

Formación continuada

Neuroimagen de los tumores cerebrales

J. Arbizu^{a,*}, P.D. Domínguez^b, R. Diez-Valle^c, C. Vigil^a, R. García-Eulate^b, J.L. Zubieta^b y J.A. Richter^a^a Servicio de Medicina Nuclear, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, Navarra, España^b Servicio de Radiología, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, Navarra, España^c Departamento de Neurocirugía, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, Navarra, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 29 de octubre de 2010

Aceptado el 2 de noviembre de 2010

Palabras clave:

PET
 Metionina
 FDG
 FDOPA
 FET
 SPECT
 Talio
 RM
 TC
 RM perfusión
 Difusión
 Tractografía
 Tensor de difusión
 RM funcional

Keywords:

PET
 Methionine
 FDG
 F-DOPA
 FET
 SPECT
 Thallium
 MRI
 CT
 MR spectroscopy
 Perfusion
 Diffusion
 Tractography
 Diffusion tensor imaging
 Functional MRI

RESUMEN

Aunque el estudio neuropatológico es insustituible para conseguir el mejor control posible de los tumores craneales, el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento posterior ha ido progresando en buena medida conforme han avanzado las técnicas de neuroimagen. Tanto la cirugía como la radioterapia son técnicas dependientes de la imagen para su planificación. 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.

En gliomas de alto grado, se acepta que la parte de tumor captante de contraste en la TC o en las secuencias T1 de RM tras la administración de gadolinio, corresponde a tumor sólido. Sin embargo, la relación entre la imagen y la parte invasiva del tumor queda mucho menos definida. Por tanto, se acepta que la RM convencional no es suficiente para discriminar la extensión de la parte invasiva del tumor. En los últimos años las técnicas de PET con FDG o radiofármacos aminoácidos (metionina, FDOPA, FET), SPECT con talio, así como secuencias avanzadas de RM como la perfusión, la difusión, el tensor de difusión y la tractografía, y la RM funcional están aportando una información complementaria de gran importancia en la caracterización, planificación terapéutica y diagnóstico diferencial de la recidiva de los tumores cerebrales.

En este artículo de formación continuada sobre tumores cerebrales se tratan desde un punto de vista multidisciplinar los diferentes aspectos técnicos y aplicaciones clínicas de las principales técnicas de neuroimagen.

© 2010 Elsevier España, S.L. y SEMNIM. Todos los derechos reservados.

Neuroimaging in brain tumors

ABSTRACT

Advances in neuroimaging have modified diagnosis, treatment and clinical management of brain tumors. However, neuropathological study remains necessary in order to get the best clinical management. Surgery and radiotherapy planning are imaging-dependent procedures, and MRI is the standard imaging modality for determining precisely tumor location and its anatomical relationship with surrounding brain structures.

In high-grade tumors it has been accepted that tumoral areas with contrast uptake in CT, or T1-weighted MRI contrast enhancement corresponds to solid tumor. However, relationship between MRI and invasive tumor areas remains less defined. Therefore, it is generally accepted that conventional MRI is not sufficient to delineate the real extension of brain tumors. In recent years, PET using 18FDG and amino acid radiotracers (¹¹C-Methionine, ¹⁸FDOPA, ¹⁸FET) and SPECT with ²⁰¹-Thallium, as well as advanced MRI sequences (Perfusion, Diffusion-weighted, Diffusion tensor imaging and tractography), and functional MRI, have added important complementary information in the characterization, therapy planning and recurrence differential diagnosis of brain tumors. In this continuing education review of neuroimaging in brain tumors, technical aspects and clinical applications of different imaging modalities are approached in a multidisciplinary way.

© 2010 Elsevier España, S.L. and SEMNIM. All rights reserved.

Introducción a los tumores cerebrales, su tratamiento e interés de la neuroimagen

Cuando hablamos de tumores cerebrales, normalmente nos referimos a todos los tumores que aparecen dentro del cráneo, por lo que deberíamos hablar propiamente de tumores intracraneales.

Los tumores intracraneales 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 2007¹.

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

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jarbizu@unav.es (J. Arbizu).

frecuentemente intraaxiales, aunque pueden ser también duros o leptomeníngeas. 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 seriadas². 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 letalidad de estos tumores.

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 cerebral, 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.

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 grado³. 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% en un estudio multicéntrico⁴ o un 83% en una serie de un único centro⁵. Además, los estudios han

proporcionado evidencia nivel 2b del beneficio de la cirugía en la supervivencia⁶.

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 después⁷. 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 está actualmente en estudio el posible beneficio.

Punto clave: *el tratamiento de los gliomas es multidisciplinar e incluye cirugía, radioterapia y quimioterapia. Aunque hay beneficios demostrados, en muchos casos sigue siendo insuficiente.*

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, sólo 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 estereotáctica, 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 meticolosa, 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.

Punto clave: *el diagnóstico histológico es insustituible en el control adecuado de los tumores cerebrales.*

Interés de la neuroimagen en los 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 dónde 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 tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (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 refinamientos 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. Podemos decir que tratamos lo que vemos en la neuroimagen. Toda la planificación de localización del tumor, cuál 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 patológico². 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 sólo 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 tumor⁸.

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^{9,10}. También la PET utilizando ¹¹C-metionina ha mostrado en GBM que pueden verse áreas de tumor más extensas que el área de captación de gadolinio¹¹. Otro estudio que incluía GBM y astrocitomas anaplásicos encontró tumor sólido en 25 de 29 muestras tomadas de áreas de alta captación en PET pero no captantes de contraste en RM¹², y 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 RM¹³.

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 sí es específica y sensible respecto de la presencia de tumor, probablemente más que la RM¹⁴. A pesar de la potencial eficacia de la PET con aminoácidos 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 qué áreas pueden ser las de mayor grado. En estas situaciones la PET con aminoácidos 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 sólo con RM¹³, y las extirpaciones más completas¹⁴.

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 sólo suponiendo su posición con la anatomía.

Punto clave: *El tratamiento quirúrgico y radioterápico de un tumor cerebral se planifica sobre la imagen y la histología. Diferentes modalidades de imagen pueden aportar información complementaria muy valiosa.*

En este artículo de formación continuada sobre tumores cerebrales se tratan desde un punto de vista multidisciplinar diferentes aspectos técnicos y aplicaciones clínicas de las principales técnicas de neuroimagen como son la TC, la RM, la PET y la SPECT. Es bien conocido que la RM y en menor medida la TC son las modalidades de neuroimagen de las que depende el diagnóstico y control clínico de los tumores cerebrales en la práctica clínica. Sin embargo, en los últimos años las técnicas de Medicina Nuclear (PET y SPECT) y nuevas técnicas avanzadas de RM (perfusión, difusión, tensor de difusión-tractografía, RMf) están aportando una información complementaria a las imágenes convencionales de gran importancia en la caracterización, planificación terapéutica y diagnóstico diferencial de la recidiva de los tumores cerebrales.

Aspectos técnicos de la neuroimagen

PET y SPECT

La amplia disponibilidad de técnicas de imagen metabólica y molecular, como la PET y la SPECT, nos permite acceder a la información fisiológica y bioquímica relacionada con el metabolismo tumoral, la tasa de proliferación y la invasividad. Todo ello facilita la diferenciación entre enfermedades no específicas y los grados tumorales, la delimitación precisa de los volúmenes tumorales y la diferenciación entre los cambios inducidos por el tratamiento y la recidiva. Sin embargo, la traslación de los avances de las técnicas diagnósticas por imagen en el perfeccionamiento de la terapia y la mejora de la evolución de los pacientes con tumores cerebrales sigue siendo un desafío. Por tanto, es necesario el desarrollo de la interacción entre modalidades de imagen no invasivas (imagen multimodalidad), altamente específicas y sensibles que permitan mejorar el actual control clínico de los tumores cerebrales.

Características de los radiofármacos en tumores cerebrales

– **Radiofármacos PET.** 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. 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 con la RM mejora el rendimiento de la prueba, ya que facilita la diferenciación de la lesión tumoral respecto del tejido cerebral¹⁵.

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-flúor se facilita su disponibilidad (fig. 1). Al igual que los aminoácidos naturales, éstos 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 A (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

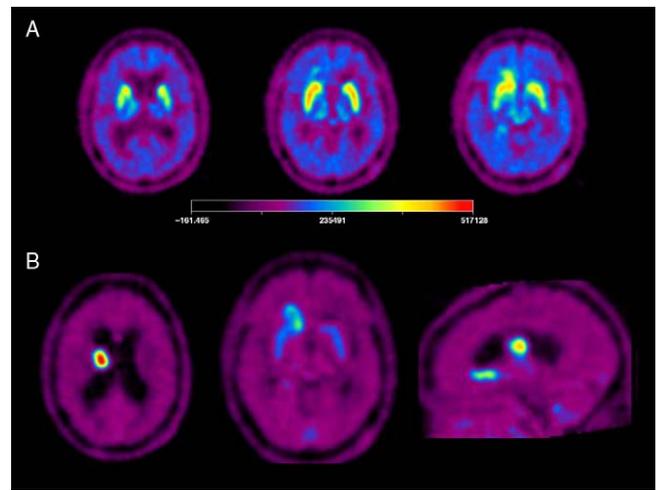


Figura 1. Estudio PET con ¹⁸F-FDOPA. A) Evaluación de la actividad dopaminérgica durante la metabolización de la FDOPA a FDopamina mediante la enzima dopadecarboxilasa (atrapamiento) entre los 30 y 90 min tras la administración. B) Evaluación del transporte de aminoácidos entre los 10 y 30 min en el mismo paciente. Se aprecian varias lesiones hipercaptantes en corona radiada derecha, por delante e inferior al núcleo caudado derecho y en cerebelo compatibles con lesiones tumorales.

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 estriado¹⁶.

Así mismo, los tumores malignos o de alto grado presentan característicamente una alta proporción de proliferación celular. Precisamente, la [¹⁸F]-3β-fluoro-3β-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. 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-R1¹⁶.

Punto clave: La captación de radiofármacos aminoácidos (MET, FET, FDOPA) en el tejido cerebral normal es muy baja, por lo que el contraste entre tumor y corteza sana es muy elevado. Su captación tumoral no depende exclusivamente de la rotura de la BHE, sino de transportadores específicos que comparten con los aminoácidos naturales que se han relacionado con el aumento de la densidad celular y de la microvasculatura tumoral.

– **Radiofármacos SPECT.** Aunque la PET tiene un uso cada vez más extendido, los trazadores cerebrales utilizados en los estudios de SPECT para tumores cerebrales siguen estando vigentes por su amplia disponibilidad y menor coste.

Probablemente el radiofármaco de SPECT más ampliamente empleado y que mejores resultados ha mostrado es el ²⁰¹Tl. Además de su interés como trazador miocárdico, permite identificar lesiones tumorales cerebrales con un aceptable contraste respecto de la actividad cortical de fondo. Precisamente la calidad de imagen se

encuentra limitada por la energía (69 a 83 keV), lo que conlleva una relación señal-fondo inferior a los compuestos marcados con ^{99m}Tc . Asimismo, existen áreas con una actividad fisiológica de ^{210}Tl que incluyen la región orbitaria, la base del cráneo y la hipófisis. Se cree que la captación de ^{201}Tl está relacionada con una combinación de factores que incluyen: el paso a través de la barrera hematoencefálica, la variada expresión de la bomba Na/K ATPasa y el flujo sanguíneo de la lesión. Se ha evidenciado una correlación entre la captación del ^{201}Tl y el grado tumoral, así como con la proliferación celular. Sin embargo, se han descrito falsos positivos que incluyen metástasis óseas en calota, infartos hemorrágicos, angiomas y hematomas epidurales, así como falsos negativos en tumores localizados en la fosa posterior, regiones temporales (o localizaciones más profundas) y lesiones de pequeño tamaño por las limitaciones de resolución espacial¹⁷.

El ^{99m}Tc -MIBI, además de ser un agente marcador de la actividad miocárdica, se distribuye fisiológicamente en los plexos coroideos, la calota y la glándula pituitaria, pero, aunque atraviesa la barrera hemato-encefálica, no se acumula en el parénquima cerebral normal. Este compuesto se acumula en el citoplasma celular y en las mitocondrias como resultado de la difusión pasiva a través de la membrana celular o mitocondrial¹⁷. El aumento de captación en las células tumorales es poco específico, pero se supone en relación con la demanda metabólica. Su principal ventaja respecto al ^{201}Tl es que permite administrar mayores dosis y por su energía (140 keV) tiene mejores propiedades de imagen. La acumulación de ^{99m}Tc -MIBI en los plexos coroideos no puede evitarse mediante la administración de perclorato, por lo que lesiones próximas al ventrículo pueden resultar difíciles de valorar.

Punto clave: La captación de ^{201}Tl está relacionada con una combinación de factores que incluyen: el paso a través de la barrera hemato-encefálica, la variada expresión de la bomba Na/K ATPasa y el flujo sanguíneo de la lesión, que se correlacionan. Se ha evidenciado una correlación entre la captación del ^{201}Tl y el grado tumoral, así como con la proliferación celular.

Tomografía computarizada y resonancia magnética

La TC ha sido durante años la técnica utilizada para la detección y caracterización de las lesiones expansivas intracraneales. Sin embargo, en la actualidad ha sido mayoritariamente sustituida por la RM, quedando restringida a la valoración inicial o de urgencia ante la aparición de clínica neurológica. No obstante, se emplea rutinariamente en la planificación de biopsias estereotácticas o del tratamiento radioterápico, habitualmente fusionado con RM y/o PET. En conjunto, la TC tiene la ventaja de ser una técnica rápida y disponible, adecuada para la valoración de los efectos de masa y muy sensible al sangrado agudo. Sin embargo, tiene notables limitaciones en cuanto a la caracterización de las lesiones, su delimitación precisa y también en la valoración de la respuesta a los tratamientos.

La TC valora la morfología y la densidad de los tejidos. Serán hipodensas aquellas estructuras que contengan aire, grasa o agua, como puede ser el componente quístico de una lesión o las zonas con edema. Si las lesiones son isodensas podrán detectarse sólo por los efectos de masa, por la presencia de edema periférico (que será hipodenso) o por presentar realce tras contraste (fig. 2). Las lesiones hiperdensas suelen corresponder a zonas de hemorragia o calcificación. Hiperdensidades ligeras también pueden corresponder a tumores muy celulares, como pueden ser los meningiomas, linfomas o meduloblastomas. El contraste yodado intravenoso no atraviesa la barrera hematoencefálica, por lo que el parénquima normal no modifica apenas su densidad. Únicamente zonas concretas como los vasos, la hipófisis, la pineal o los plexos coroideos

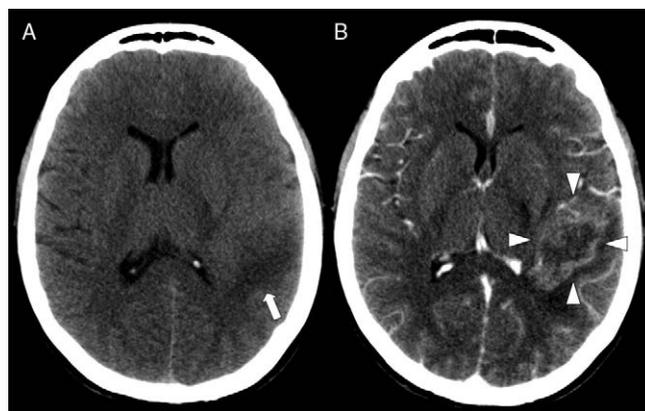


Figura 2. Mujer de 50 años que debuta con cefalea y alteraciones del lenguaje. A) TC cerebral sin contraste intravenoso que muestra una zona de hipodensidad en sustancia blanca frontoparietal izquierda compatible con edema (flecha blanca), asociada a efectos de masa (disminución del tamaño ventricular y desaparición de los surcos corticales), pero sin delimitar claramente una lesión expansiva. B) TC tras la administración de contraste yodado intravenoso que muestra una gran lesión (puntas de flecha), con realce periférico y necrosis central. Aun así la delimitación de la lesión es mala y plantea un amplio diagnóstico diferencial.

muestran realce de manera normal. En el resto de los casos será necesaria una alteración o destrucción de la barrera hematoencefálica o la presencia de neovasos patológicos para que una lesión presente realce tras contraste. Esto no se aplica a las lesiones extraaxiales (aquellas localizadas fuera del parénquima cerebral, como meningiomas o schwannomas), donde no existe esta barrera y que suelen realzar intensamente. En las lesiones intraaxiales el realce se asocia a una mayor agresividad y es típico de lesiones primarias de alto grado y metástasis, pero también de lesiones no tumorales como abscesos, lesiones inflamatorias activas y algunos tumores primarios de bajo grado, siendo por tanto poco específico.

Punto clave: La TC en los tumores actualmente se utiliza para la valoración inicial o de urgencia ante la aparición de clínica neurológica, por su alta disponibilidad, y para la planificación de biopsias estereotácticas o del tratamiento radioterápico, por su alta precisión y la ausencia de distorsión de la imagen.

La RM se basa en la estimulación de los átomos de hidrógeno mediante pulsos de radiofrecuencia. Para la obtención de la imagen utiliza un imán que genera un campo magnético homogéneo que alinea los átomos de hidrógeno. Sobre este campo magnético permanente se aplican, en el momento de adquirir la imagen, unos gradientes de campo que modifican mínimamente la intensidad del campo en cada punto y unos pulsos de radiofrecuencia de una frecuencia concreta (frecuencia de resonancia) que permite que la energía sea absorbida por los átomos de hidrógeno cambiando su orientación. Al cesar estos estímulos el átomo volverá a alinearse en la dirección del campo magnético, cediendo la energía absorbida al medio. Las antenas (bobinas) del equipo detectan esa señal y reconstruyen la imagen. Aunque la intensidad de la señal dependerá de la cantidad de átomos de hidrógeno en el tejido (donde no haya hidrógeno no habrá señal) existen muchos otros parámetros de cada secuencia que permiten «potenciar» la imagen para resaltar distintas características de los tejidos. Las lesiones en este caso se denominarán como hipointensas, isointensas o hiperintensas respecto del parénquima cerebral normal para cada secuencia.

La gran ventaja de la RM radica precisamente en su capacidad para contrastar los distintos tejidos y para obtener imágenes de parámetros muy variados que van mucho más allá de lo morfológico. Aunque es una técnica en sí inocua, puede ser imposible

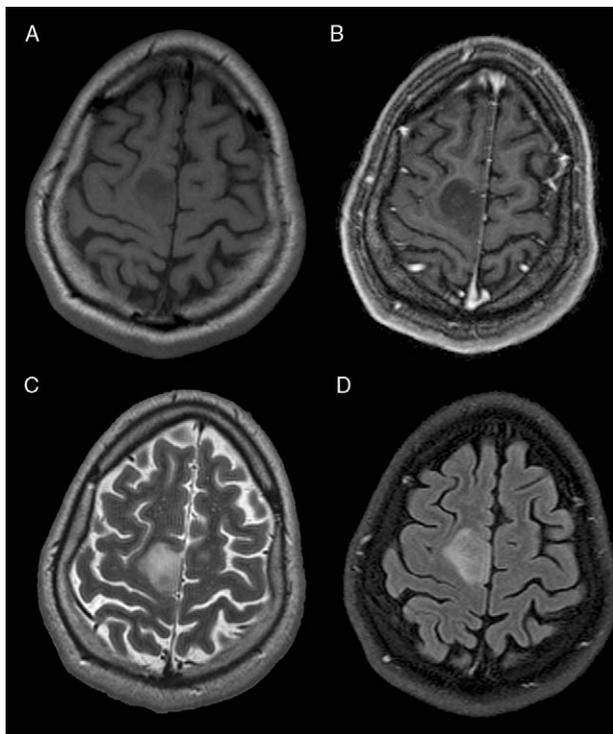


Figura 3. Hombre de 34 años que debuta con alteraciones motoras en extremidades izquierdas, por lo que se le realiza un estudio de RM. A) Secuencia axial potenciada en T1 que muestra una lesión homogénea ligeramente hipointensa afectando a corteza y sustancia blanca de la región posterior del lóbulo frontal derecho. B) Secuencia axial potenciada en T1 tras la administración de contraste paramagnético intravenoso que no muestra focos de realce patológico. C) Secuencia axial potenciada en T2 que muestra una lesión homogénea, bien definida y ligeramente hiperintensa. D) Secuencia axial potenciada en T2 con anulación de la señal del líquido normal (T2 FLAIR), que permite una mejor delimitación de la lesión. Los hallazgos sugieren tumoración glial primaria de bajo grado (grado II de la OMS).

realizarla por portar el paciente algún elemento exógeno no compatible con la RM, típicamente marcapasos y desfibriladores, pero también otros tipos de prótesis e implantes. En otras ocasiones es el movimiento del paciente o la claustrofobia lo que impide realizar el estudio, aunque esto se puede solucionar con sedación.

En el caso de la RM los contrastes intravenosos habituales constan de átomos de gadolinio asociados a una molécula quelante. Por sus características paramagnéticas este contraste es hiperintenso en secuencias potenciadas en T1. Su comportamiento es superponible al del contraste yodado. Las lesiones que alteren la barrera hematoencefálica o generen neovasos patológicos permitirán la extravasación del contraste con el consiguiente realce. Con frecuencia se esperan unos minutos tras la administración de contraste para facilitar esa extravasación.

Secuencias convencionales de resonancia magnética: T1 sin/con gadolinio, T2, T2 FLAIR, T2*, SWI

En las secuencias potenciadas en «T1» son hiperintensas, de manera simplificada, la grasa y el contraste paramagnético intravenoso (gadolinio). También puede serlo la sangre en ciertas fases de su degradación. En menor medida la sustancia blanca es hiperintensa respecto a la sustancia gris. Se usan fundamentalmente para la valoración morfológica y del realce tras contraste (figs. 3 y 4).

En las secuencias potenciadas en «T2» es hiperintenso el líquido y en consecuencia los quistes, el edema y la mayoría de las lesiones (fig. 3). La presencia de un tumor sólido discretamente hipointenso en T2 suele indicar una muy alta celularidad, que disminuye la presencia de líquido extracelular y es típica de tumores como meningiomas, linfomas y meduloblastomas entre otros.

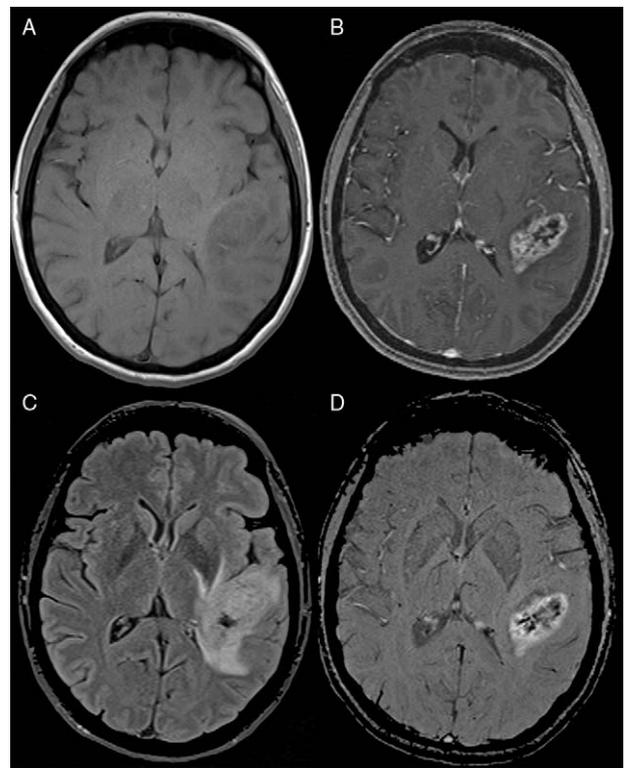


Figura 4. Mismo paciente que en la figura 2. Estudio de RM con secuencias convencionales. A) Secuencia axial potenciada en T1 que muestra una lesión relativamente homogénea y tenuemente hipointensa. B) Sin embargo, tras la administración de contraste intravenoso identificamos un marcado realce periférico con ausencia de realce central, delimitando la lesión de manera precisa. C) En la secuencia axial T2 FLAIR identificamos la propia lesión y la zona peritumoral en sustancia blanca adyacente, algo más hiperintensa que la lesión y que se extiende por brazo posterior de cápsula interna, por cápsula externa y por la zona parietal. D) Secuencia axial potenciada en susceptibilidad (SWI) tras contraste intravenoso, que muestra las zonas de realce pero también zonas de marcada hipointensidad de señal centrales en relación con aumento de deoxihemoglobina vascular, calcio o hemorragia. En conjunto sugiere corresponder a un tumor glial de alto grado o una metástasis, pero con un amplio diagnóstico diferencial.

Para contrastar mejor las lesiones se puede añadir en pulso de radiofrecuencia adicional (llamado «pulso de inversión») para anular la señal del líquido cefalorraquídeo (LCR) normal, denominándose la secuencia «T2 FLAIR» (por las siglas en inglés de *FLuid Attenuated Inversion Recovery*). Esta secuencia facilita la detección de las lesiones al hacerse hipointenso todo el LCR normal, destacando por tanto las lesiones tenuemente hiperintensas y el edema, que mantienen su señal. Si el LCR es patológico (meningitis, hemorragia subaracnoidea o carcinomatosis) no anulará su señal. Es la secuencia habitualmente utilizada para delimitar los tumores de bajo grado, que generalmente no presentan realce tras contraste, y siempre tratando de diferenciar el tumor del edema adyacente si lo hubiera (figs. 3 y 4).

La secuencia de imagen potenciada en susceptibilidad (SWI), de aplicación reciente, se basa en detectar el efecto de susceptibilidad paramagnética (alteración del campo magnético) que provoca la hemoglobina desoxigenada de las venas cerebrales (efecto dependiente del nivel de oxígeno sanguíneo o efecto *blood oxygenation level-dependent* [BOLD]) y se utiliza fundamentalmente para la valoración de malformaciones vasculares intracraneales y la detección de trombosis y hemorragias. En el campo de los tumores, la secuencia SWI podría ser de utilidad en el análisis de las características estructurales de los mismos (vascularización y grado de sangrado intratumoral), aportando una información añadida a otras secuencias en la determinación del grado de

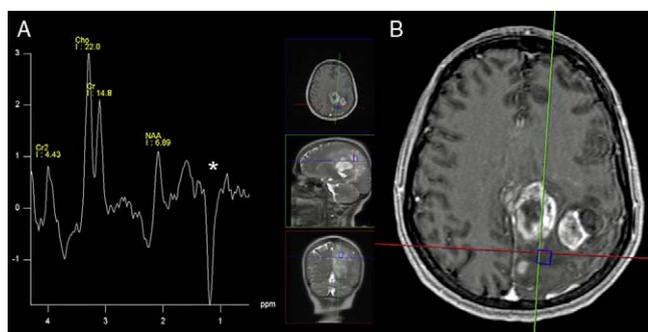


Figura 5. A) Imagen de espectroscopía con TE de 135 ms en la zona peritumoral, que muestra aumento del pico de Cho con marcado descenso del NAA y aparición de un pico anómalo invertido a 1,2 ppm (*) compatible con lactato. La presencia de estas alteraciones en la zona peritumoral indica infiltración y descarta la posibilidad de que las lesiones correspondan a metástasis. B) Imagen axial potenciada en T1 tras contraste intravenoso que muestra dónde se ha localizado el vóxel de la espectroscopía (cuadrado azul), más allá de la zona de captación de contraste.

agresividad de los gliomas. Aunque aún en fase preliminar podría existir correlación entre la presencia de focos de efecto de susceptibilidad y el tipo y grado tumoral^{18,19}.

Punto clave: A pesar de sus limitaciones, las secuencias básicas de RM (y especialmente la secuencia potenciada en T1 tras la administración de contraste intravenoso) siguen siendo las fundamentales para la planificación de los tratamientos, la valoración de la resección quirúrgica y el control evolutivo de la respuesta a los tratamientos.

Espectroscopía por resonancia magnética

La espectroscopía por RM es una técnica que permite analizar *in vivo* los principales metabolitos de un tejido. En este caso se obtiene una gráfica en la que la posición del pico indica a qué metabolito representa, y la altura y en especial el área del pico indican su concentración (fig. 5). Según a que molécula estén unidos los hidrógenos, presentarán un distinto desplazamiento químico y por tanto una posición concreta en el espectro, definida en partes por millón (ppm)²⁰. Hay secuencias de vóxel único (analizan un único volumen de tejido) y de vóxel múltiple (analizan múltiples vóxeles contiguos simultáneamente, obteniendo el espectro de cada vóxel y permitiendo generar mapas de concentración de metabolitos). El área del vóxel suele ser de 8 cm³ en secuencias de vóxel único (2 × 2 × 2 cm) y de 1 cm³ en secuencias multivóxel.

Existen distintos parámetros que influyen en el espectro. Uno fundamental es el tiempo de eco (TE): el tiempo que pasa en milisegundos desde que aplicamos el pulso de radiofrecuencia hasta que analizamos la señal. Con TE cortos (30 ms) detectaremos más metabolitos, pero con picos peor definidos, más solapados y con una línea de base más irregular. Por el contrario, con TE intermedio/largo (a partir de 135 ms) detectaremos menos picos (sólo los principales), pero mejor definidos, favoreciendo su análisis e interpretación.

En la valoración cerebral los picos fundamentales son:

- Colina (Cho): a 3,2 ppm, forma parte de los fosfolípidos de las membranas. Aumenta con la síntesis de membrana y la proliferación celular y disminuye con la respuesta al tratamiento. Es algo mayor en sustancia blanca que en sustancia gris, con valores similares a la creatina (Cr).
- Creatina (Cr): a 3,03 ppm (con otro pico adicional a 3,94), forma parte de la reserva energética celular y permanece constante en la mayoría de las situaciones, por lo que se utiliza como referencia, comparando el resto de picos con éste.
- N-acetil-aspartato (NAA): a 2,02 ppm. Es un marcador neuronal y su concentración baja siempre que hay destrucción o

desplazamiento de las neuronas. En condiciones normales es el pico dominante, aproximadamente dos veces el valor de la Cr. No está presente en tejidos sin neuronas, como pueden ser las metástasis o los meningiomas (aunque pueden presentar pequeños picos por «contaminación» de tejido sano adyacente). Aumenta con la respuesta al tratamiento.

- Lípidos libres (de 0,8 a 1,5 ppm) y lactato (a 1,32 ppm): no están presentes en condiciones normales y sólo aparecen con la destrucción celular y la isquemia, en general indicando una mayor agresividad.

La espectroscopía tiene la limitación de que incluso con técnicas avanzadas el vóxel estudiado no es menor de 1 cm³, presentando por tanto una escasa resolución espacial. Por último, es muy sensible al movimiento del paciente y a las heterogeneidades del campo magnético.

Punto clave: La espectroscopía permite identificar los principales metabolitos de un tejido, siendo de utilidad en muchos campos de la valoración de los tumores cerebrales. Sin embargo, su aplicación clínica se ve limitada por su baja resolución espacial, los largos tiempos de adquisición y la sensibilidad al movimiento y a las heterogeneidades del campo.

Resonancia magnética funcional

La RMf se utiliza para detectar zonas de activación cortical al realizar determinadas tareas. Para ello utiliza secuencias BOLD que emplean la hemoglobina desoxigenada venosa (deoxihemoglobina) como agente de contraste endógeno. La actividad neuronal causa un aumento local del consumo de oxígeno que provoca un marcado incremento del flujo cerebral por vasodilatación. Esta sobrecompensación conduce a una mayor fracción de oxigenación en la sangre venosa local con descenso de la deoxihemoglobina. Este proceso produce un ligero incremento en la señal BOLD permitiendo estudiar la actividad funcional cerebral de forma indirecta y no invasiva, que luego se fusiona con la imagen anatómica²¹ (fig. 6).

Para obtener imágenes con esta técnica se realizan distintas tareas denominadas «paradigmas» enfocadas a activar áreas cerebrales concretas, con un diseño en bloques que alterna tiempos de actividad y de reposo. En la práctica clínica los paradigmas más comúnmente usados son los motores y los del lenguaje. Las áreas de elocuencia motora, primaria y suplementaria, se estimulan por movimientos repetidos de partes relevantes del cuerpo intercalados con reposo. Estudios que comparan la RMf motora con la estimulación directa cortical en pacientes despiertos han encontrado una excelente correlación²². La activación de las áreas del lenguaje es más problemática, ya que intervienen una serie de procesos complicados que envuelven varias áreas del cerebro. La precisión en el mapeo de la RMf en las tareas del lenguaje es más pobre que en los estudios motores y generalmente se requiere la utilización de múltiples paradigmas.

La selección del paradigma o paradigmas apropiados en cada caso depende de la localización del tumor y de los déficits del paciente, ya que esta técnica suele requerir su cooperación.

Nuevas técnicas de resonancia magnética

– *Perfusión por resonancia magnética.* El objetivo de los estudios de perfusión por RM es determinar el grado de vascularización de un tumor, como indicador indirecto de la angiogénesis y en consecuencia del grado tumoral. Aunque existen múltiples técnicas disponibles, la que por el momento goza de mayor aplicación clínica en los tumores y está más contrastada es el «estudio dinámico del efecto de susceptibilidad del contraste con secuencias potenciadas en T2*», en la que nos centraremos²³.

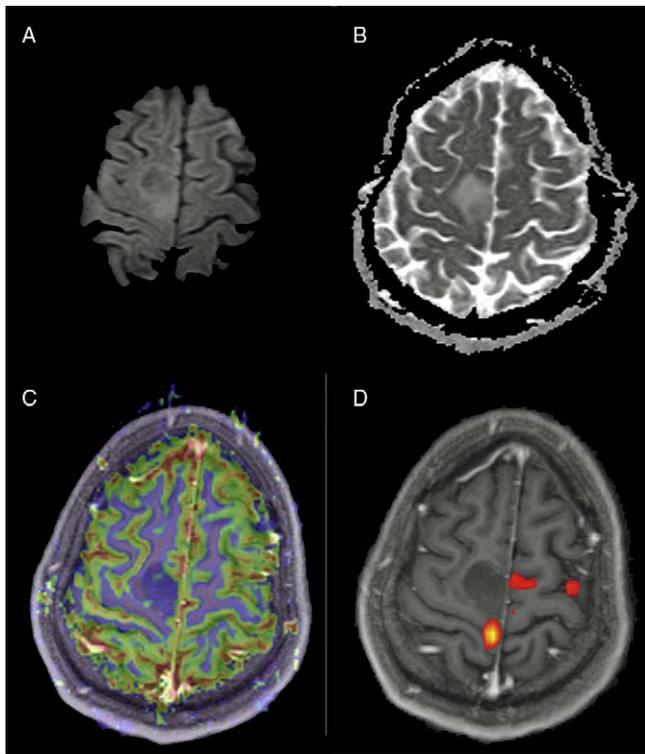


Figura 6. Mismo paciente que en la figura 3. A) La imagen potenciada en difusión b1.000 muestra una cierta hiperintensidad de señal en la lesión pero sin hipointensidad de señal en el mapa ADC, B) por lo que corresponde a artefacto y no a restricción real de la difusión del agua libre. No indica, por tanto, alta celularidad. C) En la imagen de perfusión rCBV los valores de vascularización son bajos, similares a la sustancia blanca sana contralateral. De manera previa a la cirugía se realizó RMf para mejor localización de la corteza motora primaria. D) Con paradigma motor para el pie izquierdo la zona de activación se localiza adyacente al borde posterior de la lesión.

Consiste en el análisis dinámico (con mediciones repetidas muy rápidas) del primer paso de un bolo de contraste por un tejido. Aunque el contraste aumenta la señal en secuencias potenciadas en T1 en determinadas situaciones, también disminuye la señal en secuencias potenciadas en T2*. De esta forma la llegada del contraste provocará un descenso de la señal de los tejidos proporcional a su componente de vasos. Una vez pasa el contraste se recupera la señal original de manera casi completa. El área de la curva de descenso de señal es proporcional al volumen de sangre cerebral (CBV por sus siglas en inglés) en ese tejido (fig. 6). Esta técnica no da valores absolutos, sino que los valores de la lesión deben compararse con los de la sustancia blanca sana, por lo que el valor obtenido es relativo (rCBV). En lesiones heterogéneas buscaremos el valor máximo de rCBV (rCBV_{máx}) asegurándonos de que no corresponde a un vaso o a sustancia gris, que muestran valores elevados de manera normal.

Para obtener la rapidez de adquisición necesaria se sacrifica resolución espacial. Por los valores elevados de vasos y sustancia gris su utilidad es menor en la valoración de lesiones pequeñas y corticales. También puede ser menos valorable donde la señal T2* está alterada por heterogeneidad del campo (hueso, sangre, metal...) o exista extravasación del contraste, existiendo métodos para corregir estos defectos²³.

Otra técnica de perfusión menos utilizada es la perfusión ASL (Arterial SpinLabeling), que no requiere contraste exógeno, sino que «marca» la sangre de las arterias carótidas y vertebrales mediante un pulso de radiofrecuencia y evalúa cómo llega esa sangre al cerebro, que actúa como contraste endógeno.

También existen secuencias dinámicas potenciadas en T1 que lo que evalúan es la rapidez de la extravasación del contraste, midiendo la permeabilidad de la barrera hematoencefálica como estimación de la presencia de capilares anómalos y del grado tumoral.

En resumen, el estudio de perfusión mediante RM es una técnica de fácil realización, robusta y contrastada que no supone un aumento importante en la duración del estudio y que permite obtener valores de CBV de manera no invasiva, de gran utilidad en la valoración de tumores. No obstante, la presencia de restos hemáticos, calcificación o material quirúrgico puede artefactar el estudio y hacerlo no valorable o incluso inducir a interpretaciones erróneas.

– *Difusión.* La difusión es una técnica de imagen funcional que se puede realizar en la mayoría de los equipos de RM actuales con relativa facilidad, con un tiempo corto de adquisición y sin la necesidad de administrar medios de contraste. Valora el movimiento aleatorio de las moléculas de agua libre debido a la agitación térmica (movimiento browniano), que ocurre principalmente en el espacio extracelular²⁴. Para ello se aplican unos gradientes al campo magnético. A mayor gradiente (mayor «factor b»), más potenciación en difusión. A partir de múltiples factores b (en cerebro habitualmente b0 y b1.000) se puede obtener un mapa cuantitativo de valores de difusión denominado *apparent diffusion coefficient (ADC)* (fig. 6).

En el caso de producirse una disminución del espacio extracelular, la difusión tisular del agua es menor, es decir, su movimiento está restringido. Esto ocurre típicamente en el infarto cerebral agudo, donde la muerte celular provoca edema citotóxico. Las células se expanden colapsando el espacio extracelular. Por el contrario, el edema vasogénico, habitual del resto de lesiones, se localiza en el espacio extracelular, expandiéndolo y facilitando la difusión del agua.

Sin embargo, la disminución del espacio extracelular ocurre también en otras situaciones. Así, la difusión es capaz de estimar la celularidad de un tejido (densidad celular) al producir ésta una disminución del espacio extracelular. Por otro lado, en cavidades de contenido espeso como el pus o los quistes epidermoides la difusión del agua libre también estará muy restringida, mientras que en la necrosis, los quistes aracnoideos o los ventrículos el agua difundirá libremente.

Hay que destacar que la alta intensidad de señal en difusión b1.000 se debe corresponder con hiposeñal en el mapa de ADC para indicar restricción a la difusión; si por el contrario es hiperintenso en ADC será un artefacto (fig. 6). Para evitar confusión hablaremos exclusivamente de restricción a la difusión en vez de hablar de intensidad de señal.

Punto clave: La difusión es una técnica rápida y robusta que permite estimar la celularidad de un tejido, con múltiples aplicaciones potenciales en la valoración de tumores que se van añadiendo a la práctica clínica habitual.

– *Tensor de difusión y tractografía.* Hasta ahora, y con la secuencia de difusión convencional, valoramos exclusivamente si el agua libre se puede mover más o menos. Sin embargo, aplicando los gradientes en distintas direcciones podemos detectar si se mueve más fácilmente en una dirección que en otra. A esta difusión asimétrica, facilitada en una dirección concreta, se le denomina anisotropía. Así, en la sustancia blanca la difusión de las moléculas de agua libre no es la misma en todas las direcciones, ya que la difusión está facilitada siguiendo la orientación de los axones. En este contexto, la difusión de las moléculas de agua en un volumen no formará una esfera, sino una elipse. Matemáticamente, las elipses se representan por un tensor. Para cuantificar los valores vectoriales del tensor utilizamos la difusibilidad media como medida de difusión isotrópica (es decir, si globalmente se mueven las moléculas mucho o poco) y la fracción de anisotropía (FA) como medida de difusión anisotrópica.

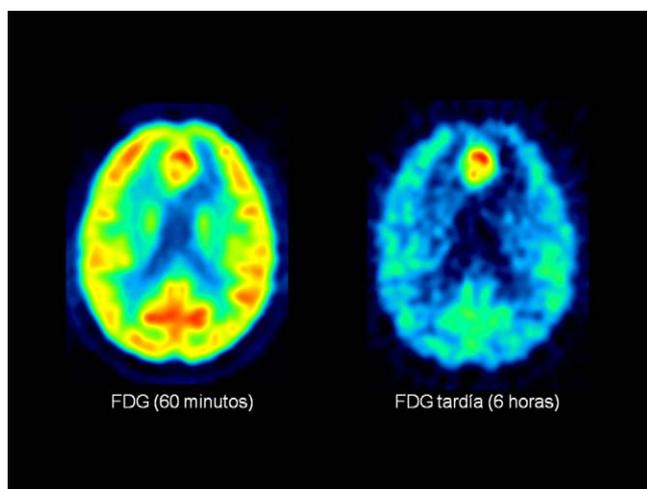


Figura 7. Estudio PET con ^{18}F FDG de un paciente con sospecha de recidiva de una metástasis frontal. En el estudio realizado en fase precoz o estándar a los 60 min: A) resulta compleja la diferenciación entre la lesión tumoral y la corteza. Sin embargo, en la fase tardía (B) la captación en la lesión es muy superior a la de la corteza, debido a la metabolización inversa de la FDG-6fosfato y su salida de la célula.

pica (es decir, si se mueven más fácilmente en una dirección que en otra). La dirección del vector se codifica con un color. Existe un acuerdo por el que las fibras que llevan la dirección del eje X (transverso, derecha-izquierda) son coloreadas en rojo; aquellas fibras cuya dirección es la del eje Y (anterior-posterior) se colorean en verde y las del eje Z (cráneo-caudal) en color azul²¹.

Con la secuencia de tensor de difusión (TD o DTI por sus siglas en inglés), obtenemos por tanto:

- Imágenes de difusión, tanto globales como para cada dirección del gradiente, y el mapa ADC.
- Imágenes de FA.
- Imágenes de FA coloreadas según la orientación de las fibras.

A partir de las imágenes de tensor de difusión podemos seleccionar haces de sustancia blanca y mediante un modelo matemático, estudiarlos de forma aislada en una reconstrucción tridimensional (3D) denominada tractografía. (fig. 7-C).

Aplicaciones clínicas

Diagnóstico y caracterización tumoral

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 irá 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 sí mismo implica un valor pronóstico. 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.

Secuencias convencionales de resonancia magnética

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 localizarán 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 (fig. 3). 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 (fig. 4).

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 habituales²⁵.

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%²⁶.

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.

Punto clave: Las metástasis son lesiones expansivas no infiltrantes y por lo tanto la alteración de señal peritumoral corresponde

exclusivamente a edema vasogénico. En los tumores gliales de alto grado la zona peritumoral corresponde a edema e infiltración tumoral.

PET y SPECT

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%)²⁷ (fig. 7).

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%²⁸. Los resultados obtenidos con otros radiofármacos aminoácidos marcados con ¹⁸F 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 tumorales²⁹.

En el caso del ²⁰¹Tl también se emplean índices semicuantitativos T/N. Tanto la sensibilidad como la especificidad de los estudios con SPECT con ²⁰¹Tl depende de la aplicación de un valor de corte del T/N (1,5; 2,5 o 3,5). Cuanto más alto sea este valor, se reducirá el número de falsos positivos³⁰. El índice T/N se usa de forma rutinaria para complementar la evaluación cualitativa de las imágenes. Su principal utilidad radica en estimar la agresividad de una lesión cuando el SPECT es positivo, pero no para establecer un diagnóstico inicial. La precisión diagnóstica utilizando un índice de 1,25 con una sensibilidad del 90% y una especificidad del 80%, aunque debe considerarse siempre como una información complementaria al análisis visual³¹.

Punto clave: 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.

Espectroscopía por resonancia magnética

Los espectros de las metástasis y los gliomas de alto grado son similares en la zona de realce^{21,25} pero diferentes en la zona peritumoral. Así Law et al³² obtienen diferencias estadísticamente significativas en el índice Cho/Cr de la zona peritumoral, que está aumentado en gliomas de alto grado y es normal o está disminuido en las metástasis (respecto de sustancia blanca sana) (fig. 5). En el linfoma el patrón de espectroscopía 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 espectroscopía 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 tumores³³. 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.

Nuevas técnicas de resonancia magnética

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 sí han encontrado diferencias notables^{26,34}. 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 (0,39 vs 1,31 en el estudio de Law et al)²⁶ (fig. 8).

Por otro lado, las lesiones inflamatorias-infecciosas mostrarán realce por la alteración de la BHE pero con valores de perfusión normales o disminuidos, dada la ausencia de neoangiogénesis^{33,35}. En una situación intermedia, el linfoma cerebral primario mostrará 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 epidérmicos, 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 libre³³. No obstante, abscesos por gérmenes no piógenos como toxoplasma, hongos o tuberculosis no mostrarán restricción a la difusión del agua libre³⁷. 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.

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

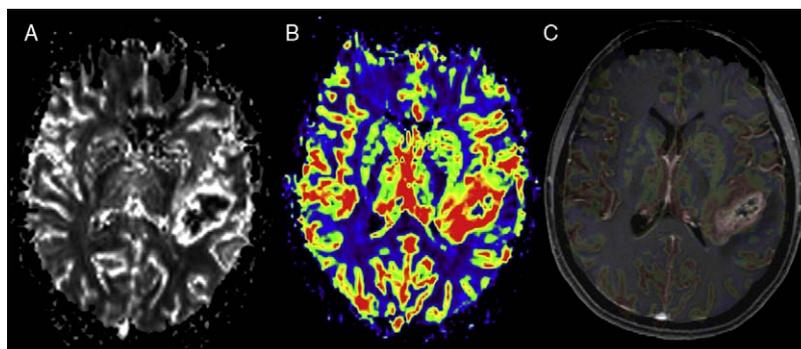


Figura 8. Mismo paciente que en las figuras 2 y 4. A) Estudio de perfusión por RM mostrando el mapa rCBV; B) el mapa rCBV coloreado (valores mayores en rojo y amarillo y menores en verde y azul) y C) el mapa coloreado fusionado sobre la imagen anatómica potenciada en T1 tras contraste. La lesión muestra valores de vascularización muy aumentados (descartando patología no neoplásica como inflamatoria-infecciosa) y que se extienden más allá del borde de captación de contraste (indicando infiltración, hallazgo concluyente de tumoración cerebral primaria de alto grado, tipo glioblastoma multiforme y confirmado en la cirugía).

tras contraste un indicador de agresividad, pero con limitaciones y solapamientos³⁸. 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.

PET y SPECT

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 grado³⁹. 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 (fig. 9). 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

(fig. 9). Otros radiofármacos aminoácidos, como la FDOPA y la FET, así como la captación de nucleósidos (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^{41,42}.

Para valores de T/N de 1,5 en los estudios SPECT con ²⁰¹Tl se ha demostrado una precisión diagnóstica del 89% diferenciando entre lesiones de bajo y alto grado¹⁷.

Punto clave: La captación de FDG refleja una estrecha relación con el grado histológico de los gliomas. Sin embargo, esta diferenciación resulta más compleja con los radiofármacos aminoácidos debido a que tanto los tumores de alto como de bajo grado muestran una elevada captación.

Espectroscopía por resonancia magnética

En tumores primarios cerebrales el estudio de espectroscopía 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 vóxel incluimos tumor y necrosis ésta puede enmascarar el aumento de Cho tumoral.

Un estudio de 176 pacientes con lesiones intracraneales mostró que la espectroscopía 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%⁴³.

Nuevas técnicas de resonancia magnética

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. Law et al obtienen mejoras significativas al añadir los estudios de perfusión y espectroscopía a las secuencias habituales y consideran el valor rCBV_{máx} del tumor como el mejor parámetro aislado de los analizados para la predicción del grado tumoral²⁶. Un metaanálisis reciente otorga al estudio de perfusión por RM una sensibilidad del 95% con una especificidad

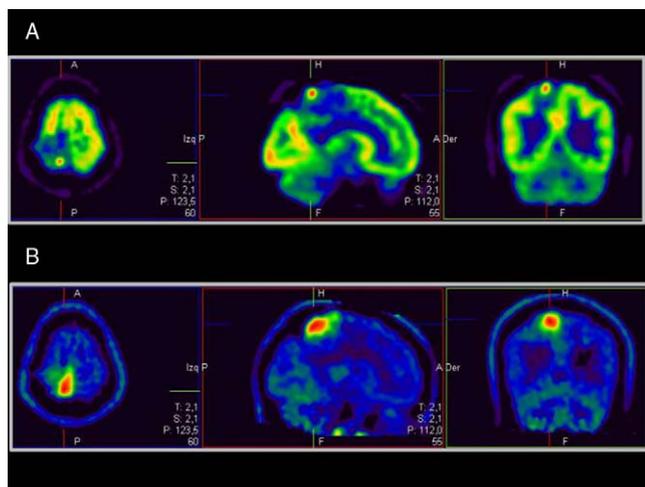


Figura 9. Cortes axiales de PET con ¹⁸F-DG (A) y ¹¹C-metionina (B) de un paciente con un glioma heterogéneo con un área anaplásica nodular central. Nótese cómo la zona de máxima captación coincide en ambos estudios (anaplásica), mientras que las áreas de bajo grado y áreas de transformación que se extienden más allá del foco observado con ¹⁸F-DG sólo se aprecian con ¹¹C-metionina.

del 80% en la diferenciación de bajo grado (grado II) respecto de alto grado (grados III y IV) en gliomas⁴⁴. En los tumores oligodendrogiales 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 cerebral 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^{46,47}.

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^{35,36}.

Punto clave: Múltiples estudios consideran la perfusión por RM como la técnica aislada de RM que mejor se correlaciona con el grado tumoral en gliomas y que mejor discrimina entre recidiva y cambios secundarios a los tratamientos.

Valor pronóstico de la neuroimagen PET y perfusión por resonancia magnética

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 año⁴⁹, 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 PET⁵⁰.

Guía de la toma de biopsia

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 biopsia¹⁴.

Para la guía de biopsias hacia la zona de mayor grado en tumores primarios cerebrales resultan de especial utilidad las técnicas de espectroscopía multivóxel 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 limitación⁵¹. 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 biopsia⁵².

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 grado³. 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 mostradas en las secuencias T1 o hiperintensidad en T2 de RM¹². 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.

Dirección de la resección quirúrgica

- **PET.** 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-Gd y 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)⁵³. 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 (fig. 10). Tal vez el hecho más relevante mostrado corresponde a un estudio sobre 66 pacientes en los que la supervivencia

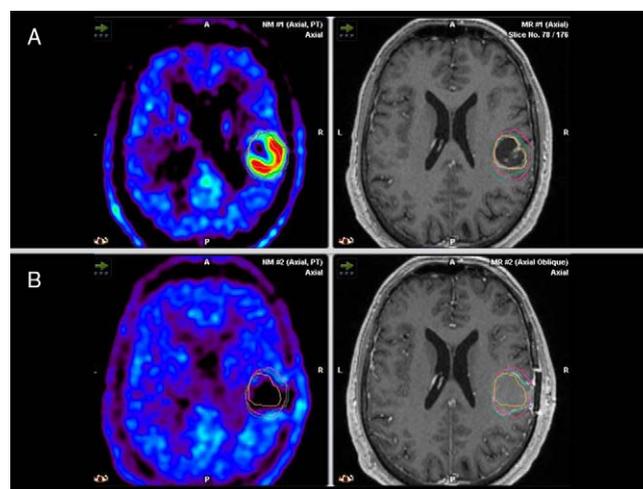


Figura 10. Imágenes integradas en el neuronavegador quirúrgico de PET con ¹¹C-metionina (izquierda) y RM T1 tras gadolinio (derecha) de un paciente con glioblastoma multiforme previas a la cirugía (A) y tras la intervención (B). Obsérvese cómo la extensión de la captación tumoral con ¹¹C-metionina es superior a la de la RM (A), y la comprobación de una resección completa en ambas modalidades de imagen (B).

de aquéllos con resección de todas las áreas captantes en PET con MET fue significativamente superior a los que no, mientras que una resección total de las áreas RM-Gd positivas no se correlacionó con una supervivencia significativamente superior¹³.

- **Nuevas técnicas de resonancia magnética: tensor de difusión-tractografía.** La lesión durante la cirugía de un tracto elocuente de sustancia blanca (por ejemplo el tracto córtico-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 intraoperatoria⁵⁴.

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 (fig. 11). Éste 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 cerebral).
- **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 intraoperatorio⁵⁵.

- **Resonancia magnética funcional BOLD.** La RMf resulta especialmente importante en el mapeo preoperatorio de tumores

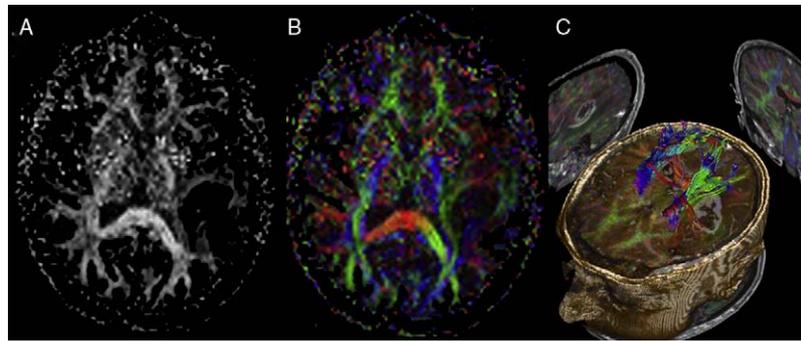


Figura 11. Mismo paciente que en figuras 2, 4 y 5. Estudio de tensor de difusión. A) Mapa de fracción de anisotropía (FA) que muestra zonas de destrucción axonal (marcadamente hipointensas) en la lesión y zonas de desplazamiento e infiltración en los bordes (ligera disminución de la señal). B) Imagen de FA coloreada donde el color indica la dirección del tracto de sustancia blanca y el brillo del mismo el valor de FA. En este caso el haz corticoespinal está desplazado hacia anterior y medial pero sin alteración de la FA. C) Imagen de tractografía de ambos haces corticoespinales fusionada con la secuencia axial potenciada en T1 tras contraste intravenoso. Permite visualizar mejor su localización de cara a la planificación quirúrgica.

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 (fig. 6). Un margen tumoral menor de 5 mm respecto del córtex motor, por ejemplo, se asocia con una alta incidencia de déficit neurológico⁵⁶.

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. Basándonos en este nuevo concepto de organización cerebral dinámica, en lugar del modelo fijo, definimos 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 anatomofuncional del cerebro humano tiene flexibilidad²². 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 malignizarse⁵⁷.

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 intraoperatoria⁵⁴.

Para evitar generar déficits en la cirugía es esencial no sólo localizar las áreas de elocuencia cercanas al tumor, sino también determinar el curso e integridad de los tractos de sustancia blanca correspondientes 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 córtico-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 involucrados⁵⁸. La tasa de complicaciones posquirúrgicas disminuye si se utilizan ambas técnicas para la planificación prequirúrgica y la distancia de seguridad con el área de elocuencia puede disminuirse.

Punto clave: *El tensor de difusión (con la tractografía) y las secuencias de RMf son complementarias en la planificación del tratamiento quirúrgico, ya que permiten identificar la corteza elocuente y las aferencias de dicha corteza, minimizando el riesgo de provocar nuevos déficits con la cirugía.*

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 volume* [GTV]), el volumen del blanco clínico (*clinical target volume* [CTV] = GTV + 2 cm) 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 (fig. 12). 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 MET⁵⁹. Por tanto, la integración de la

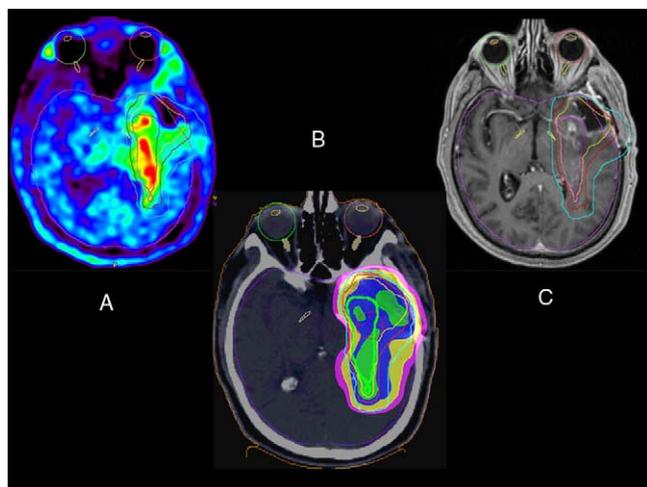


Figura 12. Estudio de planificación de radioterapia en un paciente intervenido de glioblastoma multiforme. En la imagen PET con ^{11}C -metionina (A) se aprecia la extensión temporal medial de la tumoración. Sin embargo, en la RM T1 no se aprecia un realce de contraste bien delimitado (C). En la imagen de TC realizada durante el estudio PET/TC (B) se muestran los diferentes isocontornos que incluyen el volumen macroscópico así como las áreas de seguridad clínica con un área de intensificación (boost) sobre el área PET.

PET-MET en la delimitación del volumen tumoral permite también preservar la inclusión del tejido normal en el campo de altas dosis de irradiación. 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 + 2 cm + 0,5 cm, y una superimpresión con una dosis de 20 Gy sobre un PTV₂ definido como GTV sobre MET fusionada en RM/TC + 3 mm. Y el segundo, para el caso de reirradiación de recidivas donde el PTV correspondería al GTV sobre MET fusionada en RM/TC + 3 mm. 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 espectroscopía 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 sólo la zona de alteración de barrera⁶¹.

Para tumores inoperables, el tensor de difusión-tractografía puede ser de ayuda en la planificación de los tratamientos radioterápicos. Krishnan et al⁶² mostraron progresión del tumor por los tractos de sustancia blanca previamente infiltrados. Confirmar estos hallazgos de forma prospectiva puede llevar a una modificación significativa en los planes de radioterapia en el futuro.

Punto clave: La captación PET, sobre todo con radiofármacos aminoácidos, corresponde tanto a tumor sólido como a áreas de infiltración tumoral, por lo que no coincide totalmente con la extensión del realce

de contraste paramagnético demostrado en las secuencias T1 o hiperintensidad en T2 de RM. Esta información resulta de gran utilidad para la planificación terapéutica.

Evaluación de la respuesta terapéutica, recidiva y efectos posterapéuticos

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. 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 evolucionarán a focos de realce (que pueden ser confundidos con recidiva) y finalmente a cavidades glióticas⁶³.

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)⁶⁴. También los estudios realizados con FET reflejan valores de sensibilidad y especificidad similares a la FDOPA⁶⁵. En cualquier caso, son necesarios más estudios con estos radiofármacos (FDOPA, FET) en los que se incluyan poblaciones con menor probabilidad tumoral pretest para demostrar su capacidad discriminante real con los cambios postratamiento. Por otra parte, existen varios trabajos que demuestran el valor de la MET en la evaluación de la eficacia terapéutica. Estudios PET con MET realizados a los 2-8 días o transcurridos 6 semanas de la cirugía no muestran cambios inflamatorios significativos intraaxiales (fig. 10). Más aún, los hallazgos de la MET pueden condicionar un cambio del criterio de actuación terapéutica (reintervención o actitud conservadora) con buenos resultados.

La PET con ^{18}F FDG no parece ser claramente superior a la SPECT con ^{201}Tl para el diagnóstico clínico de la recidiva de los tumores gliales. En el estudio del grupo del Hospital Virgen de las Nieves de Granada, la especificidad y el valor predictivo positivo de la PET con ^{18}F FDG fueron superiores a la del ^{201}Tl . Sin embargo, la sensibilidad y el valor predictivo negativo del ^{201}Tl fue superior. Teniendo en cuenta estos hallazgos, parece que la PET con ^{18}F FDG es mejor si se pretende confirmar recidiva tumoral y la SPECT con ^{201}Tl sería preferible para descartar una sospecha de recidiva, sobre todo en gliomas de bajo grado⁶⁶ (fig. 13).

Diagnóstico diferencial entre recidiva y radionecrosis

A pesar del desarrollo de las diferentes modalidades de neuroimagen, hoy en día la diferenciación de la recidiva tumoral tras radioterapia y la radionecrosis siguen siendo todo un reto. Este diagnóstico diferencial es a menudo difícil con las técnicas convencionales como la RM, ya que en ambas entidades se produce

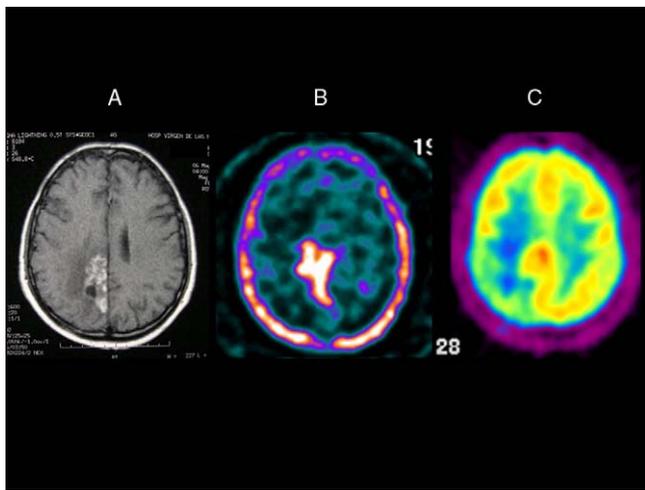


Figura 13. Paciente con antecedentes de tumoración de bajo grado tratada con radioterapia. El estudio RM fue informado como radionecrosis (A); sin embargo, el estudio SPECT con ^{201}Tl altamente positivo (B) y una PET con ^{18}F FDG con un aumento de la actividad en la región cingular posterior derecha (C). En este caso se demostró que el tumor había evolucionado a un alto grado de malignidad. Figura cortesía de los Dres. Manuel Gómez Río y Antonio Rodríguez Fernández del Hospital Virgen de las Nieves (Granada).

realce tras contraste. Clásicamente se ha denominado radionecrosis a cambios isquémicos crónicos secundarios a la radioterapia que aparecen meses o incluso años tras el tratamiento, con realce tras contraste similar al de una recidiva de un tumor de alto grado. Más recientemente y derivados de los nuevos tratamientos, se han acuñado los términos pseudoprogresión y pseudorrespuesta^{67,68}. La pseudoprogresión consiste en fenómenos similares a la radionecrosis pero que ocurren precozmente tras los tratamientos (1 a 3 meses), en general al asociar radioterapia y temozolamida, y muy especialmente en gliomas malignos que presentan metilación del gen MGMT. Por el contrario, la pseudorrespuesta hace referencia a la aparente desaparición del tumor de alto grado al aplicar tratamientos antiangiogénicos, ya que al desaparecer los vasos patológicos no existe extravasación del contraste. Sin embargo, el tumor persiste y reaparece precozmente.

Los estudios iniciales mediante PET con FDG mostraron una gran precisión diagnóstica en el diagnóstico diferencial de la recidiva y la radionecrosis (fig. 14). Sin embargo, estudios más recientes han puesto de manifiesto las limitaciones de la FDG para este propósito. En la evaluación debe tenerse en cuenta, además de la actividad relativa de la lesión respecto del tejido cerebral no tratado, la referencia de la imagen de RM para correlacionar. Tras el correregistro con la RM la sensibilidad de la FDG para metástasis y primarios cerebrales aumenta hasta un 82%, con una precisión diagnóstica del 86,8% (VPP: 96%; VP: 77-44%)⁶⁹. Aunque no está establecido qué tiempo debe transcurrir para que el efecto de la RT influya en el resultado de la PET con FDG, se aconseja diferir el estudio al menos 6 semanas desde la finalización del tratamiento.

Los radiofármacos aminoácidos han demostrado ser más sensibles que la FDG para la demostración de tumor y, a diferencia de la FDG, presentan una menor captación en células inflamatorias (fig. 15). A partir de los datos publicados en la literatura se ha calculado que la MET alcanza un VPP del 81% y VP del 100% para una probabilidad pretest del 57% de presencia de recidiva. Recientemente se ha mostrado una sensibilidad de la MET del 82% con una especificidad del 75%⁷⁰. En general, destacan dos aspectos: la menor especificidad respecto de otros estudios con FDG y resultados inferiores en tumores primarios cerebrales. Como ya se ha comentado, la combinación de la especificidad de la FDG con la sensibilidad y

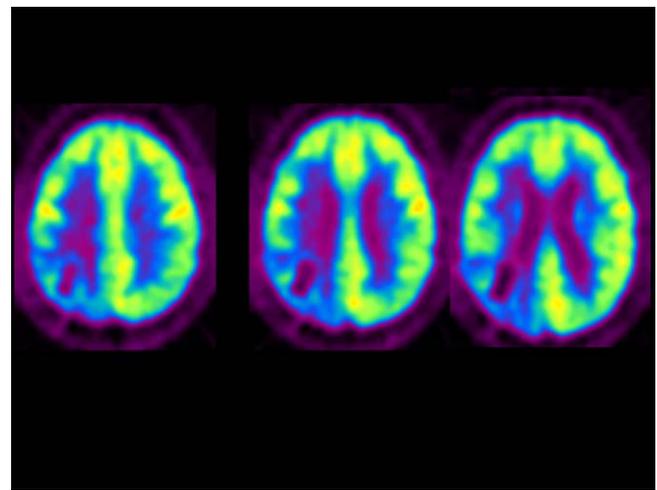


Figura 14. Estudio PET con ^{18}F FDG de un paciente con antecedentes de glioblastoma multiforme intervenido y que finalizó el tratamiento con radioterapia 5 meses antes. Los estudios convencionales planteaban el diagnóstico diferencial entre recidiva y radionecrosis. Se aprecia una lesión parietal derecha con un área de ausencia de metabolismo (necrosis) con una leve actividad perilesional, muy inferior a la actividad cortical próxima y contralateral compatible con radionecrosis que se confirmó en la evolución en el seguimiento evolutivo.

menor variabilidad interobservador de la MET derivan en un diagnóstico diferencial más preciso⁷¹. El empleo de otros radiofármacos aminoácidos como la FDOPA y la FET es realmente prometedor en este sentido, ya que los cambios posradioterapia y la radionecrosis muestran valores de captación muy bajos²⁹.

El uso más extendido de la SPECT con ^{201}Tl ha sido diferenciar entre recidiva tumoral y radionecrosis (fig. 13). Los índices T/N elevados en pacientes previamente radiados y con antecedente de gliomas malignos son sugestivos de recidiva. No obstante, los datos publicados ponen de manifiesto la reducida calidad de imagen y la heterogeneidad de las series estudiadas³⁰. Asimismo, en gliomas de bajo grado, tratados o no, pueden encontrarse falsos negativos, dado que pueden no mostrar captación significativa. A lo que se

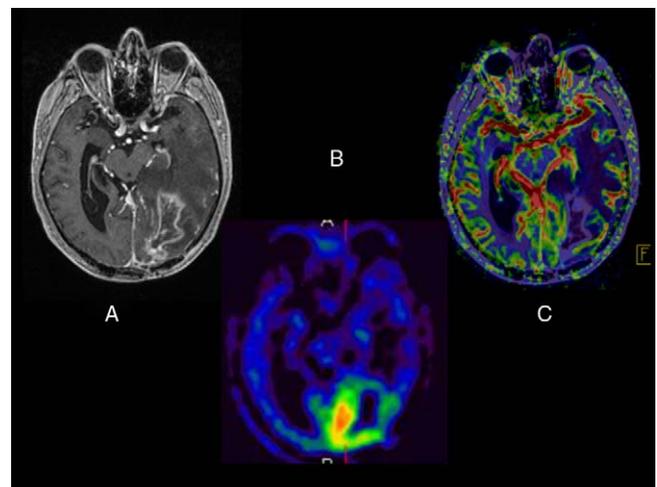


Figura 15. Paciente intervenido de glioblastoma multiforme tratado posteriormente con radioterapia y temodal. Estudios consecutivos de RM presentaron dudas sobre el origen tumoral de las áreas de realce de contraste (A), por lo que se realiza un estudio PET con ^{11}C -metionina (B) que muestra una elevación de la captación patológica compatible con recidiva. El estudio de perfusión por RM (C) muestra un aumento del rCBV sobre el área hipercaptante de ^{11}C -metionina, similar a la de la corteza calcarina sana occipital derecha.

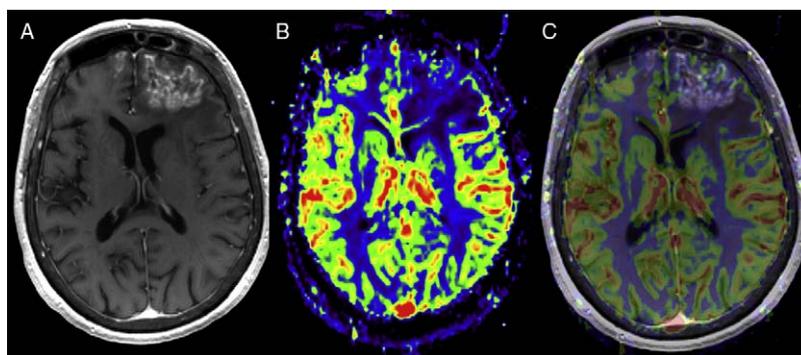


Figura 16. Paciente de 53 años tratado hace 11 meses con radioterapia y quimioterapia por un carcinoma de seno paranasal, que debuta con cambios en la personalidad. A) Extensa zona de captación irregular de contraste en el lóbulo frontal izquierdo, afectando en menor medida al lóbulo frontal derecho, con edema periférico y efectos de masa. Podría corresponder principalmente a extensión tumoral directa, afectación metastásica, tumoración glial primaria de alto grado o cambios por los tratamientos recibidos (radionecrosis). La presencia de valores muy bajos de vascularización en la imagen de perfusión rCBV (B y C) indica radionecrosis. El paciente evolucionó favorablemente con tratamiento corticoideo.

une la dificultad diagnóstica de discernir entre áreas con captación fisiológica como la hipófisis, el diencéfalo en pacientes jóvenes y áreas venosas que incluyen los senos cavernoso y longitudinal, los ventrículos laterales y la fosa posterior³¹. Sin embargo, recientemente se ha evaluado la respuesta al tratamiento quimioterápico en gliomas, demostrando ser superior detectando los cambios a la TC o la RM. En pacientes en tratamiento identificó en estadios precoces una mejor o peor respuesta a la quimioterapia⁷².

Punto clave: *El diagnóstico diferencial de la radionecrosis mediante neuroimagen es complejo. El uso combinado de PET (FDG o radiofármacos aminoácidos) o SPECT con ²⁰¹Tl corregistrados con la imagen de RM ofrece los mejores resultados.*

Los cambios en la espectroscopía preceden a los cambios en las secuencias convencionales de RM. En la recidiva el patrón será similar al del tumor previo, con aumento de la colina y del lactato, mientras que en la necrosis no hay aumento de la colina y sí un pico ancho de 0 a 2 ppm⁷³. No obstante hay autores que consideran que en el margen de un tratamiento de radiocirugía se desarrolla una reacción inflamatoria que provoca un aumento de la colina, pudiendo inducir interpretaciones erróneas. La valoración también se verá dificultada en zonas mixtas de recidiva y necrosis. Los estudios de perfusión por RM pueden mejorar estos resultados (fig. 16).

También se puede utilizar la difusión como marcador de la eficacia del tratamiento quimioterápico y radioterápico dado que la necrosis celular y el daño de la membrana ocasionan un aumento del espacio extracelular que conduce a un incremento de los valores de ADC. Así, por ejemplo, en una serie mixta de tumores cerebrales tratados con radioterapia estereotáctica, valores tempranos de ADC (2-4 semanas tras el tratamiento) no fueron significativamente diferentes en los que respondieron y los que no respondieron al tratamiento. Sin embargo, los valores tardíos de ADC (8-9 semanas tras el tratamiento) fueron significativamente más altos en los que sí respondieron⁷⁴. También, los cambios en los valores de difusión del tumor pueden ser utilizados para predecir precozmente la respuesta del tumor a la quimioterapia y a la radioterapia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Louis D, Ohgaki H, Wiestler O, Cavenee W, Burger P, Jouvet A, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol.* 2007;114:97-109.
- Kelly PJ. Computed tomography and histologic limits in glial neoplasms: tumor types and selection for volumetric resection. *Surg Neurol.* 1993;39:458-65.
- Sanai N, Berger MS. Glioma extent of resection and its impact on patient outcome. *Neurosurgery.* 2008;62:753-64, discussion 264-266.
- Stummer W, Pichlmeier U, Meinert T, Wiestler OD, Zanella F, Reulen HJ, et al. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol.* 2006;7:392-401.
- Diez-Valle R, Tejada S, Idoate Gastearena MA, de Eulate R, Echvarri P, Mendiroz J. Surgery guided by 5-aminolevulinic fluorescence in glioblastoma: volumetric analysis of extent of resection in single-center experience. *J Neurooncol.* 2010 (in press).
- Stummer W, Reulen HJ, Meinert T, Pichlmeier U, Schumacher W, Tonn JC, et al. Extent of resection and survival in glioblastoma multiforme: identification of and adjustment for bias. *Neurosurgery.* 2008;62:564-76, discussion 564-76.
- Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med.* 2005;352:987-96.
- Tovi M, Hartman M, Lilja A, Ericsson A. MR imaging in cerebral gliomas. Tissue component analysis in correlation with histopathology of whole-brain specimens. *Acta Radiol.* 1994;35:495-505.
- McKnight T, von dem Bussche MH, Vigneron D, Lu Y, Berger M, McDermott M, et al. Histopathological validation of a three-dimensional magnetic resonance spectroscopy index as a predictor of tumor presence. *J Neurosurg.* 2002;97:794-802.
- Ganslandt O, Stadlbauer A, Fahlbusch R, Kamada K, Buslei R, Blumcke I, et al. Proton magnetic resonance spectroscopic imaging integrated into image-guided surgery: correlation to standard magnetic resonance imaging and tumor cell density. *Neurosurgery.* 2005;56(2 Supl):291-8.
- Miwa K, Shinoda J, Yano H, Okumura A, Iwama T, Nakashima T, et al. Discrepancy between lesion distributions on methionine PET and MR images in patients with glioblastoma multiforme: insight from a PET and MR fusion image study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004;75:1457-62.
- Kracht LW, Miletic H, Busch S, Jacobs AH, Voges J, Hoelvels M, et al. Delineation of brain tumor extent with [¹¹C]-methionine positron emission tomography: local comparison with stereotactic histopathology. *Clin Cancer Res.* 2004;10:7163-70.
- Pirotte BJ, Levivier M, Goldman S, Massager N, Wikler D, Dewitte O, et al. Positron emission tomography-guided volumetric resection of supratentorial high-grade gliomas: a survival analysis in 66 consecutive patients. *Neurosurgery.* 2009;64:471-81, discussion 481.
- Pirotte B, Goldman S, Massager N, David P, Wikler D, Lipszyc M, et al. Combined use of ¹⁸F-fluorodeoxyglucose and ¹¹C-methionine in 45 positron emission tomography-guided stereotactic brain biopsies. *J Neurosurg.* 2004;101:476-83.
- Wong TZ, Turkington TG, Hawk TC, Coleman RE. PET and brain tumor image fusion. *Cancer J.* 2004;10:234-42.
- Arbizu J, Garrastachu P, Dominguez I, et al. PET en tumores del SNC. En: Soriano A, Martín-Comín J, García Vicente AM, editors. *Medicina Nuclear en la práctica clínica.* Madrid: Aula Médica; 2008. p. 695-705.
- Bernard F, Romsa J, Hustinx R. Imaging gliomas with positron emission tomography and single-photon emission computed tomography. *Sem Nucl Med.* 2003;33:148-62.

18. Kim HS, Jahng GH, Ryu CW, Kim SY. Added value and diagnostic performance of intratumoral susceptibility signals in the differential diagnosis of solitary enhancing brain lesions: preliminary study. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2009;30:1574-9.
19. Li C, Ai B, Li Y, Qi H, Wu L. Susceptibility-weighted imaging in grading brain astrocytomas. *Eur J Radiol.* 2010;75:e81-5.
20. Horsk A, Barker PB. Imaging of brain tumors: MR spectroscopy and metabolic imaging. *Neuroimaging Clin N Am.* 2010;20:293-310.
21. Gupta A, Shah A, Young RJ, Holodny AI. Imaging of brain tumors: functional magnetic resonance imaging and diffusion tensor imaging. *Neuroimaging Clin N Am.* 2010;20:379-400.
22. Fandino J, Kollias SS, Wieser HG, Valavanis A, Yonekawa Y. Intraoperative validation of functional magnetic resonance imaging and cortical reorganization patterns in patients with brain tumors involving the primary motor cortex. *J Neurosurg.* 1999;91:238-50.
23. Thompson G, Mills SJ, Stivaros SM, Jackson A. Imaging of brain tumors: perfusion/permeability. *Neuroimaging Clin N Am.* 2010;20:337-53.
24. Latour LL, Svoboda K, Mitra PP, Sotak CH. Time-dependent diffusion of water in a biological model system. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1994;91:1229-33.
25. Omuro AM, Leite CC, Mokhtari K, Delattre JY. Pitfalls in the diagnosis of brain tumours. *Lancet Neurol.* 2006;5:937-48.
26. Law M, Yang S, Wang H, Babb JS, Johnson G, Cha S, et al. Glioma grading: sensitivity, specificity, and predictive values of perfusion MR imaging and proton MR spectroscopic imaging compared with conventional MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2003;24:1989-98.
27. Delbeke D, Meyerowitz C, Lapidus RL, Maciunas RJ, Jennings MT, Moots PL, et al. Optimal cutoff levels of F-18 fluorodeoxyglucose uptake in the differentiation of low-grade from high-grade brain tumors with PET. *Radiology.* 1995;195:47-52.
28. Singhal T, Narayanan TK, Jain V, Mukherjee J, Mantil J. ¹¹C-L-methionine positron emission tomography in the clinical management of cerebral gliomas. *Mol Imaging Biol.* 2008;10:1-18.
29. Stöber B, Tanase U, Herz M, Seidl C, Schwaiger M, Senekowitsch-Schmidtke R. Differentiation of tumour and inflammation: characterisation of [methyl-³H]methionine (MET) and O-(2-[¹⁸F] fluoroethyl)-L-tyrosine (FET) uptake in human tumour and inflammatory cells. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2006;33:932-9.
30. Vosa MJ, Tony BN, Hoekstrab OS, Postmaa TJ, Heimansa JJ, Hooft L. Systematic review of the diagnostic accuracy of ²⁰¹Tl single photon emission computed tomography in the detection of recurrent glioma. *Nucl Med Commun.* 2007;28:431-9.
31. Gómez-Río M, Martínez del Valle Torres D, Rodríguez-Fernández A, Llamas-Elvira JM, Ortega Lozano S, Ramos Font C, et al. ²⁰¹Tl-SPECT in low-grade gliomas: diagnostic accuracy in differential diagnosis between tumour recurrence and radionecrosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2004;31:1237-43.
32. Law M, Cha S, Knopp EA, Johnson G, Arnett J, Litt AW. High-grade gliomas and solitary metastases: differentiation by using perfusion and proton spectroscopic MR imaging. *Radiology.* 2002;222:715-21.
33. Chiang IC, Hsieh TJ, Chiu ML, Liu GC, Kuo YT, Lin WC. Distinction between pyogenic brain abscess and necrotic brain tumour using 3-tesla MR spectroscopy, diffusion and perfusion imaging. *Br J Radiol.* 2009;82:813-20.
34. Chiang IC, Kuo Y, Lu C, Yeung K, Lin W, Sheu FO, et al. Distinction between high-grade gliomas and solitary metastases using peritumoral 3-T magnetic resonance spectroscopy, diffusion, and perfusion imagings. *Neuroradiology.* 2004;46:619-27.
35. Holmes TM, Petrella JR, Provenzale JM. Distinction between cerebral abscesses and high-grade neoplasms by dynamic susceptibility contrast perfusion MRI. *AJR Am J Roentgenol.* 2004;183:1247-52.
36. Ernst TM, Chang L, Witt MD, Aronow HA, Cornford ME, Walot I, et al. Cerebral toxoplasmosis and lymphoma in AIDS: perfusion MR imaging experience in 13 patients. *Radiology.* 1998;208:663-9.
37. Maschke M, Kastrop O, Forsting M, Diener H. Update on neuroimaging in infectious central nervous system disease. *Curr Opin Neurol.* 2004;17:475-80.
38. Asari S, Makabe T, Katayama S, Itoh T, Tsuchida S, Ohmoto T. Assessment of the pathological grade of astrocytic gliomas using an MRI score. *Neuroradiology.* 1994;36:308-10.
39. Padma MV, Said S, Jacobs M, Hwang DR, Dunigan K, Satter M, et al. Prediction of pathology and survival by FDG PET in gliomas. *J Neurooncol.* 2003;64:227-37.
40. Nariai T, Tanaka Y, Wakimoto H, Aoyagi M, Tamaki M, Ishiwata K, et al. Usefulness of L-[methyl-¹¹C] methionine-positron emission tomography as a biological monitoring tool in the treatment of glioma. *J Neurosurg.* 2005;103:498-507.
41. Ledezma CJ, Chen W, Sai V, Freitas B, Cloughesy T, Czernin J, et al. ¹⁸F-FDOPA PET/MRI fusion in patients with primary/recurrent gliomas: initial experience. *Eur J Radiol.* 2009;71:242-8.
42. Saga T, Kawashima H, Araki N, Takahashi JA, Nakashima Y, Higashi T, et al. Evaluation of primary brain tumors with FLT-PET: usefulness and limitations. *Clin Nucl Med.* 2006;31:774-80.
43. Möller-Hartmann W, Herminghaus S, Krings T, Marquardt G, Lanfermann H, Pilatus U, et al. Clinical application of proton magnetic resonance spectroscopy in the diagnosis of intracranial mass lesions. *Neuroradiology.* 2002;44:371-81.
44. Cerezo JJ, Villegas R, Llanos A, Rodríguez R, Vivancos J. Resonancia magnética perfusión en la diferenciación de los gliomas cerebrales. Metaanálisis y evaluación económica. Agencia de evaluación de tecnologías sanitarias de Andalucía. Ministerio de Sanidad y Consumo; 2008.
45. Cho SK, Na DG, Ryou JW, Roh HG, Moon CH, Byun HS, et al. Perfusion MR imaging: clinical utility for the differential diagnosis of various brain tumors. *Korean J Radiol.* 2002;3:171-9.
46. Arvinda HR, Kesavadas C, Sarma PS, Thomas B, Radhakrishnan VV, Gupta AK, et al. Glioma grading: sensitivity, specificity, positive and negative predictive values of diffusion and perfusion imaging. *J Neurooncol.* 2009;94:87-96.
47. Server A, Kulle B, Gadmar OB, Josefsen R, Kumar T, Nakstad PH. Measurements of diagnostic examination performance using quantitative apparent diffusion coefficient and proton MR spectroscopic imaging in the preoperative evaluation of tumor grade in cerebral gliomas. *Eur J Radiol (en prensa).*
48. Smits A, Westerberg E, Ribom D. Adding (11)C-methionine PET to the EORTC prognostic factors in grade 2 gliomas. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2008;35:65-71.
49. Law M, Oh S, Babb JS, Wang E, Inglese M, Zagzag D, et al. Low-grade gliomas: dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced perfusion MR imaging-prediction of patient clinical response. *Radiology.* 2006;238:658-67.
50. Sadeghi N, Salmon I, Tang BN, Denolin V, Levivier M, Wikler D, et al. Correlation between dynamic susceptibility contrast perfusion MRI and methionine metabolism in brain gliomas: preliminary results. *J Magn Reson Imaging.* 2006;24:989-94.
51. Hermann EJ, Hattingen E, Krauss JK, Marquardt G, Pilatus U, Franz K, et al. Stereotactic biopsy in gliomas guided by 3-tesla 1H-chemical-shift imaging of choline. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2008;86:300-7.
52. Maia AC, Malheiros SM, da Rocha AJ, Stvale JN, Guimares IF, Borges LR, et al. Stereotactic biopsy guidance in adults with supratentorial nonenhancing gliomas: role of perfusion-weighted magnetic resonance imaging. *J Neurosurg.* 2004;101:970-6.
53. Pirotte B, Goldman S, Dewitte O, Massager N, Wikler D, Lefranc F, et al. Integrated positron emission tomography and magnetic resonance imaging-guided resection of brain tumors: a report of 103 consecutive procedures. *J Neurosurg.* 2006;104:238-53.
54. Young RJ, Brennan N, Fraser JF, Brennan C. Advanced imaging in brain tumor surgery. *Neuroimaging Clin N Am.* 2010;20:311-35.
55. Clark CA, Barrick TR, Murphy MM, Bell BA. White matter fiber tracking in patients with space-occupying lesions of the brain: a new technique for neurosurgical planning? *Neuroimage.* 2003;20:1601-8.
56. Krishnan R, Raabe A, Hattingen E, Szelényi A, Yahya H, Hermann E, et al. Functional magnetic resonance imaging-integrated neuronavigation: correlation between lesion-to-motor cortex distance and outcome. *Neurosurgery.* 2004;55:904-14.
57. Robles SG, Gatignol P, Lehericy S, Duffau H. Long-term brain plasticity allowing a multistage surgical approach to World Health Organization Grade II gliomas in eloquent areas. *J Neurosurg.* 2008;109:615-24.
58. Thomas B, Sunaert S. Diffusion tensor imaging: technique, clinical and research applications. *Rivista di Neuroradiologia.* 2005;18:419-35.
59. Grosu AL, Weber WA, Riedel E, Jeremic B, Nieder C, Franz M, et al. L-(methyl-¹¹C) methionine positron emission tomography for target delineation in resected high-grade gliomas before radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;63:64-74.
60. Lee IH, Piert M, Gomez-Hassan D, Junck L, Rogers L, Hayman J, et al. Association of ¹¹C-methionine PET uptake with site of failure after concurrent temozolomide and radiation for primary glioblastoma multiforme. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;73:479-85.
61. Graves EE, Nelson SJ, Vigneron DB, Chin C, Verhey L, McDermott M, et al. A preliminary study of the prognostic value of proton magnetic resonance spectroscopic imaging in gamma knife radiosurgery of recurrent malignant gliomas. *Neurosurgery.* 2000;46:319-26.
62. Krishnan AP, Asher IM, Davis D, Okunieff P, O'Dell WG. Evidence that MR diffusion tensor imaging (tractography) predicts the natural history of regional progression in patients irradiated conformally for primary brain tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;71:1553-62.
63. Smith JS, Cha S, Mayo MC, McDermott MW, Parsa AT, Chang SM, et al. Serial diffusion-weighted magnetic resonance imaging in cases of glioma: distinguishing tumor recurrence from postresection injury. *J Neurosurg.* 2005;103:428-38.
64. Chen W, Silverman DHS, Delaloye S, et al. ¹⁸F-FDOPA PET imaging of brain tumors: comparison study with ¹⁸F-FDG PET and evaluation of diagnostic accuracy. *J Nucl Med.* 2006;47:904-11.
65. Pöppel G, Kreth FW, Herms J, Koch W, Mehrkens JH, Gildehaus FJ, et al. Analysis of ¹⁸F-FET PET for grading of recurrent gliomas: is evaluation of uptake kinetics superior to standard methods? *J Nucl Med.* 2006;47:393-403.
66. Gómez-Río M, Rodríguez-Fernández A, Ramos-Font C, López-Ramírez E, Llamas-Elvira JM. Diagnostic accuracy of ²⁰¹Thallium-SPECT and ¹⁸F-FDG-PET in the clinical assessment of glioma recurrence. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2008;35:966-75.
67. Dhermain FG, Hau P, Lanfermann H, Jacobs AH, van den Bent MJ. Advanced MRI and PET imaging for assessment of treatment response in patients with gliomas. *Lancet neurology.* 2010;9:906-20.
68. Gerstner ER, Batchelor T. Imaging and response criteria in gliomas. *Curr Opin Oncol.* 2010;22:598-603.
69. Wang SX, Boethius J, Ericson K. FDG-PET on irradiated brain tumor: ten years' summary. *Acta Radiol.* 2006;47:85-90.
70. Terakawa Y, Tsuyuguchi N, Iwai Y, Yamanaka K, Higashiyama S, Takami T, et al. Diagnostic accuracy of ¹¹C-methionine PET for differentiation of recurrent brain tumors from radiation necrosis after radiotherapy. *J Nucl Med.* 2008;49:694-9.

71. Van Laere K, Ceysens S, Van Calenbergh F, de Groot T, Menten J, Flamen P, et al. Direct comparison of ^{18}F -FDG and ^{11}C -methionine PET in suspected recurrence of glioma: sensitivity, inter-observer variability and prognostic value. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2005;32:39-51.
72. Berkhof J, Postma TJ, Hoekstra OS, Barkhof F, Heimans JJ. Thallium-201 SPECT: the optimal prediction of response in glioma therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2006;33:222-7.
73. Graves EE, Nelson SJ, Vigneron DB, Verhey L, McDermott M, Larson D, et al. Serial proton MR spectroscopic imaging of recurrent malignant gliomas after gamma knife radiosurgery. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2001;22:613-24.
74. Tomura N, Narita K, Izumi J, Suzuki A, Anbai A, Otani T, et al. Diffusion changes in a tumor and peritumoral tissue after stereotactic irradiation for brain tumors: possible prediction of treatment response. *J Comput Assist Tomogr*. 2006;30:496-500.