

Tratamiento de cáncer de colon y ovario con anticuerpos monoclonales radiactivos contra antígenos CA 19-9 y CA 125

ALICIA GRAEF S.
MA. ANTONIETA ROMERO N.
MANUEL GONZALEZ H.
JUAN ANTONIO PIERZO H.
RICARDO SOSA S.*
PERLA ALTAMIRANO B.

La era de los anticuerpos monoclonales se inició con los trabajos de Köler y Milstein en 1975¹ al obtener a través de la fusión de una célula neoplásica con una célula productora de un anticuerpo específico, una célula híbrida o clona. Cinco años después de este descubrimiento, Nadler y col reportaron por primera vez el tratamiento de un paciente con linfoma con anticuerpos monoclonales.² A partir de entonces diversos centros de investigación³⁻⁸ han reportado los resultados clínicos de diferentes neoplasias tratadas con anticuerpos monoclonales radiactivos dirigidos contra antígenos asociados a neoplasias y a antígenos tumorales no específicos, incluyendo linfomas, melanomas, cáncer de colon, cáncer de ovario y glándula mamaria.

CLAVES: Anticuerpos monoclonales, cáncer, antígenos.

SUMMARY

The age of monoclonal antibodies arose with the papers by Köhler and Milstein in 1975.¹ By means of a fusion between a neoplastic cell with one which produced a specific antibody they obtained a hybrid or clonal cell. Five years later, Nadler et al issued the first report of a patient with lymphoma treated with monoclonal antibodies.² After the first announcement, diverse research centers³⁻⁸ have reported the clinical results obtained in various neoplasias treated with radioactive monoclonal antibodies directed against antigens associated with neoplasias, as well as non-specific tumoral antigens, including lymphomas, melanomas and cancers of the colon, ovary and breast.

KEY WORDS: Monoclonal antibodies, cancer, antigens.

Trabajo de ingreso leído en sesión ordinaria el 20 de marzo de 1991.

* Departamento de Medicina Nuclear, Hospital de Especialidades, Centro Médico La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social.

En México se cuenta actualmente con anticuerpos monoclonales marcados con I^{131} contra los antígenos Ca 19-9 (cáncer de colon), Ca 125 (cáncer de ovario). Los anticuerpos se pueden utilizar como transportadores de grandes dosis de radiación beta (para tratamiento) y gama.

Uno de los problemas más importantes de los anticuerpos monoclonales es que están dirigidos a antígenos asociados al tumor y no son antígenos específicos del tumor,⁹ por lo que el tejido normal del paciente también concentra el material radiactivo; el tumor concentra menos del 1 por ciento de la dosis inyectada dependiendo del tamaño de la tumoración, y cerca del 0.1 al 0.001 por ciento por gramo de la dosis total.

A pesar de la baja captación del anticuerpo radiactivo por la masa tumoral, la radiación es suficiente para disminuir el tamaño de ésta y proporcionar su beneficio terapéutico.

Está descrito que en el tratamiento de las metástasis de cáncer de tiroides con radioyodo se justifica la administración de este radionúclido si la captación es del 0.5 al 1 por ciento de la dosis administrada.¹⁰

El objetivo de la presente investigación fue evaluar la respuesta de dieciocho pacientes con cáncer de colon y cáncer de ovario tratados con anticuerpos monoclonales marcados con yodo 131, contra antígenos Ca 19-9 (IMACIS I) para los primeros y Ca 125 (IMACIS II) para los segundos.

Material y métodos

Se estudiaron dieciocho pacientes, doce hombres y seis mujeres, con rango de edad entre 26 y 84 años. Quince pacientes tuvieron adenocarcinoma de colon; de ellos trece presentaron metástasis hepáticas y dos metástasis pulmonares. Un paciente tuvo adenocarcinoma gástrico diseminado a hígado, páncreas y epíplon. Dos pacientes tuvieron cistoadenocarcinoma de ovario con metástasis a vejiga, epíplon e hígado. Con excepción de uno, todos los pacientes se sometieron a cirugía en varias ocasiones y se encontraban en el estadio IV de su enfermedad.

En todos los pacientes se practicó estudio histopatológico; en diecisiete biopsia transoperatoria y en uno directa de la tumoración por colonoscopia.

La sintomatología terminal común para este grupo de pacientes fue dolor abdominal en catorce; ascitis en doce, diarrea en doce, sangrado digestivo en doce; cuatro pacientes cursaron asintomáticos.

En todos los pacientes se determinaron antígenos carcinoembrionarios (ACE) por el método de radioinmuno-análisis Ca 19-9 y Ca 125 por el método radioinmunométrico (pre y post tratamiento) y una vez al mes se determinaron triyodotironina y tiroxina en suero por el método radioinmunométrico.

Criterios de inclusión y exclusión

Pacientes con adenocarcinoma de colon o de ovario comprobado por estudio anatomopatológico; cuarta etapa del padecimiento calificada como fase terminal con expectativa de vida menor de dos meses; en suero cifras elevadas de antígeno carcinoembrionario, Ca 19-9 (cáncer de colon) y Ca 125 (cáncer de ovario). A todos los pacientes se les practicó ultrasonido y tomografía axial computarizada.

Se excluyó todo paciente que no reuniera los criterios anteriores. A cada paciente seleccionado se le pidió su autorización por escrito para considerarlo en el estudio. Previo al tratamiento se bloqueó la glándula tiroides con yodo-povidona (40 mg por tres días) que se continuó tres días más después del tratamiento. Los pacientes ocuparon un cuarto aislado como medida de protección radiológica.

A los 15 pacientes con cáncer de colon y a uno con cáncer gástrico se les administró IMACIS I (anticuerpos monoclonales contra el antígeno Ca-19-9 más anti-antígeno carcinoembrionario) 100 mCi I^{131} (3700 MBq); a los dos pacientes con cáncer de ovario se les aplicó IMACIS II (anticuerpos monoclonales contra el antígeno Ca 125 más anti-antígeno carcino-embionario) 100 mCi (3700 MBq) I^{131} . Estos radiofármacos se producen en el Centro de Investigación Nuclear Saclay, Francia. El IMACIS I y II se diluyó en 250 ml de solución salina al 0.9 por ciento y se transfundió a goteo lento por una hora. Se tomaron todas las medidas de seguridad radiológica descritas en el manual de protección radiológica del Departamento de Medicina Nuclear. Se hicieron conteos externos con un contador Geiger-Müller para determinar dosis de radiación y al quinto día se realizaron los estudios centelleográficos de estos pacientes.

Se utilizó una cámara de centelleo con gran campo de visibilidad con computadora acoplada y colimador de alta energía, se acumularon 500.000 cuentas, se tomaron imágenes en tórax y abdomen en proyección anterior y lateral; cuando fue necesario, se empleó coloide de azufre marcado con tecnecio 99 m para las marcas anatómicas de hígado.

Once pacientes recibieron una sola dosis (una paciente con carcinoma de ovario y diez con adenocarcinoma de colon), a una paciente con carcinoma de ovario se le administraron dos dosis, una tercera dosis a cinco pacientes y solamente uno de ellos recibió una cuarta dosis. A los pacientes que recibieron la tercera dosis se les aplicó hidrocortisona (1 g iv.) previo al tratamiento.

Resultados

En ninguno de los pacientes hubo reacción alérgica después de la primera aplicación de los anticuerpos monoclonales marcados con radioyodo. Con la segunda aplicación una paciente con cáncer de ovario a quien se le administró IMACIS II presentó una reacción alérgica leve que desapareció con antihistamínicos. A todos los pacientes que recibieron tercera o cuarta dosis se les administró hidrocortisona endovenosa previa al tratamiento y ninguno presentó alergia.

Llamó la atención que el primer síntoma en desaparecer fue el dolor; esto ocurrió en las primeras 24 horas después de la administración del IMACIS I y del IMACIS II. Únicamente en el paciente con cáncer gástrico el dolor desapareció a las 72 horas. La ascitis disminuyó considerablemente en la primer semana de tratamiento para desaparecer al final de la segunda.

En las pacientes con cáncer de ovario los estudios centelleográficos mostraron concentración de los anticuerpos monoclonales en pelvis.

En los diez pacientes operados de cáncer de colon se encontró mayor concentración del IMACIS I en el sitio de la intervención. En un paciente con metástasis en el vértice pulmonar y en el mediastino, el IMACIS I se localizó en esos sitios y en el de la cirugía previa. El paciente con cáncer gástrico concentró escasamente el material radiactivo y falleció tres semanas después de iniciado el tratamiento; los trece pacientes con metástasis hepáticas mostraron concentración del IMACIS I en ellas. (Figuras 1, 2, 3).

Todos los pacientes cursaron con linfocitopenia inmediatamente después de la aplicación de los anticuerpos monoclonales que se corrigió después de tres semanas. Solamente un paciente presentó trombocitopenia severa ($20.000/\text{mm}^3$), que en un principio fue reversible; después de la tercera dosis hubo necesidad de internarlo en el Departamento de Hematología por sangrado de tubo digestivo.

En el grupo de pacientes que presentaron sangrado de tubo digestivo, éste cedió generalmente después de la aplicación del IMACIS I.

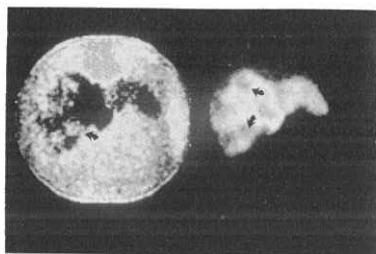


Figura 1. Imagen centelleográfica del hígado de un paciente con cáncer de colon. La imagen A obtenida con coloide de azufre marcado con ^{99m}Tc muestra defectos de captación por metástasis (flechas). La imagen B se obtiene por sustracción del coloide y se observa que el IMACIS I concentra en los sitios de las metástasis (flechas).

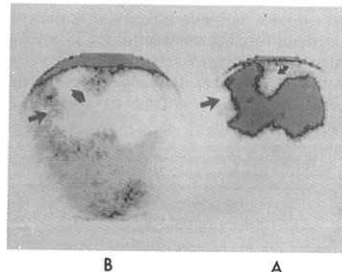


Figura 2. Imagen centelleográfica del hígado de un paciente con cáncer de colon. La imagen A se realizó con coloide de azufre marcado con ^{99m}Tc muestra defectos de captación por metástasis (flechas). La imagen B se obtiene sustrayendo la imagen de coloide y se aprecia cómo el IMACIS I concentra en los sitios de las metástasis (flechas).

Actualmente, once pacientes con cáncer de colon realizan sus labores habituales sin presentar sintomatología aparente. Una paciente con cáncer de ovario sólo recibió una primera aplicación de IMACIS II pues no regresó a consulta. La segunda paciente se encuentra con buen estado general realizando su trabajo y asintomática.

A la fecha han fallecido cuatro pacientes con cáncer de colon; en ellos se obtuvo una sobrevida mayor de diez meses; sólo en uno fue posible conseguir la necropsia donde al comparar la descripción inicial de las lesiones se apreció aumento de las metástasis hepáticas y disminución de la tumoración en colon.

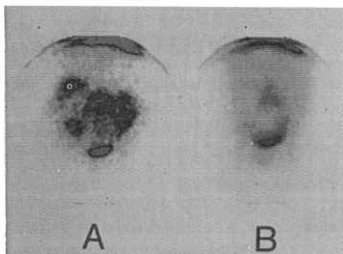


Figura 3. Paciente con cáncer de ovario. La imagen A corresponde a la tumoración abdominal y a las metástasis después de la primera aplicación de IMACIS II. La imagen B se obtuvo después de la segunda dosis de IMACIS II, se observa disminución de las tumoraciones (tres meses después de la primera dosis)

En todos los pacientes las concentraciones séricas de antígenos carcinoembrionario, Ca 19-9 y Ca-125 estuvieron por arriba de las concentraciones normales. (Cuadros I, II, III). Las determinaciones de triyodotironina y tiroxina se encontraban en rangos normales. (Cuadro IV).

Cuadro I. DETERMINACIÓN POR EL MÉTODO RADIODIINMUNOMÉTRICO DE CA 19-9

Rango 89.2 a 3625 U/ml
Valores normales 0 a 25 U/ml

Cuadro II. DETERMINACIÓN POR EL MÉTODO RADIODIINMUNOMÉTRICO DE CA 125

Rango 25 a 834 U/ml
Valores normales 0 a 20 U/ml

Cuadro III. DETERMINACIÓN POR EL MÉTODO RADIODIINMUNOMÉTRICO DE ANTÍGENO CARCINOEMBRIÓNARIO

Rango 52.4 a 4500 ng/ml
Valores normales 0 a 30 ng/ml

Cuadro IV. DETERMINACIÓN DE TRIYODOTIRONINA Y TIROXINA POR EL MÉTODO DE RADIODIINMUNOENSAYO

T₃ valores normales 64 a 190 ug %
T₄ valores normales 3.5 a 12 ug %

Todos los pacientes se encontraban dentro del rango normal

Discusión

La presente serie de quince pacientes con adenocarcinoma de colon tratados con anticuerpos monoclonales radiactivos (IMACIS I). Constituye la serie más grande reportada hasta el momento.

Nuestros resultados contrastan con la serie de cinco casos reportados por Baum y col y con los de otros autores.¹⁰⁻¹³ La sobrevida mínima de nuestros pacientes ha sido de diez meses. En otras series,¹⁰⁻¹³ la sobrevida más larga fue de seis meses en un paciente y los restantes fallecieron antes de dos meses. En los estudios ya señalados no se menciona la desaparición del dolor después de la aplicación de los anticuerpos monoclonales, así como tampoco se menciona la desaparición de la ascitis. A la fecha las condiciones clínicas de los once pacientes son satisfactorias, se encuentran asintomáticos a pesar de no haber conseguido que los niveles séricos del antígeno carcinoembrionario del Ca 19-9 y del Ca 125 disminuyera a límites normales.

Con respecto al cáncer de ovario, las series reportadas son de pocos casos, como en el grupo Baum y col¹⁴ con resultados poco alentadores. Dado lo pequeño de nuestra muestra, dos casos de cáncer de ovario, no es posible formular conclusiones definitivas; sin embargo, una paciente sobrevive ya doce meses, con buena calidad de vida y asintomática.

Conclusiones

Los criterios para aplicar anticuerpos monoclonales marcados con material radiactivo en los diferentes tipos de neoplasias aún están por definirse, ya que se usan como último recurso terapéutico y aun con carácter experimental. Es posible que la cirugía oportuna y el tratamiento temprano con anticuerpos monoclonales, tenga un mejor efecto terapéutico sobre el remanente tumoral y sobre las metástasis.

Por último, se desconoce el efecto benéfico agregado que los anticuerpos monoclonales puedan tener en pacientes tratados con quimioterapia.

Referencias

1. Kohler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature* 1975; 265: 495-497.
2. Nadler LM, Stashenko P, Hardy R. Serotherapy of a patient with monoclonal antibody direct against a human lymphoma associated antigen. *Cancer Res* 1980; 40: 3147-3154.
3. Beierwaltes WH. New horizons in radionuclide therapy 1985 updates. *J Nucl Med* 1985; 26: 421-427.

4. Britton KE. Nuclear Medicine: a therapeutic future. *Nucl Med Commun* 1985; 6: 742-749.
5. Delaloye B, Bischof-Delaloye A, Volant JC. First approach to therapy of liver metastases in colorectal carcinoma by intrahepatically infused ^{131}I labeled monoclonal anti-CEA antibodies. *Eur J Nucl Med* 1985; 11: A37.
6. Larson SM, Carrasquillo JA, McGuffin RW. Use of ^{131}I labeled immune fab against high molecular weight antigen of human melanoma. Preliminary Experience. *Radiology* 1985; 155: 487-492.
7. Baum PR, Chatal FJ, Sacavini CJ, Senekowitsch R, Happ J, Manegold K et al. Radiomunotherapy with therapeutic applications with radiolabeled monoclonal antibodies, preliminary experience with ^{131}I -F(ab')₂ 19-9/anti CEA OC 125 and intact anti-CEA. *Nucl Med Proceeding of 24th Congress Society Nuclear Medicine Europe*. 1987; 529-522.

COMENTARIO

FELIPE GORDON*

Agradezco que la Academia Nacional de Medicina me haya designado como comentarista oficial del trabajo de ingreso de la doctora Alicia Graef Sánchez.

En nombre de nuestra corporación me permito expresarle la más cordial bienvenida.

La doctora Graef hizo la especialidad en medicina nuclear en el entonces Hospital General del Centro Médico Nacional y actualmente es jefe del servicio en el Hospital de Especialidades del Centro Médico La Raza.

En los últimos años, las aportaciones de la medicina nuclear a la práctica médica han sido significativas. La doctora Graef ha seleccionado, junto con su distinguido grupo de médicos, anticuerpos monoclonales marcados para uso tanto diagnóstico como terapéutico como línea de investigación.

Es un hecho generalmente aceptado que, a pesar del diagnóstico oportuno, del tratamiento quirúrgico, la radioterapia y de los avances en quimioterapia, la tasa de mortalidad y de sobrevida en el cáncer no se haya modificado en los últimos quince años. Por ello, se ha hecho necesario disponer de más armas terapéuticas.

El progreso logrado en los últimos años incluye la disponibilidad de anticuerpos monoclonales solos o que son acarreadores de sustancias citotóxicas, agentes quimioterapéuticos e inmunotoxinas. Pero, sobre todo esto ha destacado el uso de anticuerpos monoclonales marcados con radionúclidos cuyo uso, iniciado hace

quince años ha tenido paulatinamente importantes logros y su empleo se ha extendido.

La mayor experiencia clínica se ha logrado con antiseros de diferentes especies con actividad antiferritina. Tales anticuerpos, marcados con ^{131}I , se han utilizado en el tratamiento de hepatocarcinomas y enfermedad de Hodgkin con buenos resultados. También se han utilizado anticuerpos monoclonales marcados con ^{131}I dirigidos contra linfomas de células B y T y contra melanomas. Se ha encontrado que son efectivos contra el cáncer de ovario si se administra por vía intraperitoneal.

El progreso va muy lento pues desafortunadamente ninguno de estos tumores tiene receptores para esos anticuerpos ni la afinidad que desarrollan las metástasis de cáncer tiroideo por el yodo. Consecuentemente, el tratamiento se complica porque el anticuerpo marcado debe circular por todo el organismo durante tiempo largo mientras se acumula lentamente en el tumor, lo que produce aumento de la dosis de radiación corporal total. Por lo tanto, la supresión de la médula ósea se convierte en una limitante para la magnitud de la dosis administrada.

Por otra parte, el tratamiento de lesiones metastásicas presenta el problema de la especificidad. En 1982 se demostró que, comparadas con la neoplasia primaria, algunas metástasis tienen idénticas propiedades metastásicas, en tanto que otras tienen clonas con propiedades metastásicas diferentes. Por lo tanto, puede ocurrir que al seleccionar un anticuerpo dado, correspondiente al tumor primario, este no aparezca en las metástasis.

En la actualidad la controversia se enfoca en la selección de radionúclido para marcar los anticuerpos. El ^{131}I , el ^{90}Y y el ^{188}Rh tienen la ventaja de emitir radiación beta, que penetra varios milímetros en los tejidos. Por otro lado, algunos investigadores proponen usar radiaciones alfa, como las del astatino²¹¹ y el bismuto²¹², que son más poderosas pero con mucho menor rango de penetración.

A pesar de los obstáculos y de lo largo que todavía es el camino, los resultados del trabajo que ahora nos presenta la doctora Graef son alentadores, y destacan sobre los de otros autores por el mayor número de casos estudiados y la excelente calidad de sobrevida de los pacientes tratados.

Estoy seguro de que en los años venideros éste será un foro propicio a la doctora Graef para presentar los resultados de sus investigaciones.

* Académico numerario.



CHARLES NICOLLE
(1866 - 1936)

Hijo de un médico de hospital, Nicolle nació en Rouen, el 21 de septiembre de 1866. Estudió el bachillerato en su ciudad natal y comenzó los estudios de medicina, pero cuando cursaba el 3er. año advirtió que estaba sordo de un oído. Ese hecho decidió su futuro; abandonó la carrera y marchó a París inclinándose por la bacteriología. Fue preparador libre del curso de microbiología bajo la dirección de Roux en el Instituto Pasteur. Posteriormente regresó a Rouen donde dirigió durante ocho años el laboratorio de bacteriología de la Escuela Médica. En 1903 se le confió la dirección del Instituto Pasteur de Túnez, puesto que ocupó hasta su muerte, ocurrida el 28 de febrero de 1936. En 1909 descubrió que el piojo era el agente transmisor del tifus exantemático, lo que le valió el Premio Nobel y numerosas recompensas. Efectuó además muchos otros trabajos científicos de gran valor, como los relativos a la fiebre recurrente (transmisión por los piojos y evolución de los espiroquetas en estos insectos), el Kala Azar (cultivo del parásito, descubrimiento de la leishmaniasis canina, reproducción experimental), el sarampión (descubrimiento de las propiedades preventivas del suero convaleciente), la escarlatina (reproducción experimental con el estreptococo), la gripe, el tracoma (reproducción experimental, naturaleza filtrante del virus), la fiebre de Malta (sensibilidad de los cobayos, inoculación profiláctica en el hombre), el chancre blando (vacuna curativa específica), etc.

J. S. P.

Premio Nobel de Fisiología y Medicina 1928.