

INSTITUTO DE ONCOLOGIA Y RADIOBIOLOGIA

Estudio de enfermedades pulmonares por medio de la gammagrafía de Gacitrato. Informe final.

Por:

Dr. JUAN OLIVA*, Dra. MARIA ERNESTINA SOLANO**, Dr. MIGUEL BETANCOURT***, Dr. SERGIO FERRAN****, Lic. FRANCISCO ZAYAS*****, Dr. RENE CARDENAS*****

Oliva, J. y otros. *Estudio de enfermedades pulmonares por medio de la gammagrafía de ⁶⁷ Gacitrato. Informe final.* Rev Cub Med 20: 2, 1981.

Se exponen los resultados obtenidos en 90 pacientes a quienes se les realizó GG pulmonar con ⁶⁷ Ga-citrato. El material se presenta en forma de cuadros e ilustraciones. La positividad global fue del 52,2%; en los casos de tumores primitivos broncopulmonares la positividad inicial fue de 65,9%, ésta llega al 80,5% al no tomarse en cuenta los GG dudosos de interpretación. Se analizan y discuten los resultados. Concluyen expresando la utilidad clínica del ⁶⁷ Ga-citrato en el estudio de los tumores broncopulmonares, en la evolución del tratamiento realizado y la posibilidad de detectar recidivas tumorales luego de la terapéutica inicial.

Desde la publicación en 1969 por Edwards y Hayes¹ del primer reporte sobre el empleo del ⁶⁷ Ga-citrato como un nuevo agente para la detección gammagráfica de tumores, muchos otros trabajos han aparecido posteriormente.²⁻⁵

* Especialista de I grado del departamento de medicina nuclear. Secretario científico. Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología. IOR, 29 y F, Vedado. Ciudad Habana. Cuba.

** Especialista de I grado en el departamento de medicina nuclear. IOR.

*** Jefe del servicio de medicina oncológica. IOR.

**** Residente 3er. año del IOR.

***** Responsable del laboratorio de radiofarmacia del departamento de medicina nuclear. IOR.

***** Jefe del departamento de medicina nuclear. IOR.

MATERIAL Y METODO

Se estudiaron 90 pacientes, de los cuales 44 presentaban tumores primitivos

pulmonares malignos sin tratamiento previo, 7 eran tumores pulmonares malignos tratados, en los cuales se investigaba posible recidiva tumoral, 14 pacientes presentaban tumores primitivos malignos en otros órganos y se buscaba la presencia de metástasis pulmonares, 7 eran negativos de tumores malignos y en 18 pacientes no fue posible obtener más datos que el gammagrama (GG) realizado (cuadro I).

De los 44 pacientes con tumores primitivos pulmonares sin tratamiento previo el

CUADRO I
 PACIENTES ESTUDIADOS CON ^ GALIO-CITRATO

Diagnóstico	Número de pacientes
Tumores primitivos broncopulmonares (sin tratamiento previo)	44
Tumores primitivos broncopulmonares (con tratamiento previo)	7
Tumores primitivos de localización no pulmonar (búsqueda de metástasis pulmonares)	14
Enfermedades pulmonares no malignas	7
Otras enfermedades	18

CUADRO II

LOCALIZACION DE LA LESION TUMORAL EN 44 PACIENTES DE CANCER BRONCOPULMONAR

Sitio de la lesión	Número de pacientes	%
<i>Pulmón derecho</i>		
Lóbulo superior	15	
Lóbulo medio	7	
Lóbulo inferior	3	
<i>Pulmón izquierdo</i>		
Lóbulo superior	10	
Lóbulo inferior	4	
Región hilar	5	

diagnóstico se realizó en 33 de ellos por citología e histología (75%) y en los 11 restantes el diagnóstico fue clinicorradiológico (25%).

La edad de nuestros pacientes varió desde 25 a 80 años, correspondieron al sexo masculino 66 pacientes (73,3%), al femenino 24 pacientes (26,7%).

En los 44 casos de tumores primitivos de pulmón sin tratamiento previo la localización de la lesión tumoral aparece en el cuadro II.

De estos 44 pacientes 38 (86,4%) eran fumadores y 6 (13,6%) no refirieron hábito de fumar.

La técnica empleada por nosotros fue descrita en nuestro informe preliminar.¹¹

RESULTADOS

De los estudios realizados a los 90 pacientes la GG fue positiva en 47 pa-

cientes (52,2%), negativa en 30 (33,3%) y dudosa en 13 pacientes (14,5%), pero este universo de pacientes por su heterogeneidad no debe ser analizado en su conjunto, sino grupo por grupo, no obstante el resultado de positividad para el conjunto estudiado coincide con el informe de *Edwards y Hayes*⁷ presentado en el Simposio de Monte-Carlos en octubre de 1972, organizado por el OIEA.

En el grupo de los 44 pacientes con cáncer broncopulmonar sin tratamiento previo el GG fue positivo en 29 de ellos (65,9%), negativo en 7 (15,9%) y dudoso en 8 (18,2%). Este % de positividad, de nuestros casos concuerda con el informado por *Edwards y Hayes*.⁷ Sí tenemos en cuenta que un GG "dudoso" es aquel en el cual no es posible precisar la positividad o negatividad del mismo encontramos que al no tomar esta

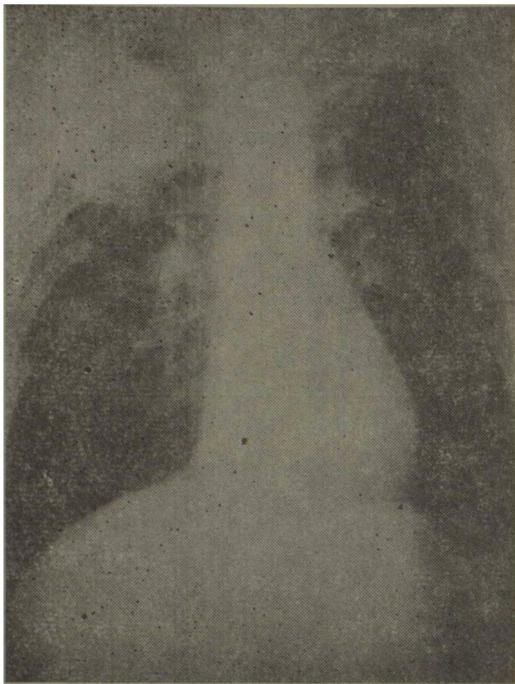


Figura 1. Radiografía de un paciente con un carcinoma broncogénico del lóbulo superior derecho.

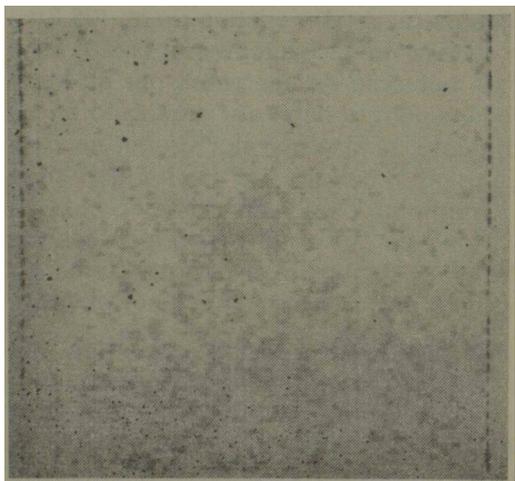


Figura 2. Gammagrafía del paciente anterior con ⁶⁷Ga-citrato; obsérvese el acúmulo del radiofármaco en el sitio tumoral.

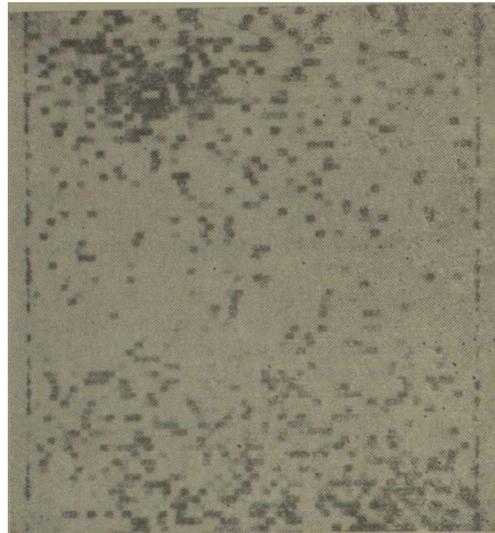


Figura 3. Gammagrafía de un carcinoma broncogénico donde se observa recidiva posttratamiento quirúrgico. Se observa el ⁶⁷Ga-citrato en el área de la misma.

cifra en consideración la positividad en este grupo de pacientes aumenta del 65,9 al 80,5% y los negativos al 19,5%, lo cual concuerda con los resultados dados por otros autores.^{1a,8,1J}

En este grupo de pacientes los sitios más frecuentes de aparición del tumor fueron ambos lóbulos superiores, 25 pacientes (56,8%); siendo la GG positiva en 19 pacientes (76%), negativa en 3 (12%) y dudosa en 3 (12%). Si de nuevo no se toman en consideración los GG dudosos la positividad es de 29 (86,4%) y negativos son el 13,6% del total de GGs positivos y negativos juntos (figuras 1 y 2).

En el grupo de tumores broncopulmonares tratados previamente, de 7 pacientes estudiados, en 2 (28,5%) el GG fue positivo y en 5 (71,5%) negativo. Cabe señalar que los GG positivos fueron encontrados en pacientes con uno de ellos de un carcinoma indiferenciado de células redondas y un linfosarcoma del pulmón con menos de 2 años de evolución posterior a su tratamiento y los 5 restantes tenían más de 5 años de tratamiento (figura 3).

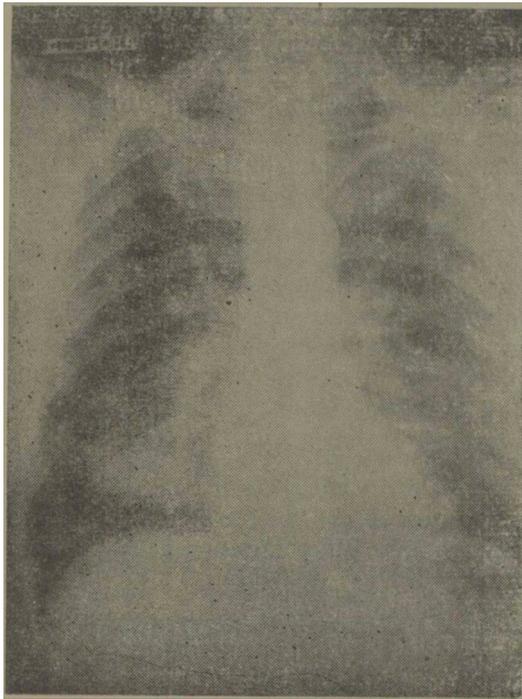


Figura 4. Radiografía donde se observa metástasis pulmonar en base derecha.

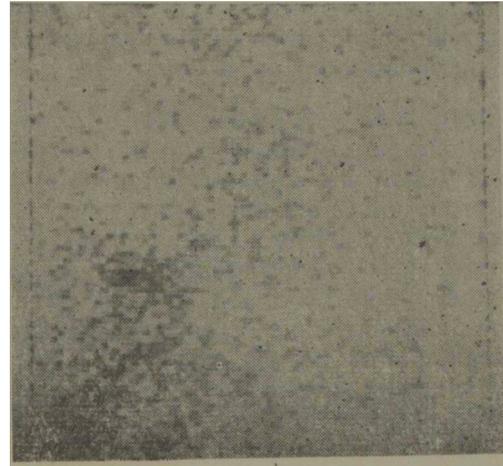


Figura 5. Acúmulo de ^{67}Ga -citrato en área de la metástasis en la figura 4.

Los 14 pacientes con tumores primitivos de localización no pulmonar y en los cuales se buscaban metástasis en 5 de ellos (35,7%) el GG fue positivo y en los 9 restantes negativos (64,3%) (figuras 4 y 5).

De los 7 pacientes negativos de tumor maligno, en 5 el GG fue negativo, en los 2 restantes el GG fue dudoso, en ambos casos se trataba de pacientes con tuberculosis pulmonares que habían recibido tratamiento.

Por último, de los 18 pacientes en los cuales los datos se circunscriben a los recogidos al momento del GG éste fue positivo en 11 (61,1%), negativo en 4 (22,3%) y dudoso en 3 (16,6%).

DISCUSION

El mecanismo de acumulación del ^{67}Ga -citrato es aún debatido.^{10,11} Se ha asumido por algunos que el factor predominante en la captación del ^{67}Ga -citrato es el lisosoma,^{12,13} para otros depende de varios factores.¹¹ Dalrym-

pie y colaboradores¹⁴ informan que en cultivo de células de mamíferos se han evidenciado varios hechos y señala uno según el cual la concentración de ^{67}Ga -citrato es igual en el núcleo y en el citoplasma, mientras que la membrana celular contiene muy baja cantidad de radiogalio.

En los estudios realizados por nosotros en el departamento de medicina nuclear del Instituto de Oncología y Radiobiología 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.¹⁸

Sin embargo, aunque aún no se conoce exactamente el mecanismo de acumulación del ^{67}Ga -citrato, desde el punto de vista clínico cuando se inyecta el mismo¹ éste es unido 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 ^{67}Ga -citrato 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.

Se conoce actualmente que la detectabilidad de un tumor por medio del GG de ^{67}Ga -citrato depende del tamaño y la profundidad del mismo, así como su localización. Los tumores cercanos a la superficie son ya detectables con un diámetro de 0,8 cm, pero aquellos alejados de la superficie no son visualizados (los menores de 2,0 cm),^{16,17} además, no se debe olvidar que el ^{67}Ga no es tumor específico y que la sensibilidad de detectar un tumor depende del porcentaje de captación, la relación tumor- ambiente, tamaño y tipo del tumor y de la viabilidad de la célula tumoral,⁸ pues se conoce que en los tumores con necrosis y fibrosis la captación del ^{67}Ga es pobre.

En nuestros pacientes con tumores broncopulmonares sin previo tratamiento y en los cuales no fue posible detectar el tumor, se puede pensar que esto se deba a la dosis administrada por nosotros de 500 μCi de ^{67}Ga -citrato, pero también sería lógico pensar que de tratarse de un tumor con células no viables la captación del radiogalio sería muy pobre, o que ambos factores influyeran simultáneamente con lo que se obtendrían un GG negativo o dudoso. La histología no parece ser importante en el resultado de la localización o no de la lesión en nuestros casos. Esto concuerda con *Langhammer y colaboradores*.*

Sin embargo, en los pacientes que previamente fueron tratados, en dos de ellos cuyo resultado fue positivo (figu-

ras 3-4), se trataba de pacientes con menos de 2 años de evolución posterior a su tratamiento y esto puede significar que aún persistieran células tumorales, pues en los cinco casos restantes con más de cinco años de evolución el GG fue negativo, lo cual puede demostrar la no persistencia o recidiva tumoral. Estos resultados coinciden plenamente con *Edwards y Hayes*,⁴ *Langhammer y colaboradores** o sea, que el GG pulmonar con ^{67}Ga -citrato es útil en el conocimiento de si existe una recidiva o un control de una lesión maligna tratada.

Un GG negativo no excluye la presencia de un tumor, pero un resultado positivo después del tratamiento es una prueba clara de persistencia o recidiva tumoral.

Por último, de las enfermedades pulmonares no malignas la GG no fue positiva en ninguno de los 7 pacientes estudiados, a pesar de conocerse que el ^{67}Ga -citrato se acumula en enfermedades benignas e inflamatorias.^{18,19}

CONCLUSIONES

De nuestros estudios podemos concluir:

1. La GG con ^{67}Ga -citrato permite establecer la extensión del tumor primario, lo cual ayuda en la planificación de la terapéutica inicial, ya sea quirúrgica o radiante.
2. Permite evaluar la efectividad del tratamiento realizado.
3. Posibilita detectar la recidiva o persistencia del tumor después del tratamiento.

SUMMARY

Oliva, J. et al. *Study of pulmonary diseases by ^{67}Ga -citrato gammaography*. *Final report Rev Cub Med* 20: 2, 1981.

The results obtained on 90 patients to whom pulmonary gammagraphy (GG) was performed with ^{67}Ga -citrato are exposed. The material is showed through tables and illustrative pictures. Global positivity was 52,2%: the initial positivity in cases with broncho-pulmonary primitive tumors was 65,9%, and the positivity reaches 80,5% when doubtless interpretation of GG is not taken into account. The results are analyzed and discussed. Finally, the clinical profit of ^{67}Ga -citrato for studying the bronchopulmonary tumors, its evolutive treatment, and possibilities for detecting tumoral relapse after initial therapeutic treatment is stressed.

RÉSUMÉ

Oliva, J. et al. *Etude de maladies pulmonaires au moyen de la gammagraphie de ⁶⁷ Ga- citrate. Compte rendu final.* Rev Cub Med 20: 2, 1981.

Les auteurs signalent les résultats obtenus chez 90 patients qui ont été soumis à gammagraphie pulmonaire avec ⁶⁷ Ga-citrate. Le matériel est présenté sous forme de tableaux et d'illustrations. La positivité globale a été de 52,2%; dans les cas de tumeurs primitives broncho-pulmonaires, la positivité initiale a été de 65,9%, chiffre qui atteint 80,5% si on ne tient pas compte des gammagraphies à interprétation douteuse. Les résultats sont analysés et discutés. Finalement les auteurs signalent l'utilité clinique du ⁶⁷ Ga- citrate dans l'étude des tumeurs broncho-pulmonaires, dans l'évolution du traitement réalisé, ainsi que la possibilité de détecter des récidives tumorales après la thérapeutique initiale.

PE3 ME

OjibBa, X. H coTpyaHnKB. MccJieaoBaHae /iéroqHHX 3áCSoaeBaHHfl c noMomtK) raMMarpaipM 67 Ga - UHTpaT. 3aKJiKpa3TeJibHoe cooómeHHe. Rev Cub Med 20» 2, 1981.

B HacTo>imeii padoTe npeúCTaBJiioTCfl pe3yHcTaTy, nojiyqeHme Ha 90 nauaeHTax, kotophm óbuia npoBeaeHa raMMarpaia^aa (ITj jiencmc c no MouibiD Ga -UHTpaT. Matepuaji b paóote npeacTaa/LHeTCH b i>OPMe rpa- (Jikkob jñ munocTpai&iñ. OCiuan riO3HTOBHOCTb ótúia paBHa 52,2%; b cjiTz qanx C nMMHTHBHHMK OoyXÜJIHMB ópOHXOJierOHMHM Ha^a/lbHafl í103M - TMBHOCTb óbuia paBHa 65,9% , He y^rnTUBan IT c MajioBepofliHHMM toji KOBaKHHMH 3Ta n03MTHBHOCTh paBHHeTCfl 80,5\$. [IpOBOaHTCH afla/103 " u oócpuiieHMe nojiyqeHHX pe3y./ibTaTOB. B 3aK/noHeHHa yKa3HBa«TCH- npenMyieCTBO 67 ca- nuTar tipa accjieaoBaHua ópoHxoJiépoqHUB onyxó Jiea, b pa3BOTHH npeaocTaBJiHeMoro Jie^eHun iz bo3moxhoth oÓHapy- KeHnfl onyxójieBHx peimuHBOB nocjie npoBeaahüfl nepBH^Horo TepaneB THMéckoro ^eneraiH.

BIBLIOGRAFIA

1. Edwards, C.L.; fi.L. Hayes. Tumour scanning with ⁶⁷ Ga-citrate. J Nucl Med 10: 103, 1969.
2. Haubold, V.; E. Aulbert. Gallium-67 as a tumour-scanning agent. Medical Radioisotope Scintigraphy II: 553, IAEA, 1973.
3. Manfredi, O.L. et al. Tumour detection with Gallium-67 citrate. Medical Radioisotope Scintigraphy II: 583, IAEA, 1973.
4. Edwars, C.L.; fi.L. Hayes. Tumour detection with ¹¹⁷ Ga-citrate. Proceedings of the First World Congress of Nuclear Medicine. September 30-October 4, Tokyo, 1974.
5. Paterson, A.H.G. et al. A clinical comparison of the tumour-imaging radiopharmaceuticals ⁶⁷ Ga-citrate and In-labelled Bleomycin. Br J Radiol 48: 832, octubre 1975.
6. Oliva, J. et al. Estudio de los tumores broncopulmonares con Ga-67 citrato. Informe preliminar. Rev Cub Med 18: 277-285, mayo-junio, 1979.
7. Edwards, C.L.; fi.L. Hayes. Localization of tumours with radioisotopes. Clinical uses of radionuclides: critical comparison with other techniques. (Proc-Symposium, Oak Ridge, Tennessee, 1971) USAEC CONF- 711101 (in press).
8. Tomado de Medical Radioisotope Scintigraphy II: 534, Tabla II. IAEA, 1973.
9. Langhammer, H. et al. Tumour scintigraphy with Gallium 67. Present status. Tumour localization with radioactive agents. Pág. 69. IAEA-MG 50/9, 1976.
10. Kempken, K. et al. Szintigraphische und blinisch - experimentelle Unntersuchungen mit ⁶⁷ Ga an 142 Bronchinalkarzinomen. Nucl-Med. Band XVII/Heft 2-S. 47-52. 1978.
11. Bichel, P.H. The incorporaron of Ga (67)- citrate in normal and malignant cells, and its dependency on growth rate. Br J Radiol 45: 182, 1972.
12. Nakamura, K. et al. Relationship between ⁶⁷ Ga-accumulation and histological proper- ties of tumour tissue. Proceedings of the First World Congress of Nuclear Medicine. September 30-October 4, Tokyo, 1974.
13. Higase, T. et al. The mechanism of uptake of ⁶⁷ Ga in tumour cells. Radioisotopes 22: 27, 1973. Citado de 8.

13. *Swartzember, D.C. et al.* Gallium 67 localizaron in lysosomal like granules of Leukemic and nonleukemic murine tissues. *J Nat Cáncer Inst* 46: 941, 1971. Tomado de 8.
14. *Dalrimple, G.V. et al.* Metabolism of ⁶⁷ Ga by mammalian cells in culture. *J Nucl Med* 12: 349, 1971.
15. *Zayas, F. y colaboradores.* Resultados del estudio de la distribución intracelular del ⁶⁷ Ga-citrato (aún no publicado).
16. *Fröhlich, G. y colaboradores.* Zur Bedeutung der Anwendung von ⁶⁷ Ga- Zitrato In der Tumordiagnostik des Thorax. *Fortschr Röntgenstr* 119: 578, 1973. Citado de 8.
17. *Grebe, S.F. et al.* Die Möglichkeiten des Nachweises und der Lokalisation von malignen Tumoren mit der ⁶⁷ Ga-Szintigraphie. *Fortschr Röntgenstr* 116: 73, 1972.
18. *Blair, D.C. et al.* ⁶⁷ Ga-citrate for scanning experimental staphylococcal abscesses. *J Nucl Med* 14(2): 99, 1973.
19. *Hopkins, G. et al.* Gallium 67 scintigraphy and intraabdominal sepsis. *Western J Med* 125(6): 425, 1976.

Recibido: noviembre 6, 1979.
Aprobado: febrero 16, 1980.

Dr. *Juan Oliva*
Instituto de Oncología y Radiobiología 29 y F,
Vedado. Ciudad de La Habana.