

# Generadores de biomarcadores: Una solución para lograr la masificación del PET/CT en Latinoamérica

José Antonio Trujillo Casas, Alberto Gil de Montes, Kiustin Sánchez.

## Introducción

El Generador de Biomarcadores es un sistema compuesto por dos tecnologías que brevemente se pueden describir como:

- Un Ciclotrón, donde se producen los isótopos emisores de positrones como el F18 (Flúor 18).
- Una Unidad de Síntesis y Control de Calidad del radiofármaco obtenido (por ejemplo la F18-FDG).

El ciclotrón se ha convertido en el instrumento preferido para producir los isótopos radioactivos emisores de positrones de vida media corta y ultracorta usados en las aplicaciones biomédicas, entre ellas, por su importancia clínica, la técnica de PET/CT. La Unidad de Síntesis y Control de Calidad incorporada completa el sistema, realizando la síntesis química entre el F18 y la FDG y posteriormente el control de calidad de este radiofármaco. De esta forma, la dosis producida queda lista para inyectarse al paciente. Con este sistema, instalado en un espacio pequeño y sin necesidad de un blindaje extraordinario, con una capacidad de producción de más de 100 dosis diarias y además, capaz de producir dosis según la demanda del servicio, podemos decir que el futuro del uso del PET/CT en lugares donde hoy parece lejano, está asegurado.

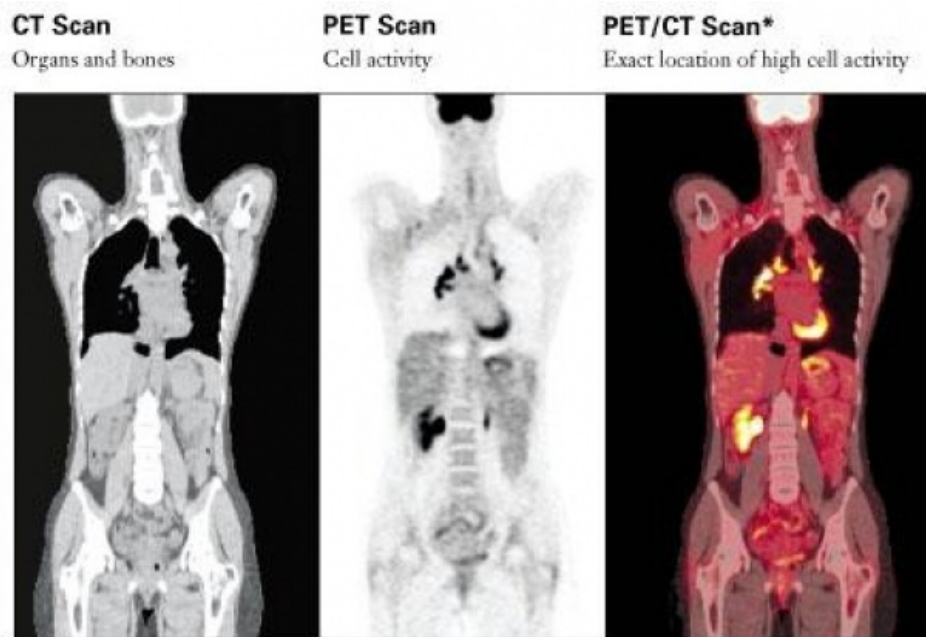
El objetivo de este artículo es realizar una breve revisión de lo que es el PET/CT y sus indicaciones en Oncología y ofrecer nuestra visión del uso del PET/CT en la región, tomando en cuenta la cantidad de Generadores de Biomarcadores que existen en nuestros países, mencionar algunos de los problemas que enfrentamos y señalar algunas posibles soluciones para extender la utilización del método en los países del área y así extender el uso del método para beneficio de un mayor número de pacientes y de médicos relacionados con la práctica de la Oncología. Hemos elegido enfocar el tema desde la visión oncológica aunque por extensión, puede extrapolarse a la Cardiología y a la Neurología.

## PET/CT: Consideraciones básicas

La tomografía por emisión de positrones (PET) es una técnica no invasiva de diagnóstico por imagen de Medicina Nuclear cuyos inicios se sitúan en la década de 1960, en la cual se aplica al paciente un trazador llamado radiofármaco que es la unión de un fármaco o de una sustancia fisiológica con farmacocinética y farmacodinamia conocidas, con un átomo radiactivo emisor de positrones. Las células tumorales en general, tienen una actividad metabólica aumentada por lo que la captación de las moléculas análogas a la glucosa, marcadas con un radioisótopo que se introduce en el organismo, en algunos casos, es alrededor de 6-7 veces mayor en una célula tumoral que la de una célula normal. Además de la actividad metabólica incrementada, existe en las células tumorales mayor expresión de receptores de membrana, entre otros fenómenos. Esto permite la adecuada visualización de una lesión tumoral en la imagen PET, así como la cuantificación de la actividad metabólica (valor de captación estandarizado o SUV) en la misma.

En Oncología, el radiofármaco más utilizado es el 18F- FDG. Los estudios morfológicos realizados por radiología: Rayos X (RX), ultrasonido (US), resonancia magnética (RM) o la tomografía computarizada (CT), cada uno con sus indicaciones específicas, han tenido siempre gran trascendencia en el manejo de pacientes con cáncer; sin embargo ninguno de ellos es capaz de determinar la actividad metabólica de un órgano o tumor, ya sea en el diagnóstico inicial, en la respuesta a la terapia, en la etapa posquirúrgica o en el seguimiento a largo plazo. Debido a que el sistema PET carece de una referencia anatómica que determine la localización exacta de las alteraciones metabólicas, en 1994 el grupo de Townsend y colaboradores empiezan a trabajar en la fusión del sistema con un equipo de tomografía computarizada (CT), naciendo el instrumento híbrido que hoy conocemos. Este nuevo concepto de diagnóstico, ya disponible en 1998, es llamado PET/CT y fusiona los dos sistemas en un mismo equipo; los estudios se realizan de manera casi simultánea y se obtiene una muy sensible determinación de la actividad metabólica de la lesión con el PET, mientras que el CT permite obtener un marco de referencia anatómica, la cual además es un verdadero complemento diagnóstico del PET cuando se trata de un sistema multicorte (CTM) de alta resolución, con valor no solamente localizador. La fusión de la imagen metabólica con la imagen anatómica se ha convertido en una herramienta

imprescindible en el manejo del paciente que presenta una neoplasia maligna y, sin dudas, ha sido uno de los desarrollos más relevantes en el campo de la imagenología en los últimos años (fig. 1).



**Fig 1** Se puede apreciar el CT, el PET y la imagen fusionada (PET-CT).

## Indicaciones del PET/CT en Oncología

01. Caracterización y estadificación inicial para guiar la estrategia de tratamiento en pacientes con un proceso maligno conocido.
02. Monitoreo de la respuesta a la terapia para determinar si las anomalías residuales identificadas con otra modalidad de imagen, representan viabilidad tumoral o cambios post-tratamiento (inflamación, fibrosis o necrosis).
03. Re-estadificación en el contexto de recaída tumoral.
04. Localización del sitio del tumor primario cuando la enfermedad metastásica es la manifestación inicial de la enfermedad.
05. Verificación y localización de la enfermedad “oculta”, especialmente en presencia de indicadores clínicos y bioquímicos tales como marcadores tumorales.
06. Evaluar una anomalía catalogada como “indeterminada” por otra modalidad de imagen para establecer si el metabolismo de la glucosa en esa anomalía permite inclinarse hacia un proceso benigno o maligno.
07. Guiar estrategias clínicas específicas tales como la planificación de la radioterapia o la biopsia dirigida a una lesión.

Como puede apreciarse, existe una amplia gama de indicaciones del PET/CT en Oncología, la cual está en constante proceso de revisión y expansión a medida que más ensayos clínicos demuestran su utilidad. Esto ha hecho que en Estados Unidos, paulatinamente, los sistemas de seguro médico como Medicare hayan incorporado la cobertura de esos exámenes en sus programas, como se detalla a continuación:

## Indicaciones del PET/CT en Oncología cubiertas por Medicare

Medicare y la mayoría de planes médicos, cubren actualmente las siguientes indicaciones:

- Nódulo Pulmonar Solitario: para caracterización y diagnóstico.
- Cáncer Pulmonar (Non-Small Cell Lung Cancer): estadificación, re-estadificación y recurrencias.
- Linfoma: estadificación, re-estadificación y recurrencias.
- Cáncer esofágico: estadificación, re-estadificación y recurrencias.
- Cáncer colo-rectal y anal: estadificación, re-estadificación y recurrencias.

- Melanoma: estadificación, re-estadificación y recurrencias.
- Cáncer de mama: estadificación y monitoreo de terapia.
- Tumor de cabeza y cuello: estadificación, re-estadificación y recurrencias.
- Cáncer de ovario: sólo estadificación, en pacientes con CT y/o MRI negativos para metástasis en pelvis.
- Cáncer de cérvix: estadificación y re-estadificación.
- Cáncer tiroideo: recurrencia, en para aquellos pacientes post tiroidectomía total con elevación de tiroglobulina y rastreo corporal total con Yodo 131 negativo.

## PET/CT en Latinoamérica

No hay una realidad homogénea en los países de Latinoamérica en cuanto al uso del PET/CT, sin embargo, sabemos que hay situaciones comunes que aplican en la mayoría de ellos. Como hemos visto, el PET/CT tiene hoy un valor indiscutible en Oncología y las indicaciones han ido evolucionando con el tiempo y la evidencia de su utilidad (fig. 2). Algunos estudios han señalado cómo el PET/CT ha permitido cambiar la conducta terapéutica en hasta el 30% de los pacientes con algunos tipos de neoplasias malignas. El método ha transitado desde una fase inicial donde se realizaba el procedimiento al inicio y al final del tratamiento, hasta nuestros días donde se ha incorporado la evaluación de la respuesta temprana al tratamiento con quimioterapia, la valoración de un cambio de terapéutica si no hay respuesta a los primeros ciclos de tratamiento y la estratificación pronóstica dependiendo de los cambios en los valores del SUV. El radiofármaco más usado en la aplicación Oncológica es el F18-FDG.

El modelo de trabajo establecido generalmente en los países de Latinoamérica consiste en la instalación de un ciclotrón para producción de F18-FDG, generalmente en la capital del país. Básicamente son ciclotrones de gran capacidad de producción, que ocupan grandes espacios, necesitan un bunker para su funcionamiento así como el apoyo de una radiofarmacia importante para la realización de la síntesis y el control de calidad de la FDG, para lo cual se requiere contar con varios profesionales altamente capacitados como radioquímicos, físicos, etc. Este modelo hace que los centros diagnósticos que utilizan la F18-FDG ubicados en las capitales, tengan mayor acceso al radiofármaco que aquellos instalados en los estados o provincias.



**Figura 2** Evolución en el uso del PET en la última década (tomado de Wong T, Imaging Approaches in Oncology 2013).

Recordemos que la vida media del F18 es de 110 minutos; en este escenario, lograr que las dosis lleguen a los servicios diagnósticos de los estados o provincias del interior del país con la actividad requerida para realizar los exámenes programados, conlleva un esfuerzo logístico y humano muchas veces complejo y no pocas veces infructuoso y costoso. En nuestra experiencia, nos hemos encontrado situaciones como:

- Dificultad en el traslado del radiofármaco del área de producción al aeropuerto.
- Retraso de los vuelos nacionales, con la consiguiente pérdida de actividad de las dosis y de la estabilidad

del enlace químico entre el F18 y la molécula de glucosa.

- Situaciones laborales de empleados de las aerolíneas o taxistas que desembocan en paro.
- Fallos en el mecanismo de recepción de las dosis en el aeropuerto de destino.
- Alto costo del examen, con escasa cobertura por parte de las aseguradoras.
- Dificultades de los pacientes que viven fuera de la capital los cuales además del precio del examen tienen que añadir los costos de traslado y alojamiento.

En un proceso donde se supone que el servicio debe prestarse diariamente, a menudo se presentan situaciones donde hay que suspender los casos programados o la calidad de las imágenes finales no es la óptima por factores relacionados con las dosis recibida y el tiempo que transcurre entre que se obtuvo la F18-FDG y la hora en que se inyecta al paciente. Si añadimos el alto costo del examen, los pocos casos que pueden viajar de provincia a la capital y la limitada cobertura por parte de las aseguradoras, tendremos una idea de la dificultad de los oncólogos para tratar adecuadamente a sus pacientes y de la imperiosa necesidad de revertir esta situación. Revisemos algunos países latinoamericanos y los ciclotrones que están produciendo F18-FDG (tabla 1).

**Tabla 1.** Países latinoamericanos y número estimado de ciclotrones instalados.

País	No. de ciclotrones
Costa Rica	0
Cuba	0
Nicaragua	0
Bolivia	0
Guatemala	0
El Salvador	0
Haití	0
Haití	0
Perú	1
Uruguay	1
Venezuela	2
República Dominicana	1
Chile	2
Colombia	Varios
Argentina	Varios
México	Varios
Brasil	Numerosos

En algunos de los países mencionados se están desarrollando proyectos para instalar ciclotrones; sin embargo, es evidente que hoy en día, en la mayoría de los países de la región la cantidad de sitios donde se produce la F18-FDG es muy limitado e insuficiente para atender las necesidades de los pacientes oncológicos y aún menos enfrentar la proyección del crecimiento del número de pacientes con enfermedades malignas en los próximos años que necesitarán PET/CT para su evaluación.

## Propuesta de solución

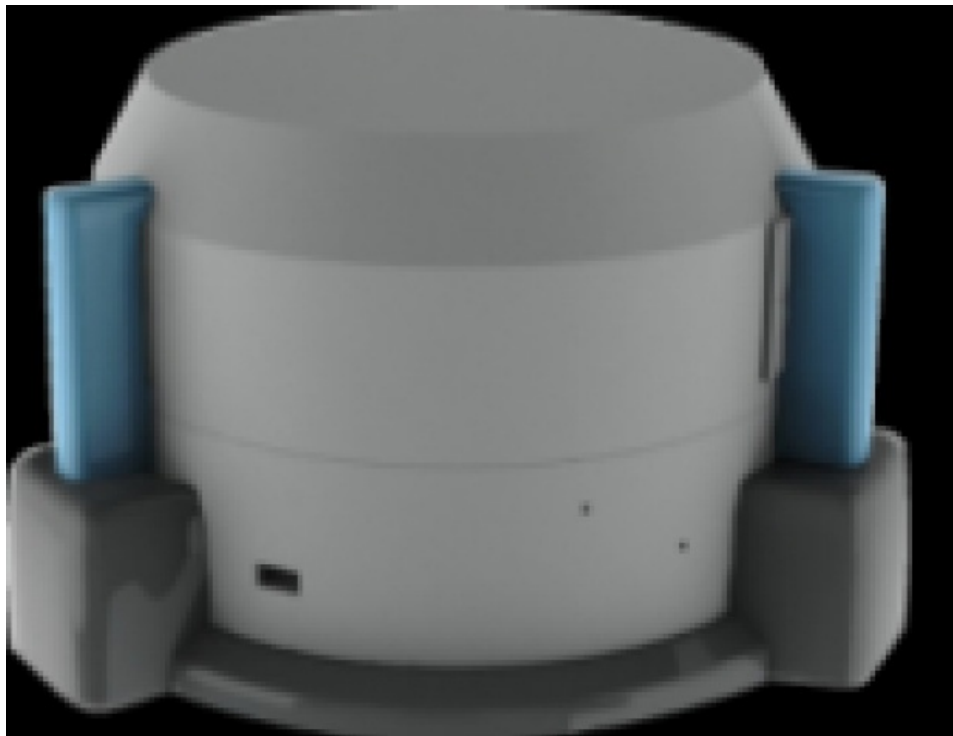
Los Generadores de Biomarcadores (ejemplo: Advanced Biomarkers Technology ABT y otros ) cumplen con los criterios necesarios para llevar a ciudades fuera de las capitales, con una población importante y alta prevalencia de enfermedades neoplásicas malignas, la tecnología necesaria para la producción y síntesis del F18-FDG. Estos sistemas, por otro lado, han logrado, debido a su modelo de producción, rebajar de manera importante los costos de la dosis final. Este factor es muy importante, dado que la disminución de costos conduce directamente al concepto de “masificación” del método. Qué significa para nuestro grupo el concepto “masificación”? Nosotros sostenemos que la instalación de Generadores de Biomarcadores que conlleva a la disminución del costo de las dosis de F18-FDG, junto con la tecnología actual de los sistemas PET/CT que poseen cristales de detección más eficientes (LSO) y algoritmos de reconstrucción más avanzados (time-of-flight), permitiendo administrar menor dosis radioactiva a los pacientes y realizar el examen con mayor rapidez, puede llevar en futuro no muy lejano al incremento del número de enfermos oncológicos beneficiados por el estudio PET/CT, así como al mayor acceso al método de pacientes que residen lejos de las ciudades principales. La hipótesis que planteamos es que, en este potencial escenario de menores costos del examen y potencial mayor número de pacientes atendidos, las aseguradoras considerarán cubrir los costos del examen, incluyendo a muchos sectores de la población que no se benefician en estos momentos, ‘masificando” el uso del PET-CT en nuestros países.

Por tanto, consideramos necesario diseñar una estrategia para incrementar el número de Generadores de Biomarcadores instalados en Latinoamérica, es decir, sistemas que produzcan tanto el isótopo radioactivo (F18) como la molécula análoga de la glucosa, sinteticen el radiofármaco y lo dejen listo para utilizar en el paciente. Esta estrategia debería descansar básicamente en:

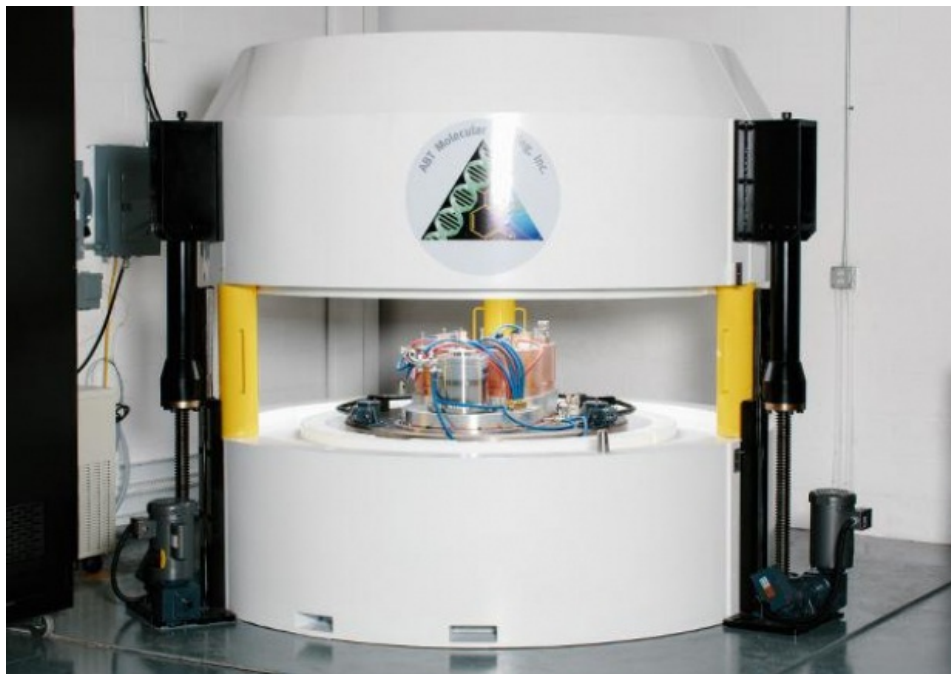
01. Expansión de la instalación de Generadores de Biomarcadores en ciudades importantes más allá de las capitales y que posean un radio de influencia significativo. La inversión de este proyecto podría ser cubierta tanto por parte de entidades gubernamentales como empresarios del sector privado.
02. Reducción del costo de producción y empleo clínico de la dosis de F18-FDG, lo cual es conseguido con los nuevos Generadores de Biomarcadores y los nuevos sistemas PET/CT.
03. “Masificación” del método, entendiéndose como tal el acceso al PET/CT de grupos poblacionales de medios y bajos recursos que hoy no cuentan con tal posibilidad, basado en los aspectos mencionados en a) y b).
04. Incorporación de las aseguradoras en el proceso. El hecho de bajar los costos del procedimiento y lograr la “masificación” podría tener un impacto inmediato por parte de las aseguradoras para adoptar la decisión financiera de cubrir el costo del estudio a un más significativo número de pacientes. En muchos países latinoamericanos, debido a los altos precios del examen, no todos los sistemas de cobertura abarcan estos procedimientos.

## Ventajas de un Generador de Biomarcadores

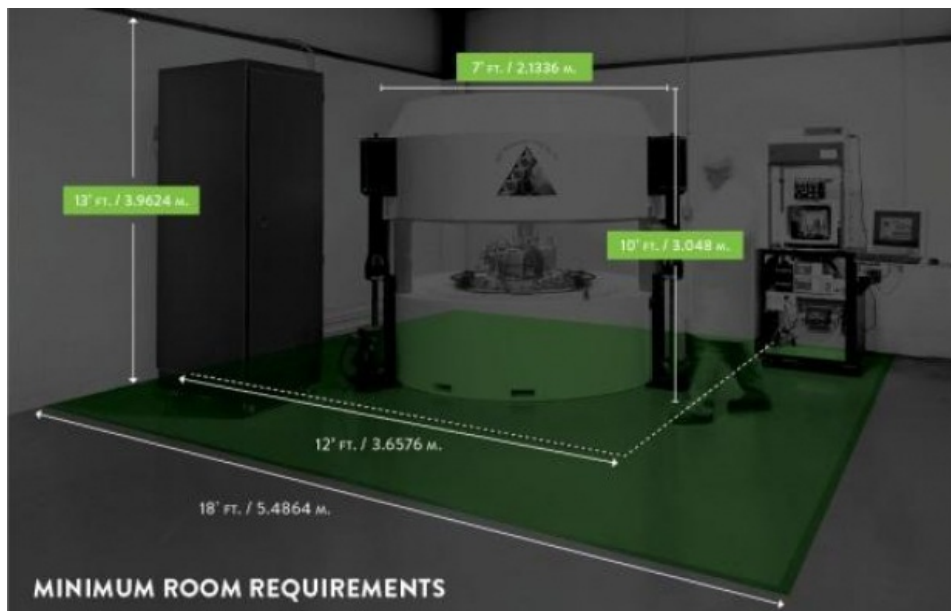
- Pequeño tamaño (fig. 3), lo que permite una fácil instalación en espacios relativamente reducidos.
- Autoblindaje.
- Capacidad de generar una dosis individual de F18-FDG cada 30 minutos.
- No se necesita un bunker para instalarlo, por lo cual la inversión en infraestructura es mínima (fig. 5).
- Evita una radiofarmacia paralela a la instalación del ciclotrón, reduciendo la necesidad del personal involucrado en el trabajo de la unidad diagnóstica.
- Todo lo anterior lleva a una dramática reducción del costo de producción de una dosis de F18-FDG.



**Figura 3** Nótese el pequeño tamaño del ciclotrón.



**Figura 4** Vista interior del ciclotrón su interior con sus implementos y unidad de síntesis.



**Figura 5** Requerimientos de la sala para instalación del ciclotrón.

## Conclusiones

En Latinoamérica, generalmente, el uso del PET/CT está limitado por el hecho de que los sistemas productores de radiofármacos están instalados en las capitales de los países o las provincias. La logística necesaria para que las dosis puedan llegar a sitios más allá de las grandes ciudades es compleja y está sujeta a variables diversas que en ocasiones impiden la llegada del radiofármaco a las unidades de diagnóstico. La necesidad de utilizar el método es esencial para los Oncólogos y sus pacientes.

Los Generadores de Biomarcadores, como sistemas productores de isótopos emisores de positrones así como de síntesis y control de calidad de las moléculas radioactivas generadas, pueden representar una solución para que el PET/CT se extienda en su uso, en gran medida debido a la disminución de los costos de producción de la dosis individual y la posibilidad de ser instalados en ambientes pequeños, sin gran inversión en blindaje.

Esta disminución de costos de producción del radiofármaco y la facilitación de la logística, junto a la disposición de equipos PET/CT más eficientes, puede llevar a que el uso del método se "masifique" incorporando a grupos que hoy en día no tienen acceso al mismo. La Oncología de hoy no puede prescindir de la técnica PET/CT. Es nuestro deber como científicos dedicados a la Oncología y a la Medicina Nuclear, dedicar nuestro talento y esfuerzo a que el método crezca y llegue a mayor número de

pacientes en América Latina.