

Técnicas nucleares en la detección y seguimiento del cáncer

Los países en desarrollo manifiestan un creciente interés por los métodos de diagnóstico mejorados.

por R. D.
Piyasena, A.
Cuarón y M. Nofal

El cáncer es una de las principales enfermedades de nuestra época. En la actualidad se han disipado las expectativas de que llegaría a individualizarse un agente patógeno único, hecho que a su vez implicaría la existencia de un remedio único para la enfermedad, y la medicina se inclina hoy a pensar que cada cáncer es diferente y exige un tratamiento individual. Se ha determinado que muchos factores, tales como fumar, mascar betel, los agentes virales y las radiaciones ultravioleta, son aptos para provocar cáncer. Recientemente, se ha observado el papel que podrían desempeñar al respecto «genes que conllevan predisposición al cáncer» (oncogenes), que son genes que presentan anomalías.

También se han realizado adelantos significativos, algunas veces espectaculares, en el tratamiento del cáncer, aplicando métodos convencionales de cirugía, irradiación y quimioterapia, además de los procedimientos más recientes de inmunoterapia y manipulación genética. Pero no hay duda de que para la mayoría de los cánceres un factor clave que determina el desenlace final sigue siendo la detección lo más precoz posible. A este respecto la situación no es tan satisfactoria como sería de desear. En lo que respecta al cáncer del pulmón, por ejemplo, solo se diagnostica aproximadamente en el 20% de los casos antes de que la enfermedad se haya extendido. Se precisan por lo tanto mejores métodos de diagnóstico.

Métodos de diagnóstico mejorados

Existen dos grandes campos cuyos adelantos recientes han tenido una repercusión importante en la sensibilidad (esto es, la proporción de pacientes objeto de diagnóstico correcto mediante un análisis positivo) y la especificidad (la proporción de pacientes sin cáncer respecto de los cuales los análisis son negativos) del diagnóstico del cáncer.

El primero consiste en descubrir y cuantificar

in vitro sustancias conocidas como «marcadores tumorales», aplicando un método de ensayo de laboratorio sobre un espécimen de fluido biológico, generalmente sangre.

El segundo exige técnicas *in vivo* que requieren la presencia del paciente. En estos métodos modernos y a menudo informatizados, se aplican procedimientos de visualización de órganos que permiten detectar tumores. A veces estos métodos también permiten caracterizar ciertos tumores como malignos cuando aún son pequeños y se hallan confinados en el sitio en que se originó la enfermedad. Al combinarse con datos clínicos, cada grupo de análisis contribuye al diagnóstico precoz y al seguimiento o evaluación del avance de la enfermedad después del tratamiento.

Papel de las técnicas nucleares

Las técnicas nucleares han aportado una contribución muy significativa en materia de diagnóstico. Concretamente, proporcionan medios convenientes para detectar marcadores de tumores y visualizar tumores mediante ensayos *in vitro* e *in vivo* que utilizan radionucleidos.

Detección mediante marcadores tumorales. Los marcadores tumorales comprenden diversas sustancias producidas en muchos, aunque no en todos los tumores. Estas son liberadas en el sistema circulatorio donde su presencia o su grado de concentración puede indicar la existencia de un tumor. Algunas de estas son sustancias químicas normalmente producidas por el cuerpo («marcadores eutópicos»). Niveles elevados de tales sustancias pueden indicar la presencia de tumores malignos. Así, un nivel elevado de calcitonina, especialmente después de la estimulación con pentagastrina, constituye un buen ejemplo de marcador bioquímico para el diagnóstico precoz del cáncer medular del tiroides. Las hormonas adrenocorticales constituyen un caso similar.

Otros marcadores bioquímicos pueden ser «ectópicos». En presencia de un cáncer son producidos en lugares no habituales. Por ejemplo, la hor-

Los Sres. Piyasena y Cuarón son funcionarios de la División de Ciencias Biológicas del OIEA, cuyo Director es el Dr. Nofal.

mona adrenocorticotrófica (ACTH) es un producto normal de la glándula pituitaria, pero se registran niveles elevados de la misma en caso de cáncer de los bronquios y de algunos otros órganos.

También existen marcadores llamados «oncofetales». Su presencia es normal durante diversos periodos de la vida embrionaria y fetal. Pueden encontrarse en bajas concentraciones en los adultos, pero reaparecen en grandes cantidades en algunos tumores malignos: por ejemplo, la alfa feto-proteína (AFP) y el antígeno carcinoembrionario (CEA).

Un último grupo puede clasificarse bajo el nombre de «mutacional». Entre estos marcadores se cuentan la paraproteína en los mielomas y una mutación de la proteína P53 en el cáncer de los bronquios y el colon.

Existen aproximadamente dos docenas de marcadores tumorales detectables por medio de radioinmunoanálisis. Entre estos se incluyen: AFP, gonadotropina coriónica humana beta (HCG), beta-2 microglobulina, CA 15-3, CA 19-9, CA-50, CA-125, antígeno carcinoembrionario (CEA), cortisol, gastrina, HGH, insulina, MCA, neopterin, NSE, PAP, prolactina, PSA, PTH, SCC, TCT, TG y TPA.

Desafortunadamente, la gran mayoría de los marcadores tumorales no son específicos para un órgano ni para un tipo de enfermedad. No son producidos exclusivamente por un órgano determinado. Así por ejemplo, se encuentran niveles elevados de antígeno carcinoembrionario en tumores malignos del aparato gastrointestinal, mama, pulmón, ovario y tiroides. Si bien se registran niveles elevados de CA-125 en más del 80% de los cánceres ováricos ello también ocurre en el caso de enfermedades inflamatorias de la pelvis, endometriosis, cirrosis y pancreatitis.

Los marcadores tumorales tampoco son exclusivos de las afecciones malignas. Esto se debe a que son producidos por tejidos normales y por los que han experimentado modificaciones benignas. El antígeno específico de la próstata puede, por ejemplo, ser producido tanto por una próstata normal, en caso de hiperplasia benigna, como por una próstata cancerosa.

Se ha intentado establecer «umbrales» o niveles a partir de los cuales se puede suponer que hay un tumor maligno. Este criterio ha arrojado resultados bastante satisfactorios en algunos casos (AFP, HCG, CA-125). Sin embargo, no es completamente satisfactorio en todos los casos porque las necrosis de tejidos de carácter benigno, los procesos inflamatorios y las hemorragias pueden asimismo dar lugar a niveles elevados de esos marcadores.

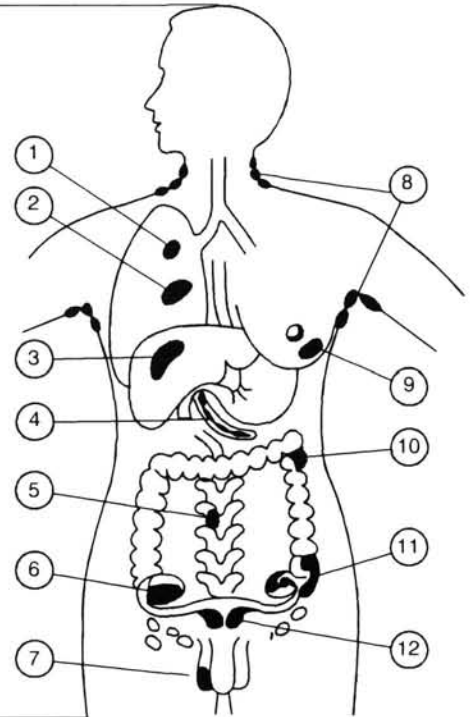
Por estas razones la mayor utilidad de las mediciones de marcadores tumorales no radica en los diagnósticos iniciales o tempranos, sino más bien en la evaluación de los pronósticos, el seguimiento

posterapéutico, la detección temprana de recidivas y, usadas en combinación con métodos para la visualización de órganos, en la vigilancia de las dimensiones de un tumor. Aun en el caso de la tiroglobulina, uno de los raros ejemplos de un marcador 100% organo-específico, su valor para el diagnóstico del cáncer del tiroides es prácticamente nulo. No obstante, resulta muy útil para vigilar la respuesta a un tratamiento. Si éste es eficaz los valores se normalizarán, pero si la dolencia resiste al tratamiento, esos valores seguirán siendo elevados.

Los marcadores tumorales son inmunógenos o pueden transformarse en inmunógenos mediante métodos bien determinados. Por lo tanto, pueden usarse para producir anticuerpos que podrán ser policlonales (derivados de múltiples líneas celulares en un animal de experimento) o monoclonales

Esta representación esquemática muestra algunos de los marcadores tumorales más comunes y los lugares principales en que son producidos:

- 1) NSE: cáncer bronquial;
- 2) TPA y CEA: cáncer del pulmón;
- 3) AFP: cáncer hepático primario (hepatoma);
- 4) CA-50 y CA 19-9: cáncer del páncreas;
- 5) Beta-2 microglobulina: leucemia;
- 6) AFP y CA-125: cáncer ovárico;
- 7) AFP y HCG: cáncer del testículo;
- 8) Beta-2 microglobulina: linfomas malignos;
- 9) TPA, ER⁺, y CEA: cáncer de mama;
- 10) CA 19-9 y CEA: cáncer del colon;
- 11) CEA, TPA, CA 19-9 y CA-50: cáncer colorrectal;
- 12) PSA y PAP: cáncer de la próstata.



(provenientes de una sola línea celular obtenida mediante un método especial conocido con el nombre de técnica de hibridoma). Este último método, cuyo empleo en la actualidad se ha generalizado, ha ampliado muchísimo la sensibilidad y la especificidad, así como la gama de métodos analíticos para la detección de marcadores tumorales.

Las técnicas más usadas para la detección y medición *in vitro* de marcadores tumorales en fluidos biológicos se basan en reacciones entre el propio marcador, actuando como antígeno, y su correspondiente anticuerpo. El CA-125, que es un antígeno de cáncer, representa un ejemplo típico. Su determinante antigénico es reconocido por el anticuerpo monoclonal OC-125 obtenido en base a una línea de células de cáncer ovárico (OVCA 433) como inmunógeno. Las reacciones antígeno

anticuerpo pueden vigilarse empleando métodos no isotópicos tales como los análisis inmisorbentes por conjugados enzimáticos (ELISA), en que una enzima se utiliza para evaluar el resultado final de la reacción o el grado de enlace.

Sin embargo, los métodos radisotópicos –radioinmunoanálisis (RIA) o más a menudo el análisis inmunoradiométrico (IRMA)– ofrecen muchas ventajas en cuanto a sensibilidad, precisión, conveniencia y costo. Se trata de métodos microanalíticos que dependen esencialmente de la reacción entre la sustancia que se desea detectar o medir (analito), que en este caso es un antígeno relacionado con un tumor y un aglutinante adecuado (reactivo), que en este caso es un anticuerpo mo-

Características de especificidad de algunos marcadores tumorales comunes

Marcador	Tumores	Especificidad
AFP	gónadas hepatomas	> 80%
CA 15-3	cáncer de mama cáncer de ovárico	> 80%
CA 19-9	aparato gastrointestinal (cáncer del estómago, del hígado, de la vesícula biliar, del páncreas, cáncer colorrectal)	> 65%
CA 125	cáncer de ovárico cáncer del páncreas	> 70%
CEA	la mayoría de los tumores sólidos (ien no fumadores!)	~ 60%
NSE	cáncer de los bronquios apudomas seminomas	> 70%
PAP	cáncer de la próstata	80%
PSA	cáncer de la próstata	50%
SCC	cáncer de la oreja, de la nariz y de la laringe cáncer del pulmón cáncer del útero	> 80%
TCT	cáncer medular del tiroides	~ 80%
TG	cáncer del tiroides (posterapéutico)	> 80%
TPA	cáncer de mama cáncer del pulmón cáncer colorrectal cáncer de la vejiga cáncer del útero	~ 40%

noclonal. La unión de un radionucleido apropiado (generalmente yodo 125) con el antígeno (RIA) o el anticuerpo (IRMA) permite determinar la tasa de ocupación de los puntos de enlace disponibles al final de la reacción. Puede decirse que éstos son, de hecho, los métodos más apropiados, universalmente aplicables a marcadores tumorales de todo tipo.

La información disponible respecto de las ca-

racterísticas de sensibilidad y especificidad de algunos marcadores tumorales comunes sirve para destacar el hecho de que las mediciones de marcadores tumorales no pueden aplicarse de manera general a la realización de diagnósticos tempranos o iniciales del cáncer (*véase el cuadro*). En cambio son más útiles en lo que respecta a la vigilancia y seguimiento del tratamiento y para proporcionar un margen de tiempo importante para detectar recidivas. Existen algunas excepciones. Estas comprenden los marcadores eutópicos arriba mencionados. Estos se utilizan regularmente para el examen de grupos de alto riesgo, como por ejemplo, las mediciones de gonadotropina coriónica humana (HCG) para detectar el desarrollo de cánceres coriónicos en pacientes que han padecido de molas hidatiformes.

Las mediciones de marcadores tumorales pueden a veces ser útiles para evaluar el estado de desarrollo o la gravedad de una enfermedad maligna. Se encuentran niveles normales de los marcadores AFP y CA-153 en las fases tempranas del cáncer de mama (fases 1 y 2). En cambio, ambos presentan niveles elevados en las fases 3 y 4, tras haberse producido metástasis locales o distantes. No obstante, aquí nuevamente pueden registrarse niveles elevados de ambos marcadores en el caso de tumores malignos que no sean de la mama.

Los problemas de una sensibilidad y especificidad no adecuadas pueden a veces superarse mediante la medición conjunta de diversos marcadores tumorales en combinación con métodos estadísticos sofisticados de análisis de datos. Estos «grupos de indicadores tumorales» son susceptibles de proporcionar la mejor forma de discernir entre lesiones benignas y malignas y también entre diferentes tipos de células cancerosas. Este método, que se ha aplicado recientemente en el cáncer del pulmón, ha permitido aumentar la exactitud de los diagnósticos. También ha resultado útil la medición combinada de AFP y HCG beta para la evaluación clínica de las fases de desarrollo de los neoplasmas testiculares.

No obstante, por lo general, a pesar de los recientes avances y de las ventajas que presentan las técnicas radisotópicas sensibles y precisas, las mediciones de marcadores tumorales siguen siendo complementarias de otros procedimientos de diagnóstico, por lo menos para la detección del cáncer en sus fases iniciales.

Visualización de órganos: También en esta esfera se utilizan métodos que emplean radionucleidos junto con alternativas no isotópicas, tales como la radiología de diagnóstico, la tomografía computarizada, y la obtención de imágenes por resonancia magnética.

Son muy escasos los radionucleidos susceptibles de ser situados en tumores por vía de administración intravenosa. Estos probablemente se limitan al yodo 131 para el cáncer diferenciado del tiroides, tras ablación de esa glándula, y al yodo

¹³¹MIBG para tumores de los tejidos cromafínicos (feocromocitoma, neuroblastoma, paraganglioma). El tecnecio ^{99m}Tc es el radionucleido ideal y puede utilizarse incluso para la marcación de los monoclonales. Ahora bien, puede revelar la existencia de lesiones que ocupan un volumen pero no puede distinguir entre lesiones malignas y benignas, tales como quistes o aun procesos inflamatorios, y ello cuando se suministra solo o en combinación con diversos agentes químicos que tienen afinidad con un órgano en particular, como ocurre con el coloide de azufre con respecto al hígado. Entre otros radionucleidos utilizados solos, el galio ⁶⁷Ga presenta una sensibilidad de aproximadamente 90% y una especificidad de aproximadamente 75% para la detección de tumores del pulmón. Sin embargo, no discrimina adecuadamente con relación a la malignidad.

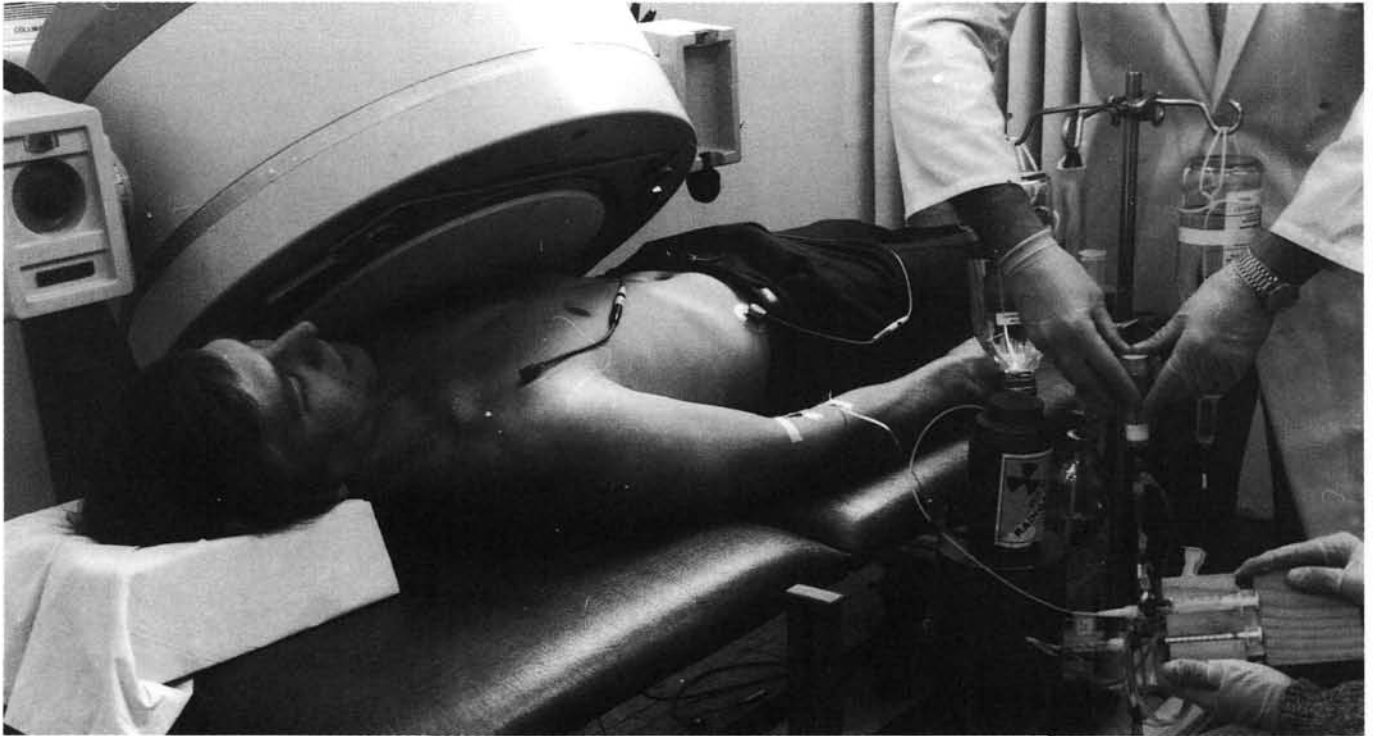
A medida que se fueron obteniendo anticuerpos monoclonales correspondientes a los antígenos

mejores anticuerpos y técnicas de marcación que emplean isótopos más adecuados.

El ejemplo anterior permite deducir los requisitos necesarios para un sistema de RIC. Estos consistirían en un antígeno específicamente producido por una célula cancerosa, un anticuerpo monoclonal de buena calidad (elevada afinidad y especificidad) contra ese antígeno, un marcador adecuado con un sistema de marcación que no afecte a la inmunorreactividad y un sistema de obtención de imágenes externo para localizar el anticuerpo después de administrado al paciente. Esta técnica es relativamente poco invasora. Consiste en la administración del anticuerpo marcado a un paciente (que generalmente no necesita someterse a una preparación especial) y la visualización después de transcurrido un tiempo adecuado (que puede variar entre algunas horas y algunos días).

El hecho de que los antígenos producidos por las células de un tumor en su mayoría no son es-

Tras inyectarle a un paciente un radiofármaco adecuado, es posible visualizar su distribución en un órgano escogido. (Foto: ORNL)



nos relacionados con los tumores, fue posible desarrollar sistemas más eficaces para llevar los radionucleidos hacia los tumores. Por ejemplo, los melanomas malignos producen un antígeno denominado P97. Un anticuerpo monoclonal, apropiadamente marcado, podría dirigirse en su contra. Suministrado por vía intravenosa, el anticuerpo se une al antígeno en la membrana superficial de las células del tumor. Resulta luego posible visualizar los sitios en que se depositan los anticuerpos mediante la producción de imágenes externas. Este procedimiento, conocido bajo el nombre de radioinmunoceleografía (RIC) está adquiriendo cada vez mayor difusión a medida que se desarro-

pecíficos para un órgano o un tejido, presenta los mismos inconvenientes que los métodos *in vitro* descritos anteriormente. La mayoría de los anticuerpos monoclonales que se utilizan en la RIC se encuentran relacionados con los tumores, sin ser específicos de un tumor, y solo una pequeña parte (del 0,01% al 0,001%) de la radiactividad inyectada termina por emplazarse en el tumor. El resto aparece en la sangre y en órganos sanos tales como el hígado, el bazo y los riñones. Como consecuencia de ello, solo pueden detectarse normalmente tumores grandes en zonas en que la radiactividad circundante o de fondo es baja. El empleo de antígenos artificiales, tales como el antígeno llamado

panadenocarcinoma Ag15OH82, constituye un adelanto reciente y prometedor en esta esfera. Además, algunos antígenos asociados a los tumores (CEA, AFP, HCG) pueden obtenerse en estado puro y es posible utilizarlos para inmunizar animales en lugar de emplear extractos de tumores.

Los adelantos realizados en técnicas de radiomarcación también han dado lugar a mejoras importantes. El tecnecio 99m es el isótopo de uso más común en los laboratorios de medicina nuclear del mundo entero. Debido a su corto periodo de desintegración es muy apropiado para su uso en RIC, dado que los tumores incorporan la mayor cantidad de anticuerpos en el transcurso de las primeras 24 horas. No obstante, otros isótopos, tales como el yodo 131 y el indio 131, se utilizan en los casos en que no se dispone de buenos métodos para marcar anticuerpos con tecnecio 99m, o cuando la visualización se efectúa luego de transcurrido un mayor periodo de tiempo. Recientemente se han descrito métodos adecuados para el marcado de anticuerpos con tecnecio 99m que pueden usarse en laboratorios de medicina nuclear pertenecientes a hospitales. Estos métodos no son drásticos y no influyen en la inmunorreactividad de los anticuerpos.

Con respecto a la instrumentación, el requisito básico consiste en una cámara gamma planar acoplada a una computadora. La tomografía computadorizada por emisión de fotón único presenta quizás la ventaja de una mejor resolución, especialmente si se utilizan cámaras de cabezal doble o triple. Pero esta cuestión aún no ha sido resuelta y algunos especialistas se preguntan si en lo que se refiere a la RIC, la tomografía computadorizada por emisión de fotón único no plantea más problemas de los que resuelve.

Al igual de lo que ocurre con las técnicas *in vitro*, la RIC es más útil para la detección de cánceres recurrentes y el seguimiento postratamiento que para la detección primaria, y es generalmente más sensible que la tomografía computadorizada en este respecto. Con la RIC, la sensibilidad de detección de cánceres recurrentes de los sistemas gastrointestinal, genitourinario y ginecológico alcanza casi un 100% y la especificidad es del 80%. Estas cifras superan a las correspondientes a las técnicas *in vitro*. (La foto en la portada de esta edición muestra un ejemplo típico de recidiva de un cáncer del colon detectado por RIC usando un anticuerpo monoclonal correspondiente al antígeno del CEA.)

La técnica más reciente en materia de empleo de radionucleidos para la detección de lesiones malignas es la tomografía por emisión de positrones. Se trata de un método perfeccionado que emplea radisótopos de periodo corto, tales como fluor 18, oxígeno 15 y carbono 11, producidos en un ciclotrón. Esta técnica no se limita simplemente a localizar un tumor sino que proporciona información so-

bre su estado funcional o metabólico, datos que pueden ser determinantes para caracterizar su malignidad. Esa técnica puede ir más lejos aún, por ejemplo, en el caso de tumores del cerebro, permite determinar el grado de malignidad o el estado de evolución del tumor. Eso no puede lograrse con exactitud mediante la tomografía computadorizada o la producción de imágenes por resonancia magnética. Seguramente se trata de la técnica del futuro, siempre y cuando pueda lograrse un empleo más conveniente y menos costoso de la misma para su difusión generalizada.

Centros de interés y actividades del OIEA

Durante años el OIEA ha contribuido a la creación de una red de laboratorios de RIA y medicina nuclear, bien equipados y competentes, en los principales hospitales, universidades y otras instituciones de países en desarrollo. No resulta sorprendente que los laboratorios de esos países se interesen cada vez más por las técnicas de RIA con relación a los indicadores tumorales y por la RIC, dada la disponibilidad cada vez mayor de los reactivos (inclusive anticuerpos monoclonales y tecnecio 99m) e instrumentos necesarios (equipos de RIA y cámaras gamma), y de personal capacitado.

Respondiendo a este interés, la Sección de Medicina Nuclear de la División de Ciencias Biológicas del OIEA ha intensificado su labor en dichas esferas. El año pasado, en mayo de 1990, se celebró un Seminario sobre la aplicación de técnicas nucleares en el diagnóstico precoz del cáncer en países en desarrollo. En 1991, los contratos de investigación individuales otorgados en el curso de los últimos años alcanzarán un punto culminante cuando se pongan en marcha programas coordinados de investigación, a nivel mundial, en las esferas de los ensayos de marcadores tumorales (empleando, a modo de modelo, AFP en el cáncer del hígado) y en RIC (empleando como modelo el CEA en el cáncer colorrectal). Ya se han celebrado reuniones de consultores, en las que participaron expertos internacionales, a fin de proporcionar asesoramiento respecto de los aspectos técnicos y logísticos relativos a la realización de estos proyectos.

Para los próximos años se ha previsto la ejecución de un programa de trabajo intenso que se realizará en virtud de contratos y acuerdos de investigación, talleres, becas de capacitación y reuniones de coordinación de la investigación. Estos programas aportarán una contribución considerable para la implantación de estos métodos en países en desarrollo y al incremento del papel que desempeñan las técnicas nucleares en el mejoramiento de la salud del ser humano.