



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
 FACULTAD DE MEDICINA
 DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
 CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE
 COORDINACIÓN DE PEDIATRÍA

**“TOMOGRAFIA POR EMISIÓN DE POSITRONES VERSUS BIOPSIA DE
 MÉDULA ÓSEA, EN LA EVALUACIÓN INICIAL DE PACIENTES
 PEDIÁTRICOS CON TUMORES SÓLIDOS. CENTRO MÉDICO NACIONAL 20
 DE NOVIEMBRE”.**

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE
 ESPECIALISTA EN MEDICINA: ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:
GLORIA EVELYNE GARCIA SILVERIO

TUTOR DE TESIS:
 DR. EDUARDO JORGE BAÑOS RODRIGUEZ
 CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE

CIUDAD DE MÉXICO OCTUBRE 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS

Gracias Dios por la bondad de la vida, con ese regalo se puede todo...

Gracias familia por ser mi soporte y mi motor, sin ustedes no sería nada. Agradezco tanto al amor de mi vida por cruzarse conmigo en este viaje, sin ti no hubiera sido posible.

Gracias amigos que con paciencia confían en mí. Y un agradecimiento especial a mis pacientes y sus familias, por su cariño, por confiarme la vida de sus hijos y por tenerme en sus oraciones. Sin la fuerza de sus guerreros muchos días no habría salido de mi cama.

Gracias a mis maestros por su empeño y dedicación en mi formación, llevo su enseñanza en mi mente y en mi corazón...

Y *Gracias* a mi yo del pasado... confirmo, si vienen cosas mejores.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	
• Antecedentes	1
• Planteamiento del problema	17
• Justificación	17
• Objetivos	18
METODOLOGIA DE LA INVESTIGACIÓN	18
RESULTADOS	22
• Análisis de resultados	24
DISCUSIÓN	27
CONCLUSIONES	29
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	30

RESÚMEN

Teniendo en cuenta que la sobrevida del cáncer infantil en México es mucho menor que la de los países desarrollados con una diferencia de más del 20% y que uno de los principales factores influyentes en este porcentaje es el diagnóstico inicial en estadios avanzados de la enfermedad; se sabe que el involucro a la médula ósea es uno de los sitios que con más frecuencia se ve afectado, por lo que se requiere de una estructuración de los protocolos diagnósticos que impacte en el pronóstico de los pacientes con enfermedad estadio IV. Esto nos obliga a optimizar los procedimientos que permitan un diagnóstico oportuno y que ofrezcan ventajas tanto en costos como en la disminución de los riesgos para el paciente, sin disminuir la eficacia en la detección de metástasis a distancia.

Con base en estas aseveraciones se realizó una revisión de la literatura encontrando estudios precedentes en los que se ha demostrado la alta sensibilidad del PECT-CT inicialmente para la evaluación de la extensión de los linfomas proporcionando no solo la localización de la enfermedad si no integrando además mediciones y metabolismo celular; se ha hecho la introducción de este estudio en otros tumores sólidos con altas tasas de sensibilidad y especificidad que, en el caso específico del estudio de la médula ósea ofrecen ventajas sobre el aspirado y biopsia, puesto que se sabe que los patrones de infiltración en su mayoría son focales, lo que conlleva la posibilidad de que un estudio directo de la médula ósea negativo no sea fidedigno.

Hoy se sabe que el PECT-CT ofrece la posibilidad del estudio de la médula ósea a todos los niveles con la medición de los índices de SUV_{máx.} como punto de corte objetivo durante la evaluación, sin embargo no existen estudios suficientes para la población pediátrica que permitan estandarizar el uso del PECT-CT sobre la biopsia directa. De ahí se diseña el presente trabajo con la finalidad de comparar la utilidad de ambos métodos diagnósticos: teniendo en cuenta que el universo de pacientes de reciente diagnóstico abarca aproximadamente 70 casos nuevos en el Centro Médico Nacional por año en los últimos 5 años, con una diversidad del 30% respecto a los tipos de tumores a incluir en este estudio, se busca un intervalo de confianza del 95% con un margen de error del 5% se incluirán un total de 58 casos.

Se someterá entonces a ambos métodos al análisis de su validez mediante el cálculo de sensibilidad, especificidad; se hará el análisis de la seguridad de ambos métodos mediante el cálculo del valor predictivo positivo y negativo, así como las razones de probabilidad de ambas muestras que permitan la comparación de los dos test diferentes. Con este análisis se busca comprobar la superioridad de la Tomografía por emisión de positrones sobre la Biopsia de médula ósea en el estudio de la médula ósea en pacientes de diagnóstico reciente de cáncer.

Palabras clave: PECT-CT, biopsia de médula ósea, infiltración de médula ósea

1. INTRODUCCION

a. Antecedentes

El cáncer en la infancia representa menos del 1% de todos los cánceres diagnosticados cada año a nivel mundial pese a esto en Estados Unidos alrededor de 10 590 niños menores de 15 años fueron diagnosticados con cáncer en 2018 lo que representa un aumento en la tasa de cáncer infantil en las últimas décadas. (2)

En México se estima que existen anualmente entre 5 mil y 6 mil casos nuevos de cáncer en menores de 18 años; con la mayor incidencia en las Leucemias que representan un 52% del total de los casos, los Linfomas representan un 10% de los casos y los Tumores del Sistema Nervioso Central otro 10% de los casos. La sobrevida estimada en México es alrededor del 56% y la razón de incidencia de casos de cáncer es de 9 casos por 100 mil habitantes menores de 18 años. (3) contrastando con la sobrevida mundial a 5 años en países desarrollados la cual se espera mayor al 80%. (4) que representa un gran aumento desde mediados de la década de 1970 cuando la tasa de supervivencia a 5 años era alrededor del 58%. En la actualidad estas cifras varían según el tipo de cáncer y otros factores. (2)

Específicamente para los Linfomas que se considera tienen altas posibilidades de curación la sobrevida reportada es del 60%, mientras que para los tumores sólidos es solo del 26% misma que se reportaba para los países industrializados en los años 50's lo que sustenta la necesidad de implementar nuevas estrategias para mejorar los resultados de la atención. Aún con estas cifras el diagnóstico de cáncer no es necesariamente sentencia de muerte y su detección oportuna puede cambiar la historia. (4)

México tiene un promedio anual de 2150 muertes por cáncer infantil en la última década lo que convierte a esta enfermedad en la principal causa de muerte por enfermedad en mexicanos entre los 5 y los 14 años de edad según cifras preliminares reportadas en el Sistema Estadístico Epidemiológico de las Defunciones (SEED) (3)

Uno de los factores determinantes que influyen en las tasas de curación y que difieren entre los países en desarrollo vs los países desarrollados es el estadio de la enfermedad al momento del diagnóstico, que se asocia a un retraso en el diagnóstico, lo que requerirá tratamientos intensivos con efectos tóxicos severos que ocasionan abandono de la terapia e incluso la muerte (5). El diagnóstico precoz del cáncer infantil se convierte en un objetivo fundamental en Oncología puesto que permite una oportunidad de tratamiento oportuno mientras la carga tumoral se encuentra en las primeras etapas, con una consecuente mejora en el pronóstico, logrando altas tasas de curación con efectos secundarios agudos y tardíos mínimos. (5)

Sin embargo, mientras se obtienen las mejoras para el diagnóstico oportuno, en países en vías de desarrollo es importante optimizar los procedimientos para la evaluación inicial de la enfermedad, teniendo en cuenta que los pacientes se presentarán en estadios avanzados de la enfermedad. La médula ósea es uno de los sitios más comunes para ser involucrados por tumores que metastatizan vía hematogena y la detección del involucro a médula ósea es de gran importancia para la estadificación clínica, puesto que la condición de infiltración del tejido hematopoyético altera el curso clínico de la enfermedad; influye en la respuesta al tratamiento, lo que disminuye la supervivencia global. El involucro del tejido hematopoyético obliga al médico a modificar la escala en la dosis de los fármacos utilizados.

Es por esto que desde la introducción de la quimioterapia en el tratamiento de los pacientes con cáncer la evaluación de la reserva de la médula ósea se ha convertido en un procedimiento de rutina durante la evaluación del paciente antes y durante la etapa de tratamiento; revelando a una gran cantidad de pacientes con diseminación metastásica a médula ósea. (1)

El término metástasis se define como “el proceso de diseminación de las células cancerosas desde su lugar de origen hasta un órgano distante” (1), siendo un proceso complejo, que comprende varias etapas: a) la activación de la transición epitelio/mesénquima, durante el cual las células cancerosas pierden tanto el contacto célula-célula como la adhesión al sustrato, adquiriendo la propiedad de movimiento; b)

la invasión local, para lo cual las células malignas degradan la lámina basal, que es la matriz extracelular especializada que organiza los tejidos epiteliales separándolos del estroma, que juega un papel importante tanto en la señalización como en ser reservorios de factores de crecimiento liberados por las células tumorales; c) la intravasación, durante la cual las células tumorales atraviesan la pared de los vasos sanguíneos y entran en la circulación; d) la capacidad de sobrevivir en el torrente circulatorio; d) la extravasación, propiedad de las células tumorales de salir del torrente circulatorio, atravesando la pared de los vasos sanguíneos en el tejido de un órgano en particular; e) establecimiento de las células tumorales en los tejidos del órgano donde se va a formar la metástasis, es decir de un nicho premetastásico para crear un ambiente favorable para el crecimiento de las células cancerosas. Cada uno de los pasos necesarios para que se produzca la metástasis, desde la llegada de las células malignas hasta su crecimiento y proliferación en el órgano huésped, está dirigido por las alteraciones genéticas y/o epigenéticas adquiridas y acumuladas durante el curso de la progresión del tumor. A pesar de los recientes avances en las técnicas quirúrgicas, la radioterapia y el desarrollo de terapias dirigidas molecularmente, la mayoría de las muertes debidas a cáncer (más del 90%) son el resultado del crecimiento progresivo de las metástasis resistentes a las terapias (4). Las células metastásicas proceden de una población de células biológicamente heterogéneas del tumor primario que en el tiempo son seleccionadas, experimentan una alta tasa de mutación espontánea, una mayor tendencia a sufrir una rápida diversificación fenotípica y ser resistentes a los tratamientos terapéuticos (5). La supervivencia de las células malignas en el órgano receptor para formar micro metástasis no está asegurada, ya que pueden existir diferencias entre el microambiente del tumor primario y el lugar a donde se establecerán las células cancerosas (6). Por tal razón se ha propuesto el modelo de nicho premetastásico, el cual se puede describir como “el lugar con las condiciones micro ambientales necesarias para la supervivencia de las células tumorales diseminadas” (7). Para que su adaptación ocurra, ellas despliegan mecanismos para modificar el nuevo microambiente. Para ello establecen, junto con las células del estroma, una red de señalización para promover su crecimiento, satisfacer las demandas metabólicas para sintetizar proteínas proangiogénicas para formar nuevas redes vasculares y facilitar la supervivencia inicial en la nueva localización ectópica. La metástasis es un proceso bastante ineficiente, por lo que es llamado “ineficiencia metastásica”, ya que en los

modelos animales solo un 0,01% de las células tumorales que entran en la circulación tiene éxito en la formación de un tumor secundario. Con estos modelos ha sido posible seleccionar poblaciones de células con fenotipo metastásico, y que estas células presentan cada vez más una selectividad después de cada ciclo de selección por un órgano específico en particular. Por otra parte, la inestabilidad genómica de las neoplasias aumenta la probabilidad de que algunas células adquieran competencias que le permitan desarrollar metástasis. Varios estudios han demostrado que el incremento de la capacidad metastásica no es el resultado de mecanismos de adaptación de las células tumorales que les permitan el crecimiento en un órgano específico, siendo más bien la selección gradual de un clon con mutaciones diferentes de las observadas en el tumor primario. La inestabilidad genómica y la heterogeneidad de las células cancerosas, se evidencia en las pérdidas, ganancias y reordenamiento cromosómicos de los tumores. Las nuevas tecnologías de secuenciación en paralelo han permitido el análisis de alta resolución del genoma de los pacientes con cáncer, haciendo posible comparar el tumor primario con respecto a la metástasis. Estos estudios han puesto de manifiesto que existen genes inactivos en el tumor primario, mientras que en la metástasis ellos están activados, lo cual hace posibles activar otros oncogenes, confirmando el concepto de heterogeneidad tumoral. Adicionalmente, se ha observado que el patrón de mutaciones es compartido en la metástasis de un mismo órgano, en tanto que es diferente entre las metástasis de diferentes órganos de un mismo paciente, lo cual ha permitido establecer la hipótesis de que las metástasis derivan de una expansión clonal, donde los sub-clones que colonizan un órgano ya tiene alteraciones genéticas que permiten la adecuación específica al medio. El período de tiempo que transcurre entre la infiltración del órgano y la colonización del mismo, se conoce como tiempo de latencia, en la que algunas células tumorales se mantienen fuera del ciclo celular en los órganos secundarios, en tanto que otras son incapaces de provocar cambios angiogénicos necesarios para la expansión tumoral (7)

En el adulto los principales tumores sólidos que metastatizan a la médula ósea son el Sarcoma de Ewing, Cáncer de mama, pulmón, tracto gastrointestinal y próstata. En los niños son principalmente el neuroblastoma, el Rabdomyosarcoma, el Sarcoma de Ewing y el Retinoblastoma. La presencia de un proceso metastásico a nivel de la médula ósea

se muestra como una serie de anomalías sistémicas que nos deben hacer sugerir una evaluación específica para esclarecer el origen (8). Se puede sospechar clínicamente de la afección al tejido hematopoyético cuando se presenta dolor óseo, fracturas patológicas, lesiones líticas o lesiones escleróticas en control de rayos X, hipercalcemia, aumento de los niveles de fosfatasa alcalina (1) síndrome de compresión medular además de anomalías en sangre periférica como anemia más comúnmente (denominada del enfermo crónico), o deficiente de hierro asociada a microangiopatía hemolítica. La causa exacta de la anemia es difícil de establecer. Otros hallazgos frecuentes son la trombocitopenia, la presencia de precursores eritroides y anisopoiquistosis (8); sin embargo, ninguna de estas características es patognomónica y la infiltración a la médula ósea puede estar presente sin ninguna anomalía. (1)

Cuando la médula ósea se encuentra involucrada en un proceso metastásico es de características fibrosas, además de mostrar una reacción leucoeritroblástica periférica; similar a la observada en la mielofibrosis.

La detección de células tumorales en circulación no es un indicador absoluto de la participación de la médula ósea, ni siquiera de la enfermedad metastásica, ya que a menudo pueden ser apoptóticas. Los componentes tumorales de los productos pueden verse libres en la sangre periférica o envueltos por macrófagos o neutrófilos circulantes. (8)

El examen de la médula ósea mediante aspiración y biopsia tiene un procedimiento bien establecido con la finalidad del diagnóstico de enfermedades hematológicas, así como la estratificación y el pronóstico de varios tumores sólidos. Algunos autores han reportado que la evidencia de células tumorales en la médula ósea podría ser la primera evidencia de la presencia de infiltración maligna; dado entonces la biopsia de médula ósea bilateral se supone es el procedimiento más preciso para la notificación de metástasis de tumores sólidos. Las metástasis también se reportan frecuentemente en examen de aspirado solamente, sin embargo, el estudio histopatológico de la biopsia de médula ósea se considera el procedimiento por excelencia.

Es un procedimiento fácil y rentable además de que es un procedimiento de notificación en un lapso muy corto del tiempo (9)

Independientemente de las indicaciones clínicas de la BMO y ante la sospecha de metástasis, conviene resaltar su importancia fundamentalmente en: • Confirmar imágenes radionucleares óseas equívocas. • Precisar el origen del tumor por las características de las células neoplásicas como en el caso de los melanomas • Estudio de extensión de tumores sólidos • Detección de micro metástasis y sus recidivas • Valoración terapéutica de algunos tumores (neuroblastoma) (10)

La técnica de BMO con el trocar de Jamshidi o variantes de uso generalizado, conforme a nuestro habitual proceder, consta de los siguientes pasos: 1. Realización del procedimiento con medidas estándar de asepsia (lavado de manos, guantes y campo estériles), no siendo en general necesario habilitar un quirófano (salvo que, ocasionalmente, queramos aprovechar que se realiza otro procedimiento quirúrgico para realizar nosotros la BMO). 2. El lugar anatómico habitual es la espina iliaca postero-superior, si bien puede realizarse alternativamente en la espina iliaca anterosuperior. En la primera la punción es mejor tolerada por el paciente y proporciona muestras de mayor longitud y mayor área de sección histológica (9). La colocación del paciente, por tanto, es en decúbito prono o lateral, dejando al descubierto la zona lumbar y sacra, delimitada con los campos estériles. 3. Antes de empezar, se debe comprobar que el embalaje del trocar no esté abierto o dañado, que no se haya cumplido el plazo de caducidad y que el calibre del mismo sea el adecuado a la edad del paciente 4. Se procederá a la desinfección de la zona de la piel que se va a tocar y puncionar con povidona yodada o clorhexidina, aplicada a la altura de ambas espinas iliacas postero-superiores. 5. Aplicamos con aguja y jeringa un anestésico local en el punto de la piel donde se vaya a puncionar, desde el periostio hasta la piel, por planos. 6. Una vez tenemos la seguridad de encontrarnos en el sitio apropiado, como punto de entrada en el hueso, se penetra no más de medio centímetro con la punta del trocar, mediante movimientos de muñeca a izquierda y derecha, ejerciendo una presión “controlada” 7. Una vez el trocar queda fijo en el hueso (debe quedar yerto, sostenido solo), se retirará el fiador y se seguirá penetrando lentamente unos 1,5-2,0 cm más. La experiencia, el sentido común y las condiciones del paciente (edad, obesidad, grado de tolerancia, etc.) ayudarán a establecer cuánto se debe penetrar, aunque algunos dispositivos de biopsia incluyen un

fiador-guía milimetrado que puede resultar orientativo con esta finalidad. 8. Una vez profundizado lo suficiente, se dan varias vueltas de 360° al mango del trocar alrededor del eje de la aguja y se retira todo el dispositivo en bloque con movimientos a izquierda y derecha, en dirección hacia fuera 9. Justo al extraer el trocar, se aplicará presión con una gasa sobre el punto de punción para coartar pronto el posible sangrado. 10. Finalmente, se extrae la muestra del dispositivo capturador y se introduce la muestra ósea en un tubo que contenga una solución fijadora para su procesamiento histológico 11. Al paciente se le aplicará un apósito estéril, que deberá tapan la zona puncionada durante 72 horas, permaneciendo seco y cambiándoselo por otro apósito estéril en este tiempo. Asimismo, debe guardar reposo en las 12-24 horas siguientes, para evitar sangrados diferidos, y tomar algún analgésico en casos de molestias (10).

La BMO puede realizarse en niños en la espina iliaca postero-superior sin problemas; una modificación de la técnica aplicable a la tibia ha sido descrita para la realización de BMO en neonatos. En cuanto a la longitud del cilindro, en el caso de los niños, por razones obvias, resulta más complicada de estimar; entre otros motivos, debido a que la presencia de cartílago es difícil de evitar y este disminuye considerablemente el rendimiento diagnóstico de la prueba.

Históricamente, se han llevado a cabo aspirados de médula ósea bilaterales en el estudio de extensión y eventualmente en el seguimiento de linfomas (Hodgkin y no Hodgkin) y ciertos tumores sólidos (neuroblastoma, sarcoma de Ewing, carcinoma pulmonar de células pequeñas). Sin embargo, en la actualidad su práctica se ha visto reducida considerablemente y, a falta de trabajos más concluyentes que justifiquen claramente la ventaja de la BMO bilateral, la tendencia es a realizar BMO unilaterales. (10)

En la evaluación de la médula ósea en pacientes con alguna neoplasia maligna potencialmente infiltrante en el hueso es importante estratificar y diseñar tanto un programa terapéutico como un programa de seguimiento para determinar un enfoque pronóstico para los pacientes. Actualmente se considera que un examen completo de la médula ósea contiene un aspirado y una biopsia para estudio histológico (6)

El avance en los estudios de gabinete y la introducción de métodos como la gammagrafía, imágenes radiográficas, laboratorios específicos, destaca la importancia de utilizar una técnica sensible para la detección de metástasis en la médula ósea por lo que se ha revisado en los últimos tres años el valor del aspirado y biopsia de médula ósea. (1) De estas evaluaciones surge la reciente introducción de nuevos métodos de diagnóstico para la detección de células tumorales diseminadas (DTC), como la reacción de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR), hibridación in situ fluorescente (FISH), citometría de flujo y el cultivo de células de médula ósea que han aumentado considerablemente la detección de metástasis en la médula ósea. Sin embargo, estas técnicas aún no se aplican o estandarizan de forma rutinaria y no se ha estudiado el impacto del uso de técnicas que detectan baja carga tumoral.

El examen radiológico mediante tomografía computarizada con emisión de positrones (PET-CT) o la resonancia magnética (RM) son los procedimientos no invasivos más utilizados para el diagnóstico de metástasis en la médula ósea. Sin embargo, estos ensayos no han sido suficientes para reemplazar completamente el examen de biopsia y médula ósea. (11)

Actualmente se comercializan cuatro sistemas básicos de SPECT / TC disponible. En la versión más reciente se cuenta con un gamma de doble detector cámara y una tomografía computarizada de cuatro cortes de baja dosis se montan en la misma plataforma de rotación. El CT funciona a 140 mV – 2,5 mA, con un tiempo de escaneo de 4 minutos para adquirir un campo de visión axial de 40 cm, y la mejor cobertura axial de 20 mm (4 × 5 mm) por corte CT que coincide con la resolución SPECT. Tiene muy baja radiación de rayos X y requiere un mínimo de protección de la habitación, además de lo que es comúnmente empleado para la medicina nuclear y la general. Las dimensiones externas de los equipos son similares a las de una Cámara gamma convencional.

El sistema Precedence™ de Philips combina un tragaluz con una cámara gamma con un Brilliance™ un CT de alta potencia de 6 o 16 cortes que opera a 80 mA con el propósito de corregir la atenuación y registro de imagen, con un grosor de corte axial

mínimo de 0,65 mm y para el escaneo de cuerpo entero inferior a 60 s. Recientemente, Philips ha comercializado un nuevo sistema SPECT / CT, el BrightView XCT, que integra SPECT con tecnología CT de detector plano, con localización de alta resolución (vóxeles isotrópicos de 0,33 mm) y corrección de atenuación de alta calidad con el potencial de menos artefactos y tiempos de exámenes más cortos. Paradójicamente, aunque la tecnología de detección de planos utilizada en este sistema tiene una resolución más alta no puede ser empleado para exámenes de rutina debido a que su técnica es relativamente lenta respecto a los previos y no es posible realizar exámenes diagnósticos dinámicos con contraste. (12)

Todos estos nuevos sistemas han contribuido al reciente desarrollo de dispositivos de imagen híbridos capaces de registrar de forma anómala y anatómica datos funcionales. La difusión en la práctica clínica de imágenes de multimodalidad con PET y SPECT ha mejorado la sensibilidad y la especificidad de los procedimientos no invasivos en pacientes con diagnósticos diversos. (12) El impacto de estas nuevas técnicas está ya bien establecido, mientras que la evidencia sigue creciendo para nuevas aplicaciones; la mayor disponibilidad de estos nuevos dispositivos híbridos con tecnología avanzada ofrece la oportunidad de acortar el tiempo de adquisición de resultados con una atenuación, corrección y fusión de imágenes precisa. (12)

Siemens Medical Solutions presenta el Symbia™ TruePoint SPECT / CT, que combina un ángulo variable SPECT de detector dual con el escáner CT Emotion™ en cuatro configuraciones diferentes llamadas Symbia T, Symbia T2, Symbia T6 y Symbia T16, respectivamente. Solo Symbia T realiza la corrección de atenuación, mientras que la calidad diagnóstica de las imágenes se obtiene con los componentes multidetectores de CT. El grosor del corte axial puede ser tan delgado como 0,63 mm con el Symbia modelo T6 o T16. Tanto el Philips como el Siemens requieren blindaje adicional de la habitación con respecto a una cámara gamma convencional.

Los cuatro dispositivos implican tiempos de adquisición SPECT además de los procedimientos autónomos ya establecidos; además de realizar correcciones de

atenuación basadas en datos de densidad tisular individualizados para cada paciente; estas estaciones de la SPECT / TC permiten la reconstrucción de la imagen, la visualización en tres planos (transaxial, coronal, sagital) y en 3-D, incluida la proyección de máxima intensidad y la representación del volumen de la superficie. Las imágenes fusionadas se muestran en la misma pantalla y es posible co-localizar exactamente áreas morfológicas y funcionales de interés identificadas en cualquiera de los dos componentes del estudio.

La dosis efectiva derivada del componente CT de un examen de SPECT / CT varía de 0.3 a 0.9 mSv al explorar el abdomen y pelvis, mientras se realiza una TC diagnóstica completa del tórax entrega 2.3–3 mSv y 2.1–3.1 mSv para el abdomen.

El costo de los sistemas SPECT / CT es considerablemente mayor que la de una cámara gamma convencional, especialmente para dispositivos que incluyen una capacidad de diagnóstico total CT. Esto limita hasta el momento su difusión en varios países con recursos financieros limitados.

Como perspectiva tecnológica, los nuevos dispositivos SPECT se han desarrollado recientemente utilizando semiconductores CdTe / CdZnTe en lugar del clásico centelleo NaI (TI) estos sistemas más nuevos son más pequeños y tienen mayor sensibilidad y resolución intrínseca que la convencional. Suponiendo que esta tecnología pronto llegará a plena madurez, se puede especular que su aplicación para la clínica también será más eficiente. (12)

F-FDG es el principal trazador radioactivo utilizado en PET / TAC en la detección de la elevación metabólica.

Ha sido ampliamente utilizado en el diagnóstico de neoplasias. Sin embargo, el aumento de la acumulación de FDG no implica necesariamente tumores malignos. También puede ser causada por una variedad de estados metabólicos incrementados, por lo tanto, a veces conlleva falsos positivos. Se interpretan imágenes PET / TC con difusión homogénea de FDG: en este caso específicamente que la absorción de la médula ósea sea más alta que el hígado normal.

La captación se observa a menudo en nuestra práctica clínica. La mayor captación de la médula ósea refleja una glucosa elevada y el metabolismo elevado se puede atribuir a muchas razones, incluyendo hiperplasia de la médula ósea, inflamación /infección e infiltración maligna. Reciente la administración de citosinas hematopoyéticas también causa el aumento de la captación difusa de la médula ósea y, a menudo imita la infiltración maligna.

Pese a que la biopsia de médula ósea es el estándar de oro para el diagnóstico de infiltración maligna de la médula ósea, este es un procedimiento invasivo con complicaciones como dolor, hemorragia e infección. Por lo tanto, encontrar un método de diagnóstico no invasivo es crucial para los pacientes con alto riesgo de infiltración a este nivel, ya que ayuda a guiar el diagnóstico y omite pruebas innecesarias. No hay estudios suficientes para evaluar el valor diagnóstico de las imágenes PET / CT en la identificación de infiltración maligna en los pacientes que presentan mayor captación difusa. (13)

El aumento de la captación difusa de la medula ósea no solo se asocia con infiltración maligna sino también con las enfermedades benignas. Se ha reportado que la captación difusa leve a moderada representa un 36.5% de estudios positivos mientras que un 93.5% de la captación intensa es igual a un estudio francamente positivo. Las neoplasias hematológicas supusieron el 95,2% de los casos positivos. Concluyendo entonces que la infiltración maligna de la médula ósea constituye una considerable proporción de las etiologías dentro de la captación difusa. Con el fin de ayudar a identificar a los pacientes con alto riesgo de infiltración maligna y con esto guiar aquellos pacientes que requieren un estudio extensivo de biopsia y aspirado de medula ósea se han analizado dichas pruebas e imágenes asociado a las características clínicas estableciendo un nuevo modelo basado en un árbol de decisiones. Sin embargo, no hay estudios disponibles del modelo de predicción para el aumento de captación difusa de FDG en la médula ósea. (13)

Los resultados hasta el momento han demostrado que los pacientes con infiltración medular tenían mayor SUVmax que los pacientes que no la tenían. El SUVmax obtenido

de la médula ósea tiene una alta especificidad (100%) y una baja sensibilidad (47,6%). En otros estudios se ha encontrado poco valor significativo a la diferencia en SUVmax de la médula ósea infiltrada contra el de otras condicionantes lo que arroja que solo la utilización del SUVmax no es suficiente para identificar infiltración medular neoplásica.

En otros estudios se ha demostrado que los pacientes con infiltración medular tienen una tasa mucho más alta de SUVmax y acumulación de FDG en el esqueleto axial que en esqueleto apendicular que los pacientes que no tienen infiltración medular. Este fenómeno se puede atribuir a la distribución de la médula ósea y las células malignas en su interior; además de otras condicionantes que se han asociado como los niveles de hemoglobina al momento de la detección, la presencia o no de hiperplasia benigna de la médula ósea, que pueden dar patrones difusos en pacientes sin infiltración neoplásica. Estas condiciones aumentan la acumulación de FDG principalmente en el esqueleto axial. Distribución diferente a la acumulación de FDG cuanto se trata de células malignas. El estudio de estas características puede definir mejor aquellos estudios positivos para la infiltración medular neoplásica. (13)

Otros factores diagnósticos influyentes incluidos son la presencia de hepato o esplenomegalia, edad y fiebre. Usando estas características y con base en los estudios previos se ha encontrado que el SUVmáx podría ser separado en tres niveles. El SUVmáx > 6.1 fue considerado como una zona peligrosa, en la que todos los pacientes tenían infiltración medular y teniendo en cuenta estos niveles los estudios posteriores informaron que la captación de médula ósea fue un indicador altamente específico para el diagnóstico de infiltración medular. En segundo lugar, un SUVmáx entre 3.4 y 6.1 se clasificó en una zona gris, en la que el 15,4% de los pacientes tenían infiltración de médula ósea y se requirió del uso de biopsia y aspirado de médula ósea para confirmar. En la zona gris, un SUVmáx < 1 era considerado un factor protector ya que casi todos los pacientes con acumulación de FDG principalmente en el esqueleto axial y con dichos niveles de SUVmáx no presentaban infiltración maligna mientras que aquellos pacientes con SUVmaxAP / AX ≥ 1, presentaron infiltración en el 40.9% de los casos. (13)

En estos pacientes, deben tomarse otras características en consideración. En el caso de los pacientes con fiebre la relación entre el aumento de la captación de la médula ósea y la inflamación se ha asociado fuertemente con la presencia de infección. Y en pacientes sin fiebre la hepato-esplenomegalia es un factor de riesgo en el 87,5% de los casos para presentar infiltración medular. Por último, un $SUV_{maxBM} \leq 3.4$ cayó en una zona segura. Todos los pacientes de la zona segura no tuvieron infiltración medular y el aspirado y biopsia de médula ósea pudiera ser omitido con seguridad. (13)

Varios estudios han demostrado una mejora en las sensibilidades y especificidades para 18F-FDG PET / CT en comparación con todos los procedimientos de estadificación estándar colectivos, específicamente para pacientes con linfomas, sarcomas y cánceres de cabeza y cuello. Sin embargo, la exposición de los niños a la radiación a través de 18F-FDG preocupa a la comunidad de imágenes pediátricas y se están siguiendo varios enfoques de dosis bajas. Se necesita una comprensión profunda del conocimiento para preservar las ventajas de las pruebas de estadificación de PET / TAC 18F-FDG actuales y crear nuevas pruebas de imagen sin compromisos.

Para ello se ha realizado análisis y búsquedas extensas identificando aproximadamente 762 estudios con los siguientes criterios de inclusión: artículos de investigación originales relacionados con 18F-FDG PET o 18F-FDG PET / CT, población pediátrica o adolescente solamente (hasta la edad 23 años), enfermedades malignas y tamaño mínimo de muestra de 10 casos. Esto llevó a 65 artículos de investigación originales, se evaluaron más a fondo con un meta análisis que proporcionó información sobre la sensibilidad, especificidad y precisión de 18F-FDG PET o 18F-FDG PET / CT para estadificación y terapia, así como la evaluación y respuesta a la terapia de linfomas malignos, con histopatología o seguimiento clínico y de imagen como estándar de referencia. (14)

Aunque las pruebas de estadificación para los cánceres pediátricos fueron originalmente realizados con escáneres PET independientes de 18F-FDG, estos han sido reemplazados en gran parte por los escáneres integrados con 18F-FDG PET / CT. El componente CT añadido mejora el diagnóstico y precisión del PET solo al agregar una

resolución anatómica más alta a la información de imagen adquirida, mejorando así la detección de lesiones y caracterización de las mismas (15). En general, las sensibilidades informadas de la PET / TC con 18F-FDG para la estadificación del tumor en niños son del 90% al 97% (14)

Cuando los hallazgos de diferentes pruebas de imagen fueron discrepantes, 18F-FDG PET / CT fue la modalidad precisa en el 90% de los casos evaluados y es importante destacar que los resultados de las exploraciones PET / CT demostraron un impacto sobre decisiones clínicas y manejo del paciente. Por ejemplo, en un estudio en pacientes pediátricos con linfoma, sarcoma de Ewing, Tumor neuroectodérmico primitivo, o meduloblastoma, 18F-FDG PET / TC cambió los resultados de estadificación en el 61% de los casos en comparación con las modalidades de imagen convencionales (incluida la TC, RM y ecografía). (14)

Actualmente, el estándar de oro para la detección de infiltración medular es una biopsia de médula ósea y por conveniencia, la cresta ilíaca es el sitio de elección. Para completar la evaluación de estadificación se ha añadido el estudio de imágenes radiológicas y el uso de la tomografía por emisión de positrones (PET – CT) es la modalidad más común puesto que permite la evaluación tanto de la anatomía estructural del tumor como del nivel de actividad metabólica, lo que potencialmente ofrece una ventaja sobre el aspirado y biopsia de médula ósea. Sin embargo, todos los protocolos clínicos pediátricos requieren de este procedimiento para la evaluación de la enfermedad medular a pesar de su invasividad y potencial error de muestreo, que puede conducir a resultados falsos negativos. (15)

La diferencia entre el PET – CT y el aspirado y biopsia de médula ósea en el diagnóstico de infiltración aún no se ha establecido en el entorno pediátrico. Por lo tanto, lo que se busca con este y sus estudios precedentes es comparar la sensibilidad de PET – CT frente al aspirado y biopsia de médula ósea en la evaluación inicial de la enfermedad en pacientes pediátricos con EWS, rhabdomyosarcoma, neuroblastoma o linfoma. (15)

Los hallazgos demuestran que la PET-TC es más efectiva que el aspirado y biopsia de medula ósea para la evaluación de la infiltración de la médula ósea independientemente de la anatomía, ubicación involucrada del tumor primario, etc. La oncología pediátrica ha puesto gran énfasis en el diagnóstico preciso y estadificación de los tumores malignos. Con los avances en medicina y tecnología, se está reemplazando la estadificación quirúrgica por pruebas menos invasivas que combinan el estudio directo de la médula ósea con modalidades de imagen, que disminuyen riesgos importantes en los pacientes pediátricos además de disminuir la necesidad de asistencia sanitaria, costos del procedimiento, patología, sedación / servicios de anestesia y tiempo de quirófano. (15)

Desafortunadamente, la mayoría de los protocolos de tratamiento pediátrico requieren de la evaluación del hueso mediante el procedimiento estándar de aspirado y biopsia para su evaluación. Este enfoque está limitado por la suposición de que la metástasis en la médula ósea de una neoplasia maligna no leucémica se revelaría como una infiltración difusa; así, cualquier aspirado lo haría ser positivo si la enfermedad estaba presente en la médula ósea. Esto crea un riesgo de casos de estadificación inadecuada en los que la infiltración de la médula ósea tiene un patrón focal. Investigación sobre la enfermedad de la médula ósea se ha realizado con frecuencia en adultos usando otras modalidades, en el caso del paciente pediátrico la mayoría de las investigaciones sobre la evaluación de la enfermedad de la médula ósea con PET-TC se ha realizado en pacientes con linfoma (tanto NHL como HL); Sin embargo, pocos estudios se han centrado en la evaluación con PET-TC en pacientes pediátricos con tumores sólidos. (15)

En un estudio publicado en 2017, se demostró la superioridad potencial de los equipos más nuevos sobre el aspirado y biopsia de medula ósea en el diagnóstico de enfermedad metastásica. Mostrando resultados con alta sensibilidad (100%) de PET-TC al evaluar la enfermedad medular en pacientes pediátricos con ciertos tumores sólidos y linfomas. Estudios similares con una retrospectiva más grande recomiendan aun en última instancia el uso de aspirado y biopsia en pacientes con captación normal de la medula ósea en presencia de factores de riesgo deficientes o aquellos con un

aumento difuso de la absorción para excluir la participación de la médula en el fondo de una médula reactiva. Además, una ventaja importante de PECT-CT es su capacidad para evaluar todos los sitios de médula ósea en un solo tiempo y revelar infiltración no anticipada de médula ósea en áreas donde generalmente no se realizan biopsias como la cabeza femoral y la tibia (15).

En un reciente estudio de Agrawal et al. informó que la detección de enfermedad medular fue 8% más alta con PET-TC que con aspirado y biopsia; mientras tanto, Purz et al. concluyó que los hallazgos de PET-TC habrían cambiado la estadificación en el 11% de los casos y la elección del tratamiento en casi el 6% de los casos. Investigaciones previas también han demostrado que la PET-TC tenía mayor sensibilidad que el aspirado y biopsia para detectar la infiltración de la médula ósea en tumores sólidos lo cual impacta de manera crucial en el pronóstico y manejo de los pacientes y podría indicar con precisión el estado de la enfermedad en el diagnóstico inicial, como en los casos de Neuroblastoma donde se ha demostrado metástasis a la médula ósea hasta en el 50% de los casos (15)

México es un país con alta incidencia de cáncer infantil aun con altas tasas de mortalidad debido a los pocos recursos destinados en la mejora de los procedimientos diagnósticos requiere de estudios que proporcionen un diagnóstico preciso, que disminuya los costos y las complicaciones asociadas a dichos procesos, permitiendo llevar a cabo la correcta estratificación y tratamiento oportuno de los pacientes y con esto un aumento a las tasas de sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global. El Centro Médico Nacional 20 de Noviembre siendo unidad de referencia nacional de una de las instituciones de salud más importantes del país con las posibilidades tecnológicas y estructurales tiene el compromiso de ir a la vanguardia en la búsqueda de mejoras en la calidad de la atención.

b. Planteamiento del problema

El cáncer Infantil representa la primera causa de muerte por enfermedad en México, con una supervivencia apenas del 58% y una tasa de mortalidad del 30% que se asocia a la presentación en estadios tardíos de la enfermedad al momento del diagnóstico entre

otros factores; esto vuelve de suma importancia la correcta estadificación de los pacientes en los casos de tumores sólidos, para la realización de un plan de tratamiento dirigido que ofrezca las mejores tasas de respuesta.

Es necesaria la optimización de los protocolos diagnósticos con la finalidad de disminuir el retraso en el tratamiento, las comorbilidades en el paciente, así como los costos para el Sistema de Salud.

Durante el análisis de los estudios de imagen que permiten la evaluación de la extensión de la enfermedad, incluido el involucro a médula ósea se han encontrado ventajas sobre el estudio directo del tejido hematopoyético mediante aspirado y biopsia. Sin embargo, no se cuenta con la evidencia suficiente para preferirlos sobre el procedimiento estándar.

¿Cuál es la eficacia de la Tomografía por emisión de positrones (PECT-CT) frente a la biopsia de médula ósea en el estudio de la infiltración de pacientes con diagnóstico reciente de cáncer del Servicio de Oncología Pediátrica del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre?

c. Justificación

Teniendo en cuenta que el cáncer infantil es la primera causa de muerte por morbilidad en la edad pediátrica secundario a los estadios avanzados en los que la enfermedad es diagnosticada, es meritorio optimizar procesos que permitan la evaluación inicial del paciente en menos tiempo y con el menor riesgo asociado a dichos procesos, este estudio permitió la comparación entre dos métodos bien estandarizados de evaluación del involucro de médula ósea en tumores sólidos dando a conocer cual otorga mejores resultados en la edad pediátrica, que representa un campo de estudio poco explorado aún en cuanto a nuevas técnicas de evaluación.

d. Objetivos

El presente trabajo se basó en el siguiente objetivo general: Comparar la eficacia del PECT-CT y la biopsia de médula ósea durante la evaluación inicial del involucro a médula ósea en pacientes pediátricos con diagnóstico reciente de cáncer del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre. Y de él se desprenden los siguientes objetivos específicos:

1. Identificar la utilidad del aspirado y biopsia de médula ósea en la detección inicial de infiltración en los pacientes del servicio de Oncología Pediátrica con reciente diagnóstico.
2. Identificar la utilidad del PECT-CT en la detección inicial de infiltración a médula ósea en los pacientes del servicio de Oncología Pediátrica con reciente diagnóstico.
3. Comparar la efectividad del PECT-CT sobre la Biopsia de médula ósea en la evaluación inicial de los pacientes del servicio de Oncología Pediátrica.

2. METODOLOGIA DE LA INVESTIGACIÓN

Se llevó a cabo un estudio retrospectivo documental, sin riesgo, comparativo, de un solo centro, que incluyó la información clínica de los pacientes, hombres y mujeres con cáncer menores de 18 años, que fueron tratados en el área de Oncología Pediátrica de la unidad, de reciente diagnóstico.

Se incluyeron los expedientes de 44 pacientes de reciente diagnóstico, de las patologías a incluir en este estudio, del Servicio de Oncología Pediátrica del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre que cumplieron con los criterios necesarios y en los que se había evaluado el involucro a médula ósea por medio de aspirado de médula ósea y biopsia inicial y se hubiera realizado estudio de PECT-CT como parte de su evaluación, se analizaron entonces, la eficacia de cada método en la detección de infiltración de la médula ósea mediante el cálculo las pruebas de validez y seguridad ya estandarizadas y se comparó la utilidad de ambos métodos mediante razones de probabilidad, que

permitieron corroborar la superioridad de un estudio sobre otro durante la evaluación inicial de estos pacientes.

La población de estudio fueron los pacientes menores de 18 años de reciente diagnóstico, tratados en el Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" en el área de Oncología Pediátrica, en el periodo comprendido entre enero de 2013 a enero de 2019 que fueron evaluados mediante aspirado y biopsia de médula ósea, así como estudio de PECT para la detección de infiltración de médula ósea al diagnóstico. Tomando como referencia a la biopsia de médula ósea como estándar de oro para la detección de infiltración a dicho nivel; aquellos casos con resultado de PECT-CT negativo y biopsia de médula ósea negativa a infiltración se consideraron como grupo control (verdaderamente negativos)

Se incluyeron los casos con diagnóstico reciente de Rabdomiosarcoma, Sarcomas de tejidos blancos y Neuroblastoma, hombres y mujeres con reporte oficial de PECT-CT y de Biopsia de médula ósea. Se excluyeron a los pacientes en los que se había realizado dicha evaluación fuera de la unidad, aquellos pacientes que ingresaron a esta unidad con antecedente de tratamiento previo. Se eliminaron los casos de pacientes que no contaban con reporte oficial en expediente físico o electrónico de cualquiera de los estudios que se compararon.

Para el cálculo de la muestra este fue por conveniencia tomando como población objetivo el total de casos nuevos registrados entre enero de 2013 y enero de 2019, de los diagnósticos de tumores sólidos considerados en los criterios de inclusión. Con una diversidad del 30% respecto al tipo de tumor, con un nivel de confianza del 95% y con un margen de error del 5% se incluyeron 44 casos.

Las variables que se estudiaron fueron las siguientes:

Variable	Definición	Tipo de variable	Unidad de medida
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento a la fecha de estudio.	Cuantitativa discreta	años
Sexo	Categoría de un individuo basada en los cromosomas sexuales y características fenotípicas en cuanto a su papel reproductivo.	Cuantitativa nominal	Masculino Femenino
Cáncer	Proceso de crecimiento y diseminación incontrolados de células atípicas, de origen multifactorial, que puede aparecer en cualquier lugar anatómico, invadir el tejido circundante y provocar metástasis en puntos distantes.	Cualitativa discreta	Tipo de tumor
Infiltración a médula ósea	Presencia de actividad tumoral evidente mediante estudio histopatológico o de imagen de la médula ósea.	Cualitativa nominal	Positivo Negativo
PECT/CT	La tomografía por emisión de positrones es una técnica de diagnóstico de medicina nuclear no invasiva que determina la actividad metabólica a nivel celular, produciendo imágenes funcionales del organismo que se fusionan con las imágenes anatómicas de la tomografía computada.	Cualitativa nominal	Positivo Negativo

Biopsia de médula ósea	Método de obtención de la médula ósea para su análisis patológico con fines de diagnóstico.	Cualitativa nominal	Positivo Negativo
------------------------	---	---------------------	----------------------

Se obtuvo información del expediente interno elaborado en el servicio, así como información asentada en el expediente electrónico.

Los estudios de PECT-CT se realizaron dentro de la unidad con la técnica estandarizada y reportados por un médico radiólogo. Las Biopsias de médula ósea deberán haber sido obtenidas por un Oncólogo pediatra mediante la técnica estandarizada y los resultados informados mediante un reporte de histopatología.

Se creó una base de datos con herramienta Office Excel que incluyo las variables a estudiar de los casos incluidos en el estudio. Se Identificaron características demográficas de la población, así como el tipo de diagnóstico y los resultados durante la evaluación inicial de la médula ósea mediante PECT-CT y Biopsia de médula ósea para el análisis y comparación de la eficacia de cada estudio.

Para el análisis estadístico se ordenaron los datos obtenidos en tablas de dos por dos donde se compararon los resultados de la prueba diagnóstica versus el patrón de referencia, así se identificaron los casos verdaderamente positivos y los verdaderamente significativos de cada prueba. Inicialmente se evaluó la efectividad de cada método mediante el cálculo por fórmulas estandarizadas de la sensibilidad y especificidad, además se llevó a cabo el cálculo de valores predictivos para completar la información estadística que pudiera arrojar cada prueba diagnóstica. Así mismo y ya que nos encontramos con diagnósticos de baja prevalencia se hicieron los cálculos de las razones de probabilidad. Y con esta información se determinó la validez de cada prueba y se comparó su efectividad una sobre otra.

3. RESULTADOS

Se analizaron los casos de 44 pacientes con diagnóstico reciente de cáncer, específicamente sarcomas de tejidos blandos, neuroblastomas, rhabdomiosarcomas, del servicio de Oncología Pediátrica entre los años 2013 al 2019 que no presentaron los criterios de eliminación y exclusión ya descritos.

Del total de los casos el 50% corresponde al sexo masculino, dejando 50% de casos del género femenino, la distribución por edad varía entre los menores de un año, con dos casos presentados a los 4 meses de edad y una edad máxima de 16 años con 4 casos reportados, del total de la muestra el 18% corresponde a pacientes lactantes, 47% representa a la edad escolar, siendo así que el 35% de los casos entrara dentro del rango de adolescentes.

En cuanto al diagnóstico más frecuente se encuentra representado por el sarcoma de Ewing con un 50% de los casos analizados para este estudio, los Tumores neuroectodérmicos representan tan el 13% de los casos, los Rhabdomiosarcomas representan así el 18% de los casos y los Neuroblastomas el 9% del diagnóstico encontrado, se reportan dos casos de Sarcoma fusocelular que completaron los criterios de inclusión para este estudio.

Tipo de tumor	Edad Promedio	Sexo		BMO infiltrado
		Femenino	masculino	
S. Ewing	8.6 años	8	14	4
TNEP	11.5 años	4	2	0
S. fusocelular	16 años	0	2	0
Rabdomiosarcoma	8 años	8	0	2
Neuroblastoma	14 meses	0	4	0

De los 44 pacientes en los que se evaluó el involucro a médula ósea mediante PECT-CT y mediante el estudio de Biopsia de médula ósea 8 pacientes resultaron con positividad en el estudio de PECT-CT para infiltración a médula ósea, así mismo del total de la muestra 6 casos cuentan con reporte positivo para infiltración de células neoplásicas en la biopsia de médula ósea. Cabe señalar que 10 casos se reportaron con muestra insuficiente o no valorable secundario a artefactos diversos lo que impidió hacer una comparación con el estudio inicial de PECT-CT del paciente correspondiente, sin embargo, se arroja información significativa en tanto a la efectividad del estudio per se.

Del total de la muestra el 54% de los pacientes cuentan con resultados negativos tanto en aspirado de médula ósea así como en el estudio de PECT-CT considerándose así los verdaderamente negativos (patrón de referencia); el 4% de los casos cuenta con un resultado positivo en ambas pruebas (verdaderamente positivos), sin embargo se reportan 4 casos con resultados positivos por medio de estudio de medicina nuclear que no pudieron ser corroborados mediante el estudio de referencia (biopsia de médula ósea) puesto que coinciden con aquellos reportes de patología de muestras no suficientes o no valorables. El 4% de los pacientes en este estudio cuenta con reportes de biopsia de médula ósea positivo para infiltración neoplásica que no concuerda con resultado de estudio de PECT-CT al diagnóstico.

De los resultados verdaderamente negativos, la mayoría se encuentra en el periodo de edad escolar y adolescente, y de estos, todos los casos corresponden a Sarcomas de tipo Rabdo y no Rabdomyosarcoma. De los casos verdaderamente positivos se encuentran en la edad de lactantes y preescolares y el 100% de estos pacientes tiene diagnóstico de Sarcoma de Ewing.

Tipo de tumor	PECT-CT + BMO +	PECT-CT + BMO -	PECT-CT - BMO -	PECT-CT - BMO +
S. Ewing	4	NV	16	0
TNEP	0	0	4	0
S. fusocelular	0	2	0	0
Rabdomiosarcoma	0	0	4	2
Neuroblastoma	NV	NV	NV	NV

Los dos pacientes con infiltración a médula ósea detectada mediante biopsia únicamente corresponden a pacientes en edad escolar y con diagnóstico de Rabdomiosarcoma, del 9% de los casos que detectó el involucro de la médula ósea solo por el resultado de PECT-CT se corresponden de igual manera a pacientes en edad preescolar y adolescente con diagnóstico de sarcomas. El 22% del total de las muestras de biopsia de médula ósea de los casos analizados en este estudio no fueron valorables, sin encontrar asociación entre la edad o tipo de diagnóstico de estas muestras.

a. Análisis de resultados

Del total de la muestra y hablando de la distribución por género, no hay tendencia hacia alguno de los lados de la balanza, sabemos que el género masculino es levemente más propenso a padecer cáncer y si bien para el género femenino se dejan algunas patologías bien descritas, en la edad pediátrica la relación hombres y mujeres en los que es más frecuente el padecimiento de cáncer es casi la misma, lo que se corrobora en este estudio.

Como hemos comentado la edad prevalente de presentación de la patología entre los casos a estudiar se encuentra entre los preescolares y adolescentes, esto asociado a los diferentes diagnósticos que fueron incluidos para el estudio, es decir, el grueso de la población tenía diagnóstico de Sarcomas de tejidos blandos, los cuales de acuerdo a la

literatura es más frecuente encontrarlos en adolescentes, la variabilidad de la edad se extiende hasta los menores de un año al incluir diagnósticos como los neuroblastomas que por definición es el tumor óseo extracraneal más frecuente de la edad pediátrica, específicamente en los lactantes.

Una vez que conocemos los casos verdaderamente negativos los tomamos como los sujetos verdaderamente sanos y los sujetos verdaderamente positivos tomados como verdaderamente enfermos se organizó la información en una tabla de dos por dos y se llevó a cabo el cálculo de las pruebas diagnósticas para determinar la validez del estudio de PECT-CT como prueba diagnóstica inicial y el porcentaje de sensibilidad y especificidad vs la biopsia de médula ósea como estudio estándar actualmente utilizado.

Esta descrito que la sensibilidad de la biopsia de médula ósea es del 85%, asociado a una especificidad baja del 63% como método diagnóstico de alteraciones hematológicas a este nivel y que la técnica conlleva aún riesgos puesto que es dependiente de realizador e interpretación. De acuerdo a nuestro estudio el PECT-CT tiene una sensibilidad del 66% para la detección de infiltración a médula ósea esto asociado a una sensibilidad alta hasta del 92% para los casos analizados en esta investigación, es decir resulta más efectivo para descartar la infiltración a médula ósea mediante este estudio que para confirmar la presencia de actividad metabólica a este nivel. Esto nos deja un porcentaje de validez calculado para el estudio de PECT-CT del 92%.

Para darle utilidad clínica a esos resultados se hizo el cálculo de los valores predictivos, donde no se difiere de los resultados anteriores, un sujeto enfermo tiene una probabilidad de arrojar un resultado positivo en este estudio del 65%, comparado con la posibilidad de que un sujeto sano arroje un resultado negativo en PECT-CT que se eleva al 92% independientemente de la prevalencia de la enfermedad pero si dependiente de la frecuencia de la misma, lo que podría explicar dichos resultados.

Con la finalidad de poder comparar los resultados de ambas pruebas diferentes entre sí, la información de otros estudios previos y que dicha comparación sea clínicamente útil sin depender de la prevalencia de la enfermedad se realizaron los cálculos de las razones de probabilidad donde encontramos resultados interesantes, se calculó un cociente de probabilidad positivo de 8.25 lo que se traduce que un PECT-CT positivo a

infiltración de médula ósea es 8 veces más probable en un paciente con extensión de la enfermedad a este nivel que en un sujeto sano; a diferencia del cociente negativo calculado en 0.35 que se traduce en que un estudio de PECT-CT negativo a infiltración de médula ósea es prácticamente improbable en un individuo que padece la enfermedad.

Cabe señalar que los resultados obtenidos como positivos mediante la valoración por medicina nuclear no tienen un patrón de asociación en tanto a edad o tipo de diagnóstico y si una influencia de la epidemiología conocida de la enfermedad sobre estos resultados.

4. DISCUSIÓN

Como mencionamos al inicio de este estudio su importancia radica en la posibilidad de mejorar los estándares diagnósticos utilizados actualmente en los niños con cáncer, campo de estudio en el que es necesario ampliar los campos de investigación; puesto que para este estudio existen precedentes para la población adulta en diferentes tipos de cáncer y en donde se ha establecido ya la superioridad del estudio de PECT-CT para diversas patologías, en la población pediátrica está bien descrito que los linfomas se benefician ampliamente de este estudio no solo para la detección del involucro a médula ósea sino para la estadificación completa del paciente, sin embargo el uso del PECT-CT en otras patologías esta poco estudiado, sienta este estudio de gran importancia puesto que busca equiparar resultados con los obtenidos en países desarrollados, en los que ya se ha demostrado la superioridad del PECT-CT en la evaluación inicial de los pacientes pediátricos con cáncer. Nuestro estudio se suma a dichos resultados.

Es de suma importancia conocer las limitaciones en nuestro estudio que sin duda van encaminadas a la valoración inicial de los pacientes y con esto buscar un impacto en la respuesta a los tratamientos ministrados. Encontramos entonces que hay diagnósticos en los que el estudio de PECT-CT se usa de manera rutinaria en el work up inicial del paciente como lo son los Sarcomas de Ewing y los Rabdomiosarcomas; en contraste con otros diagnósticos que pudieran beneficiarse de dicho estudio y que por no encontrarse descrito dentro de la valoración inicial no fue posible evaluar el alcance que tiene en estos pacientes, como lo es Retinoblastoma y Tumor de Wilms. Se encontraron casos en los que de forma inicial se completó el work up diagnóstico estandarizado y durante la evolución o vigilancia del paciente se añade el estudio de PECT-CT a la evaluación lo cual impidió cumplir el objetivo de este estudio y disminuye validez y seguridad del uso de este estudio para ese caso específico al no contar con un estudio basal.

Al momento de analizar los reportes que se emiten de dichos estudios no se encuentra de manera estandarizada un apartado en el que se especifique la evaluación de todos los sitios en los que se puede hacer la búsqueda de infiltración a médula ósea bajo el

procedimiento estandarizado para dicha evaluación, lo que podría poner en duda la existencia de más resultados positivos que no se conocen puesto que no se hace la búsqueda sistematizada en este estudio por la existencia de la biopsia de médula ósea como estudio estándar. Esto se convierte en un campo de estudio que permita evaluar posteriormente al PECT-CT no solo de forma dicotómica sino con un parámetro numérico como lo es el SUV_{máx} y que arroje la posibilidad de niveles de decisión.

Así mismo en cuanto a la técnica de realización del estudio, el porcentaje de muestras que se reportan no valorables o insuficientes, pese a que no se encontró en este estudio un patrón de asociación, si está bien descrito que los pacientes de menor edad, de determinadas características constitucionales e incluso el tipo de distribución de la enfermedad en cuestión a lo largo de la médula ósea pueden influir en resultado de estas muestras, lo que abre una línea de investigación sobre las situaciones específicas que condicionan el error en estas tomas de muestra para mejorar las evaluaciones de los pacientes, mientras se instauran otros métodos diagnósticos más seguros y con alto porcentaje de validez.

No obstante, a estas limitantes los resultados de nuestro estudio fueron positivos para el objetivo de la investigación con una buena sensibilidad y alta especificidad para el estudio de PECT-CT y con un buen porcentaje de utilidad clínica. Lo que permite mejorar las evaluaciones iniciales de los pacientes pediátricos con cáncer que frecuentemente se presentan en estadios avanzados, optimizando así el tiempo y los procesos de diagnóstico y mejorando las estrategias de tratamiento.

5. CONCLUSIONES

En conclusión, el estudio de PECT-CT es superior a la Biopsia de médula ósea en la evaluación del involucro a médula ósea en los pacientes pediátricos con cáncer al si se compara la seguridad y validez de ambos métodos; lo que comprueba la hipótesis de nuestra investigación. Esta confirmación permite considerar al estudio de PECT-CT como parte de la evaluación inicial no solo de neoplasias conocidas como Linfomas sino también de tumores sólidos como Sarcomas y Rabdomiosarcomas, difiriendo la realización de la biopsia de médula ósea para completar la estadificación del paciente; con esto permitiendo la mejora en los procesos de diagnóstico, la disminución de costos y de riesgos por invasión al paciente.

6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Dr. Beena Brahmhatt, Dr. Biren Parikh. Et- al, Bone Marrow involvement by Metastatic Solid Tumors, Gujarat Medical Journal, Vol. 69 No. 2.
- Papac RJ. (1994) Bone marrow metastases. A review. *Cancer.*;74(9): 2403–2413
- Finklestein JZ, Ekert H, Isaacs H, Jr., et al. (1970) Bone marrow metastases in children with solid tumors. *Am J Dis Child.*;119(1):49–52.
- Jaime Shalkow Klincovstein, et-al., Comportamiento epidemiológico del Cáncer en menores de 18 años. México 2008 – 2014., Centro Nacional para la Salud de la Infancia y la Adolescencia. PP. 24 – 69.
- James BO, Ajayi SO, et – al. (2009) Factors influencing time to diagnosis of childhood cancer in Ibadan, Nigeria. *African Health Sciences* Vol. 9 No. 4.
- Martha Valdés-Sánchez, Alejandro A. Nava-Ocampo, et- al. (2000) Diagnosis of Bone Marrow Metastases in Children with Solid Tumors and Lymphomas: Aspiration, or Unilateral or Bilateral Biopsy? *Archives of Medical Research* 31: 58 – 61.
- Valastyan S, Weinberg RA. (2011) Tumor metastasis: molecular insights and evolving paradigms. *Cell*; 147: 275-292.
- Claudiu V. Cotta, MD, PhD, Sergej Konoplev, MD, PhD, et- al. (2006) Metastatic tumors in bone marrow: histopathology and advances in the biology of the tumor cells and bone marrow environment., *Annals of Diagnostic Pathology* 10:169 – 192.
- Federico SM, Spunt SL, Krasin MJ, et al. (2013) Comparison of PET-CT and conventional imaging in staging pediatric rhabdomyosarcoma. *Pediatr Blood Cancer.*;60(7):1128–1134.
- Newman EN, Jones RL, Hawkins DS. (2013) An evaluation of [F-18]-fluorodeoxy-D-glucose positron emission tomography, bone scan, and bone marrow aspiration/biopsy as staging investigations in Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer.*;60(7):1113–1117.

- Filanovsky, K., Feldberg, E., Miller, E.B. and Shvidel, L. (2017) Predictive Value of Clinical and Laboratory Parameters for Overt Bone Marrow Metastasis in Patients with Solid Malignancy. *Journal of Cancer Therapy*, 8, 773-784.
- Giuliano Mariani, Laura Bruselli, et- al. (2010) A review on the clinical uses of SPECT/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*.
- Mingge Zhou¹, Yumei Chen, et- al. (2018) A predicting model of bone marrow malignant infiltration in F-FDG PET/CT images with increased diffuse bone marrow FDG uptake. *Journal of Cancer*, 9: 1737-1744.
- Lebriz Uslu, Jessica Donig, et- al. (2015) Value of F-FDG PET and PET/CT for Evaluation of Pediatric malignancies. *J Nucl Med*, 56: 274- 286.
- Zapata CP, Cuglievan B, Zapata CM, et al. (2017) PET/CT versus bone marrow biopsy in the initial evaluation of bone marrow infiltration in various pediatric malignancies. *Pediatr Blood Cancer*.;e26814.