

¹³¹I-MIBG y tumores neuroendocrinos

Juan Perfecto Oliva González, Joaquín Jorge González González, Carlos Fabián Calderón Marín

Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR). Departamento de Medicina Nuclear. Calle 29 y E. Vedado.

Plaza de la Revolución, La Habana, Cuba

jpoliva@infomed.sld.cu

Resumen

Los tumores neuroendocrinos constituyen un amplio grupo de neoplasias que tienen su origen en diversos tejidos estrechamente ligados por su origen embriológico común a la cresta neural. Estos tumores tienen 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 estas. Dichos tumores por tener su origen en diferentes y variados tipos de tejidos presentan una gran diversidad de signos y síntomas que son diferentes para cada uno de ellos. Estos signos y síntomas dependen fundamentalmente de sus características bioquímicas, dadas por las sustancias que segregan; por su localización, por tanto, del sitio de aparición del tumor, la infiltración local y las posibles metástasis a distancia provocadas por él. El diagnóstico de los tumores neuroendocrinos se realiza por medio de imágenes de medicina nuclear, las cuales se obtienen por diferentes técnicas y radiofármacos como el ácido-dimercapto-succínico (^{99m}Tc-DMSA(V)), la metoxi-iso-butil-isonitrilo (^{99m}Tc-MIBI), la meta-iodo-bencil-guanidina marcada con ¹³¹I o ¹²³I (¹³¹I-MIBG o ¹²³I-MIBG), el octreotido marcado con ¹¹¹In, la tomografía de emisión de positrones, empleando análogos de somatostatina marcados con ⁶⁸Ga, así como anticuerpos monoclonales anti antígeno carcinoembrionario. Para el tratamiento de estos tumores en medicina nuclear se emplean fundamentalmente los análogos de somatostatina marcados con ¹⁷⁷Lu o con ⁹⁰Y. El presente trabajo tiene como objetivo mostrar nuestra experiencia en la utilidad de la ¹³¹I-MIBG en el diagnóstico y tratamiento de los tumores neuroendocrinos.

Palabras claves: enfermedades endocrinas, neoplasmas, diagnóstico, gammagrafía, terapia, usos terapéuticos, MIBG

¹³¹I-MIBG and neuroendocrine tumours

Abstract

Neuroendocrine tumours are neoplasms that arise from various tissues closely linked to the neural crest by their common embryological origin. These tumours have the ability to synthesize neurotransmitter peptides and hormones, as well as to store catecholamines. Some of these tumours express somatostatin receptors at their membranes, what have allowed nuclear medicine to be involved in their diagnosis, treatment and monitoring. Since they arise from different and varied types of tissues, these tumours have a wide range of signs and symptoms different for every one of them. These signs and symptoms mainly depend on their biochemical characteristics, given by the substances they secrete, as well as by their location, and consequently, they also depend on the place where the tumour appears, its local infiltration, and potential long-distance metastasis resulting from the tumour). Neuroendocrine tumours are diagnosed by means of nuclear medicine images, which are obtained by using different techniques and radiopharmaceuticals such as ^{99m}Tc dimercaptosuccinic acid (DMSA(V)), ^{99m}Tc-methoxy-isobutyl-isonitrile (MIBI), metaiodobenzylguanidine (MIBG) labelled with ¹³¹I or ¹²³I (¹³¹I-MIBG or ¹²³I-MIBG), ¹¹¹In-labelled octreotide, positron emission tomography, using ⁶⁸Ga-labelled somatostatin analogues and carcinoembryonic antigen monoclonal antibodies. Nuclear medicine uses mainly somatostatin analogues labelled with ⁹⁰Y or ¹⁷⁷Lu for the treatment of these tumours. This paper is aimed at showing our experience in the use of ¹³¹I-MIBG for the diagnosis and treatment of neuroendocrine tumours.

Key words: endocrine diseases, neoplasms, diagnosis, gamma radiography, therapy, therapeutic uses, MIBG

Introducción

Bajo el concepto de “tumores neuroendocrinos” se enmarca un grupo heterogéneo de diferentes e infrecuentes tumores, los cuales tienen propiedades ontogenéticas e histológico-funcionales comunes: todos tienen origen neuroectodérmico; de ahí la denominación de “tumores de la cresta neural”, y tienen la propiedad de producir y secretar aminas biogénicas u hormonas peptídicas, las cuales son específicas para las células que les dan origen [1]. De acuerdo con su función bioquímica las células originarias, a partir de las cuales se desarrollan los diferentes tipos de tumores, se denominan células APUD (*Amine Precursor Uptake and Decarboxylation*); también se les conoce como “apudomas”. Existen marcadores tumorales generales que se aplican a la totalidad de los tumores neuroendocrinos (TNE). Sin embargo, la cromogranina A y la NSE (enolasa neuroespecífica) actualmente son los más importantes marcadores tumorales para los tumores neuroendocrinos [2].

La tabla 1 muestra una clasificación de estos tumores neuroendocrinos teniendo en cuenta cada una de las células que les da origen y los productos que segregan. La propiedad de segregar determinada sustancia como la calcitonina, insulina o dopamina, conllevó a la expresión “neuroendocrino”, no porque esta secreción sea de una naturaleza endocrina rigurosa, sino porque es con exactitud y frecuencia una secreción autocrina, paracrina o neurocrina.

Las células del lóbulo anterior de la hipófisis como las productoras de GH gonadotrofina, el carcinoma de células pequeñas del pulmón (CCPP), entre otras, forman parte del sistema neuroendocrino [3].

Algunas características de los tumores neuroendocrinos son apropiadas para el empleo de técnicas de medicina nuclear (MN), tanto en el diagnóstico como en el tratamiento [3-10].

En este trabajo se muestra la aplicación de la meta-iodo-bencil-guanidina marcada con ^{131}I (^{131}I -MIBG) en el diagnóstico y tratamiento de los tumores neuroendocrinos [11-15].

¿Qué es la meta-iodo-bencil-guanidina?

Es un compuesto estructuralmente análogo a la guanetidina y la noradrenalina, por lo que es bien captada por las vesículas de almacenamiento adrenérgico, probablemente de la misma forma que es captado el neurotransmisor. Es considerado un trazador de la captación de aminas simpaticomiméticas y se utiliza para obtener imágenes de la médula suprarrenal, siendo de utilidad en el diagnóstico de tumores derivados de la cresta neural, capaces de producir y almacenar catecolaminas [16].

El 55% de la MIBG inyectada es eliminada por los riñones en la primeras 24 horas y 90% a las 96 horas.

La MIBG intracelularmente se concentra y almacena en diferentes cantidades en los gránulos neurosecretores, la parte del almacenamiento extragranular varía según el tipo de tejido y puede ser alto (por ejemplo: hasta 60% en los neuroblastomas, y solamente < 10% en los feocromocitomas). En el desarrollo posterior se puede producir secreción del contenido de las vesículas y finalmente una nueva captación basada en la entrada del sistema de transporte. La intensidad y duración del almacenamiento de MIBG varía según la expresión de la especialización de las células neuroendocrinas y determina en última instancia la efectividad del diagnóstico o tratamiento con la MIBG radiomarcada.

La biodistribución de la MIBG incluye órganos con importante inervación simpática, por ejemplo glándulas salivares, hígado, bazo, intestino, glándulas lagrimales y corazón. La médula suprarrenal, dadas sus escasas dimensiones, resulta de difícil visualización con ^{131}I -MIBG, mientras que con ^{123}I -MIBG, esta se puede apreciar con mayor definición. La captación en el cerebro es limitada, aunque se ha descrito concentración en ganglios de la base y cerebelo. La MIBG también se puede acumular difusamente en los músculos de los miembros, con menor captación en huesos largos y articulaciones. La glándula tiroides debe ser bloqueada previamente a la administración de la dosis trazadora y se debe continuar dicha conducta hasta finalizado el

Tabla 1. Tumores neuroendocrinos según las células de origen y secreción

Grupo Tumoral	Tumor	Célula	Secreción
Tumores Gastroenteropancreáticos (Tumores GEP)	Carcinoides “clásico,,	Células EC (enterocromafines)	Serotonina, substancia P
	Carcinoide gástrico	Células ECL (como las EC)	Histamina
	Insulinoma	Células β	Insulina, Proinsulina
	Gastrinoma	Células G	Gastrina
	Somatostatina	Células δ -	Somatostatina
	pPom	Células PP	Polipéptido pancreático
	Glucagonoma	Células α	Glucagón
Tumores Simpático-adreno-medulares (cromo-afines)	Adrenal	Feocromocitoma	Adrenalina, Noradrenalina, Dopamina
	Extraadrenal	Paraganglioma	
	de la infancia	Neuroblastoma	
Carcinoma medular del tiroides (Ca. de Células C.)		Célula-Ca	Calcitonina

estudio, sugiriéndose para tal fin solución débil de lugol o yoduro de potasio [16]. 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.

¿Cuáles son los TNE que se pueden diagnosticar y tratar con ¹³¹I-MIBG?

Los TNE que se pueden diagnosticar y tratar con ¹³¹I-MIBG son:

- Feocromocitoma
- Neuroblastoma
- Paraganglioma
- Tumor carcinoide
- Carcinoma medular tiroideo

Obtención de imágenes.

Aplicación y terapéutica de la MIBG

El primer estudio en humanos con MIBG radiomarcada (¹³¹I-MIBG para detectar feocromocitomas) fue publicado en 1981 por Sisson y colaboradores [13]. En 1984 siguieron informes sobre otros campos de aplicación como el neuroblastoma, el tumor carcinoide, el carcinoma medular del tiroides y el paraganglioma. Con el tiempo se dispuso también del ¹²³I, así que se estabilizó en gran medida el diagnóstico con ¹²³I-MIBG por ser mejor para las imágenes y por su poca irradiación para el paciente. Para el tratamiento de los tumores neuroendocrinos que acumulan la MIBG en su interior se emplea desde mediados de los años 80 la ¹³¹I-MIBG, en este caso se emplean dosis mayores que para el diagnóstico (3.7-11.1 GBq) con una alta actividad específica (hasta 1.5 GBq/mg) de ¹³¹I-MIBG [14].

Gammagrafía con ¹³¹I-MIBG.

Trazador y protocolo de examen

A disposición están ¹³¹I-MIBG y la ¹²³I-MIBG. Los radiofármacos mencionados se han empleado para muchos estudios en los diferentes grupos de tumores como trazadores clásicos; sin embargo, se prefiere hoy en día el ¹²³I como marcador de la MIBG para el diagnóstico. Sus ventajas son sus mejores propiedades de la imagen obtenida debido a su baja energía fotónica y mayor flujo de estos, con la posibilidad de realizar un SPECT, así como la baja dosis de radiación que recibe el paciente, ya que el ¹²³I no posee radiación β y corta vida media, mientras que la ¹³¹I-MIBG tiene la ventaja potencial de adquisiciones tardías debido a su larga vida media.

Existe un numeroso grupo de medicamentos que interfieren con la captación o acúmulo de la MIBG que se deben suprimir de acuerdo con su comportamiento clínico y farmacocinético, con tiempo suficiente antes de la aplicación de la MIBG. Entre esos medicamentos se encuentran la reserpina, labetalol, antagonistas del

calcio, antidepresivos tricíclicos, simpaticomiméticos (efedrina, también se sospecha que pueden interferir las anfetaminas, dopamina, isoproterenol y la tarbutalina), posiblemente también neurolépticos (fenotiazidas, butirofenonas) y otros antidepresivos (antidepresivos tricíclicos como maprotalina, inhibidores selectivos de la captación de la serotonina), así como el bretiliun (antiarrítmico antiadrenérgico) y la guanetidina (antisimpaticotónico, bloqueadores ganglionares) [17].

Antes y durante la gammagrafía se debe realizar un bloqueo de la glándula tiroides para evitar la captación innecesaria del radioyodo libre con IK 100 mg/d, desde el día antes de la inyección y durante 7 días cuando se emplea la ¹³¹I-MIBG o solamente 2 días cuando se utiliza la ¹²³I-MIBG. Otra alternativa para realizar el bloqueo de la glándula tiroides es administrar 3 x 600 mg diarios de perclorato de potasio debido al rápido efecto de bloqueo que se alcanza al comienzo del día de inyección. En el Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR) se le administra a los pacientes como mínimo, 3 días antes y 1 semana después de la aplicación de la ¹³¹I-MIBG, 5 gotas diarias de Solución Lugol. Cuando se trata de infantes o niños menores de 10 años se administran 3 gotas diariamente igual número de días [18].

Gammagrafía con ¹³¹I-MIBG

Se realiza una inyección lenta intravenosa de 40-80 MBq ¹³¹I-MIBG. En caso de niños se debe administrar entre 20-40 MBq de ¹³¹I-MIBG. La adquisición de imágenes, tanto planas como de cuerpo total (*Whole Body*) se debe realizar según nuestra experiencia actual a las 48,72,96,110, en ocasiones 134 h después de la inyección; otros autores la continúan hasta cerca de 1 semana post-administración [19]. Se debe seleccionar una ventana energética del 20% centrada en 364 keV, un colimador de alta energía de propósitos generales (HEGP) y una matriz de 256 x 256 para imágenes estáticas con un tiempo de adquisición de 10 min por imagen o 256 x 1024 para imágenes de cuerpo total con una velocidad de rastreo entre 8-10 cm/min [20].

¹²³I-MIBG

Se administran de 200-400 MBq (adultos) o 80-200 MBq (niños) de ¹²³I-MIBG.

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. El SPECT se debe realizar preferentemente a las 24 horas post-inyección. Se debe colocar una ventana energética del 20% centrada en 159 keV, un colimador de media energía y propósitos generales y matriz de 256 x 256 con un tiempo de adquisición de 5 minutos. En el caso de la gammagrafía de cuerpo total se puede seleccionar una velocidad de rastreo de 6 cm/min [20].

Diagnóstico con ^{131}I -MIBG de los tumores neuroendocrinos

Tumores simpático-adreno-medulares (tumores cromafines)

Esta entidad que comprende los feocromocitomas, paragangliomas y neuroblastomas es el dominio clásico de la gammagrafía con MIBG, con una alta sensibilidad y especificidad. Ella vale en general como el método de elección de la medicina nuclear para el diagnóstico, localización y estadiamiento tumoral, así como para la radioterapia metabólica con ^{131}I -MIBG y pertenece obligatoriamente a los métodos de imágenes para un diagnóstico seguro.

Para el feocromocitoma la gammagrafía con ^{131}I -MIBG muestra una sensibilidad de 88% (datos acumulados según Hoefnagel en $n = 1396$ pacientes), con una especificidad de más de 95% [11]. En principio los datos son válidos también para los feocromocitomas extra-adrenales (paragangliomas), inclusive el quemo-dectoma, independientemente si existe o no secreción de catecolaminas. El acúmulo de la MIBG en el feocromocitoma/paraganglioma no es dependiente de la secreción de catecolaminas. Bomanji y cols. [21] mostraron por el contrario, comparando la gammagrafía con los exámenes de microscopía de luz y electrónica en tumores cromafines, la buena correlación entre la medida del acúmulo de la MIBG y el contenido de gránulos neurosecretores, existiendo también una buena concordancia entre la gammagrafía con MIBG positiva y el aumento de la cromogranina A en el suero.

La magnífica sensibilidad de la gammagrafía con ^{131}I -MIBG se mejora aún más con el empleo de la ^{123}I -MIBG, no solo en relación con los tumores primarios adrenales (especialmente en los tumores bilaterales), sino también en la búsqueda de pequeñas lesiones extra-adrenales, en las cuales la ^{123}I -MIBG tiene sus ventajas. Además, tenemos adicionalmente a nuestra disposición el SPECT para una localización exacta.

El único argumento que se ha señalado contra el empleo de la ^{123}I -MIBG es su poca especificidad en relación con los tumores primarios adrenales, en los cuales por el contrario, la ^{131}I -MIBG permite regularmente la visualización de las suprarrenales "normales". Este problema, sin embargo, se puede evitar comparando la gammagrafía con técnicas de imágenes morfológicas, ya que de esta manera según Mozley y colaboradores [22] no se tiene ninguna pérdida de especificidad.

En el caso del neuroblastoma, la gammagrafía con MIBG tiene un gran valor, tanto en el diagnóstico como en el seguimiento de estos tumores infantiles post-tratamiento que constituyen el tumor sólido extracraneal más común en la niñez [23].

La ventaja especial de la gammagrafía de cuerpo completo con MIBG comparada con los otros métodos formadores de imágenes está en que abarca todo el cuerpo, por lo que el método es de gran valor en la exclusión de una metastización y en el estadiamiento [24].

En las figuras 1 y 2 se muestra el estudio diagnóstico de estos tumores, especialmente en feocromocitoma y neuroblastoma mediante la gammagrafía de ^{131}I -MIBG.

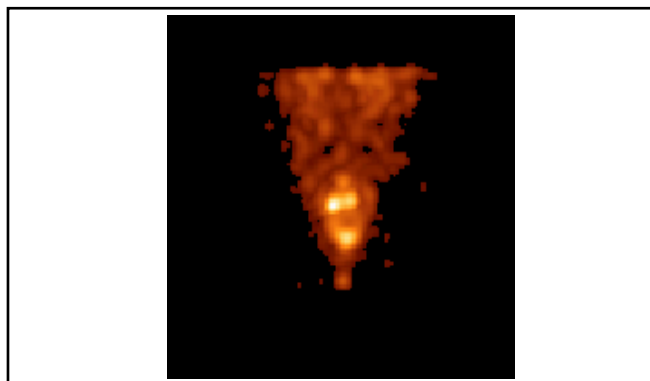


Figura 1. Feocromocitoma pélvico residivante en una adolescente de 16 años. Gammagrafía realizada con 370 MBq de ^{131}I -MIBG.

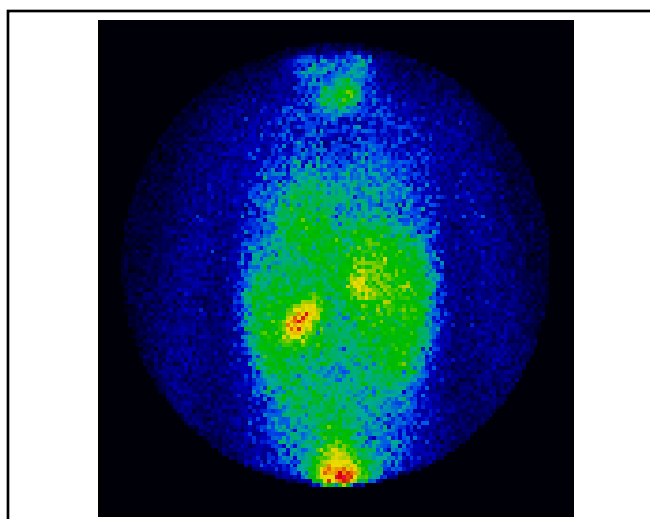


Figura 2. Neuroblastoma en una niña de 8 años realizada con 185 MBq ^{131}I -MIBG.

Carcinoma medular tiroideo

La sensibilidad de la gammagrafía con MIBG se señala aquí solamente de un 35% según Hoefnagel y cols. [12]. Sin embargo, dos grupos diferentes de trabajo Guerra y cols. [25]; Troncone y cols. [26] señalaron una sensibilidad de más de 50% (55% y 56% respectivamente).

Kaltsas y cols. [27] en un estudio comparativo de ^{123}I -MIBG e ^{111}In -penteótrido señalaron, para $n = 5$ pacientes con carcinoma medular tiroideo metastásico, no haber encontrado ninguna lesión adicional con la gammagrafía de MIBG de las que se detectaron por la gammagrafía con octeótrido, a excepción de lesiones metastásicas hepáticas complementarias. La mayoría de los autores encuentran la gammagrafía con MIBG para diagnóstico, en el caso de los carcinomas medulares del tiroides, apropiada solamente para comprobar un acúmulo del radiofármaco para su utilización tera-

péutica. Ezziddin y cols. [7] en una observación comparada de $n = 7$ pacientes con carcinomas medulares tiroideos metastásicos, presentaron en 3/7 pacientes (42%) la detección de metástasis con la MIBG, por lo cual en dos de ellos se pudo realizar un tratamiento con ¹³¹I-MIBG. Como aspecto interesante señalan estos autores que en ambos pacientes las gammagrafías con octeótrido fueron negativas [7].

La experiencia acumulada en más de 20 años en el INOR, realizando estudios de gammagrafía diagnóstica en tumores neuroendocrinos y especialmente en carcinoma medular de tiroides, ha sido de muy buenos resultados, lo cual ha permitido realizar posteriormente tratamientos con ¹³¹I-MIBG a estos pacientes [28,29]. Figuras 3 y 4.

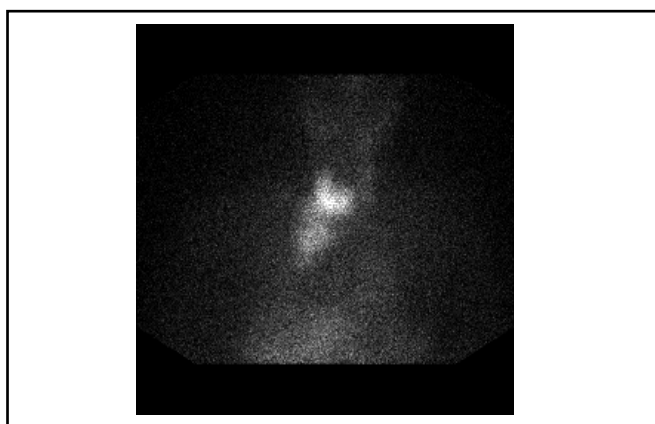


Figura 3. Recidiva de carcinoma medular de tiroides detectada con gammagrafía plana de 370 MBq de ¹³¹I-MIBG.

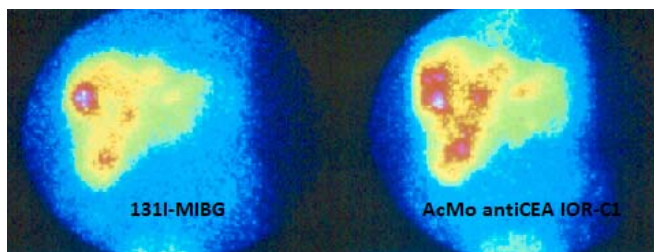


Figura 4. Comparación de ¹³¹I-MIBG y AcMo anti-CEA en la detección de metástasis hepáticas. Obsérvese la superioridad del AcMo en la detección de estas.

Tumor carcinoide

Los tumores carcinoides acumulan frecuentemente MIBG, por lo que este procedimiento gammagráfico se puede emplear aquí con un éxito seguro.

Hoefnagel [14] calcula para la gammagrafía con ¹³¹I-MIBG, basado en experiencias multicéntricas de un total de 275 pacientes, una sensibilidad acumulada de 70%. Sin embargo, se señala que esta técnica pierde en valor cuando se compara con la gammagrafía de octeótrido. Esta muestra una sensibilidad mayor, sobre todo, una tasa de detección de lesión única también mayor y solamente en casos aislados. El fenómeno del acúmulo complementario es descrito para la MIBG y el octeótrido en caso de metástasis múltiples. Sin embargo, es signi-

ficativo que en relación con la detección de metástasis hepáticas con ¹²³I-/¹³¹I-MIBG solo está un poco por debajo del ¹¹¹In-Pentotrido (sensibilidad 67% versus 78% [$n = 18$, Kaltsas y cols. [26] o un 86% versus 100% [$n = 14$, Ezziddin y cols. [7]. Esta observación puede tener significado en relación con la terapéutica (figura 5).

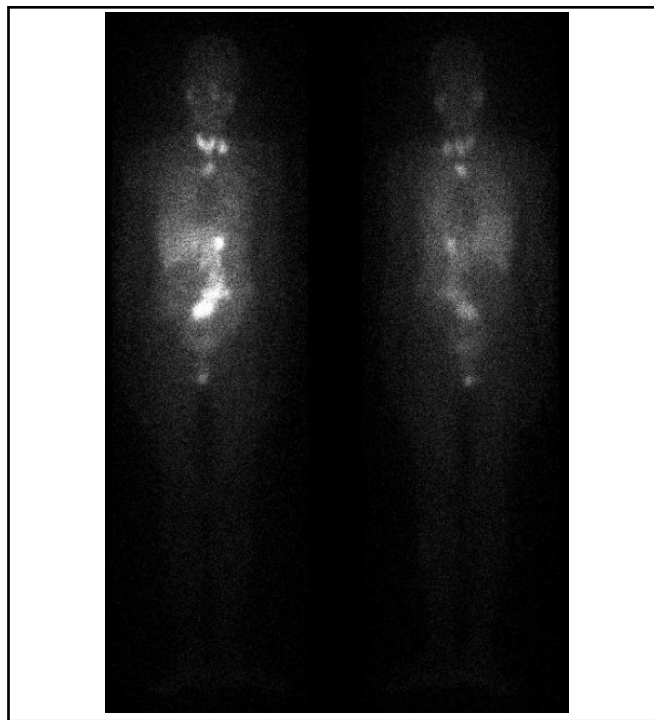


Figura 5. Carcinoide hepático detectado con gammagrafía estática de cuerpo completo con 370 MBq de ¹³¹I-MIBG.

Tratamiento con ¹³¹I-MIBG de los tumores neuroendocrinos

La radioterapia metabólica con biomoléculas marcadas con emisores β , como es el ¹³¹I (vida media física de 8 d), sirve para destruir y/o impedir la secreción de los tumores que acumulan la MIBG. Las radiaciones β tienen una energía máxima de 610 keV y una energía media de 192 keV, con un alcance medio en tejidos de cerca de 0.5 mm.

El tratamiento con ¹³¹I-MIBG se realiza desde 1984. El campo clásico de aplicación son los tumores metastásicos cromoafines (feocromocitoma, paraganglioma y neuroblastoma), en los tumores carcinoides y en el carcinoma medular del tiroides. 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. Otro éxito medible del resultado de este tratamiento es el frenado de la secreción de las catecolaminas en tumores funcionales así como en la estabilización de la enfermedad [28,29].

Carcinoma medular tiroideo

En los pacientes que presentan carcinomas medulares tiroideos recidivantes o metastásicos, el trata-

miento con ^{131}I -MIBG es el mismo y muy efectivo en cerca de un tercio de ellos. Esta respuesta es muy objetiva, ya que puede haber una respuesta de remisión completa o remisión parcial y además, en poco menos de la mitad de estos pacientes produce una estabilización de la enfermedad. Esto se acompaña la mayoría de las veces con un buen efecto antiselector, sobre todo en los casos de diarrea debido a la hipercalcemia [12,27,28].

La experiencia en el INOR es muy satisfactoria en el tratamiento del carcinoma medular del tiroides con ^{131}I -MIBG. Se han tenido y se tienen pacientes de una sobrevida de más de 15-20 años, realizándole cada 4 o 5 años tratamientos con ^{131}I -MIBG, los cuales han conllevado a remisión completa o estabilización de la enfermedad por años [27,28].

Las tablas 2 y 3 muestran los protocolos de tratamiento y seguimiento en estos pacientes.

Tabla 2. Protocolo de tratamiento de pacientes de CMT en el INOR

Tomografía axial computarizada (TAC) previa al tratamiento
Tiroidectomía total o "casi" total
Gammagrafía con 74 MBq (2 mCi) de ^{131}I para detectar restos tiroideos normales
Ablación de los restos tiroideos normales con 3.7 GBq de ^{131}I (100 mCi)
Gammagrafía con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DMSA para detectar recidivas o metástasis del CMT
Gammagrafía con ^{131}I -MIBG para conocer posibilidad de terapéutica con ^{131}I -MIBG
Tratamiento con 7.4 GBq (200 mCi) de ^{131}I -MIBG (ingresado en sala)

Tabla 3. Protocolo de seguimiento de pacientes de CMT en el INOR (semestral de por vida)

Marcadores tumorales (calcitonina y antígeno carcinoembrionario)
GG corporal con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DMSA (si positiva GG corporal con ^{131}I -MIBG)
Ecografía de cuello y abdomen
Radiografía de tórax
Tomografía axial computarizada de tórax y abdomen si necesario
Calcitonina y antígeno carcinoembrionario elevados, entonces gammagrafía con ^{131}I -MIBG y de ser necesario gammagrafía inmunológica con AcMo anti-CEA

Al igual que en otros países el tratamiento con ^{131}I -MIBG en Cuba necesita, de acuerdo con las disposiciones de los órganos reguladores de la protección radiológica, que se realice con el paciente ingresado.

Tumor carcinoide

Otro campo de indicación de este tipo de radioterapia metabólica son los tumores carcinoides metastá-

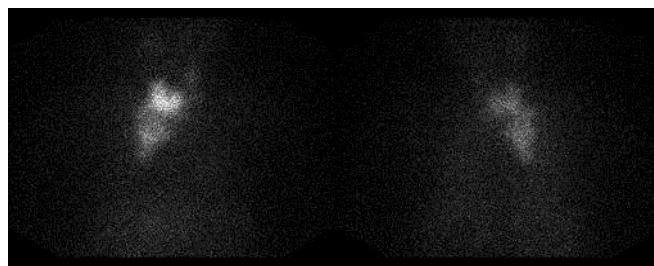


Figura 6. Paciente de la figura 3 tratado con 7.4 GBq de ^{131}I -MIBG. Obsérvese la acumulación de ^{131}I -MIBG en la recidiva.

zantes con sintomatología propia [13]. Aquí se produce en el 60% y 100% de los pacientes una paliación permanente de la sintomatología, con una media de 8-10 meses, con o sin respuesta bioquímica (excreción del ácido hidroxindolacético en orina de 24 h). Raramente se observa una respuesta en relación con el tamaño del tumor.

Es significativo que en relación con la detección de metástasis hepáticas con ^{123}I -/ ^{131}I -MIBG solo está un poco por debajo del ^{111}In -Pentotrido (sensibilidad 67% versus 78% [n = 18, Kaltsas y cols. [26] o un 86% versus 100% [n = 14, Ezziddin y cols. [7]. Esta observación puede tener significado en relación con el tratamiento. Las metástasis hepáticas representan un problema frecuente, difícil de enfrentar en el caso de los tumores carcinoides de intestino delgado (frecuentemente con una complicada sintomatología). En estos casos se puede emplear como terapéutica paliativa tanto el ^{131}I -MIBG como el ^{90}Y -DOTATOC, este último basado en el receptor de la somatostatina. El empleo de ambos radiofármacos en la gammagrafía puede dar lugar a una complementación de los mismos, ya que de resultar ambos estudios positivos, permitiría una terapéutica combinada de ^{131}I -MIBG / ^{90}Y -DOTATOC [7].

En general, para el grupo de los tumores carcinoides, tiene valor el empleo de la gammagrafía con MIBG en virtud de la superioridad de esta sobre la realizada con ^{111}In -Pentotrido en los pacientes con tumores metastásicos. Para comprobar las opciones del tratamiento con radionúclidos parece ser muy prometedor realizar un examen combinado especialmente en el caso de pacientes con metástasis hepáticas. Sin embargo, la posibilidad de ambas formas de tratamiento o sola, o en combinación, debe ser todavía comprobada [30].

Neuroblastoma

Este tumor infanto-juvenil fue descrito por vez primera en 1910 [31]. Como se deriva del sistema nervioso simpático, este tumor expresa el transportador de la norepinefrina, el cual media activamente en la captación intracelular de la MIBG [32].

La experiencia en el INOR, hasta ahora, ha sido en el tratamiento de pacientes pediátricos en etapa IV y como terapia paliativa, con resultados en algunos casos alentadores, pero solamente prolongándole la vida de 4 a 12 meses en estos pacientes infantiles y con una calidad de vida aceptable.

Sin embargo, recientemente han aparecido en la literatura médica reportes de protocolos donde emplean la ¹³¹I-MIBG como tratamiento de primera línea, así como en situaciones de recaída y tratamientos refractarios [32-35]. En este artículo no es posible exponer y explicar cómo está cambiando el empleo de la ¹³¹I-MIBG en el manejo terapéutico del neuroblastoma. Por ello, los interesados en el tema se deberán remitir a las referencias [36,37].

En el INOR, hasta este momento, una vez comprobada la existencia de recidiva y metástasis a distancia de un neuroblastoma mediante una gammagrafía planar o de cuerpo completo, empleando ¹³¹I-MIBG, se aplicaba una dosis de tratamiento con 7.4 GBq (200 mCi) de ¹³¹I-MIBG con el paciente ingresado en una sala adecuada para este tipo de ingresos.

Esto es muy alentador, pues se podrán incluir en un futuro próximo la ¹³¹I-MIBG en los protocolos de primera línea.

Bloqueo de la glándula tiroides

Muy importante, cuando no se realiza el tratamiento a un paciente afectado de carcinoma medular tiroideo y sí de otros tumores neuroendocrinos que captan MIBG, es la inhibición de la glándula tiroides. Esta se debe inhibir en estos pacientes, ya que si tienen su glándula tiroidea funcionando y el yodo libre en la solución de ¹³¹I-MIBG se acumula en la misma, puede provocarle a mediano y largo plazo una hipofunción tiroidea muy molesta.

El bloqueo de la glándula tiroides se realiza en la práctica, empleando yoduro de potasio 100-200 mg/d por lo menos 5 días antes de la aplicación de la ¹³¹I-MIBG y se mantendrá por lo menos de 2-4 semanas después.

Otra forma de inhibir la glándula tiroides es empleando el perclorato de potasio 3 x 600 mg; según algunos autores esta es la mejor forma de lograr un bloqueo de la glándula tiroides [30]. Sin embargo, no se debe olvidar que en algunos pacientes la administración de altas dosis de perclorato pueden presentar problemas de asimilación.

En el INOR se tiene experiencia satisfactoria con la inhibición de la glándula tiroides empleando la Solución Lugol. Para ello se le administra al paciente (niño, adolescente o adulto) 5 gotas durante 7 días antes del estudio y de 1 a 2 semanas después del mismo [18].

Interferencias con el tratamiento con ¹³¹I-MIBG y ¹²⁵I-MIBG

Existen factores que inciden de una manera adversa en el tratamiento con ¹³¹I-MIBG como las quimioterapias realizadas adicionalmente, así como metástasis en la médula espinal.

Hoefnagel y Taal [13] han señalado el efecto positivo de una administración "fría" de MIBG antes de la aplicación de la ¹³¹I-MIBG sobre el cociente de acu-

mulación tumor/tejido normal (elevado claramente en 21/24 pacientes de tumores carcinoides tratados).

Se ha empleado también la MIBG marcada con ¹²⁵I para el tratamiento de tumores cromoafines. Los electrones de conversión y Auger (fundamentalmente < 0.5 µm) con una baja energía (y una alta energía de transferencia en la zona celular), de esta manera se tuvo la esperanza que con la ¹²⁵I-MIBG sería mejor poder eliminar los restos de tejido tumoral pequeños, de ser posible con intenciones curativas. Sin embargo, esto no se pudo comprobar clínicamente, ya que un grupo de trabajo de Amsterdam obtuvo resultados muy desalentadores en trabajos experimentales en animales en relación con el efecto antitumoral de la ¹²⁵I-MIBG [38].

Conclusiones

De todo lo aquí expuesto se concluye el valor que tiene la ³¹I-MIBG en el diagnóstico y tratamiento de los tumores neuroendocrinos. Teniendo siempre presente que debe ser tomada en cuenta como una alternativa más en la terapéutica de estos tumores.

Referencias bibliográficas

- [1] TOMASSETTI P, MIGLIORI M, LALLI S, et. al. Epidemiology, clinical features and diagnosis of gastroenteropancreatic endocrine tumours. *Ann Oncol.* 2001; 12(Suppl 2) : S95-9. Review
- [2] BARAKAT MT, MEERAN K, BLOOM SR. Neuroendocrine tumours. *Endocr Relat Cancer.* 2004; 11(1): 1-18.
- [3] KLIMSTRA DS, MODLIN IR, COPPOLA D, et. al. The Pathologic Classification of Neuroendocrine Tumors. A Review of Nomenclature, Grading and Staging Systems. *Pancreas.* 2010; 39(6): 707-712.
- [4] KRENNING EP, KWEKKEBOOM DJ, BAKKER WH, et. al. Somatostatin receptor scintigraphy with (111-In-DTPA-D-Phe) and (123I-Tyr3)-octreotide: the Rotterdam experience with more than 1000 patients. *Eur J Nucl Med.* 1993; 20(8): 716-731.
- [5] Valdés Olmos RA, Hoefnagel CA, Bais E, et. al. Avances terapéuticos de medicina nuclear en Oncología. *Rev Esp Med Nucl.* 2001; 20(07): 547-557.
- [6] KWEKKEBOOM DJ, KRENNING EP. Somatostatin receptor imaging. *Semin Nucl Med.* 2002 ; 32(2): 84-91. Review.
- [7] EZZIDDIN S, PALMEDO H, REINHARDT MJ, et. al. Combined Octreotide and MIBG scintigraphy for evaluation of therapeutic options in metastatic neuroendocrine tumors. *Annual Congress European Association Nuclear Medicine.* Sept 2002. Abstract.
- [8] BAUM RP, HOFFMANN M. Nuklearmedizinische Diagnostik neuroendokriner Tumore. *Onkologie* 2004; 10: 598-610
- [9] FORRER F. Zielgerichtete, rezeptorvermittelte Radionuklidtherapie (Radiopeptidtherapie) neuroendokriner Tumoren. *Der Nuklearmediziner.* 2008; 31: 114-126.
- [10] BANZO I, QUIRCE R, MARTÍNEZ-RODRÍGUEZ I, et. al. La PET/TAC con 18F-FDG en la evaluación de la respuesta de los tumores del estroma gastrointestinal al tratamiento con imatinib. *Rev Esp Med Nucl.* 2008; 27(3):168-175.
- [11] HOEFNAGEL CA. Metaiodobenzylguanidine and somatostatin in oncology: role in the management of neural crest tumours. *Eur J Nucl*



- Med. 1994; 21(6): 561-581.
- [12] HOEFNAGEL CA, DELPRAT CC, VALDÉS OLMOS RA. Role of [131I] metaiodobenzylguanidine therapy in medullary thyroid carcinoma. *J Nucl Biol Med*. 1991; 35(4): 334-336
- [13] HOEFNAGEL CA, TAAL BG, VALDÉS OLMOS RA. Role of [131I] metaiodobenzylguanidine therapy in carcinoids. *J Nucl Biol Med*. 1991; 35(4): 346-348.
- [14] HOEFNAGEL CA, TAAL BG, SIVRO F, et. al. Enhancement of 131I-MIBG uptake in carcinoid tumours by administration of unlabelled MIBG. *Nucl Med Commun*. 2000; 21(8): 755-761.
- [15] LESSIG MK. The role of 131I-MIBG in high-risk neuroblastoma treatment. *J Pediatr Oncol Nurs*. 2009; 26(4): 208-16.
- [16] PARYSOW O, JÄGER V, RACIOPPI MS. Aplicaciones de la Medicina Nuclear en Tumores Neuroendocrinos. Servicio de Medicina Nuclear - Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina [artículo en línea]. *COMPUMEDICINA*. 2011. <http://www.compumedicina.com/medicinanuclear/men_171201.htm> [consulta: 28 de agosto de 2012].
- [17] KHAFAGI FA. Labetalol Reduces Iodine- 131 MIBG Uptake by Pheochromocytoma and Normal Tissues. *J Nucl Med*. 1989; 30(4): 481-489.
- [18] Oliva JP, Martínez RM, Castro-Beiras JM. Carcinoma Medular de Tiroides. En: *Avances en Medicina Nuclear y Calidad Científico-Técnica*. Madrid: Consejería de Sanidad, Madrid, 2002. p. 595-606.
- [19] HOEFNAGEL CA. Comunicación Personal. La Habana: INOR, 1999.
- [20] GONZÁLEZ J. Comunicación Personal. La Habana: INOR, 2006.
- [21] BOMANJI J, LEVISON DA, FLATMAN WD, et. al. Uptake of iodine-123 MIBG by pheochromocytomas, paragangliomas, and neuroblastomas: a histopathological comparison. *J Nucl Med*. 1987; 28(6): 973-8.
- [22] MOZLEY PD, KIM CK, MOHSIN J, et. al. The efficacy of iodine-123-MIBG as a screening test for pheochromocytoma. *J Nucl Med*. 1994; 35(7): 1138-1144.
- [23] SCHMIDT M, BAUM RP, SIMON T, HOWMAN-GILES R. Therapeutic nuclear medicine in pediatric malignancy. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2010; 54(4): 411-428.
- [24] OLIVA JP. Observación Personal. La Habana: INOR.
- [25] GUERRA UP, PIZZOCARO C, TERZI A, et. al. New tracers for the imaging of the medullary thyroid. *Nucl Med Commun*. 1989; 10(4): 285-95.
- [26] TRONCONE L, RUFINI V, MONTEMAGGI P, et. al. The diagnostic and therapeutic utility of radioiodinated metaiodobenzylguanidine (MIBG). 5 years of experience. *Eur J Nucl Med*. 1990; 16(4-6): 325-35.
- [27] KALTSAS G, KORBONITS M, HEINTZ E, et. al. Comparison of somatostatin analog and meta-iodobenzylguanidine radionuclides in the diagnosis and localization of advanced neuroendocrine tumors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86(2): 895-902.
- [28] OLIVA JP, MARTÍNEZ A, VELASCO M, et. al. Carcinoma Medular del Tiroides. En: *Oncología nuclear*. Madrid: Meditécnica SL, 2006. p. 181-190.
- [29] Oliva JP, Del Castillo R. Carcinoma Medular del Tiroides. *Revista del Hospital Almenara*. Lima, Perú. Mayo 2012
- [30] EZZIDIN S, BIRSACK HJ. Diagnóstico y Tratamiento por Medicina Nuclear de tumores neuroendocrinos con MIBG y análogos de Somatostatina Carcinoma Medular del Tiroides. En : *Oncología nuclear*. Madrid: Meditécnica SL, 2006. p. 243-260.
- [31] WRIGHT JH. Neurocytoma or neuroblastoma. A kind of tumor not generally recognized. *J Exp Med*. 1910; 12(4): 556-561.
- [32] DUBOIS SG, MATHAY KK. Radiolabeled metaiodobenzylguanidine for the treatment of neuroblastoma. *Nucl Med Biol*. 2008; 35(Suppl 1): 35-48.
- [33] LESSIG MK. The role of 131-MIBG in high-risk neuroblastoma treatment. *J Pediatr Oncol Nurs*. 2009; 26(4): 208-216.
- [34] HOWMAN-GILES R, SHAW PJ, UREN RF, CHUNG DK. Neuroblastoma and other neuroendocrine tumors. *Semin Nucl Med*. 2007; 37(4): 286-302.
- [35] TAGGART D, DUBOIS S, MATHAY KK. Radiolabeled metaiodobenzylguanidine of imaging and therapy of neuroblastoma. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2008; 52(4): 403-418.
- [36] SCHMIDT M, BAUM RP, SIMON T, HOWARD-GILES R. Therapeutic nuclear medicine in pediatric malignancy. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2010; 54(4): 411-428.
- [37] GRÜNWARD F, EZZIDDIN S. 131I-metaiodobenzylguanidine therapy of neuroblastoma and other neuroendocrine tumors. *Semin Nucl Med*. 2010; 40(2): 153-163.
- [38] Rutgers M, Buitenhuis CK, van der Valk MA, et.al. [(131I)] and [(125I)] metaiodobenzylguanidine therapy in macroscopic and microscopic tumors: a comparative study in SK-N-SH human neuroblastoma and PC12 rat pheochromocytoma xenografts. *Int J Cancer*. 2000; 90(6): 312-325.

Recibido: 3 de septiembre de 2012

Aceptado: 4 de octubre de 2012