

Radiactividad: una herramienta útil para detectar y tratar cánceres en medicina nuclear



Contrario a lo que muchas veces se cree, el uso terapéutico de la radiactividad representa una importante herramienta para la salud, especialmente en enfermedades cada vez más frecuentes en las sociedades modernas, como el cáncer.

Laura Meléndez Alafort

INTRODUCCIÓN

La medicina nuclear es un área que utiliza cantidades muy pequeñas de radiofármacos (moléculas que contienen un átomo radiactivo, o radioisótopo), para examinar la función y estructura de un órgano o tratar algunas enfermedades. Los procedimientos de la medicina nuclear se destacan por ser considerados como procedimientos no invasivos que virtualmente no causan reacciones adversas o alérgicas.

Aun cuando esta rama de la medicina es relativamente nueva, ha tenido un rápido desarrollo y un gran impacto, ya que además de mostrar la forma del órgano estudiado, es capaz de proporcionar información acerca del funcionamiento del mismo.

El médico francés Henri Danlos fue el primero en utilizar el radio, un elemento radiac-

tivo natural, con fines médicos en 1901, para tratar una lesión de tuberculosis en la piel. Aun cuando sus resultados no fueron exitosos, alentaron a otros investigadores como Irene Curie, Frederic Joliot, George Hevesy y Josep Hamilton a producir los primeros radioisótopos artificiales y aplicarlos en pacientes con fines terapéuticos, comenzando así con lo que se llamó “medicina atómica”. Sin embargo, fue hasta la década de los cincuenta que realmente se propició el crecimiento de esta ciencia, con el desarrollo de la gammacámara (un equipo capaz de detectar la radiación emitida desde dentro del organismo y trasformarla en imágenes), de los reactores nucleares y los ciclotrones (dispositivos capaces de producir una extensa variedad de nuevos radioisótopos a gran escala).

Hacia principios de la década de los sesenta se hizo evidente que la mayor parte de las radiaciones proviene del núcleo del átomo, por lo que para ser más específica, la medicina atómica cambió su nombre por el de medicina nuclear. Para entonces se dejaron de usar los radioisótopos en forma de sales, y comenzaron a usarse los llamados radiofármacos de primera generación, que consistían en complejos simples *marcados* con

radioisótopos, y que eran desarrollados en forma relativamente fácil, sin que fuera necesario un amplio conocimiento de su estructura química.

La *marcación* es el procedimiento necesario para unir un radioisótopo a una molécula. Como ejemplos de moléculas marcadas tenemos las *micelas coloidales* (glóbulos de moléculas de tipo grasoso) radiomarcadas, que se han usado en medicina nuclear desde los sesenta para visualizar el hígado, el bazo y la médula ósea. Como estos órganos contienen células encargadas de eliminar partículas extrañas de la circulación, atrapan a las micelas coloidales y las almacenan, haciendo posible la obtención de imágenes anatómicas de estos órganos. Otros ejemplos son el hipurán-yodo-131, usado para estudios renales, por ser excretado por los riñones rápidamente, y los agregados de albúmina marcados con tecnecio 99 metaestable, que proporcionan imágenes del pulmón al ser atrapados en los capilares pulmonares.

Con el paso del tiempo se descubrió que la estructura química de una molécula define la función que tendrá dentro del organismo; entonces se desarrolló la segunda generación de radiofármacos. El diseño de un nuevo radiofármaco prácticamente se debió al trabajo conjunto de químicos y radiofarmacéuticos, partiendo de la estructura química de una sustancia cuya función dentro del organismo estuviera bien caracterizada, y a la que se le hacían pequeñas modificaciones con el fin de poderla marcar con radioisótopos. Durante esta etapa se reconoce que la acción de los radiofármacos está íntimamente ligada a tres características moleculares:

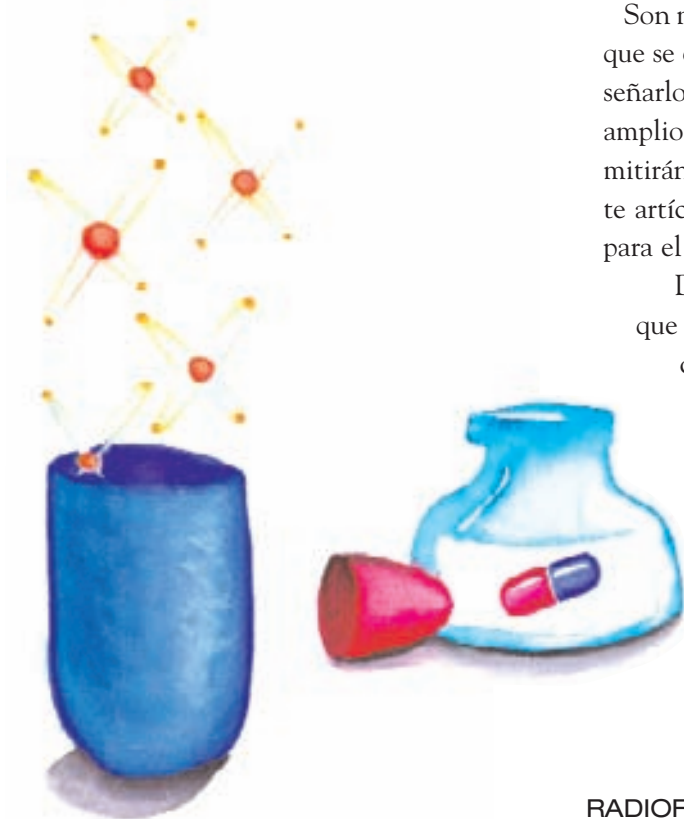
- 1) *Estéricas*, es decir, el tamaño y la forma determinan la distribución y localización del radiofármaco en el organismo.
- 2) *Electrónica*: la carga total del complejo determina su comportamiento en el organismo, así como su grado de unión a las proteínas de la sangre. Mientras mayor sea su unión, mayor tiempo permanecerá en la sangre y tardará más en concentrarse en el órgano que se desea.
- 3) *Lipofílica*: la lipofilia, o grado de solubilidad en lípidos (grasas), determina la biodistribución, la acumulación en algunos órganos y la forma en que se excreta el radiofármaco del organismo.

Por todo ello, la función de todos estos nuevos agentes dependía mucho más de su estructura química.

En los últimos veinte años la investigación médica se ha propuesto proyectos más ambiciosos, dirigidos hacia las células y moléculas, dando lugar al nacimiento de la tercera generación de radiofármacos. Esto hizo que la medicina nuclear cambiara nuevamente su nombre por el de medicina nuclear molecular.



Hoy en día, la medicina nuclear molecular ofrece procedimientos útiles en todas las especialidades de la medicina (cardiología, pediatría, neuropsiquiatría, nefrología, etcétera). Existen casi 100 posibles evaluaciones distintas, y no hay órgano que no pueda ser explorado mediante esta especialidad. Por si fuera poco, las técnicas actuales, basadas en el marcado de pequeñas moléculas provenientes del mismo organismo y con capacidad para unirse con gran afinidad a los receptores (estructuras moleculares que se encuentran en la superficie de la membrana y son capaces de reconocer específicamente a una molécula), auguran un futuro prometedor para la medicina nuclear molecular.



Son muchos los nuevos radiofármacos de tercera generación que se encuentran actualmente en desarrollo, aun cuando diseñarlos es mucho más complicado, ya que es necesario un amplio conocimiento de la química para garantizar que permitirán la visualización y terapia de diversas patologías. En este artículo sólo describiremos brevemente aquellos utilizados para el cáncer.

De acuerdo a su utilidad y al tipo de radioisótopo con el que son marcados los radiofármacos, también pueden ser clasificados en *diagnósticos* y *terapéuticos*. Los diagnósticos a su vez pueden subdividirse en complejos emisores gamma y emisores de positrones: ambos se utilizan para exploraciones anatómicas y funcionales donde la cantidad de radiación absorbida por el paciente es mínima. Los radiofármacos terapéuticos son moléculas radiomarcadas, diseñadas especialmente para transportar una dosis terapéutica de radiación ionizante hasta el sitio específico donde se encuentra el cáncer en el organismo.

RADIOFÁRMACOS DIAGNÓSTICOS

Emisores gamma

Existen tres radioisótopos emisores gamma utilizados principalmente en el diagnóstico: indio-111, yodo-123 y tecnecio-99 metaestable. El tecnecio-99 metaestable es el radioisótopo más utilizado en medicina nuclear, gracias a que puede ser obtenido comercialmente a bajo costo mediante dispositivos llamados generadores molibdeno 99-tecnecio-99 metaestable. Se obtiene además radiación gamma con energía adecuada para obtener imágenes.

Los otros dos radioisótopos –indio-111 y yodo-123–, no son tan utilizados, aun cuando poseen emisiones gamma adecuadas para obtener imágenes, porque por ser producidos por un ciclotrón, son más difíciles de obtener y mucho más costosos.

Anticuerpos monoclonales y sus fragmentos

Los anticuerpos monoclonales son componentes del sistema inmunitario que se unen en forma específica a moléculas extrañas, como por ejemplo las células cancerosas, y las “señalan” para que otros agentes del sistema inmunitario procedan a su aniquilación. Una de las estrategias utilizadas para el diagnóstico en medicina nuclear molecular es el uso de anticuerpos

monoclonales marcados radiactivamente. Por desgracia, su biodistribución al ser inyectados en humanos no ha sido la que se esperaba, ya que son eliminados de la sangre muy lentamente y se acumulan en el hígado, lo que impide lograr una alta concentración en el sitio del tumor, y por lo tanto la imagen obtenida no es nítida.

Tratando de solucionar este problema se utilizaron fragmentos más pequeños de estos anticuerpos, que resultaron tener una biodistribución más adecuada, tanto que ya existen algunos productos comerciales marcados con tecnecio-99 metaestable aprobados para ser utilizados en humanos en el diagnóstico de carcinomas como el colorectal recurrente y el pancreático.

La anexina V es otro ejemplo de molécula biológica que ha sido marcada con fines diagnósticos, dando muy buenos resultados. La anexina V es una proteína pequeña que atraviesa la membrana celular y queda almacenada dentro de la célula cuando se inicia la *apoptosis* o muerte celular programada. Por ello, si al obtener imágenes de los pacientes después de la inyección de anexina marcada con tecnecio-99 metaestable se encuentran zonas que emiten radiactividad, podemos estar seguros de que las células de ese tejido están muriendo porque han entrado en proceso de apoptosis.

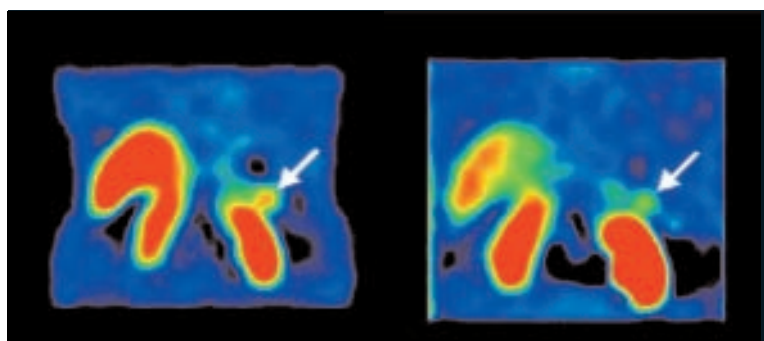
Péptidos

Los péptidos son fragmentos pequeños de proteínas, formados por cadenas cortas de aminoácidos, y que estimulan, regulan o inhiben numerosas funciones vitales; actúan principalmente como transmisores de información y coordinadores de actividades de varios tejidos en el organismo. Algunos de los péptidos más utilizados en medicina nuclear son:

Análogos de somatostatina: la somatostatina es una hormona formada por un péptido de 14 aminoácidos; su función principal es controlar la liberación de otras hormonas, como la del crecimiento. Hace algún tiempo se encontró que diversos tumores contenían un alto número de estructuras específicas, llamadas receptores, capaces de captar a la somatostatina, lo que les permitía crecer mucho más rápido que las células normales. Por ello se propuso la posibilidad de sintetizar moléculas muy similares a la somatostatina, llamadas *análogos*, que pudieran ser marcadas con emisores radiactivos y que, al ser captadas por los receptores, nos permitie-

Los péptidos son fragmentos pequeños de proteínas, formados por cadenas cortas de aminoácidos, y que estimulan, regulan o inhiben numerosas funciones vitales

Figura 1. Imágenes comparativas obtenidas cuatro horas después de la inyección de dos análogos de somatostatina a un paciente con un tumor neuroendocrino localizado en la parte superior del riñón izquierdo.



Es bien conocido
que el cáncer se disemina
por medio de
la angiogénesis,
ya que estos
nuevos vasos sanguíneos
suministran oxígeno
y sustancias nutritivas
a las células cancerosas

ran identificar el lugar donde se encuentran células cancerosas. Actualmente se cuenta con dos radiofármacos comerciales basados en este principio que han sido ampliamente usados en el diagnóstico, mostrando una alta captación en tumores de próstata, mama, colon, páncreas y adenocarcinoma, así como cáncer pulmonar, linfoma de Hodgkin y no-de Hodgkin.

Péptidos inhibidores de la angiogénesis: la angiogénesis es la formación de nuevos vasos sanguíneos. En la actualidad es bien conocido que el cáncer se disemina por medio de la angiogénesis, ya que estos nuevos vasos sanguíneos suministran oxígeno y sustancias nutritivas a las células cancerosas, ayudándolas a crecer, invadir los tejidos cercanos y diseminarse a otras áreas del cuerpo (metástasis). Con el fin de reducir la diseminación del cáncer se han sintetizado algunos péptidos a los que se llama inhibidores de la angiogénesis, capaces de detener la formación de estos nuevos vasos sanguíneos.

Estos inhibidores han demostrado producir una disminución del cáncer, y en algunos casos su completa desaparición. Al marcar estos agentes con tecnecio-99 metaestable con fines diagnósticos, ha sido posible obtener buenas imágenes de sitios cancerosos, debido a que son rápidamente eliminados de la sangre y captados en el tumor una hora después de su administración.

Colecistoquinina: es una hormona intestinal de 33 aminoácidos que actúa como transmisor y regulador de señales del cerebro. Su importancia radica en que más del 90 por ciento de las especies de carcinoma medular de tiroides, así como un alto porcentaje de tumores de otra estirpe, incluyendo cánceres de ovario, presentan receptores para esta hormona. Basándose en este hecho, se han preparado diferentes compuestos muy similares a la colecistoquinina para ser utilizados como agentes diagnósticos. La colecistoquinina-8, marcada con indio-111, es el que presenta mejores imágenes del tumor.

Oxitocina: esta hormona está constituida por nueve aminoácidos, y es bien conocida por jugar un papel especial en las funciones reproductoras, ya que estimula la contracción del útero y la producción de leche después del embarazo. Recientemente se encontró que es captada por algunos tipos de carcinomas e inhibe su crecimiento. Con base en este hecho ha sido marcada con tecnecio-99 metaestable, mostrando ser un agente exitoso en la detección de cáncer mamario.

Existen otros péptidos como la bombesina, gastrina, neurotensina, calcitonina, el péptido intestinal vasoactivo y la sustancia P que han sido marcados, ya sea con yodo 123, indio-111 o tecnecio-99 metaestable, para ser utilizados en la detección de diferentes clases de tumores, debido a que se encuentran en cantidades mínimas en las células normales y en grandes cantidades en las células cancerosas. Hasta ahora todos ellos siguen en estudio; sin embargo, debido a que los resultados en animales han sido positivos, se espera que en los próximos años podamos contar con una gran variedad de agentes diagnósticos que puedan ser utilizados en la detección de diferentes tipos de cánceres.

EMISORES DE POSITRONES

Un positrón es la antipartícula del electrón; tiene la misma masa, y su carga eléctrica es igual, pero de signo contrario (positivo). La tomografía por emisión de positrones (PET) es otra técnica diagnóstica de la medicina nuclear que utiliza trazadores marcados con isótopos emisores de positrones para obtener imágenes de su distribución dentro del cuerpo, por medio de una cá-

mara especial. Los radioisótopos emisores de positrones más utilizados son carbono-11, nitrógeno-13, oxígeno-15 y flúor-18, ya que son los principales elementos existentes en los organismos vivos. Con ellos puede ser potencialmente marcada cualquier molécula sin alterar sus propiedades químicas.

La mayor utilidad de la tomografía por emisión de positrones abarca tres grandes áreas: oncología, neurología y cardiología, además de otras indicaciones concretas en el estudio metabólico de órganos como el hígado o en procesos infecciosos de difícil diagnóstico. Aquí sólo nos enfocaremos a las aplicaciones oncológicas (estudios del cáncer).

La PET es capaz de diagnosticar una gran variedad de procesos malignos, como el cáncer de pulmón, de mama, linfomas, melanoma, cáncer de esófago, colorectal, cabeza y cuello, y tumores ginecológicos, como los de ovario, endometrio y útero. Sin embargo la PET se aplica principalmente en el diagnóstico de malignidad de tumores difícilmente accesibles por medio de las técnicas convencionales, como el nódulo pulmonar, pancreático, de cerebro o de difícil diagnóstico. Otras indicaciones de la PET son el diagnóstico de la recurrencia tumoral, en pacientes con sospecha clínica y/o analítica y la valoración precoz de la respuesta al tratamiento quimioterápico.

La molécula que más se utiliza clínicamente para la detección de tumores es la fluorodesoxiglucosa marcada con flúor-18, un azúcar que es metabolizada fácilmente por las células. Debido a que las células cancerosas tienen un metabolismo mucho más rápido que las células normales, consumen mucho mayores cantidades de fluorodesoxiglucosa marcada, concentrando el material radiactivo, lo que pone en evidencia a los tejidos cancerosos al obtener imágenes del organismo. Por ello, con este tipo de estudios es posible localizar tumores, obtener información sobre su estado metabólico y valorar la respuesta del paciente a un tratamiento contra el cáncer (figura 2).

RADIOFÁRMACOS TERAPÉUTICOS

La aplicación de radioisótopos emisores beta con fines de terapia en medicina nuclear se ha llevado a cabo casi desde sus inicios, cuando se observó que después de la administración de yodo 131 en pacientes con hipertiroidismo o cáncer de tiroides, la patología desaparecía completamente en la mayoría de los casos. Sin embargo, el desarrollo de la medicina nuclear terapéutica no ha sido tan rápido como el de la diagnóstica, debido a

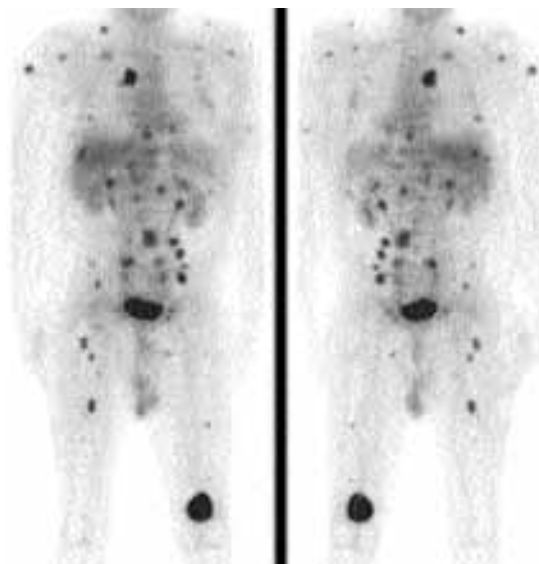


Figura 2. Imagen gammagráfica de tomografía por emisión de positrones de un paciente con múltiples metástasis de un melanoma maligno obtenido después de la administración de fluorodesoxiglucosa marcada con flúor-18.

La PET se aplica principalmente en el diagnóstico de malignidad de tumores difícilmente accesibles por medio de las técnicas convencionales

La radioterapia metabólica o radioinmunoterapia se puede definir como el tratamiento con radiofármacos dirigidos específicamente hacia el tumor, para proporcionar una dosis de radiación selectiva que destruya las células malignas sin dañar los tejidos sanos

que en la terapia la afinidad del compuesto marcado por el área afectada debe ser muy alta, y no es fácil encontrar compuestos con tan alta afinidad y selectividad.

Actualmente se pretende emplear todos los conocimientos de las capacidades orgánicas, utilizados en el diagnóstico del cáncer, para desarrollar agentes terapéuticos. Con este fin se han tratado de marcar las moléculas acarreadoras con distintos tipos de radioisótopos para obtener radiofármacos terapéuticos. Esto ha dado lugar a una nueva área de la medicina nuclear llamada *radioterapia metabólica*.

La radioterapia metabólica o radioinmunoterapia se puede definir como el tratamiento con radiofármacos dirigidos específicamente hacia el tumor, para proporcionar una dosis de radiación selectiva que destruya las células malignas sin dañar los tejidos sanos. Actualmente son tres las estrategias principales utilizadas en la clínica con resultados favorables: anticuerpos monoclonales, péptidos análogos de somatostatina y radiofármacos paliativos del dolor.

Anticuerpos monoclonales: la terapia con anticuerpos monoclonales se ha enfocado principalmente contra los tumores llamados linfoma no-de Hodgkin, para lo cual han sido marcados anticuerpos con itrio-90 y yodo-131 contra un componente que abunda en la membrana de los linfocitos B. Los resultados han sido bastante alentadores, pues se ha visto en la mayoría de los casos una mejoría del paciente, y un gran porcentaje presenta recuperación total. Desgraciadamente, en el caso de los tumores sólidos, los resultados no han sido tan exitosos; sólo existe un producto comercial que contiene un anticuerpo capaz de unirse a un receptor presente en el 30 por ciento de los tumores de mama, y ha mostrado la disminución del crecimiento del tumor, pero no una cura total.

Otra forma de marcar anticuerpos es mediante el complejo avidina-biotina, que consiste en unir el anticuerpo monoclonal a una molécula de biotina, la cual es captada por el tumor fácilmente. Entonces se le adiciona la molécula llamada avidina, que se une rápidamente a la biotina captada en el tumor. Como tercer paso, se adiciona biotina radiomarcada, que se une a la avidina ya fijada sobre el tumor (figura 3). La interacción bioquímica entre la avidina y la biotina es tan fuerte que no es afectada por la acidez extrema, la temperatura ni por agentes desnaturizantes de proteínas, lo que permite que el complejo radiomarcado se mantenga en el tumor por un largo tiempo y produzca su acción terapéutica.

Péptidos análogos de somatostatina: los exitosos resultados obtenidos en el diagnóstico de cánceres neuroendocrinos utilizando

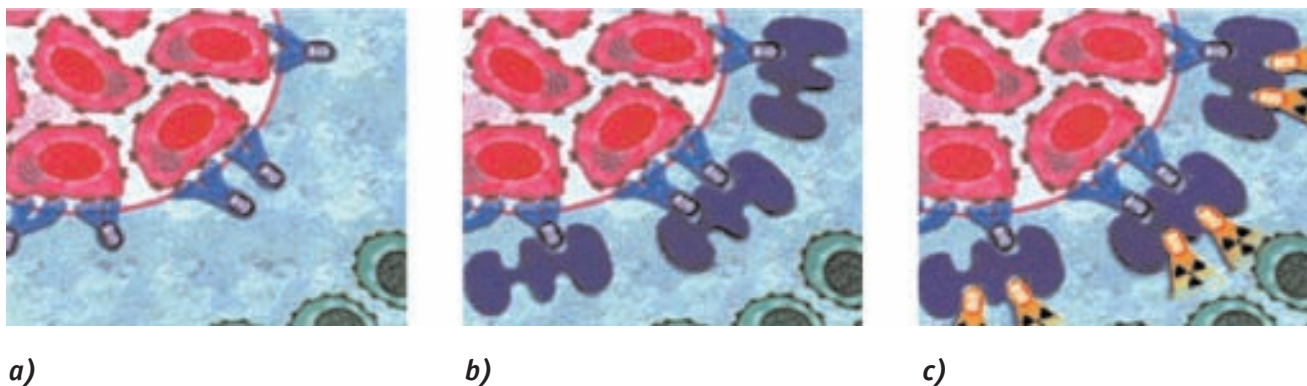


Figura 3. Terapia con anticuerpos monoclonales utilizando el complejo avidina-biotina.

En la primera fase: **a)** las células tumorales son tectadas por el anticuerpo marcado con biotina; en la segunda fase: **b)** se inyecta la avidina, que se une rápidamente al complejo biotina-anticuerpo presente sobre la célula tumoral. Por último, en la tercera fase: **c)** se inyecta la biotina unida al radioisótopo terapéutico, que se une con la avidina presente en el tumor, provocando su destrucción.

análogos de somatostatina dieron origen a nuevas investigaciones con el fin de sustituir el indio-111 por un radioisótopo emisor beta. Así fue como comenzó a marcarse con itrio-90, lo que dio como resultado radiofármacos que han sido exitosos para el tratamiento de tumores neuroendocrinos, entre los que destaca el carcinoide, y de patologías cancerosas tiroideas que no captan o han dejado de captar el yodo-131.

Otro de los péptidos análogos de somatostatina es el *lanreotide*, el cual ha sido marcado con renio-188, formando un complejo muy estable que es captado por tumores de cuello uterino. Sin embargo, aún se encuentra en evaluación, por lo que no está disponible comercialmente.

Radiofármacos paliativos del dolor: al parecer, el peor síntoma que presentan los pacientes con metástasis óseas es el dolor producido por la enfermedad; en ocasiones llega a ser tan fuerte que el paciente debe ser sometido a tratamientos con fuertes analgésicos, que lo mantienen la mayor parte del tiempo en estado de inconsciencia. El primer compuesto para disminuir o paliar este tipo de dolor, utilizado en los años cuarenta, fue el P-ortofosfato marcado con fósforo-32 radiactivo. Sin embargo, aun cuando reducía el dolor, su éxito se vio opacado por su severa toxicidad a la médula ósea. Como alternativa se utilizó el cloruro de estroncio-89, que también se fija al hueso y disminuye el dolor sin ser tan tóxico, pero que presenta la desventaja de ser un emisor beta puro, lo que hace imposible la obtención de imágenes útiles para calcular la dosis de radiación recibida por el paciente.

En la actualidad se considera que el radioisótopo que ofrece mayores ventajas es el samario-153, por ser un emisor beta capaz de penetrar pocos milímetros debajo de la superficie ósea hasta donde se encuentran las células tumorales, sin llegar a afectar a la médula ósea. El samario-153 también emite rayos gamma, necesarios para la obtención de imágenes gammagráficas útiles

Algunos complejos
de samario-153
son absorbidos
por el hueso
y permanecen ahí inmóviles,
siendo capaces de aliviar
el dolor hasta en un 80
por ciento de los pacientes

para conocer su distribución biológica y calcular la dosis absorbida *in vivo*. Los estudios clínicos realizados hasta ahora prueban que algunos complejos de samario-153 son absorbidos por el hueso y permanecen ahí inmóviles, siendo capaces de aliviar el dolor hasta en un 80 por ciento de los pacientes con cáncer de próstata y mama por un periodo mínimo de tres meses, lo que aumenta apreciablemente su calidad de vida.

Como puede observarse, se espera que la medicina nuclear sea, si no la mejor opción, una de las mejores como agente de diagnóstico y de terapia contra el cáncer. Con el fin de alcanzar este objetivo, en México actualmente se realiza investigación en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, el Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares y dentro del programa de maestría y doctorado con especialidad en Física Médica de la Universidad Autónoma del Estado de México.

Bibliografía

- Beherens, C. F., E. R. King, J. W. J, C (1969), *Atomic Medicine*, Baltimore, Williams and Wilkins.
- Decristoforo, C., L. Meléndez-Alafort, J. K. Sosabowski, S. J. Mather (2000), "Tc-99m-HYNIC-[Tyr(3)]-octreotide for imaging somatostatin-receptor-positive tumors: Preclinical evaluation and comparison with In-111-octreotide", *Journal of Nuclear Medicine*, 41(6): 1114-1119.
- Edreira, M, L. Meléndez-Alafort, S. J. Mather (2002), "Optimization of the small-scale synthesis of DOTA-Tyr(3)- octreotide", *Nuclear Medicine Communications*, 23(5): 493-499.
- Ferro-Flores, G., G. Pimentel-González, M. A. González-Zavala, et al. (1999), "Preparation, biodistribution, and dosimetry of Re-188-labeled MoAb ior ceal and its F(ab')(2) fragments by avidin-biotin strategy", *Nuclear Medicine and Biology*, 26(1): 57-62.
- Meléndez-Alafort, L., G. Ferro-Flores, C. Arteaga-Murphy, et al. (1999), "Labeling peptides with rhenium-188", *International Journal of Pharmacetics*, 182(2): 165-172.
- Ferro-Flores, G., J. I. Tendilla, M. A. López-Gómez, et al. (1996), "Kit preparation of Sm-153-EDTMP and factors affecting radiochemical purity and stability", *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry-Articles*, 204(2): 303-311.

Laura Meléndez Alafort es química farmacéutica bióloga por la Universidad la Salle y maestra en ciencias nucleares por la Universidad Nacional Autónoma de México, donde obtuvo la medalla de plata "Alfonso Caso". Obtuvo su doctorado en ciencias en la Universidad de Londres. Ha recibido cuatro veces el premio "Dr. Santos Briz Kafanani", otorgado por la Sociedad Mexicana de Medicina Nuclear, y la mención honorífica en el certamen del Premio Canifarma, otorgado por la Cámara Nacional de la Industria Farmacéutica. Actualmente es profesora investigadora de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma del Estado de México.

lmalafort@yahoo.com