

## ISÓTOPOS RADIOATIVOS E TUMORES INTRA-OCULARES (\*)

SÉRGIO L. CUNHA (São Paulo) (\*\*)

O interesse pelo uso de isótopos radioativos em medicina, com finalidade diagnóstica, surgiu após os trabalhos iniciais de MARSHAK em 1940. Estes trabalhos demonstraram, que a tomada de fósforo pelas células não se verifica por um processo de difusão simples, porém através de um metabolismo químico ativo; quanto maior a atividade metabólica em um determinado tecido maior a concentração de fósforo no mesmo.

JONES e col. em 1940 injetando P32 em camundongos com linfomas, linfosarcomas e carcinoma mamário induzidos experimentalmente, encontraram maior concentração do material radioativo nos tecidos tumorais em comparação com os tecidos normais.

KENNY em 1941, partindo do princípio elaborado por MARSHAK e também do fato conhecido de que nos tecidos tumorais existe maior atividade metabólica local, utilizou pela primeira vez no homem o P32 em casos de sarcomas osteogênicos. Encontrou nestes pacientes uma concentração celular do isótopo radioativo, 12 vezes maior nas células tumorais do que nas células normais.

MARINELLI em 1942, verificou, utilizando o mesmo isótopo radioativo que nos melanomas malignos cutâneos havia uma concentração de P32, sete vezes maior daquela observada na pele normal.

Em 1945, FORSSBERG e JACOBSON estudando em coelhos previamente enxertados com tecidos neoplásicos vários, verificaram um acúmulo maior de P32 nestes tecidos normais.

LOW-BEER em 1946 apresenta resultados satisfatórios no diagnóstico diferencial dos tumores da mama com o uso de P32.

MOORE, WOOLSEY-THOMA utilizando a diiodofluoresceina (fluoresceina a qual se incorpora o I131), também obtiveram resultados convincentes nos tumores cerebrais.

Em 1949, SELVERSTONE também utilizou o P32 para o diagnóstico diferencial dos tumores cerebrais obtendo resultados semelhantes.

Após êste trabalho, DUNPHY e SELVERSTONE apresentam a primeira tentativa de aplicação em Oftalmologia dêste importante método semiológico. Neste trabalho fêz-se apenas um estudo in vitro no qual os

(\*) Tema Oficial do XIV Congresso Brasileiro de Oftalmologia: Recentes Progressos na Propedêutica Oftalmológica.

(\*\*) Professor Assistente e Livre Docente da Clínica Oftalmológica da F.M.U.S.P. (Serviço do Prof. Paulo Braga de Magalhães).

olhos enucleados de pacientes portadores de tumores intra-oculares e aos quais se havia administrado previamente o P32 por via endovenosa, eram submetidos a contadores especiais para detecção do isótopo radioativo. Foi verificado um acúmulo preferencial do material radioativo nas áreas ocupadas pelos tumores.

Em 1952, THOMAS e col. baseados nos trabalhos anteriores relacionados aos tumores cerebrais e tendo em vista as grandes semelhanças embriológicas e histológicas entre o Sistema nervoso central e Olho, apresentaram as primeiras verificações, agora com finalidade diagnóstica prévia, dos tumores intra-oculares.

Estes autores selecionaram para seu estudo o P32. Este isótopo apresenta grandes vantagens relacionadas principalmente a seu emprêgo em Oftalmologia: 1) Emissor puro de radiação beta que apresenta pequena penetração (máxima de 7 mm, porém em média de 2-3 mm). Esta qualidade facilita a detecção dos tumores intra-oculares que se localizam em geral próximo à superfície escleral; 2) Relativamente inócuo na dosagem apropriada, sendo inclusive utilizado com finalidade terapêutica na policitemia vera; 3) Apresenta vida média relativamente curta, 14,3 dias, o que permite um adequado preparo e utilização do isótopo nas investigações clínicas. Ao mesmo tempo o fósforo radioativo é escretado rapidamente pelo sistema renal, aproximadamente 20% nas primeira 24 hs., o que contribue para aumentar ainda mais sua segurança na investigação clínica.

THOMAS e col. estabeleceram igualmente a dose média de P32 que deve ser administrada a um paciente adulto, como de 500 microcuries de material radioativo dissolvidos em solução isotônica de ClNa. Esta solução é injetada por via endovenosa; esta dose está muito abaixo daquela que originaria lesões orgânicas e equivale aproximadamente à dose total de irradiação recebida por pacientes na maioria das técnicas utilizadas em radiodiagnóstico. Meia hora após a injeção do isótopo o paciente é submetido a contagens várias sempre comparadas com áreas simétricas do olho contralateral. Estas contagens eram repetidas decorridas 1 e 1 ½ horas da introdução do P32. Sua casuística contém oito casos dos quais 5 tumores que forneceram resultados positivos. Houve um resultado falso-positivo, em que a concentração percentual de P32 foi maior que a de controle em um olho com cisto benigno de corpo ciliar associado a intensa reação inflamatória (endoftalmite).

Em 1954, DUNPHY e col. voltam a apresentar novos casos de tumores intra-oculares, agora com contagens do material radioativo acumulado nas áreas suspeitas, antes da intervenção cirúrgica. As doses administradas de P32 variaram de 76 a 1720 microcuries, sendo as menores utilizadas em crianças portadoras de retinoblastoma. Em todos os casos cuja situação da área suspeita era acessível ao contador, foram obtidos resultados positivos. Nos tumores muito posteriores e inacessíveis aos GEIGER-MUELLER, resultados positivos também foram encontrados, porém sómente após a enucleação(contagem in vitro).

EISENBERG e col. em 1954 apresentam os primeiros resultados em olhos normais numa tentativa para padronizar as variações obtidas em olhos sem patologia neoplásica o que forneceria uma medida padrão para posterior comparação com os tumores intra-oculares. Após o estudo de 58 olhos normais ou portadores de lesões não tumorais concluem que uma diferença percentual de 30% pode ser considerada como diagnóstica para malignidade. Suas fórmulas para rápido cálculo  $\frac{Hn - X}{X}$  e  $\frac{Hp - X}{X}$  em que Hn e

Hp são as contagens máximas obtidas nas áreas normais e patológicas e X a média aritmética das contagens normais, permitem ao examinador uma verificação de seus resultados.

Em 1954, BETTMAN e col. apresentam críticas ao método recém-introduzido na prática oftalmológica. Mostraram que a maior quantidade de P32 absorvida, acumula-se no tracto uveal e nos músculos extra-oculares. Algumas causas de êrro podem ser introduzidas como: 1) Colocação obliqua do contador GEIGER, com contagem maior do que aquela emitida pela área suspeita; 2) Localização do contador sobre um músculo reto e 3) Localização do contador em áreas com vascularização aumentada secundariamente.

Dêste trabalho resultaram as proposições de que os contadores devem ser colocados nos quadrantes oculares entre os músculos assim como processos inflamatórios com hiperemia localizada deveriam ser clinicamente reconhecidos antes da aplicação dêste método propedêutico. Em outro trabalho publicado no mesmo ano os AA. verificando maior permanência do material radioativo nos tecidos tumorais, introduziram as contagens de 6, 24 e 48 hs. sendo esta última posteriormente abandonada pela queda acentuada da concentração de P32 neste período de tempo. Concluem apresentando como evidência diagnóstica de malignidade, um aumento de 30% em relação a áreas simétricas normais após uma hora e uma contagem absoluta maior que a primeira no final das 24 hs. Resultados inconcludentes foram obtidos em pacientes com olhos únicos, com lesões presentes em ambos os olhos ou com lesões muito posteriores e inacessíveis aos contadores; outros resultados pouco satisfatórios foram obtidos em tumores com pequena atividade metabólica (leiomioma da íris).

Em 1955, PALIN e TUDWAY preconizam a administração do material radioativo por via oral na dose de 500 a 1000 microcuries iniciando as contagens 24 hs. após a ingestão do isótopo. Esta via já havia sido utilizada anteriormente por ROSWITT e col. no diagnóstico diferencial de tumores malignos do testículo. A técnica utilizada por PALIN e TUDWAY difere das anteriores sendo que as contagens são feitas ao nível da ora serrata para verificação do maior acúmulo do P32 e neste meridiano são feitas contagens a várias distâncias do limbo para detectar exatamente o local da área suspeita. O teste é considerado positivo para malignidade quando há diferença de mais 40% em relação a áreas simétricas normais.

Em 1956 OWENS e col. fazem uma revisão completa da literatura acentuando que existe concordância entre os vários pesquisadores quanto ao valor em Oftalmologia do teste com o P32. Resultados positivos são obtidos quando a lesão suspeita está localizada em áreas acessíveis aos contadores. A contagem realizada uma hora após a administração do isótopo parece não oferecer resultados verdadeiros, medindo apenas a quantidade de P32 na circulação enquanto que os obtidos após 24 e 48 hs. realmente seriam o reflexo da retenção pelos tecidos tumorais do material radioativo. Nos pacientes monoculares preconizam como áreas comparativas, o lobo da orelha e lábio superior, que no entanto precisam ter seus valores médios de absorção do P32 padronizados.

SHAPIRO em 1957 propõe o uso de novos contadores para lesões situadas posteriamente ao equador. Estes contadores especiais seriam introduzidos após a abertura da conjuntiva e da cápsula de TENON até o local mais próximo da área suspeita onde seriam realizadas as contagens; a localização mais precisa da extremidade do contador pode ser auxiliada pelo uso de oftalmoscópio. Igualmente observa que o uso de P32 no diagnóstico diferencial dos tumores dos anexos oculares tem importância pequena pela facilidade com que são obtidas biópsias para exame anátomopatológico destas lesões.

O'ROURKE e col. em 1957 apresentam as limitações fundamentais a esse método semiológico nas seguintes bases: o valor e a importância do teste com P32 repousa nos princípios que passamos a enumerar: 1) Suficiente P32 penetra no globo ocular para assegurar contagens acuradas. Ora, o acúmulo de P32 nos tecidos tumorais é apenas de 10 a 13 vezes maior que nos normais adjacentes o que não ocorre com o teste do I131 para tumores da tireoide no qual a concentração do isótopo é de 1.000 a 10.000 vezes maior nas células tumorais. 2) Os tecidos extra-oculares não atraem suficiente P32 o que obscureceria as emissões provenientes dos tecidos intra-oculares. Isto não é verdade, pois grande parte do material radioativo absorvido localiza-se nas grandes massas musculares dos músculos retos e oblíquos. 3) A absorção escleral não retarda suficientemente a emissão do P32 da úvea para o contador. Verificou-se experimentalmente que a esclera absorve 2/3 das emissões do tumor o que falsearia grandemente a contagem da primeira hora. 4) A diferença natural de absorção do P32 por órgãos pares não excede àquela que ocorre entre o olho normal e o portador de neoplasia intra-ocular. 5) Os processos inflamatórios oculares causam aumento de absorção de P32, porém em grau menor do que o observado nas neoplasias intra-oculares. Experimentalmente provocaram acentuadas reações inflamatórias em coelhos, por injeção de terebentina na câmara anterior e no espaço sub-conjuntival não tendo observado concomitante aumento da absorção do isótopo nestes olhos. Demonstram assim que todos os princípios elaborados para a indicação fundamental d'estes teste em Oftalmologia não foram provados substancialmente, o que faz colocar êste exame em posição duvidosa quanto à exatidão de seus resultados. Estudos posteriores precisam ser realizados para melhor padronização d'este método semiológico.

THOMAS e col. em 1959 apresentam novas evidências favoráveis à validade do teste com o P32 em Oftalmologia. Em tumores transplantados experimentalmente para a câmara anterior de coelhos, confirmaram a maior concentração do isótopo em comparação com áreas simétricas normais. O aumento da vascularização, consequência de processos inflamatórios, sómente apresentaria concentração relativa maior de P32 nos primeiros 20 minutos que se seguem à administração do mesmo, caindo a níveis normais após êsse período de tempo.

CARMICHAEL e LEOPOLD em 1960, após estudo de 200 casos confirmam um resultado satisfatório com o P32 em propedêutica oftalmológica. Contraindicam seu emprêgo após a cirurgia ocular, devendo decorrer pelo menos 6 semanas para que possa ser utilizado com confiança nos resultados. Igualmente contraindicado, o uso dêste método propedêutico em mulheres grávidas e em crianças pela grande predileção dos isótopos radioativos para tecidos embrionários. Já havia sido observado anteriormente por DUNPHY e col. que os resultados obtidos em retinoblastoma são precários.

SFORZOLINI e col. em 1962 apresentam nova técnica para medida da radiação emitida por tumores posteriormente localizados e inacessíveis aos contadores comuns. Estes seriam introduzidos por incisão cirúrgica até o local mais próximo da área suspeita sendo o paciente mantido em hipotensão arterial controlada (máxima de 80 mmHg.) a fim de evitar sangramento que poderia falsear os resultados.

SOLOMON e col. em 1962 baseados em resultado dessatrosso com o P32 em um caso clínico, propõem-se a estudar seu valor no período que se segue a uma intervenção ocular. Tratava-se de um paciente submetido a cirurgia de descolamento da retina porém com suspeita de neoplasia intra-ocular. Nas primeiras 24 hs. que se seguiram à cirurgia iniciaram um estudo com o P32 que forneceu o seguinte resultado: concentrações 100% maiores em relação a áreas distantes do mesmo olho e 200% maiores quando comparadas com o olho contralateral. O globo foi enucleado não tendo sido encontrada neoplasia. Iniciaram um estudo experimental em coelhos que mostrou um aumento da concentração do P32 nos olhos operados em relação aos controles. Este aumento foi considerado como devido à acentuação das atividades mitóticas celulares durante os processos de regeneração e cicatrização. Novas experiências estão em andamento para determinar o período ótimo do pós-operatório em que êste teste pode ser aplicado com resultados mais precisos.

O diagnóstico diferencial entre lesões malignas e benignas intra-oculares sempre apresentou grande problema em Oftalmologia. Da impossibilidade em se obter material de biópsia para exame anátomo-patológico, as decisões têm que ser tomadas em face de cuidadoso exame clínico ao lado da experiência obtida com lesões semelhantes. No entanto, a enucleação de um olho com possível neoplasia é mörmente quando existe ainda boa capacidade funcional do órgão, requer do especialista grande dose de confiança em seu diagnóstico e, posteriormente, de resignação quando o resultado anátomo-patológico não confirma a suspeita tumoral.

ASHTON refere em recente estatística que dos 862 espécimes encaminhados ao Institute of Ophthalmology, Londres, com possível diagnóstico de tumor intra-ocular, 12% não apresentavam lesões malignas podendo por isso ter escapado da enucleação irreversível.

A introdução em Oftalmologia do exame prévio com isótopos radioativos permitiu a obtenção de mais um meio diagnóstico que absolutamente não é perfeito porém pode fornecer mais dados com relação à etiologia de lesões intra-oculares suspeitas.

O elemento radioativo de escolha e mais empregado em todos os estudos anteriormente citados é o P32 em função da pequena penetrabilidade de sua radiação (2-3 mm), de sua distribuição universal nas nucleoproteínas celulares e relativa inocuidade para os pacientes e circunstâncias. Outros radioisótopos emissores de radiação beta poderão ser introduzidos na prática oftalmológica, porém atualmente os resultados mais satisfatórios e comparáveis foram obtidos com o P32.

Na Clínica Oftalmológica da Universidade de São Paulo em conjunto com o Serviço de Radioisótopos da 1.ª Clínica Médica, alguma experiência foi acumulada com relação aos tumores intra-oculares. Os casos não são numerosos em virtude de se utilizar este método semiológico apenas em lesões dificilmente caracterizadas pelo detalhado exame biomicroscópico e oftalmoscópico.

A técnica empregada nestes casos seguiu em geral a preconizada por diversos autores sendo que a de administração do radioisótopos foi a oral na dose de 750 a 1.000 microcuries. As doses usadas por via oral devem ser levemente maiores que aquelas indicadas para injeção endovenosa, pela menor absorção e fixação do elemento radioativo introduzido por boca.

No globo ocular com a lesão suspeita são feitas contagens repetidas no local mais próximo à área suspeita e a seguir número igual de contagens em área imediatamente oposta. A seguir repetem-se as mesmas contagens em áreas simétricas do olho contralateral normal. Uma diferença de mais 30% em relação às áreas suspeitas e normais é considerada positiva para malignidade.

O exame com o P32 não deve ser realizado em crianças assim como no período imediato do pós-operatório pois seus resultados não exprimem dados dignos de confiança.

Concluindo, acreditamos que o teste semiológico com o P32 constitui um auxiliar valioso no diagnóstico diferencial das lesões malignas intra-oculares, porém, deve ser avaliado, mais com um exame coadjuvante e nunca como um substituto do cuidadoso exame oftalmoscópico, biomicroscópico com lentes de contacto e de experiência clínica adquirida que devem sempre prevalecer.

#### B I B L I O G R A F I A

- 1 — BEAUVIEUK, J., BLANQUET, P. et MARAUD, R. — Les radio-isotopes en Ophthalmologie. Arch. d'Ophtal. 13:344-365, 1953.

- 2 — BETTMAN, J. W. & FELLOWS, V. — Radioactive phosphorus as a diagnostic aid in Ophthalmology. *Arch. Ophth.* **51**:171-179, 1954.
- 3 — BETTMAN, J. W. — Radioactive isotopes. *Arch. Ophth.* **59**:821-830, 1958.
- 4 — CARMICHAEL, P. L. & LEOPOLD, I. H. — The radioactive phosphorus in Ophthalmology. *Am. J. Ophth.* **49**:484-488, 1960.
- 5 — DEKKING, H. M. — Die diagnostik maligner tumorem am hinterem Augenpol mittels p32. *Ophthalmologica* **150**:153-156, 1965.
- 6 — DONN, A. & MCTIGUE, J. W. — The radioactive phosphorus uptake test for malignant melanoma of the eye. *Arch. Ophth.* **57**:668-671, 1957.
- 7 — DUNPHY, E. B. & SELVERSTONE, B. — Uptake of radioactive phosphorus by normal and neoplastic tissues. *Am J. Ophth.* **36**:774-776, 1953.
- 8 — DUNPHY, E. B.; DREISLER, K. K.; CADIGAN, J. B. & SWEET, W. — The uptake of radioactive phosphorus by intraocular neoplasms. *Am. J. Ophth.* **37**:45-54, 1954.
- 9 — DUNPHY, E. B. — Radioactives isotopes in Ophthalmology. *Am. J. Ophth.* **43**:857-865, 1957.
- 10 — DUNPHY, E. B.; DOWLING, J. L. & SCOTT, A. — Experience with radioactive phosphorus in tumor detection. *Arch. Ophth.* **57**:485-490, 1957.
- 11 — EISENBERG, I. J.; LEOPOLD, I. H. & SKLAROFF, D. — Use of radioactive phosphorus in detection of intraocular neoplasms. *Arch. Ophth.* **51**:633-641, 1954.
- 12 — EISENBERG, I. J.; TERNER, I. S. & LEOPOLD, I. H. — Use of P32 as an aid in diagnosis of intraocular neoplasms. *Arch. Ophth.* **52**:741-750, 1954.
- 13 — O'ROURKE, J. F.; PATTON, H. & BRADLEY, R. Fundamental limitations of radiophosphorus counting methods used for detection of intraocular neoplasms. *Arch. Ophth.* **57**:730-738, 1957.
- 14 — OWENS, W. C.; KING, H. J. & WELLS, H. S. — Radioactive phosphorus for the detection of intraocular tumors. *Am. J. Ophth.* **41**:507-513, 1956.
- 15 — PALIN, A. & TUDWAY, R. C. — The use of radioactive isotopes in the diagnosis of intraocular malignancy. *Tr. Ophth. Soc. U. Kingdom* **75**:281-299, 1955.
- 16 — SFORZOLINI, G. S.; BARBIERI, L. L. & GRAZIANO, F. M. — Technique per il rilievo della radioattività indotta con P32 nella dianosi dei tumori del segmento posteriori del globo oculare. *Boll. d'Oculist.* **41**:117-128, 1962.
- 17 — SHAPIRO, I. — Radioactive phosphorus in differential diagnosis of ocular tumors. *Arch. Ophth.* **57**:14-17, 1957.

- 18 — SOLOMON, O. D.; MOSES, L. & EIGNER, E. H. — Validity of the radioactive phosphorus uptake test following ocular surgery. *Am. J. Ophth.* **55**:1237-1241, 1963.
- 19 — TERNER, I. S.; LEOPOLD, I. H. & EISENBERG, I. J. — The radioactive phosphorus uptake test in Ophthalmolgy. *Arch. Ophth.* **55**:52-83, 1956.
- 20 — THOMAS, C. I.; KROHMER, J. S. & STORAASLI, J. P. — Detection of intraocular tumors with radioactive phosphorus. *Arch. Ophth.* **47**: 276-286, 1952.
- 21 — THOMAS, C. I.; KROHMER, J. S.; STORAASLI, J. P. & FRIEDELL, H. L. — Detection of intraocular tumors by the use of radioactive phosphorus. *Am. J. Ophth.* **38**:93-100, 1954.
- 22 — THOMAS, C. I.; BOVINGTON, M. S.; MACINTYRE, W. J.; HARRINGTON, H. & STORAALI, J. — Experimental investigation on uptake of radioactive phosphorus in ocular tumors. *Arch. Ophth.* **61**: 464-490, 1959.