc-99m radiopharmaceuticals: production, chemistry, and applications in molecular imaging. *Review. Appl. Sci*. 2019; 9: 2526-2542. doi: 10.3390/app9122526.
- [26] PILLAI MRA, NANABALA R, JOY A, SASIKUMAR A, KNAPP FF. Radiolabeled enzyme inhibitors and binding agents targeting psma: effective theranostic tools for imaging and therapy of prostate cancer. *Nucl Med Biol*. 2016; 43(11): 692-720 doi: 10.1016/j.nucmedbio.2016.08.006.
- [27] LEE WW. Clinical applications of technetium-99m quantitative single-photon emission computed tomography/computed tomography. *Nucl Med Mol Imaging*. 2019; 53(3): 172-181. doi: [10.1007/s13139-019-00588-9](https://doi.org/10.1007/s13139-019-00588-9).
- [28] MANTEL I, WILLIAMS J. An introduction to newer PET diagnostic agents and related therapeutic radiopharmaceuticals. *J of Nucl. Med. and Technol*. 2019; 47(3): 203-209 doi:10.2967/jnmt.118.224022.
- [29] SWACHCHHANDA S, PANKAJ N, et. al. Axumin positron emission tomography: novel agent for prostate cancer biochemical recurrence. *J Clin Imaging Sci*. 2019; 9: 49. doi: 10.25259/JCIS_139_2019.
- [30] PETRONI D, MENICHETTI L, POLI M. Historical and radiopharmaceutical relevance of [¹⁸F] FDG. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*. 2020. <https://doi.org/10.1007/s10967-020-07013-y>.
- [31] SOLNES LB, WERNER RW, JONES KM, SADAGHIANI MS. Theranostics: leveraging molecular imaging and therapy to impact patient management and secure the future of nuclear medicine. *J. of Nucl. Med*. 2020; 61: 311-318. doi:10.2967/jnumed.118.220665.
- [32] KENDI AT, HALFDANARSON TR, PACKARD A, DUNDAR A, SUBRAMANIAM RM. Therapy With ¹⁷⁷Lu-DOTATATE: clinical implementation and impact on care of patients with neuroendocrine tumors. *Review. Nucl. Med. and Mol. Imaging*. 2019; doi: [10.2214/AJR.19.21123](https://doi.org/10.2214/AJR.19.21123).
- [33] ALBERTI RAMÍREZ A, GARCÍA RODRÍGUEZ E, CRUZ ARENCIBIA J, MORÍN ZORRILLA J. Fósforo-32 e Itrio-90 como opciones en el tratamiento del dolor óseo metastásico. *Nucleus*. 2016; (60): 24-28.
- [34] SOWA-STASZCZAK A, et. al. Efficacy and safety of ⁹⁰Y-DOTATATE, therapy in neuroendocrine tumours. *Polish Journal of Endocrinology*. 2011; 62: 5.
- [35] CWIKLA JB, et. al. Efficacy of radionuclide treatment DOTATATE Y-90 in patients with progressive metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine carcinomas (GEP-NETs): a phase II study. *Annals of Oncology*. 2010; 21: 787-794.
- [36] SCHULTZ WA. *Molecular Biology of Human Cancers*. Springer Science + Business Media, Inc. 2005.
- [37] HICKS RJ, JACKSON P, KONG G, WARE RE, et. al. ⁶⁴Cu-SARTATE PET Imaging of patients with neuroendocrine tumors demonstrates high tumor uptake and retention, potentially allowing prospective dosimetry for peptide receptor radionuclide therapy. *J Nucl Med*. 2019; 60: 777-785. doi: 10.2967/jnumed.118.217745.
- [37] ClinicalTrials.gov [website] Identifier: NCT04023331. ⁶⁷Cu-SARTATE™ peptide receptor radionuclide therapy administered to pediatric patients with high-risk neuroblastoma. <https://www.smartpatients.com/trials/NCT04023331>. [access: August, 2020].

Recibido: 8 de junio de 2020

Aceptado: 23 de julio de 2020