

**MÁSTER AVANCES EN RADIOLOGÍA DIAGNÓSTICA Y TERAPÉUTICA Y  
MEDICINA FÍSICA**

**UTILIDAD DEL RASTREO  
CON  $^{123}\text{I}$ -MIBG EN EL  
DIAGNÓSTICO Y  
SEGUIMIENTO DEL  
NEUROBLASTOMA EN  
PACIENTES PEDIÁTRICOS  
RESULTADOS PRELIMINARES**

**Josefa Maria Delgado Moreno  
Facultativo Especialista de Medicina Nuclear**



Tutor: Nicolás Olea Serrano

Septiembre 2014

# ÍNDICE GENERAL

<b>1. INTRODUCCION .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 CONSIDERACIONES GENERALES SOBRE NEUROBLASTOMAS.....</b>	<b>1</b>
1.1.1 EPIDEMIOLOGIA.....	1
1.1.2 SITIOS DE ORIGEN.....	2
1.1.3 PRESENTACION CLINICA.....	2
1.1.4 FACTORES BIOLOGICOS.....	3
1.1.5 ESTADIFICACIÓN CLINICA.....	3
1.1.6 DIAGNOSTICO.....	5
1.1.6.1 GAMMAGRAFÍA CON MIBG.....	7
1.1.6.2 ESTUDIOS DIAGNOSTICOS MORFOLOGICOS.....	11
1.1.6.3 MARCADORES TUMORALES.....	14
<b>2. HIPOTESIS.....</b>	<b>16</b>
<b>3. OBJETIVOS.....</b>	<b>17</b>
<b>4. METODOLOGIA .....</b>	<b>18</b>
4.1 PACIENTES.....	18
4.2 GAMMAGRAFIA CON MIBG.....	19
4.3 TOMOGRAFIA AXIAL COMPUTERIZADA.....	21
4.4 ANATOMIA PATOLOGICA.....	22
4.5 EVOLUCIÓN CLINICA.....	22
4.6 CRITERIOS DE INTERPRETACIÓN DE LOS DATOS.....	22
4.7 ANALISIS ESTADISTICO DE LOS DATOS.....	23
<b>5. RESULTADOS .....</b>	<b>25</b>
<b>6. DISCUSIÓN .....</b>	<b>28</b>
<b>7. CONCLUSIONES.....</b>	<b>30</b>
<b>8. BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>31</b>

## **INDICE DE FIGURAS**

Figura 1. Mecanismo de captación y localización celular de MIBG

Figura 2. Distribución fisiológica de MIBG.

Figura 2. Imágenes de MIBG SPECT/CT

Figura 4. Captación tiroidea por una inadecuada administración del lugol.

Figura 5. Tac con contraste en NB abdominal.

Figura 6. RMN en NB toracoadominal.

Figura 7. RMN en NB mediastínico posterior derecho sin extensión intraespinal.

## **INDICE DE TABLAS**

Tabla 1. Estadiaje Internacional del Neuroblastoma

Tabla 2. Sistema de estadiaje grupo de riesgo Internacional de Neuroblastoma

Tabla 3. Guía Internacional para el diagnóstico y el seguimiento del Neuroblastoma.

Tabla 4. Errores en la interpretación de la gammagrafía con MIBG.

Tabla 5. Datos de pacientes incluidos en el estudio.

Tabla 6. Fármacos que interfieren en la captación de MIBG

Tabla 7..Resumen de datos histológicos incluido el estadio, radiológicos y gammagráficos.

Tabla 8.Pruebas de normalidad.

Tabla9. Tabla de contingencia de MIBG evolutiva y evolución clínica

## ABREVIATURAS Y SIGLAS

**<sup>123</sup>I- MIBG:** Metaiodobencilguanidina marcada con <sup>123</sup>Iodo

**<sup>99m</sup>Tc:** tecnecio-99 metaestable.

**<sup>99m</sup>Tc-MDP:** Metildifosfonato marcado con tecnecio 99

**E:** Especificidad

**ENE:** enolasa neuronal especifica

**Enf:** enfermo

**FN:** Falso Negativo

**FP:** Falso Positivo

**HVA:** Ácido homovalínico

**i.v.:** vía intravenosa.

**IDRFs:** Image Defined Risk Factors

**INRC:** International Neuroblastoma Response Criteria.

**INRGSS:** International Neuroblastoma Risk Group Staging System

**INSS:** International Neuroblastoma Staging System

**Kg:** kilogramo.

**KeV:** Kiloelectronvoltio

**MBq:** megabecquerelio.

**mCi:** milicurio.

**ml:** mililitro

**NB:** Neuroblastoma

**ng:** nanogramo

**P:**probabilidad

**PACS:** picture archiving and communication system

**POG:** Pediatric Oncology Group

**RMN:** Resonancia Magnética Nuclear

**S:** Sensibilidad

**SPECT:** Single photon emission computed tomography

**T:**test

**TAC:** Tomografía Axial Computarizada

**TAMO:** Trasplante autologo médula ósea

**VMA:** Ácido Vanilmandélico

**VN:** verdadero Negativo.

**VP:** Verdadero Positivo.

**VPN:** Valor Predictivo Negativo.

**VPP:** Valor Predictivo Positivo.

**WBMRI:** Whole body magnetic resonance imaging.

# 1. INTRODUCCIÓN

---

## 1.1 CONSIDERACIONES GENERALES SOBRE NEUROBLASTOMAS

El Neuroblastoma (NB) es un tumor maligno derivado de las células embrionarias de la cresta neural del sistema nervioso simpático al igual que sus formas más maduras: el ganglioneuroblastoma y el ganglioneuroma <sup>1</sup>.

### 1.1.1 EPIDEMIOLOGÍA

El Neuroblastoma es el tumor maligno más frecuente en la infancia, representando poco más del 30% de los cánceres infantiles y siendo el cuarto en frecuencia tras la leucemia, tumores del sistema nervioso central y linfoma. Este tumor causa el 15% de las muertes por cáncer en la infancia, lo que explica la naturaleza agresiva y la frecuencia de enfermedad metastásica al diagnóstico.<sup>2,3,4</sup> La mayor parte de las muertes se producen en los dos primeros años tras el diagnóstico<sup>5</sup>.

La edad media en el momento del diagnóstico es 2 años. El 50% de los tumores malignos diagnosticados en el primer mes de vida y un tercio durante el primer año son NB, con un pico de edad de incidencia de 2-3 años. Los NB que ocurren durante el periodo neonatal e incluso prenatal están bien documentados, aunque debido a la regresión espontánea de muchos de ellos o bien a la maduración de lesiones benignas, se escapan al diagnóstico<sup>2,4</sup>. En cuanto a la diferenciación por sexos, son los niños los que presentan con más frecuencia esta patología.

### 1.1.2 SITIOS DE ORIGEN

Este tumor embrionario deriva del sistema nervioso simpático, por lo tanto, la localización del tumor primario se extiende desde la base del cráneo hasta la pelvis, pero la mayoría de los tumores se desarrollan en el retroperitoneo, la glándula suprarrenal (35%), ganglios paraespinales extraadrenales (30-35%) y el mediastino (20%). Otras localizaciones menos comunes son: pelvis (2-3%) y cabeza-cuello (1-5%)<sup>7</sup>.

### 1.1.3 PRESENTACIÓN CLÍNICA

La mayoría de los niños con NB, entre 1 y 5 años de edad, acuden por la presencia de una masa abdominal palpable. Las manifestaciones clínicas del NB pueden ser muy variables, lo que refleja la heterogeneidad biológica del tumor: desde pacientes asintomáticos a pacientes con síntomas derivados del efecto masa del tumor (distensión abdominal, síndromes de compresión medular, etc) o la presencia de metástasis (protrusión ocular, dolores óseos, etc). Otros síntomas como artritis, neumonías de repetición o anemia tampoco son infrecuentes. Un pequeño número de pacientes (< 2 %) presentan síndromes paraneoplásicos (diarrea acuosa, opsomioclonias, síndrome atáxico, ictericia, fiebre, etc).

En la exploración clínica, el hallazgo más habitual en un niño con NB<sup>2,4,8</sup> :

- Masa abdominal (>50%)
- Hipertensión asociada al sistema renina angiotensina (por la compresión de la arteria renal).
- Disfunción intestinal o vesical (en masas pélvicas).
- Disnea (en masas torácicas, grandes masas abdominales o un agrandamiento del hígado infiltrado que eleva el diafragma).
- Déficits neurológicos o signos de compresión de médula<sup>2,4,8</sup> y NBS cervicales se manifiestan como una masa en el cuello aislado, estridor o disfagia. El síndrome de Horner puede estar presente en la presentación o desarrollarse después de la operación de la interrupción de la cadena simpática en el cuello<sup>2</sup>, y

combinarse con el signo 'arlequín', que se reduce enrojecimiento de la cara debido a la interrupción de la vasodilatación simpática.

Aproximadamente el 60% de los pacientes con NB tienen enfermedad metastásica en el momento de presentación y sube a un 75% en niños mayores de un año. Las metástasis con mayor frecuencia se localizan en nódulos linfáticos, médula ósea, hueso, hígado y tejido subcutáneo. La afectación metastásica pulmonar y cerebral es rara, incluso con diseminación hematológica de la enfermedad<sup>9</sup>.

### 1.1.4 FACTORES BIOLÓGICOS

En el neuroblastoma humano no se han identificado síndromes de predisposición constitucional o anomalías congénitas asociadas. Varios estudios han descrito anomalías constitucionales envolviendo al brazo corto del cromosoma 1. El sitio más frecuente de delección somática en las células del neuroblastoma es la banda 1p36.

El índice de DNA (DI), puede ser predictivo de la respuesta al tratamiento en los niños con neuroblastoma, niños con tumores que tienen un contenido de DNA hiperdiploide ( $DI > 1$ ), tienen estadios bajos de la enfermedad y responden al tratamiento inicial, mientras aquellos con un contenido diploide de DNA ( $DI=1$ ) tienen estadios avanzados de la enfermedad y no responden al tratamiento.

En neuroblastoma, la región amplificada del brazo corto distal del cromosoma 2 contiene al proto-oncogén N-myc. La amplificación del N-myc sucede en aproximadamente 25% de los neuroblastomas primarios y está asociada principalmente con estadios avanzados de la enfermedad en aproximadamente 30% a 40%, rápida progresión del tumor y pobre pronóstico.

### 1.1.5 ESTADIFICACIÓN CLÍNICA

La clasificación del NB estuvo basada, durante mucho tiempo, únicamente en la extensión del tumor primario, de acuerdo a lo que describe el INSS, que combina ciertas características de cada uno de los sistemas de estratificación utilizados por el Evans y Pediatric Oncology Group (POG)<sup>10</sup> y se describe en la tabla 1. Esto representó el primer paso hacia la armonización de la estadificación de la enfermedad y la estratificación del riesgo en el ámbito mundial. El INSS usó la amplitud de la resección quirúrgica para la

estadificación de pacientes. Esto produjo algo de variabilidad en la asignación de estadio en diferentes países debido a las diferencias regionales en la estrategia quirúrgica y, posiblemente, a las limitaciones de acceso a cirujanos pediatras experimentados. Como resultado de nuevos avances en la comprensión de las características biológicas y genéticas del NB, se estableció un sistema de clasificación de riesgo que incorpora factores biológicos y clínicos, además del estadio INSS para facilitar la asignación al grupo de riesgo y el tratamiento en los estudios del COG<sup>10-11</sup>.

Estadio/grupo pronóstico	Descripción
Estadio 1	Tumor localizado con escisión macroscópica completa, con enfermedad residual microscópica o sin esta; ganglios linfáticos ipsilaterales representativos microscópicamente negativos para el tumor (es decir, los ganglios conectados con el tumor primario y extraídos con este pueden ser positivos).
Estadio 2A	Tumor localizado con escisión macroscópica incompleta; ganglios linfáticos ipsilaterales representativos no adherentes microscópicamente negativos para el tumor.
Estadio 2B	Tumor localizado con escisión macroscópica completa o sin esta, con ganglios linfáticos ipsilaterales no adherentes positivos para el tumor. Los ganglios linfáticos contralaterales agrandados deben ser negativos microscópicamente.
Estadio 3	Tumor irreseccable unilateral, infiltrante más allá de la línea media, con compromiso de los ganglios linfáticos regionales o sin este; o tumor unilateral localizado con compromiso de los ganglios linfáticos regionales contralaterales; o tumor en la línea media con extensión bilateral por infiltración (irreseccable) o por compromiso ganglio linfático. La línea media se define como la columna vertebral. Los tumores que se originan en un lado y cruzan la línea media se deben infiltrar hasta esta o más allá del lado opuesto de la columna vertebral.
Estadio 4	Cualquier tumor primario con diseminación hacia ganglios linfáticos distantes, huesos, médula ósea, hígado, piel u otros órganos, con excepción de lo definido para el estadio 4S.
Estadio 4S	Tumor primario localizado, como se define para los estadios 1, 2A o 2B, con diseminación limitada a la piel, el hígado o la médula ósea (por definición, se limita a lactantes menores de 18 meses). <sup>[3]</sup> El compromiso medular debería ser mínimo (es decir, <10% de células nucleadas totales identificadas como malignas mediante biopsia de hueso o por aspiración de médula ósea). Un compromiso más extenso de la médula ósea se considerará enfermedad en estadio IV. Los resultados de la exploración con mIBG, en caso de que se efectúe, deberán ser negativos para la enfermedad en la médula ósea.
<i>mIBG = metayodobenzilguanidina.</i>	

Tabla 1. Estadaje Internacional del Neuroblastoma

Para superar algunas de las limitaciones del INSS, el International Neuroblastoma Risk Group diseñó un sistema de estadificación (INRGSS)(Tabla 2) que proporciona información sobre la reseccabilidad del tumor basado en el diagnóstico por la imagen utilizando la tomografía axial computarizada (TAC) y la resonancia magnética nuclear (RMN).

El INRGSS incluye factores de riesgo definidos por la imagen (IDRFs) para caracterizar la extensión del tumor a estructuras adyacentes, incluyendo las principales estructuras vasculares y estructuras vitales en el cuello, el pecho, el abdomen y la pelvis. En este sistema tanto la confirmación histológica por biopsia como los valores de

catecolaminas o metabolitos son imprescindibles<sup>12</sup>. Además, todos los niños mayores de 6 meses se someten a una biopsia de médula ósea. Cuando se encuentra la enfermedad metastásica, se evalúa utilizando Metaiodobencilguanidina (MIBG), TAC o gammagrafía ósea con <sup>99m</sup>Tc si los resultados de la gammagrafía con MIBG son indeterminados.

Este sistema no sólo permite la estadificación preoperatoria del NB, sino su reevaluación durante el tratamiento<sup>12</sup>.

Estadio	Descripción
L1	Tumor localizado que no compromete estructuras vitales como se definen en la lista de factores de riesgo definidos mediante imágenes y confinados en un área específica del cuerpo.
L2	Tumor locorregional con presencia de uno o más factores de riesgo definidos mediante imágenes. <sup>a</sup>
M	Enfermedad metastásica a distancia (excepto MS).
MS	Enfermedad metastásica en niños menores de 18 meses con metástasis confinada en la piel, el hígado o la médula ósea.

Tabla 2. International Neuroblastoma Risk Group

El INRGSS incluye tumor localizado en un compartimiento del cuerpo sin afectación de estructuras vitales según IDFRs (L1); tumor locorregional con uno o más IDFRs (L2); enfermedad metastásica a distancia, incluyendo los ganglios linfáticos distantes (M); y enfermedad metastásica limitada a la piel, el hígado y / o médula ósea en niños menores de 18 meses (MS).

Por último, hacer una reseña al Children's Oncology Group (COG) que clasifica al NB en bajo-intermedio y alto riesgo basado en cinco características: edad, estadio INSS, amplificación N-myc, índice ADN e histopatología del tumor. De manera que en función de esta clasificación los pacientes de bajo riesgo tienen una supervivencia mayor del 90 % únicamente con tratamiento quirúrgico, los pacientes con riesgo intermedio tienen una supervivencia mayor del 90 % con cirugía y quimioterapia, mientras que los pacientes de alto riesgo tienen una supervivencia menor del 30 % a pesar de una intensiva terapia combinada.

### 1.1.6 DIAGNOSTICO

La gran variabilidad en los tipos biológicos y sitios de origen del NB junto con la alta frecuencia de enfermedad metastásica al inicio del proceso, hace imprescindible un

diagnostico multimodalidad que incluya: Ecografía, Radiografía, TAC, RMN, 123I-MIBG, y las investigaciones de laboratorio (aspirados de médula ósea bilateral con pruebas histoquímicas, y mediciones de orina nivel de catecolaminas)<sup>6,14</sup>.

La gammagrafía ósea con disfosfonatos (99mTc-MDP) es defendida por algunos autores como una exploración rutinaria en el diagnóstico, aunque en este tema aún hay bastante controversia.

Las características individuales de cada paciente, los factores biológicos, el sitio del tumor y la presencia de enfermedad metastásica, junto con los protocolos de tratamiento clínico que se aplican en la actualidad, permiten a cada comisión de oncología pediátrica decidir de manera personalizada el protocolo de imágenes en cada caso concreto.

El éxito de la planificación de la terapia de paciente individual requiere de la precisa delimitación de la extensión y de la evaluación de las metástasis a distancia, de tal modo que la TAC, RMN y la gammagrafía con MIBG y 99 Tc-HDP son modalidades imprescindibles en el estadiaje de pacientes con neuroblastoma.

Los protocolos pueden variar de una institución a otra. Broudeur et al<sup>10</sup> publicaron un trabajo de revisión de los criterios de diagnóstico para el neuroblastoma que se encontraba basados en el Sistema Internacional de estadificación del Neuroblastoma (INSS) y en los Criterios de Respuesta Internacionales del Neuroblastoma (INRC).

Las pruebas de imagen recomendadas para la evaluación de la extensión de la enfermedad se enumeran en la tabla 3.

Tumour site	Recommended tests
Primary tumour	CT and/or MRI scan with 3D measurements; MIBG scan if available
Metastatic sites	
Bone marrow	Bilateral posterior iliac crest marrow aspirates and trephine (core) bone marrow biopsies required to exclude marrow involvement. A single positive site documents marrow involvement. Core biopsies must contain at least 1 cm of marrow (excluding cartilage) to be considered adequate
Bone	MIBG scan; <sup>99</sup> Tc scan required if MIBG scan negative or unavailable, and plain radiographs of positive lesions are recommended
Lymph nodes	Clinical examination (palpable nodes), confirmed histologically. CT scan for non-palpable nodes (3D measurements)
Abdomen/liver/chest	CT and/or MRI scan with three dimensional measurements. Anteroposterior and lateral chest radiographs. CT/MRI necessary if chest radiograph positive, or if abdominal mass/nodes extend into chest

Tabla 3. Guía Internacional para el diagnóstico y el seguimiento del Neuroblastoma.

### 1.1.6.1 GAMMAGRAFIA CON METAIODOBENCILGUANIDINA (MIBG).

Los tumores neuroendocrinos están constituidos por células análogas a las de la glándula suprarrenal y presentan afinidad por las moléculas capaces de unirse a los receptores neuroendocrinos. La metaIodobencilguanidina presenta una alta afinidad por los receptores neuroendocrinos y esta unión se encuentra mediada por los transportadores de norepinefrina localizados en la superficie de las neuronas simpáticas y por tanto la captación del trazador será proporcional a la densidad de los receptores presentes.

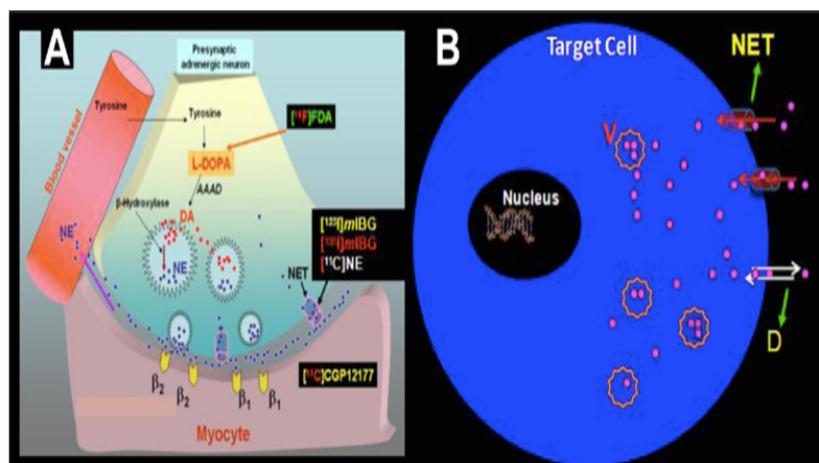


Figura 1. Mecanismo de captación y localización celular de MIBG

En 1986, Shulkin et al<sup>15</sup> demostraron la superioridad de <sup>123</sup>I-MIBG sobre el <sup>131</sup>I-MIBG para el diagnóstico gracias a sus propiedades físicas. La <sup>123</sup>I-MIBG tiene un periodo de vida más corto (13 horas) y un pico de energía (159 Kev) ideal para la realización de estudios tomográficos (SPECT).

La <sup>123</sup>I-MIBG ofrece la posibilidad de realizar imágenes estáticas o rastreos de cuerpo completo con alta tasa de conteo y mejor resolución, además de poder realizar imágenes tardías a las 48 horas de la inyección, que son de enorme utilidad en aquellos tumores bien diferenciados, que no tienen un resultado óptimo en las imágenes de 24 horas.

Las guías de consenso recomiendan administrar dosis de 0,14 mCi / kg (5,2 MBq / kg) con una dosis mínima de 1 mCi (37 MBq) y una dosis máxima de 10 mCi (370 MBq) de <sup>123</sup>I-MIBG<sup>16</sup>. Tanto el estudio planar como el SPECT se realizan normalmente 24 horas después de la inyección de <sup>123</sup>I-MIBG.

La captación fisiológica normal de mIBG se ve en las glándulas salivales, la mucosa nasal, miocardio, hígado, intestino (Fig.2). Las glándulas suprarrenales normales también pueden captar MIBG, especialmente después de la adrenalectomía contralateral. La vejiga aparece con un aumento de captación ya que la mIBG se excreta en la orina y por tanto se trata de actividad fisiológica, al igual que la baja actividad en pulmones que puede apreciarse en la imagen de 24 horas<sup>16,17</sup>.

El tiroides es un órgano diana en este tipo de exploraciones por su metabolismo del yodo, por lo que la captación fisiológica debe ser bloqueada con la administración saturada de yoduro de potasio previa a la administración del radiofármaco. De esta manera se disminuyen de manera exponencial las dosimetrías en órganos de riesgo

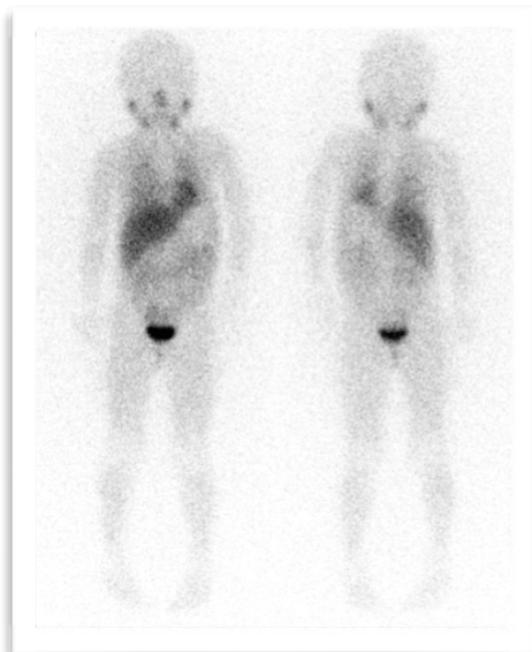


Figura 2 Distribución fisiológica de MIBG.

La adquisición de imágenes planares o rastreos permiten la evaluación de todo el cuerpo, que es especialmente importante en el neuroblastoma, debido a su capacidad para debutar como enfermedad metastásica. El SPECT, especialmente del abdomen, aumenta la seguridad diagnóstica en lesiones a dicho nivel. Los estudios SPECT aportan una localización anatómica que facilita su correlación con otras pruebas de imagen tridimensional, permitiendo una fusión de las mismas, si el posicionamiento del paciente es similar en ambos estudios<sup>19,20,21</sup>.

Más recientemente, la incorporación de equipos híbridos SPECT/TC ha supuesto una importante herramienta de diagnóstico en la oncología. En comparación con SPECT, la SPECT /TC mejora la localización de la captación y la seguridad en la detección de lesiones y es especialmente útil para las lesiones que se encuentran próximas a zonas de captación fisiológica, por lo que es una herramienta importante para la evaluación del retroperitoneo<sup>22,23</sup> (Fig.3).

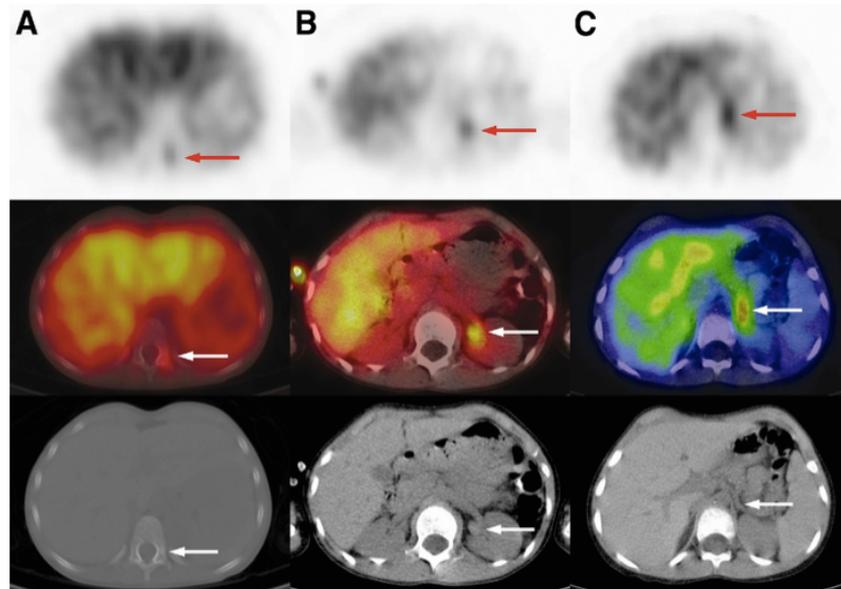


Fig.3 (A) Imágenes <sup>123</sup>I-MIBG SPECT/CT que demuestran captación focal metastásica en pedículo de D12. (B) SPECT/CT en el que se aprecia captación fisiológica en pelvis renal izquierda.(C) Captación aumentada de manera fisiológica en la glándula suprarrenal contralateral tras la adrenalectomía.

En los estudios con MIBG las causas más frecuentes de falsos positivos son el aumento de captación en el remanente adrenal tras adrenalectomía, la captación fisiológica intestinal y la captación simétrica bilateral en la porción superior de tórax, que se ha relacionado con captación en la grasa parda<sup>24</sup>.

Además de la ausencia de captación por parte del tumor, se han descrito como causa de falsos negativos la ausencia de visualización del tumor por una intensa captación en las áreas de distribución fisiológica, como son el tejido hepático normal, el miocardio, las glándulas salivares, el intestino y la glándula tiroidea por un inadecuado bloqueo de la captación<sup>25</sup>. En estas situaciones, la adquisición tomográfica (SPET) permite diferenciar la captación patológica de la fisiológica.

Las causas más frecuentes de errores en el diagnóstico se resumen en la tabla 3<sup>26</sup>

<p><i>Causes of false-positive results</i></p> <p>Nonspecific bowel activity</p> <p>Urinary activity</p> <ul style="list-style-type: none"><li>— Kidneys: prolonged parenchymal transit times:<ul style="list-style-type: none"><li>a) Dehydration</li><li>b) Renovascular abnormalities</li></ul></li><li>— Outflow tract<ul style="list-style-type: none"><li>a) Intrarenal, extrarenal urinary retention</li></ul></li><li>— Contamination</li></ul> <p>Brown fat</p> <p>Thymus</p> <p>Cardiac (right atrium)</p> <p>Muscular activity</p> <p>Non-uniformity of liver uptake, predominant activity in left lobe</p> <p>Technical</p> <ul style="list-style-type: none"><li>— Suboptimal acquisition parameters (movements, whole-body acquisition only without additional incidences, zoom and/or SPECT)</li><li>— Single instead of sequential acquisition</li><li>— Low count-rate</li><li>— SPECT reconstruction artefacts</li></ul> <p><i>Causes of false-negative results</i></p> <p>Small-sized lesions</p> <p>Highly differentiated tumours</p> <p>Extensively necrotic or haemorrhagic tumours</p> <p>Drug interference</p> <p>Technical</p> <ul style="list-style-type: none"><li>— Suboptimal acquisition parameters (patient-detector distance, movements, whole-body acquisition only without additional incidences, zoom and/or SPECT)</li><li>— Single instead of sequential acquisition</li><li>— Low count-rate</li></ul>
--

Tabla 4. Errores en la interpretación de la gammagrafía con MIBG.

## MIBG EN LA EVALUACIÓN DE ENFERMEDAD

Las comisiones de consenso internacional recomiendan la imagen con MIBG como elemento estándar tanto en el estadiaje como en la respuesta al tratamiento.

La <sup>123</sup>I-MIBG tiene una sensibilidad (S) para el diagnóstico de NB entre el 90 % y el 95 %, tanto para la detección del tumor primario como para la afectación ósea, de la médula ósea y ganglionar, sin embargo, en la detección de las metástasis cerebrales es algo inferior. En estudios en los que se compara la gammagrafía con MIBG con la aspiración-biopsia de médula ósea, la gammagrafía indica infiltración de médula ósea por el NB en un mayor número de pacientes que con la aspiración-biopsia<sup>27</sup>.

En la literatura encontramos fuertes evidencias del poder de la MIBG en el seguimiento de pacientes con neuroblastoma, incluso comparadas con la RMN de cuerpo completo<sup>28</sup>.

Algunos estudios otorgan a la MIBG un valor pronóstico, estableciendo que la extensión de la captación al diagnóstico y tras dos ciclos de quimioterapia puede estar correlacionada con la respuesta al tratamiento de inducción. Además de la utilidad de los estudios con MIBG en el diagnóstico de los pacientes con NB, la gammagrafía con MIBG puede ayudar a predecir la respuesta al tratamiento así como la supervivencia libre de enfermedad en estos pacientes, aunque estos resultados están aún en controversia <sup>29-31</sup>. La persistente captación de MIBG en esqueleto después del tratamiento de inducción y previo al tratamiento mieloablativo de consolidación es un marcador de mal pronóstico en la experiencia del European Bone Marrow Registry <sup>32</sup> y en un amplio estudio del grupo francés, pero no se ha encontrado en otros trabajos. Cuando la MIBG obtenida antes del trasplante autólogo de médula ósea (TAMO) permanece positiva después del trasplante o aparecen nuevas captaciones patológicas el pronóstico es nefasto.

En un pequeño porcentaje de pacientes, la positividad de la gammagrafía con MIBG es la única evidencia de enfermedad residual. Sin embargo, algunos autores se preguntan si este hallazgo aislado, en ausencia de otros datos de actividad de la enfermedad, justificaría la implantación de un tratamiento quimioterápico agresivo, ya que entonces serían considerados pacientes resistentes a los tratamientos previos, o se trataría de casos de maduración del tumor a ganglioneuroma (un 57 % captan MIBG)<sup>33-35</sup>.

Existen varios motivos que apoyan el uso de la gammagrafía con MIBG en los pacientes diagnosticados de NB: primero, el resultado de la gammagrafía con MIBG puede cambiar y, habitualmente aumentar el estadio de un paciente, al detectar metástasis a distancia no evidenciadas por la biopsia de médula ósea u otras técnicas de imagen; segundo, la captación de MIBG por el tumor puede influir en las pruebas a realizar en el seguimiento; y tercero, la extensión de la captación de MIBG también puede tener significado pronóstico. Las exploraciones MIBG positivas pueden indicar una alta probabilidad de recaída, y actúa como marcador pronóstico<sup>32,36</sup> y es el estudio más sensible para la detección de lesiones óseas y recaída insospechada en alto pacientes de riesgo<sup>37,38</sup>.

### **1.1.6.2 ESTUDIOS DIAGNOSTICOS MORFOLOGICOS**

La TAC y la RMN son las principales modalidades de imagen anatómica utilizadas en la evaluación de neuroblastoma. Juegan un papel importante en el estadiaje y la planificación quirúrgica, en el despistase del tumor primario y la evaluación de la invasión vascular, la compresión de vasos mayores abdominales, invasión de órganos y

estructuras adyacentes además de la valoración del estado ganglionar regional<sup>39-44</sup>. La RMN es la modalidad preferida para la evaluación de los tumores que se extienden en el conducto raquídeo <sup>43-45</sup>.

La RMN es capaz de demostrar metástasis de médula ósea, aunque se han encontrado falsos positivos ,sobre todo después del tratamiento<sup>46-48</sup>.

Con respecto a las metástasis óseas corticales, tanto la TAC como la RMN permiten su diagnóstico, con el handicap de no poder realizar estudios de cuerpo completo y por tanto la detección se limita a la zona incluida en el análisis.

Después del tratamiento la TAC y la RM pueden demostrar alteraciones persistentes en los tejidos blandos de la zona tumoral por lo que es inviable poder distinguir entre tejido necrótico o tejido tumoral activo, produciendo un aumento del número de falsos negativos en el seguimiento <sup>49</sup>.

En NB, en las imágenes con TAC, se presentan como grandes, heterogéneas, y lobuladas masas de tejido blando que muestran realce heterogéneo (Fig. 5). Las calcificaciones curvilíneas, gruesas y finamente punteadas se observan en el 85% de los tumores abdominales y en el 50 % de los NBs torácicos <sup>8,50-51</sup> .

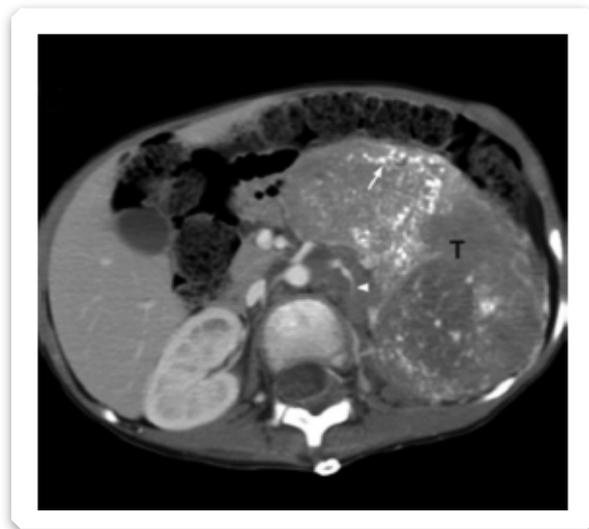


Fig.5 TAC con contraste que muestra una tumoración de partes blandas a nivel abdominal con la presencia de calcificaciones en su

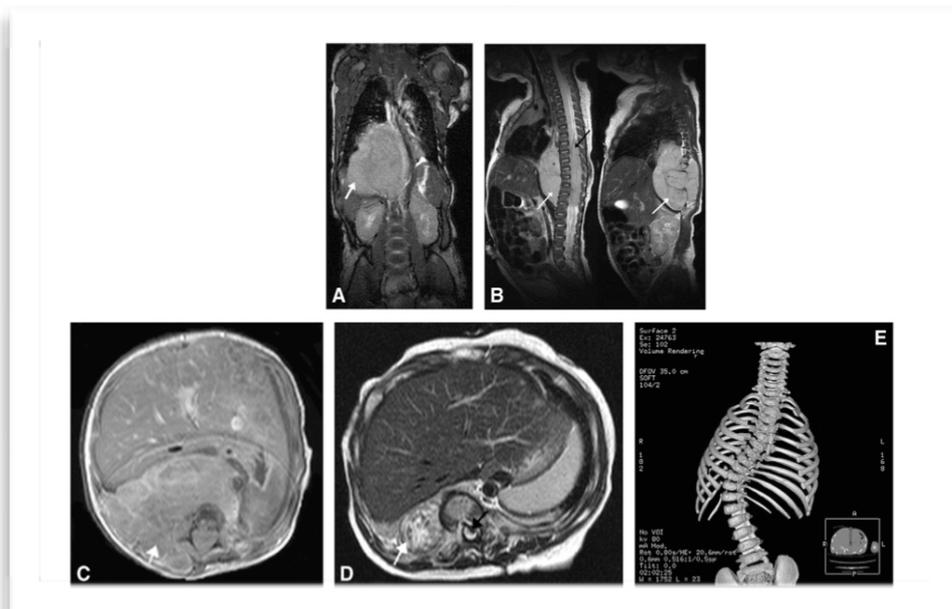


Fig.6 RMN en paciente de un día con NB toracoabdominal originado desde la glándula suprarrenal derecha. La imagen coronal en T2 (A) muestra el tumor desplazando el riñón derecho y extendiéndose cranealmente hasta el hilio pulmonar.(B) imagen sagital que muestra la extensión intraespinal.(C) La imagen T1 axial revela la infiltración del musculo paraespinal .(D) RMN postoperatoria que muestra tumor residual.

La resonancia magnética se ha convertido en una de las modalidades más valiosas para la imagen y el estadiaje del NB , de tal manera que, en muchos centros, se ha sustituido el uso de la TAC. La RMN ofrece varias ventajas sobre TAC incluyendo un contraste de tejidos blandos mejor, ausencia de radiación ionizante y una capacidad de imagen multiplanar<sup>4</sup>.

La RMN de cuerpo completo (WBMRI) es una técnica de imagen aún emergente, con un papel importante en la oncología pediátrica. Parece útil en la estadificación y seguimiento del NB, aunque su impacto clínico no se ha evaluado minuciosamente. Por otra parte puede ayudar en la predicción de los riesgos quirúrgicos mediante la evaluación de los factores de riesgo gracias a una imagen de gran precisión. Además, la WBMRI es muy útil en la detección de metástasis a distancia, la evaluación de las respuestas iniciales de tratamiento y la identificación de la recurrencia del tumor de NBL.

Sin embargo, las limitaciones de RMN , además de la incapacidad para diferenciar tumor viable y no viable en lesión residual y en la detección de lesión calcificada , son los aspectos relacionados con la dotación física de dichos equipos en los hospitales y la sobrecarga asistencial derivada de una demanda cada vez mayor. En cuando a la WBRMI aun es una técnica que tardara en implementarse en la mayoría de los centros públicos de Andalucía.

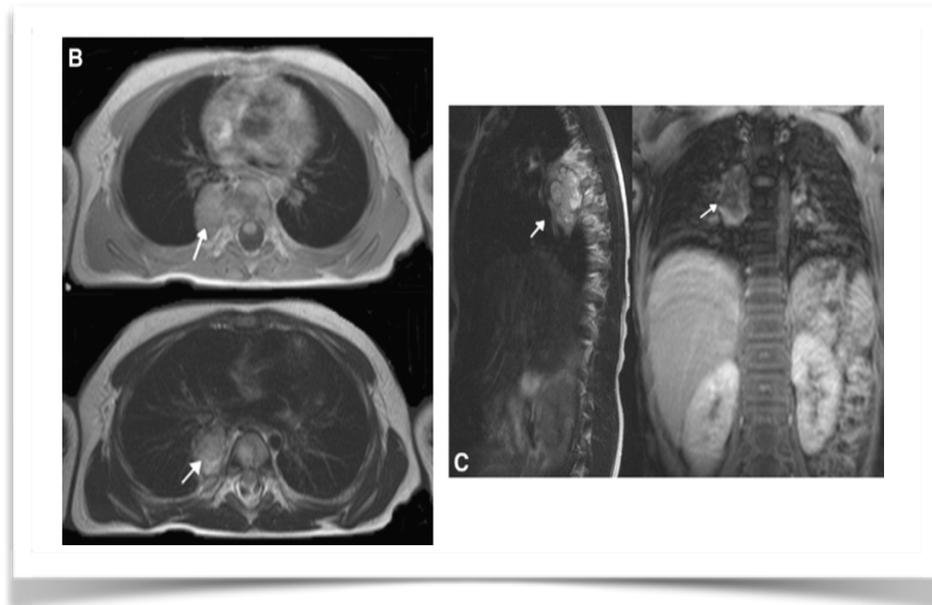


Fig 7. RMN en niño de 3 años con NB mediastínico posterior derecho. (ByC) definen la extensión y localización del tumor excluyendo la extensión intraespinal.

### 1.1.6.3 MARCADORES TUMORALES

El valor clínico de un marcador tumoral depende de su utilidad clínica y de su especificidad y sensibilidad, pudiendo utilizarse no solo en el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad, sino también como factor pronóstico. Sin embargo, la medición de los niveles de los marcadores tumorales por sí sola no es suficiente para realizar el diagnóstico de cáncer por las siguientes razones <sup>51</sup>

- El nivel de un marcador tumoral puede elevarse en personas con condiciones benignas.
- El nivel de un marcador tumoral no se eleva en todas las personas con cáncer, especialmente en las etapas tempranas de la enfermedad.

- Muchos marcadores tumorales no son específicos a un tipo particular de cáncer; el nivel de un marcador tumoral puede aumentar como consecuencia de más de un tipo de cáncer.

### **ENOLASA NEURONAL ESPECÍFICA (ENE)**

La ENE constituye un marcador tumoral de importancia en el neuroblastoma.

Las medidas de los niveles de la enolasa neuronal-específica en pacientes con neuroblastoma pueden proporcionar información sobre la extensión de la enfermedad y el pronóstico del paciente, así como la respuesta del enfermo al tratamiento.

La ENE es una proteína citoplasmática de las células neurales. Está elevada en el 96 % de los sujetos con metástasis al diagnóstico. Sus niveles aumentan con el estadio de la enfermedad (mayor de 100 ng/mL), lo que se asocia a menores tasas de supervivencia<sup>52</sup>.

Esto muestra la buena sensibilidad que tiene la enolasa neuronal específica (60-85 %) en los pacientes con diagnóstico de neuroblastoma. En estudios avanzados de la enfermedad la positividad es de 85-91 % (acercándose al 100 % en el 90 % de los casos). La especificidad oscila entre 75-89 %, lo que demuestra que hasta el momento es un marcador sensible y valioso en el seguimiento evolutivo de pacientes con este diagnóstico<sup>52</sup>. Por este motivo podemos entonces plantear que la ENE es un marcador inmunohistoquímico producido por células tumorales y es muy sensible para el diagnóstico y seguimiento evolutivo del neuroblastoma.

### **CATECOLAMINAS**

Las catecolaminas o sus metabolitos como el ácido vanilmandélico(VMA) y homovanílico, pueden estar aumentados en pacientes con feocromocitoma, neuroblastoma y tumores carcinoides. Se relacionan con la extensión de la enfermedad y son útiles para determinar el pronóstico y seguimiento de estos pacientes<sup>53</sup>.

La excreción urinaria de los metabolitos de catecolaminas ácido vanilmandélico (VMA) y el ácido homovanílico (HVA) por mg de creatinina excretada se mide antes del tratamiento. No es necesaria la recogida de orina durante 24 horas. Si se encuentran elevados se pueden utilizar para determinar la persistencia de la enfermedad.

## 2. HIPOTESIS

---

El estudio con 123I-MIBG en el Neuroblastoma esta aceptado actualmente como elemento estándar para evaluar tanto el tumor primario como la enfermedad metastásica. Al tratarse de una prueba de imagen metabólica caracteriza con mayor precisión lesiones con tejido viable derivado de la cresta neural que son difíciles mediante otras técnicas morfológicas, sobre todo en las evaluaciones de la respuesta postratamiento.

Las guías internacionales de consenso para el diagnóstico y seguimiento del neuroblastoma consideran que tanto la TAC como la RMN son las técnicas de imagen de primera elección en la valoración del tumor primario y su extensión y la MIBG solo si está disponible. Por otra parte es conocido que la TAC en los estadios IV infraestima la enfermedad, ya que no es capaz de detectar pequeñas áreas de destrucción cortical. por lo que, actualmente, la RMN está sustituyendo al TAC en determinadas situaciones ,como la infiltración de medula ósea y la invasión tumoral intraespinal.Por otra parte ambas pruebas no permiten obtener información del cuerpo completo ,lo que implica una infraestimación de las lesiones a distancia tanto en el diagnóstico como en el seguimiento de pacientes.

Las hipótesis planteadas en este trabajo son las siguientes:

- En nuestro área hospitalaria, los rastreos gammagráficos con 123I-MIBG presentan valores de sensibilidad y especificidad adecuados que permiten establecer un diagnóstico inicial correcto en los pacientes con NB ,incluso la valoración de metástasis al inicio.
- En el seguimiento de pacientes pediátricos, la gammagrafía con MIBG permite la evaluación del cuerpo completo, tanto del tumor principal como de las lesiones a distancia, lo que justifica su utilización como método diagnóstico de elección .
- Los gammagrafía con MIBG, como técnica de imagen metabólica, en el diagnóstico inicial del neuroblastoma en pacientes pediátricos, categoriza con mayor seguridad las lesiones que la TAC.

# 3. OBJETIVOS

---

- Evaluar la validez y la seguridad diagnóstica de la MIBG en pacientes pediátricos con sospecha de Neuroblastoma en nuestra área hospitalaria.
- Evaluar la validez y la seguridad diagnóstica del TAC en pacientes pediátricos con sospecha de Neuroblastoma en nuestra área hospitalaria.
- Comparar los resultados de sensibilidad y especificidad de la MIBG con respecto a la TAC en el diagnóstico inicial del Neuroblastoma.
- Evaluar la concordancia de los resultados de la MIBG en el seguimiento del paciente con neuroblastoma respecto a la evolución clínica tras el tratamiento.

## 4. METODOLOGIA

---

Se trata de un estudio longitudinal retrospectivo.

El método seguido para valorar la utilidad de los rastreos con MIBG, en nuestra área hospitalaria, en el diagnóstico de pacientes pediátricos con sospecha o de neuroblastoma es la validación estadística a partir del registro de casos ocurridos en la provincia. Se realiza el estudio con MIBG y se examinan la sensibilidad, la especificidad, los falsos negativos falsos positivos y los valores predictivos.

Se realiza el mismo procedimiento con el TAC, se examina la identificación o no de la lesión primaria, sensibilidad, especificidad, falsos negativos , falsos positivos y valores predictivos.

La anatomía patológica final de las lesiones sospechosas se toma como gold estándar y establece el diagnóstico de certeza con el que se comparan los dos métodos diagnósticos.

Para la evaluación del seguimiento de pacientes con neuroblastoma se comparan los resultados de la MIBG en el momento del diagnóstico y a los tres meses del último tratamiento realizado con la evolución clínica del paciente.

### 4.1 PACIENTES

Se estudiaron 30 pacientes (17 niños y 13 niñas: con un rango de edad entre 0 meses - 11 años; edad media 2,17 años) con sospecha de neuroblastoma desde Mayo de 2004 hasta Mayo de 2014.

Estos casos fueron seleccionados teniendo en cuenta un criterio de inclusión básico que es que dicho hallazgo hubiese requerido la realización de un rastreo con MIBG.

Los datos se recogen desde:

- Historia clínica hospitalaria.
- Historia digital del SAS (Diraya)
- PACS

- Comité de tumores pediátricos hospitalaria

La tabla 5, muestra el sexo, la edad al diagnóstico, la localización del tumor primario, el estadio tumoral y el tratamiento administrado .

	sexo	Edad al diagnóstico	Localización del tumor primario	Estadio	Tratamiento
1	varon	0	Abdomen	0	Qmt
2	mujer	5	Abdomen	0	No tratamiento
3	mujer	2	Torácico	0	No tratamiento
4	mujer	0	Abdomen	IVS	Qco+Qmt
5	mujer	5	Abdomen	0	Tto Qco
6	varon	0	Abdomen	II/IIIB	Qco+Qmt
7	mujer	2	Torácico	I	Qco+Qmt
8	varon	0	Torácico	I	Qco+Qmt
9	varon	0	Suprarrenal	IVS	Qmt
10	mujer	6	Torácico	IV	Otros
11	mujer	2	Abdomen	III	Otros
12	varon	1	Abdomen	III	Qmt
13	varon	0	Abdomen	III	Qco+Qmt
14	varon	1	Torácico	III	Tto Qco
15	mujer	0	Suprarrenal	IVS	Tto Qco
16	varon	0	Abdomen	I	Tto Qco
17	mujer	0	Suprarrenal	IVS	Qco+Qmt
18	varon	2	Abdomen	I	Qmt
19	varon	0	Torácico	I	No tratamiento
20	varon	11	Suprarrenal	I	Tto Qco
21	mujer	6	Abdomen	III	Qco+Qmt
22	varon	3	Torácico	IV	Otros
23	mujer	4	Abdomen	I	Tto Qco
24	varon	8	Toracoabdominal	IV	Otros
25	mujer	0	Raquídeo	III	Qco+Qmt
26	varon	2	Abdomen	IV	Otros
27	varon	0	Suprarrenal	IVS	Otros
28	varon	2	Abdomen	IV	Qco+Qmt
29	varon	3	Suprarrenal	IV	Otros
30	mujer	0	Suprarrenal	IVS	Tto Qco
Total	N	30	30	26	30

a. Limitado a los primeros 100 casos.

Tabla 5. Datos de pacientes incluidos en el

## 4.2. GAMMAGRAFÍA CON MIBG

Como se ha dicho previamente se recogen datos del rastreo con MIBG en el momento del diagnóstico , normalmente en la semana posterior a la realización del TAC y del estudio postratamiento.. En el protocolo se siguen los siguientes pasos:

### Preparación del paciente

- Bloqueo tiroides mediante la administración oral de una solución de Lugol desde 2 días antes de la exploración hasta cuatro días después de la inyección del radiofármaco.
- Si el paciente esta tomando drogas que interfieran con la captación de la MIBG se suspenden 2 semanas antes del estudio.

Drogas con interferencia conocida	Drogas con interferencia no demostrada
Labetalol (1,2)	Agentes bloq. adrenérgicos (2): Bretilium, Guanetidina
Reserpina(2,3)	Simpaticomiméticos (2): Amfetamina, Doxamina, Isoprenalina, Terbutalina
Bloqueadores canales de Calcio (4): Nifedipino, Verapamil	Fenotiazidas (1): Clorpromazina, Prometazina.
Antidemisivos tricíclicos(1): Aminotriptilina, Imipramina	Butirofenoles (1): Droperidol, Haloperidol
Simpaticomiméticos (2): Efedrina	Tioxantinas (1): Maprotilina, Trazolone
Cocaína (1)	Fluoxetina
<b>MECANISMO SUPUESTO:</b>	
(1) INHIBICIÓN CAPTACIÓN-1	(3) INHIBICIÓN DEL TRANSPORTE
(2) DEPLECIÓN DE LOS GRÁNULOS	(4) DESCONOCIDO

Tabla 6. Fármacos que interfieren en la captación de MIBG

### Administración y dosis

- La administración debe ser inyectada i.v y de forma lenta ya que la MIBG es un análogo de la norepinefrina y su inyección rápida puede producir una crisis hipertensiva si se realiza de forma rápida.
- Dosis pediátrica: 3,7 MBq/Kg de 123I-MIBG ajustada al peso.

### Adquisición de imágenes

- Inicio de la adquisición

A las 4 y 24 horas.La primera se puede obviar si el facultativo no la cree necesaria .

- Parámetros
  - o Gammacamara de dos cabezas o gammacamara híbrida (TAC).
  - o Colimador de baja energía y alta resolución.

- o Formato digital:matriz de 256X256 para imagen planar y 1024X256 para cuerpo completo

### **Informe al clínico**

- Descripción de los hallazgos.
- Posición, tamaño (simetría-asimetría) y morfología suprarrenal.
- Confirmación o ausencia de datos gammagráficos sugestivos de NB.

Las variables que se recogen para el estudio son :

- Localización de la lesión principal y de las metastásicas si las hay.
- Numero de lesiones
- Confirmación o ausencia de datos gammagráficos compatibles con NB.

### **4.3. TOMOGRAFIA AXIAL COMPUTERIZADA**

El estudio tomográfico se realiza en todos los pacientes en las primeras 48-72 horas. En aquellos casos en los que se requiere, se utiliza contraste yodado para aumentar la seguridad en el diagnóstico, mejorando el contraste, tanto de la lesión primaria como en la invasión vascular.

Los variables que se recogen son los siguientes:

- Localización de la lesión.
- Presencia de metástasis.
- Confirmación o ausencia de datos radiológicos compatibles con neuroblastoma.

Para el análisis estadístico únicamente se utiliza la localización de la lesión y la confirmación final del probable diagnóstico de neuroblastoma.

En aquellos casos en los que el TAC no es concluyente se ha realizado una RMN como estudio complementario, de la que se recogen los datos de manera similar, aunque no son objeto de estudio en este trabajo.

#### **4.4 ANATOMIA PATOLOGICA**

El gold estándar con el que comparamos los métodos diagnósticos en nuestros pacientes con sospecha de neuroblastoma, son los resultados de la anatomía patológica de la lesión, recogido por el análisis de la pieza quirúrgica y/o la biopsia en aquellos pacientes en los que comienzan con tratamiento quimioterápico.

#### **4.5 EVOLUCIÓN CLINICA**

Esta variable hace referencia al juicio clínico emitido por el oncólogo pediátrico tras la revisión de: clínica, exploración física, hemograma, bioquímica, exploración de imagen (TAC/RM/MIBG), marcadores tumorales (enolasa, ferritina, VMA, HVA) realizadas durante el seguimiento.

Se recogen los datos emitidos de forma contemporánea a la última exploración con MIBG.

#### **4.6 CRITERIOS DE INTERPRETACIÓN DE LOS DATOS**

Los rastreos con  $^{123}\text{I}$ -MIBG se consideraron patológicos cuando se observaron focos anormales (adrenal y/o extraadrenal) con incremento de captación. Se estableció como mejoría de la enfermedad la desaparición y/o disminución considerable de la captación anormal con respecto al rastreo previo, como enfermedad estable si no se había producido cambios con respecto al número de lesiones y empeoramiento cuando aparecen nuevos focos. (Fig 9)

Los estudios con TAC que demostraban lesión sugestiva de neuroblastoma en la localización sospechosa se etiquetan como positivos(enfermos) y si no se aprecia se cataloga como negativo.

La variable evolución clínica se clasifica en tres categorías: mejoría, estable y progresión de la enfermedad.

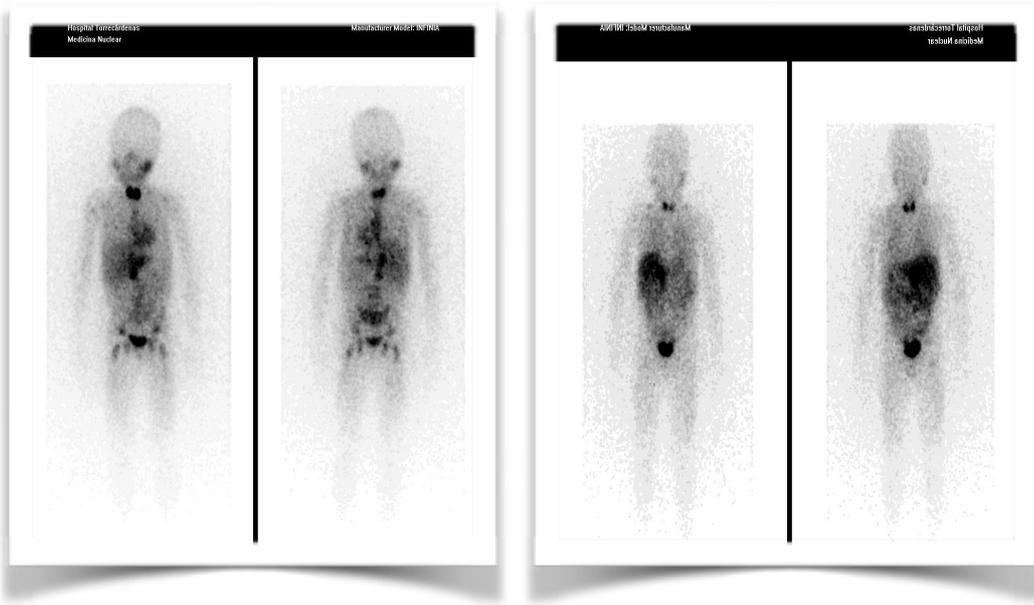


Fig 9. ( A-B) imagen diagnostica, con lesión suprarrenal derecha. (C-

#### 4.7 ANALISIS ESTADISTICO DE LOS DATOS

Se ha realizado un análisis descriptivo de la muestra, estimando para las variables cuantitativas los estadísticos: media aritmética, mediana y rango. En el caso de las variables cualitativas se describieron mediante tablas de frecuencias y porcentajes.

Se ha estimado la sensibilidad, especificidad, VPP, VPN, FN, FP e índice de Youden de la MIBG y la TAC con respecto a la anatomía patológica.

La **sensibilidad (S)** indica la capacidad de la prueba para detectar a un sujeto enfermo, es decir, expresa cuan "sensible" es la prueba a la presencia de la enfermedad<sup>4,6,8,10-18</sup>. Para cuantificar su expresión se utilizan términos probabilísticos: si la enfermedad está presente, ¿cuál es la probabilidad de que el resultado sea positivo?

La respuesta es una expresión en términos de probabilidad condicional:

$$S = P(T+/Enf)$$

o sea, la sensibilidad es la probabilidad de que la prueba identifique como enfermo a aquél que efectivamente lo está.

La **especificidad** (E) indica la capacidad que tiene la prueba de identificar como sanos (no enfermos) a los que efectivamente lo son<sup>4,6,8,10-18</sup>. Se define entonces también como la probabilidad condicional:

$$E = P(T / \text{no Enf})$$

es decir, la especificidad es la probabilidad de que la prueba identifique como no enfermo a aquél que efectivamente no lo está.

El índice de Youden simplemente refleja la diferencia entre la tasa de verdaderos positivos y la de falsos positivos. Un buen test debe tener alta esta diferencia. Teóricamente es igual a 1 sólo cuando la prueba diagnóstica es perfecta, o sea, cuando  $S + E = 2$ , de modo que también puede decirse que cuánto más cercano a 1, mejor es la prueba diagnóstica que se está evaluando.

El **valor predictivo de una prueba positiva** equivale a la probabilidad condicional de que los individuos con una prueba positiva tengan realmente la enfermedad<sup>4,6,8,10-18</sup>:

$$VP(+) = P(\text{Enf}/T+)$$

El **valor predictivo de una prueba negativa** es la probabilidad condicional de que los individuos con una prueba negativa no tengan realmente la enfermedad<sup>4,6,8,10-18</sup>:

$$VP(-) = P(\text{No Enf}/T-)$$

Se ha utilizado el test de Wilcoxon en la comparación pre y post para los valores numéricos de MIBG, ya que dicha variable no sigue una distribución normal.

Se comprobó la concordancia de los resultados de MIBG, categorizados como mejoría, estable o progresión, con respecto a la evolución clínica, mediante el estadístico Kappa ponderado por pesos de Cicchetti.

Para todas las pruebas estadísticas realizadas se fijó un nivel de significación de 0,05.

## 5. RESULTADOS

---

De los treinta pacientes incluidos en el estudio con sospecha de neuroblastoma se conoce la anatomía patológica del tumor en todos ellos, siendo en 26 casos compatibles con neuroblastoma, en distintas categorías histológicas, como muestra la tabla 7 y descartándose dicho diagnóstico en 4 (Tumor de Wilms, Sarcoma de Askind, síndrome Beck con Wiedeman y Teratoma ovárico).

En el momento del diagnóstico 24 pacientes presentaron rastreo con MIBG patológicos (80 %) y el resto sin focos de captación patológicos. De estos 6 pacientes con un resultado negativo, cuatro coinciden con aquellos en los que la anatomía patológica también había descartado dicho diagnóstico. La sensibilidad fue del 92,31% (IC 95% 80,14-100), especificidad del 100% (IC 95% 87,50-100), VPP del 100% (IC 95% 97,20-100) y un VPN del 66,67% (IC 95% 20,61-100). El índice de Youden para el estudio con MIBG fue de 0.92 (IC 95% 0.82-1.03).

Los resultados falsos negativos del estudio con MIBG en dos pacientes son atribuibles a una lesión de pequeño tamaño y a otra con histología muy diferenciada (Tabla 7).

Al analizar los resultados del TAC observamos que 27 pacientes presentan un resultado compatible con neuroblastoma y en tres de ellos el juicio radiológico final es indeterminado. De estos, únicamente 23 presentan un resultado concordante con la anatomía patológica y por tanto bien catalogado como NB. Los valores que se obtienen en términos de sensibilidad es de 88,46 % (IC95% 74,26 -100), especificidad de 20% (IC95% 0- 65.6), VPP de 85,19% (IC95% 0- 65.6) y VPN del 25% (IC95% 0- 79,93).

El índice de Youden calculado para la TAC es de 0.08 (IC95% -0.29-0.43).

El TAC cataloga como NB aquellos casos en los que la anatomía patológica determino como Tumor de Wilms, Sarcoma de Askind, síndrome Beck con Wiedeman y Teratoma ovárico, por lo que ha de considerarse como FP del TAC. Los falsos negativos de la técnica ocurren en 3 casos (Tabla 7).

De los pacientes con diagnóstico de NB valoramos la utilidad del rastreo con MIBG en la detección de metástasis al diagnóstico. Como se aprecia en la tabla 7, un 38,46 % (10/26) presenta lesiones a distancia además del tumor primario.

	histologia	estadio_r	TAC1	mibg_	metastasis_mibg_r
1	wilms	0	positivo	negativo	No metástasis
2	sindrome beck with wiedeman	0	positivo	negativo	No metástasis
3	sarcoma ashkind	0	positivo	negativo	No metástasis
4	neuroblastoma pobremente diferenciado	IVS	positivo	negativo	Hepático
5	teratoma ovario maduro	0	positivo	negativo	No metástasis
6	neuroblastoma	II/IIIB	negativo	negativo	No metástasis
7	ganglioneuroblastoma	I	positivo	positivo	No metástasis
8	neuroblastoma	I	positivo	positivo	No metástasis
9	neuroblastoma metastasico	IVS	positivo	positivo	Hepático
10	neuroblastoma metastasico	IV	positivo	positivo	Hepa_M.O_óseo
11	neuroblastoma	III	positivo	positivo	No metástasis
12	neuroblastoma indiferenciado	III	positivo	positivo	No metástasis
13	neuroblastoma	III	positivo	positivo	No metástasis
14	neuroblastoma	III	positivo	positivo	No metástasis
15	neuroblastoma pobremente diferenciado	IVS	positivo	positivo	Hepático
16	neuroblastoma	I	positivo	positivo	No metástasis
17	neuroblastoma	IVS	positivo	positivo	Hepático
18	neuroblastoma	I	positivo	positivo	No metástasis
19	neuroblastoma	I	negativo	positivo	No metástasis
20	ganglioneuroma	I	positivo	positivo	No metástasis
21	ganglioneuroblastoma	III	positivo	positivo	No metástasis
22	neuroblastoma	IV	negativo	positivo	Hepático
23	neuroblastoma	I	positivo	positivo	No metástasis
24	neuroblastoma	IV	positivo	positivo	Óseo
25	neuroblastoma	III	positivo	positivo	No metástasis
26	neuroblastoma	IV	positivo	positivo	Hepático
27	neuroblastoma	IVS	positivo	positivo	Parótida
28	neuroblastoma	IV	positivo	positivo	No metástasis
29	neuroblastoma pobremente diferenciado	IV	positivo	positivo	Hepa_M.O_óseo
30	neuroblastoma	IVS	positivo	positivo	Hepático
Total N	30	26	30	30	30

a. Limitado a los primeros 100 casos.

Tabla 7. Resumen de datos histológicos incluido el estadio, radiológicos y gammagráficos.

Se estudiaron las diferencias entre el número de lesiones visibles en el rastreo con MIBG en el diagnóstico y tres meses después de finalizar el último tratamiento aplicado. Las lesiones evidenciadas en el rastreo antes del comienzo del tratamiento sumaban un total de 48, mientras que tras la terapia aplicada se visualizaron 51 lesiones. Al aplicar el test de Wilcoxon (ya que se trata de datos ordinales y la muestra no sigue una distribución normal (tabla 8),) observamos que no hay diferencias estadísticamente significativas ( $Z = -0.805$  y  $p:0.421$ )

#### Pruebas de normalidad

	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
MIBG_PRE	,338	30	,000	,717	30	,000
MIBG_POST	,377	25	,000	,601	25	,000

a. Corrección de la significación de Lilliefors

Tabla 8. Pruebas de normalidad

También se evaluó la concordancia entre los resultados de la MIBG respecto a la evolución clínica mediante el estadístico Kappa ponderado por pesos de Cicchetti (tabla 8) y encontramos que el grado de acuerdo entre ambas variables es excelente, con un valor de Kappa de 0,8538 (IC 95% 0,695- 1,0).

**Tabla de contingencia**

			evolucion_rr			Total
			Progresión	Estable	Mejoría	
MIBG_evolution	Progresión	Recuento	6	1	0	7
		% dentro de MIBG_evolution	85,7%	14,3%	,0%	100,0%
	Estable	Recuento	0	0	1	1
	% dentro de MIBG_evolution	,0%	,0%	100,0%	100,0%	
	Mejoría	Recuento	0	1	16	17
	% dentro de MIBG_evolution	,0%	5,9%	94,1%	100,0%	
Total		Recuento	6	2	17	25
	% dentro de MIBG_evolution		24,0%	8,0%	68,0%	100,0%

Tabla9. Tabla de contingencia de MIBG evolutiva y evolución clínica.

## 6.DISCUSIÓN

---

En los paciente con NB ,la localización y el estadiaje son esenciales para establecer el tratamiento y el pronostico de la enfermedad.

Para localizar y diagnosticar las lesiones en estos pacientes se han propuesto varias técnicas de imagen. En particular la TAC y la ecografía,combinadas con el rastreo óseo con <sup>99m</sup>Tc-difosfonatos y el rastreo corporal con MIBG se ha propuesto para la evaluación inicial y el estadiaje de estos pacientes<sup>1,4-5</sup>. La RMN puede visualizar el tumor en diferentes planos ,demuestra la anatomía vascular y mejora la definición de la extensión intraespinal que determinara la reseabilidad del mismo<sup>1</sup>.

Para el estadiaje inicial y teniendo en cuenta la frecuencia con la que el NB se presenta al diagnostico con metástasis, necesitamos técnicas que permitan un diagnostico preciso con la menor cantidad de radicación para el paciente ,ya que nos encontramos en un contexto pediátrico con la implicaciones dosimétricas que conllevan estos procedimientos. En este aspecto las exploraciones con radioisótopos son indispensables<sup>4</sup>.

En la monitorización de la respuesta al tratamiento establecido (resección quirúrgica,radioterapia,quimioterapia,transplante de medula ósea, tratamiento con <sup>131</sup>I-MIBG) nos vamos a encontrar con variaciones en el tamaño de las lesiones. Estos cambios pueden medirse con la TAC o con la RM, sin embargo, estas técnicas no permiten distinguir entre tejido tumoral viable , necrótico y / o fibrótico, información vital en la evaluación de la respuesta al tratamiento, especialmente en aquellos pacientes sometidos a quimioterapia y/ o radioterapia.

La MIBG es un análogo de la norepinefrina y guanetidina que es captada por las celulas del NB. Se concentra en los gránulos neurosecretores del tejido cromafín normal y neoplásico. Estas características hacen que sea el radiofármaco de elección ya que a pesar de la aplicación de los diferentes tratamientos a lo largo del proceso, si persisten células tumorales viables, estas captarán MIBG<sup>5</sup>.

Vik et al<sup>19</sup>, en un estudio prospectivo evaluaron la validez del la gammagrafia con MIBG en el diagnostico de lesiones sospechosas o previamente tratadas de NB. Para ello analizaron 100 pacientes, en su mayoría niños, realizando imágenes planares y en la mitad de ellos implementaron estudios tomográficos (SPECT).Los valores de sensibilidad fueron de 88% y cuando se incorporó el SPECT ,esta aumenta hasta 91%.

Abrahamsem y cols<sup>6</sup> comparan el TAC, la ecografía y la gammagrafía con MIBG en el diagnóstico, estadiaje y evolución tras el tratamiento de 19 niños con neuroblastoma. En todos los casos el rastreo con MIBG fue la técnica más sensible.

El rastreo con MIBG es muy específico para evaluar la persistencia o ausencia de enfermedad tras el trasplante de médula ósea, identificando los lugares de recurrencia microscópica tanto en hueso como en médula ósea. Una de las limitaciones es su baja sensibilidad en la detección de lesiones toraco-abdominales de pequeño tamaño (menor o igual a 1 cm) que si se pueden visualizar con TAC. Cuando el tamaño se encuentra entre 2-4 cm, la posibilidad de pasar desapercibidas puede minimizarse administrando una mayor cantidad de radiofármaco<sup>5</sup>.

En nuestro estudio evaluamos la sensibilidad y especificidad de la MIBG y la TAC en 30 pacientes con sospecha de neuroblastoma. A pesar de la limitación que supone la heterogeneidad de la muestra, en la que se incluyen todos los estadios tumorales, los resultados obtenidos se encuentran dentro de los valores que refleja la literatura científica (S 90-95%) e incluso superiores en el caso de la especificidad.

Cuando comparamos los datos del rastreo con MIBG con los obtenidos de la TAC en nuestro medio, observamos que no hay diferencias en cuanto a la capacidad de ambas técnicas para la detección de la lesión primaria, en cambio es muy llamativa la especificidad obtenida en la TAC, de un 20%, que hace necesaria la utilización de la RMN como estudio complementario.

Al igual que se desprende de la literatura, los falsos negativos que se producen en los rastreos con MIBG son debidos al pequeño tamaño de la lesión y las características anatomopatológicas de las lesiones.

Al evaluar la concordancia de la MIBG pre y postratamiento con la evolución clínica de los pacientes con NB, obtenemos unos valores excelentes, que justifican la utilización de esta técnica diagnóstica en el seguimiento del neuroblastoma.

## 7.CONCLUSIONES

---

- El rastreo con  $^{123}\text{I}$ -MIBG presenta una alta sensibilidad y especificidad en el diagnóstico inicial de pacientes pediátricos con neuroblastoma, claramente superior a la obtenida con la TAC en la caracterización de las lesiones, lo que apoya la utilidad de la gammagrafía con MIBG dentro de los protocolos diagnósticos del NB.
- La elevada concordancia de los rastreo con  $^{123}\text{I}$ -MIBG con la evolución clínica de los pacientes pediátricos con sospecha de neuroblastoma, hacen de la técnica una herramienta muy útil dentro de los esquemas de seguimiento del NB.

## 8. BIBLIOGRAFIA

---

1. Alexander F. Neuroblastoma. *Urol Clin North Am* 2000; 27:383- 92.
2. Lonergan GJ, Schwab CM, Suarez ES, et al: Neuroblastoma, ganglioneuroblastoma, and ganglioneuroma: Radiologic-pathologic correlation. *RadioGraphics* 22:911-934, 2002.
3. Daneman A. Adrenal gland. In: Caffey's Pediatric Diagnostic Imaging, 10th ed. Kuhn JP, Slovis TL, Haller JO, eds. Philadelphia: Mosby, 2004: vol. II: 1894–908.
4. Kushner BH. Neuroblastoma: a disease requiring a multitude of imaging studies. *J Nucl Med* 2004; 45: 1172–88.
5. Boubaker A, Bischof DA. Nuclear medicine procedures and Neuroblastoma in childhood. Their value in the diagnosis, staging and assessment of response to therapy. *Q J Nucl Med* 2003; 47: 31–40.
6. Abrahamsen J, Lyck B, Helgestad J, Frederiksen PB. The impact of <sup>123</sup>I-metaiodobenzylguanidine scintigraphy on diagnostics and follow-up of neuroblastoma. *Acta Oncol* 1995;34: 505-10.
7. Rha SE, Byun JY, Jung SE, Chun HJ, Lee HG, Lee JM. Neurogenic tumors in the abdomen: tumor types and imaging characteristics. *Radiographics* 2003; 23: 29–43.
8. Hiorns MP, Owens CM. Radiology of Neuroblastoma in children. *Eur Radiol* 2001; 11: 2071–81.
9. DuBois SG, Kalika Y, Lukens JN, et al: Metastatic sites in stage IV and IVS Neuroblastoma correlate with age, tumor biology, and survival. *J Pediatr Hematol/Oncol* 21:181-189, 1999
10. Brodeur GM, Pritchard J, Berthold F, et al.: Revisions of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment. *J Clin Oncol* 11 (8): 1466-77, 1993.
11. Ikeda H, Iehara T, Tsuchida Y, et al.: Experience with International Neuroblastoma Staging System and Pathology Classification. *Br J Cancer* 86 (7): 1110-6, 2002.
12. Cohn SL, Pearson AD, London WB, et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) classification system: an INRG Task Force report. *J Clin Oncol* 2009; 27(2):289–97.

13. Monclair T, Brodeur GM, Ambros PF, et al.: The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) staging system: an INRG Task Force report. *J Clin Oncol* 27 (2): 298-303, 2009
14. McHugh K, Pritchard J. Problems in the imaging of three common pediatric solid tumours. *Eur J Radiol* 2001; 37: 72–8.
15. Shulkin BL, Shapiro B, Francis IR, Dorr R, Shen SW, Sisson JC. Primary extra-adrenal pheochromocytoma positive I-123 MIBG imaging with negative I-131 MIBG imaging. *Clin Nucl Med* 1986; 11:851-4. *J Nucl Med* 1998; 38:679.
16. Gelfand MJ, Parisi MT, Treves ST: Pediatric radiopharmaceutical administered doses: 2010 North American consensus guidelines. *J Nucl Med* 52:318-322, 2011
17. Paltiel HJ, Gelfand MJ, Elgazzar AH, et al: Neural crest tumors: I-123 MIBG imaging in children. *Radiology* 190:117-121, 1994
18. Bonnin F, Lumbroso J, Tenenbaum F, et al: Refining interpretation of MIBG scans in children. *J Nucl Med* 35:803-810, 1994
19. Vik TA, Pfluger T, Kadota R, et al: (123)I-mIBG scintigraphy in patients with known or suspected neuroblastoma: Results from a prospective multicenter trial. *Pediatr Blood Cancer* 52:784-790, 2009
20. Rufini V, Fisher GA, Shulkin BL, et al: Iodine-123-MIBG imaging of neuroblastoma: Utility of SPECT and delayed imaging. *J Nucl Med* 37:1464-1468, 1996
21. Serafini A, Heiba SI, Tumeh SS, et al: Influence of SPECT on interpretation of 123I-mIBG scintigraphy in patients with known or suspected pheochromocytoma and neuroblastomas [abstract]. *J Nucl Med* 49s: 239, 2008
22. Rozovsky K, Koplewitz BZ, Krausz Y, et al: Added value of SPECT/CT for correlation of MIBG scintigraphy and diagnostic CT in neuroblastoma and pheochromocytoma. *AJR Am J Roentgen* 190:1085-1090, 2008
23. Fukuoka M, Taki J, Mochizuki T, et al: Comparison of diagnostic value of I-123 MIBG and high-dose I-131 MIBG scintigraphy including incremental value of SPECT/CT over planar image in patients with malignant pheochromocytoma/paraganglioma and neuroblastoma. *Clin Nucl Med* 36:1-7, 2011
24. Shulkin BL, Shapiro B. Current concepts on the diagnostic use of MIBG in children. *J Nucl Med*. 1998; 39:679-88.

25. Biasotti S, Garaventa A, Villavecchia GP, Cabria M, Nantron M, de Bernardi B. False-negative metaiodobenzylguanidine scintigraphy at diagnosis of neuroblastoma. *Med Pediatr Oncol* 2000;35:153-5.
26. Boubaker A, Bishof Delaloye A. MIBG scintigraphy for the diagnosis and follow up of children with neuroblastoma. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 52:388-402
27. Osmanagaoglu K, Lippens M, Benoit Y, Obrie E, Schelstraete K, Simons S. A comparison of iodine-123 meta-iodobenzylguanidine scintigraphy and single bone marrow aspiration biopsy in the diagnosis and follow-up of 26 children with neuroblastoma. *Eur J Nucl Med.* 1993;20:1154-60.
28. Siegel MJ, Ishwaran H, Fletcher BD, et al: Staging of neuroblastoma at imaging: Report of the Radiology Diagnostic Oncology Group. *Radiology* 223:168-175, 2002
29. Bonnin F, Lumbroso J, Tenenbaum F, et al: Refining interpretation of MIBG scans in children. *J Nucl Med* 35:803-810, 1994
30. Matthay KK, Edeline V, Lumbroso J, Tangy ML, Asselain B, Bucker JM, et al. Correlation of early metastatic response by 123-I-metaiodobenzylguanidine scintigraphy with overall response and event-free survival in stage IV neuroblastoma. *J Clin Oncol.* 2003; 21:2486-91.
31. Labreuve de Cervens C, Hartman O, Bonnin F, Couanet D, Lumbroso J, Behar C, et al. What is the prognostic value of osteomedullary uptake on MIBG scan in neuroblastoma patients under one year of age? *Med Pediatr Oncol.* 1994; 22:107- 14.
32. Ladenstein R, Philip T, Lasset C, Hartmann O, Garaventa A, Pinkerton R, et al. Multivariate analysis of risk factors in stage 4 neuroblastoma patients over the age of one year treated with megatherapy and stem-cell transplantation: a report from the European Bone Marrow Transplantation Solid Tumor Registry. *J Clin Oncol.* 1998; 16:953-65.
33. Englaro EE, Gelfand MJ, Harris RE, Smith HS. I-131-imaging after bone marrow transplantation for neuroblastoma. *Radiology.* 1992; 182:515-20.
34. Ladenstein R, Hartman O, Pinkerton CR. The role of megatherapy with autologous bone marrow rescue in solid tumor of childhood. *Ann Oncol.* 1993;4 Suppl 1: S45-58.
35. Kushner BH, Yeh S DJ, Kramer K, Larson SM, Modak S, Cheung N-KV. Impact of MIBG scintigraphy on assessing response of high-risk neuroblastoma to dose-intensive induction chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2003;21:1082-6.

36. Schmidt M, Simon T, Hero B, et al: The prognostic impact of functional imaging with (123) I-MIBG in patients with stage 4 neuroblastoma 1 year of age on a high-risk treatment protocol: Results of the German Neuroblastoma Trial NB97. *Eur J Cancer* 44:1552-1558, 2008
37. Taggart DR, Han MM, Quach A, et al: Comparison of iodine-123 meta iodobenzylguanidine (MIBG) scan and [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography to evaluate response after iodine-131 MIBG therapy for relapsed neuroblastoma. *J Clin Oncol* 27:5343-5349, 2009
38. Kushner BH, Kramer K, Modak S, et al: Sensitivity of surveillance studies for detecting asymptomatic and unsuspected relapse of high- risk neuroblastoma. *J Clin Oncol* 27:1041-1046, 2009.
39. Stark DD, Mos AA, Brasch RC, et al: Neuroblastoma: Diagnostic imaging and staging. *Radiology* 148:101-105, 1983
40. Stark DD, Mos AA, Brasch RC, et al: Recurrent neuroblastoma: The role of CT and alternate imaging tests. *Radiology* 148:107-112, 1983
41. Golding SJ, McElwain TJ, Husband JE: The role of computed tomography in the management of children with advanced neuroblastoma. *Br J Radiol* 57:661-666, 1984
43. Hogosson C, Nyman R, Jorulf H, et al: Imaging of abdominal neuroblastoma in children. *Acta Radiol* 40:534-542, 1999
44. Sofka CM, Semelka RC, Kelekis NL, et al: Magnetic resonance imaging of neuroblastoma using current techniques. *Magn Reson Imaging* 17: 193-198, 1999
45. Slovis TL, Meza MP, Cushing B, et al: Thoracic neuroblastoma: What is the best imaging modality for evaluating extent of disease? *Pediatr Radiol* 27:273-275, 1997
46. Tanabe M, Takahashi H, Ohnuma N, Iwai J, Yoshida H: Evaluation of bone marrow metastasis of neuroblastoma and changes after chemotherapy by MRI. *Med Pediatr Oncol* 21:54-59, 1993
47. Tanabe M, Ohnuma N, Iwai J, et al: Bone marrow metastasis of neuroblastoma analyzed by MRI and its influence on prognosis. *Med Pediatr Oncol* 24:292-299, 1995
48. Lebtahi N, Gudinchet F, Nenadov-Beck M, et al: Evaluating bone marrow metastasis of neuroblastoma with iodine-123-MIBG scintigraphy and MRI. *J Nucl Med* 38:1389-1392, 1997
49. Pfluger T, Schmied C, Porn U, et al: Integrated imaging using MRI and 123I metaiodobenzylguanidine scintigraphy to improve sensitivity and specificity in the diagnosis of pediatric neuroblastoma. *AJR Am J Roentgenol* 181:1115-1124, 2003

50. Mehta K, Haller JO, Legasto AC. Imaging neuroblastoma in children. *Crit Rev Comput Tomogr* 2003; 44: 47–61.
51. Sauvat F, Sarnacki S, Brisse H *et al.* Outcome of suprarenal localized masses diagnosed during the perinatal period: a retrospective multicenter study. *Cancer* 2002; 94: 2474–80.
52. Díaz J, Fernández MT, Paredes F. Determinaciones bioquímicas. Utilidad y valoración clínica. España: Masson; 2004:284-99.
53. Rubial A. Marcadores tumorales de secreción: situación actual. *Med Clin (Barc)* 2002; 118: 750-756.