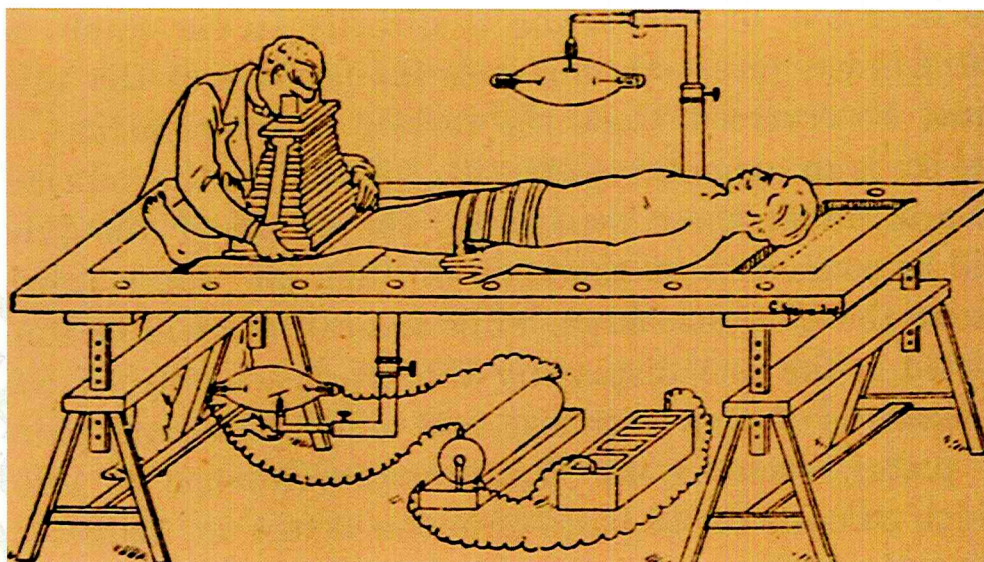




UNIVERSITAT  
POLITÈCNICA  
DE VALÈNCIA



---

**Análisis, propuesta y desarrollo de técnicas  
de medición objetiva en imágenes  $^{123}\text{I}$ -mIBG,  
para pacientes con neuroblastoma**

---

Tesis doctoral presentada por  
**Rafael Martínez Díaz**

Dirigida por los doctores:  
**Guillermo Perís Fajarnés**  
**Luis Manuel Sánchez Ruiz**

Centro de Investigación en Tecnologías Gráficas

Diciembre 2015



UNIVERSITAT  
POLITÈCNICA  
DE VALÈNCIA

---

Análisis, propuesta y desarrollo de técnicas  
de medición objetiva en imágenes  $^{123}\text{I}$ -mIBG,  
para pacientes con neuroblastoma

---

Tesis doctoral presentada por  
**Rafael Martínez Díaz**

Dirigida por los doctores:  
**Guillermo Perís Fajarnés**  
**Luis Manuel Sánchez Ruiz**

Centro de Investigación en Tecnologías Gráficas

**Diciembre 2015**



*Dedicado  
a mi familia.*



### Agradecimientos

A mis padres, a los que estaré siempre tan agradecido por tantas cosas que ojalá fuera yo capaz de resumirlas en unas pocas líneas: por enseñarme todo lo que es importante, por su cariño, por su apoyo y comprensión, por su felicidad,...

No puedo olvidar a mi hermana favorita, porque siempre está a mi lado, por regalarme tres sobrinos como tres soles y por esa sonrisa que luce cada vez que la veo.

Gracias a mi esposa, por ser la mejor, por serlo todo, mi compañera en la vida, mi estación y mi tren, mi trapecio y mi red, mi dueña y mi esclava,... nunca podré compensarle ni por la mitad de cuanto me ha dado.

Esta aventura no hubiera sido posible sin la dedicación de mis directores de tesis. Gracias por vuestro apoyo y por vuestro tiempo, por creer en mi y por motivarme cuando flaqueaban las fuerzas. Gracias también a mis colaboradores del hospital, por vuestra simpatía y por todo lo que he aprendido a vuestro lado, y gracias especialmente por vuestra entrega en la lucha contra enfermedades tan crueles como el cáncer.

Les debo mi más profundo agradecimiento también a todos aquellos que se consideran mis amigos, a los que aun estando lejos os siento a mi lado, por hacer que mi vida sea mucho mas agradable. Gracias por compartir vuestros momentos conmigo...

...y especialmente a ti, Ángel, que naciste entre estas líneas y las has empapado con tus sonrisas.



## Resumen

EN el tratamiento del neuroblastoma intervienen varias modalidades de imagen médica. Entre ellas, las gammagrafías de  $^{123}\text{I}$ -mIBG siguen destacando en la actualidad por ser las más específicas y sensibles, por lo que tienen un papel importante en la evaluación del estadio de la enfermedad y la respuesta del paciente al tratamiento.

Aunque a la hora de realizar la gammagrafía se siguen las directrices que intentan homogeneizar el proceso de preparación del paciente y de adquisición de la imagen, existen problemas intrínsecos a esta modalidad de imagen médica que degradan su calidad y que son difícilmente evitables. Las imágenes adquiridas, especialmente en niños pequeños, presentan pobre resolución, contornos mal definidos, bajo contraste y variaciones en la intensidad entre pruebas sucesivas, lo que dificulta la identificación de los focos de captación de  $^{123}\text{I}$ -mIBG.

En los últimos años, han surgido diversos métodos semicuantitativos de puntuación de las gammagrafías de  $^{123}\text{I}$ -mIBG con el fin de cuantificar la eficacia de la respuesta al tratamiento y uniformizar la evaluación de los estudios. Estos métodos han demostrado tener poder para evaluar el pronóstico del paciente, por lo que se han convertido en imprescindibles a la hora de evaluar la enfermedad.

Pero a la hora de aplicar cualquier método de puntuación, y debido a la pobre definición de la imagen, la valoración aún puede ser demasiado subjetiva y dependiente del observador, dificultando la comparación de resultados entre diferentes instituciones médicas. Es por tanto que es necesaria una herramienta automática de ayuda al diagnóstico que reduzca la subjetividad a la hora de aplicar estos métodos de puntuación y así mejorar la evaluación objetiva de la respuesta al tratamiento y el pronóstico del paciente.

En este trabajo proponemos una metodología para tomar mediciones objetivas y fácilmente comparables sobre las gammagrafías de  $^{123}\text{I}$ -mIBG, junto con un algoritmo de procesamiento de la imagen para detectar de forma automática las zonas de captación de  $^{123}\text{I}$ -mIBG que son suficientemente anómalas para ser sospechosas de ser patológicas.



## Resum

EN el tractament del neuroblastoma intervenen diverses modalitats d'imatge mèdica. Entre elles, les gammagrafies de  $^{123}\text{I}$ -mIBG continuen destacant en l'actualitat per ser les més específiques i sensibles, per la qual cosa tenen un paper important en l'avaluació de l'estadi de la malaltia i la resposta del pacient al tractament.

Encara que a l'hora de realitzar la gammagrafia se segueixen les directrius que intenten homogeneïtzar el procés de preparació del pacient i d'adquisició de la imatge, hi ha problemes intrínsecs a esta modalitat d'imatge mèdica que degraden la seua qualitat i que són difícilment evitables. Les imatges adquirides, especialment en xiquets menuts, presenten pobra resolució, contorns mal definits, baix contrast i variacions en la intensitat entre proves successives, la qual cosa dificulta la identificació dels focus de captació de  $^{123}\text{I}$ -mIBG.

En els últims anys, han sorgit diversos mètodes séel meu quantitativs de puntuació de les gammagrafies de  $^{123}\text{I}$ -mIBG a fi de quantificar l'eficàcia de la resposta al tractament i uniformitzar l'avaluació dels estudis. Estos mètodes han demostrat tindre poder per a avaluar el pronòstic del pacient, per la qual cosa s'han convertit en imprescindibles a l'hora d'avaluar la malaltia.

Però a l'hora d'aplicar qualsevol mètode de puntuació, i a causa de la pobra definició de la imatge, la valoració encara pot ser massa subjectiva i dependent de l'observador, dificultant la comparació de resultats entre diferents institucions mèdiques. És per tant que és necessària una ferramenta automàtica d'ajuda al diagnòstic que reduïska la subjectivitat a l'hora d'aplicar estos mètodes de puntuació i així millorar l'avaluació objectiva de la resposta al tractament i el pronòstic del pacient.

En este treball proposem una metodologia per a prendre mesuraments objectius i fàcilment comparables sobre les gammagrafies de  $^{123}\text{I}$ -mIBG, junt amb un algoritme de processament de la imatge per a detectar de forma automàtica les zones de captació de  $^{123}\text{I}$ -mIBG que són prou anòmales per a ser sospitoses de ser patològiques.

### Summary

IN neuroblastoma management various medical imaging modalities are involved. Among them, scans of  $^{123}\text{I}$ -mIBG continue being today the most specific and sensitive, so they have an important role in assessing the stage of the disease and the patient's response to treatment.

Although guidelines that attempt to homogenize the process of patient preparation and image acquisition are followed when performing the scan, there are intrinsic and hardly avoidable problems to this type of medical imaging that degrade its quality. Images acquired, especially in young children, show poor defined contours, low contrast and intensity variations between scans, making it difficult to identify the areas of uptake of  $^{123}\text{I}$ -mIBG.

In the recent years, various semi quantitative scoring methods of  $^{123}\text{I}$ -mIBG scans have emerged in order to quantify the effectiveness of treatment response and to standardize the assessment of the studies. These methods have proven to be able to assess patient prognosis, so that they have become essential when assessing the disease.

But when applying any scoring method, and because the poor definition of the image, the valuation may still be too subjective and dependent on the observer, making difficult the comparison of results between different medical institutions. It is therefore an automated tool required to assist the diagnosis which minimizes subjectivity in the application of these scoring methods and improves the objective evaluation of the response to treatment and the prognosis of the patient.

In this work we propose a methodology to take objective and easily comparable measurements on  $^{123}\text{I}$ -mIBG scans, along with an image processing algorithm to automatically detect  $^{123}\text{I}$ -mIBG uptake areas which are sufficiently anomalous to be suspected of being pathological.



### Congresos

- Martínez-Díaz, Rafael, “Quantitative and automatic technique for measuring  $^{123}\text{I}$ -mIBG uptake in pediatric Neuroblastomas”, Sociedad Internacional de la Red Europea de Investigación de Neuroblastoma (SIO-PEN) Spring Meeting 2013, Nuclear Medicine committee meeting, 24-26 Abril 2013, Hospital La Fe, Valencia, SPAIN.
- Martínez-Díaz, Rafael, “Is it possible to have a quantitative measurement of  $^{123}\text{I}$ -mIBG uptake in pediatric Neuroblastoma Whole Body Scintigraphy?”, 7th International Image Processing & Wavelet on Real World Applications Conference (IWW 2013), 5-6 Septiembre 2013, Valencia, SPAIN. ISBN 978-84-608-1069-8.
- Martínez-Díaz, Rafael, “Método de procesamiento automático para cálculo de Score MIBG (AUTOMIBG)”, Reunión Anual del Grupo de Neuroblastoma de la Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas (SEHOP), 3 Abril 2014, Hospital La Fe, Valencia, SPAIN.
- Martínez-Díaz R., Balaguer J., Morillas S., Bello P., Castel V., Cañete A., Rivas A., Sánchez-Ruiz L.M., Lengua I. y Peris-Fajarnés G., “Observer independent quantitative measurement for the interpretation of  $^{123}\text{I}$ -mIBG Scintigraphy in pediatric neuroblastoma (NB)”. Poster 1631 en Poster Session, European Cancer Congress 2013 (ECC2013), Septiembre 2013, Amsterdam. Abstract publicado en European Journal of Cancer. ELSEVIER SCI LTD, 2013. p. S359.
- Repetto A., Falgás M., Martínez-Díaz R., Bello P., Loaiza J.L., Rivas A., Balaguer J., Igua C. y Borrelli P., “Análisis cuantitativo automático de la gammagrafía con  $^{123}\text{I}$ -Metayodobencilguanidina”. Poster 26 en el 34º Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular (SEMNUM), Mayo 2014, Madrid.
- Martínez-Díaz, Rafael, “Identificación asistida por computador de regiones de captación anómala para aplicación del Score MIBG”, Reunión Anual del Grupo de Neuroblastoma de la Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas (SEHOP), 7 Mayo 2015, Hospital La Fe, Valencia, SPAIN.

### Publicaciones

- Martínez-Díaz, Rafael, et al., “On Analytical Methods in Neuroblastoma Detection”. En *Abstract and Applied Analysis*. Hindawi Publishing Corporation, 2013.
- Martínez-Díaz, Rafael, et al., “Quantitative Approach to Assist Neuroblastoma Assessment by Measuring  $^{123}\text{I}$ -mIBG Uptake in Scintigraphic Images”. En *Image Analysis & Stereology*, 2015.
- Martínez-Díaz, Rafael, et al., “Towards Automatic Identification of Abnormal Uptake in  $^{123}\text{I}$ -mIBG Scintigraphy for Paediatric Neuroblastoma”. *Enviado a Medical & Biological Engineering & Computing* en Diciembre 2014. *Aceptado* en Septiembre de 2015.

### Proyecto de Investigación

- “Evaluación prospectiva de la aplicación de un método de procesamiento automático para el cálculo del score semicuantitativo de  $^{123}\text{I}$ -MIBG. Estudio de su valor pronóstico en neuroblastoma (AUTOSCO-REMIBG)”, programa “Ayudas para Actividades Preparatorias de Proyectos Coordinados entre Investigadores de la Universitat Poliècnica de València e Investigadores del Hospital Universitario Politécnico La Fe”, II Convocatoria, Año 2013.

# Índice general

Agradecimientos	III
Resumen	V
Resum	VI
Summary	VII
Publicaciones y Congresos	IX
<b>I Introducción</b>	<b>1</b>
<b>1. Cuantificación en Medicina Nuclear</b>	<b>3</b>
1.1. Introducción . . . . .	3
1.2. Efectos físicos que degradan la calidad de la imagen . . . . .	5
1.3. Índices de cuantificación . . . . .	7
1.3.1. Medición cuantitativa de la captación . . . . .	7
1.3.2. Actividad . . . . .	7
1.3.3. Cuentas de fotones . . . . .	8
1.3.4. Valor de captación estándar SUV . . . . .	9

1.4. Cuantificación en las gammagrafías. . . . .	9
<b>2. Neuroblastoma</b>	<b>13</b>
2.1. Introducción . . . . .	13
2.2. Estadio . . . . .	15
2.3. Importancia de los estudios de imagen . . . . .	18
<b>3. Gammagrafías con <math>^{123}I</math>-mIBG</b>	<b>23</b>
3.1. Introducción . . . . .	23
3.2. Adquisición de la imagen con $^{123}I$ -mIBG . . . . .	26
3.2.1. Sobre el iobengvano $^{123}I$ . . . . .	26
3.2.2. Radiofármaco $^{123}I$ -mIBG . . . . .	27
3.2.3. Adquisición . . . . .	28
3.3. Guía cualitativa de diagnóstico . . . . .	28
3.3.1. Captación fisiológica de mIBG . . . . .	28
3.3.2. El patrón de captación patológica . . . . .	30
3.3.3. Interacciones y falsos negativos . . . . .	31
3.4. Métodos semicuantitativos de puntuación . . . . .	32
3.4.1. Algunos precedentes . . . . .	32
3.4.2. Método de puntuación propuesto por SIOPEN . . . . .	35
<b>II Medición cuantitativa de <math>^{123}I</math>-mIBG</b>	<b>39</b>
<b>4. Propuesta de medición de <math>^{123}I</math>-mIBG</b>	<b>41</b>
4.1. Introducción . . . . .	41
4.2. Propuesta de medición . . . . .	45

4.3. Experimentación y discusión de los resultados . . . . . 50

**5. Propuesta de medición en SIOPEN 55**

5.1. Introducción . . . . . 55

5.2. Propuesta de medición cuantitativa . . . . . 57

5.2.1. Cuantificando la captación . . . . . 57

5.2.2. Medición objetiva de las Regiones de Interés . . . . . 63

5.3. Experimentación y discusión de los resultados . . . . . 66

**III Detección automática de captación de mIBG 83**

**6. Procesamiento de las imágenes <sup>123</sup>I-mIBG 85**

6.1. Introducción . . . . . 85

6.2. Procesamiento automatizado de las imágenes . . . . . 88

6.2.1. Pre-procesamiento . . . . . 89

6.2.2. Estimación del umbral de intensidad . . . . . 90

6.2.3. Detección de las regiones con captación anormal . . . . . 94

6.3. Experimentación y discusión de los resultados . . . . . 99

**7. Conclusiones y Trabajos Futuros 109**

7.1. Conclusiones . . . . . 109

7.2. Trabajos Futuros . . . . . 111





# Parte I

## Introducción



# Capítulo 1

## Cuantificación en las imágenes de Medicina Nuclear

### 1.1. Introducción

**T**ODOS los estudios de medicina nuclear (MN) tienen como principal objetivo responder las cuestiones clínicas relevantes para un paciente en particular. Podemos agrupar estas cuestiones en dos grandes categorías:

- Clasificación, que abarca tareas de colocar a un paciente en una de las clases posibles para su posterior tratamiento: Sano o enfermo, con tumor canceroso o benigno, etc.
- Cuantificación, que abarca la obtención de valores numéricos de los datos adquiridos en el estudio: Cantidad de captación en un tumor, la fracción de expulsión en el corazón, etc.

Las tareas de clasificación suelen usar criterios cualitativos de interpretación de los estudios. Cualitativo quiere decir que se basa en la experiencia del observador y otros conocimientos para evaluar la información obtenida a la hora de hacer la clasificación. No obstante, las tareas de cuantificación en las imágenes médicas pueden ayudar en gran medida a la clasificación, aportando información precisa en la que muchas veces se apoyan los procesos de clasificación.

La cuantificación de la distribución de los radionúcleos en el cuerpo del paciente ha sido un objetivo principal desde los primeros días de la medicina nuclear [1]. La intrincación de los efectos que degradan las imágenes adquiridas en medicina nuclear, efectos que describiremos en las secciones siguientes, junto con la falta de disponibilidad de métodos adecuados para compensar tales efectos, han hecho que éstos sean vistos por las instituciones clínicas como obstáculos insalvables.

Muchos grupos de investigación han dirigido sus esfuerzos para tratar de llenar este vacío y se han propuesto métodos para compensar apropiadamente estos problemas. Pero, a pesar de estos esfuerzos, muchas instituciones clínicas todavía carecen de las herramientas y técnicas para medir de forma adecuada la acumulación de los radio isótopos en el cuerpo humano.

La cuantificación en la imagen médica es actualmente un amplio campo de investigación para la comunidad científica. Es necesario mejorar las técnicas de diagnóstico, proporcionando métodos de cuantificación fiables y consistentes. La cuantificación proporciona la ventaja de poder disponer de unos umbrales de diagnóstico derivados de bases de datos normalizadas que son consistentes entre diferentes centros, equipos de adquisición de la imagen e independientes del paciente.

Podemos diferenciar dos tipos de cuantificación. La cuantificación en su sentido de *cuantificación absoluta* es eficaz a la hora de determinar el valor absoluto de la dosis absorbida por un órgano determinado.

Pero muchos de los procedimientos de cuantificación en imágenes usan lo que se denomina *cuantificación relativa*. Habitualmente, las cuantificaciones relativas se basan en ratios que dependen de la intensidad de las imágenes. En ellas se asume que los efectos físicos tales como la atenuación y la dispersión se cancelan, pero, en realidad, esta asunción a menudo no se sostiene, y esto puede ocasionar que las mediciones dependan del paciente.

Para ciertas aplicaciones, como puede ser la detección de zonas de captación de forma visual, la cuantificación relativa es suficiente, si bien es cierto que la cuantificación absoluta mejora la calidad del estudio y normalmente, pero no siempre, se traduce en una mejora en las labores de detección.

En el presente trabajo estudiaremos el caso concreto de la gammagrafía de  $^{123}\text{I}$ -mIBG, que juega un papel muy importante en la gestión del neuroblastoma. Abordaremos los efectos físicos que degradan la calidad de este tipo de imagen médica y propondremos técnicas de cuantificación relativa que

## 1.2. EFECTOS FÍSICOS QUE DEGRADAN LA CALIDAD DE LA IMAGEN<sup>5</sup>

asistan a los clínicos, oncólogos pediátricos y radiólogos a la hora de evaluar los estudios de  $^{123}\text{I}$ -mIBG de sus pacientes.

### 1.2. Efectos físicos que degradan la calidad de la imagen

La imagen en medicina nuclear está basada en la detección de la radiación emitida por un elemento radioactivo. Cada radioelemento usado emite la radiación en forma de fotones con una cantidad de energía determinada que es característica para ese elemento.

Hay una serie de efectos físicos que degradan la calidad de la imagen de la medicina nuclear. Estos efectos son intrínsecos a los procesos de adquisición de la imagen y afectan en la precisa cuantificación de la captación del radio fármaco en los diferentes órganos del paciente.

En algunos casos, la calidad de los estudios se degrada tanto que, pese a ser la mejor herramienta disponible para evaluar el estado en que se encuentra el paciente, el facultativo tiene serias limitaciones a la hora de evaluarlos.

Nos apoyaremos en [1], donde se documenta con detalle el estado actual de la medicina nuclear y esta problemática, para enumerar y resumir en los párrafos siguientes tales efectos.

- **Radioactividad natural de fondo** La radioactividad natural o la proveniente de otros pacientes en pasillos o habitaciones cercanas puede contribuir de forma significativa en las mediciones y degradar la información si no se compensa. Para compensarla, puede realizarse una medición antes o después de la adquisición de la imagen del paciente para valorar si es demasiado alta. De ser así, es necesario limpiar o blindar mejor la instalación o emplear cualquier otra medida para reducirla.
- **Descomposición radioactiva** Los núcleos radioactivos están sometidos a una descomposición en el tiempo que resulta en la reducción de su actividad radioactiva. Esto quiere decir que en el tiempo que transcurre desde que la dosis fue medida en la jeringuilla de administración hasta que fue medida en el paciente, la dosis ha sufrido una descomposición. Para compensar esta descomposición se puede usar un factor de descomposición DF:

$$DF = e^{-\lambda t} \quad (1.1)$$

donde  $\lambda$  es una constante de descomposición de ese radionúcleo y  $t$  es el tiempo transcurrido. La constante de descomposición se calcula como  $2/T_{1/2}$  siendo  $T_{1/2}$  la vida media del radio núcleo o cantidad de tiempo necesario para que la actividad medida en una misma cantidad caiga a la mitad de la que se midió al principio. Este efecto se debe tener en cuenta cuando el tiempo de adquisición es largo comparado con la vida media del radiotrazador.

- **Ruido** El ruido se origina por la naturaleza aleatoria del proceso de descomposición radioactiva. Cada átomo tiene la misma probabilidad de descomposición y es independiente del resto de átomos. El proceso de descomposición es un proceso de Poisson y, por tanto, también lo es el proceso de detección de la radiación emitida.

La distribución de Poisson es muy asimétrica cuando el número de valores esperables son bajos, pero tiende a parecerse a una distribución normal cuando la esperanza de que el suceso ocurra en una unidad de tiempo aumenta. El ruido en las imágenes es por tanto inversamente proporcional al número de muestras detectadas por los sensores, a medida que aumenta el número de fotones detectados, el ruido disminuye. También disminuye el ruido si la precisión del sistema de captación es mayor o si la cantidad de radioactividad que tiene la fuente es mayor, pues habrá más descomposición y por consiguiente más emisión de fotones.

- **Atenuación de fotones** Este fenómeno ocurre por interacciones entre los fotones emitidos y produce una reducción en el número de detecciones, en una parte debido a la dispersión que sufren los fotones y por otra por un efecto de absorción fotoeléctrica.
- **Dispersión** La dispersión de los fotones ocurre porque algunos son desviados cierto ángulo por el mismo cuerpo del paciente. Eso implica que o no serán detectados o, si son detectados, la información de la posición de la fuente de emisión es incorrecta.
- **Movimiento** Podemos asemejar los equipos detectores de radiación a una cámara fotográfica ordinaria donde el disparo deja el objetivo abierto durante un largo periodo de tiempo. Esto provoca que la imagen se degrade por movimientos involuntarios tales como la respiración,

el pulso, etc, pero también por movimientos voluntarios del paciente, especialmente en el caso de niños.

## 1.3. Índices de cuantificación

### 1.3.1. Medición cuantitativa de la captación

El término medición cuantitativa está abierto a distintas interpretaciones según diferentes contextos. En esta tesis, nos referimos a tal medición en el sentido del cómo determinar un valor numérico, que puede ser bien relativo o bien absoluto, para la cantidad de captación de un radionúcleo en cada parte del cuerpo de un paciente, es decir, la medición cuantitativa de la distribución del radionúcleo.

Entiéndase la captación como la acumulación del radionúcleo que hace un tejido de forma activa por su actividad metabólica. La actividad metabólica permite identificar un volumen del cuerpo del paciente que tiene un incremento o decremento de captación de radionúcleo con respecto a la captación a su alrededor. El motivo de medir este tipo de volúmenes se debe a que éstos no se corresponden con volúmenes anatómicos que puedan ser fácilmente visibles con otros tipos de imagen médica con mucha más precisión anatómica. Los cambios metabólicos suelen preceder, normalmente, a los cambios anatómicos y, por tanto, la actividad metabólica es muy útil para el diagnóstico temprano y la evaluación pronóstica. Un claro exponente de esta categoría son los estudios de  $^{123}\text{I}$ -mIBG en los pacientes con neuroblastoma.

### 1.3.2. Actividad

Se denomina actividad a una medición del número de transformaciones nucleares que ocurren por unidad de tiempo. De acuerdo con el Sistema Internacional de Unidades, su unidad es el Becquerelio ( $Bq$ ). Se define como una transición por segundo. La antigua unidad estándar, el Curie ( $Ci$ ), sigue en uso y equivale a  $3,7 \times 10^{10} Bq$ .

El fin último de la cuantificación en la medicina nuclear es determinar de forma absoluta la actividad que existe en un determinado volumen mediante la medición de la radiación externa emitida por el paciente. Dado que el cuerpo del paciente atenúa la emisión de fotones, no existe una equivalencia



directa entre el número de cuentas y la actividad, sino que es dependiente del medio y, si el objetivo es medir de forma absoluta, es necesario compensar la interacción de los fotones con el cuerpo del paciente. A esta compensación se le suele denominar *corrección* pese a que muchas veces la completa corrección de este efecto no es posible.

A veces es conveniente expresar la medición cuantitativa de la actividad en cada tejido como porcentaje de la actividad inyectada al paciente. Para ello es necesario medir tras la administración la actividad residual en la jeringuilla, y demás mecanismos usados, más la correspondiente corrección por la descomposición física del radionúcleo.

### 1.3.3. Cuentas de fotones

En las imágenes planas (2D) en medicina nuclear, el término cuentas hace referencia al número de fotones dentro de la ventana de energía objetivo (la que se quiere detectar) contabilizados en un intervalo de tiempo en cada una de las posiciones del cuerpo. Cada posición del cuerpo del paciente se corresponde con cada uno de los píxeles de la imagen.

El número de cuentas es una cuantificación relativa de la acumulación del radionúcleo en cada tejido del cuerpo. Se asume que la suma del número de cuentas de un volumen o área del cuerpo es una medida proporcional a un factor con relevancia clínica, por ejemplo, la presencia de un tumor.

Aplicada sobre la imagen de un mismo paciente, puede servir de forma inmediata para detectar diferencias en la captación entre dos zonas del paciente, por ejemplo, entre un riñón y el otro, o entre un hueso y su simétrico con respecto a un eje, etc.

El número de cuentas a lo largo de un eje temporal permiten hacer lo que se denomina un estudio dinámico. Se asume que un determinado tejido sigue una curva de captación determinada a lo largo del tiempo y cualquier cambio en la forma de esa curva revela algún cambio clínicamente relevante en el funcionamiento del órgano al que pertenece ese tejido.

Las cuentas de fotones permiten su comparación con una base de datos de referencia donde se han incluido mediciones en pacientes que han sido clasificados como normales. Es muy importante que para cada paciente en particular los estudios se lleven a cabo usando las mismas condiciones de

preparación y de adquisición de la imagen que las que se usaron durante la creación de la base de datos normalizada.

### 1.3.4. Valor de captación estándar SUV

SUV (del inglés Standardized Uptake Value) es el índice de cuantificación de la captación en un tumor más comúnmente usado en los estudios de tomografía por emisión de positrones (PET) o en su combinación con la tomografía axial computerizada (PET/CT). Se define como el ratio entre la captación por parte del tumor ( $kBq/mL$ ) dividido entre la actividad inyectada ( $kBq$ ) normalizada por el volumen de la disolución ( $mL$ ) en el momento de la adquisición de la imagen [1]. Asumiendo que el paciente tiene una densidad de 1 g por mL, el valor SUV se calcula habitualmente usando la expresión:

$$SUV = \frac{\{Captacion\ del\ tumor\ (kBq/mL)\}}{\{Dosis\ inyectada\ (kBq) / Peso\ del\ paciente(g)\}} \quad (1.2)$$

Si el radio fármaco se distribuye uniformemente en todo el cuerpo del paciente, entonces el SUV debería ser 1 en cualquier punto del cuerpo. Cualquier valor distinto de 1 indica que la distribución no es uniforme. Varios factores de normalización han sido propuestos [2, 3, 4, 5, 6, 7], aunque a menudo el volumen del paciente se aproxima como el peso del paciente. En la misma manera, no existe una forma única de evaluar la captación en el tumor, por lo que SUV no hace referencia a una definición única y estandarizada. A pesar de lo anterior, SUV es un índice útil aunque a menudo no reproducible entre centros distintos.

## 1.4. Cuantificación en las gammagrafías.

Las gammagrafías planas (2D) se crean detectando solo los fotones emitidos por el paciente en cierta dirección. Esto se realiza usando colimadores instalados en las cámaras que realizan el barrido por encima y por debajo del paciente. El colimador se usa en función del radiotrazador en concreto pues está diseñado para la ventana de energía que se va a detectar.

Existen una serie de técnicas para medir en términos absolutos la captación en cada parte del cuerpo usando gammagrafías planas. Todas ellas se basan en

las cuentas de fotones, combinando las imágenes anteriores y posteriores del cuerpo del paciente, incorporando técnicas de corrección de los problemas de la detección y, más recientemente, combinando la gammagrafía con imágenes de técnicas anatómicas más precisas, como las Tomografías Computerizadas.

La cuantificación absoluta más sencilla que puede realizarse es calibrando los resultados en el momento de la medición con los datos en el instante cero que es cuando se le inyecta al paciente la actividad. El problema es que en el momento de la administración, la actividad puede ser tan alta que no es apropiada para la correcta adquisición de la imagen. Una aproximación básica usando las cuentas de fotones fue presentada en [8].

Se obtiene una cuenta de fotones antes de que el paciente entre en la sala que será sustraída de la cuenta de fotones realizada con el paciente. Para cada una de las vistas anterior y posterior, se obtienen dos cuentas, que son respectivamente la cuenta anterior  $C_A$  y la posterior  $C_P$ . El número de cuentas corregido  $C_{GM}$  se calcula haciendo la media geométrica de ambas:

$$C_{GM} = \sqrt{C_A \times C_P} \quad (1.3)$$

Siendo respectivamente  $A(0)$  y  $C(0)$  la actividad y las cuentas en el instante cero, se asume que transcurrido el tiempo  $\tau$  puede obtenerse la actividad  $A(\tau)$  a partir de la cuenta  $C_{GM}(\tau)$  y la ecuación:

$$\frac{A(\tau)}{A(0)} = \frac{C_{GM}(\tau)}{C_{GM}(0)} \quad (1.4)$$

En [9] se probó esta aproximación junto con una fuente de referencia para poder estimar el error en la medición. El resultado fue que la medición de cuentas de fotones corregida mediante la media geométrica tiene una exactitud bastante aceptable.

El método usado para cuantificar la actividad presente en órganos o tumores sobre una serie de pruebas en el tiempo es la técnica de la imagen conjugada (en Inglés Conjugate View), también llamada técnica de la media geométrica por algunos autores. Fue introducida en [10] y formalizada en [11]. Aunque no es necesario, asumiremos que combinamos las vistas anterior y su opuesta posterior, que es normalmente el caso más usado en la práctica. Se define la media geométrica tal y como se vio en la Ecuación (1.3) pero aplicada solo a la región de interés que se desea cuantificar.

Asumiendo que no existe radiación de fondo ni otra radiación que no provenga de la fuente, se cuantifica la actividad  $A$  de la forma:

$$A = \frac{C_{GM}}{\sqrt{T}} \times \frac{f}{C} \quad (1.5)$$

donde  $T$  es la transmisión a través del cuerpo desde la vista anterior a la posterior (esta medición se hace tomando el número de cuentas con una fuente de radionúcleo igual al usado con el paciente colocado y otra sin el paciente),  $f$  es la corrección dependiente del espesor del objeto que es menor o igual a 1, siendo 1 siempre para objetos pequeños, y  $C$  es un factor de conversión para pasar de cuentas de fotones a actividad ( $C$  suele calcularse con mediciones en el aire de una fuente del mismo radionúcleo).

Cabe resaltar que en este método no se concreta como definir la exacta extensión de la región de interés. En algunos estudios, se dan los resultados obtenidos en función del tamaño de la región de interés [12]. Si bien el enfoque más aceptado es escoger una región de interés lo suficientemente amplia para abarcar la mayoría, o todos, los fotones que pudieran provenir del volumen a medir. Este método puede ser mejorado con una fuente de referencia colocada en la piel del paciente durante una adquisición normal o durante otra adicional [13].

De la técnica de la imagen conjugada han surgido variantes para cuantificar con más exactitud [14]. En [15] se propuso una mejora del método de la imagen conjugada que requiere la determinación de dos curvas de calibración. La primera curva representa transmisión frente al espesor y la segunda curva la eficacia de la cámara. En [16] se propone la introducción en el método de una ventana dual para corregir la dispersión.

En concreto para cuantificación en estudios de oncología, en [8] se empleó un método para establecer la cantidad de actividad de  $^{131}I$  que era necesario administrar para la terapia de un paciente individual. Su método requiere tomar gammagrafías de cuerpo completo en tres veces distribuidas en un plazo de siete días. Para recibir una dosis total en el cuerpo de 75 *cGy* (1 Gray, siglas *Gy*, es la unidad de absorción de radiación del Sistema Internacional de Unidades), se vio que la cantidad administrada variaba desde los 50 milicurios que servía para la mayor parte de los 634 pacientes estudiados hasta un máximo de 200 milicurios en algún caso. Encontraron que los límites varían bastante de un paciente a otro y que el método propuesto era la mejor forma de escoger la cantidad de actividad a administrar.

En [17], se desarrolla un método de cuantificación con gammacámara planar para determinar la actividad de  $^{131}\text{I}$  y su incertidumbre asociada, utilizando regiones de interés definidas en la imagen de la captación, aplicado al tratamiento de cáncer diferenciado de tiroides. En el método de imagen conjugada hay que determinar tres componentes: la tasa de cuentas netas, la sensibilidad de los cabezales y el factor de atenuación. Se concluye que la mejor manera de determinar la actividad en la lesión,  $A$ , se basa en la realización de tres adquisiciones independientes. Una, con una fuente de referencia, para calibrar en aire el sistema de medida de actividad, es decir, para determinar la sensibilidad de los dos cabezales de la gammacámara. La segunda del tumor solo y la tercera con la misma fuente de referencia colocada sobre la piel del paciente, cerca de la proyección del tumor, para determinar el factor de atenuación.

En [18], se aplica el método de imagen conjugada con referencia sobre la piel para calcular la dosimetría en pacientes con tumores de neuroblastoma empleando  $^{131}\text{I}$ -mIBG. La dosis de radiación absorbida por el tumor demostró tener correlación tanto con su reducción de volumen y con la respuesta del paciente, cuanto mayor fue la dosis de radiación absorbida por el tumor, mejor fue la evolución del paciente.

El método propuesto en el presente trabajo pretende cuantificar de forma relativa la cantidad de radionúcleo que hay en una región tomando como referencia el propio cuerpo del paciente y usando únicamente la imagen planar adquirida en un estudio, sin necesidad de tomar mediciones posteriores o anteriores de referencia. Para ello se usan las cuentas de fotones que hay en todo el cuerpo y las relacionaremos con las cuentas de fotones en una región en concreto.

Nuestro objetivo no es cuantificar de forma absoluta la actividad captada por una región del cuerpo, sino poder cuantificar tal captación en una imagen de una forma objetiva, de modo que además nos permita comparar las mediciones que tomemos en un estudio con las mediciones en otros estudios del mismo paciente y de otros pacientes.

Intentaremos determinar si es posible, usando nuestra propuesta de cuantificación, encontrar un umbral para discriminar entre captaciones normales y captaciones patológicas en el tratamiento del neuroblastoma pediátrico. La aplicación práctica de este umbral es la detección por computador de zonas de captación anormal, de modo que se dote al facultativo de una herramienta informática que le asista a la hora de evaluar un estudio de  $^{123}\text{I}$ -mIBG.

# Capítulo 2

## Neuroblastoma

### 2.1. Introducción

EL neuroblastoma es una forma de cáncer infantil. Los tumores neuroblásticos son masas anormales (neoplasias) embrionarias del tejido del sistema nervioso simpático, derivadas de células con origen en la cresta neural que en el embrión emigran hacia la médula adrenal, ganglios simpáticos para y pre vertebrales, y paraganglios simpáticos como el órgano de Zuckerkandl [19].

Estos tumores casi siempre se diagnostican de manera incidental durante la evaluación de un traumatismo, una infección o por síntomas respiratorios [20].

En líneas generales, el 40 % de los pacientes se diagnostican con un tumor localizado y el resto son metastásicos [21]. Son tumores agresivos con alta mortalidad, con una supervivencia global a los 5 años del diagnóstico de tan sólo 30 % [22].

Su incidencia oscila entre 8 y 10 casos por millón en niños al año [23], siendo el tumor extracraneal más frecuente en la infancia y el cuarto en frecuencia en el cómputo total de neoplasias infantiles tras las leucemias, tumores del Sistema Nervioso Central y linfomas [24]. Suponen entre un 8-10 % de los cánceres de la infancia, y más del 50 % de los cánceres en lactantes [23, 25, 26].

Los signos y manifestaciones clínicas del neuroblastoma dependen del origen y extensión del tumor y de la extensión de la posible metástasis [20], y

suelen deberse a la presión que ejerce el tumor sobre los tejidos cercanos o a la diseminación de la enfermedad por diversos tejidos, en especial, el hueso.

Estos signos comprenden:

- Dolores en hueso y síntomas de insuficiencia medular.
- Distensión y dolor abdominal.
- Masas palpables en las localizaciones: Abdomen, cuello o tórax.
- Síndrome paraneoplástico.
- Fiebre elevada junto con signos de deterioro: dificultad para respirar, debilidad, etc.

Aunque puede aparecer antes del nacimiento, la mayoría de los diagnósticos se realizan en menores de 5 años, siendo rara su detección después de los 10 años. La localización más frecuente de neuroblastoma es el abdomen (69%). La glándula adrenal se encuentra afectada en el 40% de los niños mayores, siendo sólo el 25% en los lactantes. En éstos últimos, es más frecuente la localización torácica y cervical de los tumores primarios, presentándose como dificultad respiratoria en algunos casos.

La extensión metastásica de los neuroblastomas ocurre mediante vía hematológica y linfática, un 50-60% de los pacientes se diagnostican con enfermedad diseminada, siendo las localizaciones más frecuentes de las metástasis la médula ósea, los huesos y el hígado, oscilando la supervivencia global entre el 10 y 15% a los 5 años [22].

Su comportamiento clínico es muy variable, siendo posible desde una regresión o maduración espontánea hasta tumores diseminados muy agresivos, con mala evolución a pesar del tratamiento intensivo [27, 28]. En ningún otro tumor pediátrico la edad juega un papel tan importante en cuanto al pronóstico [29, 30].

Desde hace más de 20 años, la edad del paciente al diagnóstico superior a 12 meses [31, 32] y la enfermedad diseminada han sido los 2 factores pronósticos más asociados a una peor evolución. A partir de los resultados en [33], la edad de corte se ha situado en 18 meses, puesto que el pronóstico de los pacientes de entre 12 y 18 meses es similar al de los menores de 1 año.

Estadio	Definición
1	Tumor localizado con escisión macroscópica completa, con enfermedad residual microscópica o sin ésta; ganglios linfáticos ipsilaterales representativos, microscópicamente negativos para el tumor (los ganglios adheridos al tumor primario y extirpados junto a éste pueden ser positivos).
2A	Tumor localizado con escisión macroscópica incompleta; ganglios linfáticos ipsilaterales representativos, negativos para el tumor microscópicamente.
2B	Tumor localizado con escisión macroscópica completa o sin esta; ganglios linfáticos ipsilaterales no adherentes, positivos para el tumor. Los ganglios linfáticos contralaterales agrandados deben ser negativos microscópicamente.
3	Tumor irresecable unilateral, infiltrante más allá de la línea media, con afectación de los ganglios linfáticos regionales o sin ésta; o tumor unilateral localizado con compromiso de los ganglios linfáticos regionales contralaterales; o tumor en la línea media con extensión bilateral por infiltración (irresecable) o por afectación del ganglio linfático. La línea media está determinada por la columna vertebral. Los tumores que se originan en un lado y cruzan la línea media deben infiltrarse sobre ésta o hacia el lado opuesto de la columna vertebral.
4	Todo tumor primario con diseminación a ganglios linfáticos distantes, huesos, la médula ósea, hígado, piel u otros órganos, con excepción de lo definido para el estadio 4S.
4S	Tumor primario localizado, como se define para el estadio 1, 2A o 2B, con diseminación limitada a la piel, el hígado o la médula ósea (circunscrito a lactantes menores de un año de edad). La afectación medular debe ser mínima (o sea, menos del 10% de células nucleadas totales identificadas como malignas por biopsia de hueso o por aspirado de médula ósea). Una afectación más extensa de la médula ósea se consideraría como enfermedad en estadio IV. Los resultados de la exploración con mIBG en caso de que se efectúe, deben ser negativos para la enfermedad en la médula ósea.

Tabla 2.1: Estadificación internacional INSS del neuroblastoma [35].

Dentro del neuroblastoma, se consideran pacientes de muy alto riesgo a aquellos pacientes que presentan pobre o lenta respuesta a los tratamientos o a aquellos que han recaído tras conseguir un control inicial de la enfermedad.

La baja tasa de supervivencia a largo plazo de algunos pacientes [34], especialmente aquellos diagnosticados como neuroblastoma de alto riesgo, hacen necesaria, por un lado, la búsqueda de nuevos factores predictores de respuesta que identifiquen a aquellos pacientes que tienen más riesgo para que se beneficien de tratamientos más intensivos, y por el otro, la búsqueda de nuevas estrategias de tratamiento de modo que seamos capaces de aumentar la supervivencia a la enfermedad.

## 2.2. Estadio

El estadio de la enfermedad valora la extensión de la enfermedad al diagnóstico y es uno de los factores clínicos más importantes junto a la edad. La importancia de evaluar la extensión de la enfermedad mediante el estadio se



Respuesta	Definición
RC	Respuesta completa: desaparición total del tumor, sin indicios de enfermedad. Las concentraciones de VMA/HVA son normales.
NBRP	Respuesta parcial muy buena: el tumor primario ha disminuido entre 90 y 99 % y no hay indicios de enfermedad metastásica. Las concentraciones de VMA/HVA en orina son normales. Se permite cambios residuales en hueso.
RP	Respuesta parcial: una reducción entre 50 y 90 % en el tamaño de todas las lesiones cuantificables; el número de localizaciones positivas en las exploraciones óseas se ve disminuido en más de 50 % y no hay presencia de lesiones nuevas.
RM	Respuesta mixta: no hay lesiones nuevas, se ve una reducción entre 50 y 90 % de cualquier lesión cuantificable (primaria o metastásica) con menos del 50 % de reducción en otras lesiones y menos de 25 % de aumento en cualquier lesión.
EE	Enfermedad estable: no hay lesiones nuevas; reducción de menos de 50 % y aumento menor del 25 % en cualquier lesión.
PES	Progresión de la enfermedad: cualquier lesión nueva; aumento de cualquier lesión cuantificable en más de 25 %; médula ósea previamente negativa que se positiviza. Un aumento persistente en la concentración VMA/HVA en la orina con enfermedad estable, o aumento en la concentración de VMA/HVA sin indicios clínicos o radiográficos de evolución que indique enfermedad evolutiva, pero que demanda un seguimiento continuo. Se debe ser cuidadoso al diagnosticar una enfermedad metastásica en un lactante al que inicialmente se consideró de estadio 1 o 2. Si la localización de las metástasis concuerda con el patrón de enfermedad 4S (piel, hígado, médula ósea con infiltración menor del 10 %), deben tratarse como un estadio 4S

Tabla 2.2: Criterios Internacionales de Respuesta al Tratamiento (INRC) del neuroblastoma [37].

reconoce desde los años setenta. Evans y colaboradores [36] definieron unos criterios de estadificación que vienen siendo utilizados desde entonces para comparar entre los pacientes.

En 1988, expertos de diferentes grupos nacionales consensuaron los Criterios Internacionales de Estadificación (International Neuroblastoma Staging System o INSS) [35]. La clasificación del INSS puede verse en la Tabla 2.1.

Estos criterios han sido revisados periódicamente, incluyendo también los Criterios Internacionales de Respuesta al Tratamiento (INRC) [37] que se muestran en la Tabla 2.2. Tras haberlos utilizado muchos países por todo el mundo, se han objetivado algunos problemas, que han hecho necesaria la búsqueda de nuevos sistemas de estadificación:

- INSS no es adecuado para clasificar a los pacientes según su riesgo previo al tratamiento, puesto que se basa en la cirugía que se realice. El mismo tumor puede clasificarse como INSS estadio 1 o 3 dependiendo de la pericia del cirujano.
- un tumor que “regrese espontáneamente” no puede ser clasificado según el INSS.

Respuesta	Definición
L1	Tumor localizado que no afecte a estructuras vitales COMO se define en la lista de Factores de riesgo definidos por imagen y confinado en un compartimento del cuerpo
L2	Tumor locorregional con presencia de UNO O MAS factores de riesgo definidos por imagen.
M	Enfermedad metastática a distancia (excepto estadios MS)
MS	Enfermedad metastática en niños menores de 18 m con metástasis confinadas a la piel, hígado y/o médula ósea.

Tabla 2.3: Estadificación internacional INRGSS.

- la evaluación adecuada de los ganglios linfáticos y la definición exacta de la línea media no quedaron claramente definidos en la clasificación INSS.

Debido a los cambios terapéuticos acaecidos a lo largo de los últimos años, la necesidad de un nuevo sistema de estadificación para los pacientes diagnosticados de neuroblastoma se hizo patente.

En 2004, investigadores de los grandes grupos cooperativos como el Children's Oncology Group (COG) de Norte América y Australia-Nueva Zelanda, el German Pediatric Oncology and Hematology Group (GPOH), el Japanese Neuroblastoma Study Group (JNBSG), y la International Society of Pediatric Oncology Europe Neuroblastoma (SIOPEN) Group y China constituyeron el International Neuroblastoma Risk Group (INRG) Task Force, desarrollando el INRG Staging System (INRGSS) y el INRG Risk Classification System para neuroblastoma.

INRGSS fue publicado en 2009 [38, 39] y fue designado para la estadificación tumoral al diagnóstico, antes de la cirugía u otro tratamiento. El nuevo sistema de clasificación INRG [40] incluye los estadios localizados L1 y L2, que dependen de la presencia de alguno de los 20 factores de riesgo definidos por imagen (Image-Defined Risk Factors IDRF) [41] y 2 estadios metastásicos M y MS, como pueden verse en la Tabla 2.3.

### 2.3. Importancia de los estudios de imagen

Es muy importante identificar correctamente la extensión de la enfermedad para planificar el tratamiento más idóneo para el paciente, y para ello, las herramientas más potentes son los estudios de imagen [42]. Los radiólogos deben ser muy conscientes de las diferentes formas posibles en las que puede presentarse la enfermedad [43, 44].

Los IDRFs o Factores de riesgo definidos por imagen [41] son factores de riesgo quirúrgicos, que son detectados por la imagen al diagnóstico, y cuya presencia sugiere que la extirpación del tumor sea dificultosa o arriesgada en el momento de la cirugía inicial, y por lo tanto, aunque se debe individualizar cada caso, la resección completa sería considerada de riesgo en ese momento.

De este modo, la imagen al diagnóstico ha cobrado mayor importancia. Dado que las imágenes pueden ser revisadas retrospectivamente, el sistema basado en hallazgos en la imagen al diagnóstico es más robusto y reproducible que el anterior basado en los hallazgos quirúrgicos.

También es más fácil su revisión centralizada por un grupo de radiólogos expertos, de modo que se obtenga una evaluación más uniforme.

Este nuevo sistema de estadificación no intenta sustituir al INSS, siendo la recomendación actual su aplicación en paralelo, en previsión de una mejor comparación de los ensayos clínicos basados en el riesgo a nivel mundial [38].

Los factores de riesgo definidos por imagen recogidos en [39] son:

- Extensión de tumor ipsilateral en dos compartimentos.
- Extensión del tumor intraespinal.
- Infiltración de estructuras de órganos adyacentes.

Las características de la imagen en el tumor neuroblástico dependerán de la técnica utilizada, y aunque el ganglioneuroma suele ser un tumor localizado, relativamente homogéneo, el tipo histológico no puede ser discriminado mediante la imagen, siendo necesario el estudio anatómo-patológico.

Para las localizaciones abdominal y pélvica, que son las más frecuentes, la ecografía es la principal modalidad utilizada al inicio del diagnóstico en

pediatría debido a su disponibilidad amplia, poca invasividad y no usar radiaciones ionizantes. Esta técnica junto con las imágenes Doppler permiten un análisis preciso de la relación del tumor con los órganos y vasos adyacentes.

El hígado también se evalúa bien con ecografía en la infancia. En los recién nacidos, también se puede utilizar para describir la afectación intraespinal. Sin embargo, esta técnica está asociada a importantes limitaciones:

- baja reproducibilidad entre observadores,
- limitación en la evaluación de tumores muy calcificados a causa de sombra acústica,
- limitación en el examen retrospectivo de los datos que es obligatorio para los ensayos clínicos.

La ecografía no es suficiente para la planificación del tratamiento. Por ello, debe realizarse una resonancia magnética (RM) o una Tomografía Axial Computerizada (TAC o TC) al diagnóstico para una estadificación adecuada y precisa. La TAC se reconoció desde el inicio como una técnica útil para el diagnóstico y evaluación de neuroblastomas, y está ampliamente disponible en los hospitales. Las extensiones intraespinales de los tumores también se visualizan bien y se pueden hacer reconstrucciones multiplanares post-tratamiento.

Sin embargo, la TAC requiere la inyección intravenosa de contraste de yodo para aumentar el contraste de tejidos blandos y para evaluar las relaciones entre el tumor y los vasos adyacentes. Además, se asocia con una exposición a la radiación significativa y es bien conocido que los niños tienen una mayor sensibilidad a las radiaciones ionizantes [45].

La RM se ha reconocido como el método de imagen más útil [46, 47], incluso superior a la TAC porque tiene una mayor resolución de contraste y no utiliza la radiación ionizante [48].

Las principales limitaciones de la RM son la disponibilidad local en algunos países y, en comparación con la TAC, la necesidad de sedación en niños pequeños debido al tiempo necesario para la adquisición de las secuencias. La RM es la modalidad recomendada para investigar la extensión intraespinal de los tumores primarios paraespinales debido a la excelente visualización de la médula espinal, las raíces nerviosas y los espacios subaracnoideos.

Actualmente se ha llegado a un consenso sobre el uso de las diferentes técnicas o modalidades de imagen [49]:

- Estudio del tumor primario:
  1. Radiología simple:
 

Puede ser la primera prueba realizada en caso de un cuadro clínico osteoarticular, pero no proporciona información precisa acerca de la extensión tumoral.
  2. Ecografía:
 

Excelente para el diagnóstico [50], inocua, rápida y de bajo coste. Sirve incluso en caso de masas prenatales [51]. Ante la sospecha de un tumor pélvico o abdominal en un niño, la ecografía es de elección por su inocuidad [52] y disponibilidad.
  3. Tomografía Axial Computerizada (TAC o TC):
 

Tanto la TAC como la RM son modalidades de elección para el estudio de extensión y la estadificación [53], y para seguimiento del neuroblastoma. Pero la tomografía computerizada tiene como factor limitante el acúmulo de radiación ionizante y el riesgo que ello conlleva de desarrollar segundos tumores.
  4. Resonancia Magnética (RM):
 

Aunque la RM puede no ser necesaria para un diagnóstico inicial, es de gran utilidad en el seguimiento [46], ya que diferencia tumor residual o recidiva de fibrosis o cicatrices postquirúrgicas. No produce radiaciones ionizantes, por lo que se evita la exposición en el menor. También se ha probado con éxito su uso en combinación con  $^{123}\text{I}$ -mIBG para mejorar los resultados [54]. La limitación de la técnica es su coste, que puede precisar sedación y que no está disponible en todos los centros.
  
- Estudio de las metástasis en médula ósea y hueso: Las metástasis a distancia de neuroblastoma [55] suelen localizarse en médula ósea (70 %) o hueso (55 %)
  1. Tomografía Axial Computerizada (TAC o TC):
 

La TAC ha demostrado una baja sensibilidad para el diagnóstico de las metástasis óseas [56], en comparación con la gammagrafía con  $^{123}\text{I}$ -mIBG o la gammagrafía con  $^{99m}\text{Tc}$ -Difosfonatos, pero sí puede ser de ayuda para diferenciar una metástasis de médula ósea

con una de hueso cortical en caso de metástasis osteomedular que capta en el estudio con  $^{123}\text{I}$ -mIBG.

2. Resonancia Magnética (RM):

Ha demostrado gran sensibilidad [57, 58] aunque todavía no está definido su uso en el estudio de la infiltración de médula ósea. Su principal limitación es la baja especificidad.

3.  $^{123}\text{I}$ -mIBG:

De acuerdo con el INRGSS, la captación de la mIBG en el esqueleto es una condición para considerar que un paciente tiene un neuroblastoma estadio M, incluso en menores de 12 meses, aunque en estos últimos casos, SIOPEX [59] ha demostrado que esta captación debe ser confirmada por rayos-X o TAC para considerar que hay metástasis verdadera.

■ Estudio de las metástasis en otras localizaciones:

La afectación de ganglios linfáticos debe ser evaluada de forma precisa al diagnóstico ya que puede cambiar el estadio del paciente. Las metástasis hepáticas y subcutáneas, más frecuentemente observadas en recién nacidos (síndrome de Pepper, estadio 4S o MS) pueden ser evaluadas con ecografía, TAC o RM. En el caso de las metástasis hepáticas, pueden manifestarse como nódulos focales o infiltración difusa (que se observa principalmente en los recién nacidos y a veces no se ve en el TAC al aumentar la atenuación parenquimatosa de forma uniforme, pero sí produce hepatomegalia). Las metástasis pulmonares y pleurales, más comunes entre los pacientes con amplificación del oncogén N-Myc, son poco frecuentes, siendo su patrón en TAC inespecífico. Aunque la enfermedad pleural está asociada con las tasas de supervivencia reducida en pacientes con enfermedad metastásica, su efecto sobre el pronóstico en caso de derrame pleural o ascitis aislada en pacientes con enfermedad loco-regional no está claro, y no se consideran criterios de riesgo definidos por imagen. La metástasis en parénquima cerebral o meníngeas también son raras y se observan en las recaídas. Suelen verse como lesiones quísticas o hemorrágicas con calcificaciones.

Para mejorar tanto la localización de las lesiones como la medición de la cantidad de captación de  $^{123}\text{I}$ -mIBG, se han evaluado diferentes metodologías para combinar las imágenes de distintos tipos de estudios médicos, fusionándolas y correlando la información obtenida con las gammagrafías [60, 61, 62].

De este modo se puede mejorar la calidad visual para el diagnóstico, por ejemplo, añadiendo la información anatómica muy precisa que se obtiene con otras modalidades, puede ayudar a diferenciar si la captación de  $^{123}\text{I}$ -mIBG obedece a una captación fisiológica normal o si es patológica. La información obtenida con un TAC puede usarse para mejorar la cuantificación de la captación de un órgano o tejido mediante ciertos efectos físicos tales como la dispersión y atenuación de los fotones [63].

En los casos en que existe incertidumbre en cuanto al sitio exacto de captación de radiofármaco  $^{123}\text{I}$ -mIBG, puede ser muy útil la realización de una Tomografía por Emisión de Fotón Único (SPECT) [64]. El abdomen es el área donde se produce esta incertidumbre con más frecuencia: cerca del hígado o vejiga, aunque también se puede usar en otras áreas del cuerpo para identificar claramente el sitio exacto de la captación.

Recientes estudios sugieren que F-18-Fluorodesoxiglucosa (FDG) / Tomografía por Emisión de Positrones (PET) es más sensible y específico para detectar las lesiones del neuroblastoma que la combinación de  $^{123}\text{I}$ -mIBG con SPECT [65]. El papel de la F-18-FDG/ PET [65, 66] está bajo investigación. La exposición a la radiación asociada y su coste más elevado, en comparación con la mIBG, puede explicar el uso hasta ahora limitado de esta técnica. Otra limitación es la alta absorción fisiológica de FDG en el cerebro, que puede ocultar metástasis a ese nivel.

# Capítulo 3

## Gammagrafías con $^{123}\text{I}$ -mIBG

### 3.1. Introducción

LA  $I$ -mIBG es un análogo estructural de la guanetidina y la noradrenalina, que tiene una gran afinidad con la médula suprarrenal y el tejido nervioso adrenérgico. Tiene una estructura muy parecida a la de un neurotransmisor, la norepinefrina, y a la de un inhibidor ganglionar, la guanitidina.

Una vez yodado con el isótopo  $^{131}\text{I}$  o  $^{123}\text{I}$ , permite la obtención de imágenes de los tumores derivados del neuroectodermo, incluyendo neuroblastomas y feocromocitomas [67], aunque otros tumores, como los paragangliomas, carcinomas medulares de tiroides, carcinoides, los tumores de células de Merkel de la piel, y las metástasis de estos tumores, también han mostrado captación de  $^{123}\text{I}$ -mIBG [68].

La aplicación de la gammagrafía con mIBG fue descrita ya en los años 80 [69, 70], por lo que lleva más de 20 años en uso. Su utilidad ha dejado de ser exclusivamente complementaria del resto de técnicas de imagen, para contribuir a la estadificación en las fases iniciales del diagnóstico y la valoración de la respuesta en los sucesivos controles [71, 72].

Se le atribuye una especificidad del 95 % y una sensibilidad de un 87-90 % para detectar neuroblastomas primarios y secundarios. La sensibilidad para detectar-identificar puntos o sitios individuales de enfermedad es de alrededor del 80 % y la sensibilidad en términos de estadificación es del 90-95 % [73].



En los neuroblastomas diferenciados, como ganglioneuromas, es en los que presentan una tasa más alta de falsos negativos [74]. En general, el valor predictivo positivo es del 98 % y el valor predictivo negativo es del 70 % en cuanto al diagnóstico del tumor primario [75].

La gammagrafía con  $^{123}\text{I}$ -mIBG aumenta la precisión diagnóstica [73], una vez realizados los habituales procedimientos diagnósticos de imagen como la ecografía, la TAC o RM, que aportan una información anatómica superior, con detalles como los límites del tumor o su proximidad o invasión de órganos vecinos, muy necesarios para el planteamiento de la cirugía y para valorar la respuesta tras tratamiento quimioterápico o radioterápico.

También la mIBG juega un papel muy importante en aquellos casos en los que la biopsia no es practicable o el resultado es no concluyente, ya que proporciona una imagen funcional, no sólo del tumor sino también de la posible existencia de metástasis o tumor residual tras cirugía, además de valorar la respuesta tras tratamiento.

La alta afinidad del tumor también permite el uso terapéutico [76, 77] del compuesto marcado con  $^{131}\text{I}$ , tanto como terapia inicial [78] como formando parte del régimen de acondicionamiento, seguido de rescate con progenitores hematopoyéticos.

Algunos autores han utilizado dosis progresivamente mayores, bien de la mIBG sola o bien combinada con topotecán o cisplatino para el tratamiento de recaídas o de pacientes con tumores resistentes a la quimioterapia de inducción estándar [79, 80] y también como terapia inicial.

El valor respectivo de la gammagrafía con  $^{123}\text{I}$ -mIBG [81] y gammagrafía ósea con  $^{99m}\text{Tc}$ -Difosfonatos en pacientes con neuroblastoma fue muy controvertido en el pasado. Pero actualmente, el INRC [35, 37] (International Neuroblastoma Response Criteria) recomienda la utilización de la mIBG como procedimiento diagnóstico del tumor primario y valoración de la extensión de la enfermedad y afectación ósea.

Está claro que ni la gammagrafía con  $^{123}\text{I}$ -mIBG ni la gammagrafía ósea con  $^{99m}\text{Tc}$ -Difosfonatos solas detectan todas las lesiones. Por lo tanto, la evaluación inicial debe incluir ambas exploraciones. En cuanto a la evaluación de la respuesta, la mIBG parece ser superior, tanto en el tumor primario como en las metástasis, ya que en la gammagrafía ósea se descubren con frecuencia captaciones anormales inespecíficas, sin captación de mIBG correspondiente.

Sin embargo, la gammagrafía con  $^{99m}\text{Tc}$ -Difosfonatos tiene su papel en los casos en que el tumor primario no es mIBG ávido o si la cirugía ha sido previa a la realización de la mIBG. Su sensibilidad es del 70-78 % y su especificidad del 1 % para la detección de metástasis óseas [37, 49]. Su limitación es la gran captación fisiológica de las metáfisis en crecimiento de los niños, que puede ser malinterpretada como metástasis u ocultarlas.

En ciertas circunstancias, puede ser de ayuda utilizar otros marcadores en relación con mIBG. En caso de dificultades para diferenciar entre la captación tumoral de mIBG y retención fisiológica del radiofármaco en la pelvis renal se puede utilizar, bien la furosemida para lavar la actividad de la pelvis renal o realizar una gammagrafía con  $^{99m}\text{Tc}$ -DMSA/MAG3/DTPA para identificar el riñón. No es necesaria la sonda vesical salvo en casos particulares. Sin embargo, incluso en el neuroblastoma pélvico, la actividad de la vejiga es rara vez un problema. Se debe estimular que el niño (sobre todo si coopera) orine antes de adquirir la imagen.

Si bien por un lado  $^{123}\text{I}$ -mIBG es un agente ideal para marcar el tumor debido a su alta especificidad, por otro lado la limitación espacial, la sensibilidad limitada en lesiones pequeñas junto con el largo tiempo de obtención de la gammagrafía, desde que se prepara al paciente hasta que se obtiene el resultado, hace que sea imprescindible aunque no suficiente [82].

En los casos en que existe incertidumbre en cuanto al sitio exacto de captación del radiofármaco  $^{123}\text{I}$ -mIBG, puede ser útil la realización/adquisición de un SPECT (tomografía por emisión de fotón único). El abdomen es el área donde con más frecuencia se produce esta incertidumbre: las lesiones en o cerca del hígado, así como cerca de la vejiga o cualquier otra área de captación fisiológica intensa son indicaciones de la conveniencia de hacer imágenes SPECT. La viabilidad del SPECT [83] depende del niño y del equipo disponible (de cámara múltiple).

Según algunos autores [84], en estos casos de neuroblastoma que no captan mIBG, la gammagrafía de emisión de positrones (PET-TAC) podría tener su indicación, ya que describe mejor la localización y el número de lesiones, permitiendo la mejor representación de la captación focal pequeña de difícil visualización, especialmente si se encuentra en zonas cercanas a órganos de intensa captación fisiológica como el hígado y la vejiga.

Las herramientas de postprocesado también habilitan la fusión de SPECT e imágenes de TAC con las gammagrafías, mejorando la localización anatómica

[49]. Otros autores [85] no creen que aporte información adicional de interés salvo en contados casos, en parte por la dificultad de realización en niños.

El papel de la tomografía de emisión de positrones con  $^{18}\text{F}$ -Fluorodesoxiglucosa (PET-18F-FDG) [66, 65] está bajo investigación. La exposición a la radiación asociada y su coste más elevado, en comparación con la mIBG, puede explicar el uso hasta ahora limitado de esta técnica. Otra limitación es la alta absorción fisiológica de FDG en el cerebro, que puede ocultar metástasis a ese nivel.

## 3.2. Adquisición de la imagen con $^{123}\text{I}$ -mIBG

### 3.2.1. Sobre el iobengano $^{123}\text{I}$

El iobengano ( $^{123}\text{I}$ ) es una aralquilguanidina radioyodada. Su estructura contiene el grupo guanidina de la guanetidina unido a un grupo bencilo en el que se ha introducido yodo. Al igual que la guanetidina, las aralquilguanidinas son agentes bloqueantes de las neuronas adrenérgicas.

Debido a la similitud funcional entre las neuronas adrenérgicas y las células cromafines de la médula suprarrenal, el iobengano se localiza preferentemente en la médula de las glándulas suprarrenales.

De las diferentes aralquilguanidinas, el iobengano es la sustancia preferida en las técnicas de imagen debido a su menor captación hepática y mayor estabilidad in vivo, lo que provoca menor captación tiroidea del yoduro liberado. Penetra en el tejido adrenomedular por dos vías: una es específica, el mecanismo de captación de aminas tipo-1, ATP-asa y Na-dependiente, de baja capacidad y alta afinidad; el segundo mecanismo es difusional, inespecífico y no consume energía. La mIBG no se une a receptores postsinápticos ni es degradada por enzimas que catabolizan las catecolaminas.

El mecanismo de captación puede inhibirse por la captación de inhibidores tales como la cocaína o la desmetilimipramina. Después de la captación, un mecanismo activo transfiere al menos una fracción del iobengano intracelular a los gránulos de almacenamiento de las células.

El patrón de distribución del iobengano ( $^{123}\text{I}$ ) incluye captación inicial rápida en el hígado (33 % de la dosis administrada) y mucho menor en los pulmones (3 %), miocardio (0,8 %), bazo (0,6 %) y en las glándulas salivales

(0,4 %) [76]. La captación del iobengano ( $^{123}\text{I}$ ) en las glándulas suprarrenales normales (médula suprarrenal) permite visualizarlas, y en caso de hiperplasia, la captación estará aumentada.

El iobengano es principalmente excretado de forma inalterada por los riñones. Del 70 al 90 % de la dosis administrada se recupera en la orina en 4 días, la mitad en el primer día. Los siguientes productos de descomposición metabólica se han recuperado en la orina: yoduro ( $^{123}\text{I}$ ), ácido meta-yodohipúrico ( $^{123}\text{I}$ ), hidroxí-yodobencilguanidina ( $^{123}\text{I}$ ) y ácido meta-yodobenzoico ( $^{123}\text{I}$ ). Estas sustancias representan aproximadamente entre el 5 y el 15 % de la dosis administrada. Una pequeña fracción, químicamente no caracterizada, se excreta por vía intestinal.

Es por tanto que la cantidad de orina excretada puede influir mucho en la variabilidad observada en el número total de cuentas detectadas en las imágenes sucesivas del mismo paciente, puesto que la cantidad de radiofármaco que sigue en el cuerpo del paciente en el momento de adquirir la gammagrafía puede ser variable.

Numerosos fármacos pueden interferir en el estudio ya sea inhibiendo el mecanismo de captación, su transporte o el almacenaje en los gránulos [72, 86].

La captación tiroidea debe ser bloqueada mediante la administración de solución yodo-yodurada, con una posología que depende del peso del paciente, administrándose desde 24 horas antes de la inyección del trazador hasta 24 horas después.

### 3.2.2. Radiofármaco $^{123}\text{I}$ -mIBG

$^{123}\text{I}$ -mIBG es el radiofármaco de elección en niños ya que con él se obtienen imágenes de alta calidad. La energía de emisión gamma de 159 keV para  $^{123}\text{I}$  es más adecuada para la imagen que la de 360 keV para  $^{131}\text{I}$ . Estas diferencias en términos de la carga de radiación permite inyectar mayor actividad (dosis) con  $^{123}\text{I}$  que con  $^{131}\text{I}$ . Además, los resultados de la gammagrafía están disponibles más rápidamente [87].

Las dosis administradas deben pautarse según el peso corporal [88], con administración intravenosa de 3,7 MBq/kg (100  $\mu\text{Ci}/\text{kg}$ ) de peso de  $^{123}\text{I}$ -mIBG, con una dosis mínima de  $^{123}\text{I}$ -mIBG en 80 Mbq y máxima de 400 MBq.

La carga de radiación depende de la actividad administrada y la edad del paciente, así en un niño de 5 años que recibe 5.18MBq/kg de  $^{123}\text{I}$ -mIBG, su carga de radiación será de 3,7mSV [70].

La administración debe ser lenta (por lo menos 5 minutos) en una vena periférica y con un lavado con solución salina. Los efectos adversos potenciales de  $^{123}\text{I}$ -mIBG (vómitos, taquicardia, palidez, dolor abdominal) que no están relacionados con alergias son muy raros en el caso de la inyección lenta.

### 3.2.3. Adquisición

Las imágenes deben adquirirse entre 20-24 horas post-inyección del trazador, efectuando estudio gammagráfico de cuerpo entero o fragmentado. Ciertas imágenes adquiridas más tardíamente - nunca después de las 48h - pueden ser útiles en los casos dudosos. El SPECT puede ser útil en caso de existir dudas en cuanto a la presencia de un foco sospechoso o su localización.

El paciente debe ser colocado en posición decúbito supino. Se coloca delante de una gamma cámara de doble detector rectangular. Se utiliza un colimador de orificios paralelos de baja energía y alta resolución, con la ventana energética centrada en 159 keV, que es la principal energía emitida.

Se realiza un barrido continuo del cuerpo del paciente. Hay varias modalidades de adquisición:

- En la modalidad estática, hasta que se cumple cierto tiempo de exposición (por tiempo o por número de fotones detectados).
- En la modalidad barrido, hasta que se recorre todo el cuerpo.

## 3.3. Guía cualitativa de diagnóstico

### 3.3.1. Captación fisiológica de mIBG

El Grupo de Expertos del Neuroblastoma de SIOPEN recomienda la aplicación de mIBG al diagnóstico para valoración del tumor primario, afectación ósea asintomática y nodal en los pacientes con neuroblastoma [37, 89], así como para la valoración de la respuesta al tratamiento.

La  $^{123}\text{I}$ -mIBG se concentra en las vesículas neurosecretoras de las terminaciones presinápticas del sistema nervioso simpático según dos mecanismos:

- Una vía específica de los tumores de cresta neuronal, siendo un mecanismo de captación de aminas tipo-1, ATP-asa y Na-dependiente, de baja capacidad y alta afinidad.
- Un mecanismo difusional, inespecífico y que no consume energía.

Una vez introducida en el citoplasma celular, permanece almacenada y se elimina por la orina sin alteraciones estructurales. La mIBG no se une a receptores postsinápticos ni es degradada por enzimas que catabolizan las catecolaminas.

Los canales del calcio pueden ser activados por la adrenalina, acetilcolina y nifedipino, el bloqueo de la liberación de la mIBG puede aumentar su retención; de este modo se mejora la visualización de las lesiones, o se incrementa la irradiación de tumores en los casos de administración terapéutica de  $^{123}\text{I}$ -mIBG.

Se concentra en los gránulos neurosecretores de los tejidos derivados de la cresta neural, independientemente de su origen maligno o no. Presenta una distribución típica en todo el organismo, debido a la gran extensión del sistema simpático y a la ruta metabólica de eliminación fisiológica [90].

Se acumula normalmente en glándulas salivares, pulmón, miocardio (particularmente alta en los lactantes, en el resto se equilibra con la captación hepática), hígado, intestino, bazo y glándulas adrenales normales. Los músculos esqueléticos, la mucosa nasal, el tracto urinario y la vesícula biliar también pueden mostrar una acumulación del marcador de intensidad variable.

Con  $^{123}\text{I}$ -mIBG pueden ocasionalmente visualizarse, en las primeras imágenes, asas de intestino delgado, pero su actividad disminuye a las 24 horas, predominando en colon. La captación de mIBG por los órganos de diversos sistemas refleja una inervación adrenérgica rica o excreción de catecolaminas (o ambos). El yodo libre causa captación tiroidea (que puede ser bloqueada con la administración previa de yodo estable o perclorato).

Tras su administración endovenosa la mayor parte de la actividad se elimina por vía urinaria (70-90 % en 96 horas; 60 % en el primer día), en su mayor parte en forma nativa; lo que origina, en algunos casos, actividad en cavidades renales y sistemática en vejiga urinaria. Una pequeña fracción se excreta por vía intestinal.

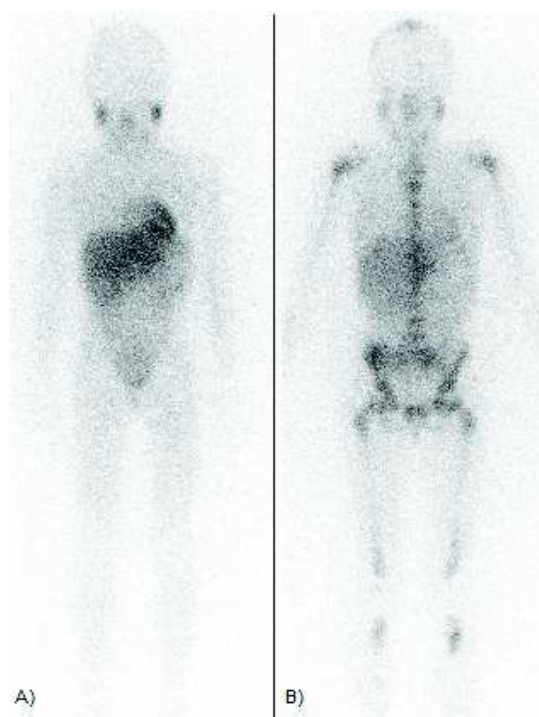


Figura 3.1: En A), vista anterior de una gammagrafía que no presenta captación patológica. En B), la captación específica del neuroblastoma está presente en los huesos, que se hacen claramente visibles debido a la presencia de la enfermedad.

No debe existir captación esquelética. Las extremidades muestran sólo una ligera actividad muscular y en estos casos el hueso puede aparecer como una zona de fotones deficiente. La biodistribución normal de  $^{123}\text{I}$ -mIBG, descrita en este apartado, ocurre en las personas que no sufren de neuroblastoma y se le denomina captación fisiológica. Este tipo de captación presenta un patrón visual característico en las gammagrafías cuando la persona no presenta la enfermedad al que denominamos patrón fisiológico o patrón normal, que puede observarse en la Figura 3.1, A).

### 3.3.2. El patrón de captación patológica

La biodistribución cambia en los pacientes que presentan enfermedad. Se observa captación específica en los tejidos blandos donde se encuentra el tumor primario y también en las zonas de metástasis como los ganglios linfáticos, hígado, hueso y médula ósea [91]. Esta otra biodistribución en presencia

de neuroblastoma produce un patrón visual distinto en las gammagrafías al que denominamos patrón patológico.

La intensidad de la captación de  $^{123}\text{I}$ -mIBG puede ser similar en los tumores benignos y malignos. Del mismo modo, la maduración del neuroblastoma puede ocurrir sin cambio en la intensidad de la captación.

La captación de  $^{123}\text{I}$ -mIBG en el esqueleto puede observarse, ya sea como áreas focales de aumento de la captación o como una captación difusa. El aumento de la captación del marcador se relaciona tanto con metástasis ósea como con infiltración de médula ósea o con ambas. El patrón de captación patológica puede observarse en la Figura 3.1, B).

Las glándulas suprarrenales normales son visibles regularmente con  $^{123}\text{I}$ -mIBG, pero sólo en una pequeña proporción de los casos, de forma tardía (48-72 h), si el trazador es  $^{131}\text{I}$ -mIBG. Una captación suprarrenal anómala se traduce como un depósito incrementado con disposición asimétrica, es decir, donde una capta más que la otra; la falta de referencias anatómicas para su localización puede solventarse con inyección sucesiva de pequeñas dosis de radiofármacos renales ( $^{99m}\text{Tc}$ -MAG3-DTPA;  $^{99m}\text{Tc}$ .DMSA) o con tropismo óseo.

Áreas anormales de captación de localización extra-adrenal pueden ser más difícilmente interpretables y precisar de estudios de correlación radiológica.

La valoración de la infiltración hepática mediante la mIBG puede ser difícil, debido a que la biodistribución y eliminación del radiotrazador se realiza en parte por esta vía. En caso de afectación, se puede observar un aumento de las dimensiones hepáticas y una heterogeneidad y aumento de intensidad de la captación, que tiene especial valor en los estadios 4S.

La sensibilidad de la detección de feocromocitomas, neuroblastomas y paragangliomas es de alrededor de un 86 % con una especificidad de casi el 100 % utilizando  $^{123}\text{I}$ -mIBG. Es por ello que se le considera el trazador de elección [92].

### 3.3.3. Interacciones y falsos negativos

Numerosos fármacos [93] y alimentos pueden interferir en el estudio con  $^{123}\text{I}$ -mIBG, ya sea inhibiendo el mecanismo de captación, depósito, transporte o el almacenaje en las vesículas neurosecretoras, y que es necesario evitar



previo a la realización de la gammagrafía [94]. Es importante la revisión de los fármacos prescritos para suspenderlos antes de hacer la prueba, teniendo en cuenta la posibilidad de medicamentos de dispensación sin receta.

Los fármacos deben ser interrumpidos al menos un tiempo equivalente a cuatro periodos de vida media biológica, si bien muchos de ellos no son habituales en niños.

Entre los alimentos que pueden interferir, se encuentran la vainilla y el plátano, por lo que se deben evitar en los días previos.

Existen además ciertas situaciones en las que una o varias lesiones pueden pasar desapercibidas:

1. Razones físicas relacionadas con la limitada resolución espacial que impedirá la detección de lesiones muy pequeñas [85].
2. Razones anatómicas [95], con lesiones localizadas cerca de una masa voluminosa del tumor primario o metastásico, o cerca de tejido blando con una alta captación fisiológica (miocardio, glándulas tiroideas y salivales, hígado, riñón, vejiga y colon).
3. Ausencia o baja captación del tumor o tumores relacionados con razones fisiopatológicas derivadas de la heterogeneidad de los tumores, la necrosis isquémica de la masa tumoral, la falta de gránulos, la pérdida de la capacidad del tumor para captar la sustancia inyectada, la inhibición farmacéutica o alguna otra razón desconocida [73].

## 3.4. Métodos semicuantitativos de puntuación

### 3.4.1. Algunos precedentes

Inicialmente, la valoración de las metástasis óseas en las gammagrafías de mIBG fue cualitativa, es decir, positividad o no de captación que sugiera metástasis óseas, pero existen algunos grupos que han demostrado la utilidad de diferentes métodos semicuantitativos [96, 97, 98, 99, 100, 101].

Varios estudios retrospectivos han concluido que las gammagrafías de mIBG tienen valor para pronosticar al paciente con neuroblastoma de alto riesgo [102, 103].

El uso de un método de puntuación semicuantitativo en la interpretación de las gammagrafías mIBG, al ser un método más objetivo para la medición de la respuesta al tratamiento, también parece incrementar la concordancia interobservador, permitiéndonos comparar nuestros resultados con otros centros dentro de estudios cooperativos internacionales, perfilándose como una forma esencial de estratificación de los pacientes para adaptar el manejo de los mismos y conseguir así una mayor supervivencia.

Todos los procedimientos semicuantitativos usados para valorar los depósitos de mIBG se han basado en otorgarles una puntuación según la extensión y en algunos casos también la intensidad de la captación en el tumor primario y en los diferentes sectores óseos corporales.

En [104], propusieron un método en el que se divide el cuerpo en nueve segmentos y se puntúa cada metástasis en hueso entre 0 y 3 según su extensión. Se obtiene la puntuación absoluta al sumar la puntuación de cada región y una puntuación relativa al dividir la absoluta (al diagnóstico, a mitad y tras finalizar la quimioterapia de inducción) por la puntuación al diagnóstico. Se estudiaron 27 pacientes con neuroblastoma metastático, concluyendo que la puntuación a mitad de la inducción es un buen predictor de respuesta al final de la inducción.

En [105], utilizaron una versión modificada de este método de puntuación en 86 pacientes mayores de 1 año con neuroblastoma metastático tratados homogéneamente. La mIBG se realizó al diagnóstico y tras la inducción, no diferenciaron entre una captación única, múltiple o difusa, simplemente puntuaron los diferentes segmentos del cuerpo como positivos o negativos. El riesgo de no conseguir una remisión completa tras la inducción era mayor en aquellos pacientes que tenían una puntuación mayor de 4 al diagnóstico. Un análisis multivariante incluyendo el resto de los factores pronósticos conocidos reveló que el método de puntuación de mIBG era el causante ( $p < 0,001$ ). No diferenciaron entre captación única o múltiple/difusa en cada segmento

En [71] estudiaron 30 pacientes mayores de 1 año con neuroblastoma estadio 4. Había una tendencia a tener peor pronóstico en los pacientes mayores de 1 año con puntuaciones al diagnóstico superiores a 10 ( $p = 0,08$ ) o mIBG alterada tras la inducción ( $p = 0,09$ ). Sin embargo, hubo mucha discordancia entre los resultados de la mIBG y el  $^{99m}Tc$ .

En [106], se estudió mIBG al diagnóstico, tras 2 y 4 ciclos de quimioterapia y al finalizar la inducción en 75 pacientes con neuroblastoma estadio 4 utilizando el método de puntuación en [104], añadiendo las partes blandas.

Concluyó que la probabilidad de tener una respuesta completa o una buena respuesta parcial era mayor si la puntuación relativa era  $\leq 0,5$  o  $\leq 0,24$  tras 2 y 4 ciclos respectivamente, siendo la supervivencia libre de eventos también mayor ( $p = 0,053$  y  $p = 0,045$ ).

En [107], se investigó la respuesta a la quimioterapia de inducción, evaluada mediante estudios de mIBG a la que se aplicó un método de puntuación semicuantitativo. La supervivencia libre de eventos a los 4 años era menor en los casos que tenían captación osteomedular al diagnóstico y en aquellos con una puntuación  $\geq 3$  tras la inducción.

Aplicando un procedimiento parecido en [77] estudió 29 niños con neuroblastoma de alto riesgo, identificando un subgrupo de pacientes de ultra alto riesgo en base a la persistencia de una puntuación  $\geq 3$  tras la quimioterapia de inducción, ya que presentaba periodos libres de enfermedad más cortos.

Se aplicaron dos métodos de puntuación en [108] a las gammagrafías realizadas a 57 pacientes que iban a recibir mIBG terapéutica tras recaída de neuroblastoma. Uno de los métodos de puntuación dividía el cuerpo en 9 segmentos que evaluaban la existencia de lesiones osteomedulares, y además añadía un décimo segmento que evaluaba la afectación de partes blandas. El otro sistema dividía el cuerpo en 7 segmentos y no recogía la afectación de partes blandas. El primer método tuvo mayor concordancia interobservadores, realizando una puntuación relativa (tras tratamiento de inducción dividido por la puntuación al diagnóstico), encontrando una correlación significativa con la respuesta tumoral.

Se concluyó que la aplicación de un método de puntuación semicuantitativo de mIBG es un método de mayor valor (en comparación al método cualitativo) para evaluar la respuesta en pacientes con neuroblastoma en recaída.

Las puntuaciones obtenidas por los pacientes con los métodos semicuantitativos presentan buena correlación con el resultado que en éstos tienen los tratamientos, por lo que siempre se recomienda usar un método de puntuación validado para evaluar la evolución de la enfermedad y la eficacia de los tratamientos [49].

A pesar de existir muchos grupos que han demostrado cierta utilidad de los diferentes métodos semicuantitativos, ninguno de los numerosos métodos utilizados han demostrado tener mayor correlación con el pronóstico del paciente que los demás.

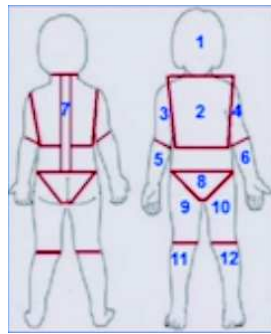


Figura 3.2: División anatómica del método de puntuación semicuantitativo SIOPEN [109, 110]: Cráneo, tórax, húmero derecho, húmero izquierdo, radio derecho, radio izquierdo, columna, pelvis, fémur derecho, fémur izquierdo, tibia derecha y tibia izquierda.

### 3.4.2. Método de puntuación propuesto por SIOPEN

En el año 2008, en la reunión *Advances in Neuroblastoma Research (ANR)*, el subcomité de Físicos y Medicina Nuclear del grupo *International Society of Paediatric Oncology Europe Neuroblastoma Group (SIOPEN)* presentó los resultados preliminares de la revisión de 357 pacientes a los que se aplicó un método de puntuación retrospectivamente a las gammagrafías mIBG realizadas al diagnóstico y tras la quimioterapia de inducción.

Se llegó a la conclusión de que se trataba de un método sencillo, reproducible y con poca variabilidad interobservadores. Se consideró, por tanto, idóneo para determinar el valor pronóstico del neuroblastoma de alto riesgo. Este método de puntuación es el recomendado para ser el estándar a seguir para la adquisición y la evaluación del diagnóstico en los estudios de mIBG pediátricos en toda Europa. Se relacionó la existencia de 3 o menos captaciones óseas al diagnóstico, y una puntuación inferior a 3 tras la quimioterapia de inducción, con una mayor tasa de supervivencia.

En este método de puntuación, el cuerpo del paciente debe ser dividido en 12 regiones anatómicas como puede apreciarse en la Figura 3.2:

1. cráneo
2. tórax
3. húmero derecho

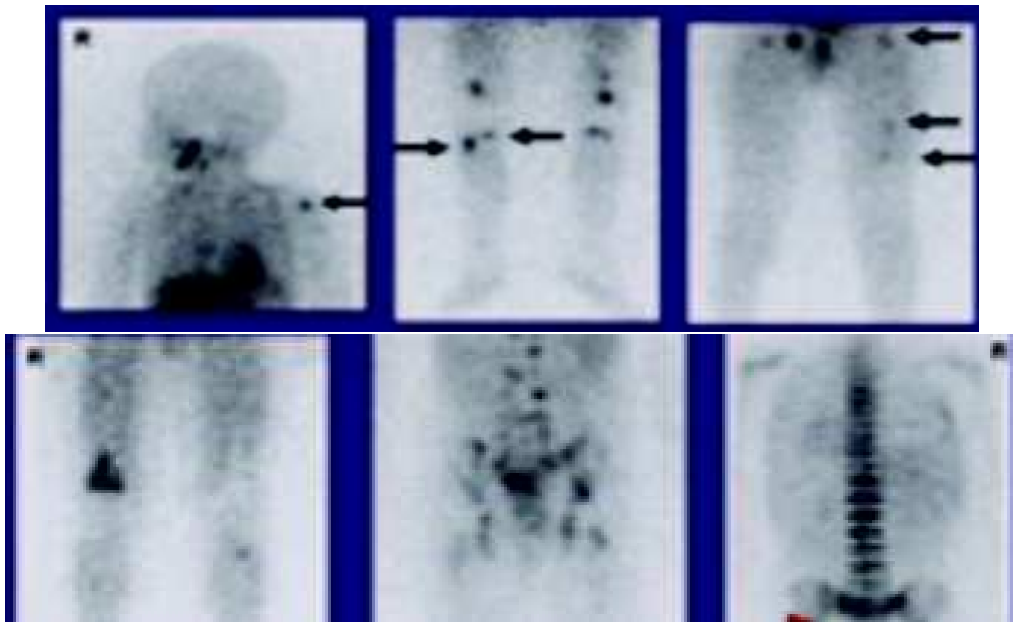


Figura 3.3: Ejemplo de focos de captación para el método de puntuación SIOPEN. Arriba, de izquierda a derecha, 1 foco en el sector 4, 2 focos en el sector 11 y 3 focos en el sector 10. Abajo, de izquierda a derecha, puntuación de 4 por captación difusa menor del 50 % en sector 9, puntuación de 5 por captación difusa mayor del 50 % y, finalmente, puntuación 6 por captación difusa superior al 90 %.

4. húmero izquierdo
5. radio derecho
6. radio izquierdo
7. columna
8. pelvis
9. fémur derecho
10. fémur izquierdo
11. tibia derecha
12. tibia izquierda

En cada segmento, la puntuación individual se asigna atendiendo por un lado al número de metástasis óseas o focos de captación. La puntuación por focos de captación tiene un máximo de 72 puntos y se realiza sumando la puntuación obtenida en cada segmento:

- 0 - No hay focos anormales.
- 1 - 1 foco.
- 2 - 2 focos.
- 3 - 3 focos.
- 4 - 4 o más focos o afectación difusa que ocupa menos del 50 % del segmento.
- 5 - afectación difusa que ocupa más del 50 % del segmento.
- 6 - afectación difusa que ocupa más del 95 % del segmento.

Se debe realizar primero en la prueba  $^{123}\text{I}$ -mIBG pre tratamiento con quimioterapia y después en otra prueba posterior al tratamiento. El método ha mostrado que según la puntuación obtenida [109, 110]:

- La probabilidad de que el tratamiento sea efectivo es más alta cuanto menor es la puntuación obtenida en la prueba pre tratamiento.
- La supervivencia del paciente a la enfermedad es significativamente más probable cuanto menor sea la puntuación obtenida en la prueba pre tratamiento.
- La supervivencia del paciente a la enfermedad es significativamente más probable cuando la puntuación obtenida en la prueba post tratamiento es cero.

Este método no solo aporta información de la eficacia que la terapia tiene en el paciente, sino que parece ser un importante factor pronóstico al anticipar la respuesta que tendrá el paciente a la quimioterapia de inducción convencional. Esto puede ayudar al facultativo a estratificar mejor a sus pacientes y así aplicar otras terapias cuando se observa que el resultado no será el adecuado.



## Parte II

# Medición cuantitativa de $^{123}\text{I}$ -mIBG





## Capítulo 4

# Propuesta de medición cuantitativa de $^{123}\text{I}$ -mIBG

### 4.1. Introducción

HASTA la actualidad, en las guías radiológicas [111] el principal criterio de interpretación de las imágenes  $^{123}\text{I}$ -mIBG para neuroblastoma está definido en términos de las diferencias visuales entre el patrón patológico y el patrón fisiológico o normal. Los facultativos de medicina nuclear realizan su diagnóstico inspeccionando visualmente las imágenes en búsqueda de captación anormal de  $^{123}\text{I}$ -mIBG. Se considera sospechoso de ser patológico la observación de picos de intensidad en zonas de la anatomía del paciente en las que normalmente no debería existir tejido que acumule  $^{123}\text{I}$ -mIBG y, por tanto, tales picos no deberían observarse.

Este procedimiento funciona muy bien en los casos claros de captación positiva (enfermedad) o, en el extremo opuesto, en los casos de claro negativo. En estos casos hay buena concordancia entre los diagnósticos de médicos distintos. A modo de ejemplo, en la Figura 4.1 se muestra una serie de gammagrafías del conjunto de test. Escogemos a este paciente por ser el más claro ejemplo del que disponemos de la evolución de la enfermedad.

Por el contrario, en los casos dudosos, especialmente en lesiones pequeñas o en zonas de poco contraste o por la difuminación de los bordes de la lesión, una inspección visual atendiendo a la intensidad puede no revelar un claro incremento de captación o la definitiva desaparición de una zona de captación.

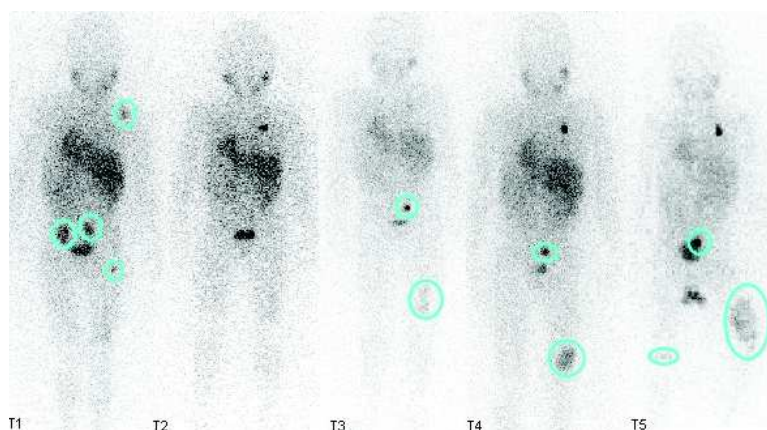


Figura 4.1: Serie de cinco vistas posteriores de las imágenes  $^{123}\text{I}$ -mIBG del paciente P4  $I_{P4T1}$  a  $I_{P4T5}$ . Los tumores y metástasis son los focos intensos resaltados con círculos.

En los casos dudosos, las interpretaciones del incremento o decremento de intensidad son más subjetivas y se basan más en la experiencia del facultativo, y por tanto, la concordancia entre observadores disminuye [89]. A modo de ejemplo, en la Figura 4.2 se muestran unas gammagrafías donde la captación no es tan evidente.

Aunque a la hora de realizar la gammagrafía se siguen las directrices que intentan homogeneizar el proceso de preparación del paciente y de adquisición de la imagen, existen problemas intrínsecos a esta modalidad de imagen médica que degradan su calidad y que son difícilmente evitables. Las imágenes adquiridas, especialmente en niños pequeños, presentan pobre resolución, contornos mal definidos, bajo contraste y variaciones en la intensidad entre pruebas sucesivas, lo que dificulta la identificación de los focos de captación de  $^{123}\text{I}$ -mIBG.

Todo esto es debido a factores relacionados, por un lado, con la propia naturaleza de la descomposición de los isótopos de  $^{123}\text{I}$ -mIBG, como es el ruido de Poisson [112, 113]. Por otro lado, también influye el posible movimiento del paciente durante la adquisición. Finalmente, la propia distribución del isótopo por el organismo sufre cambios que dependen de la actividad fisiológica del individuo, como por ejemplo, por las cantidades de ingesta de agua y de orina excretada e incluso de otros tratamientos administrados al paciente en el momento de hacer la gammagrafía [114].

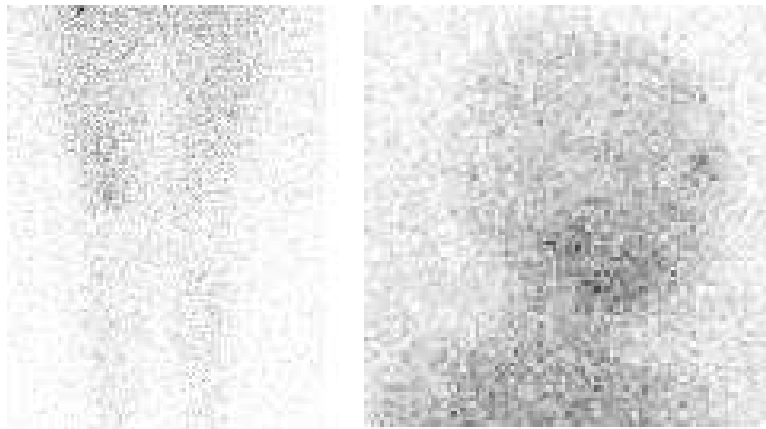


Figura 4.2: Ejemplo de gammagrafías donde la captación no es tan intensa y la interpretación puede ser dependiente del observador al no resultar tan evidente.

El hecho es que las imágenes obtenidas con  $^{123}\text{I}$ -mIBG tienen una resolución inherentemente pobre debido, en resumen, a diversos factores técnicos [112, 114, 113], tales como:

- Ruido.
- Cantidad de ingesta de agua.
- Calibración de la cámara.
- Tratamiento del paciente.
- Movimientos del paciente.

Para mitigar estos factores, en el día a día los facultativos de medicina nuclear pueden tratar de mejorar la definición de la imagen tratando de incrementar el número de cuentas de fotones gamma. Esto puede conseguirse incrementando el tiempo de exposición de los pacientes a la gamma cámara o incrementando la dosis de radiofármaco.

Incrementar el tiempo de exposición aumenta el riesgo de movimiento del paciente, sobre todo en niños, y disminuye la productividad del equipo de adquisición de imágenes. Incrementar la dosis de radiofármaco puede conducir a serios problemas de salud del paciente. Por tanto, son necesarias técnicas que nos permitan medir mejor en esos casos dudosos sin necesidad de incrementar el número de cuentas.

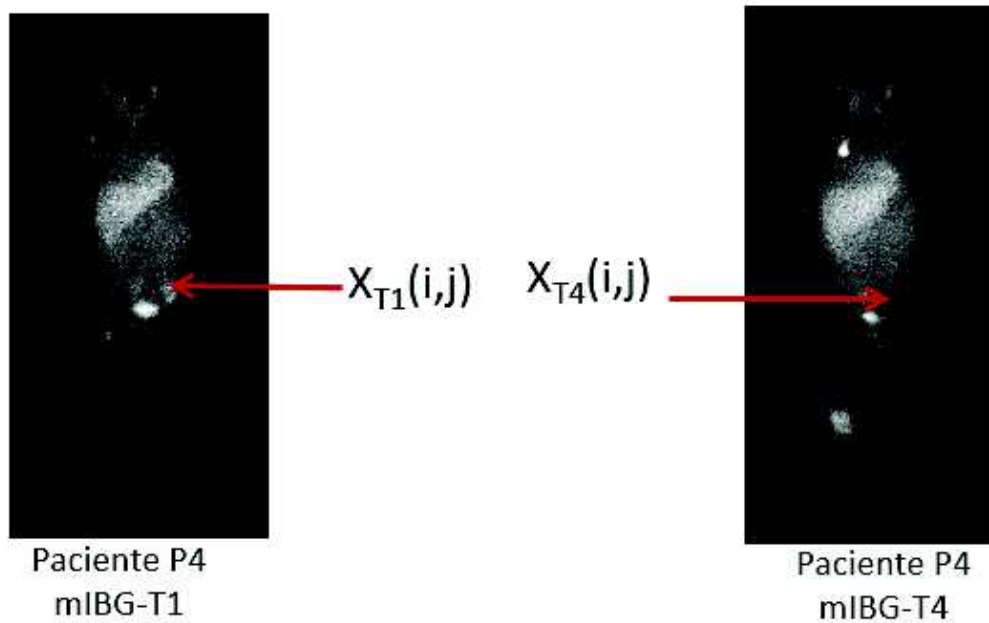


Figura 4.3: Imágenes  $^{123}\text{I}$ -mIBG  $I_{P_4T_1}$  y  $I_{P_4T_4}$  del paciente P4 tomadas en dos tiempos distintos  $T_1$  y  $T_4$ . El mismo punto  $X_{ij}$  del paciente presenta distinto nivel de captación que es necesario comparar, pero no se puede hacer sin una referencia y una escala de medición objetiva. El número de cuentas absoluto no es comparable, puesto que debido a la variabilidad inherente al proceso de adquisición de la imagen (mIBG excretada, calibración de gammacámara, etc), el mismo valor absoluto en un punto sin captación en  $I_{P_4T_4}$  puede corresponder a un área con captación en  $I_{P_4T_1}$ .

En [83], se concluyó que para mejorar la detección con  $^{123}\text{I}$ -mIBG, una opción era obtener una imagen dual combinando la imagen de la gammagrafía con la imagen del SPECT del mismo paciente. En [61], para tomar mediciones cuantitativas precisas de la cantidad de captación de  $^{131}\text{I}$ -mIBG en los tejidos de los pacientes, se combina en un mismo equipamiento un equipo de TAC junto con una gammacámara, de modo que se obtienen a la vez ambas imágenes del paciente, una que registra información anatómica muy precisa (TAC) y la otra que registra la información fisiológica de qué tejidos han captado el radiofármaco. Esta estrategia permite cuantificar de forma muy precisa la cantidad de  $^{131}\text{I}$ -mIBG en un tejido y su precisa ubicación anatómica.

Estas técnicas presentan el inconveniente de que solo pueden ser usadas cuando están disponibles equipos que combinan las imágenes de múltiples tipos de cámaras. Además solo se pueden contrastar los resultados en aquellos pacientes en los que se han tomado las imágenes combinadas. Esto dificulta poder comparar entre pacientes sobre los que no existe la imagen anatómica (SPECT, TAC, etc ) para hacer estudios retrospectivos.

La imagen gammagráfica basada en mIBG está disponible en todos los pacientes de neuroblastoma, pues es vital para el diagnóstico y para el seguimiento. Nuestra propuesta se centra en tratar de procesar de forma automática la información disponible solo en la imagen gammagráfica con el objetivo final de poder automatizar la aplicación de un método de puntuación semicuantitativo como lo es el recomendado por SIOPEN.

## 4.2. Propuesta de medición

Nuestra aportación consiste en usar un enfoque de medición cuantitativa relativa, basada en el ratio entre la captación de  $^{123}\text{I}$ -mIBG observable en una región de interés (ROI), esto es un tumor o una metástasis, y la captación residual de fondo observable en el conjunto de los tejidos del cuerpo usando únicamente la imagen de la gammagrafía. Este método se aplicará sobre imágenes de estudios adquiridos siguiendo siempre las condiciones en que se administre el radiotrazador especificadas en los estándares vigentes, y nuestro objetivo no será cuantificar de forma absoluta la cantidad de actividad presente en un órgano o tumor, sino cuantificar el número relativo de cuentas de forma que podamos comparar de forma objetiva.

Recordemos que gran parte de la dosis de  $^{123}\text{I}$ -mIBG ha sido excretada por la orina y por vía intestinal en el momento de adquirir la gammagrafía. Nuestro método intenta cuantificar de forma objetiva dónde se ha quedado la mIBG que no ha sido excretada.

Si  $I$  es la vista anterior ( o la posterior ) de una prueba  $^{123}\text{I}$ -mIBG de cuerpo completo de tamaño  $m \times n$  píxeles, denotaremos por  $x_{ij}$  la intensidad, esto es el número de cuentas de fotones gamma, del píxel de coordenadas  $(i, j)$  en la imagen  $I$ . La intensidad en la gammagrafía representa la captación de radiofármaco por los tejidos en esas coordenadas.

Ya que estamos interesados en medir la captación solo dentro del cuerpo del paciente, tomamos en cuenta solo aquellos puntos del conjunto  $I^+ = \{(i, j) \in I : x_{ij} > 0\}$ . Asumimos que fuera del paciente las cuentas son cero, aunque no es así por la inevitable presencia de ruido.

Sean  $\bar{I}$  y  $\sigma_I$  la media y la desviación estándar de las intensidades en  $I$ , dadas respectivamente por las Ecuaciones (4.1) y (4.2).

$$\bar{I} = \frac{\sum_{(i,j) \in I^+} x_{ij}}{\#(I^+)} \quad (4.1)$$

$$\sigma_I = \sqrt{\frac{1}{\#(I^+)} \sum_{(i,j) \in I^+} (x_{ij} - \bar{I})^2} \quad (4.2)$$

donde  $\#(I^+)$  es el número de elementos de  $I^+$ .

Para ser capaces de comparar el valor de captación  $x_{ij}$  en el píxel  $(i, j)$  con el valor de captación  $x'_{ij}$  en las mismas coordenadas del cuerpo del paciente en otra prueba posterior necesitamos que ambos valores estén transformados en la misma escala. Como puede verse en la Figura 4.3, el mismo punto del cuerpo del paciente presenta distintos niveles de captación en gammagrafías diferentes. Usando el valor absoluto de cuentas de fotones no podemos comparar, pues debido a la variabilidad en el número de cuentas entre distintas gammagrafías, variabilidad inherente al proceso de adquisición, el mismo valor de cuentas que en una gammagrafía corresponde con una región sin patología, en otra puede corresponder a una donde sí la hay, pues en definitiva es el incremento de captación relativo al resto de tejidos del cuerpo lo que es relevante, como describimos en la Sección 3.3.2.

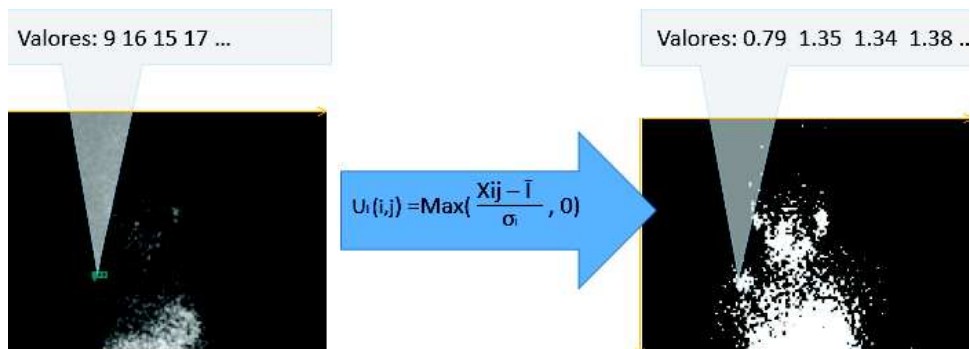


Figura 4.4: Mediante la Ecuación (4.3), transformamos todas las cuentas de fotones  $x_{ij}$  con lo que obtenemos una nueva imagen con los valores de cuentas normalizados.

Transformamos el valor de la intensidad en cada píxel  $x_{ij}$  en su valor de captación normalizada  $U_I(i, j)$  con la Ecuación (4.3)

$$U_I(i, j) = \max\left(\frac{x_{ij} - \bar{I}}{\sigma_I}, 0\right) \quad (4.3)$$

y le llamamos valor de captación normalizado en las coordenadas  $(i, j)$  referenciado a  $\bar{I}$ . Estamos interesados en medir solo aquellos valores  $x_{ij}$  que son mayores que  $\bar{I}$  porque son los puntos más relevantes. Los valores de cuentas de fotones gamma  $x_{ij}$  inferiores a  $\bar{I}$  tienen un valor  $U_I(i, j) = 0$ .

Una vez tenemos todos los píxeles de la imagen transformados a su valor normalizado de captación que está basado en su desviación estándar con respecto a la media  $\bar{I}$ , somos capaces de tomar medidas que son comparables con las siguientes pruebas  $^{123}\text{I}$ -mIBG de cuerpo completo que se realicen al mismo paciente. Esta transformación puede verse en la Figura 4.4.

Cuando queremos medir la captación existente en una región del cuerpo, cuantificaremos midiendo en la imagen siempre por áreas, nunca por píxeles aislados. Un píxel aislado puede tener un alto valor de cuentas de fotones gamma detectados, pero no se debe tener en cuenta su valor de forma aislada por varios motivos. El principal es que el ruido es un importante factor presente en la imagen y ese píxel en concreto puede haberse visto muy afectado. Además, tengamos en cuenta que la parte del cuerpo que queremos medir ha quedado representada en un conjunto de píxeles por cuestiones de la tecnología que usamos, no porque dividir en píxeles tenga alguna relevancia en el proceso que queremos medir. En cada píxel ha caído, de forma aleatoria, un trozo de la información que queremos medir, pero la información de cada píxel por si sola no tiene valor.



Para reducir el efecto del ruido presente en la imagen, necesitamos reemplazar los valores de cuentas de fotones gamma originales en una región por un valor calculado donde hayamos filtrado el ruido. Esto puede hacerse suavizando el valor de cada píxel con el valor de los píxeles vecinos.

Por tanto, suavizamos la región a medir usando una media ponderada, en la que las cuentas originales en cada punto  $R_j$  son reemplazadas por las cuentas procesadas  $Q_i$  dadas por la Ecuación (4.4) donde los pesos  $w_{ij}$  deben ser escogidos para proveer un esquema de suavizado.

$$Q_i = \sum_j w_{ij} R_j \quad (4.4)$$

Los  $w_{ij}$  están normalizados por el sumatorio siguiente:

$$\sum_j w_{ij} \equiv 1 \quad \forall i \quad (4.5)$$

Usaremos los pesos ponderados iguales a  $\frac{1}{k}$ , donde  $k$  es el número de píxeles en la región, cuando tomemos medidas cuantitativas de una región de interés  $ROI$  en la imagen, por ejemplo, el hígado, un tumor, etc. Por lo tanto, la medida de captación  $\bar{U}_I(ROI)$  de cualquier región de interés así definida es la media de los valores de captación normalizada en  $(i, j) \in ROI$ , es decir

$$\bar{U}_I(ROI) = \frac{\sum \{U_I(i, j) : (i, j) \in ROI\}}{\#(ROI)} \quad (4.6)$$

donde  $\#(ROI)$  es el número de píxeles pertenecientes a esa  $ROI$ .

$\bar{U}_I(ROI)$  toma siempre valores positivos y es la media de las intensidades en ROI que son más altas que la media  $\bar{I}$  de la imagen  $I$ .

Como marco de referencia tomaremos la captación residual de fondo observable en el conjunto de los tejidos del cuerpo. La llamaremos  $\bar{U}_I(Fondo)$  y se define como:

$$\bar{U}_I(Fondo) = \frac{\sum \{U_I(i, j) : (i, j) \in I^+\}}{\#(I^+)} \quad (4.7)$$

donde  $\#(I^+)$  es el número de píxeles pertenecientes a la imagen  $I^+$ .

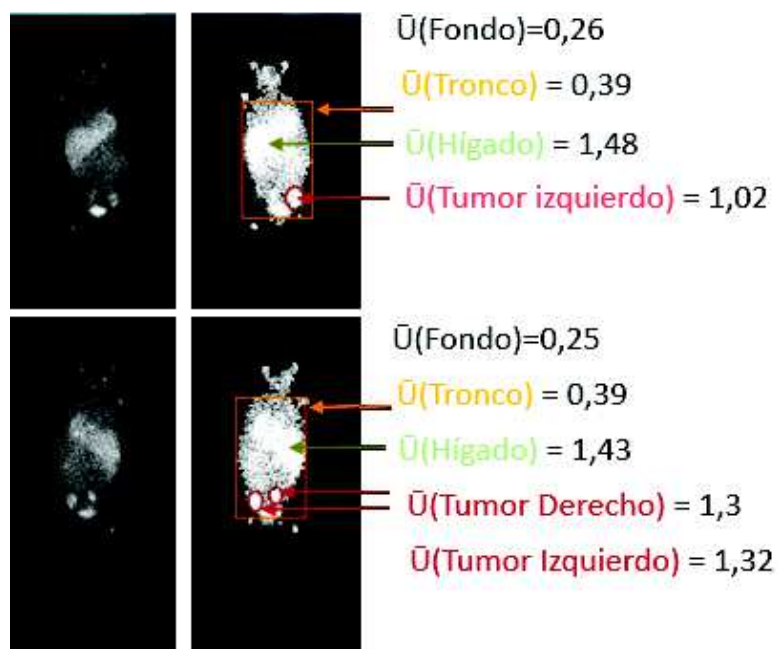


Figura 4.5: Medimos cada  $\bar{U}_I(ROI_k)$  con la Ecuación (4.6) aplicándola a los píxeles que pertenecen a cada  $ROI_k$ . En caso de que un tumor sea visible por ambos lados, tendrá dos medidas, una referenciada a la media  $\bar{I}$  de la vista anterior y otra referenciada a la posterior.

### 4.3. Experimentación y discusión de los resultados

Nuestro conjunto inicial de pruebas está formado por un total de 23 estudios  $^{123}\text{I}$ -mIBG de cuerpo completo realizadas a 20 pacientes anónimos de neuroblastoma, todos ellos menores de 14 años de edad. El uso de estas imágenes para nuestro estudio fue aprobado por el Comité Científico y Ético de Investigación del Hospital La Fe de Valencia, donde fueron obtenidas con gamma cámaras distintas y en años distintos según cada paciente.

Las imágenes de los pacientes fueron adquiridas en el transcurso de sus correspondientes tratamientos médicos, siguiendo las directrices definidas en [111], tras una inyección intravenosa de  $^{123}\text{I}$ -mIBG (Dosis:  $100\mu\text{Ci/Kg}$ ). Se tomaron con gamma cámaras distintas, en todos los casos fijadas al nivel de energía del fotón gamma emitido, es decir, en 159KeV. En todas las imágenes se obtuvieron un mínimo de 250.000 y un máximo de 500.000 cuentas de fotones gamma para cada una de las vistas, tanto para la anterior, como para la posterior.

En cada imagen de cuerpo completo del conjunto de pruebas, los facultativos etiquetaron, en la vista anterior y posterior, cada una de las regiones de interés  $ROI_k$  perteneciente a un tumor o una metástasis. Medimos cada  $\bar{U}_I(ROI_k)$  con la Ecuación (4.6) aplicándola a los píxeles que pertenecen a cada  $ROI_k$ . En caso de que un tumor sea visible por ambos lados, tendrá dos medidas, una referenciada a la media  $\bar{I}$  de la vista anterior y otra referencia a la posterior, como puede verse en la Figura 4.5. También tomamos mediciones de la captación en los hígados de los pacientes  $\bar{U}_I(\text{Hígado})$ .

También tomamos las mediciones de referencia  $\bar{U}_I(\text{Fondo})$  con la Ecuación (4.7), una medición para la vista anterior y otra para la posterior.

En lo que se refiere a las mediciones en pruebas pertenecientes al mismo paciente, en la Tabla 4.1 podemos ver un ejemplo de las mediciones correspondientes al paciente etiquetado como P4, cuyas imágenes podemos ver en la Figura 4.1. En las Figuras 4.6 y 4.7, se muestra una gráfica de la evolución de las mediciones cuantitativas  $\bar{U}_I(ROI_k)$  de cada una de las regiones de interés  $ROI_k$ .

Podemos comprobar que el valor de referencia  $\bar{U}_I(\text{Fondo})$  se mantiene constante y cercano a 0,30 en las cinco imágenes. La relación entre  $\bar{U}_I(\text{Fondo})$ , que se mantiene constante, y  $\bar{U}_I(ROI_k)$  de cada región, sirve de evidencia

Regiones	$T_1$	$T_2$	$T_3$	$T_4$	$T_5$
$\bar{U}_I(Fondo)$	0,25	0,22	0,26	0,30	0,29
$\bar{U}_I(FemurDerecho)$	0,30	0,27	1,01	1,60	1,44
$\bar{U}_I(Hígado)$	1,43	1,35	1,3	1,39	0,94
$\bar{U}_I(TumorIzquierda)$	1,30	0,22	0,26	0,30	0,29
$\bar{U}_I(TumorDerecha)$	1,35	0,22	2,40	1,68	2,35

Tabla 4.1:  $\bar{U}_I(Fondo)$  y medidas de las regiones de interés en la serie de imágenes  $T_1$  a  $T_5$  del paciente P4 (Figura 4.1).

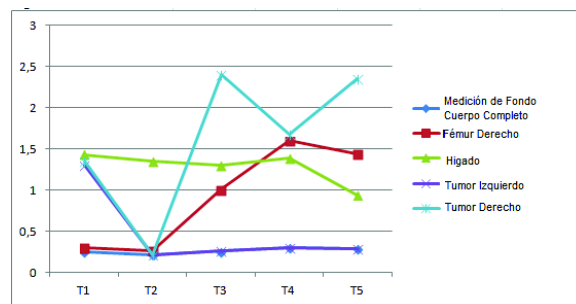


Figura 4.6: Evolución gráfica de  $\bar{U}_I(ROI_k)$  de las regiones de interés  $ROI_k$  y  $\bar{U}_I(Fondo)$  en el paciente P4 de la Tabla 4.1.

de la evolución del tumor. Las mediciones cuantitativas  $\bar{U}_I(ROI_k)$  correlan perfectamente con las apreciaciones de los facultativos: aumenta cuando la lesión es más intensa y disminuye cuando es menos intensa, llegando a bajar a niveles de  $\bar{U}_I(Fondo)$  cuando la lesión no es visible. La medición cuantitativa facilita la comparación de la captación en el hígado, que se toma como referencia para la evaluación de la respuesta al tratamiento, con la captación en cada una de las regiones. En concreto, en el paciente P4 vemos que la medición cuantitativa de la captación en el hígado en la prueba  $T_5$  disminuye mientras que aumenta en las lesiones, lo cual es consecuente con el empeoramiento de la enfermedad que el paciente presentaba.

En la Figura 4.8 se presenta un gráfico con las mediciones cuantitativas  $\bar{U}_I(Fondo)$  de las vistas posteriores y anteriores (40 imágenes) pertenecientes a los 20 pacientes de prueba. Como se observa, el valor  $\bar{U}_I(Fondo)$  se mantiene constante y cercano a 0,30 en todos los pacientes del conjunto de prueba, tanto en la vista posterior como en la vista anterior, y las mediciones de los tumores y metástasis tienen un valor más alto que el fondo. En Figura 4.9, se muestra con más detalle los valores de los  $\bar{U}_I(Fondo)$  tanto de las vistas posteriores como de las anteriores.

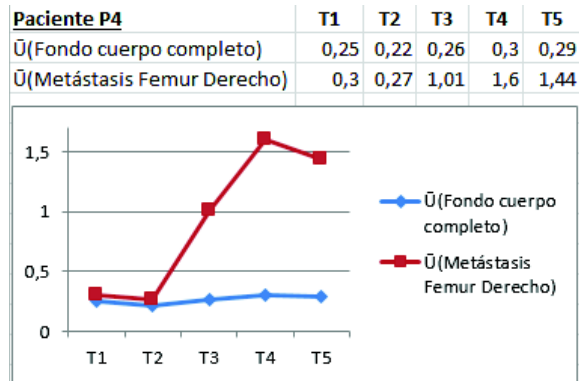


Figura 4.7: Evolución de  $\bar{U}_I(\text{Metástasis Femur})$  y  $\bar{U}_I(\text{Fondo})$  en el paciente P4.

Estos resultados nos indican que la métrica propuesta  $\bar{U}_I(ROI_k)$  nos permite cuantificar de forma objetiva la intensidad de la captación de  $^{123}\text{I}$ -mIBG en una región de interés, correlando con la apreciación cualitativa que realizaron los facultativos de medicina nuclear. Los valores  $\bar{U}_I(\text{Fondo})$  son constantes en todas las imágenes, tanto en la vista posterior como en la vista anterior, y sirve de referencia para cuantificar la evolución de la captación en las regiones de interés, puesto que cuando decrece la intensidad, el valor de  $\bar{U}_I(ROI_k)$  tiende a ser  $\bar{U}_I(\text{Fondo})$ , y cuando aumenta la captación, el valor  $\bar{U}_I(ROI_k)$  tiende a ser mayor que  $\bar{U}_I(\text{Fondo})$ .

Además, la métrica propuesta permite comparar no solo entre pruebas del mismo paciente, sino también entre pruebas de pacientes distintos, dado que el valor  $\bar{U}_I(\text{Fondo})$  tiende a ser un valor constante que sirve de referencia para comparaciones, incluso aunque las imágenes del conjunto de prueba fueron tomadas con gamma cámaras distintas en años distintos. Esto hace suponer que el método podría servir para comparar imágenes entre pacientes de instituciones distintas, siempre y cuando se sigan las directrices de adquisición de la imagen con  $^{123}\text{I}$ -mIBG descritas en [111].

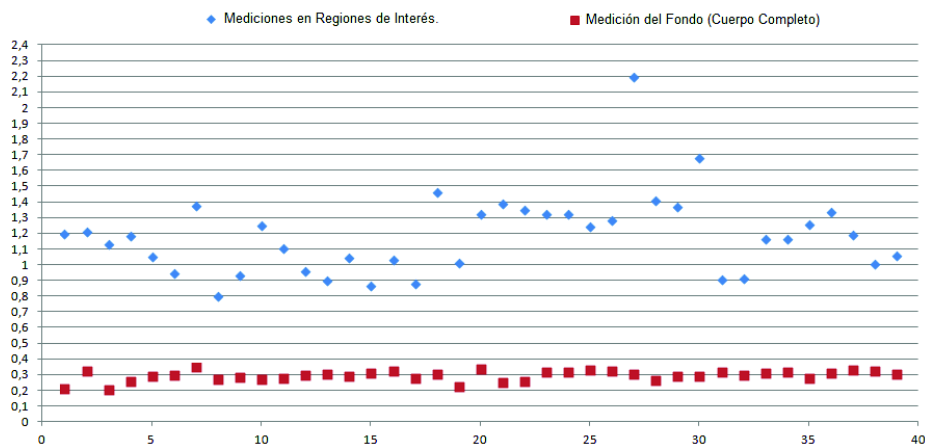


Figura 4.8: Comparación entre los resultados de todos los pacientes del conjunto de prueba. En cuadrados rojos, las mediciones cuantitativas  $\bar{U}_I(Fondo)$  tanto de las vistas posteriores como de las anteriores de 40 imágenes pertenecientes a 20 pacientes. En diamantes azules,  $\bar{U}_I(ROI_k)$  de tumores y metástasis y  $\bar{U}_I(Hígado)$  de los pacientes.

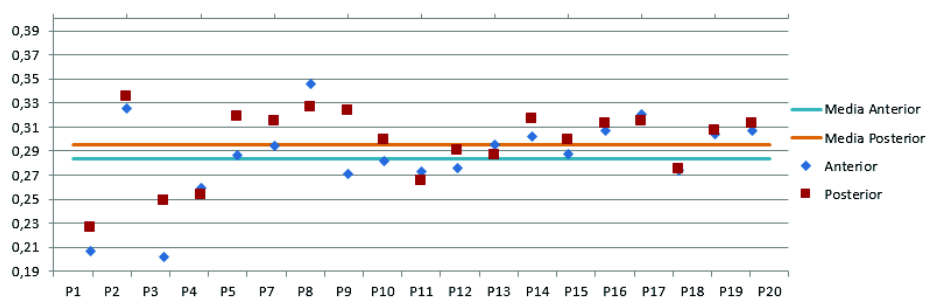


Figura 4.9: Comparación más detallada entre los resultados de todos los pacientes del conjunto de prueba de las mediciones cuantitativas  $\bar{U}_I(Fondo)$  tanto de las vistas posteriores como de las anteriores.



## Capítulo 5

# Propuesta de medición cuantitativa en el método semicuantitativo de SIOPEN

### 5.1. Introducción

LOS métodos de puntuación semicuantitativos para la interpretación de las  $^{123}\text{I}$ -mIBG han demostrado ser esenciales para la evaluación de la eficacia de la terapia a la que se somete el paciente [49]. Surgieron para valorar el grado de extensión de la enfermedad a partir de las pruebas  $^{123}\text{I}$ -mIBG y así:

- Evaluar el pronóstico del paciente.
- Cuantificar la respuesta a la terapia.

Como ya hemos expuesto anteriormente, durante la última década han ido apareciendo numerosos métodos de puntuación [71, 104, 105, 106, 107, 108, 115, 116, 117, 118], aunque ninguno de ellos ha mostrado ser superior al resto en lo que a cuantificación de la respuesta al tratamiento [89], todos han demostrado tener poder para evaluar el pronóstico y se han convertido en imprescindibles.

En 2004, facultativos de medicina nuclear y oncología de los grupos de cooperación principales de Norte América, Australia, Nueva Zelanda, Europa, China y Japón formaron el International Neuroblastoma Risk Group



(INRG). Uno de sus principales objetivos es alcanzar un consenso internacional para estandarizar los procedimientos para realizar y puntuar las pruebas  $^{123}\text{I}$ -mIBG, minimizando la subjetividad en las evaluaciones y mejorando la concordancia entre distintos observadores.

Todos los métodos propuestos se basan en una división del esqueleto en sectores anatómicos donde, por cada sector, se hace una puntuación individual atendiendo al número de metástasis y la intensidad de la captación. Normalmente, la intensidad se puntúa como dudosa, débil o intensa, siempre basándose en el criterio del observador al compararlo con la captación que se observa en el hígado o en otros tejidos blandos que se toman como referencia.

En este trabajo se ha seguido el sistema de puntuación semicuantitativo para neuroblastoma que ha utilizado SIOPEN [109, 110] y que hemos descrito en la Sección 3.4.2. Este método de puntuación fue elegido por consenso para la evaluación de las metástasis óseas en los pacientes con neuroblastoma por el subcomité de Medicina Nuclear del Grupo Europeo de Neuroblastoma de la Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica (SIOP) en la reunión *Advances in Neuroblastoma Research (ANR)* de 2008. Se consideró que era un método sencillo, reproducible y con poca variabilidad interobservador, lo que lo convertía en el idóneo para ser usado en un estudio multicéntrico.

En este método de puntuación, el cuerpo del paciente debe ser dividido en 12 regiones anatómicas como puede apreciarse en la Figura 3.2. En cada segmento, la puntuación individual se asigna atendiendo por un lado al número de metástasis óseas o focos de captación. La puntuación por focos de captación tiene un máximo de 72 puntos.

Aunque pocos factores clínicos parecen tener significado pronóstico en niños tratados con los tratamientos actuales, lo que está claro es que el factor pronóstico más consistente es la desaparición de toda enfermedad metastásica.

El método SIOPEN ha demostrado en sus estudios de validación que las pruebas con  $^{123}\text{I}$ -mIBG pueden ser un interesante factor pronóstico de la respuesta al tratamiento al medir con objetividad la actividad metastásica. Además, este método es una herramienta que permite comparar los resultados entre distintos centros, de forma que se puedan contrastar los resultados dentro de estudios cooperativos internacionales y así estratificar mejor a los pacientes para adaptar mejor el tratamiento y así conseguir una mayor supervivencia a la enfermedad

## 5.2. Propuesta de medición cuantitativa

### 5.2.1. Cuantificando la captación

Ya hemos visto en la Sección 4.1 que aunque los factores que producen variabilidad en la adquisición de la imagen, factores tales como cambios en el equipo de adquisición, ruido de fondo, volumen de agua ingerida y de orina excretada, movimientos del paciente, medicación, etc, son mantenidos bajo control siguiendo estrictamente las guías actuales de adquisición que determinan como preparar adecuadamente al paciente [111], éstos siguen degradando la imagen y limitan su posterior interpretación.

Uno de los grandes problemas de todos los métodos de puntuación existentes que complica su aplicación correcta es precisamente la subjetividad de la interpretación de los estudios que dificulta la cuantificación de la respuesta al tratamiento.

Una mejora del método SIOPEN sería dotarlo de alguna herramienta que realizara una evaluación objetiva y automatizable de las imágenes  $^{123}\text{I}$ -mIBG. Eso permitiría obtener una puntuación más homogénea, eliminando cualquier problema derivado de la subjetividad a la hora de interpretar los incrementos o decrementos de captación.

Esto es interesante en los casos en que un foco de captación haya decrementado en intensidad, pero no lo suficiente como para ser apreciado por el ojo del observador. En el otro extremo, en una zona es posible que haya aumentado la intensidad pero por la pobre definición de la imagen, este incremento no sea aún apreciable a simple vista. Además es interesante poder cuantificar en la imagen cuándo un foco es anormal y cuando no lo es.

Nuestra aportación es explorar la aplicación de la métrica cuantitativa de captación descrita en la Sección 4.2 en el método SIOPEN como herramienta de medición objetiva. El objetivo es que la puntuación pueda hacerse de forma más homogénea e independiente del observador, detectando los focos anormales en función de una métrica objetiva del número de cuentas de fotones, lo cual permitiría aplicar de forma automática el método.

Nuestra estrategia se basa en medir el ratio entre la captación cuantitativa específica existente en cualquier región de interés y la captación cuantitativa no específica, o de fondo, observable en el resto de tejidos del sector SIOPEN

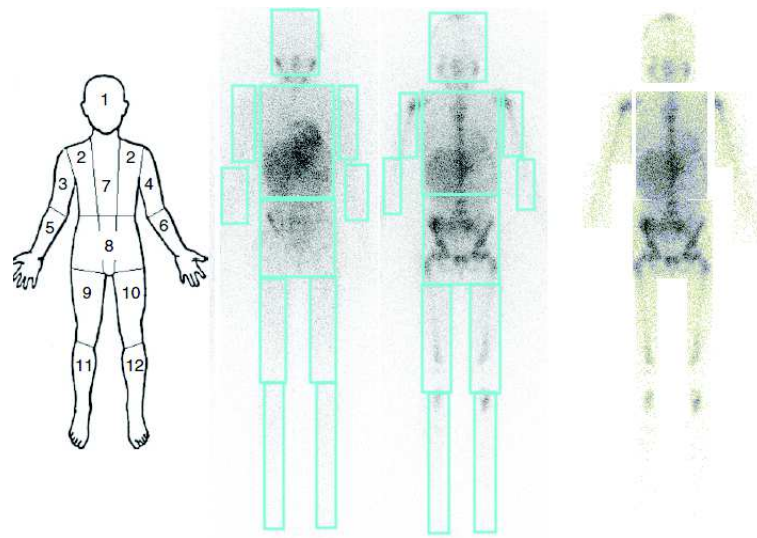


Figura 5.1: El método SIOPEN divide el esqueleto del paciente en 12 sectores anatómicos. En las imágenes centrales, las vistas anteriores del paciente  $P2$  tomadas antes del tratamiento en tiempo  $T_1$  y post tratamiento en tiempo  $T_2$ , con la división de los sectores hecha para nuestro análisis. A la derecha, imagen del cuerpo del paciente  $I_{BF}$  creada a partir de los sectores extraídos en la prueba  $T_2$ .

donde el foco de captación está localizado, es decir, tratamos de usar el sector como referencia fija.

En la imagen planar, la evidencia objetiva de la existencia de tumor o metástasis es el pico de cuentas comparado con la media local de cuentas de fotones. Por ejemplo los tumores etiquetados como  $ROI_1$ ,  $ROI_2$ ,  $ROI_3$  y  $ROI_4$  en las series mostradas en la Figura 5.2 son visibles debido al alto número de fotones detectados en su exacta posición, más alto que la media de fotones detectados en los alrededores de los tumores.

La comparación de la intensidad en el foco con respecto a una región predefinida, como es su sector SIOOPEN, en lugar de la comparación con respecto a la intensidad de los tejidos locales de alrededor del foco, lo que podría depender del observador, puede mejorar la objetividad a la hora de apreciar incrementos o decrementos dado que el punto de referencia está fijo y por tanto se elimina esa variabilidad, es decir, así mejoramos la repetitividad del proceso de medición.

Para aplicar la métrica, se hace la división anatómica en sectores SIOOPEN en cada una de las imágenes  $^{123}I$ -mIBG, tanto en la vista anterior como en la posterior. Para ello identificamos cada uno de los sectores con un rectángulo en la imagen original  $I_{WB}$  (del Inglés Whole Body) y la descomponemos en doce nuevas imágenes  $I_1, I_2, \dots, I_{12}$ . Esta descomposición puede observarse en la Figura 5.1. El número de la imagen es asignado según el número de sector en [116, 109, 110].

En el caso del tronco, creamos un nuevo sector  $I_T$  que abarca los sectores SIOOPEN 2 y 8. Este sector lo usamos para tomar medidas con respecto a la media del tronco  $\bar{I}_T$  de todos los focos y regiones de interés que se encuentran dentro del tronco, por ejemplo, el hígado, y así facilitar la comparación entre ellas.

Del mismo modo, definimos una nueva imagen que abarca únicamente el cuerpo del paciente y que está formada por la unión de todos los sectores SIOOPEN. Denominamos  $I_{BF}$  a esta imagen (del Inglés Body Frame).  $I_{BF}$  es una imagen del mismo tamaño que la imagen original  $I_{WB}$ , pero que solo contiene la información de los puntos de la imagen original que pertenecían al cuerpo del paciente y el resto de puntos de la imagen es cero, es decir, está formada por todos los  $I_k \in I_{WB}$  con  $k \in \{1, 2, \dots, 12\}$ .

Para aplicar la métrica cuantitativa en cada sector SIOOPEN  $I_k$  con  $k \in \{1, 2, \dots, 12, T, BF\}$ , denotaremos con  $\bar{I}_k$  y  $\sigma_{I_k}$  la media y la desviación típica

de  $I_k$  respectivamente. Transformamos cada píxel  $x_{ij}$  de cada sector  $I_k$  en el valor de su puntuación estándar  $Z_{I_k}(i, j)$  en referencia a la media de cuentas de fotones gamma en su sector  $\bar{I}_k$ :

$$Z_{I_k}(i, j) = \frac{x_{ij} - \bar{I}_k}{\sigma_{I_k}} \quad (5.1)$$

Para cada punto  $x_{ij}$ , calculamos su *valor de captación normalizada* como en la Ecuación (4.3), pero ahora adaptándola al sector SIOPEN  $I_k$  donde esté el punto, por tanto:

$$Q_{I_k}(i, j) = \max(Z_{I_k}(i, j), 0) \quad (5.2)$$

Para que el método funcione correctamente, es importante tomar únicamente los puntos que, de forma no ambigua, pertenecen al cuerpo del paciente, descartando aquellos píxeles de fuera del cuerpo cuyo valor de cuentas de fotones gamma  $x_{ij}$  tienen un origen desconocido y atribuible directamente a ruido.

Para la imagen de cada sector  $I_k$ , denotamos por  $\bar{Z}_{I_k}$  la media de  $\{Z_{I_k}(i, j) : (i, j) \in I_k\}$  y por  $\bar{Q}_{I_k}$  la media de  $\{Q_{I_k}(i, j) : (i, j) \in I_k\}$ .  $Z_{I_k}$  transforma los valores de  $I_k$  en una nueva escala de media cero y de desviación típica uno. Cuando la puntuación estándar se aplica a datos de una distribución Normal,  $\bar{Z}_{I_k}$  está definida por

$$\frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^{\infty} x e^{-\frac{x^2}{2}} dx = 0$$

y  $\bar{Q}_{I_k}$ , que siempre toma valores positivos, es la media de los valores normalizados de aquellos valores originales que estaban por encima de la media original, es una constante que puede ser calculada como

$$\frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^{\infty} u(x) x e^{-\frac{x^2}{2}} dx = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_0^{\infty} x e^{-\frac{x^2}{2}} dx = 0,39894 \quad (5.3)$$

donde  $u(x)$  es la función escalón de Heaviside.

Esto quiere decir que, en una distribución Normal, los valores que están por encima de la media tienen, de media, un valor normalizado de 0,39894, valor que redondeamos a 0,40. La distribución de los datos de los píxeles en

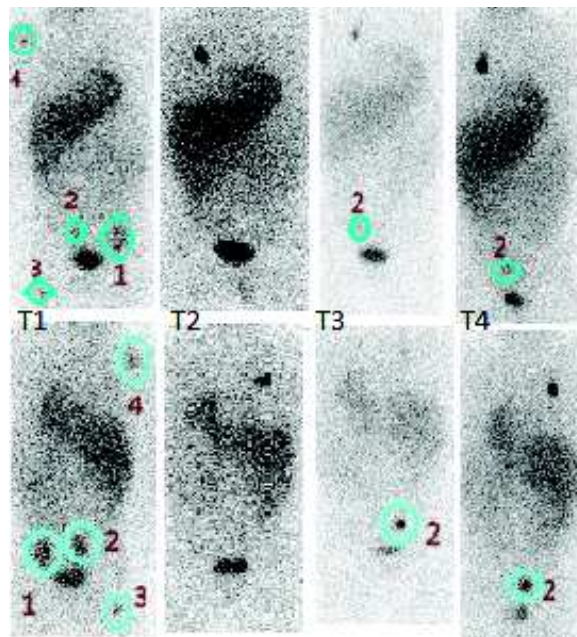


Figura 5.2: Sectores del tronco  $I_T$  de las pruebas del paciente  $PA_4$  tomadas en tiempo  $T_1$  a  $T_4$  con las distintas ROIs seleccionadas dentro de círculos etiquetados desde el 1 al 4. Arriba, vistas anteriores de los sectores  $I_T$  y abajo las vistas posteriores.

la imagen de una gammagrafía no está obligada a seguir una distribución Normal, así como tampoco lo está la distribución si tomamos una imagen de un sector  $I_k$  con  $k \in \{1, 2, \dots, 12, T, BF\}$ .

No obstante, cada píxel tiene la cuenta de fotones gamma que se han detectado en un punto del cuerpo del paciente durante el tiempo de adquisición. El número de fotones gamma que llegaron a ese detector de fotones depende de la descomposición de los isótopos en esa zona. Esa descomposición sigue una distribución de Poisson [113] que está modelada por la ecuación siguiente:

$$P(X = k) = \frac{\mu^k e^{-\mu}}{k!} \quad (5.4)$$

donde  $P(X = k)$  es la probabilidad de que el número de fotones detectados  $X$  es igual a  $k$  y  $\mu$  es el valor de la media de la distribución, que en las distribuciones de Poisson representa el número de veces que se espera que ocurra el fenómeno durante un intervalo de tiempo dado. Cada isotopo tiene su propio valor de  $\mu$ , que indica la velocidad a la que se espera que se desintegre. Por tanto, la llegada de un fotón gamma al detector es aleatoria e independiente de los fotones que hayan llegado antes, pues es un proceso de Poisson.

El Teorema Central del Límite nos indica que, en condiciones muy generales, la distribución de la suma de variables aleatorias idénticamente distribuidas tiende a una distribución Normal cuando la cantidad de muestras es muy grande. Este teorema es de gran importancia estadística, pues de acuerdo con él, siempre que observamos una variable que sea el resultado de muchas causas independientes, esperamos que su distribución se aproxime a la Normal. En concreto, la distribución de Poisson converge a una normal de media  $\mu$  y desviación típica  $\sqrt{\mu}$  a medida que aumenta el número de muestras, es decir, a medida que aumenta el valor de  $\mu$ .

Nuestras variables son los valores de los píxeles de los sectores SIOPEN, que son la suma  $N$  variables independientes e idénticamente distribuidas, con un  $N$  grande, por lo que consideraremos que a efectos prácticos su distribución tiende a aproximarse a la de una distribución Normal, especialmente cuando hablamos de distribución fisiológica, puesto que se debe en gran medida a la disolución homogénea del radiofármaco en la sangre a la espera de ser excretado. Cuando aparece el patrón patológico la acumulación es mucho más alta en los tejidos enfermos por lo que la distribución no es aleatoria y se alejará de una distribución Normal.

Por tanto, usaremos este valor de  $\bar{Q}_{I_k}$  como un umbral de referencia, que tendrá un valor teórico cercano a 0,40, pero que difiere en cada sector según el patrón de captación, valor obtenido redondeando el valor encontrado con la Ecuación (5.3). Cualquier punto que tenga un valor normalizado mayor de  $\bar{Q}_{I_k}$  tiene un valor anormalmente alto para su sector, puesto que es mayor que el valor medio esperable para los valores que están por encima de la media del sector.



### 5.2.2. Medición objetiva de las Regiones de Interés

Dada cualquier región de interés (ROI) en la imagen, adaptamos la Ecuación (4.6) para tomar mediciones de captación pero ahora en referencia al sector SIOPEN en el que se encuentra la ROI. La expresión adaptada es

$$\bar{Q}_{I_k}(ROI_{\#}) = \frac{\sum \{Q_{I_k}(i, j) : (i, j) \in ROI_{\#}\}}{\#(ROI_{\#})} \quad (5.5)$$

donde  $\#(ROI_{\#})$  es el número de píxeles pertenecientes a esa  $ROI_{\#}$  y  $k \in \{1, 2, \dots, 12, T, BF\}$ .

$\bar{Q}_{I_k}(ROI_{\#})$  toma siempre valores positivos y mide cuánto es más alta la intensidad en la  $ROI_{\#}$  que en el sector SIOPEN  $k$  donde está localizada, puesto que  $\bar{Q}_{I_k}(ROI_{\#})$  es la media de las intensidades de ROI que son más altas que  $\bar{I}_k$ .

Además de  $\bar{Q}_{I_k}(ROI_{\#})$ , también estamos interesados en tomar medidas de los valores normalizados  $Z_{I_k}(i, j)$  de los puntos de una  $ROI_{\#}$ . Definimos  $\bar{Z}_{I_k}(ROI_{\#})$  como

$$\bar{Z}_{I_k}(ROI_{\#}) = \frac{\sum \{Z_{I_k}(i, j) : (i, j) \in ROI_{\#}\}}{\#(ROI_{\#})} \quad (5.6)$$

donde  $k \in \{1, \dots, 12, T, BF\}$  y  $\#(ROI_{\#})$  denota el número de elementos de  $ROI_{\#}$ .

$\bar{Z}_{I_k}(ROI_{\#})$  toma valores positivos y negativos. Los valores negativos indican que los puntos del  $ROI_{\#}$  seleccionado tienen un valor promedio menor que la media de cuentas  $\bar{I}_k$  en el sector. Valores positivos indican lo contrario.

Con el fin de tomar mediciones objetivas de cualquier región del cuerpo  $ROI_{\#}$  y poder compararla con cualquier otra región  $ROI'_{\#}$  del cuerpo del paciente en la misma gammagrafía o en otra, debemos tomar mediciones  $\bar{Z}_{I_{BF}}(ROI_{\#})$  y  $\bar{Z}_{I_{BF}}(ROI'_{\#})$ , que toman como referencia la media de cuentas en  $I_{BF}$ , la parte de la imagen perteneciente al cuerpo del paciente.

Pero uno de los problemas a resolver a la hora de cuantificar  $\bar{Q}_{I_k}(ROI_{\#})$  y  $\bar{Z}_{I_k}(ROI_{\#})$  es precisamente definir de forma no ambigua el conjunto  $(i, j) \in ROI_{\#}$ , de modo que distintos facultativos puedan tomar mediciones repetibles tomando siempre exactamente los mismos puntos  $(i, j) \in ROI_{\#}$ .



Podemos intentar definir este conjunto analizando la intensidad que tienen los focos de interés con respecto a la intensidad en su área local.

Cualquier punto que, de forma no ambigua, pertenece a la ROI, está claro que debe tener una intensidad muy próxima a la máxima intensidad observable en el área local donde está localizado.

Formalmente, asumiendo una  $ROI_{\#}$  cualquiera localizada dentro de un sector SIOPEN  $I_k$ , denotaremos por  $W_{ROI_{\#}}$  a un rectángulo que enmarca por completo a la  $ROI_{\#}$ , y solo a esa  $ROI_{\#}$ , donde ésta queda incluida (ver la Figura 5.3).

Este rectángulo debe ser ajustado al contorno de esa  $ROI_{\#}$ , de modo que abarque los máximos puntos de la  $ROI_{\#}$  y los mínimos posibles del exterior al contorno de la región.

Si un punto de coordenadas  $(i, j) \in W_{ROI_{\#}}$  pertenece a esa  $ROI_{\#}$ , entonces su intensidad  $x_{ij}$  cumple:

$$x_{ij} \in [X_{ROI_{\#}thres}, X_{ROI_{\#}max}] \quad (5.7)$$

donde  $X_{ROI_{\#}max}$  es el valor máximo que toma la intensidad en  $W_{ROI_{\#}}$  y  $X_{ROI_{\#}thres}$  con  $X_{ROI_{\#}thres} < X_{ROI_{\#}max}$  es el valor mínimo de intensidad para esa  $ROI_{\#}$ . Por lo tanto, consideramos el siguiente conjunto de pertenencia a la  $ROI_{\#}$ :

$$ROI_{\#} = \{(i, j) \in W_{ROI_{\#}} : x_{ij} \in [X_{ROI_{\#}thres}, X_{ROI_{\#}max}]\} \quad (5.8)$$

El valor de  $X_{ROI_{\#}thres}$  es desconocido y dependerá de cada  $ROI_{\#}$ . A modo de aproximación, podemos considerarla en referencia a  $X_{ROI_{\#}max}$ . Por ejemplo, podríamos fijar  $X_{ROI_{\#}thres} = 0,75X_{ROI_{\#}max}$ . Esto nos conduciría a una medición independiente del observador, aunque podría no abarcar por completo el foco que queremos medir.

Por simplicidad, en nuestras pruebas seguiremos el criterio de seleccionar a  $X_{ROI_{\#}thres}$  igual al mínimo valor de intensidad en  $W_{ROI_{\#}}$ . En la práctica, esto nos puede conducir a mediciones distintas de la misma  $ROI_{\#}$  puesto que es dependiente de cómo se ubique  $W_{ROI_{\#}}$ . Por tanto, este rectángulo debe colocarse lo más ajustado posible al contorno de la región a medir.

Con estos prerequisites ya somos capaces de tomar mediciones objetivas en la imagen de cualquier región del paciente y compararla con las siguientes gammagrafías del mismo.

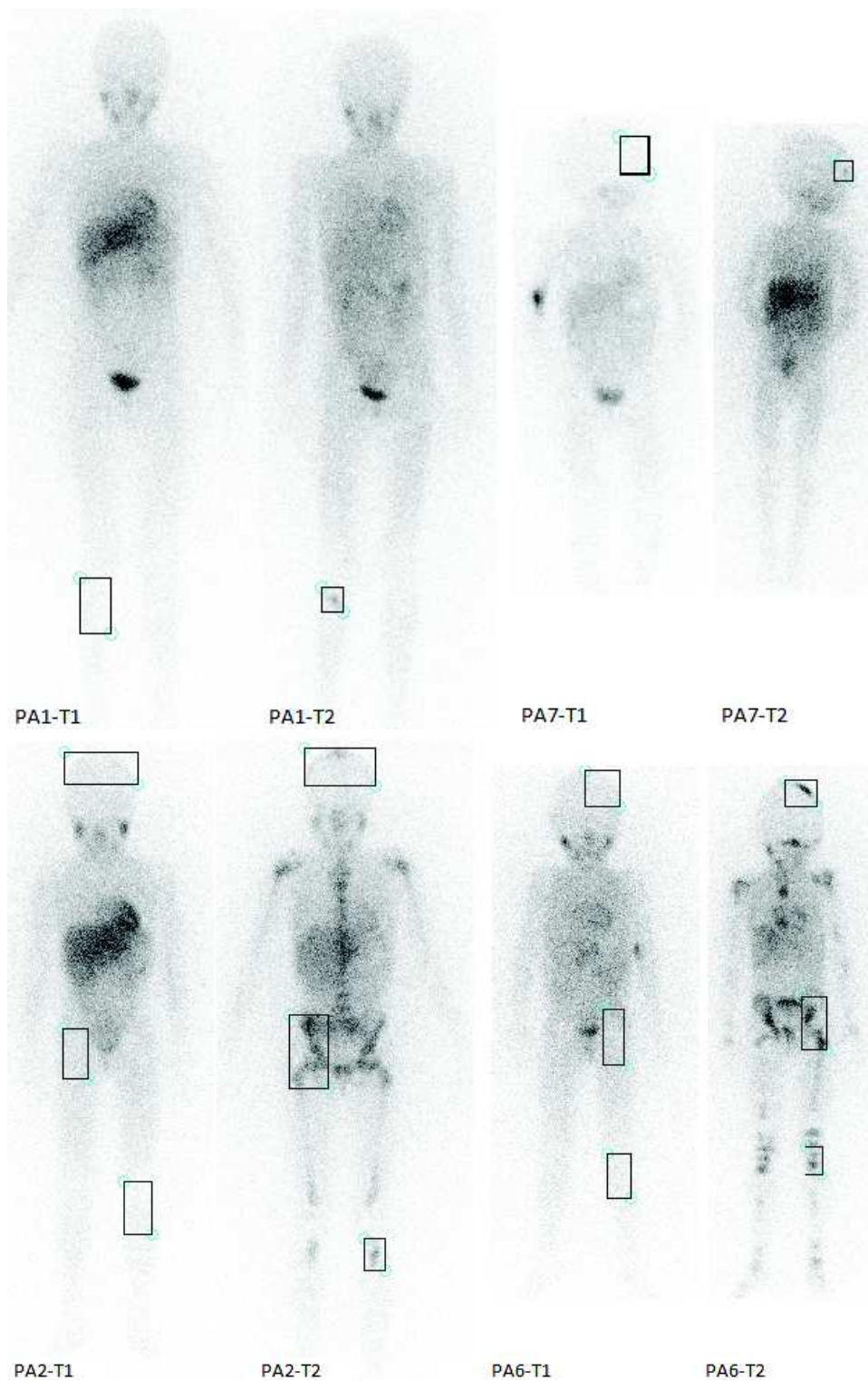


Figura 5.3: Ejemplo del proceso de tomar una medición cuantitativa sobre una ROI en los pacientes  $PA_1$ ,  $PA_2$ ,  $PA_6$  y  $PA_7$ . Cada ROI está enmarcada dentro de un rectángulo ( $W_{ROI\#}$ ) ajustado a la forma del foco. Los resultados de la medición pueden verse en la Tabla 5.3.

### 5.3. Experimentación y discusión de los resultados

Vamos a evaluar el uso de  $\bar{Q}_{I_k}$ , donde  $k \in \{1, \dots, 12, T, BF\}$ , como umbral de referencia en cada sector SIOPEN para identificar la captación específica de  $^{123}\text{I}$ -mIBG en tumores y metástasis. Evaluamos también  $\bar{Z}_{BF}$  como herramienta para comparar la captación observable entre diferentes regiones de diferentes gammagrafías.

El conjunto de prueba son 27 imágenes de gammagrafías  $^{123}\text{I}$ -mIBG de cuerpo completo realizadas a 10 pacientes de neuroblastoma etiquetados  $PA_1$  a  $PA_{10}$ , todos ellos menores de 14 años de edad. Las imágenes de prueba fueron adquiridas bajo las mismas condiciones descritas en la Sección 4.3.

De entre el conjunto de imágenes que tenemos disponible, seleccionamos a estos 10 pacientes puesto que disponemos de todos ellos de un estudio en tiempo  $T_1$  anterior al tratamiento convencional de quimioterapia y otro post tratamiento en tiempo  $T_2$ . Para algunos de estos pacientes tenemos más pruebas posteriores en tiempos  $T_3, T_4$ , etc.

Si bien nuestro conjunto de prueba es un número de casos reducido, sólo de 10 pacientes, se trata de un estudio piloto sobre los últimos casos tratados en el hospital que muestra que es posible la cuantificación objetiva de la extensión de la enfermedad.

El grupo completo de pruebas  $^{123}\text{I}$ -mIBG fue interpretado, para cada paciente, por los facultativos de medicina nuclear del Hospital La Fe siguiendo las directrices actuales de diagnóstico en [111]. Este diagnóstico está hecho en términos de la descripción de la posición de las metástasis cuando son visibles en una prueba y, en las pruebas siguientes del mismo paciente, para cada lesión previamente detectada en otra prueba, se incluye si en el criterio del observador, la lesión es más o menos intensa que en la prueba previa o si ya no es visible en absoluto.

En la imagen, la prueba objetiva de la existencia de tumor o metástasis es el pico de cuentas comparada con la media de cuentas del área local.

Nosotros predefinimos el sector SIOPEN como el área local de referencia donde computar la media de cuentas con la que comparar las cuentas de los puntos pertenecientes a las ROIs que se encuentran dentro del sector.

En ambas vistas de todas las imágenes del conjunto de prueba, identificamos los sectores SIOOPEN [116, 109, 110] en el cuerpo del paciente colocando un rectángulo que las delimita, tal como se puede ver en la Figura 5.1. Después dividimos la imagen original en 12 imágenes identificadas como  $I_1, I_2, \dots, I_{12}$ , una para cada subimagen de cada sector en la imagen original. Creamos también la imagen  $I_{BF}$  a partir de los sectores SIOOPEN, tal y como hemos definido en la Sección 5.2.1. Esto se realiza en ambas vistas, la anterior y la posterior.

La Tabla 5.1 recoge ejemplos de medición en sectores  $\bar{Q}_{I_k}$  y  $\bar{Z}_{I_k}$  en el paciente de pruebas  $PA_2$  que puede verse en la Figura 5.1. En ambas pruebas,  $T_1$  pre tratamiento con quimioterapia y  $T_2$  tras él, los valores de referencia son similares en ambas vistas y cercanos al valor teórico esperado de 0,40 y 0,00 respectivamente. El valor de  $\bar{Q}_{I_k}$  es mucho más constante en los sectores del tronco  $I_T$  de todos los pacientes debido a que el tronco siempre tiene captación fisiológica. Es más variable en los sectores de las extremidades, y se aleja más de 0,40, debido a que cambia mucho la imagen de esos sectores entre pacientes con patología (hay más cuentas y focos) y pacientes sin patología (pocas cuentas y región muy homogénea).

Resultados similares fueron observados en todo el conjunto de prueba, como se muestra en la Figura 5.4 donde se muestran a modo de ejemplo los sectores  $I_T$  de los pacientes  $PA_2, PA_4$  y  $PA_5$ . Aunque la radio distribución es muy diferente en cada paciente, los valores  $\bar{Z}_{I_T}$  y  $\bar{Q}_{I_T}$  son similares en el tronco de cada uno de ellos, tal y como se esperaba. En la gráfica de la Figura 5.5 se muestran los resultados obtenidos en más sectores del tronco del conjunto.

La conversión realizada elimina la variabilidad en las intensidades entre distintas gammagrafías inherente al proceso de adquisición de la imagen, estableciendo un marco estable de referencia en los sectores, tanto en la vista anterior como posterior, que es  $\bar{Z}_{I_k}$ , como puede verse en las gráficas de los resultados obtenidos mostrados en la Figura 5.6.

En la Tabla 5.2 se muestra una comparación entre las mediciones cuantitativas y el informe cualitativo de las pruebas del paciente  $PA_4$  (Fig. 5.2). Este paciente es el mismo de la Figura 4.1, del cual ahora repetimos el análisis pero por sectores SIOOPEN.

Los valores  $\bar{Z}_{I_T}$  y  $\bar{Z}_{I_{BF}}$  son 0,00 en las cuatro pruebas de  $PA_4$ , desde  $T_1$  hasta  $T_4$ , aunque todas ellas presentan variaciones en la media de la intensidad  $\bar{I}_T$ . Cada medición  $\bar{Q}_{I_T}(ROI_{\#})$  a lo largo de la serie de test de  $PA_4$

$PA_2$	Mediciones en $PA_2$			
	$T_1$		$T_2$	
	Anterior	Posterior	Anterior	Posterior
$\bar{Q}_{I_1}$	<b>0,39</b>	<b>0,38</b>	<b>0,38</b>	<b>0,39</b>
$\bar{Z}_{I_1}$	0,00	0,00	0,00	0,00
$\bar{Q}_{I_T}$	<b>0,40</b>	<b>0,40</b>	<b>0,40</b>	<b>0,40</b>
$\bar{Z}_{I_T}$	0,00	0,00	0,00	0,00
$\bar{Q}_{I_3}$	<b>0,40</b>	<b>0,39</b>	<b>0,39</b>	<b>0,40</b>
$\bar{Z}_{I_3}$	0,00	0,00	0,00	0,00
$\bar{Q}_{I_4}$	<b>0,40</b>	<b>0,39</b>	<b>0,40</b>	<b>0,40</b>
$\bar{Z}_{I_4}$	0,00	0,00	0,00	0,00
$\bar{Q}_{I_5}$	<b>0,40</b>	<b>0,36</b>	<b>0,39</b>	<b>0,40</b>
$\bar{Z}_{I_5}$	0,00	0,00	0,00	0,00
$\bar{Q}_{I_6}$	<b>0,40</b>	<b>0,38</b>	<b>0,40</b>	<b>0,39</b>
$\bar{Z}_{I_6}$	0,00	0,00	0,00	0,00
$\bar{Q}_{I_9}$	<b>0,38</b>	<b>0,39</b>	<b>0,40</b>	<b>0,40</b>
$\bar{Z}_{I_9}$	0,00	0,00	0,00	0,00
$\bar{Q}_{I_{10}}$	<b>0,40</b>	<b>0,39</b>	<b>0,40</b>	<b>0,39</b>
$\bar{Z}_{I_{10}}$	0,00	0,00	0,00	0,00
$\bar{Q}_{I_{11}}$	<b>0,33</b>	<b>0,35</b>	<b>0,33</b>	<b>0,32</b>
$\bar{Z}_{I_{11}}$	0,00	0,00	0,00	0,00
$\bar{Q}_{I_{12}}$	<b>0,33</b>	<b>0,35</b>	<b>0,38</b>	<b>0,35</b>
$\bar{Z}_{I_{12}}$	0,00	0,00	0,00	0,00
$\bar{Q}_{I_{BF}}$	<b>0,39</b>	<b>0,40</b>	<b>0,36</b>	<b>0,39</b>
$\bar{Z}_{I_{BF}}$	0,00	0,00	0,00	0,00

Tabla 5.1: Ejemplo de mediciones en vista anterior y vista posterior en sectores SIOPEN  $\bar{Z}_{I_k}$  y  $\bar{Q}_{I_k}$ ,  $k \in \{1, 3, \dots, 12, T, BF\}$  en el paciente de prueba  $PA_2$  mostrado en la Figura 5.1, en las pruebas  $T_1$ , anterior al tratamiento de quimioterapia, y  $T_2$ , tras el tratamiento. Ambos valores de referencia son similares, en ambas vistas, y cercanas al valor teórico esperado de 0,00 y 0,40 respectivamente. Este último valor es mucho más constante en los sectores  $I_T$  de todos los pacientes debido a que el tronco siempre tiene captación fisiológica y es más variable en los sectores de las extremidades debido a que cambia mucho la imagen de esos sectores entre pacientes con o sin patología. Resultados similares fueron observados en todas las imágenes de prueba.

$PA_4$	Mediciones en $PA_4$			
	$T_1$	$T_2$	$T_3$	$T_4$
$\bar{I}_T$	0,29	0,40	0,16	0,29
$\bar{Z}_{I_T}$	<b>0,00</b>	<b>0,00</b>	<b>0,00</b>	<b>0,00</b>
$\bar{Q}_{I_T}$	0,39	0,40	0,38	0,39
$\bar{Z}_{I_{BF}}$	<b>0,00</b>	<b>0,00</b>	<b>0,00</b>	<b>0,00</b>
$\bar{Q}_{I_T}(\text{Hígado})$	0,92	0,95	0,78	1,09
$\bar{Z}_{I_T}(\text{Hígado})$	0,84	0,86	0,67	1,05
$\bar{Z}_{I_{BF}}(\text{Hígado})$	1,59	1,59	1,41	1,84
Cualitativo	Visible	No visible	No Visible	No Visible
$\bar{Q}_{I_T}(ROI_1)$	0,40	0,05 (-0,35)	0,03 (-0,02)	0,00 (-0,03)
$\bar{Z}_{I_T}(ROI_1)$	0,11	-0,56 (-0,67)	-0,62 (-0,06)	-0,71 (-0,09)
$\bar{Z}_{I_{BF}}(ROI_1)$	0,76	0,00(-0,76)	-0,07 (-0,07)	-0,16(-0,09)
Cualitativo	Visible	No visible	Mas Intenso	Menos Intenso
$\bar{Q}_{I_T}(ROI_2)$	0,38	0,23 (-0,15)	0,90 (+0,67)	0,73 (-0,17)
$\bar{Z}_{I_T}(ROI_2)$	0,19	0,01(-0,18)	0,72 (+0,71)	0,66 (-0,06)
$\bar{Z}_{I_{BF}}(ROI_2)$	0,85	0,64 (-0,21)	1,23 (+0,59)	1,12 (-0,11)
Cualitativo	Visible	No visible	No Visible	No Visible
$\bar{Q}_{I_T}(ROI_3)$	0,05	0,00 (-0,05)	0,00( $\approx$ )	0,00( $\approx$ )
$\bar{Z}_{I_T}(ROI_3)$	-0,61	-0,79 (-0,18)	-0,87 (-0,08)	-0,81(+0,06)
$\bar{Z}_{I_{BF}}(ROI_3)$	-0,06	-0,26 (-0,20)	-0,35(-0,09)	-0,27(+0,08)
Cualitativo	Visible	No visible	No Visible	No Visible
$\bar{Q}_{I_T}(ROI_4)$	0,06	0,00 (-0,06)	0,02 (+0,02)	0,02 ( $\approx$ )
$\bar{Z}_{I_T}(ROI_4)$	-0,47	-0,68 (-0,21)	-0,67(+0,01)	-0,63(+0,04)
$\bar{Z}_{I_{BF}}(ROI_4)$	0,10	-0,14 (-0,24)	-0,13(+0,01)	-0,06 (+0,07)

Tabla 5.2: Comparación entre los informes cualitativos (visible o no, más o menos intenso, etc.) y las mediciones cuantitativas de tumores y metástasis en las vistas posteriores de las pruebas  $T_1$  a  $T_2$  (diferencias cuantitativas entre paréntesis) del paciente  $PA_4$  (Fig. 5.2).  $\bar{Z}_{I_{BF}}$  y  $\bar{Z}_{I_T}$  son 0,00 en cada gammagrafía. Ambas referencias permiten hacer comparaciones cuantitativas de la captación de  $^{123}I$ -mIBG entre gammagrafías distintas.  $\bar{Q}_{I_{BF}}$  y  $\bar{Q}_{I_T}$  están próximas al valor teórico esperado de 0,40 en cada imagen, como se esperaba. Esta es una referencia para hacer comparaciones con respecto a la media local del sector. Los valores de  $\bar{Q}_{I_T}(ROI_{\#})$  mayores que 0,40 ( $\bar{Q}_{I_T}$ ) significa que esa  $ROI_{\#}$  tiene un valor anormal de cuentas, mayor que la media de cuentas en el sector del tronco  $I_T$ .

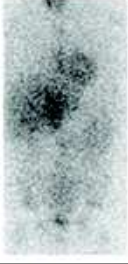


$^{123}\text{I}$ -mIBG	$P_2T_1$	$P_4T_1$	$P_5T_1$
Original			
$\bar{Q}_{I_T}$	0.40	0.39	0.40
$\bar{Z}_{I_T}$	0.00	0.00	0.00

Figura 5.4: Ejemplo de mediciones en el sector  $I_T$  de los pacientes  $PA_2$ ,  $PA_4$  y  $PA_5$ . Aunque la radiodistribución es muy distinta en cada paciente, el valor de  $\bar{Z}_{I_T}$  es siempre cercana a 0,00 y  $\bar{Q}_{I_T}$  a 0,40 en todos ellos. Los mismos resultados fueron observados en todas las imágenes del conjunto de prueba.

es una prueba objetiva de la evolución de la captación de  $^{123}\text{I}$ -mIBG en los tumores y metástasis. Las mediciones tomadas de  $\bar{Q}_{I_T}(ROI_{\#})$  y  $\bar{Z}_{I_T}(ROI_{\#})$  correlan bien con los rangos cualitativos (visible o no, más o menos intenso, etc.) pero incluyendo además información precisa de los cambios de captación en la serie de gammagrafías, esto es, un incremento positivo cuando el foco de captación es más intenso y negativo al contrario.

Además, las mediciones cuantitativas  $\bar{Q}_{I_T}(ROI_{\#})$  dan mucha más información intuitiva sobre la cantidad de captación en los tumores en referencia a la media de cuentas del sector  $\bar{I}_T$ . Como puede apreciarse en la Figura 5.2 junto con los valores de las mediciones en la Tabla 5.2, los valores de  $\bar{Q}_{I_T}(ROI_{\#})$  cercanos a 0,00 implican captación ligera de  $^{123}\text{I}$ -mIBG, casi no visible. Los valores desde 0,00 a 0,40 (0,00 a  $\bar{Q}_{I_T}$ ) implican la presencia de mayor captación, aunque aún ligera en comparación a la media de cuentas del sector  $\bar{I}_T$ . Finalmente, valores de  $\bar{Q}_{I_T}(ROI_{\#})$  mayores que 0,40 pertenecen a  $ROI_{\#}$  que tienen captación de  $^{123}\text{I}$ -mIBG alta, anormalmente más alta que la esperable en el sector, en comparación con la media de cuentas  $\bar{I}_T$ .

En cada una de las gammagrafías  $^{123}\text{I}$ -mIBG analizadas, la media de la puntuación normalizada (Z-Score)  $\bar{Z}_{I_k}$  para cada sector anatómico SIOPEN  $I_k$  así como para  $\bar{Z}_{I_{BF}}$  tiende a ser constante con un valor cercano a 0,00, como puede verse en las gráficas de las Figuras 5.7, 5.8 y 5.9.

Este hecho nos permite tomar mediciones cuantitativas comparables con respecto a la media de cuentas de cualquier sector SIOPEN  $\bar{I}_k$ . Y al ser



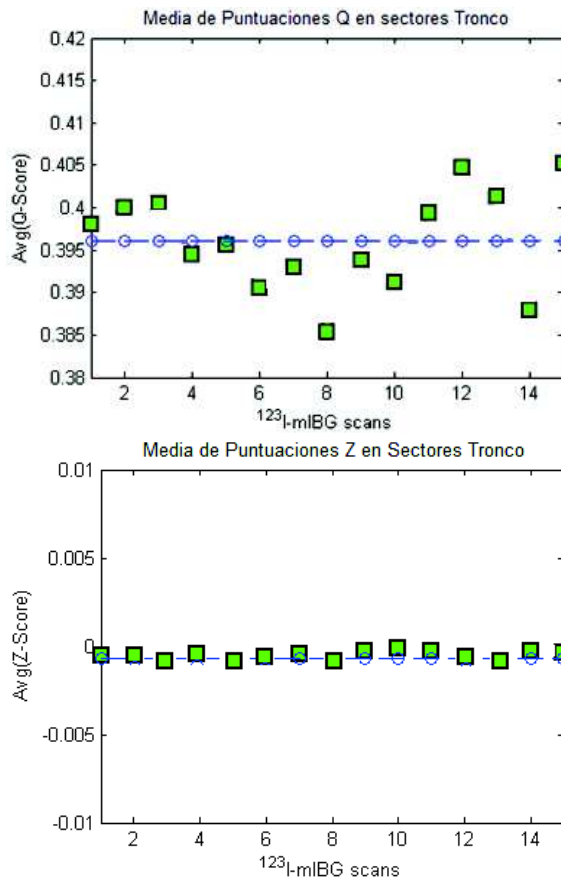


Figura 5.5: Comparativa de mediciones en el conjunto de prueba del sector del tronco  $I_T$ . Los valores  $\bar{Q}_{I_T}$  son siempre muy cercanos a 0,40 en el conjunto de prueba, presentando mucha estabilidad en la medición que los sectores de extremidades. Los valores  $\bar{Z}_{I_T}$  son siempre cercanos a 0,00.



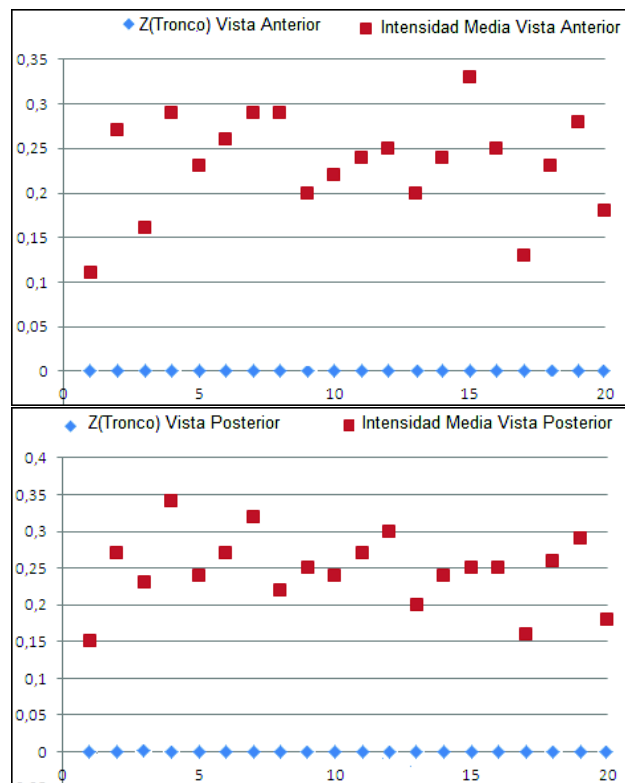


Figura 5.6: Comparativa entre la variabilidad observada en las intensidades medias (media de las cuentas de fotones) en los sectores del tronco de las distintas gammagrafías del conjunto de prueba y la estabilidad del valor  $\bar{Z}_{IT}$  que es 0,00 para todo el conjunto.

Mediciones en $PA_1, PA_2, PA_6$ y $PA_7$		
$PA_1$	$T_1$	$T_2$
$\bar{Z}_{I_{11}}$	<b>0,00</b>	<b>0,00</b>
$\bar{Z}_{I_{BF}}$	<b>0,00</b>	<b>0,00</b>
Cualitativo	No visible	Visible
$\bar{Q}_{I_{11}}(ROI_1)$	0,66	0,92 (+0, 26)
$\bar{Z}_{I_{11}}(ROI_1)$	0,40	0,77 (+0, 37)
$\bar{Z}_{I_{BF}}(ROI_1)$	-0,80	-0,74 (+0, 06)
$PA_2$	$T_1$	$T_2$
$\bar{Z}_{I_1}$	<b>0,00</b>	<b>0,00</b>
$\bar{Z}_{I_{BF}}$	<b>0,00</b>	<b>0,00</b>
Cualitativo	No visible	Visible
$\bar{Q}_{I_1}(ROI_1)$	0,05	0,14 (+0, 09)
$\bar{Z}_{I_1}(ROI_1)$	-0,53	-0,43 (+0, 10)
$\bar{Z}_{I_{BF}}(ROI_1)$	-0,56	-0,52 (+0, 04)
Cualitativo	No visible	Visible
$\bar{Q}_{I_T}(ROI_2)$	0,00	0,53 (+0, 53)
$\bar{Z}_{I_T}(ROI_2)$	-0,84	0,15(+0, 91)
$\bar{Z}_{I_{BF}}(ROI_2)$	-0,30	1,01 (+1, 31)
Cualitativo	No visible	Visible
$\bar{Q}_{I_{12}}(ROI_3)$	0,64	0,90 (+0, 26)
$\bar{Z}_{I_{12}}(ROI_3)$	0,39	0,75 (+0, 36)
$\bar{Z}_{I_{BF}}(ROI_3)$	-0,80	-0,57 (+0, 23)
$PA_6$	$T_1$	$T_2$
$\bar{Z}_{I_1}$	<b>0,00</b>	<b>0,00</b>
$\bar{Z}_{I_{BF}}$	<b>0,00</b>	<b>0,00</b>
Cualitativo	No visible	Visible
$\bar{Q}_{I_1}(ROI_1)$	0,07	0,50 (+0, 43)
$\bar{Z}_{I_1}(ROI_1)$	-0,42	0,07 (+0, 49)
$\bar{Z}_{I_{BF}}(ROI_1)$	-0,44	-0,16 (+0, 38)
Cualitativo	No visible	Visible
$\bar{Q}_{I_T}(ROI_2)$	0,08	0,59 (+0, 51)
$\bar{Z}_{I_T}(ROI_2)$	-0,63	0,22 (+0, 85)
$\bar{Z}_{I_{BF}}(ROI_2)$	0,13	0,98 (+0, 85)
Cualitativo	No visible	Visible
$\bar{Q}_{I_{12}}(ROI_3)$	0,51	0,94 (+0, 43)
$\bar{Z}_{I_{12}}(ROI_3)$	0,19	0,79 (+0, 80)
$\bar{Z}_{I_{BF}}(ROI_3)$	-0,95	-0,25 (+0, 70)
$PA_7$	$T_1$	$T_2$
$\bar{Z}_{I_1}$	<b>0,00</b>	<b>0,00</b>
$\bar{Z}_{I_{BF}}$	<b>0,00</b>	<b>0,00</b>
Cualitativo	No visible	Dudoso
$\bar{Q}_{I_1}(ROI_1)$	0,16	0,33 (+0, 17)
$\bar{Z}_{I_1}(ROI_1)$	-0,23	0,01 (+0, 24)
$\bar{Z}_{I_{BF}}(ROI_1)$	-0,52	-0,33 (+0, 19)

Tabla 5.3: Resultados de las mediciones en las vistas anteriores de los pacientes  $PA_1, PA_2, PA_6$  y  $PA_7$  de la Figura 5.3. Comparaciones entre pacientes distintos son posibles usando  $\bar{Z}_{I_{BF}}(ROI_{\#})$  ya que esta referenciada a la media de cuentas de todo el cuerpo del paciente  $\bar{I}_{BF}$  y  $\bar{Z}_{I_{BF}}$  tiene un valor constante en 0,00 en todas las pruebas en todos los pacientes.

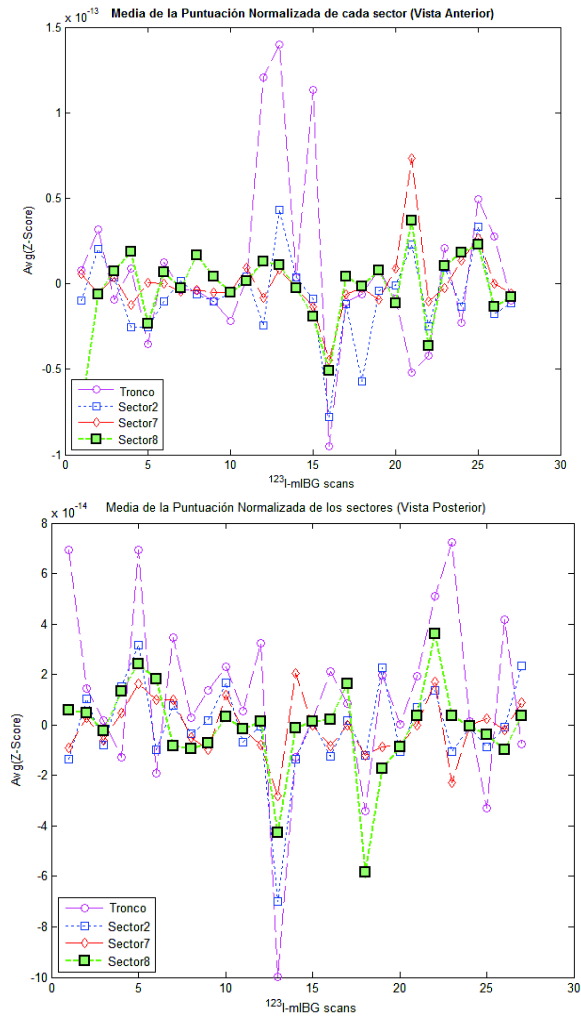


Figura 5.7: Comparación de los valores  $\bar{Z}_{I_k}$  entre los sectores SIOPEN 2, 7 y 8 de las vistas anteriores y posteriores de todos los pacientes del conjunto de test. En todos los sectores,  $\bar{Z}_{I_k}$  está cercano a 0,00.

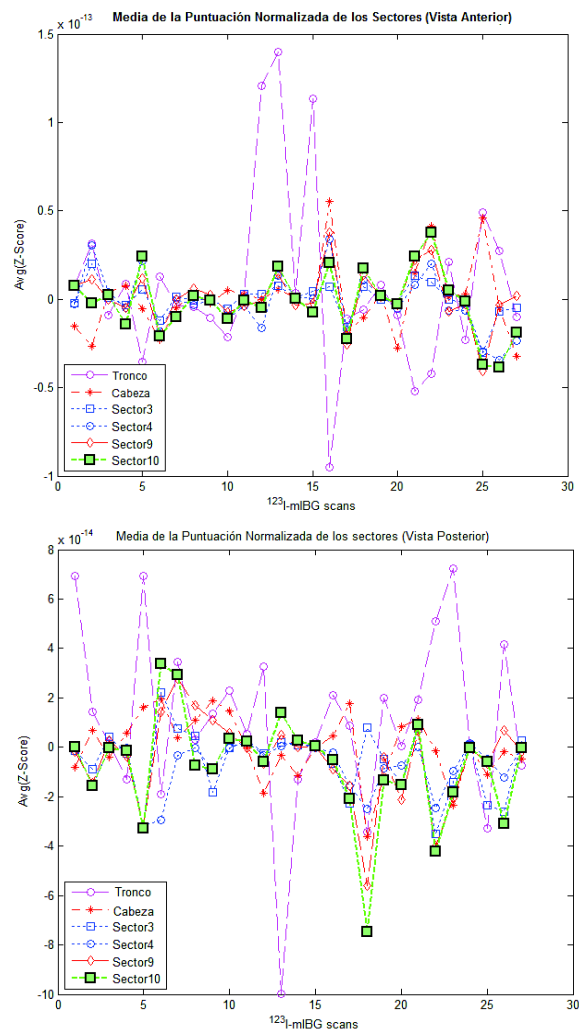


Figura 5.8: Comparación de los valores  $\bar{Z}_{I_k}$  entre los sectores SIOPEN 3, 4, 9 y 10 de las vistas anteriores y posteriores de todos los pacientes del conjunto de test. En todos los sectores,  $\bar{Z}_{I_k}$  está cercano a 0,00.

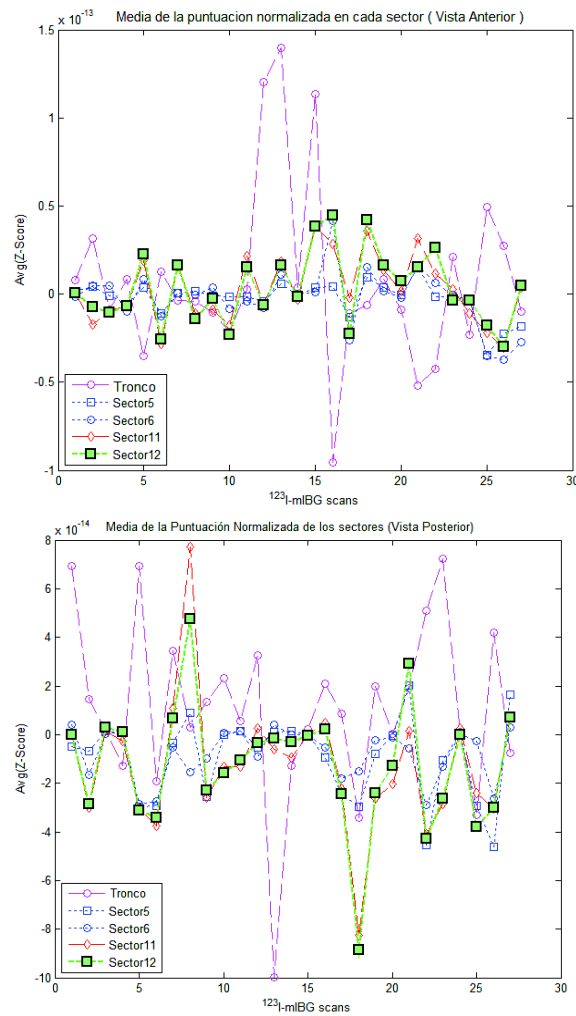


Figura 5.9: Comparación de los valores  $\bar{Z}_{I_k}$  entre los sectores SIOPEN 5, 6, 11 y 12 de las vistas anteriores y posteriores de todos los pacientes del conjunto de test. En todos los sectores,  $\bar{Z}_{I_k}$  está cercano a 0,00.

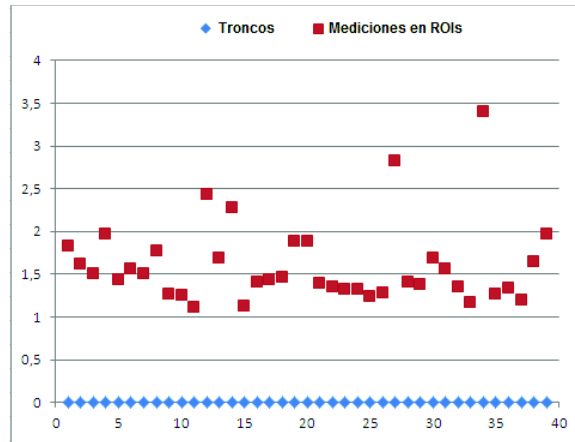


Figura 5.10: Resultados de las mediciones  $\bar{Z}_{I_T}(ROI_{\#})$  de distintas regiones de interés (Hígados) situadas en el tronco en distintos pacientes del conjunto de prueba. La comparación del brillo de las distintas ROIs es posible debido a la estabilidad de valores encontrados, donde  $\bar{Z}_{I_T}$  se mantiene constante en 0,00 en todos ellos.

constante en todo el conjunto de prueba, nos permite también comparar entre pruebas de pacientes diferentes.

Tomar como referencia regional predefinida todos los puntos del sector SIOPEN donde está la lesión, en vez de, por ejemplo, los puntos del área que rodea a la lesión, independiza las mediciones del observador que las realiza.

Dentro del mismo paciente o entre pacientes distintos, comparaciones entre las mediciones  $\bar{Z}_{I_k}(ROI_{\#})$  tomadas de ROIs que están situadas dentro del mismo sector  $I_k$  son directas. Por ejemplo, es posible hacer una medición objetiva entre la captación específica de una metástasis  $\bar{Z}_{I_T}(ROI_{\#})$  y la captación no específica en el hígado  $\bar{Z}_{I_T}(Hígado)$ . En la Figura 5.10 puede verse una comparativa entre los valores  $\bar{Z}_{I_T}(ROI_{\#})$  de los hígados de los diferentes pacientes del conjunto de prueba y el valor de referencia  $\bar{Z}_{I_T}$  que se mantiene constante en 0,00 en todos ellos.

Por lo tanto, las métricas propuestas  $\bar{Q}_{I_k}(ROI_{\#})$  y  $\bar{Z}_{I_k}(ROI_{\#})$  nos permiten la comparación objetiva entre la captación específica en diferentes ROIs de dentro del mismo sector SIOPEN.  $\bar{Q}_{I_k}(ROI_{\#})$  presenta además una interpretación intuitiva. Está cercana a 0,00 cuando la captación en la región no es visible. A medida que la captación se incrementa, el foco es más visible y  $\bar{Q}_{I_k}(ROI_{\#})$  se incrementa en consecuencia, tomando valores por debajo del

valor teórico 0,40 cuando no es muy intensa y por encima de 0,40 cuando es intenso.

En las extremidades, el significado de  $\bar{Q}_{I_k}(ROI_{\#})$  es ligeramente diferente. Los valores cercanos a 0,40 de cualquier ROI en el tronco se deben a focos de captación más intensos que los que toman el mismo valor en las extremidades, donde los focos intensos toman valores  $\bar{Q}_{I_k}(ROI_{\#})$  mucho mayores que 0,40. Esto es así debido a que en el tronco la media de cuentas de todo el sector es más alta que en las extremidades, donde la media de cuentas de los sectores suele ser muy baja.

Las comparaciones entre ROIs distintas  $ROI'_{\#}$  y  $ROI'_{\#}$  localizadas en sectores SIOPEN distintos  $k$  y  $k'$  usando  $\bar{Z}_{I_k}(ROI_{\#})$  y  $\bar{Z}_{I_{k'}}(ROI'_{\#})$  podría ser engañosa en aquellos casos donde uno de los sectores presenta un incremento anormal en las cuentas en todos sus puntos, por ejemplo, debido a una mancha de  $^{123}I$ -mIBG por derramamiento sobre la piel de todo el sector, como puede verse en la Figura 5.11.

Para comparar correctamente ROIs de sectores diferentes, debe ser usado el valor  $\bar{Z}_{I_{BF}}(ROI_{\#})$  de cada una de las ROI. La media de cuentas calculada a nivel de todos los puntos del cuerpo del paciente  $\bar{I}_{BF}$  es usada de este modo como una referencia numérica para tomar mediciones cuantitativas  $\bar{Z}_{I_{BF}}(ROI_{\#})$ , en la misma manera en que ya es usada actualmente por los facultativos, puesto que es una referencia visual implícita al hacer el diagnóstico cualitativo.

Por ejemplo, atendiendo a los resultados mostrados en la Tabla 5.3 de las mediciones del estudio  $T_2$  del paciente  $PA_6$ , podemos comparar la captación en la  $ROI_1$ , que está en el cráneo (sector 1), con la  $ROI_2$ , que se encuentra en el tronco (sector  $I_T$ ), concretamente en la cadera (Fig. 5.3). Vemos que  $\bar{Z}_{I_{BF}}(ROI_1) = -0,16$  es negativa, por lo que la captación en esa región está por debajo de la media de cuentas de todo el cuerpo, mientras que  $\bar{Z}_{I_{BF}}(ROI_2) = 0,98$  es positiva, es decir, está por encima de dicha media. Además, podemos cuantificar la diferencia entre ambas, siendo  $\bar{Z}_{I_{BF}}(ROI_2)$  más intensa que  $\bar{Z}_{I_{BF}}(ROI_1)$  en una magnitud de  $0,98 + 0,16 = 1,14$ . Las regiones con valores de  $\bar{Z}_{I_{BF}}(ROI_{\#})$  positivos podemos interpretarlas de forma intuitiva, aunque no veamos la imagen del estudio, como ROIs que captan mucho, puesto que tienen un valor de cuentas alto en comparación con el nivel de todo el cuerpo del paciente.

Incluso es posible hacer, con respecto a  $\bar{Z}_{I_{BF}}$ , comparaciones de captación de  $^{123}I$ -mIBG entre sectores completos, usando  $\bar{Z}_{I_{BF}}(I_k)$ . Por ejemplo, en



Figura 5.11: Ejemplo de gammagrafía donde hay una mancha por derramamiento de  $^{123}\text{I}$ -mIBG sobre la piel. La media de cuentas en ese sector será muy alta. Esto implica que la comparación entre regiones distintas no puede hacerse usando  $\bar{Z}_{I_k}$  pues hace referencia al sector. Es por tanto mejor tomar como referencia todo el cuerpo  $\bar{Z}_{I_{BF}}(ROI_{\#})$ .



los sectores de las extremidades, como puede ser el Sector 9, la medición  $\bar{Z}_{I_{BF}}(I_9)$  debe ser más baja en pacientes sin metástasis en ese sector, puesto que bajará mucho el número de cuentas llegando a hacer incluso no visible al sector entero. El incremento de captación en el sector completo  $\bar{Z}_{I_{BF}}(I_9)$  es una prueba objetiva del incremento de captación en el sector con respecto a todo el cuerpo y, por tanto, podría sospecharse que es debido a una posible metástasis en los huesos, incluso en casos donde la definición de la imagen fuese pobre y planteara dudas a los facultativos a la hora de interpretarla.

Del mismo modo podemos comparar entre pacientes diferentes. Por ejemplo, la comparación entre la  $ROI_1$  con  $\bar{Z}_{I_{BF}}(ROI_1) = -0,74$  en el sector 11 de  $T_2$  del paciente  $PA_1$  y la  $ROI_3$  con  $\bar{Z}_{I_{BF}}(ROI_3) = -0,25$  en el sector 12 pero en  $T_2$  del paciente  $PA_6$  nos indica que en este último, la región captó más, puesto que en  $PA_6$  esa región llegó casi a la media de cuentas de todo el cuerpo. Esto concuerda con la apreciación visual que puede hacerse sobre la gammagrafía de los pacientes que puede verse en la Figura 5.3, si bien en la gammagrafía, cual de las dos es más intensa no queda suficientemente claro, y dependería del observador.

Por todo lo anterior,  $\bar{Z}_{I_{BF}}(ROI_{\#})$  es una herramienta de medición para hacer comparaciones absolutas entre regiones de pacientes diferentes y entre gammagrafías diferentes, pues permite precisar cuanto se ha incrementado o disminuido la captación en una región con respecto a otras pruebas previas. Además, es una medición intuitiva de cuanto destaca una región de interés sobre el resto del cuerpo del paciente.

La creación de una base de datos de valores usuales para  $\bar{Z}_{I_{BF}}(ROI_{\#})$  de tumores y metástasis en cada sector SIOPEN, podría servir para hacer comparaciones y tener más información en casos de duda.

La medición cuantitativa  $\bar{Q}_{I_k}(ROI_{\#})$  y el hecho de que  $\bar{Q}_{I_k}$  esté siempre próximo a 0,40 da una referencia visual intuitiva de cuanto es de intenso un foco de captación  $ROI_{\#}$  en referencia a la media de cuentas de su sector  $\bar{I}_k$ .

El uso de  $\bar{Q}_{I_{BF}}(ROI_{\#})$  para comparar regiones ubicadas en sectores distintos podría ser problemático porque sólo toma valores positivos y referenciados a  $\bar{I}_{BF}$ . Sería posible para una ROI determinada tener un valor mayor que la media de cuentas de su sector, y por tanto ser visible, pero menor que  $\bar{I}_{BF}$ . En ese caso  $\bar{Q}_{I_{BF}}(ROI_{\#})$  sería 0,0. Sin embargo, su valor de  $\bar{Z}_{I_{BF}}(ROI_{\#})$  sería negativo, lo cual indicaría el hecho de que esa ROI tiene un número de cuentas en promedio menor que la media a la que estamos referenciando, es decir, la media de cuentas de todo el cuerpo del paciente  $I_{BF}$ .

En general, estos resultados de  $\bar{Q}_{I_k}(ROI_{\#})$  y  $\bar{Q}_{I_{BF}}(ROI_{\#})$  prometen ser útiles para la automatización de la detección en la imagen de regiones con captación anormal de  $^{123}I$ -mIBG. Si una región del cuerpo tiene un valor mayor que  $\bar{Q}_{I_{BF}}$  entonces presenta una captación anormal, porque es una región demasiado intensa.

$\bar{Q}_{I_k}(ROI_{\#})$  podría ser usada en la misma manera. El hecho de que cualquier  $ROI_{\#}$  con  $\bar{Q}_{I_k}(ROI_{\#})$  mayor que el valor teórico de 0,40, esto es en la práctica mayor que  $\bar{Q}_{I_k}$ , tenga mucha probabilidad de ser un foco de captación anormal de  $^{123}I$ -mIBG ( con mayor probabilidad cuanto más grande de 0,40 ) es una buena herramienta para detectar automáticamente captación anormal en sectores como la cabeza y tronco, donde la media de las cuentas de fotones siempre es alta. En los sectores de las extremidades, donde la media de cuentas del sector suele ser muy baja, siempre encontraremos regiones que cumplan  $\bar{Q}_{I_k}(ROI_{\#}) > \bar{Q}_{I_k}$  aunque no se correspondan con focos visibles.

En tal caso, para la detección automática, si que puede ser útil usar el valor  $\bar{Q}_{I_{BF}}(ROI_{\#})$  puesto que está referenciada a la media de cuentas de fotones de todo el cuerpo del paciente  $\bar{I}_{BF}$ , que siempre tiene valores más altos. En cualquier sector SIOPEN, una región con valor  $\bar{Q}_{I_{BF}}(ROI_{\#})$  mayor que 0,40, o en la práctica mayor de  $\bar{Q}_{I_{BF}}$  puede ser automáticamente identificada como anormal. La automatización del método semicuantitativo SIOPEN parece ser posible usando estas métricas.



## Parte III

# Detección automática de captación de mIBG



## Capítulo 6

# Procesamiento de las imágenes $^{123}\text{I}$ -mIBG

### 6.1. Introducción

SEGÚN hemos expuesto, en el tratamiento del neublastoma intervienen varias modalidades de imagen médica [42]. Trazadores radioactivos tales como  $^{123}\text{I}$ -mIBG,  $^{18}\text{F}$ -FDG y  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP son muy útiles para la evaluación [119]. Entre ellos, las gammagrafías de  $^{123}\text{I}$ -mIBG siguen destacando en la actualidad por ser las más específicas y sensibles, por lo que tienen un papel importante en la evaluación del estadio de la enfermedad y la respuesta del paciente al tratamiento [120].

Como se introdujo en la Sección 3.4 y hemos desarrollado en el Capítulo 5, en los últimos años han surgido diversos métodos semicuantitativos de puntuación de las gammagrafías de  $^{123}\text{I}$ -mIBG con el fin de cuantificar la eficacia de la respuesta al tratamiento [71, 104, 105, 106, 107, 115, 108, 116, 117, 118]. Estos métodos han demostrado tener poder para evaluar el pronóstico, por lo que se han convertido en imprescindibles a la hora de evaluar la enfermedad.

En general, la intensidad es la principal variable analizada por los radiólogos y oncólogos para identificar los tumores y metástasis, pues los focos metastásicos presentan una intensidad mayor de lo que es habitual en el sector donde se encuentran [111].

Ya comentamos en la introducción y en la Sección 4.1 los problemas que degradan la gammagrafía de  $^{123}\text{I}$ -mIBG. Estos problemas se hacen patentes a

la hora de aplicar cualquier método de puntuación [121]. Todos ellos incorporan una parte que puntúa la intensidad del foco de captación de  $^{123}\text{I}$ -mIBG. Esta valoración es muy subjetiva y normalmente se puntúa con calificativos tales como dudosa, definitiva, obvia o fuerte, basándose en la experiencia y capacidad del observador para contrastar tal intensidad con la del hígado o la de otros tejidos. Es por tanto que es necesaria una herramienta automática de diagnóstico que elimine la subjetividad a la hora de aplicar estos métodos y así mejorar los estudios de respuesta al tratamiento y pronóstico del paciente.

En todos aquellos casos en los que, aunque un foco todavía no sea claramente visible al ojo humano, pero sí que se mida un incremento de la acumulación en un sector, o en aquellos en que la lesión siga siendo visible, pero con menor captación, es posible que se encuentren estados de la enfermedad que actualmente somos incapaces de medir.

En la bibliografía podemos encontrar diversas aplicaciones para la automatización de la detección del neuroblastoma usando otras modalidades de imagen médica tales como TAC [122]. En cuanto a la existencia de aplicaciones de diagnóstico automático de gammagrafías por computador son muy limitadas en número. La mayoría de ellas han sido desarrolladas para las gammagrafías de huesos con  $^{99m}\text{Tc}$  y ninguna específica para  $^{123}\text{I}$ -mIBG. Tampoco ninguna para aplicar de forma automática el método de puntuación recomendado por SIOOPEN.

En [123], el máximo local del brillo junto con las asimetrías encontradas en el esqueleto con respecto a un eje central es usado con bastante éxito en la identificación de anomalías en el esqueleto del paciente en las imágenes de gammagrafías  $^{99m}\text{Tc}$ . En [124], se proponen un conjunto de algoritmos donde el nivel de gris es usado para segmentar en la imagen las lesiones en los huesos. Este nivel de gris se determinó tras analizar un conjunto de 100 gammagrafías  $^{99m}\text{Tc}$  para encontrar el nivel de referencia normal, de modo que cuanto más grande es la desviación típica de una zona con respecto a ese nivel de gris que es normal en el conjunto de referencia, mayor probabilidad hay de la existencia de una lesión ahí.

Algunos métodos de reconocimiento automático usando estudios combinados de  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP / SPECT han sido desarrollados [125, 126]. Pero, comparada con la gammagrafía plana, como hemos comentado en secciones anteriores, los estudios de SPECT tienen mucha mejor resolución que los estudios con  $^{123}\text{I}$ -mIBG.

Si bien  $^{99m}\text{Tc}$  y  $^{123}\text{I}$ -mIBG son procedimientos de adquisición de imagen muy similares y, en ambos, la principal evidencia de anomalías en una región es su intensidad, existen ciertos factores que hace que los estudios de intensidad realizados sobre  $^{99m}\text{Tc}$  no sean directamente aplicables sobre  $^{123}\text{I}$ -mIBG. El más importante de estos factores es que son distintos radiofármacos y por tanto cada uno de ellos tiene una biodistribución diferente.

Estrategias basadas en detectar estructuras siempre presentes en la imagen, como por ejemplo bordes de huesos como en [127, 128], no son aplicables como regla general, puesto que en las pruebas  $^{123}\text{I}$ -mIBG los huesos no son siempre visibles. En las imágenes  $^{123}\text{I}$ -mIBG, unas estructuras que son visibles en una prueba, en la siguiente pueden desaparecer para que se hagan visibles otras en función de la enfermedad. Por ejemplo, un hueso no será visible al completo, solo podría ser visible aquella parte en la que exista metástasis. Igualmente, el hígado, que normalmente es visible por acumular mucha sangre con  $^{123}\text{I}$ -mIBG diluida, deja de ser visible en los casos más graves donde la metástasis esta extendida, pues la sangre acumulada en el hígado ya no tiene mucho  $^{123}\text{I}$ -mIBG, al haberse quedado en los focos metastásicos, que son ávidos consumidores de este radiofármaco. Estas diferencias en las imágenes según exista o no patología pueden observarse en la página 96, en la Figura 6.1, casos b) y c).

Por lo anterior, los métodos a aplicar sobre gammagrafías  $^{123}\text{I}$ -mIBG deben funcionar aunque no sea visible ninguna estructura reconocible, tales como huesos, hígado, etc.

Toda esta problemática también influye en lo que se refiere a las técnicas para mejorar la calidad de las imágenes  $^{123}\text{I}$ -mIBG. Por ejemplo, las técnicas de filtrado basadas en el histograma que han tenido éxito en su aplicación para mejorar la detección de lesiones en gammagrafías de  $^{99m}\text{Tc}$  [114], parecen no ser de utilidad en la detección del neuroblastoma en gammagrafías de  $^{123}\text{I}$ -mIBG [129], pues si bien el nivel de ruido de Poisson se vio reducido, los facultativos de medicina nuclear prefirieron la versión original, no filtrada, de la gammagrafía antes que la versión procesada, pues ésta introduce borrosidad en los detalles, desenfoque en los contornos y una degradación general en la nitidez de la imagen.

Como resultado de todo lo anterior, los algoritmos que han sido satisfactoriamente usados en  $^{99m}\text{Tc}$ , no son directamente aplicables en  $^{123}\text{I}$ -mIBG. Sin embargo, el uso de la intensidad media y de la desviación estándar en las diferentes partes del cuerpo, hemos visto que son también útiles en  $^{123}\text{I}$ -mIBG, y es la herramienta principal a usar en nuestra propuesta.



## 6.2. Procesamiento automatizado de las imágenes

Debido a que la captación de <sup>123</sup>I-mIBG de fondo, o captación no específica, es distinta en cada parte del cuerpo, el método de puntuación recomendado por SIOPEN divide el cuerpo en sectores cuyo comportamiento en lo que se refiere a la captación de <sup>123</sup>I-mIBG es comparable [89].

En las gammagrafías pre tratamiento con quimioterapia, se observan focos intensos localizados en los tumores y metástasis. Esos focos son anormales porque aparecen en localizaciones donde en una persona sana no existe tejido que consuma <sup>123</sup>I-mIBG y, por tanto, solo se esperaba una captación homogénea no específica.

Una región con una captación anormal de <sup>123</sup>I-mIBG se hace visible porque su intensidad crece y se hace mayor que la media local de captación en el sector donde está localizada. De igual modo, al desaparecer la lesión, la región deja de captar y se hace invisible al tener el mismo nivel de captación que presentan sus alrededores.

No obstante, es posible que el valor absoluto de la intensidad de un tumor en concreto, por ejemplo  $ROI_1$ , que es visible en su sector, por ejemplo en una pierna pues en ellas no suele haber captación fisiológica, sea menor que la intensidad absoluta que tiene otra región cualquiera,  $ROI_2$ , que se encuentra en otro sector que suele tener más captación fisiológica, por ejemplo, en la cabeza, donde solo se observa captación no específica homogénea por todo el sector, y no se observa ningún foco que destaque del fondo. Esto es así, como ya se vio en las secciones anteriores, por la propia naturaleza del proceso de adquisición de la imagen.

Por lo tanto, no es posible usar un único nivel de gris como umbral para distinguir entre captación patológica y captación fisiológica o normal. Es decir, no se puede asegurar que una región sea patológica por el único hecho de que tenga más brillo, aunque será sospechosa de serlo.

Finalizado el tratamiento con quimioterapia, a los pacientes se les realiza otra gammagrafía que denominamos post tratamiento. La respuesta al tratamiento es buena si todos los focos anormales han desaparecido y en sus antiguas localizaciones se observa ahora el patrón homogéneo de captación no específica. La respuesta es peor, y por tanto el pronóstico del paciente, cuantos menos focos han desaparecido tras el tratamiento [109, 110].

En este trabajo, definimos como región de captación anormal como aquella región cualquiera donde su intensidad es sospechosamente más alta que la media local en su sector.

Trataremos de identificar, de forma automática, de entre las regiones de captación anormal, aquellas que son suficientemente sospechosas de ser patológicas. El proceso propuesto para la detección automática de regiones anormales cubre los pasos siguientes:

1. Pre-procesamiento: Filtrado de ruido y división del cuerpo del paciente en los sectores anatómicos del método de puntuación semicuantitativo SIOPEN.
2. Detección de los focos: Selección automática de los focos de intensidad más alta que sus alrededores. Estimación de un umbral inferior para el nivel anormal de gris basado en la métrica objetiva propuesta basada en la puntuación estadística estándar (Z-Score).
3. Crecimiento de regiones: Agrupación automática de aquellos píxeles seleccionados en el paso previo que están juntos (4 conectados). Cada agrupación de píxeles es identificada como una región de captación anormal.
4. Clasificación de Regiones: Medición automática de la captación normalizada de cada región de captación anormal identificada en el paso previo. Aquellas con altos valores de captación normalizada son muy probablemente debidas a la presencia de un tumor o metástasis. Por el contrario, aquellas con valores bajos de captación normalizada son muy probablemente falsos positivos.

### 6.2.1. Pre-procesamiento

En este paso, las imágenes son preparadas para el análisis posterior. Primero, filtramos la imagen con un filtro adaptativo de Wiener (Adaptive Wiener Filter) y después hacemos la división en los sectores anatómicos propuesta por SIOPEN [116, 109, 110].

Ya hemos visto que el ruido es un factor importante que degrada la calidad de las gammagrafías [129]. El filtro adaptativo de Wiener es un buen candidato para reducir el ruido en las áreas degradadas de la imagen. Ha sido usado con éxito en imágenes de medicina nuclear [130, 131, 132]. El filtrado

se adapta en cada píxel teniendo en cuenta su intensidad y la de los píxeles de su alrededor. En áreas de la imagen más homogéneas, donde hay pocos detalles, el ruido se hace más patente y el filtro reduce la mayor cantidad de ruido posible. Pero, en las zonas de la imagen donde hay más detalles, solo se realiza un filtrado suave, de modo que la imagen no se emborrone [133].

Denotamos por  $I_{WB}$  la imagen filtrada de la vista anterior o posterior de una gammagrafía <sup>123</sup>*I*-mIBG de cuerpo completo. En ella se identifican los sectores de SIOPEN[116, 109, 110] colocando un rectángulo que los delimita: Cabeza(1), Tórax(2), Brazo derecho(3), Antebrazo derecho(4), Brazo izquierdo(5), Antebrazo izquierdo(6), Columna(7), Pelvis(8), Parte superior extremidad derecha(9), Parte inferior extremidad derecha(10), Parte superior extremidad izquierda(11) y Parte inferior extremidad izquierda(12).

Nos basaremos en la propuesta de medición presentada en la Sección 5.2.1, por lo que identificaremos, tal y como allí se detalla, la imagen de cada sector por  $I_1, I_2, \dots, I_{12}$  como puede verse en la Figura 5.1.

Identificamos además en la imagen, siguiendo igualmente la definición introducida en la Sección 5.2.1, el sector  $I_T$  que es el tronco completo y  $I_{BF}$  que tiene el mismo tamaño que  $I_{WB}$  y está formada por todos los  $I_k \in I_{WB}$  con  $k \in \{1, 2, \dots, 12\}$ .

### 6.2.2. Estimación del umbral de intensidad

Los tumores y metástasis no tienen forma predefinida ni un nivel absoluto de intensidad en la imagen  $I_{BF}$ . La principal evidencia de la existencia del tumor o metástasis es el foco de intensidad alta en su posición debido a la captación específica en los tejidos que lo componen de <sup>123</sup>*I*-mIBG.

Por lo tanto, los puntos  $(i, j)$  pertenecientes a los tumores tienen sus valores de intensidad  $x_{ij}$  cercanos a la intensidad máxima  $X_{max}$  presente en  $I_{BF}$  y superior a un umbral inferior de intensidad  $X_{Thres}$ , el cual es desconocido.

Este umbral inferior  $X_{Thres}$  no puede ser un valor único, sino un valor distinto para cada sector  $k$  del cuerpo, pues cada parte del cuerpo presenta distinto comportamiento con respecto a la captación de <sup>123</sup>*I*-mIBG.

Formalmente, un punto que pertenece a una lesión (tumor o metástasis) que se encuentra localizada en el sector  $k$  está obligado a tener un valor mayor que el umbral de intensidad de su sector  $X_{T_k}$ .

Por consiguiente, en cada sector SIOPEN, debemos considerar ROIs sospechosa a las siguientes:

$$ROI_{X_{T_k}} = \{(i, j) \in I_k : x_{ij} \in [X_{T_k}, X_{max}]\}. \quad (6.1)$$

Con el fin de definir los valores de los umbrales desconocidos  $X_{T_k}$ , denotamos por  $\bar{I}_{BF}$ ,  $\bar{I}_k$  y  $\sigma_I$ ,  $\sigma_{I_k}$  la media y la desviación estándar de  $I_{BF}$  y de cada  $I_k$  con  $k \in \{1, \dots, 12, T\}$ , respectivamente.

$X_{T_k}$  debe ser mayor que  $\bar{I}_k$ . Cuánto mayor que  $\bar{I}_k$  depende de cada sector  $k$ , puesto que cada sector se comporta distinto en cuanto a la acumulación residual de radiofármaco. Para ponderar esta diferencia y ajustar con mas precisión el umbral, se introducirá un coeficiente  $C_k$  adecuado para cada sector.

Transformamos las cuentas de fotones gamma  $x_{ij}$  de cada píxel en su *valor de captación normalizada* con respecto a  $\bar{I}_{BF}$ ,  $Q_{I_{BF}}(i, j)$  :

$$Q_{I_{BF}}(i, j) = \max\left(\frac{x_{ij} - \bar{I}_{BF}}{\sigma_{I_{BF}}}, 0\right). \quad (6.2)$$

Y definimos  $\bar{Q}_{I_{BF}}$  como la media de la captación normalizada presente en  $I_{BF}$ , formalmente definido en la ecuación por

$$\bar{Q}_{I_{BF}} = \frac{\sum \{Q_{I_{BF}}(i, j) : (i, j) \in I_{BF}\}}{\#(I_{BF})} \quad (6.3)$$

donde  $\#(I_{BF})$  denota el número de elementos en  $I_{BF}$ .

Como ya vimos en la Sección 5.2.1,  $\bar{Q}_{I_{BF}}$  es la media de las intensidades en  $I_{BF}$  que son mayores que  $\bar{I}_{BF}$ . Su valor es siempre positivo. Dado que está basada en la media del cuerpo completo, la usaremos para estimar una aproximación genérica  $X_{T_{Global}}$  para ser usada como el umbral  $X_{T_k}$  para todos los sectores  $k$ .

Si el píxel  $(i, j)$  tiene un valor normalizado mayor que  $C_G$  veces  $\bar{Q}_{I_{BF}}$  entonces ese píxel tiene un pico anormal de intensidad. Tomaremos un valor genérico  $C_G \geq 1$  y entonces

$$\begin{aligned} Q_{I_{BF}}(i, j) &> C_G \bar{Q}_{I_{BF}} \\ \frac{x_{ij} - \bar{I}_{BF}}{\sigma_{I_{BF}}} &> C_G \bar{Q}_{I_{BF}} \\ x_{ij} &> \bar{I}_{BF} + C_G \bar{Q}_{I_{BF}} \sigma_{I_{BF}} \end{aligned} \quad (6.4)$$

Es por lo tanto natural establecer

$$X_{T_{Global}} = \bar{I}_{BF} + C_G \bar{Q}_{I_{BF}} \sigma_{I_{BF}}. \quad (6.5)$$

En cualquier sector SIOPEN, aquellos focos que tengan una intensidad mayor que  $X_{T_{Global}}$  tienen mucha probabilidad de ser patológicos, puesto que tienen una intensidad muy alta con relación a la intensidad media  $\bar{I}_{BF}$ .

Sin embargo, especialmente en sectores pertenecientes a las piernas y brazos, los focos de intensidad anormal debidos a metástasis podrían no ser tan altos como para ser mayores que  $X_{T_{Global}}$ . Esto se debe a que en tales sectores el número de cuentas de fotones es normalmente muy bajo en comparación con todo el cuerpo.

Dado que en ellos la aproximación  $X_{T_k} = X_{T_{Global}}$  podría no detectar los focos que fueran posiblemente menos intensos, para conseguir una mejor aproximación local en cada sector, volvemos a transformar las cuentas de fotones  $x_{ij}$  en cada píxel de la imagen pero ahora en el valor de captación normalizado  $Q_{I_k}(i, j)$  que toma como referencia la media de cuentas de fotones gamma en cada sector  $\bar{I}_k$ . Usamos para ello la Ecuación (5.2) que fue introducida en la Sección 5.2.1.

Y ahora calculamos el indicador  $\bar{Q}_{I_k}$  que mide cuánto más altos son, de media, los valores que están por encima de la media local del sector

$$\bar{Q}_{I_k} = \frac{\sum \{Q_{I_k}(i, j) : (i, j) \in I_k\}}{\#(I_k)} \quad (6.6)$$

donde  $\#(I_k)$  es el número de píxeles en el sector  $k$ . Calculamos una estimación para el umbral local del sector  $S_{T_k}$  del mismo modo que en la ecuación (6.5), pero ahora usando un coeficiente por cada sector  $C_k \geq 1$

$$S_{T_k} = \bar{I}_k + C_k \bar{Q}_{I_k} \sigma_{I_k} \quad (6.7)$$

Los puntos que pertenecen a un tumor localizado en el sector  $k$  están obligados a tener un valor  $x_{ij}$  mayor que el umbral de su sector  $S_{T_k}$ . El umbral del sector  $S_{T_k}$  es un buen candidato para identificarlo, incluso aunque ésta sea ligera.

Pero, por el contrario, cuando no hay ningún foco de captación específica, ¿cómo se comportará la estimación  $S_{T_k}$ ? Cuando no hay captación específica, las características de la imagen son muy diferentes y  $S_{T_k}$  no es aplicable.

Especialmente en las extremidades, cuando solo hay captación fisiológica, el número de cuentas de fotones o bien es muy bajo y la imagen obtenida de los sectores puede estar incluso vacía debido a la falta de detección de fotones, o bien es una ligera captación fisiológica, cuyo imagen es suave y uniforme como puede verse en la página 96 en la Figura 6.1, caso b).

La imagen cambia cuando aparece captación patológica, como puede verse en la imagen de la Figura 6.1c. El número de fotones detectados aumenta y por tanto se obtiene una imagen mucho más detallada y con zonas muy brillantes.

Es necesario que nuestro método diferencie entre ambos tipos de imagen, es decir, entre la imagen de un sector donde no hay muchas cuentas o hay un patrón suave uniforme y la de un sector cuando hay muchas cuentas y éstas se concentran en la posición de un foco de captación anormal (seguramente patológico).

Si analizamos la imagen a nivel de todo el cuerpo y no por sectores, la imagen hemos visto que es mucho más estable, puesto que hay siempre zonas que presentan captación brillante: hígado, vejiga, cabeza, etc, y sus valores de  $\bar{Q}_{I_{BF}}$  tienden a ser estables y cercanos al valor de 0,40. Este hecho hace que la imagen de todo el cuerpo  $I_{BF}$  sea una referencia perfecta para detectar cambios en las imágenes individuales de los sectores de las extremidades.

Si en un sector de las extremidades no hay focos, eso implica que o bien  $\bar{I}_k$  es baja (pocas cuentas), o bien  $\sigma_{I_k}$  es baja (región homogénea). En tales casos,  $S_{T_k}$  es mucho más pequeña que  $X_{T_{Global}}$ , dado que la captación fisiológica está siempre presente en el resto del cuerpo, sobre todo en el tronco, y cualquier  $x_{ij}$  mayor que  $S_{T_k}$  es muy poco probable que sea patológico.

Podemos intentar discriminar entre sectores con solo captación fisiológica ligera y sectores con focos de captación comparando la media de la captación normalizada a nivel de todo el cuerpo  $\bar{Q}_{I_{BF}}$ , que recordamos tiende a ser constante, con la media obtenida en cada sector  $\bar{Q}_{I_k}$ . Definimos el ratio  $R_k$  entre ambas medias del nivel de captación como

$$R_k = \frac{\bar{Q}_{I_{BF}}}{\bar{Q}_{I_k}}. \quad (6.8)$$

Analizaremos el uso de este ratio en un subconjunto de prueba para discriminar el valor de  $R_k$  cuando aparecen focos de captación en un sector  $k$  de una extremidad.

Cuando  $S_{T_k}$  es mucho más pequeña que  $X_{T_{Global}}$ , si hay un foco, este destacará mucho con respecto a los puntos de su sector. Consecuentemente, los  $x_{ij}$  del sector que son solo ligeramente mayores que  $S_{T_k}$  tienen una probabilidad muy baja de que sea debido a patología.

Por ello, consideraremos el coeficiente  $\rho_k$ , con  $\rho_k > 1$ , tal que  $S_{T_k}$  es un umbral válido para el sector  $k$  solo si es lo suficientemente grande, esto es, si  $X_{T_{Global}} \leq \rho_k S_{T_k}$ . Si esto no se cumple, seguiremos usando  $X_{T_{Global}}$  como la estimación del umbral para ese sector  $k$ .

Por todo lo anterior, vamos a definir el umbral  $X_{T_k}$  del sector  $k$  por

$$X_{T_k} = \begin{cases} X_{T_{Global}}, & X_{T_{Global}} > \rho_k S_{T_k} \\ S_{T_k}, & X_{T_{Global}} \leq \rho_k S_{T_k} \end{cases} \quad (6.9)$$

### 6.2.3. Detección de las regiones con captación anormal

En cada región, los focos de intensidad mayor de lo esperado es la principal variable analizada por radiólogos y oncólogos para identificar regiones de interés. El proceso automático propuesto para detectar las regiones de captación anormal consiste en calcular el conjunto  $ROI_{X_{T_k}}$  para cada sector SIOPEN usando las Ecuaciones (6.1) y (6.9). Debemos considerar los siguientes problemas relacionados con la naturaleza de las gammagrafías para optimizar el proceso de detección.

Primero, y debido al nivel de ruido presente en las imágenes, incluso después del filtrado, un solo píxel puede seguir teniendo un valor erróneamente alto de cuentas. Por esta razón, y porque la correspondencia entre la parte del cuerpo del paciente y el píxel concreto donde se está representando es aleatoria y sólo dependiente de la tecnología usada, no del proceso que queremos medir, es más sensato evaluar la imagen explorando por ventanas de tamaño  $J \times J$  píxeles, y nunca por píxeles aislados.

Para suavizar los efectos descritos, reemplazamos en la Ecuación (6.1) el uso de las cuentas en cada píxel por un media de las cuentas calculada sobre los  $J \times J$  píxeles vecinos agrupados en la ventana de exploración  $W_J$  dando lugar a

$$ROI_{X_{T_k}} = \{W_J \in I_k : \bar{W}_J \in [X_{T_k}, X_{max}]\}. \quad (6.10)$$

donde  $\bar{W}_J$  es la media de todos los valores  $x_{i,j} \in W_J$ .

En segundo lugar, y debido al hecho de que cada sector anatómico presenta diferente comportamiento de captación de  $^{123}\text{I}$ -mIBG, dentro de cada uno de ellos procedemos a buscar los posibles focos en áreas del sector distintas. Como puede verse en la Figura 6.1, caso b), cuando no hay enfermedad, solo puede apreciarse la captación no específica o fisiológica, que es especialmente visible siempre en el hígado, vejiga de la orina y las glándulas salivares. Los sectores de las extremidades, tanto superiores como inferiores, permanecen limpias con solo una captación ligera y homogénea, principalmente debida al radiofármaco disuelto en el torrente sanguíneo.

Cuando la enfermedad está presente, y especialmente en las extremidades, el patrón patológico está localizado en los huesos [91]. Aquellos huesos con metástasis se hacen visibles y, en los peores casos, solo es visible el esqueleto mientras que los tejidos blandos presentan muy poca captación o incluso no son visibles en absoluto (véase Fig. 6.1c). Esto se debe a que el tejido del neuroblastoma es un ávido consumidor de  $^{123}\text{I}$ -mIBG y si está muy extendido lo consume por completo [91].

Consecuentemente, en general, pero especialmente en las extremidades, los píxeles de áreas donde se localizan los huesos son las más relevantes para el proceso de detección. Para cada sector SIOPEN  $I_k$ , definimos una nueva imagen  $I_{k_{mask}}$  donde las áreas no relevantes son descartadas.

Por ejemplo, en las extremidades inferiores, píxeles en regiones de fuera de la posición de los huesos no son relevantes, como puede verse en Figura 6.1d en las áreas marcadas en amarillo. Por el contrario, los píxeles cercanos a las rodillas y a los tobillos son muy relevantes, así como los que están cerca de la posición del fémur y de la tibia.

En las extremidades superiores, las áreas relevantes son aquellas que están cercanas a los hombros y en las posiciones centrales de los sectores, donde se localizan los huesos. En la cabeza, la posición de las glándulas salivares debe ser descartada pues siempre hay captación fisiológica. En el sector 8, en el tronco, aquellos píxeles donde debería localizarse la pelvis son muy relevantes.

No obstante, dado que en el tronco también es posible la existencia de tumores primarios en el tejido blando, lo cual no es posible en las extremidades, en el tronco los patrones de búsqueda basados en las localizaciones de los huesos podrían ser menos efectivos a la hora de descartar áreas donde buscar, y será necesario buscar en el sector  $I_T$  completo.



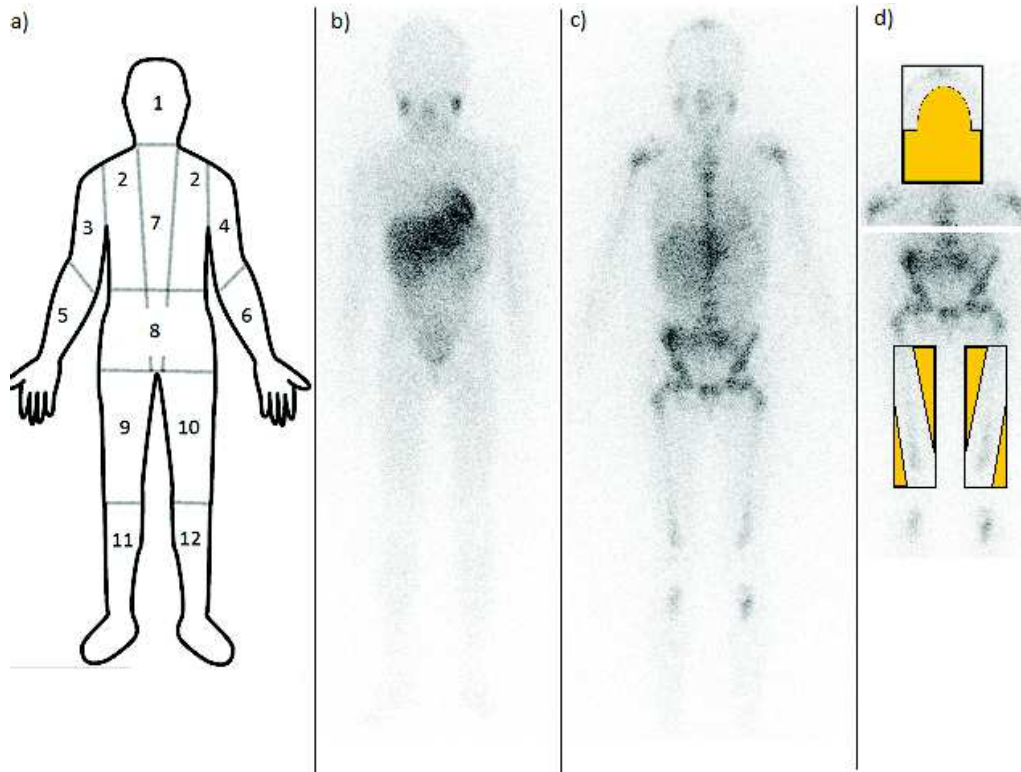


Figura 6.1: En a) descomposición anatómica de SIOPEN. En b) una gammagrafía que no presenta captación patológica. en c), la captación específica del neuroblastoma está presente en las metástasis de los huesos. En d), en amarillo, ejemplos de áreas que pueden excluirse del proceso de detección: en la cabeza, la captación fisiológica normal está presente en las glándulas salivares, por lo que su posición puede ser descartada en la búsqueda; en las extremidades inferiores, las metástasis están localizadas solamente en los huesos, por lo que el resto del sector puede ser descartado.

En resumen, para cada sector SIOPEN  $k$ , procesamos su imagen  $I_k$ , tras enmascarar los puntos descartados por su máscara  $I_{k_{mask}}$ , con una ventana de exploración  $W_J$  de  $J \times J$  píxeles y con  $X_{T_k}$  definida en la Ecuación (6.9).

Obtenemos la subimagen  $ROI_{X_{T_k}}$  redefiniendo la Ecuación (6.10) como

$$ROI_{X_{T_k}} = \{W_J \in I_{k_{mask}} : \bar{W}_J \in [X_{T_k}, X_{max}]\} \quad (6.11)$$

donde  $\bar{W}_J$  es la media de todos los valores  $x_{i,j} \in W_J$ .  $ROI_{X_{T_k}}$  contiene todas las regiones  $ROI_{\#}$  presentes en  $I_k$  que captan de una manera anormal, esto es, cada tumor, metástasis, hígado, vejiga de la orina, etc. El paso siguiente consiste en identificar de forma individual cada región de captación anormal y valorar su probabilidad de ser considerada patológica.

A partir de esta información, para cada  $I_k$  creamos un mapa binario  $I_{k_{map}}$  de los píxeles seleccionados en  $ROI_{X_{T_k}}$ .  $I_{k_{map}}$  es una nueva imagen del mismo tamaño que tiene  $I_k$  donde

$$x_{ij} = \begin{cases} 1, & (i, j) \in ROI_{X_{T_k}}, \\ 0, & \text{en otro caso} \end{cases} \quad (6.12)$$

Recordando que se denomina 4 vecindad entre dos píxeles si ambos comparten un borde (Fig. 6.2) y que, por tanto, un componente 4-conectado en un mapa binario es una región que está formada por píxeles del mismo valor donde cada píxel tiene 4 vecindad con algún otro píxel en la región, nuestro siguiente paso es identificar dentro de cada  $I_{k_{map}}$  todos los componentes 4-conectados  $ROI_1^k, ROI_2^k, \dots, ROI_m^k$  formada por todos los píxeles con valor 1.

En este proceso, los focos pequeños de intensidad anormal que están aislados, es decir, que se encuentran en un área uniforme de baja intensidad, encajan perfectamente con pequeñas regiones 4 conectadas. En ellas, todos los píxeles del foco tienen un nivel de intensidad alto similar. Pero las regiones más grandes de captación anormal encajan en regiones 4 conectadas formadas por grupos más grandes de píxeles cuyos niveles de intensidad suelen extenderse entre los valores  $X_{T_k}$  y  $X_{max}$ . Un ejemplo de los resultados del proceso de detección se muestra en la Figura 6.3.

Una vez identificadas las zonas de captación anormal  $ROI_1^k, \dots, ROI_m^k$ , continuamos midiendo su captación normalizada  $\bar{Q}_{I_{BF}}(ROI_{\#})$  tomando los valores normalizados de cada píxel  $(i, j) \in ROI_{\#}$  en  $I_{BF}$ , volviendo a emplear la Ecuación (5.5),

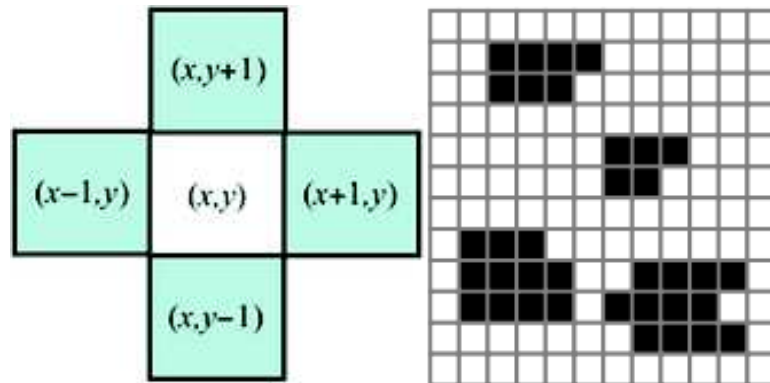


Figura 6.2: Se consideran píxeles 4 vecinos si son píxeles vecinos en las direcciones perpendiculares (arriba, abajo, derecha o izquierda), es decir, que ambos comparten un borde. Las regiones 4-conectadas son regiones formadas por píxeles 4 vecinos.

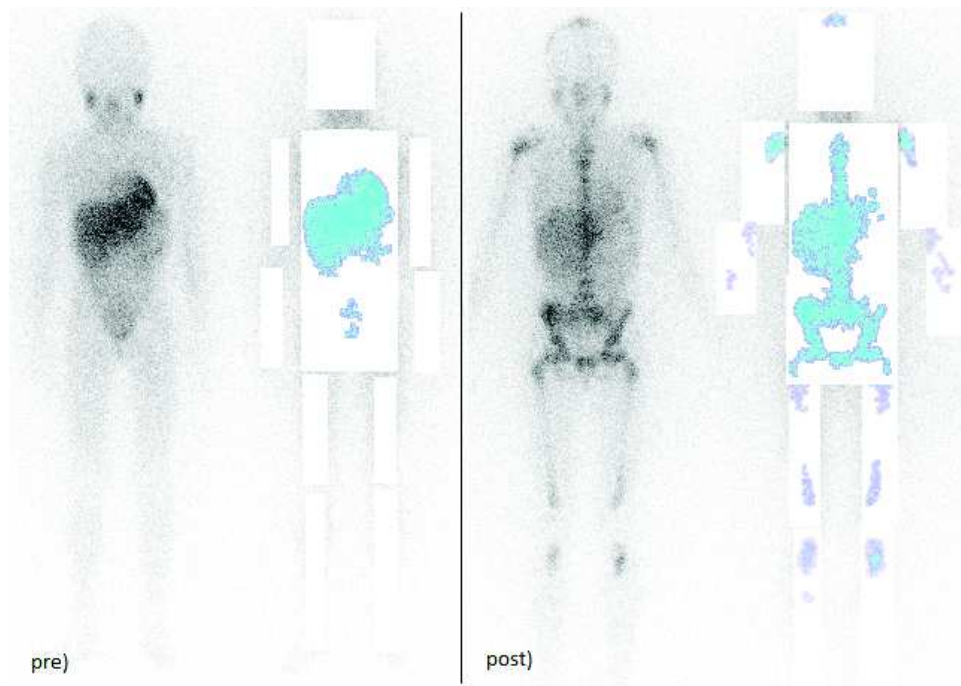


Figura 6.3: Ejemplo del análisis realizado sobre dos gammagrafías  $^{123}\text{I}$ -mIBG del paciente *PA2*. Al lado izquierdo, gammagrafía original donde no hay enfermedad y las regiones seleccionadas usando el proceso automático se deben a la captación fisiológica normal. En el lado derecho, gammagrafía original con metástasis y las regiones metastásicas automáticamente seleccionadas en cada sector SIOOPEN.

$$\bar{Q}_{I_{BF}}(ROI_{\#}) = \frac{\sum \{Q_{I_{BF}}(i, j) : (i, j) \in ROI_{\#}\}}{\#(ROI_{\#})} \quad (6.13)$$

donde  $\#(ROI_{\#})$  denota el número de puntos en  $ROI_{\#}$ .

Atendiendo a su valor de  $\bar{Q}_{I_{BF}}(ROI_{\#})$ , las ordenamos en orden descendente. Aquellos valores de  $\bar{Q}_{I_{BF}}(ROI_{\#})$  mayores que  $\bar{Q}_{I_{BF}}$  corresponden con mucha probabilidad con regiones de captación patológica, y así las marcamos. Las regiones  $ROI_{\#}$  con un  $\bar{Q}_{I_{BF}}(ROI_{\#})$  menor que  $\bar{Q}_{I_{BF}}$  son marcadas como regiones dudosas.

### 6.3. Experimentación y discusión de los resultados

Experimentamos sobre el conjunto de gammagrafías de  $^{123}I$ -mIBG de cuerpo completo que hemos reunido durante la investigación, que son 48 estudios pertenecientes a 22 niños menores de 14 años diagnosticados con neuroblastoma. Las pruebas fueron adquiridas en el Hospital La Fe de Valencia a lo largo de diferentes años durante sus tratamientos normales y con distintas gammacámaras, bajo las mismas condiciones ya descritas anteriormente en la Sección 4.3.

Los etiquetamos como  $PA_1$  a  $PA_{22}$  y para cada uno de ellos tenemos al menos dos pruebas, una anterior al tratamiento con quimioterapia en tiempo  $T_1$  y otra posterior al tratamiento en tiempo  $T_2$ . Algunas de las gammagrafías del conjunto de pruebas están limpias, es decir, solo presentan el patrón de captación fisiológica.

Dividimos este conjunto de pruebas en dos subconjuntos. El primero de ellos está formado por la primera gammagrafía de cada serie de cada paciente. Usamos este subconjunto de 22 gammagrafías para estimar los parámetros operacionales del algoritmo. El segundo subconjunto está formado por el resto de los estudios de los pacientes y lo usamos para probar el algoritmo con los parámetros ya fijados.

Esta división en estos dos grupos se hizo así debido a que no dispusimos de todas las pruebas a la vez. Las del segundo subconjunto las íbamos obteniendo a lo largo de los tratamientos y revisiones de los pacientes, con una separación de meses con respecto a las primeras. En cuanto dispusimos de

Sector	Pre Sin Patología			Post Con Patología		
	$\bar{Q}_{I_{BF}}$	$\bar{Q}_{I_k}$	Ratio	$\bar{Q}_{I_{BF}}$	$\bar{Q}_{I_k}$	Ratio
$I_3$	0,3694	0,3799	0,9722	0,3962	0,3249	1,2196
$I_4$	0,3694	0,3871	0,9542	0,3962	0,3375	1,1741
$I_5$	0,3694	0,3850	0,9594	0,3962	0,3949	1,0032
$I_6$	0,3694	0,3774	0,9789	0,3962	0,3849	1,0293
$I_9$	0,3694	0,3959	0,9329	0,3962	0,3829	1,0347
$I_{10}$	0,3694	0,3897	0,9479	0,3962	0,3900	1,0159
$I_{11}$	0,3694	0,4183	0,8831	0,3962	0,3170	1,2500
$I_{12}$	0,3694	0,4129	0,8947	0,3962	0,2680	1,4783

Tabla 6.1: Ejemplo de ratios  $R_k$  definidos en la Ecuación (6.8) obtenidos en las gammagrafías Pre) y Post) del paciente  $PA_2$  de la Figura 6.3. Cuando no hay captación en las extremidades, los ratios  $R_k$  están por debajo de 1. En el resto de pacientes de prueba los resultados son similares y pueden verse en la gráfica de la Figura 6.4.

las pruebas del primer subconjunto, pudimos empezar a estimar la configuración del algoritmo, configuración que probabamos sobre las gammagrafías del segundo subconjunto a medida que éste iba aumentando.

Las ROIs que deben ser detectadas en la imagen se corresponden con la captación específica de  $^{123}I$ -mIBG en los tumores y metástasis cuando el patrón patológico está presente. La captación fisiológica en sitios tales como la vejiga y el hígado son considerados también ROIs puesto que son focos que son siempre más o menos visibles. Consideraremos falso positivo cuando detectemos cualquier otra región distinta a las anteriores y falso negativo, cuando no detectemos alguna de ellas.

En el primer subconjunto, usamos distintas aproximaciones de  $X_{Thres}$ . Primero tomamos mediciones de  $\bar{Q}_{I_{BF}}$  y de  $\bar{Q}_{I_k}$  separando sectores de extremidades que presentan el patrón fisiológico de aquellos que presentan focos patológicos para intentar discriminar ambos tipos de sector. Calculamos el ratio  $R_k$  definido en la Ecuación (6.8). Valores de  $\bar{Q}_{I_k}$  menores que  $\bar{Q}_{I_{BF}}$  fueron observados cuando el patrón patológico era visible en la imagen de un sector  $k$  cualquiera perteneciente a una extremidad, por lo que el valor el valor de  $R_k$  era en estos casos mayor que 1 (véanse mediciones del conjunto en Figura 6.4 y del paciente  $PA_2$  en la Tabla 6.1).

En tales casos, las imágenes de los sectores tuvieron mejor definición debido al incremento del número de fotones detectados y su característica principal es que presentan picos de intensidad, es decir, la imagen no es homogénea. Por el contrario, las imágenes de sectores sin patología son muy homogéneas, dando valores de  $\bar{Q}_{I_k}$  similares a  $\bar{Q}_{I_{BF}}$ , o algo mayores. Estimamos entonces



Figura 6.4: Ejemplo de ratios  $R_k$  definidos en la Ecuación (6.8) obtenidos en las gammagrafías del subconjunto de prueba. Cuando no hay captación en las extremidades, los ratios  $R_k$  tienden a estar por debajo de 1. Cuando hay patología, la imagen cambia y el ratio se hace superior a 1, cuanto mayor es más posibilidad de captación en el sector

que para un sector cualquiera  $k$  perteneciente a una extremidad con un nivel de captación fisiológico normal debería tener un valor de  $R_k < 1$  definido en la Ecuación (6.8). Cuanto mayor es  $R_k$  que 1, más sospechosa es la extremidad de presentar focos.

Consideramos  $X_{T_{Global}}$  definido en la Ecuación (6.5) como un umbral único que usaremos en todos los sectores SIOPEN. Empezamos tomando  $C_G = 1$  y una ventana de exploración  $W_3$  de tamaño  $3 \times 3$  píxeles. Los resultados están recogidos en la Tabla 6.2.

$X_{T_{Global}}$  como umbral único de estimación de nivel de captación anómalo detectó correctamente 44 de las 55 de las ROIs, es decir, el 80,00%. Mostró tener una tasa de falsos positivos muy baja, con solo el 4,35% en total. Fue especialmente eficiente en el sector del tronco  $I_T$ , con una tasa de falso negativo del 0,00%.

Sin embargo, tuvo una tasa muy alta de falso negativo en el resto de las áreas, especialmente en los sectores  $I_5, I_9, I_{10}$  y también en  $I_{12}$ . Pero, como se esperaba, cualquier región detectada en cualquier sector SIOPEN usando el umbral  $X_{T_{Global}}$  con  $C_G = 1$  tiene un alto nivel de probabilidad de ser una

Sector	Manual	$X_{T_{Global}}$	Falso Positivo	%Falso Positivo	Falso Negativo	%Falso Negativo
$I_1$	2	2	0	0,00 %	2	25,00 %
$I_T$	34	36	2	5,56 %	0	0,00 %
$I_3$	7	3	0	0,00 %	4	57,14 %
$I_4$	3	3	0	0,00 %	0	0,00 %
$I_5$	1	0	0	0,00 %	1	100 %
$I_6$	1	1	0	0,00 %	0	0,00 %
$I_9$	3	0	0	0,00 %	3	100 %
$I_{10}$	3	0	0	0,00 %	2	66,67 %
$I_{11}$	0	0	0	0,00 %	0	0,00 %
$I_{12}$	1	0	0	0,00 %	1	100 %
<i>Totals :</i>	55	46	2	4,35 %	11	20,00 %

Tabla 6.2: Resumen de resultados con el umbral global  $X_{T_{Global}}$ . Mostró una baja tasa de falsos positivos (región detectada no es una región de captación anormal) con solo 4,35 %. Sin embargo, tuvo una alta tasa de falsos negativos (tumores no detectados) en el resto de áreas, especialmente en los sectores  $I_5, I_9, I_{10}$  y  $I_{12}$ .

región de captación patológica. Aunque incrementemos  $C_G$  no mejoraríamos los resultados, pues la tasa de falsos negativos se debe a los focos en las extremidades que, aunque patológicos, tiene un nivel de captación inferior a la media de cuentas a nivel de todo el cuerpo.

Hacemos pruebas pero usando un  $X_{T_k}$  distinto para cada sector SIOPEN tal y como hemos definido en la ecuación (6.9). Empezamos tomando un valor de  $\rho_k = 3$  y de  $C_k = 1$  para todos los sectores. Con estos valores, obtuvimos una tasa alta de falsos positivos en brazos y piernas. Esto se debe a que en general los valores de cuentas de fotones gamma en esos sectores son bajas, haciendo que la media del sector  $\bar{I}_k$  sea también baja. En estos sectores los focos de captación de las lesiones, por tanto, destacan mucho, lo que se traduce en que tienen valores de captación mucho mayores que  $\bar{Q}_{I_k}$ . Con el fin de reducir la tasa de falsos positivos, es necesario incrementar  $C_k$  en los sectores de las extremidades hasta un valor de  $C_k = 3$ .

Finalmente, procesamos el segundo subconjunto de pruebas usando una ventana de exploración  $W_3$  y  $C_G = 1$ . En los sectores de las extremidades fijamos  $\rho_k = 3$  y  $C_k = 3$  y no buscamos dentro de sectores si  $R_k < 1$  Ecuación (6.8). Una muestra visual del resultado de proceso de detección puede observarse en las Figuras 6.5 y 6.6, y un resumen de los resultados obtenidos en todo el conjunto son mostrados en la Tabla 6.3. Con la estimación local  $X_{T_k}$ , el 96,71 % de las regiones de interés fueron detectadas. Este umbral mostró una tasa global de falsos negativos de 3,29 %. Por el contrario, tuvo una tasa general de falsos positivos del 16,00 %.



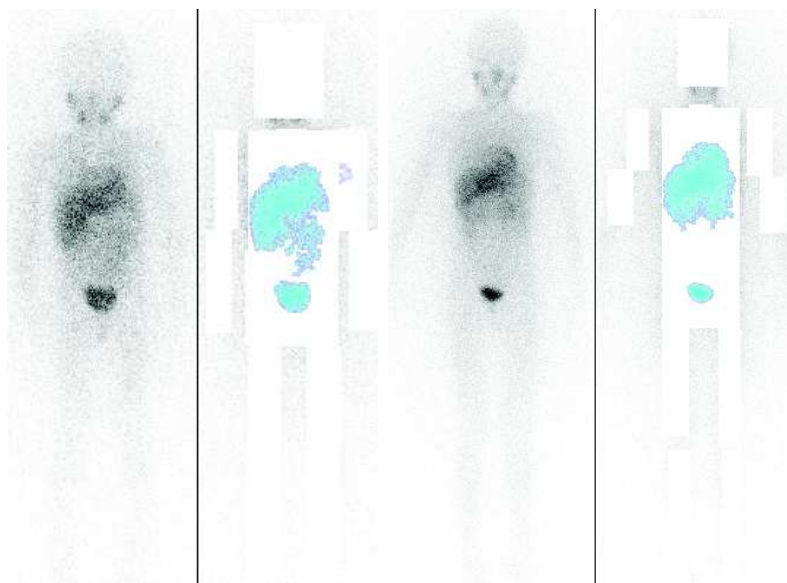


Figura 6.5: Ejemplos del análisis realizado algunas gammagrafías  $^{123}\text{I}$ -mIBG del conjunto de pruebas. Al lado izquierdo, gammagrafía original. Como puede observarse, no hay patrón patológico. En el lado derecho, resultado de las regiones automáticamente seleccionadas en cada sector SIOPEN.

Los falsos positivos ocurrieron principalmente en los sectores  $I_5$  y  $I_6$ . Ello es debido a la pobre calidad de la imagen en concreto en esas partes del cuerpo. La degradación de la imagen en esos sectores hace muy difícil identificar con exactitud incluso la silueta del cuerpo del paciente. En el resto de sectores, los falsos positivos son aquellas regiones detectadas que tienen un valor  $\bar{Q}_{IBF}(ROI_{\#})$  bajo y que fueron marcadas como dudosas. A medida que el valor  $\bar{Q}_{IBF}(ROI_{\#})$  de una región aumenta, esa  $ROI_{\#}$  es más probable de corresponderse con una región de captación patológica, con mayor probabilidad cuanto mayor es  $\bar{Q}_{IBF}(ROI_{\#})$  que  $\bar{Q}_{IBF}$ .

En la Figura 6.7, los valores de un modelo de probabilidad de ser una región con captación anormal de  $^{123}\text{I}$ -mIBG son calculados a partir de las regiones detectadas automáticamente. En el eje vertical, la frecuencia relativa de ser anormal desde 0,00 % a 100,00 % de acuerdo a la intensidad que tiene la región  $ROI_{\#}$  detectada. La frecuencia relativa de tener un nivel de captación anormal es superior al 50 % cuando la intensidad en esa región es mayor al 95 % del umbral  $X_{T_{global}}$ . Está sobre el 50 % cuando la intensidad de la ROI detectada es mayor que  $1,1X_{T_k}$  y es casi 100 % cuando la intensidad es mayor que  $1,2X_{T_k}$ . La probabilidad de ser una captación anormal incrementa, por



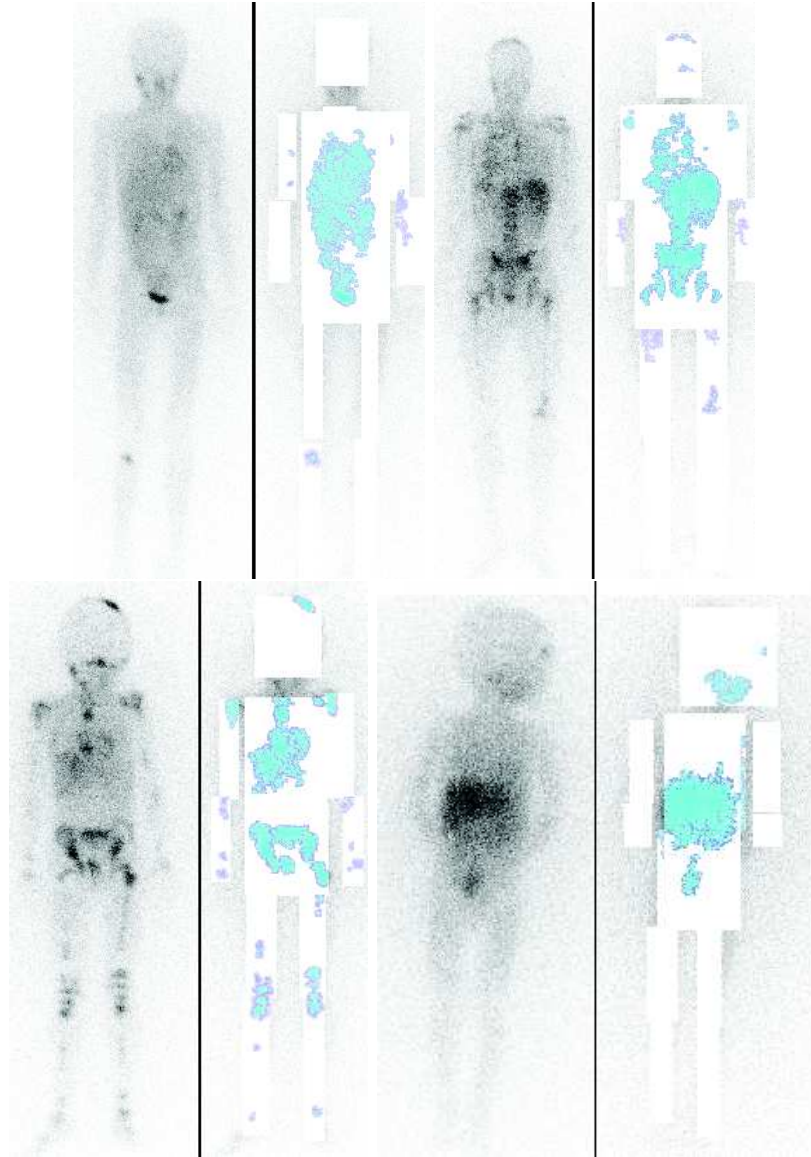


Figura 6.6: Ejemplos del análisis realizado algunas gammagrafías  $^{123}\text{I}$ -mIBG del conjunto de pruebas. Al lado izquierdo, gammagrafía original. Como puede observarse, hay patrón patológico. En el lado derecho, resultado de las regiones automáticamente seleccionadas en cada sector SIOPEN.

Sector	Manual	$X_{T_k}$	Falso Positivo	%Falso Positivo	Falso Negativo	%Falso Negativo
$I_1$	8	9	1	11.11 %	0	0.00 %
$I_T$	69	72	3	4.17 %	0	0.00 %
$I_3$	18	20	2	10.00 %	0	0.00 %
$I_4$	11	14	3	21.43 %	0	0.00 %
$I_5$	6	16	10	62.50 %	0	0.00 %
$I_6$	4	11	7	63.64 %	0	0.00 %
$I_9$	11	9	0	0.00 %	2	18.18 %
$I_{10}$	12	11	1	9.09 %	2	16.67 %
$I_{11}$	6	7	1	14.29 %	0	0.00 %
$I_{12}$	7	6	0	0.00 %	1	14.29 %
<i>Totals :</i>	152	175	28	16.00 %	5	3.29 %

Tabla 6.3: Resumen de resultados con los umbrales locales  $X_{T_k}$ . El 96,71 % de las regiones de interés fueron detectadas y mostró una tasa del falsos negativos de 3,29 %. Por el otro lado, la tasa de falsos positivos se situó en el 16,00 %.

tanto, a medida que la intensidad de ésta incrementa y supera los umbrales propuestos.

En resumen, usando la estimación global  $X_{T_{Global}}$  como umbral para todos los sectores, el 80,00 % de las regiones informadas por los facultativos fueron automáticamente detectadas, con una tasa de verdadero positivo de 44 aciertos correctos sobre 46 ROIs detectadas, es decir, del 95,65 % y una tasa de falso negativo de 20,00 %, pero especialmente buena en el sector del tronco  $I_T$  con el 0,00 %. Cualquier región detectada en cualquier sector SIOPEN usando  $X_{T_{Global}}$  con  $C_G = 1$  tuvo una muy alta probabilidad de ser una captación patológica. Sin embargo, la tasa de detección de verdadero positivo en los sectores de las extremidades fue baja.

Usando una estimación local  $X_{T_k}$  para cada sector SIOPEN, la detección aumentó hasta el 96,71 % de las regiones informadas, mostrando una tasa baja de falsos negativos de solo el 3,29 %, mucho menor que  $X_{T_{Global}}$ , y una tasa de verdaderos positivos de 147 sobre 175 ROIs automáticamente detectadas, lo que hace un porcentaje del 84,00 % de hallazgos correctos, algo inferior a la obtenida con  $X_{T_{Global}}$ , pero alta igualmente.

Los falsos positivos usando el umbral  $X_{T_k}$  son debidos principalmente a la pobre calidad de la imagen. Cuando se identifican en la imagen sectores como la cabeza o el tronco, la silueta del cuerpo es mucho más precisa, debido principalmente a que en esos sectores el número de cuentas es mayor en general porque hay más captación fisiológica.

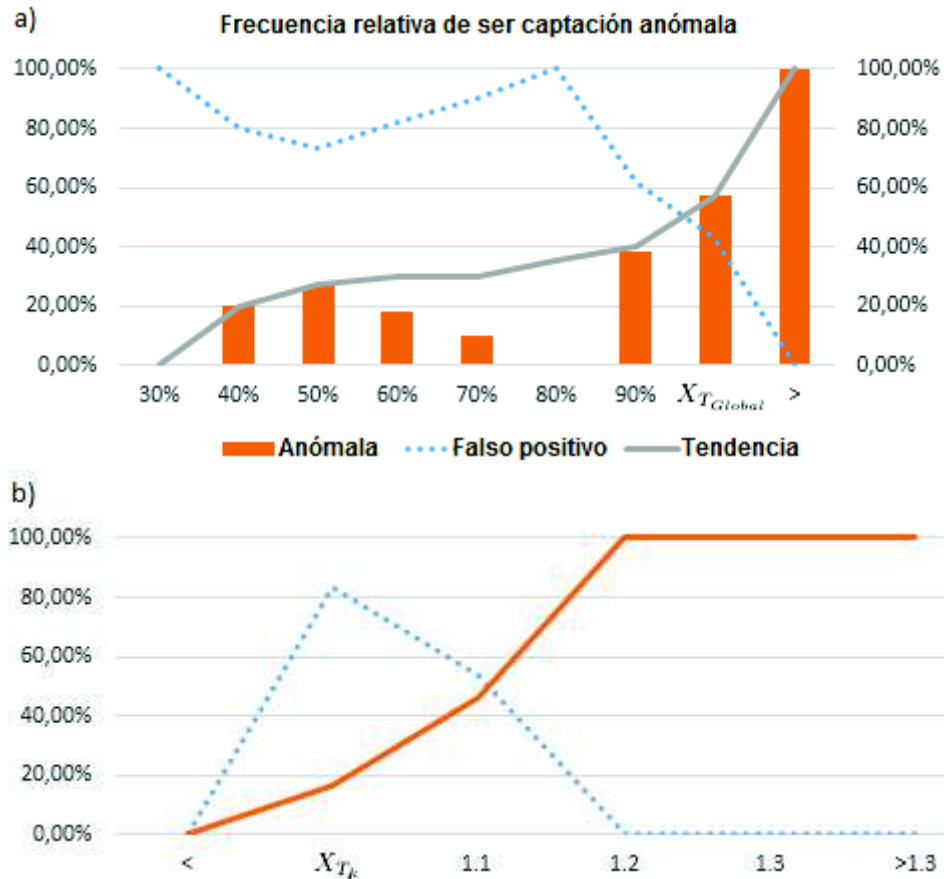


Figura 6.7: En los ejes verticales podemos observar la frecuencia relativa para una ROI de ser una región de captación anormal basándonos en su intensidad. Está calculada con los datos de las regiones automáticamente detectadas, agrupándolas de acuerdo a sus intensidades. En a), en comparación a  $X_{T_{Global}}$ , solo el 20% de las ROIs detectadas que tenían una intensidad relativa del 40% de  $X_{T_{Global}}$  resultaron ser anormales. El otro 80% fueron falsos positivos. La frecuencia relativa de ser captación anormal es mayor de un 50% cuando la intensidad es mayor al 95% de  $X_{T_{Global}}$ . La probabilidad aumenta a la vez que la intensidad aumenta y se acerca al umbral  $X_{T_{Global}}$ . En b), la frecuencia relativa de ser captación anormal esta sobre el 50% cuando la intensidad relativa de la ROI detectada es mayor que  $1,1X_{T_k}$  de su sector y sobre el 100% cuando es mayor que  $1,2X_{T_k}$ .

Sin embargo, cuando se identifican otros sectores tales como las piernas o los brazos, es muchas veces complicado diferenciar en la gammagrafía la parte interior de la parte exterior del cuerpo. La degradación de la imagen en estas partes es grande y los detalles aparecen muy borrosos. El movimiento de los pacientes también tiene gran repercusión, pues incluso en algún caso la posición no es supina con los brazos y piernas extendidas sino que se observan, por ejemplo, los brazos doblados por los codos y con las manos hacia arriba.

Es por ello que los falsos positivos ocurren principalmente en los sectores  $I_5, I_6$ . En los otros sectores, ocurren en aquellas regiones detectadas que tienen un valor bajo de  $\bar{Q}_I(ROI_{\#})$ , y por tanto en la detección fueron etiquetados como anómalos pero dudosos, y pueden ser por tanto identificables. Partiendo del conjunto de ROIs analizado, a medida que  $\bar{Q}_I(ROI_{\#})$  se incrementa, las probabilidades de que esa  $ROI_{\#}$  sea patológica se incrementan, principalmente cuanto más supera a  $\bar{Q}_{IBF}$ .

En general, los falsos positivos no son un problema importante para los facultativos, puesto que siempre es mejor prestar más atención a una región sospechosa ante la evidencia de que presenta un nivel de cuentas superior a la media y, tras un estudio más detallado, descartarla, que pasarla por alto.

Con el propósito de mejorar los resultados reduciendo los falsos positivos, la división del cuerpo en sectores anatómicos debería hacerse de una forma más precisa. La identificación de la posición de cada parte del cuerpo del paciente en la imagen ayudaría a mejorar la detección de la captación anormal, especialmente en las extremidades. Se hace muy importante disponer de información precisa y fiable de la posición en la imagen del cuerpo del paciente, de modo que se pueda centrar la búsqueda en los huesos con más exactitud.

Los valores de probabilidad de ser una región de captación anormal basándonos en su intensidad pueden ser calculados a partir de las muestras procesadas. Este modelo de probabilidad puede ser mejorado a medida que vayamos incorporando las mediciones de más estudios de  $^{123}I$ -mIBG y los resultados incorporados a la base de datos de frecuencias relativas.



# Capítulo 7

## Conclusiones y Trabajos Futuros

### 7.1. Conclusiones

1. Es posible obtener medidas cuantitativas de captación sobre la imagen plana  $^{123}\text{I}$ -mIBG del neuroblastoma pediátrico. La métrica propuesta permite tomar medidas cuantitativas sobre la imagen de la cantidad de captación de  $^{123}\text{I}$ -mIBG presente en una zona de interés en el cuerpo del paciente. Esta medición objetiva toma como unidad la cantidad de desviaciones típicas positivas de la intensidad en la región medida con respecto al resto de tejidos del paciente, que es la principal evidencia de existencia de un tumor o una metástasis.
2. El cuerpo del paciente genera un valor de captación de fondo o residual constante en diferentes imágenes. La medición de la captación residual o de fondo tomando el cuerpo entero del paciente ha mostrado que tiende a tomar valores constantes, tanto en la vista anterior como en la posterior, y en todos los pacientes evaluados. Este valor constante sirve de referencia y nos permite comparar entre pruebas consecutivas del mismo paciente los valores que medimos en los tumores y sitios de captación, permitiendo tener una evidencia objetiva de la evolución de las lesiones antes y después del tratamiento con quimioterapia. Además permiten comparar con mediciones realizadas en pruebas pertenecientes a otros pacientes.

3. Es posible automatizar la lectura con herramientas objetivas de ayuda a la medición. Las mediciones cuantitativas han correlado perfectamente con las mediciones cualitativas de los diagnósticos médicos, de modo que se puede traducir de la apreciación visual en términos de visible, no visible, más intenso o menos intenso, que es más subjetiva, a la medición cuantitativa que es completamente objetiva. Dado que el número de muestras es relativamente reducido, no se debe considerar esta conclusión fuera del contexto y, por tanto, el desarrollo posterior de cualquier herramienta exige el manejo y supervisión de ella por un especialista.
4. La métrica  $\bar{Q}_k(ROI\#)$ , donde  $k$  es cualquier sector SIOOPEN, presenta una interpretación intuitiva de cuanto brilla la zona de captación con respecto al sector  $k$ , siendo próxima a 0,00 cuando no es visible y aumentando por encima de 0,40, que es el valor constante de referencia que toma  $\bar{Q}_k$ , cuando la región de interés es visible, siendo más alta cuanto más brillante es la captación.
5. Es posible la automatización de la aplicación del método de puntuación recomendado por SIOOPEN. La métrica propuesta puede ser aplicada fácilmente junto con el actual método de puntuación semicuantitativo SIOOPEN de medición de la respuesta al tratamiento del neuroblastoma con quimioterapia. Las regiones anatómicas definidas por SIOOPEN pueden ser usadas como referencia fija para calcular la medición residual de fondo y así servir de referencia para medir la evolución de las zonas de captación. Esta comparación puede hacerse entre pruebas del mismo o de diferentes pacientes y solo es necesario disponer de la imagen gammagráfica.
6. Existe un umbral para discriminar entre captación normal y captación anormal sospechosa de ser patológica. La detección automática de zonas de captación anormal dentro de los sectores SIOOPEN, tales que su  $\bar{Q}_{BF}(ROI\#) > \bar{Q}_{BF}$  ha demostrado una alta tasa de detección con muy baja tasa de falsos positivos. Ésta, combinada con la comparación con respecto al sector local donde está el tumor  $\bar{Q}_k(ROI\#) > \bar{Q}_k$  y el uso de patrones de búsqueda focalizados en la ubicación más probable de los huesos del paciente en la imagen, permite aumentar la tasa de detección automática de lesiones patológicas, sobre todo en los sectores SIOOPEN de las extremidades, donde normalmente hay menor número de cuentas de fotones gamma.

## 7.2. Trabajos Futuros

Las mediciones cuantitativas presentadas abren las siguientes líneas futuras de investigación:

1. El estudio del valor pronóstico de un método semicuantitativo, como puede ser el SIOPEN, incorporando la medición cuantitativa de  $^{123}\text{I}$ -mIBG propuesta comparándolo con el valor pronóstico del método SIOPEN actual sin la métrica cuantitativa. Este mismo estudio podría ampliarse comparando con otros métodos semicuantitativos.
2. El desarrollo de software especializado que aplique de forma automática la guía de evaluación SIOPEN sobre los pacientes, automatizando la detección de las zonas de captación anómala que permita simplificar la tarea a los médicos, aumentando así la objetividad de la evaluación y por tanto la calidad de la atención al enfermo.
3. La creación de una base de datos universal, con información retrospectiva, y automatizada de resultados de pruebas de pacientes junto con las mediciones cuantitativas de captación de  $^{123}\text{I}$ -mIBG de las zonas de interés, incluyendo la evolución posterior del paciente, para hacer un catálogo donde los médicos puedan contrastar los resultados de un paciente, sobre todo en los casos de duda, y así escoger el mejor tratamiento posible para el paciente.

En lo que se refiere a la evaluación automática y objetiva de las imágenes  $^{123}\text{I}$ -mIBG, posibles líneas donde profundizar son:

1. Ampliar el estudio con gammagrafías adquiridas en otras instituciones médicas, siempre y cuando se hayan seguido las mismas guías de preparación del paciente para la adquisición de las gammagrafías, y por tanto sean comparables.
2. Profundizar en el análisis de la métrica  $\bar{Z}_{I_{BF}}(\text{Sector}_k)$  para discriminar de forma automática entre sectores que presentan captación fisiológica de los que presentan captación patológica.
3. Mejorar la identificación automática de las lesiones, especialmente en lo que respecta a la identificación de la forma, tamaño y posición de la lesión, de modo que se determine con más precisión objetiva qué puntos pertenecen a la captación y cuales no.



4. Mejorar en la identificación automática de los puntos que pertenecen al cuerpo del paciente en la imagen, determinando la posición más probable de cada uno de los miembros, aunque no sean visibles en la prueba, para que la identificación de los sectores anatómicos sea más objetiva e independiente del observador.

# Bibliografía

- [1] International-Atomic-Energy-Agency, *Quantitative Nuclear Medicine Imaging: Concepts, Requirements and Methods*. I.A.E.A. Human Health Reports, International Atomic Energy Agency, 2014.
- [2] K. R. Zasadny, K. F. Koral, and F. M. Swailem, “Dead time of an anger camera in dual-energy-window-acquisition mode,” *Medical Physics*, vol. 20, no. 4, pp. 1115–1120, 1993.
- [3] K. R. Zasadny and R. L. Wahl, “Standardized uptake values of normal tissues at pet with 2-[fluorine-18]-fluoro-2-deoxy-d-glucose: variations with body weight and a method for correction.,” *Radiology*, vol. 189, no. 3, pp. 847–850, 1993.
- [4] C. K. Kim, N. C. Gupta, B. Chandramouli, A. Alavi, *et al.*, “Standardized uptake values of fdg: body surface area correction is preferable to body weight correction,” *Journal of Nuclear Medicine*, vol. 35, no. 1, pp. 164–167, 1994.
- [5] Y. Sugawara, K. R. Zasadny, A. W. Neuhoff, and R. L. Wahl, “Re-evaluation of the standardized uptake value for fdg: Variations with body weight and methods for correction 1,” *Radiology*, vol. 213, no. 2, pp. 521–525, 1999.
- [6] T. Erselcan, B. Turgut, D. Dogan, and S. Ozdemir, “Lean body mass-based standardized uptake value, derived from a predictive equation, might be misleading in pet studies,” *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, vol. 29, no. 12, pp. 1630–1638, 2002.
- [7] H. Yeung, A. Sanches, O. Squire, H. Macapinlac, S. Larson, and Y. Er-di, “Standardized uptake value in pediatric patients: an investigation to determine the optimum measurement parameter,” *European Journal*

- of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, vol. 29, no. 1, pp. 61–66, 2002.
- [8] R. L. Wahl, S. Kroll, and K. R. Zasadny, “Patient-specific whole-body dosimetry: principles and a simplified method for clinical implementation,” *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine*, vol. 39, no. 8 Suppl, pp. 14S–20S, 1998.
- [9] G. Delpon, L. Ferrer, C. Lenta, A. Lisbona, I. Buvat, and M. Bardières, “Comparison of four scatter correction methods for patient whole-body imaging during therapeutic trials with iodine-131,” *Cancer*, vol. 94, no. S4, pp. 1224–1230, 2002.
- [10] S. R. Thomas, H. R. Maxon, and J. G. Kereiakes, “In vivo quantitation of lesion radioactivity using external counting methods,” *Medical physics*, vol. 3, no. 4, pp. 253–255, 1976.
- [11] J. A. Siegel, S. R. Thomas, J. B. Stubbs, M. G. Stabin, M. T. Hays, K. F. Koral, J. S. Robertson, R. W. Howell, B. W. Wessels, D. R. Fisher, *et al.*, “MIRD pamphlet no. 16: techniques for quantitative radiopharmaceutical biodistribution data acquisition and analysis for use in human radiation dose estimates,” *Journal of Nuclear Medicine*, vol. 40, pp. 37S–61S, 1999.
- [12] D. G. Trotter, J. Bowsher, and R. Jaszczak, “Absolute quantitation of a spherical  $^{131}\text{I}$  activity distribution using a high-resolution rotating collimator: A phantom study,” *Nuclear Science, IEEE Transactions on*, vol. 48, no. 1, pp. 65–73, 2001.
- [13] B. L. Shulking, J. Sisson, and K. Koral, “Conjugate view gamma camera method for estimating tumor uptake of iodine-131 metaiodobenzylguanidine,” *Journal of Nuclear Medicine*, vol. 29, pp. 542–548, 1988.
- [14] K. Koral and H. Zaidi, “Methods for planar image quantification,” in *Quantitative Analysis in Nuclear Medicine Imaging*, pp. 414–434, Springer, 2006.
- [15] P. Doherty, R. Schwinger, M. King, and M. Gionet, “Distribution and dosimetry of indium-111 labeled f(ab’)<sub>2</sub> fragments in humans,” in *Proceedings of the Fourth International Radiopharmaceutical Dosimetry Conference. Oak Ridge, TN: Oak Ridge Associated Universities*, pp. 464–476, 1985.

- [16] O. Van Reenen, M. Lötter, A. d. P. Heyns, F. De Kock, C. Herbst, H. Kotze, H. Pieters, P. Minnaar, and P. Badenhorst, "Quantification of the distribution of  $^{111}\text{In}$ -labelled platelets in organs," *European journal of nuclear medicine*, vol. 7, no. 2, pp. 80–84, 1982.
- [17] R. B. Sanz, A. M. Palacios, D. M. Pérez, R. T. Oliver, and R. Michel, "Método de la imagen conjugada para la cuantificación de la actividad en tratamientos de  $^{131}\text{I}$ ," *Revista de Física Médica*, vol. 13, no. 1, 2012.
- [18] K. K. Matthay, C. Panina, J. Huberty, D. Price, D. V. Glidden, H. R. Tang, R. A. Hawkins, J. Veatch, and B. Hasegawa, "Correlation of tumor and whole-body dosimetry with tumor response and toxicity in refractory neuroblastoma treated with  $^{131}\text{I}$ -mibg," *Journal of Nuclear Medicine*, vol. 42, no. 11, pp. 1713–1721, 2001.
- [19] H. Shimada, I. M. Ambros, L. P. Dehner, J.-i. Hata, V. V. Joshi, B. Roald, D. O. Stram, R. B. Gerbing, J. N. Lukens, K. K. Matthay, *et al.*, "The international neuroblastoma pathology classification (the shimada system)," *Cancer*, vol. 86, no. 2, pp. 364–372, 1999.
- [20] G. Young, J. Toretsky, A. Campbell, and A. Eskenazi, "Recognition of common childhood malignancies.," *American Family Physician*, vol. 61, no. 7, pp. 2144–2154, 2000.
- [21] R. David, N. Lamki, S. Fan, E. B. Singleton, F. Eftekhari, A. Shirkhoda, R. Kumar, and J. E. Madewell, "The many faces of neuroblastoma.," *Radiographics*, vol. 9, no. 5, pp. 859–882, 1989.
- [22] V. Castel, P. Garcia-Miguel, C. Melero, A. Navajas, S. Navarro, J. Molina, and M. Badal, "The treatment of advanced neuroblastoma. results of the spanish neuroblastoma study group (snsg) studies," *European Journal of Cancer*, vol. 31, no. 4, pp. 642–645, 1995.
- [23] P. A. Pizzo, D. G. Poplack, P. C. Adamson, S. M. Blaney, and L. J. Helman, *Principles and practice of pediatric oncology*. Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia, PA:, 2006.
- [24] P. Navalkale, M. S. O'Dorisio, T. M. O'Dorisio, G. K. Zamba, and C. F. Lynch, "Incidence, survival, and prevalence of neuroendocrine tumors versus neuroblastoma in children and young adults: nine standard seer registries, 1975–2006," *Pediatric blood & cancer*, vol. 56, no. 1, pp. 50–57, 2011.

- [25] V. Castel, A. Cañete, R. Noguera, S. Navarro, and S. Oltra, “[neuroblastoma],” *Clinical and translational oncology*, vol. 7, no. 3, pp. 133–145, 2005.
- [26] L. Madero Lopez and A. Muñoz Villa, *Hematología y Oncología Pediátricas; Tumores de la cresta Neural*. ERGON, 2005.
- [27] J. Pritchard, S. J. Cotterill, S. M. Germond, J. Imeson, J. de Kraker, and D. R. Jones, “High dose melphalan in the treatment of advanced neuroblastoma: Results of a randomised trial (ensg-1) by the european neuroblastoma study group,” *Pediatric Blood & Cancer*, vol. 44, no. 4, pp. 348–357, 2005.
- [28] J. Maris, M. D. Hogarty, R. Bagatell, and S. Cohn, “Neuroblastoma,” *Lancet*, vol. 369, pp. 2106–2120, 2007.
- [29] A. Coldman, C. Fryer, J. Elwood, and M. Sonley, “Neuroblastoma: influence of age at diagnosis, stage, tumor site, and sex on prognosis,” *Cancer*, vol. 46, no. 8, pp. 1896–1901, 1980.
- [30] P. A. Pizzo and D. G. Poplack, *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. Principles and Practice of Pediatric Oncology, Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2011.
- [31] A. E. Evans and G. J. D’Angio, “Age at diagnosis and prognosis in children with neuroblastoma,” *Journal of Clinical Oncology*, vol. 23, no. 27, pp. 6443–6444, 2005.
- [32] E. A.E., “Staging and treatment of neuro-blastoma,” *Cancer*, vol. 45, no. 7, pp. 1799–1802, 1980.
- [33] V. Moroz, D. Machin, A. Faldum, B. Hero, T. Iehara, V. Mosseri, R. Ladenstein, B. D. Bernardi, H. Rubie, F. Berthold, *et al.*, “Changes over three decades in outcome and the prognostic influence of age-at-diagnosis in young patients with neuroblastoma: a report from the international neuroblastoma risk group project,” *European Journal of Cancer*, vol. 47, no. 4, pp. 561–571, 2011.
- [34] A. Cañete, M. Gerrard, H. Rubie, V. Castel, A. Di Cataldo, C. Munzer, R. Ladenstein, B. Brichard, J. D. Bermúdez, J. Couturier, *et al.*, “Poor survival for infants with mycn-amplified metastatic neuroblastoma despite intensified treatment: the international society of paediatric oncology european neuroblastoma experience,” *Journal of Clinical Oncology*, vol. 27, no. 7, pp. 1014–1019, 2009.

- [35] G. M. Brodeur, R. C. Seeger, A. Barrett, F. Berthold, R. P. Castleberry, G. D'Ángio, B. De Bernardi, A. E. Evans, M. Favrot, and A. I. Freeman, "International criteria for diagnosis, staging, and response to treatment in patients with neuroblastoma.," *Journal of Clinical Oncology*, vol. 6, no. 12, pp. 1874–1881, 1988.
- [36] A. E. Evans, G. J. D'Ángio, and J. Randolph, "A proposed staging for children with neuroblastoma. children's cancer study group a," *Cancer*, vol. 27, no. 2, pp. 374–378, 1971.
- [37] G. M. Brodeur, J. Pritchard, F. Berthold, N. Carlsen, V. Castel, R. Castelberry, B. De Bernardi, A. E. Evans, M. a. Favrot, and F. Hedborg, "Revisions of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment.," *Journal of Clinical Oncology*, vol. 11, no. 8, pp. 1466–1477, 1993.
- [38] S. L. Cohn, A. D. Pearson, W. B. London, T. Monclair, P. F. Ambros, G. M. Brodeur, A. Faldum, B. Hero, T. Iehara, D. Machin, *et al.*, "The international neuroblastoma risk group (inrg) classification system: an inrg task force report," *Journal of Clinical Oncology*, vol. 27, no. 2, pp. 289–297, 2009.
- [39] T. Monclair, G. M. Brodeur, P. F. Ambros, H. J. Brisse, G. Cecchetto, K. Holmes, M. Kaneko, W. B. London, K. K. Matthay, J. G. Nuchtern, *et al.*, "The international neuroblastoma risk group (inrg) staging system: an inrg task force report," *Journal of Clinical Oncology*, vol. 27, no. 2, pp. 298–303, 2009.
- [40] W. B. London, L. Boni, T. Simon, F. Berthold, C. Twist, M. Lou Schmidt, R. P. Castleberry, K. K. Matthay, S. L. Cohn, and B. De Bernardi, "The role of age in neuroblastoma risk stratification: the german, italian, and children's oncology group perspectives," *Cancer letters*, vol. 228, no. 1, pp. 257–266, 2005.
- [41] G. Cecchetto, V. Mosseri, B. De Bernardi, P. Helardot, T. Monclair, E. Costa, E. Horcher, S. Neuenschwander, P. Tomà, A. Rizzo, *et al.*, "Surgical risk factors in primary surgery for localized neuroblastoma: the lnesg1 study of the european international society of pediatric oncology neuroblastoma group," *Journal of clinical oncology*, vol. 23, no. 33, pp. 8483–8489, 2005.
- [42] B. H. Kushner, "Neuroblastoma: A disease requiring a multitude of imaging studies," *The Journal of Nuclear Medicine*, vol. 45, no. 7, pp. 1172–1188, 2004.

- [43] C. Chu, D. Rasalkar, Y. Hu, F. Cheng, C. Li, and W. Chu, "Clinical presentations and imaging findings of neuroblastoma beyond abdominal mass and a review of imaging algorithm," *The British Journal of Radiology*, vol. 84, pp. 81–91, 2011.
- [44] C. Chu, D. Rasalkar, Y. Hu, F. Cheng, C. Li, and W. Chu, "Clinical presentations and imaging findings of neuroblastoma beyond abdominal mass and a review of imaging algorithm," *The British Journal of Radiology*, 2014.
- [45] A. S. Brody, D. P. Frush, W. Huda, R. L. Brent, *et al.*, "Radiation risk to children from computed tomography," *Pediatrics*, vol. 120, no. 3, pp. 677–682, 2007.
- [46] M. J. Siegel and A. Jaju, "Mr imaging of neuroblastic masses," *Magnetic resonance imaging clinics of North America*, vol. 16, no. 3, pp. 499–513, 2008.
- [47] H. W. Goo, "Whole-body mri of neuroblastoma," *European Journal of Radiology*, vol. 75, no. 3, pp. 306–314, 2010.
- [48] R. C. Semelka, D. M. Armao, J. Elias, and W. Huda, "Imaging strategies to reduce the risk of radiation in ct studies, including selective substitution with mri," *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, vol. 25, no. 5, pp. 900–909, 2007.
- [49] H. J. Brisse, M. B. McCarville, C. Granata, K. B. Krug, S. L. Wootton-Gorges, K. Kanegawa, F. Giammarile, M. Schmidt, B. L. Shulkin, K. K. Matthay, V. J. Lewington, S. Sarnacki, B. Hero, M. Kaneko, W. B. London, A. D. J. Pearson, S. L. Cohn, and T. Monclair, "Guidelines for imaging and staging of neuroblastic tumors: Consensus report from the international neuroblastoma risk group project," *Radiology*, vol. 261, pp. 243–257, 2011.
- [50] S. V. Mehta and J. E. Lim-Dunham, "Ultrasonographic appearance of pediatric abdominal neuroblastoma with inferior vena cava extension," *Journal of ultrasound in medicine*, vol. 22, no. 10, pp. 1091–1095, 2003.
- [51] S. Rubenstein, B. Benacerraf, A. Retik, and J. Mandell, "Fetal suprarenal masses: sonographic appearance and differential diagnosis," *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, vol. 5, no. 3, pp. 164–167, 1995.
- [52] T. Hirata, H. Tatara, Y. Zaizen, S. Suita, A. Matsuzaki, and K. Ueda, "Role of ultrasound in managing neuroblastoma detected by mass

- screening: a proposed ultrasonographic grading for children with neuroblastoma,” *Journal of clinical ultrasound*, vol. 23, no. 5, pp. 305–313, 1995.
- [53] M. J. Siegel, H. Ishwaran, B. D. Fletcher, J. S. Meyer, F. A. Hoffer, D. Jaramillo, R. J. Hernandez, S. E. Roubal, B. A. Siegel, D. J. Caudry, *et al.*, “Staging of neuroblastoma at imaging: Report of the radiology diagnostic oncology group 1,” *Radiology*, vol. 223, no. 1, pp. 168–175, 2002.
- [54] T. Pfluger, C. Schmied, U. Porn, G. Leinsinger, C. Vollmar, S. Dresel, I. Schmid, and K. Hahn, “Integrated imaging using mri and 123—metaiodobenzylguanidine scintigraphy to improve sensitivity and specificity in the diagnosis of pediatric neuroblastoma,” *American Journal of Roentgenology*, vol. 181, no. 4, pp. 1115–1124, 2003.
- [55] S. G. DuBois, Y. Kalika, J. N. Lukens, G. M. Brodeur, R. C. Seeger, J. B. Atkinson, G. M. Haase, C. T. Black, C. Perez, H. Shimada, *et al.*, “Metastatic sites in stage iv and ivs neuroblastoma correlate with age, tumor biology, and survival,” *Journal of pediatric hematology/oncology*, vol. 21, no. 3, pp. 181–189, 1999.
- [56] K. Mehta, J. O. Haller, and A. C. Legasto, “Imaging neuroblastoma in children,” *Critical reviews in computed tomography*, vol. 44, no. 1, pp. 47–61, 2003.
- [57] C. J. Kellenberger, M. Epelman, S. F. Miller, and P. S. Babyn, “Fast stir whole-body mr imaging in children 1,” *Radiographics*, vol. 24, no. 5, pp. 1317–1330, 2004.
- [58] C. J. Kellenberger, S. F. Miller, M. Khan, D. L. Gilday, S. Weitzman, and P. S. Babyn, “Initial experience with fse stir whole-body mr imaging for staging lymphoma in children,” *European radiology*, vol. 14, no. 10, pp. 1829–1841, 2004.
- [59] B. De Bernardi, M. Gerrard, L. Boni, H. Rubie, A. Cañete, A. Di Cataldo, V. Castel, A. F. de Lacerda, R. Ladenstein, E. Ruud, *et al.*, “Excellent outcome with reduced treatment for infants with disseminated neuroblastoma without mycn gene amplification,” *Journal of Clinical Oncology*, vol. 27, no. 7, pp. 1034–1040, 2009.
- [60] H. Tang, J. Brown, A. Da Silva, K. Matthay, D. Price, J. Huberty, R. Hawkins, and B. Hasegawa, “Implementation of a combined x-ray



- ct-scintillation camera imaging system for localizing and measuring radionuclide uptake: experiments in phantoms and patients,” *Nuclear Science, IEEE Transactions on*, vol. 46, no. 3, pp. 551–557, 1999.
- [61] H. R. Tang, A. J. Da Silva, K. K. Matthay, D. C. Price, J. P. Huberty, R. A. Hawkins, and B. H. Hasegawa, “Neuroblastoma imaging using a combined ct scanner–scintillation camera and <sup>131</sup>i-mibg,” *Journal of Nuclear Medicine*, vol. 42, no. 2, pp. 237–247, 2001.
- [62] B. Hasegawa, H. Tang, A. J. Da Silva, K. Wong, K. Iwata, and M. Wu, “Dual-modality imaging,” *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, vol. 471, no. 1, pp. 140–144, 2001.
- [63] G. Cook and R. J. Ott, “Dual-modality imaging,” *European radiology*, vol. 11, no. 10, pp. 1857–1858, 2001.
- [64] Z. Keidar, O. Israel, and Y. Krausz, “Spect/ct in tumor imaging: technical aspects and clinical applications,” in *Seminars in Nuclear Medicine*, vol. 33, pp. 205–218, Elsevier, 2003.
- [65] H. I. Melzer, E. Coppenrath, I. Schmid, M. H. Albert, D. von Schweinitz, C. Tudball, P. Bartenstein, and T. Pfluger, “I-123-mibg scintigraphy/spect versus f-18-fdg pet in paediatric neuroblastoma,” *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, vol. 38, no. 9, pp. 1648–1658, 2011.
- [66] D. R. Taggart, M. M. Han, A. Quach, S. Groshen, W. Ye, J. G. Villablanca, H. A. Jackson, C. M. Aparici, D. Carlson, J. Maris, *et al.*, “Comparison of iodine-123 metaiodobenzylguanidine (mibg) scan and [18f] fluorodeoxyglucose positron emission tomography to evaluate response after iodine-131 mibg therapy for relapsed neuroblastoma,” *Journal of Clinical Oncology*, vol. 27, no. 32, pp. 5343–5349, 2009.
- [67] A. Leung, B. Shapiro, R. Hattner, E. Kim, J. de Kraker, N. Ghazzar, O. Hartmann, C. A. Hoefnagel, D. A. Jamadar, R. Kloos, *et al.*, “Specificity of radioiodinated mibg for neural crest tumors in childhood,” *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine*, vol. 38, no. 9, pp. 1352–1357, 1997.
- [68] W. D.M., W. Ji, B. L.E., M. T.J., S. D.P., and B. W.H., “Radiolabeled adrenergic neuron-blocking agents - adrenomedullary imaging with [i-131] iodobenzylguanidine,” *Journal of nuclear medicine*, vol. 21, no. 4, pp. 349–353, 1980.

- [69] M. Nakajo, B. Shapiro, J. Copp, V. Kalff, M. D. Gross, J. C. Sisson, and W. H. Beierwaltes, "The normal and abnormal distribution of the adrenomedullary imaging agent m-i123-iodobenzylguanidine (i-123 mibg) in man: evaluation by scintigraphy," *Journal of Nuclear Medicine*, vol. 24, pp. 672–682, 1983.
- [70] B. Kimmig, W. Brandeis, M. Eisenhut, B. Bubeck, H. Hermann, and K. Zum Winkel, "Scintigraphy of a neuroblastoma with i-131 metaiodobenzylguanidine.," *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine*, vol. 25, no. 7, pp. 773–775, 1984.
- [71] Y. Perel, J. Conway, M. Kletzel, J. Goldman, S. Weiss, A. Feyler, and S. L. Cohn, "Clinical impact and prognostic value of metaiodobenzylguanidine imaging in children with metastatic neuroblastoma," *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, vol. 21, no. 1, pp. 13–18, 1999.
- [72] S. P. A. and C. V. L.M., *Procedimientos en Medicina Nuclear Clínica*. Luis M. Campos Villarino - Andrés Serena Puig, 2000.
- [73] M. J. Gelfand, "Meta-iodobenzylguanidine in children," in *Seminars in Nuclear Medicine*, vol. 23, pp. 231–242, Elsevier, 1993.
- [74] D. Frappaz, F. Giammarile, P. Thiesse, D. Ranchere-Vince, D. Louis, L. Guibaud, G. Souillet, V. Combaret, M. Schell, and C. Bergeron, "False positive mibg scan," *Medical and pediatric oncology*, vol. 29, no. 6, pp. 589–592, 1997.
- [75] J. Lumbroso, F. Guermazi, O. Hartmann, S. Coornaert, Y. Rabarison, J. Lemerle, and C. Parmentier, "Sensitivity and specificity of metaiodobenzylguanidine (mibg) scintigraphy in the evaluation of neuroblastoma: analysis of 115 cases," *Bulletin du cancer*, vol. 75, no. 1, pp. 97–106, 1987.
- [76] C. Hoefnagel, J. DeKraker, R. V. Olmos, and P. Voute, "131i-mibg as a first-line treatment in high-risk neuroblastoma patients," *Nuclear medicine communications*, vol. 15, no. 9, pp. 712–717, 1994.
- [77] J. P. Howard, J. M. Maris, L. S. Kersun, J. P. Huberty, S.-C. Cheng, R. A. Hawkins, and K. K. Matthay, "Tumor response and toxicity with multiple infusions of high dose 131i-mibg for refractory neuroblastoma," *Pediatric blood & cancer*, vol. 44, no. 3, pp. 232–239, 2005.
- [78] J. De Kraker, C. Hoefnagel, H. Caron, R. Valdes Olmos, J. Zsiros, H. Heij, and P. Voute, "First line targeted radiotherapy, a new concept

- in the treatment of advanced stage neuroblastoma,” *European Journal of Cancer*, vol. 31, no. 4, pp. 600–602, 1995.
- [79] G. A. Yanik, J. E. Levine, K. K. Matthay, J. C. Sisson, B. L. Shulkin, B. Shapiro, D. Hubers, S. Spalding, T. Braun, J. L. Ferrara, *et al.*, “Pilot study of iodine-131–metaiodobenzylguanidine in combination with myeloablative chemotherapy and autologous stem-cell support for the treatment of neuroblastoma,” *Journal of clinical oncology*, vol. 20, no. 8, pp. 2142–2149, 2002.
- [80] A. Garaventa, O. Bellagamba, M. L. Piccolo, C. Milanaccio, E. Lanino, L. Bertolazzi, G. Villavecchia, M. Cabria, G. Scopinaro, F. Claudiani, *et al.*, “131i-metaiodobenzylguanidine (131i-mibg) therapy for residual neuroblastoma: a mono-institutional experience with 43 patients,” *British journal of cancer*, vol. 81, no. 8, p. 1378, 1999.
- [81] I. Gordon, A. Peters, A. Gutman, S. Morony, C. Dicks-Mireaux, and J. Pritchard, “Skeletal assessment in neuroblastoma—the pitfalls of iodine-123-mibg scans.,” *Journal of Nuclear Medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine*, vol. 31, no. 2, pp. 129–134, 1990.
- [82] T. Pflüger, I. Schmid, E. Coppenrath, and M. Weiss, “Modern nuclear medicine evaluation of neuroblastoma.,” *The quarterly journal of nuclear medicine and molecular imaging: official publication of the Italian Association of Nuclear Medicine (AIMN)[and] the International Association of Radiopharmacology (IAR),[and] Section of the Society of...*, vol. 54, no. 4, pp. 389–400, 2010.
- [83] V. Rufini, A. Giordano, D. Di Giuda, A. Petrone, G. Deb, L. De Sio, A. Donfrancesco, and L. Troncone, “[123i] mibg scintigraphy in neuroblastoma: a comparison between planar and spect imaging.,” *The Quarterly Journal of Nuclear Medicine: Official Publication of the Italian Association of Nuclear Medicine (AIMN)[and] the International Association of Radiopharmacology (IAR)*, vol. 39, no. 4 Suppl 1, pp. 25–28, 1995.
- [84] V. Rufini, G. A. Fisher, B. L. Shulkin, J. C. Sisson, and B. Shapiro, “Iodine-123-mibg imaging of neuroblastoma: utility of spect and delayed imaging.,” *Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine*, vol. 37, no. 9, pp. 1464–1468, 1996.
- [85] M. J. Gelfand, A. H. Elgazzar, V. M. Kriss, P. R. Masters, and G. J. Golsch, “Iodine-123-mibg spect versus planar imaging in children with

- neural crest tumors.," *Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine*, vol. 35, no. 11, pp. 1753–1757, 1994.
- [86] M. O'Connor and M. Clinic, *Adrenal Medullary Scan*, in *The Mayo Clinic manual of nuclear medicine*. Mayo Clinic Manual of Nuclear Medicine, Churchill Livingstone, 1996.
- [87] M. Fukuoka, J. Taki, T. Mochizuki, and S. Kinuya, "Comparison of diagnostic value of i-123 mibg and high-dose i-131 mibg scintigraphy including incremental value of spect/ct over planar image in patients with malignant pheochromocytoma/paraganglioma and neuroblastoma," *Clinical nuclear medicine*, vol. 36, no. 1, pp. 1–7, 2011.
- [88] A. Piepsz, K. Hahn, I. Roca, G. Ciofetta, G. Toth, I. Gordon, J. Kollinska, and J. Gwidlet, "A radiopharmaceuticals schedule for imaging in paediatrics," *European Journal of Nuclear Medicine*, vol. 17, no. 3-4, pp. 127–129, 1990.
- [89] K. Matthay, B. Shulkin, R. Ladenstein, J. Michon, F. Giammarile, V. Lewington, A. Pearson, and S. Cohn, "Criteria for evaluation of disease extent by 123i-metaiodobenzylguanidine scans in neuroblastoma: a report for the international neuroblastoma risk group (inrg) task force," *British Journal of Cancer*, vol. 102, pp. 1319–1326, 2010.
- [90] M. Parisi, E. Sandler, and R. Hattner, "The biodistribution of metaiodobenzylguanidine," in *Seminars in Nuclear Medicine*, vol. 22, pp. 46–48, Elsevier, 1992.
- [91] P. Olivier, P. Colarinha, J. Fettich, S. Fischer, J. Frökier, F. Giammarile, I. Gordon, K. Hahn, L. Kabasakal, M. Mann, *et al.*, "Guidelines for radioiodinated mibg scintigraphy in children," *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, vol. 30, no. 5, pp. B45–B50, 2003.
- [92] J. E. Freitas, "Adrenal cortical and medullary imaging," in *Seminars in nuclear medicine*, vol. 25, pp. 235–250, Elsevier, 1995.
- [93] L. Apeldoorn, H. Voerman, and C. Hoefnagel, "Interference of mibg uptake by medication: a case report," *The Netherlands journal of medicine*, vol. 46, no. 5, pp. 239–243, 1995.
- [94] K. Solankp, J. Bomanji, J. Moyes, S. Mather, P. Trainer, and K. Britton, "A pharmacological guide to medicines which interfere with

- the biodistribution of radiolabelled meta-iodobenzylguanidine (mibg),” *Nuclear medicine communications*, vol. 13, no. 7, pp. 513–521, 1992.
- [95] M. Parisi, M. Greene, T. Dykes, T. Moraldo, E. Sandler, and R. Hattner, “Efficacy of metaiodobenzylguanidine as a scintigraphic agent for the detection of neuroblastoma,” *Investigative Radiology*, vol. 27, no. 10, pp. 768–773, 1992.
- [96] Y. Yáñez, E. Grau, S. Oltra, A. Cañete, F. Martínez, C. Orellana, R. Noguera, S. Palanca, and V. Castel, “Minimal disease detection in peripheral blood and bone marrow from patients with non-metastatic neuroblastoma,” *Journal of cancer research and clinical oncology*, vol. 137, no. 8, pp. 1263–1272, 2011.
- [97] L. M. Wagner, R. A. Burger, S. M. Guichard, S. C. Raimondi, V. M. Santana, W. L. Furman, P. Barnette, and M. K. Danks, “Pilot study to evaluate mycn expression as a neuroblastoma cell marker to detect minimal residual disease by rt-pcr,” *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, vol. 28, no. 10, pp. 635–641, 2006.
- [98] J. J. Molenaar, M. E. Ebus, J. Koster, E. Santo, D. Geerts, R. Versteeg, and H. N. Caron, “Cyclin d1 is a direct transcriptional target of gata3 in neuroblastoma tumor cells,” *Oncogene*, vol. 29, no. 18, pp. 2739–2745, 2010.
- [99] I. Y. Cheung, Y. Feng, W. Gerald, and N.-K. V. Cheung, “Exploiting gene expression profiling to identify novel minimal residual disease markers of neuroblastoma,” *Clinical Cancer Research*, vol. 14, no. 21, pp. 7020–7027, 2008.
- [100] Y. P. Mosse, M. Laudenslager, D. Khazi, A. J. Carlisle, C. L. Winter, E. Rappaport, and J. M. Maris, “Germline phox2b mutation in hereditary neuroblastoma,” *American Journal of Human Genetics*, vol. 75, no. 4, p. 727, 2004.
- [101] J. Stutterheim, A. Gerritsen, L. Zappeij-Kannegieter, I. Kleijn, R. Dee, L. Hooft, M. M. van Noesel, M. Bierings, F. Berthold, R. Versteeg, *et al.*, “Phox2b is a novel and specific marker for minimal residual disease testing in neuroblastoma,” *Journal of Clinical Oncology*, vol. 26, no. 33, pp. 5443–5449, 2008.
- [102] D. Cervens, C. Labreuveux, O. Hartmann, F. Bonnin, D. Couanet, D. Valteau-Couanet, J. Lumbroso, C. Behar, H. Martelli, and J. Lemerle, “What is the prognostic value of osteomedullary uptake on mibg

- scan in neuroblastoma patients under one year of age?," *Medical and Pediatric Oncology*, vol. 22, no. 2, pp. 107–114, 1994.
- [103] R. Ladenstein, T. Philip, C. Lasset, O. Hartmann, A. Garaventa, R. Pinkerton, J. Michon, J. Pritchard, T. Klingebiel, B. Kremens, *et al.*, "Multivariate analysis of risk factors in stage 4 neuroblastoma patients over the age of one year treated with megatherapy and stem-cell transplantation: a report from the european bone marrow transplantation solid tumor registry.," *Journal of Clinical Oncology*, vol. 16, no. 3, pp. 953–965, 1998.
- [104] N. Ady, J. Zucker, B. Asselain, V. Edeline, F. Bonnin, J. Michon, R. Gongora, and L. Manil, "A new 123i-mibg whole body scan scoring method-application to the prediction of the response of metastases to induction chemotherapy in stage iv neuroblastoma," *European Journal of Cancer*, vol. 31A, pp. 256–61, 1995.
- [105] A. Suc, J. Lumbroso, H. Rubie, J.-M. Hattchouel, A. Boneu, C. Rodary, A. Robert, and O. Hartmann, "Metastatic neuroblastoma in children older than one year: prognostic significance of the initial metaiodobenzylguanidine scan and proposal for a scoring system," *Cancer*, vol. 77, no. 4, pp. 805–811, 1996.
- [106] K. K. Matthay, V. Edeline, J. Lumbroso, M. L. Tanguy, B. Asselain, J. M. Zucker, D. Valteau-Couanet, O. Hartmann, and J. Michon, "Correlation of early metastatic response by 123i-metaiodobenzylguanidine scintigraphy with overall response and event-free survival in stage iv neuroblastoma," *Journal of Clinical Oncology*, vol. 21, no. 13, pp. 2486–2491, 2003.
- [107] H. M. Katzenstein, S. L. Cohn, R. M. Shore, D. M. Bardo, P. R. Haut, M. Olszewski, J. Schmoldt, D. Liu, A. W. Rademaker, and M. Kletzel, "Scintigraphic response by 123i-metaiodobenzylguanidine scan correlates with event-free survival in high-risk neuroblastoma," *Journal of Clinical Oncology*, vol. 22, no. 19, pp. 3909–3915, 2004.
- [108] J. Messina, S. Cheng, B. Franc, M. Charron, B. Shulkin, B. To, J. Maris, G. Yanik, R. Hawkins, and K. Matthay, "Evaluation of semiquantitative scoring system for metaiodobenzylguanidine (mibg) scans in patients with relapsed neuroblastoma.," *Pediatric Blood and Cancer*, vol. 47, pp. 865–74, 2006.

- [109] V. Lewington, U. Poetschger, A. Boubaker, Z. Bar-Sever, B. Drake, A. Staudenherz, M. R. Castellani, B. Lambert, K. Grange, P. Brock, A. Garaventa, I. Yaniv, D. V. Couanet, V. Castel, A. F. De Lacerda, J. Malis, H. Schroeder, R. Luksch, K. Beiske, and R. L. Ladenstein, "The prognostic value of semi-quantitative I-123 mIBG scintigraphy at diagnosis in high-risk neuroblastoma: Validation of the SIOOPEN score method.," *Journal of Clinical Oncology*, vol. 29, p. (suppl; abstract 9511), MAY 20 2011.
- [110] R. Ladenstein, U. Poetschger, A. Boubaker, Z. Bar-Sever, B. Drake, A. Staudenherz, *et al.*, "The prognostic value of semi-quantitative i-123 mibg scintigraphy at diagnosis in high risk neuroblastoma: validation of the siopen score method.," *Pediatric Blood & Cancer*, vol. 57, no. 5, pp. 732–733, 2011.
- [111] E. Bombardieri, F. Giammarile, C. Aktolun, R. Baum, A. Delaloye, L. Maffioli, R. Moncayo, L. Mortelmans, G. Pepe, S. Reske, M. Castellani, and A. Chiti, "131i/123i-metaiodobenzylguanidine (mibg) scintigraphy procedures guidelines for tumour imaging," *European Journal Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, vol. 37, no. 12, pp. 2436–2446, 2010.
- [112] A. J. Krom, F. Wickham, and M. L. Hall, "Evaluation of image enhancement software as a method of performing half-count bone scans," *Nuclear Medicine Communications*, vol. 34, pp. 78–85, 2013.
- [113] P. Hannequin and J. Mas, "Statistical and heuristic image noise extraction (shine): a new method for processing poisson noise in scintigraphic images," *Physics in Medicine and Biology*, vol. 47, pp. 4329–4344, 2002.
- [114] C. B. Jeong, K. G. Kim, T. S. Kim, and S. K. Kim, "Comparison of image enhancement methods for the effective diagnosis in successive whole-body bone scans," *Journal of Digital Imaging*, vol. 24, pp. 424–436, 2011.
- [115] D. Frappaz, A. Bonneau, P. Chauvot, V. Edeline, F. Giammarile, S. Siles, M. Wioland, and F. Gomez, "Metaiodobenzylguanidine assessment of metastatic neuroblastoma: observer dependency and chemosensitivity evaluation. the sfop group," *Medical and Pediatric Oncology*, vol. 34, pp. 237–241, 2000.
- [116] V. Lewington, Z. B. Sever, T. Lynch, F. Giammarile, A. McEwan, B. Shulkin, A. Staudenherz, and R. Ladenstein, "Development of a new,



- semiquantitative i-123 mibg reporting method in high risk neuroblastoma,” *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, vol. 50, p. 1379, 2009.
- [117] G. A. Yanik, M. T. Parisi, B. L. Shulking, A. Naranjo, S. G. Kreissman, W. B. London, J. G. Villablanca, J. Maris, J. R. Park, S. L. Cohn, P. McGrady, and K. K. Matthay, “Semiquantitative mibg scoring as a prognostic indicator in patients with stage 4 neuroblastoma: A report from the children’s oncology group,” *Journal of Nuclear Medicine*, vol. 54, pp. 541–548, 2013.
- [118] B. Decarolis, C. Scheneider, B. Hero, T. Simon, R. Volland, F. Roels, M. Dietlein, F. Berthold, and M. Schmidt, “Iodine-123 metaiodobenzylguanidine scintigraphy scoring allows prediction of outcome in patients with stage 4 neuroblastoma: Results of the cologne interscore comparison study,” *Journal of Clinical Oncology*, vol. 31, pp. 944–951, 2013.
- [119] S. Sharp, M. Parisi, M. Gelfand, G. Yanik, and B. Shulkin, “Functional-metabolic imaging of neuroblastoma,” *Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, vol. 57, pp. 6–20, 2013.
- [120] M. Charron, “Contemporary approach to diagnosis and treatment of neuroblastoma,” *Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, vol. 57, pp. 40–52, 2013.
- [121] J. Balaguer, *Evaluación de una puntuación semicuantitativa de MIBG como factor pronóstico en neuroblastoma metastásico y correlación con otros factores pronósticos conocidos*. PhD thesis, Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología. Facultad de Medicina y Odontología. Universidad de Valencia, 2013.
- [122] R. H. Vu, R. M. Rangayyan, H. J. Deglint, and G. S. Boag, “Segmentation and analysis of neuroblastoma,” *Journal of the Franklin Institute*, vol. 344, no. 3, pp. 257–284, 2007.
- [123] T. Yin and N. Chiu, “A computer-aided diagnosis for locating abnormalities in bone scintigraphy by a fuzzy system with a three-step minimization approach,” *IEEE Transactions on Medical Imaging*, vol. 23, no. 5, pp. 639–654, 2004.
- [124] H. Jia-Yann, K. Pan-Fu, and C. Yung-Sheng, “A set of image processing algorithms for computer-aided diagnosis in nuclear medicine whole body bone scan images,” *IEEE Transactions on Nuclear Science*, vol. 54, pp. 514–522, 2007.



- [125] S. Huang, H. Chao, C. Hsu, S. Yang, and P. Kao, “A computer-aided diagnosis system for whole body bone scan using single photon emission computed tomography,” *IEEE International Symposium on Biomedical Imaging - From Nano to Macro, Vols 1 and 2*, pp. 542–545, 2009.
- [126] S. Huang, H. Chao, P. Kao, W. Shen, Y. Chou, and S. Liu, “Automatic vertebral column extraction by whole-body bone spect scan,” *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, vol. 2013, 2013.
- [127] L. Šajin, M. Kukar, I. Kononenko, and M. Milčinski, “Computerized segmentation of whole-body bone scintigrams and its use in automated diagnostics,” *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, vol. 80, pp. 47–55, 2005.
- [128] L. Šajin, I. Kononenko, and M. Milčinski, “Computerized segmentation and diagnostics of whole-body bone scintigrams,” *Computerized Medical Imaging and Graphics*, vol. 31, no. 7, pp. 531–541, 2007.
- [129] C. Wesolowski, A. Yahil, R. Puetter, P. Babyn, D. Gilday, and M. Khan, “Improved lesion detection from spatially adaptive, minimally complex, pixon reconstruction of planar scintigraphic images,” *Computerized Medical Imaging and Graphics*, vol. 29, pp. 65–81, 2005.
- [130] M. King, P. Doherty, R. Schwinger, and B. Penney, “A wiener filter for nuclear medicine images,” *Medical physics*, vol. 10, no. 6, pp. 876–880, 1983.
- [131] M. King, R. Schwinger, P. Doherty, and B. Penney, “Two-dimensional filtering of spect images using the metz and wiener filters.,” *Journal of Nuclear Medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine*, vol. 25, no. 11, pp. 1234–1240, 1984.
- [132] M. Vieira, P. Bakic, A. Maidment, H. Schiabel, and N. Mascarenhas, “Filtering of poisson noise in digital mammography using local statistics and adaptive wiener filter,” in *Breast Imaging*, pp. 268–275, Springer, 2012.
- [133] J. Lim, “The adaptive wiener filter,” in *Two-dimensional Signal and Image Processing*, pp. 536–540, Prentice-Hall International Editions, 1990.