

Medicina Nuclear en Oncología

Dres. Víctor Sporn y
Mercedes González

Abstracto

Se presenta una amplia revisión de las principales aplicaciones de la gammagrafía en Oncología. Se comentan los rasgos más importantes de cada aplicación, con ilustraciones al respecto.

Se presta especial atención a las aplicaciones más recientes, desarrolladas en los últimos años, tales como la gammagrafía PET mediante FDG, la detección del ganglio centinela, y las aplicaciones oncológicas de radiofármacos tales como el ^{99m}Tc -sestamibi y el ^{99m}Tc -MDP. También se mencionan aplicaciones menos usadas tales como los estudios gammagráficos en tumores cerebrales y neuroendocrinos.

Palabras clave: Gammagrafía en Oncología

Abstract

The paper presents a wide review of the main applications of scintigraphy in Oncology. The authors comment the most relevant aspects of each application, with graphics illustration in most cases.

Special attention is paid to the more recent applications, developed in last years, such as FDG-PET scintigraphy, detection of sentinel node, and oncological applications of radio-pharmaceuticals such as ^{99m}Tc -sestamibi and ^{99m}Tc -MDP. Other applications are also mentioned: scintigraphy in brain and neuro-endocrines tumors.

Key Words: Scintigraphy in Oncology

INTRODUCCIÓN:

El diagnóstico por imágenes es un elemento esencial para el manejo de los pacientes oncológicos. Participa desde la estadificación hasta la evaluación de la respuesta al tratamiento en un rol central. Estos métodos van de los que dan información puramente anatómica, como la Ecografía o la Tomografía Computada, a los que como la Resonancia Magnética agregan alguna información metabólica a lo anatómico, y los que dan fundamentalmente información metabólica y por lo tanto de nivel funcional de los tumores o sus metástasis, como es la Medicina Nuclear. Esta última es la que nos ocupará en esta presentación.

Partimos de la idea de que los métodos anatómicos definen la existencia de enfermedad (ganglio en mediastino para estadificar un cáncer de pulmón o respuesta al tratamiento en un ganglio con linfoma) por el tamaño del mismo: más o menos de 1 cm o de su volumen, mientras que los métodos metabólicos o funcionales (captación de FDG de ese nódulo mediastinal en la estadificación del cáncer de pulmón o persistencia o no de la captación del galio por el linfoma tratado) nos hablan del nivel de actividad tumoral. Esto es muy importante porque las

modificaciones de tamaño o su falta pueden tener tiempos de respuesta más lenta o fenómenos cicatrizales pueden enmascarar respuestas exitosas de tratamiento que un centellograma negativo aclara.

Esto explica porqué la participación de la Medicina Nuclear en el manejo del paciente oncológico ha sufrido el mismo crecimiento que tuvo hace 20 años en el manejo del paciente cardiológico. La posibilidad de establecer si una masa que tiene identidad anatómica, tiene simultáneamente actividad tumoral, modifica claramente la conducta del médico ante ese paciente y afecta significativamente en el costo de ese paciente.

Es por eso que en los últimos años, métodos de alto costo como el PET están participando cada vez más en el manejo clínico del paciente oncológico. La información que dan en cuanto a actividad tumoral, respuesta al tratamiento, etc. es tan significativa que a pesar del alto costo que el estudio en sí representa, reduce fuertemente el costo cuando se analizan los mismos de manera global con todos los procedimientos de imágenes y los procedimientos o tratamientos innecesarios que estos generan.

Como la situación económica de nuestros países latinoamericanos no permitió todavía la utilización del PET en los niveles que la bibliografía actual nos induce, en esta revisión daremos todavía importancia a los métodos tradicionales de la Medicina Nuclear al alcance de un servicio normal de la especialidad. Pensamos que todavía podemos ser muy útiles con las cámaras gamma tradicionales (con SPECT), aprovechando nuevos radiofármacos, adoptando una posición de análisis clínico en la elaboración de nuestros informes y evitando ser

Correspondencia y separatas:

Dr. Víctor Sporn
Clínica y Maternidad Suizo-Argentina
Juan F. Sergui 4684
Buenos Aires (1425), Argentina
E-mail: sporn@mail.pccp.com.ar

© Los derechos de autor de los artículos de la revista Oncología pertenecen a la Sociedad de Lucha contra el Cáncer SOLCA.
Sede Nacional, Guayaquil - Ecuador



meros fotografías. El PET significa un marcado incremento en la sensibilidad y especificidad de los estudios de Medicina Nuclear en esta especialidad y por supuesto debe ser nuestro objetivo inmediato y estamos seguros que una vez que lo tengamos a nuestra disposición, muchos de los estudios descritos en esta revisión, serán dejados de lado.

LINFOMAS

En la última década se han incrementado la incidencia de linfomas en la población general, por razones que se desconocen. Afortunadamente un significativo número de pacientes con ésta patología, son potencialmente curables, pero los costos de diagnóstico y tratamiento son considerables. La racionalidad en la aplicación de los algoritmos de diagnóstico es fundamental para mantener un sistema de atención de la salud viable. El tratamiento de éstos pacientes depende de un diagnóstico histológico y de una estadificación adecuada. El 20 al 40% tiene masa residual evidenciada tomográficamente, después de la primera línea de tratamiento, pero esa masa residual puede o no tener enfermedad viable. Como el rescate más efectivo de la enfermedad residual es el trasplante autólogo de médula ósea, que tiene un alto costo, la evaluación de la enfermedad residual ocupa un lugar preponderante dentro de una estrategia terapéutica compleja.

De aquí que la utilización de radioisótopos como marcadores metabólicos de las lesiones anatómicas han tomado un rol protagónico en el manejo de esta enfermedad. Es una de las aplicaciones donde más claramente la Medicina Nuclear se ha mostrado costo/eficiente y participa como modificador de decisiones terapéuticas en la práctica cotidiana; ha superado la etapa de dar información interesante pero no definitiva.

Vamos a ver como el Galio 67 se ha convertido en el isótopo por excelencia para definir respuesta al tratamiento y la aparición de recidiva, así como un predictor de la respuesta a la quimioterapia si se utiliza en las primeras etapas del tratamiento. Por supuesto, la aparición del PET con la 18-FDG es una nueva esperanza que deberá demostrar, con una experiencia más amplia, que es realmente superior al Galio y así justificar el mayor costo del isótopo y de los equipos que requiere. El Talio 201 y el MIBI-Tc99m tienen algunas indicaciones puntuales y especialmente en los linfomas de bajo grado o para el diagnóstico diferencial en cerebro entre linfoma y toxoplasmosis.

Como afirmamos al comienzo, los radioisótopos tienen un rol significativo en la toma de conducta de los pacientes con linfoma. Este rol lo vamos a analizar en la estadificación de los linfomas, en la evaluación de masa residual, en el estudio de las recidivas y en los nuevos planteos que los sugieren para la respuesta temprana al tratamiento y su utilidad para cambiar el esquema terapéutico antes de terminar la serie de quimioterapia.

En el análisis de la estadificación se puede plantear en líneas generales que el galio es poco útil, pero que igual es necesario realizarlo ya que hay un 15 % de linfomas que no lo captan y entonces estos pacientes no van a poder seguir siendo evaluados con este isótopo; además hay un 10% de pacientes que muestran nuevas lesiones al comienzo del tratamiento con el SPECT de Galio y que no fueron vistas en la TAC. En cambio, hay trabajos

recientes que rescatan un valor significativo a la FDG para estadificar, incluso con resultados superiores a la TAC.

En cambio hay varios trabajos que dicen que la FDG es mejor que la TAC para la estadificación. No ve lesiones de menos de 10mm por arriba del diafragma y de 19mm por debajo. En los de bajo grado el límite de tamaño fue de 25mm.

En un estudio comparativo entre galio y FDG da una sensibilidad del 94% para el galio y 100% para la FDG. En la misma línea de la estadificación se compara la seguridad del FDG con la de una mezcla de métodos convencionales (TAC, Rx, RNM, centellografía ósea y laparatomía exploradora) y se vio que la FDG estadificó correctamente 17/18 pacientes, contra 15/18 de los métodos convencionales, y además fue más barato al concentrarse en un solo método.

Por supuesto que la indicación más aceptada del Galio 67 es en la evaluación de una masa residual, ya que cumple con la premisa fundamental de los estudios metabólicos, que es la de darle significación funcional a una imagen anatómica (Fig. 1).

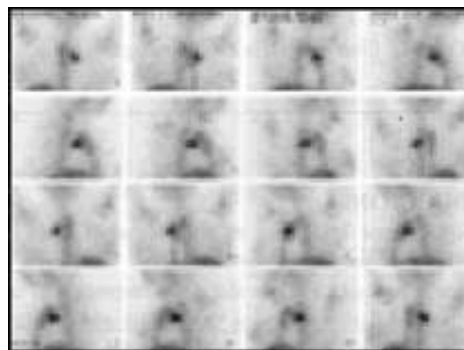


Figura 1

Hipercaptación de Galio 67 en mediastino superior de un ganglio que no respondió al tratamiento y exige un cambio de conducta.

En un trabajo presentado por nosotros en la American Soc. of Clinical Oncology mostrábamos que sobre 36 pacientes con masa residual en tórax demostrada por TAC, 21 eran verdaderos positivos, 13 verdaderos negativos y solo 1 falso positivo y 1 falso negativo; 20 de estos pacientes tuvieron corroboración histológica y 16 se confirmaron por su evolución clínica, tomando las imágenes de Galio como patrón de conducta.

La situación se complica cuando se tratan de evaluar compromiso hepático o esplénico, ya que estos órganos captan normalmente el Galio y por lo tanto es imposible diagnosticar las infiltraciones difusas (que en autopsia llegan a un 60% de los pacientes) y solo cuando se tiene la suerte de identificar un nódulo caliente dentro de estos órganos, estamos en condiciones de confiar en la imagen centellográfica. En cambio es muy sensible para la infiltración pulmonar (Fig. 2) aunque poco específico ya que también da positivo en las lesiones por toxicidad por drogas, como tuvimos oportunidad de ver, después de altas dosis y trasplante de médula

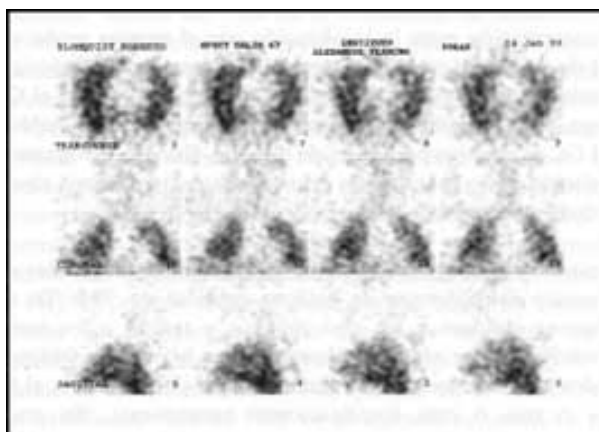


Figura 2

Hipercaptación difusa en ambos pulmones por recidiva con infiltración difusa de ambos pulmones. No olvidar que la toxicidad por drogas quimioterápicas puede dar la misma imagen.

En hueso, también la situación se plantea en definir si el centellograma con MDP-TC es superior o no al Galio para evaluar su compromiso y respuesta al tratamiento. En general en linfoma óseo primario es raro, pero el 15% de los casos agregan una localización ósea a las ganglionares habituales. En 20 pacientes, el MDP fue positivo en todos, mientras que el Galio tuvo un falso negativo; en cambio el MDP no es útil para evaluar respuesta terapéutica a ya que tarda mucho tiempo en normalizarse y en este caso el Galio es de elección.

Los estudios de fusión de imágenes se implementaron para tener mayor seguridad en la ubicación anatómica de la hipercaptación del galio o la FDG; esto no resultó tan eficiente y por eso aparecen los equipos que incorporan en el mismo aparato la Tomografía Computada convencional y el SPECT (SPECT/TAC o PET/TAC) o las imágenes de coincidencia y de esta manera obtener una segura superposición entre la imagen tomográfica y la isotópica.

Siempre existieron diferencias en la sensibilidad de los métodos si se trataba de masas torácicas o abdominales (Fig. 3), y en general el galio tiene peor sensibilidad en éstas últimas; con la FDG ocurre lo mismo pero con mucha menor intensidad. Si se compara la información de la TAC con la FDG en linfomas abdominales: ninguno que tuvo TAC y PET normales, recidivó; el 100% con TAC y PET patológicos, recidivaron; solo 1 de 24 con TAC patológica y PET normal recidivó. Por lo tanto a 2 años de seguimiento el 95% de los pacientes con PET negativo estaban libres de enfermedad y el 0 % de los PET positivos .

Por lo tanto, en la evaluación de masa residual el Galio es claramente útil, la FDG está mostrando que es superior, pero de más difícil acceso y el Talio 201 se indicaría para los NHL en caso de ser necesario por su mejor comportamiento en estos casos.

Otra de las indicaciones de la Medicina Nuclear en linfomas es la detección de recidiva donde goza de las mismas ventajas e

inconvenientes de la evaluación de la masa residual, pero que en general los oncohematólogos prefieren realizar primero una TAC y si aparecen imágenes sospechosas, completar con isótopos. Son raros los centros que parten de entrada con Galio o FDG, aunque ésta última va imponiendo su presencia aunque no debemos olvidar que la posibilidad de realizar estudios isotópicos de cuerpo entero permite detectar ese 25% de recidivas que se producen en un lugar distinto del tumor original.

A pesar de ello, la experiencia en este caso es que la sensibilidad de la TAC para la evaluación de recidiva es del 46% y su especificidad es del 55% (Weeks y col), contra la del Galio que son 95 y 85 % respectivamente (Front y col).

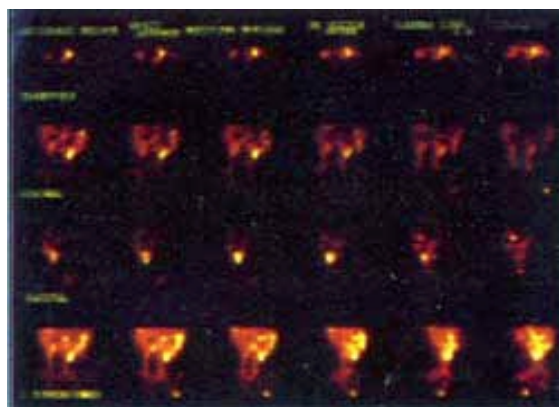


Figura 3

Si bien la sensibilidad del Galio para los linfomas abdominales es menor que en tórax, es factible detectar como en este caso imágenes ganglionares para-aórticas.

La Resonancia Magnética se incorporó a múltiples protocolos en el estudio de estos pacientes y su resultado a sido relativo, ya que si bien la calidad anatómica de su información es alta, se le quiso adjudicar una significación funcional que no tuvo.

En nuestra experiencia , hemos estudiado 10 pacientes para recidiva con Galio y RMN y hemos tenido coincidencia en 5 (3 verdaderos negativos y 2 verdadero positivos), pero en otros 5 el Galio fue negativo pero La RMN persistía con una T2 hiperintensa (3 pacientes tuvieron fibrosis por biopsia, 1 era una hiperplasia de timo y otro permaneció libre de enfermedad por 5 años). Y esto sucede porque la señal de T2 puede tardar hasta 6 meses en normalizarse, aunque el tumor ya no esté en actividad, en comparación con el Galio que puede realizarse a las 3 semanas del último tratamiento.

En los últimos años se intenta agregar una indicación que de ser correcta va a ofrecer una ventaja significativa. Es la evaluación precoz de la respuesta al tratamiento ya que tener la posibilidad de que después del primer ciclo de radioterapia, se pueda establecer que éste es correcto o que es necesario cambiarlo porque se prevé que va a fracasar, es incorporar una información de alto valor, tanto para el paciente como para los costos de su tratamiento. No olvidemos por otra parte que una negativización precoz de las imágenes de Galio son un indicador de buen pronóstico de la enfermedad. Front y col presentan su

experiencia con Galio en la evaluación precoz de respuesta a la quimioterapia y predecir la respuesta en linfomas agresivos.

En resumen, uno podría establecer que tanto el galio como el FDG son elementos imprescindibles para el estudio de los linfomas, cada uno con sus ventajas e inconvenientes. Entre ellas está la disponibilidad del método, los costos y fundamentalmente la experiencia acumulada. Estos últimos datos juegan a favor del Galio, especialmente para evaluar masas residuales, recidiva o respuesta temprana al tratamiento. La FDG aparece con valores iguales o superiores en estos temas, pero se muestra eficiente también para la estadificación de estos pacientes y donde el Galio no resulta útil.

El valor predictivo negativo del Galio y del FDG es alto y oscila entre el 90 y 100% de los casos, mientras que el valor predictivo positivo es más bajo, ya que el 14% de los estudios dan falsos positivos, por lo que en este caso es necesaria una confirmación biopsica.

Se acaba de aprobar para el uso en clínica un anticuerpo monoclonal que se fija en los antígenos CD-20 de los linfocitos B. Se lo utiliza marcado con altas dosis de Ytrio 90 como agente radioterapéutico y esta fundamentalmente indicado en pacientes con Linfoma no Hodgkin.

GANGLIO CENTINELA

Las imágenes linfáticas usando contraste radiológico y técnicas de Medicina Nuclear tienen aproximadamente treinta años de historia. Sólo recientemente reapareció el interés multidisciplinario por la linfocentelografía para la validación del concepto de Ganglio Centinela (GC) en pacientes con melanoma cutáneo. La utilización del gamma probe intraoperatorio para localizar el GC previamente marcado y localizado por la cámara gama permite focalizar el ganglio durante el acto quirúrgico.

Se denomina ganglio centinela al primer ganglio linfático que recibe el drenaje desde el sitio del tumor, y que será el primer involucrado si éste se extendiera por vía linfática y por lo tanto constituye el mejor tejido para el examen histológico.

Este concepto fue originariamente propuesto en el manejo de pacientes con carcinoma peneano. Cabanas en 1977 reportó que el sistema linfático del pene drenaba a uno, o a un grupo de ganglios de los cuales el GC era el dominante; usando linfografía por contraste halló que el GC correspondía al ganglio linfático asociado con la vena epigástrica superficial en el área inguinal superficial. Posteriormente se utilizó la extirpación del GC como un paso de estadificación. También se utilizó marcación intraoperatoria con azul de metileno en el carcinoma de vulva (con inyección intradérmica entre el tejido tumoral y el normal).

Morton introduce la aplicación del concepto de GC en el melanoma usando la marcación intraoperatoria. Alex y Krag introdujeron el uso del ⁹⁹MTC, sulfuro coloidal, con inyección intradérmica alrededor del sitio primario del melanoma, con seguimiento por imágenes y finalmente el uso intraoperatorio del gamma probe para la localización y extirpación del GC.

La comparación entre la localización con el gamma probe y el azul de metileno, tuvo igual sensibilidad para las dos técnicas. El método con radiotrazadores localizaba con seguridad el GC. Luego del estudio histológico sólo se reseca el lecho linfático si el GC es positivo para el tejido tumoral. Esto es importante en la relación costo/beneficio de estos pacientes frente a una cirugía mórbida innecesaria.

Nuestros métodos incluyen el seguimiento luego de una inyección intradérmica de sulfuro coloidal de ^{99m}Tc con imágenes estáticas a los diez minutos y tardías a los treinta minutos y, de ser necesario, hasta las dos horas. Las imágenes pueden mostrar los canales linfáticos que guiarán hacia el GC (dos o tres o más localizaciones anatómicas). Se marca posteriormente en piel la proyección del GC con mediciones para determinar su profundidad en centímetros (Fig. 4).

La significación clínica de la linfocentelografía y la localización intraoperatoria con gamma probe del GC en melanoma es evidente por la precisa marcación del y fundamentalmente para definir a qué grupo ganglionar drena el tumor, ya que frecuentemente (por ejemplo en dorso) el mismo se puede producir a grupos ganglionares contralaterales o a ambos simultáneamente. El drenaje linfático de la mama después de la inyección peritumoral del coloide de Tecnecio, puede ser a la axila, a la mamaria interna y a los nódulos supraclaviculares, o en alguna combinación.

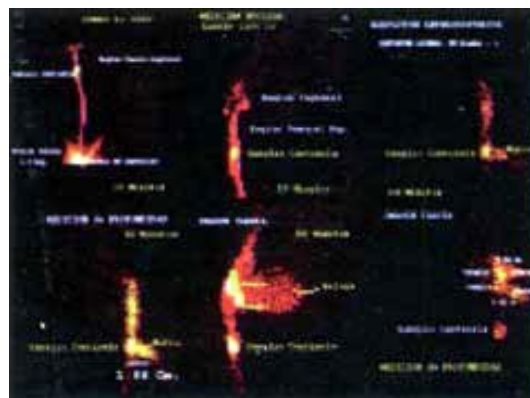


Figura 4

Linfocentelografía isotópica en la detección de ganglio centinela de melanoma de pierna con detección del trayecto linfático, la ubicación de dos ganglios en hueso poplíteo, que simultáneamente se marcan en piel y la medición de su profundidad.

FDG-PET EN EL MANEJO DEL PACIENTE CON CÁNCER

Las imágenes con Fluor-desoxiglucosa en la Tomografía por emisión de positrones (PET) se ha convertido en el método de elección para el estudio del paciente oncológico, cuando están indicados los radioisótopos. En los tipos de neoplasia indicados, el 27% de ellos cambian su conducta terapéutica por la información aportada por el PET.

Para algunos tumores, el PET logra alta sensibilidad y especificidad. Esto es particularmente cierto en el manejo de pacientes con NSCLC. Existen datos convincentes para

considerar el uso del PET en la evaluación de pacientes con carcinoma colorrectal y su recurrencia, para estadificación y reestadificación de linfomas y para la evaluación de pacientes con carcinoma tiroideo, cuando el rastreo con I131 es negativo y los valores de tiroglobulina están elevados. Otras indicaciones incluyen la estadificación de varios tumores ante una reincidencia como en el caso del cáncer de mama, melanoma, carcinomas ginecológicos, y tumores de cabeza y cuello. La existencia de datos está limitada y aún se necesitan amplios estudios con información efectiva para determinar el impacto del PET en ciertos tumores incluyéndolo como un elemento esencial en la práctica de la oncología moderna: en la estadificación y como predictivo de la respuesta después del tratamiento local o sistémico. Por ejemplo en el NSCLC está bien establecido que el PET es el método no invasivo más sensible para la estadificación.

El PET ha demostrado ser un efectivo procedimiento diagnóstico no invasivo para la determinación del nódulo pulmonar solitario (NPS) (con una sensibilidad del 97 % y especificidad del 74%). El PET ha sido también propuesto como una buena alternativa en pacientes con lesiones indeterminadas por TAC.

TUMOR DE PULMÓN

En los tumores NSCLC (adenocarcinoma, de células escamosas y carcinoma de células largas) la estadificación es de máxima importancia para el manejo de cada paciente. En el estadio I (sin invasión ganglionar) la cirugía es el tratamiento de elección o en el estadio II (invasión hiliar ipsilateral) donde puede prolongar la supervivencia. En cambio no es una opción para los pacientes en estadio III b (invasión ganglionar contralateral) o IV (MTS a distancia) este último grupo es manejado con QT solamente, RT y QT o tratamiento paliativo. Los pacientes en estadio III a (nódulos mediastinales ipsilaterales) traen controversia y pueden requerir de RT-QT adyuvante seguida de cirugía, cirugía seguida de tratamientos adyuvantes o RT y QT solamente. El pronóstico de estos pacientes es muy pobre.

Si se utilizan imágenes con cortes anatómicos como TAC y RNM, basados en el tamaño solamente, estos carecen de sensibilidad y especificidad para la estadificación del mediastino. El involucrar de nódulos linfáticos menores de 1 cm, no son fácilmente reconocidos, mientras que otros pueden ser falsamente asumidos como albergando células malignas siendo únicamente reactivos. En esto se basa la superioridad del PET en la estadificación mediastinal de los NSCLC. Los resultados del PET modificarán la elección del tratamiento. No prolongará la supervivencia actual pero ayudará a la selección de pacientes que podrían potencialmente beneficiarse con un tratamiento agresivo. También es de capital importancia para la estadificación corporal total y luego del tratamiento inicial para información pronóstica. En este último punto se necesitarán estudios prospectivos para establecer el rol del PET en el manejo de la enfermedad recurrente.

CÁNCER COLORRECTAL

Es la segunda causa de muerte en el mundo occidental, cerca del 70% de los pacientes serán manejados con cirugía como intento

curativo. El 40 % de los pacientes tendrán recurrencia y la mayoría tienen sitios ocultos de MTS no identificados por los métodos convencionales de imágenes. Esto es de suma importancia para la selección de pacientes que podrían ser beneficiados con la cirugía, ya que los costos y la morbilidad de la misma son significativos.

El PET ha sido propuesto como un medio tanto para la detección y estadificación del Ca. Colorrectal recurrente, con una sensibilidad del 97 % y una especificidad del 76 %. Provee información adicional en el 86 % de los casos y fue más sensible que la TC en detectar recurrencia.

La MTS solitaria de hígado puede ser curada quirúrgicamente y alargar así el tiempo de supervivencia. El PET, en estos casos, es más sensible que la TAC ya que podría detectar MTS extrahepáticas y así prevenir una resección innecesaria.

CÁNCER DE ESÓFAGO

El pronóstico de CA. de esófago es malo. La cirugía es el tratamiento de elección siendo la sobrevida a cinco años de los pacientes con enfermedad aparentemente resecable, no mayor del 50 %. La QT como coadyuvante es una alternativa previa a la cirugía. La recurrencia es muy alta como se evidencia en la gran cantidad de MTS a distancia. El PET ha sido propuesto para la estadificación y reestadificación del CA. de esófago previniendo cirugías innecesarias en el 20% de los pacientes. Otro hallazgo fue la baja sensibilidad del PET para detectar ganglios linfáticos involucrados adyacentes al tumor, limitando la distinción entre pacientes N 0 frente a pacientes N I. No es superior a la TC en localizar extensión locoregional pero tiene mayor ventaja en la detección en la MTS a distancia.

CÁNCER DE PÁNCREAS

Relativamente común pero a pesar de los avances en el diagnóstico y la terapéutica es curado en los EE.UU. solo el 5% de los pacientes con la cirugía extensa. Diferentes estudios reportaron la alta sensibilidad del PET frente a la TC e el diagnóstico y estadificación del adenocarcinoma de páncreas es más sensible y específico que la TC para caracterizar la masa pancreática y su diferenciación entre benigno y maligno, lo que justificaría su indicación. El PET tiene también alta sensibilidad para detectar MTS en el hígado, un órgano comunmente involucrado tanto inicialmente como en la recurrencia. Como en otros tumores pude predecir la respuesta poco después de la QT, RT o ambas.

MELANOMA

La incidencia y mortalidad del melanoma ha tenido un fuerte incremento en las pasadas tres décadas. Es la principal causa de muerte por cáncer en jóvenes adultos. La cirugía es el único tratamiento efectivo para este tumor y es frecuente proponerla aun cuando se detectan MTS a distancia.

El PET en el melanoma tiene una sensibilidad del 78 % y una especificidad del 88 % según los estudios de Mijuhout. Es más sensible en la estadificación de cuerpo entero y en la estadificación nodal, no así para detectar invasión nodal microscópica, siendo la biopsia del ganglio centinela superior para esta indicación. Se cree que sería de mayor utilidad para valorar pacientes en estadio III o en la evaluación de pacientes



con sospecha de recurrencia.

TUMORES DE CABEZA Y CUELLO

La mayoría consiste en carcinomas de células escamosas. Se disemina localmente y a los ganglios linfático regionales siendo poco comunes las MTS a distancia.

Los pacientes con enfermedad limitada son pasibles de tratamiento con cirugía, terapia radiante o Braquiterapia (ver). La RT complementa a la cirugía cuando las MTS ganglionares están presentes. La QT es usada como adyuvante.

Para la estadificación linfática del tumor primario, la sensibilidad del PET está en un rango del 72 al 91 % con una especificidad entre el 82 y 100 %. Todos los estudios reportan que el PET resulta equivalente o superior a la Ecografía, TC y RMN. No existe discusión acerca del rol de la panendoscopia y de la palpación del cuello bajo anestesia total que es practicada rutinariamente en estos pacientes.

La resolución espacial del PET limita la habilidad para detectar invasión microscópica y esto es también aplicable a otras técnicas incluyendo las modalidades de imágenes anatómicas como la TC y RN. En pacientes previamente tratados con cirugía y o RT, el PET es significativamente a la TC y RNM para detectar la recurrencia tumoral con una sensibilidad del 80 - 96 % y una especificidad del 81 -100% aumentando cuanto más tardíamente luego de la RT se los estudie.

Fue propuesto para pacientes con tumor primario desconocido que fueron diagnosticados por un nódulo linfático metastásico el PET lo identifica en más del 50 % de los pacientes pero en los que tienen primario de cabeza y cuello esta ventaja disminuye al 15 % debido a los falsos positivos por variantes normales.

Cáncer de Mama

En el mundo industrializado el CA de mama es la segunda causa de muerte en mujeres. Esta incidencia se incremento en las últimas décadas. El manejo de la enfermedad es complejo y requiere múltiples modalidades. La mamografía es moderadamente sensible para detectar lesiones mamarias pero su valor predictivo positivo es bajo. La mayoría de las biopsias de mama son efectuadas en lesiones benignas. El diagnóstico puede ser también dificultoso como veremos más adelante en las mamas densas, en mujeres con implantes o después de la cirugía y o irradiación. La estadificación es efectuada por varias modalidades como ser la biopsia del ganglio centinela, Rx de tórax y rastreo óseo. La centellografía mamaria merece un capítulo aparte.

El PET ha sido propuesto para el diagnóstico, estadificación, reestadificación y valoración de la respuesta al tratamiento.

La importancia del PET en los linfomas es grande y la consideraremos en la parte dedicada especialmente a linfomas.

CONCLUSIONES SOBRE FDG-PET.

Las imágenes FDG - PET son apropiadas como modalidad para el manejo de algunos tumores en el diagnóstico exacto, estadificación, un optimo monitoreo de la respuesta al

tratamiento y finalmente ayudar en la detección de recurrencias.

Algunos estudios confirman la fidelidad del PET para la evacuación de nódulos solitarios, estadificación del tumor de pulmón, linfomas y otros tumores. Datos preliminares sugieren como positiva la relación costo / beneficio del PET en el manejo preoperatorio del NSCLC, recurrencia del CA colorrectal y la estadificación de linfomas.

El impacto del PET en nuestro medio es limitado y deberán definirse futuros algoritmos de manejo.

CÁNCER DE MAMA

Es prioritario encontrar técnicas de detección temprana y avances en la terapéutica para disminuir la mortalidad asociada a esta enfermedad. Algunos estudios demuestran que la mamografía es el método más efectivo, y superior al examen físico solo para la detección temprana del CA de mama. Pero la mamografía tiene algunas limitaciones en la práctica clínica.

Tiene muy alta sensibilidad especialmente en el examen de mamas grandes y en mujeres mayores, mientras que disminuye en la detección de lesiones en pacientes con mamas densas, severa enfermedad displásica, implantes mamarios o en pacientes evaluadas luego de la cirugía o RT. Con una frecuencia de falsos positivos de 25 -30 % tiene una relativa baja especificidad y bajo valor predictivo positivo de solo 10 -35 % para tumores no palpables. No puede tener exactitud para diferenciar entre lesiones benignas y malignas. Cuando se localizan anomalías sugestivas de malignidad, deberá recurrirse a la punción o escisión quirúrgica. La primera es menos invasiva pero también puede tener errores. La cirugía o biopsia excisional expone al paciente a morbilidad, riesgos y costos asociados a un procedimiento quirúrgico.

Otro tipo de imágenes como la Ecografía eco-dopler color, TC, RNM y mamografía digital mejoran la especificidad de la MG en el diagnóstico pero no la reemplazan.

La Medicina Nuclear se ha visto integrada activamente en la detección del CA de mama desde 1946 con el uso del P 32, se han evaluado distintos radiofármacos para imágenes planares y SPECT y otros para PET. Los más comunmente usados son los agentes de perfusión (Tl 201-Sestamibi 99 mTc y 99 mTc tetrafosmin), F-FDG y el MDP 99 mTc.

Los primeros trabajos con Tl 201 se remontan a 1978 demostrando alta sensibilidad diagnóstica y especificidad para el Tl en esta enfermedad. La mayoría de los estudios lamentablemente fueron realizados en masas palpables y no se obtuvieron conclusiones en lesiones no palpables.

Las imágenes con Tl presentan limitaciones debido a sus pobres características físicas (larga vida media de 73 horas y un límite de inyección de 3-5 mCi). La baja estadísticas de cuentas tiene pobre resolución tanto para imágenes planares como SPECT. La captación normal en corazón hígado y músculo estriado limitan el uso en las localizaciones próximas a esas estructuras.

Gammagrafía mediante 99mTc-sestamibi

Este radiofármaco comenzó a ser comercializable en los años 90 como un agente alternativo al talio para los estudios de perfusión miocárdica. En 1987 Mullier fue el primero en reportarlo para la detección de tumores. El primer caso de tumor de mama detectado por MIBI fue descrito en 1992 por Aktolem.

Los mecanismos de la captación celular del SM por las células tumorales y su retención ocurren en respuesta a un potencial eléctrico generado a través de la membrana. Esta captación es energía dependiente.

La captación temprana tanto del talio como del MIBI en las lesiones benignas y malignas depende del grado del angiogénesis, aumento de la actividad mitótica y un alto grado de proliferación.

No requiere una preparación previa del paciente. Para evitar captación no específica la centellografía mamaria se debe realizar antes o de lo contrario 7 a 10 días después de la aspiración por aguja fina, 4-6 semanas después de la biopsia y 2-3 meses después de la cirugía o radioterapia, no está claro aún el tiempo o fase del ciclo menstrual en que debe realizarse la centellomamografía.

La proyección supina y el tiempo postinyección refieren variaciones. La dosis estándar es de aproximadamente 20 mCi. Se inyecta como un bolo IV en el brazo contralateral a la lesión para evitar falsos positivos por la captación ipsilateral de los nódulos linfáticos axilares. Si se sospecha lesión bilateral o si presenta la paciente una mastectomía previa, deberá inyectarse en la vena dorsal del pie. El uso de la posición prono en lugar de la imagen supina con camillas con una apertura semicircular en uno de los lados, separa el tejido mamario del miocardio e hígado. La posición supina sería útil en la evaluación del tejido mamario adyacente a la pared torácica especialmente en los cuadrantes internos y para visualizar la axila y posible involucración de los linfáticos de la adema mamaria interna. En la posición prono se visualiza más tejido mamario delineando el contorno para una localización más precisa.

En resumen deberán efectuarse ambos tipos de imágenes las que estarán sujetas a una gran variación en los factores técnicos. En principio se tomarán imágenes 5- 15 mm después de la inyección. Las imágenes tardías pueden resultar en falsos negativos.

El uso del SPECT de rutina para la detección del cáncer de mama esta sujeto a debate. Aporta mejor resolución de contraste pero la exactitud de localización y la caracterización de la lesión pueden ser difíciles de obtener. En los estudios comparativos, la sensibilidad para detectar cáncer de mama o anomalías axilares fue similar con el planar y SPECT pero disminuyó la especificidad con el Spect frente al planar del 70 al 50 % para el cáncer de mama y del 100 al 75 % para la detección de nódulos linfáticos axilares involucrados. Se puede utilizar cuando las imágenes planares no son concluyentes (lesiones en proyección

cardiaca u ocultas por el tercio superior del hígado) o la mejor caracterización de las lesiones multifocales o MTS axilares.

Varios estudios clínicos seriados entre 1994 y 1998 concluyeron fundamentalmente en que:

1) En más de 2000 casos reportados, la sensibilidad de la centellomamografía con MIBI en la detección del CA de mama era del 85 %. La sensibilidad por anomalías palpables es significativamente más alta que para lesiones no palpables. La sensibilidad para lesiones mensurables de menos de 10 mm es baja y no detecta lesiones de menos de 5 mm por lo cual no puede ser usada aún como un test de Screening para la detección del CA de mama.

La sensibilidad no es afectada por la densidad de los tejidos mamarios y es superior en pacientes sospechosas de enfermedad recurrente con distorsión de la arquitectura secundaria a la cirugía, QT, RT o implantes mamarios.

2) La especificidad es algo más alta que la sensibilidad, con un promedio del 89 %.

A pesar de que el MIBI es más ávidamente concentrado en el CA de mama, pueden detectarse aumentos de captación en diferentes tipo de lesiones mamarias benignas. A pesar de no tener una exactitud del 100 % existen patrones de captación descriptos en enfermedad mamaria fibroquística hiperproliferativa en distintas experiencias clínicas que proveen una guía de interpretación: una región de bajo a moderado aumento de captación, más difusa que focalizada, a veces bilateral, y con contornos no bien delineados.

Otras lesiones benignas no tienen avidez por el MIBI 99mTc. La mastitis aguda o los fibroadenomas juveniles son una excepción. Las lesiones malignas están relativamente bien delimitadas y son unilaterales. La intensidad de captación varia dependiendo de distintos factores como el tamaño, tipo, localización y factores hormonales. La RMN tiene una sensibilidad levemente mayor pero una especificidad baja (52 versus 83 %) en comparación con el MIBI especialmente con hallazgos mamográficos indeterminados.

3) La involucración de los nódulos linfáticos auxiliares es importante como factor pronóstico para determinar la supervivencia en pacientes con diagnósticos recientes. La disección axilar provee importante información para la estadificación y pronóstico e identifica pacientes para terapia adyuvante pero esto es acompañado por efectos mórbidos como el edema y subsecuente infección de esa extremidad. Las técnicas por imágenes tienen un papel muy limitado. Distintos procedimientos con radionucleidos como la linfocentellografía axilar, inmunocentellografía, FDG-PET o imágenes con SPECT y más recientemente la localización intraoperatoria con gamma probe para la detección del ganglio centinela detectan mejor la extensión a la axila. La captación del MIBI en axila tiene una sensibilidad del 77% y especificidad del 89% en la detección de MTS axilares.

Gammagrafía mediante 99mTc-MDP

Subramanian a mediados de los 70" introdujo el MDP 99mTc



como un nuevo radiofármaco para la visualización del hueso. Es también concentrado en las lesiones de los tejidos blandos benignas y malignas existiendo reportes donde tumores severos han sido detectados concomitantemente con una centellografía ósea con MDP.

Distintos factores han sido involucrados en la captación del MDP 99mTc en las células tumorales de los tejidos blandos. Esto incluye un aumento del flujo sanguíneo, el contenido de calcio intra y extracelular, sitios de receptores específicos en enzimas moleculares, vasos de neoformación, cambios en el Ph, elevaciones plasmáticas de fosfatasa ácida y alcalina, calcificaciones microscópicas, etc. La captación del MDP ha sido evaluada en líneas celulares de tumor mamario humano (MCF-7) encontrándose que la concentración era relativamente insignificante. Tendrían una rápida fijación del MDP (entre 10-15 minutos) en la membrana celular pero no es estable. Estudios preliminares basados en esto muestran que el MDP no es realmente incorporado dentro de las células tumorales como en el caso del sestamibi y el tetrafosmin.

En el Instituto Nacional del Cáncer de Nafler, Italia, tienen una extensa experiencia con este radiofármaco, identificando cuatro patrones distintos de captación: normal (negativo), focal, multifocal y difuso. El patrón normal o negativo está caracterizado como una captación difusa y homogénea del MDP-99mTc correspondiendo al background del tejido mamario. Esta actividad puede aumentar después de la RT o cirugía. La captación difusa puede ser relativa a un CA mamario inflamatorio o ductal difuso in situ, mientras que la enfermedad displásica difusa puede también ser responsable de este patrón.

Los patrones de captación focal, bien delimitados o multifocales son asociados con tumor mamario.

Como con el MIBI y el tetrafosmin, el mayor factor limitante es el tamaño tumoral. Una lesión que tenga un diámetro menor de 10 mm muestra una disminución de la frecuencia de detección. La identificación del tumor puede también estar deteriorada por la profundidad y la localización cercana a la pared torácica la cual puede ser enmascarada por la captación ósea en esternón y costillas.

Lastoria y colaboradores, demostraron en un estudio con 330 mujeres una sensibilidad del 92% con una especificidad del 90%. Los falsos positivos fueron con los fibroadenomas, con degeneración hialina o mixomatosa, fibroadenomas calcificados, inflamación aguda o hiperplasia epitelial.

Como con el MIBI, el MDP ha demostrado un particular uso en las pacientes con tejido mamario denso.

La aplicación clínica más interesante es la investigación de pacientes con lesión mamaria no palpable asociada con calcificaciones. El 25-50% de los carcinomas no palpables de la mama están asociados con microcalcificaciones agrupadas o aisladas. Las microcalcificaciones habitualmente son el único signo de numerosos carcinomas ductales in situ. Vistas por Radiología no son un criterio específico de diagnóstico del CA.

de mama. Para definir el diagnóstico se necesitará la punción con aguja fina o biopsia. Sería útil entonces el hallazgo de métodos por imágenes que puedan definir entre lesión benigna o maligna y el reconocimiento de enfermedad multifocal.

Lastoria comparó el MDP y el sestamibi en 65 mujeres mostrando ambos una sensibilidad del 94 % frente a una especificidad del 93% para el MDP y del 53% para el MIBI. Los investigadores postularon que el diferente comportamiento entre el MIBI (principalmente intracelular) y el MDP (principalmente extracelular) fue el responsable de la disminución de captación del MDP en lesiones celulares altamente benignas. La sensibilidad para la detección de MTS axilares fue del 73% para el MDP (dudoso) siendo más exacta para el MIBI.

Aplicación clínica: El criterio de inclusión para los estudios centellomamográficos era una lesión mamaria en la mamografía o en el examen físico con la consecuente correlación con la punción por aguja fina, biopsia excisional, focal o quirúrgica.

Distintos grupos seleccionados de pacientes pueden beneficiarse con la centellomamografía:

1- Pacientes con tejido mamario denso presente en un 25% de las mujeres en especial entre los 40-49 años.

2- Pacientes con distorsión iatrogénica de la mama por cirugía previa, RT, QT o biopsia, y la determinación de enfermedad recurrente en estas circunstancias.

3- Pacientes con implantes mamarios ya que los hallazgos mamográficos son de difícil interpretación o no son diagnósticos.

4- Pacientes con masa palpable, mamografía normal o equívoca. Debería realizarse inmediatamente después de la MG con seguimiento cada 6-12 meses lo que ayudaría además a disminuir la ansiedad de la paciente. Si es positiva habrá que obtener histología.

5- Valoración de enfermedad multifocal.

6- Evaluación de pacientes de alto riesgo para cáncer de mama (historia familiar, predisposición genética, radiación mamaria secundaria, mastectomía y RT y contraceptivos orales).

7- Evaluación de la respuesta tumoral a la QT. El sestamibi usa como sustrato de transporte a la glicoproteína P la cual se estudia que es responsable de resistencia a multidrogas. El sestamibi, además, puede tener captación disminuida en células tumorales que expresen el gen MDR 1 y por lo tanto podría proveer imágenes funcionales para la evaluación de la susceptibilidad del CA de mama a los agentes quimioterápicos.

8- Evaluación de MTS linfáticas axilares accesorio a la técnica del Ganglio centinela, pacientes con MTS axilar de adenocarcinoma de origen desconocido sin clínica o MG evidente de tumor mamario primario.

9- Misceláneas: pacientes sometidas a biopsias y que deben someterse a otra mamografía, etc., siendo casos especiales en los que se usaría como alternativo a la mamografía.

En la práctica clínica el valor predictivo positivo y negativo es relativamente alto necesitándose aun estudios más específicos. Con este sistema de imágenes no se detectan imágenes de menos de 5-7 mm.

La mamografía es la modalidad de imágenes de elección en la detección del CA. de mama temprano y no palpable. Sin embargo la centellomamografía con sestamibi tetrafosmin y MDP puede ser una muy buena alternativa con una MG dificultosa o no diagnóstica.

CENTELLOGRAMA ÓSEO EN ONCOLOGÍA

Probablemente la centellografía ósea, junto con los estudios cardiológicos, sean los métodos radioisotópicos más conocidos y utilizados por los médicos tratantes y entre los dos abarcan casi el 80 % del trabajo en servicio de Medicina Nuclear. Este hecho más los 20 años de utilización del método, permiten contar con una experiencia que lo convierten en altamente confiable. Entre sus ventajas está el hecho de que con la misma dosis de radiación se puede rastrear todo el cuerpo, el de ser de bajo costo y poca morbilidad y no alterarse por la presencia de elementos metálicos.

Por otra parte, al ser un marcador metabólico del proceso de destrucción y reconstrucción de las lesiones óseas, se convierte en un elemento sumamente precoz para la detección de estas lesiones. En cambio, los métodos anatómicos como la radiología o la TAC requieren un reemplazo de más del 50 % de la matriz ósea para hacerse visibles, esto implica que aparecen con una demora de 6 a 12 meses (en el caso de las metástasis) con respecto al centellograma. Es por esto que la experiencia reunida permite instaurar el tratamiento correspondiente sólo con la centellografía positiva, especialmente si hay 5 o más lesiones sin recurrir a la radiología o la biopsia; en caso de haber menos de 5 zonas hipercaptantes, en algunos casos es correcto recurrir a la biopsia confirmatoria. De cualquier manera en muchas situaciones, la radiología puede agregar información al aportar datos sobre la naturaleza benigna de una hipercaptación, aun en un paciente neoplásico.

Por lo tanto, se trata de un método de alta sensibilidad, especialmente para las lesiones osteolíticas, pero de baja especificidad porque las imágenes hipercaptantes que son las patológicas deben correlacionarse con la clínica y la experiencia del que informa, ya que esa hipercaptación puede deberse a una metástasis o una osteomielitis o cualquier otro proceso que implique aumento de destrucción y reabsorción ósea.

Para el caso de las metástasis, su sensibilidad es muy alta salvo para las producidas por mielomas o tumores renales o tiroideos; en estos tres casos las metástasis son intensamente osteolíticas con bajo nivel de reconstrucción.(Fig. 5).

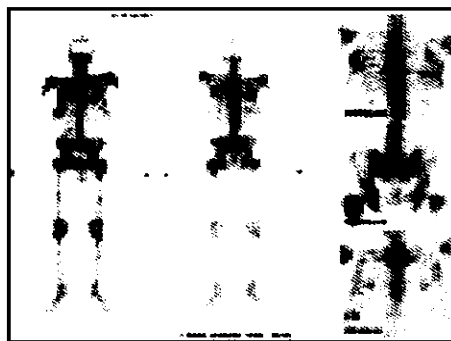


Figura 5

Invasión ósea extensa con múltiples áreas de hipercaptación en un cáncer de grado avanzado.

Los otros elementos que agregan especificidad al informe son el número de las zonas hipercaptantes y su ubicación. Por ejemplo en cáncer de mama, si el centellograma tiene una a cuatro zonas patológicas, la probabilidad de ser metástasis es del 11 al 50%, mientras que si son cinco o más, la probabilidad es del 100%. La ubicación en el esqueleto axial, sube significativamente la probabilidad de MTS, mientras que la hipercaptación en costillas, baja la probabilidad. En cambio, si estamos estadificando un cáncer de pulmón, la hipercaptación en costillas, a la altura del tumor, son expresión de invasión tumoral por continuidad, y para esta finalidad el centellograma óseo es de mucha utilidad y precocidad. Lo mismo vale para definir invasión ósea por contigüidad en tumores de partes blandas.

Un aporte importante a la especificidad es la utilización del SPECT (Tomografía computada por emisión de fotones) que al ofrecer cortes topográficos en los tres ejes del centellograma óseo permite agregar la precisión anatómica de la Tomografía, a la sensibilidad del centellograma. De esta manera un SPECT que muestre hipercaptación en el cuerpo y pedículo de una vértebra, tiene un 83 % de probabilidad de ser metástasis, mientras que, si está ubicada solamente en el cuerpo vertebral, la probabilidad es del 11 %.

Las dos indicaciones fundamentales para la búsqueda de MTS óseas son la estadificación y el seguimiento de aquellas neoplásias capaces de metastatizar en hueso.

Las indicaciones para estadificación son controvertidas y se debe evaluar su costo-eficiencia. En general se acepta que esté indicado si va a influir en la conducta médica, si las probabilidades de positividad son superiores al 5 %, si existen síntomas músculo esqueléticos, si hay lesiones radiológicas que lo vuelvan sospechosos o si existe riesgo quirúrgico. De cualquier manera hay un gran grupo de autores que sugieren la necesidad de un estudio basal de rutina para realizar comparaciones futuras y especialmente si hay antecedentes quirúrgicos o traumáticos.

Están mucho más claras las indicaciones para el seguimiento de estos pacientes, especialmente si se sospecha recurrencia o para

evaluar la evolución de MTS conocidas. Persiste la controversia acerca de lo correcto de realizar este estudio en pacientes asintomáticos, pero las estadísticas son claras al establecer que un 64 % de centellogramas son positivos en ausencia de dolor y un 40 % son negativos en presencia de dolor; estos porcentajes llegan al 60% en pacientes que reciben quimioterapia. Por otro lado es necesario recordar que en los centellogramas realizados muy cerca de la QT puede darse el flare phenomenon, que consiste en un agravamiento transitorio del centellograma debido a la acción del tratamiento y que no implica agravamiento.

En la presentación del cáncer de próstata el 30 % de los pacientes tienen metástasis óseas: 2 % de éstos con radiología negativa, 29 % con fosfatasa ácida normal y sólo el 26 % con dolor. También existe el ya descrito flare phenomenon y las imágenes de Super Scan.

En cáncer de mama sería útil un centellograma óseo basal pero, como la mayoría de ellos están en estadio I y II, donde sólo el 2 al 8 % son positivos, no se realiza. En el estadio III el 58% con centellograma normal al comienzo de la enfermedad, se positivizan en 3-4 años y especialmente si tienen ganglio axilar positivo; en este estadio sólo el 25 % son verdaderos positivos. En la estadificación del cáncer de pulmón hasta el 30 % tienen centellograma óseo positivo, y el 45 % de estos pacientes mueren a los seis meses. Deberá considerarse además la invasión de la pared (pleura) cuando se plantea la cirugía como tratamiento curativo y las imágenes propias de la osteopatía hipertrofiante néumica presente en el 10 % de los pacientes con CA de pulmón y que son benignas.

No se realiza el centellograma óseo para estadificar los tumores de riñón y vejiga. La mayoría puede tener dolor pero de éstos sólo el 5 % tiene centellograma óseo positivo.

En el caso de los linfomas existe un alto porcentaje de falsos negativos. Es más sensible para huesos largos que para columna teniendo en cuenta la superioridad de los estudios con Galio y FDG-PET. En los neuroblastomas a pesar de los falsos negativos, se usa como primer método si se sospechan metástasis, y aunque el MIBG es superior siempre deberá acompañarse con un centellograma con MDP.

Para el cáncer de tiroides se utiliza el I 131 ya que el 60% de los Scans positivos tuvieron centellograma con MDP negativo. El Talio y el Mibi también son útiles.

Cuando se estudia el mieloma, es más útil el MDP en los estadios iniciales donde la radiología todavía no se positivizó. Posteriormente el MDP es negativo, siendo un axioma para el mieloma: imágenes radiológicas positivas con centellograma óseo con MDP, negativo. Este último se positiviza cuando aparecen fracturas o microfracturas. El Talio, el Mibi y el rastreo con FDG están mostrando efectividad en el rastreo corporal para la evaluación de lesiones óseas del mieloma múltiple.

Para los tumores malignos primitivos de hueso valen los mismo conceptos vertidos anteriormente, aunque en este caso los

estudios de estadificación no están discutidos. En estos casos el talio 201 aporta información complementaria ya que funciona como un buen marcador de nivel de actividad tumoral y su cuantificación permite monitorear la respuesta terapéutica. En nuestra experiencia hubo una perfecta correlación entre las variaciones de concentración del talio 201 (cuantitativa) después de la QT y los porcentajes de necrosis hallados en las piezas anatómicas. Esto confirma otras experiencias en otros tumores (cerebro) donde el talio permite diferenciar imágenes de recidiva de las fibrosis post tratamiento.

Por último deseamos decir dos palabras sobre un adelanto reciente en terapéutica, y se trata de la utilización del Estroncio 89 y del Samario 153, en el tratamiento del dolor óseo en neoplasias avanzadas y que no responden a los analgésicos habituales. Estos isótopos que se comportan igual que el calcio y los difosfonatos, se concentran en las zonas que hipercaptan en el centellograma (metastásicas) y como son emisores β de larga vida media produce una irradiación in situ de todas las metástasis óseas conocidas o no. Se pueden aplicar cada seis meses (que es el tiempo que en general dura su efecto) y si bien su costo es alto, sigue teniendo una buena relación costo/beneficio por el ahorro de suministro de los opiáceos que ya no son necesarios. Permite la aplicación de radio o QT simultánea pero requiere un monitoreo durante los dos primeros meses sobre el nivel de plaquetas y leucocitos. En amplias series de Inglaterra y EE.UU con Estroncio, se coincide que en un 60 % de los pacientes se reduce a cero o significativamente el consumo de analgésico. Desde hace seis meses hemos comenzado nuestra experiencia personal en el tema. Si bien el producto está aprobado para paliar el dolor y se explicita claramente que no modifica la evolución de las MTS en este momento se están llevando a cabo experiencias prospectivas que sugieren también una acción en este sentido.

TUMORES CEREBRALES

Los tumores intracraneales constituyen una patología común, y entre ellos podemos destacar, por su trascendencia, los de estirpe glial. Otros tumores frecuentes son los meningiomas, las metástasis de carcinomas, los linfomas, y un grupo variado que incluye tumores hipofisarios, craneofaringiomas, neurinomas, etc. En cuanto al diagnóstico de estos tumores son fundamentales las técnicas de neuro-imagen como la Tomografía computada y la resonancia magnética, que muestran gran precisión en las alteraciones anatómicas e invasión que producen dichos tumores. A esto se suma la utilización de contraste para aumentar la información. Sin embargo, tanto la Tac como la RM tienen ciertas limitaciones por ejemplo en la distinción entre tumor viable, necrosis post radiación y cambios post quirúrgicos.

Las imágenes funcionales de Medicina Nuclear (Spect y Pet) pueden contribuir complementando a las neuroimágenes clásicas, en estas zonas de dificultad diagnóstica. Los cambios funcionales afectan al flujo regional, la permeabilidad de la barrera hematoencefálica y a la actividad metabólica regional.

Se utilizan radiotrazadores como la hexametazima (HMPAO-99m TC) o trazadores más específicos como el Talio o Mibi. En

la fase inicial del diagnóstico se utilizan fundamentalmente el Talio y el Mibi para determinar el nivel de actividad tumoral, y fundamentalmente para el diagnóstico diferencial entre recidiva tumoral o fibrosis postterapia exitosa, y donde la TC como la RMN dan una imagen patológica. El tejido cerebral normal muestra escasa o ninguna captación de Talio, mientras que los gliomas de alto grado de malignidad y los linfomas mostrarían áreas hipercaptantes. Se calcula la relación de captación entre el tumor y el fondo siendo no significativa en los casos de infección (toxoplasmosis) o necrosis por radiación y de alta especificidad para las neoplasias de alto grado. Si en las imágenes tardías persiste una alta relación lesión-fondo se incrementa la especificidad para tumor.

TUMORES NEUROENDÓCRINOS

Los principales tumores neuroendócrinos, son el feocromocitoma, el tumor carcinoide, paragangliomas, neuroblastomas y carcinoma medular de tiroides. En la población pediátrica el más frecuente es el neuroblastoma. Se utiliza el MIBG marcado con Iodo 123 o 131 para el diagnóstico con una sensibilidad del 90% en neuroblastomas y feocromocitoma. En los tumores carcinoides baja al 80% siendo para el medular de tiroides del 35-50% utilizándose como alternativa el octreótido del cual hablaremos en otro apartado.

El MIBG se concentra en el sistema simpático medular por la alta afinidad por los receptores tipo 1, energía y sodio dependiente, transportado por una amina tanto en la médula suprarrenal como en otros tejidos neuroendócrinos. Su captación y retención pueden ser bloqueadas o disminuida por drogas que compiten con el mecanismo de transporte. La captación tumoral es proporcional al número de gránulos neurosecretores dentro del tumor. Puede detectar el tumor primario y sus metástasis.

La TC y la RNM descubren mejor que el MIBG al Feocromocitoma, pero la especificidad del MIBG es mayor.

La evaluación diagnóstica del Neuroblastoma debería realizarse con Iodo 123 MIBG y deberá tenerse en cuenta la dificultad de visualización cuando existe quimioterapia agresiva previa. Es aconsejable realizarlo cuando se plantea la posibilidad de utilizar el MIBG como terapia debido a la evaluación de la intensidad de captación.

En el tratamiento del feocromocitoma el MIBG tuvo los mejores resultados con remisión completa en el 3 %, y parcial en el 20%. El 27 % de los pacientes tuvieron respuesta hormonal definida con más del 50 % de disminución de las catecolaminas urinarias y del 60 % de remisión de los síntomas. No aparece toxicidad hematológica si no existe QT agresiva previa.

Merece un apartado especial la descripción de los análogos de la somatostatina incorporados recientemente tanto para diagnóstico como para el tratamiento de estos tumores.

La somatostatina pertenece a la extendida familia de los péptidos reguladores que son caracterizados por una variedad de acciones en distintos órganos y sistemas del organismo. Fue

descubierta accidentalmente como una sustancia inhibitoria de la hormona del crecimiento en el hipotálamo y fue caracterizada como un péptido cíclico constituido por 14 aminoácidos. Juega un rol inhibitorio en la fisiología de sistema como el nervioso Central, hipófisis e hipotálamo, tracto Gastrointestinal páncreas endocrino y exocrino y el sistema inmune. Ejerce un efecto inhibitorio de funciones fisiológicas como la neurotransmisión, la secreción de la hormona de crecimiento y la tirotrófina, motilidad GI, producción de ac. gástrico, secreción de enzimas pancreáticas, insulina y glucagon y la producción de inmunoglobulinas. La acción de este péptido es mediada en todas esas instancias por la alta afinidad de receptores de membrana de los distintos órganos blanco. Existen cuatro tipos diferentes de receptores a la ST en los distintos tejidos.

La ST fue evaluada por ser de valor terapéutico en condiciones de hiperfunción de estos sistemas. Gran número de receptores a la ST están presentes en la mayoría de los tumores originados en los tejidos que también contienen estos receptores en el estado normal. El uso de la ST natural estaba dificultada por los múltiples efectos simultáneos del péptido en los distintos órganos, la necesidad de una inyección IV con corta acción por una vida media de tres minutos y en la post-infusión por el efecto rebote de hipersecreción hormonal. Los análogos de la ST no tenían estas desventajas. Primero se unió a la Tirosina para luego perfeccionarla hasta lograr la síntesis del octreótido que en monos inhibía la secreción de Hormona de crecimiento, glucagon e insulina con más tiempo de actividad que la ST y menores efectos adversos.

Luego de 30-60 min. de una inyección simple subcutánea de 50ugr. de octreótido, en sujetos normales, resultaba en un pico plasmático de octreótido de aproximadamente 2ngr/ml con una vida media de 2hs. No se vio rebote de hipersecreción hormonal cuando desaparecían los efectos inhibitorios de la droga.

La mayoría de los adenomas hipofisarios, expresaban un alto número de receptores a la somatostatina y la terapia continua con octreótido normalizaba las alteraciones bioquímicas y los síntomas clínicos. La secreción hormonal desde las MTS de los tumores endocrinos pancreáticos y carcinoides también podían ser bien controladas por la terapia con octreótido en la mayoría de los pacientes.

En principio se unió el octreótido al Iodo 125 desarrollando posteriormente técnicas de marcación con DTPA- 111 Indio. La actividad biológica es similar al del octreótido es excretado fundamentalmente por los riñones y debido a la larga vida media del 111 Indio se pueden tomar imágenes a las 24-48 hs. para disminuir la interferencia del background por el clearance renal.

Virtualmente todos los tumores con captación de aminoprecusores y decarboxilación características, expresan una alta densidad de receptores a la ST, demostrando ser buenos candidatos para la centellografía. También se han demostrado in vitro y reconocido in vivo receptores a la ST en meningiomas, tumores cerebrales bien diferenciados, linfomas malignos y carcinoma de células renales. Hasta el presente son pocos los



conocimientos acerca del rol fisiopatológico de estos receptores en estos tumores, pero in vivo ayudan a localizar tanto al tumor primario como a las estaciones de la enfermedad.

Varios factores pueden interferir con la visualización con octreótido marcado de tumores neuroendócrinos. La producción de ST por el tumor en el carcinoma medular de tiroides y el feocromocitoma pueden afectar la acumulación en el tumor, afectando la calidad del rastreo. También es influenciado por el tratamiento concomitante con octreótido.

Todos los tumores primarios pulmonares de pequeñas células y NSCLC son visualizados por la centellografía con octreótido.

Se utiliza una dosis de aproximadamente 200mbq de octreótido marcado con ¹¹¹Indio. La razón para estas altas dosis es la preferencia para realizar imágenes SPECT especialmente si las lesiones están localizadas en abdomen. Se toman imágenes planares hasta las 48 hs postinyección.

El hallazgo de un tumor o MTS que no expresan receptores al péptido podría ser de importancia para un tratamiento futuro y basados en esta información el oncólogo podría cambiar la conducta terapéutica.

También se utilizan para el control de los síntomas relativos a la producción hormonal de los tumores endocrinos gastroenteropancreáticos, poco comunes y cuyo tratamiento curativo es quirúrgico. La localización por imágenes preoperatoria es crucial, combinándose el uso de la eco, TC y angiografía.

Según la literatura la frecuencia de centellogramas positivos con octreótido fue alta en pacientes con tumores carcinoides (93 % versus 79 % para las imágenes anatómicas).

Puede tener limitaciones en la detección de MTS hepáticas por la captación normal del hígado y el bazo, lo que puede mejorarse usando el SPECT.

El valor clínico se determinó en la detección de enfermedad recurrente en tumores carcinoides en pacientes que estaban en remisión completa.

El octreótido cuando se lo marca con Ytrio 90 que es un emisor beta esta comenzando a ser utilizada como terapéutica en MTS de estos tumores neuroendócrinos. Es necesario esperar la acumulación de experiencia para definir claramente su utilidad y especialmente porque se la indica cuando han fracasado los otros tratamientos.

CÁNCER DE TIROIDES

El primer tratamiento de cáncer de tiroides bien diferenciado es la cirugía. Para todos los papilares y foliculares de más de 1-1,5 cm de diámetro se efectúa la tiroidectomía casi total, preservando la función paratiroidea y el nervio laríngeo recurrente. Esta técnica en buenas manos confiere una baja tasa de complicaciones. No es recomendada la lobectomía con o sin istmectomía por la alta frecuencia de multifocalidad.

Habitualmente quedan restos tiroideos activos después de la cirugía, por lo que es necesaria administración de yodo radiactivo para la ablación de este tejido.

La ablación del tejido tiroideo remanente es fundamental debido a la frecuencia de multicentricidad de estos tumores y para evitar que el tejido tiroideo residual impida la visualización de metástasis locales o a distancia en seguimiento con rastreos con I 131, ya que el tejido tiroideo normal es más hábil para captar el Iodo 131 que el metastásico que capta porcentualmente menos el yodo y tiene una vida media biológica más corta que el tejido normal.

El seguimiento de estos pacientes con cáncer diferenciado de tiroides implica entonces, un control centellográfico inicial a los 20 días de la cirugía para evaluar la existencia de restos activos, la administración de la dosis terapéutica inicial de 100 milicurios y el comienzo de la terapia de reemplazo con hormona tiroidea. A los 6 meses se realiza el primer control centellográfico y determinación de tiroglobulina plasmática. Y la administración de una nueva dosis de 100 a 200 milicurios en caso de tener restos locales o metástasis a distancia. Este procedimiento se repite al año y así sucesivamente hasta tener rastreos negativos y niveles de tiroglobulina normales.

La tiroglobulina plasmática a tomado relevancia en el manejo de estos pacientes y esto da lugar a situaciones donde los niveles de esta están elevados pero los rastreos centellográficos no muestran captación de Iodo. En estos casos, esta aceptado dar una dosis terapéutica y realizar un rastreo a los 7 días, encontrándose zonas captantes que no se veían con la dosis tracer previa al tratamiento.

En caso de disponer de un PET, es de mucha utilidad, en caso de darse lo antes comentado, ya que la FDG es muy sensible para detectar tejido tumoral aunque este no concentre el yodo radioactivo.

Como, para realizar los centellogramas de control, es necesario suspender la medicación hormonal de reemplazo y por lo tanto provocar un hipotiroidismo desagradable y niveles elevados de TSH, muchas veces se puede realizar el centellograma de control con Talio 201 o MIBI. En este caso no es necesario suspender la medicación y la sensibilidad del estudio es alta aunque no la especificidad; de cualquier manera se trata de pacientes con enfermedad conocida. Este criterio es aconsejable cuando ya se tuvieron dos rastreos negativos con Iodo 131.

Otro adelanto reciente que evita la suspensión de hormonoterapia es la administración de TSH Recombinante que se administra dos días previos a la administración de la dosis de Iodo 131 trazadora o terapéutica y que consigue estimular el tejido tiroideo de igual manera que el desencadenamiento de la TSH endógena obtenida con la suspensión del tratamiento hormonal.

La utilización del Iodo radiactivo al tratamiento del cáncer diferenciado de tiroides, agregado a la cirugía y el tratamiento hormonal, ha cambiado significativamente la evolución de

estos pacientes, y a pesar del buen pronóstico que tiene esta enfermedad.

Bibliografía

- 1- Muller ST, Guth-Tougehids B, Creutzig GH: Imaging of malignant tumor with Tc99m Mibi Spect. Eur.J.Nucl.Med 28:562, 1987.
- 2- Piccolo S, Lastoria S, Muto P, et al: Scintimamography (SMM) with 99mTc-MDP: an overview of the experience at The Nacional Cancer Institute of Napoli. Tumori 83:515-519, 1997.
- 3- Jacobson AF, Stomper PC, Jochelson MS, et al: Association between number and sites of new bone scan abnormalities and presence of skeletal metastases in patients with breast cancer. J.Nucl.Med. 31:387-392, 1990.
- 4- Coleman RE, Mashiter G, Whitaker KB, et al: Bone scan flare predicts successful systemic therapy for bone metastases. J.Nucl.Med. 29:1354-1359, 1988.
- 5- Alazraki NA: Lymphoscintigraphy and the intraoperative gamma probe. J.Nucl.Med. 36:1780-1783, 1995.
- 6- Glass LF, Fenske NA, Messina JL, et al: The role of selective lymphadenectomy in the management of patients with malignant melanoma. Dermatol. Surg. 21:979-983, 1995.
- 7- Gasparani MD, Balzarani L, Castellani MR, et al: Current role of gallium scan and magnetic resonance imaging in the management of mediastinal Hodgkin's disease. Cancer 72:577-582, 1993.
- 8- Sweeney DC, MD, Johnston GS, MD: Radioiodine therapy for thyroid cancer. End. And Metab. Clinics of NA 24:803-839, 1995
- 9- Kvols LK, moertel CG, O'Connell MJ, et al: Treatment of the malignant carcinoid syndrome, evaluation of a long-acting somatostatin analogue. N Engl J Med 315:663-666, 1986
- 10- Krenning EP, Bakker WH, Breeman WA et al: Localisation of endocrine-related tumours with radioiodinated analogue of somatostatin. Lancet 1:242-244, 1989.
- 11- Hustinx R, Benard F, Alavi A. Whole-Body FDG-PET Imaging in the management of Patients.. Seminars in Nuclear Medicine Vol XXXII, No 1,35-47, 2002.
- 12- Sporn v., Tartas N. Y col.-Histologic findings in 67-GA SPECT,negative NMR and positive residual massaes in patients with Hodgkin and non Hodgkin disease. European School of Oncology .Buenos Aires. Noviembre 1995.

