

I/318/97

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA
Servicio de Medicina Nuclear

USO DEL GALIO EN LA EVALUACION TEMPRANA Y EL
SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES CON LINFOMA

*utility of gallium-67 in the early assessment
and follow-up of patients with lymphoma*

PATRICIA VALENCIA MACIAS R IV

Estudio prospectivo

INFORME PRELIMINAR

Director: AUGUSTO LLAMAS O. MD.
Coordinador Grupo de Medicina Nuclear

Codirectores: JUANA GARCIA MD.
Médica Especialista Grupo de Hematología

MARITZA REY MD.
Médica Epidemióloga. Grupo de Estudios Epidemiológicos

Santa Fe de Bogotá, Agosto 19 de 1997

USO DEL GALIO EN LA EVALUACION TEMPRANA DEL TRATAMIENTO Y EL SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES CON LINFOMA. Informe Preliminar.

Los linfomas cuya prevalencia se ha duplicado en los últimos años, poseen cuadros clínicos y cursos biológicos diversos por lo que la supervivencia de un paciente es difícil de pronosticar (1-2). El clínico tiene una sensibilidad del 80% en el diagnóstico de recurrencia tumoral pero está limitado solo a regiones externas del cuerpo; la biopsia medular, la radiografía del tórax, y la tomografía tienen una sensibilidad muy baja entre 21% - 55% (5). La radiografía convencional es un método sencillo pero carece de capacidad para localizar y medir exactamente los tumores, además de la limitación para diferenciar masa residual sin compromiso tumoral en su interior de aquellas en las cuales persiste el tumor posterior al inicio del tratamiento y en algunos casos meses e incluso años después de finalizado. La tomografía axial computarizada (TAC), es un método que permite localizar adecuadamente los tumores y permite tomar la medida más precisa del tumor, pero al igual la radiografía convencional no diferencia compromiso tumoral en masas residuales. Los estudios que se han realizado utilizando la resonancia nuclear magnética (RNM) han dado resultados promisorios en el diagnóstico de viabilidad de masa residual pero se requiere un mayor número de investigaciones para determinar la utilidad real (16-17).

En 1968 Edwards y cols. emplearon el Galio - 67 (Ga-67) para la localización de tumores en pacientes con linfoma de Hodgkin (LH) y desde entonces el uso de esta técnica se ha empleado en la evaluación de masas residuales (3). El empleo del Ga-67 en la evaluación de los pacientes con linfoma disminuyó en los años 80 debido a que las técnicas de realización de los estudios no ofrecían adecuada sensibilidad ni especificidad. Con el advenimiento de la gammacámara (anteriormente se utilizaba el Scanner rectilíneo) y el uso de dosis altas de Ga-67 (2) a 8 - 10 mCi (previamente dosis de 3 - 5 mCi), la resolución de los estudios se incrementó notablemente y se iniciaron los estudios tomográficos por emisión de fotón único (SPECT). Con la utilización del SPECT la localización del tumor es mucho más precisa y el número de falsos negativos disminuyó (4-5).

Kaplan y cols. sugieren que un estudio de medicina nuclear empleando el Ga-67 en pacientes con linfoma es una guía útil en la estadificación y seguimiento de los pacientes siempre y cuando sea realizado con adecuada técnica, observando una sensibilidad y especificidad por encima del 90% (9). El pronóstico de los pacientes con linfoma depende en gran parte del tamaño tumoral, el cual influye tanto en la sobrevida total como en la sobrevida libre de enfermedad evidenciándose que los pacientes con tamaño tumoral menor tienen una mejor respuesta al tratamiento y por lo tanto mejor sobrevida. La respuesta a la quimioterapia de inducción es el factor pronóstico independiente más importante para el paciente con linfoma. El clínico posee

herramientas de manejo quimioterapéutico de segunda línea que puede emplear en aquellos pacientes en los cuales el tratamiento inicial haya sido fallido. La probabilidad de alcanzar una remisión completa con la quimioterapia de segunda línea es alta y depende de la rapidez con que se instaure el protocolo. Israel y cols. (4) han encontrado que aquellos pacientes que entraron en remisión completa al finalizar el tratamiento ya se encontraban en remisión completa desde el segundo o tercer ciclo de quimioterapia, es por esto que los esfuerzos se han encaminado a buscar un método que permita evaluar en forma confiable y temprana la respuesta al tratamiento, así como detectar pacientes con enfermedad activa y asintomáticos. Front y cols (5) encontraron que la gammagrafía con Ga-67 era anormal en los sitios que se comprobó correspondían a recaídas y demostraron que con Ga-67 se encontraban recurrencias de enfermedad hasta 6.8 meses previos a la aparición de síntomas clínicos, hallazgos radiológicos o tomográficos.

Con este trabajo se pretende determinar la capacidad de rastreo con Ga-67 para predecir y evaluar la respuesta al final del tratamiento y para detectar precozmente las recaídas con el ánimo de aportarle al clínico una herramienta útil en el seguimiento de los pacientes que aunado a la clínica y a otros métodos diagnósticos le permitan evaluar mas objetivamente la respuesta al protocolo de quimioterapia empleado.

MATERIALES Y METODOS

Este es un informe preliminar de un estudio prospectivo de correlación basado en el protocolo Uso del Gallo en la Evaluación Temprana del Tratamiento y el Seguimiento de los Pacientes con Linfoma, realizado en el Instituto Nacional de Cancerología. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de linfoma de Hodgkin (LH) y linfoma no Hodgkin (LNH), cuyo tumor demuestre avidéz por el gallo y a quienes se les pueda hacer un seguimiento no menor a un año. Se excluyeron pacientes con enfermedades concomitantes severas, pacientes con LNH de bajo grado (debido a la baja sensibilidad del gallo en estos pacientes por ser poco ávidos al mismo) y aquellos pacientes a quienes el servicio de Hematología del instituto considerará por razones clínicas no tratar. Se hizo una revisión de los estudios con gallo recientes que se hayan realizado en el servicio de Medicina Nuclear del Instituto, con recolección de datos de las historias clínicas con el objeto de obtener información útil para aportar al presente trabajo y se seleccionaron pacientes de acuerdo a los criterios de inclusión. El plan de trabajo consistió en realizar un gallo basal para determinar la avidéz del tumor por ese radionúclido, un gallo después del segundo ciclo (momento de corte en re-evaluación del paciente planteado por hematología) este gallo sería el predictor de la respuesta al finalizar tratamiento, un tercer gallo realizado una vez se complete el protocolo de quimioterapia empleado que permite evaluar la condición clínica del paciente y un cuarto gallo realizado tres meses (planteado por el servicio de hematología) después de comprobarse la remisión completa, con el fin de detectar aquellos pacientes con recaídas tempranas.

Se definió remisión completa aquellos pacientes sin evidencia clínica (no adenopatías ni síntomas), sin trastornos paraclínicos (LDH, VSG, Albúmina normales) y con estudios de imágenes (TC, Ga-67) negativos para enfermedad tumoral. Las recaídas se diagnosticaron cuando se encontraba evidencia clínica, paraclínica o de imágenes compatibles con enfermedad en el sitio de la presentación inicial del tumor (local) o en sitio diferente (distancia), confirmado por patología en pacientes que se encontraban en remisión completa. La clasificación del estadio de la enfermedad se realizó de acuerdo a los criterios de Ann Harbor (anexo 1), y se utilizó la clasificación histopatológica de Working Formulation para determinar los grados de malignidad del LNH (anexo 2).

Se realizaron estudios gamagráficos en 16 pacientes y se revisaron las historias clínicas encontrando una población constituida por 6 mujeres y 10 hombres, con edad promedio de 46.5 años con rango entre 20 y 73 años (tabla 1). De los 16 pacientes 11 tienen diagnóstico de LH, cinco con esclerosis nodular, dos con celularidad mixta, uno con depleción linfocítica y celularidad mixta, otro con esclerosis nodular y tendencia a depleción linfocítica y uno con estudio histopatológico no conclusivo; y 6 con diagnóstico de los cuales dos son grado alto, dos grado intermedio, uno no clasificado y otro de bajo grado. Los estados de la enfermedad se distribuyen de la siguiente manera, cinco pacientes en estado IIA, tres en estado IVB, dos en estado IIA, dos en estado IA y IIB respectivamente, uno en estado IIB vs IVB, este paciente durante casi todo el tiempo estuvo con estado IIB pero durante la evolución se le encontró esplenomegalla y se sospecha compromiso de bazo, uno sin clasificar y el último en estado IIIB vs IVB (tabla 2).

Tabla 1. VARIABLES SOCIODEMOGRAFICAS

Paciente	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Sexo	F	M	M	F	F	M	M	F	M	M	M	F	M	F	M	M
Edad	31	73	45	33	30	24	41	27	18	34	24	46	54	17	35	20

Edad en años, F: Femenino, M: Masculino.

Tabla 2. DIAGNOSTICO, SUBTIPOS, ESTADOS DE LA ENFERMEDAD

Paciente	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Diag	LH	LNH	LNH	LH	LH	LNH	LH	LNH	LH	LH	LH	LH	LNH	LH	LNH	LH
Subt.	?	Gr. Alto	Gr. Int.	CM DL	EN DL	Gr. Ah	EN	Gr. Int.	EN	CM	EN	CM	?	EN	Gr. Bajo	EN
Estado	IIA	IA	IVB	IIA	IIA	IVB	IVB	IIA	IIIB	IIIA	IIIB	IIIB	IIA	IIA	-	IIIB
										IVB	IVB*1				*2	IVB*3

? : No conclusivo o no clasificado, EN: Esclerosis Nodular, CM: Celularidad mixta, DL: Depleción linfocítica, Gr.: Grado, Int: Intermedio, *1: Inicialmente IIB pero probable IV por compromiso pulmonar y pleura, ingresa con síndrome de vena cava superior, *2: No captó galio, *3: En algún momento se sospechó compromiso de bazo, Diag: Diagnóstico, Subt: Subtipo.

Los síntomas principales de ingreso son la pérdida de peso y sudoración referida por 6 pacientes de los cuales tres presentaron además fiebre como síntoma concomitante; un paciente no tenía datos anotados en la historia clínica y los restantes 9 no presentaban síntomas específicos al ingreso. Los sitios extranodales comprometidos fueron pulmón en dos pacientes, riñón de dos pacientes (un paciente con biopsia en la que se comprobó compromiso de linfoma), un paciente con compromiso de médula ósea y otro paciente con sospecha de compromiso a nivel de pleura y pulmón (tabla 3).

Tabla 3. SINTOMAS Y COMPROMISO EXTRANODAL

Paciente	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Síntoma	No	No	Sud PP	No	No	DN PP T	Sud. PP	No	Sud. PP T	No	DN	DN PP T	No	No	-	Sub
Comp. Extran.	No	No	Pul.	No	No	Riñ	MO	ILM *2	No	No	Riñ?	Pul?	No	No	-	Bazo *1

Sud: Sudoración, PP: Pérdida de peso, T: Fiebre, DN: Diaforesis Nocturna, Pul: Pulmón, Riñ: Riñón, MO: Médula ósea, ILM: Infiltración leptomeningea, PL: Pleura, Comp Extran: Compromiso extranodal, *1: paciente con pérdida de peso pero se clasificó A, *2: remisión completa al tercer ciclo, posteriormente compromiso leptomeningeo.

Desde el punto de vista paraclínico se encontraron las velocidades de sedimentación globular elevadas en 10 pacientes, los niveles de albúmina sérica no se encontraron alterados en la mayoría de los pacientes tan solo dos presentan valores bajos, los niveles de LDH se encontraron elevados en 10 pacientes; estos resultados los podemos valorar en la tabla 4.

Tabla 4. Laboratorios de Ingreso.

Paciente	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
VSG mm/h	51	41	44	19 *3	31 *3	- *1	- *3	60	30	31	90	43	14	5	13	81
LDH mU/ml	276	337	154	325	237	717	-	213	203	320	291	161	6322	440	NR	385
Alb. gr/100ml	4.1	4.0	4.6	4.3	-	-	-	4.4	3.0	-	-	-	3.7	3.8	NR	-
Hcto%	42	39.4	40	35.5	-	33.8	-	45.3	19.3	40.3	31.9	36.6	47	36.3	-	36

VSG: Velocidad de sedimentación globular, LDH: Deshidrogenasa láctica, Hcto: Hematocrito, *1: Paciente con hemorragia de vías digestivas altas, *2: Paciente que no capta galio, *3: No datos precisos de recolección.

Se consideró un examen positivo cuando había evidencia clara de masa en el estudio y no cuando se observan zonas hipercaptantes que puedan corresponder a cualquier otro tipo de proceso inflamatorio. Paciente 4 (*1) tiene estudio de RNM además de los anotados en la tabla el cual evidencia masa en ápice izquierdo pulmonar con conglomerado ganglionar. El paciente 5 (*2) presenta en la radiografía de tórax secuelas fibrosas pulmonares sin evidencia de lesión tumoral. Paciente 11 (*3) con Rx de tórax que muestra mediastino superior ensanchado, derrame pleural derecho, aumento de la densidad de tejidos en región axilar derecha y TAC que muestra

persistencia de enfermedad a nivel mediastinal, sospecha de compromiso renal que se descarta por biopsia. Paciente 12 (*4) se encuentra en radiografía de tórax ensanchamiento mediastinal de lóbulo medio y engrosamiento pleural el cual se corrobora por la TAC y posteriormente se determina viabilidad tumoral con el Ga-67. Paciente 3 (*5) tiene TAC de tórax donde se determina un proceso neumónico en ápice derecho, con paquipleuritis basal derecha, posteriormente se evidencia masa ápico-posterior del lóbulo superior derecho y engrosamiento pleural izquierdo con fibrosis paracardíaca derecha. Paciente 16 (*6) Ingresa con compromiso hiliar derecho evidenciado por radiografía y corroborado por la TAC, sin embargo llamó la atención que sugieren compromiso esplénico y adenopatías retroperitoneales numerosas algunas de 2cm. el estudio con galio se encontraba pendiente al momento de realizar este informe. Paciente trece (*7) tiene un examen de Ga-67 donde se observa una hipercaptación parahiliar bilateral sin poder definir si es tumoral o inflamatoria.

Tabla 5. IMAGENES DIAGNOSTICAS.

Paciente	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Rx Tórax	+	+		*1	*2	+		+		-	*3	*4				+
TAC 1																
Tórax	+	+	*5	+	+	+	+		+	+	*3	*4	+	+		*6
Abd.						+	-	+		+						*8
Galio 1	+	+	+	+	+	+	P	+	+	+	P	+	*7	+	+	P
2	-	?								-		-		P		
TAC 2	+		+					-		-						

*Ver Texto, P. Pendiente

Tabla 6. PROTOCOLOS DE QUIMIOTERAPIA.

Paciente	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
ABVD	+				+					+	+			+		+
CHOP		+	+										+		+	
VIP				+				+	+			+				
HOELTZER						+										
CHLVPP							+									
Rad.				+	+		+	+	+	+		+	+		+	+

Rad: Radioterapia.

Los protocolos de quimioterapia en el momento de la realización del galio fueron ABVD en 6 pacientes tres de los cuales están con manejo concomitante de radioterapia, cuatro pacientes están con esquema CHOP y dos reciben radioterapia adicional, con esquema VIP y radioterapia se encuentran 4 pacientes, un paciente se encuentra con HOELTZER y otro con protocolo CHLVPP mas radioterapia (tabla 6).

RESULTADOS

Los 16 pacientes al terminar el presente informe tienen al menos un examen con Ga-67 aunque el reporte de tres de ellos se encuentran pendiente igualmente se realizaron imágenes planares de un millón de cuentas cada una en cabeza y cuello, tórax y abdomen y pelvis. A casi todos los pacientes se les realizó SPECT. La dosis utilizada de Ga-67 en este trabajo es de 8 a 10 mCi. En el caso 1 se han tomado dos exámenes de Ga-67 en este trabajo es de 8 - 10 mCi. En el caso se han tomado dos exámenes de galio, en el primero se observa tumor que muestra avidez por este radionúclido con captaciones a nivel de mediastino y supraclavicular derecho, un segundo galio tomado después del tercer ciclo de tratamiento que fue negativo con un TAC tomado a la semana siguiente que muestra a la presencia de dos masas mediastinales cuyas dimensiones son de 4 x 1.5 cm. y 2 x 3 cm. respectivamente, lo cual nos puede plantear la posibilidad d una masa residual sin viabilidad tumoral aunque la sensibilidad de este estudio en particular se disminuye ya que no se realizó SPECT y la interpretación se basó únicamente en la imágenes planeares. Esta paciente presenta una captación en fosa supraclavicular izquierda que sugiere compromiso tumoral a ese nivel aunque clínicamente no se palpan ganglios anormales.

En el paciente 2 se realizó un primer estudio basal en la que se muestra avidez del tumor por el Ga-67 y se observan captaciones en región cervical izquierda extendida hasta el mediastino. Un segundo Ga-67 realizado posterior al segundo ciclo del tratamiento muestra una lesión parahilar tenue y una imagen dudosa cervical izquierda alta. Desde el punto de vista clínico se encontraba en remisión completa aunque gamagráficamente se sospechaba respuesta parcial que se hace evidente clínicamente un mes después.

En el siguiente paciente, se realiza un galio basal a las 4 semanas después de efectuada la tomografía y se observan captaciones a nivel de tórax superior derecho en región posterior y en tercio medio izquierdo con localización anterior durante este periodo el paciente se encuentra asintomático, con LDH normal, VSG elevada y el diagnóstico se realizó por consultar con crisis hipertensiva y se solicita radiografía de tórax donde se encuentra una masa ápico posterior del lóbulo superior derecho, fibrosis paracardíaca derecha y pleural izquierda. Se debe realizar un estudio con Ga-67 para

determinar viabilidad tumoral de la masa descrita previamente y descartar o confirmar compromiso pleural.

La cuarta paciente presenta disminución del tamaño de la masa mediastinal posterior al tercer ciclo de quimioterapia, se le practica trasplante de médula ósea y por persistencia del ensanchamiento mediastinal en la radiografía se decide realizar una tomografía de tórax donde se encuentra una masa mediastinal de 9.3 x 9.6 x 11 cm. Un galio realizado 2 semanas antes mostró la presencia de captación a nivel del mediastino antero-superior con extensión al hilo izquierdo. Se le realiza una biopsia que muestra fibrosis en el material examinado, ante la duda se solicita RMN que muestra masa en ápice e izquierda sugiriéndose un conglomerado ganglionar con señal mixta de intensidad, por lo que se decide iniciar quimioterapia de rescate. Se encontraba asintomática y con laboratorios normales.

El caso cinco se refiere a un paciente que venía en remisión completa durante 5 años y se observa en una TAC de control un ganglio a nivel de la ventana aorto pulmonar e hilo izquierdo. Se le realizó una toracotomía en la cual se encuentra una masa de aspecto tumoral de 3x2cm. por delante del hilo pulmonar en íntimo contacto con el nervio frénico izquierdo. Se realizó un Ga-67 que mostraba captación intensa y amplia parahiliar izquierda y axilar derecha. La biopsia del material examinado evidenció presencia de tumor viable, fue manejada y en el momento se encuentra en remisión completa.

El paciente seis tiene una radiografía de tórax en la que se evidenciaba una masa mediastinal, una TAC de tórax contemporánea que corroboraba el hallazgo anterior, alteraciones a nivel del riñón derecho y adenopatías retroperitoneales. El galio reportó un linfoma ávido por este radionúclido mostrando captaciones a nivel de mediastino superior derecho, flanco derecho, epigastrio e hipocondrio izquierdo por lo que se sospechó compromiso a nivel del riñón derecho como lo evidenciaba la tomografía y un probable compromiso a nivel de bazo e hígado. Desafortunadamente los estudios de este paciente no se encuentran en los archivos del servicio y es interesante ya que presenta probable compromiso de bazo e hígado sugeridos por el galio sin que otro estudio lo haya hecho evidente.

La octava paciente entró en remisión completa posterior al tercer ciclo de tratamiento. En los controles presenta dolor epigástrico y una tomografía muestra lesión infiltrativa retrocrurol a nivel del abdomen superior ocupando retroperitoneo y la región inter aorto cava y periaórtica hasta la zona pélvica, igualmente presentaba probable compromiso ganglionar mesentérico. El galio de esta paciente fue positivo a nivel de hipocondrio izquierdo hasta la fosa iliaca izquierda y ganglios a nivel de la fosa iliaca derecha, con captación hilar bilateral. El estudio con Ga-67 se correlacionaba con la TAC. Durante los días previos al galio la paciente presenta síndrome convulsivo por lo que se estudia compromiso del sistema nervioso central el cual es positivo y se inicia radioterapia. Desafortunadamente la resolución del galio no permitió observar el compromiso

leptomeningeo ni el de médula ósea los cuales se constituyen en limitaciones del uso de este radionúclido.

Paciente 10 con masa en cuello de 10 cm. medida por tomografía, con estudio basal de Ga-67 que mostraba captación a nivel de masa cervical y probablemente también a nivel supraclavicular sin evidenciarse otros focos. Al quinto ciclo de quimioterapia el gallo fue negativo al igual que el examen físico. Este caso al igual que el paciente 11 muestra que no todas las masas con tamaños superiores a 7 cm. son falsos negativos.

En el caso 12 se solicita un Ga-67 para viabilidad tumoral por presentar después de 6 ciclos de tratamiento persistencia de ensanchamiento mediastinal sin evidencia de adenopatías y opacidad parahilar derecha con elevación del hemidiafragma interpretado como atelectasia a nivel del lóbulo medio, se solicitó una tomografía en la que se observan iguales hallazgos a los radiográficos. Este gallo es reportado como positivo para viabilidad tumoral y por esta razón se decide continuar con radioterapia en manto anterior y posterior. El gallo post radioterapia fue reportado como negativo para viabilidad tumoral describiéndose una captación parahilar derecha tenue secundaria probablemente a proceso inflamatorio. Este caso sirve de ejemplo para los falsos positivos que puede presentarse ya que la captación leve descrita muy probablemente no corresponde a tumor sino a banda atelectásica.

Paciente 14 mujer con lesiones torácicas importantes que incluyen mediastino, subcarinales y pulmonares intraparenquimatosas evidenciadas por estudios radiográficos y tomográficos. Se solicita un Ga-67 que muestra captación intensa en mediastino anterior y a nivel supraclavicular izquierdo con una moderada captación a nivel supraclavicular derecho, llamando la atención de que a pesar de que algunos nódulos parenquimatosos pulmonares median hasta 2.5cm, no fue posible evidenciarlos con gallo. Las razones pueden ser que la mayoría de la actividad se concentró en la masa mediastinal impidiendo ver la captación de las lesiones pequeñas y además no se le realizó SPECT.

Paciente 7 y 16 se encuentran con los estudios de gallo pendientes en el momento de la realización de este informe. Sin embargo es importante anotar que el paciente 16 se encuentra en recaída temprana lo cual nos refuerza el uso del gallo para confirmar la remisión completa determinada mediante el examen físico, los laboratorios y los estudios de imágenes diagnósticas. Este paciente se encontraba asintomático después de un sexto ciclo de quimioterapia y cinco meses de radioterapia cuando fue valorado y clasificado en remisión completa. A los dos meses de esta valoración consulta por sudoración y pérdida de peso, con examen físico normal, con Rx de tórax que muestra masa hilar derecha con densidad de tejidos blandos que sugiere recaída. El paciente 15 por ser linfoma de bajo grado se excluyó del estudio. El paciente 13 tiene estudio de gallo que no aporta datos concluyentes de viabilidad tumoral y esta es una limitación ya descrita del gallo en las captaciones parahiliares, así mismo en pacientes jóvenes se presenta otra captación anormal a nivel del timo que dificulta en algunos casos la interpretación del estudio.

DISCUSION

El rastreo con gallo es un estudio sencillo y seguro ya que no se han demostrado reacciones adversas importantes con la administración de este radionúclido, tiene innumerables ventajas que facilitan su uso y entre otras podemos mencionar que es un estudio corporal total, los costos no son muy altos y mas aún se espera que en el futuro si se confirma definitivamente su utilidad como predictor a la respuesta al final del tratamiento, permita ayudar junto con los demás métodos diagnósticos a cambiar el protocolo de quimioterapia tempranamente ante evidencia de no respuesta con el consecuente ahorro de recursos y el incremento en la posibilidad de remisión completa o disminución en la morbi-mortalidad. Otra ventaja del rastreo corporal con Ga-67 radica en el hecho de que cerca del 27% de las recaídas ocurren en sitio diferente al tumor primario.

La tomografía ofrece ventajas frente al gallo en cuanto al estudio de hígado y bazo así como el estudio morfológico de las masas pero no permite la diferenciación de masas residuales con compromiso tumoral de aquellas sin compromiso tumoral.

Este trabajo se fundamenta en la capacidad del Ga-67 como radiotrazador de viabilidad tumoral, permitiendo la detección de recaídas tempranamente meses e incluso años antes de la evidencia clínica de enfermedad ya que como vimos con los pacientes descritos, existe una dificultad en aquellos pacientes en los cuales hay una aparente remisión clínica, paraclínica y de radiología con presencia de enfermedad activa no detectable mediante el análisis de estos métodos, esto ha llevado a concluir que quizás aquellos pacientes que entran en recaídas tempranamente nunca tuvieron remisiones completas pero no pudo evidenciarse presencia de enfermedad con los métodos diferentes al gallo. En los diversos estudios realizados el gold standar que se ha utilizado es el seguimiento clínico, la autopsia o la biopsia escisional ya que la biopsia incisional cuando es negativa no descarta la presencia de tumor en el resto de la masa no examinada.

El rastreo con Ga-67 puede mostrar captación sin que implique enfermedad en algunas captaciones parahiliares bilaterales que pueden presentarse antes o después de la quimioterapia, en la hiperplasia tímica y en la actividad intestinal en su ruta de excreción del gallo así como procesos infecciosos o manipulaciones quirúrgicas. En todos los casos la interpretación del gallo debe hacerse teniendo en cuenta la clínica del paciente y los exámenes paraclínicos.

En el trabajo los estudios de gallo que mostraron confusión en demostrar la presencia o no de tumor se debieron a la inyección de gallo sin esperar el tiempo establecido de 4 semanas posterior a la quimioterapia y la no realización de SPECT. Otro factor

importante a tener en cuenta es el tamaño tumoral el cual según algunos autores con dimensiones mayores a 7cm. la captación disminuye debido a necrosis y lesiones hemorrágicas en el interior de la lesión. in embargo como observamos en nuestros pacientes a pesar del gran tamaño de la masa el estudio de gallo mostró utilidad.

Como pudo observarse en algunos de estos pacientes el clínico requirió de biopsias incisionales para confirmar la presencia de tumor, procedimiento invasivo que podría obviarse con la realización de un estudio de Ga-67.

En los pacientes revisados en este informe ni los laboratorios ni los síntomas excepto en dos pacientes ayudaron a sospechar enfermedad activa durante las recaídas, esta se sospechó por el examen físico o los estudios imagenológicos que se hacen rutinariamente. El gallo puede ayudar a detectar en forma precoz las recaídas.

Existieron algunas limitaciones o dificultades para el desarrollo de la primera fase del protocolo y pueden resumirse de la siguiente manera:

- No contamos con el suficiente gallo disponible por encontrarse la entidad proveedora en liquidación, este problema se encuentra resuelto en la actualidad.
- Desafortunadamente tuvimos un daño importante en la gamacámara.
- Se requiere una mejor comunicación y coordinación entre los servicios de Medicina Nuclear y Hematología para que exista disponibilidad de gallo (el pedido debe hacerse con por lo menos 15 días de anticipación) cuando el paciente requiera el estudio sin que se afecte su tratamiento. Para solucionar este aspecto se diseñaron unos formatos de citas con los datos necesarios para programar los estudios de gallo.
- La revaloración de los pacientes durante el tratamiento no se está haciendo en un periodo fijo sino entre el 2 y 4 ciclo. Se recomienda para la continuidad del protocolo realizarlo en la fecha establecida en conjunto con el servicio de hematología al segundo ciclo, así podremos estandarizar la población y además nos permitiría tener examen clínico, imágenes diagnósticas y laboratorios en un periodo no mayor a tres semanas con respecto al gallo.

Con la presente revisión podemos observar circunstancias en las cuales el gallo hubiese podido ayudar al clínico así como también casos en los cuales el gallo no aportó utilidad aunque en menor número de las veces. La ayuda del gallo como predictor a la respuesta final del tratamiento se verá posteriormente con la continuidad del estudio al igual que su papel en la detección precoz de la recaída.

Anexo I
ESTADIFICACION DE ANN ARBOR

ESTADO I

Compromiso de una sola región/nódulo linfático (I), o un solo sitio extralinfático (IE).

ESTADO II

Compromiso de dos o más regiones linfáticas a un solo lado del diafragma (II), o compromiso localizado de un sitio extralinfático con una o más regiones linfáticas a un mismo lado del diafragma (IIE).

ESTADO III

Compromiso de regiones linfáticas a ambos lados del diafragma (III), el cual puede estar acompañado de compromiso extranodal localizado (IIIE), o esplénico (IIIS), o ambos (IIIES).

IIIA: indica compromiso abdominal de linfáticos esplénicos, celíacos, portales y/o hepáticos.

IIIA: Indica compromiso abdominal de linfáticos para - aórticos, iliacos y/o mesentéricos.

ESTADO IV

Compromiso diseminado / difuso de uno o más órganos / tejidos extralinfáticos, con o sin compromiso linfático asociado.

A No síntomas B.

B Presencia de algunos de los siguientes síntomas:

- Fiebre inexplicable recurrente, mayor de 38°C en los últimos 15 días.
- Sudoración nocturna en mas de 2 ocasiones y humedece la cama.
- Pérdida de peso inexplicable . Mas del 10% del peso habitual en los últimos 6 meses previos al diagnóstico.

Anexo 2

CLASIFICACIÓN HISTOPATOLÓGICA - WORKING FORMULATION
LINFOMAS NO HODGKIN

BAJO GRADO DE MALIGNIDAD

- | | |
|--|--------|
| A. Linfocítico pequeño
con / sin diferenciación plasmocitoide
consistente con LLC. | SL/CLL |
| B. Folicular de célula pequeña clivada
con áreas difusas
con esclerosis | FSC |
| C. Folicular Mixto
de célula pequeña clivada y célula grande
con áreas difusas
con esclerosis | FM |

INTERMEDIO GRADO DE MALIGNIDAD

- | | |
|--|-----|
| D. Folicular de Célula Grande
con áreas difusas
con esclerosis | FLC |
| E. Difuso de Célula Pequeña clivada
con esclerosis | DSC |
| F. Difuso Mixto
de célula pequeña y célula grande
con componente de células epiteloideas
con esclerosis | DM |
| G. Difuso de célula grande
de célula clivada y no clivada
con esclerosis | DLC |

ALTO GRADO DE MALIGNIDAD

- | | |
|--|-----|
| H. Célula grande inmunoblástica
Plasmocitoide
Célula clara | IBL |
|--|-----|

Anexo :

Polimorfo
Componente de células epiteloides

I. Linfoblástico
de célula convoluta/ no convoluta

LBL

J. Célula pequeña no clivada
Burkitt
No Burkitt
con áreas foliculares

SNC

MISCELANEOS

Compuesto
Verdaderamente histiocítico
Célula Peluda
No clasificables

OTROS

Linfoma Angiocéntrico / angiotrópico
Linfoma de Células T
Linfoma tipo Malt / B monocitoide
Linfoma anaplásico

ENFERMEDAD DE HODGKIN

- A. Predominio linfocítico (variante nodular y difusa).
- B. Rica en células de Reed-Stenberg y linfocitos (clásica).
- C. Esclerosis Nodular.
- D. Celularidad Mixta.
- E. Depleción de Linfocitos.
- F. Cel. de linfoma.

8. BIBLIOGRAFIA

1. J.D. Wilson E Braunwald K.J. Isselbacher R.g. Petersdorf J.B. Martin A.S. Fauci R.K. Root. Harrison's Principles of Internal Medicine.McGraw-Hill,Inc. Twelve edition, 1991:1599,1603,1608p.
- 2.G.J. Ruiz Argüelles. Fundamentos de Hematología.Ed. Panamericana,1994: 163,172-173 p.
- 3.Robert e. Henkin. Nuclear Medicine. Mosby . 1996 chapter 92.
4. Dov Front and Ora Israel. Role of Ga-67 Scintigraphy in Evaluating the Results of Therapy of Lymphoma Patients. Seminars in Nuclear Medicine, vol XXV, No1 (January),1995:pp 60-71.
5. Front D, Israel O, Epelbaum R, et al : Gallium-67 SPECT before and after treatment of lymphoma. Radiology 175:515-525,1990
6. TakvorianT, Canellos GP, Ritz J, et al: Prolonged disease-free survival after autologous bone marrow transplantation in patients with non-Hodgkin's lymphoma with a poor prognosis.N Engl J Med 316: 1499-1505, 1987
- 7.Peterson FB Appelbaum FP, Hill R, et al : Autologous marrow transplantation for malignant lymphoma: A report of 101 cases from Seattle. J. Clin Oncol 8: 638-647, 1990
8. Israel O, Front D, Lam M et al: Gallium-67 imagin in monitoring lymphoma response to treatment. Cancer 61: 2439-2441, 1988
9. Kaplan WD, Jochelson MS, Herman TS, et al: Gallium-67 imagin: A predictor of residual tumor viability and clinical outcome in patients with diffuse large cell lymphoma. J Clin Oncol 8: 1966-1970, 1990
- 10.Front D, Ben-Haim S, Israel O, et al : Lymphoma:Predictive value of Ga-67 scintigraphy after treatment. Radiology 182:359-363,1992

11. Kostakoglu L, Yeh SDJ, Portlock C, et al : Validation of gallium-67 citrate single photon emission computed tomography in biopsy-confirmed residual Hodgkin's disease in the mediastinum. J Nucl Med 33: 345-350, 1992
12. Tumei SS, Rosenthal DS, Kaplan WS, et al: Lymphoma: Evaluation with Ga-67 SPECT. Radiology 164: 111-113, 1987
13. Luker GD, Siegel MJ : Mediastinal Hodgkin disease in children; response to therapy. Radiology 189:737-740, 1993
14. Front D, Israel O, Ben-Haim S: The dilemma of residual mass in treated lymphoma: The role of gallium-67 scintigraphy, in Freeman L (de): Nuclear Medicine Annual. New York, NY, Raven, pp 211-220, 1991
15. Canellos GP: Residual mass in lymphoma may not be residual disease (editorial). J Clin Oncol 6: 931-932, 1988
16. Rehn S, Nyman R, Glimelius B, et al : Non-Hodgkin's lymphoma: Predicting prognostic grade with MR imaging. Radiology 176:249-253, 1990
17. Hagemester FB, Fesus SM, Lamki M, et al: Role of the gallium scan in Hodgkin's disease. Cancer 65: 1090-1096, 1990
18. Iosilevsky G, Front D, Brettman L, et al : Uptake of Ga-67 citrate and 2H-3 deoxyglucose in the tumor model following chemotherapy and radiotherapy. J Nucl Med 26:278-283, 1985
19. Beckerman C, Hoffer PB, Biltran JD: The role of Gallium-67 in the clinical evaluation of cancer. Semin Nucl Med 14 : 296-323, 1984
20. King SC, Reiman RJ, Prosnitz LR: Prognostic importance of restaging gallium scans following induction chemotherapy for advanced Hodgkin's disease. J Clin Oncol 12: 306-311, 1994
21. Hagemester FB, Purugganan R, Podoloff DA, et al : The gallium scan predicts relapse in patients with Hodgkin's disease treated with combined modality therapy. Ann Oncol 2:S59-S63, 1994 (suppl)

22. Heekstra OS, Ossenkoppele GJ, Golding R, et al : Early treatment response in malignant lymphoma, as determined by planar fluorine-18-fluorodeoxyglucose scintigraphy. J Nucl Med 34 : 1706-1710, 1993
23. Newman JS, Francus IR, Kaminski MS, et al: Imaging of lymphoma with PET with 2 F-18-fluoro-2-deoxy-d-glucose:Correlation with CT. Radiology 190: 111-116,1994
24. Front D, Bar-Shalom R, Epelbaum R. et al : Early detection of lymphoma recurrence with gallium-67 scintigraphy. J Nucl Med 34 : 2101-2104, 1993
25. Weeks JC , Yeap BY, Canellos GP, et al : Value of follow-up procedures in patients, with large-cell lymphoma who achieve a complete remission. Clin Oncol 9: 1196-1203,1991
26. Armitage JO. Weisenberger DD, Hutchins M , et al: Chemotherapy for difusse large-cell lymphoma -Rapidly responding patients have more durable remissions . J Clin Oncol 4:160-164, 1986
27. Hag R, Sawk CA, Franssen E, et al: Significance of a partial or slow response to front-line chemotherapy in the managment of intermediate-grade or high-grade nonHodgkin's lymphoma: A literature review. J Clin Oncol 12: 1074-1084, 1994
28. Levine MN, Browman GP, Gent RR, et al : When is a prognostic factor useful? A guide for the perplexed. J. Clin Oncol 9: 348-356, 1991
29. Tharll. James H., Nuclear Medicine The requisites. Mosby. 1995 :178p

I/318/97

- GALIO
- PACIENTES
- LINFOMA
- RADIOISOTOPOS DE GALIO
- PROGNOSTICO

Instituto Nacional de Cancerología



INC002626