

INSTITUTO NACIONAL DE ONCOLOGIA Y RADIOBIOLOGIA DE LA HABANA

Estudio de los tumores broncopulmonares con Ga-67-citrato. Informe preliminar¹⁷

Por los Dres.:

JUAN OLIVA,¹⁸ MIGUEL BETANCOURT,¹⁹ RENE CARDENAS,²⁰ LAZARO BELL,

S.FERRAN,* S. GUTIERREZ,C. DIAZ y Téc. MARIA CALUFF

Oliva, J. y otros. *Estudio de los tumores broncopulmonares con Ga-67-citrato. Informe preliminar.* Rev Cub Med 18: 3, 1979.

Se presenta un informe preliminar de los primeros estudios con 67-Ga-citrato en tumores broncopulmonares en el Instituto de Oncología y Radiobiología. El material se muestra en forma de cuadros y figuras. La positividad fue de 61,11%. Concluyen expresando la utilidad clínica del 67-Ga-citrato en los estudios de tumores broncogénicos sobre la base de sus primeros resultados.

Desde el comienzo de la gammagrafía (GG) se planteó a ésta, entre otras, la tarea del estudio de los tumores primitivos y sus metástasis.

En un principio se emplearon una variedad de radioisótopos y radiofármacos tales como 131-I, 197 Hg-clormerodrin, 203 Hg-clormerodrin, 75

Se-metionina; la mayoría de ellos están actualmente en desuso debido a su larga vida media y han sido sustituidos por radioisótopos y radiocompuestos de vida media corta, tales como 99-m Te pertecnato, 113 In^m, 67-Ga-citrato, 111 In, etc.

La GG obtenida con los trazadores y radiofármacos arriba mencionados (131-I, 203 Hg, etc.) era "negativa", es decir, el tumor aparecía como una zona "fría" en el GG, excepción de los tumores cerebrales, en los cuales al haber ruptura de la barrera hematoencefálica el radiofármaco se acumula en el interior del mismo; con algunos de los compuestos radiactivos del 99 Tc^m y del 113 In^m, del 67-Ga-citrato es posible obtener una GG "positiva", o sea, visualización del tumor o metástasis al acumularse el radiotrazador en su interior.

17 Trabajo presentado en el V Congreso Cubano de Oncología y I para los países de la cuenca del Caribe. Ciudad Habana, 23-31, marzo, 1978.

18 Jefe del departamento de radiaciones, instituto de Oncología y Radiobiología. IOR, 29 y E. Vedado. Ciudad de La Habana, Cuba.

19 Jefe del servicio de medicina oncológica. IOR.

20 Jefe del servicio de medicina nuclear. IOR.

El presente informe preliminar muestra los primeros resultados obtenidos en nuestro instituto, empleando el 67- Ga-citrato en el estudio de los tumores malignos broncopulmonares; actualmente se continúa realizando dicho estudio y para concluir la posibilidad de emplear esta técnica gammagráfica como posible método de detección precoz de estos tumores o en su defecto, ayudar en el diagnóstico de la lesión.

MATERIAL Y METODO

Se han estudiado hasta ahora 18 pacientes portadores de carcinomas broncopulmonares, los cuales fueron diagnosticados por métodos clínicos radiológicos 4 (22,23%), citología 7 (38,88%), histología 5 (27,77%), citología e histología 1 (5,55%) y por necropsias 1 (5,55%).

La edad de 17 de los pacientes varió de 40 a 80 años, la década más frecuente en nuestra serie fue la 6ta. década, en uno de ellos se desconoce este dato.

El sexo más afectado fue el masculino con 13 pacientes (72,22%) y el femenino con 5 pacientes (27,77%).

Tenían hábito de fumar 14 pacientes (77,77%) con un tiempo de fumador que varió desde 15 hasta más de 30 años; el resto, 4 pacientes (22,23%) no fumaban.

Procedían de un medio urbano 15 pacientes (83,33%), de la zona rural, 3 pacientes (16,67%).

El estadio clínico fue: 17 pacientes en etapa III y el otro en etapa II.

La técnica empleada por nosotros consiste en la administración de 500 uCi de 67-Ga-citrato por vía endovenosa y se realizó el gammagrama a las 48 horas de la inyección del trazador, en posición decúbito supino. Se empleó un gammatopógrafo rectilíneo con cristal de Ina (TI) de 5 pulgadas y un colimador de foco de 18 celdas.

Para llegar a esta técnica se realizaron los primeros estudios con dosis que variaron entre 1,5 y 2,5 mCi de 67-Ga-citrato y se realizaron estudios gammagráficos

seriados a las 24-48- 72 y 96 horas para determinar el momento óptimo de la realización del GG.

RESULTADOS

De los estudios realizados obtuvimos una GG positiva en 11 pacientes (61,11%) y en 7 (38,89%) fue negativo el resultado. Este porcentaje de positividad, de acuerdo con nuestros casos, concuerda con el informe de *Edwards y Hayes*¹ en su trabajo sobre el empleo del 67-Ga-citrato en el estudio de tumores. Estos autores indicaron que obtuvieron sus mejores resultados en cáncer de pulmón y linfomas.

En los 6 pacientes que tuvieron confirmación histopatológica los estudios gammagráficos en 3 fueron positivos y en 3 de ellos negativos.

Los sitios más frecuentes fueron ambos lóbulos (12 pacientes) superiores, siendo la gammagrafía positiva en 8 (66,6%) casos y negativa en 4 (33,4%).

A continuación, reseñaremos algunos casos de los estudiados por nosotros que ilustran nuestros primeros resultados.

Caso 1. M.A.B. HC 184484, inscripto en 1977. Diagnóstico: clinicorradiográfico, citología de esputo sospechosa. Localización: región hilar pulmón izquierdo. Tratamiento realizado: 2 dosis masivas de endoxán a razón de 40 mg/kg de peso. GG con 67-Ga-citrato: positivo (figuras 1 y 2).

Caso 2. I.G.G. HC 168159, inscripto en 1973. Diagnóstico: clinicorradiográfico, citología de esputo y broncoscopia positiva. Localización: lóbulo superior pulmón derecho. Tratamiento realizado: 60-Co-4 950 rads tumor, en 1974. GG con 67-Ga-citrato: negativo (1977, posterior al tratamiento realizado) (figuras 3, 4 y 5).

Caso 3. M.R.F. HC 176754, inscripto en 1975. Diagnóstico: clinicorradiográfico. Localización: lóbulo superior derecho. Tratamiento realizado: 60-Co en 1975 — Dosis tumor: 4 900 rads. Posteriormente: ciclofosfamida (vía oral) durante 2 años. Dosis: 150 mg/día. Mayo 1977: biopsia de adenopatía supraclavicular derecha con diagnóstico histopatológico de: carcinoma indiferenciado. GG con 67-Ga-citrato: positivo (1977, posterior al tratamiento realizado) (figuras 6 y 7).

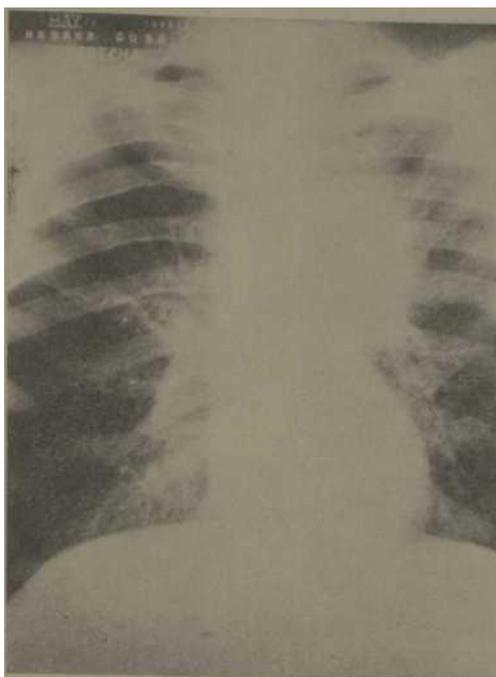


Figura 1. Radiografía de tórax del paciente No. 1, donde se observa un tumor en la región hilar izquierda.

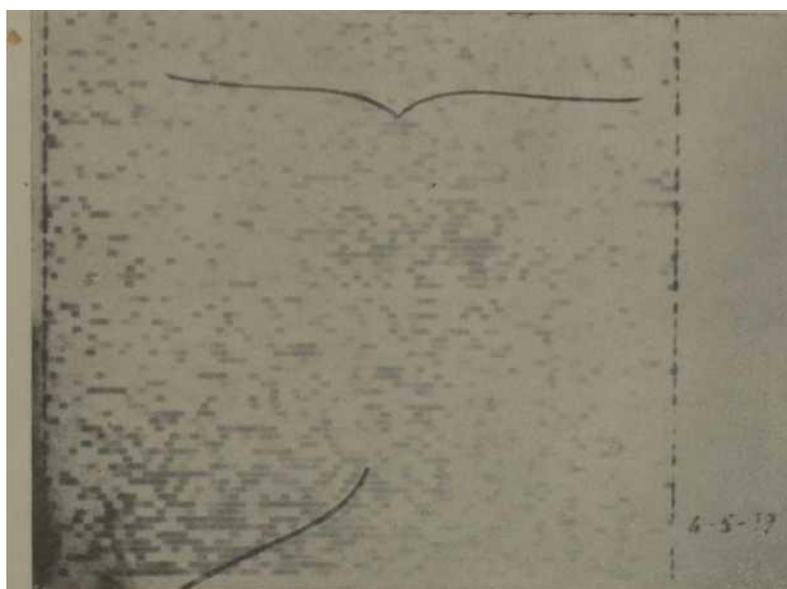


Figura 2. GG con 67-Ga-citrato, del caso No. 1, donde se observa el acúmulo del mismo en el tumor señalado.

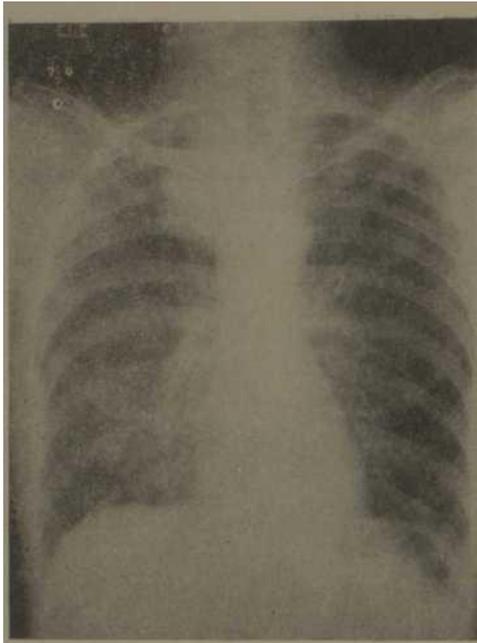


Figura 3. Tumor del lóbulo superior derecho (paciente No. 2).

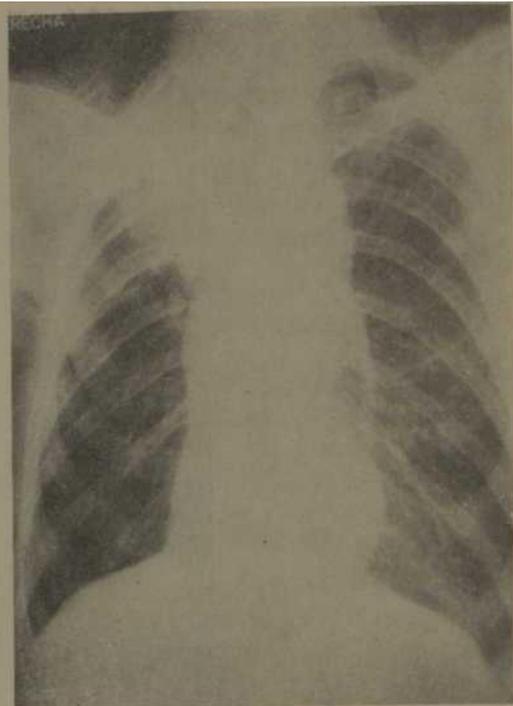


Figura 4. Fibrosis del lóbulo superior derecho, posterior al tratamiento con ^{60}Co del tumor (paciente No. 2).

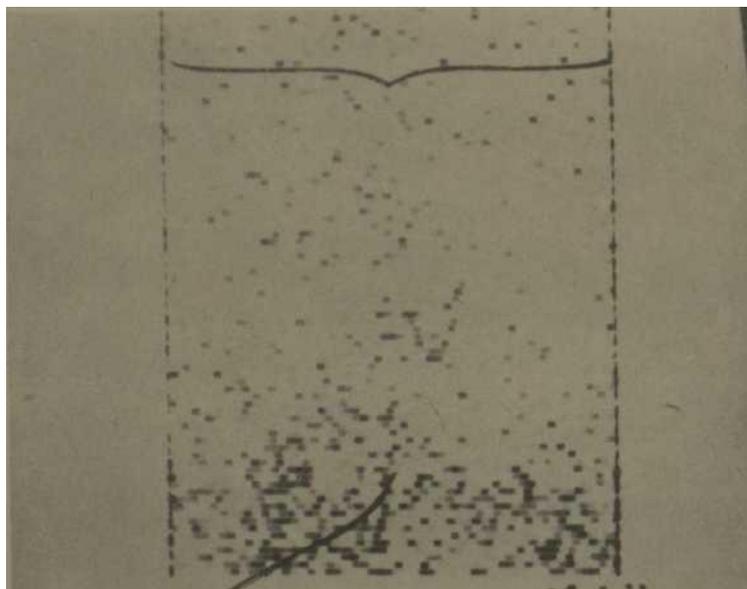


Figura 5. GG con ^{67}Ga -citrato, 3 años después del tratamiento, donde no se observa acúmulo radiactivo en la zona donde estuvo el tumor primitivo (paciente No. 2).

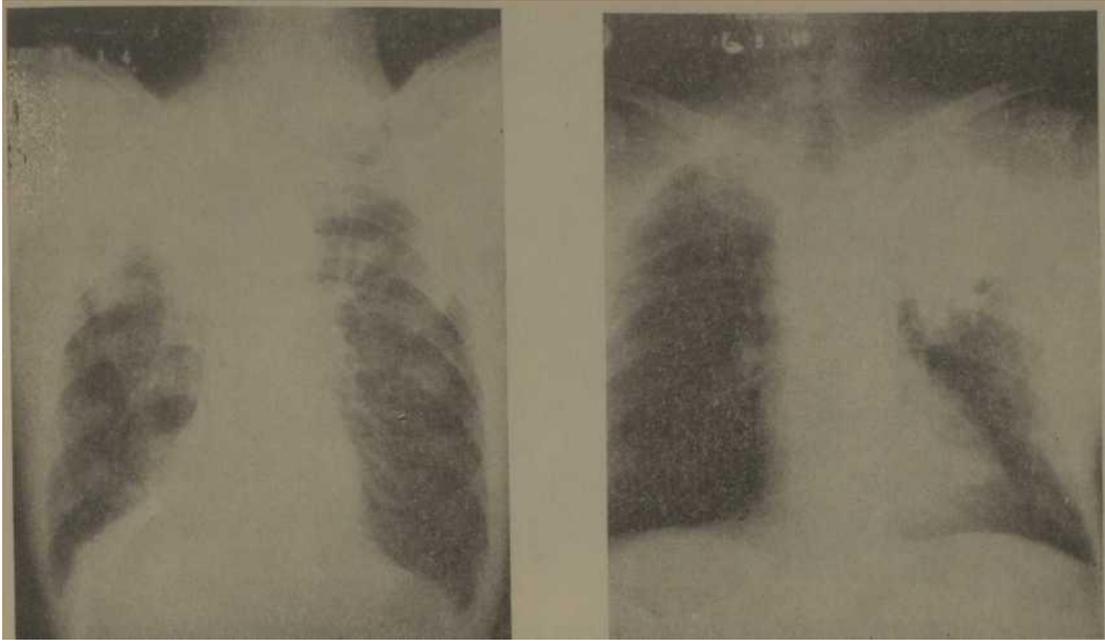


Figura 6. Tumor del lóbulo superior derecho (paciente No. 3).

Figura 8. Tumor del lóbulo superior izquierdo (paciente No. 4).

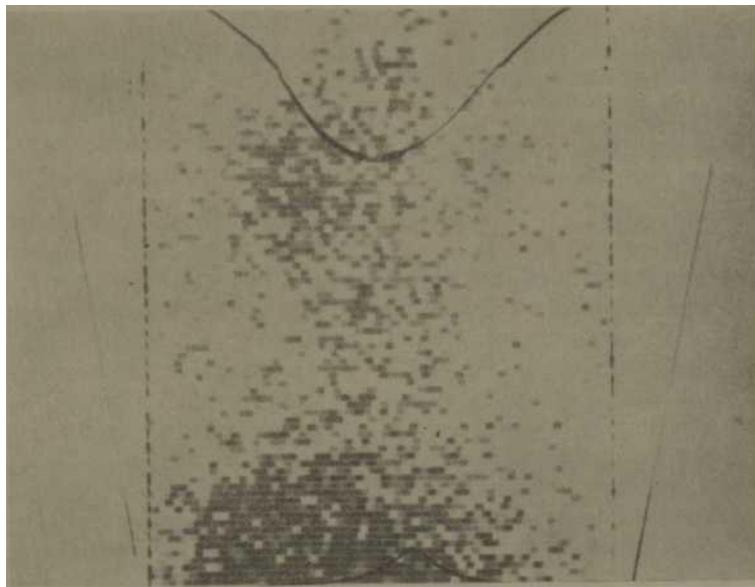


Figura 7. GG con 67-Ga-citrato, donde se observa acumulo radiactivo en el tumor del lóbulo superior derecho (paciente No. 3J).

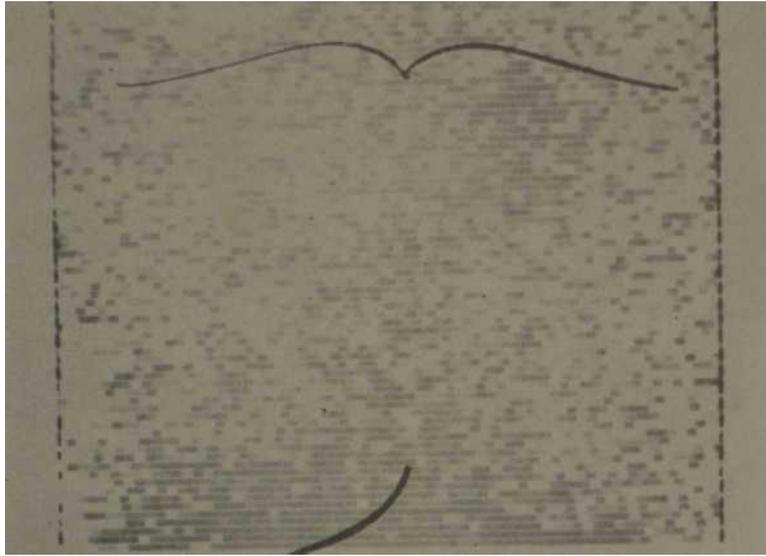


Figura 9. GG con 67-Ga-citrato, donde se observa acumulo radiactivo en el tumor del lóbulo superior pulmón izquierdo (paciente No. 4).

Caso 4. B.S.H. HC 183848, inscripto en 1977. Diagnóstico: clinicorradiográfico positivo, citología de esputo positiva en 2 ocasiones. Localización: lóbulo superior izquierdo. Tratamiento realizado: ciclofosfamida por vía oral. Dosis 100 mg/día. GG con 67-Ga-citrato: positivo (antes de comenzar tratamiento) (figuras 8 y 9).

Caso 5. V.P.T. HC 183885, inscripto en 1977. Diagnóstico: clinicorradiográfico, citología de esputo positiva. Localización: lóbulo superior derecho. Tratamiento realizado: 60-Co-Dosis 5 000 rads tumor. Posteriormente endoxán oral. Dosis: 150 mg/día. GG con 67-Ga-citrato: positivo (antes de comenzar tratamiento) (figuras 10 y 11).

DISCUSION

El mecanismo de acumulación del 67-Ga-citrato es aún debatido.²⁻⁵ Se ha asumido por algunos que el factor predominante en la captación del 67-Ga es el lisosoma,^{6,7} para otros depende de varios factores.⁵ Dalrymple y colaboradores* informan que en cultivo de células de mamíferos se han evidenciado varios hechos y señala uno según el cual la concentración de 67-Ga es igual en el núcleo y en el citoplasma, mientras que la membrana celular contiene muy baja cantidad de radiogalio.

Esto último no concuerda con nuestros estudios realizados en el Servicio de Medicina

Nuclear del Instituto de Oncología y Radiobiología donde encontramos que la distribución intracelular del 67-Ga-citrato en hepatoma 22 sólido muestra un acúmulo preferencial en la fracción nuclear la que prácticamente no varía entre las 24 y 72 horas, mientras que en el hígado normal del propio animal el acúmulo es preferencialmente mitocondrial observando un aumento entre las 24 y 48 horas, así como una disminución entre las 48 y 72 horas.⁹

Sin embargo, aunque aún no se conoce exactamente el mecanismo de acumulación del 67-Ga-citrato, desde el punto de vista clínico cuando éste es inyectado⁴ se une principalmente a las proteínas plasmáticas, especialmente a la transferrina. La acumulación inicial en el tumor y otros órganos como el hígado, bazo y médula es muy rápida, mientras que algún Ga continúa circulando en el plasma algunos días, es por eso que el momento óptimo para realizar el GG sea en un intervalo de 48 horas o más después de la administración de la dosis.

En nuestros casos de tumores broncopulmonares hemos tenido una positi-

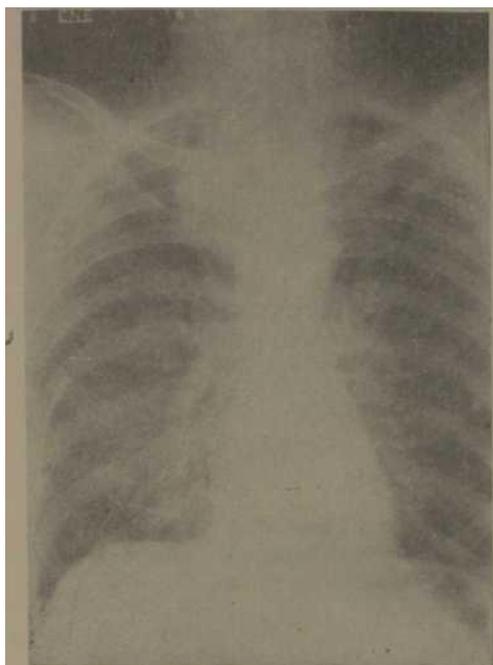


Figura 10. Tumor del lóbulo superior pulmón derecho (paciente No. 5).

vidad de 61,11%, pero se trata aún de un número pequeño de casos, otros autores como *Langhammer*¹⁰ dan para estos tumores una positividad de más del 80%.

Este autor refiere en su trabajo, que una serie de carcinomas bronquiales analizados de acuerdo con la clasificación hística no mostraron dependencia en la acumulación del 67-Ga del tipo morfológico del tumor.¹⁰

En nuestros casos no podemos aún precisar cuál será el resultado definitivo en relación con este último aspecto, pero vimos que los carcinomas indiferenciados y los epidermoides mostraron gammagrafías positivas, lo cual concuerda con lo informado por otros autores.^{10,11}

En algunos casos se ha observado que mientras más anaplásico es el tumor, mejor es la captación del 67-Ga- citrato.¹⁰

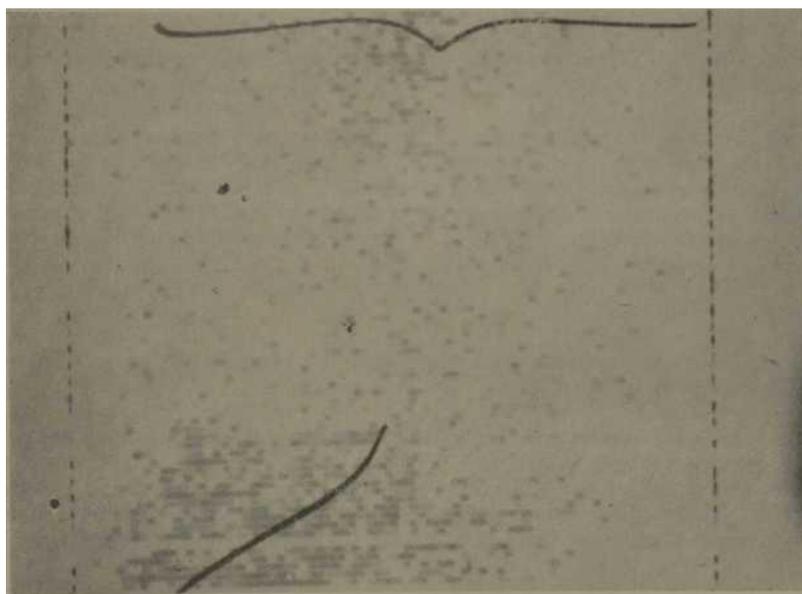


Figura 11. GG con 67-Ga-citrato, donde se observa acúmulo radiactivo en la zona tumoral (paciente No. 5).

La gammagrafía con 67-Ga realizada por nosotros en algunos casos mostró su valor para señalar la existencia y persistencia de tejido tumoral activo luego del tratamiento inicial (paciente No. 3) y en otros para mostrar la ausencia de actividad tumoral posterior a la terapéutica realizada (paciente No. 2).

Nuestros resultados coinciden plenamente con los de *Edwards y Hayes** y *Langhammer y colaboradores*,¹⁰ *Kinoshita y colaboradores*,¹¹ o sea, que el GG pulmonar con 67-Ga-citrato es útil en el conocimiento de si existe una recidiva o un control de la lesión tumoral maligna.

Un GG negativo no excluye la presencia de un tumor, pero un resultado po

sitivo después del tratamiento es una prueba clara de persistencia o recidiva tumoral.

CONCLUSIONES

De nuestro estudio preliminar podemos concluir que el valor clínico de la GG con 67-Ga-citrato radica en:

1. Establecer la extensión del tumor primario, lo cual ayuda en la terapéutica inicial, ya sea quirúrgica o radiante.
2. Evaluar la efectividad del tratamiento realizado.
3. Ayudar a detectar la recidiva o persistencia del tumor después del tratamiento.

SUMMARY

Oliva, J. et al. *Study of bronchopulmonary tumours using ⁶⁷Ga-citrate. A preliminary report.* Rev Cub Med 18: 3, 1979.

A preliminary report of the early studies of bronchopulmonary tumors using ⁶⁷Ga-citrate which have been conducted in the Institute of Oncology and Radiobiology is presented. Tables and figures are enclosed. A 61,11% positivity was obtained. On the basis of early results, it is concluded that ⁶⁷Ga-citrate is an useful tool in the clinical studies of bronchogenic tumors.

RÉSUMÉ

Oliva, J. et al. *Etude des tumeurs broncho-pulmonaires avec Ga-67-citrate. Rapport préliminaire.* Rev Cub Med 18: 3, 1979.

Les auteurs présentent un rapport préliminaire des premières études réalisées avec 67-Ga-citrate sur des tumeurs broncho-pulmonaires, à l'Institut d'Oncologie et de Radio-biologie. Le matériel est montré sous forme de tableaux et de figures. La positivité a été de 61,11%. En conclusion, ils signalent l'utilité clinique du 67-Ga-citrate dans les études des tumeurs bronchogéniques sur la base de leurs premiers résultats.

OjmBa, X. z jüp. MccjieaoBaHze ópoHxojiSro^HHX onyxojieñ c no-MoniiK) &» 67- uHTpaTa. npejroapzTeji&HaH zHcbopiviaiizH. H«T Cub U«d lti: 3, 1979-

IpeiiCTaBJiHeTCfl npenBapzTeJiBHah ZHcbopManzH o nepBnx zccJieao- BaHZHx, KOTÓrne óhjiz npoBeEeHii b MHCTZTyTe OHKOJiorzz z Pa - imóózojiorzz nocpenCTBOM 67-Ga- nzTpaTa b dpoHxcmércrcHHX op xojiidc. MaTepzan neMOHCTpzpyeTCH b ipopMe chzmkob z \$zryp. no 3TZBH0CTL tituia paBHa 61,11%. JeJiaeTCH 3amFHeHze, BHpaacaH- KjmHERecKyK) iio3ztzbhocti> t, e. ncwie3HocTB 67-Ga -üZTpaTa - npz zccjie^oBaHzz dpoHXorerareecKzx onyxojieft Ha OCHOBe zx ne& BHX pe 3yJIBTaTOB.

BIBLIOGRAFIA

1. *Edwards, C. L; Hay es, R. L* Tumor scan- ning with 67-Ga-citrate. *J Nucl Med* 10: 103, 1969.
2. *Bichel, P. H.* The incorporation of Ga (67)- citrate in normal and malignant cells, and its depended on growth rate. *Br J Radiol* 45: 182-184, 1972.
3. *Anghilen, L. J.* Ga-67-cltrate accumulaton by staphylococcal Abscesses and by tumors. A common cause of changes in the alka- line-earths metabolism-Nuclear Medicine. *XIII*, 1974.
4. *Edwards, C. L; Hayes, R. L.* Tumor detec- tion with 67 Ga-citrate. Proceedings of the first World Congress of Nuclear Medicine. September 30, October, 4, 1974.
5. *Nakamura, K. et al.* Relationship between 67 Ga-accumulation and histological proper- ties of tumor tissues. Proceedings of the first World Congress of Nuclear Medicine.
6. *Higasi, T. et al.* The mechanism of uptake of gallium-67 in tumor cells. *Radioisotopes* 21 (1973) 27, citado de 10.
7. *Swartzember, D. C. et al.* Gallium-67 localizaron in Lysomal lke granules of leuke- mia and non enkenve murine tissue. *J Nat Cáncer Inst* 46 (1971) 941. Citado de 10.
8. *Dalrymple, G. V. et al.* Metabollsm of 67 Ga by mammalian cells in culture. *J Nucl Med* 12: 349, 1971.
9. *Zayas, F. et al.* Resultados del estudio de distribución intracelular del 67 Ga-Citrato (aún no publicado).
10. *Langhammer, H. et al.* Tumor Sinctigraphy with Gallium-67. Tumour-Localization with Radioactive Agents. I.A.E.A. P. 69-81. Vienna 1976.
11. *Kineshita, F. et al.* Scintiscanning of Pulmonary Diseases with 67-Ga-Citrate. *J Nucl Med* 15: 227, April 1974.