



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
HOSPITAL DE PEDIATRÍA "DR SILVESTRE FRENK FREUND"**

**RESPUESTA GLOBAL DEL TRATAMIENTO CON
 I^{131} - METAYODOBENCILGUANIDINA EN PACIENTES CON
NEUROBLASTOMA DE ALTO RIESGO, REFRACTARIOS O EN RECAÍDA,
SEGÚN INRC 2017, EN UNA UNIDAD DE TERCER NIVEL**

TESIS

Para obtener el título de:

Especialista en Oncología Pediátrica

PRESENTA:

Amara Sequeira Colonnier
Residente de Segundo año de Oncología Pediátrica
Teléfono: 2221560109
amara.aijt@gmail.com

TUTORES:

Dra. Elizabeth Araceli Estrada Gómez
Oncóloga Pediatra
eliesgo@hotmail.com; Teléfono: 5556276900, ext. 22499

Dra. Jessie N. Zurita Cruz
Unidad de Investigación Médica en Nutrición
zuritajn@hotmail.com; Teléfono: 5554194513

COLABORADORES:

Dr. Juan Carlos Díaz
Jefe de Servicio Medicina Nuclear
juancarlosdiaz@imss.gob.mx; Teléfono: 5556276900, ext. 22354 o 22355
Dr. Sebastián Arturo Castillo Rodríguez
Radiólogo Intervencionista
sebastian.castillo@imss.gob.mx; Teléfono: 5556276900, ext. 22470

Ciudad Universitaria, CDMX, a 14 de diciembre de 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **3603**.
HOSPITAL DE PEDIATRÍA, CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS **17 CI 09 015 042**
Registro CONBIOÉTICA **CONBIOETICA 09 CEI 032 2017121**

FECHA **Jueves, 08 de septiembre de 2022**

Dra. ELIZABETH ARACELI ESTRADA GOMEZ

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **RESPUESTA GLOBAL DEL TRATAMIENTO CONI131- METAYODOBENCILGUANIDINA EN PACIENTES CON NEUROBLASTOMA DE ALTO RIESGO, REFRACTARIOS O EN RECAÍDA, EN UNA UNIDAD DE TERCER NIVEL** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional

R-2022-3603-040

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Dra. Rocío Cárdenas Navarrete
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3603

Imprimir

CONTENIDO

RESUMEN	4
ANTECEDENTES	7
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	22
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	23
JUSTIFICACIÓN.....	24
HIPÓTESIS.....	25
OBJETIVOS	26
OBJETIVO GENERAL.....	26
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	26
METODOLOGÍA	27
VARIABLES DE ESTUDIO	28
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	299
ASPECTOS ÉTICOS	30
RESULTADOS.....	33
DISCUSIÓN.....	45
CONCLUSIÓN.....	48
FUENTES DE INFORMACIÓN.....	49
ANEXOS.....	51

RESUMEN

Sequeira, A., Residente de Segundo año de Oncología Pediátrica; Estrada, E., Oncóloga Pediatra; Zurita, J. Investigadora de la Unidad de Investigación Médica en Nutrición. Centro Médico Nacional SXXI, Hospital de Pediatría.

Introducción: Al diagnóstico del Neuroblastoma, el 50% de los pacientes presentan enfermedad de alto riesgo, debido a la presencia de características citogenéticas específicas (amplificación de N-myc) o enfermedad metastásica en los niños mayores de 18 meses. Aproximadamente 20% de los pacientes con Neuroblastoma de alto riesgo presentan progresión temprana o refractariedad al tratamiento estándar y 50% de los que logran remisión de la enfermedad presentarán recaída, de tal manera que la sobrevida global a 5 años en ellos, incluso con un tratamiento intensivo, es de 40%. Por este motivo, existe un marcado interés en la búsqueda de terapias más efectivas, entre ellas el empleo de meta-iodo-bencil-guanidina marcada con I^{131} (I^{131} MIBG) como una estrategia terapéutica.

Objetivo: Medir la respuesta global a los 6 meses del tratamiento con I^{131} MIBG en pacientes con Neuroblastoma de alto riesgo, refractarios o en recaída durante el periodo del 1 de enero de 2018 al 31 de diciembre de 2021, de acuerdo al INRC 2017, en el Hospital de Pediatría CMNSXXI.

Hipótesis: El tratamiento con I^{131} MIBG en pacientes con Neuroblastoma de alto riesgo, refractarios o en recaída logra una respuesta global del 60%, evaluada a los 6 meses.

Materiales y métodos: Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, tipo serie de casos. Se incluyó a pacientes pediátricos con Neuroblastoma de alto riesgo, refractarios o en recaída, sometidos al uso terapéutico de I^{131} MIBG atendidos en el Hospital de Pediatría de CMN Siglo XXI, del 1 de enero de 2018 al 31 de diciembre de 2021. Se revisaron los expedientes clínicos para los siguientes datos: sexo, edad, tratamiento previo a I^{131} MIBG y toxicidad secundaria a tratamiento. Se consultó la plataforma virtual intrahospitalaria de radiología para conocer los estudios de tomografía y gammagrama con I^{131} MIBG basales de los pacientes este último gradado mediante Score de Curie y posteriormente se evaluó el RECIST tomográfico y el score de Curie 6 meses posterior a la administración terapéutica de

MIBG lo cual se realizó por los médicos colaboradores colaboradores especialistas en radiología y medicina nuclear. Se utilizó el programa estadístico SPSS versión 23 para el análisis estadístico. La distribución de las variables cuantitativas fue no paramétrica y se utilizó mediana y rangos mínimo y máximo para describirlas. Para las variables cualitativas se utilizó frecuencia y porcentaje. Para las variables cuantitativas nominales, se hará uso de porcentaje de respuestas.

Resultados: En el periodo comprendido entre el 1 enero del 2018 al 31 de diciembre de 2021 se diagnosticaron 26 pacientes con Neuroblastoma, de estos 10 pacientes cumplieron los criterios de inclusión. El 50% (n=5) fue del sexo masculino y 50% (n=5) del sexo femenino. La mediana de edad de presentación fue de 14.5 meses (2-48 meses). En cuanto a la estirpe histológica, el 80% (n=8) fueron Neuroblastomas, el 10% (n=1) Ganglioneuroblastoma y 10% (n=1) Ganglioneuroma. En cuanto a su localización, el 60% (n=6) se encontró en la glándula suprarrenal, 20% (n=2) a nivel retroperitoneal, teniendo uno de ellos extensión mediastinal, 10% (n=1) primario mediastinal y un 10% (n=1) en la región sacroiliaca. La indicación para la administración de dosis terapéuticas de MIBG fue la refractariedad a tratamiento en el 50% (n=5) de los casos, la presencia de enfermedad de alto riesgo en el 40% (n=4) y la recaída en un 10% (n=1). La dosis total recibida de I¹³¹- metayodobencilguanidina fue de 5.8 a 21.1 mCi/Kg con una mediana de 12.05 mCi/Kg. En el 60% (n=6) de los casos esta dosis se administró en una sesión única, y el 40% (n=4) restante requirieron dos sesiones. El Score de Curie promedio basal fue de 8.2 puntos (2 -15) con una mediana de 9; mientras que el Score de Curie evaluado posterior a tratamiento se reportó en un rango de 0 a 7 puntos, mostrando una respuesta completa en el 70% de los casos (n=7), respuesta parcial en 20% (n=2) y progresión de la enfermedad en 10% (n=1). Con respecto a la respuesta tomográfica se evaluó la correspondiente al sitio primario, a los sitios metastásicos y la respuesta global. En cuanto al tumor primario, el 60% (n=6) mostró una respuesta completa, el 30% (n=3) una respuesta parcial y el 10% (n=1) una enfermedad estable. En los sitios metastásicos el 40% (n=4) mostró una respuesta completa, 20% (n=2) una respuesta parcial, 30% (n=3) una enfermedad progresiva y el 10% (n=1) una enfermedad estable. La toxicidad más frecuentemente reportada

en pacientes que recibieron dosis terapéuticas de I^{131} MIBG fue la hematológica la cual se presentó en el 80% (n=8) de los casos, la anemia se presentó como grado II de la OMS en el 100% de los pacientes (n=3), la neutropenia como grado I o II en el 50% de los pacientes (n=4) y la trombocitopenia como grado I o II de la OMS en el 66.6% de los casos (n=2).

Conclusión: En los pacientes con Neuroblastoma de alto riesgo, refractarios o en recaída durante el periodo del 1 de enero de 2018 al 31 de diciembre de 2021, se observó una respuesta a los 6 meses del tratamiento con I^{131} MIBG del 70%, de acuerdo al INRC 2017. La respuesta global fue: 30% (n=3) “respuesta completa”; 30% (n=3) “respuesta parcial”; 30% (n=3) “enfermedad progresiva; 10% (n=1) “enfermedad estable”, semejante a la descrita en los protocolos internacionales.

ANTECEDENTES

El cáncer infantil representa un problema de salud pública, siendo la primera causa de muerte en los niños de 5 a 14 años (1,2). La supervivencia global de los afectados, de acuerdo al CENSIA, es del 56% a 5 años, puesto que el 75% de los pacientes se diagnostica en etapas avanzadas, lo que incrementa considerablemente el tiempo y el costo del tratamiento (3).

En México, cada año se diagnostican 5 mil casos nuevos de cáncer en menores de 18 años, de los cuales, aquellos de tipo sólido han incrementado su frecuencia, siendo el Neuroblastoma el tumor sólido extracraneal más frecuente (1).

El Neuroblastoma es una neoplasia originada de la cresta neural primordial, estructura que da origen a la médula adrenal y a los ganglios simpáticos, descrita por primera vez en 1864 por el patólogo Virchow, quien lo describió como un “glioma abdominal”. Representa el 7% de todas las neoplasias infantiles y el 15% de las muertes por cáncer. Su incidencia es de 10 casos por millón, con predominio en el grupo etario de lactantes y preescolares. En cuanto a sus factores de riesgo, se ha descrito un factor genético en el 2% de los casos, responsable de enfermedades autosómicas dominantes en el 65 al 70% de ellas, caracterizadas por ser desórdenes con involucro del sistema nervioso, como la Neurofibromatosis, la Enfermedad de Hirschsprung, el Síndrome de hipoventilación central congénito, entre otros. Además, en un 2% de los casos se menciona el antecedente de historia familiar, con mutaciones en el gen PHOX2B. En cuanto a su biología molecular, la presencia del gen N-myc, se relaciona con estadios avanzados y un peor pronóstico, pues forma un heterodímero con la oncoproteína MAX que ocasiona activación transcripcional, manteniendo a la célula en G1. Histológicamente forma parte del grupo de neoplasias de células pequeñas, redondas y azules, organizadas en nidos separados por septos fibrovasculares con áreas de necrosis y calcificaciones. Otra de sus características son las pseudorrosetas de Homer Wright. Su cuadro clínico es diverso ya que puede presentarse en toda la economía de la cadena ganglionar simpática, presentándose desde un aumento de volumen hasta la presencia de los

característicos síndromes paraneoplásicos. Como parte de su abordaje, es importante la realización de una tomografía de cuello a pelvis, gammagrama con MIBG así como biopsia de hueso y aspirado de médula ósea para descartar compromiso medular. Para su estadificación, la INSS (International Neuroblastoma Staying System) cuenta con la siguiente clasificación:

International Neuroblastoma Staying System	
Estadio I	Tumor localizado con resección macroscópica completa, con/sin enfermedad residual microscópica. Ganglios ipsilaterales negativos.
Estadio II A	Tumor localizado con resección macroscópica incompleta. Ganglios ipsilaterales negativos.
Estadio II B	Tumor localizado con/sin resección macroscópica completa. Ganglios ipsilaterales positivos, contralaterales negativos.
Estadio III	Tumor unilateral irresecable, que cruza la línea media, con/sin afección ganglionar regional.
Estadio IV	Cualquiera de los anteriores con afección de ganglios distantes, hueso, médula ósea, hígado, piel y/o otros órganos, a excepción de los del estadio IV s.
Estadio IV s	Estadio I, IIA, IIB, y diseminación limitada a piel, hígado, y/o médula ósea (<10%) en menores de un año de edad.

En cuanto a su tratamiento, éste depende de la estadificación por riesgos asignada por el *Children's Oncology Group*, según características clínicas, histológicas y moleculares (2). Las características que le confieren un alto riesgo son:

Criterios de Alto Riesgo

INSS 2 o 3 con amplificación de N-myc

Menores de 18 meses con INSS 3 sin amplificación de N-myc

>18 meses INSS 3, con histología favorable, sin amplificación de N-myc

<12 meses INSS 4 sin amplificación de N-myc

Niños de 12 a 18 meses INSS 4, N-myc negativo con histología favorable e índice de ADN hiperdiploide

INSS 4 > 18 meses

INSS 4 de 12 a 18 meses con histología desfavorable y contenido diploide de índice de ADN

INSS 4 con amplificación de N-myc a cualquier edad

4S sin amplificación de N-myc con histología desfavorable y/o diploidía

INSS 4S con amplificación de N-myc

El tratamiento convencional está basado en grupos de riesgo según el Protocolo ANBL0531:

Tratamiento por riesgos según el Protocolo ANBL0531	
Riesgo bajo	a) Cirugía sola b) Quimioterapia en caso de: tumor residual (>18 meses o factores desfavorables) o recurrente
Riesgo intermedio	a) Cirugía seguida de quimioterapia b) Si es irresecable: biopsia, quimioterapia neo adyuvante, cirugía c) Radioterapia: en caso de enfermedad persistente/ empeoramiento de los síntomas a pesar del uso de otras terapias
Riesgo alto	1) Inducción con quimioterapia intensiva 2) Cirugía 3) Acondicionamiento mielo ablativo seguido de TCPH autologo 4) Radioterapia de consolidación con isotretinoína oral + anticuerpos anti GD2 ** I^{131} MIBG: 3era línea

En cuanto al Grupo de Alto riesgo, su tratamiento se divide en 4 pasos (2):

- Inducción: consiste en el uso de diversas drogas: cisplatino, etopósido, vincristina, doxorubicina, ciclofosfamida y carboplatino.
- Control local: combina la resección quirúrgica con la administración de radioterapia al tumor primario (en caso de enfermedad persistente/ empeoramiento de los síntomas a pesar del uso de otras terapias).
- Consolidación: también llamada terapia mieloablativa, incluye trasplante de médula ósea seguido de radioterapia. Actualmente existe un interés en el uso de I^{131} MIBG como parte del acondicionamiento.
- Terapia biológica de mantenimiento: se usa después de los tratamientos anteriores y se administran dosis bajas y continuas de diversos derivados de ácido retinoico: ácido-trans-retinoico (ATRA), el 9cis-AR y el sintético 13-cis-AR para tratar el Neuroblastoma residual y en condiciones de quimiorresistencia a drogas de inducción. Estos derivados se generan a partir de la vitamina A y son factores de diferenciación durante el desarrollo del sistema nervioso normal.

Como se mencionó anteriormente, el I^{131} MIBG representa una 3era línea de tratamiento, pues se trata de un tumor neuroendocrino. Los tumores neuroendocrinos son tumores con la capacidad de sintetizar péptidos neurotransmisores y hormonas, además de almacenar catecolaminas. Algunos expresan receptores de somatostatina en sus membranas, lo cual ha permitido que la medicina nuclear pueda participar en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de estos padecimientos (4).

La MIBG es un radiofármaco (grupo bencilo + grupo guanidina) estructuralmente análogo a la guanetidina y a la noradrenalina, que es captada por las vesículas de almacenamiento adrenérgico. Fue desarrollado en la década de los 70's, derivado de los trabajos de Wieland et al., en el intento de producir un agente que pudiera ser usado para marcar la médula adrenal y tumores relacionados como el feocromocitoma. La paraiodobencilguanidina, un derivado de los agentes bloqueadores adrenérgicos, fue el agente original. Poco tiempo después, este mismo grupo identificó y describió la MIBG, un isómero del compuesto original, el cual fue más estable metabólicamente y menos susceptible a la desyodación, además de que permitió imágenes más tempranas, siendo usado en humanos desde 1981 por Sisson. Después de estos estudios, se publicó en 1984 una serie de casos donde se describió el uso de la MIBG para la representación radiológica del Neuroblastoma (6). Fue aprobada por la FDA para su uso clínico diagnóstico en 1994 y años antes, en Europa y Japón.

Tras su administración intravenosa, la mayor cantidad de MIBG entra a la célula de forma activa, dependiente del transportador de norepinefrina, ubicado en las sinápsis neuronales simpáticas, siendo responsable de la absorción de norepinefrina y dopamina, proceso facilitado por el sodio (6). Debido a ello, la MIBG es considerada un trazador de la captación de aminas simpaticomiméticas (4). Una vez que la MIBG entra a la célula, el oxígeno sensibiliza al organismo hacia los efectos de la radiación que emite ésta, favoreciendo la formación de radicales libres. A nivel molecular, ocurren alteraciones en el ADN, producidas directamente por la

ionización o, de forma indirecta, por la interacción con los radicales libres, proceso a través del cual lleva cabo su objetivo terapéutico (6).

La MIBG intracelularmente se concentra y almacena en diferentes cantidades en los gránulos neurosecretorios, localizados en el citoplasma y las mitocondrias, según la expresión de la especialización de las células neuroendocrinas, por lo cual parte del almacenamiento extragranular varía según el tipo de tejido y puede ser alta o baja (por ejemplo: hasta 60% en los Neuroblastomas y solamente <10% en los feocromocitomas). Ello determina la efectividad del diagnóstico o tratamiento con la MIBG radiomarcada. El 90% de los Neuroblastomas es ávido de MIBG, mostrando una absorción máxima 24 a 96 hrs después de su administración (6).

La biodistribución normal de la MIBG fue estudiada por Nakajo et al. (6), en una serie de 84 pacientes adultos, donde describió una captación normal en órganos con importante inervación simpática, por ejemplo glándulas salivales, hígado, bazo, intestino, glándulas lagrimales y corazón (4), descubriendo que la tiroides solo era visible cuando era inadecuadamente bloqueada con potasio yodado y que la glándula adrenal era poco visible (6). Además, reportó que el metabolismo del I^{131} era muy similar al del I^{123} ; que la inervación simpática del tejido adiposo podría generar variantes en la biodistribución y concluyó que el 55% de la MIBG inyectada era eliminada por los riñones en la primeras 24 horas y 90% a las 96 horas (4).

Según Sharp, S. 2016 (6) entidades benignas que potencialmente pueden resultar en falsos positivos son: atelectasias, neumonía, hiperplasia nodular hepática, lesiones hepáticas por radiación, un bazo grande accesorio, pielonefritis focal y malformaciones vasculares, los cuales pueden ser esclarecidos al realizar de forma sincrónica al gammagrama un estudio SPECT/CT. (6).

La glándula tiroides debe ser bloqueada previamente a la administración de la dosis trazadora y se debe continuar dicha conducta hasta finalizado el estudio, sugiriéndose para tal fin solución débil de lugol o yoduro de potasio, 2mg/kg, de 2 a 24 hrs antes del estudio, y continuando hasta un día después, según los protocolos

Europeos. Si el paciente es alérgico al yodo, se le dará perclorato de potasio tres veces al día, dosis de 8mg/kg (5).

La adquisición de imágenes, tanto planas como de cuerpo total se debe realizar a las 48, 72, 96, 110 y, en ocasiones 134 h después de la inyección. Si se usa I^{123} MIBG, se administran 80-200 MBq. La adquisición de las imágenes planares o de cuerpo total se realiza a las 4 y 24 horas post-inyección, también se pueden adquirir imágenes a las 48 horas post-inyección (4).

Fuera de los sitios mencionados y especialmente en forma intensa o asimétrica en la médula suprarrenal, la captación de MIBG es altamente sospechosa de tumor, con una alta sensibilidad (88%) y especificidad (83%), tanto a nivel esquelético como a nivel ganglionar y/o en tejidos blandos. (4). En aquellos Neuroblastomas que no marcan para MIBG, una opción es el radiofármaco tecnecio 99 para conocer actividad esquelética o el PET con 18-fluorodesoxiglucosa (FDG) (5).

Desde 1986, Hadley y Rabe concluyeron la necesidad de contar con gammagrafía en todos los pacientes de alto riesgo al diagnóstico, antes de las terapias con altas dosis mieloablativas y antes y después de la terapia dada para la enfermedad mínima residual, siendo considerada como el método más sensible para detectar enfermedad residual en hueso y recaídas asintomáticas en neuroblastomas de alto riesgo (5).

En cuanto a las dosis terapéuticas de la MIBG, se utilizan dosis mayores que para el diagnóstico (3.7-11.1 GBq) con una alta actividad específica (hasta 1.5 GBq/mg) de I^{131} MIBG, que hacen posible una radioterapia metabólica con biomoléculas marcadas con emisores β , como es el I^{131} (vida media de 8 días), destruyendo y/o impidiendo la secreción del tumor. De esta manera se obtiene en una parte significativa de los pacientes, alrededor de un tercio de ellos, una respuesta objetiva, tanto en forma casi siempre de remisión parcial, y pocas veces de remisión completa, con dosis de tratamiento de 7.4 GBq (200 mCi), actividad mínima de 80MBq.

Como agente único, en un estudio de aumento de dosis, fase 1, en niños con Neuroblastoma recidivante, el I^{131} MIBG mostró una tasa de respuesta del 37%, con una toxicidad hematológica limitante manejada con rescate autólogo de células madre de sangre periférica (6). Otro estudio mostró una tasa de respuesta del 36% y un 34% adicional con enfermedad estable después de la terapia con I^{131} MIBG (6). Estudios europeos se han abocado también al uso de I^{131} MIBG para pacientes con enfermedad recién diagnosticada. En un estudio holandés, la administración de dos ciclos de I^{131} MIBG a pacientes recién diagnosticados con enfermedad de alto riesgo resultó en una tasa de respuesta del 66%, lo que sugiere una mayor tasa de respuesta en pacientes recién diagnosticados. La terapia con I^{131} MIBG también se incorporó a los estudios alemanes para pacientes con enfermedad residual después de la inducción, documentándose la viabilidad de este enfoque. En cuanto a dosis terapéutica, se menciona también 18 mCi/ kg (0,67 GBq/kg) de I^{131} MIBG antes de la consolidación (6).

En cuanto a los efectos adversos de esta terapia, la hipertensión transitoria es el efecto potencial más inmediato y ocurre durante o después de la infusión de I^{131} MIBG, generalmente resolviendo dentro de las 48 horas siguientes. La mielosupresión es el principal efecto tóxico, y el rescate autólogo de células madre de sangre periférica suele ser necesario después de administrar dosis más altas. Los trastornos de la tiroides, incluidos el hipotiroidismo y los nódulos tiroideos, son comunes a pesar del bloqueo de esta glándula, por lo cual se recomienda la monitorización continua de la misma después de la terapia (6).

La sensibilidad y especificidad del I^{131} MIBG para evaluar la respuesta terapéutica mejora al usar una escala semi cuantitativa como método score. Varias publicaciones se han realizado para concretar cuál es la mejor de ellas, concluyendo que la escala modificada de Curie es la más apropiada, debido a tener menor variabilidad interobservador y alta reproducibilidad. Fue el primer método utilizado, desarrollada en el Instituto Curie de Francia, en 1995. Divide el esqueleto en 9 segmentos para conocer el compromiso osteomedular y añade un décimo que considera cualquier involucro de tejidos blandos. Los segmentos pares (p. ej.,

fémures) se cuentan como un solo segmento; por lo tanto, un solo sitio de enfermedad ávida de I¹³¹ MIBG en cada fémur proximal recibe una puntuación de 2 para el segmento 8. El grado de extensión se divide en: 0, sin sitios involucrados de ese segmento; 1, un sitio por segmento; 2, más de un sitio por segmento; 3, involucro difuso (más del 50% del segmento). El único segmento de tejido blando se puntúa de 0 a 3.

Una puntuación de 0 refleja que no hay enfermedad de tejidos blandos ávida de I¹³¹ MIBG; 1 refleja un único foco de tejido blando, 2 equivale a dos o más focos de tejido blando y una puntuación de 3 refleja una enfermedad de tejidos blandos ávida de I¹³¹ MIBG que ocupa más del 50% del tórax o abdomen. La puntuación de Curie de un paciente se calcula como la suma de las puntuaciones de los 10 segmentos individuales, con una puntuación máxima de 30. (6) Este método, ha demostrado una buena concordancia interobservador, de 92% y 95% en dos estudios independientes, respectivamente (Matthay et al., 2003; Messina et al. 2006). Fue validado en Francia y ahora es ampliamente usada en Norte América por la COG (Children's Oncology Group). Su aplicación al final de la inducción del tratamiento para Neuroblastoma se correlaciona de manera directa con sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad (5). La presencia de cualquier enfermedad ávida de I¹³¹ MIBG (score de Curie > 0) se asoció con una supervivencia libre de eventos significativamente peor en comparación con los pacientes sin enfermedad ávida de I¹³¹ MIBG (score de Curie de 0) (supervivencia libre de eventos a los 3 años, 26 % vs 46%, respectivamente) (6).

A continuación se ejemplifica la aplicación de la escala mencionada:

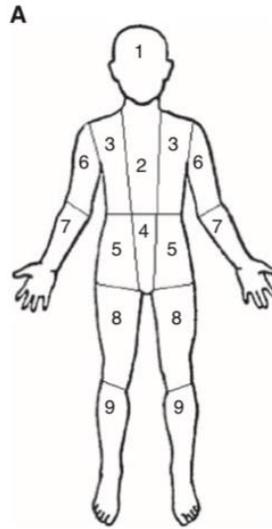


Figura 1. Método de puntuación I^{123} -MIBG: el método divide el esqueleto en nueve segmentos para ver la afectación osteomedular y añade un décimo sector que cuenta cualquier afectación de tejidos blandos a la puntuación. La puntuación de extensión para el método 1 se califica como: 0, sin sitios por segmento; 1, un sitio por segmento; 2, más de un sitio por segmento; y 3, afectación difusa (45% del segmento). (5)

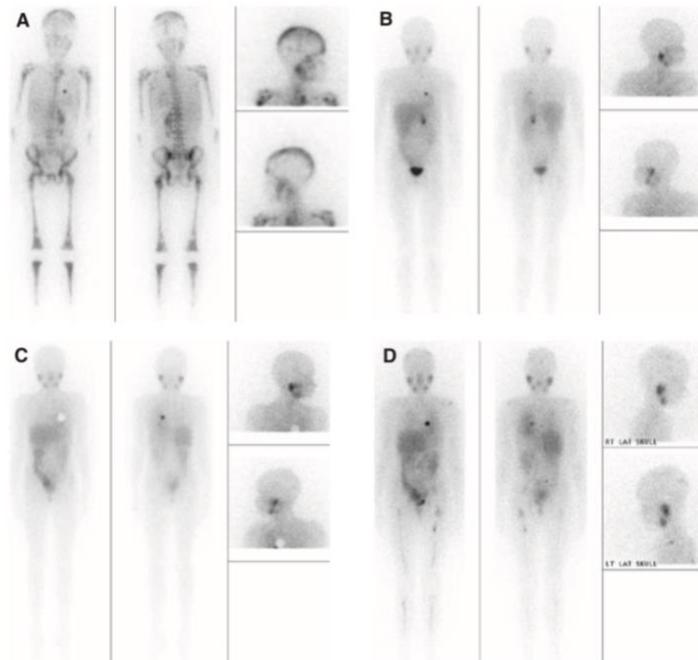


Figura 2. Exploraciones con ^{123}I -mIBG y puntajes semicuantitativos por método de Curie, en una niña de 8 a 12 años con compromiso esquelético generalizado de Neuroblastoma en etapa 4. En todas las imágenes se observa un artefacto de inyección del sitio portacath en el tórax izquierdo. (A) En el momento del diagnóstico: método Curie = 26 (por segmento 3, 3, 3,3,3,3,1,3,3,1). (B) Durante la inducción: método Curie = 1 para el tejido blando. (C) Termine la terapia. Obsérvese la desaparición de la afectación de tejidos blandos debido a la resección quirúrgica del tumor primario: método Curie = 0. (D) En la recaída: método Curie = 13 (por segmento: 2, 1, 1, 1, 1, 1, 0, 3, 3, 0) (5).

Aunado al score de Curie, para una evaluación completa de la respuesta terapéutica frente al I^{131} MIBG, es necesario considerar no solo la parte funcional del tumor sino también su respuesta anatómica, para lo cual en la actualidad se utiliza el RECIST, (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*), el cual utiliza medidas unidimensionales de los tumores, obtenidas con técnicas de imagen reproducibles como son la Tomografía, la Resonancia Magnética y la Tomografía por Emisión de Positrones (PET). Considerando ello, en el año 2017, se revisaron los Criterios de Respuesta Internacionales del Neuroblastoma (INRC), por el Instituto Nacional del Cáncer, en Seattle, al encontrar la necesidad de incorporar las técnicas de imagen modernas y los nuevos métodos para evaluar la respuesta al tratamiento. Se definió como respuesta global a la respuesta tanto del tumor primario, como de los tejidos blandos involucrados y de las metástasis óseas, los cuales fueron evaluados mediante RECIST y gammagrama con I^{131} MIBG o PET 18 FDG en aquellos con gammagramas sin avidéz por MIBG (16).

Para poder llevar a cabo la evaluación de la respuesta de acuerdo a INRC, 2017 (16), se tienen en consideración los siguientes términos:

Términos	Definición
Lesión diana	Sitios de enfermedad con tamaño medible (tejidos blandos > 1cm en su eje mayor, ganglios > 1.5cm en su eje menor); así como avidéz por MIBG o biopsia medula ósea positiva
Lesión no diana	Lesiones tumorales que no cumplen los criterios de lesión diana
Ganglio discreto	Ganglio único pequeño en su eje menor (cervical, axilar)
Suma de diámetros	Suma del eje menor del ganglio discreto más la suma de los ejes mayores de los tejidos blandos metastásicos; conglomerados ganglionares (retroperitoneal) considerando su eje mayor

La respuesta se clasifica considerando la respuesta de dos componentes: Respuesta del tumor primario y Respuesta de los sitios metastásicos; la asociación del tipo de respuesta de cada componente da lugar a una Respuesta global (16):

RESPUESTA DEL TUMOR PRIMARIO	
Respuesta	Anatómica + Imagen por MIBG (PET-FDG)
RC	Residual de tejidos blandos <1cm Y Resolución completa del MIBG o PET-FDG
RP	Disminución de > o = 30% del diámetro mayor Y Avidéz por MIBG o PET 18 FDG estable, disminuida o resuelta

EP	Aumento > 20% del diámetro mayor, tomando como referencia la suma menor en estudio (incluye la suma basal si ella es la menor) E Incremento mínimo de 0.5cm en el diámetro mayor
EE	Ni la suficiente disminución para RP, ni el suficiente aumento para EP

RC: respuesta completa, RP: respuesta parcial, EP: enfermedad progresiva, EE: enfermedad estable.

RESPUESTA EN SITIOS METASTÁSICOS DE TEJIDOS BLANDOS Y ÓSEOS

Respuesta	Anatómica + Imagen por MIBG (PET-FDG)
RC	Resolución de todos los sitios con enfermedad, definido como: Lesiones diana y no diana, menores de 1cm Y Ganglios diana menores <1cm Y Resolución completa del MIBG o PET-FDG
RP	Disminución de $> o = 30\%$ de la suma de los diámetros mayores de las lesiones no primarias, comparadas con los diámetros basales; Y todos los siguientes: Lesiones no diana estables o más pequeñas Y Sin presencia de nuevas lesiones Y Reducción $>50\%$ de la avidéz por MIBG o PET 18 FDG en sitios óseos (score MIBG relativo $> o = 0.1$ a $< o = 0.5$) *
EP	Cualquiera de las siguientes: Lesión nueva en tejidos blandos detectada por TC o RM, ávida de MIBG o PET 18 FDG Lesión nueva en tejidos blandos biopsiada con reporte de Neuroblastoma Lesiones óseas nuevas ávidas por MIBG o PET18 FDG Aumento > 20% del diámetro mayor, tomando como referencia la suma menor en estudio (incluye la suma basal si ella es la menor) e incremento mínimo de 0.5cm en la suma de los diámetros de lesiones diana en tejidos blandos el diámetro mayor Score relativo MIBG $> o = 1.2$ *
EE	Ni la suficiente disminución para RP, ni el suficiente aumento para EP

RC: respuesta completa, RP: respuesta parcial, EP: enfermedad progresiva, EE: enfermedad estable, TC: tomografía computada, RM: resonancia magnética.

*Score MIBG relativo: es el score de lesiones óseas (Curie o SIOPEN) en el momento de la evaluación de la respuesta dividido entre el score de lesiones óseas (Curie o SIOPEN) basal, previo al tratamiento.

RESPUESTA GLOBAL

Respuesta	Criterios
RC	Todos los componentes cumplen los criterios de RC
RP	RP en al menos uno de los componentes y todos los demás componentes están en RC, EM (médula ósea), RP (tejidos blandos u óseos), NI
RM	RP o RC en al menos un componente y el otro en EE
EE	EE en un componente con EE en el otro o NI
EP	Cualquier componente con EP

RC: respuesta completa, RP: respuesta parcial, RM: respuesta menor, EP: enfermedad progresiva, EE: enfermedad estable. NI: sitio no considerado

Anongpornjossakul, Y. et al. (2020) (7), colaboradores de la División de Medicina Nuclear, en Tailandia, concluyeron en una revisión retrospectiva de 22 pacientes con Neuroblastoma de alto riesgo estadio IV, en recaída/refractariedad, del 2005 al 2014, en condiciones de postoperados + quimioterapia + I^{131} MBGI, que el uso de este último lograba una respuesta objetiva. Ocuparon dosis de 12-18mCi/kg, como altas dosis. Utilizaron el score previo y posterior al gammagrama terapéutico, haciendo este último a la semana de recibir la dosis. De los 22 pacientes, 50% fueron hombres, con edad media de 3.7 años, (4.8 meses a 8.3 años), quienes recibieron I^{131} MIBG con la siguiente distribución: 5 una dosis, 4 pacientes dos y 3 recibieron 3 sesiones. El resto recibió en un rango de 4 a 8 sesiones. El promedio de tratamientos fue de 3.8 veces, dosis media de 136mci por tratamiento. Ellos concluyeron que al menos tres dosis eran necesarias para alcanzar respuesta terapéutica (crude hazard ratio: P -value = 0.003). Del total de los pacientes, siete (32%), demostraron respuesta objetiva, ya fuera enfermedad estable o remisión completa. Por otro lado, encontraron progresión de la enfermedad en 15/22 pacientes después de recibir al menos un ciclo de I^{131} MIBG, de los cuales todos murieron. La sobrevida global (SG) a 5 años fue del 37% (95% CI 16.4-58.9) y la sobrevida media de 2.8 años (intervalo de confianza de 95%: 1.38–6.34), similar a otros estudios descritos en Neuroblastoma. La edad al tratamiento menor de 5 años, número de sesiones con I^{131} MIBG y dosis acumulada de I^{131} MIBG mayor a 400 mCi, fueron factores significativamente asociados con la respuesta. En cuanto a la toxicidad, esta fue de tipo hematológica, observando trombocitopenia GIV en 4 pacientes, GII en 1 y GI en 4, de acuerdo con la OMS (7).

La Sociedad Francesa de Cáncer, en el 2010, reporta una tasa de respuesta similar a lo previamente descrito, de un 30% a un 40% en los Neuroblastomas refractarios o con recaída. En cuanto a la toxicidad, ellos reportan en los primeros tres días posteriores a la administración del MIBG náuseas y vómitos frecuentes. En cuanto a la toxicidad hematológica, se refiere neutropenia de duración aproximada de una semana, y plaquetopenia de 3 semanas, siendo éstas más intensas en caso de

existir en el paciente compromiso medular. En cuanto a la toxicidad a largo plazo, lo más descrito es el hipotoroidismo (13).

Rubio, P., Galán, V., Rodado, S., et al. (2020) (8), del Instituto de Investigación del Hospital Universitario La Paz, en Madrid, realizaron un estudio en un único centro, retrospectivo, descriptivo, sobre la terapia con MIBG en pacientes con Neuroblastoma, observando la respuesta parcial o completa en los pacientes. De septiembre de 1992 a enero del 2019 administraron tratamientos con MIBG a 29 pacientes, de los cuales el 75.8% tenía enfermedad metastásica, siendo el hueso y la médula ósea los principales sitios, 69% y 58.6, respectivamente. Solo el 6% de los pacientes recibieron MIBG como terapia de primera línea; los restantes 26 lo recibieron en un contexto de recaída (17/26) o de refractariedad (9/26). Tres pacientes recibieron más de una vez el tratamiento. Definieron la respuesta según la Clasificación Internacional de Respuesta del Neuroblastoma (INRC, International Neuroblastoma Response Classification):

International Neuroblastoma Response Classification	
Respuesta completa (RC)	Sin tumor detectable, sin metastásis.
Respuesta parcial (RP)	Reducción tumoral >50%, metastásis disminuidas en > 50% en todas las localizaciones medibles.
Enfermedad estable (EE)	Sin cambios en el tamaño.
Enfermedad progresiva (EP)	Tamaño tumoral aumentaba >25% o aparecían nuevas lesiones.

La respuesta a la terapia fue la siguiente: el 18.8% tuvo una respuesta completa, el 28.1% una parcial, el 15.6% una enfermedad estable y el 37.5% curso con progresión de la enfermedad. La respuesta global (RC+RP) fue del 46.9%, sin embargo, el 60% de esos casos progresó posteriormente en un lapso medio de 15 meses. Después de un seguimiento de 6 meses, la supervivencia libre de enfermedad (SLE) fue de 20.7% y la supervivencia global de 37.9%, mostrando que, si bien la terapia con MIBG es útil, se requiere su consolidación con otras terapias. La toxicidad fue tipo hematológica, GIV.

Lo mismo consideró La Sociedad Americana de Oncología Clínica en el 2007 (9) la cual realizó un estudio de fase II de 164 pacientes con Neuroblastoma en

progresión, refractario o en recaída de alto riesgo, pertenecientes al Hospital Pediátrico de San Francisco, quienes fueron seguidos durante 2 años, para conocer la respuesta terapéutica. Ellos dividieron a su población en dos cohortes: una que contaba con células madre hematopoyéticas posterior al MIBG, a quienes trataban con 18mCi/kg de I^{131} MIBG, (n=148), y otra que no contaba con dicho soporte celular, a quienes administraba 12mCi/kg de I^{131} MIBG, (n=16). La tasa general de respuesta parcial fue del 36 %. La tasa de respuesta fue significativamente mayor para los pacientes con enfermedad limitada al hueso y la médula ósea o al tejido blando (en comparación con los pacientes que tenían ambos), pacientes con menos de tres regímenes de tratamiento previos y pacientes mayores de 12 años. Dentro de sus resultados, encontraron que la toxicidad hematológica fue la más común, siendo necesario que el 33% recibieran apoyo con células madre hematopoyéticas. La toxicidad no hematológica GIII o IV fue baja, con 5% de toxicidad hepática, 3,6% pulmonar, 10,9% infecciosa y 9,7% neutropenia febril. Este estudio evidenció la utilidad de la MIBG en conjunto con la terapia celular de consolidación, la cual resolvió la mayor toxicidad secundaria a este tratamiento, es decir, la hematológica (9).

El Reino Unido, en el 2016, publicó en la Revista de Medicina Nuclear los resultados del trabajo en colaboración con el Departamento de Física y el Departamento de Medicina Nuclear, titulado "*Individualized I^{131} MIBG therapy in the management of refractory and relapsed Neuroblastoma*" (11), donde trabajaron con una muestra de 44 terapias con MIBG de 1994 a 2013 en 25 pacientes con diagnóstico de Neuroblastoma, 9 en recaída, 12 con enfermedad refractaria y 4 con enfermedad irreseccable, con un seguimiento a 44 meses. Ellos tuvieron la necesidad de administrar hasta 5 terapias con MIBG a un paciente y 3 a otro, tras encontrar que con el tiempo, tanto la dosis requerida como la dosis absorbida por el tumor disminuye. En cuanto a la toxicidad, las dos más comunes fueron la neutropenia en un 82% y la plaquetopenia en un 71%, recibiendo el 52% de ellos trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas. Finalmente, concluyeron una respuesta global del 58% (completa o parcial), y un 29% que tuvieron enfermedad estable, reportando rangos de respuesta y toxicidad aceptable, coincidiendo estos

porcentajes con la mayoría de los ensayos clínicos, donde se reportan rangos de respuesta hasta del 66%, con una media alrededor del 30% (12), como lo comenta Howard, Matthay y Johnson, con respuestas globales de 39.5, 38.8% y 39%, respectivamente (12).

La mayoría de los artículos previamente comentados, concluye que el MIBG terapéutico en los Neuroblastomas de alto riesgo, en recaída y en aquellos refractarios, reportan una respuesta global del 46.9% al 73%.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Si bien a nivel nacional, se ha trabajado la detección oportuna de los signos y síntomas oncológicos, los niños con cáncer en general, son diagnosticados de manera tardía, acudiendo a los centros médicos con una evolución aproximada de 2 a 4 meses, llegando en su mayoría, en estadios avanzados y siendo estadificados como de alto riesgo.

El Neuroblastoma representa el tumor sólido extracraneal más frecuente en la infancia, con una incidencia aproximada de 8 a 10 casos por millón de niños menores de 19 años. A su diagnóstico, la mitad de ellos tiene enfermedad metastásica, con un predominio importante a nivel osteomedular, haciendo de su tratamiento un reto terapéutico.

Si bien el pronóstico de aquellos pacientes catalogados como de bajo riesgo es de una sobrevida de 90% a 5 años, los de alto riesgo caen hasta el 30%, observándose en este último grupo que el 10 al 20% evoluciona hacia la refractariedad y/o la progresión de la enfermedad, a pesar del manejo sistémico con quimioterapia (incluso llegando a dosis máximas ajustadas por su toxicidad intrínseca) y control local con resección quirúrgica, seguido del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. Por lo anterior, son necesarias nuevas terapias para mejorar la sobrevida de este grupo de pacientes.

En la última década, se han incrementado los centros médicos que cuentan con la infraestructura necesaria para usar la I^{131} -MIBG como una opción terapéutica efectiva en los Neuroblastomas tanto de alto riesgo como en aquellos refractarios. A pesar de esto, es poca la información reportada sobre la respuesta a este tratamiento en pacientes, y aún es menor la información de esta terapia en países en vías de desarrollo. Ante esto, surge la necesidad de medir la respuesta del I^{131} MIBG así como la toxicidad asociada a su administración a fin de evaluar su utilidad como una alternativa terapéutica en este tipo de pacientes.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la respuesta global a los 6 meses del uso de I¹³¹ MIBG en pacientes con Neuroblastoma de alto riesgo, refractarios o en recaída, del 1 de enero de 2018 al 31 de diciembre de 2021, de acuerdo al INRC 2017, en el Hospital de Pediatría CMNSXXI?

JUSTIFICACIÓN

Al diagnóstico, el 50% de los pacientes con Neuroblastoma presentan enfermedad de alto riesgo. De ellos, aproximadamente 20% presentan progresión temprana o refractariedad al tratamiento estándar y 50% de los que logran remisión de la enfermedad presentarán recaída, de tal manera que la sobrevida global a 5 años en estos pacientes, incluso con un tratamiento intensivo, es de 40%.

Por este motivo, existe un marcado interés en continuar la búsqueda de terapias efectivas que se sumen a las ya existentes, entre ellas el empleo de I¹³¹ MIBG.

En el Hospital de Pediatría de CMNSXXI se cuenta con dicho recurso, siendo posible medir la respuesta global en los niños que lo han recibido.

HIPÓTESIS

En los Neuroblastomas de alto riesgo, refractarios o en recaída, el uso del I¹³¹ MIBG fue una opción terapéutica útil del 1 de enero de 2018 al 31 de diciembre de 2021, en el Hospital de Pediatría CMNSXXI, consiguiendo una respuesta global a los 6 meses del 60%, de acuerdo a los criterios del consenso INRC del año 2017.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Medir la respuesta global a los 6 meses del tratamiento con I¹³¹ metayodobencilguanidina en pacientes con Neuroblastoma de alto riesgo, refractarios o en recaída del 1 de enero de 2018 al 31 de diciembre de 2021, en el Hospital de Pediatría CMNSXXI, de acuerdo a los criterios del INRC, 2017.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Describir la toxicidad secundaria al uso del I¹³¹ MIBG terapéutico.

METODOLOGÍA

Tipo del estudio: Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo.

Diseño de estudio: Serie de casos.

Universo de estudio: Pacientes pediátricos Neuroblastoma de alto riesgo o refractarios, sometidos al uso terapéutico de I¹³¹-MIBG.

Periodo de estudio: 1 de enero de 2018 al 31 de diciembre de 2021.

Lugar donde se realizó el estudio: UMAE Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Criterios de selección:

Criterios de inclusión:

1. Casos con Neuroblastoma de alto riesgo, refractarios o en recaída, sometidos al uso terapéutico de I¹³¹ MIBG del 1 de enero de 2018 al 31 de diciembre de 2021.
2. Edad de 0-17 años de edad.
3. Pacientes diagnosticados y tratados en la UMAE Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, en el periodo ya mencionado.

Criterio de exclusión:

1. Pacientes provenientes de otras unidades hospitalarias sometidos al uso terapéutico de I¹³¹ MIBG en este hospital.
2. Pacientes que no cuenten con una tomografía o gammagrama con I¹³¹ MIBG posterior al uso del I¹³¹ MIBG terapéutico.

VARIABLES DE ESTUDIO

Variable	Definición operacional	Escala de medición	Unidad de medición
Respuesta global	Según la INRC 2017, es la suma de la respuesta en el tumor primario más la respuesta en los sitios metastásicos, según los cambios anatómicos y gammagráficos posterior a la administración de I ¹³¹ -MIBG.	Cualitativa nominal	Respuesta completa, RP: respuesta parcial, RM: respuesta menor, EP: enfermedad progresiva, EE: enfermedad estable.
Sexo	Conjunto de características biológicas, físicas, fisiológicas y anatómicas que definen a los seres humanos como hombre y mujer.	Cualitativa nominal	Masculino, femenino
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo	Cuantitativa continua de razón	Años
Tratamiento previo a MIBG	Uso de terapia multisistémica previo al uso terapéutico de MIBG	Cualitativa nominal	Quimioterapia, radioterapia, cirugía y/o TCPH
Toxicidad	Efectos secundarios al uso del I ¹³¹ MIBG	Cualitativa nominal	Hematológica, endocrinológica, cardíaca, inmunológica

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

1. Se consultaron las agendas del servicio de Oncología Pediátrica del CMNSXXI desde el 1 de enero de 2018 al 31 de diciembre de 2021, para identificar a los niños con diagnóstico de Neuroblastoma.
2. Se buscaron en el sistema ECE dichos pacientes para identificar aquellos de alto riesgo, y de estos, o aquellos que cursaron con recaída o refractariedad.
3. De los casos anteriores, se filtraron aquellos sometidos a I¹³¹ MIBG terapéutico.
4. De aquellos pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, se revisaron los expedientes clínicos, para recolectar los siguientes datos: Sexo, Edad, Tratamiento previo a la MIBG a dosis terapéutica, Toxicidad.
5. Se consultó la plataforma virtual intrahospitalaria de radiología para conocer los estudios basales de tomografía y gammagrama con MIBG de los pacientes, así como el RECIST tomográfico y el score de Curie en los gammagramas con MIBG

6 meses posterior a la administración terapéutica del mismo, bajo la supervisión del Dr. Juan Carlos Díaz, jefe de servicio de Medicina Nuclear y el Dr. Sebastián Castillo, Radiólogo Intervencionista colaborador.

6. Se llenó una hoja de recolección de datos por cada paciente con los datos anteriormente recabados.
7. Se capturó la información en una base de datos específicamente diseñada para el presente estudio.
8. Se analizaron los datos mediante Excel, así como el programa SPSS 23.

Tamaño de la muestra: De acuerdo con lo reportado en los Neuroblastomas de alto riesgo, refractarios o en recaída, el uso del I^{131} -MIBG permite una respuesta global del 60% y considerando una población finita, con un límite de confianza del 5% y un poder estadístico del 80% se calcula un tamaño de muestra de 22 pacientes. Sin embargo, se incluirán a todos los pacientes que fueron tratados con I^{131} MIBG en el periodo anteriormente mencionado.

Tipo de muestreo: No probabilístico de casos consecutivos.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizó el programa estadístico SPSS versión 23.

La distribución de las variables cuantitativas fue no paramétrica y se utilizó mediana y rangos mínimo y máximo para describirlas. Para las variables cualitativas se utilizó frecuencia y porcentaje.

Para las variables cuantitativas nominales, se hará uso de porcentaje de respuestas.

ASPECTOS ÉTICOS

Este protocolo fue diseñado con base a los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos adoptados por la 18ª Asamblea Médica Mundial de Helsinki, Finlandia de Junio de 1964 con última nota de clarificación del párrafo 30 agregada por la Asamblea General de la AMM, Tokio 2004. También se realizó de acuerdo con el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud vigente en el Título Segundo, capítulo primero, artículo 17, fracción I, II, III y en la obligación de los investigadores clínicos. Además, se ajusta a las normas institucionales en materia de investigación científica y fue sometido al aval del Comité de Ética en Investigación del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, siendo aprobado con el número de registro siguiente: R-2022-3603-040.

Riesgo de la investigación: De acuerdo con lo establecido en el Reglamento y conforme a los aspectos éticos de la investigación en seres humanos, Título II, Capítulo I, Artículo 17: Al constituir un estudio retrospectivo en el cual no se realizó ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participaron en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta; la investigación se clasificó como ***sin riesgo***. Por lo anterior, y dado que se trata de un estudio retrospectivo donde se realizó el análisis de expedientes clínicos y radiológicos sin intervenciones directas en los pacientes se solicitó la exención de la carta de consentimiento informado.

Contribuciones y beneficios del estudio para los participantes y la sociedad: Al definir el valor pronóstico de la respuesta terapéutica gammagrafica del I¹³¹-MIBG en los Neuroblastomas de alto riesgo refractarios o en recaída, aunque no existió beneficio directo sobre los pacientes en estudio, se pudo generar información valiosa para la intervención terapéutica adecuada en los pacientes con este panorama diagnóstico.

Confidencialidad: Para conservar la privacidad y confidencialidad de los pacientes, la información se manejó en una base de datos, en la que se utilizó un sistema de codificación que se llevó a cabo con un número de folio consecutivo. Solo los investigadores tuvieron acceso a esta información, la cual se encuentra reservada en una memoria USB que es y será protegida con contraseña durante un periodo de 5 años y resguardada por el investigador principal la Dra. Elizabeth Araceli Estrada Gómez. En caso de que los resultados sean publicados, la identidad de los participantes nunca será divulgada.

Aprobación del protocolo de investigación: El protocolo se sometió a la evaluación y aprobación por parte del Comité Local de Investigación y Ética en Salud de la UMAE Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Fecha: _____ 26 julio 2022 _____

SOLICITUD DE EXCEPCION DE LA CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Para dar cumplimiento a las disposiciones legales nacionales en materia de investigación en salud, solicito al Comité de Ética en Investigación de Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional SXXI que apruebe la excepción de la carta de consentimiento informado debido a que el protocolo de investigación **RESPUESTA GLOBAL DEL TRATAMIENTO CON I¹³¹-METAYODOBENCILGUANIDINA EN PACIENTES CON NEUROBLASTOMA DE ALTO RIESGO, REFRACTARIOS O EN RECAÍDA EN UNA UNIDAD DE TERCER NIVEL**, es una propuesta de investigación sin riesgo que implica la recolección de los siguientes datos ya contenidos en los expedientes clínicos:

1. Respuesta global al uso terapéutico del I¹³¹-MIBC
2. Sexo
3. Edad
4. Tratamiento previo al I¹³¹-MIBC
5. Toxicidad

MANIFIESTO DE CONFIDENCIALIDAD Y PROTECCION DE DATOS

En apego a las disposiciones legales de protección de datos personales, me comprometo a recopilar solo la información que sea necesaria para la investigación y esté contenida en el expediente clínico y/o base de datos disponible, así como codificarla para imposibilitar la identificación del paciente, resguardarla, mantener la confidencialidad de esta y no hacer mal uso o compartirla con personas ajenas a este protocolo.

La información recabada será utilizada exclusivamente para la realización del protocolo **RESPUESTA GLOBAL DEL TRATAMIENTO CON I¹³¹-METAYODOBENCILGUANIDINA EN PACIENTES CON NEUROBLASTOMA DE ALTO RIESGO, REFRACTARIOS O EN RECAÍDA EN UNA UNIDAD DE TERCER NIVEL**, cuyo propósito es producto comprometido (tesis).

Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se procederá acorde a las sanciones que procedan de conformidad con lo dispuesto en las disposiciones legales en materia de investigación en salud vigentes y aplicables.

Atentamente

Nombre: Amara Sequeira Colonnier

Categoría contractual: Residente Segundo año de Oncología Pediátrica

Investigador(a) Responsable: Dra. Elizabeth Araceli Estrada Gómez

RESULTADOS

En el periodo comprendido del 1 de enero de 2018 al 31 de diciembre de 2021 se diagnosticaron un total de 26 pacientes con Neuroblastoma, de los cuales 10 cumplieron criterios de inclusión.

De los 10 pacientes incluidos, la mediana de edad al diagnóstico fue de 14.5 meses con un mínimo de 2 meses y un máximo de 48 meses. El 50% (n=5) de los pacientes fueron de sexo femenino y 50% (n=5) del sexo masculino. El sitio más frecuente de presentación fue el abdomen en un 80% de los pacientes (n=8), mediastino en 10% (n=1) y sacro iliaco en un 10% (n=1), de los tumores de localización abdominal el sitio más frecuente de presentación fue la glándula suprarrenal en el 75% de los casos (n=6) y en el 25% de los casos la localización fue retroperitoneal (n=2).

De acuerdo a su histología el Neuroblastoma indiferenciado/poco diferenciado correspondió al 80% de los casos (n=8), el 10% (n=1) a Ganglioneuroblastoma y 10% (n=1) a Ganglioneuroma.

El 80% de los pacientes incluidos (n=8) se presentaron en etapas avanzadas de la enfermedad al momento del diagnóstico (III y IV de acuerdo al sistema de estadificación del International Neuroblastoma Staging System (INSS), solo el 20% (n=2) se estadificó al diagnóstico como etapa II.

El 60% de los pacientes (n=6) incluidos en el estudio se clasificó al diagnóstico como riesgo alto de acuerdo al Children Oncology Group (COG) mientras que el 40% (n=4) se clasificaron como riesgo intermedio.

El 50% de los pacientes (n=5) recibió una línea de quimioterapia previa a la administración de dosis terapéuticas de I-MIBG mientras que el resto recibió 2 o más líneas de tratamiento (n=5).

La indicación para la administración de dosis terapéuticas de MIBG fue la presencia de enfermedad de alto riesgo en el 40% de los casos (n=4), enfermedad refractaria en el 50% de los casos (n=5) y recaída en un 10% (n=1).

El 60% (n=6) de los pacientes sometidos a esta modalidad de tratamiento recibieron una dosis única de I-MIBG mientras que el 40% (n=4) recibieron dos sesiones de tratamiento. El rango de dosis recibida fue de 5.8 a 21.1 mCi/kg con una mediana de 12.05 mCu/kg.

La respuesta a tratamiento se evaluó de acuerdo al Score de Curie y la respuesta tomográfica medida mediante RECIST. El Score de Curie promedio basal fue de 8.2 puntos, con un rango de 2 a 15 y una mediana de 9; mientras que el Score de Curie evaluado posterior a tratamiento se reportó en un rango de 0 a 7 puntos, mostrando una respuesta completa en el 70% de los casos (n=7), respuesta parcial en 20% (n=2) y progresión de la enfermedad en 10% (n=1).

Con respecto a la respuesta tomográfica, esta se dividió en aquella correspondiente al sitio primario y aquella del sitio metastásico, para finalmente dar una respuesta global. En cuanto al tumor primario, el 60% (n=6) mostró a los 6 meses una respuesta completa, el 30% (n=3) una respuesta parcial y el 10% (n=1) una enfermedad estable (Gráfica 1). En los sitios metastásicos el 40% (n=4) mostró una respuesta completa, 20% (n=2) una respuesta parcial, 30% (n=3) una enfermedad progresiva y el 10% (n=1) una enfermedad estable (Gráfica 2).

Gráfico 1. Respuesta terapéutica tumor primario:

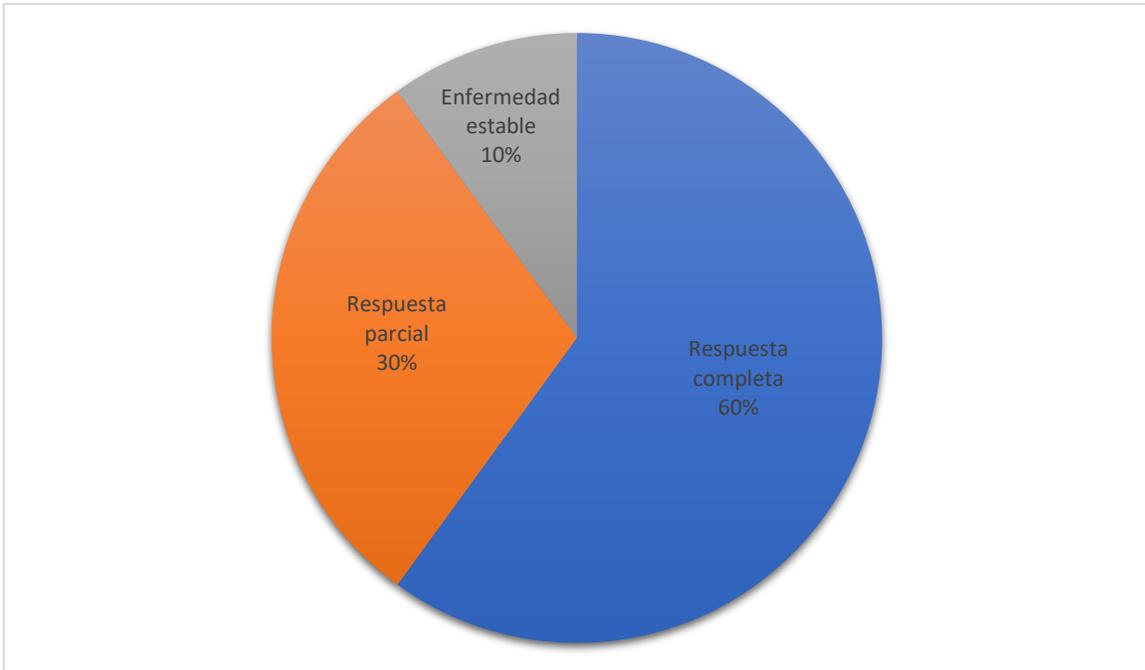
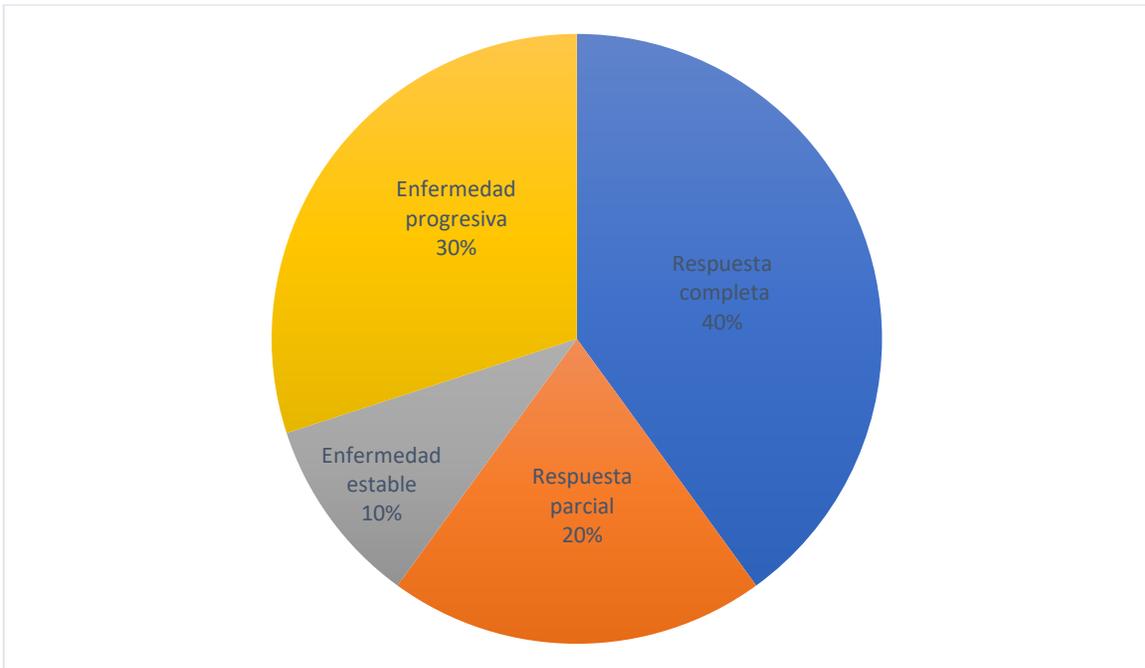
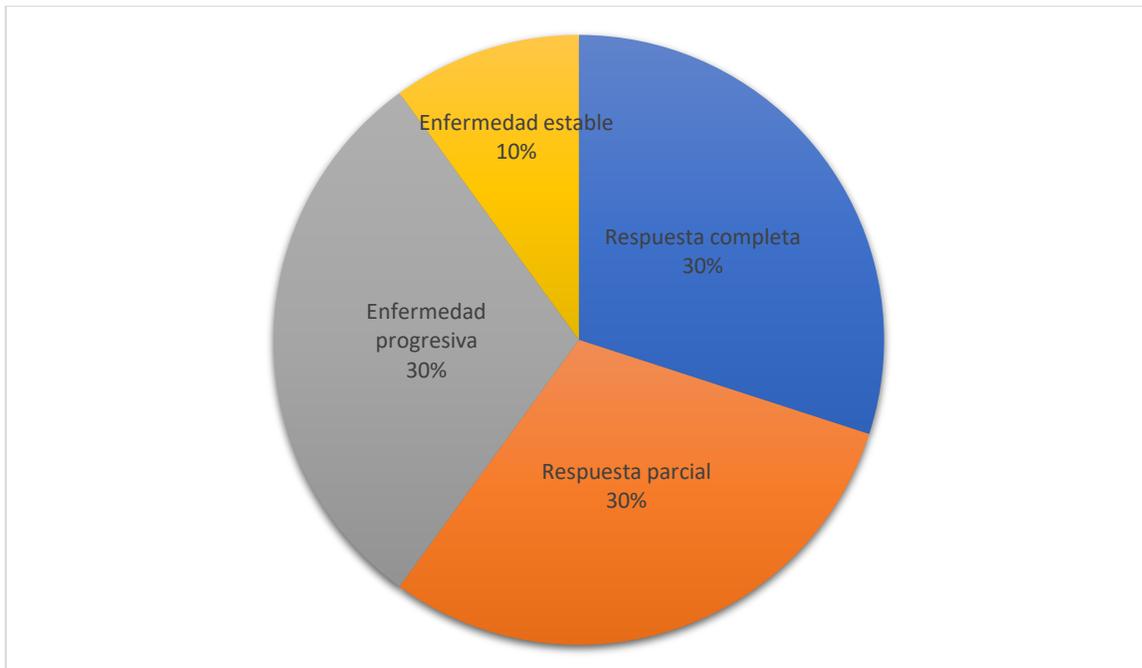


Gráfico 2. Respuesta terapéutica sitios metastásicos:



Finalmente, la respuesta global fue la siguiente: completa en el 30% (n=3), parcial 30% (n=3), enfermedad progresiva 30% (n=3) y enfermedad estable en el 10% (n=1).

Gráfico 3. Respuesta global:



De los 10 pacientes estudiados, el 80% (n=8) cursó con toxicidad hematológica a expensas de neutropenia en el 80% (n=8), anemia en el 30% (n=3), y plaquetopenia en el 30% (n=3), cursando con afección de dos líneas celulares el 20% (n=2) y con tres líneas afectadas en el 20% (n=2), de los pacientes con anemia el 100% (n=3) presento toxicidad grado II de acuerdo a la OMS, de los pacientes con neutropenia el 25% (n=2) curso con toxicidad grado I, el 25% (n=2) toxicidad grado II, 37.5% (n=3) grado III y 12.5% (n=1) grado IV de la OMS y con respecto a la trombocitopenia el 33.3% (n=1) de los pacientes presento toxicidad grado II, 33.7% (n=1) grado III y 33.7% (n=1) grado IV.

La duración en rangos de la anemia fue de 20 a 30 días con una mediana de 23.5 días, la duración de la neutropenia fue de 4 a 30 días con una mediana de 30 días y la plaquetopenia de 15 a 90 días con una mediana de 90 días. Es importante mencionar que en el 100% de ellos, (n=8) se encontraban cursando con quimioterapia concomitante o reciente en dicho mes previo a la terapia con MIBG. En cuanto a la duración de la toxicidad hematológica, la neutropenia tuvo una

mediana de 23.5 días, la anemia de 30 días, y la plaquetopenia de 90 días. Solo el 10% (n=1) presento toxicidad endocrinológica, a expensas de hipotiroidismo.

En la actualidad el 80% de los pacientes se encuentra vivo con una mediana de seguimiento de 30 meses (12-36 meses) donde el 70% (n=7) se encuentra sin actividad tumoral y el 10% con actividad tumoral en condición de enfermedad estable. El 20% (n=2) de los pacientes falleció uno de ellos secundario a complicaciones posteriores a trasplante de células progenitoras hematopoyéticas y uno más debido a progresión tumoral.

A continuación, se describen los 10 casos estudiados:

Caso 1: femenina de 43 meses, de edad diagnosticada en mayo del año 2018 con un ganglioneuroma en la región anterior sacro iliaca externa, estadio III INSS, riesgo alto, a quien se le dio tratamiento con quimioterapia (esquema ICE: Ifosfamida, Carboplatino y Etopósido), + resección incompleta. Recibió terapia con MIBG, dos sesiones, la primera en septiembre del 2018 y la segunda en mayo del 2019, dosis total de 18 mCi/kg. En cuanto a la respuesta evaluada al 6to mes, el gammagrama reportó un índice de Curie de 0, basal de 9; a nivel tomográfico, tanto el tumor primario como los sitios metastásicos se encontraron en “enfermedad estable” concluyendo una respuesta global en “enfermedad estable”. La toxicidad encontrada fue hematológica a expensas de neutropenia y anemia, grado 2 y 4 respectivamente, aunada a toxicidad endocrinológica, debido a la presencia de hipotiroidismo diagnosticado en junio del presente año. Es importante considerar la presencia de quimioterapia concomitante como responsable de la toxicidad hematológica. La paciente actualmente está viva, sin actividad tumoral, en vigilancia desde julio del 2019.

Caso 2: masculino de 11 meses, diagnosticado en octubre del 2017 con un Neuroblastoma bien diferenciado retroperitoneal izquierdo, estadio III INSS, riesgo intermedio, quien inicio tratamiento con quimioterapia esquema ICE, sin ser candidato a resección tumoral por localización e involucro vascular, presentando

refractoriedad en el año 2018, por lo cual recibió segunda línea esquema COG alto riesgo (Ciclosfosfamida+Topotecán, ciclo 1 y 2; Cisplatino+Etopósido, ciclo 3 y 5; Ciclofosfamida+Vincristina+Doxorrubicina, ciclo 4) aunado a tratamiento con MIBG, una sesión en agosto 2018, dosis de 9.8 mCi/kg. En cuanto a la respuesta evaluada al 6to mes, el gammagrama reportó un índice de Curie de 0, basal de 4; a nivel tomográfico, tanto el tumor primario como los sitios metastásicos se encontraron con “respuesta parcial” concluyendo una respuesta global “parcial”. La toxicidad encontrada fue de tipo hematológica, presentando neutropenia GIII, también concomitante con quimioterapia. El paciente se encuentra vivo, sin actividad tumoral, en vigilancia desde mayo 2019.

Caso 3: femenino de 13 meses, diagnosticada con Neuroblastoma EIV INSS, suprarrenal derecho con extensión retroperitoneal, medula ósea e hígado, agosto 2016, quien inicio tratamiento a base de quimioterapia (esquema ICE) + cirugía de resección, con evolución hacia la refractoriedad en marzo del 2018, iniciando segunda línea de tratamiento esquema VIT (Vincristina, Irinotecán y Temozolamida), aunado a dos sesiones con MIBG, junio 2018 y febrero 2020, dosis total de 13.7 mCi/kg. En cuanto a la respuesta evaluada al 6to mes, el gammagrama reportó un índice de Curie de 3, basal de 13; a nivel tomográfico, el tumor primario se encontró con una “respuesta parcial”, mientras que los sitios metastásicos se encontraron con “enfermedad progresiva” concluyendo una respuesta global tipo “enfermedad progresiva”. La toxicidad encontrada fue de tipo hematológica, con neutropenia GII, considerando también la concomitancia de quimioterapia. El paciente se encuentra vivo con actividad tumoral, en atención paliativa desde marzo 2020.

Caso 4: masculino de 5 meses, con un Neuroblastoma EIII INSS retroperitoneal con extensión a mediastino, riesgo intermedio, diagnosticado en agosto 2018, en tratamiento con esquema ICE, a quien no fue posible someter a resección debido al gran compromiso abdominal que rebasaba la línea media, con refractoriedad al tratamiento en marzo del 2020, ofreciéndose terapia con MIBG en dos ocasiones,

dosis total de 21.1 mCi/kg. En cuanto a la respuesta evaluada al 6to mes, el gammagrama reportó un índice de Curie de 0, basal de 9; a nivel tomográfico, el tumor primario se encontró con una “respuesta parcial”, mientras que los sitios metastásicos se encontraron con “respuesta completa” concluyendo una respuesta global “parcial”. La toxicidad encontrada fue de tipo hematológica, neutropenia GI, con quimioterapia esquema ICE coadyuvante. El paciente se encuentra vivo, sin actividad tumoral, en vigilancia desde agosto 2019.

Caso 5: femenino de 2 meses, Neuroblastoma mediastinal paravertebral derecho poco indiferenciado, con infiltración a tejidos blandos, estadio III INSS riesgo intermedio, diagnosticado en noviembre del 2018, en tratamiento con esquema ICE + resección tumoral amplia pero con tumoración residual. Recibió terapia con MIBG en mayo del 2019, dosis de 16 mCi/kg. En cuanto a la respuesta evaluada al 6to mes, el gammagrama reportó un índice de Curie de 0, basal de 9; a nivel tomográfico, el tumor primario se encontró con una “respuesta parcial”, mientras que los sitios metastásicos se encontraron con “respuesta completa” concluyendo una respuesta global “parcial”. La toxicidad encontrada fue de tipo hematológica, neutropenia GII, anemia GII, plaquetopenia GIV, concomitante con quimioterapia. El paciente se encuentra vivo, sin actividad tumoral, en vigilancia desde septiembre 2019.

Caso 6: masculino de 43 meses, con diagnóstico de Ganglioneuroblastoma suprarrenal derecho, con infiltración renal ipsilateral, metastásico a medula ósea, EIV INSS, de riesgo alto, bajo tratamiento con esquema ICE + resección tumoral; recibió terapia con MIBG, una sesión, dosis de 5.8 mCi/kg; candidato a trasplante de células madre hematopoyéticas, autólogo, seguido de terapia de mantenimiento con Isotretinoína. En cuanto a la respuesta evaluada al 6to mes, el gammagrama reportó un índice de Curie de 0, basal de 15; a nivel tomográfico, tanto el tumor primario como los sitios metastásicos se encontraron con “respuesta completa” concluyendo una respuesta global “completa”. La toxicidad encontrada fue de tipo

hematológica, con neutropenia GIII, concomitante con quimioterapia. El paciente esta vivo, sin actividad tumoral, en día + 279 post trasplante.

Caso 7: femenino de 6 meses, diagnostico de Neuroblastoma poco diferenciado suprarrenal derecho, EIIA, riesgo intermedio, mayo 2020, en quimioterapia esquema COG para dicho riesgo (Carboplatino, Etopósido, Ciclofosfamida y Doxorubicina) + resección tumoral, con presencia de refractariedad en diciembre del 2020, cambiando a segunda línea de tratamiento con esquema ICE, aunado a MIBG, una sesión, dosis de 11 mCi/kg. La toxicidad encontrada fue de tipo hematológica: anemia GII, plaquetopenia y neutropenia GIII, sin haberle administrado quimioterapia concomitante. En cuanto a la respuesta evaluada al 6to mes, el gammagrama reportó un índice de Curie de 0, basal de 2; a nivel tomográfico, tanto el tumor primario como los sitios metastásicos se encontraron con “respuesta completa” concluyendo una respuesta global “completa”. Ella se encuentra viva sin actividad tumoral, en vigilancia desde septiembre del 2021.

Caso 8: masculino de 1 año 11 meses, con Neuroblastoma primario suprarrenal metastásico a región retrorbitaria, sistema nervioso central y medula ósea desde mayo 2020, EIV según INSS, alto riesgo, en tratamiento con esquema ICE + cirugía, posterior a lo cual se le dio MIBG, una sesión de 13.1 mCi/kg, sin evidencia de toxicidad. Fue candidato a trasplante de células madre hematopoyéticas, autólogo, iniciando posterior a ello mantenimiento con Isotretinoína. En cuanto a la respuesta evaluada al 6to mes, el gammagrama reportó un índice de Curie de 0, basal de 5; a nivel tomográfico, el tumor primario presentó una “respuesta completa”, mientras que los sitios metastásicos se encontraron con “respuesta parcial” concluyendo una global “parcial”. Falleció en agosto del 2021, secundario a choque hemorrágico debida a plaquetopenia.

Caso 9: femenino de 48 meses con Neuroblastoma suprarrenal derecho EIV por infiltración a medula ósea, alto riesgo, septiembre del 2017, a quien se manejo con ICE + resección tumoral, con evidencia de refractariedad en enero del 2019,

cambiando a segunda línea de tratamiento esquema COG alto riesgo (Ciclofosfamida+Topotecán, ciclo 1 y 2; Cisplatino+Etopósido, ciclo 3 y 5; Ciclofosfamida+Vincristina+Doxorrubicina, ciclo 4). Ante la mala respuesta a esta línea, se prosiguió a esquema VIT (Vincristina, Irinotecán, Temozolamida) y se administro MIBG posteriormente, dos sesiones, dosis total de 6.8 mCi/kg, sin observarse toxicidad secundaria. En cuanto a la respuesta evaluada al 6to mes, el gammagrama reportó un índice de Curie de 7, basal de 5, debido a progresión tumoral; a nivel tomográfico, el tumor primario presentó una “respuesta completa”, mientras que los sitios metastásicos se encontraron con “enfermedad progresiva” concluyendo una respuesta global tipo “enfermedad progresiva”. La paciente falleció en septiembre del 2021 debido a complicaciones secundarias a progresión tumoral.

Caso 10: masculino de 26 meses, con diagnóstico de Neuroblastoma suprarrenal izquierdo indiferenciado con infiltración a médula ósea y riñón ipsilateral EIV según INSS, alto riesgo, quien inicio esquema de quimioterapia COG para dicho tipo de riesgo (Ciclofosfamida+Topotecán, ciclo 1 y 2; Cisplatino+Etopósido, ciclo 3 y 5; Ciclofosfamida+Vincristina+Doxorrubicina, ciclo 4) + resección tumoral + terapia con MIBG, dosis de 10 mCi/kg, cursando posteriormente con datos de progresión tumoral, iniciando manejo con esquema VIT (Vincristina, Irinotecán, Temozolamida). En cuanto a la respuesta evaluada al 6to mes, el gammagrama reportó un índice de Curie de 2, basal de 9; a nivel tomográfico, el tumor primario presentó una “respuesta completa”, mientras que los sitios metastásicos se encontraron con “enfermedad progresiva” concluyendo una respuesta global tipo “enfermedad progresiva”. La toxicidad observada fue hematológica, plaquetopenia y neutropenia, GI y GII, respectivamente. El se encuentra vivo sin actividad tumoral, en vigilancia desde julio del presente año.

A continuación, se muestran en tablas los hallazgos mencionados:

Tabla 1. Características generales de los casos estudiados

Caso	Sexo	Edad al diagnóstico (m)	Ubicación	Subtipo histológico	Estadio	Riesgo
1	F	43	Sacroiliaco	Ganglioneuroma	III	Alto
2	M	11	Retroperitoneal	Neuroblastoma	III	Intermedio
3	F	13	Suprarrenal	Neuroblastoma	IV	Alto
4	M	5	Retroperitoneal	Neuroblastoma	III	Intermedio
5	F	2	Mediastinal	Neuroblastoma	III	Intermedio
6	M	43	Suprarrenal	Ganglioneuroblastoma	IV	Alto
7	F	6	Suprarrenal	Neuroblastoma	IIA	Intermedio
8	M	16	Suprarrenal	Neuroblastoma	IV	Alto
9	F	48	Suprarrenal	Neuroblastoma	IV	Alto
10	M	26	Suprarrenal	Neuroblastoma	IV	Alto

(m): meses; F: femenino; M: masculino

Tabla 2: Respuesta de la terapia con ^{131}I MIBG

Caso	Edad	Tx previo	Indicación	Numero de sesiones	Dosis total mCi/kg	Curie basal	Curie post MIBG	INRC 2017: Respuesta global
1	43	Qt+Cx	Riesgo	2	18	9	0	EE
2	11	2Qt	Refractariedad	1	9.8	4	0	RP
3	13	2Qt+Cx	Refractariedad	2	13.7	13	3	EP
4	5	Qt+Cx	Riesgo	2	21.1	9	0	RP
5	2	Qt+Cx	Riesgo	1	16.1	4	0	RC
6	43	Qt+Cx	Riesgo	1	5.8	15	0	RC
7	6	2Qt+Cx	Refractariedad	1	11	2	0	RC
8	16	Qt+Cx	Riesgo	1	13.1	5	0	RP
9	48	3Qt+Cx	Recaída	2	6.8	5	7	EP
10	26	2Qt+Cx	Recaída	1	10	9	2	EP

Tx: tratamiento; Qt: número de líneas quimioterapia; Cx: cirugía; mCi: Milicuries/kg; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial; EE: enfermedad estable

Tabla 3. Toxicidad secundaria al uso de I¹³¹ MIBG:

Caso	Edad	Toxicidad	Grado Toxicidad	Estado actual
1	43	Anemia, neutropenia e hipotiroidismo	II, IV	Vivo sin AT
2	11	Neutropenia	III	Vivo sin AT
3	13	Neutropenia	II	Vivo con AT
4	5	Neutropenia	I	Vivo sin AT
5	2	Anemia, neutropenia y plaquetopenia	II, II y IV	Vivo sin AT
6	43	Neutropenia	III	Vivo sin AT
7	6	Anemia, neutropenia y plaquetopenia	II, III y III	Vivo sin AT
8	16	Ninguna	-	Finado
9	48	Ninguna	-	Finado
10	26	Neutropenia y Plaquetopenia	I, II	Vivo sin AT

AT: actividad tumoral.

DISCUSIÓN

Al diagnóstico, el 50% de los pacientes con Neuroblastoma presentan enfermedad de alto riesgo, de ellos, aproximadamente el 20% presentan progresión temprana o refractariedad al tratamiento estándar y 50% de los pacientes que logran remisión de la enfermedad presentarán recaída, de tal manera que la sobrevida global a 5 años en estos pacientes, incluso con un tratamiento intensivo, es del 40%.

Es por ello que la búsqueda de terapias adyuvantes en este grupo de pacientes representa un tema de importancia.

De los pacientes con diagnóstico de Neuroblastoma atendidos en la UMAE de Pediatría en el periodo comprendido del año 2018 al 2021, un 38% (n=10) requirió tratamiento con I¹³¹ MIBG debido su riesgo y/o estado de recaída/refractariedad. Al comparar estos datos con lo reportado por la Revista de Medicina Nuclear del Reino Unido (11), así como por Rubio, P. (8) y Anongporjossokut, Y. et al. (7) podemos observar que fue semejante el número de casos por año, 1-2 pacientes, evidenciando que es una entidad poco frecuente.

Del total de estos pacientes, la mediana de edad fue de 14.5 meses (1 año 2 meses), lo cual dista respecto a lo publicado en la misma revista ya mencionada, donde la mediana fue de 53 meses (4 años 4 meses), así como también difiere con Rubio, P. (8), donde se observó una mediana de 42 meses (3 años 5 meses).

El tipo histopatológico en la mayoría de los casos, 8, fue Neuroblastoma indiferenciado/poco diferenciado; uno fue Ganglioneuroma y otro un Ganglioneuroblastoma; en cuanto a la ubicación, fue el sitio suprarrenal el más común, semejante, ambas características, a lo reportado en la literatura por Pizzo (2).

En 4 pacientes, la indicación de terapia con MIBG fue la enfermedad de alto riesgo y en 6 por refractariedad. En cuanto al número de sesiones dadas, en el 60% (n=6) se dio una sesión, siendo necesaria una segunda en un 40% (n=4), semejante a lo descrito por Anongporjossokut, Y. et al. (7), donde de los once casos estudiados, a 5 pacientes se les dio una sesión, a 4 se les dieron dos y a 3 pacientes, 3 sesiones, observándose que, con una sola sesión, se pueden obtener respuestas

favorables. La mediana de dosis en la serie de casos de este trabajo fue de 12.05 mCi/kg, similar a lo descrito en la bibliografía, con dosis rango entre 12 a 18 mCi/kg (6, 7 y 9), llamando la atención que incluso a la dosis menor, se obtuvieron respuestas. En cuanto a su farmacodinamia, como se mencionó anteriormente, una vez que la MIBG entra a la célula, por medio de la ionización que ésta causa, se desencadena una serie de efectos químicos en cascada, ya que los átomos ionizados actúan sobre las cadenas de ADN, dañándola e induciendo una muerte radioinducida. Aunado a ello, también existe un daño indirecto secundario, por medio de la interacción de estas radiaciones con el agua, formando radicales libres contra las moléculas de ADN.

Del total de estos pacientes, la respuesta global fue la siguiente: completa en el 30% (n=3), parcial 30% (n=3), enfermedad progresiva 30% (n=3) y enfermedad estable en el 10% (n=1), similar a lo descrito por Anongporjossokut, Y. et al. (2020), Rubio, P. (2020), Sociedad Americana de Oncología Clínica (2007), Revista Medicina Nuclear (2016), Reino Unido, los cuales describen una respuesta global promedio del 50%.

Como ya se menciona anteriormente en cuanto al mecanismo de acción de esta terapia, si bien tiene un objetivo terapéutico, la consecuencia final es la muerte celular, con liberación de elementos intracelulares que conducen a fenómenos inflamatorios agudos y a situaciones de depleción celular, mecanismo responsable de su toxicidad. Hablando de esta última, en este trabajo la toxicidad mas frecuentemente reportada fue de tipo hematológica en el 80% (n=8), coincidente con los trabajos ya mencionados (6, 7, 8, 9, 11 y 13) donde también predomina la neutropenia, seguida de la plaquetopenia, de la misma forma que en Francia y Reino Unido (11 y 13), sin embargo, en este trabajo la presencia de anemia fue considerable teniendo la misma frecuencia que la trombocitopenia. Tanto en este estudio como en las fuentes consultadas la plaquetopenia fue la línea celular con mayor duración de afección, con una mediana de 90 días, siendo en el 50% de los pacientes aquí descritos una toxicidad hematológica grado II según la OMS; y en un 20% (n=2) no existió ningún tipo de toxicidad. La toxicidad endocrinológica solo se observó en un 10%, (n=1) a expensas de hipotiroidismo.

En cuanto a la sobrevida de los pacientes estudiados a 4 años, esta es del 60%, semejante a lo reportado en la literatura (8).

En cuanto a las limitaciones del estudio, este fue de tipo retrospectivo, en donde se perdieron por ello algunos datos, y al ser una patología de tipo oncológico, su incidencia fue baja, trabajando con un tamaño de muestra pequeño.

Basado en los resultados de este trabajo, la terapia con I^{131} MIBG representa una opción terapéutica para los niños con Neuroblastoma de alto riesgo, refractarios o en recaída, cuya toxicidad es bien tolerada, e incluso, esta puede verse limitada y remitida con el apoyo de trasplante de células madre hematopoyéticas.

CONCLUSIÓN

-En los pacientes con Neuroblastoma de alto riesgo, refractarios o en recaída durante el periodo del 1 de enero de 2018 al 31 de diciembre de 2021, se observó una respuesta a los 6 meses del tratamiento con I¹³¹ MIBG del 70%, de acuerdo al INRC 2017. La respuesta global fue: 30% (n=3) “respuesta completa”; 30% (n=3) “respuesta parcial”; 30% (n=3) “enfermedad progresiva; 10% (n=1) “enfermedad estable”, semejante a la descrita en los protocolos internacionales, siendo el I¹³¹ MIBG en estos pacientes una opción de tratamiento efectiva con toxicidad aceptable.

-Es necesario ampliar la muestra y seguimiento a largo plazo de estos pacientes para evaluar la eficacia del tratamiento

-Con la incorporación del trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas dentro de la institución y de acuerdo a los protocolos internacionales para el tratamiento del Neuroblastoma de alto riesgo será posible incorporar dicha modalidad de tratamiento como parte del régimen de acondicionamiento, así como evaluar la posibilidad de incremento en la dosis administrada de acuerdo a los estándares internacionales.

FUENTES DE INFORMACIÓN

1 Organización Mundial de la salud (2021). El cáncer infantil. disponible en <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer-in-children>.

2 Pizzo, A. (2015) Principles and practice of pediatric oncology. Wolters Kluwer.

3 Gobierno de México. (2019). CENSIA. Programa de cancer en la infancia y la adolescencia. Disponible en: <https://www.gob.mx/salud/censia/acciones-y-programas/programa-cancer-en-la-infancia-y-la-adolescencia>.

4 Perfecto, O., Gomzalez, J., Calderón, C. et al (2012). Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR). 131I-MIBG y tumores neuroendocrinos. Nucleus No 52, disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/nuc/n52/nuc115212.pdf>

5 Matthay, K., Shulkin, B., Ladenstein, R., et al. (2010). Criteria for evaluation of disease extent by 123 I metaiodobenzylguanidina in Neuroblastoma: a report for the International Neuroblastoma Risk Group (INRG) Task Force. British journal of cancer, 102, 1319-1326.

6 Sharp, S., Trout, A., Weiss, B. et al. (2016). MIBG in Neuroblastoma diagnostic imaging and therapy. Nuclear medicine. Cincinnati Children's Hospital Medical Center.

7 Anongpornjossakul, Y., Sriwatcharin, W., Thamnirat, K, et al. (2020). Iodine-131 metaiodobenzylguanidine (^{131}I -mIBG) treatment in relapsed/refractory Neuroblastoma. Nuclear medicine. Wolters Kluwer Health. Tailandia.

8 Rubio, P., Galán, V., Rodado, S., et al. (2020). Mibg therapy for Neuroblastoma: precision achieved with dosimetry, and concern for false responders. Brief research report. Madrid, España. Frontiers in medicine | www.frontiersin.org

- 9 Matthay, K., Yanik, G., Messina, J., et al. (2007). Therapy on response to Iodine 131 metaiodobenzylguanidina therapy in refractory Neuroblastoma. Childrens Hospital San Francisco. *J Clin Oncol* 25:1054-1060. *American Society of Clinical Oncology*
- 10 French, S., DuBois, S., Horn, B. et al. (2013). ¹³¹I-MIBG followed by Consolidation With Busulfan, Melphalan and Autologous Stem Cell Transplantation for Refractory Neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60:879–884.
- 11 George, S., Falzone, N., Chittenden, S. et al. (2016). Individualized 131I-mIBG therapy in the management of refractory and relapsed Neuroblastoma. Departamento de física y departameno de medicina nuclear, UK. *Nuclear Medicine Communications* 2016, 37:466–472.
- 12 Olecki, E., Grant, C. (2019) MIBG in Neuroblastoma diagnosis and treatment. *Seminars in Pediatric Surgery*. Elsevier.
- 13 Défachelles, Cougnenc, Carpentier. Utilisation de la méta-iodo-benzyl-guanidine (MIBG) radio-iodée dans le traitement des neuroblastomes : modalités et indications. *Bull Cancer* 2011 ; 98 : 559-569. doi : 10.1684/bdc.2011.1353.
- 14 Yanik, G., Parisi, M., Naranjo, A. (2018). Validation of Postinduction Curie Scores in High-Risk Neuroblastoma: A Children’s Oncology Group and SIOPEN Group Report on SIOPEN/HR-NBL1. *J Nucl Med* 2018; 59:502–508
- 15 Yanik, G., Parisi, M., Shulkin, B. (2013). Semiquantitative MIBG Scoring as a Prognostic Indicator in Patients with Stage 4 Neuroblastoma: A Report from the Children’s Oncology Group *J Nucl Med*. 2013 April ; 54(4): 541–548.
- 16 Park, J., Bagatell, R., Cohn, S. et al. (2017). “Revision to the International Neuroblastoma Response Criteria: A Consensus Statement from the National Cancer Institute Clinical Trials Planning Meeting. *Society of Clinical Oncology*. Volumen 35. Número 22

ANEXOS

Instrumento 1: Formato de recolección de datos.

RESPUESTA GLOBAL DEL TRATAMIENTO CON I¹³¹- METAYODOBENCILGUANIDINA EN PACIENTES CON NEUROBLASTOMA DE ALTO RIESGO, REFRACTARIOS O EN RECAÍDA, SEGÚN INRC 2017	
Folio: _____	
FICHA DE IDENTIFICACIÓN: Edad: _____ Peso: _____ Talla: _____	
CONDICIÓN DE LA ENFERMEDAD: Alto Riesgo: _____ Fecha diagnóstico: _____ Recaída: _____ Fecha de recaída: _____ Refractariedad: _____ Fecha de refractariedad: _____ Tratamiento previo: Quimioterapia _____ Radioterapia _____ TCPH: _____	
TERAPIA I ¹³¹ -MIBG: Numero de sesiones: _____ Dosis: _____ Score de Curie Basal: _____ Posterior a I ¹³¹ -MIBG: _____ RECIST: Toxicidad/Grado de la misma (OMS): Hematológica: _____ Endocrinológica: _____ Cardíaca _____ Inmunológica: _____	
RESPUESTA: Tumor primario: RC: _____ RP: _____ EE: _____ EP: _____ Metástasis: RC: _____ RP: _____ EE: _____ EP: _____ Global: RC: _____ RP: _____ EE: _____ EP: _____	
ESTADO ACTUAL: Vivo: _____ Estado de la enfermedad: _____ Muerto _____ Causa: _____ Fecha: _____ SLE a 3 años: _____ SG a 3 años: _____	

Instrumento 2: score de Curie:



CURIE SCORING SUMMARY SHEET (to be submitted to QARC)

COG Registration Number: _____ Radiology reviewer: _____
 (6 digits) (print name)

Date of scan: _____ Type of Scan (check 1): I-123 MIBG I-131 MIBG
 (MM/DD/YYYY)

Scan time point (check 1): Pre-treatment Post Cycle 4/Pre-surgery

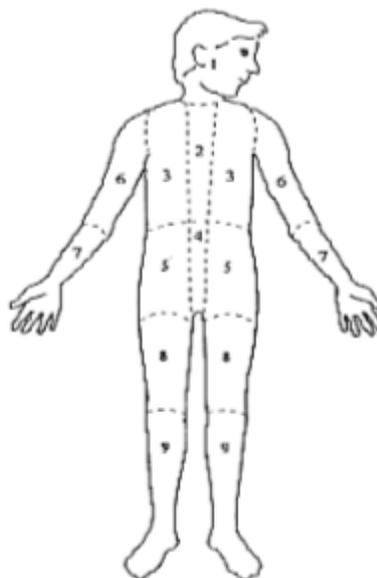
Table 1a. Scoring metastatic disease

Regions 1 – 9	
Scoring	MIBG uptake
0	No MIBG uptake
1	1 focal site
2	> 1 focal site
3	≥ 50% of a region

Table 1b. Scoring primary soft tissue disease

Region 10 (Primary soft tissue site)	
Scoring	MIBG uptake
0	No soft tissue uptake
1	1 focal soft tissue site
2	> 1 focal soft tissue site
3	≥ 50% of a region (chest, abdomen)

Region	Site	Curie score
1	Head / Neck	
2	Cervico-Thoracic spine	
3	Ribs / Sternum / Clavicles/ Chest	
4	Lumbar / Sacral spine	
5	Abdomen/Pelvis	
6	Upper Extremity (Proximal)	
7	Upper Extremity (Distal)	
8	Lower Extremity (Proximal)	
9	Lower Extremity (Distal)	
10	Primary Soft Tissue	
TOTAL	Total scores from Regions 1 - 10	



Submit completed scoring sheet to QARC by Fax (401-753-7601) or electronically (via PDF format) to QARC (COG@QARC.org).

Instrumento 3: INRC, 2017

RESPUESTA DEL TUMOR PRIMARIO	
Respuesta	Anatómica + Imágen por MIBG (PET-FDG)
RC	Residual de tejidos blandos <1cm Y Resolución completa del MIBG o PET-FDG,
RP	Disminución de > o = 30% del diametro mayor Y Aidez por MIBG o PET-FDG estable, disminuida o resuelta
EP	Aumento > 20% del diámetro mayor, tomando como referencia la suma menor en estudio (incluye la suma basal si ella es la menor) E Incremento mínimo de 0.5cm en el diámetro mayor
EE	Ni la suficiente disminución para RP, ni el suficiente aumento para EP

RC: respuesta completa, RP: respuesta parcial, EP: enfermedad progresiva, EE: enfermedad estable.

RESPUESTA EN SITIOS METASTÁSICOS DE TEJIDOS BLANDOS Y ÓSEOS	
Respuesta	Anatómica + Imágen por MIBG (PET-FDG)
RC	Resolución de todos los sitios con enfermedad, definido como: Lesiones diana y no diana, menore de 1cm Y Ganglios diana menores <1cm Y Resolución completa del MIBG o PET-FDG
RP	Disminución de > o = 30% de la suma de los diámetros mayor de las lesiones no primarias, comparadas con los diámetros basales; Y todos los siguientes: Lesiones no diana estables o más pequeñas Y No nuevas lesiones Y Reducción >50% de la aizidez por MIBG o PET-FDG en sitios óseos (score MIBG relativo > ó = 0.1 a < ó = 0.5) *
EP	Cualquiera de las siguientes: Lesión nueva en tejidos blandos detectada por TC o RM, ávida de MIBG o PET-FDG Lesión nueva en tejidos blandos biopsiada con reporte de NB Lesiones óseas nuevas ávidas por MIBG o PET-FDG Aumento > 20% del diámetro mayor, tomando como referencia la suma menor en estudio (incluye la suma basal si ella es la menor) E incremento mínimo de 0.5cm en la suma de los diámetros de lesiones diana en tejidos blandos el diámetro mayor Score relativo MIBG > ó = 1.2 *
EE	Ni la suficiente disminución para RP, ni el suficiente aumento para EP

RC: respuesta completa, RP: respuesta parcial, EP: enfermedad progresiva, EE: enfermedad estable, TC: tomografía computada, RM: resonancia magnetica.

*Score MIBG relativo: es el score de lesiones óseas (Curie o SIOPEN) en el momento de la evaluación de la respuesta dividido entre el score de lesiones óseas (Curie o SIOPEN) basal, previo al tratamiento.

RESPUESTA GLOBAL

Respuesta	Criterios
RC	Todos los componentes cumplen los criterios de RC
RP	RP en al menos unos de los componentes y todos los demás componentes están en RC, EM (médula ósea), RP (tejidos blandos u óseos), NI
RM	RP o RC en al menos un componente y el otro en EE
EE	EE en un componente con EE en el otro o NI
EP	Cualquier componente con EP

RC: respuesta completa, RP: respuesta parcial, RM: respuesta menor, EP: enfermedad progresiva, EE: enfermedad estable. NI: sitio no considerado