

A CINTILOGRAFIA EM ONCOLOGIA

- (1) DAVID SERSON
- (2) MYRIAN A.M. LEOMIL
- (2) ANÉSIO VIEIRA
- (2) JOEL SCHMILLEVITCH
- (3) RUY D. P. BORBOREMA
- (4) JOSÉ EDUARDO DE OLIVEIRA NUNES

RESUMO

É apresentada uma esquematização sobre a utilização dos métodos radioisotópicos em Oncologia.

Os autores classificam os agentes utilizados naqueles que determinam à cintilografia áreas hipoconcentrantes, áreas hiperconcentrantes e os agentes específicos para a marcação de neoplasias. Casos não enquadrados, são classificados à parte.

SUMMARY

It's shown an authine about the use of radioisotopic approaches on Oncology.

The authors classify the agents employed in those which determinate to the cintilography hypoconcentrating areas, hyperconcentrating areas and the specific agents to the detection of neoplasies. Cases not included in this classification are analyzed apart.

I — INTRODUÇÃO

Esquemáticamente se pode dividir em três itens, a utilização de radioisótopos em oncologia:

1 — Substâncias que não “marcam” os tumores, isto é, substâncias traçadoras marcando órgãos ou tecidos, evidenciando, nestes, áreas hipocon-

trantes ou “frias” quando da existência tumoral.

2 — Substâncias que “marcam” os tumores, sendo as áreas hiperconcentrantes as sugestivas de processos neoplásicos.

3 — Substâncias de eleição para o tecido neoplásico e que “marcam” o tecido positivamente. Assim como no

Trabalho realizado no Departamento de Radioisótopos.

- (1) Diretor-interino do Departamento de Radioisótopos do Hospital A.C. Camargo — Instituto Central da Fundação Antonio Prudente.
- (2) Médico-residente do Departamento de Radioisótopos do Hospital A.C. Camargo — Instituto Central da Fundação Antonio Prudente.
- (3) Médico-estagiário do Departamento de Radioisótopos do Hospital A.C. Camargo — Instituto Central da Fundação Antonio Prudente.
- (4) Médico-titular do Departamento de Radioisótopos do Hospital A.C. Camargo — Instituto Central da Fundação Antonio Prudente.

segundo item, as áreas hiperconcentrantes indicariam processos tumorais, somente que neste item a substância traçadora é eletiva para tumores.

No item 1, onde as áreas “frias” ou hipoconcentrantes são sugestivas de tumores, temos as cintilografias: pulmonar (perfusória e ventilatória), hepática (com ouro coloidal ou colóides marcados com tecnécio e índio), renal (com clormerodrina marcada com mercúrio), pancreática (selênio-metionina), tireoidiana (com iodo ou tecnécio), baço (com hemácias marcadas ou colóides marcados), glândulas salivares (com tecnécio). Observar que nestes casos há sempre necessidade de um diagnóstico diferencial com outras lesões não neoplásicas que ocupam espaço, que aparecem também ao estudo cintilográfico como áreas “frias”. (2-9).

No segundo item pertencem as cintilografias cerebrais (com tecnécio ou índio), ósseas (com estrôncio e fosfatos marcados com tecnécio), tumor de Wartin das glândulas salivares e as metástases iodoconcentrantes de tumores tireoidianos. Neste item, assim como no anterior, há necessidade do diagnóstico diferencial com lesões não neoplásicas e que também são detectadas como áreas hiperconcentrantes, com exceção das metástases iodoconcentrantes onde não há diagnóstico diferencial (eventualmente se poderia pensar em tireóide ectópica). (3-4-10-12).

No item 3, e no qual mais nos deteremos, serão analisadas as cintilografias onde se busca a marcação de neoplasias diretamente pelas substâncias traçadoras. (11).

Sem colocar os itens separados, gostaríamos de lembrar algumas aplicações de radioisótopos em oncologia e que não se enquadrariam no esquema proposto:

a) Mielocintilografia — onde a parada de difusão do traçador indica o

nível de obstrução, que pode ou não ser de origem tumoral. Com duas injeções, uma lombar e uma sub-occipital é possível se determinar o tamanho da obstrução. No caso de obstrução parcial, uma injeção somente determina os níveis superior e inferior da obstrução.

b) Lesões lacunares “frias”, se vascularizadas ou não para este diagnóstico diferencial, utiliza-se a marcação de hemácias “in vivo”, usando substâncias oxidantes não marcadas como o pirofosfato de sódio e em seguida administramos tecnécio-99m na forma de pertecnetato de sódio.

Esta cintilografia é de valor para a verificação de áreas “frias” observadas à cintilografia convencional, que se apresentam ou não, vascularizadas.

As camadas cardíacas apresentam-se como áreas “quentes” e massas dentro destas câmaras, como os mixomas, apresentam-se “frios”.

Os compostos marcados com índio-113m, também podem ser utilizados para a verificação da vascularização de determinada área, marcando-se a transferina após aspiração do sangue do paciente num volume correspondente ao dobro do radiofármaco, reinjetando-se a seguir. (5-6-8).

c) Ventriculocintilografia: este estudo pode indicar o desvio do aqueduto de Silvius, causado por tumor da fossa posterior. Pode, também, indicar o grau de dilatação ventricular, anomalias morfológicas e assimetrias ventriculares, processos estes importantes no estudo de tumores intra-ventriculares.

d) Utilização de fósforo-32 na detecção de tumores oculares, introduzido em 1952 na Oftalmologia, foi utilizado o radiofósforo para identificação de tumores malignos da coróide, baseando-se na concentração deste ele-

mento no DNA, RNA e frações fosfolípicas das células neoplásicas. Experiências mais recentes provaram a eficiência deste método em 95% de detecção do melanoma maligno.

O teste consiste na administração por via venosa de 10 microcurie/kg de peso ou 20 microcurie/kg de peso por via oral. As contagens são feitas, após administração de um colírio anestésico, em ambos os olhos e 48 horas após administração da dose, faz-se de seis a oito contagens em cada olho, dividindo-o em quadrantes. A aparelhagem utilizada para contagens é do tipo Geiger-Muller, tendo-se mais recentemente utilizado detectores do estado sólido para verificação de lesões de íris e menores que 3mm.

Para lesões de câmara anterior, córioide ou corpo ciliar as contagens são feitas diretamente sobre a conjuntiva e o olho oposto é utilizado para comparação. Em casos de lesão posterior não se deve fazer contagens diretas sobre a conjuntiva, utilizando-se, quando necessário, métodos bem mais complexos: seccionar a conjuntiva, localizando o tumor por um oftalmoscópio e depois colocar o detector sobre o sítio do tumor.

e) Estudo das paratiróides: a técnica cintilográfica das paratiróides está mais ligada à identificação de adenomas. Utiliza-se com mais frequência a selênio-metionina marcada com selênio-75 e a cianocobalamina marcada com cobalto-57.

Até o momento, em tumores malignos paratiroidianos, não se obteve resultados satisfatórios, assim como para identificação das paratiróides após a realização de tireoidectomias, a fim de se verificar se houve ou não ablação cirúrgica das paratiróides.

f) Cintilografia dos gânglios linfáticos: quando se introduz substância coloidal por via intradérmica ou sub-

cutânea, este material será drenado pelas vias linfáticas até os gânglios linfáticos regionais. Processos patológicos ganglionares, como metástases, podem bloquear o fluxo linfático ou diminuir a quantidade de colóide nos gânglios.

Como traçadores utilizados na cintilografia tem-se o enxofre coloidal marcado como tecnécio-99m e preferencialmente o ouro coloidal 198, em partículas de 50 angstroms.

O local de injeção depende da cadeia ganglionar que será estudada. Para os gânglios inguino-abdominais injeta-se no primeiro espaço interdigital do pé.

Para a cadeia ganglionar mamária interna, tem-se injetado abaixo do apêndice xifóide e nas linhas hemiclaviculares direita e esquerda. Da mesma forma, outras cadeias podem ser exploradas, estudando-se a área cutânea drenada pelos linfáticos correspondentes.

A análise da cintilografia ganglionar se baseia na distribuição do colóide, na assimetria de concentração e tamanho dos gânglios, nas imagens ganglionares e na falta de radioatividade hepática.

Até o momento, contudo, não se possui um trabalho que valorize sobremaneira a cintilografia ganglionar linfática, estabelecendo os parâmetros de sua interpretação.

Novos trabalhos estão sendo realizados, principalmente no sentido de determinar a presença ou ausência de invasão ganglionar neoplásica, respostas à radioterapia e à quimioterapia anti-neoplásica.

II — RADIOFARMACOS LOCALIZADORES DE TUMORES

Conforme vimos no capítulo anterior, nos deteremos agora nos agentes eletivos de tumores, excluindo os agen-

tes que marcam negativamente um tumor ou os que marcam positivamente um tumor, mas que não são eletivos para células neoplásicas.

Pode considerar-se que desde os anos finais da década de 1940, ou seja, nos primórdios da Medicina Nuclear, foi e ainda é, uma aspiração o encontro de um agente específico para células neoplásicas, que permitiria um diagnóstico precoce e através de um método não invasivo, das neoplasias primitivas e suas metástases. Infelizmente isto ainda não ocorreu, sendo que vários agentes foram utilizados e outros estão em fase experimental, alguns se apresentando mais promissores que outros, dependendo de vários fatores, como a localização tumoral ou seu tipo histológico.

Citaremos os agentes que foram ou estão sendo utilizados, seu mecanismo de ação e a base teórica para sua utilização. Em alguns casos, os resultados experimentais de tais trabalhos se mostram de grande valia. (11)

1) Soro-albumina humana marcada com iodo-131 — Sua utilização se baseou no fato de que certos tumores apresentam afinidade por soro-proteínas e que alguns tumores malignos apresentam uma maior vascularização com uma alteração da permeabilidade capilar tumoral. A prática, porém, não se revelou importante no diagnóstico de tumores extra-cranianos. Em tumores cerebrais ainda é utilizada em centros que não possuem tecnécio ou iódio, na dose de 2 milicuries por via endovenosa, sendo o estudo cintilográfico realizado 24 e 48 horas após administração da dose.

2) Macroagregado de albumina marcado com iodo-131 — Utilizado na dose de 200 a 300 microcuries é administrado intra-arterialmente, embolizando os primeiros capilares que encontra no seu trajeto, à semelhança da cintilografia perfusória pulmonar. O

princípio de sua utilização resulta no leito capilar aumentado dos tecidos neoplásicos.

Devido à sua administração intra-arterial, trata-se já de um método invasivo.

Rapoport e cols.(7) utilizam este agente para localização da quimioterapia arterial anti-neoplásica, a fim de se obter a certeza da passagem do quimioterápico na área tumoral, em grande dose.

Todos os agentes utilizados na cintilografia perfusória pulmonar podem ser utilizados, obedecendo os mesmos preceitos estabelecidos para este agente.

3) Fibrina e fibrinogênio marcados com iodo-131 — Ainda em fase experimental, parece que estes agentes se acumulam em tumores sólidos. O mecanismo deste acúmulo baseia-se no fato de que nos tumores sólidos ocorre, com frequência, necrose e hemorragia, com depósitos de fibrina e fibrinogênio.

Estudos mais recentes têm utilizado anticorpos com alta especificidade para fibrina e fibrinogênio, na localização de tumores e inclusive para o tratamento, quando ocorre um elevado acúmulo do agente, na área tumoral.

4) Synkayvite e synkol marcados com iodo-131 — Estes agentes, apesar de terem sido dos primeiros localizadores radioiodados de tumores, não apresentaram grande sucesso. Primeiro devido à baixa concentração tumoral e grande concentração hepática e também ao fato do synkayvite ser lábil "in vivo".

5) Diiodofluoresceína e cloroquina marcados com iodo-131 — Estes dois agentes colocados em conjunto, foram utilizados para a realização da cintilografia ocular.

Para a realização desta cintilografia utilizam uma gama-câmera, com o colimador tipo "pin-hole", que possui uma abertura especial para cada olho — e que está acoplada a um sistema de análise multiparamétrico.

A indicação do referido estudo, com dois traçadores, seria para confirmar a existência de tumor, a natureza melânica do tumor ou a existência de um processo inflamatório.

Na utilização da diiodofluoresceína marcada, valores diferenciais maiores que 20% indicam processos da hipervascularização inflamatórios ou angiomatosos; valores inferiores a 20% indicam natureza tumoral. Com a cloroquina marcada, se houver valores diferenciais significativos, um tumor melanico maligno estará presente.

Afirmam os autores, terem conseguido excelentes resultados com tais agentes.

6) Análogos da cloroquina marcados com iodo-131 — A idéia para o desenvolvimento de compostos análogos à cloroquina-radioiodinados surgiu da observação que a cloroquina usada no tratamento da malária, ocasionalmente causava retinopatias. Muitos trabalhos indicaram que a cloroquina tinha grande afinidade por melanina e que era lentamente clareada nos tecidos pigmentados.

Vários compostos foram utilizados, como a cloroquina marcada com carbono-14, a 4,3 dimetilaminopropilamino-iodoquinoleína (NM-113), para diagnóstico de melanomas oculares e dérmicos e no tratamento de metástases de melanoma.

A sua grande limitação reside nos seguintes fatores:

a) grande concentração na coróide, causando uma contagem de fundo muito alta no exame ocular.

b) grande concentração em pulmões dificultando o diagnóstico de metástases pulmonares.

c) excreção biliar dificultando análise de imagens abdominais.

d) não captação em melanomas amelanóticos.

7) Colesterol e análogos — Demonstra-se por autoradiografia que o colesterol marcado com carbono-14, concentra-se em alta dose e fundamentalmente na cortex de adrenal de camundongos. Pode também ser utilizado o stigmestiol marcado com iodo-131.

Parece que o iodocolesterol marcado com iodo-131 se apresenta como o mais indicado em patologias da supra-renal, principalmente na diferenciação da síndrome de Cushing causada por excesso de ACTH do adenoma hiperfuncionante da cortex da supra-renal, na localização aldosteronomas lateralizados e na detecção de restos de glândula pós-adrenalectomia. (2)

8) Compostos mercuriais marcados — O mercúrio-197 tem sido usado para visualizar uma grande variedade de neoplasias extra-cranianas marcando a clormerodina ou sob a forma de cloretos.

A clormerodrina é um diurético mercurial, e quando injetado intravenosamente, 70 a 75% é eliminado pelos rins nas primeiras 24 horas. O mercúrio parece se ligar preferencialmente às proteínas citoplasmáticas das células tumorais. A clormerodrina marcada com mercúrio 197 ou 203, tem sido usada na detecção de tumores da cabeça e pescoço, mamas, próstata, ossos, olhos, pulmões e, sobretudo, em cérebro. A possibilidade de se obter imagens precoces e tardias com o mercúrio 203 assim como o 197, proporciona vantagem sobre os compostos marcados com tecnécio. Entretanto,

devido ao seu acúmulo renal a dose recebida neste órgão é muito grande, ficando seu uso restrito aos casos selecionados. Também pode ser usado na detecção de tumores renais, embora não se consiga diferenciar entre benignos e malignos.

Já o metabolismo do cloreto de mercúrio é diferente do da clormerodrina, pois sua excreção é fecal, apesar de se concentrar nos rins. Seu maior emprego é na detecção de tumores pulmonares e, apesar de se concentrar, também em grande porcentagem nos processos inflamatórios é de utilidade para o clínico na determinação da extensão mediastinal do tumor e prováveis metástases em pacientes operados.

9) Compostos marcados com selênio-75 — Duas formas de selênio têm sido usadas na detecção de neoplasias de partes moles. O radionuclídeo empregado é o selênio-75, que decai por captura eletrônica emitindo 2 ftons de 265 e 280 kev. Na forma iônica, selenito (SeO_3), o traçador se liga em grande porcentagem as proteínas plasmáticas. A meia-vida biológica é de cerca de 65 dias. Inicialmente (30 a 60 minutos) há excreção através dos pulmões e, após, através do trato gastrointestinal e urinário. Selenito é extremamente ativo quimicamente e rapidamente se liga a proteínas. Tem sido defendido o uso do selenito na diferenciação da neoplasia do sistema nervoso central e acidente vascular cerebral e entre neoplasias ósseas e doenças ósseas não malignas. Tem interesse limitado no estudo de tumores abdominais e pélvicos devido à concentração em intestino e fígado.

Selênio-metionina é o outro composto que tem importância no estudo de neoplasias de partes moles e de tumores não linfomas. A selênio-metionina é um amino ácido análogo a metionina em que se substituiu o enxofre pelo selênio. Ela entra na síntese proteica como a metionina e deixa rapidamente

te o "pool sanguíneo" para se localizar em áreas de síntese proteica e esta propriedade é usada para diferenciação de lesões que ocupam espaço no fígado. Enquanto que com o colóide as áreas neoplásicas não concentram o radiotraçador, com a selênio-metionina essas áreas se apresentariam concentrantes.

A selênio-metionina também possui algum interesse em estudos de tumores paratiroidianos e em hepatomas.

10) Antibióticos marcados — Primeiramente tentou-se utilizar a tetraciclina marcada para a localização de tumores, porém os resultados foram insatisfatórios.

Posteriormente, sabendo-se que a bleomicina se concentra em tumores, esse antibiótico foi marcado com vários radionuclídeos, como o índio-111, cobalto-57, tecnécio-99m, gálio-67.

A bleomicina-índio-111 se localiza em várias neoplasias demonstrando um rápido clareamento sanguíneo, com 65% de eliminação renal nas primeiras 48 horas. Não se observa excreção fecal significativa.

A semelhança de outros traçadores para neoplasias, observa-se, também, hiperconcentração em processos inflamatórios.

Com relação aos marcadores da bleomicina, o cobalto-57 se apresenta mais eficiente que o índio-111, provavelmente pela dissociação da índio-bleomicina e consequente ligação à transferrina. O mesmo se pode dizer da vantagem do índio-bleomicina em relação ao índio-tricloreto, pois neste a dissociação é maior.

O cobalto-bleomicina é mais estável "in vivo" que o índio-bleomicina ou gálio-bleomicina e, talvez por isto, sua superioridade clínica.

O cobalto-bleomicina é rapidamente excretado pelos rins, possuindo alta atividade específica.

A bleomicina marcada com tecnécio-99m tem sido experimentada, porém o alto grau de radiação de fundo tem-se apresentado como empecilho, limitando-se à detecção de lesões grandes ou superficiais.

A detecção de neoplasias com tetraciclina marcada com tecnécio-99m tem sido bastante estudada, parecendo haver eficiência comparável ao citrato de gálio.

Este agente possui utilização limitada em neoplasias abdominais, devido à sua alta concentração hepática e renal.

11) Lantanídeos — Entre os quinze lantanídeos, oito radionuclídeos foram avaliados: lantânio-140, cério-141, samário-153, gadolínio-153, térbio-160, túlio-170, itérbio-169 e lutécio-177. Todos estes radionuclídeos possuíram afinidade por tumores malignos, sendo que o maior valor de retenção foi apresentado pelo túlio-citrato, seguido do itérbio-citrato e lutécio-citrato.

Como regra geral, verificou-se que quanto maior o número atômico dos lantanídeos, maior a concentração desse radionuclídeo no tumor.

O melhor índice de retenção foi para os tumores de células escamosas.

12) Cintilografia de corpo total com gálio-67 — Iniciou-se a utilização do citrato de gálio-67 em 1970, e hoje torna-se um dos radioisótopos mais importantes em Oncologia.(11)

As cintilografias são realizadas 48 a 72 horas após a administração, que deve ser realizada por via intravenosa.

As concentrações mais elevadas são observadas no fígado, baço, rins e esqueleto, incluindo a medula óssea. Outros órgãos com concentrações relativamente altas são as supra-renais, intestino e pulmões.

Permanecem inexplicados os mecanismos e as razões pelos quais o gá-

lio-67 é avidamente concentrado por alguns tumores e não por outros e vários fatores locais têm sido propostos como capazes de influenciar a sua captação.

Os tumores detectados de maneira mais reprodutível têm sido os linfomas, carcinoma broncogênico, melanoma maligno, tumores ósseos primitivos e metastáticos e tumores cerebrais primitivos ou metastáticos.

Merece menção especial o uso do gálio-67 em linfomas Hodgkin ou não, onde cerca de 67 a 79% das áreas comprometidas acumulam o isótopo, com uma incidência de 4 a 6% de falsos positivos.

Além das neoplasias malignas, o gálio-67 concentra-se em determinadas doenças benignas de caráter inflamatório, principalmente abscessos piogênicos, osteomelite e pielonefrite.(11)

Devido ao fato de que determinadas neoplásias benignas não concentrarem o gálio-67, seu uso se torna indispensável, para o diagnóstico diferencial com neoplásias malignas, como por exemplo para o esclarecimento de gânglios linfáticos, já que não foram descritos cintilografias positivas produzidas por alterações reativas de gânglios linfáticos.

De uma forma geral, podemos resumir as indicações da cintilografia com gálio-67 em:

- 1 — Determinação de localizações desconhecidas de tumores.
- 2 — Estadiamento da doença de Hodgkin e de linfomas.
- 3 — Determinação de fontes de infecção.
- 4 — Diferenciar lesões benignas e malignas.
- 5 — Seguimento da resposta tumoral à terapia.
- 6 — Detectar recidivas tumorais.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1 — Dietz, H., Seixas, U., Zeitler, E. e Woff, R.: "Mielocintilografia com Rhisa ¹³¹I no Diagnóstico de Processos Patológicos Intra-raqueanos" Arq. NeuroPsiquiat. (São Paulo) 26 (1968) 21 (tradução do artigo original em Fortschr. Geg. Roentgeustahl. Nuklearmed. 105/4 (1966) 537.
- 2 — Fischer, J., Wolf, R., Mundschenk, H., Leon, A. e Hromec, A.: "The clinical Value of the Function Investigation of the Spleen Using-Cr-51 Labelled, Heat — Damaged Erythrocytes". In Dinamic Studies with Radioisotopes in clinical Medicine and Research and, IAEA, Viena 1971.
- 3 — Galasko, C.S.B. e Doyle, F.H.: "The detection of skeletal metastasis from mammary cancer. A regional comparison between radiology and scintigraphy" Radiology 23 (1972) 295.
- 4 — Halmolsy, M.W. "Radioisotopic tests of Thyroid Function" Jahey Clin. Bull 16 (1967) 313.
- 5 — Hosain F., Reba, R.C. e Wagner, H.N., "Visualisation of renal Structure and Function with chelated Radionuclides" Radiol - 93 (1969) 1135.
- 6 — Lubin, E., Levitus, Z., Dujovini, M. e Alkenasy, H.M.: "Indium 113m Eluate Blood Pool Studies in Brain and Liver Pathology". Medical Radioisotope Scintigraphy 1972, Vol. II, IAEA, Viena, 1973, 431.
- 7 — Rapoport, A.; Andrade Sobrinho, J.; Serson, D.; Oliveira Nunes, J.E.: The value of ¹³¹I Labeled Albumin Macroaggregate in the Localization of Intra-Arterial Chemoterapy for the Tratment of Advanced Cancer of the Head and Neck. Tumori, 60: 355-359, 1974.
- 8 — Rimón, D. Dujovini, M., Matz, P. e Lubin, E.: "Complementary Diagnostic Methods in Intracranial Tumors". Harefuah 83 (1972) 425.
- 9 — Rocha, A.F.G.: "Medicina Nuclear" Ed. Guanabara-Koogan 1976.
- 10 — Shirazi, P.H., Stern, A.J., Sidell, M.S., Raynden, G.V.S. e Fordham, E.W.: "Bone Scanning in the staging and Management of Brouchogenic Carcinoma Review of 206 cases". Journal of Nuclear Medicine 14 (1973) 451.
- 11 — Tumor Localization with Radioactive Agents Proceedings of an Advisory Group Meeting Vienna. International Atomic Energy Agency, Vienna, 1976
- 12 — Wagner J.R.H.N.: "Principles of Nuclear Medicine". Saunders, Philadelphia 1968, 422.