

MEDICINA NUCLEAR EN LA PRÁCTICA CLÍNICA ONCOLÓGICA

Dra. Amparo Armesto (Jefe Interino del Departamento de Medicina Nuclear)

Dra. Cristina Zarlenga (Jefe de División CNEA)

Dra. Gabriela San Martín (Médica de Planta del Departamento de Medicina Nuclear)

Dra. Sandra Cusimano (Médica de Planta del Departamento de Medicina Nuclear)

Dr. Marcos Montecinos (Médico de Planta del Departamento de Medicina Nuclear)

Lic. Pablo Sanabria (Técnico de Planta del Departamento de Medicina Nuclear)

Tec. Patricia Yapura (Técnica de Planta del Departamento de Medicina Nuclear)

I. USO DIAGNÓSTICO

1. CENTELLOGRAFÍA ÓSEA
2. DETECCIÓN DEL GANGLIO CENTINELA
MEDIANTE LINFOGRAFÍA RADIOISOTÓPICA
PREQUIRÚRGICA
3. TÉCNICA DE CIRUGIA RADIOGUIADA
4. CENTELLEOGRAFÍA CON ^{99m}Tc MIBI
5. CENTELLEOGRAFÍA CORPORAL TOTAL EN EL
CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES.
6. CENTELLEOGRAFÍA CON MIBG
7. CENTELLOGRAFÍA CON ANÁLOGOS DE LA
SOMATOSTATINA

8. TOMOGRAFIA POR EMISION DE POSITRONES

II. USO TERAPÉUTICO

9. TRATAMIENTO DEL CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES ¹³¹I

10. TRATAMIENTO DE TUMORES NEUROENDÓCRINOS CON MIBG ¹³¹I

11. TRATAMIENTO DEL HEPATOCARCINOMA y METASTASIS HEPATICAS

12. TRATAMIENTO DEL DOLOR ÓSEO METASTÁTICO

13. TRATAMIENTO DE TUMORES NEUROENDÓCRINOS CON ANÁLOGOS DE LA SOMATOSTATINA

14. TRATAMIENTO DE LINFOMAS CON ANTICUERPOS MONOCLONALES MARCADOS

Las aplicaciones de la *Medicina Nuclear Oncológica* son diagnósticas y terapéuticas, brindan información funcional con alto grado de sensibilidad en el diagnóstico de actividad tumoral e intervienen en la estadificación, seguimiento y evaluación de la eficacia de los tratamientos instituidos, valorando la repercusión de las distintas terapéuticas en los órganos afectados y en los tejidos sanos expuestos a la acción de la quimioterapia y la radioterapia.

La valoración del paciente en la estadificación incluye en algunas variedades tumorales la centellografía ósea como

método de alta sensibilidad para la detección de tumores óseos primarios o para la detección precoz de las metástasi

La fracción de eyección ventricular, la determinación del flujo plasmático renal efectivo y la tasa de filtrado glomerular son estudios previos a la administración de agentes quimioterápicos y ocasionalmente al terminar cada ciclo de tratamiento para evaluar la toxicidad miocárdica o renal.

Los estudios de perfusión miocárdica mediante metodología GATED SPECT con MIBI ⁹⁹Tc con apremio de esfuerzo o farmacológico permiten una evaluación más precisa del compromiso miocárdico y funcional en la cardiotoxicidad secundaria al tratamiento antineoplásico, así como la posibilidad de descartar patologías concomitantes, altamente prevalentes en nuestro país, como son la enfermedad coronaria y la enfermedad de Chagas.

Los estudios de perfusión regional, flebografías, linografías, radio renogramas son requeridos para evaluar el efecto de masa de algunos tumores, con la alteración subsecuente en la dinámica circulatoria o en la eliminación urinaria. La angiografía radioisotópica es particularmente útil en el diagnóstico de hemangioma hepático con glóbulos rojos marcados.

La centellografía pulmonar prequirúrgica y su correlación con la espirometría concurren para determinar la capacidad respiratoria restante en lobectomías o neumonectomías.

Las interurrencias y complicaciones pueden ser evaluadas mediante mielografías en la compresión medular, estudios de la dinámica digestiva en los procesos obstructivos, centellografías de médula ósea en hipoplasias, perfusión pulmonar en el tromboembolismo pulmonar, etc.

A las centellografías planares y los estudios dinámicos se suman la posibilidad de efectuar los cortes tomográficos con SPECT que permiten la reconstrucción tridimensional aumentando

la sensibilidad diagnóstica y la utilización de sondas detectoras gama intraquirúrgicas (*gamma probe*) que facilitan la localización anatómica.

La evolución en la instrumentación llevó a la generalización del empleo del PET (Tomografía por Emisión de Positrones) en Oncología. El desarrollo de nuevo software y la creación de equipos híbridos, permite fusionar imágenes de SPECT o PET con tomografías computadas y/o resonancias magnéticas, complementando así la información metabólico-funcional de los métodos radioisotópicos con la información morfológica-anatómica de los métodos radiológicos.

Los avances en el conocimiento de la biología molecular hacen que se desarrollen nuevos radiofármacos y estrategias para el diagnóstico y tratamiento del cáncer.

También estas nuevas tecnologías y radiocompuestos son de creciente aplicación en Investigación Experimental, permitiendo observar *in vivo* procesos biológicos en pequeños animales con equipos SPECT-PET-TC.

En el diagnóstico oncológico se utilizan radiofármacos que revelan la *presencia tumoral*:

Inespecíficos: por su incorporación a los tejidos de elevado metabolismo o por unirse a determinadas moléculas presentes en los mismos (**MIBI ^{99m}Tc, MDP^{99m} Tc, FDG ¹⁸ F**).

Específicos: pueden dividirse en dos grandes grupos:

- 1) los que reemplazan un elemento químico por su isótopo radiactivo, como en el caso del Iodo ¹³¹, que ingresa al timocito, involucrándose en los mismos pasos metabólicos que el Iodo¹²⁷ (no radiactivo).

2) los que son reconocidos o reconocen específicamente moléculas sobreexpresadas en diferentes neoplasias como los péptidos análogos de la somatostatina radiomarcados (con tecnecio, indio, galio, lutecio o ytrio) que se unen a los receptores de membrana para somatostatina de las células neuroendocrinas.

Las aplicaciones terapéuticas incluyen el tratamiento del cáncer diferenciado de tiroides, del dolor óseo metastático, del carcinoma hepatocelular y las metástasis hepáticas, del linfoma no Hodgkin folicular y de los tumores neuroendocrinos.

I. DIAGNÓSTICO

1- Centellografía ósea

Los radiofármacos utilizados son difosfonatos marcados con ^{99m}Tc que son incorporados a la hidroxiapatita reflejando el metabolismo óseo, influido por el flujo sanguíneo y la remodelación constante de este tejido.

Indicaciones: Diagnóstico de tumores óseos primarios, extensión de la lesión, estadificación inicial, invasión por progresión tumoral local, detección temprana de metástasis y evaluación de la eficacia terapéutica. **(Fig 1 y 2)**

- Tumores óseos malignos
 - o Primarios
 - Osteosarcoma
 - Sarcoma de Ewing
 - Condrosarcoma
 - o Metastásicos
 - Mama
 - Próstata
 - Riñón
 - Otros

- Tumores óseos benignos
 - Osteoma
 - osteoide
 - Osteoblastoma
 - Quiste óseo aneurismático
 - Encondroma
 - Displasia fibrosa

- Osteonecrosis post radiación
- Viabilidad de injertos óseos
- Evaluación de prótesis y complicaciones

Bone scan index (BSI)

El centelleograma óseo puede interpretarse no sólo cualitativamente sino también mediante un índice adimensional que

representa la extensión de la enfermedad metastásica. El concepto del índice BSI fue desarrollado en los años 90 (Imbriaco, 1998) y se define como el porcentaje de hueso metastásico con respecto a la masa ósea total.

Estimación del BSI

La estimación de este índice se realiza directamente sobre la imagen del centellograma óseo y se define de la siguiente manera:

$$\text{BSI} = \frac{\sum \mathbf{M}}{\mathbf{R}} * \mathbf{C}$$

Donde **M** es el área metastásica de una región ósea en particular y **R** es el área total de esa región teniendo en cuenta su área sana y la afectada por la metástasis. Mientras que **C** es el porcentaje que representa esa región ósea con respecto a la masa ósea total, que deriva de tablas estandarizadas por sexo y edad por (ICRP 30). El análisis se realiza para calota, columna cervical, dorsal, lumbar, sacro, pelvis, escápulas, clavículas, húmeros y fémures, finalmente se suma la contribución de cada región ósea para la obtención del BSI final (**Fig. N°3**).

Relevancia clínica del BSI

Numerosos trabajos de investigación clínica sugieren que la utilización del BSI es una excelente herramienta para el seguimiento, pronóstico, así como la evaluación de la respuesta al tratamiento en pacientes con enfermedad metastásica ósea. Este último punto adquiere fundamental relevancia en los tratamientos con terapia metabólica con ²²³Ra. Actualmente el BSI se utiliza para evaluar la extensión de metástasis óseas en cáncer de próstata y diversos estudios clínicos han obtenido

como punto de corte un valor de BSI entre 0 y 1 como una alta probabilidad de sobrevivida a los 5 años.

2- DETECCIÓN DEL GANGLIO CENTINELA MEDIANTE LINFOGRAFÍA RADIOISOTÓPICA PREQUIRÚRGICA

Son utilizados diversos coloides marcados con ^{99m}Tc que se inyectan en pequeñas cantidades en el intersticio peri tumoral, desde donde drenan a través de los canalículos linfáticos a los respectivos linfonodos receptores. El o los primeros ganglios en recibir ese drenaje linfático son considerados centinelas (GC) y son representativos del *status* histológico del resto de los linfonodos del grupo o cadenaal que pertenece el GC. En el interior ganglionar, los radiocoloides son fagocitados por los macrófagos, permaneciendo allí un tiempo suficiente como para permitir su localización externa con un equipo detector de radiaciones ionizantes.

La gama cámara obtiene imágenes desde el mismo momento de la inyección, visualizando dinámicamente el transporte canalicular y su acumulación linfonodal. Una vez identificado el GC se mide la profundidad a la que se encuentra y se marca sobre la piel del paciente, la proyección de su ubicación (**Fig.4**).

Actualmente, en los quirófanos con equipos detectores de radiaciones ionizantes (sonda gamma probe y gamma cámara portátil), se realiza la segunda etapa de detección y exéresis, conocida como cirugía radioguiada. En general se implementa al día siguiente de la linfografía radioisotópica, en conjunción con una linfocromía que aumenta la detectabilidad quirúrgica del GC.

Esta técnica diagnóstica se emplea habitualmente en cáncer

de mama, de pene, de vulva y de piel fundamentalmente en melanoma, y ha sido descripta en detalle en los respectivos capítulos.

3- TECNICA DE CIRUGIA RADIOGUIADA

Este es un método de medicina nuclear intraoperatorio utilizado para la detección y guía en la extirpación de ganglios centinelas, metástasis óseas y adenomas paratiroideos, entre las patologías más utilizadas.

Técnica con el gamma probe / gamma cámara portátil

1. Detección de la ubicación del GC, lesión ósea o adenoma en forma transcutánea ya sea por conteo + señal sonora (gamma probe) o por imágenes y conteo por ROI.
2. Durante la disección, el cirujano encontrará con la sonda la zona radiomarcada con mayor radiactividad.
3. Luego se coloca la sonda y/o brazo detector de la gamma cámara portátil en el lecho quirúrgico para verificar la ausencia de radiactividad.

4- CENTELLEOGRAFÍA CON ^{99m}Tc MIBI

El ^{99m}Tc metoxi-isobutil-isonitrito (MIBI) es un catión lipofílico que se incorpora por diferencia de gradiente y atracción electrostática a las mitocondrias. Su permanencia o eliminación intracelular está relacionada con el grado de expresión de la glicoproteína P (MDR, resistencia multidroga).

Indicaciones

Centellografía paratiroidea

- o Localización de tejido paratiroideo hiperfuncionante (adenomas o hiperplasia) en el hiperparatiroidismo primario.
- o Recurrencias de hiperparatiroidismo.
- o Adenomas paratiroideos múltiples
- o Carcinoma paratiroideo
- o Hiperparatiroidismo secundario y terciario (rara vez es útil).
- o Localización intra-quirúrgica con sonda detectora gama.

Centellografía mamaria (Fig.5)

- o Discordancia clínico-radiológica
- o Mamas densas
- o Postirradiación y cicatrizales
- o Prótesis
- o Multicentricidad

* Se detectan nódulos del orden de 1 cm.

Otras

- o Tumores óseos (**Fig.6**)
- o Tumores de partes blandas
- o Tumores de Sistema Nervioso Central
- o Mieloma Múltiple

5- CENTELLEOGRAFÍA CORPORAL TOTAL EN EL CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES

Rastreo con ^{131}I . Su función es determinar la presencia de tejido tiroideo residual y detección de metástasis (Mts). Indicado en el seguimiento de pacientes de riesgo intermedio y alto (**Fig.7**). En general no se realiza en el pretratamiento para evitar el potencial efecto de atontamiento, aunque este efecto es controvertido.

La utilización del ^{123}I , emisor Gamma de menor energía y vida media corta evitaría este fenómeno.

6- CENTELLEOGRAFÍA CON MIBG

La *metaiodobenzilguanidina* es un derivado de la guanetidina, estructuralmente similar a la norepinefrina que se concentra en los tejidos neuroendocrinos y se acumula en las vesículas citoplasmáticas de catecolaminas. **Indicaciones:** Detección de tumores originados en la cresta neural. feocromocitoma, carcinoide, cáncer medular de tiroides, neuroblastomas, paragangliomas, timomas (**Fig.10**).

- Identificación de Mts
- Evaluación de la respuesta terapéutica
- Detección de recurrencia

7- CENTELLOGRAFÍA CON ANÁLOGOS DE LA SOMATOSTATINA

Los *análogos de la somatostatina* (octreotide) marcados con distintos isótopos (^{111}In , ^{99}Tc) presentan alta afinidad por los receptores de somatostatina que están ubicados en las células de origen neuroendocrino (lóbulo anterior de la hipófisis, células C tiroideas, células de los islotes pancreáticos y también células no neuroendocrinas como los linfocitos y las células tubulares renales). Los receptores de la somatostatina han sido identificados en las células de origen neuroendócrino en elevada densidad y pueden expresarse en grado variable en otros tipos celulares. Se conocen cinco subtipos de receptores. Un gran número de tumores neuroendócrinos poseen receptores de somatostatina que se encuentran tanto en el tumor primario como en las metástasis, expresando una combinación de los 5 subtipos sst1 a sst5 en diferentes porcentajes (**Fig. 9**).

8- TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES (PET)

La **Fluor 18 desoxiglucosa** (^{18}FDG) estructuralmente similar a la glucosa se incorpora a la célula por difusión facilitada debido a la sobreexpresión de receptores Glut y en su interior, por acción de la hexoquinasa, se fosforila a 18 FDG 6 fosfato. De esta manera no puede entrar en el metabolismo por vía de la glucólisis o de la síntesis de glucógeno, quedando retenida en los tejidos y haciendo posible la detección tumoral.

Las indicaciones clínicas incluyen diagnóstico y caracterización de la lesión, extensión de la enfermedad local y a distancia, búsqueda de primario desconocido, evaluación de la respuesta terapéutica y detección de recurrencias (**Fig.8**).

Constituye una ayuda en la obtención de biopsias y en la planificación de la radioterapia por distinguir el tejido viable de cicatrices siendo independiente de las distorsiones anatómicas posquirúrgicas o radiantes.

La captación de FDG no es específica de cáncer, indica probabilidad, ya que una elevada fijación puede verse en procesos inflamatorios, y ser causa de falsos positivos. El grado de captación de FDG varía entre diferentes tipos tumorales y existen indicaciones precisas según la estirpe.

La bibliografía actualizada y las guías de las sociedades médicas de Estados Unidos y Europa evidencian un cambio entre el 30 y el 34 % en el manejo terapéutico.

El estudio está indicado para caracterizar nódulos pulmonares (diagnóstico diferencial), en la estadificación del cáncer de pulmón de células no pequeñas, en la detección de recurrencias y afectación pleural y en la estadificación del mesotelioma.

En los linfomas presenta una amplia aplicación desde la estadificación hasta la predicción temprana de la respuesta al tratamiento, en la detección de viabilidad tumoral estableciendo el diagnóstico diferencial entre remisión y recurrencia y como indicador del pronóstico.

En el cáncer de colon la estadificación del primario es útil en casos seleccionados, siendo habitual en la evaluación prequirúrgica de las lesiones hepáticas, en la evaluación de la terapéutica instituida, para la distinción entre remisión y recurrencia y en los casos que presentan elevación del CEA después del tratamiento.

Para las neoplasias de cabeza y cuello se recomienda en la estadificación inicial del tumor primario, compromiso ganglionar y enfermedad sistémica, ante la sospecha clínica con biopsias

negativas o dudosas, en la identificación del primario en presencia de metástasis ganglionares y en la evaluación de cirugía de rescate.

En tiroides está indicado en la estadificación en pacientes con tiroglobulina elevada mayor a 10 ng/ml y rastreo negativo, en variantes agresivas, en pacientes con alto riesgo de recurrencia como estadificación inicial y ante la sospecha de recurrencia en cáncer medular de tiroides con calcitonina elevada e imágenes dudosas.

Se indica en la estadificación de esófago y en la evaluación de la respuesta a la neoadyuvancia y al diagnóstico de recurrencia.

En patología mamaria se sugiere para la estadificación y re-estadificación en casos seleccionados en pacientes de alto riesgo (metástasis ganglionares en cadena mamaria interna, plexo braquial y a distancia), en la evaluación de la respuesta al tratamiento y en la detección de recurrencias. El PET dedicado a mama ofrece una mayor resolución espacial en el diagnóstico de los nódulos de difícil caracterización.

La indicación en melanoma está relacionada con la estadificación en pacientes con enfermedad clínica N1-N3 con aumento del riesgo de metástasis, ante la sospecha de recurrencia o metástasis, para evaluar la posibilidad de resección de una metástasis solitaria, la respuesta al tratamiento sistémico y en pacientes de alto riesgo.

En la búsqueda de primarios desconocidos se considera útil cuando los métodos habituales han fallado. Los estudios de revisión basados en la evidencia revelan alrededor de 30 % de detección del sitio de origen mediante PET.

Otros radiofármacos de PET pueden emplearse para patologías específicas. En el Ca de Próstata se ha demostrado

que el PET -TC con ^{18}F -Colina o ^{11}C

La Colina es claramente superior a la ^{18}F FDG, tanto en la valoración del tumor primario como en la detección de recidivas locales o metástasis y particularmente en la evaluación de la recaída bioquímica, con imágenes convencionales negativas.

La colina es especialmente útil en los procesos oncológicos con baja expresión de transporte de glucosa. La colina, precursor de la “fosfatidilcolina”, fosfolípido principal de las membranas celulares, se une a los tejidos tumorales y a las metástasis, ya que éstos presentan mayor rapidez en la biosíntesis de membranas.

Otro marcador altamente específico es el ^{68}Ga -PSMA, el cual esta sobreexpresado en el adenocarcinoma prostático así como en el carcinoma de células renales, gliomas, carcinoma hepatocelular y en la neovascularización de varios tumores sólidos.

En los tumores neuroendocrinos el uso del ^{68}Ga (DOTATATE – DOTATOC) tiene alta sensibilidad y especificidad por unirse a los receptores SSTn2, SSTn4; SSTn5.

En pacientes con clínica y bioquímica de tumores neuroendócrinos negativos con ^{68}Ga , puede utilizarse el PET-TC con ^{18}F FL-Dopa. Una característica común a los tumores neuroendocrinos es que son capaces de captar y metabolizar este aminoácido. Este marcador se utiliza también en la enfermedad de Parkinson.

- ***TOMOGRAFIA POR EMISION DE POSITRONES ^{18}F FDG
PET/TC***

Es útil en las recidivas o metástasis en pacientes con RCT ^{131}I negativo y Tg positiva, en los casos en los que se sospecha indiferenciación, o en pacientes con variantes agresivas y en estadificación inicial de pacientes de alto riesgo.

- **TOMOGRAFIA POR EMISION DE POSITRONES CON ⁶⁸Ga**

La tomografía por emisión de positrones combinada con tomografía computada (PET/TC) con ⁶⁸Ga - DOTATATE, análogo radiomarcado de la somatostatina, constituye el método de diagnóstico por imágenes híbrido, de primera línea para la evaluación de pacientes con tumores neuro-endócrinos bien diferenciados, en la búsqueda de primario, en la estadificación-reestadificación y en la evaluación de la respuesta al tratamiento.

Indicaciones

- Detección de *tumores de origen neuroendocrino bien diferenciados*
- Identificación de Mts
- Evaluación de la respuesta terapéutica
- Detección de Recurrencias
- Selección de pacientes para terapia con radionucleidos.

- **TOMOGRAFIA POR EMISION DE POSITRONES 18F-DOPA PET/TC**

Está indicado en la detección de TNE de difícil diagnóstico que presentan negatividad para la exploración con ⁶⁸Ga-DOTATATE PET y marcadores bioquímicos positivos.

II. TERAPÉUTICA

Los agentes terapéuticos más utilizados están marcados con ^{131}I , ^{90}Y o ^{177}Lu , los tres son emisores beta, el ^{131}I y el ^{177}Lu emite además radiación gamma.

Los pacientes tratados con ^{131}I y ^{177}Lu irradian por lo que deben considerarse medidas de radioprotección.

9- TRATAMIENTO DEL CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES ^{131}I

Luego de la tiroidectomía total, el ^{131}I puede utilizarse para eliminar remanentes tiroideos normales, para tratar enfermedad persistente conocida o para eliminar micrometástasis sospechadas, aunque no confirmadas.

La actividad para administrar radioyodo para la ablación y el tratamiento se determina generalmente empíricamente con una actividad fija creciente de 30 a 200 mCi o superior. La ablación no está recomendada en pacientes de muy bajo riesgo de recurrencia ni es absoluta en pacientes de bajo riesgo. Su utilidad principal radica en permitir un mejor seguimiento y se recomienda una actividad de 30 mCi ^{131}I .

En pacientes de riesgo intermedio se recomienda la ablación con dosis entre 30 y 100 mCi ^{131}I . En pacientes de alto riesgo la indicación de ablación es absoluta, dado que hay datos concluyentes sobre la eficacia del ^{131}I en mejorar los índices de sobrevida y recurrencia en estos casos. Si existen metástasis a distancia, las dosis recomendadas son iguales o mayores a 100 mCi ^{131}I .

Los efectos adversos del ^{131}I pueden ser precoces o tardíos. Entre los primeros encontramos náuseas, vómitos, sialoadenitis, pérdida o alteraciones del gusto. Entre los efectos tardíos se mencionan pancitopenia, obstrucción nasolagrimal, trastornos menstruales, xerostomía, caries con pérdida de piezas dentarias, fibrosis pulmonar en pacientes con extensas metástasis difusas, infertilidad masculina y los relacionados con la aparición de segundos tumores, y leucemias, luego de altas dosis acumuladas.

Luego de la aplicación de altas actividades de ^{131}I para la ablación, el rastreo corporal total puede detectar la enfermedad locorregional persistente previamente desconocida o metástasis a distancia. El órgano crítico de este tratamiento es la médula ósea. Si bien la administración de la actividad de ^{131}I es tradicionalmente efectuada de forma empírica, hay casos en que estas actividades pueden ser excesivas superando el límite de dosis absorbida en médula ósea propuesto por Benua de 2 Gy, especialmente en pacientes añosos, con falla renal, o portadores de otra neoplasia, tratados previamente con quimioterapia o radioterapia.

La implementación de una dosimetría personalizada permite minimizar los riesgos de mielosupresión en estos casos.

La utilización de TSH humana recombinante (rhTSH) disminuye la exposición a la radiación de los tejidos sanos en comparación con la estimulación de TSH por suspensión hormonal, y mejora la calidad de vida de los pacientes. Esta práctica está exceptuada en pacientes con metástasis a distancia, donde el hipotiroidismo es la preparación recomendada.

- **DOSIMETRIA**

Consiste en determinar la máxima actividad a administrar para proteger los órganos críticos, que son la medula ósea y pulmones. También permite evaluar la posibilidad de administrar mayores actividades en una sola aplicación en lugar de varias fraccionadas. Se administra una dosis trazadora de ^{131}I , y se realizan extracciones de sangre y mediciones en cuerpo entero en diferentes tiempos para calcular la dosis absorbida por metodología MIRD y la actividad retenida en cuerpo entero a las 48hs.

La dosis absorbida en sangre (es sustituto de la medula ósea) no debe superar los 2Gy para evitar mielotoxicidad y la actividad retenida en cuerpo entero a las 48hs no debe exceder los 80mCi en presencia de metástasis pulmonares difusas para evitar neumonitis y fibrosis pulmonar y de 120mCi en ausencia de estas (criterios de Benua).

También puede realizarse dosimetría de la lesión para establecer la menor dosis efectiva para ablaciones de restos o metástasis. Este procedimiento tiene limitaciones técnicas que con el avance de la tecnología se irán subsanando.

- **MEDIDAS DE RADIOPROTECCIÓN**

El uso de ^{131}I en dosis terapéuticas puede constituir un riesgo potencial de radiación tanto para los familiares e individuos cercanos al paciente como para los trabajadores de la salud y medioambiente. Por lo tanto, su empleo debe ir acompañado de estrictas medidas de seguridad, precauciones e instrucciones especiales para evitar una exposición innecesaria a las radiaciones.

En nuestro país no se requiere la hospitalización de estos pacientes salvo que existan razones médicas. En estos casos debe permanecer en la habitación, salvo que necesite atención médica o de enfermería especiales.

En los pacientes con cáncer de tiroides la mayoría de la actividad administrada aparecerá en orina, debido a la ausencia de tejido tiroideo. En la mayoría de los casos, el 50-60% de la actividad administrada se excreta en las primeras 24 horas. La segunda vía de eliminación en orden de importancia es la saliva. Durante las primeras 48 horas después de la administración de una dosis terapéutica de ^{131}I , el cuidado de enfermería debe reducirse al mínimo básico. El personal no esencial (limpieza, mantenimiento y voluntarios) no debe entrar en la habitación.

10- TRATAMIENTO DE TUMORES NEUROENDÓCRINOS CON MIBG ^{131}I

Las recidivas y Mts. de tumores neuroendocrinos que captan ^{131}I **MIBG** son susceptibles de tratamiento con esta molécula en altas dosis.

La evaluación clínica y los análisis de laboratorio se efectúan quincenalmente, la tomografía computada entre los 30 y 45 días. El tratamiento en dosis secuenciales requiere intervalos variables de acuerdo con la evolución clínica y a la repercusión hematológica. Las medidas de radioprotección a adoptar con los pacientes tratados con ^{131}I **MIBG** son similares a las de los pacientes que reciben ^{131}I .

11- TRATAMIENTO DEL HEPATOCARCINOMA y METASTASIS HEPATICAS

Una opción de tratamiento es la administración intraarterial (por cateterización de la arteria hepática) de microesferas marcadas con ^{90}Y . Las microesferas de ^{90}Y embolizan el lecho tumoral y lo irradian, preservando el parénquima sano por su bajo poder de penetración. Existen microesferas de vidrio y de resina. La cantidad de itrio contenida en cada partícula es mucho más alta en el caso de las microesferas de vidrio lo que hace que el número de partículas por tratamiento sea, por lo general, netamente inferior.

- **Indicaciones**

Tumores no resecables del hígado, tanto primarios como metastáticos.

- **Contraindicaciones**

- Presencia de ascitis o insuficiencia hepática
- Tratamiento previo con irradiación externa del hígado
- Anomalías de la vascularización hepática no corregibles que puedan permitir el acceso de microesferas radiactivas al estómago, el páncreas o el intestino
- Shunt hepato-pulmonar mayor al 20%

Las complicaciones más importantes del tratamiento son las derivadas de la irradiación de tejidos sanos: neumonitis por irradiación (eludible si se evita administrar al pulmón una dosis superior a 30 Gy), úlceras gastrointestinales por la irradiación accidental por microesferas que alcanzan el tracto gastrointestinal, prevenibles en gran medida con una evaluación angiográfica previa exhaustiva, complicaciones biliares como colecistitis radica,

por llegada de esferas a través de la arteria cística, o colangitis difusa.

La evaluación clínica, y los análisis de laboratorio se efectúan semanalmente durante el primer mes, tomografía computada entre los 30 y 45 días.

12- TRATAMIENTO DEL DOLOR ÓSEO METASTÁTICO

La administración sistémica de radiofármacos beta emisores que son incorporados al metabolismo óseo permite la irradiación de las áreas afectadas del esqueleto sin dañar las estructuras adyacentes.

El Samario ¹⁵³ unido al fosfonato etilendiaminotetrametilfosfónico (¹⁵³**Sm EDTMP**) se incorpora a la hidroxiapatita, y emite radiación gamma que permite la obtención de imágenes centellográficas corroborando la fijación en las lesiones osteoblásticas (**Fig.11**).

- **Indicaciones:**
- Metástasis óseas con reacción osteoblástica
- Centellografía ósea positiva
- Dolor óseo en múltiples áreas, que requiere radioterapia
- Dolor óseo en múltiples áreas, que requiere analgésicos opiáceos
- Dolor recurrente en un campo irradiado

- **Contraindicaciones**

- Recuento de plaquetas menor de 100 000/ μ l
- Recuento de glóbulos blancos menor de 2500/ μ l
- Evidencia de coagulopatía intravascular diseminada
- Posibilidad de fracturas patológicas
- Posibilidad de compresión medular
- Metástasis en partes blandas

Actualmente contamos con un emisor alfa, el dicloruro de Ra-223(²²³Ra), indicado para el tratamiento del dolor en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración, con metástasis óseas sintomáticas y sin metástasis viscerales conocidas. Presenta alta afinidad por los sitios de metástasis ósea donde deposita las partículas alfa con eficaz acción tumoricida. Estas son de alta energía y corto rango (<100 μ m). Inducen principalmente roturas de ADN de doble cadena que resultan en un efecto citotóxico potente y altamente localizado. El corto alcance de las partículas alfa reduce los efectos tóxicos en el tejido sano adyacente y particularmente en la médula ósea.

Se ha demostrado que el ²²³Ra reduce el dolor y mejora los biomarcadores relacionados como fosfatasa alcalina ósea y antígeno prostático específico, retarda la aparición de eventos esqueléticos sintomáticos y aumenta la sobrevida global.

Sus efectos adversos son diarreas, náuseas, vómitos y mielotoxicidad.

- **Contraindicaciones**

- Metástasis viscerales y adenomegalias de más de 3cm
- Compresión de la médula ósea
- Fracturas óseas

13- TRATAMIENTO DE TUMORES NEUROENDÓCRINOS CON ANÁLOGOS DE LA SOMATOSTATINA

Las Mts de tumores neuro endócrinos que expresan receptores de somatostatina son susceptibles de tratamiento con análogos marcados con ^{90}Y o ^{177}Lu en dosis secuenciales. Se ha introducido el concepto de “Teragnosis” que implica la combinación del diagnóstico y tratamiento. El ^{131}I fue uno de los primeros usados como teragnóstico.

En medicina nuclear el uso de péptidos marcados con radionucleidos puede ser usados para diagnóstico y tratamiento de tumores neuro endócrinos. Luego de la evaluación de la expresión de receptores de somatostatina, con un análogo marcado con ^{111}In , ^{99}Tc , o el PET –TC ^{68}Ga (este último de elección), de encontrarse alta densidad en las imágenes obtenidas, puede instituirse un tratamiento con radionucleidos unidos a la misma molécula utilizada para el diagnóstico, personalizando así el tratamiento. (^{90}Y ., ^{177}Lu). (Fig.12)

El tratamiento con $^{177}\text{Lu-DOTATATE}$, consiste en la administración de 4 ciclos con un intervalo de 8-12 semanas.

El radiofármaco será suministrado por Tecno Nuclear, luego de su aprobación por ANMAT y ARN. La dosis para administrar por vía EV, en cada ciclo, es de 200 mCi de Lu177-Dotatate, la cual será diluida en 100ml de solución de ClNa 0.9%. Se administrarán aminoácidos (AA) para protección renal. La combinación que ha demostrado ser más efectiva es la de lisina + arginina 50/25g diluidos en 1l de ClNa 0,9%. La infusión se inicia 30-60 minutos antes de la administración del radiofármaco y debe prolongarse como mínimo 4 horas. A los 30 minutos de iniciada la infusión de

aminoácidos se procede a la administración de ^{177}Lu . El tiempo de administración no debe ser inferior a 30 minutos y se puede administrar en la misma vía venosa por donde están siendo inyectados los aminoácidos. Al finalizar la administración del ^{177}Lu debe medirse la tasa de exposición a un metro del paciente y mantenerlo bajo aislamiento radiológico hasta que los niveles de radiación permitan su alta domiciliaria ($20 \mu\text{Sv/h}$ a 1 mt). A las 24 horas de la administración del radiofármaco se obtendrán imágenes de cuerpo entero aprovechando la radiación gamma que emite el propio ^{177}Lu .

Los resultados obtenidos en los diferentes estudios realizados muestran que este tratamiento prolonga la sobrevida de los pacientes y mejora su calidad de vida. Sus efectos adversos más importantes son la potencial toxicidad renal y hematológica.

(Fig.13 y 14)

Los pacientes candidatos al tratamiento han de cumplir las siguientes condiciones

-Paciente con diagnóstico histopatológico confirmado de tumor neuroendocrino, en progresión a tratamiento con análogos “fríos” de somatostatina (Octreotide o Lanreotide).

-Expresión de receptores de somatostatina (SST) en “alta densidad”. Las lesiones visualizadas por las técnicas radiológicas deben ser positivas en las pruebas de imagen con análogos de SST. La captación de las lesiones, en la imagen planar, ha de ser igual o mayor que la captación hepática (grados 2-4 de la escala de Krenning). Es recomendable que este estudio sea realizado no más de 6 meses antes de la terapia con radionucleídos.

-Tumor neuroendocrino gastroenteropancreático (TNE GEP), de origen desconocido o carcinoide bronquial, metastásico no susceptible de tratamiento quirúrgico curable. Otros tumores que cumplan la condición anterior también podrán ser tratados.

-El tumor neuroendocrino será bien o moderadamente diferenciado. La mayor evidencia de resultados viene dada en caso de pacientes que se encuentren en G1 o G2 (ki-67 <20%) según los resultados del ensayo NETTER-1, si bien existe también experiencia con tumores G3 con alta expresión de receptores de somatostatina.

-El paciente debe ser autosuficiente el día del tratamiento con un estado de Karnofsky > 60 o bien ECOG <2.

-Expectativa de vida superior a 6 meses.

• Parámetros hematológicos: Gb >3000/ μ l, Neutrófilos >1000/ μ l, Plaquetas >75.000/ μ l, Hematíes >3.000.000/ μ l, Hemoglobina >8g/dl

• Parámetros de función renal: Clearance de creatinina calculado >50 ml/min.

• Parámetros de función hepática: Bilirrubina <3 veces el límite del rango normal, albumina sérica >30g/L. Si la albumina es <30g/L el tiempo de protrombina ha de ser normal.

• El embarazo o la lactancia son contraindicaciones absolutas para el tratamiento con radionucleídos.

Las medidas de radioprotección a adoptar con los pacientes tratados con ¹⁷⁷Lu-DOTATATE son similares a las de los pacientes que reciben ¹³¹I.

14- TRATAMIENTO DE LINFOMAS CON ANTICUERPOS MONOCLONALES MARCADOS

Los linfomas no Hodgkin foliculares de células B CD 20 + en recaída son susceptibles de tratamiento en un esquema que incluye dosis secuenciales de anticuerpo frío y una dosis de anticuerpo marcado con ^{90}Y (Fig.15)

- **INDICACIONES**

Linfoma no Hodgkin folicular de células B CD 20 + en RECAÍDA o REFRACTARIO.

Bibliografía Recomendada

1. Gad Abikhzer and Zohar Keidar. SPECT /CT and tumor imaging. Eur J Nucl Med Mol Imaging (2014) 41 (Suppl 1): S67-S80
2. Clinical Applications of SPECT/CT: New Hybrid Nuclear Medicine Imaging System. IAEA-TECDOC-1597 (ISBN: 978-92-0-107108-8). 2008
3. Mota, JM., Armstrong, AJ., Larson, SM. et al. Measuring the unmeasurable: automated bone scan index as a quantitative

endpoint in prostate cancer clinical trials. *Prostate cancer and prostatic diseases*, 2019, 22(4): 522–530.

4. Roque, V., Jessop, M., Pereira, L. et al. Bone scan index as metastatic bone disease quantifier and predictor of radium-223-dichloride biochemical response. *Nuclear medicine communications*, 2019; 40(6): 588–596.
5. IAEA. Practical guidance on peptide receptor radionuclide therapy (PRRNT) for neuroendocrine tumors. 2013
6. J. Strosberg, G. El-Haddad, E. Wolin et al. Phase 3 Trial of ¹⁷⁷Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. (2017).
7. Wouter T. Zandee, Tessa Brabander, Boen L. R. Kam, et al. (2019). Symptomatic and Radiological Response to ¹⁷⁷Lu-DOTATATE for the Treatment of Functioning Pancreatic Neuroendocrine Tumors.
8. Sandström M, Ulrike Garske R, Granberg D et al. Individualized Dosimetry of Kidney and Bone Marrow in Patients Undergoing ¹⁷⁷Lu-DOTA-Octreotate Treatment. 2013
9. Emre Demircia, Levent Kabasakalb, Turkay Toklua et al. ¹⁷⁷Lu-DOTATATE therapy in patients with neuroendocrine tumors including high-grade (WHO G3) neuroendocrine tumors: response to treatment and long-term survival update. 2018.

