

COMPLEJO CIENTÍFICO ORTOPÉDICO  
INTERNACIONAL "FRANK PAÍS"  
CIUDAD DE LA HABANA

# ARTÍCULOS ORIGINALES

## Captación de $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI en los tumores óseos. Estudio comparativo con el $^{99m}\text{Tc}$ -MDP

DR. LUIS OSCAR MARRERO RIVERÓN,<sup>1</sup> DR. RODRIGO ÁLVAREZ CAMBRAS,<sup>2</sup> DR. ORLANDO M. DE CÁRDENAS CENTENO,<sup>3</sup> DRA. ALICIA TAMAYO FIGUEROA,<sup>1</sup> LIC. ALEJANDRO PERERA PINTADO<sup>4</sup> Y DR. FRANCISCO JOSÉ QUINTANA RODRÍGUEZ<sup>5</sup>

Marrero Riverón LO, Álvarez Cambras R, Cárdenas Centeno OM de, Tamayo Figueroa A, Perera Pintado A, Quintana Rodríguez FJ. Captación de  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI en los tumores óseos. Estudio comparativo con el  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP. Rev Cubana Ortop Traumatol 1999;13(1-2):6-18.

### Resumen

Se muestra un estudio prospectivo de 38 pacientes con lesiones tumorales del esqueleto (19 tumores malignos y 19 tumores benignos y lesiones pseudotumorales) a los que se les realizó gammagrafías empleando  $^{99m}\text{Tc}$  - MDP y  $^{99m}\text{Tc}$  - MIBI, entre mayo de 1996 y abril de 1997 (ambos inclusive), en el Departamento de Medicina Nuclear del Complejo Científico Ortopédico Internacional "Frank País". Se determinó la visibilidad de las lesiones, la presencia de necrosis intratumoral y de metástasis y se calculó la relación área lesionada / área contralateral sana (L/S). Al emplear el  $^{99m}\text{Tc}$  - MIBI se visualizaron todas las lesiones malignas y sólo 2 de las benignas y pseudotumorales; se detectaron 7 necrosis intratumorales y 9 pacientes con metástasis. Se obtuvo una sensibilidad del 100 %, una especificidad del 89,5 % y una exactitud diagnóstica del 94,7 %. Se concluye que el  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI es un radiofármaco útil en el estudio de los tumores óseos.

**Descriptor DeCS:** NEOPLASMAS OSEOS/diagnóstico; NEOPLASMAS OSEOS/cintigrafía; RADIOFARMACOS/uso diagnóstico.

Los tumores óseos constituyen un grupo heterogéneo de lesiones de difícil diagnóstico y manejo con un amplio espectro de agresividad y variable comportamiento clínico. Tradicionalmente el tratamiento de un paciente con un tumor óseo primario depende de los hallazgos clínicos y de las evaluaciones radiográficas convencionales;

pero el cirujano ortopédico necesita estudios adicionales para saber el carácter del tumor y su extensión, antes de llevar a cabo un proceder terapéutico.

Los estudios gammagráficos óseos se realizan habitualmente empleando difosfonatos marcados con  $^{99m}\text{Tc}$ , los cuales son muy

<sup>1</sup> Especialista de I Grado en Ortopedia y Traumatología. Departamento de Medicina Nuclear.

<sup>2</sup> Doctor en Ciencias. Especialista de II Grado en Ortopedia y Traumatología. Profesor Titular Principal ISCM-H. Director.

<sup>3</sup> Especialista de II Grado en Ortopedia y Traumatología. Profesor Auxiliar.

<sup>4</sup> Máster en Ciencias. Licenciado en Radioquímica. Centro de Investigaciones Clínicas.

<sup>5</sup> Especialista de I Grado en Ortopedia y Traumatología.

sensibles pero poco específicos; hecho que ha llevado a los investigadores a la búsqueda de nuevas formas radiofarmacéuticas que elevan la especificidad del método.

El metoxy-isobutil-isonitrilo (MIBI) marcado con  $^{99m}\text{Tc}$  fue introducido originalmente para el estudio de la perfusión miocárdica.<sup>1,2</sup> Recientemente se han demostrado aplicaciones no miocárdicas de este compuesto<sup>3</sup> en la visualización de lesiones pulmonares benignas y malignas,<sup>4,5</sup> de metástasis pulmonares y mediastinales de neoplasias tiroideas,<sup>6</sup> de astrocitomas,<sup>7</sup> de tumores mesenquimales indiferenciados,<sup>8</sup> de lesiones paratiroides,<sup>9,10</sup> y de mamas,<sup>11,12</sup> así como de lesiones óseas benignas y malignas.<sup>8,13</sup>

Según la Ramanna,<sup>14</sup> el MIBI posee propiedades biológicas que lo hacen útil en la evaluación de la viabilidad tumoral y de la respuesta tumoral a la quimioterapia, o sea, se acumula en los tumores viables, pero no en el tejido necrótico.<sup>15,16</sup>

## Métodos

Se realizó un estudio prospectivo de 38 pacientes con lesiones tumorales del esqueleto (malignas, benignas y lesiones pseudotumorales), atendidos en el Complejo Científico Ortopédico Internacional "Frank País" entre mayo de 1996 y abril de 1997 (ambos inclusive), a los cuales se les realizaron estudios gammagráficos empleando el metoxy-isobutil-isonitrilo (MIBI) y el metilendifosfonato (MDP). La muestra quedó constituida por 19 pacientes con lesiones tumorales malignas y 19 con lesiones tumorales benignas y pseudo-tumorales.

### Criterios de inclusión

- Paciente con sospecha de lesión tumoral del esqueleto (no biopsiada); sin distinción de edad, sexo y raza.

### Criterios de exclusión

- Embarazo, puerperio y lactancia materna.
- Pacientes que no cumplan los criterios de inclusión.

### Criterios de interrupción

- Abandono voluntario del paciente.
- Reacciones adversas severas o muy severas.
- Muerte intercurrente que impida el diagnóstico por las técnicas previstas.

- Incumplimiento de la secuencia de estudios.

## Productos utilizados

- Kit liofilizado de metoxy-isobutil-isonitrilo (MIBI), producido por el Centro de Isótopos (La Habana, Cuba).
- Kit liofilizado de metilendifosfonato (MDP), producido por el Centro de Isótopos (La Habana, Cuba).
- Generador de molibdeno-tecnecio (Amersham int plc, Reino Unido).

## Procedimiento

- Solicitud del estudio.
- Recepción del paciente.
- Preparación psicológica del paciente.
- Pesaje del paciente.
- Inyección del radiofármaco  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP o  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI.
- Tiempo de espera.
- Adquisición de las imágenes en la gammacámara.

## Descripción de las técnicas

Utilizando una gammacámara monocabezal Shophy DS7 (Sopha SMV, Francia, 1989), se realizaron las técnicas siguientes:

### a) Gammagrafía ósea con $^{99m}\text{Tc}$ -MDP

Se inyecta 10,5 MBq/kg de peso de  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP en bolo por una vena antecubital. Se espera entre 2 y 3 h (período de fijación del radiofármaco al hueso) durante las cuales el paciente se hidrata por vía oral y evacua la vejiga de forma periódica. Posteriormente, se coloca en posición de decúbito supino en la gammacámara y se comienzan a adquirir las imágenes de un *survey* gammagráfico estático, cumpliendo el protocolo siguiente:

Matriz: 128 x 128 pixels.

Colimador: De orificios paralelos y de baja energía y alta resolución (LEHR).

Zoom: 1

Condiciones de parada: Conteo: 700 kiloconteos

Tiempo: 300 s

Fotopico:  $140 \pm 20$  % keV.

A continuación se realiza una tomografía por emisión de fotón único (SPECT) de la zona tumoral, según el protocolo siguiente:

Matriz: 64 x 64 pixels

Colimador: LEHR  
 Fotopico:  $140 \pm 15$  % keV  
 Ángulo de rotación:  $360^\circ$   
 Proyecciones: 64 x segundo  
 Filtros de procesamiento: Hamming-Hann o  
 Butherworld 4/64.

#### b) Gammagrafía ósea con $^{99m}\text{Tc-MIBI}$

Después de 72 h de realizada la gammagrafía con  $^{99m}\text{Tc-MDP}$  se procede a la inyección de 7,4 MBq/kg de peso de  $^{99m}\text{Tc-MIBI}$  por una vena antecubital. A los 20 min y a las 2 h de inyectado el radiofármaco se procede a la adquisición de un *survey* estático con igual protocolo que en a) y a las 2 h se realiza *survey* estático y SPECT de la zona tumoral y del tórax y la pelvis (si existen alteraciones en las vistas estáticas) con igual protocolo que en a).

#### Procesamiento y evaluación de las imágenes

Ambos estudios fueron procesados e informados por 3 investigadores de forma independiente, sin conocer el resultado de la biopsia; llegándose a un resultado final por consenso, en el que se determinó:

- Visibilidad de la lesión tumoral.
- Viabilidad tumoral.
- Presencia de metástasis.

Por ser el estudio visual subjetivo y poco preciso, se procedió a la medición cuantitativa de la zona tumoral y de su contralateral sana (relación L/S), mediante el trazado de zonas de interés homólogas, con igual número de pixels (ROIs). Esta relación se calculó en el estudio con MDP y en el estudio de 2 h con MIBI (no se calculó en el estudio MIBI de 20 min, por estar afectado por la fase angiográfica). Se utilizó la fórmula siguiente:

$$L/S = \frac{\text{Conteos en ROI de la región lesionada}}{\text{Conteos en ROI de la región sana contralateral}}$$

#### Obtención de la biopsia

Se realizó biopsia escisional de la zona tumoral y de las partes blandas peritumorales y biopsia escisional o por aspiración con aguja fina

(BAAF) de los ganglios linfáticos accesibles, sólo después de realizados los estudios gamma-gráficos.

Los investigadores participantes en el estudio no tuvieron acceso al resultado de las biopsias hasta que concluyó éste.

#### Análisis estadístico

Se creó una base de datos en el sistema "SPSS para Windows Versión 5.01" de octubre de 1992; en dicho sistema se realizaron las pruebas estadísticas siguientes:

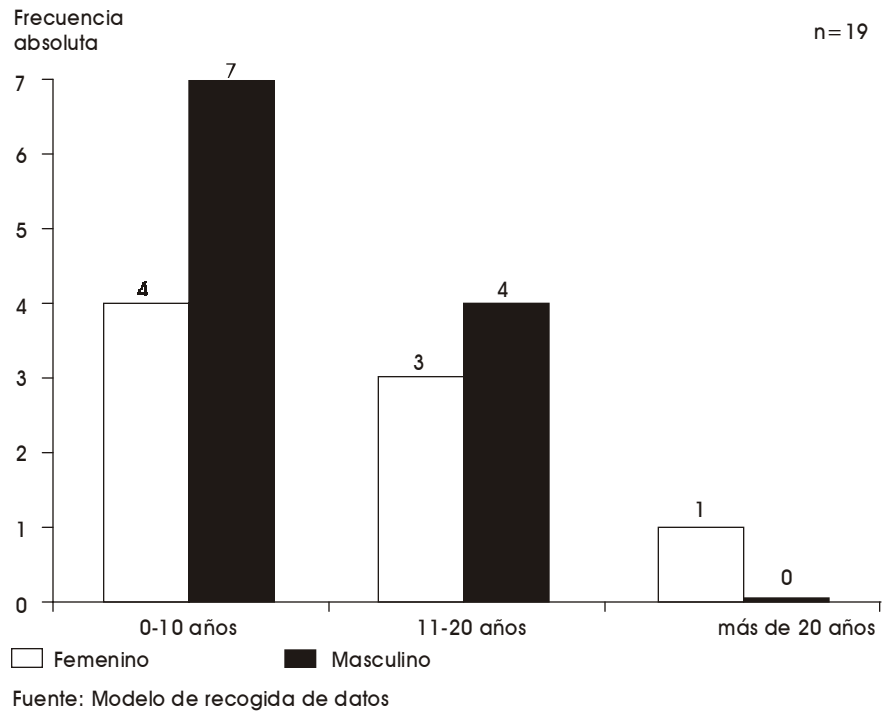
1. Análisis de correlación bivariado (coeficiente de correlación de Pearson) para comparar los estudios MDP-MIBI en los tumores benignos y malignos.
2. *Test* de Student (t de Student) de muestras independientes para comparar valores medios de MDP y MIBI en los tumores benignos y malignos.
3. *Test* de Student (t de Student) de medias pareadas comparando MDP vs. MIBI en los tumores benignos y malignos.
4. Estadígrafo *Kappa*: para determinar la correlación entre la biopsia y el análisis visual de la gammagrafía ósea con  $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ .

Se consideró estadísticamente significativo a todo valor con  $p \leq 0,05$ .

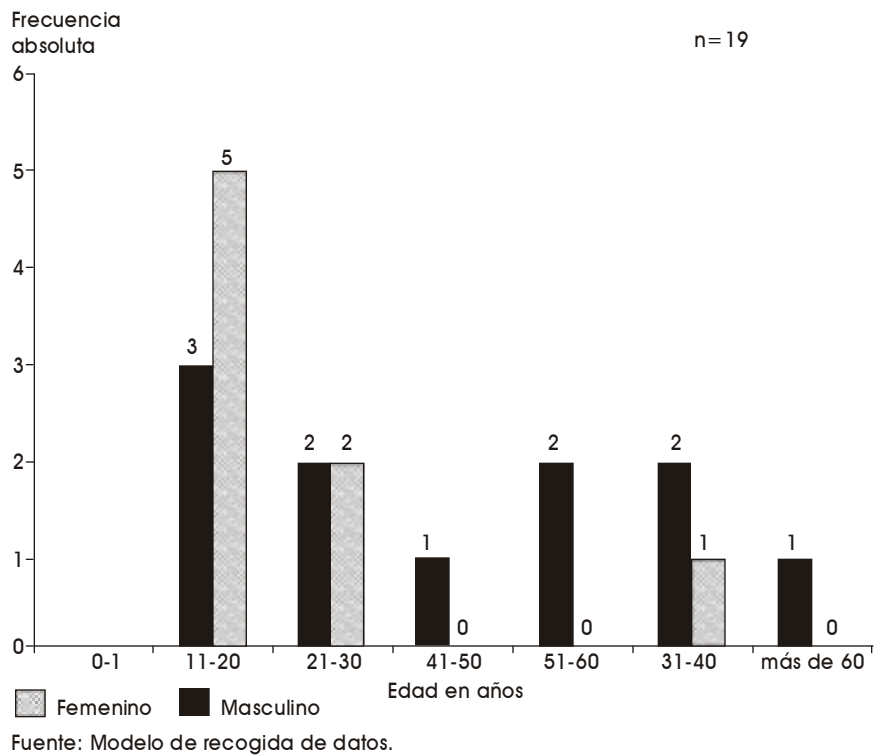
#### Resultados

De las lesiones tumorales benignas y pseudotumorales sólo 1 se presentó en un paciente mayor de 20 años (fig. 1), la edad media fue de 11,4 años (8-22 años) y existió ligero predominio del sexo masculino (1,5:1); mientras que en las lesiones tumorales malignas todos los casos se presentaron a partir de la segunda década de la vida (fig. 2), con una edad media de 20,3 años (12-63 años); no existió predominio sexual. Tanto las lesiones benignas y pseudotumorales como los tumores malignos fueron más frecuentes en la raza blanca, seguidos de la negra y la mestiza.

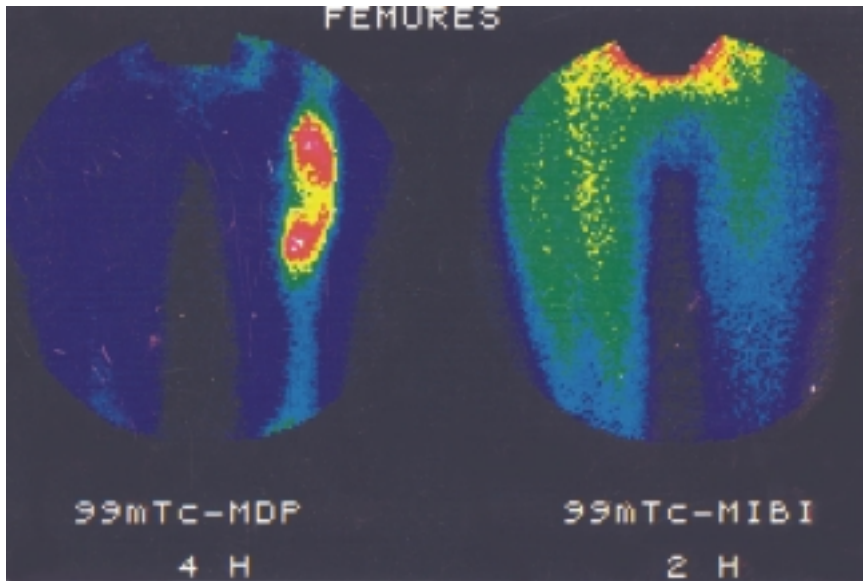
La tabla 1 nos muestra el diagnóstico histológico de las lesiones tumorales benignas y pseudotumorales (fig. 3) y la tabla 2 el de las lesiones malignas (figs. 4, 5a, 5b y 6), siendo las primeras causas el quiste óseo aneurismático y el osteosarcoma, respectivamente.



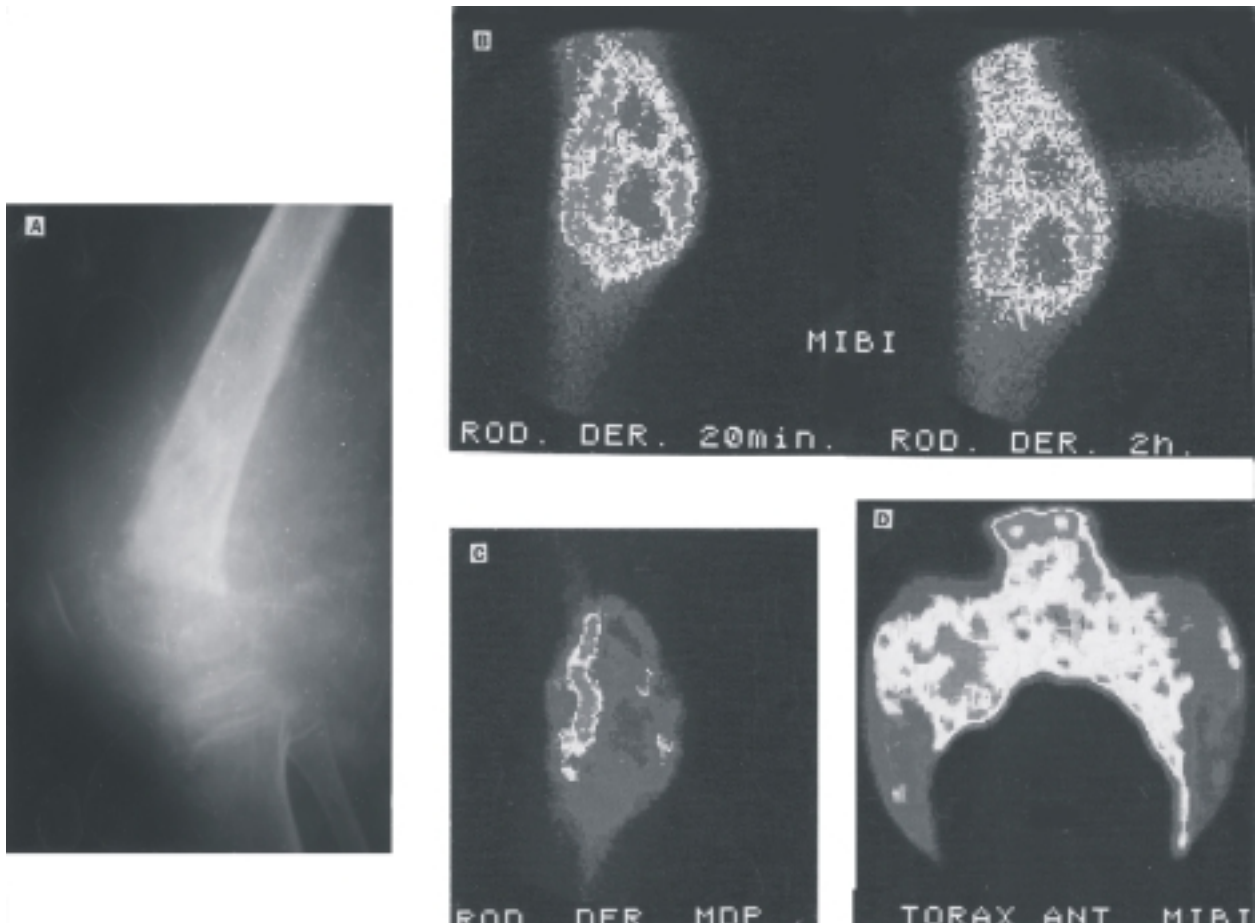
**Fig. 1.** Relación sexo-edad en tumores benignos y lesiones pseudotumorales.



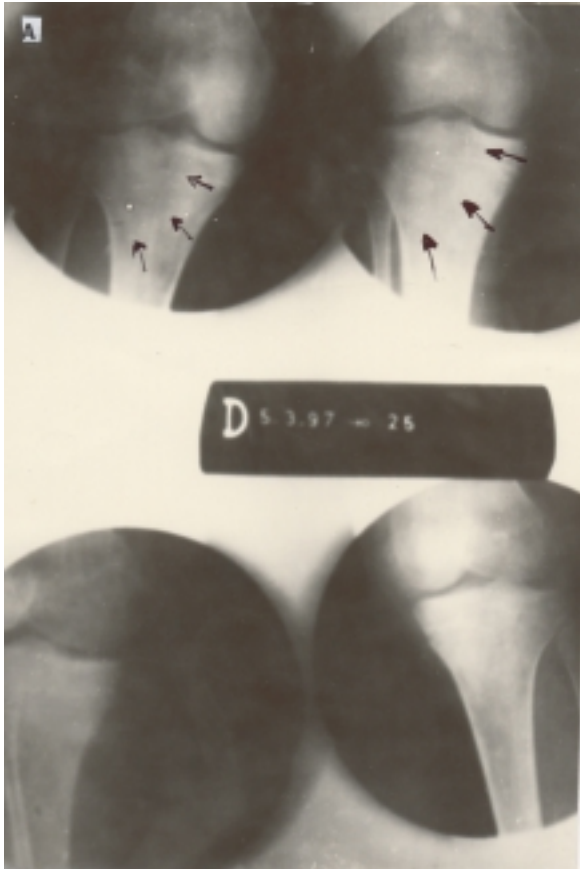
**Fig. 2.** Relación sexo-edad en los tumores malignos.



**Fig. 3.** Paciente MIA, masculino, mestizo, de 16 años de edad con antecedentes de una tumoración en el tercio superior del fémur izquierdo. En la gammagrafía ósea con  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP se observa una lesión hipercaptante con abombamiento de la cortical sin ruptura de ésta y un área central angosta de menor captación. El empleo de  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI no muestra captación en la zona patológica. Diagnóstico: Quiste óseo unicameral con tabique central.



**Fig. 4.** Osteosarcoma osteoblástico con necrosis intratumoral y metástasis a ganglios linfáticos. a) Radiografía lateral de la rodilla derecha: existe una amplia zona osteolítica en el tercio inferior del fémur derecho con imagen en rayos de sol. b) Gammagrafía ósea de la rodilla derecha empleando  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI: se visualizan las extensas zonas necróticas y la captación periférica. c) Gammagrafía ósea de la rodilla derecha empleando  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP: enorme masa hipercaptante en el tercio inferior del fémur derecho, con zonas de necrosis en su interior. d) Gammagrafía de tórax empleando  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI: imágenes redondeadas, hipercaptantes en la región axilar derecha.



**Fig. 5-a.** Sarcoma sinovial. Radiografías anteroposterior y oblicuas de la rodilla derecha: se observa un área osteolítica en la meseta tibial externa.

Las localizaciones más frecuentes fueron el tercio superior del húmero (9 pacientes), el tercio superior del fémur (6 pacientes), el tercio inferior del fémur (5 pacientes) y el tercio superior de la tibia (5 pacientes).

Las tablas 1 y 2 muestran los hallazgos gammagráficos en los tumores benignos y lesiones pseudotumorales y en los tumores malignos, respectivamente. En los tumores benignos y lesiones pseudotumorales la media de la relación L/S con MDP fue de 2,54 (mínimo de 1,02 y máximo de 5,32) con desviación estándar de 1,16 y en los tumores malignos la media fue de 5,87 (mínimo de 1,02 y máximo de 18,44) y desviación estándar de 5,15; mientras que con el MIBI, en los tumores benignos y lesiones pseudotumorales fue de 1,17 (mínimo de 0,70 y máximo de 2,25) con desviación estándar de 0,40 y en los tumores malignos de 4,70

(mínimo de 2,06 y máximo de 12,21) y desviación estándar de 2,78.

**TABLA 1.** Relación L/S en tumores óseos benignos y lesiones pseudotumorales

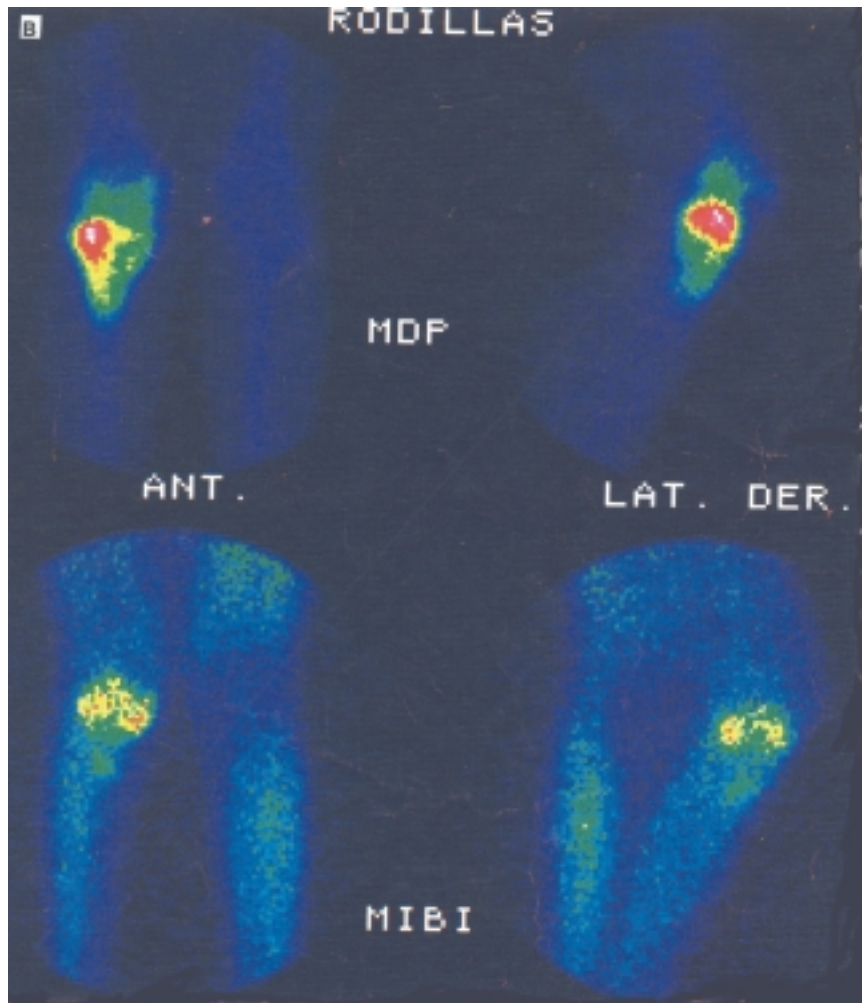
No. de casos	Diagnóstico	Relación L/S	
		MDP	MIBI
1	Quiste óseo unicameral	2,08	0,87 (nv)
2	Displasia fibrosa	3,34	1,10 (nv)
3	Quiste óseo aneurismático	4,51	0,98 (nv)
4	Quiste óseo unicameral	2,00	1,05 (nv)
5	Osteocondroma	2,15	0,93 (nv)
6	Quiste óseo unicameral	1,75	0,84 (nv)
7	Osteocondroma	2,15	1,07 (nv)
8	Quiste óseo aneurismático	1,75	1,71 (nv)
9	Defecto fibroso metafisario	1,02	0,70 (nv)
10	Quiste óseo unicameral	1,83	1,22 (nv)
11	Osteocondroma	3,47	2,05
12	Osteocondroma	3,05	1,33 (nv)
13	Quiste óseo unicameral	2,15	0,99 (nv)
14	Osteoma osteoide	2,70	1,00 (nv)
15	Defecto fibroso metafisario	1,10	0,93 (nv)
16	Quiste óseo unicameral	1,40	1,10 (nv)
17	Quiste óseo unicameral	2,13	1,07 (nv)
18	Quiste óseo unicameral	2,70	1,05 (nv)
19	Quiste óseo aneurismático	5,32	2,25

Nota: La que capta con el <sup>99m</sup>Tc- MIBI disminuye a las 2 horas.  
 MDP Media: 2,54 Mediana: 2,15 Moda: 2,15  
 Desviación estándar: 1,16 Varianza: 1,35  
 Mínimo: 1,02 Máximo: 5,32  
 MIBI Media: 1,17 Mediana: 1,05 Moda: 0,93  
 Desviación estándar: 0,40 Varianza: 0,16  
 Mínimo: 0,70 Máximo: 2,25  
 Correlación lineal L/S MDP-MIBI, al aplicar el coeficiente de correlación de Pearson.  
 Test de Student de medias pareadas MDP vs MIBI: p < 0,001.  
 Fuente: Modelo de recogida de datos.

Los valores medios de la relación L/S al utilizar MDP aumentan en los tumores malignos con respecto a los tumores benignos y lesiones pseudotumorales, de igual forma se comportan al emplear MIBI y ambos son estadísticamente significativos al aplicarles un test de Student de muestras independientes p = 0,09 y p < 0,001, respectivamente.

Cuando se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson (análisis de correlación bivariado) se obtuvo correlación lineal de la relación L/S MDP-MIBI en los tumores benignos y lesiones pseudotumorales, no así en los malignos.

El test de Student de medias pareadas al aplicárseles a las medias MDP vs. MIBI en los tumores benignos y lesiones pseudotumorales fue estadísticamente significativo (p < 0,001), no así en los tumores malignos (p = 0,47).



**Fig. 5-b.** Sarcoma sinovial. Gammagrafías óseas de las rodillas empleando  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP y  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI: en el estudio con MDP se aprecia una gran hiper captación en la meseta tibial externa; mientras que el MIBI muestra la extensión de la zona hiper captante a la meseta tibial interna.

**TABLA 2.** Relación L/S en tumores óseos malignos

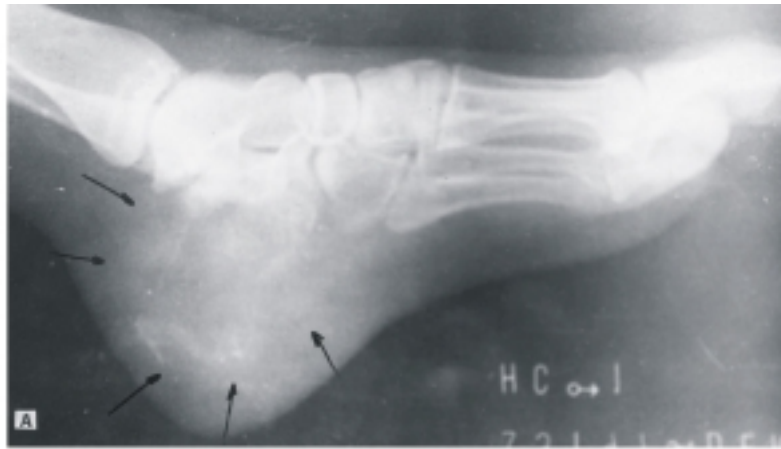
No. de casos	Diagnóstico	Relación L/S	
		MDP	MIBI
1	Osteosarcoma	3,72	2,50
2	Sarcoma de Ewing	2,60	3,70
3	Osteosarcoma	17,20	5,19
4	Sarcoma sinovial	8,80	5,80
5	Tumor de células gigantes	3,10	4,90
6	Osteosarcoma	2,66	2,06
7	Tumor de células gigantes	1,02	8,35
8	Sarcoma indiferenciado	3,60	3,44
9	Mieloma múltiple	4,65	3,47
10	Sarcoma de Ewing	7,36	4,50

**TABLA 2** (continuación)

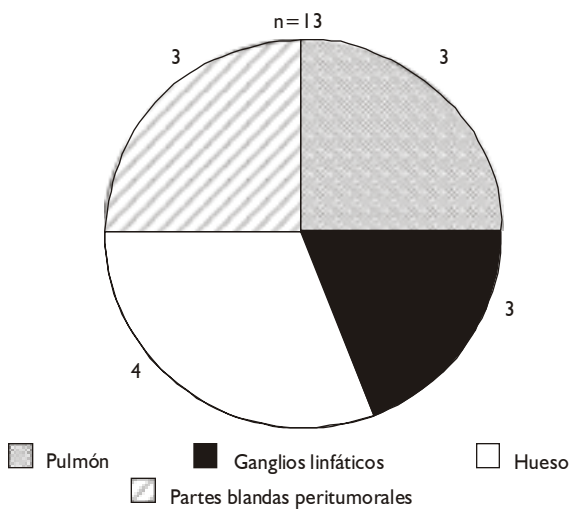
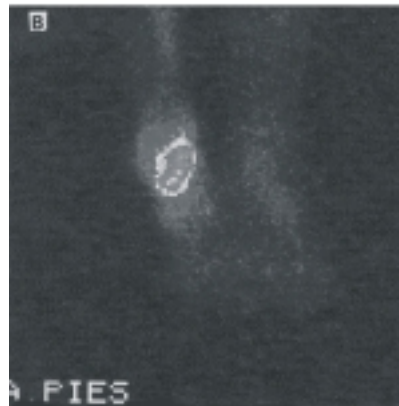
No. de casos	Diagnóstico	Relación L/S	
		MDP	MIBI
11	Osteosarcoma	18,44	2,33
12	Osteosarcoma	14,23	12,21
13	Tumor de células gigantes	3,20	9,85
14	Fibrohistiocitoma maligno	3,90	2,72
15	Osteosarcoma	2,90	6,07
16	Osteosarcoma	3,04	2,79
17	Tumor de células gigantes	5,52	2,63
18	Sarcoma sinovial	2,40	2,10
19	Tumor de células gigantes	3,20	4,80

MDP	Media: 5,87 Desviación estándar: 5,15 Mínimo: 1,02	Mediana: 3,60 Varianza: 26,53 Máximo: 18,44	Moda: 3,20
MIBI	Media: 4,70 Desviación estándar: 2,78 Mínimo: 2,06	Mediana: 3,70 Varianza: 7,76 Máximo: 12,21	Moda: 2,06

Correlación lineal L/S MDP-MIBI, al aplicar el coeficiente de correlación de Pearson. Test de Student de medias pareadas MDP vs. MIBI:  $p = 0,476$  (n.s.).  
Fuente: Modelo de recogida de datos.



**Fig. 6.** Sarcoma indiferenciado del calcáneo con necrosis intratumoral. a) Radiografía lateral del pie derecho. Existe extensa osteólisis del calcáneo. b) Gammagrafía ósea de ambos pies empleando <sup>99m</sup>Tc-MDP: área hipercaptante en proyección del calcáneo derecho. c) Gammagrafía ósea de ambos pies con <sup>99m</sup>Tc-MIBI: existe extensa zona hipercaptante con un área central de captación.



Fuente: Modelo de recogida de datos.  
 Nota: 9 pacientes con metástasis (42,85%); coinciden más de una localización metastásica en un mismo paciente.

**Fig 7.** Localización gammagráfica de las metástasis.

En la mayoría de los casos la afección tumoral primaria fue mejor definida visualmente al emplear MDP, debido a que su captación está influida por el flujo sanguíneo y la actividad osteoblástica; sin embargo, todos los tumores malignos fueron claramente demostrados por la gammagrafía con MIBI (visibilidad de la lesión tumoral), no así los tumores benignos y las lesiones pseudo-tumorales, donde sólo existió captación visible del MIBI en 2 pacientes (1 quiste óseo aneurismático y 1 osteocondroma). Existió correlación biopsia-análisis visual de la gammagrafía ósea con <sup>99m</sup>Tc-MIBI al aplicar el estadígrafo Kappa ( $K = 0,89$ ).

De los 19 tumores malignos sólo 2 se describieron como necróticos en el estudio gammagráfico con MDP (10,53 %), cifra que ascendió a 7 (36,84 %) al emplear el MIBI (tabla 3). La variedad más frecuentemente necrótica fue el osteosarcoma. En la biopsia se comprobaron las 7 necrosis tumorales (figs. 4b, 4c y 6c).



TABLA 3. Viabilidad tumoral

	MDP				MIBI			
	Viabiles		No viabiles		Viabiles		No viabiles	
	Frecuencia absoluta	%	Frecuencia absoluta	%	Frecuencia absoluta	%	Frecuencia absoluta	%
Malignos	17	89,47	2	10,53	12	63,16	7	36,84
I Osteosarcoma	-	-	2	10,53	-	-	3	15,79
II Fibrohistiocitoma maligno	-	-	-	-	-	-	1	5,26
III Sarcoma sinovial	-	-	-	-	-	-	1	5,26
IV Sarcoma indiferenciado	-	-	-	-	-	-	1	5,26
V Tumor de células gigantes	-	-	-	-	-	-	1	5,26

Fuente: Modelo de recogida de datos.

Sólo se detectó 1 metástasis al emplear la gammagrafía con MDP y se detectaron 9 pacientes con metástasis al emplear MIBI. Las localizaciones metastásicas más frecuentes fueron (fig. 7): a huesos (fig. 5b), pulmón, ganglios linfáticos (fig. 4d) y partes blandas peritumorales.

## Discusión

El comportamiento de la edad y el sexo tuvo resultados similares a los de la literatura nacional e internacional.<sup>17-20</sup> Se plantea que el color de la piel no reviste mayor importancia, además, a ello debemos añadir el alto grado de mestizaje de la población cubana.

El quiste óseo unicameral constituyó la primera causa de lesiones tumorales benignas y pseudotumorales del esqueleto entre 1990 y 1994 en nuestro centro, tendencia que se mantuvo en el período 1996-1997. Le siguieron, en orden decreciente, el quiste óseo aneurismático y el osteocondroma; resultados similares a los de *Schajowicz*,<sup>17</sup> *Kaelin*,<sup>18</sup> *Gitelis*<sup>19</sup> y *Campanacci*.<sup>20</sup>

El osteosarcoma constituyó el tumor óseo maligno más frecuente en nuestro estudio, seguido del tumor de células gigantes, resultados similares a los de *Körholz*,<sup>21</sup> *Simon*<sup>22</sup> y la mayoría de la literatura, pero contrarios a los de *Caner*<sup>8</sup> donde el más frecuente fue el tumor de Ewing.

El estudio gammagráfico óseo convencional (<sup>99m</sup>Tc-MDP) no permite evaluar el carácter maligno o benigno de una lesión ósea<sup>8,14,21-25</sup> a pesar de existir patrones gammagráficos sugerentes:

- Intensidad de la captación del radiofármaco: ambas lesiones son intensamente captantes.

- Incremento difuso de la radiactividad en el hueso contiguo: hallazgo muy poco común en los tumores benignos.
- Presencia de metástasis: propias de los tumores malignos.

O sea, el MDP es un fármaco osteótrofo con el que se pueden localizar tumores primarios y metástasis en el sistema esquelético; pero, raramente demuestra los depósitos metastásicos en el pulmón, los ganglios linfáticos y el hígado, sitios predilectos de las metástasis de los tumores musculoesqueléticos.<sup>26,27</sup>

Los estudios de localización y caracterización de los tumores óseos mediante el empleo de la gammagrafía ósea han pasado por diferentes intentos, unos más exitosos que otros. En los primeros estudios sólo se detectaba el tumor primario y la mayor o menor extensión al hueso contiguo.<sup>28</sup> Al mejorarse las instrumentaciones y los radiofármacos se posibilitó la detección de la extensión tumoral intraósea y de las metástasis a nivel óseo.<sup>29</sup> La introducción de nuevos radionúclidos y nuevas formas radiofarmacéuticas abrió las esperanzas de poder discernir entre tumor maligno y lesiones benignas o pseudotumorales del esqueleto, largo camino que pasó desde la utilización del citrato de galio (<sup>67</sup>Ga),<sup>22,30,31</sup> el talio (<sup>201</sup>Tl),<sup>32,33</sup> el hexakis (<sup>99m</sup>Tc-MIBI),<sup>3,8,15,16,25,34</sup> hasta los actuales estudios experimentales con anticuerpos monoclonales.<sup>35,36</sup>

El galio-67, "muy popular", pero con varias desventajas físicas, necesita un largo período de espera después de su inyección para adquirir las imágenes; su excreción es intestinal, lo que aumenta la permanencia en el organismo; ejerce un efecto supresivo sobre la quimioterapia antitumoral, por lo que hay que esperar al menos 4 semanas después

de una quimioterapia para su administración; se acumula en los sitios de inflamación/infección, por unión a leucocitos y microorganismos y por tanto no es tumor - específico; su fijación en el tumor está influenciada por los tratamientos con esteroides, quimioterapia y radioterapia.<sup>8,15,25,30,31</sup>

El <sup>201</sup>Talio, radionúclido inicialmente utilizado en estudios cardiológicos, centra su empleo efectivo en la detección tumoral, en la posibilidad de diferenciación entre tumor residual y recidiva local de la necrosis y la fibrosis cicatrizal. Se puede administrar hasta 370 MBq de actividad, lo que posibilita, a pesar de su baja energía, la obtención de imágenes de buena calidad y la realización de SPECT, pero con mayor dispersión que los compuestos marcados con <sup>99m</sup>Tc. El tiempo óptimo de imágenes se sitúa entre 20 y 60 min, con la posibilidad de realizar imágenes tardías a las 2-3 h, en algunos casos.<sup>14,15,25,32,33</sup>

El hexakis (<sup>99m</sup>Tc-MIBI) fármaco del grupo de los isonitrilos, es una alternativa real al <sup>201</sup>Tl en imagen tumoral. Sus ventajas físicas son claras: energía de 140 keV, más adecuada para la imagen; menor radiación para el paciente, lo que permite inyectar actividades del orden de 740-920 MBq y mejorar la calidad de la imagen; se pueden obtener imágenes tempranas y tardías y realizar SPECT. En patología tumoral sus primeros usos fueron para diferenciar necrosis y fibrosis frente a recidiva y tumor residual, campo que se ha ampliado al diagnóstico del tumor primario, a la diferenciación entre benignidad y malignidad y a la valoración de la respuesta al tratamiento quimioterapéutico.<sup>3,8,15,16,25,34,37</sup>

El MIBI basa su mecanismo de acción en la acumulación dentro de las mitocondrias y del citoplasma celular, sobre la base de los potenciales eléctricos generados a través de las membranas. Los tumores malignos mantienen elevados (más negativos) los potenciales transmembrana mitocondrial y plasmática, secundarios al incremento de los requerimientos metabólicos; de ahí la mayor acumulación del MIBI en ellos.<sup>38,39</sup> Además, se ha demostrado que el bloqueo metabólico deprime la captación celular del MIBI.<sup>40</sup>

La captación del MIBI en las lesiones de naturaleza maligna se debe a modificaciones del punto isoelectrónico de las membranas celulares y mitocondriales tumorales (se hace más negativo), secundario al incremento de los requerimientos metabólicos.<sup>8,25,37,38,40,41</sup> La media de la relación L/S, al emplear MIBI, en los tumores malignos fue muy variable, rango entre 2,06 y 12,21; factores como la

cambiante irrigación sanguínea de un tipo de tumor a otro, las demandas metabólicas tumorales y la presencia de necrosis intratumoral influyen en esta variabilidad.

*Caner*<sup>8</sup> visualizó el 85,7 % de las lesiones tumorales malignas al utilizar el MIBI, no captaron, fundamentalmente los sarcomas de Ewing; mientras que en las lesiones benignas no captaban el 64,5 %. Pero su casuística incluía no sólo lesiones tumorales, sino también lesiones traumáticas recientes, osteomielitis agudas y crónicas, pies de diabéticos y atrofia ósea de Sudeck, las cuales no cumplen los criterios de inclusión de nuestro trabajo (más específico); de excluir de su casuística todos los casos no tumorales, entonces resultaría que sólo captaron 2 quistes óseos aneurismáticos.

*Pérez Páramo* en 2 investigaciones<sup>27,41</sup> planteó que el MDP es inespecífico en el establecimiento de la naturaleza maligna de una lesión tumoral ósea; mientras que al emplear MIBI, 23 de los 26 pacientes con lesiones benignas y pseudotumorales no captaban y captaron 33 de las lesiones malignas. Por tanto al igual que *Sutte*,<sup>3</sup> *Caner*<sup>8</sup> *Nadel*,<sup>15</sup> *Torres Avisbal*,<sup>25</sup> *Pérez Páramo*,<sup>27,41</sup> *Aktolun*<sup>34,42</sup> y *Desai*,<sup>37</sup> demostramos la utilidad del MIBI en la diferenciación entre procesos tumorales malignos y benignos.

Mientras que en el miocardio la captación del MIBI es constante durante la primera hora, en las lesiones tumorales su captación es tiempo dependiente: aumenta muy rápido en los primeros 30 min para luego estabilizarse alrededor de las 2 h.<sup>6</sup> El índice L/S aumenta desde las imágenes precoces a las tardías en los procesos malignos y disminuye en los benignos,<sup>25</sup> hecho comprobado por nosotros, pues las lesiones benignas y pseudotumorales que captaron, disminuyeron su intensidad a las 2 h. Por tanto, un índice alto es probablemente maligno y un índice bajo, probablemente benigno.

En nuestro estudio se obtuvo –para la determinación de la naturaleza maligna– una sensibilidad de 100,0 % y una especificidad de 89,5 % al emplear el MIBI. *Pérez Páramo*<sup>27</sup> obtuvo una sensibilidad del 76 % y una especificidad del 88 %; en tanto *Torres Avisbal*<sup>25</sup> plantea sensibilidad y especificidad entre 80-90 % y *Nadel*<sup>15</sup> entre 88-100 %. La exactitud diagnóstica en nuestro estudio ascendió al 94,7 %.

Los tumores viables captan MIBI, en tanto éste no se aprecia en los tejidos necróticos;<sup>16,42,43</sup> pues su biodistribución depende no sólo del flujo sanguíneo regional sino del metabolismo zonal,<sup>8,40</sup> debido a su acumulación en el citoplasma celular y

en el interior de las mitocondrias,<sup>8,38,40,44</sup> lo que fue comprobado por *Desai*<sup>37</sup> al administrar rotenona e iodoacetato -inhibidores del metabolismo celular.

El <sup>99m</sup>Tc-MIBI se incorpora al tejido metabólicamente activo y es retenido en el interior de las mitocondrias, debido a que es un catión, la atracción por el tejido neoplásico cargado negativamente contribuye a su acumulación.<sup>45</sup> Por tanto la captación del <sup>99m</sup>Tc-MIBI refleja las propiedades funcionales, en contraste con los hallazgos morfológicos de las otras modalidades imagenológicas.<sup>45</sup> Actualmente se plantea que elevados niveles de expresión de p-glicoproteína (Pgp), la cual es codificada por los genes de resistencia a múltiples drogas (MDR), disminuye la captación del <sup>99m</sup>Tc-MIBI en animales y líneas celulares humanas.<sup>45-51</sup> Por tanto, es postulable la no captación del <sup>99m</sup>Tc-MIBI por los tumores resistentes al tratamiento quimio-radioterapéutico.

El MDP sólo se fija en el hueso, en dependencia del flujo sanguíneo, por lo que no es posible detectar localizaciones metastásicas extraesqueléticas; mientras que con la utilización del MIBI se pueden detectar el tumor primario y sus metástasis pulmonares y mediastinales.<sup>37</sup> *Caner*<sup>8</sup> detectó 4 depósitos metastásicos: 3 al pulmón y 1 en ganglios linfáticos y *Desai*<sup>37</sup> detectó una metástasis ósea en rodillas.

Se confirmaron por Anatomía Patológica la totalidad de las metástasis a huesos, partes blandas peritumorales y ganglios linfáticos; por radiografía y TAC 2 de las lesiones pulmonares. En el resto de los pacientes no se detectaron metástasis por los medios empleados.

## Conclusiones

1. Es posible la diferenciación entre procesos tumorales benignos y malignos al emplear la gammagrafía ósea con <sup>99m</sup>Tc-MIBI.
2. No es común que los procesos benignos capten MIBI.
3. Al emplear el MIBI, índices L/S elevados son indicativos de malignidad, mientras que bajos indican benignidad.
4. La elevación del índice L/S de las imágenes precoces a las tardías en los procesos malignos y su descenso en los benignos es un hecho casi constante al emplear MIBI.
5. La gammagrafía ósea con MDP es menos sensible que la realizada con MIBI en la determinación de la viabilidad tumoral.

6. La gammagrafía con MIBI es capaz de detectar metástasis ósea a partes blandas peritumorales, a ganglios linfáticos y a pulmón.
7. Aunque el *survey* óseo gammagráfico con MDP constituye la "Regla de Oro" para el diagnóstico y seguimiento por gammagrafía de los pacientes oncológicos, recomendamos la utilización del MIBI debido a la información adicional que con su uso se obtiene: tumor primario, viabilidad, recidivas, metástasis y respuesta al tratamiento.

## Summary

A prospective study of 38 patients with tumorlike lesions of the skeleton (19 malignant tumors, 19 benign tumors and pseudotumorlike lesions) was conducted. These patients underwent Tc-MDP and Tc-MIBI scintigraphy at the Department of Nuclear Medicine of the "Frank País" International Scientific Orthopedic Complex between May, 1996, and April, 1997 (including both). The visibility of the lesions and the presence of intratumorlike necrosis and of metastasis were determined. The injured area/sound contralateral area (I/S) relation was calculated. By using <sup>99m</sup>Tc-MIBI it was possible to visualize all the malignant lesions and only 2 of the benign and pseudotumorlike lesions. 7 intratumorlike necrosis and 9 patients with metastasis were detected. A sensitivity of 100%, a specificity of 89.5% and a diagnostic accuracy of 94.7% were obtained. It was concluded that <sup>99m</sup>Tc-MIBI is a radiopharmaceutical useful in the study of bone tumors.

**Subject headings:** BONE NEOPLASMS/diagnosis; BONE NEOPLASMS/radionuclide imaging; RADIOPHARMACEUTICALS/diagnostic use.

## Résumé

On montre une étude prospective de 38 patients, ayant des lésions tumorales osseuses (19 tumeurs malignes et 19 tumeurs bénignes, et des lésions pseudo-tumorales), auxquels on a pratiqué des gammagraphies en employant <sup>99m</sup>Tc-MDP et <sup>99m</sup>Tc-MIBI, entre les mois de mai 1996 et avril 1997 (tous les deux mois), dans le Département de Médecine nucléaire du Complexe scientifique orthopédique international "Frank País". On a constaté la visibilité des lésions, la présence de nécrose intratumorale et de métastase, et on a calculé la relation aire lésée/aire controlatérale saine (L/S). En employant le <sup>99m</sup>Tc-MIBI, toutes les lésions malignes et seulement 2 bénignes et pseudo-tumorales ont été relevées; sept nécroses intratumorales et neuf métastases ont été détectées. Une sensibilité de 100 %, une spécificité de 89,5 % et une exactitude diagnostique de 94,7 % ont été obtenues. On conclut donc que le <sup>99m</sup>Tc-MIBI est un radioélément utile dans l'étude des tumeurs osseuses.

**Mots clés:** NEOPLASMES OSSEUX/diagnostic; NEOPLASMES OSSEUX/scintigraphie; RADIOELEMENTS/usage diagnostique.

## Referencias bibliográficas

1. Watson SWH, Teates CD. Quantitative myocardial imaging with Tc-99m-MIBI. Comparison with Tl-201. *J Nucl Med* 1987;28:653.
2. Baillet GY, Mena IG, Kuperus JH. Simultaneous technetium-99m-MIBI angiography and myocardial perfusion imaging. *J Nucl Med* 1989;30:38-44.
3. Sutter CW, Stadalnik RC. Noncardiac uptake of Technetium-99m Sestamibi: an updated gamut *Semin Nucl Med* 1996;26:135-40.
4. Hassan IM, Sahweil A, Constantinides C. Uptake and kinetics of Tc-99m Hexakis 2-Methoxy isobutil isonitrile in benign and malignant lesions in the lung. *Clin Nucl Med* 1989;14:333-40.
5. Müller SP, Reiner C, Paas M. Tc-99m-MIBI and Tl-201 uptake in bronchial carcinoma. *J Nucl Med* 1989;30:845.
6. Müller ST, Guth-Tougelides B, Creutzig H. Imaging of malignant tumors with Tc-99m-MIBI SEPCT. *J Nucl Med* 1987;28:562.
7. O'Tuama LA, Packard AB, Treves ST. SPECT imaging of pediatric brain tumors with hexakis (methoxyisobutylisonitrile) Technetium (I). *J Nucl Med* 1990;31:2040-1.
8. Caner B, Kitapci M, Unlü M, Erbenli G, Calikoglu T, Gögüs T, et al. Technetium-99m-MIBI uptake in benign and malignant bone lesions: a comparative study with Technetium-99m-MDP. *J Nucl Med* 1992;33:319-24.
9. Chenn CC, Holder LE, Scovill WA, Tehan AM, Gann DS. Comparison of parathyroid imaging with Technetium-99m Pertechnetate/Sestamibi subtraction, double - phase Technetium - 99 m - Sestamibi and Technetium - 99m - Sestamibi SEPCT. *J Nucl Med* 1997;38:834-9.
10. Blanco I, Carril JM, Banzo I, Quirce R, Gutiérrez C, Uriarte I et al. Estudio del hiperparatiroidismo primario mediante gammagrafía en dos fases con 99mTc - MIBI: Detección preoperatoria de las glándulas patológicas. *Rev Esp Med Nuclear* 1998;17:8-14.
11. Kao CH, Wang SJ, Yeh SH. Tc - 99m MIBI uptake in breast carcinoma and axillary lymph node metastases. *Clin Nucl Med* 1994;19:898-900.
12. Stowasser G, Pernegger C, Brinninger G. Evaluation of Tc - 99m Sestamibi (MIBI) in patients with suspected breast cancer in comparison with Tl 201. *J Nucl Med* 1994;35:231.
13. Serrano J, Verdú J, Martínez A, Antón A, Caballero O. Osteopatía metabólica hiperparatiroidea reversible, secundaria a carcinoma de paratiroides. *Rev Esp Med Nucl* 1998;17:35-9.
14. Ramanna L, Waxman A, Binney G. Thallium - 201 scintigraphy in bone sarcoma: comparison with Gallium - 67 and Technetium - MDP in the evaluation of chemotherapeutic response. *J Nucl Med* 1990;31:567-72.
15. Nadel HR. Where are we with nuclear medicine in pediatrics? *Eur J Nucl Med* 1995;22:1433-51.
16. Crane P, Laliberté R, Hemingway S, Thooleu M, Orlandi C. Effect of mitochondrial viability and metabolism on technetium - 99m- sestamibi myocardial retention. *Eur J Nucl Med* 1993;20:20-5.
17. Schajowicz F. tumores y lesiones pseudotumorales de huesos y articulaciones. buenos Aires: Panamericana, 1982;422-30.
18. Kaelin AJ, Mc Ewen GD. Unicameral bone cysts: natural history and the risk of fracture. *Int Ortop* 1989;13:275-82.
19. Gitelis S, Wilkins R, Conrad EU. Benign bone tumors. *J Bone Joint Surg Am* 1995;77-A:1756-82.
20. Campanacci M, Capanna R, Picci P. Unicameral and Aneurysmal bone cysts. *Clin Orthop* 1986;204:25-6.
21. Körholz D, Wirtz I, Vosberg H, Rütger W, Jürgens H, Göbel U. The role of bone scintigraphy in the follow-up of osteogenic sarcoma. *Eur J Cancer* 1996;32-A:461-4.
22. Simon MA, Kirchner PT. Scintigraphy evaluation of primary bone tumors. *J Bone Joint Surg Am* 1980;62-A:758-64.
23. Herranz García - Romero R, Pons Pons F, Río Barquero L del. Exploraciones isotópicas del sistema musculoesquelético. En: Domenech Torné FM, Setoain Quinquer J. *Imágenes en Medicina Nuclear: diagnóstico morfológico y funcional*. Madrid: IDEPSA, 1990:126-53.
24. Gómez Embuena A. Exploraciones osteomusculares con isótopos radioactivos. En: *Manual de radiología clínica*. Barcelona: Mosby/Doymaz, 1995:265-87.
25. Torres Avisbal M, Rebollo Aguirre AC, Vallejo Casas JA. Gammagrafía metabólica no inmunológica en la detección tumoral. *Rev Esp Med Nuclear* 1995;14:101-5.
26. Brown ML, Collier BD, Fogelman I. Bone scintigraphy: Part 1: oncology and infection. *J Nucl Med* 1993;34:2236-40.
27. Pérez Páramo M, Tabuenca MJ, Ramos J, Mulero J, Andreu JL, Sanjuán C, et al. Role of methoxyisobutylisonitrile 99mTc bone scan in establishing malignant nature of tumor-like lesions. *Eur J Nucl Med* 1994;21:857.
28. Enneking WF, Kagan A. "Skip" metastases in Osteosarcoma. *Cancer* 1975;36:2192.205.
29. Goldman AB, Becker MH, Braunstein P, Frances KC, Genieser NB, Firooznia H. Bone Scanning-osteogenic sarcoma: correlation with surgical pathology. *Am J Roentgenol* 1975;124:83-90.
30. Cogswell A, Howman - Giles R, Bergin M. Bone and gallium scintigraphy in children with rhabdomyosarcoma: a 10 years review. *Med Pediatr Oncol* 1994;22:15-21.
31. Rossleigh MA, Murray IP, Mackey DW, Bargwanna KA, Najanar VV. Pediatric solid tumors: evaluation by Gallium - 67 SEPCT studies. *J Nucl Med* 1990;31:168-72.
32. Nadel HR. Thallium - 201 for oncological imaging in children. *Semin Nucl Med* 1992;33:319-24.
33. Wall H van der, Murray IPC, Huckstep RL, Philips RL. The role of Thallium scintigraphy in excluding malignancy in bone. *Clin Nucl Med* 1993;18:551-7.
34. Aktolun C, Bayhan H, Kir M. Clinical experience with <sup>99m</sup>Tc MIBI imaging in patients with malignant tumors; preliminary results and comparison with Tl-201. *Clin Nucl Med* 1992;17:171-6.
35. Hoefnagel CA, Kapueu O, Kramer J de, Dongen A van, Voute PA. radioimmunoscintigraphy using [<sup>111</sup>In] antimyosin Fab fragments for diagnosis and follow-up of rhabdomyosarcoma. *Eur J Cancer* 1993;29-A:2096-100.
36. Kelly KM, Beverley PC, Chu AC, Davenport V, Gordon I, Smith M, et al. Successful in vivo immunolocalization of Langerhans cell histiocytosis with use of a monoclonal antibody NA 1/34. *J Pediatr* 1994;125:717-22.
37. Desai SP, Yuille DL. Visualization of a recurrent carcinoid tumor and an occult distant metastasis by technetium - 99m - Sestamibi. *J Nucl Med* 1993;34:1748-51.
38. Chiu M, Kronauge JF, Piwnica-Worms D. Effect of mitochondrial and plasma membrane potentials on accumulation of hexakis (2 Methoxy-isobutylisonitrile) technetium (I) in cultured mouse fibroblasts. *J Nucl Med* 1990;31:1646-53.
39. Jones AG, Abrams MJ, Davidson A. Biological studies of A captions new class of technetium complexes; the hexakis (alkylisonitrile) technetium. *J Nucl Med Biol* 1984;11:225-34.
40. Piwnica-Worms D, Kronauge JF, Delmon L. Effect of metabolic inhibition on technetium - 99m - MIBI Kinetics in cultured Chick myocardial cells. *J Nucl Med* 1990;31:464-72.

41. Pérez Páramo M, Ortiz Mouliá J, Sanjuán Robles C, Ramos Sanz J, Tabuena Mateo MJ, Marañón González G, *et al.* Utilidad clínica de los isonitrosos - 99mTc en patología tumoral ósea. *Rev Esp Med Nucl* 1992;11 (Supl I):42-3.
42. Aktolun C, Bayhan H, Pabuccu Y, Bilgie H, Acar H, Koylu R. Assessment of tumor necrosis with Tc-99m Sestamibi. *Eur J Nucl Med* 1994;21:863.
43. Taki J, Sumiya H, Tsuchiya H, Tomita K, Nonomura A, Tonami N, *et al.* Technetium - 99m -MIBI scintigraphy in evaluation of bone and soft tissue tumors: a within - subject comparison with Thallium - 201. *J Nucl Med* 1994;35:298.
44. Delmon-Moingeon LI, Piwnica-Worms D, Abbleele AD van den. Uptake of cation hexakis (2-methoxyisobutylisonitrile) technetium-99m by human carcinoma cell lines in vitro. *Cancer Res* 1990;50:2198-202.
45. Taki J, Sumiya H, Tsuchiya H, Tomita K, Nonomura A, Tonami N. Evaluating benign and malignant bone and soft-tissue lesions with technetium -99m-MIBI scintigraphy. *J Nucl Med* 1997;38:501-6.
46. Söderlund V, Larsson SA, Bauer HCF, Brosjö O, Larsson O, Jacobsson H. Use of <sup>99m</sup>Tc-MIBI scintigraphy in the evaluation of the response of osteosarcoma to chemotherapy. *Eur J Nucl Med* 1997;24:511-5.
47. Piwnica - Worms D, Chiu ML, Budding M, Kronauge JF, Kramer RA, Croop JM. Functional imaging of multidrug - resistant P-glycoprotein with an organotechnetium complex. *Cancer Res* 1993;53:977-84.
48. Rao VV, Chiu ML, Kronauge JF, Piwnica-Worms D. Expression of recombinant human multidrug resistance P-glycoprotein in insect cells confers decreased accumulation of technetium -99m-sestamibi. *J Nucl Med* 1994;35: 510-5.
49. Cordobes MD, Starzec A, Delmon-Moingeon L. Technetium-99m-uptake by human benign and malignant breast tumor cells: correlation with MDR gene expression. *J Nucl Med* 1996;37:286-9.
50. Kabasakal L, Özker K, Hayward M. Technetium-99m-sestamibi uptake in human breast carcinoma cell lines displaying glutathione-associated drug resistance. *Eur J Nucl Med* 1996;23:568-70.
51. Mariani G. Unexpected keys in cell biochemistry imaging: some lessons from technetium-99-sestamibi. *J Nucl Med* 1996;37:536-8.

Recibido: 26 de abril de 1999. Aprobado: 24 de junio de 1999.

**Dr. Luis Oscar Marrero Riverón.** Complejo Científico Ortopédico Internacional "Frank País". Avenida 51 No. 19603, entre 196 y 202. La Lisa, Ciudad de La Habana, Cuba.