

IMAGEN MULTITRAZADOR PET-RM EN EL MANEJO DE LOS TUMORES CEREBRALES

Tipo: Presentación Electrónica Educativa

Autores: Antonio Maldonado Suarez, Manuel Recio Rodriguez, Mar Jimenez De La Peña, Ana Aurora Diaz Gavela, Silvia Fuertes Cabero, Vicente Martinez De Vega

Objetivos Docentes

Describir la utilidad de la PET-RM en Neuro-oncología, tanto en el diagnóstico de lesiones primarias como en el diagnóstico diferencial entre recidiva/resto tumoral vs encefalopatía post-tratamiento, incluyendo el valor pronóstico de las alteraciones neuronales post-tratamiento. Exponer los diferentes radiofármacos PET y su utilidad en función del grado tumoral

Revisión del tema

GENERALIDADES

Los tumores cerebrales son los que aparecen dentro del cráneo, por lo que deberíamos hablar realmente de tumores intracraneales. Los más frecuentes son las metástasis, aunque los tumores primarios presentan un mayor interés por sus características únicas, mientras que las metástasis se estudian y tratan en el contexto de su enfermedad de base. La clasificación más utilizada de los tumores intracraneales primarios es la de la Organización Mundial de la Salud (OMS), cuya versión más reciente es la de 2007

Topográficamente pueden clasificarse en intraaxiales, los que asientan en el propio parénquima encefálico, y extraaxiales, los que se localizan en las cubiertas del cerebro. Las metástasis son más frecuentemente intraaxiales, aunque pueden ser también dures o leptomeningeas.

Entre los tumores primarios, meningiomas y neurinomas son los tumores más frecuentes en localización extraaxial y son habitualmente benignos. Los tumores intraaxiales primarios son los que presentan las características más peculiares y más problemas no resueltos en su diagnóstico y tratamiento. Los más habituales se engloban en el grupo de los gliomas. Dentro de los gliomas existen unos pocos tipos que son tumores bien delimitados, pero la mayoría son tumores difusos, que presentan un componente de tumor sólido y una porción de celularidad invasiva del parénquima vecino, con una extensión variable y difícil de identificar. Se ha verificado la presencia de estos dos componentes mediante biopsias estereotácticas seriadas. El componente sólido es el más evidente y el responsable de la mayoría de las manifestaciones clínicas, pero es posible una extirpación completa en muchos casos, por lo que el componente difuso es esencial para entender esta enfermedad, al ser el responsable de las recidivas y la

mortalidad

Los datos sobre la distribución precisa del componente invasivo son escasos en cuanto a cantidad de células y su distribución espacial, existiendo una variabilidad importante de unos casos a otros. Se admite que en los tumores malignos es posible cultivar células tumorales a partir de tejido aparentemente normal a más de 4 cm de la masa principal. El balance entre tumor sólido y tumor infiltrante varía entre los distintos tipos de tumor, pero también dentro de cada caso. El extremo de tumor infiltrante es la gliomatosis cerebri, en la que no hay componente sólido, todo es infiltración por celularidad aislada. Los gliomas pueden ser tumores heterogéneos; dentro del mismo caso pueden coexistir zonas de distinto grado histológico. Está establecido que el pronóstico de un tumor es el del área de mayor grado, por lo que el diagnóstico debe darse respecto de la parte de mayor grado.

1) Principios del tratamiento de los tumores cerebrales

El tratamiento estándar actual de los tumores cerebrales puede incluir cirugía, radioterapia y quimioterapia.

En general, los tumores benignos pueden ser curables con cirugía, siempre que sea posible una resección completa. Ésta puede estar limitada por la adherencia a estructuras críticas de las que no pueda separarse sin graves secuelas. Para los tumores extraaxiales estas estructuras son vasculares o pares craneales. Para los tumores intracraneales, las áreas críticas son las llamadas áreas elocuentes, cuya lesión se traduce en un déficit neurológico. Estas áreas incluyen tronco cerebral, ganglios basales, corteza sensitiva y motora primarias, áreas de lenguaje y corteza visual primaria. Los tumores pueden operarse, aunque estén situados en estas zonas si están bien definidos, pero el riesgo es mayor y la extirpación puede ser imposible si las invaden en forma de tumor difuso.

El valor del tratamiento quirúrgico en los gliomas cerebrales ha sido muy discutido, al tratarse del primer tratamiento utilizado y emplearse desde hace muchos años no se han realizado prácticamente estudios aleatorizados, por lo que no hay evidencias de nivel 1 sobre muchos aspectos. No obstante, hay algunos datos bien establecidos.

La extirpación de los gliomas bien delimitados, como el astrocitoma pilocítico o el ganglioglioma, es curativa. En los llamados gliomas difusos, que son los más frecuentes, los mejores datos disponibles sugieren que la extirpación amplia del componente sólido aumenta la supervivencia total y la supervivencia libre de enfermedad, tanto en alto como en bajo grado. En glioblastomas se ha conseguido un avance importante recientemente: con el uso de una técnica de visualización intraoperatoria guiada por fluorescencia se ha podido aumentar significativamente el porcentaje de casos extirpados, desde un 36 a un 63%. Además, los estudios han proporcionado evidencia nivel 2b del beneficio de la cirugía en la supervivencia.

La radioterapia también puede ser curativa en algunos tumores benignos, especialmente si el tamaño y la localización del tumor permiten una radiación suficientemente alta al volumen tumoral. En tumores gliales malignos, el beneficio se ha demostrado en trabajos aleatorizados para todos los grados. Las técnicas de planificación y administración más avanzadas han mejorado la precisión y versatilidad de los tratamientos. Con la introducción progresiva de aceleradores lineales, radioterapia estereotáctica, intensidad modulada y otros, es posible administrar dosis mayores con mucho menor riesgo de secuelas.

La quimioterapia ha demostrado eficacia para prolongar la supervivencia en gliomas de alto grado en trabajos aleatorizados, aunque la recurrencia es la norma. El estándar actual en glioblastomas es la utilización de temozolomida empezando a la vez que la radioterapia y al menos 6 ciclos después. En gliomas grado III, el beneficio del tratamiento es mayor, también está menos estandarizado, con diversos

esquemas de tratamiento que han demostrado beneficio. La mayoría de los grupos actualmente utilizan un esquema similar al del glioblastoma.

En gliomas de grado II tradicionalmente no se ha utilizado quimioterapia y esta actualmente en estudio el posible beneficio.

2) Diagnóstico de los tumores cerebrales

A pesar de los muchos avances de la imagen, la obtención de tejido es todavía necesaria en casi todos los casos para establecer un diagnóstico preciso del tipo y el grado de tumor.

Aunque se puede hablar genéricamente de gliomas, el diagnóstico neuropatológico exacto de cada caso es insustituible para conseguir el mejor control posible. Existen muchas variantes de tumores parecidos con comportamientos diferentes. Además, recientemente han aparecido marcadores moleculares con implicaciones pronósticas y terapéuticas, y se espera que su importancia aumente en los próximos años.

Entre los tumores intraparenquimatosos, solo en los llamados gliomas difusos de protuberancia se acepta por una mayoría de autores la posibilidad de iniciar un tratamiento sin histología, ante las características muy específicas de ese tipo de tumor, con una histología predecible y unas opciones de tratamiento limitadas. Aun en este supuesto, otros grupos abogan por realizar biopsias para determinar marcadores moleculares.

Entre los tumores extraparenquimatosos, algunos casos de meningiomas o neurinomas pueden diagnosticarse con gran precisión y guiarse el tratamiento por la imagen con un pequeño margen de error.

En los casos en los que se considere que no está indicada la extirpación, la biopsia puede realizarse mediante una punción guiada por imagen. Este segundo caso es lo que se denomina técnica estereotáxica, que supone menores molestias para el paciente, pero existe un riesgo de no determinar correctamente el grado del tumor al ser los gliomas tumores heterogéneos. Con una técnica meticulosa, en la planificación con imagen, en quirófano y en neuropatología, es sin embargo posible obtener muestra de suficiente calidad y cantidad para establecer el diagnóstico y realizar los marcadores moleculares necesarios.

3) Neuroimagen y tumores cerebrales

El tratamiento de los tumores craneales ha ido progresando en buena medida conforme ha avanzado la neuroimagen. Tanto la cirugía como la radioterapia son técnicas que dependen de la imagen para su planificación. Los primeros tratamientos quirúrgicos se basaban en calcular donde estaba el tumor a partir de la exploración neurológica. Aunque algunas lesiones pueden localizarse así, en la mayoría de los casos supone un enorme margen de error. A medida que se perfeccionaban la ventriculografía, la arteriografía, la TC y la RM, iban mejorando las planificaciones.

En el momento actual, la RM es un estándar que permite conocer de forma muy precisa la localización de la lesión y su relación anatómica con las estructuras vecinas. Además, es posible transferir esta información a dispositivos de «navegación» en quirófano que permiten correlacionar esas imágenes con el espacio real en el que se trabaja. Para entender el enorme beneficio que supone esto hay que tener en cuenta que la cirugía cerebral tiene unas limitaciones peculiares. El cerebro resiste muy mal las manipulaciones. Es un tejido blando, que puede desplazarse y deformarse, pero si se excede una presión durante cierto tiempo, se lesiona. Las lesiones son en general irreversibles, existe cierta capacidad de recuperación de daños ligeros y cierta capacidad de compensar unas funciones de un área con otra, pero

las zonas que sufren una lesión completa de tejido no se regeneran y las compensaciones de algunas áreas no son posibles o lo son de forma muy parcial. Eso hace que no pueda «explorarse» en vivo el cerebro, como ocurre en la cirugía de la mayoría de los órganos. Los avances técnicos han permitido trabajar en la vecindad inmediata de un tejido cerebral sano sin dañarlo, por lo que hoy en día es posible la extirpación de una lesión prácticamente en cualquier área.

Es necesaria la imagen para determinar cuál es el volumen que queremos extirpar o radiar. Tratamos lo que vemos en la neuroimagen. Toda la planificación de localización del tumor, cual es el mejor acceso y qué importancia tiene el tejido que lo rodea debe hacerse con los datos disponibles de la imagen y será más completa cuanto más información tengamos. A pesar de la gran precisión de la moderna RM, la información no es todavía absolutamente exacta.

En gliomas de alto grado se acepta habitualmente que la parte de tumor captante de contraste en TC o RM (secuencias T1Gd) corresponde a tumor sólido, sin parénquima discernible en su interior. En las áreas periféricas que no captan contraste, pero son anormales en secuencias de RM potenciadas en T2 o hipodensas en TC pueden encontrarse células tumorales identificables por su núcleo patológico.

La relación entre la imagen y la parte invasiva del tumor queda mucho menos definida; es fácil encontrar células tumorales aisladas al menos en el área de anomalía T2 de la RM. Pero también puede ocurrir que esta área sea solo edema y no se puede diferenciar edema con invasión de edema sin invasión. Se acepta que la RM convencional no es suficiente para discriminar la extensión de la parte invasiva del tumor. Aunque se sabe que por fuera del área de captación de contraste hay invasión tumoral, el objetivo de la extirpación quirúrgica en gliomas de alto grado es la extirpación del área que capta contraste. Los trabajos clínicos que se refieren a extirpación completa utilizan como estándar la comprobación mediante RM de que tras la cirugía no quedan áreas que capten contraste.

En gliomas de bajo grado, la información de la RM es menos precisa, al no haber en general captación de contraste; la referencia en estudios básicos son las secuencias ponderadas en T2 y no es posible distinguir con precisión tumor de área invadida de edema.

En los últimos años se está complementando cada vez más la información estructural con la funcional y metabólica. En estudios recientes se ha intentado mejorar la definición preoperatoria de tumor invasivo fuera de las áreas de captación de contraste utilizando la espectroscopia por RM. Estos trabajos se han centrado más en gliomas de bajo grado o con aspecto atípico.

También la PET utilizando 11C-metionina ha mostrado en GBM que pueden verse áreas de tumor más extensas que el área de captación de gadolinio. Se ha publicado recientemente que las resecciones completas verificadas con PET con 11C-metionina tienen mejor correlación con el pronóstico que las resecciones completas comprobadas por RM.

Diversos estudios confirman la especificidad y sensibilidad de la PET para mostrar áreas con invasión tumoral en gliomas de bajo grado. Queda claro que la elevación de captación de 18F-2-fluoro-2-deoxi-D-glucosa (FDG) es muy específica de tumor de alto grado, pero no delimita la extensión del tumor, mientras que la elevación de la captación de 11C-metionina o 18F-Colina sí es específica y sensible respecto de la presencia de tumor, probablemente más que la RM. A pesar de la potencial eficacia de la PET con aminoácidos/colina para mostrar los límites del tumor, pocos estudios la han utilizado en este sentido; la mayoría de los estudios se han dirigido a mostrar su eficacia para encontrar las áreas más patológicas en casos de tumor dudoso en RM.

En la moderna localización con imagen plantean un reto especial los gliomas difusos y los heterogéneos. En estos tumores, la RM puede identificar bien algunas áreas anormales, pero en muchos casos no se puede precisar dónde termina el tumor, ni que áreas pueden ser las de mayor grado. En estas situaciones

la PET con aminoácidos/colina puede aportar una información metabólica que defina de una forma más precisa el volumen blanco del tratamiento, sea para biopsia, cirugía o radioterapia.

En los navegadores utilizados para guiar la cirugía es posible fusionar las imágenes de la PET con las de la RM y utilizar ambas en quirófano. Utilizando este sistema, se ha demostrado que la rentabilidad de las biopsias guiadas por PET + RM es mayor que las guiadas solo con RM, y las extirpaciones más completas.

Además de determinar con precisión el volumen tumoral blanco de la extirpación, la RM funcional (RMf) y la PET son capaces de identificar la localización de las áreas funcionales principales del cerebro. La localización de las áreas funcionales sobre una determinada anatomía es aproximada, puede variar de un paciente a otro y puede variar por la vecindad de una lesión que desplaza las áreas. Si un tumor está cerca de un área elocuente, su extirpación se planifica de forma mucho más segura identificando el área elocuente que solo suponiendo su posición con la anatomía.

RADIOFARMACOS PET EN NEURO-ONCOLOGÍA

La característica distintiva de la PET como técnica de imagen es que facilita la caracterización de la biología tumoral mediante la evaluación de los diferentes acontecimientos moleculares, procesos fisiopatológicos y vías metabólicas a través de radiofármacos específicos (Figuras 1 y 2).

La FDG fue el primer radiofármaco empleado para el diagnóstico tumoral, el establecimiento del grado tumoral y la evaluación de las alteraciones metabólicas peritumorales y a distancia, la valoración de la recidiva tumoral o la transformación del grado de malignidad de los tumores cerebrales.

A pesar de la amplia utilización clínica de la FDG, este radiofármaco dista mucho de ser la modalidad de imagen ideal en tumores cerebrales, debido a la elevada actividad de la corteza cerebral sana que dificulta la delimitación tumoral y la valoración de la infiltración del tejido cerebral normal. El corregistro de las imágenes PET-RM mejora el rendimiento de la prueba, ya que facilita la diferenciación de la lesión tumoral respecto del tejido cerebral.

La captación de aminoácidos en el tejido cerebral normal es muy baja, por lo que el contraste entre tumor y corteza sana es muy elevado con radiofármacos aminoácidos. Actualmente, la L metil- ¹¹C-metionina (MET) es el más conocido, si bien otros, como O-(2-¹⁸F-fluoroetil)-L-tirosina (FET) o 3,4-dihidroxy-6-¹⁸F-fluoro- L-fenilalanina (FDOPA) también muestran un gran interés, ya que al marcarse con ¹⁸F-fluor se facilita su disponibilidad. Al igual que los aminoácidos naturales, estos radiofármacos se transportan al interior de las células mediante sistemas de transporte mediados por carriers y se incorporan a proteínas y metabolitos intermedios a diferentes niveles. Las células tumorales presentan un aumento de la demanda de aminoácidos debido a un incremento de los flujos en las vías de síntesis de proteínas, transmetilación y transulfuración. Por tanto, los tumores cerebrales muestran una captación de estos radiofármacos independientemente de que presenten realce con Gd en los estudios por RM. Los aminoácidos neutros de cadena larga (metionina, tirosina, alanina, etc.) son transportados por un sistema carrier de alta afinidad independiente de la energía presente en el gradiente electroquímico de sodio transmembrana que pertenece al sistema L (leucina preferente). El transportador LAT1, perteneciente a este sistema, se encuentra sobreexpresado en las células de los gliomas malignos, de igual forma que está presente en las membranas del endotelio de capilares cerebrales y median la permeabilidad a través de la BHE. No obstante, un aminoácido puede utilizar varios sistemas transportadores. Así, la MET utiliza también el sistema transportador dependiente del sodio (alanina preferente) presente en numerosos tipos

celulares y que presenta una correlación positiva con la tasa de proliferación celular y su capacidad de regulación adaptativa a cambios del entorno celular, presencia de factores de crecimiento, hormonas y disponibilidad de aminoácidos.

La FET no se incorpora a la síntesis de proteínas, por lo que podemos referirnos a este radiofármaco como un marcador del transporte de aminoácidos. La incorporación tumoral de FET se produce principalmente a través del sistema transportador L (leucina preferente), en concreto el subtipo LAT2, que únicamente se expresa en tumores, por lo que este radiofármaco podría diferenciar más fácilmente tumor de inflamación.

La FDOPA es transportada a través de sistemas L (sodio independiente), pero no es atrapada en el tumor como ocurre en el estriado.

Asimismo, los tumores malignos o de alto grado presentan característicamente una alta proporción de proliferación celular. Precisamente, la [18F]-3*i*-fluoro-3*i*-deoxitimidina (FLT) permite la evaluación con PET de la captación de los precursores de ADN, es decir, el transporte de la timidina del torrente sanguíneo al tejido y su posterior fosforilación por la timidin-kinasa 1 durante la fase S del ciclo celular. L F-Colina nos informa también de la proliferación celular al ser un marcador de la síntesis de membrana.

La hipoxia en los tumores se asocia a progresión tumoral y resistencia a la radioterapia. El 18F-fluoromisonidazol (FMISO) es un radiofármaco derivado del nitroimidazol que es atrapado exclusivamente por las células hipóxicas en tumores de alto grado. Asimismo, se ha establecido una correlación estadísticamente significativa entre la captación de FMISO y la expresión del marcador de angiogénesis factor de crecimiento vascular endotelial

APLICACIONES CLÍNICAS

1) Diagnóstico y caracterización tumoral

(Figuras 3 al 13)

Ante la sospecha de una lesión expansiva intracraneal se deberá realizar en primer lugar un estudio de neuroimagen estructural, preferiblemente mediante RM empleando las secuencias habituales, y se ira complementando con otras técnicas o modalidades de imagen según los hallazgos y el contexto.

No obstante, el grado tumoral depende primariamente de criterios histológicos, tal y como queda reflejado en el sistema de clasificación propuesto para los tumores cerebrales por la OMS, lo que en si mismo implica un valor pronostico. Las técnicas de imagen funcional, metabólica o molecular con PET, SPECT o RM no pueden reemplazar al análisis microscópico, si bien los indicadores de vascularización, metabolismo, invasión y malignidad tumoral que proporcionan pueden mejorar la probabilidad de realizar un diagnóstico correcto in vivo, pudiendo predecir el carácter tumoral, así como el grado tumoral y el pronóstico.

Ante la presencia de una lesión expansiva intracraneal, el primer dato de imagen a considerar es si es una lesión intraaxial (del parénquima) o extraaxial (de fuera del parénquima). Las lesiones intraaxiales desplazan la corteza y los vasos corticales hacia el exterior, colapsando el espacio subaracnoideo. Por el contrario, las lesiones extraaxiales los desplazan hacia el interior y pueden ensanchar el espacio subaracnoideo. En lesiones muy corticales o muy grandes puede ser imposible determinar esta localización.

Las lesiones extraaxiales más frecuentes son los meningiomas y los schwannomas (o neurinomas). Ambos tienden a ser lesiones homogéneas en T1 y T2, con intenso realce tras contraste. La presencia de heterogeneidades y quistes aracnoideos es más típica de los schwannomas, que además se localizaran mayoritariamente en la región pontocerebelosa («neurinomas del acústico») y mucho más raramente dependiendo de otros pares craneales.

Respecto a las lesiones intraaxiales más habituales los gliomas de bajo grado (grado II de la OMS); se presentan como lesiones homogéneas bien definidas, hiperintensas en T2 e hipointensas en T1, con ausencia de edema en la sustancia blanca adyacente, sin realce tras contraste y con escasos efectos de masa. Las calcificaciones, quistes o necrosis son infrecuentes.

Por el contrario, los gliomas de alto grado y las metástasis suelen presentarse como lesiones heterogéneas mayoritariamente hiperintensas en T2, con distintos grados de edema periférico, necrosis central y marcado realce periférico tras contraste.

Los principales criterios de agresividad de una lesión intraaxial con las secuencias habituales son la presencia de realce tras contraste, necrosis y efectos de masa. No obstante, el realce no siempre se correlaciona con un alto grado tumoral y existen multitud de lesiones de muy diversa etiología que se presentan como formaciones únicas o múltiples con edema periférico, captación de contraste en anillo y necrosis central, superponibles con los tumores agresivos en las secuencias habituales.

Por tanto, las secuencias convencionales no permiten diferenciar una metástasis única de un glioblastoma multiforme, o metástasis múltiples de abscesos y otras lesiones inflamatorias. De hecho, la eficacia de las secuencias convencionales en la gradación de gliomas oscila en distintos estudios entre el 55 y el 83%.

Mención aparte merece el linfoma cerebral primario. En pacientes inmunocompetentes se presenta como una tumoración intraaxial sólida homogénea, discretamente hipointensa en secuencias potenciadas en T2 (por su alta celularidad), sin necrosis y con realce intenso y homogéneo. Estas características peculiares suelen permitir su diagnóstico con las secuencias habituales, algo fundamental ya que el tratamiento será radicalmente distinto a la de otros tumores intracraneales, limitándose normalmente el acto quirúrgico a la toma de una biopsia. Sin embargo, en pacientes inmunodeprimidos o que hayan tomado corticoides suele presentarse con una lesión heterogénea con realce en anillo y necrosis central, superponible al resto de lesiones comentadas.

Otra limitación de estas secuencias es que no son capaces de valorar adecuadamente la zona peritumoral. Esta zona se define como la zona de alteración de señal en las secuencias potenciadas en T2 que no muestra realce en las secuencias potenciadas en T1 tras la administración de contraste paramagnético intravenoso. En las metástasis corresponde exclusivamente a edema vasogénico, por ser lesiones expansivas, pero no infiltrantes. Es decir, no se encuentran células tumorales más allá de la zona de realce tras contraste. Sin embargo, en los tumores cerebrales primarios de alto grado la alteración de señal corresponde a una mezcla de edema e infiltración tumoral.

Es un hecho establecido que el consumo de glucosa está aumentado en los tumores malignos, por lo que la captación de FDG en los tumores de alto grado y metástasis está elevada. La captación de FDG está relacionada con el grado histológico tumoral, de forma que los tumores primarios de grado III y IV muestran una captación similar o superior a la corteza normal, mientras que en los de grado II la captación es semejante a la captación en la sustancia blanca. También muestran una elevada captación de FDG otros tumores malignos como los PNET, los meduloblastomas y los linfomas primarios cerebrales (útil para el diagnóstico diferencial con la toxoplasmosis).

Las metástasis cerebrales de tumores sistémicos muestran a menudo una elevada captación de FDG. Sin embargo, en la práctica clínica no se emplea para el diagnóstico de extensión cerebral de tumores sistémicos, ya que la RM tiene una sensibilidad muy superior. Los valores de captación estándar (standard uptake value) del tumor (T) respecto de regiones donde no hay tumor (sustancia blanca o corteza sana [N]), también llamados índices T/N, son útiles para la diferenciación entre alto y bajo grado tumoral. Mediante el empleo de un índice T/N (sustancia blanca) de 1,5 la FDG presenta una sensibilidad para la detección de tumores de alto grado del 94% con una especificidad del 77% en la diferenciación con tumores de bajo grado (valor predictivo positivo del 83% y negativo de 91%)

Los radiofármacos transportadores de aminoácidos mejoran notablemente el rendimiento de la FDG en la valoración de lesiones cerebrales. El elevado contraste de la MET permite la identificación de tumores de alto grado e incluso de tumores de bajo grado que no presentan captación de FDG. La sensibilidad de la MET en el diagnóstico de gliomas (alto y bajo grado) se encuentra entre el 76 y el 95% según las series. Mediante el estudio cuantitativo del índice T/N de 1,47, la especificidad de la MET se sitúa en torno al 87-89%. No obstante, las causas más comunes de falsos positivos de MET descritas en la literatura incluyen el infarto o la hemorragia aguda y subaguda, el hematoma, la leucoencefalitis y los abscesos cerebrales. Además de los gliomas, otros tumores intracraneales también muestran una elevada captación de MET. De ellos destacan los meningiomas, los adenomas hipofisarios, los ependimomas, los linfomas y las metástasis. La precisión global de la MET en el diagnóstico tumoral descrita en series amplias de pacientes se encuentra en el 79%. Los resultados obtenidos con otros radiofármacos aminoácidos marcados con ^{18}F como la FET y la FDOPA se encuentran en la misma línea que los obtenidos con MET, si bien la experiencia es limitada en el diagnóstico diferencial con lesiones no tumorales.

Los espectros de las metástasis y los gliomas de alto grado son similares en la zona de realce, pero diferentes en la zona peritumoral. En el linfoma el patrón de espectroscopia es similar al de los tumores primarios de alto grado y las metástasis, pudiendo ser indistinguible. Además, los linfomas también pueden presentar infiltración. En lesiones extraaxiales el espectro muestra un aumento de la colina con un característico descenso de la creatina y ausencia de NAA. En los meningiomas ocasionalmente se observan lípidos o alanina. Este último metabolito es muy específico, aunque no está siempre presente. La espectroscopia también ha demostrado ser útil en la diferenciación entre los abscesos y los tumores cerebrales agresivos. Esto se debe a que en los abscesos no hay aumento de la Cho y sí de muchos picos anómalos por productos del metabolismo bacteriano que no están presentes en tumores. En lesiones desmielinizantes pseudotumorales parece existir un menor descenso del NAA respecto de los tumores. En la diferenciación del linfoma frente a toxoplasmosis y encefalopatía multifocal progresiva en inmunodeprimidos los resultados son variables.

En la RM de perfusión, tanto los tumores primarios de alto grado como las metástasis muestran valores altos de vascularización (alto valor de rCBV) en las zonas de captación de contraste, por lo que la perfusión por RM no sería una técnica útil para diferenciarlos. No obstante, estudios que no analizan la lesión tumoral propiamente, sino la zona peritumoral si han encontrado diferencias notables. Mientras que los valores de rCBV peritumorales en las metástasis son normales o bajos, por corresponder exclusivamente a edema, en los tumores primarios de alto grado están ligeramente aumentados. Por otro lado, las lesiones inflamatorias-infecciosas mostraran realce por la alteración de la BHE pero con valores de perfusión normales o disminuidos, dada la ausencia de neoangiogenesis. En una situación intermedia, el linfoma cerebral primario mostrara valores bajos de rCBV, pero mayores que los abscesos (por ejemplo, por toxoplasma), lo cual puede ser útil en inmunodeprimidos³⁶. Respecto a las lesiones

extraaxiales, tanto meningiomas como schwannomas muestran altos valores de rCBV.

La RM de difusión puede resultar útil para diferenciar lesiones quísticas, particularmente para distinguir quistes epidermoides, donde el contenido espeso del quiste restringe la difusión del agua, de los quistes aracnoideos, donde la difusión es libre. De igual forma, el contenido viscoso de los abscesos piógenos restringe la difusión y puede ser diferenciado de los tumores quísticos o con necrosis central que mostrarán, en la gran mayoría de los casos, una difusión libre. No obstante, abscesos por gérmenes no piógenos como toxoplasma, hongos o tuberculosis no mostrarán restricción a la difusión del agua libre. La gran celularidad de tumores como linfomas o meduloblastomas puede provocar restricción a la difusión, pero en la zona sólida, no en zonas necróticas como en los abscesos piógenos.

2) Valoración del grado tumoral

Como ya se ha comentado dentro del apartado anterior, la presentación habitual de los gliomas con las secuencias convencionales de RM es diferente según el grado, siendo la presencia de realce tras contraste un indicador de agresividad, pero con limitaciones y solapamientos. La zona de realce tras contraste no se correlaciona siempre con la zona de mayor grado en un tumor heterogéneo, por lo que la biopsia estereotáctica puede infraestimar el grado real del tumor. Esto hace fundamental la realización de secuencias avanzadas u otras técnicas.

La captación de FDG en PET refleja una estrecha relación con el grado histológico de los gliomas. El 86% de los pacientes que presentan una baja captación de FDG (inferior o igual a la sustancia blanca) sufre un glioma de bajo grado, mientras que el 94% de los que presentan una captación elevada padece un glioma de alto grado.

Sin embargo, esta diferenciación puede resultar más compleja en el caso de los radiofármacos aminoácidos como la MET, debido a que los tumores de alto y bajo grado muestran una elevada captación. Por tanto, la evaluación visual del grado tumoral se encuentra limitada y deben utilizarse métodos semicuantitativos de captación. Algunos estudios reflejan que los valores del índice T/N diferencian entre gliomas de bajo y alto grado, pero no entre los grados I y II, ni los grados III y IV⁴⁰. No obstante, el uso combinado de FDG y MET mejora el rendimiento de la evaluación tumoral de cada uno de estos radiofármacos utilizado individualmente, facilitando la identificación de la heterogeneidad tumoral

Otros radiofármacos aminoácidos, como la FDOPA y la FET, así como la captación de nucleótidos (FLT), muestran leves diferencias de captación dependientes del grado tumoral, si bien la cinética de incorporación y eliminación varía entre alto y bajo grado de malignidad.

En tumores primarios cerebrales el estudio de espectroscopia por RM muestra un aumento de la Cho por aumento de la celularidad y una disminución del NAA por desplazamiento o destrucción neuronal, con Cr normal o ligeramente disminuida. El valor más frecuentemente utilizado en la diferenciación entre tumor de alto y bajo grado es el índice Cho/Cr. Valores por encima de un umbral, variable según estudios, pero que suele ubicarse en torno a 1,7-2, sugieren tumor de alto grado. Cuanto más se aleje la relación Cho/Cr de este umbral más concluyente será el estudio, ya que existe cierto solapamiento. Se han observado también elevaciones muy marcadas de la Cho en meduloblastomas. La presencia de lactato y lípidos móviles, por hipoxia y necrosis, se correlaciona igualmente con un mayor grado. Hay que destacar que en la necrosis suelen estar disminuidos todos los metabolitos normales, por lo que si en un mismo voxel incluimos tumor y necrosis esta puede enmascarar el aumento de Cho tumoral. Un estudio de 176 pacientes con lesiones intracraneales mostró que la espectroscopia por RM aumentó el porcentaje de diagnósticos correctos un 15,4%, hizo más aproximados un 6,2% y limitó el diagnóstico

diferencial en un 16%.

En tumores primarios cerebrales, múltiples estudios han demostrado que el análisis del rCBV respecto de sustancia blanca sana mejora la gradación de los gliomas y se correlaciona directamente con el grado de angiogénesis. Un metaanálisis reciente otorga al estudio de perfusión por RM una sensibilidad del 95% con una especificidad del 80% en la diferenciación de bajo grado (grado II) respecto de alto grado (grados III y IV) en gliomas⁴⁴. En los tumores oligodendrogliales ocasionalmente se han descrito valores altos de rCBV en tumores de bajo grado, quizás por su localización cortical que dificulta la valoración. También se observan valores aumentados de rCBV en la porción captante de contraste de algunos astrocitomas pilocíticos (grado I de la OMS) y en los hemangioblastomas, meduloblastomas y papilomas o carcinomas del plexo coroideo, debido a su alto componente vascular⁴⁵. Por el contrario, los valores de perfusión en la gliomatosis cerebri suelen ser normales dada la escasa angiogénesis, aunque no siempre. El valor umbral para considerar que un glioma es de alto grado se encuentra entre 1,75 y 2 (relación entre rCBV máximo del tumor respecto de rCBV máximo de sustancia blanca sana). Dado que hay cierto solapamiento, serán más concluyentes los valores más alejados, tanto por encima como por debajo. Incluso se ha encontrado una estrecha relación entre el valor de rCBV y el tiempo de la progresión en tumores de bajo grado.

Los tumores primarios o metastásicos son frecuentemente más celulares que el tejido del que provienen y, por tanto, muestran cierta restricción a la difusión del agua libre. Conforme los tumores se diferencian y aumenta su proliferación y agresividad biológica, la difusión estará más restringida. Así, valores disminuidos de ADC se corresponden con tumores que muestran un mayor componente celular, que a su vez se asocia a un grado más alto de malignidad, mientras que valores aumentados de ADC se correlacionan con una menor celularidad y menor agresividad. En los tumores hay además una disminución de la anisotropía, causada por la alteración de la arquitectura normal cerebral con pérdida de la organización tisular, destrucción axonal, disminución del espacio extracelular y cambios en el tamaño celular. La reducción de la FA se correlaciona con la densidad celular y el índice de proliferación de los gliomas, aunque todavía se considera menos útil que los valores de ADC.

El grado tumoral, la edad, el estado del paciente, el tamaño tumoral, los índices de proliferación como el Ki-67 o el grado de resección tumoral son los indicadores pronósticos más comúnmente empleados en neurooncología. El grado de captación de FDG en tumores de alto grado y metástasis también se ha relacionado con la supervivencia. En este sentido, el valor pronóstico de la captación de FDG en tumores de bajo grado conocidos está bien establecido, ya que determina el diagnóstico de una transformación anaplásica. Estudios realizados con MET reflejan que los pacientes con gliomas de grados II y III con índices T/N elevados se asocian a una menor supervivencia. Asimismo, el periodo libre de progresión de los oligodendrogliomas de grado II con una baja captación de MET es mayor. En comparación con la FDG y la RM, la captación de MET y el índice de Karnofsky son factores pronósticos independientes de los gliomas cerebrales. Además, la MET presenta una correlación estadísticamente significativa con el índice de proliferación Ki-67. Recientemente, se ha demostrado el valor pronóstico añadido de la MET en el contexto del sistema pronóstico de puntuación de la European Organization for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor Cooperative Group and Radiotherapy Cooperative Group (EORTC) para gliomas de bajo grado. De esta forma los pacientes con índices T/N de captación de MET tumoral superiores a 2,1 presentan una supervivencia inferior. Igualmente, un incremento evolutivo en la captación de MET superior al 14,6% supone una progresión y malignización de un glioma con una sensibilidad del 90% y una especificidad del 92,3%⁴⁸. También se ha encontrado una estrecha relación entre el valor de rCBV medido por RM de perfusión y el tiempo de la progresión en tumores de bajo grado. En un estudio retrospectivo sobre 35 gliomas de bajo grado confirmados histológicamente, en aquellos con rCBV por debajo de 1,75 el tiempo medio estimado de la progresión era superior a 10 años,

mientras que en aquellos por encima de 1,75 era inferior al año 49, llegando a considerar el rCBV como un factor pronóstico independiente e incluso a plantear su uso como estándar de referencia. También se ha observado que el aumento de los valores de rCBV en un tumor glial de bajo grado puede preceder en aproximadamente un año a la aparición de focos de realce tras contraste, como signo de transformación a alto grado. Por último, se ha encontrado una buena correlación entre los valores de rCBV y la captación de metionina por PET.

La determinación del grado histológico, necesaria para instaurar el tratamiento más adecuado en cada caso, se basa en la toma de biopsias de una porción de tejido que pueden o no ser representativas del tumor. Este aspecto alcanza una especial relevancia en el caso de los gliomas dada la heterogeneidad histológica que los caracteriza.

El estudio PET con FDG se ha empleado como ayuda complementaria a la RM y la TC en la identificación de focos hipermetabólicos en los tumores cerebrales para guiar la toma de biopsia. Sin embargo, actualmente este radiofármaco se encuentra desplazado por la MET debido a que contrasta mejor el tumor respecto de la actividad cortical, y porque capta también en tumores de bajo grado. A pesar de que los focos de máxima captación con ambos radiofármacos coinciden con las áreas de anaplasia, el uso de MET es superior para la determinación del blanco de la biopsia en aquellas lesiones que muestran una captación de FDG inferior o similar a la corteza. Asimismo, en los tumores del tronco cerebral la MET, junto a la RM disminuye el número de trayectorias y aumenta el rendimiento diagnóstico histopatológico. También el empleo de la FET junto a la RM aumenta hasta un 97% el rendimiento diagnóstico de la toma de biopsia.

Para la guía de biopsias hacia la zona de mayor grado en tumores primarios cerebrales resultan de especial utilidad las técnicas de espectroscopia multivoxel 3D, que permiten con frecuencia analizar la totalidad del tumor y dirigir las biopsias hacia las zonas de mayor aumento de la colina. No obstante, la baja resolución espacial sigue siendo una limitación.

También el estudio de perfusión por RM es capaz de detectar zonas de mayor vascularización en un tumor glial heterogéneo, como indicador indirecto de un mayor grado tumoral, y en consecuencia recomendar zonas de biopsia.

3) Delimitación de la extensión tumoral y planificación terapéutica

La radioterapia estereotáxica, la braquiterapia estereotáxica, la cirugía mediante neuronavegación y en general la neurocirugía de los tumores del sistema nervioso central requieren el uso previo de la imagen para identificar con precisión el tejido tumoral.

Por lo general, el realce tras contraste en las secuencias de RM ponderadas en T1 o en la TC (indicador de rotura de la BHE) se utiliza como un marcador subrogado del tejido tumoral activo. Sin embargo, existen dudas acerca de la validez de este planteamiento, debido a que puede existir tejido tumoral en regiones en las que no se ha producido una rotura de la BHE.

Las secuencias convencionales de RM no son óptimas para la planificación de los tratamientos por la incapacidad para mostrar el borde de infiltración y sus limitaciones para determinar las zonas de mayor grado en un tumor heterogéneo. Con todo, la zona de captación de contraste en secuencias potenciadas en T1 sigue siendo a día de hoy el estándar de referencia en la delimitación de los tumores de alto grado y las metástasis, y la T2 en tumores de bajo grado.

Además, con las técnicas convencionales la identificación de las zonas elocuentes (zonas corticales que de lesionarse provocan un déficit neurológico) y los haces de sustancia blanca relacionados se basa únicamente en criterios anatómicos. La alteración anatómica provocada por el tumor puede impedir identificar las referencias anatómicas habituales e incluso el propio tumor puede originar una reorganización de las funciones cerebrales si es de crecimiento lento, por la plasticidad cerebral.

Los estudios PET ofrecen una visión macroscópica de los diferentes aspectos biológicos que confluyen en una lesión tumoral que pueden ser útiles para delimitar la extensión tumoral. La captación de MET se localiza tanto en el tumor sólido como en las áreas de infiltración tumoral. No obstante, en los tumores de bajo grado la captación del tumor sólido es inferior a la de las áreas de infiltración. Se ha observado que entre un 30 y un 55% de los pacientes con gliomas III y IV no presentaba realce con contraste, pero sí un aumento de captación de MET. Además, la extensión tumoral demostrada por la captación de MET no coincide totalmente con las áreas de realce de contraste paramagnético demostradas en las secuencias T1 o hiperintensidad en T2 de RM. Por tanto, la evidencia de tumor más allá de las áreas demostradas por la RM apoya la necesidad de incorporar los estudios PET con MET en la planificación del tratamiento. En este sentido, los equipos híbridos PET-TC junto a los programas de corrección y fusión de imágenes de diferentes modalidades (PET, RM y TC) actualmente disponibles pueden facilitar dicha planificación.

4) Dirección de la resección quirúrgica

La utilidad de la PET en la planificación de la resección quirúrgica está estrechamente ligada a las ventajas que ofrece para la delimitación tumoral con el fin de realizar una resección más amplia. Es un hecho contrastado que el primer paso para avanzar en el tratamiento de los gliomas de alto grado es la resección completa. Sin embargo, las tasas de extirpaciones completas documentadas oscilan entre el 39 y el 47% en centros de primer nivel.

Uno de los grandes avances de la neurocirugía moderna ha sido la planificación pre-quirúrgica. Esta incluye elegir la vía que permita llegar a todo el tumor con la menor lesión, valorar cuidadosamente la elocuencia de todos los territorios que rodean al tumor, sus territorios vasculares, etc. La técnica permite trasladar e integrar imágenes preoperatorias de diferentes modalidades (RM, TC, PET) al espacio real del quirófano en un navegador quirúrgico. Actualmente varios grupos utilizan la MET para la planificación de la resección tumoral con el objetivo de incluir un volumen mayor del de RM-Gdy fusionarlos en un navegador. Estudios comparativos con RM han mostrado que la MET contribuye a la planificación de la resección en el 88% de los gliomas de bajo grado, y en el 78% de los gliomas de alto grado en los que la delimitación tumoral no resulta clara mediante secuencias T1 con Gd, T2 y FLAIR. Sin embargo, el estudio PET con FDG resulta ser menos eficaz (71% de los casos de alto grado). Los casos de mayor utilidad de la PET en la guía de resección quirúrgica son los tumores en los que la RM no permite la delimitación del contorno tumoral y los tumores que no es posible reseccionar totalmente (próximos a áreas elocuentes o muy extensos según la RM) en los cuales identifica las áreas tumorales metabólicamente más activas. Análisis volumétricos comparativos entre RM y PET con radiofármacos aminoácidos muestran que los volúmenes de planificación terapéutica PET son mayores a los definidos por RM en gliomas de alto grado, lo que facilita la resección completa del tumor.

La lesión durante la cirugía de un tracto elocuente de sustancia blanca (por ejemplo, el tracto cortico-espinal) puede resultar en un déficit neurológico catastrófico. La tractografía preoperatoria nos muestra la localización de los tractos de sustancia blanca cercanos al tumor y sirve de guía al abordaje quirúrgico y a la estimulación intraoperatoria.

Distintos estudios han mostrado que la tractografía tiene un papel en la valoración de la integridad o afectación de los tractos adyacentes al tumor, valorando las siguientes posibilidades:

- Desplazamiento: distinta localización pero con unos valores normales de FA si se compara con el contralateral. Este es el comportamiento típico de los tumores de crecimiento lento.
- Infiltración: la anisotropía se encuentra ligeramente reducida pero sin desplazamiento de la arquitectura de la sustancia blanca, permaneciendo a su vez identificable la orientación en el mapa de colores y la tractografía (característico de la gliomatosis cerebri.).
- Destrucción o interrupción: reducción sensible de la anisotropía, siendo difícilmente identificable en el mapa de color. Esta situación es propia de procesos de rápida evolución y destructivos.

Los márgenes reales de un glioma maligno son impredecibles en la imagen convencional debido al crecimiento infiltrativo a lo largo de los tractos de la sustancia blanca. Algunos estudios correlacionan valores bajos de FA en la sustancia blanca adyacente al tumor con infiltración tumoral; sin embargo, el papel exacto de la imagen TD a la hora de definir los márgenes del tumor es incierto y está en fase de investigación. La tractografía podría además permitir una resección más amplia, si es capaz de distinguir entre tractos desplazados o infiltrados (que debemos respetar) e interrumpidos (que podemos incluir, quizás, en la resección sin generar nuevos déficits). Por el contrario, la normalización postoperatoria de la FA es predictiva de mejora en la función, sugiriendo un papel para su uso intraoperatorio.

La RMf resulta especialmente importante en el mapeo preoperatorio de tumores adyacentes a zonas de corteza elocuente, dada la distorsión potencial de la anatomía normal que hace preciso localizar las áreas de elocuencia cercanas al tumor para preservarlas. Se debe tener especial cuidado durante la cirugía en aquellas zonas adyacentes a las áreas de activación.

Un margen tumoral menor de 5mm respecto del córtex motor, por ejemplo, se asocia con una alta incidencia de déficit neurológico. Una función puede haber sido transferida a otra área del cerebro, con frecuencia al hemisferio opuesto, en lesiones de crecimiento lento debido a la plasticidad cerebral. Según este nuevo concepto de organización cerebral dinámica, en lugar del modelo fijo, se define la plasticidad cerebral como el potencial que tiene el sistema nervioso para rehacerse por sí mismo durante el aprendizaje o tras una lesión cerebral. Este potencial significa que la organización anatomo-funcional del cerebro humano tiene flexibilidad. El reconocimiento de este potencial reorganizativo en lugar de la dependencia de los puntos de referencia anatómicos solamente, puede hacer que la cirugía sea una opción viable para algunos tumores que, por otra parte, se hubiesen considerado inoperables. Así, por ejemplo, se utiliza la imagen de RMf para demostrar que lesiones de crecimiento lento en áreas de elocuencia como son los gliomas grado II, pueden inducir remodelación funcional debido a la plasticidad cerebral. Esto permite modificar la planificación neuroquirúrgica de una sola intervención a una estrategia de cirugía secuencial.

Inicialmente se reseca la zona alejada de las áreas elocuentes y, posteriormente, si se constata reorganización de esas funciones a zonas más lejanas, se realiza una segunda intervención con el propósito de optimizar el impacto terapéutico en la historia natural del tumor mientras se preserva la calidad de vida del paciente y antes de que pueda malignizar.

En todo caso se debe tener en cuenta que los tumores pueden condicionar una alteración vascular en el córtex adyacente que va a disminuir la actividad BOLD de la imagen RMf, creando falsos negativos. Además, la extensión de la zona de activación depende de los umbrales de significación aplicados, que dependen de cada equipo, técnica y paciente, por lo que no pueden estandarizarse. Por todo ello no se recomienda su uso aislado, sino como guía a la estimulación intraoperatoria.

Para evitar generar déficits en la cirugía es esencial no solo localizar las áreas de elocuencia cercanas al tumor, sino también determinar el curso e integridad de los tractos de sustancia blanca correspondiente a esas áreas. Por separado, la RMf y la TD-tractografía no informan de la relación de los tractos de sustancia blanca con las áreas de elocuencia cercanas al tumor. Usando el área de activación obtenida en la RMf para dibujar la región de interés o semilla en la imagen de TD se consigue una mayor precisión en la definición en los tractos de sustancia blanca que usando solamente la imagen de TD. En concreto, la tractografía dirigida con la RMf permite una mayor discriminación entre los componentes de los tractos (por ejemplo, en el haz cortico-espinal permite diferenciar las fibras de la mano de las del pie, etc.). La combinación de estas dos técnicas proporciona una mejor estimación de la proximidad del borde tumoral al córtex elocuente y su relación con los tractos de sustancia blanca involucrados.

La tasa de complicaciones posquirúrgicas disminuye si se utilizan ambas técnicas para la planificación pre quirúrgica y la distancia de seguridad con el área de elocuencia puede disminuirse.

5) Planificación de radioterapia

En ocasiones resulta complejo precisar la verdadera extensión tumoral tras la cirugía de tumores de alto grado debido al artefacto que se produce en la imagen de RM. La tendencia actual en la planificación de radioterapia se dirige hacia la combinación de la información estructural y biológica en la definición del volumen tumoral macroscópico (gross tumor volumen [GTV]), el volumen del blanco clínico (clinical target volumen [CTV] = GTV+2cm) y el volumen del blanco planificado (planned target volume [PTV] = CTV + 0,5 cm).

En este sentido se han incorporado nuevos conceptos como el volumen del blanco biológico y la radioterapia conformada multidimensional. La incorporación de la PET con MET a la planificación de la radioterapia externa y la radiocirugía, al igual que en la guía de la resección quirúrgica, ha demostrado patrones de utilidad de la delimitación del contorno tumoral y de la relación entre la RM y la PET. Este aspecto es especialmente relevante en el caso de los meningiomas, ya que la MET delimita con precisión el contorno tumoral. En los pacientes con gliomas de alto grado y metástasis, la planificación de la radioterapia tras cirugía mediante MET pone de manifiesto grandes diferencias en la extensión del GTV definido por RM. En el 74% de los casos el volumen tumoral con MET es superior al del realce con Gd en imágenes de RM potenciadas en T1, y en el 50%, al de las potenciadas en T2, mientras que únicamente en el 13% coinciden ambas técnicas.

Por otro lado, la captación de MET no se distribuye uniformemente alrededor de los márgenes observados en RM. El edema perilesional no muestra captación de MET y en un 69% de los casos el área de realce con Gd sobrepasa el área de captación de MET. Por tanto, la integración de la PET-MET en la delimitación del volumen tumoral permite también preservar la inclusión del tejido normal en el campo de altas dosis de irradiación. (Figura 15)

Sobre la base de la precisión de la MET en la detección de tumor, se han propuesto dos protocolos de escalamiento de la dosis de radioterapia. El primero es para enfermedad residual con una dosis de 60 Gy sobre un PTV1 definido como GTV sobre MET fusionada en RM/TC+2cm+0,5cm, y una superimpresión con una dosis de 20 Gy sobre un PTV2 definido como GTV sobre MET fusionada en RM/TC + 3mm. Y el segundo, para el caso de reirradiación de recidivas donde el PTV correspondería al GTV sobre MET fusionada en RM/TC + 3mm.

No obstante, la delimitación final del blanco de radiación con frecuencia combina diferentes factores, como la extensión anatómica del tumor, la extensión metabólica de la PET, la proximidad de áreas funcionales, el estado clínico del paciente, los tratamientos previos y la histología del tumor. Resulta

compleja la comparación de los resultados sobre supervivencia global y supervivencia libre de progresión entre las pequeñas series de pacientes planificados con PET y el histórico de casos tratados en cada institución. Sin embargo, estudios recientes muestran que los pacientes en los que el GTV y el CTV incluyen el volumen del blanco definido por MET presentan un mejor control regional y distal de la enfermedad, así como un índice de supervivencia estadísticamente superior respecto a aquellos en los que el volumen de la MET excede al CTV radiado⁶⁰.

Para la planificación radioterápica la espectroscopia permite delimitar mejor los bordes de los tumores cerebrales primarios que la zona de alteración de señal en T2 o de realce tras contraste. Un estudio ha observado mejor supervivencia tras tratar con radioterapia toda la zona de alteración del espectro respecto de solo la zona de alteración de barrera.

Para tumores inoperables, el tensor de difusión-tractografía puede ser de ayuda en la planificación de los tratamientos radioterápicos.

6) Evaluación de la respuesta terapéutica, recidiva y efectos postterapéuticos

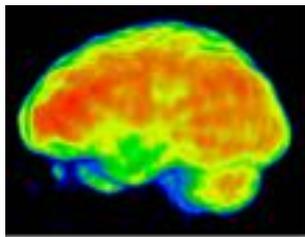
En tumores de alto grado y metástasis la presencia de focos de realce en la RM convencional posquirúrgica precoz (antes de 72 h desde la cirugía) se debe invariablemente a la presencia de tumor residual. No obstante, pasado ese plazo, aparecen fenómenos inflamatorios en los bordes de la cavidad que también muestran realce e impiden una adecuada diferenciación respecto de zonas de recidiva con las secuencias habituales (Figuras 16 al 28)

Otro problema de la RM convencional en la valoración de la respuesta a un tratamiento radica en que se basa exclusivamente en el volumen. También está limitada a la hora de diferenciar, en tumores de alto grado tratados, los cambios secundarios a los tratamientos recibidos de las recidivas.

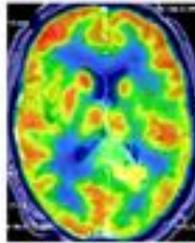
La RM de difusión puede ser muy útil en el control posquirúrgico precoz, ya que es frecuente la presencia de focos de marcada restricción a la difusión en los márgenes de la cavidad quirúrgica por daño isquémico/estructural, que evolucionaran a focos de realce (que pueden ser confundidos con recidiva) y finalmente a cavidades glióticas.

Los estudios PET se emplean en el seguimiento de los pacientes con tumores cerebrales en aquellas ocasiones concretas en las que las técnicas convencionales muestran limitaciones para aclarar el diagnóstico. Como ya se ha descrito, el estudio con FDG permite la evaluación de tumores de alto grado y metástasis, mientras que en tumores de bajo grado se encuentra limitado. No obstante, permite el seguimiento de gliomas de bajo grado para la evaluación de la transformación anaplásica. En un estudio comparativo con FDOPA, la sensibilidad de la FDG para la evaluación de la recidiva en pacientes con tumores de alto grado (78%) resultó inferior a la de la FDOPA (96%). No obstante, ambos radiofármacos presentan limitaciones para discriminar entre tumores de bajo grado y cambios postratamiento (FDG), o entre tumores de alto y bajo grado (FDOPA). También los estudios realizados con FET reflejan valores de sensibilidad

Imágenes en esta sección:



FDG



Captación cortical normal

FP-crisis subclínicas. FN-córtex normal

Alteraciones funcionales perilesiones

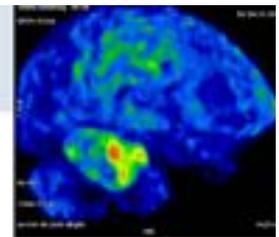
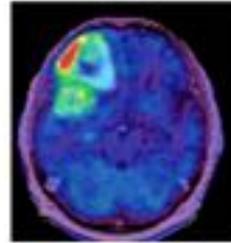
No detecta el bajo grado de malignidad, solo moderado-alto

Baja especificidad detección tumoral

Mejor definición anatómica pero < RM

www.quiron.es

OTROS



No hay captaciones cortical normal

No FP y FN por actividad cortical

No información actividad neuronal

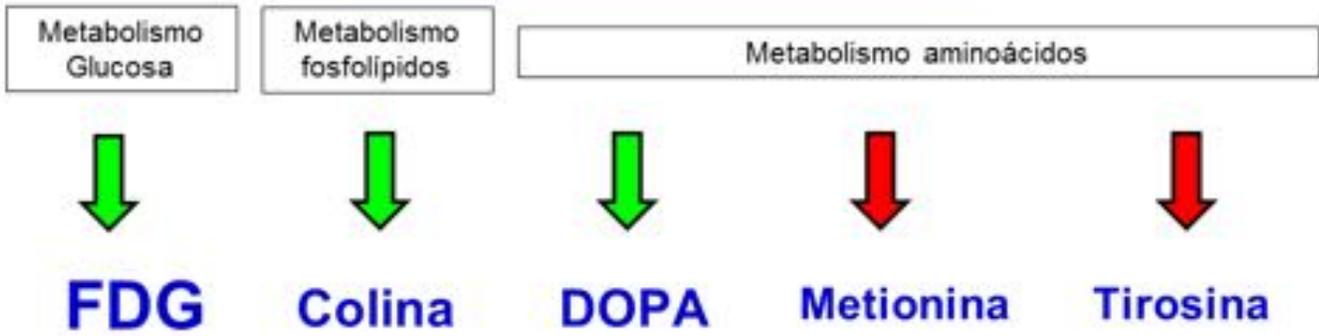
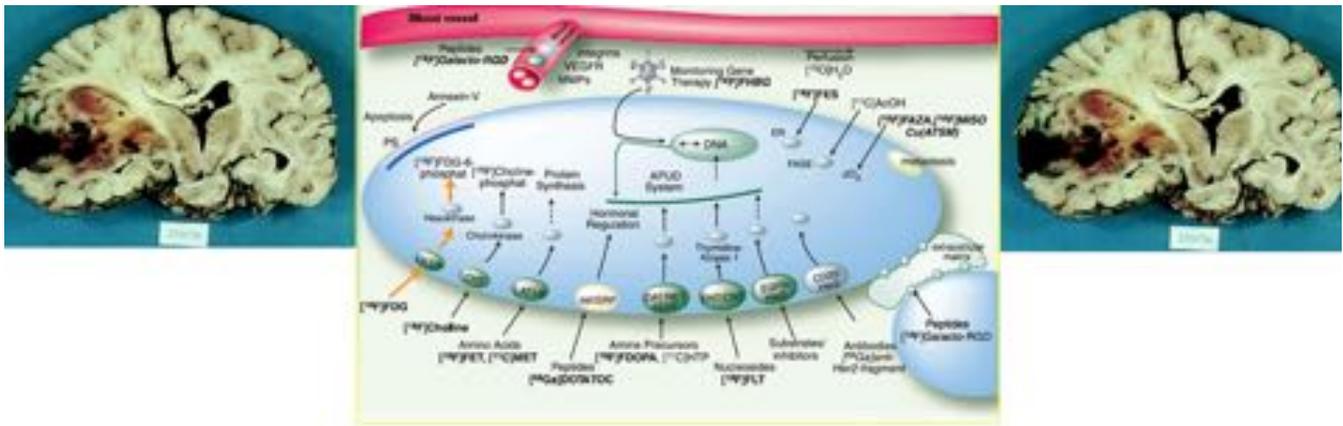
Detecta el bajo grado además del resto de tipos histológicos

Alta especificidad detección tumoral.

Pobre definición anatómica

QUIRÓN
CENTRO HOSPITALARIO
INTEGRANDO LAS

Fig. 1: Diferencias entres trazadores PET



www.quiron.es



Fig. 2: Diferentes tipos de trazadores PET

Lesiones de bajo grado metabólico en tronco

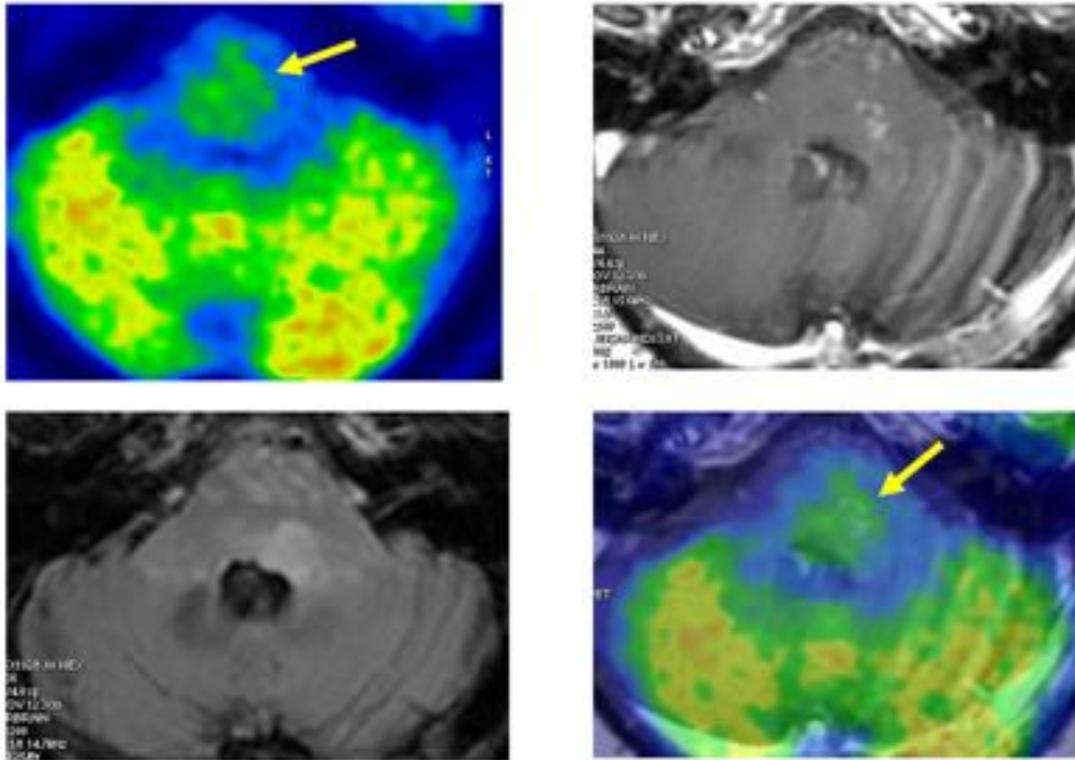


Fig. 4: Lesion primaria FDG

Glioma de alto grado en tronco con extensión al hemisferio ipsilateral

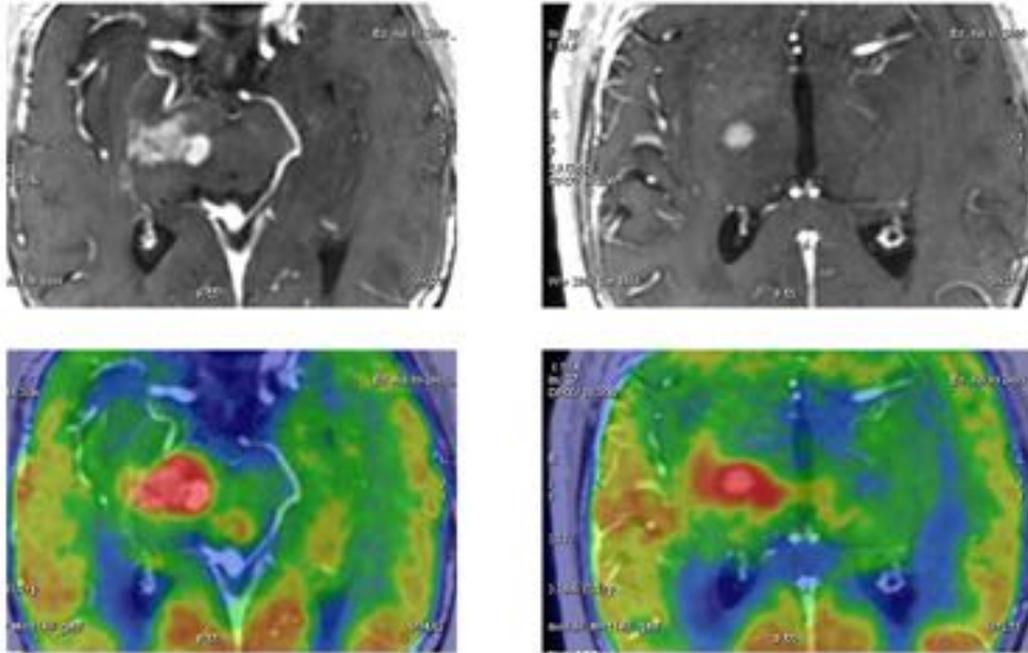


Fig. 5: Lesion primaria FDG

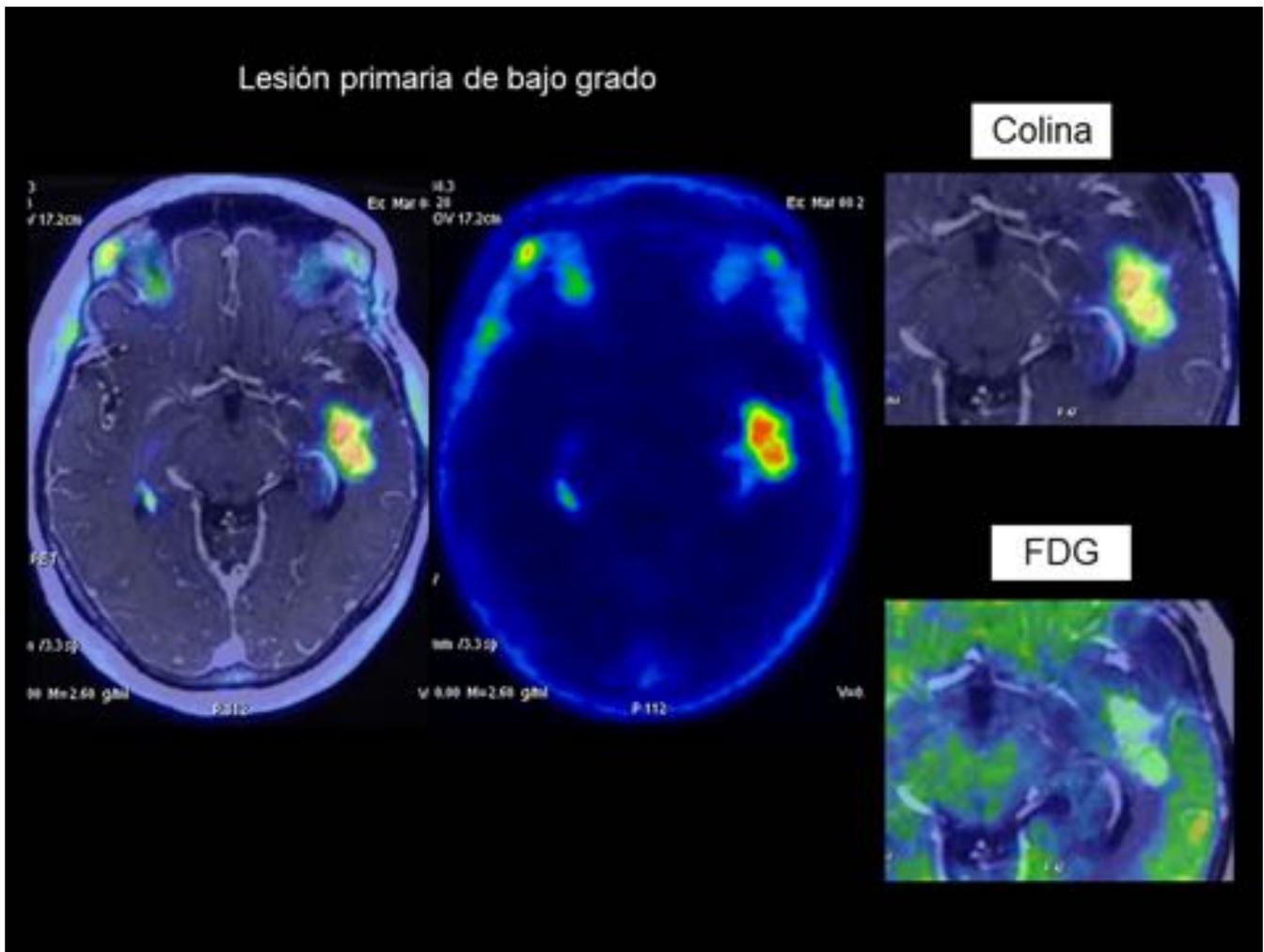
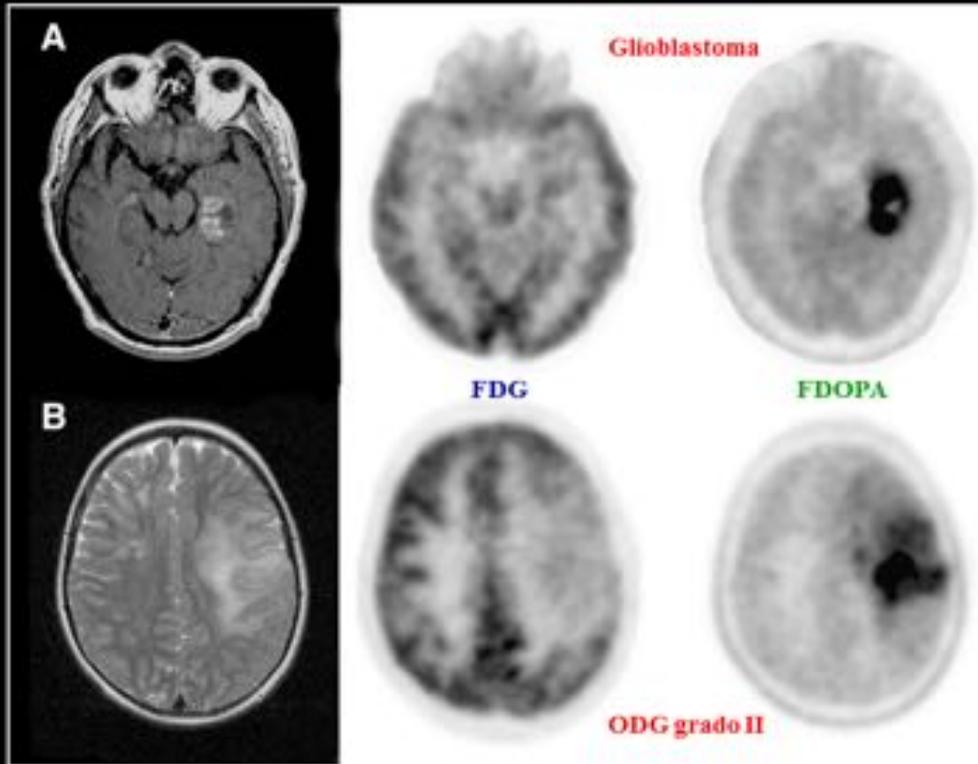


Fig. 6: Lesion primaria FDG/Colina



Chen. JNM 2007

Fig. 7: Lesion primaria DOPA

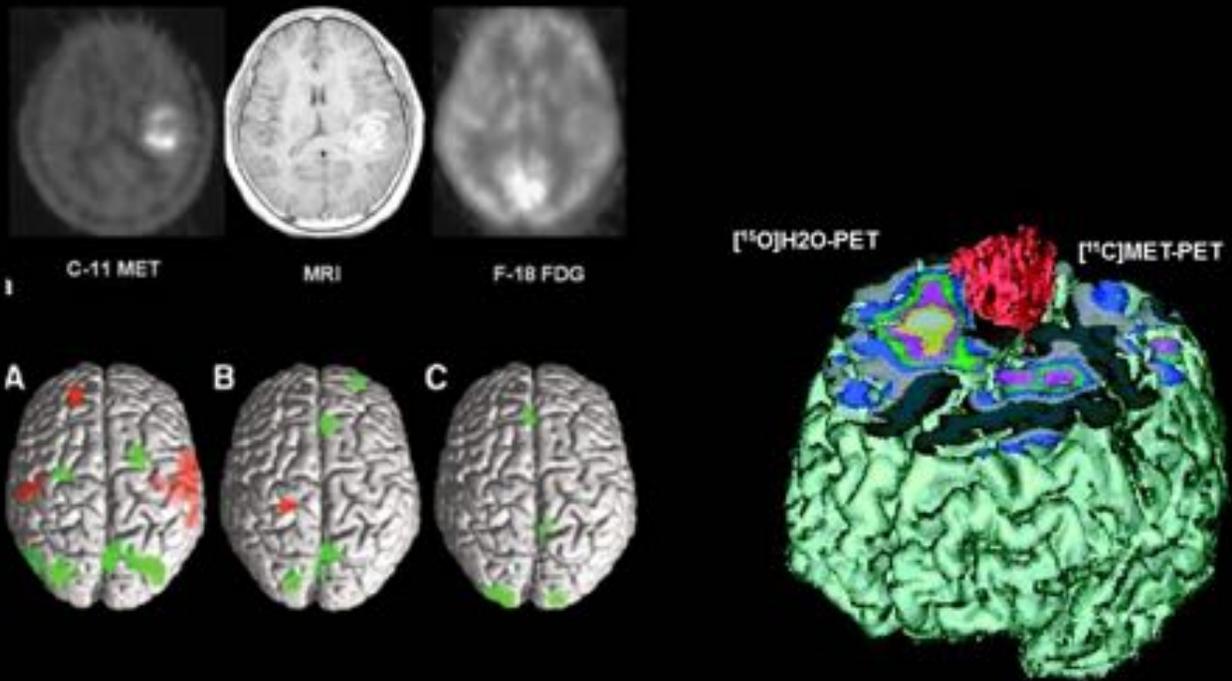


Fig. 8: Lesion primaria Metionina. Preservacion funcional pre-quirúrgica

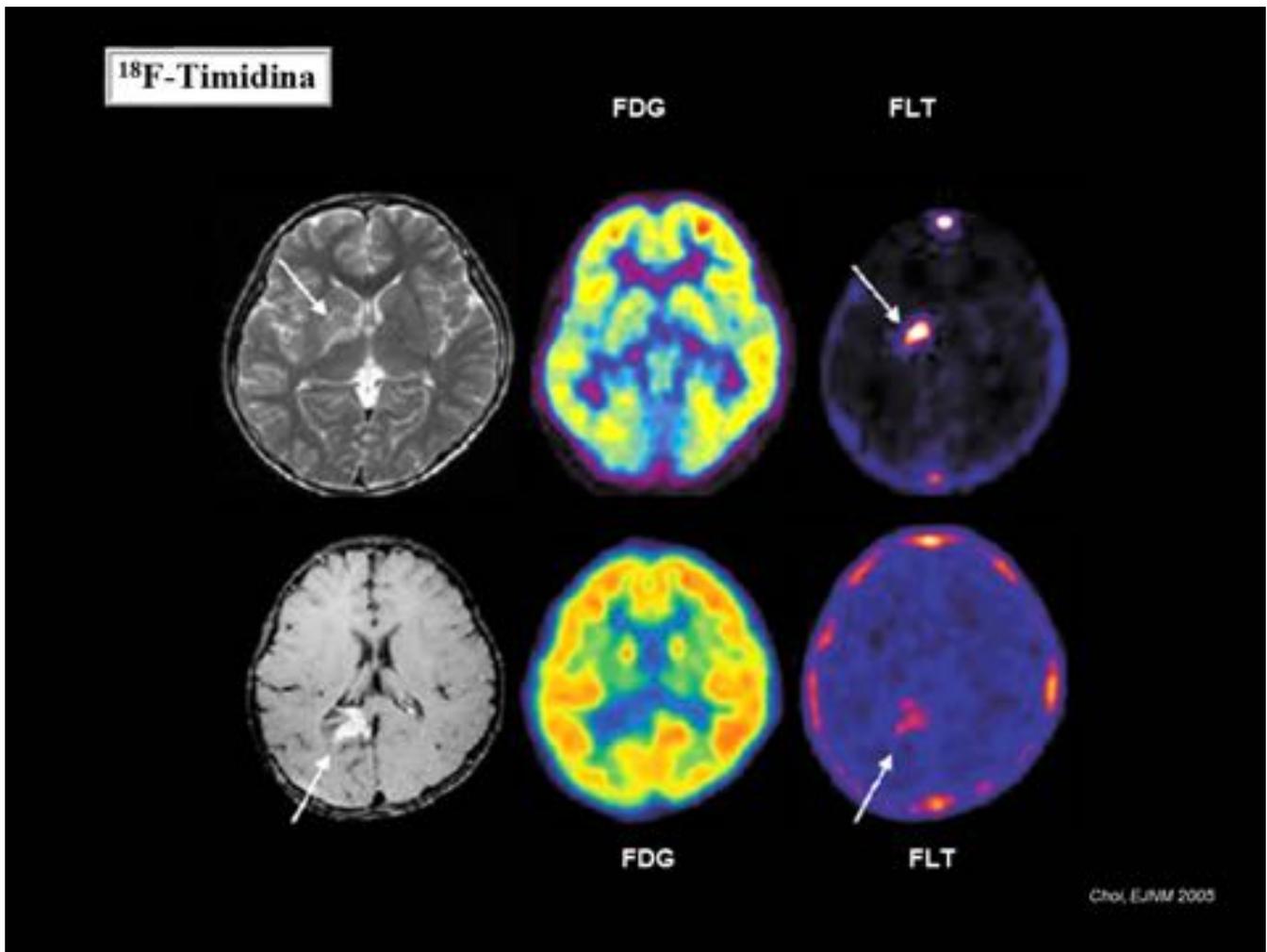


Fig. 9: Lesion primaria Timidina

Lesión incidental en RM. Débil captación de ^{18}F -FET. Desaparece la lesión en RM a los 2 años

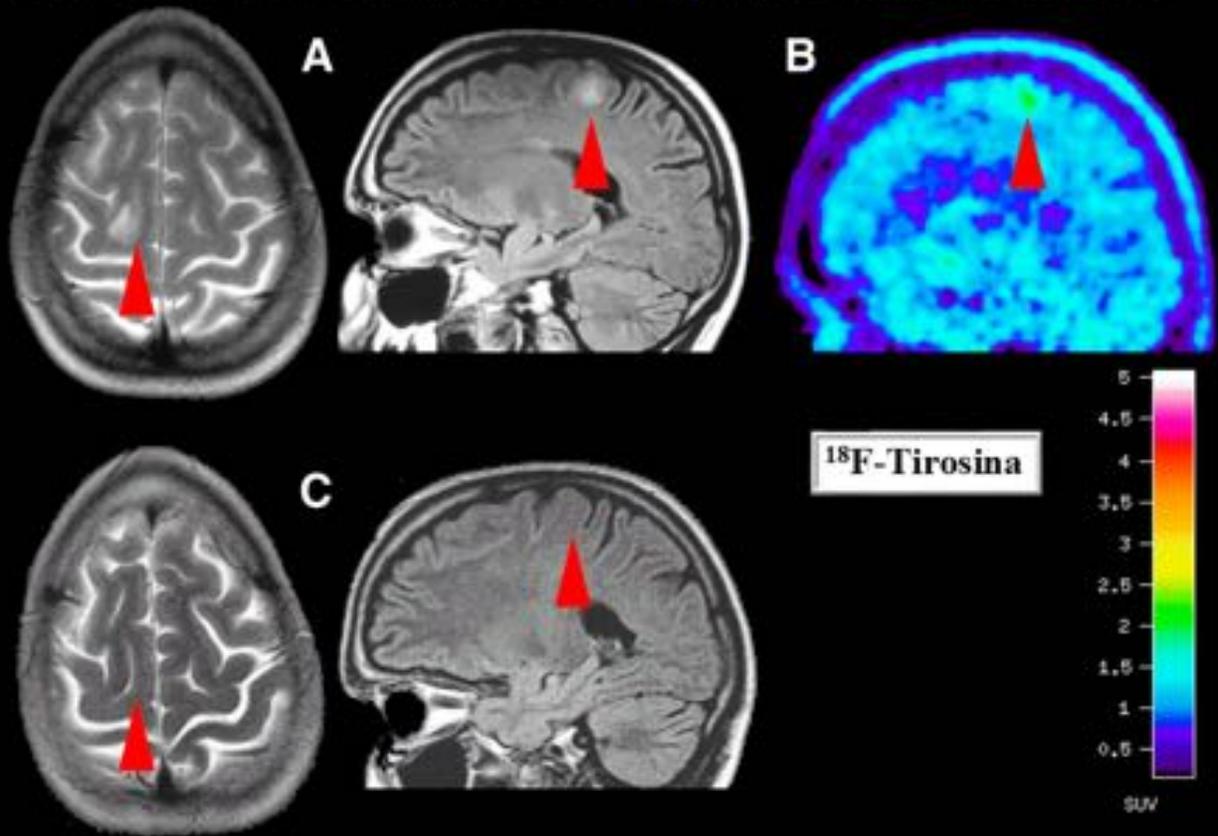
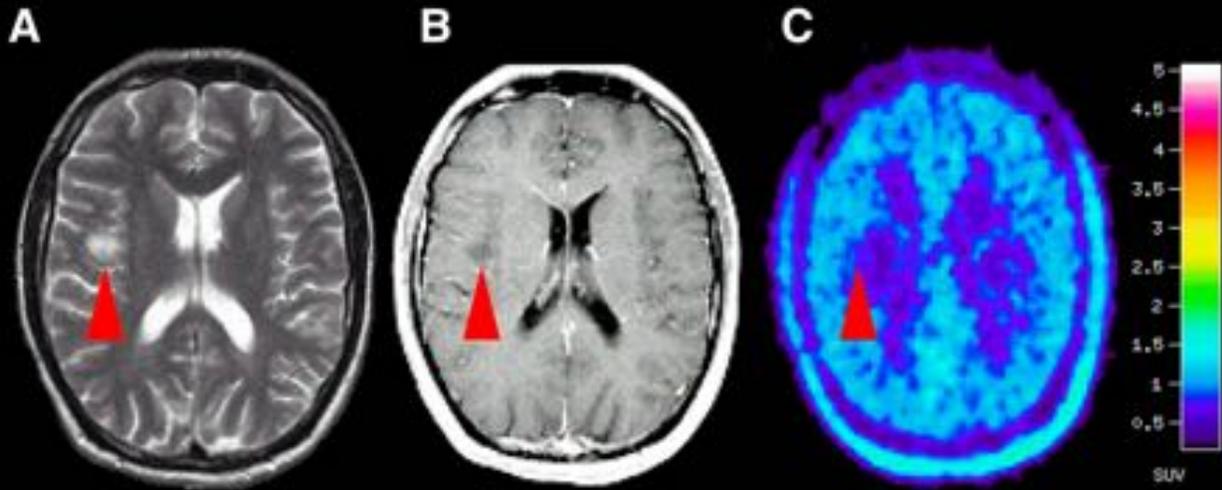


Fig. 10: Lesion primaria Tirosina

Lesión incidental en RM. No captación de ¹⁸F-FET. Lesión estable en RM a los 5 años



Floeth, JNM 2008

Fig. 11: Lesion primaria Tirosina

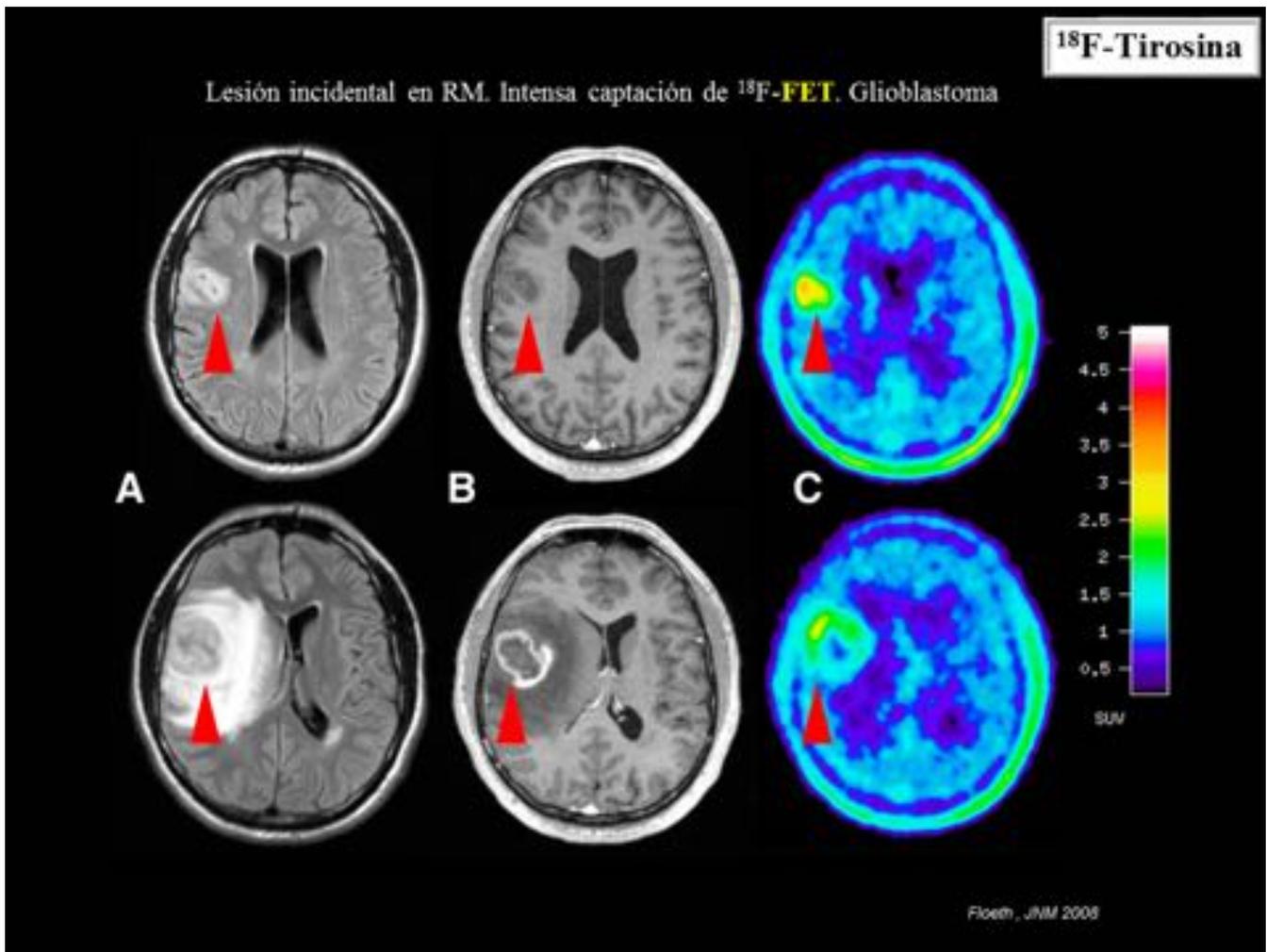


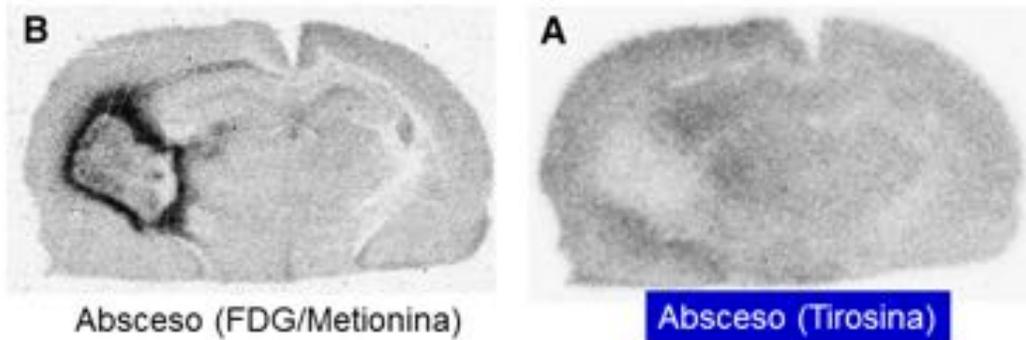
Fig. 12: Lesion primaria Tirosina



^{18}F -Tirosina

- Marcador tumoral muy específico, al no acumularse en macrófagos

Saibier, JNM 2007



www.quiron.es

QUIRÓN
CENTRO HOSPITALARIO
INTEGRADO S.L.

Fig. 13: Mecanismo de acción Tirosina

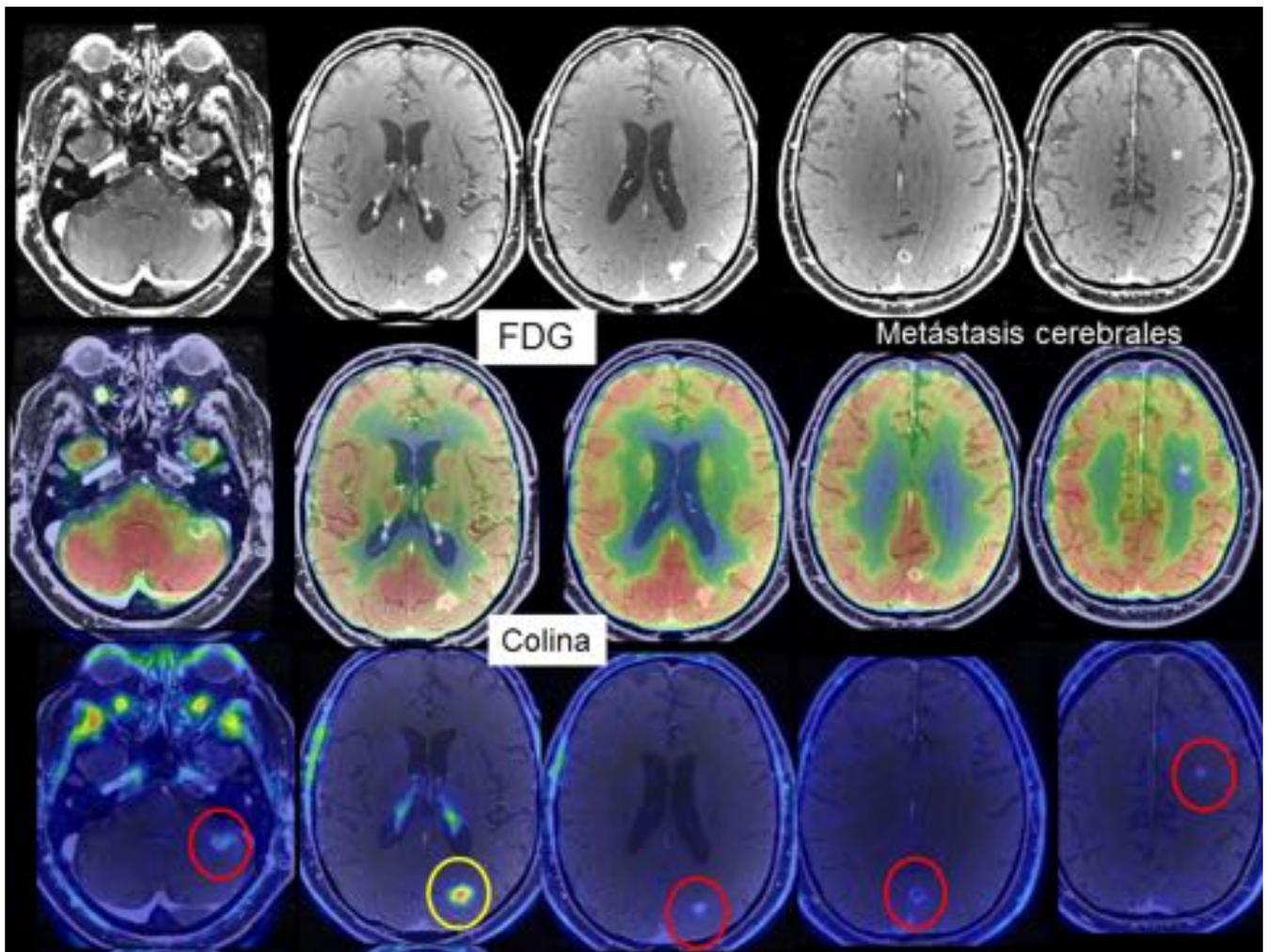


Fig. 14: Metástasis cerebrales FDG/Colina

Planificación RADIOTERAPIA

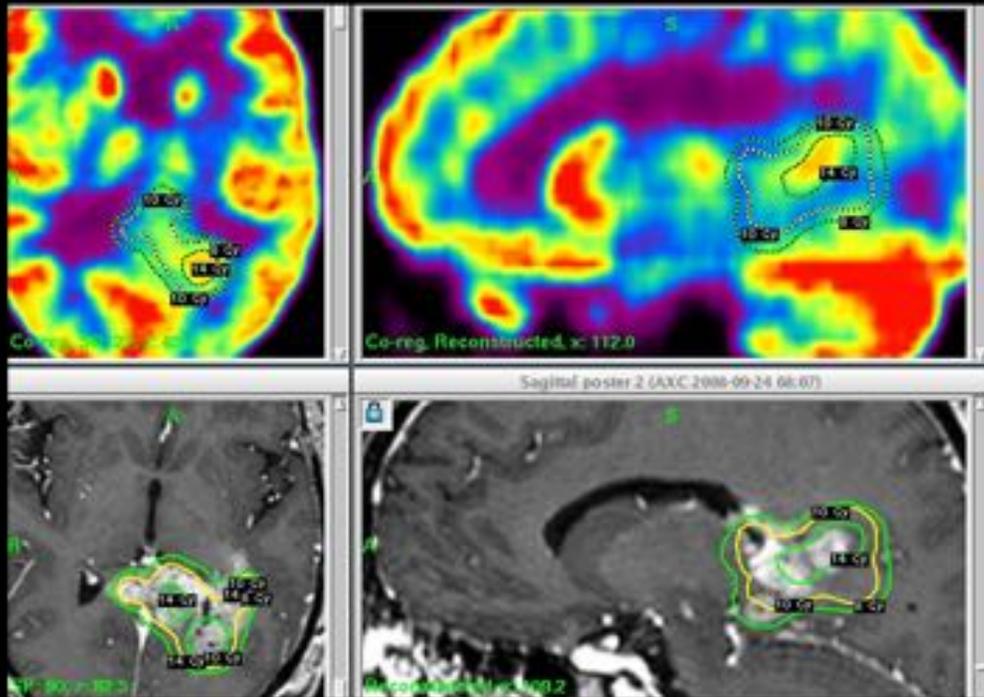


Fig. 15: Planificación de Radioterapia

Sensibilidad-80-90%

Especificidad 84-92%

ED: 91-93%

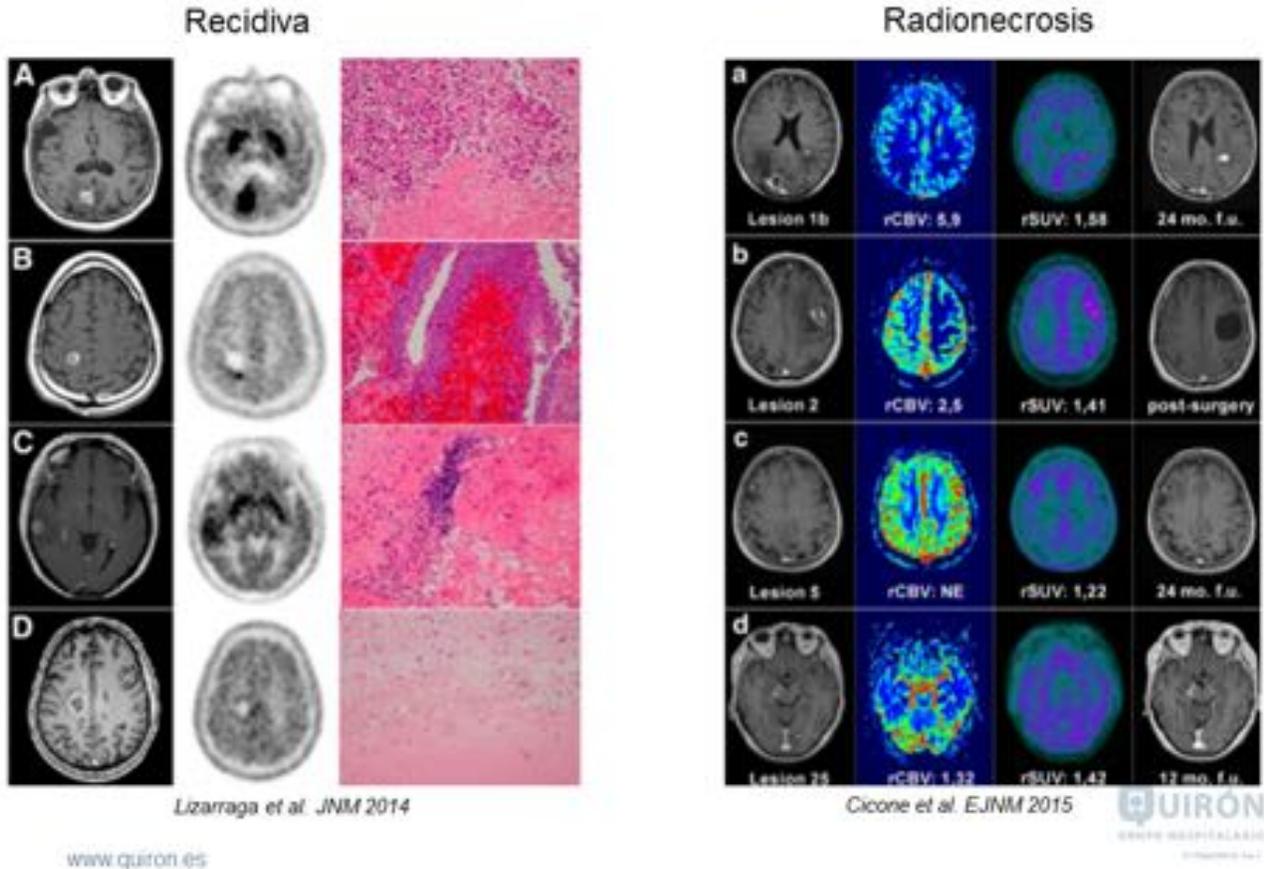
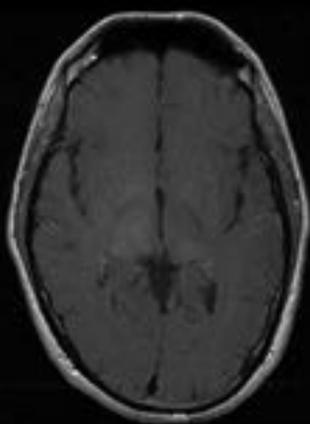


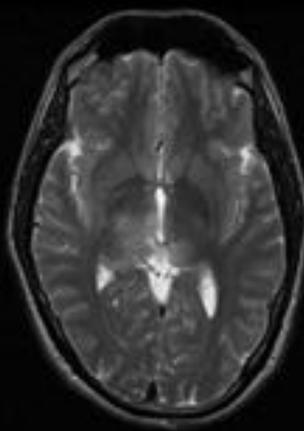
Fig. 16: Rendimiento DOPA recidiva vs radionecrosis

¹⁸F-FDOPA. Recidiva de astrocitoma grado II

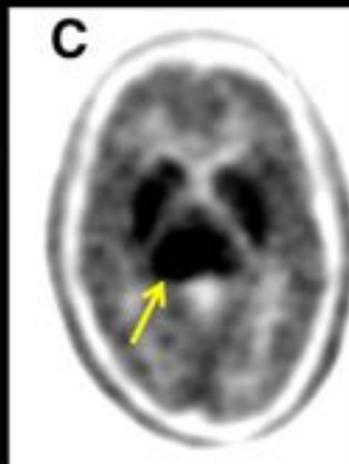
A



B



C



Ch. Semin Nucl Med 2008

Fig. 17: Recidiva vs radionecrosis DOPA

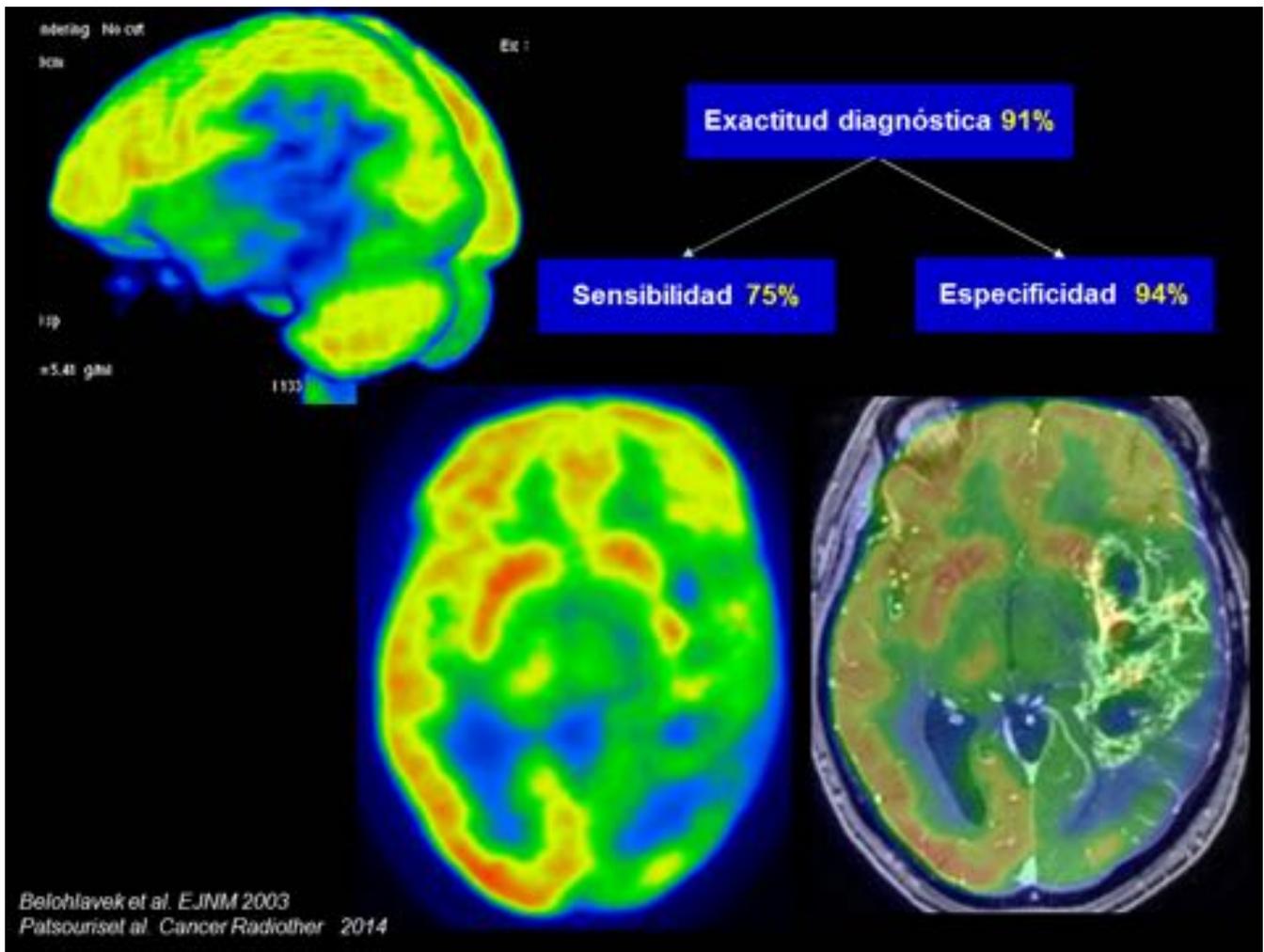


Fig. 18: Rendimiento FDG recidiva vs radionecrosis

RECIDIVA TUMORAL

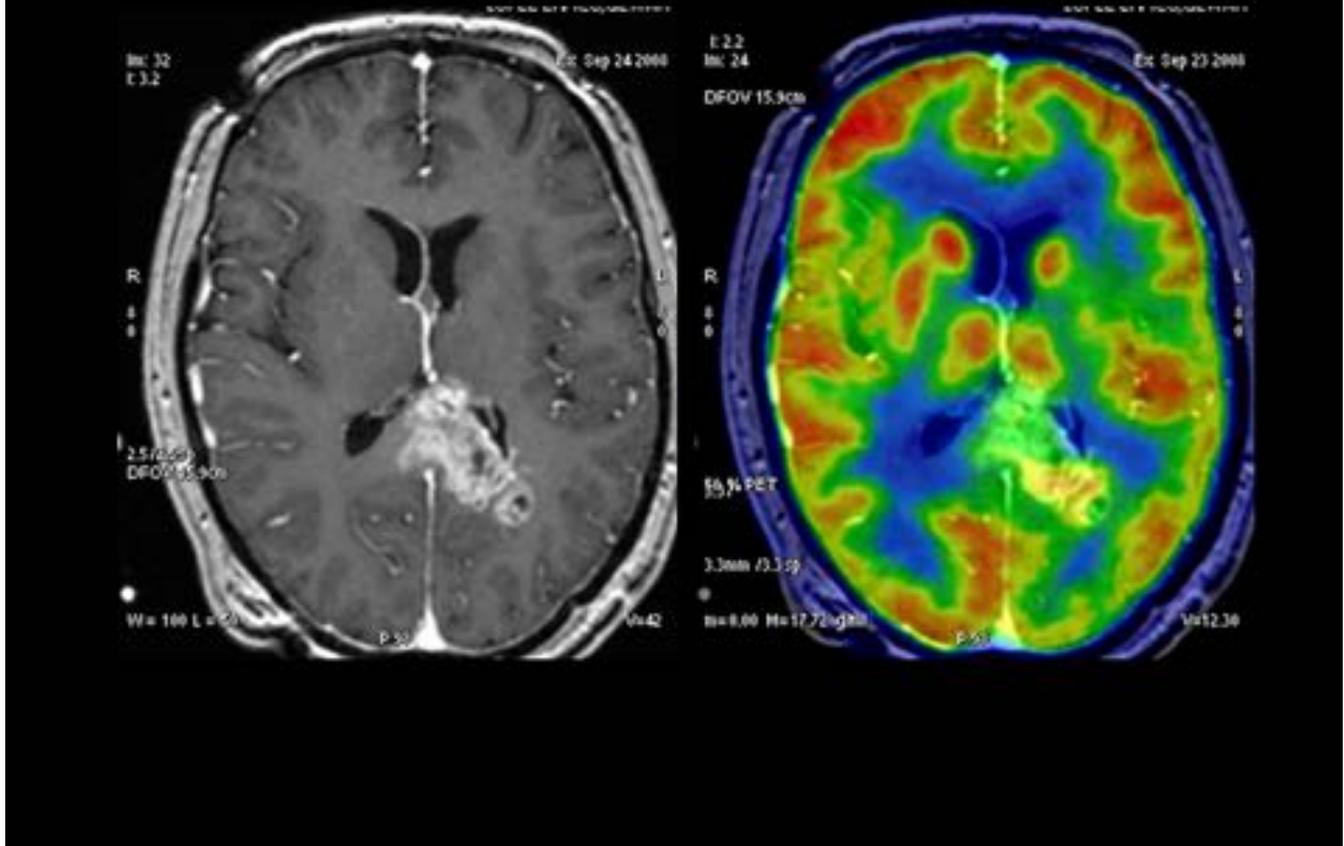


Fig. 19: Recidiva FDG

Cambios post-tratamiento de astrocitoma pilocítico fronto-parietal derecho

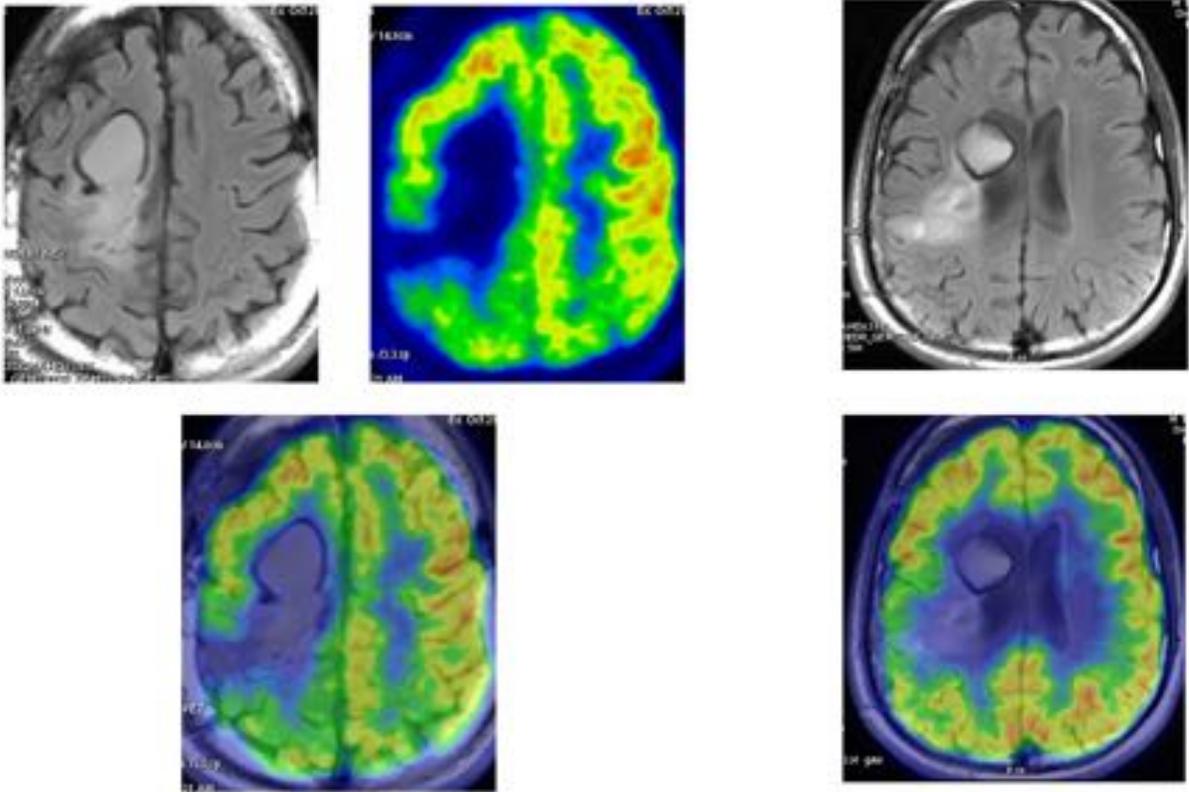


Fig. 20: Radionecrosis FDG

Cambios post-tratamiento en glioma parietal izquierdo tratado

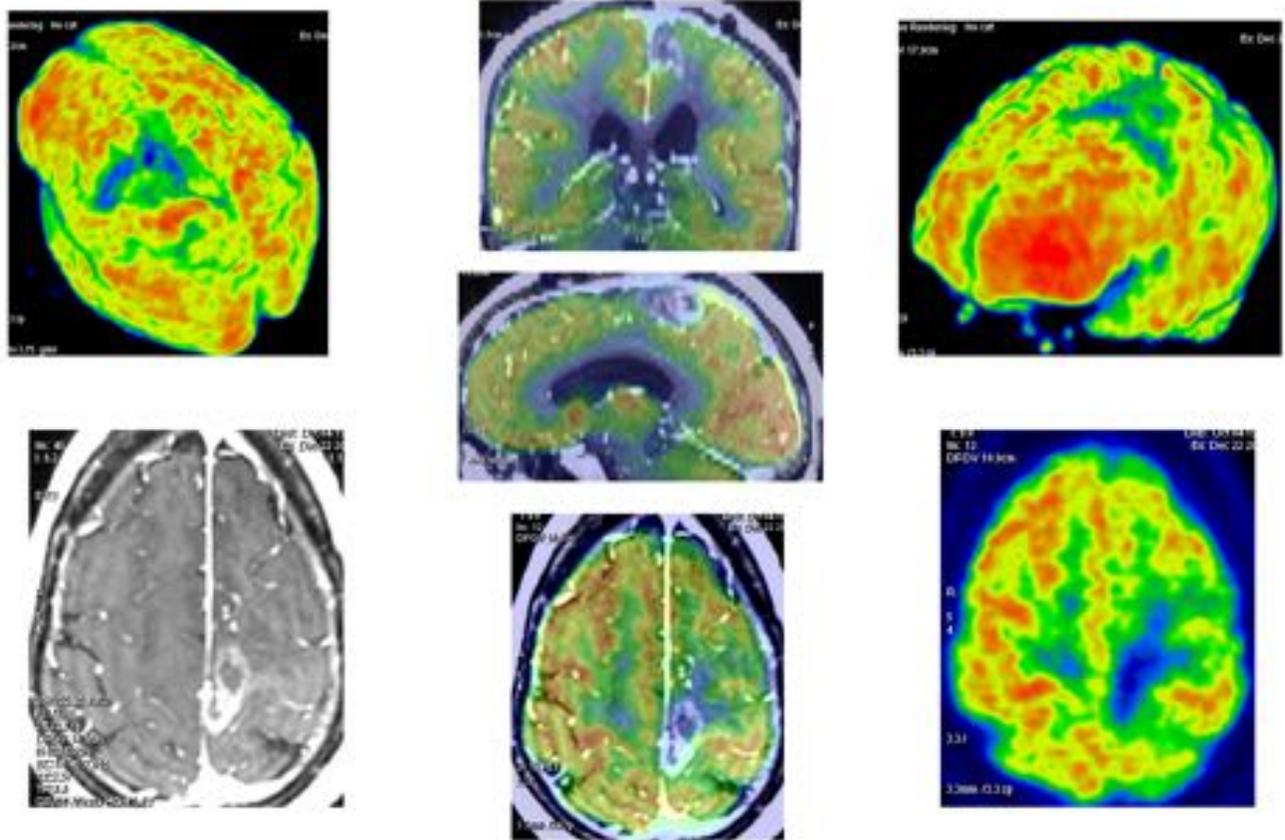


Fig. 21: Radionecrosis FDG

Cambios post-tratamiento en GBM de cisura de Silvio derecho

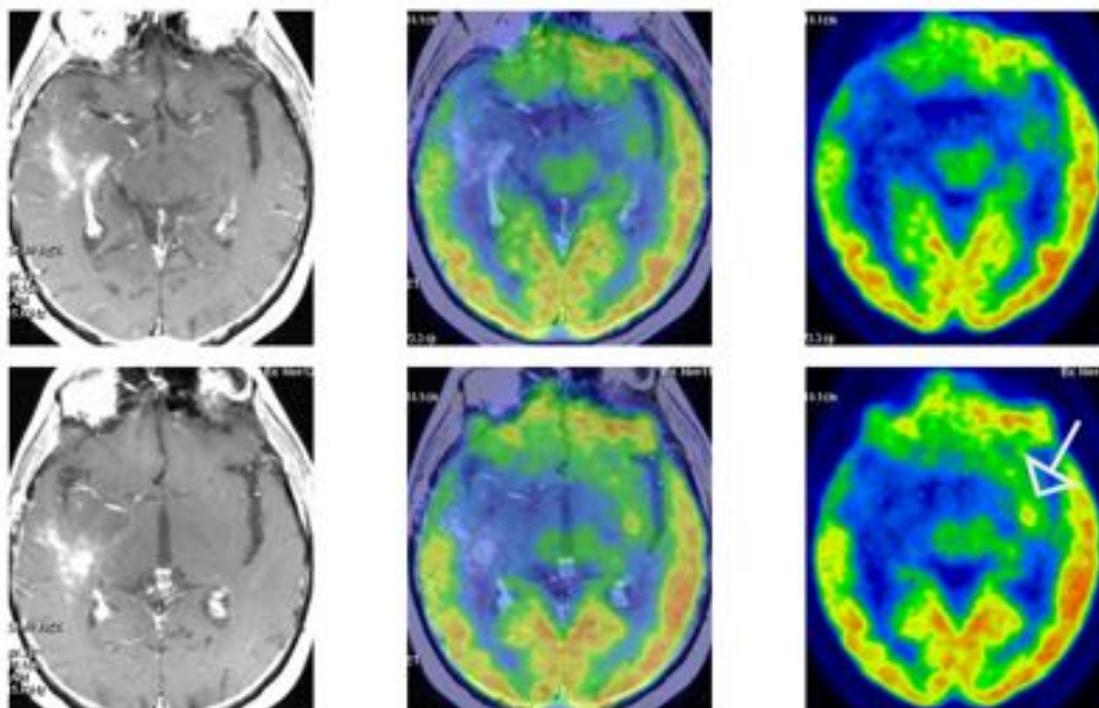


Fig. 22: Radionecrosis FDG

Recidiva de astrocitoma parietal posterior izquierdo

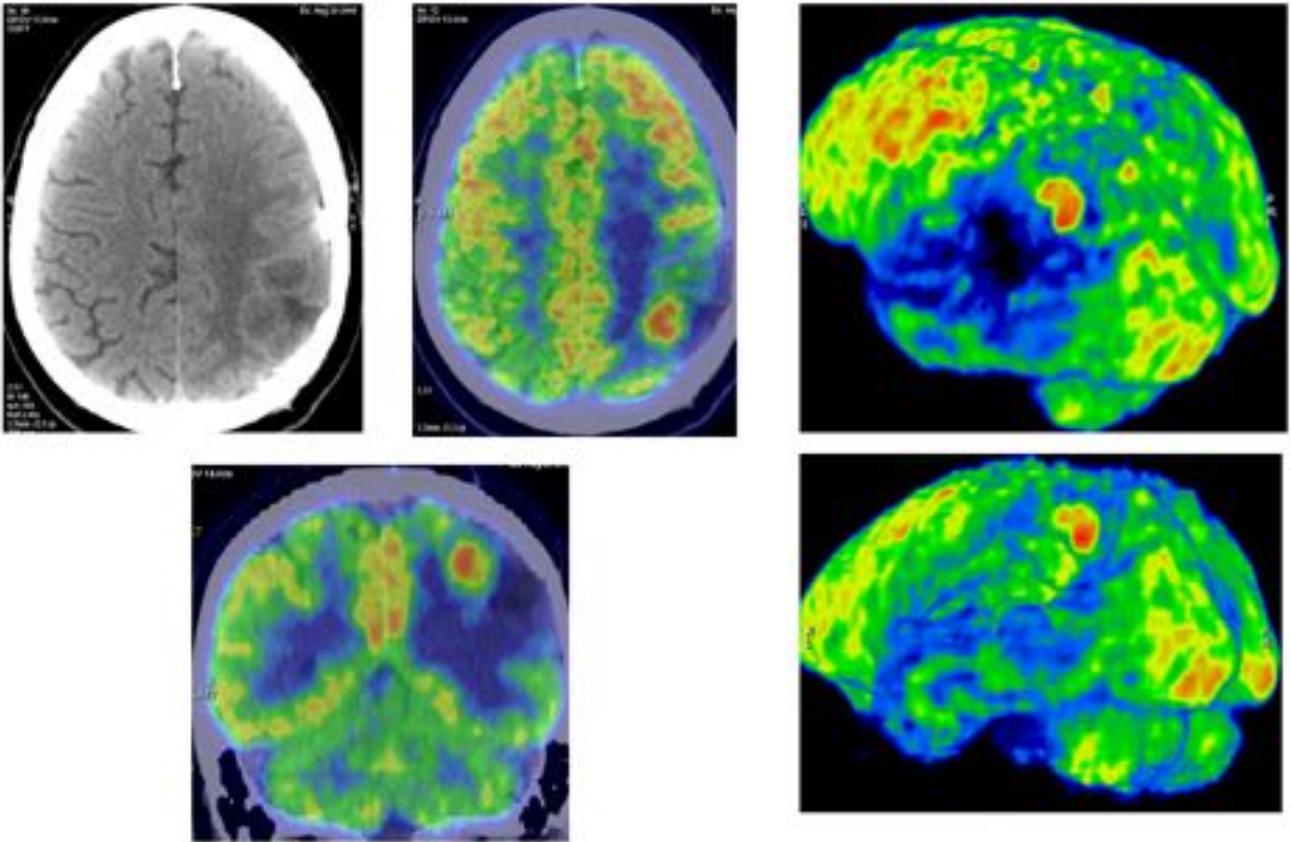


Fig. 23: Recidiva FDG

Recidiva de astrocitoma grado II temporal derecho tras Cx y radiocirugia

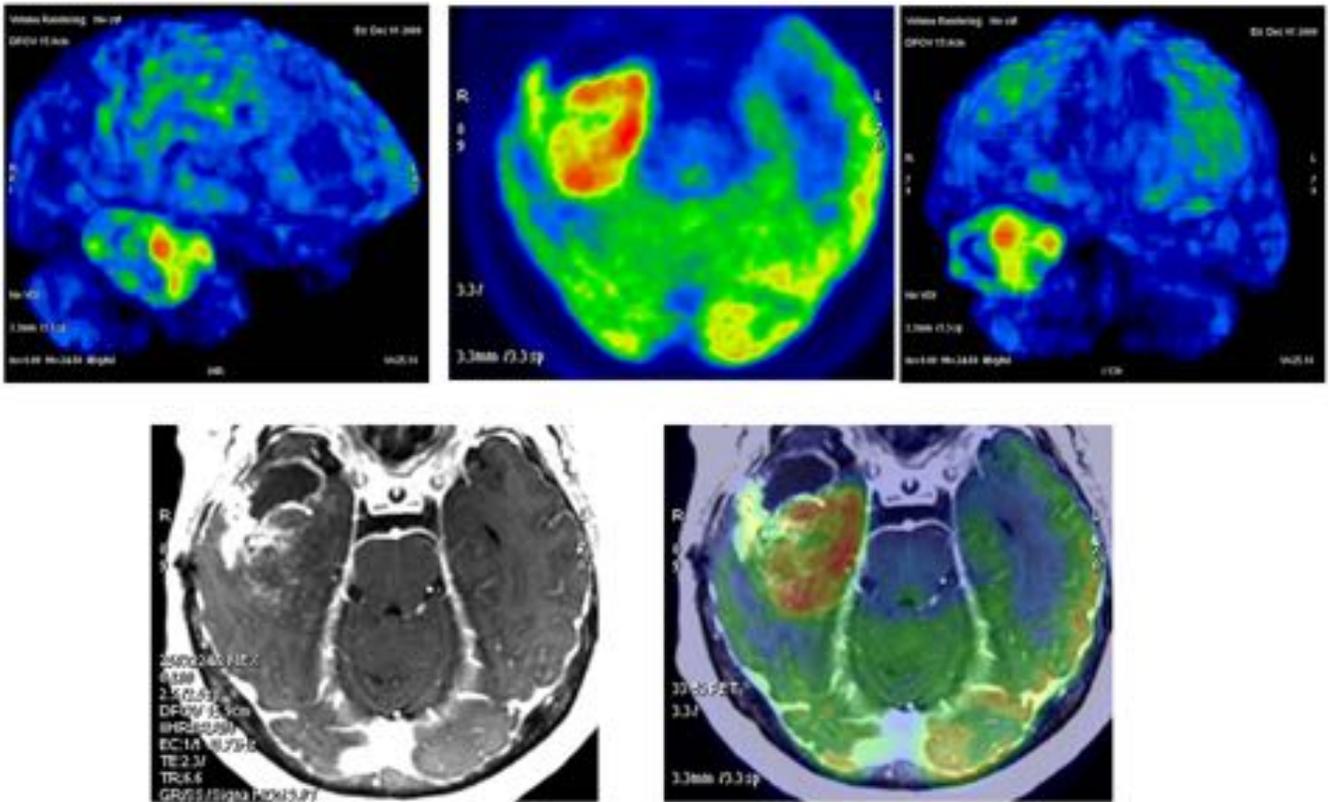


Fig. 24: Recidiva FDG

Recidiva de meningioma atípico fronto-temporal derecho

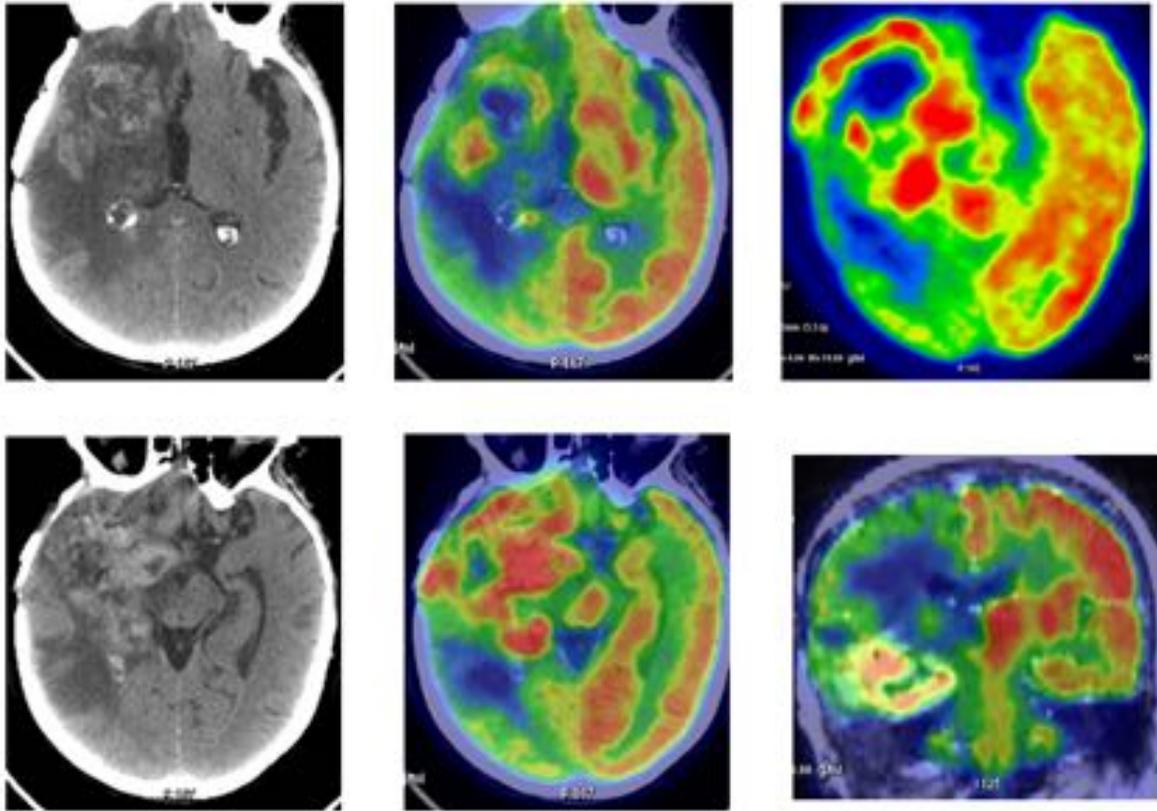
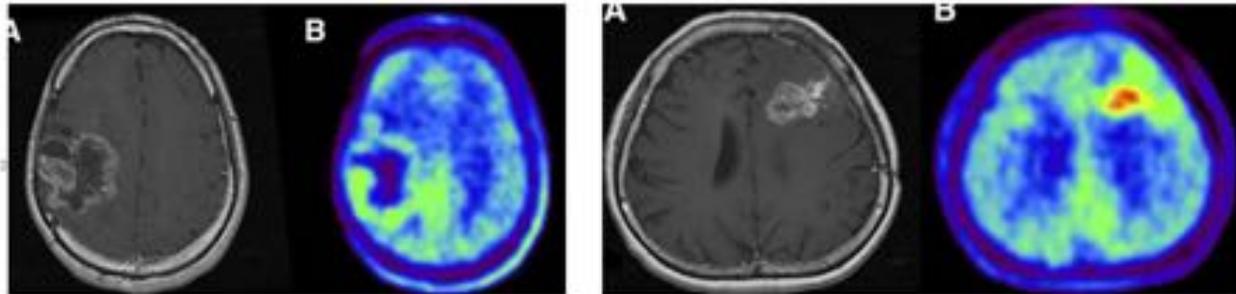


Fig. 25: Recidiva FDG

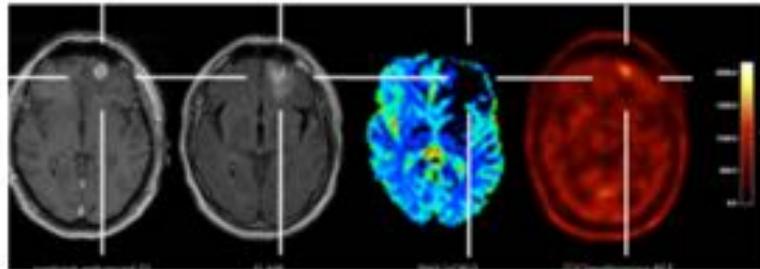


^{11}C - Metionina

- Sb-80% Ep-94%.
- Posibilidad de FP. Captación en macrófagos



Terakawa JNM 2008



Glaudemans et al EJNM 2013

www.quiron.es

QUIRÓN
GRUPO HOSPITALARIO
S.L.

Fig. 26: Rendimiento Metionina recidiva vs radionecrosis

Role of *O*-(2-¹⁸F-Fluoroethyl)-L-Tyrosine PET for Differentiation of Local Recurrent Brain Metastasis from Radiation Necrosis

Norbert Galldiks^{1,2}, Gabriele Stoffels^{1,3}, Christian P. Filo^{1,3}, Marc D. Piroth^{3,4}, Michael Sabel⁵, Maximilian I. Ruge⁶, Hans Herzog^{1,3}, Nadim J. Shah^{1,3}, Gerson R. Fink^{1,2}, Heinz H. Coenen^{1,3}, and Karl-Josef Langen^{1,3}

Exactitud diagnóstica- 93%
Sensibilidad- 95%
Especificidad- 91%

J Nucl Med 2012; 53:1367-1374

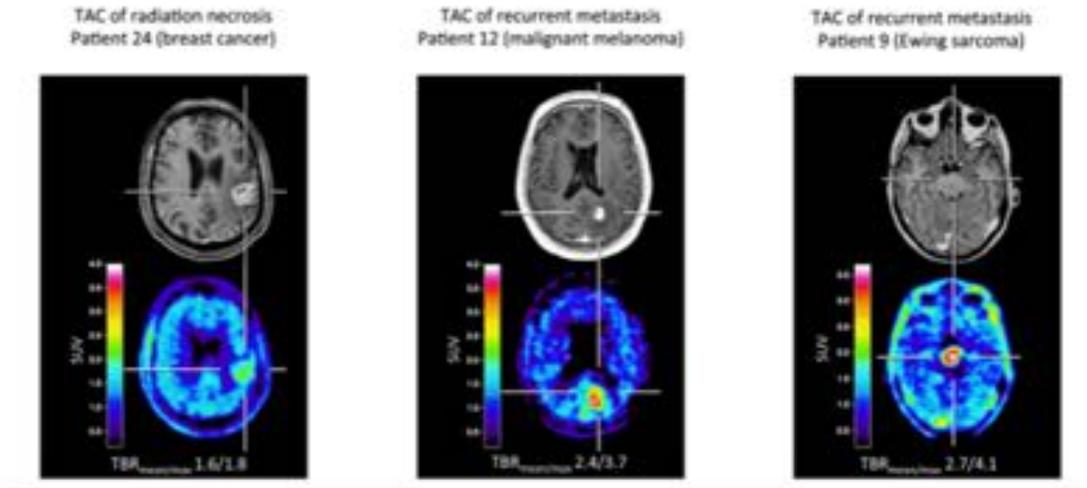


Fig. 27: Rendimiento Tirosina recidiva vs radionecrosis

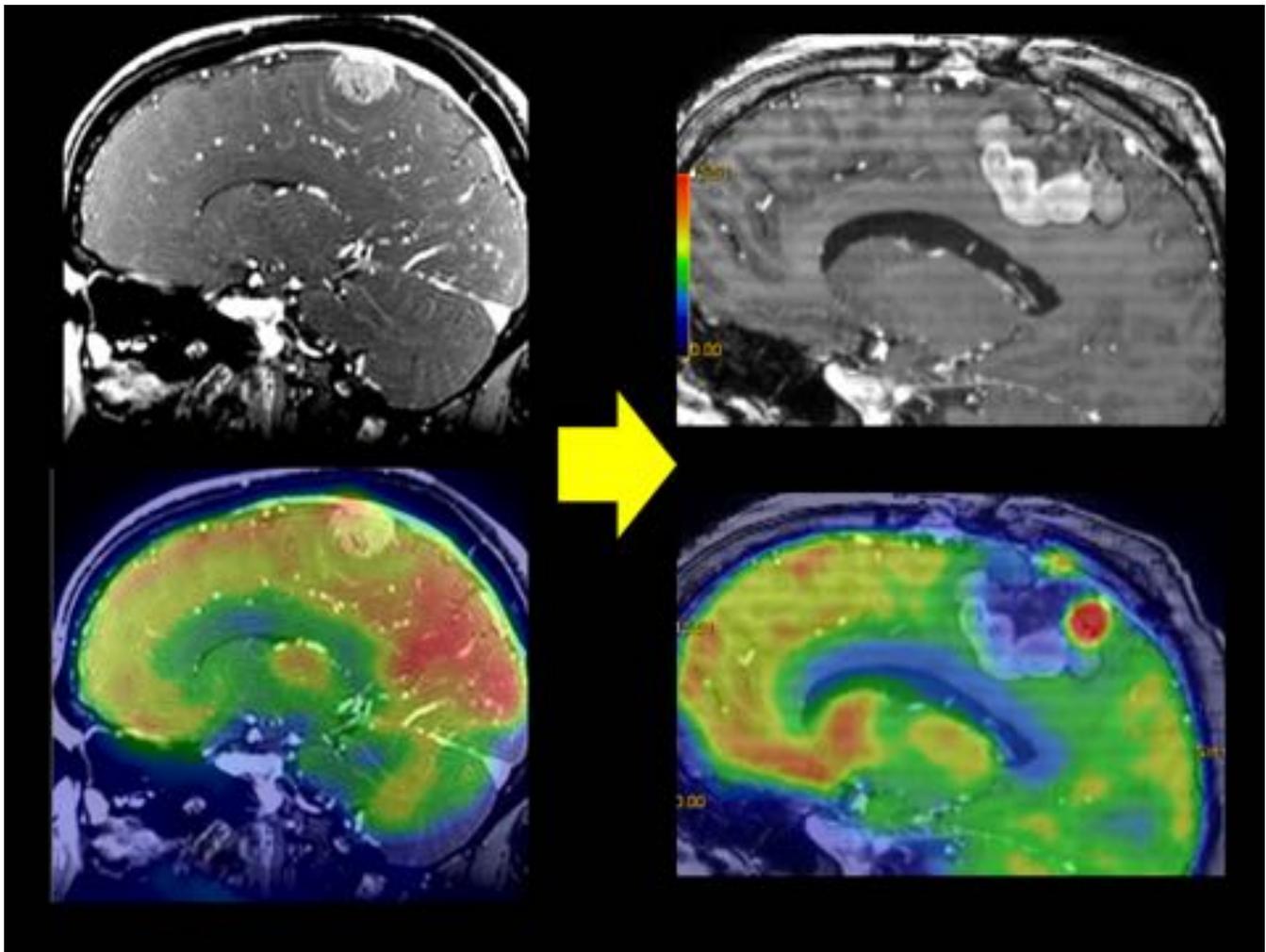


Fig. 28: Valoración respuesta al tratamiento-FDG

Conclusiones

La imagen multitrazador PET-RM es una técnica de gran utilidad en el manejo del paciente neuro-oncológico tanto en la caracterización de lesiones primarias como durante el seguimiento de tumores tratados

Bibliografía / Referencias

- Comparison of diffusion tensor imaging and ^{11}C -methionine positron emission tomography for reliable prediction of tumor cell density in gliomas.

Kinoshita M, Arita H, Okita Y, Kagawa N, Kishima H, Hashimoto N, Tanaka H, Watanabe Y, Shimosegawa E, Hatazawa J, Fujimoto Y, Yoshimine T.

J Neurosurg. 2016 Feb 26:1-7

-Ability of 18F-DOPA PET/CT and fused 18F-DOPA PET/MRI to assess striatal involvement in paediatric glioma.

Morana G, Puntoni M, Garrè ML, Massollo M, Lopci E, Naseri M, Severino M, Tortora D, Rossi A, Piccardo A.

Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2016 Feb 25

-Radiotherapy to volumes defined by metabolic imaging in gliomas: time to abandon monstrous margins?

Susheela SP, Revannasiddaiah S.

Ann Transl Med. 2016 Feb;4(3):55

-Positron emission tomography of high-grade gliomas.

Frosina G. J Neurooncol. 2016 Feb 20

-18F-fluoroethyl-³-tyrosine (FET) PET to delineate tumor residuals after glioblastoma resection: A comparison to standard postoperative MRI.

Buchmann N, Kläsner B, Gempt J, Bauer JS, Pyka T, Delbridge C, Meyer B, Krause BJ, Ringel F.

World Neurosurg. 2016 Feb 15.

-Glioma Recurrence Versus Radiation Necrosis: Single-Session Multiparametric Approach Using Simultaneous O-(2-18F-Fluoroethyl)-L-Tyrosine PET/MRI.

Jena A, Taneja S, Gambhir A, Mishra AK, D'souza MM, Verma SM, Hazari PP, Negi P, Jhadav GK, Sogani SK.

Clin Nucl Med. 2016 Feb 6.

-Prognostic Value of FET-PET Imaging for Histopathological Characteristics and Progression Free Survival in Low Grade Glioma Patients.

Bette S, Gempt J, Delbridge C, Kirschke JS, Schlegel J, Foerster S, Huber T, Pyka T, Zimmer C, Meyer B, Ringel F.

World Neurosurg. 2016 Feb 5

-18F-fluoromisonidazole positron emission tomography can predict pathological necrosis of brain tumors.

Toyonaga T, Hirata K, Yamaguchi S, Hatanaka KC, Yuzawa S, Manabe O, Kobayashi K, Watanabe S, Shiga T, Terasaka S, Kobayashi H, Kuge Y, Tamaki N.

Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2016 Feb 3

- Usefulness of PET Imaging to Guide Treatment Options in Gliomas.

Suchorska B, Albert NL, Tonn JC.

Curr Treat Options Neurol. 2016 Jan;18(1):4

-Correlation of (18)F-fluoroethyl tyrosine positron-emission tomography uptake values and histomorphological findings by stereotactic serial biopsy in newly diagnosed brain tumors using a refined software tool.

Lopez WO, Cordeiro JG, Albicker U, Doostkam S, Nikkhah G, Kirch RD, Trippel M, Reithmeier T.

Onco Targets Ther. 2015 Dec 17;8:3803-15.

- A prospective trial of dynamic contrast-enhanced MRI perfusion and fluorine-18 FDG PET-CT in differentiating brain tumor progression from radiation injury after cranial irradiation.

Hatzoglou V, Yang TJ, Omuro A, Gavrilovic I, Ulaner G, Rubel J, Schneider T, Woo KM, Zhang Z, Peck KK, Beal K, Young RJ.

Neuro Oncol. 2015 Dec 19

-Late Pseudoprogression in Glioblastoma: Diagnostic Value of Dynamic O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-Tyrosine PET.

Kebir S, Fimmers R, Galldiks N, Schäfer N, Mack F, Schaub C, Stuplich M, Niessen M, Tzaridis T, Simon M, Stoffels G, Langen KJ, Scheffler B, Glas M, Herrlinger U.
Clin Cancer Res. 2015 Dec 16

- Role of [(11)C] methionine positron emission tomography in the diagnosis and prediction of survival in brain tumours.

Cicuendez M, Lorenzo-Bosquet C, Cuberas-Borrós G, Martinez-Ricarte F, Cordero E, Martinez-Saez E, Castell-Conesa J, Sahuquillo J.
Clin Neurol Neurosurg. 2015 Dec;139:328-33

-Multimodal imaging based on MRI and PET reveals [(18)F]FLT PET as a specific and early indicator of treatment efficacy in a preclinical model of recurrent glioblastoma.

Corroyer-Dulmont A, Pérès EA, Gérald AN, Savina A, Bouquet F, Divoux D, Toutain J, Ibazizène M, MacKenzie ET, Barré L, Bernaudin M, Petit E, Valable S.
Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2016 Apr;43(4):682-94

-Multimodal Imaging in Malignant Brain Tumors: Enhancing the Preoperative Risk Evaluation for Motor Deficits with a Combined Hybrid MRI-PET and Navigated Transcranial Magnetic Stimulation Approach.

Neuschmelting V, Weiss Lucas C, Stoffels G, Oros-Peusquens AM, Lockau H, Shah NJ, Langen KJ, Goldbrunner R, Grefkes C.
AJNR Am J Neuroradiol. 2016 Feb;37(2):266-73

-Early [18F]FET-PET in Gliomas after Surgical Resection: Comparison with MRI and Histopathology.

Kläsner B, Buchmann N, Gempt J, Ringel F, Lapa C, Krause BJ.
PLoS One. 2015 Oct 26;10(10):e0141153.

-Diagnostic Accuracy of PET, SPECT, and Arterial Spin-Labeling in Differentiating Tumor Recurrence from Necrosis in Cerebral Metastasis after Stereotactic Radiosurgery.

Lai G, Mahadevan A, Hackney D, Warnke PC, Nigim F, Kasper E, Wong ET, Carter BS, Chen CC.
AJNR Am J Neuroradiol. 2015 Dec;36(12):2250-5.

-Diagnostic and prognostic value of 18F-DOPA PET and 1H-MR spectroscopy in pediatric supratentorial infiltrative gliomas: a comparative study.

Morana G, Piccardo A, Puntoni M, Nozza P, Cama A, Raso A, Mascelli S, Massollo M, Milanaccio C, Garrè ML, Rossi A.
Neuro Oncol. 2015 Dec;17(12):1637-47

-The use of (18)F-FDG PET to differentiate progressive disease from treatment induced necrosis in high grade glioma.

Dankbaar JW, Snijders TJ, Robe PA, Seute T, Eppinga W, Hendrikse J, De Keizer B.
J Neurooncol. 2015 Oct;125(1):167-75

-Diagnostic and Prognostic Value of 11C-Methionine PET for Nonenhancing Gliomas.

Takano K, Kinoshita M, Arita H, Okita Y, Chiba Y, Kagawa N, Fujimoto Y, Kishima H, Kanemura Y, Nonaka M, Nakajima S, Shimosegawa E, Hatazawa J, Hashimoto N, Yoshimine T.
AJNR Am J Neuroradiol. 2016 Jan;37(1):44-50

-Simultaneous evaluation of brain tumour metabolism, structure and blood volume using [(18)F]-fluoroethyltyrosine (FET) PET/MRI: feasibility, agreement and initial experience. Henriksen OM, Larsen VA, Muhic A, Hansen AE, Larsson HB, Poulsen HS, Law I. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2016 Jan;43(1):103-12.

- Diagnostic performances of [18f]fluorocholine positron emission tomography in brain tumors. Sollini M, Sghedoni R, Erba PA, Cavuto S, Froio A, De Berti G, Pisanello A, Fraternali A, Iori M, Iaccarino C, Iori M, Asti M, Filice A, Versari A. Q J Nucl Med Mol Imaging. 2015 Sep 1.

-Accuracy of 18F-FDG PET-CT in triaging lung cancer patients with suspected brain metastases for MRI. Hjorthaug K, Højbjerg JA, Knap MM, Tietze A, Haraldsen A, Zacho HD, Kramer SM, Borghammer P. Nucl Med Commun. 2015 Nov;36(11):