

La imagen nuclear con anticuerpos monoclonales radiomarcados: viejas aplicaciones con nuevos enfoques

Anaís Prats Capote, René Leyva Montaña, Regla Caridad Atiés Pérez, Alejandro Perera Pintado.

Centro de Isótopos, Dirección de Investigaciones Clínicas.
Calle 34 No. 4501 e/ 45 y 47, Kohly, Playa, La Habana, Cuba. CP 11300.
anaís.prats@infomed.sld.cu; anyprats@gmail.com

Resumen

Los anticuerpos monoclonales marcados con radionucleidos fueron en sus inicios ampliamente empleados para el estudio de diversas enfermedades, fundamentalmente oncológicas mediante la inmunogammagrafía. Estos fueron poco a poco sustituidos por moléculas con mejores prestaciones como los péptidos y la ^{18}F -fluordesoxiglucosa (^{18}F -FDG). No obstante, en el presente siglo, la amplia introducción de la inmunoterapia produjo un cambio de paradigma en cuanto al empleo de los anticuerpos monoclonales radiomarcados para la adecuada selección y seguimiento de los pacientes a ser tratados con inmunoterapia, resurgiendo la inmunotomografía por emisión de fótón único (inmuno-SPECT), la inmunotomografía por emisión de positrones (inmuno-PET) y la imagen corregistrada con la tomografía axial computarizada (TAC), como modalidades de gran valor en el manejo del cáncer. El objetivo del presente trabajo fue brindar una panorámica acerca de la evolución de la imagen nuclear con anticuerpos monoclonales radiomarcados y sus principales aplicaciones en el tiempo, fundamentalmente en el estudio de los pacientes con cáncer.

Palabras clave: análisis radioinmunológico; antígenos; anticuerpos; tomografía de emisión computerizada de fótón único; tomografía computerizada con positron; anticuerpos monoclonales; radioinmunoescintigrafía

Nuclear imaging with radiolabeled monoclonal antibodies: old applications with new approaches

Abstract

In the beginning, radionuclide-labeled monoclonal antibodies were widely employed for the study of various diseases, mainly oncological, by immunoscintigraphy. They were gradually replaced by molecules with better performance such as peptides and ^{18}F -FDG. However, in the present century, the wide introduction of immunotherapy produced a paradigm shift in the use of radiolabeled monoclonal antibodies for the proper selection and follow-up of patients to be treated with immunotherapy, re-emerging of the immune-single photon emission tomography (immuno-SPECT), the immune-positron emission tomography (immuno-PET) and the co-registered image with computed tomography (CT) as imaging modalities of great value in the management of cancer. The aim of the present work was to provide an overview of the evolution of nuclear imaging with radiolabeled monoclonal antibodies and their main applications over the time, mainly in the study of patients with cancer.

Key words: radioimmunoassay; antigens; antibodies; single photon emission computed tomography; positron computed tomography; monoclonal antibodies; radioimmunoscintigraphy

Introducción

Gracias a su elevada sensibilidad y versatilidad, las imágenes con trazadores radiactivos constituyen una de las principales vías de estudio *in vivo* de procesos que ocurren a nivel molecular [1]. Desde fines del siglo xx, toma auge el empleo de los anticuerpos monoclonales (AcM) marcados con isótopos radiactivos para la visualización *in vivo*, de forma no invasiva, de las neoplasias malignas primarias, sus metástasis (incluso a distancia) y sus

recidivas, así como de otros tipos de lesiones no oncológicas, gracias a la elevada afinidad de estas biomoléculas por los antígenos de interés [2], actuando como “balas mágicas”, portadoras de los radionucleidos para formar una imagen nuclear a partir de su captación en los diferentes tejidos [3]. El objetivo de la aplicación de los anticuerpos monoclonales radiomarcados, señalado anteriormente, ha ido evolucionando con el tiempo, por lo que el presente trabajo está dirigido a brindar una panorámica acerca de la evolución de la imagen nuclear

con este tipo de radiofármaco y sus principales aplicaciones en el tiempo, fundamentalmente, en el estudio de los pacientes con cáncer.

Para una mejor percepción en los cambios de paradigma de la imagen nuclear con anticuerpos monoclonales radiomarcados se dividirá el análisis en dos períodos: el primero desde comprende la etapa desde inicios de los '80 del siglo pasado hasta el 2000, y una segunda etapa que se extiende hasta nuestros días.

I. Etapa inicial de las aplicaciones de los anticuerpos monoclonales radiomarcados en las imágenes de medicina nuclear (1980-2000)

Desde antes del descubrimiento de los anticuerpos monoclonales, ya se había sugerido el empleo de las inmunoglobulinas policlonales marcadas con isótopos radiactivos para el diagnóstico de tumores y sus metástasis [2, 4]. Por supuesto, con la obtención de los anticuerpos monoclonales (AcMs), que poseen mayor afinidad y especificidad por un determinado epítipo, esta opción adquirió una mayor significación [2].

Desde la década de los 80 del pasado siglo, aparecieron las primeras aplicaciones clínicas de los AcMs radiomarcados para el diagnóstico in vivo de diferentes patologías oncológicas mediante imágenes de Medicina Nuclear [5-7]. Dicha aplicación está determinada por factores tales como: las características del anticuerpo, la naturaleza del radionucleido y el tipo de marcación, las características de la lesión, la técnica de imagen empleada, entre otros [6].

Los primeros radionucleidos empleados en la marcación de anticuerpos fueron el ^{111}In , el ^{131}I y el ^{123}I [5, 6]. Tanto el ^{111}In , como el ^{131}I , presentan períodos de semidesintegración (2,81 días y 8,02 días, respectivamente) acordes a la vida media en sangre de las inmunoglobulinas G. Sin embargo, los anticuerpos radiomarcados con ^{111}In , tienen la desventaja de mostrar una menor sensibilidad para la detección de las metástasis hepáticas [7]. Además, debido a las características de la desintegración de este radionucleido, la dosis de radiación, que reciben los pacientes, es relativamente desfavorable [7]. Por su parte, el ^{131}I emite partículas β^- , que producen un aumento de la dosis de radiación en los pacientes y la energía de su radiación γ es elevada ($E_\gamma = 360 \text{ keV}$) para la detección eficiente por los sistemas SPECT convencionales, y se obtienen mala calidad en las imágenes, por lo cual no se usa, actualmente, en la inmunogammagrafía [7].

Posteriormente, comenzaron a utilizarse los anticuerpos marcados con tecnecio-99m. Este radionucleido fue considerado el de elección por diferentes autores [7], ya que resultaba más atractivo en cuanto a costo, disponibilidad y la baja dosis de radiación al paciente. Es un emisor γ puro monofotónico ($E_\gamma = 140 \text{ keV}$), para el cual la eficiencia de detección de la cámara gamma es máxima [8]. Sin embargo, su corto período de semidesintegración ($T_{1/2} = 6,02 \text{ h}$) constituye una desventaja, debido a la cinética tan lenta que presentan las inmunoglobulinas en el organismo [8]. Con el fin de paliar esta situación se propuso el método de los tres pasos, que aprovecha la avidéz del sistema avidina-biotina: en un

primer paso se inyecta por vía endovenosa el AcM específico biotinilado; al día siguiente (una vez disminuida la concentración del anticuerpo en sangre), se administra estreptavidina y 18-24 h después, como tercer paso, se inyecta la biotina radiomarcada [4, 5], que muestra una cinética rápida en el organismo, permitiendo que, en un tiempo breve, se puedan adquirir las imágenes con un contraste (relación lesión/fondo) superior a la de los estudios convencionales con anticuerpos con menor dosis de radiación al paciente. Este método no ha alcanzado una gran difusión debido a la complejidad en su ejecución y la cantidad de veces que el paciente debe asistir al servicio de medicina nuclear para completar su estudio.

De forma general, la inmunogammagrafía mostró una adecuada capacidad para la detección de diferentes tumores malignos, tales como: neoplasias colorrectales y anales (sensibilidad: 79-95%, especificidad: 78-100% y exactitud diagnóstica: 81-97%) [6, 7, 9], de ovarios (sensibilidad: 78-100%, especificidad: 80-84% y exactitud diagnóstica: 77-91%) [7, 10] y melanoma (sensibilidad por paciente: 79%, especificidad promedio: 96% y exactitud diagnóstica: 84%) [7]. Las imágenes con AcMs radiomarcados permitieron visualizar tumores primarios, recidivas y metástasis, no detectadas por otras técnicas, como la tomografía axial computarizada (TAC) y el ultrasonido [9, 11].

En un ensayo clínico abarcador con el anticuerpo monoclonal murino ior egf/r3, con afinidad por el receptor del factor de crecimiento epidérmico humano, en el cual se incluyeron 148 pacientes con neoplasias malignas de origen epitelial, se obtuvo una sensibilidad por localizaciones del tumor primario del 100% para cerebro, 90% para tracto gastrointestinal, 89% para cabeza y cuello, 84% en pulmón y 79% en carcinomas de mamas [12]. De forma general, en el estudio se obtuvo: 84.1% de sensibilidad, 100% de especificidad, 86.5% de exactitud diagnóstica, 100% de valor predictivo positivo y 52.4% de valor predictivo negativo, lo cual permitió concluir que la inmunocentelleografía con $^{99\text{mTc}}$ -ior egf/r3 resultaba una herramienta útil para el estudio del cáncer de origen epitelial [12].

También se reportaron aplicaciones importantes de los anticuerpos monoclonales en la detección de infecciones [13], trombos [14], artritis reumatoide [15], en el estudio del rechazo agudo a trasplantes [16], entre otras.

En muchos casos, el estudio inmunogammagráfico debía repetirse cada cierto período de tiempo, con el objetivo de dar seguimiento clínico al paciente y lograr el impacto deseado en el manejo de su enfermedad [6]. Sin embargo, el origen murino de los primeros anticuerpos monoclonales impuso serias limitaciones para aplicaciones *in vivo* por la aparición de una respuesta inmune dirigida contra los mismos (HAMA: *human anti-mouse antibodies*) en, aproximadamente, el 80-90% de los pacientes [6]. Esta situación mejoró al emplearse variantes menos inmunogénicas y más seguras, como los anticuerpos monoclonales quiméricos, humanizados y humanos [2]. Un ejemplo de ello lo constituye el

desarrollo del AcM nimotuzumab por el Centro de Inmunología Molecular, La Habana, Cuba, mediante la humanización de la variante murina *h* egf/r3 por complementariedad de la región determinante en un marco humano por ingeniería genética, lo que ha permitido disminuir la respuesta HAMA y mejorar las funciones efectoras de la inmunoglobulina resultante, sin afectar la afinidad y especificidad por el receptor del factor de crecimiento epidérmico, lo cual ha permitido mantener similares resultados de la inmunogammagrafía con el ^{99m}Tc -nimotuzumab en pacientes con tumores de origen epitelial [17].

El impacto de los anticuerpos monoclonales durante esta etapa inicial fue tal, que una década después del desarrollo de la técnica para la obtención de los mismos, se habían ejecutado más de 110 ensayos clínicos con estas biomoléculas marcadas con diferentes isótopos radiactivos, muchos de ellos con fines de diagnóstico [11]. Desde fines del siglo xx, quedó establecido que la inmunogammagrafía era un método de imagen nuclear efectivo, que ofrecía beneficios en el manejo del paciente oncológico, sobre todo para la detección del tumor primario, cuando existía sospecha clínica, pero no se localizaba la lesión por ninguna otra técnica de imagen; la diseminación de las neoplasias hacia otros órganos y tejidos; y la detección temprana de recurrencia local [18].

Sin embargo, la inmunocentelleografía, a pesar de haber tenido unos años de auge en sus aplicaciones clínicas con resultados muy alentadores, no llegó a convertirse en una técnica rutinaria en la práctica médica. Esto pudo estar influenciado por diferentes causas, entre las que se pueden mencionar las siguientes:

- El elevado fondo, la captación inespecífica que podía producirse en determinados órganos y tejidos y la pobre penetración en el tumor (alrededor del 1-2% de la dosis administrada) de las inmunoglobulinas, hacía difícil de interpretar las complejas imágenes que se obtenían, por lo que se requería de personal bien capacitado [6, 19].
- Necesidad de los pacientes de acudir en más de una ocasión al servicio de medicina nuclear para realizarse un estudio inmunogammagráfico completo, ya que la cinética lenta de los anticuerpos en el organismo imponía que las imágenes tardías resultaban las más útiles para el diagnóstico, al tener mejor relación lesión/fondo [4, 20, 21].
- El extraordinario éxito de la 2-flúor-dexosiglucosa marcada con ^{18}F (^{18}F -FDG) en el estudio de los pacientes con cáncer [14, 19].
- La aparición de nuevas moléculas peptídicas, que ofrecían múltiples ventajas, ya que eran pequeñas, menos inmunogénicas, con gran variedad en sus diseños, más baratas de producir, con una farmacocinética adecuada para la realización de imágenes de medicina nuclear [3, 22].
- La industria farmacéutica, a nivel internacional, ha favorecido el desarrollo de productos no radiactivos [23].

De lo escrito anteriormente, se puede concluir que en los albores del siglo xxi quedaron establecidas las ventajas y desventajas de la aplicación de las imágenes de medicina nuclear con AcMs marcados para el manejo de diferentes patologías, sobre todo oncológicas y, por lo general, las inmunoglobulinas fueron sustituidas por moléculas peptídicas más pequeñas para el estudio *in vivo* de la expresión de determinados receptores en los tejidos malignos. Solo muy escasos radiofármacos basados en anticuerpos monoclonales fueron registrados por las principales agencias regulatorias internacionales de medicamentos para uso clínico; por ejemplo, la agencia regulatoria de EE.UU. solo tenía aprobados cinco anticuerpos monoclonales para el diagnóstico a inicios del presente milenio [20].

II. Aplicaciones de la imagen nuclear con anticuerpos monoclonales marcados en el siglo xxi

En los últimos años, la inmunoterapia del cáncer, tanto pasiva, como activa, se ha ido consolidando como una modalidad terapéutica de gran importancia [20, 24]. En consonancia con esto, se ha visto un incremento acelerado de la cantidad de medicamentos basados en AcMs, así como éstos conjugados con otras drogas o con radionucleidos, que han sido aprobados por las agencias regulatorias de Estados Unidos y Europa, para el tratamiento de las neoplasias malignas; de 21 en 2007 [20], se disparó a 50 en 2013 [25] y a más de 76 en la actualidad [24, 25].

Como las neoplasias presentan una heterogeneidad intratumoral y una heterogeneidad fenotípica y genotípica [27], no todos los pacientes respondían adecuadamente a la inmunoterapia, lo cual constituyó, desde sus inicios, una limitación de esta modalidad terapéutica [2]. Al ser altamente costosa y no exenta de efectos colaterales, se imponía la necesidad de seleccionar de forma adecuada aquellos casos, que realmente podrían ser beneficiados con su aplicación y monitorear la respuesta a esta terapéutica. Esto conllevó a un enfoque personalizado en la aplicación de la inmunoterapia, concepto que ha venido evolucionando rápidamente como paradigma dentro de la medicina moderna, en lo cual la oncología ha sido pionera [28].

Hoy día, el estudio de las muestras de biopsia constituye el método de referencia para conocer el fenotipo de un tumor y estimar la expresión de determinados blancos moleculares, lo que permite seleccionar mejor a los pacientes con mayor probabilidad de responder a la inmunoterapia [28]. No obstante, este es un procedimiento invasivo, que no debe ser empleado como método de evolución clínica y no siempre el tejido tumoral se encuentra accesible [27]. A estas limitaciones se suma la heterogeneidad que muestra el tejido neoplásico, así como que las metástasis y recidivas no necesariamente expresan los mismos receptores que la lesión primaria [29]. Las imágenes funcionales con anticuerpos monoclonales radiomarcados, por su parte, brindan la posibilidad de evaluar *in vivo*, en todo el cuerpo, de forma no invasiva, la expresión de los recep-

tores de interés, que serían tomados como blancos para la inmunoterapia, lo cual permite dirigir mejor el tratamiento personalizado y el seguimiento de los pacientes con diferentes patologías, fundamentalmente oncológicas [2, 30, 31], por lo que los radiofármacos basados en anticuerpos monoclonales pasaron a ser considerados como agentes teranósticos de interés [2]. Esto permite un resurgir de la inmunocentelleografía, con un nuevo enfoque: como una técnica de imagen de gran importancia para el correcto manejo de los pacientes candidatos a la inmunoterapia y la radioinmunoterapia [30, 31]. A partir de la aparición de los sistemas SPECT/CT en 1999, la imagen híbrida con anticuerpos monoclonales radiomarcados permitió mejorar la sensibilidad y la especificidad de los estudios, a la vez que acortaba los tiempos de adquisición y brindaba la posibilidad de corregir mejor la atenuación de la radiación en los tejidos [32].

Un salto importante en la aplicación de la imagen nuclear para la selección de los pacientes candidatos a la inmunoterapia o la radioinmunoterapia (RIT), así como para el seguimiento clínico de los mismos, fue la introducción de la inmunotomografía por emisión de positrones (inmuno-PET) [21]. Esta técnica combina la alta resolución espacial y facilidad de cuantificación de la tomografía por emisión de positrones (PET), con la elevada especificidad y sensibilidad de los anticuerpos [19], permite alcanzar una resolución de alrededor de 8 mm, muy superior a la de la tomografía por emisión de fótón único (SPECT), lo cual posibilita una mejor definición del tumor, sobre todo de las lesiones pequeñas, que pudieran ser no detectadas mediante la inmunocentelleografía y brinda una información cuantitativa más precisa [1, 3, 27]. Los radionucleidos empleados en el inmuno-PET deben ser emisores de positrones con un período de semidesintegración acorde con el tiempo de aclaramiento plasmático de las inmunoglobulinas o sus fragmentos [20, 26, 27]; deben estar disponibles en el mercado a precios adecuados y permitir la conjugación con la biomolécula de forma sencilla, eficiente y estable [20]. Otro aspecto importante a tener en cuenta es la energía máxima del positrón, en la medida que sea mayor, es menor la resolución intrínseca de la imagen [21]. La existencia concomitante de otras emisiones ejerce un efecto negativo en la dosis adicional de radiación que reciben los pacientes [33]. De esta forma, para la marcación de los anticuerpos monoclonales, se han empleado, por ejemplo, radioisótopos como el ^{89}Zr ($T_{1/2} = 78.42$ h) y el ^{124}I ($T_{1/2} = 100.3$ h); aunque recientemente, también se han valorado otros como el ^{64}Cu ($T_{1/2} = 12.7$ h), el ^{86}Y ($T_{1/2} = 14.7$ h), el ^{73}Se ($T_{1/2} = 7.1$ h) y el ^{76}Br ($T_{1/2} = 16.1$ h) [21, 26, 34].

Como la marcación de las inmunoglobulinas y sus fragmentos con ^{124}I resultaba sencilla de realizar, y las imágenes con las mismas representaban un buen método para seleccionar y seguir a los pacientes que iban a ser sometidos a radioinmunoterapia con anticuerpos marcados con ^{131}I , el inmuno-PET con las biomoléculas radiomarcadas con ^{124}I se ha aplicado con resultados satisfactorios, al estudio de diferentes neoplasias [35].

No obstante, los mayores inconvenientes de este radioisótopo están relacionados con: la alta energía del positrón emitido, lo cual reduce la resolución espacial de las imágenes y puede afectar la cuantificación a partir de estas [19, 36, 37] y la menor estabilidad de los radioinmunoconjugados, debido a al proceso de dehalogenación [19, 36, 37]. Este radionucleido, además, es muy costoso; aunque el incremento de su disponibilidad hizo renacer el interés por el mismo [35].

De forma general, las moléculas marcadas con radiometales muestran mayor estabilidad y una mejor relación lesión/fondo [38]. De esta forma, gracias a sus características físicas, su disponibilidad en el mercado, su elevada pureza radioquímica y los elevados rendimientos y estabilidad de las marcaciones, el ^{89}Zr se ha convertido en uno de los más populares [36, 37]. Gracias a la baja energía máxima de los positrones emitidos por el ^{89}Zr ($E_{\beta\text{max}} = 902$ keV, 22.8%), la resolución espacial de sus imágenes es comparable con las obtenidas con ^{18}F [36]. No obstante, la energía de la radiación gamma que emite ($E_{\gamma} = 909$ keV) pudiera ser considerada como una limitante, tanto desde el punto de vista de seguridad radiológica de los operarios, como de la dosis de radiación adicional de cuerpo entero que reciben los pacientes [33].

El empleo de anticuerpos monoclonales marcados con ^{89}Zr ha permitido el estudio de neoplasias malignas y sus metástasis en diferentes localizaciones: próstata [21, 39], cabeza y cuello [40], mamas [29], pulmón [41]. La aplicación del inmuno-PET con ^{89}Zr para la selección de los pacientes previo a la aplicación de la inmunoterapia ha resultado relevante [42]. Se encontró una correlación positiva entre la acumulación del AcM marcado con ^{89}Zr en el tumor, el tiempo libre de progresión de la enfermedad y la sobrevida global del paciente para el caso del ^{89}Zr -bevacizumab en cáncer de pulmón de células pequeñas [41] y el ^{89}Zr -cetuximab en el carcinoma colorrectal avanzado [43]. Otros autores señalan la relevancia del inmuno-PET con ^{89}Zr -trastuzumab combinado con la imagen temprana de ^{18}F -FDG para predecir la respuesta a la inmunoterapia en el cáncer de mamas dirigida al receptor HER2 [29].

A pesar de los resultados publicados, aún la introducción de los anticuerpos marcados con zirconio-89 está limitada a los ensayos clínicos [33].

El cobre-64 es otro de los radiometales más empleados para la marcación de los anticuerpos monoclonales y sus fragmentos [44].

Varios autores han reportado la aplicación del inmuno-PET con el anticuerpo monoclonal trastuzumab radiomarcado con ^{64}Cu para el estudio in vivo de la expresión del receptor HER2, con resultados satisfactorios, en pacientes con neoplasias de mamas, lo que ha permitido una mejor selección de los candidatos a la inmunoterapia [45, 46]. Sasada y colaboradores reportaron valores de sensibilidad, especificidad y exactitud diagnóstica de 83.3 %, 88.2 % y 85.7 %, respectivamente [45]. Resultados similares se han reportado para el anticuerpo anti-EGFr cetuximab para el estudio con inmuno-PET de tumores malignos de origen epitelial [2].

El ^{89}Zr y el ^{64}Cu , en conjunto, agrupan la mayor cantidad de investigaciones en inmuno-PET a nivel internacional. No obstante, existen reportes de estudios en animales de experimentación, que señalan la diferencia en la biodistribución de los anticuerpos marcados con ambos radioisótopos: los radioinmunoconjugados de ^{64}Cu muestran una mejor relación tumor/fondo, mientras que los marcados con ^{89}Zr mostraron un acúmulo superior del radionucleido en tejido óseo, lo cual pudiera deberse a una menor estabilidad del complejo que forma este radiometal [47]. Aunque el recambio óseo es menor en humanos adultos que en modelos de roedores, estudios recientes han reportado alto nivel de falsos positivos sospechosos de ser focos ávidos por el ^{89}Zr -trastuzumab en pacientes con cáncer de mamas debido a la transquelación de este radionucleido [48]. Todo lo anteriormente planteado ha sido un acicate para el desarrollo de nuevos quelantes bifuncionales capaces de coordinar con mayor estabilidad a este radiometal [49].

Aunque la aplicación de las imágenes de inmuno-PET aún está en fase investigativa y cuenta con una estadística limitada de pacientes [2], es reconocida su potencialidad real para predecir la respuesta a la terapia contra blancos moleculares [21]. Sin embargo, el inmuno-PET es una técnica que tiene altos costos asociados, por lo que la inmunotomografía por emisión de fótón único (inmuno-SPECT) puede brindar una alternativa válida para la selección de los pacientes candidatos a la inmunoterapia y la radioinmunoterapia [2, 30, 31, 50].

La imagen nuclear con anticuerpos marcados ha jugado un papel indiscutible en la planificación de la radioinmunoterapia (RIT). Ésta permite obtener información sobre la presencia de receptores en el tumor, estimar la farmacocinética del radioinmunoconjugado y, de esta forma, las dosis de radiación en órganos blancos críticos antes de la realización de la RIT con el mismo anticuerpo marcado con otros isótopos emisores de partículas [21, 26]. Durante un tiempo, se empleó el ^{111}In como par teranóstico del ^{90}Y o el ^{177}Lu [2, 26], teniendo en cuenta las similitudes en el comportamiento químico de los cationes trivalentes de dichos radiometales, pero en los últimos años, ha sido desplazado al documentarse diferencias en el radio iónico de estos elementos, en la química de coordinación y en la dinámica en solución, lo que produce que la biodistribución de las biomoléculas marcadas con estos radionucleidos no sea exactamente igual [34].

Otros pares teranósticos que se han propuesto empleando el inmuno-SPECT son: $^{123}\text{I}/^{131}\text{I}$ y $^{99\text{m}}\text{Tc}/^{188}\text{Re}$ (^{186}Re) [18, 50], mientras que para el inmuno-PET se han considerado pares teranósticos al $^{124}\text{I}/^{131}\text{I}$, $^{86}\text{Y}/^{90}\text{Y}$, $^{64}\text{Cu}/^{67}\text{Cu}$, $^{44}\text{Sc}/^{47}\text{Sc}$ [33]. También se han reportado los siguientes: $^{94\text{m}}\text{Tc}/^{186}\text{Re}$, $^{94\text{m}}\text{Tc}/^{188}\text{Re}$, $^{76}\text{Br}/^{131}\text{I}$ y $^{89}\text{Zr}/^{90}\text{Y}$ [26].

Conclusiones

La imagen nuclear molecular con anticuerpos marcados puede contribuir significativamente a la personali-

zación de la inmunoterapia y la radioinmunoterapia, permitiendo una mejor selección de los pacientes, así como su seguimiento. El inmuno-PET es una herramienta poderosa, debido a los beneficios que brinda en la mejor visualización de lesiones, sobre todo pequeñas, y la cuantificación de las imágenes. El SPECT, a pesar de tener menor resolución espacial, puede brindar una alternativa teranóstica importante en aquellos lugares, donde aún no exista tecnología PET. La multimodalidad ha potenciado las aplicaciones de los radioinmunoconjugados en la medicina moderna.

Referencias bibliográficas

- [1] WU M, SHU J. Multimodal molecular imaging: current status and future directions. *Contrast Media Mol Imaging*. 2018; 1382183. doi: 10.1155/2018/1382183. eCollection 2018.
- [2] FLEUREN EDG, VERSLEIJEN-JONKERS YMH, HESKAMP S, VAN HERPEN CML, et al. Theranostic applications of antibodies in oncology. *Molecular Oncology*. 2014; 8(4): 799-812.
- [3] KHALIL MM, TREMOLEDA JL, BAYOMY TB, GSELL W. Molecular SPECT imaging: an overview. *International Journal of Molecular Imaging*. 2011; Article ID 796025. <https://doi.org/10.1155/2011/796025>.
- [4] BAILLY C, BODET-MILIN C, ROUSSEAU C, FAIVRE-CHAUVET A, et. al. Pretargeting for imaging and therapy in oncological nuclear medicine. *EJNMMI Radiopharm Chem*. 2017; 2(1): 6. <https://doi.org/10.1186/s41181-017-0026-8>.
- [5] CHATAL JF, PELTIER P, BARDIES M, CHÉTANNEAU A, et. al. Does immunoscintigraphy serve clinical needs effectively? Is there a future for radioimmunotherapy? *Eur J Nucl Med*. 1992; 19(3): 205-213.
- [6] BISCHOF DELALOYE A, DELALOYE B. Radiolabelled monoclonal antibodies in tumour imaging and therapy: out of fashion? *Eur J Nucl Med*. 1995; 22(6): 571-580.
- [7] BISCHOF DELALOYE A, DELALOYE B. Tumor imaging with monoclonal antibodies. *Semin Nucl Med*. 1995; 25(2): 144-164.
- [8] HNATOWICH DJ. Is Technetium-99m the radioisotope of choice for radioimmunoscintigraphy? *J Nucl Biol Med*. 1994; 38 (4 Suppl 1): 22-32.
- [9] RAMOS M, PERERA A, RODRÍGUEZ N, OLIVA JP, et. al. Diagnostic efficacy and safety of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -labeled monoclonal antibody ior c5 in patients with colorectal and anal carcinomas. Final report clinical trial Phase I/II. *Cancer Biology & Therapy*. 2007; 6(1): 22-29.
- [10] SOLANO ME, PERERA A, BATISTA JF, CANDEBAT Z, 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.
- [11] LARSON SM. Radioimmunology. Imaging and therapy. *Cancer*. 1991; 67(4 Suppl): 1253-1260.
- [12] RAMOS M, RODRÍGUEZ N, OLIVA JP, IZNAGA N, et. al. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -labeled anti-human epidermal growth factor receptor antibody (ior egf/r3) in patients with tumor of epithelial origin: Part III. Clinical trials safety and diagnostic efficacy. *J. Nucl. Med*. 1999; 40(5): 768-775.
- [13] MELLER J, LIERSCH T, OEZERDEN MM, SAHLMANN CO, et. al. Targeting NCA-95 and other granulocyte antigens and receptors with radiolabeled monoclonal antibodies (Mabs). *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2010; 54(6): 582-598.
- [14] 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: 574-581.
- [15] KINNE R W, EMMRICH F, FREESMEYER M. Clinical impact of radiolabeled anti-CD4 antibodies in the diagnosis of rheumatoid arthritis. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2010; 54(6): 629-638.
- [16] ZAYAS F, FRAXEDAS R, REYES L, PERERA A, et. al. Evaluación del $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ior t3 como radiotrazador del rechazo agudo del trasplante renal. *Rev Esp Med Nucl*. 1997; 16(5): 329-330.
- [17] TORRES LA, PERERA A, BATISTA JF, HERNÁNDEZ A, et. al. Phase I/II clinical trial of the humanized anti-EGF-r monoclonal anti-

- body h-R3 labelled with ^{99m}Tc in patients with tumour of epithelial origin. *Nucl Med Commun*. 2005; 26(12):1049-1057.
- [18] PEÑA Y, PERERA A, BATISTA JF. Immunoscintigraphy and radioimmunotherapy in cuba: experiences with labeled monoclonal antibodies for cancer diagnosis and treatment (1993-2013). *ME-DICC Review*. 2014; 16 (3-4): 55-60.
- [19] KAUR S, VENKATARAMAN G, JAIN M, SENAPATI S, et. al. Recent trends in antibody-based oncologic imaging. *Cancer Lett*. 2012; 315(2): 97-111.
- [20] VAN DONGEN GAMS, VISSER GWM, LUB DE HOOGE MN, DE VRIES EG, et. al. Immuno-PET: a navigator in monoclonal antibody development and applications. *Oncologist*. 2007; 12(12): 1379-1389.
- [21] BAILLY C, CLÉRY PF, FAIVRE A, BOURGEOIS M, et. al. Immuno-PET for clinical theranostic approaches. *Int. J. Mol. Sci*. 2017; 18(1): 57-68.
- [22] TORNESELLO AL, BUONAGURO L, TORNESELLO ML, BUONAGURO FM. New insights in the design of bioactive peptides and chelating agents for imaging and therapy in oncology. *Molecules*. 2017; 22(8): 1282.
- [23] THOMAS A, TEICHER BA, HASSAN R. Antibody-drug conjugates for cancer therapy. *Lancet Oncol*. 2016; 17(6): e254-e262.
- [24] HOLLINGSWORTH RE, JANSEN K. Turning the corner on therapeutic cancer vaccines. *NPJ Vaccines*. 2019; 4: 7. <https://doi.org/10.1038/s41541-019-0103-y> eCollection 2019.
- [25] LAMBERTS LE, WILLIAMS SP, TERWISSCHA VAN SCHELTINGA AGT, LUBDE HOOGE MN, et. al. Antibody positron emission tomography imaging in anticancer drug development. *J Clin Oncol*. 2015; 33(13): 1491-1504.
- [26] ALUICIO E, ELLISON PA, BARNHART TE, CAI W, et. al. PET radiometals for antibody labeling. *J Labelled Comp Radiopharm*. 2018; 61(9): 636-651.
- [27] KRAEBER F, BAILLY C, CHÉREL M, CHATAL JF. ImmunoPET to help stratify patients for targeted therapies and to improve drug development. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016; 43(12): 2166-2168.
- [28] KUTOVA OM, GURYEV EL, SOKOLOVA EA, ALZEIBAK R, et. al. Targeted delivery to tumors: multidirectional strategies to improve treatment efficiency. *Cancers*. 2019; 11(1): 68.
- [29] GEBHART G, LAMBERTS LE, WIMANA Z, GARCIA C, et. al. Molecular imaging as a tool to investigate heterogeneity of advanced HER2-positive breast cancer and to predict patient outcome under trastuzumab emtansine (T-DM1): The ZEPHIR trial. *Ann. Oncol*. 2016; 27(4): 619-624.
- [30] PEÑA Y, CROMBET T, BATISTA JF, PRATS A, et. al. Immunoscintigraphy with ^{99m}Tc -Nimotuzumab for planning immunotherapy in patients with bone metastases due to prostate cancer. *Clin Nucl Med*. 2016; 41(3): 244-246.
- [31] PEÑA Y, CROMBET T, VERGARA A, BATISTA JF, et. al. Immunoscintigraphy with ^{99m}Tc -14F7 and ^{99m}Tc -Nimotuzumab in patients with non-small cell lung cancer. *Trends Cancer Res Chemother*. 2018; 1(2): 1-2.
- [32] PERERA A, TORRES LA, VERGARA A, BATISTA JF, et. al. SPECT/CT: principales aplicaciones en la medicina nuclear. *Nucleus*. 2017; (62): 2-9.
- [33] ZHANG Y, HAO H, WEIBO C. PET tracers based on Zirconium-89. *Curr Radiopharm*. 2011; 4(2): 131-9.
- [34] RÖSCH F, HERZOG H, QAIM SM. The beginning and development of the theranostic approach in nuclear medicine, as exemplified by the radionuclide pair ^{86}Y and ^{90}Y . *Pharmaceuticals* 2017; 10(2): 56.
- [35] DIVGI CR, UZZO RG, GATSONIS C, BARTZ R, et. al. Positron emission tomography/computed tomography identification of clear cell renal cell carcinoma: Results from the REDECT trial. *J. Clin. Oncol*. 2013; 31(2): 187-194.
- [36] MENDLER CT, GEHRING T, WESTER HJ, SCHWAIGER M, et. al. ^{89}Zr -labeled versus ^{124}I -labeled αHER2 fab with optimized plasma half-life for high-contrast tumor imaging in vivo. *J. Nucl. Med*. 2015; 56(7): 1112-1118.
- [37] BHATT NB, PANDYA DN, WADAS TJ. Recent advances in Zirconium-89 chelator development. *Molecules* 2018; 23(3): 638. <https://doi.org/10.3390/molecules23030638>.
- [38] LIU S. Bifunctional coupling agents for radiolabeling of biomolecules and target-specific delivery of metallic radionuclides. *Adv Drug Deliv Rev*. 2008; 60(12): 1347-1370.
- [39] OSBORNE JR, GREEN DA, SPRATT DE, LYASHCHENKO S, et. al. A prospective pilot study of ^{89}Zr -J591/prostate specific membrane antigen positron emission tomography in men with localized prostate cancer undergoing radical prostatectomy. *J. Urol*. 2014; 191(5): 1439-1445.
- [40] BORJESSON PK, JAUW YW, BOELLAARD R, DE BREE R, et. al. Performance of immuno-positron emission tomography with zirconium-89-labeled chimeric monoclonal antibody U36 in the detection of lymph node metastases in head and neck cancer patients. *Clin Cancer Res*. 2006; 12(7 Pt 1): 2133-2140.
- [41] BAHCE I, HUISMAN MC, VERWER EE, OOIJEVAAR R, et. al. Pilot study of ^{89}Zr -bevacizumab positron emission tomography in patients with advanced non-small cell lung cancer. *EJNMMI Res*. 2014; 4(1): 35. <https://doi.org/10.1186/s13550-014-0035-5>
- [42] ZALUTSKY MR. Potential of immuno-positron emission tomography for tumor imaging and immunotherapy planning. *Clin Cancer Res*. 2006; 12(7 Pt 1): 1958-1960.
- [43] MENKE CW, GOOTJES EC, HUISMAN MC, VUGTS DJ, et. al. ^{89}Zr -cetuximab PET imaging in patients with advanced colorectal cancer. *Oncotarget*. 2015; 6(30): 30384-30393.
- [44] FOLLACCHIO GA, DE FEO MS, MONTELEONE F, DE VINCENTIS G, et. al. Radiopharmaceuticals labelled with copper radionuclides: Clinical results in human beings. *Curr. Radiopharm*. 2018; 11(1): 22-23.
- [45] SASADA S, KURIHARA H, KINOSHITA T, YOSHIDA M, et. al. ^{64}Cu -DOTA-Trastuzumab PET imaging for HER2-specific primary lesions of breast cancer. *Ann Oncol*. 2017; 28(8): 2028-2029.
- [46] MORTIMER JE, BADING JR, PARK JM, FRANKEL PH, et. al. Tumor uptake of ^{64}Cu -DOTA-trastuzumab in patients with metastatic breast cancer. *J Nucl Med*. 2018; 59(1): 38-43.
- [47] BAILLY C, GOUARD S, GUÉRARD F, CHALOPIN B, et. al. What is the best radionuclide for Immuno-PET of multiple myeloma? A comparison study between ^{89}Zr - and ^{64}Cu -labeled Anti-CD138 in a preclinical syngeneic model. *Int. J. Mol. Sci*. 2019; 20(10): 2564.
- [48] ULANER GA, HYMAN DM, LYASHCHENKO SK, LEWIS JS, et. al. ^{89}Zr -Trastuzumab PET/CT for detection of human epidermal growth factor receptor 2-positive metastases in patients with human epidermal growth factor receptor 2-negative primary breast cancer. *Clin Nucl Med*. 2017; 42(12): 912-917.
- [49] BERG E, GILL H, MARIK J, OGASAWARA A, WILLIAMS S, et. al. Total-body PET and highly stable chelators together enable meaningful ^{89}Zr -antibody-PET studies up to 30 days postinjection. *J Nucl Med*. 2020; 61(3): 453-460.
- [50] TORRES LA, COCA MA, BATISTA JF, CASACÓ A, et. al. Biodistribution and internal dosimetry of the ^{188}Re -labelled humanized monoclonal antibody anti-epidermal growth factor receptor, nimotuzumab, in the locoregional treatment of malignant gliomas. *Nucl Med Commun*. 2008; 29(1): 66-75.

Recibido: 16 de junio de 2020

Aceptado: 23 de julio de 2020