

PRESENTACION DEL TRABAJO DE INVESTIGACION.

“Utilidad del ácido dimercapto succínico pentavalente (^{99m}Tc-DMSA V) en el diagnóstico de lesiones óseas secundarias a metástasis de diversos tumores primarios. Estudio preliminar”

Investigadores principales:

Dra. Nayelli Ortega López, Dr. Pablo Antonio Pichardo Romero*, Dr. Alfredo Márquez Hernández**,

*Médico Nuclear adscrito al servicio de Medicina Nuclear del Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

**Departamento de Medicina Nuclear

Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”

Centro Médico Nacional “La Raza”, IMSS.

INTRODUCCION.

Una de las principales indicaciones de la gammagrafía ósea convencional realizada con derivados de difosfonatos como es el ^{99m}Tc-MDP (metileno difosfonato); es la búsqueda de metástasis debido a su alta sensibilidad que es del 95% para la detección de estas lesiones en comparación con los estudios de radiología convencional, ya que ésta requiere de una pérdida del 30 al 50% de calcio para resultar positiva, en tanto que la gammagrafía no requiere más de un 5% lo cual permite un adelanto en la detección de metástasis en un promedio de 4 a 6 meses, con un rango de 2 a 12 meses. Sin embargo, la radiología convencional tiene una mayor sensibilidad en la detección de lesiones de tipo osteolítico porque la gammagrafía tiende a detectar principalmente el componente osteoblástico. La gammagrafía ósea cuenta con una tasa de falsos negativos de solo 2 a 3% de los casos, comparada con la radiología cuyo porcentaje de falsos negativos puede alcanzar hasta el 50%. ⁽¹⁾

Los tumores que con mayor frecuencia presentan metástasis a nivel óseo son el cáncer de próstata, de mama, linfomas, de pulmón, el renal y el de tiroides. El predominio de presentación de éstas en más del 85% es en el esqueleto axial, gracias a la vía de diseminación la hematogena, pues la presencia de plexos venosos paravertebrales que, a través del flujo retrógrado permiten la comunicación a nivel del cráneo (10%), cuello, parrilla costal (28%) y la columna vertebral (39%). Las metástasis en el esqueleto apendicular son menos frecuentes presentándose en solo un 10%, ya que requieren de la vía arterial y la comunicación entre las arterias nutricias del hueso con las arterias periostales. A medida que avanza la edad de las personas, predomina la médula ósea roja en el esqueleto axial, lo cual explica por qué gran parte de las metástasis se inician en la médula ósea y se extienden más tarde al hueso cortical. ⁽²⁾

Típicamente, el patrón gammagráfico de las metástasis óseas con ^{99m}Tc- MDP es la presencia de múltiples focos de actividad osteoblástica incrementada con una distribución irregular de predominio en el esqueleto axial. Sin embargo, en los pacientes de edad avanzada se debe tener en consideración la presencia de lesiones a nivel de la columna vertebral o de las extremidades ya que con

frecuencia, la pérdida de la densidad ósea traen como consecuencia una mayor incidencia de patologías traumáticas y procesos degenerativos *per sé*. Esto hace que la gammagrafía ósea convencional pierda especificidad en cuanto al diagnóstico de lesiones metastásicas.

Otro patrón a mencionar es el denominado *superscan* que se define como actividad osteoblástica globalmente aumentada de carácter difuso en el esqueleto axial, la cual respeta cráneo y prácticamente no se visualizan las siluetas renales y vejiga. Esto se debe a la afectación ósea masiva y difusa, atrapando prácticamente todo el radiofármaco en el esqueleto, por lo que su eliminación por orina es mínima. Sin embargo, este patrón se puede presentar en pacientes con enfermedades metabólicas como es el hiperparatiroidismo, la enfermedad de Paget y la osteopatía pulmonar hipertrófica, entre otras.

Por último, las metástasis pueden presentarse como focos únicos de captación aumentada. De hecho, la invasión metastásica aparece como una lesión focal única hipercaptante (o caliente) en más o menos el 10% de los pacientes con cáncer, la cual en un 50% corresponde a metástasis; el 25% a traumatismo, en 10% a infección y en 5% a artritis u osteoartritis. Este tipo de lesión tiene un 60% de probabilidad de ser metastásica cuando se encuentra en esqueleto axial pero esa probabilidad disminuye a un 25% cuando está cerca de una articulación o de la unión osteocondral. ⁽³⁾

Otra de las indicaciones de la gammagrafía ósea es el seguimiento y valoración de la respuesta al tratamiento en pacientes que están recibiendo quimioterapia y/o radioterapia, evaluando la regresión, progresión o bien estatismo de las lesiones. Sin embargo, cuando se realiza un rastreo óseo dentro de las primeras 8 semanas del tratamiento, la lesión metastásica presenta un incremento en la actividad osteoblástica alrededor de ella, secundario a la regeneración del hueso, el cual dura un promedio de 2 a 3 meses, observando un patrón en la gammagrafía de "signo de la flama" si se realiza en este tiempo, dando la falsa idea de observar progresión de la lesión cuando en realidad puede ocurrir lo contrario.

En resumen, existen algunos patrones gammagráficos que por sus características sugieren con alta probabilidad metástasis óseas, mientras que en otros casos, como en las lesiones únicas o la presencia de lesiones únicamente en la columna vertebral, los hallazgos son más inespecíficos disminuyendo la especificidad en el diagnóstico y en este caso es necesaria la correlación radiológica o la realización de gammagramas utilizando marcadores tumorales para confirmar el diagnóstico. Esto último ha traído como resultado la utilización de diversos radiofármacos que se localizan en procesos tumorales con el fin de optimizar la especificidad del rastreo óseo y con ello apoyar al diagnóstico clínico. Entre los que se más se han utilizado están el cloruro de Talio (^{201}Tl) y con mayor auge los isonitrilos como es el caso del $^{99\text{m}}\text{Tc}$ - Metoxi-isobutil-isonitrilo ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI), debido a su alta sensibilidad y especificidad, sin embargo, existe dificultad para valorar la captación en tumores localizados en la región de pelvis y columna dorso lumbar debido a la gran actividad presente en el área gastrointestinal con ambos radiofármacos, gracias a la vía de eliminación intestinal. Así mismo, la gran captación cardiaca por ambos puede dificultar la valoración de ciertos tumores intratorácicos. ^(4,5)

Por otra parte, existe otro marcador tumoral, el ácido dimercaptosuccínico pentavalente ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ - DMSA V) el cual se ha visto que participa en procesos

metabólicos de células en división y en el proceso de maduración de osteocitos. Aunque el mecanismo de captación del ^{99m}Tc - DMSA V aún no se encuentra totalmente esclarecido, estudios de Hirano et al, sugieren que está relacionado con la similitud de éste con las moléculas de ion fosfato (Pi).^(6,7)

Gracias a sus características físicas, este radiofármaco puede ser de gran utilidad en la valoración de lesiones metastásicas a nivel óseo, y en comparación con los arriba mencionados, no presenta eliminación por vía intestinal, lo que permitiría una mejor visualización de las lesiones a nivel de pelvis, columna y tórax. Por otro lado, la dosis de radiación absorbida a cuerpo es todavía menor que el ^{201}Tl y el ^{99m}Tc - MIBI.^(8,9)

A pesar de que el ^{99m}Tc - MIBI se considera altamente específico es importante encontrar nuevos marcadores tumorales que mejoren el diagnóstico clínico, proporcionen menor radiación al paciente y sean de fácil adquisición.⁽¹⁰⁾

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

¿Cual será la utilidad del ^{99m}Tc - DMSA V en el diagnóstico de lesiones óseas secundarias a metástasis de tumores sólidos?

JUSTIFICACION.

El método más utilizado en el diagnóstico de lesiones óseas secundarias a cánceres es por medio de derivados de fosfatos como es el ^{99m}Tc - MDP. La razón de adquirir rastreos con el radiofármaco ^{99m}Tc - DMSA V es con la finalidad de encontrar otras lesiones óseas que no se visualicen con la gammagrafía con difosfonatos y por lo tanto aumentar la especificidad del estudio.

HIPOTESIS.

La gammagrafía con ^{99m}Tc - DMSA V es más útil en diagnóstico de lesiones óseas secundarias a metástasis de diversos tumores primarios en comparación con la gammagrafía con difosfonatos.

OBJETIVOS.

- 1) Determinar la utilidad del gammagrama con ^{99m}Tc - DMSA V para el diagnóstico de lesiones óseas secundarias a metástasis de diversos tumores primarios.

DISEÑO DEL ESTUDIO:

Es un estudio multicéntrico, observacional, analítico, transversal, ciego.

• **Grupos de estudio:**

- **Características de los casos:** se estudiaron a pacientes de cualquier sexo, y mayores de 18 años, con diagnóstico de cáncer, con rastreo óseo con ^{99m}Tc -MDP positivo para lesiones metastásicas y con correlación radiológica.
- **Características de los controles:** pacientes de cualquier sexo, mayores de 18 años y con rastreo óseo sea normal o equívoco para lesiones metastásicas y con correlación radiológica.

• **Criterios de selección:**

- **Criterios de inclusión:** pacientes de cualquier sexo, mayores de 18 años, con diagnóstico de cáncer de cualquier tipo histológico, así como otro tipo de diagnósticos que requieran del estudio.
- **Criterios de exclusión:** pacientes en mal estado general (Karnofsky menor a 60) y todas las lesiones únicas en el rastreo óseo que no puedan correlacionarse por métodos radiológicos.

• **Tamaño de la muestra:**

El tamaño de la muestra fue calculado mediante la fórmula:

$$N = \frac{Z^2 p q}{d^2}$$

En donde:

Z = valor de la abscisa bajo el área de la curva normal correspondiente a nivel de confianza.

p = proporción esperada 0.05

q = proporción no esperada 0.95

d = error esperado 0.05

Obteniendo así:

N = 15 pacientes.

• **MATERIAL Y METODOS.**

A 15 pacientes se les realizó rastreo óseo con ^{99m}Tc - MDP con los diagnósticos de estudio normal, equívocos y positivos para lesiones metastásicas, a una dosis de 20 mCi, inyectado por vía intravenosa en la región del pliegue del antebrazo, adquiriendo el rastreo en una gammacámara marca Sopha de doble cabezal con colimadores de hoyos paralelos, de baja energía todos los propósitos, a una velocidad de 12cm/min en proyección anterior y posterior, así como imágenes estáticas regionales según fuera el caso; a las dos horas postinyección, (previa hidratación del paciente con litro y medio de agua y vaciamiento de la vejiga antes del estudio).

A las 48 horas posteriores de haber adquirido el rastreo óseo, se realizó el rastreo con el marcador tumoral ^{99m}Tc -DMSA V; a una dosis de 30 mCi administrado intravenosamente, realizando el estudio a una velocidad de 12 cm/min, en proyección anterior y posterior en el mismo equipo; a las 3 y 24 horas postinyección.

• **Análisis de datos:**

Los resultados se analizarán por medio de la prueba de ji cuadrada, aplicando pruebas de regresión lineal para la determinación de las áreas de interés.

ASPECTOS ÉTICOS.

Este protocolo ha sido diseñado en base a los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, adaptada por la 18^a Asamblea Médica Mundial Helsinki, Finlandia, Junio de 1964 y enmendado por la 29^a Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, Octubre 1983, 41^a Asamblea Médica Mundial Hong Kong, Septiembre 1989, 48^a Asamblea General Somerset West, Sudáfrica, Octubre de 1996 y la 52^a Asamblea General Edimburgo, Escocia, Octubre 2000.

Este estudio requiere de carta de consentimiento.

RECURSOS HUMANOS.

- Dos médicos de medicina nuclear.
- Un médico residente de la especialidad de medicina nuclear.
- Químicos del servicio de Medicina Nuclear, Hospital de Oncología, CMN Siglo XXI y Hospital de Especialidades, CMN La Raza, IMSS.

RECURSOS FÍSICOS.

- Campana de flujo laminar
- Gammacámara Ecam Siemens de dos cabezales de ángulo variable
- Gammacámara Sopa de dos cabezales
- Radiotrazador: $^{99m}\text{TcO}_4^-$
- Contenedores de plomo
- Viales de MDP y DMSA V
- Jeringas de 3 y 5 ml.
- Solución salina al 0.9%
- Gasas y guantes estériles

RECURSOS FINANCIEROS.

Los recursos económicos serán proporcionados por el Instituto Mexicano del Seguro Social.

RESULTADOS.

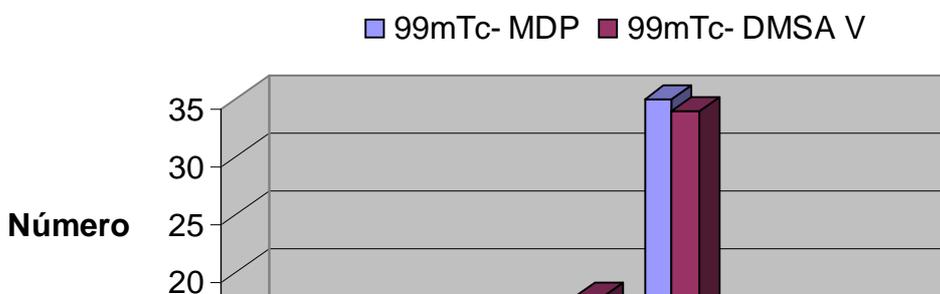
Se estudiaron 15 pacientes (4 hombres y 11 mujeres) con un rango de edad de 26 a 86 años (promedio de 55.8 años), con diagnósticos de diferentes tipos de tumores sólidos: 9 pacientes con cáncer de mama, 3 pacientes con adenocarcinoma de próstata, una paciente con mieloma múltiple, un paciente con linfoma de células grandes y una paciente con carcinoma medular de tiroides.

Se correlacionaron número y sitio de las lesiones del rastreo óseo con el marcador tumoral y se trazaron áreas de interés en el rastreo de 24 horas del ^{99m}Tc -DMSA V, a nivel de las lesiones vs tejido contralateral aparentemente sano y de tejido sano vs sano, para realizar la cuantificación de radiactividad de las mismas y calcular los índices de captación.

La frecuencia de presentación de las lesiones con ^{99m}Tc -HDP fue de: 11.2% en cráneo (8 lesiones), 2.8% en clavícula (2 lesiones), 1.4% en esternón (1 lesión), 18% en parrilla costal (13 lesiones), 49% en columna (35 lesiones), 15% en pelvis (11 lesiones) y el 15% en extremidades (11 lesiones). No se encontraron otros sitios de captación anormal de los difosfonatos a parte del tejido óseo.

En el caso del ^{99m}Tc - DMSA V, la frecuencia de presentación de las lesiones fue de 10.9% en cráneo (10 lesiones), 4.3% en clavícula (4 lesiones), 1% en esternón (1 lesión), 19% en parrilla costal (18 lesiones), 37% en columna (34 lesiones), 12% en pelvis (11 lesiones) y el 14% en extremidades (13 lesiones); obteniendo un índice de captación de lesión vs tejido sano de 1.64 +/- 0.16 a las 24 horas.

En el caso de tres pacientes se encontraron captaciones anormales fuera de tejido óseo; en tejidos blandos de mama, en cuadrante supero interno del hemitórax izquierdo y en cuello.



Los resultados del rastreo óseo con ^{99m}Tc -MDP se resumen en la tabla no. 1.

PACIENTE	DIAGNOSTICO	^{99m}Tc - MDP	NO. DE LESIO
1	Ca. de mama izquierda ductal infiltrante	Positivo	9
2	Mieloma múltiple plasmoblástico	Positivo	3
3	Ca. de mama derecha	Positivo	20
4	Adenocarcinoma de próstata	Equívoco	1
5	Ca. de mama derecha de tipo inflamatorio	Equívoco	1
6	Ca. de mama izquierda ductal infiltrante	Equívoco	1
7	Ca. de mama derecha	Equívoco	1
8	Ca. de mama izquierda ductal infiltrante	Positivo	11
9	Ca. de mama derecha	Positivo	3
10	Linfoma de céls. Grandes	Equívoco	1
11	Adenocarcinoma de próstata	Positivo	4
12	Ca. de mama derecha ductal infiltrante	Positivo	17
13	Ca. de mama derecha	Positivo	6
14	Adenocarcinoma de próstata	Positivo	2
15	Ca. medular de tiroides	Negativo	0
TOTAL			71

Posteriormente, se correlacionaron el número de las lesiones observadas en el rastreo óseo con el del marcador tumoral. Los resultados se presentan en la Tabla no. 2

PACIENTE	No. LESIONES ^{99m}Tc- MDP	No. LESIONES ^{99m}Tc- DMSA V
1	9	9
2	3	1
3	20	20
4	1	1
5	1	3
6	1	1
7	1	1
8	11	12
9	3	3
10	1	3
11	4	8
12	17	21
13	6	7
14	2	3
15	0	0
TOTAL	71	93

DISCUSION.-

Los resultados obtenidos en cuanto a los índices de captación a las 24 horas (1.64) de ^{99m}Tc- DMSA V a nivel de las lesiones óseas secundarias a tumores sólidos primarios, son significativamente mayores a los sitios de captación normal (0.87), la correlación entre en la localización y número de lesiones encontradas en el estudio de ^{99m}Tc- MDP con el marcador tumoral es similar y además nos permite evidenciar otras localizaciones en el mismo paciente; lo cual se corrobora estadísticamente (^{99m}Tc- MDP: 4.7, +/- .47; ^{99m}Tc- DMSA V: 6.2 +/- 0.62) por lo anterior nos permite corroborar la captación del DMSA V por las lesiones osteoblásticas como se ha descrito en la literatura, incrementando la sensibilidad en el diagnóstico de otras lesiones que no se visualizan con el gammagrama óseo. (8,9,10)

CONCLUSION.-

El ^{99m}Tc- DMSA V es útil en el diagnóstico de las lesiones blásticas secundarias a metástasis de tumores primarios sólidos.

El rastreo con el ^{99m}Tc- DMSA V incrementa la sensibilidad en la detección de lesiones osteoblásticas que no se observan con el rastreo con ^{99m}Tc- MDP y por lo tanto es un estudio complementario en los estudios equívocos o normales.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. Pichardo P. y Romero M.A. 'Sistema óseo' en Medicina Nuclear en la clínica oncológica. México, 1999. McGraw-Hill Interamericana;15. p.p 229-49.
2. Lovera C, Guzmán G, Bautista JF., et al. 'Gammagrafía ósea en el estudio de la patología ósea tumoral', en Medicina Nuclear aplicaciones clínicas. Barcelona, 2003, Masson; 6. p.p 341-47.
3. Charron M, Brown M. 'Primary and metastatic bone disease' in Diagnostic Nuclear Medicine. Lippincott Williams and Wilkins. 4th edition, 2003;20:421-25.
4. Ernest K J, Ralph McCready, Jan Stoot, et al. 'The mechanism of accumulation of tumor- localising radiopharmaceuticals'. Eur J Nucl Med 1998;25:227-305.
5. Pérez M J, Rodríguez L, Meroño E, et al. 'Aplicación del ^{99m}Tc-MIBI en oncología'. Rev. Esp Med Nuclear 1994;13:4-16.
6. Hirano T, Otake H, Yoshida I, et al. 'Primary lung cancer SPECT imaging with pentavalent technetium-99m-DMSA'. J Nucl Med 1995;36:202-07.
7. Arteaga de Murphy C. El Tecnecio en la Medicina Nuclear. Sociedad de Med. Nuclear. 1989:133-37.
8. Denoyer D, Perek N, Le Jeune N, et al. 'Evidence that ^{99m}Tc(V)-DMSA uptake is mediated by NaPi cotransporter type III tumor cell lines'.Eur J Nucl Mol. Imaging 2004;31:77-84.
9. Basu S, Fair N, Awasare S, et al. '⁹⁹Tc(m)(V) DMSA scintigraphy in skeletal metastases and superscans rising from various malignancies: diagnosis, treatment monitoring and therapeutic implications'. Br J Radiol. 2004 Apr;77:347-61.
10. Seifert S, Syhre R, Spies H, Johannsen B. 'Novel tumortropic ester derivatives of ^{99m}Tc(V) mesodimercapto succinic acid with low affinity for bone tissue'. Nucl Med Commun. 2003 Nov: 24:1175-83.

HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES C.M.N. LA RAZA DEPARTAMENTO DE MEDICINA NUCLEAR

México, Distrito Federal a _____ del mes de _____ de _____.

Por medio de la presente acepto participar en el proyecto de investigación titulado "UTILIDAD DEL ÁCIDO DIMERCAPTO SUCCÍNICO PENTAVALENTE (^{99m}Tc-DMSA V) EN EL DIAGNÓSTICO DE LESIONES OSTEABLÁSTICAS SECUNDARIAS A METÁSTASIS DE DIVERSOS TUMORES PRIMARIOS", registrado en el comité local de investigación con el número _____. El objetivo de este estudio es determinar la utilidad del marcador tumoral ^{99m}Tc-DMSA V en el diagnóstico de lesiones óseas secundarias a metástasis comparados con otras técnicas de imagenología. Se me ha explicado que mi participación consistirá en aceptar el estudio de rastreo óseo que me ha solicitado mi médico tratante, con la modificación de anexar un segundo rastreo corporal el cual se realizará con el radiofármaco en estudio, en un lapso mínimo de 2 días al estudio primero, llevándose a cabo a las 3 y 24 horas posteriores de la aplicación de dicho material por vía intravenosa. El investigador principal se ha comprometido a darme información oportuna sobre cualquier duda que le plantee acerca de los procedimientos que se llevarán a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación o con mi estudio diagnóstico. Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibo del Instituto. El investigador principal me ha dado seguridad de que no se me identificará en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y de que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial. También se ha comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio, aunque esta pudiere hacerme cambiar de parecer respecto a mi permanencia en el mismo.

Nombre y firma del paciente

Nombre, Matricula y Firma Investigador

Principal

Testigo

Testigo