

**TESIS DOCTORAL**

**TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN  
DE POSITRONES CON  
FLUOROCOLINA EN  
GLIOMAS CEREBRALES**

**NATHALIE CHRISTINE TESTART DARDEL**





TESIS DOCTORAL

TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES (PET) CON  
FLUOROCOLINA EN GLIOMAS CEREBRALES.

NATHALIE CHRISTINE TESTART DARDEL

GRANADA, 2021

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales  
Autor: Nathalie Christine Testart Dardel  
ISBN: 978-84-1117-022-2  
URI: <http://hdl.handle.net/10481/70446>



UNIVERSIDAD DE GRANADA

PROGRAMA DE DOCTORADO EN MEDICINA CLÍNICA Y SALUD  
PÚBLICA

**TESIS DOCTORAL**



TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES (PET) CON  
FLUOROCOLINA EN GLIOMAS CEREBRALES.

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR PRESENTADA POR

NATHALIE CHRISTINE TESTART DARDEL

DIRECTOR

MANUEL GÓMEZ RÍO

GRANADA, 2021



A MARIO, NICOLÁS Y MARCO



# AGRADECIMIENTOS

A MI TUTOR DE TESIS, MANOLO. INFINITAS GRACIAS POR HABERME GUIADO DURANTE TODOS ESTOS AÑOS EN LA MEDICINA NUCLEAR, EN LA CIENCIA Y EN LA VIDA. GRACIAS POR TU ACOGIDA EN EL SERVICIO, POR TU INFINITA PACIENCIA Y POR SER INCONDICIONAL, TE ADMIRO Y RESPETO MUCHO. GRACIAS POR LA CONFIANZA, SIN ELLA ESTE ESTE PROYECTO NO HUBIERA SIDO POSIBLE.

A MI MARIDO, MARIO. POR TU PACIENCIA Y BONDAD. POR ACOMPAÑARME EN ESTA AVENTURA Y APOYARME EN TODO MOMENTO.

A JOSÉ MANUEL Y TODO EL EQUIPO DE MEDICINA NUCLEAR DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DE LAS NIEVES POR ACOMPAÑARME EN LOS INICIOS DE MI CARRERA EN ESTA ESPECIALIDAD.

AL EQUIPO DE RADIOLOGÍA, NEUROONCOLOGÍA Y RADIOTERAPIA, POR HABERSE IMPLICADO ACTIVAMENTE EN ESTE PROYECTO PERMITIENDO SU DESARROLLO SATISFACTORIO.



---

# ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	7
TUMORES CEREBRALES.....	9
GLIOMAS CEREBRALES.....	12
Aspectos epidemiológicos.....	14
Manifestaciones clínicas.....	14
Diagnóstico.....	14
Abordaje inicial.....	15
Anatomía patológica.....	16
Pronóstico.....	16
Tratamiento.....	17
Observacion estrecha. “wait and see”.....	20
Cirugía.....	20
Radioterapia.....	21
Dosis alta versus dosis baja.....	21
Inicio precoz versus inicio tardío.....	21
Quimioterapia.....	23
Complicaciones clínicas asociadas al tratamiento.....	24
Control Evolutivo.....	24
Seguimiento clínico.....	25
Procedimientos de imagen.....	25
Neuroimagen estructural: Limitaciones.....	29
Pseudoprogresión.....	29
Pseudorrespuesta.....	29
Radionecrosis.....	30
Neurotoxicidad por radiación: precoz y tardía.....	30
Radionecrosis Precoz: 0-12 semanas.....	30
Radionecrosis Tardía: >12 semanas.....	31
Diagnóstico clínico de la radionecrosis.....	36
Diagnóstico por imagen de la radionecrosis.....	36
LIMITACIONES DE LA NEUROIMAGEN ESTRUCTURAL: IMPORTANCIA DE LA IMAGEN FUNCIONAL.....	37

Contexto clínico.....	37
Desarrollo de la PET en neurooncología.....	38
Fundamentos del uso de la colina.....	38
Aplicaciones clínicas de la PET-colina en gliomas cerebrales.....	44
Diagnóstico y caracterización tumoral .....	44
Guía de toma de biopsia y planificación de tratamiento.....	46
Pronóstico.....	46
Seguimiento .....	47
Respuesta al tratamiento .....	47
Diagnóstico diferencial recidiva/radionecrosis.....	47
LIMITACIONES DEL USO CLÍNICO DE LA PET-COLINA EN GLIOMAS CEREBRALES .....	50
Falsos positivos .....	50
Falsos negativos .....	50
COROLARIO .....	51
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	53
HIPÓTESIS.....	55
OBJETIVOS .....	55
MATERIAL Y MÉTODOS.....	57
DISEÑO .....	59
POBLACIÓN DE ESTUDIO .....	59
Ámbito geográfico.....	59
Ámbito temporal.....	59
Población diana .....	59
Población accesible .....	59
Población de estudio .....	60
Criterios de inclusión.....	60
Criterios de exclusión.....	60
Reclutamiento .....	60
PROTOCOLO GENERAL DE ESTUDIO.....	63
FUENTES DE INFORMACIÓN Y VARIABLES DE ESTUDIO .....	65
Evaluación Clínica.....	65
Neuroimagen.....	66

Resonancia Magnética.....	66
SPECT Talio.....	68
PET-FCH.....	69
ANÁLISIS E INTERPRETACION INTEGRAL DE LAS IMÁGENES.....	70
Valoración multimodalidad.....	70
Variables de estudio.....	72
A. Validez Diagnóstica.....	73
B. Utilidad clínica.....	73
B.1. Impacto clínico de la PET-FCH.....	73
B.2. Cambios en la actitud clínica pre y post PET-FCH.....	74
ASPECTOS ÉTICOS.....	75
RESULTADOS.....	77
NOTA ACLARATORIA.....	79
POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	79
Estirpe tumoral (OMS-2007).....	79
Tipo de tratamiento de la lesión primaria.....	83
Motivo de petición de la PET-FCH.....	83
Resultado de la RM.....	84
Evaluación clínica de los pacientes.....	84
Resultados de la SPECT-Talio.....	84
Resultados de la PET-FCH.....	85
ANÁLISIS BIVARIANTE.....	86
Evaluación Clínica y resultado de RM.....	86
Evaluación Clínica y resultado de PET-FCH.....	86
Resultado PET-FCH según resultado de RM.....	87
Estimación de Validez diagnóstica.....	87
IMPACTO CLÍNICO DE LA PET-FCH.....	89
Cambio en la actitud clínica inducida (AC) por la PET-FCH respecto al resultado del SPECT-Talio.....	90
Cambio en la actitud clínica inducida por la PET-FCH respecto al resultado de la RM.....	90
a) Cambio en la actitud clínica inducida por la PET-FCH en pacientes con RM positiva.....	91

b) Cambio en la actitud clínica inducida por la PET-FCH en pacientes con RM inconcluyente o negativa.....	92
Cambio en la actitud clínica inducida por la PET-FCH respecto al resultado de la RM - Síntesis.....	92
DISCUSIÓN.....	95
CONSIDERACIONES PRELIMINARES.....	97
1. Desarrollo cronológico y marco geográfico.....	97
2. Población de estudio.....	98
3. Diseño y metodología de investigación. ....	99
DISCUSIÓN DE NUESTROS RESULTADOS .....	100
1. Petición de PET-FCH: valoración clínica y resultados de la RM .....	100
2. Validez Diagnóstica.....	102
A) Algoritmo de procedimiento diagnóstico .....	102
B) Criterio de certeza imperfecto.....	103
Sesgo de verificación.....	103
Falta del principio de independencia.....	103
SPECT-Talio .....	104
RM .....	105
PET-FCH .....	105
1. Validez diagnóstica de PET-FCH. Nuestros errores.....	106
PET-FCH falsamente positiva (1 paciente).....	106
PET-FCH falsamente negativos (5 pacientes).....	108
2. Validez diagnóstica de PET-FCH. Nuestros resultados.....	112
Impacto clínico de la PET-FCH .....	113
Nivel de incertidumbre.....	113
Impacto negativo, neutro y positivo de la PET-FCH.....	114
Modificaciones en la actitud clínica pre- y tras PET-FCH .....	115
LIMITACIONES DEL TRABAJO. ....	117
CONCLUSIONES .....	119
REFERENCIAS.....	121
APÉNDICE I.....	137
HOJA DE RECOGIDA DE DATOS:.....	137





---

# INTRODUCCIÓN



# TUMORES CEREBRALES

Bajo la denominación de tumores del sistema nervioso central (SNC) se contempla un grupo relativamente heterogéneo de neoplasias que comparte el hecho de una elevada morbimortalidad, principalmente relacionada con las características del órgano que los alberga (no expansibilidad). Para la clasificación de los tumores del SNC (también mencionados en el uso clínico como tumores intracerebrales), se han empleado diversas clasificaciones: intra- o extraaxiales; infra- o supratentoriales; secundarios (metástasis de cualquier órgano) o primarios (tejidos intracraneales). Pese a que estas denominaciones son de un amplio uso clínico, en ocasiones dificultan una aproximación epidemiológica de confianza y hacen crítico el empleo de una clasificación estandarizada y unívoca. En la actualidad en la mayoría de los grupos de trabajo la propuesta más extendida es la realizada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (1). En el momento de la conceptualización del presente proyecto y en las etapas iniciales de su desarrollo la clasificación de la OMS disponible es la realizada en el año 2007 y será por tanto la empleada en la redacción de la presente memoria. En el transcurso de este trabajo la clasificación de la OMS se ha visto sustancialmente revisada atendiendo principalmente a los aspectos genómicos de los gliomas (2). En el momento actual al grupo de investigación le consta que dicha clasificación va a ser revisada de modo inminente (3). Pese a ser conocedores de dichas actualizaciones y dado que no son de aplicación a los criterios de investigación propuestos en este proyecto, el grupo de investigación mantiene el modo de referirse habitual (lesiones de alto o bajo grado, véase posteriormente) adscrito a la clasificación de la OMS 2007.

Acorde a la Red Española de Registro de Cáncer del 2015 (4) los tumores del cerebro y SNC suponen una incidencia del 10.2/100000 (algo inferior en mujeres) cifras similares a las descritas a nivel europeo e internacional (5). Parece razonable admitir como incidencia aproximada en Europa una cifra entre 10-15/100000 habitantes (6). Si bien esta incidencia es inferior a la de otros cánceres, por su localización tienen una elevada mortalidad, de este modo en nuestro entorno la supervivencia observada al año es del 31,62%; del 16,05 a los 3 años y del 11,68% a los 5 años. Desafortunadamente, cualquier aproximación epidemiológica adolece de una gran heterogeneidad en la recogida de la información, aunque en el colectivo afín se aceptan cifras similares a las expuestas(7). Sobre estas cifras de mortalidad no debe olvidarse que el cuadro patológico que generan es grave y limita considerablemente la calidad de vida de los pacientes (8).

Respecto al origen de los tumores cerebrales, existen múltiples causas, siendo la primera en frecuencia, las metástasis de otros cánceres (habitualmente pulmón, mama, aparato digestivo, melanoma o renal, sus orígenes más frecuentes), cuya incidencia exacta se desconoce y es de difícil estimación, dependiendo fundamentalmente del nivel de control de la enfermedad de base (9,10). Pese a que una proporción importante de este trabajo pudiera ser de aplicación a la patología metastásica intracerebral (11), el objetivo principal este proyecto se centra en los tumores cerebrales primarios del adulto y específicamente gliomas de bajo grado, razón por la que no se profundizará más en la patología tumoral intracerebral metastásica.

En la figura (figura 1) se expone en modo gráfico los principales tumores cerebrales primarios acorde a su incidencia anual (12) y en la tabla (tabla 1) se expone la clasificación de 2007 de la OMS de tumores del SNC (The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System) (1).

Figura I

Incidencia anual de los distintos subtipos de tumores cerebrales primarios del adulto de 65 a 74 años entre 1998 y 2002, modificada de Ricard et al. (12)

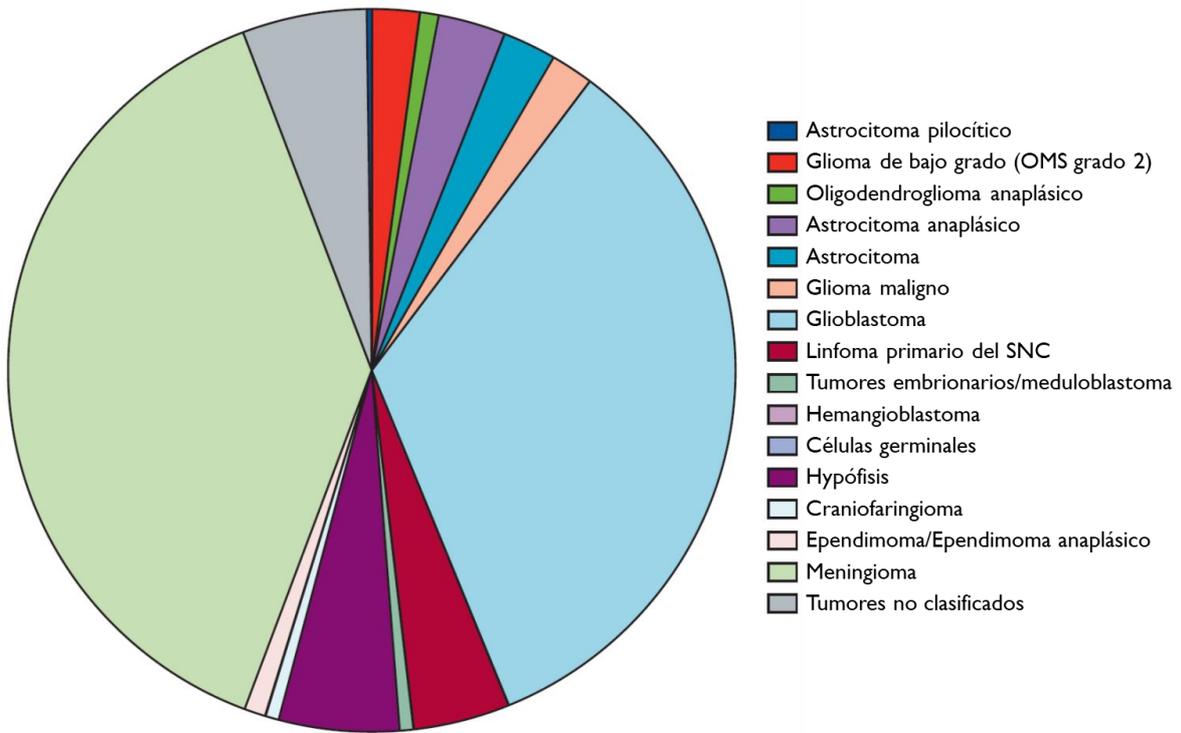


Tabla I

Clasificación de 2007 de la OMS de tumores del sistema nervioso central (*The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System*)  
 extraída de (1).

TUMOURS OF NEUROEPITHELIAL TISSUE		Neuronal and mixed neuronal-glial tumours		Perineurioma	
<b>Astrocytic tumours</b>		Dysplastic gangliocytoma of cerebellum (Lhermitte-Duclos)	9493/0	Perineurioma, NOS	9571/0
Pilocytic astrocytoma	9421/1 <sup>1</sup>	Desmoplastic infantile astrocytoma/ganglioglioma	9412/1	Malignant perineurioma	9571/3
Pilomyxoid astrocytoma	9425/3*	Dysembryoplastic neuroepithelial tumour	9413/0	<b>Malignant peripheral nerve sheath tumour (MPNST)</b>	
Subependymal giant cell astrocytoma	9384/1	Gangliocytoma	9492/0	Epithelioid MPNST	9540/3
Pleomorphic xanthoastrocytoma	9424/3	Ganglioglioma	9505/1	MPNST with mesenchymal differentiation	9540/3
Diffuse astrocytoma	9400/3	Anaplastic ganglioglioma	9505/3	Melanotic MPNST	9540/3
Fibrillary astrocytoma	9420/3	Central neurocytoma	9506/1	MPNST with glandular differentiation	9540/3
Gemistocytic astrocytoma	9411/3	Extraventricular neurocytoma	9506/1*	<b>TUMOURS OF THE MENINGES</b>	
Protoplasmic astrocytoma	9410/3	Cerebellar liponeurocytoma	9506/1*	<b>Tumours of meningeothelial cells</b>	
Anaplastic astrocytoma	9401/3	Papillary glioneuronal tumour	9509/1*	Meningioma	9530/0
Glioblastoma	9440/3	Rosette-forming glioneuronal tumour of the fourth ventricle	9509/1*	Meningothelial	9531/0
Giant cell glioblastoma	9441/3	Paraganglioma	8680/1	Fibrous (fibroblastic)	9532/0
Gliosarcoma	9442/3	<b>Tumours of the pineal region</b>		Transitional (mixed)	9537/0
Gliomatosis cerebri	9381/3	Pineocytoma	9361/1	Psammomatous	9533/0
<b>Oligodendroglial tumours</b>		Pineal parenchymal tumour of intermediate differentiation	9362/3	Angiomatous	9534/0
Oligodendroglioma	9450/3	Pineoblastoma	9362/3	Microcystic	9530/0
Anaplastic oligodendroglioma	9451/3	Papillary tumour of the pineal region	9395/3*	Secretory	9530/0
<b>Oligoastrocytic tumours</b>		<b>Embryonal tumours</b>		Lymphoplasmacyte-rich	9530/0
Oligoastrocytoma	9382/3	Medulloblastoma	9470/3	Metaplastic	9530/0
Anaplastic oligoastrocytoma	9382/3	Desmoplastic/nodular medulloblastoma	9471/3	Chordoid	9538/1
<b>Ependymal tumours</b>		Medulloblastoma with extensive nodularity	9471/3*	Clear cell	9538/1
Subependymoma	9383/1	Anaplastic medulloblastoma	9474/3*	Atypical	9539/1
Myxopapillary ependymoma	9394/1	Large cell medulloblastoma	9474/3	Papillary	9538/3
Ependymoma	9391/3	CNS primitive neuroectodermal tumour	9473/3	Rhabdoid	9538/3
Cellular	9391/3	CNS Neuroblastoma	9500/3	Anaplastic (malignant)	9530/3
Papillary	9393/3	CNS Ganglioneuroblastoma	9490/3	<b>Mesenchymal tumours</b>	
Clear cell	9391/3	Medulloepithelioma	9501/3	Lipoma	8850/0
Tanycytic	9391/3	Ependymblastoma	9392/3	Angiolipoma	8861/0
Anaplastic ependymoma	9392/3	Atypical teratoid / rhabdoid tumour	9508/3	Hibernoma	8880/0
<b>Choroid plexus tumours</b>		<b>TUMOURS OF CRANIAL AND PARASPINAL NERVES</b>			
Choroid plexus papilloma	9390/0	Schwannoma (neurilemoma, neurinoma)	9560/0	Liposarcoma	8850/3
Atypical choroid plexus papilloma	9390/1*	Cellular	9560/0	Solitary fibrous tumour	8815/0
Choroid plexus carcinoma	9390/3	Plexiform	9560/0	Fibrosarcoma	8810/3
<b>Other neuroepithelial tumours</b>		Melanotic	9560/0	Malignant fibrous histiocytoma	8830/3
Astroblastoma	9430/3	Neurofibroma	9540/0	Leiomyoma	8890/0
Chordoid glioma of the third ventricle	9444/1	Plexiform	9550/0	Leiomyosarcoma	8890/3
Angiocentric glioma	9431/1*	<b>TUMOURS OF CRANIAL AND PARASPINAL NERVES</b>			
		Cellular	9560/0	Rhabdomyoma	8900/0
		Plexiform	9560/0	Rhabdomyosarcoma	8900/3
		Melanotic	9560/0	Chondroma	9220/0
		Neurofibroma	9540/0	Chondrosarcoma	9220/3
		Plexiform	9550/0	Osteoma	9180/0
		<b>TUMOURS OF CRANIAL AND PARASPINAL NERVES</b>			
		Osteosarcoma	9180/3	Solitary fibrous tumour	8815/0
		Osteochondroma	9210/0	Fibrosarcoma	8810/3
		Haemangioma	9120/0	Malignant fibrous histiocytoma	8830/3
		Epithelioid haemangioendothelioma	9133/1	Leiomyoma	8890/0

<sup>1</sup> Morphology code of the International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O) (8144) and the Systematized Nomenclature of Medicine (<http://snomed.org>). Behaviour is coded /0 for benign tumours, /3 for malignant tumours and /1 for borderline or uncertain behaviour.

\* The italicised numbers are provisional codes proposed for the 4th edition of ICD-O. While they are expected to be incorporated into the next ICD-O edition, they currently remain subject to change.

# GLIOMAS CEREBRALES

Los gliomas cerebrales son los tumores primarios más frecuentes del SNC en el adulto, representan un 70% de éstos (13) y su nombre está dado por su origen: las células gliales, que sustentan a las neuronas. Existen múltiples tumores gliales neuroepiteliales: astrocitomas, oligodendrogliomas, oligoastrocitomas mixtos y tumores mixtos neurogliales, que derivan de las células de su mismo nombre (14).

Como se mencionó anteriormente, la clasificación de mayor difusión y uso es la planteada por la OMS, en nuestro caso en su propuesta del 2007. Su principal ventaja es que dicha clasificación tiene una implicación pronóstica inmediata dividiendo a los gliomas en grados de agresividad (de I a IV), siendo los de bajo grado los I y II y los de alto grado los III y IV (1). Esta clasificación (tabla 2) se basa en características histopatológicas como son la atipia celular, la presencia de anaplasia, actividad mitótica, proliferación microvascular y necrosis. En los gliomas de grado I, no se observa ninguna de esas características, mientras que en los de grado II, solamente la atipia celular. La agresividad tumoral aumenta acorde a su grado, lo que a su vez se refleja en el pronóstico.

Los gliomas de bajo grado (de sus siglas en inglés de uso ampliamente difundido *low grade gliomas*; LGG) tienen una supervivencia promedio desde el diagnóstico de 5 a 15 años mientras que los de alto grado, de 1 a 3 años (15) y tienden a la recurrencia en un 72 a 95% (16). Esta situación determina para ambos subtipos (bajo y alto grado) la necesidad de un seguimiento estrecho tanto clínico como por técnicas de imagen con la finalidad de detectar precozmente una posible recidiva y optimizar un tratamiento individualizado en el intento de mejorar su mal pronóstico.

Tabla 2

Estadificación de la OMS de los tumores del sistema nervioso central (*WHO grading of Tumors of the Central Nervous System*), extraída de (1).

	I	II	III	IV
<b>Astrocytic tumours</b>				
Subependymal giant cell astrocytoma	•			
Pilocytic astrocytoma	•			
Pilomyxoid astrocytoma		•		
Diffuse astrocytoma		•		
Pleomorphic xanthoastrocytoma		•		
Anaplastic astrocytoma			•	
Glioblastoma				•
Giant cell glioblastoma				•
Gliosarcoma				•
<b>Oligodendroglial tumours</b>				
Oligodendroglioma		•		
Anaplastic oligodendroglioma			•	
<b>Oligoastrocytic tumours</b>				
Oligoastrocytoma		•		
Anaplastic oligoastrocytoma			•	
<b>Ependymal tumours</b>				
Subependymoma	•			
Myxopapillary ependymoma	•			
Ependymoma		•		
Anaplastic ependymoma			•	
<b>Choroid plexus tumours</b>				
Choroid plexus papilloma	•			
Atypical choroid plexus papilloma		•		
Choroid plexus carcinoma			•	
<b>Other neuroepithelial tumours</b>				
Angiocentric glioma	•			
Chordoid glioma of the third ventricle		•		
<b>Neuronal and mixed neuronal-gliial tumours</b>				
Gangliocytoma	•			
Ganglioglioma	•			
Anaplastic ganglioglioma			•	
Desmoplastic infantile astrocytoma and ganglioglioma	•			
Dysembryoplastic neuroepithelial tumour	•			
<b>Central neurocytoma</b>				
Central neurocytoma		•		
<b>Extraventricular neurocytoma</b>				
Extraventricular neurocytoma		•		
<b>Cerebellar liponeurocytoma</b>				
Cerebellar liponeurocytoma		•		
<b>Paraganglioma of the spinal cord</b>				
Paraganglioma of the spinal cord	•			
<b>Papillary glioneuronal tumour</b>				
Papillary glioneuronal tumour	•			
<b>Rosette-forming glioneuronal tumour of the fourth ventricle</b>				
Rosette-forming glioneuronal tumour of the fourth ventricle	•			
<b>Pineal tumours</b>				
Pineocytoma	•			
Pineal parenchymal tumour of intermediate differentiation		•	•	
Pineoblastoma				•
Papillary tumour of the pineal region		•	•	
<b>Embryonal tumours</b>				
Medulloblastoma				•
CNS primitive neuroectodermal tumour (PNET)				•
Atypical teratoid / rhabdoid tumour				•
<b>Tumours of the cranial and paraspinal nerves</b>				
Schwannoma	•			
Neurofibroma	•			
Perineurioma	•	•	•	
Malignant peripheral nerve sheath tumour (MPNST)		•	•	•
<b>Meningeal tumours</b>				
Meningioma	•			
Atypical meningioma		•		
Anaplastic / malignant meningioma			•	
Haemangiopericytoma		•		
Anaplastic haemangiopericytoma			•	
Haemangioblastoma	•			
<b>Tumours of the sellar region</b>				
Craniopharyngioma	•			
Granular cell tumour of the neurohypophysis	•			
Pituitary tumour	•			
Spindle cell oncocytoma of the adenohypophysis	•			

## ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

La incidencia de los gliomas en Europa se estima en 5/100.000 habitantes/año y su pronóstico depende de su tamaño, localización y características histopatológicas, entre otros (8,13). En adultos jóvenes de edad comprendida entre 20 y 35 años, los gliomas constituyen el 32% del total de tumores primarios del SNC, de los cuales un 17% de tumores astrocíticos y 28% de glioblastomas. En la actualidad no se conocen causas claras desencadenantes para el desarrollo de gliomas; el único factor ambiental demostrado es el tratamiento con altas dosis de radiación (12,17). Por otro lado, factores genéticos en pacientes con ciertas patologías, como son las mutaciones NF1 y NF2 (neurofibromatosis tipo 1 y 2), TSC1 y TSC2 (esclerosis tuberosa); TP53 (Li-Fraumeni) y otras tales como APC, hMLH1, hMLH2, PMS2 y PTEN (18). No obstante, estas situaciones constituyen un bajo porcentaje del total de los gliomas diagnosticados; por ello se afirma que su etiología es desconocida.

De entre la totalidad de los gliomas del adulto, los LGG suponen alrededor de un 35% de la totalidad de los gliomas y concretamente corresponden al objeto de este proyecto de investigación, específicamente de sus variantes más frecuentes en la edad adulta: astrocitomas, oligoastrocitomas y oligodendrogliomas (5). Como se ha mencionado anteriormente, el pronóstico de un LGG es considerablemente mejor al de un alto grado (variantes anaplásicas y glioblastoma multiforme), y entre ellos es de mejor pronóstico el subtipo oligodendroglioma, con alrededor de 10-15 años de supervivencia, frente 6 años en las variantes astrocíticas (19).

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los LGG, se presentan comúnmente entre la segunda y la cuarta décadas de vida, y con mayor frecuencia entre los 30 y 45 años (12). Generalmente debutan con síntomas neurológicos derivados de la invasión tisular o bien del efecto masa que provoca la compresión de estructuras cerebrales (hidrocefalia). El signo clínico más frecuente de inicio es la crisis convulsiva, en alrededor de un 60-80% de los pacientes. Otros tipos de presentación menos frecuentes corresponden a: cambios cognitivos, déficits neurológicos focales, cefalea o edema de papila. Por último, algunos pacientes pudieran ser asintomáticos (20).

## DIAGNÓSTICO

Ante la sospecha clínica, lo primero es realizar un estudio de imagen para descartar o confirmar la presencia de una lesión expansiva intracraneal. El diagnóstico definitivo se hace en un segundo tiempo, al obtener una muestra del tejido que se somete a análisis histológico y genómico. En todo caso, ya en la imagen inicial hay características que nos hacen pensar en un LGG.

Habitualmente, por disponibilidad, el primer procedimiento de imagen empleado suele ser una tomografía computarizada (TC), en la que se observan áreas de baja atenuación. Posteriormente, se indicará hacer una resonancia magnética convencional (RM), que es la modalidad de imagen de elección en neurooncología (NO). Los LGG en RM, habitualmente se observan como lesiones homogéneas, hipointensas en la secuencia T1 e hiperintensas en T2 y

T2-FLAIR (recuperación de la inversión atenuada de fluido [FLAIR], del inglés: *FLuid-Attenuated Inversion Recovery*). La secuencia FLAIR es la que mejor delimita los márgenes del tumor. La imagen característica es una lesión intraaxial, en contacto con la corteza, con baja señal en las secuencias potenciadas en T1 y alta señal en las secuencias potenciadas en T2 y FLAIR, que no capta contraste (2/3 de los casos), tiene escaso efecto masa y no tiene edema periférico (21,22).

Los gliomas son lesiones infiltrantes, que habitualmente invaden en forma microscópica el parénquima adyacente, provocando un cierto grado de edema y alteraciones en RM-T2FLAIR (23,24). Se ha descrito la presencia de calcificaciones (vistas como lesiones hipointensas en T1 e hiperintensas en T2), en hasta un 20% de los LGG, siendo sugerentes de oligodendroglioma. Este subtipo también puede presentar discretos signos de realce contrastado con Gadolinio (RM·T1+Gd). Si bien esto es característico de los gliomas de alto grado, se ha observado en hasta un 40% de los de bajo grado, pese a ello, tradicionalmente a los LGG se les denomina en la literatura como *non enhanced lesions* (20).

Desde un punto de vista de la imagen, los LGG difieren de los de alto grado porque estos últimos son más heterogéneos, presentan un mayor grado de realce contrastado, y en técnicas avanzadas de RM, muestran restricción de la difusión y un aumento relativo del flujo cerebral en la imagen de perfusión (25,26). Aunque existan estos patrones característicos en la imagen que pueden ser sugerentes y de orden orientativo, el diagnóstico definitivo y estándar de referencia viene dado por el estudio histológico del tejido, que permite la clasificación del glioma en tipo y grado acorde a la clasificación de la OMS.

## ABORDAJE INICIAL

La cirugía es el abordaje inicial ideal de los gliomas, ya que permite obtener un diagnóstico de certeza mediante el análisis anatomopatológico. Además, cuando es posible, puede ser curativa, si se consigue una escisión macroscópicamente completa de la lesión (véase a continuación). Mediante técnicas avanzadas de RM, como RM funcional y tractografía, asociado a una monitorización neuropsicológica intraoperatoria, el cirujano alcanza la resección del máximo volumen tumoral (incluyendo áreas anormales en RM-T2FLAIR) en forma segura, respetando áreas elocuentes.

En pacientes con tumores irresecables, se acepta la biopsia estereotáctica para obtener tejido y hacer el diagnóstico, y se dirige mediante la imagen de RM hacia la zona más agresiva de la lesión (por ejemplo, donde exista realce contrastado). No obstante, no hay que olvidar que, por tratarse de tumores heterogéneos, la biopsia puede no reflejar el área de mayor agresividad. Cuando se comparan los resultados de la biopsia estereotáctica con los de la cirugía con extirpación máxima del tumor, se encuentran errores en el diagnóstico hasta en el 71% de los casos (27,28). Esto se ilustra en el presente estudio al comparar el índice de proliferación nuclear, que fue en casi todos los casos inferiores en las muestras de biopsia estereotáctica respecto a las muestras de la cirugía, indicando que esta técnica, con mucha frecuencia, subestima el grado del tumor (27). En consecuencia, debe privilegiarse, siempre que sea posible, la obtención de la muestra mediante resección quirúrgica.

## ANATOMÍA PATOLÓGICA

La muestra de tejido obtenida se tiñe con hematoxilina-eosina, lo que permite identificar y clasificar el tipo de tumor. Los astrocitomas difusos presentan astrocitos neoplásicos fibrilares o gemihistocíticos bien diferenciados, flotando en una matriz laxa. Los oligoastrocitomas son lesiones difusamente infiltrantes mixtas, con componentes celulares oligodendrogiales y astrocíticos. Los oligodendrogliomas, son tumores infiltrantes con células cuyo núcleo es de apariencia uniforme, rodeado de una zona limpia perinuclear, lo que les da un aspecto en “huevo frito”(1).

## PRONÓSTICO

Existen factores pronósticos dependientes de las características del tumor y del paciente, que han sido descritos a lo largo de los años, en diversos estudios. La mayor parte de estas series han sido reunidas por la *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC), especialmente tras el desarrollo de sus series EORTC 22844 y 22845 (29,30). Acorde a lo descrito por esta organización en la actualidad existe acuerdo en considerar como factores de mal pronóstico: (1) edad al diagnóstico > 40 años; (2) tipo histológico astrocitoma; (3) tamaño tumoral > 6 cm; (4) tumor que cruza la línea media y (5) presencia de déficit neurológico al diagnóstico (31,32).

Además de estos factores pronósticos, existen otros dependientes de marcadores inmunohistoquímicos, moleculares y genéticos que permiten igualmente predecir el comportamiento tumoral, la respuesta al tratamiento y el pronóstico individual del paciente. En efecto, el índice de proliferación nuclear Ki-67 permite evaluar la actividad mitótica de las células gliomatosas, que es en general poco elevada en los tumores de bajo grado, y cuyo aumento se asocia a comportamientos tumorales más agresivos.

Sobre este escenario que pudiera denominarse ‘clásico’ los avances en el conocimiento de la biología molecular de los gliomas han supuesto un planteamiento radicalmente diferente con repercusiones inmediatas en la valoración pronóstica del tumor. Estos avances son de tal magnitud que en la actualidad son el sustrato de la nueva clasificación de la OMS (2), que se encuentra esquematizada en la figura (Figura 2). En estos momentos junto a la clasificación histológica se incluyen el análisis de la delección 1p-19q; las mutaciones IDH1 e IDH2 y el estado de metilación de la proteína MGMT, siendo la presencia de estos marcadores, un indicador pronóstico favorable, con mayores tasas de respuesta al tratamiento y mejora en la supervivencia (33).

## TRATAMIENTO

El tratamiento de los LGG no es único y debe adaptarse individualmente a cada paciente. Existen diversos estudios publicados al respecto, y lo que los caracteriza es su heterogeneidad. La principal limitación, que impide alcanzar conclusiones sólidas en cuanto al tratamiento de los LGG, es la gran variabilidad en estos estudios en relación a los subtipos histológicos incluidos, falta de análisis molecular en algunos, falta de consenso al definir respuesta radiológica e igualmente en valorar la pseudoprogresión en pacientes tratados con radioterapia, y por último, una limitada evaluación de aspectos importantes como son el impacto en la calidad de vida, el rendimiento neurocognitivo y la neurotoxicidad. Todo lo anterior sustenta que en la práctica exista una falta de consenso único respecto al tratamiento de estos tumores que frente a una propuesta de estandarización apoya la individualización del tratamiento. La tendencia actual es el abordaje quirúrgico de las lesiones e incorporar marcadores moleculares en la tipificación de los gliomas, que permitan dirigir estos tratamientos, acorde a las recomendaciones recientemente publicadas por la *European Association of Neuro Oncology* (EANO) (34) (figuras 3 y 4). Pese al esfuerzo desarrollado por la propia EANO, en la mayoría de los grupos de trabajo en NO, los LGG pueden considerarse como el paradigma de la atención clínica personalizada. Exponemos a continuación las actitudes terapéuticas habituales.

Figura 2

Algoritmo simplificado para la clasificación de los gliomas difusos basado en características histológicas y genéticas, modificada de Louis y cols.(2)

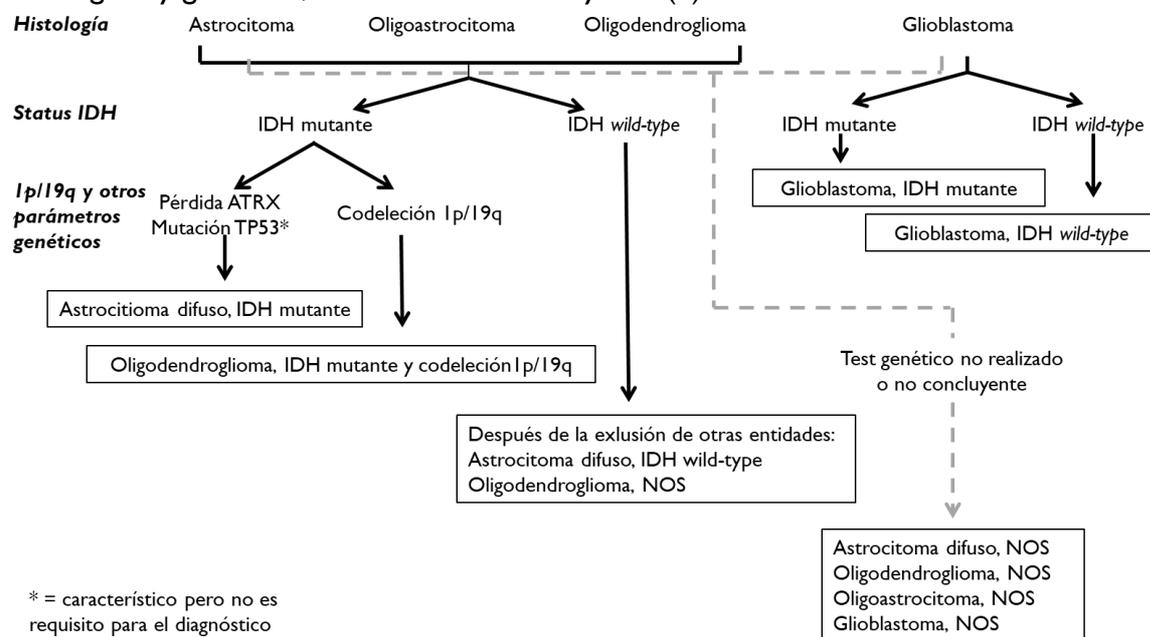


Figura 3

Vías clínicas de manejo de gliomas, modificada de Weller y cols. (34)

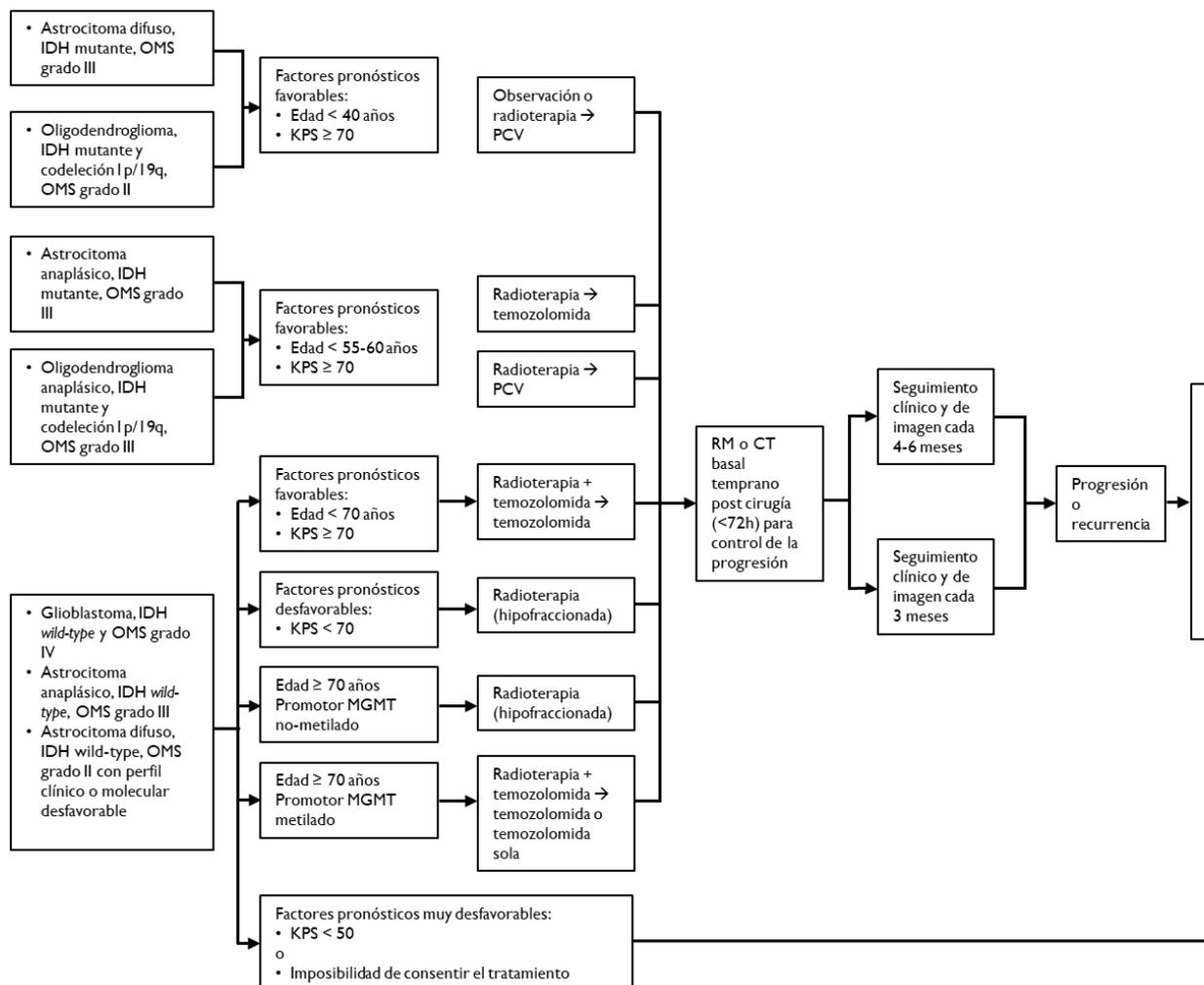
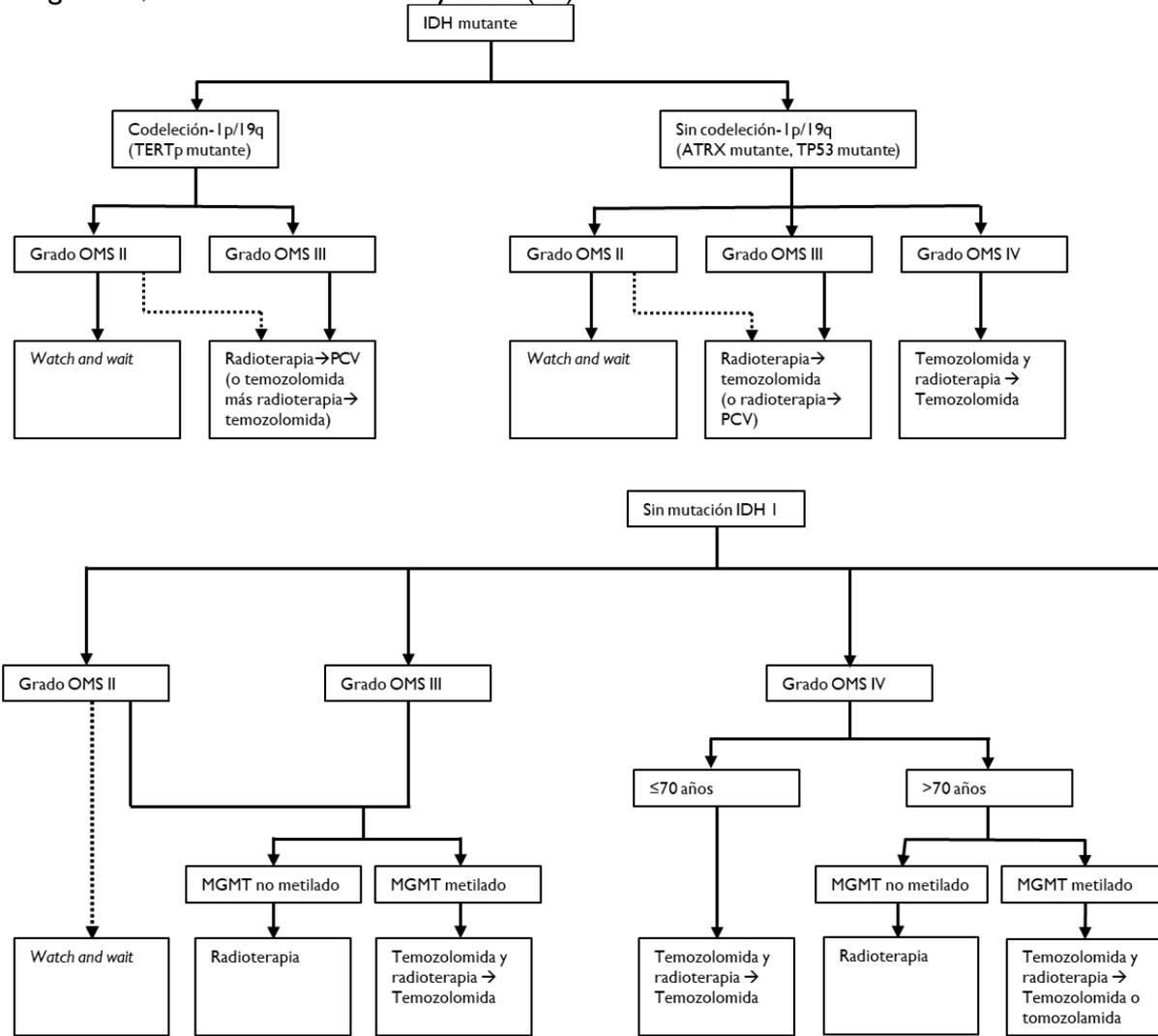


Figura 4

Guía de manejo de gliomas, modificada de Weller y cols. (34)



## OBSERVACION ESTRECHA. “WAIT AND SEE”

Históricamente esta opción se planteaba como alternativa en pacientes en los que es posible un control estrecho, es decir, paucisintomáticos y estables clínicamente, derivando la intervención quirúrgica a un segundo tiempo si se constataba progresión tumoral. En la actualidad esta opción no es la adoptada por la mayoría de los grupos de NO y se reserva estrictamente a pacientes cuidadosamente seleccionados con tumores pequeños, asintomáticos o mínimamente sintomáticos (35). En una revisión sobre el manejo quirúrgico de pacientes con LGG, se enumeran los argumentos a favor de este abordaje conservador en pacientes con buen control médico de sus síntomas, siendo el principal argumento que lo apoya, el hecho de mantener la calidad de vida, que generalmente se ve deteriorada tras un abordaje quirúrgico (20). Debe precisarse que, en el caso de optar por esta modalidad de observación, se debe hacer el seguimiento estricto tanto neurológico como radiológico de estos pacientes, dando la alerta en caso de que exista algún deterioro o signo de progresión, para poder actuar a tiempo e intervenir el tumor. Si se optara por la modalidad de observación, la cirugía y otras técnicas pueden retrasarse hasta una evidencia de crecimiento tumoral, convulsiones intratables, discapacidad neurológica progresiva y evidencia radiológica de transformación maligna a glioma de alto grado, no obstante, un porcentaje de pacientes pueden no ser candidatos para la cirugía en el momento de la progresión. Por esta razón, en la práctica clínica se opta por la observación cada vez menos. Se prefiere, siempre que sea posible, intentar una resección quirúrgica del tumor, puesto que cada vez hay más evidencia de que esta mejora la supervivencia de estos pacientes.

## CIRUGÍA

Actualmente, cada vez más estudios apoyan la realización de la resección quirúrgica antes que la observación, por su impacto en la supervivencia global de estos pacientes (36,37). Asimismo, se ha visto que resecciones más amplias aumentan la sobrevida libre de enfermedad (o intervalo previo a la recidiva) (38–41). Independientemente del impacto en la supervivencia, la cirugía es importante como tratamiento sintomático en los pacientes con crisis convulsivas, permitiendo un mejor control de estas (42,43). Frente a la observación estrecha, hoy en día está ampliamente aceptado que la cirugía es la mejor opción terapéutica inicial, y cuanto más amplia sea esta, mejora el pronóstico de estos pacientes. La revisión (ya relativamente clásica) de Sanai y cols. (44) aún los resultados de 10 estudios en LGG, incluyendo un total de 1274 pacientes en los que la cirugía fue beneficiosa en forma estadísticamente significativa. En las últimas recomendaciones para el manejo de los LGG en adultos de la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) (45), se recomienda la máxima resección tumoral, salvo en casos muy particulares en los que la observación seriada puede ser apropiada (35).

Importantes avances quirúrgicos en los últimos años han permitido al cirujano maximizar el grado de resección tumoral, respetando las zonas elocuentes. El uso de la imagen funcional mediante secuencias avanzadas de resonancia magnética posibilita la obtención de mapas de áreas funcionales cerebrales, como por ejemplo las áreas motoras y del lenguaje, y sus relaciones con el tumor (46). El estudio tractográfico mediante RM por tensor de difusión, puede ser de ayuda en la identificación de tractos anatómicos importantes para ciertas áreas funcionales, lo que permite una planificación quirúrgica más precisa, para una mejor distinción entre las células neoplásicas y el edema peritumoral, e igualmente para minimizar el riesgo de déficits funcionales posteriores (25). Además, la realización intraoperatoria de imágenes de

RM y espectroscopia, se utiliza para evaluar el grado de resección tumoral durante el procedimiento quirúrgico e identificar con mayor claridad la presencia de tumor residual (47,48), permitiendo de este modo adaptar los esfuerzos terapéuticos para una resección mayor en los casos que así lo ameriten.

## RADIOTERAPIA

Como ya se expuso previamente, el tratamiento de los LGG debe hacerse en forma individual y adaptada a cada tipo de paciente de acuerdo con su edad, tamaño del tumor, subtipo histológico y molecular, tipo de resección: parcial o completa, etc. Por ende, existen pacientes jóvenes con tumores poco agresivos y resecciones completas, que pueden prescindir de la radioterapia tras una evaluación acuciosa en un comité multidisciplinario. Por el contrario, los pacientes con alguno de los ya mencionados factores de mal pronóstico acorde a la EORTC, se verán beneficiados con este tratamiento. Dentro de las variaciones que se contemplan en el tratamiento con radioterapia, se encuentran la dosis a administrar y en qué momento iniciar el tratamiento, que serán tratadas a continuación.

### DOSIS ALTA VERSUS DOSIS BAJA

Existen numerosos ensayos clínicos prospectivos que han evaluado la utilidad de la radioterapia a alta dosis versus baja dosis e igualmente, que han valorado el coste-beneficio de una radioterapia precoz versus tardía. En el estudio EORTC 22844 (29), los investigadores evaluaron la efectividad global de la radioterapia y buscaron encontrar una eventual relación entre la respuesta y la dosis administrada. Un total de 379 adultos con LGG fueron randomizados a recibir radioterapia con dosis de 45 Gy a las 5 semanas postoperatorias, versus 59.4 Gy a las 6.6 semanas. Tras un seguimiento medio de 74 meses, no hubo diferencias significativas en la supervivencia global ni en la sobrevida libre de enfermedad, ni pudo demostrarse que existiera una relación entre la dosis y la respuesta en estos pacientes (29). Estudios posteriores comparando dosis de 50.4 Gy versus 64.8 Gy realizados por los grupos de trabajo: *North Central Cancer Treatment Group/Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)/Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)* corroboraron estos hallazgos (40), no observándose ventajas al administrar dosis más altas de radioterapia. A favor de las bajas dosis, se observó una tendencia sin alcanzar la significancia estadística, a una mejor supervivencia en este grupo, tanto a los 2 como a los 5 años. Lo que sí se constató, y que tiene un alto impacto en la calidad de vida para estos pacientes, fue una incidencia de necrosis por radiación que fue el doble en el grupo de alta dosis comparado al de baja dosis (40). Por ende, en la práctica clínica actual se recomienda no superar los 45-50 Gy con el fin de evitar toxicidad (49).

### INICIO PRECOZ VERSUS INICIO TARDÍO

En el estudio EORTC 22845, se analizó el momento más adecuado del inicio de la radioterapia postoperatoria de los LGG, comparándose un inicio precoz a un inicio diferido, al momento de la progresión tumoral. Se randomizó a 314 pacientes con LGG provenientes de 24 centros europeos y se constató un claro beneficio de la radioterapia precoz, con una mejoría significativa en la sobrevida libre de enfermedad (5.3 años vs 3.4) aunque sin diferencias en la supervivencia global (30). En este mismo estudio, también se observó que la radioterapia

posquirúrgica temprana no aumentó el riesgo de transformación de estos LGG a alto grado, ya que, en los pacientes que fueron reintervenidos, la proporción de formas de alto grado fue similar en ambos grupos. Si bien en el grupo de radioterapia precoz, aumentó la supervivencia libre de enfermedad, en este estudio no se cuantificaron los cambios en la calidad de vida de estos pacientes, por lo que la significación clínica de este beneficio permanece incierta (30).

En la práctica, el único argumento a favor de un inicio tardío es evitar el riesgo de leucoencefalopatía inducida por radioterapia, que puede provocar deterioro cognitivo (50). De todas maneras, pese a sus limitaciones, el primer trabajo citado constituye el estudio de referencia en la materia. Así lo rescata una revisión sistemática y metaanálisis de la COCHRANE en 2016 (51) en que, tras una búsqueda exhaustiva de la literatura se encontraron 3503 trabajos publicados, siendo el único seleccionado el ya citado estudio EORTC 22845. En este, para asegurar que fueran equivalentes ambos grupos y minimizar el sesgo, se hizo una aleatorización estratificada acorde a variables clínicas como edad, tamaño tumoral, estatus funcional y extensión de la resección, que, ya se sabe, son influyentes en la supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad. Desde un punto de vista sintomático, los pacientes que recibieron radioterapia precoz tuvieron un mejor control de las crisis epilépticas que el grupo de la radioterapia tardía.

Actualmente se investiga el uso de nuevas técnicas de radioterapia, que permiten una radiación más dirigida específicamente al tumor, evitando el daño innecesario a los tejidos adyacentes y, por tanto, minimizando la toxicidad derivada de este tratamiento. Dentro de estas nuevas técnicas se incluyen, por ejemplo, la radioterapia por intensidad modulada y la radiocirugía estereotáctica. No obstante, hasta ahora, ninguno de estos tratamientos ha demostrado una mayor eficacia en el tratamiento de los LGG. Otra técnica que se encuentra aún en investigación es la radiación con protones (52), que permitiría un campo de radiación aún más restringido, con la finalidad de minimizar los efectos secundarios derivados del tratamiento, principalmente el desarrollo de radionecrosis, que será tratado más adelante. Existen actualmente estudios de la clínica Mayo, en curso, para valorar los beneficios de este tipo de terapias en pacientes con gliomas (53).

## QUIMIOTERAPIA

Al ya descrito tratamiento con radioterapia, queda la pregunta si asociar o no un tratamiento con quimioterapia. Si bien la quimioterapia se usa de rutina en los gliomas de alto grado, en los de bajo grado su indicación se encuentra en investigación, y debe hacerse siempre adaptada al subtipo histológico y genómico del glioma. En los tumores de alto grado se ha demostrado la utilidad de la temozolomida, al igual que en los de bajo grado que presentan progresión de su enfermedad. El mayor beneficio en términos de supervivencia se obtiene al asociar la quimioterapia con la radioterapia, lo cual ya se ha demostrado en gliomas grado III y IV (54–56).

En un estudio reciente randomizado fase III que compara radioterapia vs radioterapia + quimioterapia con procarbazona, vincristina y lomustina (PCV) en un grupo de pacientes con LGG de alto riesgo, en los pacientes con terapia combinada se observó un beneficio significativo tanto en supervivencia libre de enfermedad como en supervivencia global (13.3 vs 7.8 años), consolidándose así esta modalidad en este subgrupo de pacientes (57). Si bien existen carencias en este estudio (como por ejemplo el no contar con la biología molecular en todos los pacientes), al ser tal la diferencia en supervivencia de ambos grupos, se acepta que el tratamiento más seguro es el combinado.

La tendencia actual es hacia hacer una terapia más dirigida acorde a los subtipos moleculares, conocimiento que se ha adquirido durante los últimos años; pero esto no se ve reflejado aún en los últimos estudios debido al largo periodo de seguimiento necesario en estos pacientes. Respecto a qué quimioterapia usar, la evidencia previamente descrita es válida para PCV. No obstante, es sabido que la PCV se asocia a efectos secundarios severos, que impiden completar el tratamiento en casi la mitad de los pacientes (57). Posterior al inicio de este estudio se desarrolló la temozolomida (TMZ), un agente alquilante mucho más seguro y mejor tolerado. Sería interesante saber si los resultados encontrados con PCV son extrapolables a la TMZ, sin embargo, hoy por hoy no hay estudios prospectivos que permitan responder este interrogante. El único estudio del que se dispone es en pacientes con gliomas de alto grado recurrentes, en los que se comparó la PCV a la TMZ, encontrándose resultados similares (58). En base a esto y dado que la TMZ es mejor tolerada, permitiendo completar los ciclos de tratamiento planificados, en la práctica clínica se propone este tratamiento: radioterapia + temozolomida.

Otro estudio específico en pacientes con LGG (grado II), evaluó el impacto de la quimioterapia PCV en la función cognitiva de estos pacientes a largo plazo (59). Se aleatorizó a 251 pacientes para recibir un tratamiento con radioterapia exclusivamente o RT+ QT. Se evaluó la función cognitiva de estos pacientes mediante el test minimental (MMSE) y se concluyó que la adición de quimioterapia al tratamiento con radioterapia no empeora la función cognitiva en forma significativa. No obstante, no se debe olvidar que el MMSE es una herramienta que fue desarrollada para evaluar la cognición en pacientes con demencia, y puede ser poco sensible en este otro escenario. Queda pendiente el desafío de idear y validar nuevas herramientas más sensibles para evaluar la función cognitiva en estos pacientes. Este es un tema de particular interés ya que los pacientes con LGG, con los nuevos tratamientos y progresos médicos, tienen actualmente una supervivencia global que supera los 10 años, haciéndose necesario considerar el impacto del tratamiento en su calidad de vida (59).

## COMPLICACIONES CLÍNICAS ASOCIADAS AL TRATAMIENTO

En el momento de elegir un tratamiento para un paciente de LGG valorar la potencial aparición de complicaciones a corto, mediano o largo plazo es un factor importante; poner en la balanza los potenciales beneficios frente a los efectos secundarios, que pueden llevar a la limitación de la dosis e incluso a la interrupción del tratamiento, y que evidentemente tienen un importante impacto en la calidad de vida del paciente. Por ejemplo, en el abordaje inicial, el neurocirujano planifica estrategias quirúrgicas con el fin de maximizar la resección tumoral y minimizar el déficit neurológico. En el tratamiento posterior con radioterapia, igualmente se presta mucha atención al impacto cognitivo que tiene en estos pacientes, y que es consecuencia del daño parenquimatoso radioinducido. Si bien se sabe que la radioterapia es beneficiosa y prolonga la supervivencia libre de enfermedad, esto afecta el desempeño cognitivo, con lo cual se debe valorar cuidadosamente las dosis y los tiempos en cada paciente, de tal manera que los beneficios sean mayores que el daño y no lo contrario.

Estos aspectos se consideraron en un estudio retrospectivo en que se evaluaron pacientes de glioma de bajo grado en los que se administró radioterapia, comparado a un grupo sin radioterapia, durante un periodo de seguimiento de 12 años (50). El estudio original contemplaba solamente 6 años de seguimiento en 195 pacientes con LGG y concluía que no había diferencias significativas a nivel cognitivo entre ambos grupos, atribuyéndose las ligeras tendencias de deterioro cognitivo principalmente al tumor y no al tratamiento recibido. No obstante, en el análisis a los 12 años, sí se observó que las altas dosis de radiación provocaron un deterioro cognitivo estadísticamente significativo comparado al grupo control. De un total de 65 pacientes con una supervivencia media de 12 años desde el diagnóstico inicial, de los que recibieron radioterapia, hubo un 53% (17/32) en los que el déficit cognitivo fue significativo, mientras que en los que no recibieron radioterapia, solamente un 27%. Este déficit cognitivo fue evaluado por pruebas neuropsicológicas y fue evidente en al menos 5/18 de estas pruebas, con dosis incluso menores de 2 Gy (50,60). Una de las complicaciones tardías más temidas del tratamiento con radioterapia en los pacientes tratados de un glioma, con significativo impacto en la calidad de vida, es la radionecrosis, que será tratada más adelante.

## CONTROL EVOLUTIVO

Tras el abordaje terapéutico inicial el seguimiento de un paciente tratado de un LGG asienta en su valoración clínica e imagenológica. Al igual que el tratamiento primario de la lesión, el seguimiento debe de individualizarse a cada paciente. Como se ha mencionado anteriormente, en LGG las *guidelines* son exactamente eso, líneas orientativas, porque en la práctica cada paciente debe abordarse de modo individual. En términos generales los grupos de NO optimizan localmente las recomendaciones propuestas por las sociedades médicas afines, en nuestro centro las procedentes del *National Comprehensive Cancer Network* (45). En líneas generales este seguimiento consiste en una valoración clínica y por técnicas de imagen (véase posteriormente) cada tres meses durante el primer año; cada seis meses durante el segundo y pasados dos años con periodicidad anual. Las posibilidades en este seguimiento son relativamente reducidas: que el paciente permanezca estable (es decir que no cambie nada) o que el paciente empeore. Y es importante recordar que este empeoramiento puede proceder de: cambios inducidos por el tratamiento (radionecrosis); de una progresión tumoral (el tumor vuelve a crecer); o de una conversión desde un glioma de bajo grado a una variante de alto grado. En este sentido cabe indicar que la mayoría de los LGG, tarde o temprano, evolucionan

hacia una forma de alto grado. Repentinamente se produce una aceleración importante de su velocidad de crecimiento, y aparecen signos radiológicos de mayor agresividad (por ejemplo, presencia de realce contrastado en la RM, como fue señalado previamente). Esto se acompaña también de un empeoramiento clínico, con aumento en las crisis de epilepsia o desarrollo de una nueva focalidad neurológica (61). Antiguamente no se conocían los mecanismos exactos, las razones de por qué algunos gliomas permanecían estables por muchos años mientras que otros se transformaban en formas más agresivas, de alto grado. Actualmente se sabe que este fenómeno está determinado por diversos marcadores moleculares, razón por la cual se incluyen estos marcadores en la última versión de la clasificación de los gliomas (2).

### *SEGUIMIENTO CLÍNICO*

Al igual que en el momento del diagnóstico inicial, las posibles manifestaciones clínicas de un LGG en seguimiento son relativamente inespecíficas: crisis comiciales, cefalea, cambios cognitivos, déficits neurológicos focales... Y evidentemente, tras el tratamiento, con la dificultad sobreañadida de no poder diferenciar si esta sintomatología procede de una progresión tumoral o es secundaria al propio tratamiento. Habitualmente el especialista en NO en el momento de referirse a un paciente en control evolutivo emplea dos categorías: clínicamente estable vs empeoramiento. En este escenario es tan crítico reconocer el empeoramiento de una sintomatología previamente existente (e.g. crisis comiciales con un control total o parcial mediante fármacos antiepilépticos) como la aparición de una nueva sintomatología potencialmente adscrita al tumor.

### *PROCEDIMIENTOS DE IMAGEN*

No existe un método único óptimo para realizar el seguimiento de los pacientes ya tratados de un glioma cerebral de bajo grado. El procedimiento indispensable sobre el que dicho seguimiento se vertebra es la RM, como mínimo en las secuencias que pudieran considerarse como estandarizadas (y en la actualidad obligatorias) para trabajar en NO: RM-T2FLAIR, RM-T1 y RM-T1+Gd (24). Estas secuencias permiten identificar el tamaño tumoral y el edema peritumoral.

Numerosos autores han propuesto la incorporación de secuencias específicas de RM que aporten una información de carácter más funcional. Dichas secuencias se engloban en el quehacer diario bajo la denominación de 'secuencias avanzadas' y la constituyen los estudios de espectroscopia, perfusión y difusión. Junto a ellos la mayoría de los grupos de NO cuentan con el apoyo de procedimientos moleculares como la tomografía por emisión de positrones (PET) (62). No obstante, pese al fundamento y a la lógica de su empleo, su uso aún no se ha generalizado, probablemente por factores relacionados con la disponibilidad y la falta de estandarización en sus protocolos de adquisición e interpretación.

Un problema añadido en la valoración evolutiva de un LGG es la dificultad en el empleo de los criterios de valoración de respuesta propuesto de modo genérico para el estudio de gliomas. Por ejemplo, en los criterios de McDonald (63), aparecidos en la década de los 90 y utilizados hasta hace poco, se usaba la imagen en dos planos de corte para medir las dimensiones tumorales en vez de la imagen volumétrica 3D. Otro defecto de estos criterios era no considerar el deterioro neurológico o el incremento del uso de terapia esteroidea en

estos pacientes. Actualmente se sabe y se acepta que la clínica debe ser integrada a la imagen dentro del seguimiento, siendo esta incluso de igual o mayor peso para determinar la existencia de una progresión tumoral. Además, existen las limitaciones intrínsecas de la imagen estructural, como son la dificultad para distinguir exactamente los bordes tumorales o la aparición de nuevas lesiones satélites, que son bastante habituales en los gliomas por su carácter infiltrante. Se conoce asimismo la aparición de cambios radiológicos sugerentes de progresión tumoral sin que dicha progresión se esté produciendo (pseudoprogresión) y viceversa, cambios que sugieran una respuesta al tratamiento mientras el tumor sigue viable (pseudorrespuesta) (véase posteriormente) (63,64).

Todo lo anterior ha animado a la comunidad científica afín a proponer una revisión de los criterios clásicos de McDonald, revisión que se realizó por el grupo de la *Response Assessment in Neuro-Oncology* (conocidos en la literatura como criterios RANO) (65).

En estos, a diferencia de los anteriores, sí se considera la estabilidad de la dosis de corticoides, la evaluación clínica y la aparición de nuevas lesiones que puedan o no estar relacionadas con el tratamiento con radioterapia. Incluyen definiciones precisas acorde a la imagen RM en secuencia T2 FLAIR, para clasificar al paciente en las siguientes 4 categorías:

- (1) Respuesta Completa (CR)
- (2) Respuesta Parcial (PR)
- (3) Enfermedad Estable (SD)
- (4) Progresión Tumoral (PD)

El detalle de estos criterios se encuentra disponible en la tabla (tabla 3).

Posteriormente, los ya citados criterios de Wen, debieron ser adaptados específicamente para valorar la respuesta en los LGG (24). En la práctica, estos son los criterios de uso más adecuados en nuestra población de estudio. En ellos se definen cinco categorías diagnósticas:

- (1) Respuesta Completa (CR): se compara al estudio RM inicial “baseline” y requiere todas las condiciones siguientes:
  - Regresión completa de la lesión, ya sea en secuencia T2 o FLAIR, o resolución completa del realce contrastado (si este hubiera estado presente).
  - Ausencia de nuevas lesiones: tanto en T2, FLAIR (excepto anomalías atribuibles al tratamiento radioterápico) o nuevos focos de realce contrastado.
  - Que el paciente no se encuentre en tratamiento esteroideo, o solo en dosis de sustitución
  - Que el paciente se encuentre clínicamente estable o en mejoría clínica.
- (2) Respuesta Parcial (PR): se compara al estudio RM inicial “baseline” y requiere todas las condiciones siguientes:
  - Disminución mayor o igual al 50% en el producto de los dos diámetros perpendiculares de la lesión medida en T2 o FLAIR, en forma sostenida, por al menos 4 semanas.
  - Ausencia de nuevas lesiones: tanto en T2, FLAIR (excepto anomalías atribuibles al tratamiento radioterápico) o nuevos focos de realce contrastado.
  - Que el paciente se encuentre clínicamente estable o en mejoría clínica y con dosis esteroideas no mayores a las del estudio inicial “baseline”.

- (3) Respuesta Menor (MR): se compara al estudio RM inicial “baseline” y requiere todas las condiciones siguientes:
  - Disminución del área medida en T2 o FLAIR comprendida entre 25% y 50% respecto al estudio RM inicial.
  - Ausencia de nuevas lesiones: tanto en T2, FLAIR (excepto anomalías atribuibles al tratamiento radioterápico) o nuevos focos de realce contrastado.
  - Que el paciente se encuentre clínicamente estable o en mejoría clínica y con dosis esteroideas no mayores a las del estudio inicial “baseline”.
  
- (3) Enfermedad Estable (SD): cuando los cambios no cumplen criterios para ser comprendidos dentro de las categorías previas tanto de respuesta (completa, parcial o menor) como de progresión tumoral:
  - Estabilidad del área de anomalías en T2 o FLAIR
  - Ausencia de nuevas lesiones: tanto en T2, FLAIR (excepto anomalías atribuibles al tratamiento radioterápico) o nuevos focos de realce contrastado.
  - Que el paciente se encuentre clínicamente estable o en mejoría clínica y con dosis esteroideas no mayores a las del estudio inicial “baseline”.
  
- (4) Progresión Tumoral (PD): se define si se cumple cualquiera de las siguientes condiciones:
  - Nuevas lesiones o incremento en el área de realce contrastado.
  - Incremento de al menos un 25% del área de anomalías en T2 o FLAIR con dosis esteroideas estables o en incremento respecto a las del estudio inicial “baseline”, que no puedan ser atribuibles al efecto de la radioterapia o a otras comorbilidades.
  - Deterioro clínico definitivo y que no pueda ser atribuible a otras comorbilidades ni a disminuciones en las dosis de corticoides.
  - Imposibilidad de realizar imagen de control por deceso o deterioro clínico, excepto si este ocurre por otras causas médicas documentadas.

Un resumen de la adaptación de los criterios RANO para lesiones de bajo grado, ha sido elaborado (tabla 4) acorde a los criterios enunciados por su autor (24).

Tabla 3: Resumen de los criterios RANO de respuesta en gliomas de alto grado. Extraída de Wen y cols. (65)

Table 4. Summary of the Proposed RANO Response Criteria				
Criterion	CR	PR	SD	PD
T1 gadolinium enhancing disease	None	≥ 50% ↓	< 50% ↓ but < 25% ↑	≥ 25% ↑*
T2/FLAIR	Stable or ↓	Stable or ↓	Stable or ↓	↑*
New lesion	None	None	None	Present*
Corticosteroids	None	Stable or ↓	Stable or ↓	NA†
Clinical status	Stable or ↑	Stable or ↑	Stable or ↑	↓*
Requirement for response	All	All	All	Any*

Abbreviations: RANO, Response Assessment in Neuro-Oncology; CR, complete response; PR, partial response; SD, stable disease; PD, progressive disease; FLAIR, fluid-attenuated inversion recovery; NA, not applicable.  
 \*Progression occurs when this criterion is present.  
 †Increase in corticosteroids alone will not be taken into account in determining progression in the absence of persistent clinical deterioration.

Tabla 4: Resumen de los criterios RANO de respuesta en LGG. Modificada de Van den Bent y cols. (24)

TIPO DE RESPUESTA	RC	PR	MR	SD	PD
<b>RM (T2/FLAIR)</b>	Regresión completa de la lesión o resolución completa del realce contrastado	↓ ≥50% diámetros perpendiculares de la lesión por 4 semanas	↓ 25-50% diámetros perpendiculares de la lesión	Estabilidad del área de anomalías	Nuevas lesiones o ↑ en el área de realce contrastado
<b>NUEVAS LESIONES</b>	Ninguna* ni nuevos focos de realce contrastado	Ninguna* ni nuevos focos de realce contrastado	Ninguna* ni nuevos focos de realce contrastado	Ninguna* ni nuevos focos de realce contrastado	Presentes
<b>CORTICOIDES</b>	No	estable o ↓	estable o ↓	estable o ↓	NA‡
<b>CLÍNICA</b>	Estable o mejor	Estable o mejor	Estable o mejor	Estable o mejor	Deterioro o deceso

RC: respuesta completa; PR: respuesta parcial (*partial response*); MR: respuesta menor (*minor response*); SD: enfermedad estable (*stable disease*); PD: Progresión de la enfermedad (*progressive disease*); RM: resonancia magnética.

\*: Ninguna, excepto las atribuibles al tratamiento radioterápico.

‡: Aumento de dosis no se considera como progresión si ausencia de deterioro clínico.

## NEUROIMAGEN ESTRUCTURAL: LIMITACIONES

Pese a todos los esfuerzos mencionados, es conocido que la neuroimagen estructural presenta limitaciones en el seguimiento de los pacientes tratados de un LGG en control evolutivo, y dichas limitaciones radican en la dificultad de diagnosticar correctamente tres entidades clínicas que pueden aparecer en el curso clínico de estos pacientes: pseudoprogresión, pseudorespuesta y radionecrosis.

### PSEUDOPROGRESIÓN

Este es un término estrictamente relacionado con las técnicas de imagen (principalmente RM), y hay que pensar en él en pacientes bajo tratamiento con radioterapia y quimioterapia (66). Su incidencia se estima alrededor de un 20 a 30% de estos pacientes (67). Habitualmente, los hallazgos se observan varios meses tras el inicio de la terapia (68,69) y se caracterizan por un aumento de la hiperintensidad en RM-T2FLAIR, sugerente de mayor edema cerebral o también por la aparición de nuevas lesiones nodulares con realce contrastado en RM·T1+Gd, o lo que es igual: un empeoramiento en la imagen. Estos cambios suelen ocurrir dentro del campo de radioterapia y se asocian con déficits neurológicos focales y efecto masa (68,70,71). Es decir, tanto desde el punto de vista de la imagen como de la clínica, aparenta una progresión o recidiva tumoral que no es verdadera, de ahí el nombre de «pseudoprogresión».

Se desconoce el origen último de la pseudoprogresión, pero existe cierta evidencia que relaciona la aparición de pseudoprogresión con los cambios inducidos por el tratamiento RT+QT, tanto por lisis celular como a la inflamación acompañante a esta (69). Dada la posibilidad de la pseudoprogresión, existe consenso en la práctica clínica sobre la conducta a seguir y ante la aparición de cambios en la imagen durante los primeros 3 meses de tratamiento, se sugiere el mantenimiento de la terapia con temozolomida (68).

Tanto la incidencia de la pseudoprogresión como el valor predictivo para detectarlo mediante RM, parecen ser más altos en los pacientes con tumores con metilación del promotor de la enzima MGMT (72), que generalmente se considera como un marcador predictivo de mejor pronóstico (73), no obstante, existe controversia respecto a si este estado de metilado y el desarrollo de pseudoprogresión tienen o no un real impacto en la supervivencia global y sobrevida libre de enfermedad (68,71,74).

Lo que sí tiene un impacto clínico y pronóstico, es hacer un diagnóstico correcto de pseudoprogresión versus progresión tumoral y como ya se mencionó previamente, el diagnóstico actualmente se hace en forma retrospectiva porque ambos fenómenos son indistinguibles en la imagen convencional. Por esta razón, en estos momentos se investiga la utilidad de secuencias avanzadas de RM (75–77) y de imagen molecular mediante PET con aminoácidos (78,79).

### PSEUDORRESPUESTA

Al igual que la pseudoprogresión, este fenómeno pertenece al ámbito de la imagen en neuro-oncología. Se observa frecuentemente en pacientes con glioma de alto grado en tratamiento con inhibidores de la angiogénesis tales como el bevacizumab. La pseudorespuesta se define

como una mejoría en el aspecto radiológico del tumor (por ejemplo, una rápida disminución en el edema vasogénico y el realce contrastado), que sugiere una respuesta tumoral al tratamiento, pero que realmente no se corresponde con una reducción real de la masa tumoral. Este efecto de mejoría es transitorio, y en un análisis retrospectivo de la imagen, junto a los signos clínicos desarrollados por el paciente, se confirma que dicha respuesta inicial no lo era realmente, siendo un falso marcador de eficacia terapéutica (80,81).

En la imagen de la pseudorespuesta, lo habitual es observar una rápida y significativa disminución del área de realce contrastado (RM-T1+Gd) e igualmente del edema peritumoral (RM-T2FLAIR). Se piensa que el mecanismo base de estos cambios es una disminución de la permeabilidad vascular alrededor del tumor fruto de la terapia antiangiogénica, que explicaría esta disminución del realce contrastado. Al igual que en la pseudoprogresión, existe una preocupación en los grupos de trabajo por hacer correctamente este diagnóstico, recurriendo también a técnicas de imagen como secuencias avanzadas de RM y PET, aunque estas están aún bajo investigación y no se encuentran validadas para esta indicación (62,82).

En la práctica clínica, la conducta adecuada es tener cierto grado de suspicacia ante respuestas espectaculares con ciertos tipos de tratamiento que predisponen a esta condición y, como norma general, hacer un seguimiento acucioso mediante la imagen ante la sospecha de pseudorespuesta, con el objetivo de detectar precozmente la recidiva tumoral e instaurar el tratamiento más adecuado (83). Otro aspecto importante que nos induce a sospechar una pseudorespuesta es una mejoría de la imagen asociada a un deterioro clínico del paciente. Por esto es fundamental que el seguimiento de los pacientes con glioma maligno, dado la complejidad de esta patología, se haga siempre en forma multidisciplinar.

## RADIONECROSIS

### NEUROTOXICIDAD POR RADIACIÓN: PRECOZ Y TARDÍA

Una extensa y profunda revisión de estos fenómenos puede consultarse en la excelente revisión realizada por Rahmathulla y cols. (84), de la cual se ha extraído una proporción importante de la información que se expone a continuación. A modo de hilo conductor puede emplearse el algoritmo resumen que se incluye en dicha revisión (Figura 5).

### RADIONECROSIS PRECOZ: 0-12 SEMANAS

Se conocen tres formas diferentes de daño por radiación: aguda, subaguda y tardía (figura 6). Las dos primeras se incluyen en lo que llamamos neurotoxicidad precoz, que tiene lugar durante la radioterapia, o inmediatamente después y hasta las 12 semanas postratamiento. Este daño agudo o subagudo es secundario a edema cerebral y/o retraso en la síntesis de mielina, y presenta múltiples manifestaciones clínicas tales como cefalea, mareos, somnolencia, vómitos, déficit neurológico y deterioro cognitivo transitorio. Pese a esta clínica tan florida, este tipo de daño suele ser reversible y de buen pronóstico. Desde un punto de vista fisiopatológico (figura 7), se produce un efecto inmediato, dosis dependiente, de aumento en la permeabilidad de la BHE. La microglía libera citoquinas, TNF alfa y ICAM-1 y las células endoteliales, factor Tp53 dependiente de apoptosis. De esta manera, el daño inducido por la radiación produce un aumento de la permeabilidad de la BHE dando como resultado el edema cerebral, responsable de la sintomatología previamente señalada (84).

## RADIONECROSIS TARDÍA: >12 SEMANAS

La neurotoxicidad tardía se manifiesta y evoluciona desde los 3 meses posradioterapia, hasta varios años después de finalizado el tratamiento e incluye la leucoencefalopatía posradiación y la radionecrosis, siendo esta última la complicación más temida (85). La incidencia exacta de la radionecrosis no se conoce, variando en un amplio rango entre 5 y 50%, siendo dependiente de la modalidad de tratamiento, la dosis administrada, el tiempo de seguimiento, del tipo de seguimiento empleado (clínico o por imagen), el criterio usado y la presencia o ausencia de signos y síntomas (86,87).

Puede considerarse que la radionecrosis tardía es un fenómeno poco predecible y que conviene prevenir o detectar precozmente para instaurar medidas terapéuticas y evitar su progresión. Es bien conocido que el daño puede ocurrir incluso a dosis tan bajas como 50 Gy, sin embargo, a mayor dosis, mayor daño cerebral parenquimatoso (88).

Desde un punto de vista fisiopatológico, se produce una disrupción de la BHE con aumento de la circulación de vesículas entre las células endoteliales (a través de las *tigh junctions*) y una sobrerregulación del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), que empeora la disfunción de la BHE, aumentando el edema cerebral y la hipoxia. Este fenómeno alcanza su máxima expresión alrededor de la zona de necrosis, donde astrocitos y microglía disfuncionales secretan los mediadores VEGF y HIF-1alfa. La interpretación gráfica exhaustiva de estos procesos puede consultarse en la figura (figura 8).

Existen 2 modelos propuestos para explicar la radionecrosis: el daño vascular y el daño glial, que probablemente coexisten ya que ninguno de los dos es capaz de explicar la radionecrosis por si solo (84). Éstos, asociados a los mecanismos humorales previamente descritos, se suman y desencadenan una cascada de eventos que conduce finalmente a la radionecrosis. Los detalles últimos de este proceso, así como su representación gráfica pueden consultarse en la figura (figura 9)(84).

Figura 5: Algoritmo diagnóstico para el diagnóstico y tratamiento de la radionecrosis de sistema nervioso central. Reproducido de Rahmathulla y cols. (84)

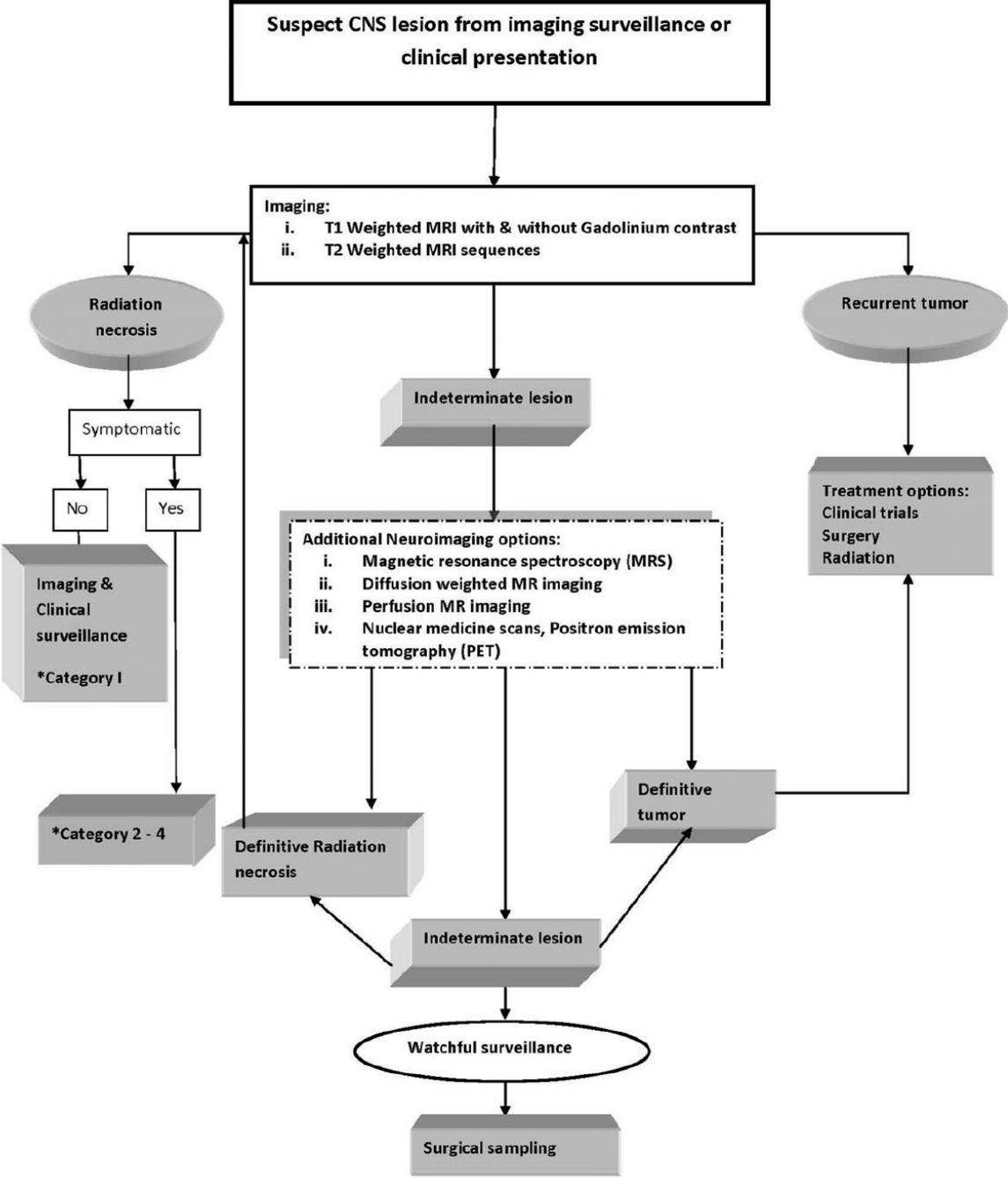


Figura 6: Algoritmo para la clasificación de la toxicidad cerebral por radioterapia basado en el intervalo desde el tratamiento. SRS: radiocirugía estereotáxica; IMRT: radioterapia de intensidad modulada; CRT: radioterapia convencional. Reproducido de Rahmathulla y cols.(84)

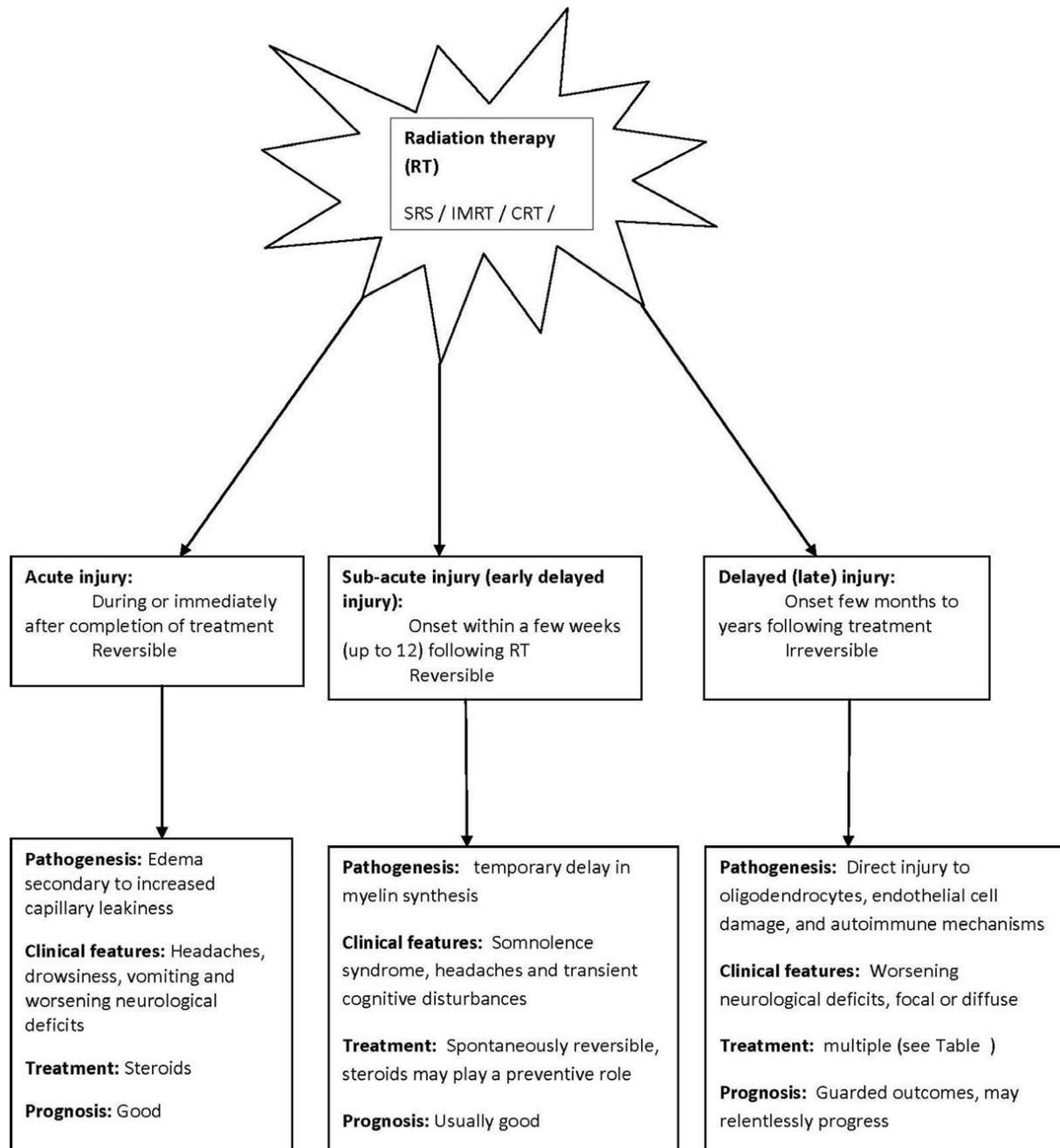


Figura 7: Fisiopatología del daño por radiación precoz. BBB: barrera hémato-encéfalica; TNF: factor de necrosis tumoral; ICAM: molécula de adhesión intra cerebral. Reproducido de Rahmathulla y cols.(84).

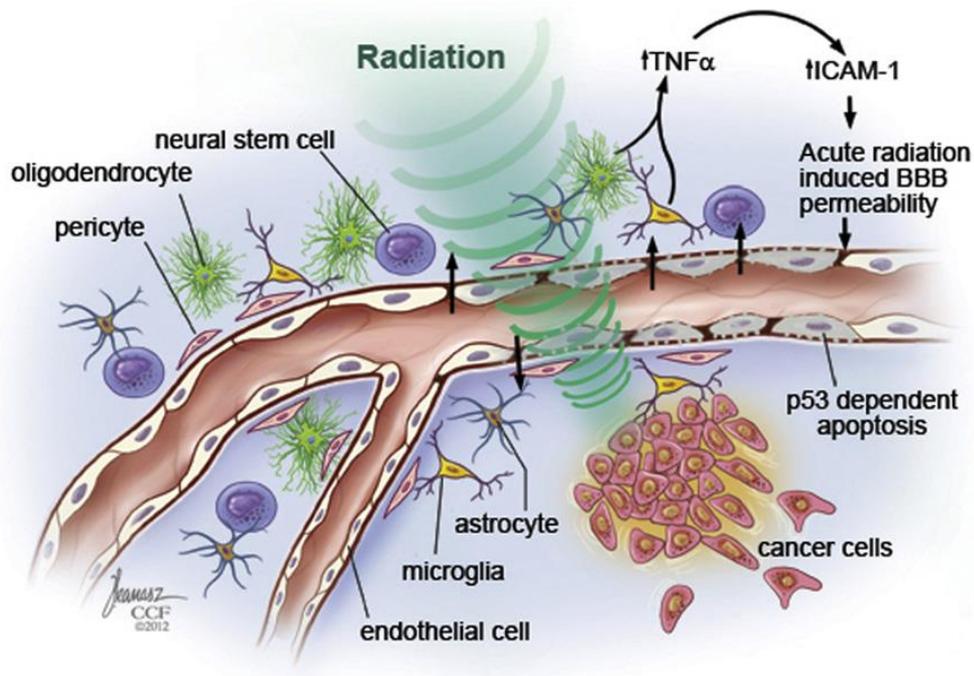


Figura 8: Fisiopatología del daño por radiación tardía. BBB: barrera hémato-encéfalica; TNF: factor de necrosis tumoral; ICAM: molécula de adhesión intra cerebral. Reproducido de Rahmathulla y cols.(84)

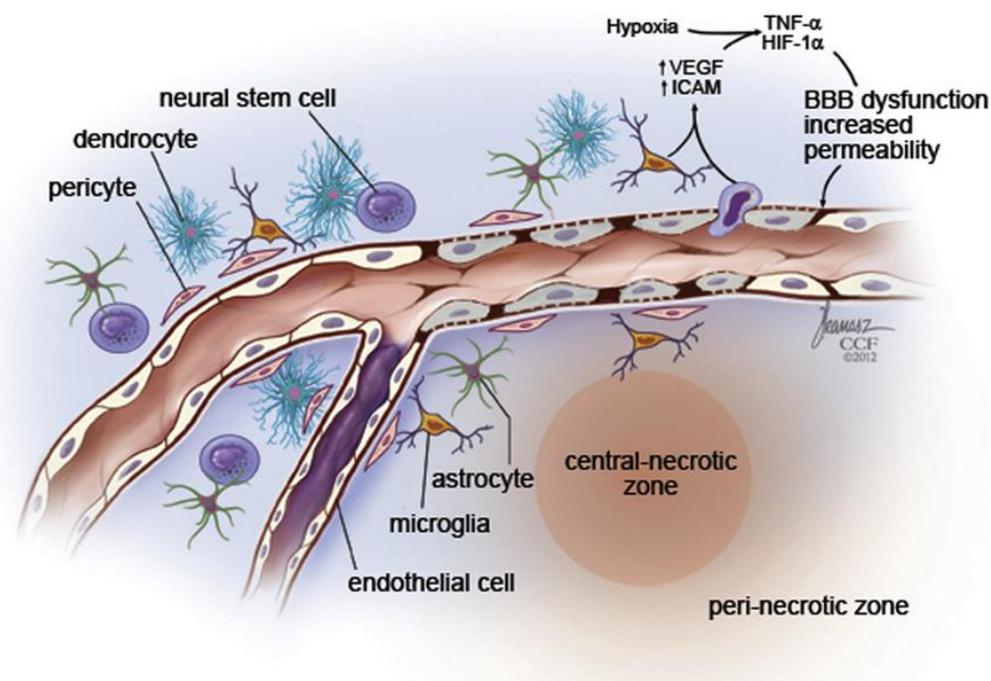
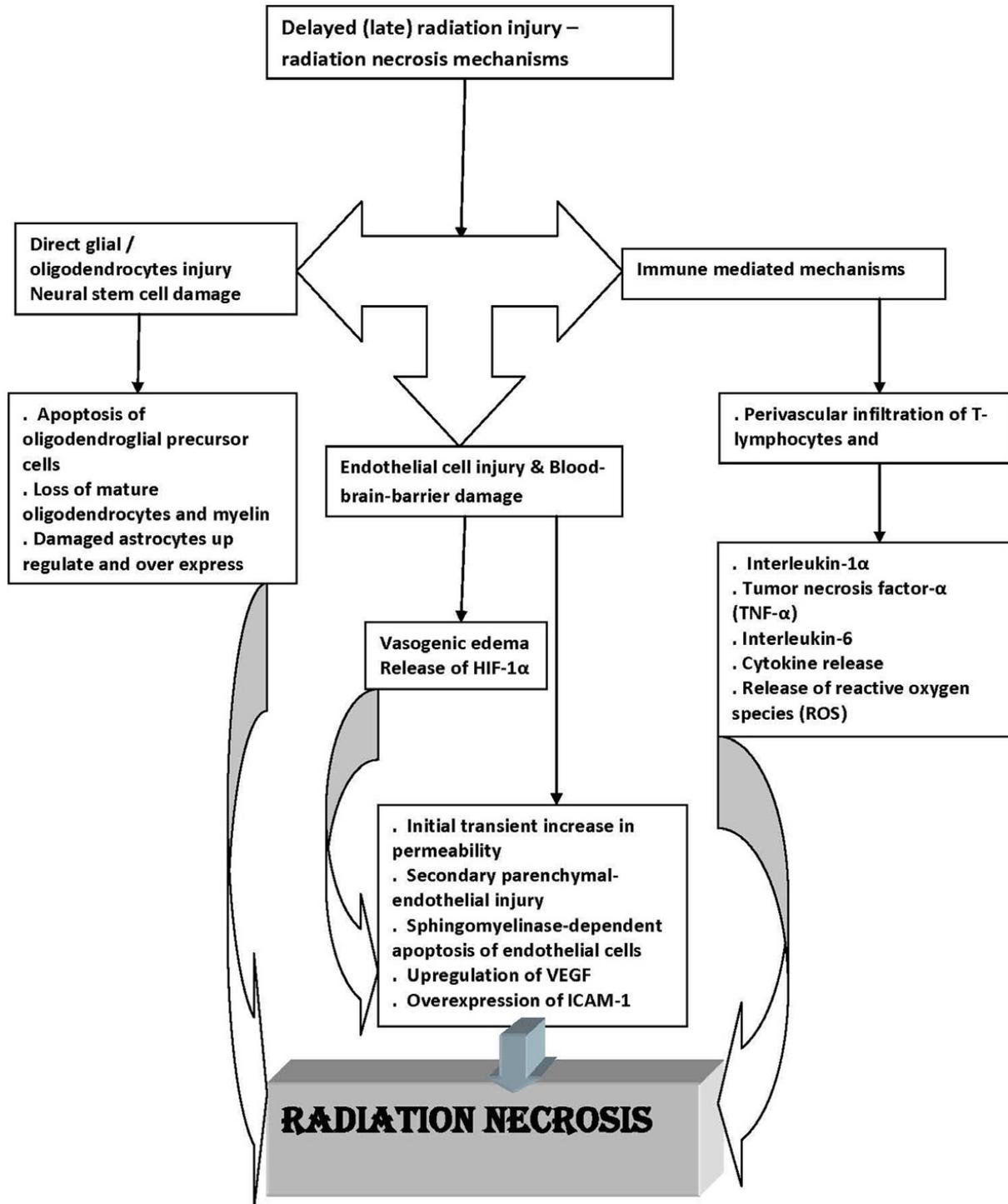


Figura 9: Patobiología de la secuencia de eventos que siguen al daño cerebral tardío inducido por radiación. HIF-1: factor inducible por hypoxia-1; VEGF: factor de crecimiento del endotelio vascular; ICAM-1: molécula de adhesión intracelular-1. Reproducido de Rahmathulla y cols. (84)



## DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE LA RADIONECROSIS

Clínicamente radionecrosis y recidiva tumoral presentan los mismos síntomas. Frente a ello, tanto su tratamiento como su pronóstico difieren significativamente, por no decir que son prácticamente lo opuesto. En este sentido, resulta de vital importancia hacer un correcto diagnóstico diferencial entre estas 2 entidades. Dado que la clínica no es de ayuda, se recurre a diferentes pruebas de imagen.

## DIAGNÓSTICO POR IMAGEN DE LA RADIONECROSIS

Es sabido que la TC y la RM raramente son capaces de distinguir entre recidiva tumoral y radionecrosis (84). Habitualmente la primera aproximación diagnóstica es el estudio más disponible, la TC, no obstante, es de preferencia el empleo de la RM. En esta modalidad, tanto la recidiva tumoral como la radionecrosis se visualizan como lesiones iso- o hipointensas respecto al parénquima cerebral subyacente, y pueden presentar un aspecto variable sólido o quístico (89). Igualmente, en ambos casos puede haber realce contrastado, efecto masa y edema perilesional, lo que en la práctica impide diferenciar ambos fenómenos.

Dada la problemática clínica en los últimos años se ha desarrollado un esfuerzo por intentar caracterizar cambios radiológicos específicos que permitan hacer el diagnóstico entre radionecrosis y recidiva tumoral. Algunos autores han descrito características de imagen que son más sugerentes de radionecrosis (por ejemplo, un patrón de mayor focalidad) o de recidiva tumoral (lesión más extensa que afecta al cuerpo caloso y cruza la línea media) sosteniendo que la imagen convencional puede ser útil para hacer estos diagnósticos (90,91). No obstante, se trata solamente de series aisladas descritas por algunos autores, y realmente existe bastante consenso en NO respecto a que las secuencias convencionales de RM son insuficientes y que es preciso emplear secuencias avanzadas de imagen funcional para poder hacer este diagnóstico (89).

La experiencia del grupo de investigación en el que se desarrolla este trabajo coincide con la de otros autores, y es que ambas entidades resultan poco diferenciables en la imagen convencional (80,81,92). De hecho, se reconoce y asume que en el seguimiento de estos pacientes existe un considerable número de RM no concluyentes, alrededor de un 30% descrito en algunas series (93). Estos hechos obligan a recurrir a otras técnicas complementarias de imagen funcional, como las secuencias avanzadas de RM y las técnicas de Medicina Nuclear. Una propuesta de uso protocolizado de dichos procedimientos queda expuesta en la figura (figura 5)(84).

# LIMITACIONES DE LA NEUROIMAGEN ESTRUCTURAL: IMPORTANCIA DE LA IMAGEN FUNCIONAL

## CONTEXTO CLÍNICO

De todo lo anteriormente expuesto y a modo de resumen (y dado que es el objeto de la presente memoria) cabe incidir en el papel de la imagen funcional en el tema que nos atañe. La exposición de estos aspectos son el resultado de la invitación realizada en su día por el Dr. Herholz a realizar una revisión sistemática de la literatura acerca del papel de la PET con derivados radiomarcados de la colina y en concreto de la [<sup>18</sup>F]fluoro-metil-colina (FCH, véase posteriormente) en el tema que nos atañe. El resultado de dicha invitación fue publicado en la revista *Clinical Translational Imaging* (94) y dicho trabajo vertebró la exposición que a continuación se realiza.

Como se ha comentado, los gliomas cerebrales son una patología compleja, y representan un desafío clínico. En la mayoría de los casos su etiología es desconocida, y pese a los avances de la medicina y a intensos esfuerzos terapéuticos en los últimos años, la mayoría de estos tumores, siguen siendo incurables (78). Las técnicas de imagen de rutina en estos tumores, tanto al momento del diagnóstico inicial como en durante el seguimiento (incluyendo la valoración de respuesta al tratamiento), se basan en la RM, habitualmente en sus secuencias habituales RM-T2FLAIR, RM-T1 y RM-T1+Gd. No obstante, en tejido ya tratado, su capacidad para diferenciar tumor activo de cambios no específicos relacionados con el tratamiento resulta limitada (95), siendo esta la razón principal del uso creciente de imagen funcional y molecular en neuro-oncología (25).

Bajo el epígrafe de imagen funcional en la actualidad se incluyen las secuencias avanzadas de RM (aRM), tales como la RM de difusión (RMd), de perfusión (RMp) y la espectroscopia (RMe) (25,96). En el marco de la imagen molecular adquieren especial relevancia los estudios de Medicina Nuclear (MN) y específicamente la PET (97,98).

La PET es una de las técnicas más prometedoras de la Medicina Nuclear, con un crecimiento exponencial en los últimos años. Permite obtener imágenes de procesos específicos y en este caso, provee información complementaria acerca del metabolismo tumoral, que resulta relevante para la toma de decisiones clínica. El estudio PET resulta especialmente útil en los casos en que la técnica de referencia resulta inconcluyente (78). La PET también aporta información importante previo al tratamiento, por ejemplo en la estimación de la agresividad tumoral, o como guía de biopsia para hacer el diagnóstico (98), evitando así un no despreciable número de biopsias blancas, que puede alcanzar hasta el 30% según algunas series (98). Adicionalmente a estas indicaciones y, tal vez, el escenario más importante para el uso de la PET, lo constituyen los pacientes con gliomas ya tratados que se encuentran en seguimiento. Es en este contexto, cuando es necesario discriminar si los cambios estructurales corresponden a una progresión tumoral o son secundarios al tratamiento recibido (99), y esta situación donde surge la principal indicación de la imagen funcional, en particular de la PET.

## DESARROLLO DE LA PET EN NEUROONCOLOGÍA

La PET con [<sup>18</sup>F]fluodesoxiglucosa (FDG) tiene un papel fundamental en oncología, sin embargo, su uso se encuentra limitado en la evaluación de áreas con elevado metabolismo glucídico fisiológicamente, como es el caso del cerebro (100). En el intento de salvar este inconveniente se han investigado otros trazadores PET principalmente análogos de aminoácidos radiomarcados, que son especialmente atractivos dada su elevada captación en tejido tumoral que contrasta con su baja captación en tejido cerebral normal, permitiendo una elevada relación entre tumor y tejido no tumoral, o *tumour-to normal-brain ratio* (T/N) (100).

En NO, el aminoácido mejor estudiado ha sido la [<sup>11</sup>C]metionina (MET), con ya casi 4 décadas de experiencia en su uso (101,102). Su mayor desventaja, al ser marcada con <sup>11</sup>C, es la vida media del isótopo, de tan solo 20 minutos, que limita su utilización a centros que poseen un ciclotrón, que son la minoría.

Lógicamente y por razones prácticas, la necesidad de isótopos con mayor vida media ha impulsado el desarrollo de radiofármacos marcados con <sup>18</sup>F (103) dada la mayor vida media de este radionúclido (109.771 minutos) que permite su envío y empleo en centros que carecen de un ciclotrón adscrito. En la actualidad los radiofármacos PET-fluorados específicos para NO, se encuentran bajo investigación y desarrollo en aplicación clínica. La importancia de su empleo en NO ha determinado recientemente su inclusión en las recomendaciones internacionales para su uso, recomendaciones que emanan de las principales sociedades científicas afines (*Response Assessment in Neuro-Oncology working group* RANO y de la *European Association for Neuro-Oncology* EANO) (62).

La [<sup>18</sup>F]fluoro-etil-tirosina (FET), el último aminoácido que ha sido introducido para su uso en el diagnóstico de gliomas cerebrales presenta características de imagen similares a la MET y progresivamente se está convirtiendo en el derivado fluorado de la MET. Su principal limitación es su falta de amplia disponibilidad geográfica, no estando disponible en la mayoría de los países o centros (104) y esta falta de disponibilidad es padecida también en nuestro entorno. Como alternativa se ha propuesto el uso de la FCH. La FCH es un radiofármaco ampliamente difundido y empleado como herramienta diagnóstica en la reestadificación del cáncer de próstata (105), una patología mucho más prevalente y que garantiza su suministro a la mayoría de los centros que realizan PET (106). Dado que es el radiofármaco objeto del presente trabajo de investigación, revisaremos con cierta profundidad los mecanismos biológicos y moleculares que justifican el uso de la PET-FCH en gliomas cerebrales, fundamentos en los que asienta su posible introducción en la práctica clínica.

## FUNDAMENTOS DEL USO DE LA COLINA

Los radiotrazadores PET que emplean colina marcada se utilizan cuando se requiere evaluar procesos bioquímicos de síntesis de membrana celular. La colina, una sal de amonio cuaternario, es uno de los precursores para la síntesis de fosfolípidos, uno de los principales componentes de las membranas celulares. Por este hecho, la colina constituye un nutriente esencial necesario en todas las células para la síntesis de membranas. Además, es utilizado para otras funciones biológicas tales como la transmisión de señales transmembrana, metabolismo y transporte del colesterol y, por último, la colina es también un precursor para la síntesis del

neurotransmisor acetilcolina (107). La colina es, por tanto, un importante sustrato para dichos procesos biológicos, que ingresa a la célula mediante transportadores sodio-independientes de baja afinidad (108). Una vez en el interior de la célula, es fosforilada por la enzima colina-quinasa (CK), y es incorporada a la fosfatidilcolina (lecitina), que constituye el principal componente de las membranas celulares (108) (véase figura 10).

El tejido tumoral en replicación presenta un incremento en sus necesidades metabólicas, consumiendo mayor energía que los tejidos normales, pero también mayor cantidad de sustratos y en el caso que nos atañe, sustratos para la formación de las membranas de las células en replicación. Por lo mismo, en tejido neoplásico, se encuentran igualmente aumentados los niveles de metabolitos, el transporte celular y fosforilación de la colina, la actividad enzimática de la colin-quinasa y la lipogénesis(109–112). Ya ha sido estudiado y es de conocimiento general, que los tejidos con una rápida proliferación presentan niveles más elevados de fosfolípidos; en particular lecitina, que los que se encuentran en tejidos sanos (113).

Estos procesos biológicos que se producen a nivel molecular van a favor del uso de la colina como un marcador “oncotropo”, es decir, que permite diferenciar el tejido sano del tumoral, haciendo a este último más distinguible. Por esto, en células con mayor proliferación, habrá mayores necesidades de síntesis de fosfolípidos y por ende observaremos una mayor concentración de colina radiomarcada. Por otro lado, también se ha descrito un aumento en el metabolismo fosfolipídico en tumores de crecimiento más lento, aumento que se ha interpretado en relación con alteraciones en los mecanismos de transporte, incorporación y utilización celulares de la colina (114,115). De hecho, resulta interesante constatar que la transformación neoplásica se asocia con un aumento en el transporte celular y la fosforilación de la colina, así como también con un aumento en la expresión de la enzima colin-quinasa (figura 11) (110,111,116).

Figura 10: Metabolismo celular de la colina. Extraído de Vallabhajosula y cols. (108)

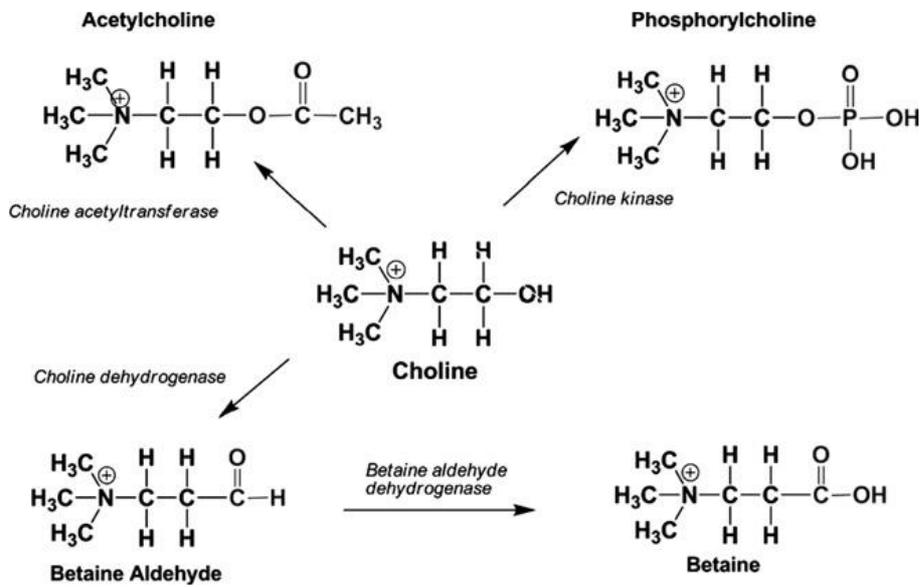
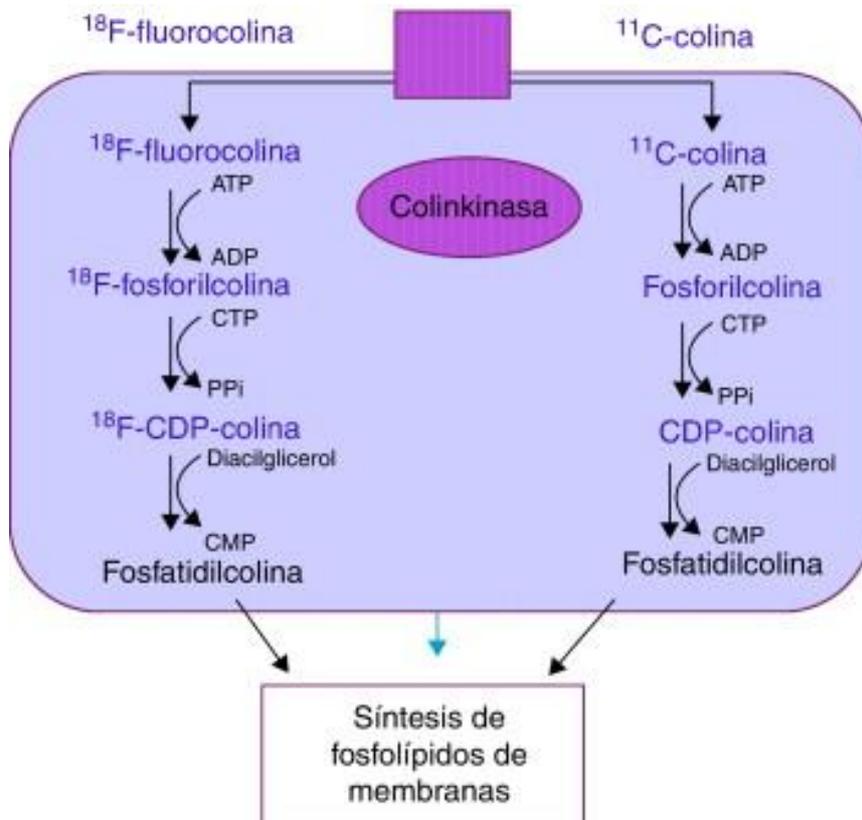


Figura 11: Metabolismo e incorporación de la colina radiomarcada. Extraído de Navarro-Pelayo y cols.(117)



En lo que respecta la visualización *in vivo* de estos procesos moleculares, la colina puede ser radiomarcada ya sea con carbono-11 ( $[^{11}\text{C}]$ colina) o con flúor-18 (i.e. FCH). Como trazador, la  $[^{11}\text{C}]$ colina resulta bioquímicamente idéntica e indistinguible de la colina natural, y es rápidamente oxidada, resultando en derivados radiomarcados de la betadina (118). Tal y como se mencionó anteriormente, la mayor desventaja de la  $[^{11}\text{C}]$ colina es su corta vida media que, por aspectos estrictamente prácticos de disponibilidad, obliga a buscar isótopos de mayor vida media, como son los derivados del  $^{18}\text{F}$ .

Inicialmente, cuando se propuso la FCH para uso diagnóstico, hubo inquietudes respecto a si la introducción de un átomo muy electronegativo como es el  $^{18}\text{F}$  pudiera alterar la estructura molecular de la colina y cambiar sus propiedades fisiológicas.

Históricamente, el primer investigador que desarrolló y sintetizó un análogo de la colina fueron Hara *et al.* en 1997, resultando de ello la creación de la 2- $[^{18}\text{F}]$ -fluoroethyl-dimethyl-2-oxyethylamonio colina (FEC) (119). Basándose en su similitud estructural, DeGrado *et al.* en 2001 (120) propusieron que el derivado metilado de la colina, la  $[^{18}\text{F}]$ -fluorometil-dimetil-2-hidrorxi-etil-amonio (convencionalmente denominada como metil-colina y en su uso habitual como FCH), podría reproducir mejor que la FEC, el transporte y metabolismo celular de la colina. En su estudio, DeGrado (121) en un cultivo PC-3 *in vitro* con células humanas de cáncer de próstata, comparó diferentes análogos de la colina marcada, sintetizados mediante reacciones de fluoroalquilación: FCH, FEC,  $^{18}\text{F}$ -fluorometilmetiletil-2-hidroxiethylamonio (FMEC), y  $^{18}\text{F}$ -fluoropropil-dimetil-2-hidroxiethylamonio (FPC). Tanto la FCH como la FMEC mostraron *in vitro* una fosforilación por la enzima CK similar a la de la colina, mientras que las tasas de fosforilación de la FEC y FPC fueron significativamente inferiores. En cultivos celulares de células cancerosas PC-3 se observaron acumulaciones de FCH, FPC y colina que fueron comparables, mientras que la captación de FEC fue aproximadamente un quinto de la de FCH. Se concluyó que el análogo FCH, puede ser usado para la exploración de la captación de colina en las células cancerosas y no así sus análogos FEC y FPC, que aparentemente presentan pobre compatibilidad biológica. En resumen, los estudios *in vitro* han documentado que estos análogos fluorados de la colina son buenos sustratos para la enzima CK, pero no necesariamente para las enzimas implicadas en la oxidación de la colina. Como resultado, no se determinaron derivados fluorinados de la betadina (121).

En términos de biodistribución, ambos FCH y FEC son muy similares a la colina, excepto por su rápida excreción urinaria. Tanto el transporte como el metabolismo de la colina endógena son imitados con mayor fidelidad por la FCH que por la FEC, resultando en una reproducción más exacta de los procesos fisiológicos de la colina por este análogo (FCH) (121). Esta conclusión es importante, ya que el paso de la fosforilación se postula como esencial para la retención metabólica del trazador dentro de la célula tumoral y por ende para su visualización mediante la imagen PET; por el contrario, los análogos fluorados no metabolizables, que no son sustratos de la enzima CK, no serán retenidos dentro de la célula (122). Si bien una comparación directa no ha sido realizada aún, y pese a algunas pequeñas diferencias observadas en la biodistribución de la  $[^{11}\text{C}]$ colina, la FEC y la FCH (123,124), los autores concuerdan que, en términos de uso clínico, la precisión diagnóstica es similar para

estos tres trazadores (123,125), por lo que la elección del uso de uno u otro dependerá de la experiencia y disponibilidad de cada centro <sup>a</sup>.

Evidentemente la FCH se encuentra más ampliamente disponible que la [<sup>11</sup>C]colina, dada la vida media de 109.8 minutos del isótopo y esta amplia disponibilidad es su principal ventaja, tal y como ha sido enfatizado en la excelente revisión sobre el tema realizada por Calabria y cols. (106).

La FCH ha demostrado ser una buena alternativa a la FDG en los tumores de crecimiento lento y en los cánceres bien diferenciados, en los que la FDG puede ser falsamente negativa, como por ejemplo el cáncer de próstata (126), hepatocarcinoma (127,128) y mieloma múltiple (129), o la entidad que nos atañe, los LGG (130).

En el cerebro, en estudios animales se demostró que la FCH es captada por las células tumorales de glioma, y con una elevada relación T/N (131,132). La homeostasis cerebral se consigue por la presencia de la barrera hematoencefálica (BHE), una unidad fisiológica microvascular que es selectivamente permeable según la naturaleza del compuesto (transporte pasivo para las sustancias lipofílicas). La colina, nutriente esencial necesario para la síntesis de fosfolípidos y acetilcolina, atraviesa la BHE por dos mecanismos. El primero es de transporte activo, al igual que la glucosa y los aminoácidos, mediado por un transportador. Además, ingresa gracias a un segundo transportador de membrana específico de colina de alta afinidad (BBBCHT), sodio-independiente (133).

Los trabajos publicados más relevantes respecto a la cinética de captación de la FCH han sido desarrollados por el grupo de Spaeth y Wyss (131,132,134). Estos autores (134) valoraron de forma aislada el efecto de la disrupción de la BHE en la captación de FET, FDG y FCH. Para ello, determinaron la acumulación de estos trazadores en criolesiones, que se caracterizan por una disrupción severa de la BHE, pero a diferencia de las lesiones por radiación, sin infiltrado de células inflamatorias. Sus trabajos describen que el grado de captación de FDG y FCH tuvo correlación con la densidad de macrófagos. En criolesiones, la captación de FET fue similar a la captación en lesiones inducidas por radiación, mientras que la de FCH estuvo significativamente disminuida, concluyendo que la captación de FET probablemente depende en forma aislada de la disrupción de la BHE, mientras que la FCH es también atrapada por los macrófagos. La captación de ambos trazadores (FET y FCH) es generalmente inferior que la reportada en tumores, suponiendo por tanto que ambos radiofármacos permitirían discriminar entre radionecrosis y recidiva tumoral, uno de los problemas clave en la práctica clínica habitual.

Este mismo grupo de trabajo, comparando estos tres trazadores en gliomas (134), demostró igualmente que la densidad microvascular influye en la captación de FCH, pero no así en la de FDG o FET. Si bien la FDG y la FET muestran una mayor captación que la FCH en gliomas,

---

<sup>a</sup> A efectos de redacción en la presente memoria cuando la información expuesta se refiera de modo específico a la [<sup>18</sup>F]-fluoro-metil-colina (radiofármaco de mayor difusión en la literatura neurooncológica) el procedimiento se abreviará como FCH. Cuando la información agrupa de modo genérico a los derivados metil- y etil- nos referiremos a ellos de modo conjunto como PET-fluorocolina (a sabiendas que la información principal procede de trabajos desarrollados específicamente con FCH). Si la información aún a lo disponible con derivados radiomarcados de la colina (con <sup>18</sup>F y con <sup>11</sup>C) nos referiremos al procedimiento de modo genérico como PET-colina.

también tienen una mayor captación que esta última en los tejidos circundantes, con relaciones T/N de 1.98 y 2.58 respectivamente, claramente inferiores a la FCH (3.77), concluyendo que de estos tres trazadores fluorados, por su patrón de captación, los más adecuados para la imagen cerebral de gliomas son la FCH y la FET (132).

En base a estudios previos otro factor que puede determinar la intensidad de captación de radiofármaco es la densidad microvascular de la lesión. En los trabajos de este grupo se propuso establecer una correlación entre la captación de FCH, FET y FDG con el grado de neoangiogénesis, encontrándose que la neoangiogénesis se corresponde mejor con el patrón de captación de la FET y la FCH, y no así con la FDG (132).

La proporción más importante de la información de la farmacocinética de la FCH a nivel intracerebral es la aportada por estos trabajos. A modo de síntesis puede resumirse que la incorporación de la FCH a la población tumoral intracerebral está en relación con la existencia de tres procesos: dehiscencia en la BHE, vascularización del tejido diana y un proceso bioquímico activo responsable de la captación del trazador (incremento en la síntesis de membrana secundario a la replicación celular) (131,132,134). Desafortunadamente este modelo experimental es difícilmente reproducible en condiciones 'in vivo', aunque probablemente para cada paciente y para cada lesión la proporción de estos tres mecanismos sea diferente (130).

Adicional y específicamente en el estudio de gliomas cerebrales, el uso de la PET-FCH tiene como ventajas principales un rápido aclaramiento sanguíneo, una baja captación del radiotrazador en el parénquima cerebral normal y una elevada y específica acumulación en el tejido tumoral (121).

En una exploración normal, deben describirse las captaciones correspondientes a la distribución fisiológica de nuestro trazador, llámese acumulación leve en la calota y moderada en la hipófisis, seno cavernoso y plexos coroideos (135). Posteriormente, deben precisarse las captaciones patológicas especificándose en el informe, como mínimo (136):

1. Localización anatómica exacta de la captación, realizándose imágenes de superposición con la RM más reciente disponible
2. Extensión y morfología de la captación: por ejemplo, homogénea, difusa o focal
3. Intensidad de la captación patológica, comparándola a la captación del tejido normal
4. Parámetros semicuantitativos: se calculan la máxima intensidad de la lesión (SUVmax), dividida por la captación en el hemisferio cerebral contralateral (SUVmax), obteniéndose el parámetro: TBRmax.

La adquisición dinámica aporta información respecto al grado tumoral según la cinética de incorporación del radiotrazador en el caso del FET (136), no obstante, esto no ha sido descrito en los estudios PET-FCH y la realización de dicha adquisición es poco aplicable en la logística de la práctica clínica, razón por la cual hemos desestimado su uso.

Los aspectos específicos del uso clínico de la PET-FCH en tumores cerebrales en humanos fueron analizados por el grupo de Mertens *et al.*, describiendo tanto el patrón de distribución en sujetos sanos como en presencia de enfermedad (135), al igual que la cinética de captación de la FCH y los tiempos óptimos de adquisición de las imágenes (137). En el momento del desarrollo conceptual del presente trabajo (2011) dicha información aún no estaba disponible,

aunque la propuesta de uso preliminar de la PET que entonces se hizo, no difirió sustancialmente de la propuesta posterior del grupo de Mertens *et al.* (137).

## APLICACIONES CLÍNICAS DE LA PET-COLINA EN GLIOMAS CEREBRALES

La revisión sistemática de la literatura respecto al uso clínico de la PET-colina en gliomas cerebrales realizada en su día (94), puso en evidencia seis indicaciones clínicas en las que ya se encuentra documentado su uso, que serán desarrolladas a continuación: (1) Diagnóstico y caracterización tumoral, (2) Guía de toma de biopsia y planificación de tratamiento, (3) Pronóstico y (4) Seguimiento: respuesta al tratamiento y diagnóstico diferencial entre recidiva y radionecrosis.

### DIAGNÓSTICO Y CARACTERIZACIÓN TUMORAL

Esta fue una de las primeras indicaciones para la PET-colina en lesiones cerebrales. Cuenta con 10 estudios publicados (105,124,137–144), entre 1997 y 2015, con un total de 257 pacientes en los que se realizó una PET-colina y se obtuvo posteriormente la confirmación histológica de las lesiones. Si bien, tanto las series como la comprobación de los hallazgos son relativamente heterogéneas (no permiten la realización de un metaanálisis), al separar los análisis por tipo de lesión, se constata que:

- (a) En los pacientes con gliomas de alto grado (n=150), la totalidad de las lesiones fueron correctamente visualizadas mediante el estudio PET-colina, obteniéndose un 100% de sensibilidad de la prueba.
- (b) En los pacientes con LGG (n=62), hubo 8 casos en que la PET-colina fue falsamente negativa, obteniéndose por tanto una sensibilidad de un 87%.
- (c) Del total de lesiones benignas (no tumorales) a las que se les realizó imagen mediante PET-colina (n=18), hubo 11 en las que la PET-colina fue positiva.

Se presentan estos resultados en la tabla (tabla 5)(94), y de ellos se desprende que la PET-colina es una buena herramienta para realizar imágenes de lesiones cerebrales, con alta sensibilidad, especialmente en las de alto grado. Respecto a ellos, en los LGG, el rendimiento diagnóstico intrínseco del procedimiento y la capacidad de caracterización tumoral es menor (con menor sensibilidad y especificidad), no permitiendo en algunos casos diferenciar estos tumores de las lesiones benignas. Estos resultados sugieren que la PET-colina como exploración aislada presenta limitaciones (especialmente en lesiones de bajo grado), razón por la cual este procedimiento debe de considerarse como complementario con la información clínica y con otros procedimientos de imagen, habitualmente RM (130).

Tabla 5: PET [<sup>11</sup>C]colina y PET-FCH para caracterización de lesiones cerebrales no tratadas con confirmación histopatológica posterior (94).

Authors	Year	Total patients <i>n</i> = 257	Total HGG <i>n</i> = 150	HGG PET (+) <i>n</i> = 150	Total LGG <i>n</i> = 62	LGG PET (+) <i>n</i> = 54	LGG PET (-) <i>n</i> = 8	Total Benign lesions <i>n</i> = 18	Benign lesions PET (+) <i>n</i> = 11	Observations
Shinoura [48]	1997	4	2	2	0	0	0	2	2	Mixed series, all (+) <sup>a</sup>
Ohtani [49]	2001	22	9	9	6	2	4	2	0	Primary diagnosis <sup>a</sup>
Utriainen [50]	2003	12	3	3	5	2	3	2	0	Primary diagnosis <sup>a</sup>
Hara [51]	2003	12	9	9	3	2	1	0	0	Primary diagnosis <sup>a</sup>
Tian [47]	2004	25	5	5	11 <sup>c</sup>	N/A	N/A	5 <sup>c</sup>	N/A	Mixed series <sup>a</sup>
Kwee [58]	2007	9	6	6	0	0	0	3	0	Mixed series <sup>b</sup>
Kato [52]	2008	95	58	58	37	37	0	0	0	Primary diagnosis, all (+) <sup>a</sup>
Takenaka [53]	2011	45	40	40	0	0	0	5	5	Primary diagnosis. All (+) but benign had lower uptake <sup>a</sup>
Mertens [42]	2012	21	14	14	3	3	0	4	4	Primary diagnosis. All (+); different kinetics of meningiomas <sup>b</sup>
Fraioli [54]	2015	12	4	4	8	8	0	0	0	Primary diagnosis in pediatrics, all (+) <sup>b</sup>

Positive (+) and negative (-) PET-choline uptakes according to each article. Sensitivity: 100 % in high-grade glioma (HGG) and 87 % in low-grade glioma (LGG)

<sup>a</sup> <sup>11</sup>C-CHO-PET

<sup>b</sup> <sup>18</sup>F-FCH-PET

<sup>c</sup> Excluded for the analysis, because the information was not available (N/A)

## GUÍA DE TOMA DE BIOPSIA Y PLANIFICACIÓN DE TRATAMIENTO

En estas indicaciones se cuenta con menos evidencia del uso clínico de la PET-colina, con un total de 4 estudios en los que se hace referencia a ello (124,127,140,145). En el estudio de Hara *et al.* (124), se realizó una PET-colina en 12 pacientes con sospecha de glioma, previo a la realización de biopsia estereotáctica. Posteriormente, se eligió biopsiar en la zona con mayor intensidad de captación, resultando todas las biopsias positivas, compatibles con el diagnóstico de glioma (9 HGG y 3 LGG). En 9/12 pacientes, la captación de colina coincidió con la zona de realce contrastado visualizada en RM, mientras que, en el resto, la captación de colina no fue coincidente, situándose fuera de esta zona, siendo por lo tanto una contribución fundamental para dirigir correctamente el área a biopsiar. Hallazgos similares fueron descritos en el trabajo de Kwee *et al.* (105), donde en 2 pacientes con glioma de alto grado, la biopsia se realizó fuera del área de realce contrastado en RM, en la zona positiva de PET-colina, haciéndose el diagnóstico gracias a esta captación en la región peritumoral.

Respecto a la planificación del tratamiento, existe una interesante publicación (145) correspondiente a una cohorte prospectiva de pacientes ya intervenidos de gliomas (grados II, III y IV), previo a iniciar tratamiento con radioterapia. Se determinaron los volúmenes tumorales a irradiar mediante el método convencional (TC y RM) y posteriormente con la imagen metabólica de la PET-colina. Con la contribución de esta última los volúmenes de la planificación con radioterapia se modificaron en un 31.3% de los pacientes, estando este cambio en relación con la histología tumoral. Acorde a la clasificación de la WHO (1), la modificación de los volúmenes a irradiar tras la realización de la PET-colina fue de un 80% (4/5) en los gliomas grado-II, un 14.3% (1/7) en los grado-III y 0% (0/4) en los grado-IV. Los autores concluyen que la PET-colina constituye una imagen diagnóstica contributiva, complementaria a la RM para una más precisa definición de los volúmenes de radioterapia en los gliomas cerebrales.

### PRONÓSTICO

Este aspecto ha sido ampliamente desarrollado para otros radiofármacos, como la FDG o los aminoácidos radiomarcados, pero ha sido poco estudiado con la PET-colina. En una cohorte prospectiva de 16 pacientes ya tratados con gliomas grado III (n=7) y grado IV (n=9), en sospecha de recidiva, se realizó una PET-colina, que mostró mayor precisión diagnóstica que la imagen convencional por RM. En relación al pronóstico, se midió la intensidad de captación de la PET-colina y se calculó la relación entre el tumor y la corteza sana contralateral, correspondiente a la relación T/N. Tras un seguimiento medio de 12.3 meses y un modelo de regresión de Cox, se encontró que los pacientes con T/N menor o igual a 1.42 tuvieron mejor supervivencia global y libre de enfermedad, independiente de su estado general determinado por Karnofsky (146).

## SEGUIMIENTO

### RESPUESTA AL TRATAMIENTO

Este ítem ha sido también muy poco desarrollado en la literatura, con solo un trabajo de 12 pacientes con tumores astrocíticos histológicamente confirmados (144). Esta serie prospectiva incluyó 8 LGG y 4 de alto grado, en que se realizaron estudios basales y posteriores al tratamiento, de PET-colina y RM. Los autores concluyeron que el uso de PET-colina y RM permiten una monitorización tanto morfológica como metabólica, siendo útiles para valorar los cambios y la respuesta al tratamiento.

### DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL RECIDIVA/RADIONECROSIS

Esta indicación es también una de las primeras en desarrollarse, dado la importancia y el impacto clínico de este diagnóstico diferencial, y también porque no existen en la actualidad métodos de imagen óptimos para diferenciar una recidiva de una radionecrosis en pacientes con LGG. En la primera serie publicada de tumores cerebrales con PET-colina (138), hubo 11/20 pacientes que recibieron tratamiento de RT en sus lesiones, observándose una disminución de la captación de colina en la imagen, coincidente con una mejoría clínica, mostrando por lo tanto una buena capacidad de la prueba de imagen para discriminar cambios postratamiento de tumor residual.

En otro trabajo publicado de una serie consecutiva y prospectiva de 30 pacientes (105), 14 de ellos ya habían recibido radioterapia previamente, presentándose la duda entre el diagnóstico de recidiva y radionecrosis. En las áreas de elevada captación PET-colina, fue posible hacer el diagnóstico de recidiva tumoral, posteriormente confirmado mediante anatomía patológica en nueve pacientes. En los restantes cinco pacientes, con una baja captación de FCH, tras un seguimiento clínico de un año sin evidencia de progresión, se confirmó el diagnóstico de radionecrosis (105).

En otro interesante estudio prospectivo de 55 pacientes con lesiones cerebrales ya tratadas, bajo seguimiento clínico y sospecha de recidiva, se realizaron y compararon tres diferentes modalidades de imagen: RM, PET con FDG y PET con [<sup>11</sup>C]colina para el diagnóstico diferencial entre recidiva y radionecrosis (147). Los resultados de las pruebas de imagen fueron contrastados con la anatomía patológica en 21 pacientes o con un seguimiento promedio de 11 meses, considerándose como diagnóstico de radionecrosis en los casos en que la lesión disminuyó de tamaño. En base a estos criterios, se estableció el diagnóstico final que fue de recidiva en 39 pacientes y radionecrosis en 16. Posteriormente, se determinó la sensibilidad en el diagnóstico de la lesión de la RM, la PET con FDG y la PET con [<sup>11</sup>C]colina que fueron de 87.2%, 76.9% y 92.3% respectivamente, así como la especificidad que fue de 81.3%, 62.5% y 87.5% respectivamente. Estos resultados apoyan que la PET con colina fue la mejor de las tres modalidades, con la más alta sensibilidad (SE) y especificidad (SP) para el diagnóstico diferencial entre recidiva tumoral y radionecrosis.

En los últimos 5 años han sido publicados 3 trabajos que tratan sobre este tema: recidiva tumoral vs radionecrosis. El primero, de Li *et al.* (146), buscó evaluar la utilidad de la PET con [<sup>11</sup>C]colina para la detección de recurrencia en pacientes con gliomas de alto grado ya tratados.

Consistió en una cohorte prospectiva de 16 pacientes con HGG ya tratados y comprobados histológicamente, de los cuales siete grado-III y nueve grado-IV acorde a la clasificación de la WHO (1), con sospecha de recidiva tumoral. El diagnóstico final de los pacientes, tras la realización de la prueba de imagen, se hizo mediante confirmación histológica en solamente tres pacientes y en los trece restantes, fue basado en un seguimiento clínico y de imagen durante un promedio de 12,3 meses. Con estos datos, se calculó tanto para la PET-colina como para la RM·T1+Gd, la sensibilidad y especificidad, encontrándose para la primera, SE: 100% y SP: 70%, mientras que para la RM·T1+Gd, SE: 83.3% y SP: 60%. La PET-colina fue aún mejor cuando se analizó el área bajo la curva ROC de la relación T/N, estableciéndose un punto de corte de 1.42 con una precisión diagnóstica de 93.8% (146).

El segundo trabajo destacable, publicado el mismo año, consistió en un análisis retrospectivo de una serie consecutiva de 50 pacientes con diagnóstico histológico de glioma de alto grado, ya tratado mediante cirugía y radioterapia y con sospecha de recidiva. A todos los pacientes se les realizó una imagen PET con tres trazadores diferentes: MET, [<sup>11</sup>C]colina y FDG, además de una imagen morfológica de RM, realizados dentro del mismo día (148). Los resultados de las imágenes fueron, en todos los casos, comparados al diagnóstico histopatológico, que consistió en: 7 astrocitomas anaplásicos, 10 oligodendrogliomas anaplásicos, 17 glioblastomas multiformes y 16 radionecrosis. Se hicieron medidas para calcular los índices T/N y las áreas bajo la curva para determinar el mejor punto de corte para cada estudio PET. En todos los casos de radionecrosis, la relación T/N, fue significativamente inferior en los casos de recurrencia tumoral. Los análisis de la curva ROC arrojaron para los distintos trazadores, las siguientes áreas bajo la curva (AUC) y puntos de corte para actividad tumoral (*cut-off*): PET MET: AUC: 0.925; *cut-off*: 2.51 (SE: 91.2%, SP: 87.5%); PET [<sup>11</sup>C]colina: AUC: 0.814, *cut-off*: 8.92 (SE: 73.5%, SP: 87.5%) y PET FDG: AUC: 0.774, *cut-off*: 1.26 (SE: 76.5%, SP: 75%). Estos resultados sugieren que la precisión diagnóstica global de la PET MET es superior a ambas, la PET [<sup>11</sup>C]colina y la PET FDG. Para estos autores la PET [<sup>11</sup>C]colina tiene menor sensibilidad, pero similar especificidad que PET MET en el diagnóstico diferencial entre radionecrosis y recidiva tumoral en pacientes con glioma (148).

En la tabla 6 se resumen los trabajos revisados en relación con esta indicación. Las series son heterogéneas en cuanto a la confrontación de los resultados de la prueba de imagen: análisis anatomopatológico en 60 pacientes y seguimiento clínico en 71. Pese a esta limitación, en todos los casos la exploración de PET-colina mostró una alta precisión en el diagnóstico diferencial entre recidiva y radionecrosis en los gliomas ya tratados. Por lo tanto, representa una alternativa no invasiva prometedora en esta indicación.

Tabla 6: PET [<sup>11</sup>C]colina y PET-FCH en gliomas post tratamiento para el diagnóstico diferencial entre recurrencia y radionecrosis, modificado de (Testart 2016)(94).

Authors	Year	Total patients	Primary HGG	Recurrent HGG	Primary LGG	Recurrent LGG	Suspected RN	Confirmed RN	Comments/follow-up (mean)
Kwee [58]	2007	10	9	7	1	0	3	3	All pathologically confirmed <sup>b</sup>
Tan [60]	2011	37 <sup>c</sup>	N/A	10 <sup>c</sup>	N/A	1 <sup>c</sup>	16 <sup>c</sup>	5 <sup>c</sup>	11 months <sup>a</sup>
Li [61]	2014	16	16	6	0	0	10	0	12.3 months <sup>a</sup>
Takenaka [62]	2014	50	50	34	0	0	16	16	All pathologically confirmed <sup>a</sup>

*HGG* high-grade glioma, *LGG* low-grade glioma

<sup>a</sup> <sup>11</sup>C-CHO-PET

<sup>b</sup> <sup>18</sup>F-FCH-PET

<sup>c</sup> Excluded for the analysis, because the information was not available (N/A)

# LIMITACIONES DEL USO CLÍNICO DE LA PET-COLINA EN GLIOMAS CEREBRALES

Al igual que cualquier procedimiento diagnóstico la PET-FCH no está exenta de errores, errores que deben tenerse en cuenta en la valoración individualizada de cada paciente y en cada exploración específica. Como se ha expuesto, cabe tanto la posibilidad de exploraciones falsamente positivas (principalmente relacionadas con la captación del radiofármaco en cambios inflamatorios) y de estudios falsamente negativos en relación con poblaciones tumorales de pequeño tamaño (inferior a la resolución espacial de la técnica) y/o de baja actividad de replicación celular.

En la revisión sistemática de la literatura realizada no existe ningún artículo específico orientado a la exposición y registro de los posibles errores diagnósticos del procedimiento (*pitfalls*) y como se ha mencionado sólo es posible extraer de los distintos trabajos aquellos casos que puedan considerarse como errores a los que cabe sumar el reporte de casos clínicos aislados de dichos fallos. Este hecho dificulta poder obtener una conclusión definitiva al respecto. Una aproximación indirecta puede obtenerse de las recomendaciones de la EANM/EANO/RANO/SNMMI (136) para el empleo de aminoácidos radiomarcados en el estudio de gliomas. Con la salvedad de que este trabajo contempla exclusivamente FDG, MET, FET y DOPA como los radiofármacos propuestos (y que excluye a la FCH el radiofármaco empleado en este proyecto), las consideraciones que estos autores realizan en sus recomendaciones nos parecen completamente extrapolables a la PET-FCH y contemplan como fuente de errores (documentados o potenciales) los que se exponen a continuación:

## FALSOS POSITIVOS

- . Captación aumentada debida a proceso inflamatorio en fase activa, con especial atención a placas de desmielinización en fase inflamatoria activa.
- . Foco epiléptico activo (posible actividad intercrítica incrementada).
- . Abscesos cerebrales.
- . Hematomas.
- . Infartos, especialmente en fase aguda o subaguda.
- . Anomalías arteriovenosas.

## FALSOS NEGATIVOS

Captación infraestimada por pequeño tamaño de la población tumoral en relación con la resolución espacial de la técnica (habitualmente en torno a 5 mm).

Captación muy baja en poblaciones tumorales con baja tasa de replicación celular.

Del mismo modo tampoco está definido de modo concluyente la posible relación del tratamiento que esté recibiendo el paciente (especialmente si se trata de corticoides o inhibidores de la angiogénesis) sobre la posibilidad de una exploración errónea, razones por las que esta situación debe conocerse y considerarse en el momento de valorar la exploración (136).

## COROLARIO

Para el grupo de investigación en el que se desarrolla este trabajo hubiera sido deseable disponer de un radiofármaco con el que existiera mayor experiencia (bibliografía, consenso, evidencia) en el estudio de gliomas, como por ejemplo la MET, o la propia FET. Sin embargo, esta posibilidad está cercenada por la falta de disponibilidad de ambos radiofármacos en nuestro marco geográfico. La posibilidad de emplear FCH para el estudio del cáncer de próstata nos permitió en su día obtener una experiencia creciente en el conocimiento de la distribución normal de la FCH intracerebralmente, y en ocasiones, su valor para poner de manifiesto actividad tumoral (en este caso metastásica de su proceso principal). Este hecho junto a la aparición de los primeros artículos proponiendo el empleo de la FCH específicamente en gliomas nos animaron al desarrollo del presente trabajo.

De todo lo anteriormente expuesto, cabe considerar a la PET-FCH como un procedimiento diagnóstico útil para la detección de actividad tumoral en gliomas. Esta utilidad puede considerarse como bien consolidada en el caso de gliomas de alto grado, pero existe aún escasa evidencia de su empleo en LGG y específicamente en la situación clínica de mayor dificultad: el control evolutivo de LGG.

Ambos hechos componen el marco en el que este trabajo se desarrolla: disponibilidad de un nuevo radiofármaco con potencial neurooncotropo (FCH) y un problema clínico de difícil resolución, el control evolutivo de LGG. A su vez, suponen la justificación para abordar esta situación clínica de modo sistemático en aras de ofrecer una información que pueda ser de inmediata utilidad clínica.



---

# HIPÓTESIS Y OBJETIVOS



## HIPÓTESIS

La hipótesis del presente trabajo es que el empleo de la PET-FCH puede ser de utilidad como procedimiento diagnóstico en pacientes de LGG tras su tratamiento inicial y que su incorporación en el control evolutivo de dichos pacientes puede servir como herramienta de apoyo en la toma de decisiones para su abordaje clínico.

## OBJETIVOS

En el marco de dicha hipótesis, el objetivo general de este trabajo es, por tanto, valorar si la incorporación del estudio PET-FCH en el protocolo de seguimiento de pacientes tratados de un glioma cerebral de bajo grado es de utilidad.

Los objetivos específicos derivados del anterior son:

- Estimar la validez diagnóstica de la PET-FCH en el control evolutivo de pacientes tratados de un glioma cerebral de bajo grado.
- Estimar la utilidad clínica de la PET-FCH en términos de impacto clínico de la implementación de la PET-FCH en el control evolutivo de pacientes tratados de un glioma cerebral de bajo grado.
- Estimar la utilidad de la PET-FCH en términos de modificación de la actitud clínica y su adecuación a la asistencia necesaria en pacientes tratados de un glioma cerebral de bajo grado en seguimiento.



---

# MATERIAL Y MÉTODOS



La redacción de esta memoria se ha realizado siguiendo las recomendaciones consensuadas por las iniciativas STROBE (149) y STARD (150).

## DISEÑO

Estudio naturalístico, observacional; cohorte de casos prospectiva.

## POBLACIÓN DE ESTUDIO

### ÁMBITO GEOGRÁFICO

Pacientes atendidos en el Grupo de Trabajo de la Unidad de Neurooncología del Hospital Universitario “Virgen de las Nieves” (GT·UNO-HUVN) de Granada. Hospital de tercer nivel que atiende a una población de 750.000 habitantes.

El GT·UNO-HUVN lo conforman las siguientes especialidades médicas: Neurocirugía, Anatomía Patológica, Oncología Médica, Oncología Radioterápica, Neurorradiología y Medicina Nuclear. El GT·UNO-HUVN se reúne con una periodicidad no inferior a la mensual (segundo miércoles de cada mes) y a petición de cualquiera de sus miembros cuando el volumen de pacientes así lo precisa.

La información general de nuestra población de estudio en el marco clínico que en el que se desarrolla puede obtenerse de la figura (figura RES-1).

### ÁMBITO TEMPORAL

Se han incluido los pacientes entre enero de 2012 y diciembre 2018. A efectos de unificación para el análisis de datos se considera como fecha de inclusión la fecha de la realización de la exploración PET-FCH.

### POBLACIÓN DIANA

Pacientes diagnosticados de un LGG en control evolutivo.

### POBLACIÓN ACCESIBLE

Pacientes diagnosticados de un LGG en control evolutivo atendidos por el GT·UNO-HUVN.

## POBLACIÓN DE ESTUDIO

La conforman los pacientes que satisfacen los criterios de inclusión que se desarrollan posteriormente. Resumidamente corresponden a pacientes tratados de un LGG en cuyo seguimiento existen dudas de la presencia (o ausencia) de actividad tumoral en progresión o conversión en base a las manifestaciones clínicas del paciente y/o a cambios imagenológicos y que precisan información complementaria para la toma de decisiones clínica.

## CRITERIOS DE INCLUSIÓN

La justificación de los mismos se desarrolla en los apartados siguientes, concretándose en:

- Pacientes con deterioro clínico y RM sin evidencia de progresión.
- Pacientes con deterioro clínico y RM inconcluyente.
- Pacientes clínicamente estables y con progresión radiológica.
- Pacientes clínicamente estables y con RM inconcluyente.
- Pacientes con deterioro clínico y RM compatible con progresión tumoral subsidiarios de tratamiento local de rescate (quirúrgico o radioterápico).

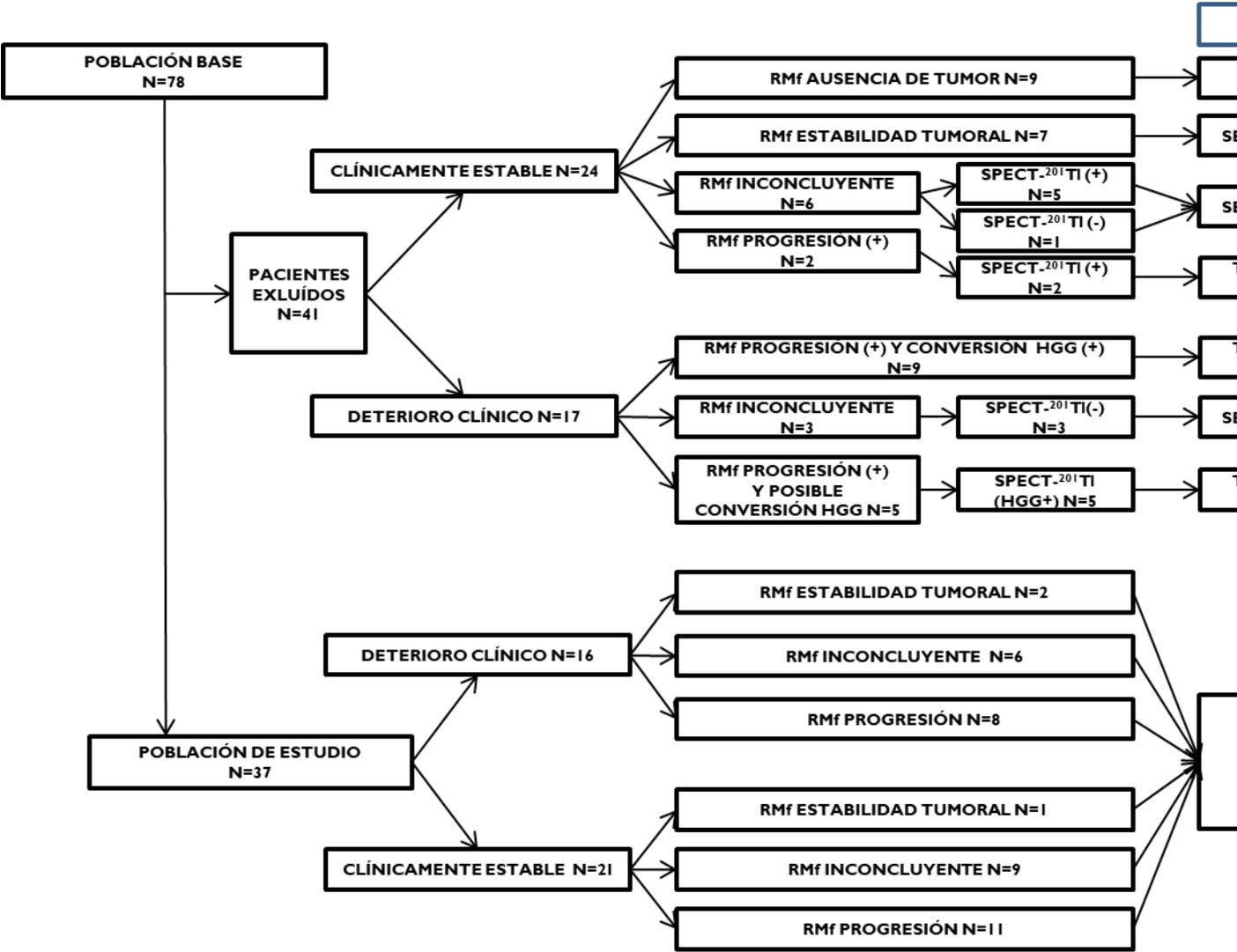
## CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

Edad inferior a 18 años y embarazo.

## RECLUTAMIENTO

Se ha realizado el reclutamiento secuencial exhaustivo de la totalidad de los pacientes que cumplen los criterios de inclusión. No se ha realizado ningún proceso de aleatorización. No se ha realizado ninguna estimación apriorística del tamaño muestral.

Figura RES-I: Marco clínico de la población de estudio.





# PROTOCOLO GENERAL DE ESTUDIO

El GT·UNO-HUVN desarrolla el control evolutivo de estos pacientes en base a las recomendaciones de la *National Comprehensive Cancer Network* (45), éste asienta tanto en la evaluación clínica del paciente como en su exploración radiológica. En síntesis, este control evolutivo consiste en:

- Evaluación clínica y de RM en secuencias básicas y avanzadas, cada 3 meses durante el primer año posresección quirúrgica del tumor primario.
- Evaluación clínica y de RM en secuencias básicas y avanzadas, cada 6 meses durante el segundo año posresección quirúrgica del tumor primario.
- Evaluación clínica y de RM en secuencias básicas y avanzadas, anualmente, transcurridos ya 2 años desde la resección quirúrgica del tumor primario. Este planteamiento es de aplicación habitual en pacientes asintomáticos o clínicamente estables.

En el transcurso del curso clínico del proceso es posible que el paciente sufra un deterioro o progresión clínica. Se definió una progresión clínica en los casos en los que el paciente manifiesta un aumento en el número de eventos de su sintomatología principal (habitualmente crisis comiciales) y/o en la intensidad de ésta y que esta sintomatología requiriera un ajuste en su tratamiento farmacológico habitual, ya sea en las dosis, tipo o línea de tratamiento medicamentoso.

Igualmente, se considera progresión clínica la aparición de nuevos síntomas o de déficits neurológicos, potencialmente en relación con su tumor primario (56).

Habitualmente en estos casos, si se sospecha progresión tumoral clínica, el paciente es explorado mediante RM, con independencia del calendario programado inicialmente.

En los pacientes en los cuales ambas evaluaciones son concordantes ya sea a favor de progresión, es decir, deterioro clínico y cambios radiológicos en la RM (véase a continuación) o de la ausencia de la misma, no se precisan estudios complementarios dada la ausencia de duda diagnóstica. Es decir, los pacientes sin discordancia clínico-radiológica *a priori* no son pacientes incluidos en nuestro estudio.

En términos generales nuestra población de estudio la conforman aquellos pacientes en los cuales existe una discordancia clínico-radiológica, discordancia que precisa de información adicional que motiva la realización de la PET-FCH. El contexto más habitual es determinar si existe o no una progresión tumoral, y por ende definir la conducta futura a seguir en cuanto al manejo de estos pacientes. De esto se desprende que no precisan de la realización de una PET-FCH aquellos pacientes con:

- Deterioro clínico y RM compatible con progresión. Potencialmente estos pacientes pueden ser explorados mediante PET-FCH, pero no con finalidad diagnóstica sino para delimitar la diana terapéutica susceptible de tratamiento (bien sea quirúrgico o radioterápico).
- Clínicamente estable y sin cambios en la RM.

Además de la discrepancia clínico-radiológica mencionada y como criterio de inclusión adicional cabe mencionar la posibilidad de una exploración de RM cuyo resultado no puede

considerarse como definitivo (positivo / negativo para actividad tumoral), sino que el resultado se considera como dudoso, indeterminado o inconcluyente para la posibilidad de progresión tumoral.

Como resumen de todo lo anterior los **criterios de inclusión** se concretan en:

- Pacientes con deterioro clínico y RM sin evidencia de progresión.
- Pacientes con deterioro clínico y RM inconcluyente.
- Pacientes clínicamente estables y con progresión radiológica.
- Pacientes clínicamente estables y con RM inconcluyente.
- Pacientes con deterioro clínico y RM compatible con progresión tumoral subsidiarios de tratamiento local de rescate (quirúrgico o radioterápico).

Adicionalmente se consideran también incluíbles aquellos pacientes en los que la exploración se solicita como apoyo diagnóstico para:

- Estimación de posible actividad tumoral postquirúrgica (estimación de carga tumoral).
- Lesiones consideradas imagenológicamente como LGG, habitualmente inabordables quirúrgicamente para guía para la obtención de biopsia diagnóstica.

Para facilitar la comparabilidad de nuestros resultados y a efectos de análisis, se considera exclusivamente la información referente a la valoración clínica de la última anamnesis realizada inmediatamente anterior a la petición de la PET-FCH y del estudio de RM realizado inmediatamente antes de la PET-FCH.

# FUENTES DE INFORMACIÓN Y VARIABLES DE ESTUDIO

Como se desprende de lo anterior las principales fuentes de información son la propia historia clínica del paciente y los procedimientos de imagen empleados en su estudio. A efectos operacionales esta información ha sido obtenida de la plataforma DIRAYA y desde dicha plataforma en su aplicación PDI para la consulta de los procedimientos de imagen.

Para facilitar la recogida de datos se confeccionó una “Hoja de Recogida de Datos” (Apéndice I) en la que se incluyen de modo resumido y sistematizado los principales aspectos que se desarrollan a continuación.

## EVALUACIÓN CLÍNICA

Realizada por el oncólogo a cargo del control evolutivo del paciente, habitualmente Especialista en Oncología Médica u Oncología Radioterápica. Se basa fundamentalmente en una anamnesis dirigida en la que se presta especial atención a la semiología principal en este tipo de patología:

- Crisis epilépticas.
- Cefaleas.

Se le pide al paciente que establezca un registro en un cuadernillo, apuntando cada vez que tenga una crisis y un episodio de cefalea. Este dato es recogido por el especialista en cada visita médica, y se compara el número de episodios mensuales respecto al basal, considerándose:

- Reducción del número de episodios: una disminución mayor o igual al 50 % en el número de crisis o de episodios de cefalea mensuales.
- Aumento del número de episodios: un aumento mayor o igual al 50 % en el número de crisis o de episodios de cefalea mensuales.

Por tanto, variaciones menores del 50 %, son consideradas como sin cambios. Cabe destacar que no se compara al mes anterior sino al basal, puesto que pequeñas variaciones acumulativas no son significativas de un mes a otro, pero sí constituyen un aumento del número de episodios comparado al estudio basal (56).

Este parámetro se interpreta en conjunción con el tratamiento de base del paciente. De tal modo se considera también la necesidad de un aumento en la dosis del tratamiento habitual o la pertinencia de modificar la pauta terapéutica a una segunda línea de tratamiento. En este sentido es de especial importancia es la necesidad de emplear dosis crecientes de tratamiento esteroideo para lograr el control de la sintomatología.

Del mismo modo se considera progresión clínica la aparición de una nueva sintomatología en un paciente previamente asintomático o estable clínicamente (por ejemplo, aparición de crisis sobre un paciente que presentaba exclusivamente cefalea o viceversa). Dentro de este apartado de aparición de sintomatología *de novo* se incluyen las manifestaciones neurológicas focales atribuidas al proceso clínico principal.

De lo recogido en el informe de seguimiento el especialista especifica si considera que el paciente está estable clínicamente o manifiesta síntomas sugerentes de progresión clínica.

## NEUROIMAGEN

Todos los pacientes incluidos en este estudio han sido explorados mediante los equipos y protocolos de adquisición que se detallan a continuación.

### RESONANCIA MAGNÉTICA

Las imágenes de RM en nuestro centro fueron realizadas acorde a las recomendaciones y protocolos internacionales de aplicación para el seguimiento de LGG (56,151).

El consenso del GT·UNO-HUVN protocoliza el estudio de estos pacientes mediante las secuencias habituales en neurooncología (RM·T1, RM·T1+Gd y RM-T2FLAIR) junto a la realización de RM en secuencias avanzadas: (espectroscopia [RMe], difusión [RMd] y perfusión [RMp]) dada la posible ausencia de realce contrastado en las lesiones de bajo grado (151).

En nuestra cohorte de estudio, la totalidad de los pacientes fueron explorados en un equipo de 1.5-T Signa HDxt Scanner (GE Healthcare, Waukesha, WI), adquiriéndose las secuencias (151):

- Sagital T1-FLAIR.
- Axial T2-FLAIR (RM-T2FLAIR)
- Axial *fast spin echo*.
- Axial *gradient echo* (GRE) T1 3D *spoiled gradient-recalled* (T1-SPGR; FAME)
- Axial T1 3D (RM·T1)
- Axial T1+Gd (RM·T1+Gd)

Como se ha mencionado sobre dichas secuencias se incluyeron las secuencias avanzadas:

- a) RMd: RM axial de difusión, obteniéndose “mapas ADC” de coeficiente de atenuación de difusión.
- b) RMp: RM axial de perfusión, obteniéndose mapas paramétricos de volumen sanguíneo cerebral regional (rCBV). En los pacientes con lesiones sin áreas de realce contrastado, fue en base a esta secuencia de perfusión que se determinaron las regiones de interés (ROI/VOI) de la PET-FCH. Estas regiones fueron dibujadas en la zona con mayor incremento de volumen sanguíneo cerebral regional (rCBV), obteniéndose valores relativos respecto a una región simétrica en la sustancia blanca del hemisferio cerebral contralateral.
- c) RMe: imagen RM 3D de espectroscopia, corresponde al análisis en un volumen correspondiente a un vóxel, de los diferentes metabolitos presentes, estimándose sus niveles y proporciones en dicho vóxel, correspondiente topográficamente con la zona de máximo rCBV en la RMp. Los metabolitos analizados estándar son los siguientes: colina (CHO), N-Acetilaspártato (NAA), Creatinina (CR) y Mioinositol (MYO).

Todos los estudios de RM se valoraron tanto aislada como evolutivamente en relación con las exploraciones previas disponibles. La valoración evolutiva de las exploraciones de RM se realizó siguiendo la adaptación de los criterios RANO para lesiones de bajo grado (Tabla 4) (24).

Pese a que dichas recomendaciones acentúan la aportación de las secuencias avanzadas (RMa: RMd, RMp, RMe), los criterios RANO al uso durante el transcurso de este trabajo se basan en las secuencias neurooncológicas convencionales (RM·T1; RM·T1+Gd; RM-T2FLAIR) y se concretan en:

- RM·T1+Gd: la aparición de nuevas lesiones focales de realce contrastado, no visualizadas en las imágenes comparativas y/o el incremento del área de realce contrastado preexistente, son compatibles con una progresión radiológica
- RM-T2FLAIR: un aumento del área de edema mayor o igual a un 25% en pacientes bajo tratamiento con corticoides (ya sea a dosis estables o dosis crecientes), comparando al estudio basal o al estudio que mostrara la mejor respuesta desde la instauración de la terapia. Para ser compatible con progresión, este aumento del edema (>25%) no puede ser atribuible a otros fenómenos tales como comorbilidades o complicaciones secundarias del tratamiento con radioterapia (radionecrosis).

Dada la incorporación de las secuencias avanzadas y la ausencia en su momento de un consenso único sobre su posible interpretación, al especialista en Neurorradiología se le solicitó que emitiese una valoración resumen de la exploración analizada. De este modo los informes neurorradiológicos fueron clasificados en las siguientes categorías:

- RM estable, sin cambios respecto a estudios previos.
- RM mínima progresión: cambios mínimos, que no satisfacen completamente los criterios RANO.
- RM en progresión tumoral.
- RM progresión con signos de conversión a alto grado.
- RM inconcluyente.

Posteriormente, para el análisis de los datos hemos recurrido a un análisis simplificado de la previamente mencionada valoración radiológica. Se clasificó la variable “resultado” de la RM en las siguientes categorías:

- RM negativa: imagen estable con ausencia de progresión
- RM positiva: sugerente de progresión radiológica tumoral
- RM inconcluyente: cuando no pertenece a ninguno de los anteriores, ya sea porque cambios mínimos, insuficiente para clasificarla de progresión, o que los cambios post-tratamiento no permiten hacer una valoración definitiva.

## SPECT TALIO

Históricamente en nuestro centro y en una población de características similares a la estudiada (necesidad de información complementaria a la valoración clínica y radiológica) ha sido de empleo rutinario de la tomografía computarizada por emisión de fotón único (*single photon emission computed tomography*, SPECT) con el radiotrazador [<sup>201</sup>Tl]cloruro (SPECT-Tl). (93,130,152,153).

Dadas las características del equipo en el que la exploración ha sido adquirida, el protocolo empleado parte de una adaptación local a los protocolos internacionales consensuados (154,155). A efectos de adquisición la exploración puede considerarse como un estudio tomográfico neuroespecífico de alta resolución.

La SPECT-Tl se realiza 15 minutos posterior a la administración de 111-185 MBq de [<sup>201</sup>Tl]cloruro, en una gamma cámara de tres cabezales (Prism 3000; Picker International, OH) con ultra-alta resolución, colimador neurofan beam, matriz de 128 x 128 pixels, radio de rotación de 12.9-13.1 cm, órbita circular, modo step and shoot (cada 3°, 45 segundos/paso, 25-35 kcts por paso).

El procesamiento de las imágenes parte de los datos sin procesar (“*raw data*”) que son prefiltrados con un filtro Metz (75% del pico de frecuencia máxima) y posteriormente reconstruidos mediante algoritmo de reconstrucción iterativa tipo OSEM (4 iteraciones, 1 subconjunto). Las imágenes reconstruidas son corregidas por atenuación mediante el método de Chang (156) (coeficiente 0.13 para [<sup>201</sup>Tl]cloruro). Las imágenes finales fueron reorientadas ortogonalmente acorde a los ejes habituales (transaxial, coronal y sagital) según el eje orbitomeatal (matriz 128 x 128, 2.2 mm/corte).

En el informe de la exploración se contemplan tres posibilidades (véase epígrafe “fundamentos del uso de la colina” en introducción)(136):

- Captación de trazador compatible con la presencia de actividad tumoral.
- Ausencia de captación de trazador sugerente de actividad tumoral.
- Exploración inconcluyente para actividad tumoral: habitualmente determinada por la existencia de estructuras normocaptantes de trazador en la proximidad de la zona problema: hipófisis, fosa posterior, plexos coroideos.

## PET-FCH

En todos los casos, la decisión de realizar la PET-FCH fue discutida previamente en el GT·UNO-HUVN. Con independencia de aspectos individuales de cada paciente la decisión de solicitar una PET-FCH se basó en la evaluación de: la edad y el estado clínico del paciente, síntomas, histología tumoral al diagnóstico, cambios imagenológicos, intención de tratamiento, etc. Como se ha expuesto anteriormente en la totalidad de ellos existía una duda diagnóstica que precisaba de información adicional que se pretendía obtener mediante la realización de un estudio PET-colina.

En el momento de la conceptualización de este proyecto no existía un procedimiento estandarizado para la adquisición específica de una exploración de PET-FCH en neurooncología. El protocolo que se ha empleado corresponde a una adaptación local del protocolo de adquisición de una exploración de cuerpo completo en base a la literatura entonces disponible (135,137,157).

La PET-colina fue realizada tras 6h de ayuno e inyección de 185 MBq de FCH, con un tiempo de reposo de 15 min tras la inyección y posteriormente una adquisición única en modo 3D durante 30 min. Las imágenes fueron obtenidas en un equipo PET/CT Biograph Sensation 16; Siemens (Erlangen, Germany).

Para la corrección de atenuación se empleó un estudio de TC (no con fines diagnósticos), sino como es habitual en las adquisiciones PET/TC, determinándose unas condiciones de bajo voltaje: 50 mA, 120 kV, 1 mm.

Inmediatamente después se adquirió una PET con una matriz de 168 x 168, zoomx2; FWHM 2 mm con un recuento promedio de 28,457 cts/s. Las imágenes sin procesar (“raw data”) fueron reconstruidas con un algoritmo iterativo (OSEM, 4 iteraciones/14 subconjuntos).

Las imágenes finales fueron reorientadas ortogonalmente acorde a los ejes habituales (transaxial, coronal y sagital) según el eje orbitomeatal (grosor de corte para exposición de 2.2 mm/corte).

# ANÁLISIS E INTERPRETACION INTEGRAL DE LAS IMÁGENES

En las exploraciones PET-FCH y SPECT-TI, para definir la intensidad de captación en la escala de colores, se normalizó considerando la máxima intensidad de la captación a nivel de la calota craneal (correspondiente a actividad tisular inespecífica), excepto cuando la lesión tumoral tuviera una captación intensa (netamente superior a la calota), en cuyo caso fue adaptada a la intensidad de captación en la región problema.

A efectos operacionales en el presente trabajo se emplea exclusivamente la información procedente de la valoración visual de ambas exploraciones. Es decir, no se contempla la realización de un análisis semicuantitativo.

Para ambos procedimientos un estudio fue catalogado como “positivo”, cuando se observó una captación focal de mayor intensidad que la del tejido presuntamente sano adyacente y que no pudiera explicarse por estructuras fisiológicas (p. ej plexos coroideos, hipófisis, etc.) (135). En ambas modalidades de imagen se catalogaron los hallazgos como: negativo, inconcluyente y positivo. En las imágenes SPECT-TI adicionalmente se hizo una estimación del grado tumoral (alto grado vs. bajo grado) acorde a la intensidad de captación.

Para la confección del informe de las tres exploraciones mencionadas (RM, SPECT-TI, PET-FCH) se procedió de un modo similar. Tras el procesado pertinente de las imágenes, la interpretación inicial de las mismas fue realizada por la doctoranda en su periodo de aprendizaje tras el periodo de formación específica en neurooncología (6 meses). Esta valoración inicial fue contrastada con un especialista experto y en caso de discrepancia se recurrió a la opinión de un tercer especialista experto para la obtención de un informe único de consenso (este informe constituye la fuente de información para el análisis ulterior de cada procedimiento). En el caso de los estudios de Neurorradiología la interpretación inicial corrió a cargo de la Dra. Alicia Santiago Chinchilla bajo el tutelaje secuencial del Dr. Jorge Pastor Rull y el Dr. Javier Martínez Bosch; para los estudios de Medicina Nuclear la valoración inicial fue realizada por la doctoranda y su tutelaje por los Drs. Manuel Gómez-Río y Antonio Rodríguez-Fernández. A efectos operacionales y de análisis se contempla exclusivamente el informe definitivo de cada procedimiento.

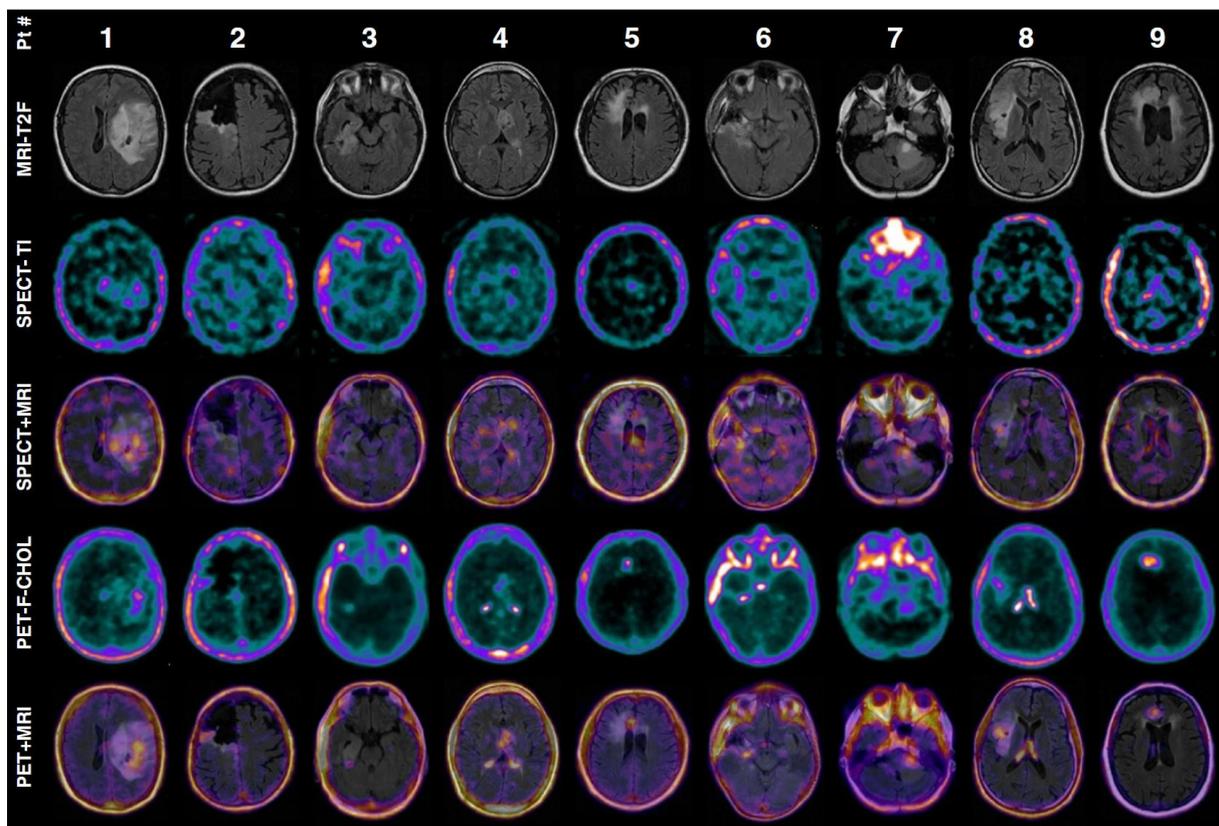
## VALORACIÓN MULTIMODALIDAD

Las imágenes de SPECT-TI y PET-FCH fueron valoradas visualmente primero de modo aislado (exploración única) y después junto a las imágenes de RM. El procesamiento multimodalidad (SPECT+RM y PET+RM) fue realizado en una consola modelo Leonardo® (Siemens Medical Solutions USA). La secuencia de imágenes de la SPECT-TI y de la PET-FCH fue superpuesta con las imágenes de la RM disponible más próxima en la fecha a los estudios de Medicina Nuclear. El procedimiento estandarizado parte de la superposición sobre las secuencias RM-T2FLAIR y RM-T1+Gd. El empleo de este procesamiento de superposición de procedimientos es imprescindible en neurooncología y permite la evaluación precisa de los posibles cambios funcionales tanto de los márgenes de resección del glioma, como el seno del

área problema. Se muestra un ejemplo en la figura (figura 12), en la que se observan los 3 procedimientos de imagen solos y en fusión PET-RM y SPECT-RM.

Si bien los informes de la PET-FCH y SPECT-TI no están determinados por los cambios radiológicos en RM (véase anteriormente), la descripción topográfica de los mismos y su relación con la lesión estructural residual (postratamiento) se hace en base a las imágenes de RM.

Figura 12: Ejemplo de pacientes (Pacientes #1 - #9) con LGG en imagen nativa de RM-T2FLAIR; nativa SPECT-TI; fusión SPECT-TI / RM-T2FLAIR; nativa PET-FCH y fusión fusión PET-FCH / RM-T2FLAIR respectivamente, publicado por nuestro grupo (130)



## VARIABLES DE ESTUDIO

De cada una de las fuentes de información que se contemplan:

- Valoración clínica.
- Exploración de RM.
- Exploración de SPECT-Tl.
- Exploración PET-FCH

Se han registrado las variables expuestas anteriormente. La recogida sistemática de dicha información se ha realizado mediante una Hoja de Recogida de Datos diseñada a tal efecto (Apéndice I). La totalidad de las variables recogidas se exponen en la tabla 7.

### **FILIACIÓN**

Sexo

Edad

### **LESIÓN PRIMARIA**

Histología

Fecha de diagnóstico

Fecha de tratamiento inicial (intervención)

### **CONTROL EVOLUTIVO**

Clínica:

- Estable / Empeoramiento
- Sintomatología

### **RM**

Resultado de la RM secuencias estructurales básicas:

- Estable / Progresión / Inconcluyente

Resultado de la RM secuencias avanzadas (Espectroscopia / Difusión / Perfusión)

- Coincidencia / discrepancia en la ubicación anatómica de los hallazgos.

Actitud clínica antes de realizar la RM (pre-test).

Actitud clínica después de realizar la RM (post-test).

### **SPECT-TALIO**

Resultado del estudio:

- Positivo / Negativo / Inconcluyente

Actitud clínica antes de realizar el SPECT-Talio (pre-test).

Actitud clínica después de realizar la SPECT-Talio (post-test).

### **EXPLORACIÓN PET-COLINA**

Fecha realización del estudio

Motivo de la petición:

- Discrepancia clínica / RM.
- Sospecha de progresión clínica / RM.
- Discrepancia topográfica SPECT-Talio / RM

Resultado de la exploración: Negativa / Positiva.

Actitud clínica antes de realizar la PET-colina (pre-test).

Actitud clínica después de realizar la PET-colina (post-test).

### **VARIABLE RESULTADO:**

TUMOR / NO TUMOR

- Criterio de certeza:
- Histopatológica / Decisión de consenso GT UNO-HUVN
- Control evolutivo:
  - o Intervalo temporal de seguimiento
  - o Información relevante en control evolutivo.

Tabla 7: Resumen de variables del estudio

Las variables resultado del presente estudio contemplan dos aspectos:

- A. Validez diagnóstica.
- B. Utilidad clínica.

#### A. VALIDEZ DIAGNÓSTICA

Como **variable resultado**, se considera el diagnóstico histológico (biopsia estereotáxica o pieza quirúrgica) de los pacientes intervenidos. En el caso de no disponer de esta información, el diagnóstico definitivo fue el resultado de consenso el GT·UNO-HUVN, establecido en base a criterios clínicos y de imagen (56), durante un período de seguimiento de al menos 6 meses.

Se contrastó el resultado de cada procedimiento diagnóstico (presencia o no de actividad tumoral) con la variable resultado (histología o valoración de consenso) determinando el resultado de dicha exploración como verdaderamente positiva, negativa... De estos valores se obtuvieron las proporciones pertinentes para la estimación de los parámetros al uso: sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, negativo, etc.

#### B. UTILIDAD CLÍNICA.

##### B. I. IMPACTO CLÍNICO DE LA PET-FCH

A cada especialista responsable del seguimiento del paciente (habitualmente Oncólogo Médico, Oncólogo Radioterápico o Neurocirujano) se le pidió que de modo prospectivo y dirigido recogiese en la histórica clínica la intención de tatar (o no tatar) y el tratamiento elegido. Es decir, la actitud clínica previa a la realización de la PET-FCH (pretest). Posteriormente se le solicitó la misma aproximación para determinar la actitud terapéutica postest y se evaluó la presencia de cambios en la actitud previo a la realización de la PET-FCH, y posterior a ella. Este análisis permitió la valoración del impacto clínico de nuestra prueba en el manejo individualizado de los pacientes, acorde a lo descrito por Walters y colaboradores (158). En la práctica, en la totalidad de los pacientes esta valoración se ha realizado por parte del GT·UNO-HUVN.

El impacto clínico ha sido evaluado mediante una adaptación a los gliomas de los criterios propuestos por Chao (159), en el que el impacto se clasifica de menor a mayor en función de la modificación en la actitud terapéutica respecto al paciente. Existen tres posibilidades que se derivan del uso de nuestra prueba diagnóstica:

- (a) Impacto negativo o perjudicial: cuando indujo la realización de procedimientos invasivos innecesarios, suponiendo un riesgo adicional para el paciente.
- (b) Impacto neutro: cuando los hallazgos de la FCH-PET fueron similares a lo observado en las demás pruebas de imagen, es decir, confirmando o descartando actividad tumoral. En este caso sirvió como apoyo a las otras pruebas, sin aportar información adicional.
- (c) Impacto clínico positivo o beneficioso: cuando aportó información valiosa, que no había sido obtenida por las pruebas de imagen previas, permitiendo adoptar el tratamiento adecuado para el paciente, ya sea con fines curativos o paliativos.

## B.2. CAMBIOS EN LA ACTITUD CLÍNICA PRE Y POST PET-FCH

Dada las características de la patología en estudio, junto a la valoración de impacto clínico se ha realizado una evaluación de en qué medida el resultado de la PET-FCH indujo cambios en la actitud clínica (AC) de cada paciente individual, contemplándose tres opciones:

- (1) Vigilancia o seguimiento clínico (SEG), consistente en una vigilancia clínica acorde al protocolo estándar del GT·UNO-HUVN o si la situación lo determina, mediante seguimiento estrecho. No se realizan procedimientos invasivos ni se modifica tratamiento en dichos pacientes.
- (2) Tratamiento (TTT), en estos casos, se decide que el paciente requiere un abordaje activo, ya sea quirúrgico, radioterápico, quimioterápico o combinaciones entre ellos.
- (3) Actitud no determinada (ND): en estos casos, previo a la realización de la PET-FCH no se tiene claro cómo proceder (por ejemplo, ante una RM inconcluyente), y se solicita esta prueba justamente para decidir la actitud terapéutica, previamente desconocida.

Para valorar los cambios en la actitud clínica, se ha realizado en modo prospectivo un registro de dicha actitud previa a la realización de cada prueba de imagen e igualmente posterior a ella.

Como se ha mencionado anteriormente en el transcurso de este trabajo dejó de realizarse sistemáticamente la SPECT-TI. Para el análisis de modificación en la actitud clínica inducido por la PET-FCH se ha considerado exclusivamente la intención de tratamiento tras la realización del estudio de RM.

## ANÁLISIS DE DATOS

En relación con el diseño de investigación no existen datos faltantes.

El análisis de los datos se ha desarrollado mediante el programa SPSS v.15.0, abordándose mediante la metodología habitual al uso:

- **Descriptivo**

Se ha realizado el análisis descriptivo acorde a la naturaleza de cada variable (cualitativas, cuantitativa).

- **Análisis univariante.**

Descripción del comportamiento de las variables contempladas acorde tanto a la totalidad de la población de estudio como a las posibles subpoblaciones obtenidas.

- **Análisis bivariante.**

Se analiza la posible asociación de las principales variables estudiadas: evaluación clínica, resultado de la RM y resultado de la PET-FCH. Dado el carácter cualitativo de las mismas se han empleado los test acordes a la distribución de éstas: test exacto de Fisher y Chi-cuadrado.

Dentro de este análisis bivariante es de especial interés el análisis de validez diagnóstica, así como el de utilidad clínica.

## ASPECTOS ÉTICOS

El presente trabajo se adhiere a los principios de la declaración de Helsinki. Del mismo modo el desarrollo del mismo cuenta con la aprobación del Comité de Ética e Investigación del Hospital Universitario “Virgen de las Nieves”. Todos los pacientes a los que se le propuso aceptaron su participación y firmaron el preceptivo consentimiento informado para el uso de los datos enmascarados y de manera anónima en el presente trabajo.



---

# RESULTADOS



## NOTA ACLARATORIA

*Para facilitar la exposición y comprensión de nuestros resultados cada paciente individual dispone de una numeración unívoca a la que nos referiremos de modo abreviado como: # 'n'. Por ejemplo, si consideramos al paciente número 3 (#3), la información específica mencionada en esta memoria (tanto en el texto, tablas, figuras, imágenes o apéndices) será referida como: #3.*

## POBLACIÓN DE ESTUDIO

Como se mencionó en el apartado de Material y Métodos, la información general de nuestra población de estudio en el marco clínico que en el que se desarrolla puede obtenerse de la figura (Figura RES-1). Acorde a los criterios de inclusión planteados, se han reclutado un total de 37 pacientes en el intervalo comprendido entre enero 2012 y diciembre 2018. La edad promedio de nuestra población ha sido de  $41.27 \pm 10.7$  años [19-61 años]; correspondiendo a 21 pacientes de sexo masculino (56.75 %) y 16 de sexo femenino.

En todos los casos correspondían con pacientes adultos, diagnosticados de un LGG acorde a la clasificación de la OMS de 2007 (1), diagnosticados entre los años 2003 y 2015. La totalidad de los pacientes han sido estudiados siguiendo el protocolo de control evolutivo consensuado en nuestro centro por el GT·UNO-HUVN. Este seguimiento contempla tanto la valoración clínica exhaustiva del paciente como el estudio periódico mediante técnicas de imagen (RM) (45). El tiempo promedio transcurrido desde diagnóstico del tumor primario hasta la realización del PET-FCH fue de  $61.4 \pm 53.13$  meses [2-120 meses].

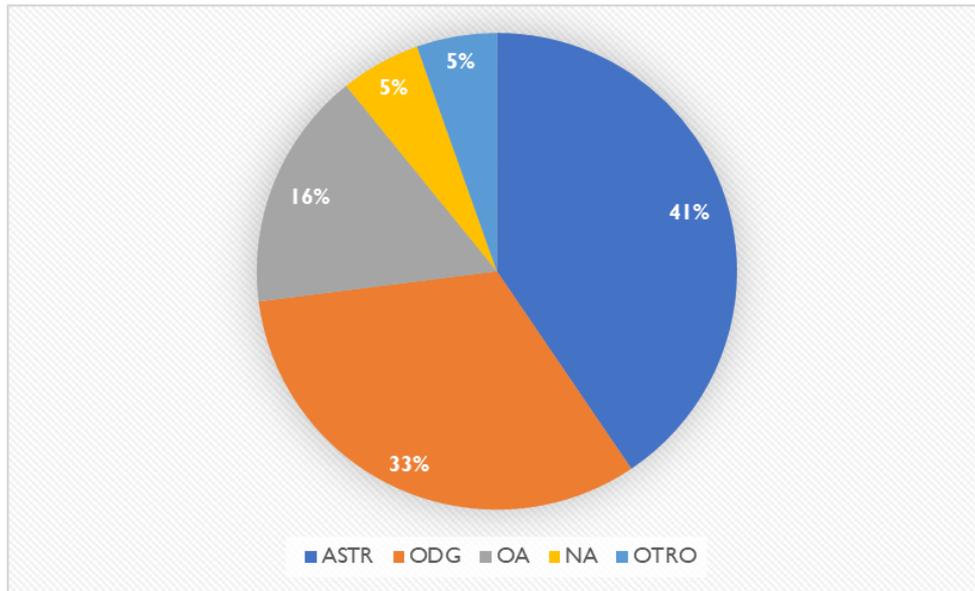
Una sinopsis de la información más relevante de cada uno de los pacientes puede consultarse en la tabla (Tabla RES-1). A continuación, se expone la distribución de la población según las principales variables del estudio.

### ESTIRPE TUMORAL (OMS-2007)

De la totalidad de la población de estudio sólo se dispuso de confirmación histopatológica de la lesión primaria en 35/37 pacientes. En los dos restantes dada la inaccesibilidad de la lesión (bien para una biopsia estereotáxica y/o un abordaje quirúrgico con intención terapéutica), se asumió la filiación de la lesión en base a sus características en los procedimientos de imagen disponibles (RM): lesión expansiva intracraneal, sin realce contrastado en la RM·T1+Gd, equivalente a un LGG.

La estirpe tumoral de las 35 lesiones estudiadas histopatológicamente correspondió en su mayoría a astrocitomas difusos (41%) y oligodendrogliomas (33%); un 26% correspondió a otros tipos histológicos (Figura RES-2).

Figura RES-2: Tipos histológicos de la población de estudio.



ASTR: Atrocitoma difuso; ODG: Oligodendroglioma; OA: Oligoastrocitomas; NA: No disponible.

Table RES- I: Summary of patient data, pre- and post-test therapeutic intentions, results of each procedure, reference criteria

#	PRIMARY TUMOUR	FOLLOW-UP			PRE-SPECT	SPECT-TI			PET-FCH		FINAL
		CLINICAL	aMRI	REPORT		DA	REPORT	DA	Post-SPECT	REPORT	
1	DIFFUSE ASTROCYTOMA (Surgery feb/'11)	Deterioration (Seizures)	Inconclusive	NA	Follow-Up	LGG	TP	Treatment	Tumour	TP	Biops
2	OLIGODENDROGLIOMA (Surgery jan/96 & may/06)	Stable (Headache)	Progression	TP	Follow-Up	Negative	FN	Follow-Up	Tumour	TP	Surg speci
3	DIFFUSE FIBRILLARY ASTROCYTOMA (Surgery jun/'05)	Deterioration (Seizures)	Progression	TP	Treatment vs Follow-Up	Negative	FN	Follow-Up	Tumour	TP	Cons
4	DIFFUSE ASTROCYTOMA (Surgery mar/'07)	Deterioration (Seizures)	HGG Conversion (MR-S)	TP	Treatment if conversion	LGG	TP	Follow-Up	Tumour	TP	Cons
5	DIFFUSE FIBRILLARY ASTROCYTOMA (Surgery jan'04 & sep/'12)	Stable (Seizures)	Inconclusive	NA	Follow-Up	LGG	TP	Treatment	Tumour	TP	Cons
6	OLIGOASTROCIYTOMA (Surgery oct/'09)	Deterioration (Hemiparesis, Seizures, Headache)	Inconclusive	NA	Symptomatic vs tumour treatment	LGG	TP	Treatment	Tumour	TP	Surg speci
7	EPENDYMOMA IV VENTRICLE (Surgical may/'08+RT)	Stable	Progression	TP	Treatment vs Follow-Up	LGG	TP	Treatment	Tumour	TP	Cons
8	ASTROCYTOMA DIFFUSE (Surgery feb/'02+RT)	Deterioration (Seizures)	Progression HGG Conversion (RM ↑ perfusion)	TP	Treatment	LGG	TP	Treatment	Tumour	TP	Surg speci
9	OLIGOASTROCYTOMA (Surgery nov/07)	Deterioration (Seizures)	Inconclusive	NA	Follow-Up	Negative	FN	Follow-Up	Tumour	TP	Surg speci
10	DIFFUSE ASTROCYTOMA (Surgery dec/'01+RT)	Deterioration (Seizures)	Progression HGG Conversion (MR-S)	TP	Treatment If Conversion	Inconclusive	NA	No Treatment (No Conversion)	Tumour	TP	Cons
11	OLIGODENDROGLIOMA (Surgery apr/'06)	Deterioration (Seizures)	Progression Residual Tumour Minor changes	TP	Close-Follow-Up	LGG	TP	Treatment	Tumour	TP	Cons
12	GANGLIOGLIOMA (Surgery jan/'01 I)	Stable	Progression	TP	Treatment vs Follow Up	Negative	FN	Follow-Up	Tumour	TP	Cons
13	OLIGODENDROGLIOMA (Surgery nov/'11)	Stable	Progression	TP	Treatment vs Follow-Up	Inconclusive	NA	Follow-Up	Tumour	TP	Surg speci
14	LOW GRADE GLIOMA (RT apr/'11)	Deterioration (Dysphagia)	Inconclusive (No changes)	NA	FollowUp	HGG	TP	Treatment	Tumour	TP	Cons
15	OLIGODENDROGLIOMA (Surgery jul/'00)	Stable (Amaurosis)	Inconclusive	NA	Follow-Up	Tumour	TP	Treatment	Tumour	TP	Cons
16	DIFFUSE ASTROCYTOMA (Surgery feb/'09 +RT)	Deterioration (Seizures + Tinnitus)	Negative	TN	Follow-Up	LGG	FP	Treatment	Negative	TN	Cons
17	DIFFUSE ASTROCYTOMA (Surgery sep/'10 +RT)	Deterioration (Seizures)	Progression	FP	Treatment	Negative	TN	Follow-Up	Negative	TN	Cons
18	OLIGODENDROGLIOMA (Surgery mar/'09)	Deterioration (Seizures)	Inconclusive (Minor changes)	NA	Follow-Up	Negative	TN	Follow-Up	Negative	TN	Cons
19	OLIGODENDROGLIOMA G-II (Stereotaxic biopsy sept/'14)	Stable (Seizures)	Inconclusive (Minor changes. No RANO)	NA	Follow-Up	Negative	FN	Follow-Up	Tumour	TP	Cons
20	OLIGODENDROGLIOMA G-II (surgery feb/'14)	Deterioration (Seizures)	Inconclusive (Minor changes. No RANO)	NA	Follow-Up	Negative	FN	Follow-Up	Tumour	TP	Cons

#	PRIMARY TUMOUR	FOLLOW-UP			PRE-SPECT	SPECT-TI			PET-FCH		FINAL
		CLINICAL	aMRI	DA		REPORT	DA	Post-SPECT	REPORT	DA	
21	ASTROCYTOMA (Surgery oct/'08)	Stable	Progression	TP	Treatment vs Follow-Up	LGG	TP	No Treatment	Tumour	TP	Cons
22	FIBRILLARY ASTROCYTOMA (Surgery feb/'13)	Stable (Seizures)	Inconclusive (Minor changes. No RANO)	NA	Treatment vs Follow-Up	Inconclusive	NA	No Treatment	Tumour	TP	Cons
23	OLIGODENDROGLIOMA G-II (surgery june/'15)	Stable (Seizures)	Progression (Residual tumour post-Surgery)	TP	Treatment vs Follow-Up	Tumour	TP	No Treatment	Tumour	TP	Cons
24	DIFFUSE ASTROCYTOMA (biopsy ene/'16)	Deterioration (Headache)	Progression	TP	NA	NA	NA	Follow-Up	Negative	FN	Biop
25	DIFFUSE ASTROCYTOMA (surgery oct/'11)	Deterioration (Seizures)	Negative (radionecrosis)	FN	Follow-Up	Tumour	TP	No Treatment	Tumour	TP	Cons
26	OLIGO-ASTROCYTOMA G-II (Surgery feb/'00)	Stable	Negative	TN	Follow-Up	NA	NA	Follow-Up	Tumour	FP	Cons
27	OLIGO-ASTROCYTOMA (Surgery nov/'15)	Stable	Progression (Residual tumour post-Surgery)	TP	Treatment	NA	NA	Treatment	Negative	FN	Cons
28	OLIGODENDROGLIOMA G-II (biopsy + surgery may/'15)	Stable (Seizures. Hemiparesia)	Progression (Suggesting high grade conversion)	TP	Treatment	Negative	FN	Follow-Up	Tumour	TP	Cons
29	DIFFUSE ASTROCYTOMA (Surgery feb/'14)	Stable (Seizures, behavioural changes)	Inconclusive (Residual tumour post-Surgery)	NA	NA	Negative	TN	Follow-Up	Negative	TN	Cons
30	DIFFUSE ASTROCYTOMA (Surgery feb/'15)	Stable	Inconclusive (Minor changes. No RANO)	NA	Treatment	Negative	TN	Follow-Up	Negative	TN	Cons
31	FIBRILLARY ASTROCYTOMA (Surgery ago/'12)	Stable	Inconclusive (Minor changes. No RANO)	NA	Follow-Up	Negative	FN	Follow-Up	Negative	FN	Surge spec
32	OLIGO-ASTROCYTOMA G-II (Surgery 9/jul/'13)	Stable (Seizures)	Inconclusive	NA	Follow-Up	Tumour	TP	Treatment	Tumour	TP	Cons
33	OLIGODENDROGLIOMA G-II (Surgery oct/'14)	Stable (Seizures)	Progression	TP	Follow-Up	NA	NA	NA	Negative	FN	Surge spec
34	OLIGO-ASTROCYTOMA G-II (Surgery abr/'08; nov/'16)	Stable (Seizures)	Progression (Residual tumour post-Surgery)	TP	Treatment	NA	NA	NA	Tumour	TP	Surge spec
35	NA (no surgery) Bulbopontine Glioma.	Deterioration (Strength loss, paraesthesia)	Progression (Low grade glioma)	TP	Treatment	NA	NA	NA	Negative	FN	Cons
36	OLIGODENDROGLIOMA G-II (Surgery dic/'15)	Stable	Inconclusive	NA	Treatment	NA	NA	NA	Negative	TN	Cons
37	OLIGODENDROGLIOMA G-II (Surgery nov/'12)	Stable (Seizures)	Progression	TP	NA	NA	NA	NA	Tumour	TP	Surge spec

°: Number of case/patient; aMRI: Advanced Magnetic Resonance Imaging; DA: Diagnostic assessment; NA: Not applicable; TP: True Positive; TN: True Negative; FN: False Negative; Cons: Consistent; Surg: Surgery; Spec: Specimen; G: Grade Glioma; RT: Radiotherapy; ChT: Chemotherapy; TMZ: Temozolomide; m: Months.

## TIPO DE TRATAMIENTO DE LA LESIÓN PRIMARIA

La totalidad de los pacientes incluidos se encontraban en seguimiento y ya habían recibido un tratamiento de su tumor primario, como se detalla a continuación.

El tratamiento del tumor primario en los 37 pacientes fue:

- En 33/37 la cirugía (89.2%), en seis de ellos (18.2%) seguido además de radioterapia adyuvante.
- En 2/37 pacientes (#19 y #24), el diagnóstico se obtuvo mediante biopsia estereotáxica, y no se realizó cirugía como tratamiento primario de la lesión:
  - En la paciente #19 (edad: 29 años al diagnóstico), se optó por un manejo conservador de la lesión primaria, consistente en observación, llevado a cabo durante 11 años.
  - En el paciente #24 (edad 58 años al diagnóstico), la confirmación diagnóstica se obtuvo igualmente mediante biopsia estereotáxica y la lesión fue considerada irresecable, razón por la cual se decidió tratamiento por RT exclusiva y vigilancia mediante RM, llevada a cabo durante 3.5 años.
- Como se ha mencionado anteriormente en 2/37 pacientes (#14 y #35) el mal estado general no aconsejó la realización de maniobras intervencionistas que permitieran la obtención de muestra para confirmación histológica de las lesiones. Igualmente, fueron consideradas lesiones inabordables quirúrgicamente y el diagnóstico definitivo se asumió en base a las características imagenológicas del estudio de RM. El tratamiento elegido para ambos fue exclusivamente radioterápico.

## MOTIVO DE PETICIÓN DE LA PET-FCH

Acorde a lo anteriormente expuesto (y en base a la evolución clínica del paciente y a los cambios radiológicos), a juicio del especialista o del propio Grupo de Neurooncología se consideró pertinente la realización de un estudio con PET-FCH.

En la práctica totalidad de los pacientes (33/37; 89.2%) el motivo de la petición de la exploración fue minimizar la incertidumbre diagnóstica que permitiera orientar la actitud ulterior respecto al paciente, tal y como se detalla a continuación:

- En 14/37 pacientes (37.83%), la petición de la PET-FCH fue motivada por una discordancia clínico-radiológica.
- En otros 12/37 pacientes (32.43%), hubo una discordancia entre las pruebas de imagen (RM y SPECT-TI), lo que demandó la realización de una tercera prueba, la PET-FCH.
- En 5/37 pacientes (13.51%), hubo una alta sospecha de progresión, siendo la RM inconcluyente.
- En 2/37 pacientes (5.41%), para diagnóstico diferencial entre recidiva y radionecrosis
- Otros motivos de realización de la PET-FCH fueron:
  - Estimación de la carga tumoral post-operatoria en 2/37.
  - Lesiones con diagnóstico preliminar de LGG en el que se precisó de la PET-FCH como técnica para dirigir el lugar para la obtención de biopsia: 2/37.

## RESULTADO DE LA RM

En 19/37 pacientes (51.35 %), el resultado de la RM fue positivo (RM +) para actividad tumoral, acorde a los criterios RANO precisados en el apartado de Material y Métodos.

En 15/37 pacientes (40.54 %), el resultado de la RM fue inconcluyente, es decir, no pudo ser catalogado como una ausencia de progresión ni como una clara progresión tumoral.

En 3/37 pacientes (8.10 %), la RM fue negativa.

## EVALUACIÓN CLÍNICA DE LOS PACIENTES

En base a la evaluación realizada por el especialista, pudimos constatar en nuestra cohorte, que 21/37 pacientes (56.76%) se encontraban asintomáticos o clínicamente estables.

Los restantes 16/37 pacientes (43.24%) presentaron un deterioro clínico, que consistió en un agravamiento de la sintomatología preexistente en 13 pacientes, con aumento en el número de crisis convulsivas, y en tres pacientes, aparición de nuevos síntomas: tinnitus (1), disfagia (1) y cefalea asociada a hemiparesia (1). En este subgrupo (pacientes con deterioro clínico) los resultados de RM fueron considerados compatibles con actividad tumoral en ocho pacientes, inconcluyente en seis y negativa en dos casos.

## RESULTADOS DE LA SPECT-TALIO

Ningún paciente presentó efectos adversos relacionados con la administración del radiofármaco.

Del total de pacientes, a 29/37 se les realizó SPECT-TI. De este grupo, 14/29 tenían deterioro clínico y 15/29 estaban clínicamente estables. En 13/29 de estos pacientes, la RM fue positiva para actividad tumoral, negativa en 2/29 e inconcluyente en 14/29.

En 14/29 pacientes, el resultado de la SPECT-TI fue positivo para actividad tumoral.

En 12/29 pacientes, el estudio fue negativo.

En 3/29 pacientes, el resultado de la SPECT-TI fue inconcluyente.

En los pacientes con RM positiva hubo 6/13 con SPECT-TI positivo, 5/13 SPECT-TI negativos y 2/13 SPECT-TI inconcluyentes.

En los pacientes con RM negativa o inconcluyente, hubo 8/16 con SPECT-TI positivo, 7/16 SPECT-TI negativos y 1/16 SPECT-TI inconcluyente.

## RESULTADOS DE LA PET-FCH

Ningún paciente presentó efectos adversos relacionados con la administración del radiofármaco.

En la totalidad de los pacientes se realizó la PET-FCH, con resultado positivo para actividad tumoral en 26/37 pacientes (70.27%), y negativo para actividad tumoral en 11/37 pacientes (29.73%). No hubo ningún estudio PET-FCH que fuera inconcluyente. Serán abordados más adelante los diferentes subgrupos acorde a la evolución clínica y el resultado de la RM.

## ANÁLISIS BIVARIANTE

Se ha explorado la posible existencia de asociación entre las principales variables contempladas: evaluación clínica, resultado de la RM y resultado de la PET-FCH.

### EVALUACIÓN CLÍNICA Y RESULTADO DE RM

Del total de pacientes con una RM positiva para actividad tumoral, correspondientes a 19/37, hubo once que se encontraban clínicamente estables y ocho que presentaron deterioro clínico (Tabla RES-2).

Tabla RES-2. Distribución de la evolución clínica según resultado de RM

	RM			
	+	-	INC	
CLINICA ESTABLE	11	1	9	21
DETERIORO CLÍNICO	8	2	6	16
	19	3	15	

Chi-cuadrado:  $p=0.689$ ; test exacto de Fisher:  $p=0.779$

Como puede observarse en la Tabla RES-2, en el subgrupo de pacientes clínicamente estables un 37.5% de las RM fueron consideradas como inconcluyentes; y en el grupo de pacientes con deterioro clínico en un 46.2%. Considerado el grupo de estudio globalmente esta proporción fue del 45.9%.

Ambas variables no mostraron una asociación estadísticamente significativa (Chi-cuadrado:  $p=0.689$ ).

### EVALUACIÓN CLÍNICA Y RESULTADO DE PET-FCH

En los pacientes que presentaron deterioro clínico (16/37), la PET-FCH mostró un resultado positivo en 11 casos y en cinco negativo. En el subgrupo de pacientes clínicamente estables (21/37), la PET-FCH fue positiva en 15 y negativa para actividad tumoral en seis pacientes.

Ambas variables no mostraron una asociación estadísticamente significativa (Chi-cuadrado:  $p=0.8598$ ) (Tabla RES-3).

Tabla RES-3. Distribución de resultado de PET-FCH según estatus clínico

	PET-FCH (+)	PET-FCH (-)
DETERIORO	11	5
ESTABLE	15	6

Chi-cuadrado:  $p=0.8598$ ; exacto de Fisher:  $p=1$

## RESULTADO PET-FCH SEGÚN RESULTADO DE RM

Dentro del grupo de pacientes con RM positiva para actividad tumoral (19/37), el resultado de la PET-FCH fue positivo para actividad tumoral en 14 (74 %) y negativo en cinco pacientes. De entre los casos con RM negativa para actividad tumoral (3/37), el resultado de la PET-FCH fue negativo en dos (67%) y positivo en un paciente. Dentro del grupo de pacientes con RM inconcluyente (15/37), hubo 10 PET-FCH positivas (67%) y cinco negativas (33%) (Tabla RES-4).

Ambas variables no han mostrado asociación entre ellas (Chi-cuadrado:  $p= 0.896$ ).

Tabla RES-4. Distribución de resultado de PET-FCH según resultado de RM

	PET-FCH (+)	PET-FCH (-)
RM (+)	14	5
RM (-)	2	1
RM INCONCLUYENTE	10	5

Chi-cuadrado:  $p= 0.896$ ; Exacto de Fisher: 0.870

## ESTIMACIÓN DE VALIDEZ DIAGNÓSTICA

El resultado de cada uno de los procedimientos ha sido contrastado con la variable resultado (estándar de referencia). En 11 pacientes (29.73%) se dispuso de la naturaleza histológica de la lesión (2 por biopsia; 9 por pieza quirúrgica). En los 26 pacientes restantes (70.27%) este contraste se realizó con el informe de consenso del GT·UNO-HUVN; en este subgrupo el seguimiento medio fue de 19.2 meses; [6-52 meses]).

A efectos de cómputo y con la finalidad de obtener una estimación de los parámetros de validez diagnóstica habituales se han considerado exclusivamente las exploraciones en las que se contaba tanto con un informe concluyente (positivo/ negativo) como con la variable resultado definitiva. Es decir, para cada procedimiento se excluyen los estudios considerados inconcluyentes: obteniéndose por tanto un total de  $n=22$  RM (hubo 15 estudios inconcluyentes),  $n= 23$  SPECT-TI (hubo 3 estudios inconcluyentes) y  $n=37$  PET-FCH.

Como estimación de la prevalencia global de la enfermedad en nuestra población se ha empleado la PET-FCH: exploraciones verdaderamente positivas (VP) más falsamente negativas (FN): 30/37. La prevalencia estimada ha sido del 81.8%.

Los resultados más relevantes del análisis de validez diagnóstica se exponen en la Tabla RES-5.

Tabla RES-5. Estimación de Validez Diagnóstica

	RM [95% CI]	SPECT-TL [95% CI]	PET-FCH [95% CI]
N*	22	26	37
VP	18	13	25
VN	2	4	6
FP	1	1	1
FN	1	8	5
INC	15	3	0
S	94.7% [74.2-99%]	61.9% [40.9-69.2%]	83.3% [66.4-92.7%]
E	66.6% [20.8-93.9%]	80% [37.6-96.4%]	85.7% [48.7-97.4%]
VPP	94.7% [74.2-99%]	92.9% [68.5-98.7%]	96.2% [81.1-99.3%]
VPN	66.6% [20.8-93.9%]	33.3% [13.8-60.9%]	54.5% [28-78.7%]
VD-GLOBAL	90.9% [71.1-97.3%]	65.4% [46.2-80.6%]	83.8% [68.9-92.3%]
LR+	2.84 [0.57-14.9]	3.1 [0.52-18.44]	5.83 [0.94-36.06]
LR-	0.08 [0.01-0.58]	0.48 [0.26-0.87]	0.19 [0.09-0.44]

\*N: Considera los resultados positivos y negativos de cada prueba; VP: verdadero positivo; VN: verdadero negativo; FP: falso positivo; FN: falso negativo; INC: inconcluyente (no incluido en los cálculos precedentes); S: sensibilidad; E: especificidad; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; VD-GLOBAL: validez diagnóstica global; LR+: *likelihood ratio* positivo; LR-: *likelihood ratio* negativo.

De los parámetros estimados Tabla RES-5 el procedimiento con mayor sensibilidad fue la RM (94.7%) y con mayor especificidad la PET-FCH (85.7%). Como se desprende de dicha tabla el mayor valor predictivo positivo (VPP) lo posee la PET-FCH (94.4%; con una LR+ 5.83) y el mayor valor predictivo negativo (VPN) la RM (66.6%; con una LR- 0.08 [para la PET-FCH de 0.19]).

En términos generales los parámetros de validez diagnóstica de la SPECT-TI se sitúan en valores intermedios entre la RM y la PET-FCH. Considerada globalmente la SPECT-TI ha mostrado una alta proporción de pacientes falsamente negativos (8/26; 30.7%) y tres exploraciones no concluyentes. Cabe indicar que el desarrollo del presente proyecto de investigación y el análisis preliminar de los datos (hasta paciente #18), puso paulatinamente en evidencia las limitaciones de la SPECT-TI en el contexto clínico que nos atañe. Este hecho determinó la toma de decisión de prescindir del empleo sistemático de dicha exploración, repercutiendo esta decisión en 8 pacientes.

## IMPACTO CLÍNICO DE LA PET-FCH<sup>b</sup>

Como se ha mencionado anteriormente el GT·UNO-HUVN desestimó el empleo sistemático de la SPECT-TI. A efectos formales se incluye la valoración del impacto clínico de la PET-FCH pre- y post-SPECT-TI en un epígrafe específico. Para facilitar la homogeneidad en el análisis, para todos los demás contrastes se contempla exclusivamente la actitud pretest tras la realización de la RM, excluyendo la posible información de la SPECT-TI.

Según la metodología propuesta en el apartado de Material y Métodos (epígrafe “B.I. Impacto clínico de la PET-FCH”) el impacto clínico del empleo de la PET-FCH ha sido codificado en tres categorías:

- Negativo (0/37 pacientes): cuando indujo la realización de procedimientos invasivos innecesarios, suponiendo un riesgo adicional para el paciente
- Neutro / sin impacto (15/37 pacientes; 40.54%): cuando no aportó información adicional a lo ya conocido.
- Positivo (22/37 pacientes; 59.46%): cuando aportó información valiosa permitiendo un cambio de actitud terapéutica para el paciente

Del grupo de pacientes con impacto clínico neutro (15/37) (la PET-FCH no indujo cambios en el manejo posterior), cabe mencionar que esta subpoblación puede dividirse a su vez en dos subgrupos diferentes:

- A. Por una parte, en un primer subgrupo de seis casos la PET-FCH coincidió con la sospecha diagnóstica propuesta por la RM: en cuatro la PET-FCH confirmó el hallazgo positivo de la RM y en dos confirmó el hallazgo negativo de la RM.
- B. El segundo subgrupo de 9/15 lo componen aquellos casos en los que finalmente el resultado de la PET-FCH no determinó la toma de decisiones del GT·UNO-HUVN. De ellos, en seis pacientes, pese a un resultado PET-FCH negativo, los pacientes fueron tratados, y por el contrario en tres casos PET-FCH positivos, se decidió realizar solamente un seguimiento (sin tratamiento específico). En nuestra opinión este subgrupo de pacientes merece una consideración especial y serán desarrollados específicamente en los epígrafes finales de estos resultados.

Pese al uso de criterios estandarizados, la valoración del impacto clínico mediante la metodología propuesta se ha mostrado relativamente “tosca”, en el sentido de aportar poca información relevante en la posible utilidad clínica del procedimiento. Estos resultados corroboraron la pertinencia de abordar este análisis de utilidad en la posible modificación de la actitud clínica tras la realización de la PET-FCH (actitud clínica pre- / postest), principalmente en lo referente a la intención de tratamiento. Tal y como se expone en el apartado de metodología (epígrafe “B.I. Impacto clínico de la PET-FCH”) la actitud clínica ha sido categorizada en: seguimiento (SEG), tratamiento (TTT) y no determinada (ND).

---

<sup>b</sup> Para facilitar la comprensión de la información que se expone a continuación recomendamos al lector la consulta de la Tabla RES-I

## CAMBIO EN LA ACTITUD CLÍNICA INDUCIDA (AC) POR LA PET-FCH RESPECTO AL RESULTADO DEL SPECT-TALIO

Se realizó un primer análisis de la actitud clínica a adoptar, en los pacientes a los que se les realizó SPECT-TI (n=29), con una actitud determinada por los resultados de esta prueba, y posterior a la realización de la PET-FCH (tabla RES-6).

Tabla RES-6: Concordancias y diferencias en actitud clínica según resultado SPECT-TI y PET-FCH.

SPECT/PET	Sin cambios en AC	Cambios en AC	
		AC post SPECT	AC post PET
SEG	6	13	1
TTT	9	1	13
ND	0	0	0

AC: Actitud clínica; SEG: seguimiento; TTT: tratamiento; ND: no determinado

Chi-cuadrado:  $p=0.0028$

En 15/29 pacientes, la PET-FCH no modificó la actitud clínica propuesta acorde a los resultados de la SPECT-TI (podría considerarse por tanto que tuvo un impacto clínico neutro).

En los 14 pacientes restantes no hubo concordancia en la actitud a adoptar: en 13/14 pacientes el SPECT-TI indicó seguimiento (SEG) y la PET-FCH fue positiva para actividad tumoral, indicando realizar tratamiento (TTT). En un paciente, la SPECT-TI indicó tratamiento (#16) mientras que la PET-FCH determinó seguimiento (SEG). En este paciente, al confrontar con el resultado de consenso del GT·UNO-HUVN, se decidió ausencia de tumor, considerándose la PET-FCH como VN.

En los otros 13 pacientes, la PET-FCH determinó correctamente la necesidad de tratamiento.

## CAMBIO EN LA ACTITUD CLÍNICA INDUCIDA POR LA PET-FCH RESPECTO AL RESULTADO DE LA RM

Como corresponde al protocolo habitual la totalidad de pacientes disponen de RM. Los resultados globales pueden consultarse en la tabla RES-7. Como se observa en ésta, solamente en 11/37 pacientes (29.7%), en los que la RM era claramente positiva para actividad tumoral o claramente negativa, la PET-FCH no modificó la actitud clínica, puesto que sus resultados refrendaron lo propuesto la RM; esto es, tuvo un impacto neutro. En el resto de los pacientes (26/37; 70.3%), la PET-FCH modificó la actitud clínica de modo relevante; en términos de impacto clínico supuso un impacto positivo o beneficioso para el manejo del paciente.

Tabla RES-7: Cambios en la actitud clínica tras la PET-FCH respecto al resultado de la RM.

RM/PET	Sin cambios en AC	Cambios en AC	
		AC post RM	AC post PET
SEG	3	13	5
TTT	8	2	21
ND	0	11	0

AC: Actitud clínica; SEG: seguimiento; TTT: tratamiento; ND: no determinado

De este análisis global de la población, el grupo de investigación consideró pertinente replicar dicho análisis subdividiendo la población acorde al resultado de la RM: a) subgrupo de casos con RM positiva (Tabla RES-8) para actividad tumoral respecto a aquellos con b) resultado negativo o inconcluyente (Tabla RES-9).

*A) CAMBIO EN LA ACTITUD CLÍNICA INDUCIDA POR LA PET-FCH EN PACIENTES CON RM POSITIVA.*

Tabla RES-8: Cambio en la actitud clínica inducida por la PET-FCH en pacientes con RM positiva

RM + /PET	Sin cambios en AC	Cambios en AC	
		AC post RM	AC post PET
SEG	0	3	3
TTT	7	1	9
ND	0	8	0

AC: Actitud clínica; SEG: seguimiento; TTT: tratamiento; ND: no determinado

Del subgrupo de pacientes que presentaban un resultado positivo para progresión tumoral en la RM (n=19), en siete pacientes (36.8%; pacientes #8, #24, #27, #28, #34, #35 y #37) el empleo de la PET-FCH no indujo ningún cambio en la actitud clínica previamente adoptada por el grupo de NO. En los 12 casos restantes (63.2%) la PET-FCH sí modificó la actitud pretest propuesta por el grupo de NO, como se detalla a continuación:

En tres pacientes, pese a un resultado positivo para actividad tumoral en la RM, la actitud adoptada post-RM fue de seguimiento. El resultado de la PET-FCH (TP) aumentó la certeza de dicho resultado, determinándose la necesidad de realizar tratamiento en dos de ellos (pacientes #2, #11) y en el tercero, pese a haber sido falsamente negativa (paciente #33), posterior a la realización de la PET-FCH se produjo un cambio terapéutico, de seguimiento a tratamiento.

En ocho pacientes no había una actitud clínica concreta (ND) tras la realización del estudio de RM. De este subgrupo, la exploración con PET-FCH indicó la pertinencia de tratamiento

(TTT) en seis de ellos (#3, #7, #10, #12, #13 y #23) y en los dos restantes (#4 y #21), pese a ser VP, el GT·UNO-HUVN consensuó realizar seguimiento.

En un paciente (#17) la actitud planteada tras la RM fue la de tratamiento que se modificó a seguimiento en base a los resultados de la PET-FCH: negativo para actividad tumoral. Este paciente no mostró modificaciones relevantes ni clínica ni imagenológicamente tras un periodo de seguimiento de 14 meses, razón por la cual se confirmó el carácter de verdadero negativo de la PET-FCH, y finalmente la RM resultó ser falsamente positiva.

#### B) CAMBIO EN LA ACTITUD CLÍNICA INDUCIDA POR LA PET-FCH EN PACIENTES CON RM INCONCLUYENTE O NEGATIVA.

Tabla RES-9: Cambio en la actitud clínica inducida por la PET-FCH en pacientes con RM inconcluyente o negativa

RMneg-inc/PET	Sin cambios en AC	Cambios en AC	
		AC post RM	AC post PET
SEG	3	10	2
TTT	1	1	12
ND	0	3	0

AC: Actitud clínica; SEG: seguimiento; TTT: tratamiento; ND: no determinado

De un total de 18 pacientes con RM negativa o inconcluyente, en 4 pacientes (22.2%) no hubo cambios tras la realización de la PET-FCH, de los cuales tres continuaron en seguimiento (#16, #18, #26), y en un paciente (#36) se mantuvo la intención de tratamiento.

En los restantes 14/18 pacientes (77.8%), fue la PET-FCH quien determinó la conducta clínica a seguir. En 10 de ellos pasaron de un control evolutivo estrecho a indicación de tratamiento (#1, #5, #9, #14, #15, #19, #20, #25, #31 y #32); un paciente en el que estaba previsto realizar tratamiento paso a seguimiento (#30); y en tres de ellos en los que la actitud clínica antes de la PET-FCH era indeterminada se indicó tratamiento en dos de ellos (#6 y #22) y en el tercero se optó por un control evolutivo (#29).

#### CAMBIO EN LA ACTITUD CLÍNICA INDUCIDA POR LA PET-FCH RESPECTO AL RESULTADO DE LA RM - SÍNTESIS

Si toda la información previa se elabora según la actitud terapéutica en base al resultado de la PET-FCH observamos que:

En 10/37 pacientes, el grupo de neurooncología había decidido realizar tratamiento activo tras la realización de la RM. En 8 de ellos, se mantuvo esta actitud tras la PET-FCH (por lo tanto, no hubo cambios) y en dos pacientes sí hubo cambios en el manejo antes y después de la PET-FCH ya que con los datos de la RM se había decidido tratamiento y posterior a la PET-FCH, se determinó seguimiento (#17 y #30).

En los restantes 27/37 pacientes, en los que tras la RM no se había decidido realizar tratamiento, la PET-FCH determinó la necesidad de un tratamiento activo en 19/37 (51.3%), como se detallan a continuación:

- Intervención quirúrgica en cuatro pacientes (#2, #6, #9 y #13).
- Radioterapia en cinco pacientes (#1, #5, #11, #12 y #20).
- Tratamiento combinado de radioterapia y quimioterapia en dos pacientes (#19 y #23).
- Tratamiento exclusivamente quimioterápico en cinco pacientes (#7, #10, #22, #25 y #32).
- Inicio de tratamiento paliativo en un paciente (#14).
- En dos pacientes (con resultado de PET-FCH positiva), los pacientes y/o su entorno familiar rechazaron la realización de otro tratamiento ulterior (#3 y #15).

En 6 pacientes en los que tras la RM no se había decidido realizar tratamiento, la conducta final adoptada fue seguimiento, 4 de los cuales con un resultado de la PET-FCH negativo (#16, #18, #27 y #30) y 2 de ellos con PET-FCH positivo para actividad tumoral (#21 y #4).

Del análisis exhaustivo de nuestra población de estudio se ha identificado un subgrupo de pacientes en los que podría considerarse discrepante la actitud terapéutica apoyada en el resultado de la PET-FCH y la finalmente adoptada por el GT·UNO-HUVN. Las razones de dicha decisión pueden considerarse como fruto del propio abordaje multidisciplinar del problema clínico (que no considera exclusivamente el resultado de la PET-FCH), lo cual resulta beneficioso en los casos de error diagnóstico de nuestro procedimiento: FP y FN. Estos pacientes serán comentados con mayor profundidad en el apartado de Discusión.



---

# DISCUSIÓN



De la valoración global del transcurso del presente trabajo y de los resultados que de él se han obtenido, se desprende que el empleo de la PET-FCH es de utilidad en el control evolutivo de pacientes tratados de un glioma cerebral de bajo grado. Sin embargo, dicha utilidad debe entenderse con ciertas limitaciones, comunes a la mayor parte de los servicios de Medicina Nuclear que abordan este problema clínico, y que en nuestra opinión deben tomarse en consideración para enmarcar correctamente los resultados obtenidos. Estas consideraciones contemplan:

## CONSIDERACIONES PRELIMINARES.

### I. DESARROLLO CRONOLÓGICO Y MARCO GEOGRÁFICO

El grupo de investigación en el que se desarrolla el presente trabajo posee cierta experiencia en la valoración de los problemas diagnósticos relacionados con el control evolutivo de los gliomas (93,152,153). Partiendo del empleo de la SPECT cerebral con trazadores neurooncotropos ( $^{201}\text{Tl}$ cloruro o  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ Tc-MIBI / MIOVIEW) la implantación de equipos PET abría todo un abanico de posibilidades, al menos en teoría. Pese a que el empleo de la PET FDG mostró ser de utilidad (152), en la práctica la alta intensidad de captación de FDG por parte del tejido sano (que habitualmente muestra una alta tasa metabólica glucídica) dificulta considerablemente la interpretación de las imágenes, especialmente en las variantes con menor tasa de recambio celular (como corresponde a las formas de bajo grado). Hubiera sido de nuestro agrado que nuestra aportación ayudara a resolver esta problemática (152), pero desafortunadamente la controversia aún hoy día permanece abierta (160).

En un entorno clínico en el que disponer de otros radiofármacos con mayor especificidad neurooncotropa era (y es) prácticamente imposible, la llegada de la FCH volvió a abrir antiguos interrogantes ¿podría ser de utilidad la FCH en neurooncología? Responder esta cuestión añadía el problema de su posibilidad de uso en gliomas; en la ficha técnica de la FCH (161) no se hace mención alguna sobre esta indicación clínica y su empleo debería desarrollarse en el entorno del 'Uso Compasivo' con las dificultades adicionales que ello conlleva. La respuesta a esta pregunta llegó de dos fuentes: A) los primeros estudios del comportamiento de la FCH en neurooncología fundamentalmente del grupo de Spaeth y Wyss (131,132); y de B) la experiencia local en el empleo de la FCH en el cáncer de próstata.

- A. Los trabajos experimentales de este grupo aportan la información más relevante referente a la farmacocinética de la FCH que puede resumirse en: similitud de cinética con la  $^{11}\text{C}$ colina; el empleo ventajoso de la metil-colina respecto a la etil-colina; la existencia de captación (mínima pero presente) en el tejido inflamatorio (131,132).

Los resultados de estos trabajos apoyaron empíricamente el empleo de la FCH, y suponen la base de las recomendaciones realizadas en su día por el grupo de Galldicks (95).

- B. Prácticamente desde el primer paciente explorado con FCH, lo primero que llamó la atención del grupo de investigación fue lo ‘claramente negativa’ que era la exploración intracerebral; o, dicho de otro modo, lo fácil que era ver ‘que no se ve nada’. O en sentido contrario, lo fácil que era reconocer cualquier captación anómala en un fondo de captación prácticamente ausente. Del mismo modo, la facilidad con la que, en algunos pacientes de cáncer de próstata fue detectada la afectación metastásica intracerebral (datos no publicados) nos animó a utilizar la FCH en estudio de gliomas.

Los resultados preliminares fueron alentadores (127,132) pero acentuaban una dificultad clínica que ya era conocida tanto por el propio grupo de investigación como por otros: el control evolutivo de las formas de bajo grado.

Pese a que en la literatura afín comenzaban a comunicarse las primeras series de gliomas estudiados con FCH (135,137), paulatinamente se fue apreciando un uso creciente de la tirosina (FET) radiomarcada en este contexto y esto a su vez supuso un desplazamiento en el empleo de la FCH. Este desplazamiento hacia la FET al que ha asistido el resto de Europa, determinó, por ejemplo, que la FCH no fuera mencionada para la imagen de los gliomas en las guías clínicas de la Sociedad Europea de Medicina Nuclear, que hace mención exclusivamente a aminoácidos radiomarcados (principalmente FET y DOPA) dentro del protocolo de seguimiento de los gliomas (62,136). La falta de disponibilidad de estos radiofármacos no es sólo un problema local sino nacional. Esta situación ha condicionado que las principales series a este respecto hayan sido publicadas por grupos de nuestro entorno (162–165). Al igual que el nuestro, estos grupos han empleado la FCH como radiofármaco alternativo para el diagnóstico de actividad tumoral en gliomas y aunque esta alternativa pudiera considerarse ‘local’, es realmente de ámbito nacional.

## 2. POBLACIÓN DE ESTUDIO.

En términos generales nuestra población de estudio es similar a la comúnmente descrita en el contexto de LGG: corresponde a adultos jóvenes, sin un claro predominio sexual (12), en nuestro caso una edad media de 41 años y un 56% hombres. Igualmente, la estirpe más frecuente fue la de astrocitoma difuso seguido de oligodendrogliomas y las variantes mixtas (oligoastrocitoma). Acorde a las actuales recomendaciones para el tratamiento de LGG (34), la mayoría de los pacientes (89.2%) fueron tratados inicialmente mediante cirugía; en cuatro pacientes la lesión se consideró como no resecable.

Tal y como está descrito (19) tras los primeros cinco años tras el tratamiento inicial, estos pacientes suelen mostrar signos que hacen sospechar la progresión de su enfermedad (en nuestra serie 5.2 años) y que son el objeto de nuestro estudio.

Es decir, desde el punto de vista epidemiológico nuestra población puede considerarse similar a la de cualquier otro grupo de investigación sobre el tema, acentuando la validez externa de los resultados obtenidos.

### 3. DISEÑO Y METODOLOGÍA DE INVESTIGACIÓN.

Este trabajo desarrolla su fase conceptual en un entorno estrictamente clínico y pudiera considerarse un diseño naturalístico, es decir, nace de la actividad clínica diaria y no modifica el quehacer rutinario referente a estos pacientes.

Aparentemente este carácter naturalístico merma su potencial validez externa, pero en opinión del grupo de investigación es justo su principal ventaja y garantiza tanto su viabilidad como que cualquier otro grupo que incluya esta exploración dentro de su cartera de servicios habituales (fuera de un estricto contexto de investigación) pueda replicar este trabajo.

En la actualidad existe consenso en que el manejo clínico de los pacientes afectados de un glioma se desarrolle en un grupo multidisciplinar específico de neurooncología (como es nuestro caso) (45) y la composición de dichos grupos de trabajo es similar e incluye a las áreas de la medicina relacionadas con dicha patología. Es decir, con independencia de características locales, la mayor parte de los grupos tienen una conformación similar y actúan del mismo modo. La mayoría de estos grupos de trabajo a su vez padecen la misma problemática que el nuestro en lo referente al control evolutivo de los pacientes y aún más en las variantes de bajo grado. Esta problemática común animó en su día a las asociaciones afines, del grupo “Response Assessment in Neuro-Oncology” (RANO) a revisar las recomendaciones existentes para el seguimiento de los gliomas adaptándolas concretamente a las variantes de bajo grado (24). A su vez, en estos documentos de consenso se acentúan las limitaciones de los procedimientos de imagen meramente estructurales (RM·T1+Gd y RM·T2) y cómo deben ser complementados por exploraciones de mayor carácter funcional (secuencias avanzadas de RM) y a ser posible metabólico (PET) que informen de la biología tumoral. Al hacer mención de los procedimientos de PET, lamentablemente siempre se añade el mismo comentario: sujetos a disponibilidad (45).

De todo lo anterior se desprende que, si bien el desarrollo de este trabajo pudiera adolecer de un marcado ‘carácter local’, consideramos que sus resultados poseen la suficiente validez externa para que cualquier grupo de neurooncología de similares características pueda beneficiarse de nuestra experiencia.

# DISCUSIÓN DE NUESTROS RESULTADOS

## I. PETICIÓN DE PET-FCH: VALORACIÓN CLÍNICA Y RESULTADOS DE LA RM

En la mayoría de los pacientes incluidos en este estudio (89.2%) los componentes del GT-UNO-HUVN, consideraron insuficiente la información disponible para la toma de decisiones, y esta fue la razón para solicitar la información complementaria procedente de la PET-FCH. Contrariamente a lo contemplado en las recomendaciones internacionales (45) la exploración no se realiza de modo sistemático y protocolizado dentro del control evolutivo de los pacientes. Un planteamiento muy diferente es el que se realiza por ejemplo para la indicación de un estudio de RM, que sí se encuentra reglamentado protocolizado. Esta consideración pudiera parecer anodina, pero no lo es dado que determina considerablemente la probabilidad pretest de los procedimientos, y específicamente de la PET-FCH que es la exploración analizada. A su vez limita considerablemente la comparabilidad de ambos estudios, dado que los resultados de uno determinan (o no) la realización del siguiente. Esta problemática ha sido acentuada recientemente por el grupo de Marner y colaboradores (166), que subrayan la importancia de ubicar la evaluación del procedimiento (en su caso PET-FET) en su contexto adecuado “... reserved for challenging decisión making if MRi is equivocal... or sytstematically combined...” (166).

Históricamente el peso fundamental para la toma de decisiones frente a un LGG asentaba en si el paciente se encontraba clínicamente en condiciones estables o si existía un deterioro clínico evidente que sugiriera la presencia de progresión tumoral. Dada la escasez de alternativas terapéuticas, en la actualidad se considera preferible mantener una actitud de seguimiento protocolizado en aras de anticipar en lo posible la pertinencia de iniciar un tratamiento de rescate, antes de que el deterioro del paciente desestime cualquier opción terapéutica (35,167–169) Como se ha mencionado, este seguimiento se realiza en base a la RM.

En nuestro grupo de estudio aproximadamente la mitad de los pacientes fueron considerados como clínicamente estables mientras que en la otra mitad sí se confirmó la existencia de deterioro, siendo el incremento y severidad de crisis comiciales la principal razón de este deterioro clínico, situación habitual en este tipo de pacientes (35,167–169). En este contexto clínico global, la realización sistemática de la RM genera un subgrupo específico: pacientes con discrepancia entre la valoración clínica y los resultados de la RM y en esta situación se encontraron hasta el 32% de los pacientes. Cabe mencionar que esta discrepancia asienta fundamentalmente en la existencia de hallazgos en la RM en pacientes que clínicamente están estables (hasta en 11 pacientes), siendo excepcional en sentido contrario, deterioro clínico sin cambios en la RM (exclusivamente en dos).

De alguna manera se vuelve a generar la incertidumbre en la toma de decisiones. En este contexto de incertidumbre cabe mencionar que a cualquier procedimiento no se le exige tanto de una ‘alta sensibilidad’ (detección mínimos cambios) sino un ‘alta especificidad’ (detección de hallazgos producidos por una población tumoral activa) y es en este marco en el que deben interpretarse tanto al PET-FCH como la propia RM.

En más de la mitad de los pacientes la exploración de RM fue considerada como positiva y satisfacía los criterios RANO para considerar la existencia de progresión tumoral. En tres de ellos fue considerada como claramente negativa. En el resto (41%) la RM fue considerada como 'no concluyente'. Comparar esta proporción con la de otros grupos es prácticamente imposible debido tanto a severas diferencias metodológicas entre trabajos, como a que es una información habitualmente ausente en las publicaciones al uso. Sin embargo responde a una situación clínica real, por ejemplo el reciente trabajo de Marner y colaboradores contempla dicha característica (“... *equivocal MRI...*”), sin embargo no expone el resultado preciso de qué proporción de pacientes pueden considerarse en esta categoría (166).

Esta dificultad para comparar resultados es aún más crítica en el caso exclusivo de LGG. En términos generales la proporción observada en nuestra serie está en consonancia con la propia experiencia del grupo de investigación, en cuyos trabajos anteriores se reportan proporciones del 26% (93) y del 39% (130).

El deseado incremento en la especificidad es el que se pretende al recomendar la inclusión sistemática de las secuencias avanzadas de RM en el estudio de estos pacientes (24). Sin embargo, la introducción de las mismas añade un problema adicional ¿a cuál creer?, ¿cuál de ellas tiene mayor validez diagnóstica?

Partiendo de las secuencias habituales (RM·T1; RM·T1+Gd y RM-T2FLAIR), no es infrecuente la presencia de cambios mínimos respecto a exploraciones anteriores insuficientes (según criterios RANO) para considerar la existencia de progresión tumoral. Si en este contexto todas las secuencias avanzadas (espectroscopia, difusión, perfusión) son coincidentes (tanto positivas como negativas para tumor), la respuesta está relativamente clara. El problema es cuando los resultados no son coincidentes; por ejemplo, no se evidencian cambios en la espectroscopia (v. gr. incremento en los niveles del pico de colina), pero sí en los índices PWI de perfusión; todos los cambios que pueden apreciarse en difusión corresponden al tumor ¿o no? La pregunta se reformula de nuevo: ¿qué hacer entonces, a quién creer?, ¿qué secuencia pesa más? (166).

La literatura al respecto oscila cronológicamente respecto a qué secuencia otorgar más confianza en la toma de decisiones. Pese a no existir un acuerdo unánime, la tendencia actual es la de conferir más peso a los cambios en la perfusión y difusión en detrimento de los cambios en la espectroscopia. Otro inconveniente para la espectroscopia es que es una secuencia de 'adquisición', es decir, debe adquirirse específicamente de este modo en un volumen preciso de interés y por tanto no permite un reprocesamiento ulterior. Por el contrario, las secuencias de difusión y perfusión sí permiten modificar la ubicación de esta región de interés (ROI o VOI) en un procesamiento posterior.

De algún modo, la introducción de las secuencias avanzadas incrementa la tan deseada especificidad del procedimiento, pero en ocasiones también aumentan la incertidumbre en casos de discrepancias en sus resultados e impiden la emisión de un informe con carácter conclusivo. En nuestra población hasta en 15 pacientes se ha considerado que el informe de la RM podía considerarse como inconcluyente, tanto en pacientes clínicamente estables (nueve) como con deterioro clínico (seis). Como se expondrá posteriormente los resultados de nuestro trabajo sugieren que es este subgrupo de pacientes los que más se benefician del empleo de la PET-FCH como procedimiento complementario.

## 2. VALIDEZ DIAGNÓSTICA.

Si el presente trabajo posee sesgos y deficiencias que puedan considerarse como críticas, afectan fundamentalmente a la estimación de Validez Diagnóstica. En opinión del grupo de investigación dichos sesgos son determinantes hasta limitar considerablemente la posibilidad de generalizar resultados fuera de un modelo de investigación (en nuestro caso naturalístico) similar al empleado. Es por ello por lo que nos permitimos profundizar en dichas limitaciones, principalmente relacionadas con: A) Algoritmo de procedimiento diagnóstico y B) limitaciones del procedimiento de verificación (“gold” estándar).

### A) ALGORITMO DE PROCEDIMIENTO DIAGNÓSTICO

En primer lugar, cabe mencionar que los procedimientos de neuroimagen han sido empleados de un modo secuencial, en serie (es decir, no en paralelo). Los resultados de un procedimiento (de partida la RM) apoyan o no la sugerencia de emplear una exploración complementaria (bien la SPECT-TI o la PET-FCH).

Entre los objetivos de este trabajo está la estimación de los parámetros de validez diagnóstica de la PET-FCH; eso sí, con las características metodológicas expuestas. La metodología empleada, por ejemplo, no permite en sentido estricto comparar la validez diagnóstica de la RM con la PET-FCH. Para ello debiera haberse abordado el problema con un diseño en paralelo, con aleatorización de qué paciente es explorado con uno u otro procedimiento, etc. (170). Pese a que emplear este diseño en términos de investigación sería lo deseable, en términos asistenciales es prácticamente imposible (y éticamente cuestionable). Pese a la potencial utilidad de la PET-FCH, en la actualidad ningún grupo de Neurooncología prescindiría de la RM para valorar a estos pacientes, no sólo por la evidencia médica existente, sino también por las aplastantes recomendaciones de consenso de los grupos existentes (62).

Fuera de un entorno exclusivamente de investigación, la valoración imagenológica de estos pacientes parte (obligatoriamente) de una exploración protocolizada en el tiempo (45) y estandarizada en su empleo (24). Es decir, el entorno clínico real (naturalístico) en el que cualquier grupo de Neurooncología se plantea implementar o no la PET-FCH parte de pacientes previamente estudiados con RM y es en este sentido en el que los parámetros de validez diagnóstica estimados pueden considerarse ‘no comparables’ desde el punto de vista metodológico, pero no por ellos carentes de relevancia y significación clínica.

Una solución es la propuesta por el grupo de Marnier y colaboradores (166) que es el análisis del incremento de validez diagnóstica que supone realizar una PET-FET además de una RM. Pese a que los resultados que describe este grupo no pueden compararse de modo definitivo con los nuestros (población pediátrica, inclusión de pacientes pre- y postratamiento, equipos híbridos PET/RM, empleo de FET en vez de FCH...) si compartimos la reflexión expuesta en el primer párrafo de este epígrafe acerca de la diferencia que existe en interpretar estos resultados cuando el procedimiento se realiza sistemáticamente y no sólo en los casos difíciles (con mayores niveles de incertidumbre).

## *B) CRITERIO DE CERTEZA IMPERFECTO*

Para obtener una estimación veraz de validez diagnóstica, los resultados procedentes de la prueba examinada deben contrastarse con los resultados de un procedimiento considerado tan 'perfecto' como sea posible ('gold estándar', prueba de referencia, criterio de certeza...) (170). En nuestro trabajo existen a este respecto dos limitaciones relevantes: el sesgo de verificación y la falta del principio de independencia.

### *SESGO DE VERIFICACIÓN.*

Como pudiera considerarse evidente, frente a un paciente con una RM negativa o con mínimos cambios y una PET-FCH negativa, parece poco apropiado realizar una maniobra intervencionista (biopsia estereotáxica o intervención quirúrgica) para corroborar la veracidad de la negatividad de ambos procedimientos. Es decir, existe un sesgo de verificación que pesa sobre todo en las exploraciones negativas, y ello es razonablemente determinante de una sobreestimación de la especificidad del procedimiento testado, y este hecho debe tenerse en cuenta, porque tal y como se comentó anteriormente, es el incremento de especificidad el fin que se pretende en estos pacientes.

### *FALTA DEL PRINCIPIO DE INDEPENDENCIA.*

Como se ha expuesto reiteradamente la realización de una u otra prueba no se desarrolla ni de modo aleatorizado, ni de modo independiente; esto es, los resultados de un procedimiento condicionan la realización del subsiguiente. Esta falta de independencia (en el diseño) se ve a su vez acentuada cuando el resultado de la prueba testada se incluye dentro del criterio de certeza. Evidentemente en el subgrupo de pacientes reintervenidos, el resultado histológico es el criterio de certeza que pudiera considerarse como "gold estándar".

Sin embargo, en el subgrupo de pacientes en los que no se ha considerado pertinente este abordaje, el criterio de certeza lo constituye el informe de consenso del propio grupo de especialistas (en nuestro caso en 26 pacientes, 70.3 %). En la práctica este informe de consenso se elabora en base a dos pilares: la evolución clínica y la información integral disponible del paciente, información que contempla los resultados del propio procedimiento testado, en nuestro caso la PET-FCH. Esto es, el criterio de certeza puede considerarse como imperfecto. Desde el punto de vista metodológico pudiera parecer a todas luces incorrecto; desde el punto de vista asistencial no es una situación excepcional (procesos psiquiátricos, deterioro cognitivo...) y recurrir tanto a la evolución clínica (coherente o no con el resultado de las pruebas testadas) (171), o al informe consensuado de expertos (166) se considera una alternativa válida, y ha sido la empleada en este proyecto.

Hechas estas consideraciones, parece pertinente comentar los resultados obtenidos en el análisis de validez diagnóstica.

El primer comentario obligatoriamente hace mención de la proporción de exploraciones cuyo informe no puede emitirse en términos concluyentes: elevada para la RM (15 casos), discreta para la SPECT-TI (3 casos) y nula para la PET-FCH.

Como se mencionó anteriormente en una exploración de PET-FCH es muy fácil ver 'que no se ve nada' y lo sensible que es para poner en evidencia la captación no normal (la normal es igual a cero) a nivel intracerebral (105,132,135). Ahora bien, un aspecto es la facilidad para informar una exploración y otro diferente es si realmente las exploraciones negativas son 'verdaderamente negativas' y las positivas 'verdaderamente positivas' (véase posteriormente).

Del mismo modo y como ya se ha citado, el informe de RM es un único informe que incluye a la totalidad de secuencias empleadas; a mayor número de secuencias (especialmente si se incluyen las secuencias avanzadas de RM) mayor probabilidad de discrepancia en sus resultados y por tanto mayor dificultad para emitir un informe concluyente. La mención específica de estos aspectos en la literatura médica afín, precisa de un ejercicio de honestidad que no es habitual en los trabajos consultados y que en ocasiones tampoco puede obtenerse mediante el análisis secundario de la información disponible (166).

Evidentemente, la estimación de los parámetros de validez diagnóstica se ha realizado empleando exclusivamente los casos en los que el informe pudiera considerarse concluyente, tanto positiva como negativamente: en 22/37 de las RM; 26/29 de los SPECT-TI y en 37/37 de las PET-FCH.

## SPECT-TALIO

Como se desprende de los datos disponibles, los parámetros de validez diagnóstica de la SPECT-TI se sitúan en valores intermedios entre la RM y la PET-FCH (Tabla RES-5). Considerada globalmente la SPECT-TI ha mostrado una alta proporción de pacientes falsamente negativos (8/26; 30.7%) y tres exploraciones no concluyentes. Cabe indicar que el desarrollo del presente proyecto de investigación y el análisis preliminar de los datos (hasta paciente #18), puso paulatinamente en evidencia las limitaciones de la SPECT-TI en el contexto clínico que nos atañe (130).

Junto a estas limitaciones, en nuestro entorno sufrimos dos circunstancias que determinaron desestimar el uso sistemático de la SPECT-TI en el control evolutivo de LGG:

En primer lugar, el equipo habitual en que se desarrollaban esta exploración (gammacámara de tres cabezales con adquisición neurodedicada de alta resolución) feneció por obsolescencia. Este hecho determinó que las exploraciones debieran adquirirse en una gammacámara convencional con la sustancial merma de resolución que ello implicaba (>10mm), y consecuencia de dicha pérdida de resolución el incremento en la probabilidad de obtener resultados falsamente negativos para actividad tumoral.

Por otro lado, el suministro de Talio-201 sufrió severas restricciones de distribución de tal modo que la exploración debiera dilatarse en el tiempo, en un intervalo que al GT-NO-HUVN le pareció inadecuado para la respuesta diagnóstica que se precisaba en el tiempo preciso.

Todo lo anterior condicionó que para la valoración de LGG fuera de preferencia el empleo de la PET-FCH: aportaba como corresponde a las técnicas PET una mayor resolución espacial (<5mm) y una respuesta en tiempo inferior a la semana. La consecuencia inmediata de estos hechos fue abandonar el uso sistemático de la SPECT-TI en el control evolutivo de LGG. Estos hechos han determinado que la SPECT-TI se haya empleado exclusivamente en 29 casos y a su vez, restringen a nuestro entender una comparación estricta entre procedimientos.

Fuera de estas consideraciones nuestros resultados están en consonancia con las principales series que analizan la validez diagnóstica de la SPECT-TI en el estudio de gliomas (93,172).

Aunque no existen trabajos específicos para el estudio de LGG, nuestros resultados apoyan la bondad del procedimiento en el caso de exploraciones positivas (VPP: 92.9%) aunque subrayan las reservas que deben mantenerse frente a una exploración negativa (VPN: 33.3%). Con las limitaciones antes mencionadas, nuestro trabajo apoya que, en ausencia de otro procedimiento mejor, la SPECT-TI puede considerarse como una herramienta diagnóstica válida (93,130).

## RM

Si entendemos como sensibilidad la capacidad de detectar mínimos cambios que puedan aparecer en presencia de actividad tumoral, evidentemente los valores máximos corresponden a la RM con resoluciones estructurales submilimétricas. Nuestra serie confirma a la RM como el procedimiento de mayor sensibilidad de entre los empleados (94.7%); valores similares a las reportadas en trabajos similares (166). Evidentemente esta alta sensibilidad tiene como contrapartida una baja especificidad, y tal y como se expuso anteriormente es esta especificidad la que se precisa en el caso de LGG en seguimiento. Pese a tratarse una especificidad inferior baja (66.6%) sí contrasta con los valores reportados por otros del 48% (166). Probablemente el origen de dicha diferencia asiente en que en nuestra estimación sólo se han incluido las exploraciones consideradas como concluyentes, abordaje que no realizan otros grupos.

Como se ha mencionado previamente, el diseño de este trabajo no permite una comparación en sentido estricto entre procedimientos y de cualquier modo tampoco parece adecuado incidir en la alta tasa de exploraciones no concluyentes para establecer la presencia o ausencia de progresión tumoral. Sin embargo, a este menester, sí nos parece relevante subrayar que la problemática expuesta (baja especificidad de la RM) es un problema compartido para la totalidad de los grupos de neurooncología, problema que ha animado a los grupos de expertos implicados a recomendar el empleo de exploraciones de carácter metabólico (PET) (62). Nuestros resultados ahondan en la conveniencia de emplear como complementarios ambos procedimientos: PET-FCH y RM.

## PET-FCH

En los momentos del inicio de este trabajo se carecía de un procedimiento estandarizado de aplicación específica en neurooncología, consenso que apareció posteriormente en la literatura para el empleo de aminoácidos marcados (136). El protocolo empleado no difiere sustancialmente del mencionado y correspondió a una adaptación del protocolo general de oncología (principalmente cáncer de próstata) al estudio cerebral. Esta adaptación pretendió en su momento corregir un aspecto importante dependiente del órgano de estudio y es su baja estadística de contaje (como se expuso en el apartado “Fundamentos del uso de la Colina” en la Introducción de la presente memoria), en condiciones normales sólo aparece captación de colina en los órganos externos a la BHE: hipófisis y plexos coroideos) (121). Para optimizar las modificaciones de protocolo general al estudio cerebral, fueron de especial utilidad las sugerencias propuestas por otros grupos de trabajo (135,137,157).

Uno de los objetivos del presente estudio es estimar los parámetros de validez diagnóstica de la PET-FCH en el control evolutivo de pacientes tratados de un LGG. Con las restricciones metodológicas mencionadas previamente (diseño naturalístico, concatenación en serie, sesgo de verificación, falta del principio de independencia, criterio de certeza imperfecto...), la validez diagnóstica global de la PET-FCH es del 84%, con sensibilidad y especificidad superiores al 80%. La correcta dimensión de estas cifras sólo puede obtenerse de ubicar el rendimiento de la PET-FCH en el contexto de un problema clínico de difícil abordaje diagnóstico; es decir, la PET-FCH posee un buen rendimiento diagnóstico. Sin embargo, en opinión del grupo de investigación esta bondad diagnóstica merece algunas consideraciones que no son más que la propia discusión del grupo de trabajo, no tanto de los aciertos diagnósticos (tanto verdaderamente positivos como negativos) sino de los errores. Por esta razón nos permitimos describir con cierto detenimiento cada uno de los errores acaecidos en este trabajo.

### *I. VALIDEZ DIAGNÓSTICA DE PET-FCH. NUESTROS ERRORES*

#### **PET-FCH FALSAMENTE POSITIVA (1 PACIENTE).**

#### **Paciente #26 (figura 13)**

Este paciente presentaba un deterioro clínico con alteración fluctuante del lenguaje y la deglución y un cuadro encefalopático leve, que podía ser debido a recidiva tumoral vs leucoencefalopatía post-RT, mientras que la RM era claramente negativa. Esta discordancia clínico-radiológica motivó la realización de la PET-FCH. Esta última prueba fue positiva para actividad tumoral, no obstante, como ya hemos visto previamente, la decisión del manejo a continuación fue en base a la RM, por lo que el paciente continuó en seguimiento. Por decisión de consenso del GT·UNO-HUVN, se determinó que la PET-FCH fue falsamente positiva, lo cual fue corroborado 'a posteriori' tras 24 meses de seguimiento, sin cambios en la clínica ni en las imágenes de RM.

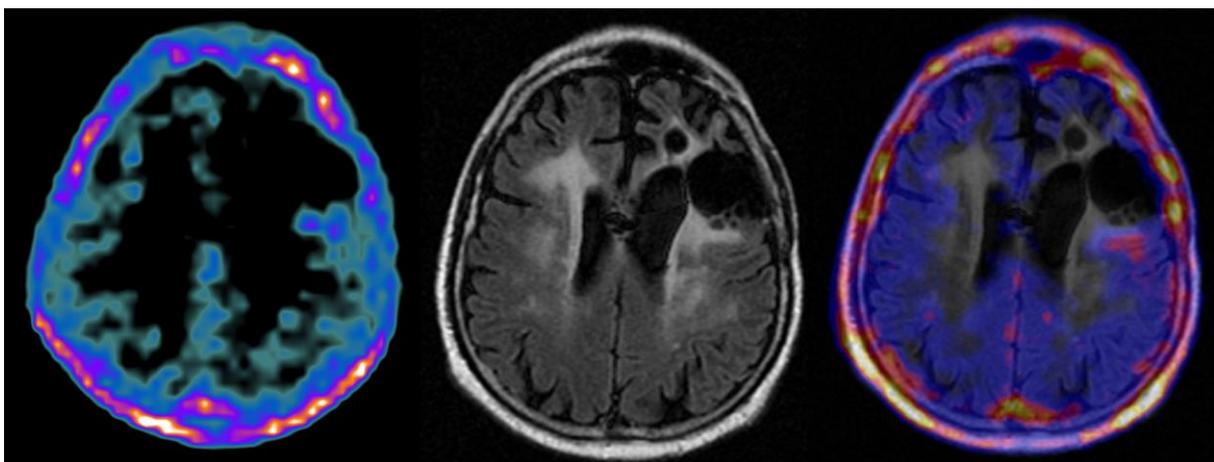


Figura 13: Paciente #26 PET-FCH; RM-T2FLAIR; fusión PET-FCH / RM-T2FLAIR

En la fase de concepción del presente estudio partíamos de la hipótesis de que la FCH es un radiofármaco altamente específico de actividad tumoral intracerebral. Sin embargo, tanto nuestra propia experiencia como las publicaciones científicas que fueron apareciendo en el transcurso de este trabajo, evidenciaron otras causas de exploraciones falsamente positivas que mermaran dicha especificidad (173,174).

En el paciente (#26) de nuestra serie, se consideró que el diagnóstico final correspondía a una leucoencefalopatía por radiación. Esta entidad se presenta clínicamente como un trastorno cognitivo asociado cronológicamente a la radioterapia, con hallazgos característicos: edema vasogénico reversible, desmielinización y necrosis vascular asociada a trombosis (175). Si bien hasta la fecha se desconoce el mecanismo exacto de un aumento de captación de FCH en este contexto (probablemente cambios en la perfusión local junto a actividad inflamatoria), sí podemos afirmar que en nuestro caso está presente, y que determinó un resultado falsamente positivo.

Este caso constituye el único falso positivo en nuestra serie, y al momento de la realización de nuestro estudio, aún no estaba descrito este tipo de fenómenos. No obstante, actualmente se encuentran en la literatura más casos descritos de falsos positivos de la PET-FCH, correspondientes a lesiones de tipo inflamatorio o a lesiones isquémicas (173,174).

Al igual de lo acaecido en nuestra serie, con el empleo de los aminoácidos fluorados se ha descrito una captación de radiofármaco no tumoral relacionada con tejido inflamatorio, eso sí, activo. En nuestra serie parece poco probable la existencia de las otras causas potenciales de una exploración falsamente positiva, por ejemplo: absceso cerebral, proceso infeccioso, evento cerebrovascular (hematoma o infarto), anomalías arteriovenosas, inflamación de placa de desmielinización, foco epileptógeno, ... (136), que en nuestro caso se han descartado tanto por la clínica de los pacientes como por los hallazgos radiológicos.

De cualquier modo, la existencia de un proceso inflamatorio susceptible de inducir a un error diagnóstico (falso positivo) no deja de estar exento de repercusiones en un contexto clínico en el que la principal causa de inespecificidad de los cambios estructurales (RM) es la presencia de radionecrosis, en nuestro grupo de estudio radionecrosis tardía. En base a la literatura consultada parece aventurado pensar que la captación de FCH no tumoral por parte de los macrófagos (132) pudiera estar en relación con dicha captación en fases activas de una radionecrosis tardía, pero en opinión del grupo de investigación este mecanismo aisladamente parece insuficiente para justificar la captación de la FCH. Trabajos preliminares de nuestro propio grupo mostraron un grado de asociación relevante entre los parámetros de perfusión en RM con la intensidad de captación de FCH (130). A modo exclusivamente de especulación tal vez lesiones inflamatorias con aumento de la perfusión locorregional y un sustrato celular de recambio que incorpore a la FCH (como pueden ser los macrófagos) puedan asentar en el origen de estas exploraciones falsamente positivas.

La contrastación de nuestros resultados con los descritos por otros autores está limitada por la escasez de series amplias basadas en el empleo de la FCH (173,176). Esta dificultad para comparar nuestros resultados se acentúa aún más en el caso específico de variantes de bajo grado que exigen obtener esta información específica de la lectura dirigida de los trabajos que habitualmente corresponden a series de gliomas tanto de alto como de bajo grado, con escasas referencias a estos últimos. Esta situación nos obliga a contrastar nuestros errores con la literatura existente de un modo algo más genérico de lo estrictamente pertinente.

A modo de resumen, parece razonable pensar que la principal razón por la que una exploración puede considerarse como falsamente negativa, es que se trate de una escasa subpoblación celular (de tamaño inferior a la resolución espacial del sistema [3-5 mm]) y/o una baja tasa de recambio celular (que determinaría una baja incorporación de radiofármaco). Por el contrario, una exploración puede considerarse como falsamente positiva cuando existe captación de trazador en un tejido no tumoral en el que sí existe recambio celular y en el contexto clínico de nuestra población la fuente principal de esta captación puede ser atribuible a un proceso inflamatorio activo.

No existen estudios que analicen en profundidad estos aspectos y mucha de la información disponible puede obtenerse no tanto del empleo de la propia FCH sino de otros aminoácidos radiomarcados con afinidad neurooncológica. Un buen documento de partida son las recomendaciones de la *European Association of Nuclear Medicine* para el empleo de aminoácidos radiomarcados en neurooncología (136).

Si bien existen diversas hipótesis para explicar la presencia de falsos positivos de la FCH, como lo hemos enunciado en estos últimos párrafos, por el contrario, en nuestra población de estudio el error diagnóstico más frecuente ha sido considerar como negativas exploraciones en las que finalmente se estableció la presencia de tumor (falsamente negativas), que serán detalladas a continuación.

#### PET-FCH FALSAMENTE NEGATIVOS (5 PACIENTES).

##### **Pacientes #31 y #33 (figuras 14 y 15)**

Estos dos casos, al ser muy similares, han sido agrupados para su discusión. Ambos pacientes estaban clínicamente estables (asintomáticos), y en un control RM se observó un muy leve aumento de tamaño de una imagen hiperintensa en T2 (0.7 mm en 1 año, paciente #31), con dudas acerca de un mínimo crecimiento. Se realizó un SPECT-Tl, que fue negativo, y un año más tarde, la PET-FCH, igualmente negativa. Ambos pacientes continuaron en seguimiento estrecho por RM, constatándose nuevamente un mínimo crecimiento, por lo que se decidió un rescate quirúrgico. El resultado de la anatomía patológica de la pieza operatoria fue compatible con un astrocitoma difuso, sin signos de progresión anaplásica, con un índice de proliferación Ki-67 < 4%. Por lo tanto, se confirmó en ambos la recidiva tumoral.

Estos dos pacientes son realmente los únicos casos de nuestra serie verdaderamente falsos negativos de la PET-FCH confirmados quirúrgicamente. No obstante, debemos considerar que en ambos la lesión presentó un crecimiento muy lento, y tenía un bajo índice de proliferación. Además, la intervención quirúrgica fue realizada tardíamente (10 meses y 14 meses más tarde que la PET-FCH), dando tiempo a alcanzar un mayor volumen tumoral, que pudiera haberse vuelto detectable eventualmente. Hubiera sido deseable la realización de una PET-FCH más cercana en fecha a la cirugía, pero las condiciones no lo permitieron.

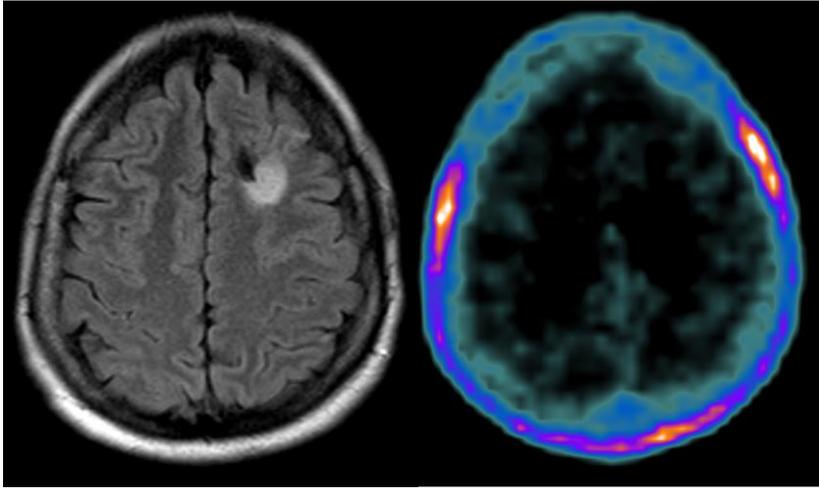


Figura 14: Paciente #31 RM-T2FLAIR y PET-FCH

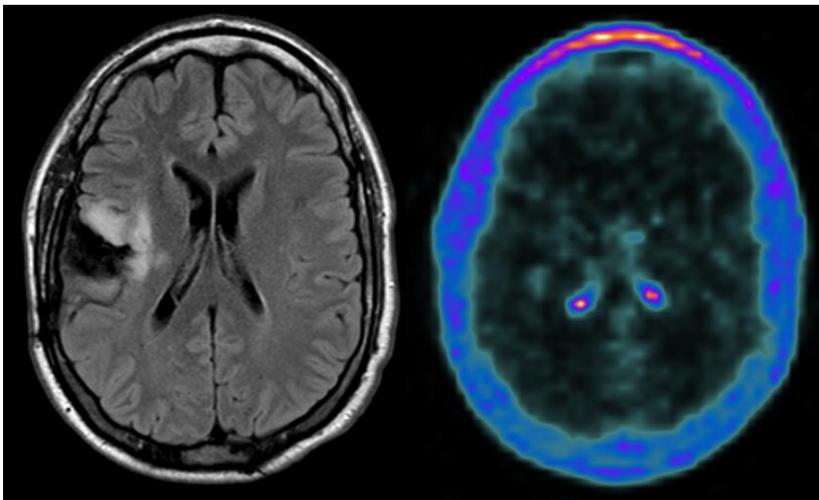


Figura 15: Paciente #33 RM-T2FLAIR y PET-FCH

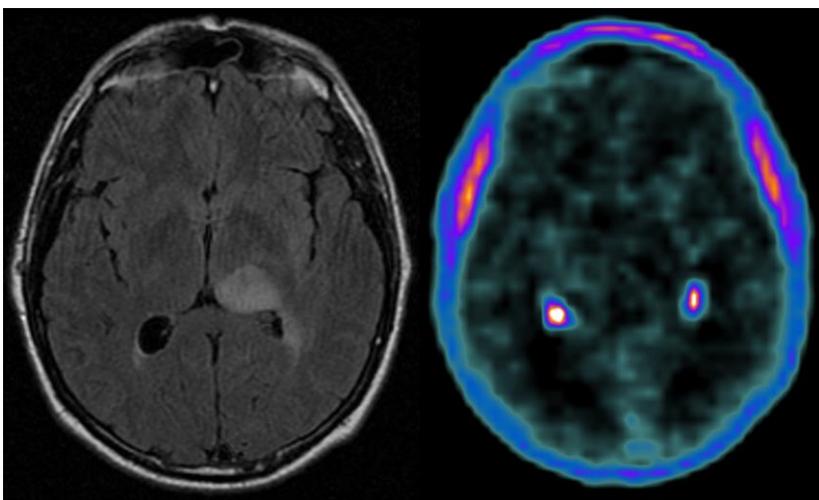


Figura 16: Paciente #24 RM-T2FLAIR y PET-FCH

### **Paciente #27**

En este caso el paciente se encontraba clínicamente estable y en la RM se evidenciaba un resto tumoral post-quirúrgico. En particular, los neurocirujanos aseguraban que al operar habían extirpado la totalidad de la lesión, mientras que los neurorradiólogos insistían en la presencia de un resto tumoral. Se decidió que sería tratado por radioterapia, y se pidió realizar la PET-FCH para estimar la masa tumoral residual, considerando estas diferencias de opinión entre las distintas especialidades médicas.

El resultado de nuestra prueba fue negativo, por tanto, apoyando la ausencia de actividad tumoral. No obstante, la decisión de tratar ya estaba tomada en base al resultado de la RM, que como dijimos anteriormente, constituye la prueba de imagen de seguimiento estándar, por lo que los oncólogos la conocen y confían en ella. Por decisión de consenso del GT·UNO-HUVN, se determinó que la PET-FCH fue falsamente negativa, siendo el paciente tratado por radioterapia como estaba ya previsto previo a la realización de nuestra prueba. No sabremos si realmente fue un falso negativo o un verdadero negativo, pero afortunadamente el paciente permanece estable clínicamente e igualmente en las imágenes de RM, con un tiempo de seguimiento que supera los dos años.

### **Paciente #35**

La PET-FCH tuvo un resultado negativo, que tras discusión por parte del GT·UNO-HUVN, fue considerado falso negativo y se decidió tratamiento con radioterapia y quimioterapia. En este paciente la lesión no era abordable quirúrgicamente, por lo que no se pudo contrastar el resultado de la PET-FCH más que mediante seguimiento. A fecha de hoy el paciente no ha presentado progresión clínica ni signos de progresión en las pruebas de imagen, por lo que podríamos cuestionarnos si acaso nuestra prueba no fue falsa negativa sino verdadera positiva, no obstante, en ausencia de material histológico no será posible dilucidarlo.

### **Paciente #24 (figura 16)**

En este paciente, la indicación a realizar la PET-FCH difiere de todos los anteriores. Hasta ahora, estábamos en el contexto de pacientes con LGG ya tratados (operados) en los que hubo una duda diagnóstica acerca de recidiva/progresión tumoral. En este único caso de nuestra cohorte, el paciente no había sido operado sino tratado solamente por radioterapia. Se realizó la PET-FCH para orientar la biopsia estereotáxica de una lesión ya conocida en la RM. El estudio PET-FCH fue negativo, por lo que no pudo orientar hacia el sitio de biopsia. No obstante, la biopsia estaba indicada y fue realizada, confirmando un LGG, con escasa proliferación tumoral (Ki-67<2%).

Dentro de las posibles causas de una exploración PET-FCH falsamente negativa podemos citar las tres siguientes: tumores de baja tasa de replicación, baja carga tumoral (lesiones milimétricas) y ausencia de ruptura de la barrera hematoencefálica.

Este último paciente que hemos mencionado presenta la particularidad de no haber sido operado previamente, por tanto, no presentaba ruptura de la BHE inducida por el tratamiento en el momento de la realización de la PET-FCH. Es posible que esta sea la causa de la no

incorporación de nuestro radiotrazador en el parénquima cerebral, constituyendo por lo tanto un resultado falso negativo. En particular, el hecho que la FCH no sea capaz de traspasar la BHE intacta es, a nuestro juicio, uno de los principales motivos que ha desestimado su uso. Efectivamente, este fenómeno ya fue descrito precozmente por el grupo de Spaeth y colaboradores en estudios preclínicos (131,134), afirmando que este trazador no traspasa naturalmente la BHE, por lo que no es útil para la filiación primaria de gliomas cerebrales. Este hecho fue corroborado por diversos autores posteriores en humanos (157), descartándose este radiotrazador para caracterizar tumores primarios y prefiriéndose la FET, cuyo uso se ha generalizado a nivel mundial en la evaluación de lesiones cerebrales.

En cuanto a los otros dos pacientes (#31 y #33) en los que nuestro estudio PET-FCH tuvo un resultado falsamente negativo, con prueba histológica positiva, es decir, que podríamos catalogar como realmente falsos negativos, presentan características que pudieran explicar este fenómeno. En ambos la tasa de replicación Ki-67 fue menor a 4% y además se tratada de lesiones milimétricas. Respecto a esto último, cabe señalar que el equipo PET/CT que fue empleado para las adquisiciones cerebrales en su momento (Biograph Sensation 16; Siemens, Erlangen, Germany), es relativamente antiguo y subóptimo para una exploración neurodedicada (principalmente en relación con el gran diámetro de su anillo de detectores, diseñado específicamente para oncología general). En la actualidad las aportaciones tecnológicas en este sentido han supuesto una considerable mejora en términos de resolución espacial, con mayor sensibilidad de detección para lesiones milimétricas. Como grupo de trabajo, creemos que el aporte potencial de la prueba PET-FCH en esta indicación, pudiera estar subestimado por una baja sensibilidad de detección del PET/CT utilizado. De hecho, actualmente este equipo ya fue reemplazado por una versión más moderna, y existen ya en la práctica clínica, equipos de adquisición PET/CT digitales, con una resolución espacial aún mayor.

A tenor de lo expuesto es importante insistir en el carácter naturalístico de este estudio, que pretende ser de utilidad clínica inmediata. Con esta finalidad el presente trabajo no aborda cuestiones relacionadas con una posible cinética diferencial de la incorporación del radiofármaco (177) (que hubiera exigido largas adquisiciones en modo dinámico o en modo lista); ni tampoco analiza su posible aclaramiento diferencial (136) (que hubiera precisado de una doble adquisición precoz y tardía, duplicando por tanto el tiempo de ocupación de equipo) y tampoco se ha realizado una cuantificación de las exploraciones (procedimiento de difícil estandarización y no usado en clínica habitual) (130).

La valoración de los estudios se ha realizado exclusivamente en base a la evaluación visual del explorador. Algunos grupos (178) han propuesto una gradación en intensidad de captación que facilite la valoración de las exploraciones. Esta gradación en intensidad no es del todo aplicable a nuestra población, dado que se propone para la valoración principalmente de variantes de alto grado que han sido sometidas a tratamiento quirúrgico, en las que se espera que exista un componente inflamatorio adscrito a la reparación tisular postratamiento; es decir, una situación clínica relativamente distante de la nuestra: lesiones de bajo grado y sin un tratamiento local reciente. A este respecto, el criterio de evaluación del grupo de investigación podría considerarse como sensible, pero inespecífico. Los criterios para considerar una exploración como positiva (captación de trazador no fisiológica, en el seno o en los márgenes de la lesión gliótica residual) podrían favorecer la obtención de exploraciones falsamente positivas, situación que no se ha producido en nuestra serie más que en un paciente.

El ya citado sesgo de verificación para una exploración negativa no permite avanzar de modo sistemático en las posibles causas de un estudio falsamente negativo y las interpretaciones que se han propuesto (tanto por parte del grupo de investigación (130) como por otros trabajos (136)) son las ya citadas: escasa población tumoral y/o escasa tasa de replicación celular, como es lo esperable en el contexto de un LGG que ha sido tratado total- o subtotalmente de la lesión inicial.

Al igual que el resto de los procedimientos de Medicina Nuclear estimar un tamaño mínimo de detección puede realizarse exclusivamente de modo teórico (normas de la *National Electrical Manufacturers Association*, NEMA) (179). En la práctica este tamaño forzosamente debe corregirse por la tasa de incorporación del radiofármaco. Por ello existe cierto consenso (136) en que poblaciones con un volumen inferior al umbral de resolución espacial (5x5x5 mm) pueden pasar desapercibidas salvo que muestren tasas muy elevadas de captación del radiofármaco.

## 2. VALIDEZ DIAGNÓSTICA DE PET-FCH. NUESTROS RESULTADOS.

Del análisis de nuestros errores debe desprenderse obligadamente la cautela en la interpretación de la exploración y por supuesto integrar los resultados de la misma con el resto de la información disponible. Esta recomendación (136) sin lugar a dudas ayuda a disminuir la proporción de errores en el diagnóstico. Fuera de ellos el rendimiento de la PET-FCH en términos de validez diagnóstica nos parece más que aceptablemente bueno, especialmente frente a una exploración positiva (sólo una exploración falsamente positiva). En este sentido cabe mencionar la 'no recomendación' de emplear el valor predictivo positivo de la exploración de modo indiscriminado, toda vez que no debe olvidarse su relación con la prevalencia de la enfermedad que en nuestra serie es > 80%, y con esta alta prevalencia poblacional evidentemente se sobrevalora la bondad de una exploración positiva y se infravalora un resultado negativo (170).

Otra consideración relevante debe realizarse en lo referente a la especificidad del procedimiento. En nuestra serie la PET-FCH es el procedimiento que ofrece mayor especificidad (86%), y este incremento en especificidad respecto a la RM (67%) es la finalidad deseada en la que se basa el empleo de la PET-FCH. Sin embargo, no debe olvidarse la baja proporción de casos en los que finalmente se determinó la ausencia de enfermedad (seis verdaderos negativos y un falso positivo). Es decir, estas cifras proceden de una subpoblación relativamente exigua. Este hecho también puede interpretarse como la tendencia de los miembros del GT-NO-HUVN de solicitar la exploración con la finalidad de confirmar la sospecha de una posible progresión tumoral, más que para ratificar la ausencia de enfermedad. Evidentemente esta desviación en la 'intención de explorar' tiene, a su vez, repercusiones sobre la posible utilidad clínica del procedimiento.

Aunque desde el punto de vista metodológico pudiera parecer razonable abordar el problema de la validez diagnóstica de la PET-FCH respecto a la RM (dos brazos, aleatorización, enmascaramiento...), desde el punto de vista ético es inadmisibles. En la actualidad ningún grupo de trabajo en neurología contemplaría ni el diagnóstico ni el control evolutivo de un paciente afecto de un glioma sin emplear procedimientos de RM (166). Partiendo del principio de 'complementariedad' un aspecto diferente es el potencial valor añadido de la PET-FCH respecto a un protocolo basado exclusivamente en RM (véase a continuación) (166).

## IMPACTO CLÍNICO DE LA PET-FCH

### *NIVEL DE INCERTIDUMBRE*

En la fase conceptual de este trabajo se planteó la posibilidad de explorar las modificaciones que la exploración pudiera inducir en el nivel de incertidumbre del facultativo peticionario del estudio. Desafortunadamente las especialidades implicadas en la asistencia clínica de estos pacientes (neurocirugía, oncología médica y oncología radioterápica) adoptan puntos de partida diferentes para cada paciente. Por ejemplo, un neurocirujano tiene clara la irrecesibilidad de una lesión (certeza: 100%; incertidumbre: 0%) y este hecho no se va a modificar en función de los resultados de la PET-FCH. Sin embargo, frente al mismo paciente, un oncólogo clínico puede plantearse tratar (con su nivel de confianza en ello), y que este nivel se modifique (o incluso determine su actitud de tratar o no tratar) en función de los resultados de la PET-FCH. Evidentemente la 'media' entre las certezas/ incertidumbres de ambos especialistas no reflejaría en absoluto la situación. Esta heterogeneidad adscrita a cada especialidad dificultaba sobremanera obtener unos resultados agrupables, razón por la cual a efectos de análisis se consideró la opinión del GT-NO-HUVN como un consenso único respecto a la actitud pre- y postest, desestimando la posibilidad de realizar un análisis de confianza, tal y como pudiera realizarse en otros contextos clínicos (171). Otros autores (166) han abordado recientemente esta problemática con un modelo similar al que aquí se expone (valoración de consenso de grupo multidisciplinar).

En lo referente al nivel de incertidumbre cabe incluir algunas consideraciones derivadas de la forma en la que han sido categorizados los resultados de la exploración de RM. La variabilidad intrínseca al propio acto médico (180) también queda plasmada en el modo de redactar y concluir una exploración de imagen (en este caso la RM). Durante el desarrollo de nuestro proyecto se ha producido afortunadamente una estrecha interrelación con los miembros del servicio de Neurorradiología que creemos ha enriquecido el modo de abordar esta problemática.

En primer lugar, nuestra serie refrenda lo ya conocido de lo poco adecuado que es emplear los criterios RANO en las variantes de bajo grado (24). Nuestro rigor metodológico, basado en el empeño académico de emplear criterios estandarizados que maximizaran la validez externa de nuestros resultados, no sólo no ha sido útil, sino que (en nuestra opinión) la ha mermado (véase a continuación).

En segundo lugar, en el estudio mediante de RM de un glioma hay dos aspectos que están relacionados entre sí pero que no son idénticos. No es lo mismo hablar de progresión (implicaría un control evolutivo en el que se suceden cambios en las diferentes secuencias de RM) que hablar de la existencia o no de tumor (tumor sí/no; positiva/negativa), dada la dificultad para establecer este juicio, especialmente en lesiones de carácter infiltrativo difuso (23). En el contexto clínico de variantes de bajo grado, consideramos que el planteamiento más adecuado es pensar en términos de progresión mejor que en términos de presencia o no de actividad tumoral.

Esta valoración es importante cuando se decide categorizar el resultado de un estudio RM, y evidentemente adscrita a cada categoría hay un grado de certeza (o incertidumbre acompañante). Las categorías contempladas a priori en nuestro diseño han mostrado algunas deficiencias. Por ejemplo, un abordaje alternativo pudiera haber sido:

1. Sin cambios respecto a estudios previos: No progresión (lo cual no es sinónimo de que no haya tumor).
2. Hay cambios, pero pueden deberse a gliosis postratamiento, pseudoprogresión, radionecrosis.
3. Hay cambios que probablemente se deban a progresión, pero no satisfacen criterios RANO.
4. Hay cambios que satisfacen los criterios RANO de progresión.

Evidentemente las categorías 1 y 4 se corresponderían con un informe o diagnóstico de certeza, es decir, que el neurorradiólogo no duda. Respecto a ellas, las categorías 2 y 3 corresponderían a mayores niveles de incertidumbre.

Partiendo de esta propuesta, puede realizarse una valoración más exigente con el neurorradiólogo contemplando exclusivamente tres categorías:

1. Exploración estable, ya sea por respuesta completa mantenida al tratamiento primario o por la existencia de un resto tumoral sin modificaciones radiológicas.
2. Sospecha de radionecrosis vs. recidiva, hallazgos inespecíficos, resultados contradictorios en las diferentes secuencias...
3. Progresión tumoral morfológica o funcional; sin considerar los criterios RANO al uso.

Esta clasificación en sólo tres categorías no recoge el punto de vista del neurorradiólogo (académicamente vinculada a los criterios RANO), sino que aborda la exploración desde el punto de vista del clínico, en concreto del neurocirujano que necesita una respuesta concreta sobre la que fundamentar tratar o no tratar.

Si la información antes mencionada hubiese sido incluida específicamente en el informe neurorradiológico, sin duda la proporción de exploraciones inconcluyentes hubiese sido considerablemente menor y nuestros resultados probablemente hubiesen sido diferentes.

### *IMPACTO NEGATIVO, NEUTRO Y POSITIVO DE LA PET-FCH*

El empleo de un modelo relativamente simple en la estimación del impacto en tres categorías: negativo, neutro, positivo es válido y ha sido empleado por algunos grupos de investigación (166), sin embargo en nuestro medio se mostró relativamente 'rudo' desde etapas relativamente precoces del desarrollo del presente trabajo. El resultado de un impacto positivo hasta en el 60% de los casos carecía de la sutileza que el control evolutivo de estos pacientes precisa. De este modo, el grupo de investigación decidió complementar este análisis adoptando las posibilidades clínicas reales en un paciente tratado de un glioma en seguimiento: no tener una actitud determinada (por ejemplo, frente a un paciente clínicamente estable y una RM inconcluyente); indicar un tratamiento complementario, o mantener una actitud de seguimiento y vigilancia.

## MODIFICACIONES EN LA ACTITUD CLÍNICA PRE- Y TRAS PET-FCH

Como se desprende de nuestros resultados, en casi un tercio de nuestra población la PET-FCH no indujo modificaciones en la actitud pretest propuesta por los resultados de la RM. En términos generales corresponden a pacientes con RM claramente positivas o negativas. Es decir, la PET-FCH únicamente refrendó la información previamente disponible. En términos de impacto clínico cabría clasificarlos como de impacto neutro.

Una visión somera del problema podría quedarse en ese punto. Sin embargo, el análisis pormenorizado de nuestra información evidenciaba un planteamiento diferente del GT-NO-HUVN en el caso de un resultado positivo en la RM respecto a los casos con RM negativa o inconcluyente. Este hecho nos animó a realizar un segundo análisis estratificando la población en base al resultado de la RM.

Con independencia de la numerología propia de este análisis, y a modo de resumen, los resultados más relevantes pueden concretarse en:

- La PET-FCH posee un impacto clínico neutro y no modifica la actitud pretest en la toma de decisiones en una proporción comprendida entre 30-50% de los pacientes (proporción diferente según análisis). Parece razonable pensar que en este subgrupo sí modificara el nivel de confianza (no determinado) en la toma de dichas decisiones.
- La PET-FCH posee un impacto de mayor relevancia en el subgrupo de pacientes con RM negativas o inconcluyentes (77%). Este resultado es razonablemente lógico: la PET-FCH (positiva o negativa) aporta más información cuanto menos información previa existe, o expresado de otro modo, cuanto mayor incertidumbre pretest existe.
- Existe una proporción no despreciable de pacientes (2 VP, 1VN y 2FN) en los que la actitud clínica tras la PET-FCH pudiera considerarse contradictoria respecto a los resultados ofrecidos por la exploración. O, dicho de otro modo: el GT-NO-HUVN finalmente no confió en la PET-FCH. Las razones de dicha decisión pueden considerarse como fruto del propio abordaje multidisciplinar del problema clínico (que no considera exclusivamente el resultado de la PET-FCH). Evidentemente la adopción de esta actitud clínica ('en contra' de la PET-FCH) puede considerarse que ha beneficiado a los errores (2FN), pero complementariamente puede pensarse en que ha perjudicado a los aciertos (2 VP, 1VN). Es evidente que en la decisión final no cuenta sólo la variable 'resultado de la PET-FCH', sino que deben tomarse en consideración otros aspectos particulares de cada paciente individual.

Tras la exhaustiva revisión bibliográfica que acompaña a la presente memoria, no se ha encontrado ningún trabajo en el que se aborde el problema del impacto clínico de la PET-FCH, o sobre cambios en la actitud en el control evolutivo de LGG. Esta ausencia de información cercena la posibilidad de contrastar nuestros resultados con la de otros grupos de trabajo y por supuesto les exige aún mayor cautela en su interpretación.

Una aproximación a esta comparación puede realizarse respecto a los resultados publicados recientemente por el grupo de Marner *et al.* (166) citados reiteradamente a lo largo de la presente discusión. Estos autores realizan PET con Tirosina ( $[^{18}\text{F}]\text{FET}$ ) en pacientes pediátricos e incluyen en su serie pacientes con sospecha diagnóstica, estadificación de tumores 'de novo' y pacientes en control evolutivo. Pudiera parecer un trabajo completamente diferente a

nuestro estudio (FCH, adultos, exclusivamente en seguimiento); sin embargo, sus resultados mantienen la tendencia de los nuestros: el empleo de la [<sup>18</sup>F]FET PET posee un impacto clínico relevante, modificando la toma de decisiones que se hubiera realizado basándose exclusivamente en la RM. Es importante señalar que los pacientes a los que se refiere este trabajo (“... *difficult decisión-making on MRI alone...*”), evidentemente son similares a nuestro grupo de estudio, pero no iguales.

En el desarrollo del presente proyecto ha emergido una cuestión de relevancia relacionada con el análisis estricto de utilidad clínica y es la confianza (o su complementaria la incertidumbre) no sólo en el resultado de un procedimiento diagnóstico, sino también en la toma de decisiones. Consideramos que explorar en profundidad estos aspectos puede ser de especial valor a cualquier grupo de neurooncología e invitamos a cualquier lector de la presente memoria el abordaje de dicha problemática.

## LIMITACIONES DEL TRABAJO.

Las principales deficiencias del presente trabajo se han sido exponiendo a lo largo de la presente discusión en los epígrafes en los que dichas limitaciones pudieran determinar una disminución en la validez tanto interna, como externa de nuestros resultados. Consideramos que ahondar sobre estos aspectos sería reiterativo, pero igualmente creemos que enumerarlos en este apartado puede facilitar a cualquier lector las reservas con la que nuestros resultados deben interpretarse.

- Diseño naturalístico. Determina un marcado sesgo de selección hacia pacientes con incertidumbre diagnóstica o dificultad para la toma de decisiones.
- Sesgo de verificación para contrastar los resultados del procedimiento testado.
- Falta del principio de independencia.
- Criterio de certeza “doble” e imperfecto.

Pese a todo lo anterior, consideramos que nuestros resultados nos permiten obtener las conclusiones que se exponen a continuación.



---

# CONCLUSIONES

I. En el seguimiento de pacientes tratados de un glioma cerebral de bajo grado, el empleo de la PET-FCH para la detección de actividad tumoral en progresión ha mostrado una validez diagnóstica global del 83.8%; una sensibilidad del 83.8% y una especificidad del 85.7%.

II. La evaluación de la utilidad clínica de la PET-FCH en términos de impacto clínico (negativo, neutro y positivo) mostró que la incorporación de la PET-FCH en el control evolutivo de pacientes tratados de glioma cerebral de bajo grado:

- . No indujo la realización de ningún procedimiento invasivo innecesario o que supusiera un riesgo adicional para el paciente en ningún paciente; es decir no tuvo en ningún caso un impacto negativo.

- . En el 40.54% de los pacientes la exploración PET-FCH tuvo un impacto neutro, apoyando los resultados ofrecidos por otros procedimientos diagnósticos previos.

- . En el 59.46% de los pacientes la PET-FCH aportó información de utilidad que permitió cambios en el manejo asistencial ulterior de estos pacientes.

III. Al valorar la modificación de la actitud clínica que hubiera sido adoptada exclusivamente en base a los resultados de la RM:

- . En el subgrupo de pacientes con una exploración de RM con un resultado positivo para progresión tumoral, la realización de la PET-FCH modificó la actitud clínica pretest en el 63.2% de los pacientes.

- . En el subgrupo de pacientes con una exploración previa de RM con un resultado inconcluyente o negativo para progresión tumoral, el empleo de la PET-FCH supuso un cambio en la actitud clínica en el 77.8% de los pacientes.



---

# REFERENCIAS

1. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol (Berl)*. août 2007;114(2):97-109.
2. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol (Berl)*. juin 2016;131(6):803-20.
3. Wesseling P, Capper D. WHO 2016 Classification of gliomas. *Neuropathol Appl Neurobiol*. févr 2018;44(2):139-50.
4. Galceran J, Ameijide A, Carulla M, Mateos A, Quirós JR, Rojas D, et al. Cancer incidence in Spain, 2015. *Clin Transl Oncol Off Publ Fed Span Oncol Soc Natl Cancer Inst Mex*. juill 2017;19(7):799-825.
5. Ostrom QT, Gittleman H, Stetson L, Virk S, Barnholtz-Sloan JS. Epidemiology of Intracranial Gliomas. *Prog Neurol Surg*. 2018;30:1-11.
6. Ohgaki H, Kleihues P. Population-based studies on incidence, survival rates, and genetic alterations in astrocytic and oligodendroglial gliomas. *J Neuropathol Exp Neurol*. juin 2005;64(6):479-89.
7. Guevara M, Molinuevo A, Salmerón D, Marcos-Gragera R, Chirlaque M, Quirós R, et al. Supervivencia de Cáncer en España, 2002-2013. [Internet]. Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN); 2019 [cité 11 mai 2021]. Disponible sur: [https://redecn.org/redecn.org/es/Informe\\_Supervivencia\\_REDECAN\\_2020.pdf](https://redecn.org/redecn.org/es/Informe_Supervivencia_REDECAN_2020.pdf)
8. DeAngelis LM. Brain tumors. *N Engl J Med*. 11 janv 2001;344(2):114-23.
9. Lu-Emerson C, Eichler AF. Brain metastases. *Contin Minneap Minn*. avr 2012;18(2):295-311.
10. McFaline-Figueroa JR, Lee EQ. Brain Tumors. *Am J Med*. 22 janv 2018;
11. Galldiks N, Langen K-J, Albert NL, Chamberlain M, Soffiatti R, Kim MM, et al. PET imaging in patients with brain metastasis-report of the RANO/PET group. *Neuro-Oncol*. 6 mai 2019;21(5):585-95.
12. Ricard D, Idbaih A, Ducray F, Lahutte M, Hoang-Xuan K, Delattre J-Y. Primary brain tumours in adults. *Lancet Lond Engl*. 26 mai 2012;379(9830):1984-96.
13. Behin A, Hoang-Xuan K, Carpentier AF, Delattre J-Y. Primary brain tumours in adults. *Lancet Lond Engl*. 25 janv 2003;361(9354):323-31.

14. Cenacchi G, Giangaspero F. Emerging tumor entities and variants of CNS neoplasms. *J Neuropathol Exp Neurol.* mars 2004;63(3):185-92.
15. van der Sanden GA, Schouten LJ, van Dijk JA, van Andel JP, Coebergh J. Incidence of primary central nervous system cancers in South and East Netherlands in 1989-1994. *Neuroepidemiology.* 1998;17(5):247-57.
16. Bashir R, Hochberg F, Oot R. Regrowth patterns of glioblastoma multiforme related to planning of interstitial brachytherapy radiation fields. *Neurosurgery.* juill 1988;23(1):27-30.
17. Elsamadicy AA, Babu R, Kirkpatrick JP, Adamson DC. Radiation-induced malignant gliomas: a current review. *World Neurosurg.* avr 2015;83(4):530-42.
18. Schwartzbaum JA, Fisher JL, Aldape KD, Wrensch M. Epidemiology and molecular pathology of glioma. *Nat Clin Pract Neurol.* sept 2006;2(9):494-503; quiz 1 p following 516.
19. Pignatti F, van den Bent M, Curran D, Debruyne C, Sylvester R, Therasse P, et al. Prognostic factors for survival in adult patients with cerebral low-grade glioma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 15 avr 2002;20(8):2076-84.
20. Pouratian N, Asthagiri A, Jagannathan J, Shaffrey ME, Schiff D. Surgery Insight: the role of surgery in the management of low-grade gliomas. *Nat Clin Pract Neurol.* nov 2007;3(11):628-39.
21. Soffietti R, Baumert BG, Bello L, von Deimling A, Duffau H, Frénay M, et al. Guidelines on management of low-grade gliomas: report of an EFNS-EANO Task Force. *Eur J Neurol.* sept 2010;17(9):1124-33.
22. Vergani F, Martino J, Gozé C, Rigau V, Duffau H. World Health Organization Grade II gliomas and subventricular zone: anatomic, genetic, and clinical considerations. *Neurosurgery.* mai 2011;68(5):1293-8; discussion 1298-1299.
23. Pirzkall A, Nelson SJ, McKnight TR, Takahashi MM, Li X, Graves EE, et al. Metabolic imaging of low-grade gliomas with three-dimensional magnetic resonance spectroscopy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 août 2002;53(5):1254-64.
24. van den Bent MJ, Wefel JS, Schiff D, Taphoorn MJB, Jaeckle K, Junck L, et al. Response assessment in neuro-oncology (a report of the RANO group): assessment of outcome in trials of diffuse low-grade gliomas. *Lancet Oncol.* juin 2011;12(6):583-93.
25. Fan GG, Deng QL, Wu ZH, Guo QY. Usefulness of diffusion/perfusion-weighted MRI in patients with non-enhancing supratentorial brain gliomas: a valuable tool to predict tumour grading? *Br J Radiol.* août 2006;79(944):652-8.
26. Baehring JM, Bi WL, Bannykh S, Piepmeier JM, Fulbright RK. Diffusion MRI in the early diagnosis of malignant glioma. *J Neurooncol.* avr 2007;82(2):221-5.

27. Muragaki Y, Chernov M, Maruyama T, Ochiai T, Taira T, Kubo O, et al. Low-grade glioma on stereotactic biopsy: how often is the diagnosis accurate? *Minim Invasive Neurosurg MIN*. oct 2008;51(5):275-9.
28. Jackson RJ, Fuller GN, Abi-Said D, Lang FF, Gokaslan ZL, Shi WM, et al. Limitations of stereotactic biopsy in the initial management of gliomas. *Neuro-Oncol*. juill 2001;3(3):193-200.
29. Karim AB, Maat B, Hatlevoll R, Menten J, Rutten EH, Thomas DG, et al. A randomized trial on dose-response in radiation therapy of low-grade cerebral glioma: European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Study 22844. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 oct 1996;36(3):549-56.
30. van den Bent MJ, Afra D, de Witte O, Ben Hassel M, Schraub S, Hoang-Xuan K, et al. Long-term efficacy of early versus delayed radiotherapy for low-grade astrocytoma and oligodendroglioma in adults: the EORTC 22845 randomised trial. *Lancet Lond Engl*. 17 sept 2005;366(9490):985-90.
31. Schiff D, Brown PD, Giannini C. Outcome in adult low-grade glioma: the impact of prognostic factors and treatment. *Neurology*. 25 sept 2007;69(13):1366-73.
32. Baumert BG, Stupp R, European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Radiation Oncology Group, European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Brain Tumor Group. Low-grade glioma: a challenge in therapeutic options: the role of radiotherapy. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. sept 2008;19 Suppl 7:vii217-222.
33. Nobusawa S, Watanabe T, Kleihues P, Ohgaki H. IDH1 mutations as molecular signature and predictive factor of secondary glioblastomas. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 1 oct 2009;15(19):6002-7.
34. Weller M, van den Bent M, Tonn JC, Stupp R, Preusser M, Cohen-Jonathan-Moyal E, et al. European Association for Neuro-Oncology (EANO) guideline on the diagnosis and treatment of adult astrocytic and oligodendroglial gliomas. *Lancet Oncol*. 2017;18(6):e315-29.
35. Whittle IR. What is the place of conservative management for adult supratentorial low-grade glioma? *Adv Tech Stand Neurosurg*. 2010;35:65-79.
36. Afra D, Osztie E, Sipos L, Vitanovics D. Preoperative history and postoperative survival of supratentorial low-grade astrocytomas. *Br J Neurosurg*. juin 1999;13(3):299-305.
37. Jakola AS, Myrmet KS, Kloster R, Torp SH, Lindal S, Unsgård G, et al. Comparison of a strategy favoring early surgical resection vs a strategy favoring watchful waiting in low-grade gliomas. *JAMA*. 14 nov 2012;308(18):1881-8.
38. Youland RS, Brown PD, Giannini C, Parney IF, Uhm JH, Laack NN. Adult low-grade glioma: 19-year experience at a single institution. *Am J Clin Oncol*. déc 2013;36(6):612-9.

39. Claus EB, Horlacher A, Hsu L, Schwartz RB, Dello-Iacono D, Talos F, et al. Survival rates in patients with low-grade glioma after intraoperative magnetic resonance image guidance. *Cancer*. 15 mars 2005;103(6):1227-33.
40. Shaw E, Arusell R, Scheithauer B, O'Fallon J, O'Neill B, Dinapoli R, et al. Prospective randomized trial of low- versus high-dose radiation therapy in adults with supratentorial low-grade glioma: initial report of a North Central Cancer Treatment Group/Radiation Therapy Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 mai 2002;20(9):2267-76.
41. Peraud A, Ansari H, Bise K, Reulen HJ. Clinical outcome of supratentorial astrocytoma WHO grade II. *Acta Neurochir (Wien)*. 1998;140(12):1213-22.
42. Chang EF, Potts MB, Keles GE, Lamborn KR, Chang SM, Barbaro NM, et al. Seizure characteristics and control following resection in 332 patients with low-grade gliomas. *J Neurosurg*. févr 2008;108(2):227-35.
43. Englot DJ, Han SJ, Berger MS, Barbaro NM, Chang EF. Extent of surgical resection predicts seizure freedom in low-grade temporal lobe brain tumors. *Neurosurgery*. avr 2012;70(4):921-8; discussion 928.
44. Sanai N, Berger MS. Glioma extent of resection and its impact on patient outcome. *Neurosurgery*. avr 2008;62(4):753-64; discussion 264-266.
45. Nabors LB, Portnow J, Ammirati M, Baehring J, Brem H, Butowski N, et al. NCCN Guidelines Insights: Central Nervous System Cancers, Version 1.2017. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN*. nov 2017;15(11):1331-45.
46. Pouratian N, Schiff D. Management of low-grade glioma. *Curr Neurol Neurosci Rep*. mai 2010;10(3):224-31.
47. Pamir MN, Ozduman K. 3-T ultrahigh-field intraoperative MRI for low-grade glioma resection. *Expert Rev Anticancer Ther*. nov 2009;9(11):1537-9.
48. Pamir MN, Özdoğan K, Yıldız E, Sav A, Dinçer A. Intraoperative magnetic resonance spectroscopy for identification of residual tumor during low-grade glioma surgery: clinical article. *J Neurosurg*. juin 2013;118(6):1191-8.
49. Baumert BG, Stupp R. Is there a place for radiotherapy in low-grade gliomas? *Adv Tech Stand Neurosurg*. 2010;35:159-82.
50. Douw L, Klein M, Fagel SS, van den Heuvel J, Taphoorn MJ, Aaronson NK, et al. Cognitive and radiological effects of radiotherapy in patients with low-grade glioma: long-term follow-up. *Lancet Neurol*. sept 2009;8(9):810-8.
51. Sarmiento JM, Venteicher AS, Patil CG. Early versus delayed postoperative radiotherapy for treatment of low-grade gliomas. *Cochrane Database Syst Rev*. 29 juin 2015;(6):CD009229.

52. Geismar D, Qamhiyeh S, Kaiser A, Abu Jawad J, Poettgen C, Coutinho L, et al. Intensity modulated proton radiotherapy for supra and infratentorial ependymoma - a retrospective planning study - DEGRO 2009 15. Jahreskongress der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie, Radioonkologie · Medizinische Physik · Strahlenbiologie. Strahlenther Onkol. 1 juin 2009;185(1):42.
53. NRG Oncology. A Phase II Randomized Trial of Proton Vs. Photon Therapy (IMRT) for Cognitive Preservation in Patients With IDH Mutant, Low to Intermediate Grade Gliomas [Internet]. clinicaltrials.gov; 2021 févr [cité 9 mai 2021]. Report No.: NCT03180502. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03180502>
54. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJB, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. N Engl J Med. 10 mars 2005;352(10):987-96.
55. Shaw EG, Wang M, Coons SW, Brachman DG, Buckner JC, Stelzer KJ, et al. Randomized trial of radiation therapy plus procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy for supratentorial adult low-grade glioma: initial results of RTOG 9802. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1 sept 2012;30(25):3065-70.
56. van den Bent MJ, Snijders TJ, Bromberg JEC. Current treatment of low grade gliomas. Memo - Mag Eur Med Oncol. 1 sept 2012;5(3):223-7.
57. Buckner JC, Shaw EG, Pugh SL, Chakravarti A, Gilbert MR, Barger GR, et al. Radiation plus Procarbazine, CCNU, and Vincristine in Low-Grade Glioma. N Engl J Med. 7 avr 2016;374(14):1344-55.
58. Brada M, Stenning S, Gabe R, Thompson LC, Levy D, Rampling R, et al. Temozolomide versus procarbazine, lomustine, and vincristine in recurrent high-grade glioma. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 20 oct 2010;28(30):4601-8.
59. Prabhu RS, Won M, Shaw EG, Hu C, Brachman DG, Buckner JC, et al. Effect of the addition of chemotherapy to radiotherapy on cognitive function in patients with low-grade glioma: secondary analysis of RTOG 98-02. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 20 févr 2014;32(6):535-41.
60. Khasraw M, Lassman AB. Neuro-oncology: late neurocognitive decline after radiotherapy for low-grade glioma. Nat Rev Neurol. déc 2009;5(12):646-7.
61. Wessels PH, Weber WEJ, Raven G, Ramaekers FCS, Hopman AHN, Twijnstra A. Supratentorial grade II astrocytoma: biological features and clinical course. Lancet Neurol. juill 2003;2(7):395-403.
62. Albert NL, Weller M, Suchorska B, Galldiks N, Soffietti R, Kim MM, et al. Response Assessment in Neuro-Oncology working group and European Association for Neuro-Oncology recommendations for the clinical use of PET imaging in gliomas. Neuro-Oncol. 21 avr 2016;

63. Macdonald DR, Cascino TL, Schold SC, Cairncross JG. Response criteria for phase II studies of supratentorial malignant glioma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. juill 1990;8(7):1277-80.
64. Sorensen AG, Batchelor TT, Wen PY, Zhang W-T, Jain RK. Response criteria for glioma. *Nat Clin Pract Oncol*. nov 2008;5(11):634-44.
65. Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA, Cloughesy TF, Sorensen AG, Galanis E, et al. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 avr 2010;28(11):1963-72.
66. Nasser M, Gahramanov S, Netto JP, Fu R, Muldoon LL, Varallyay C, et al. Evaluation of pseudoprogression in patients with glioblastoma multiforme using dynamic magnetic resonance imaging with ferumoxytol calls RANO criteria into question. *Neuro-Oncol*. août 2014;16(8):1146-54.
67. Taal W, Brandsma D, de Bruin HG, Bromberg JE, Swaak-Kragten AT, Smitt PAES, et al. Incidence of early pseudo-progression in a cohort of malignant glioma patients treated with chemoirradiation with temozolomide. *Cancer*. 15 juill 2008;113(2):405-10.
68. Brandsma D, Stalpers L, Taal W, Sminia P, van den Bent MJ. Clinical features, mechanisms, and management of pseudoprogression in malignant gliomas. *Lancet Oncol*. mai 2008;9(5):453-61.
69. Wick W, Chinot OL, Bendszus M, Mason W, Henriksson R, Saran F, et al. Evaluation of pseudoprogression rates and tumor progression patterns in a phase III trial of bevacizumab plus radiotherapy/temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *Neuro-Oncol*. 2016;18(10):1434-41.
70. Chamberlain MC, Glantz MJ, Chalmers L, Van Horn A, Sloan AE. Early necrosis following concurrent Temodar and radiotherapy in patients with glioblastoma. *J Neurooncol*. mars 2007;82(1):81-3.
71. Gerstner ER, McNamara MB, Norden AD, Lafrankie D, Wen PY. Effect of adding temozolomide to radiation therapy on the incidence of pseudo-progression. *J Neurooncol*. août 2009;94(1):97-101.
72. Yoon RG, Kim HS, Paik W, Shim WH, Kim SJ, Kim JH. Different diagnostic values of imaging parameters to predict pseudoprogression in glioblastoma subgroups stratified by MGMT promoter methylation. *Eur Radiol*. janv 2017;27(1):255-66.
73. Tanaka S, Louis DN, Curry WT, Batchelor TT, Dietrich J. Diagnostic and therapeutic avenues for glioblastoma: no longer a dead end? *Nat Rev Clin Oncol*. janv 2013;10(1):14-26.
74. Brandes AA, Franceschi E, Tosoni A, Blatt V, Pession A, Tallini G, et al. MGMT promoter methylation status can predict the incidence and outcome of pseudoprogression

after concomitant radiochemotherapy in newly diagnosed glioblastoma patients. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 mai 2008;26(13):2192-7.

75. Wan B, Wang S, Tu M, Wu B, Han P, Xu H. The diagnostic performance of perfusion MRI for differentiating glioma recurrence from pseudoprogression: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. mars 2017;96(11):e6333.

76. Wang S, Martinez-Lage M, Sakai Y, Chawla S, Kim SG, Alonso-Basanta M, et al. Differentiating Tumor Progression from Pseudoprogression in Patients with Glioblastomas Using Diffusion Tensor Imaging and Dynamic Susceptibility Contrast MRI. *AJNR Am J Neuroradiol*. janv 2016;37(1):28-36.

77. Thomas AA, Arevalo-Perez J, Kaley T, Lyo J, Peck KK, Shi W, et al. Dynamic contrast enhanced T1 MRI perfusion differentiates pseudoprogression from recurrent glioblastoma. *J Neurooncol*. oct 2015;125(1):183-90.

78. Galldiks N, Langen K-J, Pope WB. From the clinician's point of view - What is the status quo of positron emission tomography in patients with brain tumors? *Neuro-Oncol*. nov 2015;17(11):1434-44.

79. Skvortsova TY, Brodskaya ZL, Gurchin AF. [PET using 11C-methionine in recognition of pseudoprogression in cerebral glioma after combined treatment]. *Zh Vopr Neirokhir Im N N Burdenko*. 2014;78(4):50-8.

80. Hygino da Cruz LC, Rodriguez I, Domingues RC, Gasparetto EL, Sorensen AG. Pseudoprogression and pseudoresponse: imaging challenges in the assessment of posttreatment glioma. *AJNR Am J Neuroradiol*. déc 2011;32(11):1978-85.

81. Brandsma D, van den Bent MJ. Pseudoprogression and pseudoresponse in the treatment of gliomas. *Curr Opin Neurol*. déc 2009;22(6):633-8.

82. Shiroishi MS, Boxerman JL, Pope WB. Physiologic MRI for assessment of response to therapy and prognosis in glioblastoma. *Neuro-Oncol*. avr 2016;18(4):467-78.

83. Huang RY, Wen PY. Response Assessment in Neuro-Oncology Criteria and Clinical Endpoints. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. nov 2016;24(4):705-18.

84. Rahmathulla G, Marko NF, Weil RJ. Cerebral radiation necrosis: a review of the pathobiology, diagnosis and management considerations. *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas*. avr 2013;20(4):485-502.

85. Happold C, Ernemann U, Roth P, Wick W, Weller M, Schmidt F. Anticoagulation for radiation-induced neurotoxicity revisited. *J Neurooncol*. déc 2008;90(3):357-62.

86. Sheline GE, Wara WM, Smith V. Therapeutic irradiation and brain injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. sept 1980;6(9):1215-28.

87. Mikhael MA. Radiation necrosis of the brain: correlation between patterns on computed tomography and dose of radiation. *J Comput Assist Tomogr.* avr 1979;3(2):241-9.
88. Hoefnagels FWA, Lagerwaard FJ, Sanchez E, Haasbeek CJA, Knol DL, Slotman BJ, et al. Radiological progression of cerebral metastases after radiosurgery: assessment of perfusion MRI for differentiating between necrosis and recurrence. *J Neurol.* juin 2009;256(6):878-87.
89. Alexiou GA, Tsiouris S, Kyritsis AP, Voulgaris S, Argyropoulou MI, Fotopoulos AD. Glioma recurrence versus radiation necrosis: accuracy of current imaging modalities. *J Neurooncol.* oct 2009;95(1):1-11.
90. Mullins ME, Barest GD, Schaefer PW, Hochberg FH, Gonzalez RG, Lev MH. Radiation necrosis versus glioma recurrence: conventional MR imaging clues to diagnosis. *AJNR Am J Neuroradiol.* sept 2005;26(8):1967-72.
91. Kumar AJ, Leeds NE, Fuller GN, Van Tassel P, Maor MH, Sawaya RE, et al. Malignant gliomas: MR imaging spectrum of radiation therapy- and chemotherapy-induced necrosis of the brain after treatment. *Radiology.* nov 2000;217(2):377-84.
92. Clarke JL, Chang S. Pseudoprogression and pseudoresponse: challenges in brain tumor imaging. *Curr Neurol Neurosci Rep.* mai 2009;9(3):241-6.
93. Gómez-Río M, Martínez Del Valle Torres D, Rodríguez-Fernández A, Llamas-Elvira JM, Lozano SO, Font CR, et al. (201)TI-SPECT in low-grade gliomas: diagnostic accuracy in differential diagnosis between tumour recurrence and radionecrosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* sept 2004;31(9):1237-43.
94. Testart Dardel N, Gómez-Río M, Triviño-Ibáñez E, Llamas-Elvira JM. Clinical applications of PET using C-11/F-18-choline in brain tumours: a systematic review. *Clin Transl Imaging.* avr 2017;5(2):101-19.
95. Galldiks N, Langen KJ. Applications of PET imaging of neurological tumors with radiolabeled amino acids. *Q J Nucl Med Mol Imaging Off Publ Ital Assoc Nucl Med AIMN Int Assoc Radiopharmacol IAR Sect Soc Radiopharm Chem Biol.* mars 2015;59(1):70-82.
96. Weber MA, Zoubaa S, Schlieter M, Jüttler E, Huttner HB, Geletneky K, et al. Diagnostic performance of spectroscopic and perfusion MRI for distinction of brain tumors. *Neurology.* 27 juin 2006;66(12):1899-906.
97. Braun V, Dempf S, Weller R, Reske S-N, Schachenmayr W, Richter HP. Cranial neuronavigation with direct integration of (11)C methionine positron emission tomography (PET) data -- results of a pilot study in 32 surgical cases. *Acta Neurochir (Wien).* août 2002;144(8):777-82; discussion 782.
98. 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.* sept 2004;101(3):476-83.

99. Herholz K, Langen K-J, Schiepers C, Mountz JM. Brain tumors. *Semin Nucl Med.* nov 2012;42(6):356-70.
100. Gulyás B, Halldin C. New PET radiopharmaceuticals beyond FDG for brain tumor imaging. *Q J Nucl Med Mol Imaging Off Publ Ital Assoc Nucl Med AIMN Int Assoc Radiopharmacol IAR Sect Soc Radiopharm Chem Biol.* avr 2012;56(2):173-90.
101. Herholz K, Hölzer T, Bauer B, Schröder R, Voges J, Ernestus RI, et al. 11C-methionine PET for differential diagnosis of low-grade gliomas. *Neurology.* mai 1998;50(5):1316-22.
102. Coope DJ, Cízek J, Eggers C, Vollmar S, Heiss W-D, Herholz K. Evaluation of primary brain tumors using 11C-methionine PET with reference to a normal methionine uptake map. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* déc 2007;48(12):1971-80.
103. Nanni C, Fantini L, Nicolini S, Fanti S. Non FDG PET. *Clin Radiol.* juill 2010;65(7):536-48.
104. Weber WA, Wester HJ, Grosu AL, Herz M, Dzewas B, Feldmann HJ, et al. O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine and L-[methyl-11C]methionine uptake in brain tumours: initial results of a comparative study. *Eur J Nucl Med.* mai 2000;27(5):542-9.
105. Kwee SA, Ko JP, Jiang CS, Watters MR, Coel MN. Solitary brain lesions enhancing at MR imaging: evaluation with fluorine 18 fluorocholine PET. *Radiology.* août 2007;244(2):557-65.
106. Calabria FF, Barbarisi M, Gangemi V, Grillea G, Cascini GL. Molecular imaging of brain tumors with radiolabeled choline PET. *Neurosurg Rev.* 26 mai 2016;
107. Zeisel SH. Dietary choline: biochemistry, physiology, and pharmacology. *Annu Rev Nutr.* 1981;1:95-121.
108. Vallabhajosula S. (18)F-labeled positron emission tomographic radiopharmaceuticals in oncology: an overview of radiochemistry and mechanisms of tumor localization. *Semin Nucl Med.* nov 2007;37(6):400-19.
109. Podo F. Tumour phospholipid metabolism. *NMR Biomed.* nov 1999;12(7):413-39.
110. Nakagami K, Uchida T, Ohwada S, Koibuchi Y, Suda Y, Sekine T, et al. Increased choline kinase activity and elevated phosphocholine levels in human colon cancer. *Jpn J Cancer Res Gann.* avr 1999;90(4):419-24.
111. Ramírez de Molina A, Rodríguez-González A, Gutiérrez R, Martínez-Piñero L, Sánchez J, Bonilla F, et al. Overexpression of choline kinase is a frequent feature in human tumor-derived cell lines and in lung, prostate, and colorectal human cancers. *Biochem Biophys Res Commun.* 23 août 2002;296(3):580-3.
112. Swinnen JV, Brusselmans K, Verhoeven G. Increased lipogenesis in cancer cells: new players, novel targets. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* juill 2006;9(4):358-65.

113. Jackowski S. Coordination of membrane phospholipid synthesis with the cell cycle. *J Biol Chem.* 4 févr 1994;269(5):3858-67.
114. Ackerstaff E, Pflug BR, Nelson JB, Bhujwala ZM. Detection of increased choline compounds with proton nuclear magnetic resonance spectroscopy subsequent to malignant transformation of human prostatic epithelial cells. *Cancer Res.* 1 mai 2001;61(9):3599-603.
115. Swanson MG, Vigneron DB, Tabatabai ZL, Males RG, Schmitt L, Carroll PR, et al. Proton HR-MAS spectroscopy and quantitative pathologic analysis of MRI/3D-MRSI-targeted postsurgical prostate tissues. *Magn Reson Med.* nov 2003;50(5):944-54.
116. Bhakoo KK, Williams SR, Florian CL, Land H, Noble MD. Immortalization and transformation are associated with specific alterations in choline metabolism. *Cancer Res.* 15 oct 1996;56(20):4630-5.
117. Navarro-Pelayo Láinez MM, Rodríguez-Fernández A, Gómez-Río M, Vázquez-Alonso F, Cózar-Olmo JM, Llamas-Elvira JM. Papel de la tomografía por emisión de positrones/tomografía computarizada con análogos radiomarcados de colina en el cáncer de próstata. *Actas Urol Esp.* 1 nov 2014;38(9):613-21.
118. Roivainen A, Forsback S, Grönroos T, Lehikoinen P, Kähkönen M, Sutinen E, et al. Blood metabolism of [methyl-11C]choline; implications for in vivo imaging with positron emission tomography. *Eur J Nucl Med.* janv 2000;27(1):25-32.
119. Hara T, Yuasa M, Yoshida H. Automated synthesis of fluorine-18 labeled choline analogue 2-fluoroethyl-dimethyl-2-oxyethylammonium. In: *Journal of Nuclear Medicine.* 1997. p. 156-156.
120. DeGrado TR, Coleman RE, Wang S, Baldwin SW, Orr MD, Robertson CN, et al. Synthesis and evaluation of 18F-labeled choline as an oncologic tracer for positron emission tomography: initial findings in prostate cancer. *Cancer Res.* 1 janv 2001;61(1):110-7.
121. DeGrado TR, Baldwin SW, Wang S, Orr MD, Liao RP, Friedman HS, et al. Synthesis and evaluation of (18)F-labeled choline analogs as oncologic PET tracers. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* déc 2001;42(12):1805-14.
122. Mertens K, Slaets D, Lambert B, Acou M, De Vos F, Goethals I. PET with (18)F-labelled choline-based tracers for tumour imaging: a review of the literature. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* nov 2010;37(11):2188-93.
123. Haroon A, Zaroni L, Celli M, Zakavi R, Beheshti M, Langsteger W, et al. Multicenter study evaluating extraprostatic uptake of 11C-choline, 18F-methylcholine, and 18F-ethylcholine in male patients: physiological distribution, statistical differences, imaging pearls, and normal variants. *Nucl Med Commun.* nov 2015;36(11):1065-75.

124. Hara T, Kondo T, Hara T, Kosaka N. Use of  $^{18}\text{F}$ -choline and  $^{11}\text{C}$ -choline as contrast agents in positron emission tomography imaging-guided stereotactic biopsy sampling of gliomas. *J Neurosurg.* sept 2003;99(3):474-9.
125. Calabria F, Gallo G, Schillaci O, Cascini GL. Bio-Distribution, Imaging Protocols and Diagnostic Accuracy of PET with Tracers of Lipogenesis in Imaging Prostate Cancer: a Comparison between  $^{11}\text{C}$ -Choline,  $^{18}\text{F}$ Fluoroethylcholine and  $^{18}\text{F}$ -Methylcholine. *Curr Pharm Des.* 2015;21(32):4738-47.
126. Kirienko M, Sollini M, Lopci E, Versari A, Chiti A. Applications of PET imaging with radiolabelled choline ( $^{11}\text{C}/^{18}\text{F}$ -choline). *Q J Nucl Med Mol Imaging Off Publ Ital Assoc Nucl Med AIMN Int Assoc Radiopharmacol IAR Sect Soc Radiopharm Chem Biol.* mars 2015;59(1):83-94.
127. Kwee SA, DeGrado TR, Talbot JN, Gutman F, Coel MN. Cancer imaging with fluorine- $^{18}$ -labeled choline derivatives. *Semin Nucl Med.* nov 2007;37(6):420-8.
128. Talbot J-N, Kerrou K, Gault N, Gutman F, Grahek D, Touboul E, et al. [PET and malignant cerebral tumors]. *Presse Médicale Paris Fr* 1983. sept 2006;35(9 Pt 2):1347-53.
129. Cassou-Mounat T, Balogova S, Nataf V, Calzada M, Huchet V, Kerrou K, et al.  $^{18}\text{F}$ -fluorocholine versus  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose for PET/CT imaging in patients with suspected relapsing or progressive multiple myeloma: a pilot study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 28 avr 2016;
130. Gómez-Río M, Testart Dardel N, Santiago Chinchilla A, Rodríguez-Fernández A, Olivares Granados G, Luque Caro R, et al.  $^{18}\text{F}$ -Fluorocholine PET/CT as a complementary tool in the follow-up of low-grade glioma: diagnostic accuracy and clinical utility. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* mai 2015;42(6):886-95.
131. Spaeth N, Wyss MT, Pahnke J, Biollaz G, Lutz A, Goepfert K, et al. Uptake of  $^{18}\text{F}$ -fluorocholine,  $^{18}\text{F}$ -fluoro-ethyl-L-tyrosine and  $^{18}\text{F}$ -fluoro-2-deoxyglucose in F98 gliomas in the rat. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* juin 2006;33(6):673-82.
132. Wyss MT, Spaeth N, Biollaz G, Pahnke J, Alessi P, Trachsel E, et al. Uptake of  $^{18}\text{F}$ -Fluorocholine,  $^{18}\text{F}$ -FET, and  $^{18}\text{F}$ -FDG in C6 gliomas and correlation with  $^{131}\text{I}$ -SIP(L19), a marker of angiogenesis. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* avr 2007;48(4):608-14.
133. Geldenhuys WJ, Allen DD. The blood-brain barrier choline transporter. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem.* juin 2012;12(2):95-9.
134. Spaeth N, Wyss MT, Weber B, Scheidegger S, Lutz A, Verwey J, et al. Uptake of  $^{18}\text{F}$ -fluorocholine,  $^{18}\text{F}$ -fluoroethyl-L-tyrosine, and  $^{18}\text{F}$ -FDG in acute cerebral radiation injury in the rat: implications for separation of radiation necrosis from tumor recurrence. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* nov 2004;45(11):1931-8.

135. Mertens K, Ham H, Deblaere K, Kalala J-PO, Van den Broecke C, Slaets D, et al. Distribution patterns of 18F-labelled fluoromethylcholine in normal structures and tumors of the head: a PET/MRI evaluation. *Clin Nucl Med*. août 2012;37(8):e196-203.
136. Law I, Albert NL, Arbizu J, Boellaard R, Drzezga A, Galldiks N, et al. Joint EANM/EANO/RANO practice guidelines/SNMMI procedure standards for imaging of gliomas using PET with radiolabelled amino acids and [18F]FDG: version 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. mars 2019;46(3):540-57.
137. Mertens K, Bolcaen J, Ham H, Deblaere K, Van den Broecke C, Boterberg T, et al. The optimal timing for imaging brain tumours and other brain lesions with 18F-labelled fluoromethylcholine: a dynamic positron emission tomography study. *Nucl Med Commun*. sept 2012;33(9):954-9.
138. Shinoura N, Nishijima M, Hara T, Haisa T, Yamamoto H, Fujii K, et al. Brain tumors: detection with C-11 choline PET. *Radiology*. févr 1997;202(2):497-503.
139. Ohtani T, Kurihara H, Ishiuchi S, Saito N, Oriuchi N, Inoue T, et al. Brain tumour imaging with carbon-11 choline: comparison with FDG PET and gadolinium-enhanced MR imaging. *Eur J Nucl Med*. nov 2001;28(11):1664-70.
140. Utraiainen M, Komu M, Vuorinen V, Lehtikoinen P, Sonninen P, Kurki T, et al. Evaluation of brain tumor metabolism with [11C]choline PET and 1H-MRS. *J Neurooncol*. mai 2003;62(3):329-38.
141. Tian M, Zhang H, Higuchi T, Oriuchi N, Endo K. Oncological diagnosis using (11)C-choline-positron emission tomography in comparison with 2-deoxy-2-[(18)F] fluoro-D-glucose-positron emission tomography. *Mol Imaging Biol MIB Off Publ Acad Mol Imaging*. juin 2004;6(3):172-9.
142. Kato T, Shinoda J, Nakayama N, Miwa K, Okumura A, Yano H, et al. Metabolic assessment of gliomas using 11C-methionine, [18F] fluorodeoxyglucose, and 11C-choline positron-emission tomography. *AJNR Am J Neuroradiol*. juin 2008;29(6):1176-82.
143. Takenaka S, Shinoda J, Asano Y, Aki T, Miwa K, Ito T, et al. Metabolic assessment of monofocal acute inflammatory demyelination using MR spectroscopy and (11)C-methionine-, (11)C-choline-, and (18)F-fluorodeoxyglucose-PET. *Brain Tumor Pathol*. juill 2011;28(3):229-38.
144. Fraioli F, Shankar A, Hargrave D, Hyare H, Gaze MN, Groves AM, et al. 18F-fluoroethylcholine (18F-Cho) PET/MRI functional parameters in pediatric astrocytic brain tumors. *Clin Nucl Med*. janv 2015;40(1):e40-45.
145. Li F-M, Nie Q, Wang R-M, Chang SM, Zhao W-R, Zhu Q, et al. 11C-CHO PET in optimization of target volume delineation and treatment regimens in postoperative radiotherapy for brain gliomas. *Nucl Med Biol*. avr 2012;39(3):437-42.

146. Li W, Ma L, Wang X, Sun J, Wang S, Hu X. (11)C-choline PET/CT tumor recurrence detection and survival prediction in post-treatment patients with high-grade gliomas. *Tumour Biol J Int Soc Oncodevelopmental Biol Med.* déc 2014;35(12):12353-60.
147. Tan H, Chen L, Guan Y, Lin X. Comparison of MRI, F-18 FDG, and 11C-choline PET/CT for their potentials in differentiating brain tumor recurrence from brain tumor necrosis following radiotherapy. *Clin Nucl Med.* nov 2011;36(11):978-81.
148. Takenaka S, Asano Y, Shinoda J, Nomura Y, Yonezawa S, Miwa K, et al. Comparison of (11)C-methionine, (11)C-choline, and (18)F-fluorodeoxyglucose-PET for distinguishing glioma recurrence from radiation necrosis. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2014;54(4):280-9.
149. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP, et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *BMJ.* 20 oct 2007;335(7624):806-8.
150. Cohen JF, Korevaar DA, Altman DG, Bruns DE, Gatsonis CA, Hooft L, et al. STARD 2015 guidelines for reporting diagnostic accuracy studies: explanation and elaboration. *BMJ Open.* 14 nov 2016;6(11):e012799.
151. Essig M, Anzalone N, Combs SE, Dörfler A, Lee S-K, Picozzi P, et al. MR imaging of neoplastic central nervous system lesions: review and recommendations for current practice. *AJNR Am J Neuroradiol.* mai 2012;33(5):803-17.
152. 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.* mai 2008;35(5):966-75.
153. Ortega-Lozano SJ, del Valle-Torres DM, Gómez-Río M, Llamas-Elvira JM. Thallium-201 SPECT in brain gliomas: Quantitative assessment in differential diagnosis between tumor recurrence and radionecrosis. *Clin Nucl Med.* août 2009;34(8):503-5.
154. Martínez del Valle MD, Gómez-Río M, Horcujadas A, Rodríguez-Fernández A, Muros de Fuentes MA, Acosta-Gómez MJ, et al. False positive thallium-201 SPECT imaging in brain abscess. *Br J Radiol.* févr 2000;73(866):160-4.
155. Martínez del Valle Torres MD, Gómez Río M, Rodríguez Fernández A, Sabatel Hernandez G, Ortega Lozano S, Ramos Font C, et al. [Value of thallium 201-SPECT in typing brain space-occupying lesions]. *Rev Esp Med Nucl.* oct 2004;23(5):330-7.
156. Chang L-T. A Method for Attenuation Correction in Radionuclide Computed Tomography. *IEEE Trans Nucl Sci.* 1978;25(1):638-43.
157. Roelcke U, Bruehlmeier M, Hefti M, Hundsberger T, Nitzsche EU. F-18 choline PET does not detect increased metabolism in F-18 fluoroethyltyrosine-negative low-grade gliomas. *Clin Nucl Med.* janv 2012;37(1):e1-3.

158. Walter F, Cloughesy T, Walter MA, Lai A, Nghiemphu P, Wagle N, et al. Impact of 3,4-dihydroxy-6-<sup>18</sup>F-fluoro-L-phenylalanine PET/CT on managing patients with brain tumors: the referring physician's perspective. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* mars 2012;53(3):393-8.
159. Chao A, Chang T-C, Ng K-K, Hsueh S, Huang H-J, Chou H-H, et al. <sup>18</sup>F-FDG PET in the management of endometrial cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* janv 2006;33(1):36-44.
160. Parent EE, Johnson DR, Gleason T, Villanueva-Meyer JE. Neuro-Oncology Clinical Debate: FDG PET to differentiate glioblastoma recurrence from treatment-related changes. *Neuro-Oncol Pract.* 4 mai 2021;npab027.
161. FICHA TÉCNICA CHOLSCAN 222 [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; [cité 12 mai 2021]. Disponible sur: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/82081/82081\\_ft.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/82081/82081_ft.pdf)
162. García Vicente AM, Pérez-Beteta J, Amo-Salas M, Pena Pardo FJ, Villena Martín M, Sandoval Valencia H, et al. <sup>18</sup>F-Fluorocholine PET/CT in the Prediction of Molecular Subtypes and Prognosis for Gliomas. *Clin Nucl Med.* oct 2019;44(10):e548-58.
163. García Vicente AM, Rodriguez Muñoz MJ, Pena Pardo FJ, Martinez Madrigal MM, Soriano Castrejón A. Ischemic Complications After High-Grade Glioma Resection Could Interfere With Residual Tumor Detection With <sup>18</sup>F-Fluorocholine PET/CT. *Clin Nucl Med.* févr 2019;44(2):e76-84.
164. Montes A, Fernández A, Camacho V, de Quintana C, Gallego O, Craven-Bartle J, et al. The usefulness of <sup>18</sup>F-fluorocholine PET/CT in the detection of recurrence of central nervous system primary neoplasms. *Rev Espanola Med Nucl E Imagen Mol.* août 2017;36(4):227-32.
165. García Vicente AM, Cordero García JM, López Menéndez C, Borrás Moreno JM, Soriano Castrejón A. Low-Grade Versus High-Grade Glioma... That Is the Question. <sup>18</sup>F-Fluorocholine PET in the Detection of Anaplastic Focus. *Clin Nucl Med.* mai 2020;45(5):394-7.
166. Marner L, Lundemann M, Sehested A, Nysom K, Borgwardt L, Mathiasen R, et al. Diagnostic Accuracy and Clinical Impact of [<sup>18</sup>F]FET PET in Childhood CNS tumors. *Neuro-Oncol.* 17 avr 2021;
167. Piepmeyer JM. Current concepts in the evaluation and management of WHO grade II gliomas. *J Neurooncol.* mai 2009;92(3):253-9.
168. Gilbert MR, Lang FF. Management of patients with low-grade gliomas. *Neurol Clin.* nov 2007;25(4):1073-88, ix.
169. Ruiz J, Lesser GJ. Low-grade gliomas. *Curr Treat Options Oncol.* août 2009;10(3-4):231-42.
170. Adamina M, Tomlinson G, Guller U. Bayesian statistics in oncology: a guide for the clinical investigator. *Cancer.* 1 déc 2009;115(23):5371-81.

171. Triviño-Ibáñez EM, Sánchez-Vañó R, Sopena-Novales P, Romero-Fábrega JC, Rodríguez-Fernández A, Carnero Pardo C, et al. Impact of amyloid-PET in daily clinical management of patients with cognitive impairment fulfilling appropriate use criteria. *Medicine (Baltimore)*. juill 2019;98(29):e16509.
172. Nakamura O, Kosuda S, Okamoto K, Kaneko M, Nakamura H, Shitara N, et al. [Differential diagnosis between recurrence of gliomas and radiation necrosis by 201TlCl SPECT]. *No To Shinkei*. nov 1994;46(11):1051-7.
173. Calabria F, Chiaravalloti A, Schillaci O. (18)F-choline PET/CT pitfalls in image interpretation: an update on 300 examined patients with prostate cancer. *Clin Nucl Med*. févr 2014;39(2):122-30.
174. Delaunay K, Le Jeune F, Garin E, Devillers A, Palard-Novello X. 18F-Choline Uptake in Acute Ischemic Stroke. *Clin Nucl Med*. févr 2017;42(2):e121-2.
175. Piana D, Guzmán E. Radiation-Induced Leukoencephalopathy: Case Report And Literature Review. *Rev Ecuat Neurol*. déc 2018;27(3):77-81.
176. Schillaci O, Calabria F, Tavolozza M, Ciccio C, Cariani M, Caracciolo CR, et al. 18F-choline PET/CT physiological distribution and pitfalls in image interpretation: experience in 80 patients with prostate cancer. *Nucl Med Commun*. janv 2010;31(1):39-45.
177. Villar M, Valiente M, Toscano M, Galmés M, González C, Ortiz M, et al. Development of a thin layer chromatography method for plasma correction of [18F]fluorocholine metabolites in positron emission tomography quantification studies in humans. *Nucl Med Biol*. août 2019;74-75:34-40.
178. García Vicente AM, Pena Pardo FJ, Lozano Setien E, Sandoval Valencia H, Villena Martín M. FuMeGA Criteria for Visual Assessment of Postoperative 18F-Fluorocholine PET in Patients With Glioma. *Clin Nucl Med*. juin 2020;45(6):448-50.
179. NEMA Standards Publication NU 2-2012, Performance measurements of positron emission tomographs. 2012. [Internet]. National Electrical Manufacturers Association Rosslyn VA; 2012 [cité 12 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.nema.org/standards/view/Performance-Measurements-of-Positron-Emission-Tomographs>
180. Sackett DL, Rosenberg WMC, Gray JAM, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ*. 13 janv 1996;312(7023):71-2.



## HOJA DE RECOGIDA DE DATOS:

### GLIOMA DE BAJO GRADO

#### FILIACIÓN

- . Número de codificación.
- . Sexo:
- . Edad / Fecha Nacimiento.
- . Fecha PET-F-COLINA:

#### LESIÓN PRIMARIA

- .. HISTOLOGÍA
- .. FECHA DE DIAGNÓSTICO / CLINICA RELEVANTE:
- .. FECHA DE INTERVENCIÓN TERAPÉUTICA PRIMARIA:
  - ... BIOPSIA
  - ... QGCO:
    - .... Macroscópicamente completa.
    - .... Macroscópicamente incompleta.
  - ... QT
  - ... RT
  - ... Combinado

#### CONTROL EVOLUTIVO:

.. Cualquier información que pueda ser relevante. Especialmente en relación con la exploración o con la secuencia asistencial del paciente que pueda repercutir en la exploración, cuál es el fundamento para solicitar la exploración (xej. Exploraciones de RM seriadas con mínimos cambios en un paciente clínicamente estable).

- .. CLÍNICA:
  - ... Estable
  - ... Empeoramiento
  - ... Sintomatología principal

- .. RM:
  - Información básica:
    - ... Estable respecto a controles previos.
    - ... Progresión
    - ... Progresión y conversión
    - ... Inconcluyente (xej. Estable con mínimos cambios no RANO)

- .. RM:
  - Información avanzada:
    - ... Espectroscopia / Difusión / Perfusión
    - ... Coincidencia / discrepancia en la ubicación anatómica de los hallazgos.
    - ... Disponibilidad de la información.
    - ... Posibilidad de cálculo y re-cálculo de los valores de estas secuencias
    - ... Si se puede, especificar qué hallazgo / secuencia es la que fundamenta el informe radiológico.

## **SPECT-TALIO (¿?) / PET-FDG**

Si se han realizado incluir calendario y datos principales del resultado.

## **EXPLORACIÓN PET-COLINA**

Fecha:

.. Tratamiento en el momento de realizar la exploración (especial atención a corticoides y/o inhibidores de angiogénesis):

.. Motivo de la petición:

- ... Discrepancia clínica / RM.
- ... Sospecha de progresión.
- ... Sospecha de conversión.
- ... Control evolutivo programado.

.. Actitud clínica antes de realizar la PET-colina (pre-test).

.. Resultado de la exploración:

... Valoración Visual (subjetiva):

- ... Negativo.
- ... Positivo:
  - .... Intensidad de captación: leve / moderada / intensa.
  - .... Unifocal / Multifocal.

... Valoración Semicuantitativa:

- ... Disponibilidad y posibilidad de cálculo / re-cálculo.

.. Actitud clínica después de realizar la PET-colina (post-test).

Correspondería con la decisión final del grupo de neurooncología e incluiría el abordaje del paciente (tratamiento, retratamiento, biopsia, seguimiento estrecho...)

## **VARIABLE RESULTADO:**

. TUMOR / NO TUMOR

*(La idea es conseguir la estimación de validez diagnóstica (verdadero positivo, ...))*

. Cómo se alcanzó esta certeza:

.. Decisión de consenso en el grupo de neurooncología.

.. Control evolutivo:

... Tiempo de este control evolutivo.

Intervalo desde la realización de la PET-Colina hasta considerar la variable resultado.

.. Biopsia.

.. AP de la muestra de exéresis quirúrgica.