

Virginia Vallejos Arroyo

**VALOR DIAGNÓSTICO DE LOS ÍNDICES DE CAPTACIÓN
VOLUMÉTRICOS OBTENIDOS MEDIANTE
TOMOGAMMAGRAFÍA (SPECT) CON CLORURO DE 201-TALIO
EN EL ESTUDIO DEL GRADO HISTOLÓGICO DE TUMORES
CEREBRALES DE ESTIRPE GLIAL Y SU UTILIDAD EN LA
VALORACIÓN DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO.**

**Tesis Doctoral presentada a la Comisión de Doctorado de la Facultad de Medicina
de la Universidad de Barcelona como requisito para la obtención del Título de
Doctor.**

Director: Dr. Josep Martín Comín

Tutor: Dr. Francisco Rubio Borrego

**Barcelona
2006**

Tesis doctoral: “Valor diagnóstico de los índices de captación volumétricos obtenidos mediante tomografía (SPECT) con cloruro de ²⁰¹Tl en el estudio del grado histológico de tumores cerebrales de estirpe glial y su utilidad en la valoración de respuesta al tratamiento”.

ÍNDICE

	<u>Pág.</u>
I. ÍNDICE GENERAL.....	3
II. ÍNDICE DE TABLAS.....	213
III. ÍNDICE DE FIGURAS.....	218
IV. RELACIÓN DE ABREVIATURAS.....	221
ANEXO I.....	224
ANEXO II.....	227
ANEXO III.....	233
ANEXO IV.....	242

I. ÍNDICE GENERAL

1. Introducción.	7
1.1. Caracterización de los tumores gliales del sistema nervioso central.	7
1.1.1. Epidemiología.	9
1.1.2. Anatomía patológica.	11
1.1.3. Presentación clínica.	16
1.1.4. Técnicas de neuroimagen morfológica en la evaluación de los gliomas.	17
1.1.4.1. Tomografía Computerizada.	19
1.1.4.2. Resonancia Magnética.	21
1.1.5. Controversias en el diagnóstico de los gliomas.	25
1.1.6. Estrategia terapéutica.	26
1.1.6.1. Neurocirugía. Biopsia estereotáxica.	26
1.1.6.2. Radioterapia. Radiocirugía.	29
1.1.6.3. Quimioterapia.	34
1.1.6.4. Avances en el tratamiento de los gliomas.	36
1.1.7. Evaluación de la respuesta terapéutica y progresión.	40
1.1.8. Factores pronósticos.	43

1.2. La Medicina Nuclear en la evaluación de los gliomas.	46
1.2.1. Radiofármacos oncotrópicos y mecanismos de captación.	46
1.2.2. Cloruro de ²⁰¹ Tl.	47
1.2.2.1. Propiedades físicas.	47
1.2.2.2. Propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas.	49
1.2.2.3. Evolución histórica de los estudios gammagráficos con cloruro de ²⁰¹ Tl.	51
1.2.3. Tomogammagrafía por Emisión de Fotón Único (SPECT).	54
1.2.4. Tomografía por Emisión de Positrones (PET).	56
2. Hipótesis de estudio.	58
2.1. Planteamiento de la hipótesis.	58
2.2. Hipótesis de trabajo.	59
2.3. Objetivos.	60
3. Metodología.	62
3.1. Diseño y etapas del estudio.	62
3.2. Estudio metodológico experimental.	63
3.2.1. Diseño del maniquí tomogammagráfico.	63
3.2.2. Preparación del maniquí tomogammagráfico.	69
3.3. Técnica tomogammagráfica (SPECT).	74
3.3.1. Descripción del sistema.	74
3.3.2. Parámetros característicos del control de calidad de la gammacámara.	74
3.3.3. Colocación del maniquí tomogammagráfico.	77
3.3.4. Administración del radiofármaco y colocación del paciente.	78
3.3.5. Adquisición y reconstrucción de las imágenes tomogammagráficas.	79
3.3.5.1. Parámetros de adquisición	79
3.3.5.2. Parámetros y filtros de reconstrucción	80

3.4.	Análisis semicuantitativo: Índices de captación volumétricos.	85
3.4.1.	Descripción del método de cuantificación.	85
3.4.2.	Validación del método de cuantificación volumétrica.	88
3.4.2.1.	Dependencia de la posición en la cuantificación del volumen.	90
3.4.2.2.	Análisis de regresión	91
3.4.2.3.	Propagación de errores y evaluación de la precisión del método de cuantificación.	93
3.5.	Análisis visual de la captación en las imágenes tomogammagráficas.	94
3.6.	Población de estudio.	96
3.6.1.	GRUPO I: Valoración del grado histológico precirugía.	98
3.6.2.	GRUPO II: Valoración de la resección tumoral postcirugía.	110
3.6.3.	GRUPO III: Valoración de recidiva tumoral postratamiento.	113
3.6.4.	GRUPO IV: Valoración de la respuesta terapéutica durante el seguimiento.	115
3.7.	Análisis estadístico en la población de estudio.	116
4.	Resultados.	118
4.1.	Resultados de la validación del método de cuantificación volumétrica.	118
4.1.1.	Dependencia de la posición en la cuantificación del volumen.	118
4.1.2.	Análisis de regresión	121
4.1.3.	Propagación de errores y evaluación de la precisión del método de cuantificación	124
4.2.	Resultados tomogammagráficos en la población de estudio.	125
4.2.1.	GRUPO I: Valoración del grado histológico precirugía.	125
4.2.1.1.	Análisis visual y semicuantitativo de las imágenes de SPECT ²⁰¹ Tl.	125
4.2.1.2.	Análisis comparativo entre índices de captación volumétricos y resultados histológicos.	129

4.2.2. GRUPO II: Valoración de la resección tumoral postcirugía.	139
4.2.2.1. Análisis visual de las imágenes de SPECT ²⁰¹ Tl.	139
4.2.2.2. Análisis comparativo entre los resultados del SPECT ²⁰¹ Tl y de la neuroimagen morfológica.	143
4.2.3. GRUPO III: Valoración de recidiva tumoral postratamiento.	148
4.2.3.1. Análisis visual y semicuantitativo mediante SPECT ²⁰¹ Tl.	150
4.2.3.2. Análisis comparativo entre los resultados del SPECT ²⁰¹ Tl y de la neuroimagen morfológica.	157
4.2.4. GRUPO IV: Valoración de la respuesta terapéutica durante el seguimiento.	160
5. Discusión.	169
5.1. Validación del método de cuantificación.	169
5.2. Aplicabilidad del método de cuantificación volumétrica en clínica.	175
5.2.1. GRUPO I: Valoración del grado histológico precirugía.	176
5.2.2. GRUPO II: Valoración de la resección tumoral postcirugía.	181
5.2.3. GRUPO III: Valoración de recidiva tumoral postratamiento.	184
5.2.4. GRUPO IV: Valoración de la respuesta terapéutica durante el seguimiento.	187
5.2.5. Comparación con otras modalidades de imagen nuclear: Tomografía por Emisión de Positrones (PET).	190
6. Conclusiones.	193
7. Referencias bibliográficas.	195

1. INTRODUCCIÓN.

1.1. CARACTERIZACIÓN DE LOS TUMORES GLIALES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.

La caracterización de los tumores cerebrales, su monitorización y seguimiento clínico, así como la evaluación de la respuesta al tratamiento constituye una difícil labor e implica un planteamiento desde una perspectiva multidisciplinar. Una de las principales razones que dificulta el manejo de los tumores cerebrales es la falta de una clasificación que recoja los diferentes tipos histológicos, acorde con su comportamiento clínico, y que a la vez sea lo suficientemente simple para que sea empleada en la práctica habitual. De las diferentes clasificaciones, la propuesta por la Organización Mundial de la Salud -OMS- (World Health Organisation -WHO-) es la más comúnmente utilizada *(Kleihues P, 1993a y 1993b; Kleihues P, 2002)*. Está basada en criterios histológicos y permite una buena predicción de la evolución y del comportamiento del tumor.

Esta revisión se centra principalmente en los tumores del sistema nervioso central (SNC) de estirpe glial, que tienen unas características biológicas marcadamente diferentes de otros tipos tumorales. En primer lugar, la distinción entre formas benignas y malignas tiene un valor limitado, dado que tumores histológicamente benignos pueden tener mal pronóstico si causan hipertensión endocraneal o comprometen estructuras vitales. En segundo lugar, presentan una elevada incidencia de recidiva y pueden mostrar una progresiva desdiferenciación en el curso de la enfermedad, con progresión

de formas benignas a malignas. Por último, el crecimiento local de estos tumores es también peculiar, ya que tienden a infiltrar el tejido cerebral normal que rodea al tumor y ello limita la posibilidad de una resección radical, incrementando la probabilidad de recidiva postratamiento. Los gliomas raramente metastatizan pero son localmente agresivos, tienden a infiltrar estructuras adyacentes y a recidivar tras la cirugía. Existe, por tanto, la necesidad de obtener un diagnóstico correcto del origen glial y de determinar el grado histológico tumoral, siendo estos parámetros factores determinantes del pronóstico en estos pacientes *(Gruber ML, 1990; Cotran RS, 1995)*.

Técnicas de diagnóstico por imagen como son la Tomografía Computerizada (TC) y la Resonancia Magnética (RM) proporcionan una valoración diagnóstica inicial del tipo de tumor. Aportan datos morfológicos inestimables para la planificación de la estrategia terapéutica, tanto desde el punto de vista quirúrgico como quimio y/o radioterápico, ofreciendo información del tamaño, localización y relación del tumor respecto a otras estructuras cerebrales adyacentes *(Yoshii Y, 1993; Prat-Acín R, 1996)*. Sin embargo, la caracterización de los tumores de estirpe glial y, concretamente, del grado histológico de malignidad constituye todavía para las técnicas de imagen morfológica un verdadero reto diagnóstico. Además, tienen limitaciones en la detección de restos tumorales postquirúrgicos y de recidiva tras tratamiento quimio y/o radioterápico, es decir, entre respuesta y no respuesta al tratamiento *(Prat-Acín R, 1996; Brunetti A, 1996)*, debido a la dificultad de no permitir el diagnóstico diferencial entre tejido tumoral necrótico y viable.

La Medicina Nuclear, por su carácter morfofuncional, aporta datos sobre la actividad metabólica tumoral, ofreciendo una información adicional y, en muchos casos decisiva, cuando las técnicas morfológicas no son del todo concluyentes. En este sentido la Tomogammagrafía por Emisión de Fotón Único (SPECT) cerebral tiene un papel complementario a la imagen anatómica, primero, ayudando en el diagnóstico del grado histológico tumoral, y segundo, en la diferenciación entre fibrosis postterapéutica o radionecrosis y recidiva tumoral.

1.1.1. EPIDEMIOLOGÍA.

En la definición de tumor cerebral se incluye aquellas neoplasias originadas en el parénquima cerebral, meninges, glándula pituitaria o estructuras óseas intracraneales que pueden afectar directamente al tejido cerebral.

La incidencia de tumores cerebrales primarios está cifrada en 6-8 pacientes por 100.000 habitantes/año en los EE.UU. *(Rosenfeld MR, 1999)*. En España hay unos 2.800 casos nuevos cada año *(Rosenfeld MR, 1999)*. Entre los tumores intraaxiales o del parénquima cerebral, los originados a partir de células gliales (gliomas) son las neoplasias más frecuentes, representando aproximadamente el 50% de todos los tumores del SNC **(Tabla 1-1)**. Alrededor del 60% de los gliomas son astrocitomas *(Brunetti A, 1996)*. Constituyen el segundo tipo más frecuente de neoplasia en la edad infantil, después de las leucemias. En el adulto representan, sin embargo, menos del 2% considerando todas las formas de neoplasia *(Davis FG, 1999; Davis FG, 2001)*. Son la segunda causa de muerte por neoplasia de la población con menos de 35 años y su prevalencia va en aumento, en especial en los pacientes de edad avanzada *(Rosenfeld MR, 1999)*. La supervivencia media global de los gliomas malignos es de 48,2 semanas, que para el caso individual de los astrocitomas anaplásicos es de 73,4 semanas y se reduce a 40,9 semanas para los glioblastomas multiformes *(Laws ER, 2003)*.

La **Tabla 1-1** muestra los distintos tipos de tumores cerebrales y su frecuencia de presentación según la edad.

Tabla 1-1. Clasificación de los tumores primarios del SNC y su frecuencia relativa en la edad adulta y pediátrica ^(Behars O, 1988).

Tumor	% en tumores del SNC del adulto	% de tumores del SNC en edad pediátrica
Gliomas (astrocitomas, oligodendrogliomas)	45-50	50
Tumores del plexo coroideo y ependimarios	<10	<10
Meningiomas	15	Raro
Neurilemmoma (neurinoma, schwannoma)	6	Raro
Hemangioblastoma	1-2	Raro
Tumores neuronales	1-2	2-5
Sarcomas	1-2	Raro
Linfoma	Raro	Raro
Dermoides	<1	1-2
Adenoma pituitario	5	Raro
Craneofaringioma	3	5-10

SNC: Sistema Nervioso Central.

Gran número de estudios han investigado el papel que juegan diferentes factores de riesgo en el desarrollo de un tumor cerebral sin llegar a resultados concluyentes. Existen opiniones controvertidas en relación a antecedentes patológicos previos, tales como enfermedades psiquiátricas o enfermedades previas que afectan al cerebro (“*head injuries*”). Tampoco quedan claros los factores genéticos en su patogénesis, aunque algunos autores han descrito una asociación familiar ^(Grossman SA, 1999; Malmer B, 2003). Por lo que respecta a los antecedentes personales y laborales, en estudios epidemiológicos realizados en los años 90, no se encontró ningún dato concluyente en relación a la exposición profesional a herbicidas y al tratamiento previo con radioterapia ^(Smith-Rooker JL, 1992; Hodges LC, 1992). No obstante, en estudios más recientes se ha evidenciado que la irradiación profiláctica en pacientes con leucemia linfocítica está asociada a una mayor incidencia de tumores cerebrales malignos ^(Wrench M, 2002).

1.1.2. ANATOMÍA PATOLÓGICA.

Los *gliomas o tumores de estirpe glial*, derivan de los astrocitos, oligodendroglía, o epéndimo, y se designan astrocitomas, oligodendrogliomas y ependimomas respectivamente.

Es necesario insistir sobre un aspecto ya referido con anterioridad, el hecho de que los gliomas tienen varias características especiales que los diferencian de otros procesos neoplásicos. En primer lugar, algunos tumores gliales que tienen características histológicas de una neoplasia benigna, con un índice mitótico bajo, uniformidad celular y crecimiento lento, pueden infiltrar regiones críticas del cerebro, dando lugar a un comportamiento clínicamente más agresivo. Además, la posibilidad de extirpar quirúrgicamente la neoplasia se ve limitada por consideraciones anatómicas funcionales. Hay lesiones inequívocamente benignas que pueden tener consecuencias mortales debidas a su localización. En segundo lugar, el patrón de diseminación de las neoplasias primarias del SNC tiene también aspectos poco comunes. Incluso con los gliomas más manifiestamente malignos (glioblastomas multiformes) es excepcional que se produzcan metástasis fuera del SNC, excepto en el contexto de una intervención quirúrgica. El espacio subaracnoideo constituye una vía de diseminación de algunos tipos de tumores, y ello hace que el examen citológico del LCR sea una técnica de gran valor en estos casos (Gruber ML, 1990; Cotran RS, 1995).

La clasificación precisa de los gliomas es fundamental para establecer un lenguaje común que permita la comunicación entre los profesionales implicados en el manejo clínico y en la investigación de estos tumores. Los clínicos y patólogos del ámbito neuroncológico han tenido que consensuar la clasificación histológica y el sistema de gradación de los gliomas fruto de una constante evolución. Así, durante muchos años, la clasificación de Kernohan (Kernohan JW, 1949), inspirada en la gradación de los carcinomas, fue la más ampliamente aceptada. Sin embargo, los progresos conseguidos en la caracterización morfológica y molecular de los gliomas en la última década, han generado nuevas clasificaciones que han tenido por objetivo adaptarse

mejor a los nuevos conocimientos. Todos estos sistemas, antiguos y nuevos, son aparentemente muy similares entre sí, pero se diferencian por detalles morfológicos muy sutiles que, sin embargo, tienen una notable repercusión pronóstica y terapéutica en el enfermo.

En la última clasificación histológica de los gliomas realizada por la OMS (*Kleihues P, 1993a y 1993b*), la más utilizada en Europa y basada en el tipo celular predominante, se distinguen los siguientes subgrupos: 1. Astrocitomas, 2. Oligodendrogliomas, 3. Gliomas mixtos, 4. Ependimomas y 5. Tumores de plexos coroideos. La gliomatosis cerebri, el astroblastoma y el espongioblastoma polar se agrupan bajo el término de tumores neuroepiteliales de origen incierto.

En cada una de estas diferentes estirpes celulares existe un espectro o gradiente de anaplasia. Tal y como se verá más adelante, los gliomas astrocíticos se clasifican en astrocitomas de bajo grado (ABG), astrocitomas anaplásicos (AA) y glioblastomas multiformes (GBM), en función del menor a mayor grado de anaplasia. Por analogía, en los tumores de origen oligodendrogliar y ependimario existe una forma histológica más diferenciada y otra más anaplásica.

I. Tipos histológicos de Astrocitomas.

Un **astrocitoma** se define como un glioma compuesto de astrocitos bien diferenciados. Se identifican tres subtipos: fibrilar, pilocítico y gemistocítico. Solamente se describirán las formas histológicas más importantes, fibrilar y pilocítica (*Black PM, 1991; Cotran RS, 1995*).

En el examen macroscópico **los astrocitomas fibrilares** son tumores infiltrantes, mal definidos, que se expanden y distorsionan el parénquima cerebral adyacente. Su localización más frecuente es a nivel de hemisferios cerebrales, pero pueden aparecer también en el cerebelo, el tronco encefálico o la médula espinal. El tamaño puede oscilar entre los pocos centímetros de diámetro y lesiones enormes que reemplazan el hemisferio cerebral afecto y se extienden por el hemisferio contralateral. Las lesiones de mayor grado se caracterizan por una mezcla de zonas blanquecinas duras y focos amarillentos más blandos de necrosis, así como alteraciones quísticas y hemorragias. Microscópicamente muestran una gran variabilidad celular,

distinguiéndose una fina y escasa matriz glial y citoplasmas en los que los núcleos están generalmente dispersos al azar. Los tumores de bajo grado presentan una hiper celularidad y un cierto pleomorfismo nuclear. La transición a un grado más alto se acompaña de un aumento de la anaplasia nuclear, la presencia de mitosis y proliferación vascular.

La presencia de necrosis es la característica histológica que define al GBM. Con frecuencia adquiere un patrón serpenteante, aparece en áreas de hiper celularidad con células tumorales altamente anaplásicas acumuladas a lo largo de los bordes de las regiones necróticas, formando las llamadas pseudoempalizadas.

Otra peculiaridad que debe mencionarse es la heterogeneidad tisular de los astrocitomas. Por esta razón una biopsia que contenga escaso material, obtenida en un tumor de alto grado, puede dar una impresión errónea de lesión de bajo grado, según cual sea el área de la que proceda la muestra histológica.

Los **astrocitomas pilocíticos** se distinguen de los anteriores por su aspecto anatomopatológico y su conducta, invariablemente benigna. Es característico de los niños y adultos jóvenes y generalmente se encuentran en el cerebelo, aunque pueden darse en otras localizaciones (tercer ventrículo, hemisferios cerebrales). Macroscópicamente suelen ser quísticos, con un nódulo mural en la pared del quiste. Si su naturaleza es sólida pueden estar bien delimitados o, con menor frecuencia, pueden ser infiltrantes. Al examen microscópico el tumor está formado por células bipolares con unas extensiones largas y finas, en forma de “pelos”; a menudo hay fibras de Rosenthal y microquistes. Se observa un aumento del número de vasos sanguíneos, frecuentemente con paredes engrosadas y casi nunca hay necrosis, mitosis o formaciones glomeruloides. Estos tumores son de crecimiento muy lento y se comportan más como hamartomas que como verdaderas neoplasias (Black PM, 1991; Cotran RS, 1995).

II. Gradación de los Astrocitomas.

Los criterios morfológicos más significativos de los astrocitomas, como son la densidad celular y la presencia o ausencia de atipia nuclear, de mitosis, de proliferación microvascular (o glomeruloide) y de necrosis, están bien establecidos y se utilizan en todas las clasificaciones. Sin embargo, todas ellas difieren en la forma en que los aplican porque en la práctica estos criterios pueden ser difíciles de reconocer y de reproducir.

La mayoría de las clasificaciones separan los astrocitomas en tres o cuatro grados de malignidad, ya sea mediante un sistema numérico (Kernohan JW, 1949; Daumas-Duport C, 1988; Kleihues P, 1993a y 1993b; Kleihues P, 2002) o en categorías (Ringertz N, 1950; Burger PC, 1991).

Como puede observarse en la **Tabla 1-2**, existen grandes analogías entre los principales sistemas, aunque difieren en pequeños matices que afectan especialmente a la categoría intermedia del astrocitoma anaplásico. La clasificación de St. Anne-Mayo tiene la ventaja de que distingue claramente cuatro grados, lo que aumenta su fiabilidad y reproducibilidad (Daumas-Dauport C, 1988; Kim TS, 1991). No obstante, en la actualidad la clasificación más ampliamente difundida en el ámbito neuroanatomopatológico es la propuesta por la OMS (Kleihues P, 1993a y 1993b; Kleihues P, 2002) que distingue cuatro grados histológicos: grado I, grado II, grado III y grado IV (glioblastoma multiforme).

Tabla 1-2. Sistemas de gradación de los astrocitomas.

Kernohan 1949	Ringertz 1950	Ringertz modificada	St. Anne-Mayo 1988	OMS 1993
Astrocitoma grado 1 Astrocitoma grado 2	Astrocitoma	Astrocitoma	Astrocitoma grado 1 Astrocitoma grado 2	Astrocitoma grado I Astrocitoma grado II
	Tipo intermedio	Astrocitoma anaplásico	Astrocitoma grado 3	Astrocitoma grado III
Astrocitoma grado 3 Astrocitoma grado 4	Glioblastoma multiforme	Glioblastoma multiforme	Astrocitoma grado 4	Glioblastoma multiforme

III. Oligodendrogliomas.

Macroscópicamente los oligodendrogliomas son unas masas grises, gelatinosas y bien delimitadas, a menudo con quistes, hemorragias focales y calcificaciones. Se encuentran la mayoría de las veces en los hemisferios cerebrales, con una predilección por la sustancia blanca. Al microscopio, el tumor está formado por láminas de células regulares con núcleos esféricos que contienen una cromatina finamente granulosa (similar a la de los oligodendrocitos normales) rodeada por un halo de citoplasma claro. Es característico que el tumor contenga una delicada red de capilares anastomosados. La calcificación, que se da hasta en un 90% de estos tumores, oscila entre la presencia de focos microscópicos y depósitos masivos.

La gradación de estos tumores se encuentra en una fase todavía preliminar porque ni tan sólo existe acuerdo sobre cuáles son los criterios de anaplasia. En general se usan los mismos que para los astrocitomas y las más utilizadas son las modificadas de Kernohan, Daumas-Duport y la de la OMS.

La similitud histológica, morfológica e inmunohistoquímica de los oligodendrogliomas con los astrocitomas puede ser motivo de que algunos oligodendrogliomas anaplásicos sean interpretados como astrocitomas, haciendo complicado su diagnóstico *(Cotran RS, 1995)*.

IV. Gliomas mixtos: Oligoastrocitomas.

El reciente descubrimiento de la existencia de posibles precursores comunes para los oligodendrocitos y una subpoblación de astrocitos va a favor de la existencia de este tumor de origen mixto. Sin embargo, no existe consenso en la definición precisa de las proporciones mínimas requeridas de los diferentes tipos celulares para establecer el diagnóstico de oligoastrocitoma (OA). La cantidad mínima de astrocitos necesaria para determinar dicho tipo histológico varía desde la simple presencia de algunas células hasta un 50% de la celularidad del tumor, con varias posibilidades intermedias. Por consiguiente, es lógico que la variabilidad diagnóstica sea máxima *(Cotran RS, 1995)*.

Las características histológicas del resto de neoplasias del SNC derivadas del tejido glial, englobadas dentro del grupo de los ependimomas y tumores de plexos coroideos, no serán descritas dado que quedan fuera del propósito de este trabajo de tesis doctoral.

1.1.3. PRESENTACIÓN CLÍNICA.

Los signos y síntomas producidos por los tumores intracraneales se pueden dividir en dos categorías: aquellos hallazgos inespecíficos, secundarios a la elevación de la presión intracraneal (PIC), y aquellos que son específicos, secundarios a la propia localización de la neoplasia. Entre los primeros destacan: cefalea, pérdida de agudeza visual, papiledema, náuseas y vómitos, rigidez de nuca y parálisis de nervios craneales. La cefalea es el síntoma más común y es el síntoma inicial en más del 35% de todos los pacientes con glioma cerebral. Por lo general, los signos y síntomas inespecíficos se observan con mayor frecuencia en gliomas de alto grado. A medida que éstos se agravan los pacientes pueden presentar papiledema y hasta un 40% tienen disminución del nivel de conciencia *(Salzman M, 1990a)*. Por otra parte, los signos y síntomas específicos, secundarios a la localización del tumor, son producidos por destrucción e irritación del parénquima cerebral. Su expresividad depende de la localización precisa y de la repercusión funcional del área afecta. Así, lesiones de localización en lóbulo temporal o en córtex motor producen déficits neurológicos significativos, a diferencia de tumores de cualquier otra localización (p.e., occipital). La apatía mental, pérdida de memoria y alteración conductual son más frecuentes en tumores de localización frontotemporal. En cuanto a la presencia de focalidad neurológica, la hemiparesia y pérdida de sensibilidad son más comunes en las lesiones frontoparietales. Se da más frecuentemente en los astrocitomas de alto grado, y está presente en más del 60% de los pacientes con GBM *(Salzman M, 1990a)*.

Cabe hacer mención especial de las crisis comiciales, que son la segunda manifestación clínica más frecuente en el momento del diagnóstico. Se puede llegar a

presentar en el 75% de los pacientes con oligodendrogliomas y en el 65% de los pacientes con gliomas. Pueden tener lugar con anterioridad al diagnóstico, con un promedio de duración de 12 meses en pacientes con GBM y de alrededor de 3 años en pacientes con ABG (Salzman M, 1990a).

El tiempo de instauración de la clínica es muy variable, dependiendo del tipo histológico, de la localización, de la capacidad infiltrativa y de la velocidad de crecimiento. Así, una rápida evolución de los síntomas va asociada a un mayor grado de malignidad, mientras que una larga evolución, de uno o dos años, suele constatarse en tumores de menor malignidad.

1.1.4. TÉCNICAS DE NEUROIMAGEN MORFOLÓGICA EN LA EVALUACIÓN DE LOS GLIOMAS.

La clasificación más convencional de las técnicas de neuroimagen las divide en técnicas de neuroimagen morfológica y funcional (**Tabla 1-3**). Las técnicas clásicamente consideradas como morfológicas son la Tomografía Computerizada (TC) y la Resonancia Magnética (RM), pues proporcionan una imagen puramente morfológica o anatómica del cerebro. La RM incluye una modalidad de neuroimagen, concretamente la Espectroscopia, meramente funcional. Por otra parte, la Tomografía Computerizada por Emisión de Fotón Único (SPECT) y la Tomografía por Emisión de Positrones (PET) son técnicas que podrían ser consideradas puramente funcionales, aunque aportan información morfológica adicional. En el *capítulo 1.2. La Medicina Nuclear en la evaluación de los gliomas* se dedican apartados específicos al SPECT y la PET, respectivamente. El resto de técnicas de neuroimagen especificadas en la **Tabla 1-3** no son propósito de este trabajo y por tanto no serán desarrolladas en el presente capítulo.

Tabla 1-3. Técnicas de Neuroimagen.

Tomografía Computerizada (TC)– morfológica
Resonancia Magnética (RM) –morfológica.

RM espectroscopia- funcional.
Tomografía Computerizada por Emisión de Fotón Único (SPECT)- funcional.
Tomografía por Emisión de Positrones (PET)- funcional.
Técnicas electrofisiológicas- funcional:
- Electroencefalografía
- Potenciales evocados
Magnetoencefalografía

La evaluación rutinaria de un tumor cerebral se divide en tres fases: (a) detección y caracterización de la lesión (diagnóstico); (b) evaluación de la extensión local de la enfermedad; y (c) evaluación de cambios en la evolución de la enfermedad y respuesta al tratamiento (seguimiento evolutivo). Actualmente la selección del tratamiento y la evaluación pronóstica se basa en los hallazgos histológicos y en los datos ofrecidos por las técnicas de neuroimagen morfológica (TC y RM) y funcional (SPECT y PET). A excepción de la PET, cuya disponibilidad a nivel asistencial es minoritaria, las demás técnicas de neuroimagen son utilizadas rutinariamente en la detección y valoración de la extensión local de la enfermedad de tumores primarios cerebrales de estirpe glial y en la valoración de cambios inducidos por el tratamiento en el período de seguimiento.

1.1.4.1. TOMOGRAFÍA COMPUTERIZADA.

El advenimiento de la TC hacia los años 70 revolucionó la aproximación diagnóstica en los tumores cerebrales. Previamente a la TC el diagnóstico sólo era posible con procedimientos invasivos como la ventriculografía, pneumoencefalografía y la angiografía, los cuales proporcionaban sólo signos indirectos de la lesión. Hoy día, la TC proporciona una base anatómica sólida para la obtención de material biopsico y para la realización de la radioterapia, con la posibilidad de una planificación más precisa (Brunetti A, 1996). No obstante, la TC se ha mostrado relativamente limitada para la caracterización diagnóstica inicial, en la valoración precoz de la respuesta al tratamiento y en el diagnóstico diferencial entre radionecrosis y recidiva tumoral.

El estudio basal, sin contraste, permite realizar una valoración de la densidad de la lesión, para determinar si ésta es hiper, hipo o isodensa respecto al parénquima cerebral normal circundante. Posteriormente, con la administración de contraste se pueden comparar los cambios de densidad o el grado de captación de la lesión para caracterizar la imagen tomográfica y facilitar el diagnóstico diferencial entre ciertos tipos de tumores, lesiones infecciosas y/o patología cerebrovascular.

El diagnóstico de una neoplasia intracraneal se sospecha cuando se observa la presencia de un área de densidad anormal en combinación con una deformidad anatómica de las estructuras cerebrales adyacentes, producida por compresión y desplazamiento debidos al propio efecto masa del tumor. Sin embargo, en algunos casos de lesiones de pequeño tamaño y crecimiento lento, estos hallazgos son mínimos o están ausentes. Se ha de ser especialmente cauteloso con pequeñas lesiones isodensas que producen una mínima deformidad anatómica, con lesiones de baja densidad y edema circundante (también de baja densidad) y con masas hipodensas, donde el tumor no puede diferenciarse del edema perilesional. Por esta razón, la administración de contraste permite una mejor caracterización de la lesión dado que lesiones hipodensas pueden mostrar captación de contraste con incremento de su densidad, y con ello delimitar sus márgenes y la extensión del edema perilesional.

La captación de contraste en el tumor está directamente relacionada con el incremento de permeabilidad de la BHE, que condiciona una extravasación intersticial del material de contraste, y con la hipervascularización de la lesión. En general, lesiones de márgenes bien definidos, homogéneas en densidad y que muestran discreto o nulo realce tras la administración del contraste suelen ser benignas. Por el contrario, lesiones mal delimitadas, infiltrativas, de densidad heterogénea, con edema e importante efecto masa y captación de contraste irregular son generalmente malignas. No obstante, existen excepciones, como es el caso de algunos ABG, que muestran un patrón infiltrativo, con una pobre delimitación de sus márgenes o, por el contrario, de algunos GBM, que presentan una relativa buena demarcación respecto al parénquima cerebral circundante. De todos modos, permanece todavía en tela de juicio la relación entre el grado de captación de contraste y la malignidad histológica del tumor ^(Byrne TN, 1994).

La presencia de áreas no captantes que alternan con zonas captantes en el seno de la lesión tumoral sugieren necrosis, indicativo de un crecimiento tumoral rápido, propio de lesiones con comportamiento maligno. De forma similar, la existencia de áreas de hemorragia, o gran edema circundante, son signos indirectos de malignidad. Por el contrario, las lesiones de bajo grado tienden a mostrar un grado mínimo o ausencia de edema.

Por otro lado, la presencia de calcificaciones en el tumor es un signo indicativo de un crecimiento tumoral lento, es decir, de una menor agresividad histológica. Las calcificaciones son muy frecuentes en los oligodendrogliomas, aunque pueden observarse también en astrocitomas.

Finalmente, la observación de un área tumoral con una marcada captación de contraste dentro de una lesión benigna puede significar la presencia de un foco de degeneración o malignización, como puede suceder en muchos ABG que evolucionan a glioma de alto grado ^(Kenneth RM, 1990).

En ocasiones, el uso de contrastes yodados se acompaña de efectos adversos, los cuales pueden limitarse solamente a un cierto sabor metálico o, por el contrario, llegar a causar toxicidad renal o una reacción anafiláctica grave. Otro inconveniente que presenta esta técnica es el artefacto que provoca el hueso denso de los peñascos en estructuras de la base de cráneo y de la fosa posterior, dificultando así la valoración de lesiones en dicha localización.

1.1.4.2. RESONANCIA MAGNÉTICA.

Desde su introducción en la práctica clínica se ha convertido en la exploración más extensamente utilizada para el estudio de la patología cerebral y, en concreto, de los gliomas.

Su principio físico se basa en la resonancia magnética de los núcleos de hidrógeno y de otros núcleos diferentes al del hidrógeno, cuando están dentro de un campo magnético. Las imágenes potenciadas en T1 son particularmente útiles en la distinción de detalles anatómicos, incluso en la diferenciación entre sustancia gris y sustancia blanca. Las imágenes potenciadas en T2 tienen una elevada sensibilidad al incremento en la cantidad de agua presente en los tejidos, principalmente en el espacio extracelular.

En general las anomalías del parénquima pueden ser identificadas como una disminución de la señal en las imágenes potenciadas en T1 y un incremento de la señal en las imágenes potenciadas en T2 (*Modic MT, 1990*). Alteraciones de la BHE, por muy sutiles que sean, o cualquier cambio tisular pueden traducirse en una acumulación del agua extracelular y el resultado es un incremento en la intensidad de señal. La heterogeneidad tisular, por la presencia de calcificaciones, zonas quísticas, hemorrágicas o áreas necróticas, da origen a un extenso rango de intensidades. En el caso concreto de los gliomas, que generalmente presentan áreas de diferente histología, se añaden diferencias en la intensidad de señal basadas en la vascularización, permeabilidad vascular y oxigenación.

Por tanto, la apariencia de una neoplasia dependerá de las diferencias en el contraste tisular y, a su vez, de alteraciones fisiológicas y morfológicas tales como la disrupción de la BHE, edema vasogénico, hemorragia, formaciones quísticas, efecto masa, fenómenos de herniación e hidrocefalia, que en conjunto ayudarán al diagnóstico diferencial.

El edema cerebral se produce como consecuencia de la fuga anormal de agua y proteínas plasmáticas que se acumulan de forma preferencial en los espacios extracelulares de la sustancia blanca. Este mayor contenido de agua provoca un incremento de la intensidad de señal en las secuencias T2 y decremento de la misma en

las secuencias T1. Aunque el patrón basado en el edema vasogénico es útil en la diferenciación entre procesos neoplásicos e isquémicos, también puede enmascarar el tumor y puede no ser específico de un proceso maligno, ya que puede objetivarse en procesos inflamatorios o de daño cerebral tóxico. Por otro lado, las formaciones quísticas, si se asocian a procesos malignos, frecuentemente demuestran una pared irregular y características de señal distintas a la del LCR, claramente diferentes de los quistes benignos (bien circunscritos, de paredes uniformes e intensidad de señal igual a la del líquido cefalorraquídeo -LCR-). La heterogeneidad química y celular del contenido quístico provoca diferencias de señal que caracterizan su posible histología.

Toda calcificación tiene por RM una apariencia compleja, relacionada con su estructura química. En la mayoría de casos puede objetivarse con baja señal en secuencias T1 y T2, debido a su baja densidad protónica. En ciertas ocasiones, en imágenes T1 las calcificaciones pueden ser hiperintensas, debido al efecto paramagnético del fosfato cálcico o por un proceso de osificación. A pesar de todo lo expuesto, la RM no es la técnica más idónea para detectar calcificaciones, que muy a menudo pueden pasar desapercibidas.

La hidrocefalia obstructiva secundaria a un tumor puede observarse por RM en forma de dilatación ventricular, con un incremento de señal difuso en la región periventricular, tanto en secuencias T1 como T2. Muestra un carácter simétrico y debe diferenciarse de cambios en la sustancia blanca periventricular por otras causas, como son los efectos postquimioterapia o radioterapia.

El efecto masa con la subsiguiente herniación (subfalcial, del uncus, transtentorial, etc.) puede objetivarse por RM con mayor precisión que con otras técnicas, debido a su capacidad multiplanar.

La hemorragia intracraneal cuya incidencia varía entre el 1 y el 14% *(Destian S, 1989)* caracteriza de forma precisa algunas neoplasias, principalmente los gliomas y, sobre todo, el GBM. De forma similar a lo que sucede en una hemorragia intraparenquimatosa, se observan cambios en la apariencia del foco hemorrágico según el período evolutivo. En situación aguda se observa iso o hipointensidad, secundaria a la deoxihemoglobina intracelular. En fase subaguda se observa hiperintensidad de señal y, tardíamente, en una fase más crónica persiste hiperintensidad, pero rodeada de un halo hipointenso (secundario a la presencia de ferritina y hemosiderina en la cápsula del hematoma). De cualquier modo, dichas características son únicamente genéricas, dado que la apariencia de la imagen por RM en caso de hemorragia es mucho más compleja y

queda lejos del propósito de esta revisión. No obstante, como aspecto diferenciador de una hemorragia intraparenquimatosa, debe sospecharse una naturaleza neoplásica si su instauración es lenta y muestra una hiperintensidad central o excéntrica, o si exhibe un patrón de intensidad de señal mixto.

En RM pueden utilizarse contrastes de naturaleza paramagnética, como el gadolinio -ácido dietilenetriamino pentacético (DTPA)-, que permiten resaltar estructuras vasculares y vasos sanguíneos. Los agentes paramagnéticos hacen incrementar la relajación longitudinal en las imágenes potenciadas en T1 y, por tanto, la sensibilidad diagnóstica. A diferencia de lo que sucede con los contrastes yodados utilizados en TC, no se ha documentado toxicidad renal ni reacciones de hipersensibilidad.

El gadolinio no cruza la BHE, de modo que su disrupción es el mecanismo que permite la captación a nivel lesional. Su molécula, de gran tamaño, requiere una perfusión intacta y la alteración de la BHE para que se produzca su acumulación en el tejido enfermo. Además, la separación entre tumor y edema es siempre difícil y la zona de realce de señal marca donde se sitúa la disrupción de la BHE y no los márgenes verdaderos de la lesión. Los tumores cerebrales, por el carácter infiltrativo que poseen desde el punto de vista histológico, se extienden más allá del anillo de realce observado en las imágenes con gadolinio.

Las imágenes de RM son en parte similares a las de TC, en el sentido anatómico, pero con la peculiaridad de ofrecer una mejor discriminación entre estructuras, especialmente entre la sustancia gris y sustancia blanca. Por ejemplo, en un estudio comparativo entre TC y RM realizado por Kelly y cols ^(Kelly PJ, 1987) se encontró que las alteraciones observadas en las imágenes T2 se extendían más allá del área de baja atenuación observada por TC. Además, en la mayoría de las biopsias se demostró la presencia de células tumorales en las regiones que tenían alteración de señal por RM (en imágenes T2) y que podían ser normales por TC. Del mismo modo cuando se comparan imágenes potenciadas en T1 tras la administración de gadolinio se observa que el realce de señal es mayor o igual al observado en las imágenes de TC con contraste ^(Earnest F, 1988).

Los ABG típicamente presentan menos intensidad de señal (en T1 y T2) y menos diferenciación del parénquima cerebral normal circundante, que los astrocitomas de alto grado. El edema vasogénico, si está presente, es mínimo y la hemorragia intratumoral es infrecuente.

En contraposición, las lesiones de alto grado demuestran incremento de señal en relación al parénquima normal en T1, y se muestran hiperintensas en T2, con cierta irregularidad de la señal dependiendo de la heterogeneidad histológica. El edema vasogénico es obvio y la presencia de hemorragia es más constante. En el caso concreto del GBM, cuyos límites son imprecisos, se observa un importante edema y una marcada heterogeneidad de señal intratumoral, que refleja la existencia de áreas de hemorragia, necrosis o formaciones quísticas.

En lo que respecta a la caracterización tumoral, la RM no proporciona datos más clarificadores en comparación con la TC. Los criterios diagnósticos usados en la TC (valoración del tamaño, extensión, localización, márgenes, presencia de necrosis, zonas quísticas, hemorragia) han sido esencialmente transferidos al campo de la RM. En la diferenciación entre lesiones benignas y malignas, y en la detección de recidiva tumoral postratamiento la RM adolece de las mismas limitaciones que la TC.

Para determinar la extensión de la resección quirúrgica y la cantidad de tumor residual los estudios de neuroimagen deben realizarse durante los primeros cinco días después de la cirugía. Algunos estudios sugieren que el período óptimo está entre el tercer y quinto día *(Jeffries BF, 1981; Forsyth PA, 1997)*. La captación de contraste durante los primeros cinco días suele ser debida a tumor residual. Después del quinto día la captación de contraste puede deberse a cambios postquirúrgicos que dificultan la evaluación de tumor residual *(Rosenfeld MR, 1999)*.

En resumen, la RM refleja por lo general una mayor sensibilidad que la TC en el estudio diagnóstico de tumores cerebrales, en términos de detección y en la valoración de la extensión del tumor. Además proporciona una mayor información sobre la caracterización tisular intrínseca, por su capacidad de detectar diferencias en el tejido debidas a variaciones en la intensidad de señal paralelas a los hallazgos encontrados en la pieza macroscópica, principalmente en uno de los signos patológicos más característicos observados en los astrocitomas de alto grado, y más específicamente en los GBM, como es la presencia de necrosis *(Atlas SW, 1996)*.

1.1.5. CONTROVERSIAS EN EL DIAGNÓSTICO DE LOS GLIOMAS.

El diagnóstico histológico es imprescindible antes de proceder a tratar una lesión tumoral intracraneal. Los estudios de neuroimagen morfológica, en particular la RM, tienen una importancia indiscutible, pero como ya ha sido comentado, no pueden establecer con fiabilidad el diagnóstico histológico ni el grado de malignidad tumoral. Así, la imagen de una lesión tumoral captadora de contraste puede corresponder a una forma pseudotumoral de enfermedad desmielinizante o a tumores relativamente benignos que pueden curarse con la extirpación quirúrgica como el neurocitoma, ganglioglioma o el xantastrocitoma pleomórfico. Por otra parte, lesiones tumorales no captantes de contraste pueden corresponder a un AA o a un GBM *(Burger PC, 1997a y 1997b; Rosenfeld MR, 1999)*. De forma muy excepcional el diagnóstico histológico sugerido por neuroimagen suele aceptarse sin confirmación histológica. Es el caso de los gliomas del nervio óptico y los pontinos difusos, en los que la imagen suele ser característica y se podría prescindir del diagnóstico histológico. Son también excepción los pacientes con edad avanzada y una pobre capacidad funcional (índice de Karnofsky inferior a 50) que tienen estudios de neuroimagen compatibles con un glioma maligno (lesión de gran tamaño, irregular, con captación heterogénea de contraste) o bien con afectación bilateral o invasión del cuerpo calloso, casos en los que el tratamiento paliativo con esteroides es el más apropiado y no se recurre al diagnóstico histológico *(Cotran RS, 1995)*.

1.1.6. ESTRATEGIA TERAPÉUTICA.

1.1.6.1. NEUROCIRUGÍA. BIOPSIA ESTEREOTÁXICA.

I. Papel de la cirugía en el tratamiento de los gliomas.

A lo largo de los años se han incorporado a la cirugía de los gliomas malignos nuevos avances técnicos como son el uso del microscopio quirúrgico, la coagulación bipolar, el aspirador ultrasónico o la neuronavegación. Sin embargo, el tratamiento quirúrgico de estos tumores no ofrece, en el momento actual, ninguna esperanza de curación. Estas técnicas, junto con los avances de la neuroanestesia, permiten intervenir pacientes con menor morbilidad y prácticamente nula mortalidad. Pero, en el mejor de los casos, dichos esfuerzos tan sólo sirven para aumentar en escasa medida la supervivencia a medio plazo *(Devaux BC, 1993)*.

Si se acepta que en el momento actual no se dispone de ninguna opción terapéutica que permita curar a los pacientes con un glioma maligno, cualquier modalidad de tratamiento debe ser enfocada a conseguir la mayor supervivencia posible y la mejor calidad de vida.

Ante esta situación parece lógico plantear cuál es la utilidad real de la cirugía en el manejo de los gliomas malignos, qué ventajas se obtienen cuando el paciente es intervenido en función de la mayor o menor agresividad del acto quirúrgico y cuáles son las perspectivas de futuro.

La mayoría de autores defienden que el grado de resección en los gliomas malignos parece relacionarse con la supervivencia del paciente y que la cantidad de tumor residual después de la resección quirúrgica se relaciona de manera inversa con el pronóstico *(Ciric I, 1987; Coffey RJ, 1988; Salzman M, 1988 y 1990b; Kreth FW, 1993; Devaux. BC, 1993; Albert FK, 1994; Jeremic B, 1994; Yoshida J, 1994)*. Según esta premisa, los pacientes con una menor captación de contraste en la TC o RM postquirúrgica tienen una supervivencia más prolongada *(Wood*

JR, 1988), y por el contrario, el volumen tumoral preoperatorio no demuestra tener valor pronóstico (*Rosenfeld MR, 1999*).

No cabe duda de que la cirugía representa la clave del tratamiento en los gliomas malignos y desempeña un papel decisivo en el manejo clínico (*Nazzarro JM, 1990; Kreth FW, 1999; Keles GE, 2004*) por su doble finalidad, diagnóstica y citorreductora. La resección conduce a una reducción inmediata de la presión intracraneal, facilita la obtención de tejido para el diagnóstico histológico y ocasiona una citorreducción que mejora la acción de tratamientos posteriores (radioterapia y quimioterapia). En cuanto a su carácter citorreductor existe todavía la controversia acerca de si la extensión de la exéresis modifica la supervivencia, aunque hay un acuerdo general de que el tratamiento óptimo incluye la extirpación de la mayor cantidad de tumor posible sin causar déficits neurológicos (*Grossman SA, 1997*).

Si la exéresis completa se prevé imposible se debe optar por ser mínimamente agresivos, es decir, realizar una biopsia estereotáxica. Con ello se evitarán los grandes fracasos que comporta la cirugía parcial de estas lesiones. Actualmente la posibilidad de una resección total debe basarse en la realización de un abordaje con apertura amplia de los planos aracnoideos existente entre los surcos, fisuras y cisternas, realizando una disección meticulosa para preservar estructuras normales y tratando de evitar en lo posible la retracción.

En un paciente con una lesión tumoral intracraneal la decisión de tratamiento quirúrgico debe basarse en el estado general del paciente y en la habilidad del equipo neuroquirúrgico en extirpar la lesión de manera segura. Los pacientes con tumores localizados en los ganglios basales, tronco encefálico u otras regiones inaccesibles, o aquéllos con lesiones tumorales extensas que invaden el cuerpo calloso o el hemisferio contralateral, no son candidatos a una cirugía radical y con frecuencia tampoco lo son para una resección subtotal. En estos casos la biopsia estereotáxica debe plantearse para la obtención del diagnóstico histológico definitivo.

II. Papel de la cirugía en las recidivas.

El patrón de recidiva del glioma es fundamentalmente local. En un 90% de ellos se localiza en un área no más allá de 2 cm de la ubicación de la lesión primitiva, lo que reafirma el concepto actual de unicentricidad *(Hochberg FH, 1980)*. Las formas multicéntricas, difusas o globales representan menos del 5% y cuando ocurren lo hacen en las últimas fases del desarrollo.

La influencia de las reintervenciones sobre la supervivencia de los pacientes ha sido analizada recientemente por Soultz y cols *(Soultz CB, 1998)* en un metanálisis. Tras la revisión de 1270 artículos de la literatura concluye que no existen evidencias fehacientes para poder establecer la utilidad de la reintervención como opción terapéutica en las recidivas. En opinión del autor, la cirugía no lograría una mayor supervivencia, aunque sí podría mejorar la calidad de vida en pacientes seleccionados.

III. La biopsia estereotáxica como técnica quirúrgica diagnóstica.

La biopsia estereotáxica es un procedimiento quirúrgico que permite la obtención del diagnóstico histológico de un glioma maligno con mínima morbilidad. Tiene su máximo valor en el caso de tumores de localización profunda, en lesiones que comprometen áreas corticales de riesgo y en pacientes con lesiones muy extensas no tributarias de tratamiento quirúrgico, como paso previo a la radio y/o quimioterapia. Sin embargo, este procedimiento requiere una perfecta colaboración entre neurocirugía y neuropatología, debido a la pequeña cantidad de tejido que se obtiene y a la heterogeneidad histológica que presentan la mayor parte de los gliomas. Dicha peculiaridad es causa de errores diagnósticos en cuanto al grado histológico, fundamentalmente cuando el material biopsico es escaso, ya que tumores considerados de bajo grado pueden tener en su seno áreas de crecimiento de alto grado. Ésta podría ser también una de las causas de recidiva a corto plazo en tumores de bajo grado, cuando el procedimiento diagnóstico se ha limitado a la biopsia estereotáxica.

En el apartado dedicado a las controversias en el diagnóstico de los gliomas se señaló que gracias a la disponibilidad actual de mejores métodos de diagnóstico (RM, SPECT, PET) se ha llegado a plantear que, en determinados casos, la conjunción de datos clínicos y datos de neuroimagen, incluyendo estudios metabólicos del tumor, podrían hacer innecesaria la biopsia estereotáxica para llegar al diagnóstico de un glioma maligno cerebral. No obstante, es del todo crucial disponer del diagnóstico histológico para iniciar cualquier esquema terapéutico.

Los avances más recientes en el campo de la neurocirugía provienen de las técnicas que no precisan de un marco rígido estereotáxico y que, mediante la integración de estudios de neuroimagen preoperatorios (TC, RM o SPECT), ofrecen una imagen tridimensional del tumor *(Sandeman DR, 1995; Drake JM, 1994; Rosenfeld MR, 1999)*. Por otra parte, la utilización de mapas de activación intraoperatorios, o bien de la RM funcional, en pacientes con tumores próximos (o que afectan) a áreas motoras, del lenguaje o de la visión, permite resecciones máximas con mínimos déficits postquirúrgicos.

1.1.6.2. RADIOTERAPIA. RADIOCIRUGÍA.

I. Papel de la Radioterapia en el tratamiento de los gliomas.

La investigación clínica radioterápica generada en los últimos veinte años ha establecido evidencias e impulsado el desarrollo tecnológico para encauzar el progreso terapéutico en los gliomas cerebrales. Debido a que los gliomas invaden infiltrando al tejido cerebral circundante (en ocasiones distante de la masa tumoral principal), los primeros tratamientos utilizaron la radioterapia (RT) holocraneal. Con posterioridad se pudo comprobar que la RT en pacientes con larga supervivencia y a las dosis utilizadas ocasionaba déficit de memoria y otras alteraciones neurológicas. Por otro lado, la utilización de la RT holocraneal fue puesta en tela de juicio cuando quedó demostrado el patrón de recidiva de los gliomas, que se produce a menos de 2 cm del margen de la lesión inicial *(Hochberg FH, 1980)*. Gracias a este estudio, y a la mayor facilidad en la

localización del tumor mediante TC y RM, la mayoría de centros decidieron adoptar la RT focal, dirigida a la zona tumoral, con un margen adicional de 2-3 cm *(Sneed PK, 1994)*. Un avance importante fue también el desarrollo de técnicas como la RT conformacional que permitió planificar el campo a irradiar según la configuración tridimensional del tumor, incluso cuando los márgenes de éste eran irregulares *(Leibel SA, 1991)*. Otro avance fue la utilización de filtros compensadores que permitían ajustar variaciones de la dosis de RT dentro de un mismo campo a irradiar, dando lugar a una irradiación más homogénea de todo el lecho tumoral *(Spirou SV, 1994)*. Entre otras posibles modalidades terapéuticas, la braquiterapia o RT intersticial con la implantación de ^{192}Ir ó ^{125}I ha demostrado que puede mejorar la supervivencia de algunos pacientes, especialmente aquellos con recurrencia tumoral periférica no localizada en tronco encefálico, cuerpo calloso o ganglios basales *(Wen PY, 1994)*.

La utilización de RT focal tumoral (50-60 Gy) después de la cirugía influye favorablemente en el pronóstico de los pacientes con glioma cerebral, doblando el período de supervivencia de estos pacientes *(Withers HR, 1985; Report of the Medical Research Council Brain Tumour Working Party, 1990; Gaspar LE, 1993)*. La supervivencia media con RT convencional sola o asociada a QT varía de 9 a 12 meses *(Chang CH, 1983; Shapiro WR, 1986a y 1986b; Brada M, 1995; Shapiro WR, 1999)*, habiendo fallecido el 90% de los pacientes a los dos años *(Walker MD, 1980)*. Los pacientes con GBM sobreviven un tiempo medio de 10 meses, con una tasa de supervivencia a los 3 años de sólo un 6%. En contraposición, el AA presenta una supervivencia media de 36 meses, ya que responde al tratamiento de modo diferente al GBM *(Simpson JR, 1993)*.

Se ha documentado que la supervivencia media está influida por la dosis total de irradiación, siendo ésta de 42 semanas con tratamientos de 60 Gy *(Leibel SA, 1994)*. Según este mismo autor un incremento de la dosis total de irradiación, de 60 a 70 Gy, no demuestra un claro beneficio en la supervivencia y sí un aumento de efectos secundarios.

Para la mayoría de los pacientes, esta prolongación de la supervivencia no implica un empeoramiento funcional significativo, y pueden mantener una calidad de vida relativamente aceptable. En contraposición Davies y cols *(Davies E, 1996)* indican que la RT no mejora necesariamente el estado neurológico y funcional en todos los pacientes.

Se ha podido constatar que la RT produce dos tipos de efectos en el parénquima cerebral *(Buchpiguel C, 1995)*. En una fase subaguda ocasiona daño en las células gliales, induciendo fenómenos de edema, que pueden ser controlados con corticoterapia sin

mayores consecuencias para el paciente. Por otro lado existen efectos tardíos, clínicamente de mayor importancia, menos específicos y difíciles de diferenciar de las recidivas tumorales. En las muestras histológicas se observa isquemia vascular, presencia de desmielinización, encefalomalacia y aparición de una respuesta inmunológica, que conduce a un adelgazamiento de los vasos sanguíneos, produciendo edema local. También la quimioterapia puede inducir necrosis con cambios histológicos similares a los de la radioterapia.

A pesar de conocerse los efectos producidos por la RT en el contexto terapéutico de los gliomas, la tolerancia del SNC humano no está del todo esclarecida. Son pocos los pacientes supervivientes a largo plazo para evaluar con fiabilidad este aspecto. Para Davies y cols ^(Davies E, 1996) la incidencia de deterioro funcional se relaciona con la dosis y el volumen irradiado. Los efectos son dosis-volumen dependientes y causan daños irreversibles en el SNC bien reconocidos, que varían desde un sutil deterioro neuropsicológico hasta la necrosis ^(Gregor A, 1996). En un 27% de los pacientes se produce deterioro neuropsicológico ^(Gregor A, 1996; Bleehen NM, 1991). Asimismo, el riesgo de necrosis cerebral tardía varía, aproximadamente, entre el 4 y 9% en pacientes tratados con fraccionamiento convencional a dosis de 50-60 Gy ^(Gregor A, 1996; Levin VA, 2001). En definitiva, el efecto de la radiación en el tejido cerebral está en relación con la dosis total, el fraccionamiento y el volumen a irradiar ^(Valk PE, 1991; Davies E, 1996). La evaluación de la toxicidad debe, por ello, tener en cuenta todas estas variables.

El principal problema que limita el avance de la RT de los gliomas malignos es el pobre cociente terapéutico entre la radiosensibilidad del tejido cerebral normal y la elevada radiorresistencia de los gliomas ^(Leibel SA, 1991). Para aumentar la eficacia de la RT se ha iniciado la utilización de anticuerpos monoclonales marcados con radionúclidos dirigidos contra antígenos tumorales ^(Schuster JM, 1991; Moseley RP, 1990) que actuarían como sustancias radiosensibilizantes. Otras estrategias llevadas a cabo para aumentar la radiosensibilidad del tumor se basan en su manipulación genética, de modo que sean las mismas células neoplásicas las que produzcan los radiosensibilizantes, como la 5-fluorocitosina ^(GE K, 1997). Una línea de investigación actual es la utilización de quimioterápicos radiopotenciadores como es el caso de la temozolamida, de forma asociada a la RT, para el tratamiento de los GBM ^(Stupp R, 2005).

También continúan los esfuerzos de investigación dirigidos a la síntesis de sustancias radioprotectoras, que en un futuro permitan la administración de dosis más elevadas de RT con menos efectos adversos sobre el tejido cerebral normal ^{(Kondziolka D,}

1997; Spence AM, 1995). La terapia génica también se ha empezado a utilizar para mejorar el cociente terapéutico de la RT (Rosenfeld MR, 1995; Lowe SW, 1994).

En conclusión, la respuesta de un glioma maligno a la RT estándar viene condicionada por la radiorresistencia del tumor y por la radiosensibilidad del tejido cerebral normal a las dosis requeridas para la erradicación del propio tumor.

II. Radioterapia: Inducción a la malignización en gliomas de bajo grado.

La prevalencia de degeneración maligna en los gliomas de bajo grado es de aproximadamente un 13-50% (Biersack HJ, 1991; Riccabona G, 1994; Diercks RA, 1994; Prat+Acín R, 1996). Entre los casos de malignización la RT previa es un hallazgo común. Aunque la inducción a la degeneración maligna como consecuencia de la RT es difícil de probar, existen estudios que apoyan esta hipótesis (Diercks RA, 1994; Shapiro JR, 1986a). Al parecer, recidivas observadas varios años después del diagnóstico, con cambios histológicos de alto grado en la periferia del tumor, podrían estar inducidas por la RT.

III. Papel de la Radiocirugía en el tratamiento de los gliomas.

El término “Radiocirugía” fue establecido por primera vez en el año 1951 por el profesor Leksell, para describir la destrucción de un “blanco” cerebral sin necesidad de realizar craneotomía, mediante la utilización de radiaciones ionizantes administradas en una gran dosis única (Leksell L, 1951). En un primer momento el objetivo primordial de esta técnica fue alcanzar la destrucción o necrosis tisular del objetivo planteado, aunque más tarde, éste fue cambiado por el de inducir cambios sustanciales en la conducta biológica de la lesión tratada con el fin de hacerla compatible con la vida del individuo portador. Así, la obliteración secuencial de malformaciones arteriovenosas o la detención del crecimiento de neurinomas, pasaron a ser objetivos de la radiocirugía, alcanzables con dosis de irradiación considerablemente menores.

Durante la evolución de la técnica se desarrollaron sistemas específicos adaptables a los aceleradores lineales, cada vez más perfeccionados, que permitieron de forma definitiva expandir la técnica e integrarla con facilidad en programas de RT, multiplicando sus indicaciones ^(Flickinger JC, 1994 y 1998). La racionalización de su uso se basa en el hecho de que la tolerancia del tejido normal a la irradiación depende del volumen implicado en una determinada dosis. En consecuencia, en volúmenes muy restringidos se podría administrar dosis muy altas, sin esperar por ello efectos deletéreos. De otro lado, la administración de una dosis única elevada permite alcanzar efectos tisulares semejantes a los del fraccionamiento en mucho menos tiempo ^(Kjellberg RN, 1989).

Técnicamente, este procedimiento requiere fijar sobre el cráneo una guía estereotáxica, la cual soporta localizadores especiales con marcas fiduciales, capaces de ser leídas en procedimientos de imagen, como TC o RM. Los datos así obtenidos son procesados por un planificador con capacidad de reconstrucción tridimensional, donde se definen los volúmenes a tratar, dosis a administrar, áreas de interés y condiciones en la distribución de dosis.

La radiocirugía ha experimentado una creciente expansión por su capacidad de producir resultados objetivos en lesiones intracerebrales de difícil acceso quirúrgico sin otras alternativas terapéuticas válidas. En concreto, las lesiones tributarias de ser tratadas con radiocirugía deberían tener pequeño tamaño y no superar el equivalente aproximado de una esfera de 3 cm de diámetro. De otro lado deberían estar bien definidas en procedimientos de imagen, con el fin de eludir del tratamiento el tejido cerebral sano circundante. Su ubicación tendría que ser en lugares de difícil acceso a la técnica quirúrgica y, por último, deberían tener una respuesta probada a la irradiación.

Las series clínicas publicadas ^(Loeffler JS, 1992; Dempsey PK, 1992; Kobayashi T, 1995; McDermott MW, 1995) incluían lesiones de pequeño tamaño, accesibles a la técnica radioquirúrgica y situadas sobre áreas de obligada limitación a la resección o bien utilizaban la radiocirugía en programas de rescate. Los resultados ofrecidos son prácticamente superponibles, la técnica es poco invasiva y su toxicidad razonable, lo que la hace atractiva para seguir siendo investigada con mayor profundidad.

1.1.6.3. QUIMIOTERAPIA.

I. Indicaciones de la Quimioterapia en gliomas malignos.

En el tratamiento de los gliomas malignos la quimioterapia (QT) se ha mostrado discretamente eficaz. Los quimioterápicos más utilizados son los fármacos alquilantes (carmustina o BCNU, y lomustina o CCNU) e inhibidores de la monoaminooxidasa (procarbazona). Su administración es relativamente sencilla y, en comparación con otros citostáticos, bien tolerada (*Flowers A, 1995*). La BCNU es empleada en la mayoría de regímenes terapéuticos. La procarbazona suele utilizarse en pacientes previamente tratados con BCNU y en los que se ha producido recurrencia tumoral (*Prados MD, 1998*). En general, los pacientes tratados con QT son evaluados clínicamente y radiológicamente de forma periódica, preferiblemente antes del inicio de un nuevo ciclo o tratamiento. Si no hay evidencia clínica o radiológica de progresión tumoral se prosigue con el mismo tratamiento. Si hay signos, se reevalúa al paciente y se modifica el tratamiento.

Con el objetivo de mejorar la eficacia de la QT se han realizado ensayos clínicos con combinación de fármacos. Estos estudios generalmente asocian uno o varios de los fármacos mencionados previamente con derivados del platino (cisplatino y carboplatino), ciclofosfamida, alcaloides de la vinca (vincristina), podofilotoxinas (etopósido, tenipósido), análogos de las pirimidinas (5-fluoracilo y arabinósido de citosina) o bien metotrexato.

Hoy día para poder analizar la utilidad y las indicaciones de la QT en el glioma maligno es imprescindible diferenciar por histologías entre: oligodendrogliomas anaplásicos (OA), astrocitomas anaplásicos (AA) y glioblastomas multiformes (GBM), ya que éstas reflejan tumores biológicamente distintos, con historias naturales y posibilidades de respuesta a la QT diferentes.

En primer lugar analizaremos el tratamiento con QT de los OA. En 1994, el grupo de Caincross y cols (*Caincross JG, 1994*) publicaron los resultados de un ensayo Fase II sobre 24 pacientes tratados con el esquema de QT denominado PCV, que combinaba procarbazona, CCNU y vincristina, obteniendo un 75% de respuestas según los criterios de Macdonald (*Macdonald DR, 1990*); 38% de estas respuestas fueron completas (RC) y la mayoría de larga duración (tiempo medio hasta la progresión de 25 meses para las RC y

14 meses para las respuestas parciales -RP-). Todavía no se sabe con certeza la razón por la cual esta variante histológica es tan quimiosensible, pero, probablemente se debe a un déficit en un enzima reparador del DNA, la alquil-guanina transferasa (AGT), que se encarga de reparar el DNA lesionado por los agentes alquilantes. Muy interesante es otro trabajo de Caincross y cols ^(Caincross JG, 1998) en el que se evidenció que la pérdida de cromosoma 1p se correlacionaba en el 100% de casos con una respuesta objetiva al esquema PCV y con una probabilidad de supervivencia a los 5 años del 95%; en cambio, la no alteración de este cromosoma significaba resistencia al esquema PCV y una peor supervivencia (50% a los 2 años). Por tanto, está claramente demostrado que la mayoría de los OA responden a la QT según el esquema PCV, pero todavía es motivo de debate si esta QT debe ser iniciada inmediatamente después de la cirugía o en el momento de la recaída.

El segundo grupo histológico a analizar es el de los AA. El problema fundamental que presentan es su heterogeneidad, puesto que en este grupo pueden entrar tumores de evolución muy agresiva junto con otros con una historia natural más indolente. Cabe destacar el análisis de los AA realizado en el ensayo Fase III de Levin y cols ^(Levin VA, 1985b), en el que se obtuvo una mayor eficacia de la QT adyuvante tipo PCV frente a BCNU, tanto en el tiempo medio hasta la progresión como en la supervivencia media.

Por último se hallan los GBM, que representan el grupo más homogéneo en cuanto a su inequívoca mala y rápida evolución. En este subgrupo, el mismo ensayo Fase III de Levin y cols ^(Levin VA, 1985b) no objetivó diferencias significativas entre BCNU y PCV, con un tiempo medio a la progresión de 31 y 32 semanas, respectivamente. Tampoco el ensayo Fase III de Brada y cols ^(Brada M, 1998) demostró ventajas entre el esquema PCV tras RT frente a RT sola.

Así como la utilidad de la RT tras la cirugía está bien establecida, el papel del QT es un tema todavía controvertido. Sin embargo, a partir de la publicación de los metanálisis realizados por Fine ^(Fine HA, 1993) y Stewart ^(Stewart LA, 2002), en los que se demuestra una prolongación de la supervivencia media con la utilización de QT adyuvante, ésta ha sido incorporada como parte del tratamiento estándar de los gliomas.

La estrategia terapéutica planteada en tumores recurrentes suele ser la misma que la utilizada en el diagnóstico inicial. Tal y como se ha referido en capítulos previos, la resección quirúrgica debe ser la primera opción a considerar, particularmente si el estado funcional del paciente lo permite. En estos casos la reintervención y extirpación

del tumor puede mejorar el estado funcional y prolongar en 9-10 meses la supervivencia, con una buena calidad de vida *(Shapiro WR, 1989; Salzman M, 1985 a; Salzman M, 1985 b)*. Dependiendo de las características del tumor (localización, tamaño, etc), de la dosis y tipo de RT previamente realizada, algunos pacientes son candidatos a la radiocirugía. En cuanto a la QT administrada en el momento de la recaída, deben evitarse los fármacos previamente utilizados *(Ameri A, 1993)*. La temozolamida, cuyas propiedades serán descritas en el siguiente capítulo, es el fármaco más utilizado tras los resultados del ensayo en Fase II realizado por el *Temodal Brain Tumor Group* *(Prados M, 1999; Yung WK, 1999)*.

No obstante, y hasta que no se conozcan mejor los factores predictivos de la respuesta a la QT, este tratamiento debe considerarse una opción adyuvante después de la cirugía y la RT en la mayoría de pacientes con glioma maligno.

1.1.6.4. AVANCES EN EL TRATAMIENTO DE LOS GLIOMAS.

A pesar de los avances experimentados en las diferentes áreas de especialización tales como neuroimagen, neurocirugía, oncología médica y radioterápica, el pronóstico para la mayoría de pacientes con glioma cerebral permanece todavía "sombrio".

En un intento de mejorar el tratamiento de los gliomas malignos se han realizado ensayos clínicos con nuevos agentes quimioterápicos. Una condición necesaria de las diferentes modalidades terapéuticas investigadas es la de poder cruzar la BHE, alcanzar una concentración eficaz en el tumor y, a dosis terapéuticas, provocar una toxicidad sistémica mínima.

Este capítulo expone brevemente el mecanismo de acción de estos nuevos agentes terapéuticos: los polímeros, entre ellos el gliadel (Gliadel[®]), y la temozolamida (Temodal[®]), que recientemente han sido aprobados para su utilización en clínica.

I. Polímeros.

Los polímeros son matrices biodegradables cargadas de un determinado agente quimioterápico que se implantan en el lecho quirúrgico tumoral, concretamente en la cavidad de resección, desde donde son capaces de liberar el fármaco que difunde hacia el tejido de la región peritumoral. Es, a este nivel, en los límites de resección, donde pueden quedar células neoplásicas tras la cirugía.

En la última década el desarrollo de polímeros implantables que liberan agentes quimioterápicos directamente en el tumor ha representado un nuevo impacto en la terapia de los gliomas *(Walter KA, 1995; Sampath P, 1999)*. Esta nueva modalidad de tratamiento hace posible una elevada concentración local del fármaco y de esta manera se minimiza la toxicidad sistémica. Además, la limitación que presentan algunas drogas, ya conocidas, para atravesar la BHE, es salvada con la implantación directa de estos polímeros.

En un esfuerzo de mejorar la efectividad de las nitrosoureas, la BCNU o carmustina ha sido incorporada en polímeros de liberación directa a nivel del lecho tumoral (gliadel -Gliadel®-). Su eficacia ha sido evaluada en ensayos clínicos de fase III en pacientes con recurrencia de glioma que han fracasado con el tratamiento convencional *(Brem H, 1995a)*. Los resultados han sido prometedores y han llevado a desarrollar estrategias que plantean su utilización en el tratamiento inicial. En esta línea, un estudio en fase I realizado por Brem y cols *(Brem H, 1995b)* evaluó la efectividad del gliadel en asociación con la RT convencional, con conclusiones muy satisfactorias en cuanto a su baja toxicidad y buena tolerancia. Valtonen y cols *(Valtonen S, 1997)* realizaron un ensayo clínico prospectivo, randomizado y a doble ciego. Se demostró una supervivencia al año del 63% en los pacientes tratados con gliadel, mientras que solamente fue del 19% en el grupo control; a los 2 años las cifras eran del 31% y 6%, respectivamente. Westphal y cols *(Westphal M, 2003)* en otro ensayo clínico llevado a cabo en pacientes con GBM consiguen una mayor supervivencia tras realizar máxima resección e implantación de gliadel seguida de RT frente a los pacientes tratados únicamente con cirugía y RT (13,9 vs 11,6 meses, respectivamente).

Ante estos resultados tan esperanzadores la experiencia clínica con gliadel está experimentando un progresivo desarrollo, no sólo en la recurrencia, sino también en el tratamiento inicial de los gliomas.

II. Temozolamida

La temozolamida -TMZ- (Temodal[®]) es un nuevo agente quimioterápico, análogo de la dacarbazina, sintetizado en 1984 por Stevens y cols *(Stevens MF, 1984)*. A diferencia de la dacarbazina ofrece un 100% de biodisponibilidad por vía oral y una adecuada penetración en el SNC, donde alcanza una concentración del 25 al 30% de los niveles plasmáticos. Además presenta la característica farmacocinética de tener un rápido aclaramiento plasmático, que reduce así la posibilidad de efectos sistémicos. A las dosis terapéuticas empleadas la mielosupresión es leve o inexistente, y la trombocitopenia se produce en menos del 5% de los pacientes .

Su penetración a través de la BHE ha sido evaluada mediante PET en pacientes con glioma de alto grado *(Meikle SR, 1998)*. En este estudio se observó que la TMZ marcada con ¹¹C mostraba una mayor acumulación en el tejido tumoral que en tejido normal, aunque la permanencia en ambos fue similar. De este trabajo se desprendieron importantes implicaciones clínicas, ya que proporcionó una evidencia directa, primero, de la penetración de la TMZ en el parénquima cerebral y, segundo, de su mayor avidez por los tumores cerebrales.

Se ha demostrado en varias líneas celulares de tumor que la TMZ actúa depleccionando el enzima, reparador de DNA, O-6-metilguanina-DNA metiltransferasa *(Lee SM, 1994)*. Esta reducción del enzima reparador puede llegar a ser de hasta el 90%, con lo que se prolonga de forma significativa el efecto letal de la TMZ por alquilación sobre las células tumorales.

Los primeros estudios en fase I y II demostraron que la TMZ es un fármaco seguro, con elevada efectividad (**Tabla 1-4**).

Tabla 1-4. Ensayos clínicos realizados con temozolamida.

	N	AP	Características	Respuesta	Pronóstico
O'Reilly, 1993a.	13	Gliomas alto grado	Recurrente	Mejoría NRL (69%). Mejoría por TC (46%)	6 meses (supervivencia media)
O'Reilly, 1993b.	28	AA	Recurrente (alto grado)	Mejoría NRL (44%) Mejoría por TC (22%)	50% vivos a los 7 meses
Levin, 1997.	100	AA	Recurrente	Mejoría NRL (42%) Mejoría por TC (51%)	46% libres de progresión a 6 meses

AP : anatomía patológica. AA: astrocitoma anaplásico. NRL: neurológica. TC: tomografía computerizada.

Posteriormente, en el ensayo Fase II de Prados y cols ^(Prados M, 1999) se constató un 35% de respuestas objetivas, un 50% de supervivencia libre de progresión a los 6 meses y una supervivencia media de 50 semanas, además de una mejoría significativa en la calidad de vida en un gran número de pacientes.

Dada la excelente eficacia observada con la TMZ en tumores de alto grado refractarios, se han desarrollado ensayos clínicos que evalúan la terapia combinada de TMZ con BCNU o cisplatino ^(Eckhardt SG, 1997).

También estudios recientes han comenzado a dilucidar su eficacia como tratamiento de primera línea ^(Chinot OL, 2004; Alliot C, 2004; Rosenthal MA, 2004; Chibbaro S, 2004; Stupp R, 2005) y como tratamiento neoadyuvante en tumores irresecables ^(Barrie M, 2005; Brada M, 2005; Balaña C, 2004). Desde el pasado año, tras la publicación de los resultados del ensayo en fase III dirigido por Stupp ^(Stupp R, 2005), la TMZ ha comenzado a ser utilizada como tratamiento adyuvante en GBM diagnosticados *de novo*.

Por último, y para finalizar este capítulo, cabe mencionar que en el momento actual existen diversas líneas de investigación abiertas en el campo de la terapéutica de los gliomas. En concreto, han comenzado a ser investigadas modalidades terapéuticas tales como la terapia génica (*Izquierdo M, 1995; Izquierdo M, 1996a y 1996b; Prados MD, 2003*), la terapia molecular (*Tremont-Luckats IW, 2003*) y la radioinmunoterapia con anticuerpos marcados con ^{131}I ó ^{90}Y (*Paganelli G, 1999; Cokgor I, 2000; Akabani G, 2000; Riva P, 2000; Paganelli G, 2001; Valdes Olmos RA, 2001; Reardon DA, 2002; Grana C, 2002; Bartolomei M, 2004; Quang TS, 2004*). Los resultados de los primeros ensayos clínicos son muy estimulantes y ofrecen importantes perspectivas de futuro en el tratamiento de los gliomas cerebrales.

1.1.7. EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA TERAPÉUTICA Y PROGRESIÓN.

La valoración de la respuesta al tratamiento en los gliomas malignos presenta más problemas que en la mayoría de los tumores debido, fundamentalmente, a que las imágenes observadas en la TC y la RM pueden sufrir variaciones por factores ajenos al propio tumor. Por ello, los criterios para la evaluación de la respuesta deben ser especialmente cuidadosos.

I. Valoración del tamaño de la lesión e interpretación radiológica de los hallazgos.

Las pruebas de imagen detectan el tamaño macroscópico de la lesión, pero no pueden determinar la extensión tumoral real. Mediante RM se puede distinguir en el lecho tumoral áreas de captación de contraste, que representan la alteración de la BHE, junto con áreas de menor señal debidas a necrosis tumoral. Asimismo en secuencias T2 también se aprecian áreas de hipersignal que corresponden al edema peritumoral y en las

cuales se han identificado también células tumorales; éstas incluso se han encontrado más allá de las regiones anormales observadas por RM. En general, como medida del tamaño tumoral se toma el mayor diámetro transversal por el mayor diámetro perpendicular a él ^(Atlas SW, 1996).

II. Captación de contraste.

La presencia de material de contraste en un tejido depende de la vascularización, de la permeabilidad vascular y del lavado del material extravasado. La captación, por lo tanto, constituye la manifestación de la alteración local de la BHE y representa tan sólo los límites macroscópicos del tumor. Por esta razón no se debería tomar el área de captación de contraste como el tamaño real del tumor, aunque sea ésta la referencia considerada para la valoración del tipo de respuesta.

Otra circunstancia que hace difícil medir la respuesta al tratamiento es la administración concomitante de corticoterapia. Por ello, cuando se necesita comparar la respuesta a fármacos antineoplásicos es necesario que la dosis de corticoides que está recibiendo el paciente sea la misma que en el estudio basal, ya que los corticoides pueden producir una disminución de las áreas de captación de contraste que inducen a confusión en la valoración de dicha respuesta ^(Byrne TN, 1994; Watling CJ, 1994).

III. Valoración del grado de resección postcirugía y de respuesta terapéutica.

Por el momento, la RM es, sin duda, la técnica de elección en la valoración del grado de resección postcirugía, dado que para indicar la conducta terapéutica posterior es imprescindible conocer la cantidad de tumor residual ^(Forsyth PA, 1997). La TC tiene un papel más secundario.

IV. Criterios de Macdonald en la valoración de la respuesta terapéutica.

Macdonald ^(Macdonald DR, 1990) definió cuatro criterios de respuesta terapéutica en los gliomas malignos que han sido reconocidos en el ámbito de la neuroncología como *Criterios de Macdonald*:

- **Respuesta completa (RC)**: Desaparición de todo realce tumoral tras la realización de TC o RM con un intervalo de por lo menos un mes desde la exploración anterior, sin administración de corticoides y con estabilidad o mejoría neurológica.
- **Respuesta parcial (RP)**: Reducción igual o mayor del 50% del tamaño del realce tumoral en la TC o RM con un intervalo de por lo menos un mes desde la exploración anterior, con dosis de corticoides estable o reducida y situación neurológica estable o mejoría.
- **Enfermedad progresiva (P)**: Aumento de tamaño del realce tumoral de más del 25% o algún nuevo tumor en la TC o RM, o empeoramiento neurológico y dosis de corticoides estable o aumentada.
- **Enfermedad estable (EE)**: Cualquier otra situación.

V. Radionecrosis.

En el *capítulo 1.1.6.2* se comentaron los efectos inducidos por la RT en el parénquima cerebral ^(Buchpiguel C, 1995). En concreto la radionecrosis se manifiesta en la imagen de RM como una lesión con realce de señal regional y edema. Comienza generalmente a los tres meses de finalizar el tratamiento y puede estar presente hasta un año o más. Diferenciar radionecrosis de recidiva tumoral es crucial para la planificación de los tratamientos subsiguientes. Desgraciadamente, en la TC y la RM estas dos situaciones pueden ser idénticas, por lo que técnicas de imagen funcional como el SPECT y la PET son utilizadas para tal propósito. También la RM espectroscópica, de

índole morfofuncional, puede identificar específicamente metabolitos relacionados con el tejido tumoral que ayudan a establecer el diagnóstico diferencial con la radionecrosis.

1.1.8. FACTORES PRONÓSTICOS.

Al igual que en otros campos de la Oncología, la identificación de los factores que determinan el comportamiento de los gliomas malignos y la definición de subgrupos con diferente pronóstico es fundamental para la elección del tratamiento adecuado en cada paciente. Para la estratificación de estos subgrupos pronósticos se han estudiado variables histológicas, clínicas, biológicas, y de índole terapéutica.

I. Factores pronósticos relacionados con el tumor.

El grado de anaplasia constituye el parámetro histológico más decisivo en la supervivencia de pacientes con glioma. Esta observación se ha confirmado tras demostrar que los pacientes con GBM presentan una tasa de mortalidad superior a la del resto de gliomas ^(Walker MD, 1978 a; Walker MD, 1980; Buckner JC, 2003). Ciertos autores opinan, a diferencia de los anteriores, que solamente existe una clara distinción entre los grados I-II y III-IV ^(Nelson DF, 1983; Hirakawa K, 1984) y que de los numerosos aspectos evaluados: atipia nuclear, mitosis, proliferación endotelial, necrosis, pleomorfismo, formaciones microquísticas, el único factor que ha demostrado ser predictor de una menor supervivencia ha sido la presencia de necrosis tumoral. Según Nelson ^(Nelson DF, 1983) éste es incluso superior al grado de anaplasia celular. En cualquier caso, el grado histológico es el factor pronóstico más decisivo tal y como ha quedado constatado en las diversas series clínicas ^(Davis FG, 1999; Buckner JC, 2003).

II. Factores pronósticos relacionados con el paciente.

Existen factores que pueden modificar el pronóstico de los pacientes asignados a un determinado subgrupo histológico. En concreto, se han identificado dos variables clínicas como factores pronósticos independientes en los gliomas malignos: la edad del paciente en el momento del diagnóstico y su estado funcional postquirúrgico (*Walker MD, 1980; Bukner JC, 2003; Grossman SA, 2004*). Los pacientes con edad inferior a los 40 años presentan un pronóstico significativamente mejor que aquéllos que superan los 60-70 años. Del mismo modo, los pacientes con un índice de Karnofsky igual o superior al 70% tras la cirugía presentan un mejor pronóstico que aquéllos que tienen deterioro de su estado general.

De forma análoga, se han propuesto y analizado una gran variedad de marcadores biológicos como factores determinantes del pronóstico de los gliomas malignos (*Kitange GJ, 2003; Grossman SA, 2004*). Los astrocitomas de bajo grado a menudo exhiben mutaciones en el gen supresor p53 y una sobreexpresión del factor de crecimiento derivado de plaquetas (“platelet-derived growth factor” PDGF). La transformación de estos tumores en astrocitomas anaplásicos es inducida por una pérdida de genes supresores en los cromosomas 9p, 13q ó 19q, y la subsiguiente evolución a glioblastoma se asocia con una amplificación del gen para el factor de crecimiento epidérmico (EGFR) o MDM2. En contraposición, los glioblastomas de inicio demuestran una pérdida del gen supresor PTEN¹ o amplificación o sobreexpresión del receptor para el factor EGFR sin mutaciones en el gen p53.

Sin embargo, la mayor parte de estos factores biológicos, si bien aparecen como significativos en los estudios unifactoriales, acostumbran a perder poder predictivo cuando se les compara con otros factores histológicos o clínicos en un análisis multifactorial.

¹ PTEN: gen homólogo de la fosfatasa y tensina. También llamado MMAC1 (mutado en múltiples cánceres avanzados 1). Antes conocido como BZS (síndrome de Bannayan-Zonana) y MHAM1 (hamartoma múltiple 1). Esta implicado en el síndrome de Cowden, algunos hamartomas, gliomas, y cánceres de próstata y endometrio. Se localiza en el cromosoma 10q23.3.

III. Factores pronósticos relacionados con el tratamiento.

El grado de resección quirúrgica no ha quedado claramente establecido como factor pronóstico independiente y, todavía hoy, plantea serias controversias. Mientras algunos estudios muestran una diferencia significativa en la supervivencia a favor de la cirugía citorreductora, en otros ésta no aparece como factor predictivo. En cualquier caso, la cirugía representa un papel crítico en el manejo clínico de estos pacientes y existe una tendencia a aceptar que una resección completa o casi completa de la tumoración determina un mejor pronóstico *(Nazzarro JM, 1990; Kreth FW, 1999; Keles GE, 2004)*.

En definitiva, el tipo histológico, la edad en el momento del diagnóstico, el estado general del paciente tras la cirugía y, probablemente, el grado de resección quirúrgica son los factores pronósticos de mayor impacto en los gliomas malignos.

1.2. LA MEDICINA NUCLEAR EN LA EVALUACIÓN DE LOS GLIOMAS.

1.2.1. RADIOFÁRMACOS ONCOTRÓPICOS Y MECANISMOS DE CAPTACIÓN.

Entre los radiofármacos que han demostrado potencial utilidad en la detección de tumores destacan el cloruro de ^{201}Tl -talio (^{201}Tl) y los compuestos tecnecios ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi y $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofosmina). Estos agentes, sin embargo, presentan mecanismos de captación que difieren entre sí. Su cinética, captación celular y distribución intracelular ha sido investigada en líneas celulares de diferentes tumores. Se ha observado que el $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi penetra en la célula gracias a su potencial de membrana y se acumula dentro de las mitocondrias por mediación del potencial transmembrana negativo mitocondrial. Por otro lado, la captación de la $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofosmina depende fundamentalmente del potencial de membrana celular y en menor proporción del mitocondrial. A diferencia de éstos, la captación del cloruro de ^{201}Tl , análogo fisiológico del K^+ , se produce de forma activa y depende de la bomba $\text{ATPasa Na}^+/\text{K}^+$ de la membrana celular *(Elligsen JD, 1974; Kasarov LB, 1974; Arbab A, 1996)*.

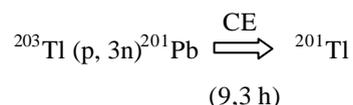
Las células tumorales presentan una marcada actividad metabólica y por ello tienen un mayor número de mitocondrias y una actividad $\text{ATPasa Na}^+/\text{K}^+$ de membrana incrementada. Por tanto, la captación de estos agentes se produciría de forma selectiva en células viables y metabólicamente activas en relación a un crecimiento tumoral activo. Tanto los trazadores tecnecios como el ^{201}Tl han demostrado su capacidad para detectar tumores primarios cerebrales y en particular gliomas *(Soricelli A, 1998; Bagni B, 1995; Maffioli L, 1996; Soler C, 1998; Choi JY, 2000; Nagamachi S, 2001)*. Una línea muy prometedora de investigación actual es la utilización del $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi como predictor de la respuesta a la QT en distintas neoplasias, aunque su potencial utilización en neuroncología no está todavía establecida *(Brunetti A, 1996; Andrews DW, 1997; Yokogami K, 1998; Fraile M, 2000; Benard F, 2003)*. En cuanto a la $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofosmina, tampoco se dispone de experiencia clínica suficiente para poder decidir su aplicación asistencial generalizada *(Choi JY, 2000; Perek N, 2000; Barai S, 2003; Perek N, 2002; Arbab A, 2003)*.

1.2.2. CLORURO DE ^{201}Tl .

Por sus propiedades fisiológicas y mecanismo de captación, el cloruro ^{201}Tl es el radiofármaco neuronocotrópico más utilizado. Sin embargo, en comparación con los agentes tecneciados, presenta ciertas desventajas en cuanto a la obtención de la imagen gammagráfica, principalmente relacionadas con sus propiedades físicas.

1.2.2.1. PROPIEDADES FÍSICAS.

El ^{201}Tl es un radionúclido producido mediante ciclotrón de la siguiente forma:



Su número atómico es 81, y su peso atómico 201. Se desintegra hasta convertirse en 201-mercurio estable (^{201}Hg) mediante captura electrónica (CE), con un período de semidesintegración de $3,0408 \pm 0,0420$ días (72,9 horas). Al menos un 97% de la radiactividad total se debe al isótopo ^{201}Tl . En su transición a ^{201}Hg emite una escasa cantidad de fotones gamma $-\gamma-$ (2,6% de 135 KeV y el 10% de 167 KeV), y la principal emisión (87,4%) es de fotones de rayos X de baja energía (69-83 KeV) provenientes del ^{201}Hg (*Firestone RB, 2004*) (**Tabla 1-5**). Las características de su emisión radiactiva y el hecho de que el ^{201}Tl tiene una energía y un flujo fotónico menor que el $^{99\text{m}}\text{Tc}$ se traducen, primero, en una menor sensibilidad de detección (de modo que se precisa de un colimador de baja energía y usos generales para obtener un nivel de cuentas suficiente durante la adquisición) y, segundo, en una pobre resolución espacial de la imagen gammagráfica (*Murray IPC, 1998*).

Tabla 1-5. Características de la radiación emitida por el ^{201}Tl .

Tipo de radiación	Energía (KeV)
X	69-83 KeV (87,4%)
γ	135 KeV (2,6%) 167 KeV (10%)

En referencia a la dosimetría, la mayor parte de la dosis inyectada se acumula en el músculo esquelético (74%). Le siguen en frecuencia la médula ósea (13%), el hígado (9%) y los riñones (4%) *(CIS bio international, 1996)*. Estos últimos absorben la mayor cantidad de radiación, 0.48 mGy/MBq, siendo esta exposición la que limita la dosis a administrar a un máximo de 148-185 MBq (4-5 mCi) por estudio *(Krishna L. 1992)*. En la **Tabla 1-6** se expone la dosis de radiación absorbida por unidad de actividad administrada (mGy/MBq) para los distintos órganos *(ICRP 53; Krahwinkel W, 1988)*.

Tabla 1-6. Dosis absorbida, en adultos, por unidad de actividad administrada (mGy/MBq), calculada para diferentes órganos *(ICRP 53)*.

Órgano	Dosis absorbida (mGy/MBq)
Cerebro	2.2E-02
Hígado	1.5E-01
Riñón	4.8E-01
Vejiga urinaria	4.0E-02
Intestino delgado	1.4E-01
Intestino grueso	2.3E-01
Tiroides	2.2E-01
Testículos	4.5E-01
Ovarios	7.3E-01
Corazón	2.0E-01
Músculo	5.2E-02
Dosis efectiva (mSv/MBq)	2.2E-01

FARMACODINÁMICAS.

A la concentración y actividad utilizadas para procedimientos diagnósticos, el cloruro de ^{201}Tl no presenta efectos farmacodinámicos, es decir, farmacológicos.

En cuanto a su farmacocinética, una vez administrado por vía endovenosa, presenta un rápido aclaramiento sanguíneo. El ^{201}Tl abandona rápidamente el torrente sanguíneo, aclarándose el 91,5% de la actividad en el primer paso, de forma que solamente un 5-8% permanece circulante a los 5 minutos postinyección (Atkins HL, 1977; Saha GB, 1994). Su vida media biológica (o semiperíodo biológico) es de 10 días y su excreción es principalmente intestinal (80%) y en menor medida renal (20%) (CIS bio international, 1996). La captación relativa en los diferentes órganos depende de la perfusión regional y de la eficacia de extracción celular en los mismos. La fracción de extracción miocárdica es de aproximadamente el 85% durante el primer paso y la actividad miocárdica máxima es del 4-5% de la dosis inyectada, relativamente constante durante cerca de 20-25 minutos. Los datos sobre la distribución regional del cloruro de ^{201}Tl serán más ampliamente desarrollados en el capítulo 3.2.2 de Metodología.

La bomba ATPasa Na^+/K^+ se considera el principal mecanismo implicado en la incorporación del ^{201}Tl en la célula. Conocido su mecanismo de captación en miocardio, se intentó descubrir cuáles eran los mecanismos de captación del ^{201}Tl en células neoplásicas de diversos tumores y, concretamente, en tumores cerebrales. Así, la captación específica en la célula tumoral es debida a que existe en éstas un incremento del transporte activo de ^{201}Tl a través de la membrana celular, mediado por la bomba ATPasa Na^+/K^+ (Elligsen JD, 1974; Kasarov LB, 1974; Arbab A, 1996). Los estudios experimentales de Elligsen y cols (Elligsen JD, 1974) y los de Kasarov y cols (Kasarov LB, 1974) demostraron que el movimiento iónico del ^{201}Tl , de forma análoga al K^+ , estaba regulado por el transporte activo a través de la bomba ATPasa Na^+/K^+ de la membrana celular y, por tanto, existiría una dependencia directa con el ritmo de crecimiento celular. Por otra parte, el ^{201}Tl es captado en mayor proporción por células tumorales activas y no por células normales, áreas de edema tisular o de células necróticas (Gruber ML, 1990). No obstante, se piensa que la captación en tumores primarios cerebrales (Black KL, 1989) y en metástasis cerebrales (Ancrì D, 1980) no se debe a este único factor, sino que existen otros mecanismos involucrados (Atkins HL, 1977).

Una propiedad muy importante del ^{201}Tl , en relación a su biodistribución, es que no atraviesa la BHE (Atkins HL, 1977). Por tanto, su incorporación en el parénquima cerebral se produciría únicamente a través de una BHE previamente dañada. Se ha demostrado que además influyen, en menor proporción, el incremento en el flujo sanguíneo regional secundario a la mayor vascularización del tumor, el intercambio a través de los canales de Ca^{2+} y la inmadurez vascular (Zhang JJ, 1992; Elgazzar AH, 1993; Kim KT, 1990; Slizofski WJ, 1994). La alteración en la permeabilidad de la BHE y el aumento del flujo vascular en la lesión tumoral producirían una mayor oferta del radiofármaco a nivel de la célula neoplásica, pero sería la mayor actividad metabólica, y por ende, al mayor incremento en el transporte activo a través de la bomba $\text{ATPasa Na}^+/\text{K}^+$, los que darían lugar a la captación selectiva del ^{201}Tl en el tumor. Este mecanismo específico sería el que explicaría que tras un tratamiento efectivo las células tumorales destruidas tuvieran nula captación del radiofármaco. En cambio, de persistir células viables con capacidad mitótica y mecanismos de membrana intactos, se produciría acumulación de ^{201}Tl . Si la captación dependiera únicamente del flujo vascular y de la difusión a través de la ruptura o del aumento de la permeabilidad de la BHE podríamos encontrar acumulación del trazador en hematomas o en áreas de necrosis que, por el contrario, presentan una ausencia de actividad o a lo sumo una mínima captación no significativa (Black KL, 1989).

En referencia al tiempo óptimo para la adquisición de la imagen, se ha observado que la mayor relación lesión/fondo se alcanza entre los 11 y 20 minutos postadministración intravenosa. A partir de este momento existen mínimos cambios en la relación lesión/fondo (Schweil A, 1988), de modo que la imagen tomogammagráfica se puede realizar entre los 20 y 60 minutos. Algunos tumores muestran un aclaramiento de aproximadamente un 25% a las 2 horas, mientras que otros tumores presentan mayor captación en este mismo período. Debido a que la actividad sanguínea decrece con el tiempo y la relación lesión/fondo mejora, algunos autores sugieren que las imágenes tardías, entre las 2 y 3 horas, tienen mayor contraste que las precoces, realizadas a los 20 minutos (Krasnow AZ, 1992).

1.2.2.3. EVOLUCIÓN HISTÓRICA DE LOS ESTUDIOS GAMMAGRÁFICOS CON CLORURO DE ²⁰¹Tl.

La introducción del cloruro de ²⁰¹Tl como radiofármaco en Medicina Nuclear se produjo en el año 1975 de las manos de Lebowitz ^(Lebowitz E, 1975) para el estudio de la perfusión miocárdica en pacientes con enfermedad coronaria. Poco tiempo después se descubrieron otras indicaciones al observar que, gracias a sus propiedades, mostraba acumulación en una gran variedad de tumores. En concreto fue aplicado por primera vez como radiotrazador en tumores cerebrales por Ancrì y cols ^(Ancrì D, 1978 y 1980). Estos primeros trabajos, utilizando gammagrafía planar, mostraron una captación anómala en metástasis cerebrales ^(Ancrì D, 1978 y 1980). Ya en la década de los años 80, se demostró que el ²⁰¹Tl podía ser captado en tumores primarios y metástasis cerebrales, con nula captación en tejido cerebral no afecto ^(Kaplan WD, 1987; Mountz JM, 1988; Black KL, 1989). En concreto, tras los trabajos de Kaplan y cols ^(Kaplan WD, 1987) y Mountz y cols ^(Mountz JM, 1988), se asoció la captación de cloruro de ²⁰¹Tl en la lesión con el grado histológico tumoral en gliomas y se constató la localización selectiva del ²⁰¹Tl en el tumor, en oposición a áreas de necrosis o de tejido cerebral normal.

Posteriormente, con la aparición de la técnica tomogammagráfica o SPECT se pudo conseguir una mejor aproximación al diagnóstico histológico y una mayor sensibilidad en la detección de recidiva postratamiento. En esta línea, numerosos estudios han demostrado la utilidad del SPECT con ²⁰¹Tl en la caracterización histológica de los gliomas, ante la sospecha clínica de recidiva y en el diagnóstico diferencial con radionecrosis ^(Mountz JM, 1988; Black KL, 1989; Burkard R, 1992; Oriuchi N, 1993; Ricci M, 1996; Datta NR, 2004a y 2004b); Gómez-Río M, 2004; Siepmann DB, 2005).

A lo largo de la historia, con la finalidad de establecer una correlación entre la captación de ²⁰¹Tl y la anatomía patológica, a fin de poder identificar patrones de captación que representaran los grados histológicos de los gliomas, se han propuesto diferentes métodos de análisis semicuantitativo basados en los denominados índices de captación lesional. Mountz ^(Mountz JM, 1988) propuso inicialmente un método de cuantificación utilizando un índice que expresaba la relación entre la actividad del tumor y la del corazón en imágenes planares. Más tarde con la utilización del SPECT, que permitía una mejor localización espacial del tumor, se empezaron a aplicar índices de captación que indicaban la relación entre la captación en la lesión y el tejido cerebral

normal. Desde su introducción han sido los índices más utilizados y la mayoría de las series clínicas confirman el hallazgo de índices de captación más elevados en gliomas de alto grado en relación a los de bajo grado, y entre los primeros, más altos en los casos de GBM que en los de AA (Yosihii Y, 1993; Moustafa HM, 1994; Slizofski WJ, 1994; Black KL, 1994; Prat+Acín R, 1997; Staffen W, 1998; Huguet M, 1998; Cipri S, 2001). Se calculan una vez ha sido reconstruido el estudio tomogammagráfico, eligiendo el corte axial en el que se objetiva la máxima captación lesional; se basan en la relación o cociente entre el promedio de cuentas por pixel de una región de interés (ROI: "region of interest") que delimita la lesión y una ROI especular localizada en tejido cerebral normal, considerada como ROI de fondo. Pueden determinarse índices precoces y tardíos, a los 15 minutos y entre las 2-3 horas p.i, respectivamente.

Debido al fenómeno de "washout" o lavado fisiológico que experimenta el radiofármaco en la lesión puede obtenerse el denominado índice de retención (IR) lesional, entendido como la proporción de actividad remanente en el tumor en el estudio tardío respecto a la actividad observada en el estudio precoz. Diferentes investigadores han analizado el IR de ^{201}Tl y afirman que en general existe una buena correlación con la histología del tumor, fundamentalmente en gliomas (Yosihii Y, 1993; Moustafa HM, 1994; Riccabona G, 1994; Prat+Acín R, 1997).

Un tema que ha recabado gran interés durante los últimos años ha sido la determinación del volumen de un órgano mediante SPECT y, por analogía, del volumen de una lesión tumoral. El método empírico más utilizado para el cálculo del volumen está basado en el umbral de corte o "threshold" (Pretorius PH, 1991; Pretorius PH 1993; Chiu NT, 1994). Tras un primer trabajo en el que se validó la cuantificación volumétrica, basada en dicho principio (Vallejos V, 1999), y siguiendo en esta misma línea de investigación, se pensó en la posibilidad de aplicar dicho método para la determinación de índices de actividad en gliomas, utilizando SPECT ^{201}Tl . Por el momento la experiencia en el campo de la neuroncología es limitada, siendo los únicos trabajos aparecidos en la literatura más reciente los de San Pedro y cols (San Pedro EC, 1999) y Källen y cols (Källen K, 2000b), quienes abogan por su utilización. En teoría, la cuantificación de la actividad en la totalidad del volumen tumoral aportaría, en primer lugar, una cuantificación más precisa de la actividad lesional y, en segundo lugar, ofrecería la ventaja de permitir una mejor caracterización histológica de los gliomas. Ello es principalmente debido a que se tendrían más en cuenta rasgos histológicos como la heterogeneidad tisular, que podría explicar las diferencias en captación entre tumores con la misma histología (en los que

puede haber focos con diferente grado histológico) o la infravaloración del grado histológico por la presencia de áreas necróticas o quísticas en el tumor.

Una premisa que debe tenerse en cuenta en el análisis semicuantitativo es la influencia de los fenómenos de atenuación y dispersión, que contribuyen a la degradación de la imagen de SPECT ^{201}Tl y la relación entre el tamaño de la lesión y el índice de captación de ^{201}Tl , condicionada por la limitación en resolución espacial de los equipos de detección y el efecto del volumen parcial *(Oriuchi N, 1993; Ricci M, 1996)*, aspectos que serán revisados en este trabajo de tesis doctoral.

Las consideraciones anteriores conducen a la reflexión de que el SPECT con ^{201}Tl , como técnica no invasiva, puede aportar información muy valiosa sobre la agresividad histológica de los gliomas en la fase inicial del diagnóstico.

Desde los años 90, las nuevas perspectivas de investigación se centran en el área del análisis comparativo de la imagen morfológica y funcional, es decir, en las técnicas de fusión de imagen *(D'Asseler YM, 1997; Stokking R, 1997)*. La imagen fusionada mejoraría la interpretación de cambios en intensidad de señal que pueden deberse a tejido tumoral de alto grado. Además proporcionaría una base anatómica más precisa para la interpretación de los hallazgos del SPECT, facilitaría la planificación de la biopsia estereotáxica y serviría como guía durante el procedimiento quirúrgico y/o el tratamiento radioterápico *(Paulino AC, 2003; Rajasekar D, 2003; Grosu AL, 2005)*.

En otro orden de cosas, el diagnóstico de actividad tumoral postratamiento, o sea, de recidiva ha sido otra de las indicaciones del SPECT cerebral con ^{201}Tl más investigadas en las últimas décadas. Es sabido que en el manejo clínico de los pacientes con glioma, la distinción entre radionecrosis y recidiva continua siendo un verdadero dilema diagnóstico, incluso para las técnicas de neuroimagen morfológica (TC o RM). En esta situación clínica de disyuntiva el SPECT ^{201}Tl ha demostrado tener un papel relevante *(Zhang JJ, 1992; Yoshii Y, 1993; Tonami N, 1993; Black KL, 1994; Moustafa HM, 1994; Kline JL, 1996; Roesdi MF, 1998; Vos MJ, 2003; Gómez-Río M, 2004; Siepmann DB, 2005)*.

También es necesario puntualizar que durante la historia natural de un glioma de bajo grado existe además la posibilidad de un aumento de la agresividad del tumor, que se presenta entre un 13-50% *(Dierckx RA, 1994; Prat-Acín R, 1996)*. El SPECT ^{201}Tl proporcionaría información sobre el cambio de grado de malignidad del tumor y ayudaría a detectar la presencia de zonas de recidiva de alto grado en el seno de un tumor de bajo grado.

En el momento actual el SPECT ^{201}Tl ofrece una gran aportación complementaria a la neuroimagen convencional en el manejo clínico y terapéutico de

pacientes con glioma cerebral. A modo de resumen la **Tabla 1-7** detalla las posibles indicaciones del SPECT cerebral con ^{201}Tl en el algoritmo diagnóstico de los gliomas. Estas indicaciones serán además ampliamente discutidas durante el desarrollo de este trabajo.

Tabla 1-7. Indicaciones del SPECT cerebral con ^{201}Tl en gliomas.

Evaluación prequirúrgica
- Caracterización del tumor primario (^{201}Tl positivo/negativo).
- Índices de captación. Grado histológico de malignidad.
- Guía para la biopsia estereotáxica. Fusión de imagen.

Evaluación postquirúrgica
- Período inmediato *: Valoración del grado de resección tumoral.
- Control evolutivo: - Sospecha de recidiva o recurrencia tumoral.
- Diferenciación entre recidiva y radionecrosis o fibrosis postoperatoria.

* No inferior a un mes postintervención quirúrgica (Diercks RA, 1994).

1.2.3. TOMOGAMMAGRAFÍA POR EMISIÓN DE FOTÓN ÚNICO (SPECT).

La Tomogammagrafía por Emisión de Fotón Único o SPECT (“*Single Photon Emission Computed Tomography*”) es una técnica de imagen tomográfica, de amplia utilización en Medicina Nuclear, que se basa en la detección de fotones gamma emitidos por radiofármacos (sustancias o productos marcados con un radionúclido, que preparados para su uso, tienen una finalidad terapéutica o diagnóstica). Dichos radiofármacos, administrados al paciente, presentan una biodistribución que permite obtener una imagen gammagráfica tridimensional, anatómica y a su vez funcional del órgano estudiado (Sorenson JA, 1987; Croft BY, 1990). En el caso del cerebro, el radiofármaco una vez ha sido administrado por vía endovenosa alcanza el parénquima cerebral donde se

distribuye de forma proporcional al flujo vascular y en función del mecanismo específico de incorporación celular. Los fotones gamma emitidos son detectados por el equipo detector, denominado gammacámara, que permite la adquisición tomogammagráfica en una órbita de 360 grados. Para cada posición angular se obtiene una proyección de la distribución del radiofármaco y, una vez finalizada la adquisición, se reconstruye la imagen tomográfica por un procedimiento matemático denominado retroproyección filtrada. De los diferentes algoritmos que pueden ser utilizados en la reconstrucción de imágenes SPECT, los métodos analíticos o de retroproyección filtrada son los más ampliamente utilizados. La retroproyección filtrada –*Filtered Backprojection (FBP)*- se basa en el “Teorema de la sección central”, que demuestra que la Transformada de Fourier (TF) unidimensional de una proyección es una sección central de la TF bidimensional de la imagen; es decir, si disponemos de las proyecciones de una imagen es posible determinar cuál es esa imagen calculando una transformada bidimensional inversa de Fourier. Este método es rápido y requiere una moderada capacidad de cálculo, pero tiene el inconveniente de producir una pérdida de resolución espacial y de definición de la imagen resultante (Kontaxakis G, 2002). En los últimos años se han desarrollado métodos estadísticos o iterativos que determinan la actividad de los píxeles de la imagen mediante un estimador de máxima verosimilitud - *Maximum Likelihood Estimator (MLE)*- el cual busca la imagen que maximiza la probabilidad de obtener las proyecciones experimentales. El método iterativo más utilizado es el algoritmo “*Expectation Maximization (EM)*” (Shepp LA, 1982), aunque presenta las desventajas del tiempo requerido para la reconstrucción y la necesidad de ordenadores potentes. Con la intención de acelerar el cálculo se han introducido los subconjuntos ordenados –*Ordered Subsets Expectation Maximization (OSEM)*- que hacen una partición ordenada de los bins¹ de las proyecciones en diversos subconjuntos de manera que en cada iteración se estima la imagen que maximiza la verosimilitud del subconjunto (Hudson HM, 1994; Kontaxakis G, 2002; Bruyant PP, 2002). Se ha verificado la superioridad de las técnicas EM en términos de una mejor relación señal/ruido y de detectabilidad lesional, respecto a la retroproyección filtrada (Kontaxakis G, 2002). No obstante, los métodos iterativos presentan una desventaja relacionada con su lenta convergencia a una imagen

¹ La recta sobre la que se proyecta la imagen se puede dividir en una serie de segmentos de igual longitud o unidades denominadas *bins*. El valor que corresponde a cada *bin* es la integral de la proyección entre sus límites (Pareto D, 2002).

aceptable y el alto coste de cómputo que no han permitido, hasta hace poco tiempo, su implementación en la práctica clínica.

Gracias al SPECT se ha incrementado la sensibilidad en el diagnóstico de lesiones antes inadvertidas, por ubicación o tamaño. Además se ha experimentado un considerable avance en la calidad de la información ofrecida por la técnica, gracias a la posibilidad de realizar cuantificaciones relativas de diferentes órganos o estructuras.

Más adelante y dado que esta técnica fundamenta el trabajo de esta tesis doctoral se expondrá con mayor detalle la descripción del equipamiento utilizado, sus especificaciones técnicas, los parámetros de control de calidad y las bases de la adquisición y reconstrucción de imágenes tomogammagráficas.

1.2.4. TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES (PET).

La Tomografía de Emisión de Positrones o PET (*“Positron emission tomography”*) se basa en la obtención de imágenes tomográficas de la distribución tridimensional de radiotrazadores emisores de positrones. La diferencia clave entre la PET y el SPECT radica en el tipo de radionúclido utilizado, que para el caso de la PET es un emisor de positrones, y en el equipo detector, capaz de detectar fotones con energía de 511 KeV. Los fundamentos radiofísicos sobre la emisión de positrones, su detección y la generación de imágenes están más allá del alcance de este trabajo y se pueden encontrar en la literatura ^(Di Chiro G, 1982; Phelps ME, 1986; Wahl RL, 1997).

En la actualidad están disponibles una gran variedad de radionúclidos emisores de positrones (flúor-18, carbono-11, oxígeno-15,...), que tienen un período de semidesintegración corto, generalmente del orden de minutos. Los diferentes radiofármacos PET permiten obtener imágenes y cuantificar parámetros fisiológicos en el cerebro como son el metabolismo ^(Beany RP, 1984), la perfusión ^(Mineura K, 1986), la permeabilidad de la BHE ^(Doyle WK, 1987), la distribución y grado de ocupación de los neuroreceptores ^(Heiss WD, 1996) y la cinética de los citostáticos ^(Price P, 1996).

El radiofármaco más utilizado en las aplicaciones neuroncológicas es el análogo de la glucosa que se llama 2-[¹⁸F]fluoro-2-desoxi-D-glucosa (F-18-FDG). Esta mayor utilización se debe en gran parte a su mayor disponibilidad, ya que su período de semidesintegración (110 minutos) permite su transporte a centros distantes del ciclotrón productor, mientras que esto no es posible con otros radiofármacos como la C-11-metionina o el O-15-agua, cuyo período de semidesintegración es mucho más corto y las exploraciones requieren ser realizadas en los centros PET que disponen de ciclotrón.

De forma análoga al SPECT, el objetivo de la utilización de la PET en los gliomas es el de ofrecer una herramienta diagnóstica con la cual el oncólogo pueda establecer las bases para el tratamiento y comprobar la respuesta o la recidiva de la enfermedad. Las indicaciones conciernen a dos grupos de pacientes: (1) aquéllos en los que se usa para el diagnóstico inicial de una neoplasia cerebral primaria y (2) en aquéllos que ya han sido tratados, para la monitorización de la respuesta al tratamiento y la evaluación de la recidiva versus cambios postquirúrgicos o postradioterápicos *(Coleman RE, 1991)*.

La PET es, por tanto, una técnica de enorme interés clínico en la evaluación de los gliomas. La potencial capacidad de que cualquier sustrato metabólico pueda ser marcado como radiofármaco proporciona a la PET grandes posibilidades en el campo de la imagen diagnóstica, y en neuroncología. No obstante, su todavía baja disponibilidad en los servicios de Medicina Nuclear limita las indicaciones a casos en los que el SPECT ²⁰¹Tl no ofrece una adecuada precisión diagnóstica.

2. HIPÓTESIS DE ESTUDIO.

2.1. PLANTEAMIENTO DE LA HIPÓTESIS.

En el manejo clínico de un paciente con glioma, tal y como ha sido referido con anterioridad, es esencial definir de forma precisa el grado de malignidad, ya que el abordaje difiere entre los que son de bajo y alto grado. Del mismo modo, es necesario poder identificar la recidiva durante el seguimiento evolutivo. Normalmente las técnicas de neuroimagen morfológica (TC o RM) ayudan a caracterizar la lesión, pero no han demostrado suficiente fiabilidad en la predicción del grado tumoral ni tampoco en la detección de recidiva tras tratamiento. La Tomografía por Emisión de Fotón Único o SPECT utilizando ²⁰¹Tl ha sido introducida entre las técnicas de neuroimagen, para el diagnóstico diferencial entre gliomas de bajo y alto grado. En esta línea de estudio, el análisis semicuantitativo mediante índices de captación tumoral, calculados en un único corte tomogramográfico, ha demostrado tener una buena correlación con el grado histológico tumoral. Asimismo su utilidad en el manejo clínico de los gliomas tras la cirugía y/o tratamiento quimio o radioterápico queda demostrada por las más recientes investigaciones, que analizan el valor diagnóstico de esta exploración ante la sospecha de recidiva tumoral.

2.2. HIPÓTESIS DE TRABAJO.

Los índices de captación volumétricos (ICV), determinados mediante SPECT ^{201}Tl y calculados a partir de todo el volumen tumoral, permitirían una mejor aproximación al diagnóstico de tumores gliales del SNC, tanto en el diagnóstico histológico inicial como en la evaluación de una posible recidiva tumoral, y proporcionarían resultados mejores que los referidos hasta el momento por diversos autores que utilizan el método de cuantificación basado en un solo corte tomogammagráfico.

Conforme a esta exposición inicial, **el propósito de esta Tesis Doctoral es evaluar el valor diagnóstico de los índices de captación de ^{201}Tl calculados en la totalidad del volumen tumoral.**

Para ello se ha diseñado un método de cuantificación que permite el cálculo de índices de actividad en la totalidad del volumen lesional. La hipótesis se ha planteado en las siguientes situaciones: primero, en el diagnóstico inicial de tumores gliales, para la valoración del grado de malignidad histológica tumoral, y segundo, en el diagnóstico de recidiva tumoral. En tercer lugar, se ha valorado la utilidad del SPECT con ^{201}Tl , mediante análisis visual, en la identificación de restos tumorales postquirúrgicos y, cuarto, en la evaluación del grado de respuesta durante el seguimiento postterapéutico. Se ha pretendido comparar en cada situación los resultados obtenidos por SPECT ^{201}Tl con los resultados de neuroimagen morfológica (TC y/o RM).

2.3. OBJETIVOS

El trabajo de investigación se ha dividido en dos partes bien diferenciadas en las que se han planteado diferentes objetivos:

I. Estudio metodológico experimental.

Objetivo principal: Validación de un método de cuantificación para el cálculo de volúmenes, y por consiguiente de ICV, mediante la utilización de un maniquí tomogammagráfico.

Objetivos secundarios:

1. Implementación del método de cuantificación.
2. Analizar la dependencia de la posición en la cuantificación.
3. Determinar el modelo o ecuación de regresión que relaciona el volumen cuantificado y el volumen real.
4. Evaluar la precisión del método mediante el cálculo de propagación de errores.

II. Aplicabilidad clínica.

Objetivo principal: Determinar la sensibilidad, especificidad y valores predictivos del SPECT cerebral con ^{201}Tl en relación al diagnóstico histológico o, en su defecto, el grado de acuerdo respecto a las otras técnicas de neuroimagen (TC y/o RM) o la evolución clínica.

Objetivos secundarios:

1. Realizar una aproximación al diagnóstico histológico mediante el cálculo de los ICV. Estos índices permitirían conocer el comportamiento biológico y el grado de malignidad de los tumores estudiados.
2. Valoración visual del grado de resección tumoral dentro de la primera semana postcirugía. La valoración del SPECT ^{201}Tl conjuntamente con otros métodos de neuroimagen morfológica (TC y/o RM) permitiría una mejor selección de las alternativas terapéuticas y una más correcta evaluación del pronóstico.
3. Evaluación, mediante análisis visual y de ICV, de la presencia de recidiva versus necrosis tumoral tras finalizar tratamiento quirúrgico y oncológico, quimio y/o radioterápico. El demostrar mediante SPECT ^{201}Tl la ausencia de recidiva minimizaría el número de pacientes que han de ser sometidos a biopsia de comprobación o a cirugía de rescate.
4. Valorar la utilidad del SPECT con ^{201}Tl en la monitorización de la respuesta terapéutica, durante el seguimiento evolutivo de los pacientes con tumor primario glial, como técnica morfofuncional complementaria a las técnicas de neuroimagen morfológica.

Tesis doctoral: “Valor diagnóstico de los índices de captación volumétricos obtenidos mediante tomografía (SPECT) con cloruro de ^{201}Tl en el estudio del grado histológico de tumores cerebrales de estirpe glial y su utilidad en la valoración de respuesta al tratamiento”.

3. METODOLOGÍA.

3.1. DISEÑO Y ETAPAS DEL ESTUDIO.

El presente trabajo fue planteado en dos partes fundamentales, una experimental y otra clínica, que a su vez constituyeron dos etapas en el desarrollo del mismo.

La etapa experimental, que podríamos denominar de *validación del método de cuantificación volumétrica*, tuvo por finalidad la implementación de un método para la determinación del volumen de lesiones tumorales cerebrales y de índices de captación calculados a partir de dichos volúmenes. Para ello se implementó un algoritmo matemático que permitía la cuantificación de volúmenes a partir de imágenes tomográficas (SPECT). A continuación se llevó a cabo la evaluación de la precisión del método utilizando un maniquí, en cuyo interior se simulaban lesiones mediante esferas de diferente volumen y actividad que fueron colocadas en diversas posiciones. Tras la obtención de la ecuación de regresión que relacionaba el volumen cuantificado y el volumen real se estimó, como medida de precisión, el grado de incertidumbre o error medio asociado al ajuste.

En la etapa clínica se planteó *la aplicabilidad de los ICV* en el estudio de pacientes con glioma cerebral. Para ello se diseñó un estudio observacional, descriptivo-transversal. La inclusión de pacientes se realizó entre los años 1997 y 2001, en dos centros sanitarios de forma consecutiva, primero en el Hospital Universitario de Bellvitge de l'Hospitalet de Llobregat y a continuación en el Hospital Universitario Germans Trias i Pujol de Badalona, respectivamente.

3.2. ESTUDIO METODOLÓGICO EXPERIMENTAL.

Para la consecución de los objetivos planteados en la etapa experimental se utilizó un maniquí tomogammagráfico, la descripción del cual y la metodología seguida en su preparación se detallan en el presente capítulo.

3.2.1. DISEÑO DEL MANIQUÍ TOMOGAMMAGRÁFICO.

El maniquí fue diseñado por el Dr. J. Molero, radiofísico del Servicio de Radiofísica y Protección Radiológica (SRPR) del Hospital Germans Trias i Pujol, y posteriormente mecanizado en el taller de mecánica y electrónica de la Universidad Autónoma de Barcelona, con la finalidad de realizar el control de calidad de la gammacámara instalada en el Servicio de Medicina Nuclear (SMN) de dicho centro. El modelo corresponde a una adaptación del ya conocido maniquí Jaszczak ^(Jaszczak RJ, 1979; Greer KL, 2000), ampliamente utilizado para control de calidad de equipos tomogammagráficos. Presenta algunas características diferenciales en cuanto a dimensiones, volumen interno y espesor de pared, que se idearon específicamente para posibilitar su mecanizado.

Posteriormente se pensó que podía ser utilizado en este estudio y para ello se incorporó un dispositivo en su base inferior que posibilitaba insertar esferas huecas de metacrilato. Las esferas podían rellenarse con una determinada solución radiactiva y simular, por tanto, lesiones de diferente tamaño.

Conocidos el volumen y la actividad de cada esfera se representaron las diferentes situaciones experimentales que más tarde fueron analizadas en el proceso de validación del método de cuantificación propuesto.

I. Construcción del cilindro de metacrilato.

El maniquí, construido de metacrilato herméticamente sellado, tiene forma cilíndrica y representa un sistema completamente estanco. El espesor de la base es de 1 cm y el de la tapa de 0,5 cm, suficientes para que cumplan su función estructural correctamente. Las dimensiones del cilindro, determinadas mediante una regla de pie de Rey, son las especificadas en la **Figura 3-1**. La tapa superior dispone de tornillos de material plástico (cloruro de polivinilo -PVC-) para asegurar su cierre hermético y de dos tubos del mismo material que permiten, por el principio físico de vasos comunicantes, completar el llenado del maniquí evitando la formación de burbujas de aire. Ningún componente del cilindro era metálico para evitar artefactos por atenuación.

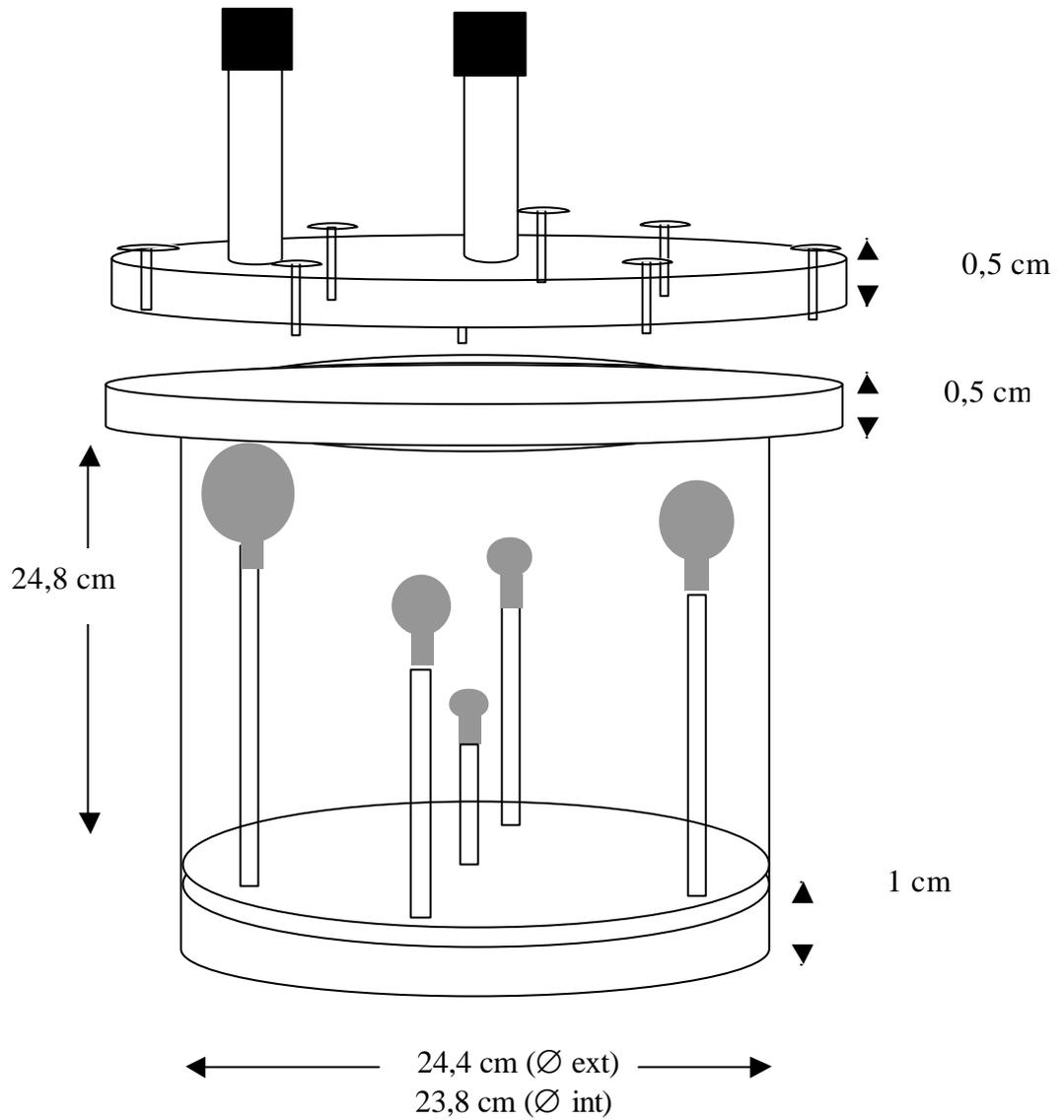
Para representar los diferentes volúmenes se diseñaron esferas de metacrilato rellenas con diámetros internos (**Tabla 3-1**)¹: 1,5 cm (esfera 1), 2 cm (esfera 2), 2,5 cm (esfera 4), 3 cm (esfera 3), 3,5 cm (esfera 5). Cada esfera podía insertarse en la base del mecanizado mediante varillas de metacrilato de diferente longitud (5 cm -corta-, 15 cm -mediana- y 20 cm -larga-) y de 0,5 cm de grosor, en cualquiera de las posiciones que se ilustran en la **Figura 3-1**. No obstante y como se verá más adelante, sólo determinadas posiciones fueron analizadas en el proceso de validación, las que se esquematizan en la **Figura 3-9** del capítulo 3.4.2. *Validación del método de cuantificación volumétrica*.

Tabla 3-1. Diámetro interno de las esferas según diseño.

	Diámetro interno (según diseño)
Esfera 1	1,5 cm
Esfera 2	2 cm
Esfera 3	3 cm
Esfera 4	2,5 cm
Esfera 5	3,5 cm

¹ Inicialmente se diseñaron las esferas 1, 2 y 3, y posteriormente las esferas 4 y 5. La esfera 4 se diseñó con un diámetro intermedio entre la esfera 2 y 3. Para no alterar la secuencia seguida en la fase experimental se ha decidido no modificar el orden establecido.

Figura 3-1. Esquema del diseño del maniquí tomogamagráfico. Las dimensiones medidas mediante una regla de pie de Rey son: diámetro externo (24,4 cm), interno (23,8 cm), grosor de pared ($0,3 \text{ cm} \times 2 = 0,6 \text{ cm}$), altura (24,8 cm). La figura ilustra las diferentes posiciones donde podían insertarse las esferas: central y lateral o periférica (en la proximidad de la pared del maniquí).



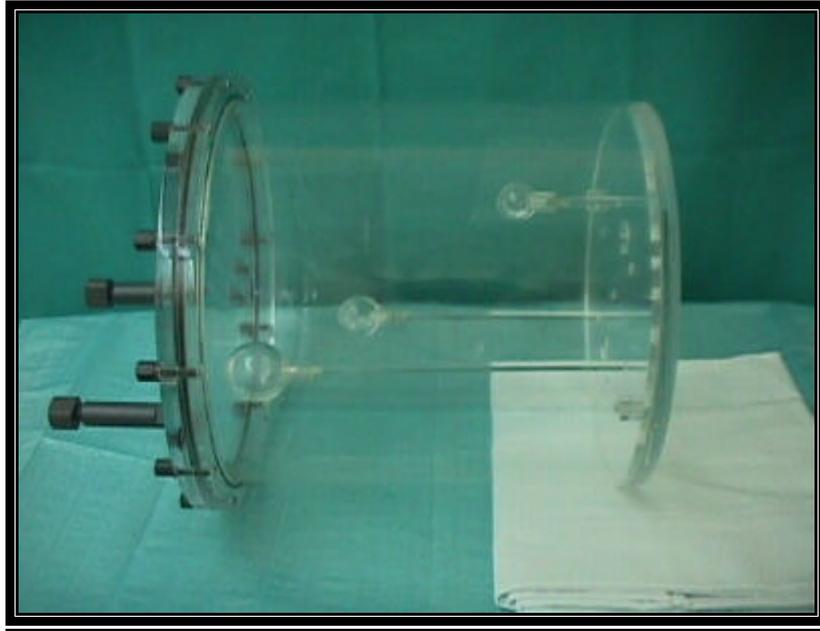
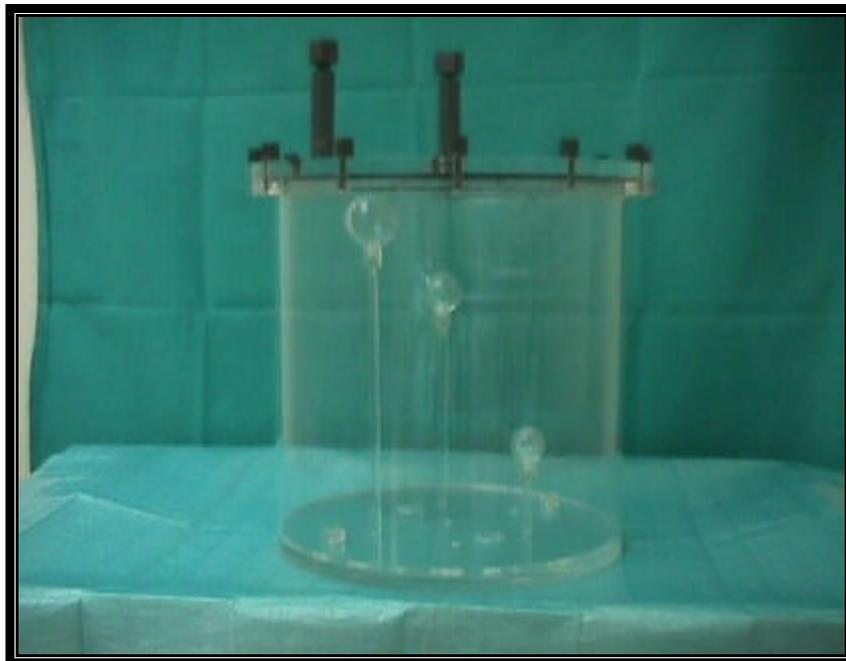


Figura 3-2 y 3-3. Maniquí tomogammagráfico utilizado en la validación del método de cuantificación volumétrica. Se pueden identificar las esferas insertadas en la base del maniquí mediante varillas de diferente longitud.



II. Cálculo del volumen contenido en el maniquí tomogammagráfico.

Para el cálculo del volumen líquido contenido en el maniquí se empleó el *método de dilución isotópica*, cuyo cálculo se expone detalladamente en el *Anexo I*.

En un matraz aforado de 100 mL de agua destilada se preparó una solución que contenía una actividad de 320 μCi de cloruro de ^{201}Tl [3,2 $\mu\text{Ci/mL}$ - 118,4 kBq/mL]. De esta solución se pipeteó un 1 mL que se diluyó en un segundo matraz, de 250 mL, y que se consideró como estándar [0,0128 $\mu\text{Ci/mL}$ - 0,5 kBq/mL]. Seguidamente se pipetearon 25 mL del primer matraz [80 μCi] que se introdujeron en el maniquí parcialmente lleno de agua destilada. Se completó el llenado del maniquí y se homogeneizó la mezcla con un agitador magnético durante 2 horas.

Posteriormente se prepararon 2 tubos de ensayo que representaban el fondo o “background” (pipeteando 1 mL de agua destilada sin actividad), 3 tubos con 1 mL del estándar y 20 tubos con 1 mL de la mezcla contenida en el maniquí a diferentes profundidades. Mediante una contadora de pozo (Berthold LB951G, con un cristal de centelleo de NaI de 2 pulgadas) se registró la actividad en cuentas por minuto (cpm) de todos los tubos, durante 20 minutos, utilizando un canal de 50-170 KeV. Del estándar se obtuvo un valor medio de cuentas por minuto (cpm) de 9936 ± 75 (%CV= 1%), del fondo 101 ± 5 cpm (%CV= 5%), y de la mezcla contenida en el maniquí un valor medio de 5435 ± 15 cpm (%CV= 0,3%).

El algoritmo utilizado para el cálculo del volumen por dilución isotópica fue el siguiente:

$$V_p = A_p / ([(A_m - A_f) / V_m] * f_c)$$

donde V_p corresponde al volumen problema, A_p es la actividad total introducida en el V_p , A_m es la actividad medida en la contadora, A_f es la actividad de fondo medida en la contadora, V_m es el volumen medido en la contadora (1 mL), y f_c es el factor de conversión (actividad real en kBq/cpm).

Con este método el volumen obtenido fue de 11523 mL. Se realizó un análisis de la propagación de errores, cuya metodología se expondrá en el *apartado 3.4.2.3* y en el *Anexo II*, obteniéndose una incertidumbre combinada (u_c) de 95 mL, siendo la expresión final del volumen medido: $11523 \pm [k \cdot u_c \text{ (con } k = 2)]$, es decir 11523 ± 190 mL.

III. Cálculo del volumen de las esferas

Los diferentes volúmenes lesionales fueron representados por esferas rellenables que podían disponerse en cualquier posición, central o lateral, variando su colocación en la base del mecanizado.

Para el cálculo del volumen de las esferas se recurrió en primer lugar al método geométrico, pero fue desestimado al no poder medir con exactitud su diámetro interno; además se pudo observar que el diámetro mecanizado difería del diámetro establecido en el diseño inicial. Como alternativa se planteó el método de la dilución isotópica, al igual que se había llevado a cabo con el maniquí. Sin embargo, se obtuvieron resultados discordantes atribuibles a la posible falta de homogeneización de la solución en el interior de cada esfera. Finalmente se utilizó el método gravimétrico, por pesada, mediante balanza de precisión. Para ello se realizaron 10 determinaciones del peso de cada esfera. En cada una de las determinaciones se pesó la esfera, primero vacía y luego llena de agua destilada, con una de las varillas, siempre la misma. Se cuidaron extremadamente las condiciones de temperatura para incidir lo menos posible en la densidad y, secundariamente, en la medición del volumen. La **Tabla 3-2** especifica el diámetro interno (según diseño) y el volumen promedio calculado por método geométrico y gravimétrico de cada una de las esferas.

Tabla 3-2. Diámetro interno y volumen promedio de cada esfera.

	Diámetro interno (según diseño)	Volumen (método geométrico)^b	Peso medio (método gravimétrico)	Volumen (método gravimétrico)^c
Esfera 1	1,5 cm	1,767 cm ³	1,97 g	1,977 cm ³
Esfera 2	2 cm	4,189 cm ³	3,59 g	3,598 cm ³
Esfera 3	3 cm	14,137 cm ³	13,96 g	13,989 cm ³
Esfera 4 ^a	2,5 cm	8,181 cm ³	8,25 g	8,267 cm ³
Esfera 5	3,5 cm	22,45 cm ³	26,03 g	26,07 cm ³

^a La esfera 4 presenta un diámetro interno y un volumen intermedio entre la esfera 2 y 3. Las esferas 4 y 5 fueron diseñadas con posterioridad a las esferas 1,2 y 3.

^b Volumen determinado por el método geométrico ($4/3\pi r^3$).

^c El volumen, determinado por el método gravimétrico, se ha expresado en cm³ teniendo en cuenta la densidad del agua, que en condiciones de 1 atm y 20°C es $\rho_w = 0.99820 \text{ g/cm}^3$, y la incertidumbre asociada debida a la determinación del volumen (ver Tabla 4.1-11 del *Anexo IV*).

3.2.2. PREPARACIÓN DEL MANIQUÍ TOMOGAMMAGRÁFICO.

I. Actividad de fondo.

Para simular la propia actividad fisiológica del parénquima cerebral se llenó el maniquí de una solución a baja concentración de cloruro de ²⁰¹Tl.

Tal y como se describe en el trabajo realizado por Atkins (*Atkins HL,1977*), referido con anterioridad en el capítulo 1.2 (apartado 1.2.2.2) de la *Introducción*, la distribución corporal total y regional del ²⁰¹Tl en humanos, con una dosis estándar de 4 mCi (148 MBq), presenta una desaparición extremadamente rápida del torrente circulatorio. Se obtiene así una curva de desaparición biexponencial, de tal modo que el 91,5% de la actividad sanguínea desaparece con una vida media plasmática ($T_{1/2}$) de 5 min. A los 5 minutos de la administración intravenosa sólo el 5-8% de la actividad inyectada permanece en sangre. La fracción de extracción miocárdica es de aproximadamente un 85% durante el primer paso y la actividad miocárdica máxima es del 4-5% de la dosis inyectada, relativamente constante durante cerca de 20-25 minutos. El resto de la actividad presenta una vida media eficaz de aproximadamente 60 horas y su vida media

biológica es de aproximadamente 10 días; la mayor parte de la actividad tardía tiene una permanencia en hematíes de 24 horas. La fracción plasmática es constante en el tiempo para cada paciente, pero se encuentra una variabilidad individual entre el 28% y el 50% de la actividad sanguínea total.

Los gráficos de la **Figura 3-4** exponen los datos sobre la distribución regional del cloruro de ^{201}Tl . De dichos gráficos se puede deducir que la fracción de dosis administrada que es detectada como actividad cerebral es aproximadamente de 0.05. Por tanto, si la dosis estándar para un paciente es de 4 mCi (148 MBq), la actividad de fondo cerebral correspondería a 0,2 mCi (7,4 MBq). Si además se tiene en cuenta que en circunstancias normales la BHE está indemne, la penetrabilidad del radionúclido en el parénquima cerebral es prácticamente nula y, por esta razón, la actividad que se detecta proviene principalmente de las meninges y del cuero cabelludo.

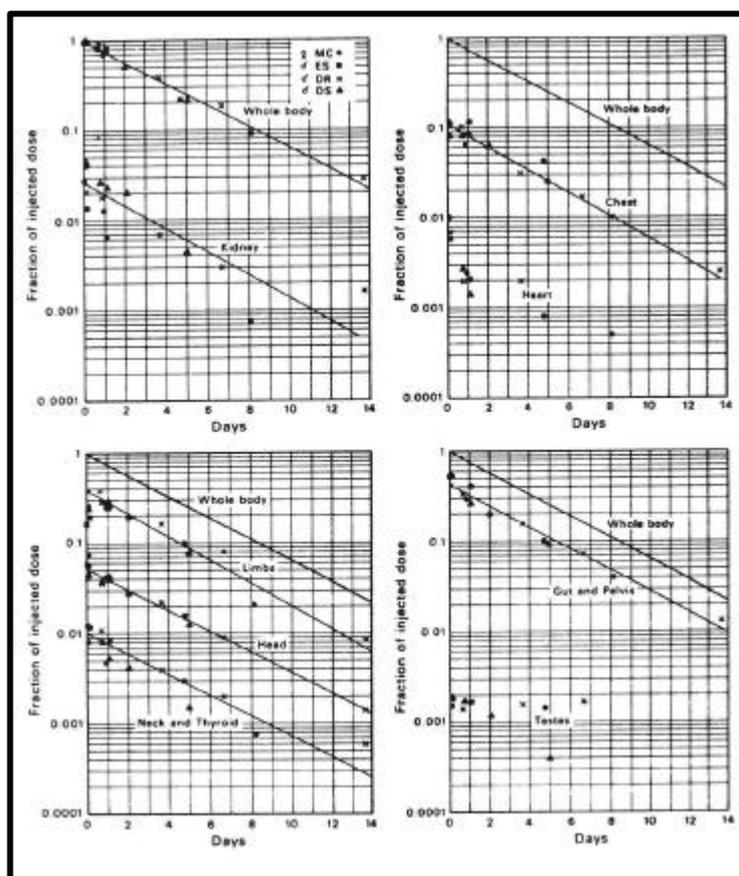


Figura 3-4. Distribución corporal total y regional del ^{201}Tl obtenida a partir de cuatro pacientes inyectados en decúbito supino con una dosis de 4 mCi (148 MBq) (Atkins HL, 1977).

A partir de estas observaciones, la actividad de fondo o de parénquima cerebral que se ha tomado como referencia para los estudios con maniquí es de 0,2 mCi (200 μ Ci -7,4 MBq-). Por tanto, para un volumen total de 11523 mL la concentración de actividad real en el maniquí sería inferior o igual a 0,0173 μ Ci /mL.

No obstante, y para una mayor certeza, la concentración de ^{201}Tl correspondiente a la actividad de fondo se dedujo a partir de los estudios realizados a 10 pacientes incluidos en el estudio. Se tomó como referencia el número de cuentas totales y el promedio de cuentas por pixel adquiridas en cada proyección (**Tabla 3-3**). Tras esta primera valoración en pacientes, el valor de la actividad del fondo cerebral se dedujo como resultado de varias pruebas realizadas experimentalmente en las que se intentó conseguir un nivel de cuentas similar a la situación real, a partir de una adquisición que durara el mismo tiempo. La actividad que más se ajustaba a los pacientes se situaba entre 0,15-0,2 mCi (150 -200 μ Ci) que fue la utilizada para los estudios con maniquí.

Tabla 3-3. Cuentas totales y promedio de cuentas por pixel adquiridas por proyección en las imágenes de 10 pacientes incluidos en el estudio.

	Adquisición	
	Cuentas totales adquiridas	Promedio cuentas/pixel
Media	17130	3,88
DE	3945	0,96
Máximo	25968	6,34
Mínimo	8892	2,17

II. Actividad de las esferas.

Para reproducir la situación real debía calcularse la concentración de ^{201}Tl necesaria para llenar las esferas y simular una lesión tumoral. Una vez fijada la actividad de fondo del maniquí dicho cálculo fue sencillo. Se realizaron varias pruebas en las que se fue incrementando la relación entre la actividad de la esfera y el fondo hasta conseguir su visualización en las imágenes tomogammagráficas reconstruidas.

En la **Tabla 3-2**, referida con anterioridad en el *capítulo 3.2.1 (apartado III)*, se detallaron los diámetros internos y volúmenes medios de las esferas utilizadas.

Para la preparación y llenado definitivo del maniquí y de las esferas se partió de una solución patrón o estándar preparada en un matraz aforado de 100 mL, mezclando una actividad prefijada de entre 300 y 400 μCi de cloruro de ^{201}Tl y agua destilada (**Figura 3-5**). Para obtener la concentración radiactiva deseada en el fondo del maniquí ($=0,0173 \mu\text{Ci/mL}$), se calculó el volumen que debía extraerse de la solución estándar mediante una regla de tres simple directa. Del estándar preparado se pipeteaba el volumen correspondiente y se repartía a diferentes profundidades del cilindro de metacrilato parcialmente lleno de agua destilada.

Una vez establecida la relación señal/fondo que permitía la visualización de la esfera en las imágenes reconstruidas, en todos los casos igual o superior a 8:1, se utilizó la misma metodología para el cálculo del volumen que debía introducirse en la esfera. A continuación se llenaba la esfera de agua destilada, se enroscaba a una de las varillas y se insertaba en la posición problema. Por último, se completaba el llenado del maniquí y se colocaba la tapa, que se sujetaba con tornillos de material PVC para asegurar su cierre hermético. En el procedimiento de llenado se intentaba evitar la formación de burbujas de aire mediante el sistema de vasos comunicantes de la tapa. Por otra parte, para facilitar la homogeneización de la actividad de fondo, se colocaba el maniquí sobre un agitador magnético durante dos horas.

En la **Tabla 3-4** se especifica la concentración de actividad preparada para cada esfera cuya relación señal/fondo permitía la visualización en las imágenes tomogammagráficas reconstruidas.

Tabla 3-4. Concentración de actividad preparada para cada esfera cuya relación señal/fondo permitía la visualización en las imágenes tomogammagráficas reconstruidas.

	Volumen esfera (mL)	Actividad esfera (mCi)	Concentración actividad esfera (mCi/mL)	Actividad fondo (mCi)	Concentración actividad fondo (mCi/mL)
Esfera 1	1,97	0,3	0,152	170	0,0147
Esfera 2	3,59	0,4	0,111	160	0,0138
Esfera 3	13,96	2	0,143	200	0,0173
Esfera 4	8,25	2	0,243	150	0,0130
Esfera 5	26,03	4,5	0,173	200	0,0173

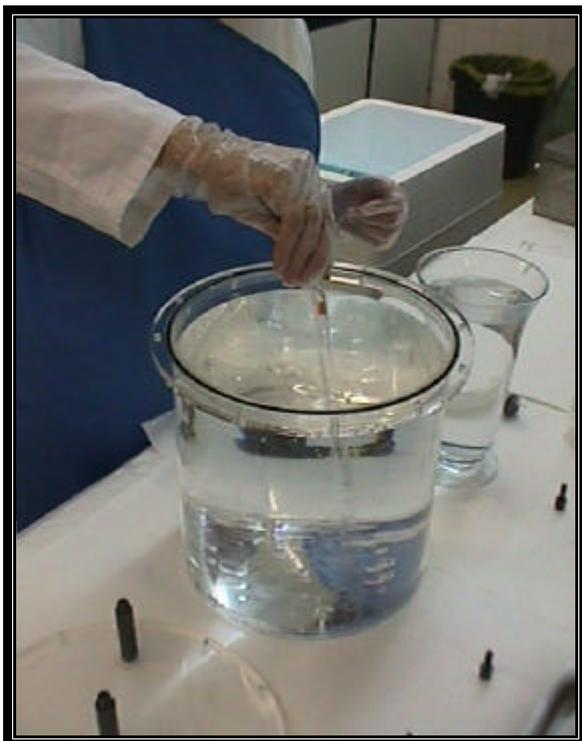


Figura 3-5. Procedimiento llevado a cabo en la preparación del maniquí tomogammagráfico: colocación de las esferas en su interior y reparto del volumen correspondiente a la concentración radiactiva de fondo en diferentes profundidades del maniquí.

III. Influencia del decaimiento del ^{201}Tl en las determinaciones del volumen mediante el método de cuantificación volumétrica.

Uno de los factores que podrían influir en la cuantificación es el decaimiento de la actividad de cloruro de ^{201}Tl , cuyo período de semidesintegración es de 72,9 horas (3,04 días). Las adquisiciones de los estudios utilizando una misma esfera y actividad se llevaron a cabo en un período de 5 horas. Transcurrido este tiempo la actividad inicial de la esfera y del fondo del maniquí disminuye en un 4,61%, y si consideramos entre dos adquisiciones consecutivas decae en sólo un 0,52%. Por tanto, puede asumirse que el decaimiento de la actividad producido en dicho período de tiempo es casi despreciable y no influye de forma considerable en la determinación del volumen.

3.3. TÉCNICA TOMOGAMMAGRÁFICA (SPECT).

3.3.1. DESCRIPCIÓN DEL SISTEMA.

Los estudios tomogammagráficos realizados con el maniquí se llevaron a cabo en una gammacámara CAMSTAR (General Electric –GE-) instalada en SMN del Hospital Universitario Germans Trias i Pujol (Badalona) provista de un detector único de amplio campo de visión equipado con un colimador de agujeros paralelos, baja energía y usos generales. El mismo equipo fue utilizado para las exploraciones realizadas a los pacientes que se estudiaron en dicho centro.

Para la adquisición de los estudios de los pacientes incluidos durante la etapa realizada en el Hospital Universitario de Bellvitge (L'Hospitalet de Llobregat) se empleó una gammacámara SOPHA DSX (Sopha Medical) de un solo cabezal detector y equipada con el mismo tipo de colimador.

3.3.2. PARÁMETROS CARACTERÍSTICOS DEL CONTROL DE CALIDAD DE LA GAMMACÁMARA.

Las pruebas de control de calidad efectuadas en el sistema CAMSTAR GE se llevaron cabo de acuerdo con los procedimientos que se describen en el Manual de Garantía de Calidad disponible a todos los efectos en el SMN del Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. La elaboración de dicho manual data de octubre de 1999 y su implementación dio comienzo a principios del año 2000. Los procedimientos de las diferentes pruebas se establecieron siguiendo el *Protocolo Nacional del Control de Calidad de la Instrumentación en Medicina Nuclear* desarrollado conjuntamente por las

sociedades españolas de Física Médica, Protección Radiológica y Medicina Nuclear y el documento técnico de la Agencia Internacional de la Energía Atómica (IAEA-TECDOC-602/8).

Los resultados obtenidos fueron evaluados siguiendo las especificaciones y tolerancias definidas en el *Anexo II del RD 1841/1997 (BOE núm. 303 de 19/12/1997)*, en el cual se establecen los criterios de calidad en Medicina Nuclear.

En la **Tabla 3-5** vienen referidos los parámetros evaluados y las tolerancias establecidas para el colimador de baja energía y usos generales de la gammacámara CAMSTAR GE. Las tolerancias se establecieron a partir de medidas iniciales, realizadas con los dispositivos de medida diseñados al respecto, aplicando criterios derivados tanto del RD 1841/1997 como del protocolo nacional y consensuadas posteriormente entre el SRPR y el SMN del Hospital Germans Trias i Pujol, con el fin de verificar la constancia de los parámetros señalados. Los valores obtenidos, dentro de los límites de tolerancia establecidos, permitieron asegurar el correcto funcionamiento de la gammacámara.

De forma análoga, la gammacámara SOPHA DSX había sido sometida, en el período comprendido entre el año 1997 y 1998, a la verificación de los parámetros de control de calidad establecidos por el RD 1841/1997 (BOE núm. 303 de 19/12/1997) y que aseguraban su buen funcionamiento. No obstante, se ha considerado más conveniente la especificación de los parámetros de garantía de calidad concernientes al equipo gammagráfico utilizado para la adquisición de los estudios con el maniquí, y por ende, en la validación.

Tabla 3-5. Parámetros de garantía de calidad evaluados en la gammacámara CAMSTAR GE durante el año 2001, período en el que se realizaron los estudios con el maniquí tomogammagráfico. Se presentan los valores promedio obtenidos durante ese año.

Parámetro	PROTOCOLO o RD 1841/1997	GENERAL ELECTRIC	Tolerancia SRPR-SMN ¹	Año 2001
Uniformidad intrínseca Integral FFOV ² :	-	< 7%	< 7%	4%
Uniformidad intrínseca Diferencial FFOV:	-	< 4%	< 4%	3%
Uniformidad intrínseca Integral CFOV:	-	< 7,5%	< 5%	4%
Uniformidad intrínseca Diferencial CFOV:	-	< 4%	< 4%	3%
Sensibilidad	= 100 cps/MBq	= 100 cps/MBq	= 100 cps/MBq	142,2 cps/MBq
Resolución espacial eje X:	< 5% & fabricante	9 mm (matriz 256)	< 11 mm	10,5 mm
Resolución espacial eje Y:	< 5% & fabricante	9 mm (matriz 256)	< 11 mm	10,6 mm
Resolución intrínseca en energía:	< 10% & fabricante	< 11,7%	< 12,9%	11,2%
Dimensión de pixel eje X (matriz 256x256):	-	-	< 1,7 mm	1,6 mm
Dimensión de pixel eje Y (matriz 256x256):	-	-	< 1,7 mm	1,6 mm
Diferencia dimensión de pixel eje X:	-	-	< 5%	1,8%
Diferencia dimensión de pixel eje Y:	-	-	< 5%	1,8%
Distorsión X-Y:	< 5% entre ejes	-	< 5%	0,8%
Desviación del centro de rotación:	< 0,5 del tamaño del pixel de matriz 64; zoom 4	< 0,5 mm	< 3 mm	0,2 mm
Uniformidad Tomográfica:	No presencia de artefactos en forma de anillos	-	No anillos	No anillos
Resolución temporal:	< 10% & fabricante	-	< 4,8 μs	4,5 μs
Tasa con 20% de pérdida:	< 10% & fabricante	65 kcps	> 45 kcps	50 kcps

¹ Tolerancias establecidas por el SRPR y SMN del Hospital Germans Trias i Pujol que difieren en algunos casos a las del fabricante dado que las pruebas no son realizadas acordes a la instrumentación NEMA (Hines H, 2000).

² Se realizaron uniformidades intrínsecas, a diferencia de lo establecido en el RD 1841/1997, debido a que la casa comercial proporcionaba el utillaje, software y tolerancias que facilitaban su obtención y correcto seguimiento.

3.3.3. COLOCACIÓN DEL MANIQUÍ TOMOGAMMAGRÁFICO.

El maniquí fue colocado en la camilla de la gammacámara simulando la posición de la cabeza del paciente (**Figura 3-6**). No fue necesario extremar la fijación ya que al tratarse de un objeto cilíndrico quedaba bien acoplado a la camilla ligeramente cóncava. No obstante, y antes de iniciar la adquisición, se centró el maniquí en los diferentes planos y ejes. Con ayuda de la imagen de persistencia de la gammacámara se corrigieron, realizando mínimos desplazamientos de la camilla y del maniquí, las pequeñas desviaciones que pudieron detectarse en su colocación.

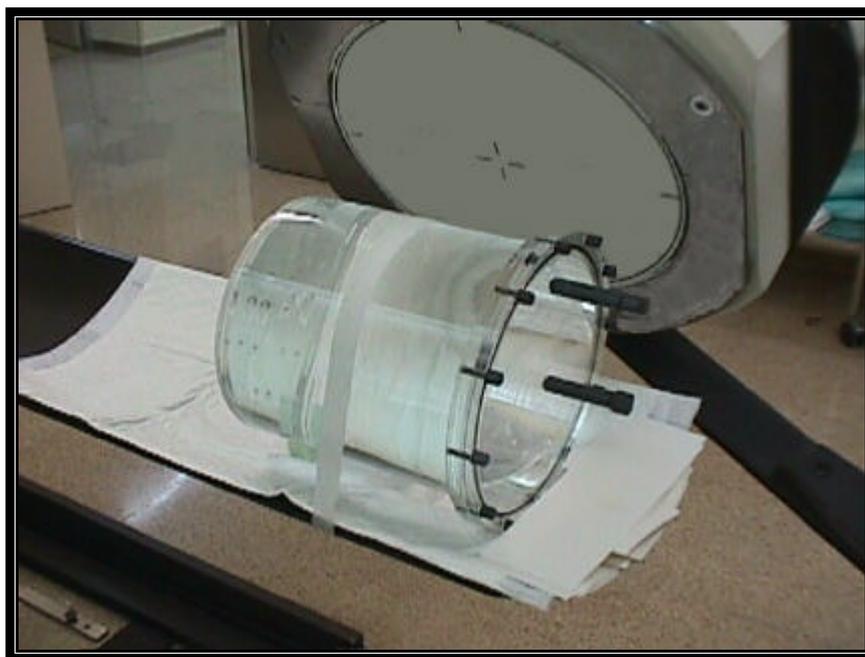


Figura 3-6. Colocación del maniquí para la realización de la adquisición tomogammagráfica.

3.3.4. ADMINISTRACIÓN DEL RADIOFÁRMACO Y COLOCACIÓN DEL PACIENTE

El cloruro de ^{201}Tl en su forma radioquímica no requiere reconstitución y puede ser inyectado al paciente directamente, a partir del vial facilitado por el proveedor. No obstante, deben respetarse las precauciones habituales de seguridad respecto a esterilidad y radioprotección, y antes de su utilización verificarse el embalaje, el pH y la actividad. Tras su extracción del vial comercial se inyecta una actividad estándar de 4 mCi (148 MBq) por vía endovenosa.

Una vez se ha administrado el radiofármaco la adquisición de las imágenes se realiza a los 15 minutos y a las 2 horas p.i.

En cada adquisición el paciente es colocado en decúbito supino sobre la camilla de la gammacámara. La cabeza se acomoda en un reposacabezas acoplado a la camilla que nos permite separar los hombros y minimizar la distancia entre paciente y detector. Además ayuda a inmovilizar la cabeza del paciente, fundamental para evitar artefactos de movimiento. Cuando el estado neurológico del paciente dificulta su colaboración se pueden utilizar cintas de velcro para conseguir una mayor sujeción. La correcta colocación de la cabeza facilita, en primer lugar, la posterior reconstrucción de las imágenes, siendo nula o mínima la necesidad de reorientación y, en segundo lugar, asegura la reproducibilidad o similitud de los cortes transaxiales obtenidos en el estudio precoz y tardío.

3.3.5. ADQUISICIÓN Y RECONSTRUCCIÓN DE LAS IMÁGENES TOMOGAMMAGRÁFICAS.

3.3.5.1. PARÁMETROS DE ADQUISICIÓN.

Es conocido que la *matriz* y el *número de proyecciones* son parámetros de adquisición que influyen de forma decisiva en la calidad de la imagen SPECT (Puchal R. 1997).

Para la adquisición de los estudios tomogammagráficos con ^{201}Tl , para los que se empleó un colimador de baja energía y usos generales, se utilizó una matriz de adquisición de 64 x 64. Matrices mayores, como la de 128 x 128, provocarían una disminución de la relación señal/ruido que empobrecería la calidad del estudio, si se mantuviera el mismo tiempo por proyección.

Se registraron 64 proyecciones siguiendo una órbita circular de 360°. Un número de proyecciones menor daría lugar a un artefacto de barras radiales alrededor del órgano, consecuencia de un muestreo angular deficiente. Esta distorsión del fondo de la imagen en forma de radios, aunque solo visibles fuera del órgano estudiado, también podría alterar las intensidades dentro del mismo.

Establecidos los parámetros de matriz de adquisición y número de proyecciones, se fijó el tiempo de adquisición en 20 segundos por proyección. Este tiempo aseguraba una buena estadística de cuentas adquiridas por proyección sin alargar excesivamente la duración de la exploración.

Por último, la ventana de energía elegida fue del 20% simétrica, centrada en el fotopico del ^{201}Tl .

Estos mismos parámetros de adquisición fueron empleados tanto en los estudios con el maniquí como en las exploraciones realizadas a los pacientes incluidos en el estudio.

3.3.5.2. PARÁMETROS Y FILTROS DE RECONSTRUCCIÓN.

En la primera etapa del estudio, llevada a cabo en el Hospital Universitario de Bellvitge, las exploraciones realizadas a los pacientes en la gammacámara SOPHA DSX se procesaron en un ordenador SOPHA NXT, donde se había implementado e integrado el programa de cuantificación volumétrica.

Durante el período de realización del estudio en el Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, los estudios adquiridos en la gammacámara CAMSTAR GE fueron primero transferidos a la estación de trabajo STAR3200 y almacenados en disquetes. Posteriormente, los archivos de las exploraciones se exportaron, utilizando el formato "Interfile V3", al ordenador SOPHA NXT, ubicado en el servicio de Medicina Nuclear del Hospital Universitario de Bellvitge, donde se realizó la reconstrucción de las imágenes para su análisis con el programa de cuantificación.

La reconstrucción de las imágenes tomogammagráficas fue llevada a cabo mediante retroproyección filtrada de las 64 proyecciones adquiridas, con un factor de normalización de 1. El espesor de cada corte transaxial reconstruido era el equivalente al tamaño de un pixel.

Los filtros aplicados durante el procesado de las imágenes tomogammagráficas fueron el filtro Hann con frecuencia de corte de 0.5 ciclos/pixel y el filtro Butterworth con frecuencia crítica de 0,40 ciclos/pixel y orden 10. Ambos son filtros de suavizado, es decir, permiten reducir o anular las amplitudes de frecuencias altas correspondientes al ruido. El primero de ellos se utilizó para la cuantificación volumétrica, pues proporcionaba una buena delimitación de los bordes de la esfera en el maniquí cerebral y de la lesión tumoral en pacientes. En cambio, para la presentación de las imágenes se eligió el filtro Butterworth; el criterio que motivó el cambio de filtro fue únicamente cualitativo, por ofrecer éste último imágenes de mejor calidad visual. Sus parámetros y características se reflejan en la **Tabla 3-6**.

Tabla 3-6 . Parámetros y características de los filtros utilizados en la reconstrucción (Shopa medical systems)

	HANN	BUTTERWORTH
Expresión analítica	$\Phi(v_c) = \beta + (1 - \beta) \cos(\pi v/v_c)$ donde $\beta = 0,5$	$\Phi(v_c) = [1 / 1 + (v/v_c)^{2n}]^{1/2}$ (*)
Frecuencia de corte	0,5 ciclos/pixel	-
Frecuencia crítica	-	0,40 ciclos/pixel
Orden	-	10

v_c : frecuencia de corte (Filtro Hann), frecuencia crítica (Filtro Butterworth); v : frecuencia; n : orden. (*) General Electric utiliza para dicho filtro la expresión (Puchal R, 1997): $\Phi(v_c) = [1 / 1 + (v/v_c)^n]^{1/2}$, donde la única diferencia está en el orden, que en este caso es la mitad del de la expresión general.

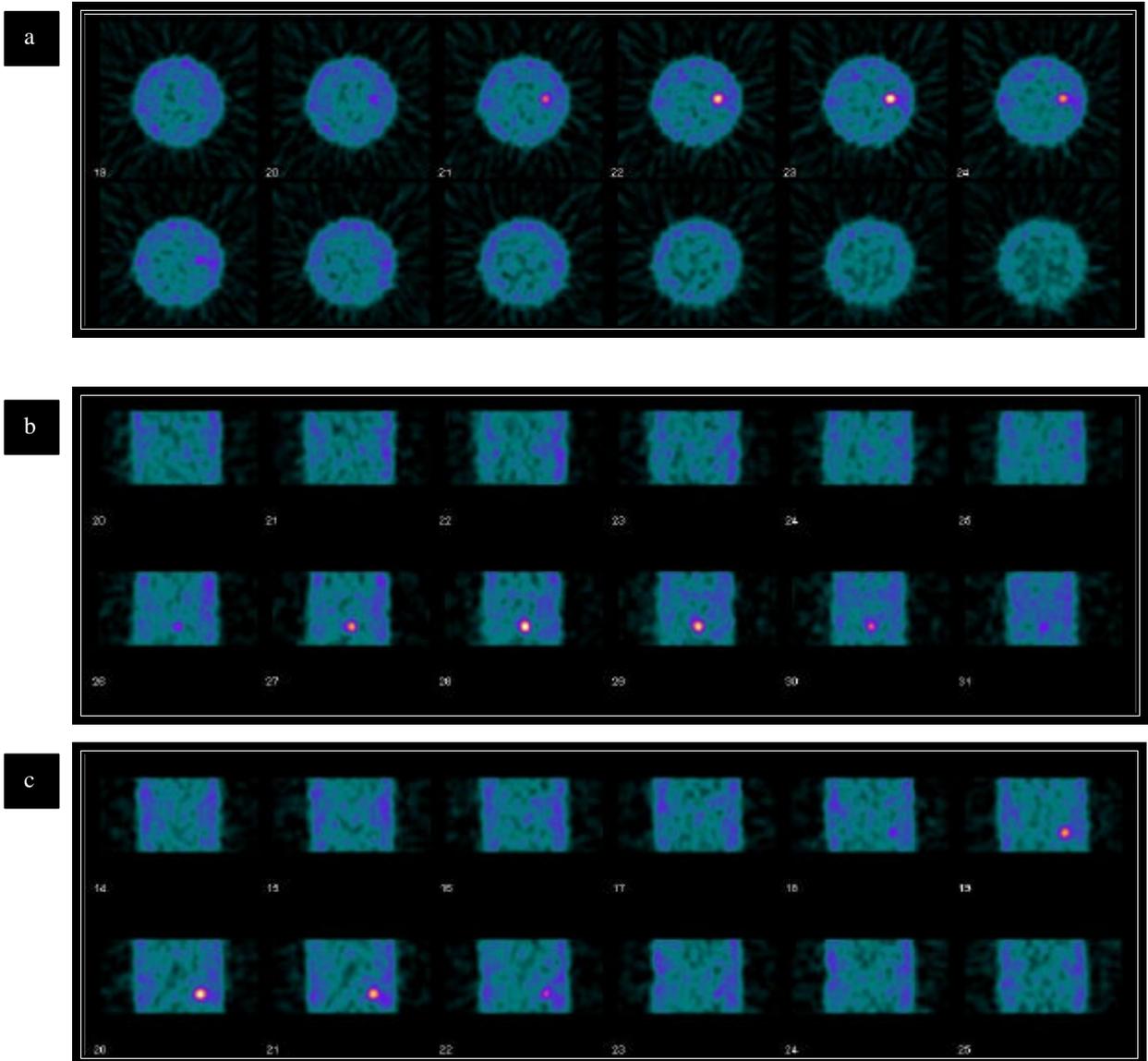
Los límites de reconstrucción, en el caso del maniquí, se establecían centrando la esfera problema y evitando las bases superior e inferior del maniquí. No fue necesaria la reorientación. En los pacientes dichos límites comprendían, a nivel superior, la convexidad cerebral y, a nivel inferior, la base de cráneo. Posteriormente se procedía a la reorientación del estudio según el plano frontooccipital, que toma como eje de referencia el borde inferior del lóbulo frontal y el borde inferior del lóbulo occipital y, subsiguientemente, en los otros dos planos, axial y coronal, a fin de unificar la forma de presentación de las imágenes y corregir posibles defectos posicionales del paciente en el momento de la adquisición. Cuando existía una importante actividad en la base de cráneo y el macizo facial se practicaba una máscara elíptica, centrando la elipse en el volumen cerebral. Dicha máscara permitía abstraer actividad no deseada que podía dificultar la interpretación y posterior cuantificación de las imágenes obtenidas.

Es necesario puntualizar que en la reconstrucción de las imágenes no se aplicó corrección de atenuación. Existen diferentes tipos de algoritmos para la corrección del fenómeno de atenuación. El de uso más común es el método de corrección de Chang (Chang LT, 1978), cuyo algoritmo matemático presupone que el coeficiente de absorción del medio es conocido y constante. Para el caso concreto que nos ocupa no está exento de imprecisiones, dado que se desconoce la distribución exacta del radiofármaco en el parénquima cerebral y los diferentes coeficientes de absorción de las estructuras anatómicas implicadas. La corrección debería realizarse de forma individual, para cada paciente, mediante estudios de transmisión que permitieran calcular los diferentes

coeficientes de atenuación y generar un mapa de corrección para cada paciente *(Bailey DL, 1998)*, o bien efectuarse según mediciones experimentales a partir de métodos de reconstrucción iterativa *(Hudson HM, 1994; Rosenthal MS, 1995; Byrne CL, 1998)*. Lamentablemente las gammacámaras con la que se realizaron las exploraciones no disponían de fuentes de transmisión para calcular la atenuación de forma directa. Tampoco el ordenador SOPHA NXT contaba con el software necesario para la aplicación de sistemas de reconstrucción iterativa.

La **Figura 3-7** presenta los cortes axiales, coronales y sagitales tras la reconstrucción de uno de los estudios tomogammagráficos realizados con el maniquí.

Figura 3-7 . Imágenes reconstruidas del maniquí tomogammagráfico. Podemos observar en los cortes axiales (a), sagitales (b) y coronales (c) la esfera 2 insertada mediante la varilla corta en la posición lateral a 90°. El filtro de procesado para la presentación de las imágenes fue Butterworth 0,4 ciclos/píxel, orden 10.



A modo de resumen, la **Tabla 3-7** indica algunas de las especificaciones técnicas más relevantes de las gammacámaras utilizadas y los parámetros de adquisición y reconstrucción empleados.

Tabla 37. Especificaciones técnicas de las gammacámaras utilizadas. Parámetros de adquisición y reconstrucción.

	SOPHA DSX	CAMSTAR GE
Colimador	Baja energía, usos generales.	
Sensibilidad (cps/MBq)	162,8 cps/MBq	142,2 cps/MBq
Matriz	64 x 64	
Tamaño de pixel (matriz 64 x 64)	Eje X = 4,52 mm Eje Y = 4,52 mm	Eje X = 6,4 mm Eje Y = 6,4 mm
Resolución espacial tomográfica ¹	-	20,4 mm- LEGP
Parámetros de adquisición		
Orbita		360°
Nº proyecciones		64
Tiempo adquisición/proyección		20s
Zoom		1.0
Parámetros de reconstrucción		
Prefiltro		No
Filtro de reconstrucción	Hann ² y Butterworth ³	
Zoom		No
Corrección por atenuación		No
Corrección por scatter		No

¹ La resolución espacial tomográfica fue calculada mediante la determinación de la FWHM (“full width at half maximum”) o AIMA: anchura integral a mitad de altura. Para ello se utilizó una fuente lineal de 1mCi -37 MBq- de ^{99m}Tc que se introdujo en el maniquí tomográfico a una distancia del colimador de 20 cm. El valor calculado corresponde al promedio de la FWHM en los tres planos de reconstrucción. LEGP (“low energy general purpose” collimator): colimador de baja energía y usos generales.

² Filtro utilizado para la cuantificación.

³ Filtro utilizado en la presentación de las imágenes, tanto del maniquí como de los pacientes.

3.4. ANÁLISIS SEMICUANTITATIVO: ÍNDICES DE CAPTACIÓN VOLUMÉTRICOS.

3.4.1. DESCRIPCIÓN DEL MÉTODO DE CUANTIFICACIÓN.

El programa de cuantificación permite, una vez realizada la reconstrucción del estudio SPECT, seleccionar los cortes tomogammagráficos axiales donde se objetiva el volumen problema, sea la esfera o en su caso la lesión tumoral. En primer lugar se fija una región de interés (ROI) de fondo que se dibuja en una imagen que representa la suma de todos los cortes seleccionados. Seguidamente el operador dibuja de forma manual una ROI que engloba el área de la esfera o lesión en cada uno de los cortes axiales (**Figura 3-8**). La ROI de fondo se normaliza al tamaño de la esfera o lesión en cada corte; a este fondo se le denomina **fondo normalizado (FN)**. Finalmente el programa calcula el volumen problema o **volumen cuantificado**, la actividad máxima y los **índices de captación**, denominados **volumétricos (ICV)**.

El **volumen cuantificado (V_C)**, determinado por el programa, se estima a partir del número total de pixels que representan la esfera o lesión y viene expresado en voxels. Este número se obtiene corte a corte, a partir de los cortes axiales seleccionados. En cada uno de ellos se obtiene el número de pixels, contenidos en la ROI generada manualmente, cuya actividad se halla por encima de un cierto porcentaje del valor máximo común a todos los cortes (actividad máxima de la esfera o lesión). Este valor, denominado umbral de corte, se fijó en un 50% de acuerdo con los resultados obtenidos en experimentos anteriores ^(Vallejos V, 1999).

En los pacientes los ICV se calcularon primero en el estudio adquirido en la fase precoz, a los 15 minutos postadministración del radionúclido, y posteriormente en el estudio adquirido en la fase tardía, a las 2 horas de la administración. De este modo se pudo determinar el **índice de retención (IR)** en la lesión.

Los **índices de captación volumétricos (ICV)** se definen a continuación:

- **ÍNDICE 1 (I1)**: expresa la suma total de cuentas de la lesión (SC) en todos los cortes seleccionados, respecto al fondo o tejido cerebral no patológico normalizado al tamaño de la lesión (FN). Su expresión es:

$$\mathbf{I1 = SC\ lesión / FN}$$

- **ÍNDICE 2 (I2)**: se define como el contraste de la lesión tumoral y representa la suma de cuentas de la lesión menos la suma de cuentas del fondo normalizado, dividido entre la suma de cuentas de la lesión más la suma de cuentas del fondo normalizado. Se expresa :

$$\mathbf{I2 = SC\ lesión - SC\ FN / SC\ lesión + SC\ FN}$$

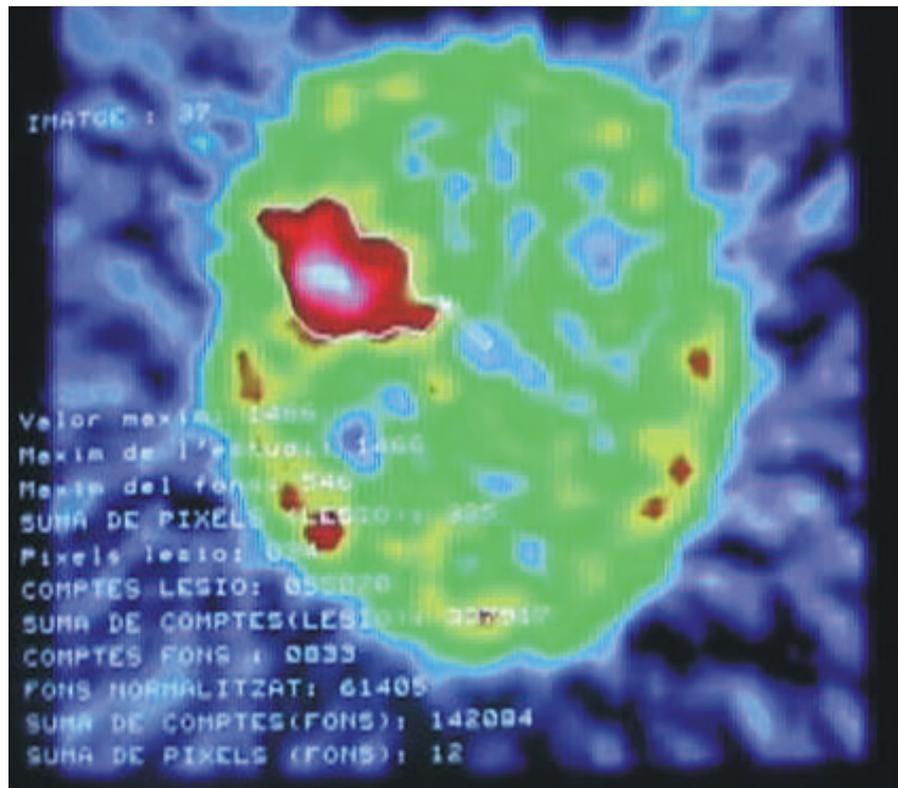
- **ÍNDICE 3 (I3)**: corresponde al promedio del ÍNDICE 1 en relación al número total de cortes seleccionados. La fórmula que lo define es:

$$\mathbf{I3 = I1 / n^{\circ}\ total\ cortes.}$$

- **ÍNDICE DE RETENCIÓN (IR)**: se determina a partir del INDICE 1 en fase precoz (I1P) y tardía (I1T) y se expresa según la relación:

$$\mathbf{IR = I1T - I1P / I1P}$$

Figura 3-8. El programa de cuantificación presenta consecutivamente todos los cortes axiales del estudio tomografiado una vez reconstruido. La imagen muestra un corte axial de una exploración realizada a un paciente: podemos observar con detalle la ROI que delimita el área lesional. La misma operación se repite en todos los cortes seleccionados que incluyen el volumen lesional.

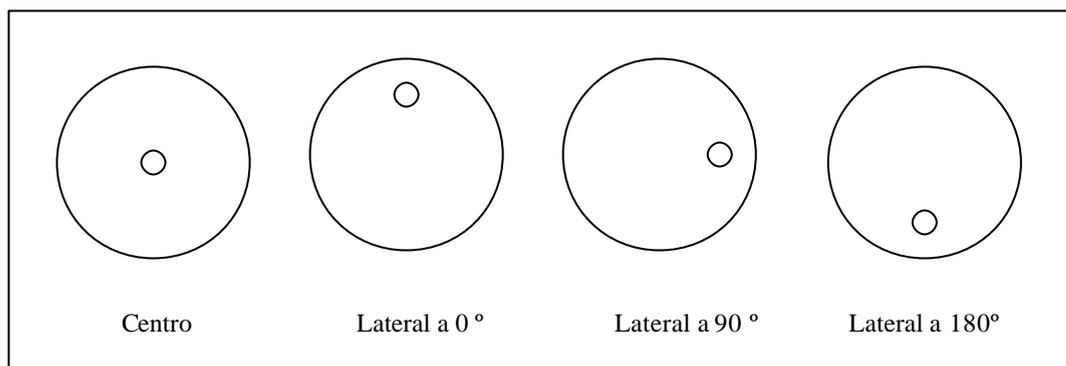


3.4.2. VALIDACIÓN DEL MÉTODO DE CUANTIFICACIÓN VOLUMÉTRICA.

El método de cuantificación había sido validado con anterioridad en maniqués hepáticos (Vallejos V. 1999) utilizando volúmenes entre 400 y 2500 cm³ y como radionúclido el ^{99m}TcO₄⁻. De forma análoga, se procedió a la validación en volúmenes pequeños, empleando como radionúclido el ²⁰¹Tl, con el fin de implementar dicho método en el estudio de lesiones cerebrales.

Con este objetivo se realizaron adquisiciones tomogammagráficas del maniquí con cada una de las esferas diseñadas y se simularon situaciones experimentales que variaban en función del tamaño y localización de la esfera. En concreto, las esferas se colocaron en dos posiciones diferentes tal y como se muestra en el esquema de la **Figura 3-9**: a) central y b) lateral o periférica (en la proximidad de la pared del maniquí) a 0°, 90°, y 180° respecto al eje longitudinal del maniquí.

Figura 3-9. Esquema que indica las diferentes posiciones analizadas respecto al eje longitudinal del maniquí.



La secuencia metodológica seguida fue la siguiente: para cada una de las esferas 1, 2 y 3 (volúmenes: 1,97 cm³, 3,59 cm³ y 13,96 cm³, respectivamente) se realizaron 10 estudios en cada una de las cuatro posiciones arriba indicadas (**Figura 3-9**), utilizando las tres longitudes de varilla (corta, mediana y larga). Para tener un mayor número de puntos experimentales se completaron sendos estudios con las esferas 4 y 5 (volúmenes: 8,25 cm³ y 26,03 cm³) aunque solamente en la posición central y lateral a 0°, con dos longitudes de varilla (corta y mediana). Cabe señalar que cada adquisición se realizó con una única esfera. En total se realizaron 440 adquisiciones tomografiadas (ver **Tabla 3-8**).

Tabla 38. Situaciones experimentales simuladas para la validación del método de cuantificación volumétrica.

Volumen esfera	Posición				
1,97 cm ³	Centro VC	Lateral 0° VC	Lateral 90° VC	Lateral 180° VC	
3,59 cm ³	Centro VM	Lateral 0° VM	Lateral 90° VM	Lateral 180° VM	
13,96 cm ³	Centro VL	Lateral 0° VL	Lateral 90° VL	Lateral 180° VL	
8,25 cm ³	Centro VC	Lateral 0° VC			
26,03 cm ³	Centro VM	Lateral 0° VM			

VC: varilla corta; VM: varilla mediana; VL: varilla larga.

El proceso de validación consistió en:

- a) analizar si existía dependencia de la posición en la cuantificación.
- b) determinar la ecuación de regresión que relacionaba el volumen cuantificado y el volumen real.
- c) evaluar la precisión del método de cuantificación mediante el cálculo de propagación de errores.

3.4.2.1. DEPENDENCIA DE LA POSICIÓN EN LA CUANTIFICACIÓN DEL VOLUMEN.

Se tomaron en consideración los siguientes planteamientos:

- I. Determinar si existía o no dependencia de la posición de las esferas en la cuantificación del volumen.

Una primera hipótesis planteaba que en un modelo experimental teórico el V_C no debería diferir significativamente con la posición. Para ello:

- Ia. Se analizó la dependencia **a lo largo del eje de giro de la gammacámara**, con la utilización de tres longitudes de varilla.

Mediante un *análisis de la varianza (ANOVA)* se comparó el valor medio del V_C experimental en las posiciones central y en cada una de las posiciones laterales (0° , 90° y 180°), decidiendo si en algún caso, debido a la longitud de la varilla y a la presencia de errores sistemáticos, dicho valor medio difería significativamente de todos los demás. Por tanto, se trató de contrastar la hipótesis nula de igualdad de varianzas frente a la alternativa de no igualdad.

- Ib. Valorar las posibles diferencias dependientes de la posición de la esfera **respecto al eje de giro de la gammacámara.**

Para este propósito se realizó una prueba de comparación de medias entre muestras independientes (*t de Student-Fisher*) comparando los valores medios del V_C en la posición central respecto a cada una de las posiciones laterales (0° , 90° y 180°).

Para el análisis estadístico de los datos se empleó el paquete estadístico SPSS 11.5.

- II. De no existir una total dependencia de la posición en la cuantificación del volumen se podría obtener un único ajuste o ecuación de regresión como resultado de promediar los valores experimentales del V_C en las diferentes posiciones establecidas. En caso contrario, debería obtenerse una ecuación de regresión individualizada para cada posición.

3.4.2.2. ANÁLISIS DE REGRESIÓN.

De poder comprobarse la independencia de la posición en la cuantificación del volumen, la segunda hipótesis planteada establecía que el V_C y el volumen real (V_R) debían estar relacionados a través de un modelo de regresión lineal cuya ecuación venía dada por la expresión siguiente:

$$V_R = m \cdot V_C + c \quad \text{Ec.(1)}$$

donde **m** es la pendiente y **c** la ordenada en el origen.

Para la obtención de los parámetros **m** (pendiente) y **c** (ordenada) se debía:

- Definir la **función c^2 (Chi-cuadrado)** tal que:

$$c^2 = \sum_{i=1}^N [V_{R_i} - (m \cdot V_{C_i} + c)]^2 \quad \text{Ec.(2)}$$

como **medida de la desviación total** de los valores observados, V_{R_i} , respecto de los predichos (V_{C_i}) por el modelo lineal $m \cdot V_{C_i} + c$, considerando N el número de valores experimentales.

- Obtener los mejores valores de la pendiente **m** y de la ordenada en el origen **c**, de forma que minimizaran la desviación total, χ^2 , Ec.(2). Estos parámetros pueden obtenerse usando modelos matemáticos que han sido desarrollados en el **Anexo II** (Granados E, 1997; Miranda J, 2000).
- Analizar la **bondad del ajuste**, es decir, la obtención del *coeficiente de determinación* (R^2) o el *coeficiente de correlación* (r) y comprobar el grado de significación de la regresión.

Por otra parte, se estimaron las incertidumbres asociadas a la regresión, o sea, a la determinación de los parámetros **m** y **c** de la Ec.(1) según la metodología que se describe a continuación en el *apartado 3.4.2.3. Propagación de errores y evaluación de la precisión del método de cuantificación*.

Las técnicas de cálculo empleadas para la estimación de incertidumbres se llevaron a cabo con ayuda de una hoja de cálculo diseñada mediante el programa Excel v. 97.

El ajuste lineal se realizó con el software disponible en el programa de computación de Jandel Scientific TblCurve versión 3.01 (1989).

3.4.2.3. PROPAGACIÓN DE ERRORES Y EVALUACIÓN DE LA PRECISIÓN DEL MÉTODO DE CUANTIFICACIÓN.

Todo método de cuantificación viene afectado por ciertas imprecisiones inevitables. El principal objetivo del denominado cálculo de propagación de errores consiste en definir todas las incertidumbres asociadas al método de cuantificación.

Tal y como se refirió en el apartado anterior se evaluó la incertidumbre de la regresión lineal mediante la determinación de la incertidumbre de los parámetros **m** y **c**, a partir de la evaluación de la incertidumbre estándar combinada de cada uno de ellos, $u_c(\mathbf{m})$ y $u_c(\mathbf{c})$ [ver *Anexo II*].

Una vez obtenidas las incertidumbres de los parámetros que definen el ajuste lineal **m** y **c**, se planteó obtener la precisión del método de cuantificación, es decir estimar el *error medio* que se puede cometer a la hora de determinar el volumen real a partir de la cuantificación obtenida.

Este error se determina de la siguiente forma:

$$e(\%) = \text{Promedio}\left(\frac{\hat{y}_i - y_i}{y_i} \cdot 100\%\right)$$

Donde:

\hat{y}_i es el valor determinado en la regresión lineal,
 y_i es el valor medido de la esfera *i*.

Por último, las componentes individuales de las incertidumbres, $u(x_i)$, consideradas en el cálculo diferencial, fueron las siguientes: (a) incertidumbre debida a la determinación de los volúmenes reales de las esferas y (b) incertidumbre debida a la definición manual de la ROI en el programa de cuantificación (ver *Anexo II*).

3.5. ANÁLISIS VISUAL DE LA CAPTACIÓN EN LAS IMÁGENES TOMOGAMMAGRÁFICAS.

El método de cuantificación se aplicó en clínica para el estudio diagnóstico inicial del grado histológico y en el diagnóstico de recidiva tumoral.

De forma adicional se realizó el análisis visual de las imágenes de SPECT ^{201}Tl que se describe a continuación:

a) En los pacientes estudiados precirugía se valoró el grado de captación de ^{201}Tl en la totalidad del tumor, respecto al parénquima cerebral sano y a la actividad fisiológica de calota y macizo facial, estableciendo la siguiente escala: nula (si la captación era indistinguible del parénquima cerebral sano), ligera (si la captación se mostraba incrementada respecto al parénquima sano pero disminuida respecto a la actividad fisiológica de calota y macizo facial), moderadamente intensa (si la captación era similar a la actividad fisiológica) y notablemente intensa (cuando la captación se mostraba incrementada respecto a la actividad fisiológica).

b) Para la valoración del grado o extensión de la resección tumoral se decidió analizar visualmente la captación residual a nivel del lecho quirúrgico y/o tumoral. Para unificar criterios se comparó la captación de ^{201}Tl respecto a la actividad fisiológica de calota y macizo facial. La presencia de un acúmulo de intensidad mayor o similar a la actividad fisiológica fue valorada como significativa y, por ende, el estudio fue interpretado como positivo, indicando persistencia de tumor residual. Toda actividad indistinguible del fondo cerebral o parénquima sano no fue valorada, considerándose el estudio como negativo para la presencia de restos tumorales. No se realizó análisis semicuantitativo de la captación residual de ^{201}Tl en el lecho quirúrgico mediante cuantificación volumétrica debido, primero, a la dificultad que representaba la delimitación de la ROI en determinados casos, por la presencia de captaciones difusas, y segundo, por considerar que el análisis visual ofrecía una buena aproximación del grado de resección tumoral.

c) En los pacientes estudiados bajo sospecha de recidiva la evidencia de captación patológica de ^{201}Tl (de ligera a notablemente intensa) en el lecho tumoral y/o quirúrgico se consideró sugestiva de recidiva, y por tanto, el estudio era clasificado como positivo. Por consiguiente, la ausencia de captación descartaba la recidiva desde el punto de vista gammagráfico, y el estudio era clasificado como negativo.

d) En lo que respecta a la valoración de la respuesta terapéutica del tumor a la quimio y/o radioterapia se decidió realizar un análisis visual, teniendo en cuenta la extensión y grado de captación de ^{201}Tl en el lecho tumoral (en todos los cortes en los que se objetivaba lesión), ya que se optó por la adaptación de los criterios de Macdonald (*Macdonald DR, 1990*) a la imagen tomogammagráfica. Para ello se comparó visualmente la captación del estudio basal, antes del inicio del tratamiento, con los estudios posteriores, realizados durante el curso evolutivo. De este modo la desaparición de la captación en el lecho tumoral se clasificó de respuesta completa (RC). Toda disminución mayor o igual al 50% de la captación respecto al estudio previo se consideró respuesta parcial (RP). Cualquier incremento de la captación se interpretó como progresión (P). Y, por último, si se observaba una disminución menor del 50% o no se habían experimentado cambios significativos respecto al último examen realizado se consideró tumor estable (EE).

3.6. POBLACIÓN DE ESTUDIO.

Se ha realizado un estudio observacional, descriptivo-transversal, en el que los sujetos de estudio han sido pacientes consecutivos diagnosticados de tumor cerebral de estirpe glial (gliomas).

Los pacientes fueron incluidos desde agosto de 1997 hasta diciembre del año 2001 en dos centros sanitarios de tercer nivel, en concreto, el Hospital Universitario de Bellvitge de l'Hospitalet de Llobregat y el Hospital Universitario Germans Trias y Pujol de Badalona, ambos con áreas sanitarias de influencia de, aproximadamente, 1.250.000 y 700.000 habitantes, respectivamente.

Como criterio para su inclusión se aceptó el diagnóstico de sospecha de lesión primaria cerebral glial, ya sea por los datos clínicos o bien por técnicas de neuroimagen morfológica. También fueron incluidos pacientes que habían sido intervenidos de un glioma cerebral y posteriormente tratados con radio y/o quimioterapia, en los que se debía descartar la posibilidad de recidiva tumoral y, por último, pacientes con glioma cerebral estudiados durante el curso evolutivo de la enfermedad en los que se pretendió valorar la respuesta terapéutica. La única circunstancia considerada motivo de exclusión fue la presencia de multifocalidad o el mal estado general del paciente, además de las consideradas para toda exploración radioisotópica, que son el embarazo y la lactancia.

En todo momento los pacientes fueron informados sobre el desarrollo del estudio. Se explicaron detalladamente los aspectos relacionados con el SPECT ^{201}Tl y se contestaron las preguntas formuladas por el paciente, o los respectivos miembros de la familia. Tras expresar su aceptación a participar en el estudio, se obtuvo el consentimiento informado por escrito.

Los pacientes fueron evaluados en las siguientes circunstancias:

1. Previamente a la realización de la cirugía, para la valoración del grado de malignidad histológica (**GRUPO I: VALORACIÓN DEL GRADO HISTOLÓGICO PRECIRUGÍA**).
2. En la primera semana postcirugía para comprobar el grado de resección tumoral (período postquirúrgico inmediato **-GRUPO II: VALORACIÓN DE LA RESECCIÓN TUMORAL POSTCIRUGÍA-**).
3. En pacientes que habían sido sometidos a tratamiento según el protocolo establecido en cada centro y en los que existía sospecha de recidiva o debía establecerse el diagnóstico diferencial con necrosis o gliosis postterapéutica (**GRUPO III: VALORACIÓN DE RECIDIVA TUMORAL POSTTRATAMIENTO**).
4. Durante el seguimiento clínico para la valoración del grado de respuesta terapéutica (**GRUPO IV: VALORACIÓN DE LA RESPUESTA TERAPÉUTICA DURANTE EL SEGUIMIENTO**).

3.6.1. GRUPO I: VALORACIÓN DEL GRADO HISTOLÓGICO PRECIRUGÍA.

Se incluyeron en este grupo un total de 75 pacientes que habían sido ingresados para estudio diagnóstico y posterior tratamiento neuroquirúrgico de una lesión cerebral sospechosa de tumor primario de estirpe glial. La edad media de los pacientes fue de 54,03 años (DE 14,24; rango: 21-76 años) y la distribución por sexo la siguiente: 38 varones (50,7%) y 37 mujeres (49,3%).

La forma de presentación clínica más común fue la cefalea (28%). Con menor frecuencia se observó crisis comicial (22,7%), hemiparesia braquial y/o crural (20%), alteración del lenguaje (13,3%), cambio conductual o de carácter (9,3%), deterioro cognitivo (4%) e inestabilidad de la marcha (2,7%), tal y como viene referido en la **Tabla 3.6-1.**

Tabla 3.6-1. Forma de presentación clínica más común observada en los pacientes estudiados con anterioridad a la cirugía.

Clínica ^a	Frecuencia	Porcentaje
Cefalea	21	28
Crisis comicial	17	22.7
Hemiparesia	15	20
Trastorno lenguaje	10	13.3
Alteración conducta	7	9.3
Deterioro funciones superiores	3	4
Inestabilidad de la marcha	2	2.7
Total	75	100

^a Síntoma que motivó el ingreso para estudio diagnóstico.

Por motivos de índole asistencial no todos los pacientes disponían de TC y/o RM previas a la intervención quirúrgica. Así, en 68 de los pacientes se había practicado una TC de urgencia en el momento de su ingreso en el hospital. La exploración se realizó sin la administración de contraste endovenoso, salvo en aquellos casos en los que se creyó necesaria la valoración del estudio con contraste. En todos los casos estudiados las características radiológicas de la lesión orientaban a un tumor primario de estirpe glial. Para confirmación de los hallazgos detectados en la TC o en aquellos pacientes ingresados para estudio diagnóstico que no disponían de TC se realizó una RM (n=56), con adquisición de secuencias potenciadas en T1, T2, FLAIR y T1 tras administración de contraste paramagnético. Un total de 49 pacientes contaban con ambas exploraciones.

Los hallazgos observados en las pruebas de neuroimagen morfológica se especifican a continuación en la **Tabla 3.6-2**. Asimismo se detalla la presencia o no de captación de contraste, efecto masa y edema perilesional, así como algunas de las peculiaridades observadas en la imagen lesional.

La localización de la lesión fue en orden de frecuencia: temporal (22 pacientes-29,3%-), frontal (18 pacientes -24%-), parietal (11 pacientes -14,7%-), frontotemporal (6 pacientes -8%-), ténporoparietal (6 pacientes -8%-), talámica (5 pacientes -6,7%-), frontoparietal (3 pacientes -4%-). Se encontraron otras localizaciones menos típicas, como cuerpo caloso en dos pacientes (2,6%), núcleo caudado en un paciente (1,3%) e intraventricular en otro de los casos (1,3%).

A todos los pacientes se les practicó un SPECT ^{201}Tl como parte del protocolo de estudio, de forma complementaria a la realización de las técnicas de neuroimagen morfológica. La adquisición y reconstrucción de los estudios tomogramgráficos se llevó a cabo según las directrices referidas en el *capítulo 3.3.5 de Metodología*.

Se realizó el análisis semicuantitativo y se calcularon los índices de captación volumétricos o ICV que se exponen de forma explícita en el *capítulo 4.2. Resultados tomogramgráficos en la población de estudio (4.2.1 GRUPO I: Valoración del grado histológico precirugía)*.

En 58 pacientes (77,3%) se realizó cirugía: en 42 pacientes (56%) pudo realizarse una exéresis macroscópicamente completa de la lesión, mientras que en 16 (21,3%) casos sólo pudo realizarse una resección parcial. En 17 pacientes (22,7%) la localización de la lesión y/o el estado neurológico del paciente obligó a la confirmación histológica mediante biopsia estereotáxica. En la **Tabla 3.6-3** se especifica el tipo de cirugía, el diagnóstico histológico final y algunos aspectos microscópicos de la lesión.

Se han clasificado los pacientes según el diagnóstico histológico definitivo. De este modo han quedado establecidos tres grupos:

I) Primer grupo: Glioblastoma multiforme.

Grupo integrado por un total de 44 pacientes (26 varones, 18 mujeres), con una edad media de 58.82 años (DE 10.56; rango 23 –76 años).

II) Segundo grupo: Astrocitoma anaplásico.

Grupo integrado por 14 pacientes. La edad media de los pacientes fue 47,5 años (DE 12,95; rango: 24-65) y la distribución por sexo: 6 varones y 8 mujeres.

III) Tercer grupo: Astrocitoma de bajo grado.

Grupo en el que se incluyeron 17 pacientes, cuya edad media fue 43,47 años (DE 16,1; rango: 21-70 años) y la distribución por sexo: 7 varones, 10 mujeres.

Tabla 3.6-2. Hallazgos de neuroimagen morfológica en los pacientes estudiados precirugía.

Id	Edad	Sexo	TC	RMN	Captación contraste	Efecto masa	Edema	Aspecto
1	66	H	Lesión parietal I	Lesión intraaxial parietoccipital I de señal heterogénea	+(heterogénea)	+++	++	Area necrótico-quística central.
2	66	H	Masa hipodensa frontoparietal D	Tumoración intraaxial que infiltra lóbulo frontal D. Se extiende por cuerpo calloso a hemisferio contralateral	+	++	+	-
3	59	M	Lesión hipodensa en lóbulo temporal D	Lesión expansiva en lóbulo temporal D	-	+	+	-
4	65	H	Proceso expansivo ténporoparietal I	Lesión intraaxial ténporoparietal I quística	++	-	-	Quística
5	50	M	No	Proceso expansivo temporal medial D	+	-	-	-
6	40	H	Lesión hipodensa temporal D	No	+	+++	+++	Componente sólido-quístico
7	53	M	No	Lesión expansiva temporal D con componente quístico que capta contraste de forma intensa y heterogénea	++(heterogénea)	-	-	Componente quístico
8	68	M	Tumoración temporal I heterogénea con edema perilesional.	Tumoración temporal I bilobulada con infiltración de dura y captación heterogénea de contraste.	+	+	-	-
9	47	H	Lesión ténporoparietal I	Lesión ténporoparietal I	++(heterogénea)	++	++	Nodular
10	64	H	No	Lesión expansiva ténporoparietal D	+	++ (herniación subfalcial)	++	Quística. Captación anular
11	72	M	Imagen hipodensa frontoparietal I	Tumoración frontal parasagital I	++	+	+++	Captación en semiluna
12	50	M	Lesión focal parietal I	Gran tumoración parietal I profunda	++(heterogénea)	++	+++	Quístico-necrótica
13	60	H	Lesión expansiva temporal y uncus temporal D hipodensa	Lesión temporal y del uncus temporal D	++	++	+++	Capta contraste irregular en "anillo"
14	75	H	Dos lesiones hipodensas a nivel frontal D y temporal D	Dos lesiones hipointensas en T1 e hiperintensas en T2 a nivel frontal D y temporal D	+	+	+	-

Id	Edad	Sexo	TC	RMN	Captación contraste	Efecto masa	Edema	Aspecto
15	69	M	Lesión expansiva parietal I de márgenes irregulares.	Tumoración parietal I de márgenes irregulares con señal de resonancia muy heterogénea	+	++	+	Señal heterogénea. Centro necrótico. Presencia de calcificaciones
16	60	H	Lesión expansiva ténporoparietal D	Lesión expansiva ténporoparietal D	+(heterogénea, fonrmando una cápsula)	+++	+	Quístico-necrótica con zonas internas de baja señal (calcio)
17	59	M	Lesión expansiva talámica D isointensa que no se modifica tras la administración de contraste	Lesión talámica D isointensa en T1 que capta contraste mínimamente.	-/+	-	-	Isointensa.
18	50	H	Tumor temporoinsular D	Lesión tumoral temporal subinsular D	+(filiforme, heterogénea)	++	-	Componente sólido y quístico. Hemorragia.
19	62	M	Lesión expansiva parietal posterior I	No	+(heterogénea)	+++	+++	-
20	52	H	Lesión expansiva parietal D	Tumoración parietal D	+(heterogénea)	+	+	Quística. Nódulo mural captante
21	68	M	Proceso expansivo en tálamo posterior D	Proceso expansivo en tálamo posterior D	+(heterogénea)	+	++	Pseudonodular
22	72	M	Lesión expansiva frontal parasagital D	No	+	-	-	Captación anular de contraste
23	58	M	Proceso expansivo frontotemporal I	No	+	+++	+++	Captación anular de contraste
24	56	H	Tumoración temporal D	Tumoración temporal D	+	+++	+++	Aspecto heterogéneo, necrótico-quístico.
25	58	H	Lesión expansiva insular temporal I	No	+(heterogénea)	+++ (herniación uncal y subfalcial)	+++	-
26	50	H	Tumoración frontal D	No	+(heterogénea)	+(desplazamiento línea media)	+	-
27	65	M	Tumoración temporal D	No	++(heterogénea)	+++	+++	Necrosis central
28	24	M	Lesión expansiva en cabeza de N. Caudado I	Lesión frontal subinsular I	++(anular)	+++ (sobre el sistema ventricular)	++	Morfología anular- quística.
29	49	M	Lesión hipodensa frontoparietal I	Proceso expansivo frontoparietal I	+(imagen en guirnalda)	++	++	Quístico-necrótica
30	48	H	Lesión expansiva temporal profunda D	No	-	++(colapso del sistema	++	-

Id	Edad	Sexo	TC	RMN	Captación contraste	Efecto masa	Edema	Aspecto
31	52	H	Lesión expansiva frontal que infiltra c. calloso y protuye parcialmente la cavidad ventricular.	No	-	ventricular) -	-	Infiltrativa, extensión intraventricular y bihemisférica
32	47	M	Lesión ocupante de espacio frontal premotora I	Lesión expansiva intraparenquimatosa frontal I	-	+	+	Señal heterogénea. Formaciones quísticas. Probable necrosis
33	41	M	Lesión rodeada de edema cerebral localizada en región frontotemporal I en situación cortical. Presenta hipodensidad central.	No	+(aumento de densidad en la pared tras la administración de contraste)	-	+	Captación anular de contraste
34	31	H	Tumoración intraaxial en área talámica y porción superior de pedúnculo cerebral D	No	+(zona sólida captante de contraste)	-	+	Componente sólido y área quística y/o necrótica asociada
35	59	M	Lesión expansiva frontal medial I	No	+	++	+	-
36	34	H	No	Lesión hipodensa temporal y frontobasal D	-	+	-	Calcificaciones
37	62	M	Proceso expansivo frontal I sólido-quístico	Tumoración intraaxial frontal I	+++ (heterogénea)	++	+	Componente sólido nodular y necrótico- quístico
38	52	M	Masa frontal D con áreas de hipoatenuación digitiforme	Lesión expansiva intraparenquimatosa subcortical frontal D	-	-	+	Polilobulada, heterogénea.
39	65	H	Lesión expansiva temporal I heterogénea, con zonas hiperdensas en su interior.	No	+	-	++	Captación anular de contraste.
40	21	M	Proceso expansivo talámico I	Lesión expansiva talámica I	+	+(desplazamiento del IV ventrículo)	-	Capta contraste levemente
41	60	M	Proceso expansivo intraventricular que se extiende al asta occipital y atrio ventricular y afecta al esplenio del c. calloso	Lesión expansiva de localización intraventricular que afecta por extensión a c. calloso	+(heterogénea)	++	+	Calcificaciones
42	24	H	Lesión hipodensa parietal D.	Lesión córtico-subcortical a nivel parietal postrolándica D, de bordes mal definidos	+(mínima)	+(borramiento de surcos, desplazamiento de estructuras vecinas)	+	-
43	25	H	Lesión frontotemporal D	Tumor opercular y frontal D que afecta área motora y sensitiva primaria inferior.	-	-	-	Nula captación de contraste

Id	Edad	Sexo	TC	RMN	Captación contraste	Efecto masa	Edema	Aspecto
44	42	M	Lesión hipodensa frontal parasagital D	Extensa lesión expansiva frontal parasagital D	+/-	+	-	-
45	46	M	No	Lesión expansiva en tálamo D de bordes no bien delimitados, infiltrativa, con afectación difusa de hemisferio D (implicación parietal, frontal, y extensión parasagital)	-	-	-	Infiltrativa, sin captación de contraste.
46	30	H	Tumoración frontal D heterogénea, bien delimitada	Lesión expansiva frontal D de márgenes bien definidos	-	+	-	Calcificaciones en su seno. Nula captación de contraste
47	41	H	Lesión hipointensa parasagital D	Lesión parietal D parasagital bajo el área motora con compresión y distorsión del c. caloso. Espectroscopia compatible con ABG.	-	+	-	Nula captación de contraste
48	61	M	Imagen hipodensa rolándica D que se modifica mínimamente con la administración de contraste.	Lesión hipodensa de bordes bien definidos. Espectroscopia compatible con tumor glial.	+(mínima)	-	+	Mínima captación de contraste y presencia de 3 pequeños nódulos murales murales .
49	58	M	Lesión expansiva ténporoparietal D	Lesión intraaxial ténporal D con captación de contraste perilesional.	+	+(oblitera ventrículo lateral D)	+	Quístico-necrótica
50	62	M	Proceso expansivo frontal D con extenso edema vasogénico, y extenso componente quístico	Proceso expansivo frontal D	+	+(desplazamiento de línea media)	++	Componente quístico
51	59	H	Extensa lesión hipodensa frontobasal D	Alteración estructural frontal D con extensión al c. caloso, infiltración parenquimatosa frontal contralateral y ependimaria	+	+++ (diseminación transcallosa con herniación subfalcial y compresión del sistema ventricular ipsilateral)	+	Infiltrativa, de morfología geográfica
52	55	H	Lesión expansiva frontal I	Lesión frontoparietal I que desplaza la línea media e invade c. caloso.	+	+	+	-
53	76	H	Lesión de baja atenuación ligeramente heterogénea temporal I	Múltiples lesiones ocupantes de espacio en lóbulo temporal I	+	+(compresión del uncus y del ventrículo lateral I)	++	Necrosis central
54	50	H	Discreta asimetría de surcos corticales y	Edema frontoparietal más lesión nodular	-	-	-	-

Id	Edad	Sexo	TC	RMN	Captación contraste	Efecto masa	Edema	Aspecto
			dudosa imagen de lesión temporal I	hiperintensa temporal I				
55	68	M	Voluminoso proceso expansivo frontal I	Extensa lesión infiltrativa frontal I.	++	++	++	Infiltrativa, de aspecto heterogéneo
56	23	H	Lesión expansiva en c. calloso con afectación frontal bilateral	Proceso infiltrativo que afecta a rodilla y "rostrum" de c. calloso con afectación frontal bilateral	+	++(compresión astas frontales del sistema ventricular y posible infiltración ependimaria)	++	-
57	56	H	Lesión expansiva frontal D con edema perilesional que alcanza c. calloso.	Lesión frontal D que cruza línea media y afecta c. calloso.	+	+	++	-
58	52	M	Lesión asimétrica en región parietal D.	Lesión infiltrativa en región silviana D, afectando a lóbulo temporal y cápsula externa.	-	-	+	-
59	64	H	Lesión expansiva temporal D	Lesión expansiva temporal D	+	+	+	-
60	68	H	Lesión ocupante de espacio ténporoparietal D profunda	Proceso expansivo ténporoparietal D, con marcada captación de contraste y edema perilesional.	+(heterogénea)	-	++	-
61	68	H	Proceso expansivo intraaxial en zona anterior de c.calloso	No	+	+	++	Pequeñas áreas necróticas
62	72	M	Proceso expansivo intracraneal ténporoparietal I profundo.	Lesión expansiva temporal I	+++	++	++	Pequeña área quístico/necrótica en su interior
63	62	H	Proceso expansivo intracraneal temporal izquierdo	Proceso expansivo intracraneal temporal I	+	+	+	Área de necrosis
64	72	M	Imagen nodular parietal I hiperdensa. La imagen podría corresponder bien a un infarto con componente hemorrágico, bien a un proceso tumoral (glial) de bajo grado.	Imagen nodular parietal I. No permite concluir sobre la naturaleza vascular o tumoral (glial) del proceso.	+	+	++	-
65	55	M	Lesión ocupante de espacio temporal posterior I.	Lesión infiltrativa temporal posterosuperior I.	+	+	+	Capta contraste "en anillo"
66	55	H	Lesión anular con edema circundante ténporoparietal D	Tumoración parietal posterior D compatible con lesión glial de alto grado.	+	+	+	Captación anular de contraste

Id	Edad	Sexo	TC	RMN	Captación contraste	Efecto masa	Edema	Aspecto
67	48	M	No	Proceso expansivo frontotemporal I sin edema cerebral ni efecto de masa.	-	-	-	-
68	76	H	Proceso expansivo temporal posterior I	Lesión infiltrativa temporal posterior I, de aspecto nodular. Estudio espectroscópico compatible con lesión glial de alto grado.	+	++	++	Lesión de aspecto nodular. Captación de contraste anular
69	26	H	Proceso expansivo fronto-temporal I	Proceso expansivo fronto-temporal I	+	+	+	-
70	30	H	Imagen hipodensa mal definida a nivel del uncus temporal e hipocampo I	Confirma la misma imagen compatible con lesión de probable estirpe glial de bajo grado.	-	+(discreta dilatación del asta temporal del ventrículo lateral)	+	-
71	58	H	Lesión expansiva frontal I	Lesión expansiva frontal I	-	-	+	-
72	68	H	No	Lesión infiltrativa expansiva temporal D profunda	-	-	-	-
73	37	M	Lesión expansiva parietal D sugestiva de glioma de bajo grado	Lesión infiltrativa parietal D con edema periférico sin evidencia de realce de señal con la administración de contraste	-	-	+	-
74	70	M	No	Lesión córtico-subcortical frontal I, de bordes mal definidos	+	+	+	Infiltrativa
75	36	H	Proceso expansivo frontoparietal I heterogéneo de límites imprecisos y halo perilesional . No se modifica tras la administración de contraste.	Lesión frontotemporal y sublenticular I. Es de predominio cortical y presenta tres áreas contiguas de hipercaptación a nivel frontobasal y sublenticular	+	+	+	-

Id: identificación (nº de paciente); D: derecho; I: izquierdo; (-) no observado; (+) observado (grado ligero); (++) grado moderado; (+++): grado significativo.

Tabla 3.6-3. Tipo de cirugía y diagnóstico histológico definitivo de los pacientes estudiados precirugía¹.

Id	Tipo cirugía	Exéresis	Anatomía Patológica	Observaciones
1	Craneotomía parietal I	Subtotal	GBM	-
2	Craneotomía frontal D	Subtotal	GBM	-
3	Lobectomía temporal D	Completa	GBM	Extensas áreas de necrosis
4	Lobectomía temporal D	Completa	GBM	-
5	Craneotomía temporal D	Completa	GBM	-
6	Lobectomía temporal D	Completa	GBM	Sufusión hemorrágica en el lecho quirúrgico.
7	Craneotomía temporal D	Completa	GBM	-
8	Craneotomía temporal I	Completa	GBM	-
9	Craneotomía parietal I	Subtotal	GBM	Exitus en el período postquirúrgico inmediato
10	Craneotomía témporoparietal D	Completa	GBM	-
11	Craneotomía frontal I	Completa	GBM	-
12	Craneotomía parietal I	Completa	GBM	-
13	Craneotomía frontotemporal D	Subtotal	GBM	-
14	Biopsia estereotáxica	-	GBM	Se desestima intervención quirúrgica y tratamiento adyuvante
15	Biopsia estereotáxica	-	GBM	Rechaza intervención quirúrgica
16	Craneotomía parietotemporal D	Completa	GBM	Tejido hemorrágico y áreas de aspecto cavitado
17	Craneotomía guiada por estereotaxia	Completa	GBM	Biopsia estereotáxica inicial. AP: Astrocitoma bajo grado
18	Craneotomía témporoparietal D	Subtotal	GBM	Marcada trama vascular
19	Craneotomía parietotemporal I	Completa	GBM	-
20	Craneotomía estereotáxica parietal D	Completa	GBM	-
21	Biopsia estereotáxica	-	GBM	Se desestima intervención quirúrgica
22	Craneotomía frontal D	Completa.	GBM	-
23	Craneotomía frontoparietal I	Completa	GBM	-
24	Lobectomía temporal D	Completa	GBM	-
25	Craneotomía temporal I	Subtotal	GBM	Alta domicilio. No más controles
26	Craneotomía frontal D	Completa	GBM	-

Id	Tipo cirugía	Exéresis	Anatomía Patológica	Observaciones
27	Craneotomía temporal D	Completa	AA	-
28	Craneotomía estereotáxica	Completa	AA	Biopsia estereotáxica inicial. AP: Astrocitoma grado III
29	Craneotomía frontoparietal I	Completa	AA	Áreas de hemorragia
30	Biopsia estereotáxica	-	AA	-
31	Craneotomía frontal parasagital D	Subtotal	AA	Biopsia estereotáxica inicial. AP: Astrocitoma grado III
32	Craneotomía frontotemporoparietal I. Mapping cerebral.	Completa	AA	-
33	Craneotomía frontoparietal I	Completa	AA	-
34	Biopsia estereotáxica	-	AA	-
35	Craneotomía frontal I	Completa	AA	-
36	Lobectomía temporal D	Completa	AA	-
37	Craneotomía frontal I	Completa	AA	Zona necrótica de 3 cm de diámetro.
38	Craneotomía frontal D	Parcial	AA	Lesión quística (contenido xantocrómico)
39	Craneotomía frontotemporal I	Completa	AA	-
40	Craneotomía parietal I	Completa	ABG	Pilocítico
41	Biopsia estereotáxica	-	ABG	Se desestima intervención quirúrgica
42	Craneotomía parietal D. Mapping cortical	Completa	ABG	Biopsia estereotáxica inicial. AP: Astrocitoma grado I-II
43	Craneotomía frontotemporal D. Mapping sensitivo-motor	Subtotal	ABG	-
44	Craneotomía frontal parasagital D	Completa	ABG	-
45	Biopsia estereotáxica	-	ABG	Astrocitoma I-II. Gliomatosis cerebri. Exitus postquirúrgico inmediato.
46	Craneotomía frontal D	Completa	ABG	-
47	Craneotomía parietal parasagital D	Completa	ABG	-
48	Craneotomía frontal D. Mapping cortical	Completa	ABG	Gemistocítico
49	Craneotomía temporal D	Completa	GBM	-
50	Craneotomía frontal D	Completa	GBM	Exitus en el período postquirúrgico inmediato por TEP
51	Craneotomía frontal D	Parcial	GBM	Extensamente necrótico

Id	Tipo cirugía	Exéresis	Anatomía Patológica	Observaciones
52	Craneotomía frontal I	Parcial	GBM	-
53	Craneotomía frontotemporal I	Parcial	GBM	-
54	Craneotomía temporal I	Completa	GBM	-
55	Craneotomía frontal I	Completa	GBM	-
56	Biopsia estereotáxica	-	GBM	Irresecable. Traslado a centro referencia.
57	Craneotomía frontal D	Completa	GBM	-
58	Craneotomía temporal D	Completa	GBM	Exitus por Neumonía por aspiración en el contexto de GBM en progresión clínica.
59	Biopsia estereotáxica	-	GBM	Se obtiene tejido necrótico y hemático.
60	Biopsia estereotáxica	-	GBM	Exitus en el período posquirúrgico inmediato por Neumonía por aspiración.
61	Biopsia estereotáxica	-	GBM	Se decide abstención terapéutica
62	Biopsia estereotáxica	-	GBM	Se descarta toda opción terapéutica
63	Biopsia estereotáxica	-	GBM	-
64	Craneotomía temporal I. Mapping cortical	Parcial.	GBM	Exitus en el período postquirúrgico inmediato
65	Biopsia estereotáxica	-	GBM	Se decide abstención terapéutica
66	Craneotomía temporoparietal D	Completa	GBM	Áreas de sarcoma
67	Craneotomía frontal I	Completa	AA	-
68	Biopsia estereotáxica	Parcial	AA	Abundantes formas gemistocíticas.
69	Biopsia estereotáxica	-	ABG	-
70	Biopsia estereotáxica	-	ABG	-
71	Craneotomía frontotemporal I	Parcial	ABG	-
72	Biopsia estereotáxica	-	ABG	-
73	Cranetomía temporal D	Parcial	ABG	-
74	Craneotomía parietal D	Completa	ABG	-
75	Craneotomía frontal I	Completa	ABG	-

¹ Los pacientes se han agrupado por centro hospitalario, y grupo histológico. Así, los primeros 48 pacientes provienen del Hospital Universitario de Bellvitge y los restantes del Hospital Germans Trias i Pujol. Id: identificación (nº de paciente); AP: anatomía patológica; D: derecha; I: izquierda; GBM: glioblastoma multiforme; AA: astrocitoma anaplásico; ABG: astrocitoma de bajo grado.

3.6.2. GRUPO II: VALORACIÓN DE LA RESECCIÓN TUMORAL POSTCIRUGÍA.

Este grupo estaba integrado por 45 pacientes del grupo I, que habían sido intervenidos y tenían confirmación histológica de glioma. La edad media de los pacientes fue de 56 años (DE 12; rango: 21-76 años) y la distribución por sexo la siguiente: 23 varones (51,1%) y 22 mujeres (48,9%).

El tipo de exéresis fue considerada parcial o completa, a juicio del neurocirujano, en función de la cantidad de tejido tumoral resecaado durante la intervención quirúrgica. Con la finalidad de estudiar el grado de dicha resección tumoral se realizó una TC y/o RM en los primeros cinco días tras la intervención. Del mismo modo se practicó un SPECT ^{201}Tl dentro de la primera semana postcirugía para valorar la persistencia o no de restos de tumor.

En la **Tabla 3.6-4** se detallan de forma pormenorizada los resultados del diagnóstico histológico, el tipo de resección realizado y hallazgos observados en los estudios de neuroimagen morfológica de los pacientes estudiados en el período postquirúrgico inmediato. Los hallazgos observados por SPECT ^{201}Tl en este mismo período, conjuntamente con los de neuroimagen (TC y/o RM) se describirán en la **Tabla 4.2-6** del *capítulo 4.2. Resultados tomogammagráficos en la población de estudio (4.2.2. GRUPO II: Valoración de la resección tumoral postcirugía).*

Tabla 3.6-4. Hallazgos observados por neuroimagen morfológica de los pacientes estudiados en el período postquirúrgico inmediato¹.

Id	Id2	AP	Tipo de resección	Neuroimagen morfológica
1	1	GBM	Parcial	Proceso expansivo intraparenquimatoso parietal I asociado a cambios postquirúrgicos.
2	2	GBM	Parcial	Exéresis parcial y persistencia de resto tumoral. Ausencia de complicaciones.
3	3	GBM	Completa	Exéresis aparentemente completa, sin evidencia de restos de tumor.
4	4	GBM	Completa	Exéresis aparentemente completa, sin evidencia de restos de tumor.
5	5	GBM	Completa	Sufusión hemorrágica en el lecho quirúrgico y probable resto tumoral.
6	6	GBM	Completa	Exéresis aparentemente completa, sin evidencia de restos de tumor.
7	7	GBM	Completa	Exéresis aparentemente completa, sin evidencia de restos de tumor.
8	10	GBM	Completa	Captación de contraste alrededor del área de resección y exéresis incompleta.
9	12	GBM	Completa	Compatible con resto tumoral y grado de resección mínimo.
10	11	GBM	Completa	Exéresis aparentemente completa, sin evidencia de restos de tumor.
11	25	GBM	Parcial	Persistencia de mínimos restos tumorales.
12	26	GBM	Completa	Exéresis aparentemente completa, sin evidencia de restos de tumor.
13	27	GBM	Completa	Exéresis aparentemente completa, sin evidencia de restos de tumor.
14	28	GBM	Completa	Exéresis aparentemente completa, sin evidencia de restos de tumor.
15	34	GBM	Parcial	Persistencia de lesión en el lecho quirúrgico.
16	35	GBM	Completa	Hematoma postcirugía. Resección completa.
17	49	GBM	Completa	Exéresis aparentemente completa, sin evidencia de restos de tumor.
18	50	GBM	Completa	Exéresis aparentemente completa, sin evidencia de restos de tumor.
19	51	GBM	Parcial	Extensa masa frontal bilateral con moderada captación de contraste heterogénea y severo efecto de masa.
20	52	GBM	Parcial	Persistencia de un resto tumoral de gran tamaño.
21	54	GBM	Completa	Captación de contraste en la porción posterior del lecho quirúrgico.
22	55	GBM	Completa	Exéresis aparentemente completa, sin evidencia de restos de tumor.
23	57	GBM	Completa	Persiste efecto masa. Area pseudonodular (dudoso resto tumoral).
24	59	GBM	Parcial	Persistencia de resto tumoral y efecto masa.
25	60	GBM	Biopsia	Comprobación postbiopsia.

Id	Id2	AP	Tipo de resección	Neuroimagen morfológica
26	61	GBM	Biopsia	Comprobación postbiopsia.
27	62	GBM	Biopsia	Comprobación postbiopsia.
28	63	GBM	Biopsia	Comprobación postbiopsia.
29	66	GBM	Completa	Mínimo realce de señal en región posterior del lecho quirúrgico no sospechoso de resto tumoral.
30	73	GBM	Completa	Exéresis aparentemente completa, sin evidencia de restos de tumor.
31	27	AA	Parcial	Resto tumoral de 1,8 mm en fosa media
32	28	AA	Completa	Exéresis aparentemente completa, sin evidencia de restos de tumor.
33	29	AA	Completa	Exéresis aparentemente completa, sin evidencia de restos de tumor.
34	31	AA	Parcial	Resección de prácticamente el 50% de la lesión.
35	32	AA	Completa	Imagen quística en el lecho quirúrgico con captación de contraste en la pared.
36	33	AA	Completa	Exéresis aparentemente completa de tan sólo la porción intraventricular.
37	37	AA	Completa	Exéresis aparentemente completa, sin evidencia de restos de tumor.
38	38	AA	Parcial	Desaparición del componente quístico aunque persiste resto tumoral.
39	39	AA	Completa	Artefactado por la presencia de sangre en el lecho quirúrgico.
40	70	AA	Completa	Captación de contraste en la pared del lecho quirúrgico compatible con tumor residual.
41	40	ABG	Completa	Exéresis aparentemente completa, sin evidencia de restos de tumor.
42	44	ABG	Completa	Exéresis aparentemente completa, sin evidencia de restos de tumor.
43	46	ABG con foco grado III	Completa	Dudosa captación, posiblemente secundaria a cirugía, pero que no descarta resto tumoral.
44	47	ABG	Completa	Exéresis aparentemente completa, sin evidencia de restos de tumor.
45	68	ABG	Parcial	Restos tumorales en zona temporal posterior y frontobasal.

¹ Id2 corresponde a la numeración seguida en la **Tabla 3.6-2**. AP: anatomía patológica; D: derecha; I: izquierda; GBM: glioblastoma multiforme; AA: astrocitoma anaplásico; ABG: astrocitoma de bajo grado.

3.6.3. GRUPO III: VALORACIÓN DE RECIDIVA TUMORAL POSTRATAMIENTO.

Se incluyeron 24 pacientes, 16 de ellos varones, con una edad media de 52 años (DE 14; rango: 23-72 años). En la **Tabla 3.6-5** se resumen los aspectos más destacados de este grupo poblacional.

Los pacientes habían sido intervenidos de un glioma maligno y en la mayoría (n=20) el antecedente quirúrgico había tenido lugar con anterioridad a la fase de inclusión de pacientes para este estudio. Solamente cuatro de ellos pertenecían a la serie clínica estudiada precirugía. Ello fue debido a que se incluyeron pacientes remitidos ante la sospecha de recidiva, hubieran sido estudiados o no previamente mediante SPECT ²⁰¹Tl. A estos pacientes se les había realizado TC y/o RM tras finalizar el tratamiento neuroquirúrgico, radio y/o quimioterápico, dentro del protocolo de seguimiento (como control de la enfermedad cada 3 meses habitualmente), o cuando el paciente iniciaba un deterioro neurológico (ante la sospecha clínica de posible recidiva). Dentro del protocolo de estudio y en un período no superior a 15 días desde la realización de las técnicas de neuroimagen morfológica se practicó un SPECT ²⁰¹Tl.

En 18 de ellos se había realizado la exéresis completa de la lesión (75%). En cambio, en 6 pacientes, por la localización de la lesión en áreas corticales de riesgo o de difícil accesibilidad quirúrgica, únicamente pudo practicarse resección parcial de la lesión (n=2; 8,3%) o biopsia estereotáxica (n=4; 16,6%). El diagnóstico histológico definitivo fue en 10 casos GBM (41,6%), en 6 casos AA (25%) y en 8 casos ABG (33,3%).

Posteriormente a la cirugía, 12 pacientes (50%) habían recibido RT como único tratamiento y 8 pacientes RT más QT. Un paciente tratado con RT había requerido posteriormente radiocirugía. En cuatro pacientes no se realizó ningún tratamiento tras la cirugía, todos ellos astrocitomas de bajo grado.

Tabla 3.6-5. Características de la población en el grupo de pacientes valorados ante la sospecha de recidiva tumoral. Los pacientes se han clasificado por grupo histológico.

Id (Id2)¹	Edad	Sexo	Tipo cirugía	Histología	Tratamiento complementario
1	61	H	Exéresis completa	GBM	RT focal + BCNU
2	59	M	Exéresis completa	GBM	RT focal + BCNU
3	64	H	Exéresis completa	GBM	RT focal
4	71	M	Exéresis completa	GBM	RT focal
5	72	M	Exéresis completa	GBM	RT focal
6	60	H	Exéresis completa	GBM	RT focal + BCNU
7	49	M	Exéresis completa	GBM	RT focal
8	55	H	Exéresis completa	GBM	RT focal
9	66	H	Exéresis parcial	GBM	RT focal + Radiocirugía
10	63	H	Exéresis completa	GBM	RT focal + BCNU
11	36	H	Exéresis parcial	AA	RT foccal + PCV
12	38	H	Exéresis completa	AA	RT focal
13	25	H	Mapping cortical + exéresis completa	AA	RT focal
14 (29)	49	M	Exéresis completa	AA	RT focal + PCV
15	50	M	Biopsia estereotáxica	AA	RT holocraneal + PCV
16	65	H	Biopsia estereotáxica	AA	RT focal + BCNU
17	39	M	Exéresis completa	ABG	Cirugía solamente
18	23	M	Exéresis completa	ABG	RT focal
19	52	H	Biopsia estereotáxica	ABG	RT focal
20	58	H	Biopsia estereotáxica	ABG	RT focal
21 (40)	50	H	Exéresis completa	ABG	Cirugía solamente
22 (46)	32	H	Exéresis completa	ABG	Cirugía solamente
23 (48)	61	M	Exéresis completa	ABG	Cirugía solamente
24	33	H	Exéresis completa	ABG	RT focal

¹Id2 corresponde a la numeración según la **Tabla 3.6-3**, perteneciente al grupo de estudio precirugía. Id: identificación (nº de paciente); RT: Radioterapia; BCNU: carmustina; PCV: procarbazona, CCNU, vincristina; GBM: glioblastoma multiforme; AA: astrocitoma anaplásico; ABG: astrocitoma de bajo grado.

3.6.4. GRUPO IV: VALORACIÓN DE LA RESPUESTA TERAPÉUTICA DURANTE EL SEGUIMIENTO.

Serie clínica independiente de las anteriores, integrada por 20 pacientes consecutivos intervenidos todos ellos bajo la sospecha de glioma cerebral, con edades comprendidas entre los 36 y 72 años de edad (media 54 años, DE 18), 17 de ellos varones. El diagnóstico histológico final fue: en 15 casos GBM, en 3 AA y en 2 oligoAA. Todos los pacientes habían sido explorados mediante RM y/o TC y SPECT ^{201}Tl con anterioridad a la cirugía y en los cinco primeros días postcirugía.

Los pacientes fueron sometidos a una primera línea de QT. La evaluación de la respuesta se realizó en el momento de la máxima respuesta clínica esperada: a) tras 3-4 ciclos de QT o al finalizar la RT, o b) después de la QT si el tumor residual postcirugía estaba todavía presente. En este tiempo los pacientes fueron de nuevo valorados mediante TC y/o RM y SPECT ^{201}Tl , realizados en un intervalo inferior a dos semanas.

Para la valoración de la respuesta terapéutica final se consideraron: a) los criterios de Macdonald (*capítulo 1.2.6*), b) la TC y/o RM y c) el SPECT ^{201}Tl .

Los pacientes con enfermedad estable o en progresión tras completar la primera línea de QT fueron tratados con una segunda línea, siendo la respuesta valorada al finalizar la misma. En cambio, los pacientes catalogados de respuesta parcial fueron evaluados cada tres meses mediante neuroimagen morfológica y SPECT ^{201}Tl y, salvo constatarse progresión de la enfermedad, no fueron sometidos a tratamiento de segunda línea.

La respuesta por TC y/o RM se determinó tras valorar cambios en el tamaño tumoral, extensión y grado de captación del contraste, así como la presencia de efecto masa y edema perilesional. Para ambos procedimientos se establecieron los tipos de respuesta basados en los criterios de Macdonald.

La evaluación de la respuesta mediante SPECT ^{201}Tl se basó en el análisis visual de las imágenes (*capítulo 3.5*), comparadas inicialmente con las del estudio postquirúrgico, que se consideró como exploración basal, y durante el seguimiento con la exploración precedente. El intervalo de tiempo entre exploraciones, TC, RM y SPECT ^{201}Tl no excedió, por lo general, más de 2 semanas.

3.7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO EN LA POBLACIÓN DE ESTUDIO.

I. Análisis descriptivo de las variables.

Se ha realizado un análisis descriptivo de las variables, tanto cuantitativas como cualitativas, en los grupos de población estudiados.

En primer lugar, las variables cuantitativas se han expresado según la media y desviación estándar (DE), caso de seguir una distribución normal, o en su defecto por la mediana, máximo y mínimo. En segundo lugar, la descripción de las variables cualitativas se ha especificado mediante las frecuencias de las diferentes categorías.

II. Prueba de comparación de medias en muestras independientes.

Para el análisis comparativo de las variables cuantitativas objeto de estudio, es decir los ICV, entre grupos histológicos, se ha considerado más apropiado realizar un contraste no paramétrico mediante la **prueba U de Mann-Whitney**, dada la presunta vulnerabilidad del supuesto de normalidad y la probable asimetría en la distribución de las variables analizadas.

III. Estudio de validez de pruebas diagnósticas.

De acuerdo con el estándar de referencia, es decir, el diagnóstico histológico definitivo, o en su defecto, los resultados de la neuroimagen morfológica y la evolución clínica del paciente, se han calculado los índices de sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivo y negativo para el SPECT ^{201}Tl . Cuando no fue posible se estableció el grado de acuerdo entre los hallazgos del SPECT ^{201}Tl y de neuroimagen morfológica o el seguimiento clínico evolutivo.

Se ha determinado el área bajo la curva ROC (Curva de Características Operativas para el Receptor), como medida de validez global del SPECT ²⁰¹Tl en todos los posibles puntos de corte de los ICV para la diferenciación entre gliomas de alto y bajo grado.

IV. Normas generales

Para todas las pruebas de hipótesis se ha utilizado el concepto de bilateralidad y el nivel de significación elegido ha sido de 0,05.

El análisis descriptivo de los datos, y su posterior análisis estadístico se realizó mediante el paquete estadístico SPSS v11.5.

V. Limitaciones del estudio

Los estudios sobre pruebas diagnósticas están sujetos a varios sesgos. Los más importantes son el sesgo de muestreo, sesgo en la medición y el sesgo en la publicación. Para reducir el problema del sesgo de muestreo se ha intentado estudiar una muestra lo más representativa posible de la población diana de interés clínico. Por otra parte se han efectuado lecturas a ciegas y separadas de los resultados de las pruebas de imagen, con el fin de evitar el sesgo en la medición. Asimismo, se ha tenido especial cuidado en disponer de un tamaño de muestra adecuado que minimice algunos de los problemas asociados al sesgo en la publicación. No obstante, algunos de los grupos estudiados tienen un tamaño de muestra reducido, por su menor prevalencia, pese a la prolongación del tiempo establecido para la entrada de pacientes y la consiguiente fecha de finalización del estudio.

4. RESULTADOS

4.1. RESULTADOS DE LA VALIDACIÓN DEL MÉTODO DE CUANTIFICACIÓN VOLUMÉTRICA.

4.1.1. DEPENDENCIA DE LA POSICIÓN EN LA CUANTIFICACIÓN DEL VOLUMEN.

De acuerdo con los planteamientos expuestos en el *capítulo 3.4.2.1* se decidió determinar si existía o no dependencia de la posición de las esferas en la cuantificación del volumen.

En primer lugar se realizó un análisis descriptivo de la variable volumen cuantificado (V_C). Se obtuvo la media, la desviación estándar, el coeficiente de variación y la incertidumbre combinada (u_c) para cada una de las esferas y posiciones de estudio (*Anexo III, Tablas 4.1-1 a 4.1-5*).

En segundo lugar, respecto a la dependencia de la posición en la cuantificación del volumen se obtuvieron los resultados que se exponen brevemente a continuación. Para una mejor comprensión se puede consultar el *Anexo III*, donde se realiza un desarrollo más extensivo de este apartado y el análisis estadístico pormenorizado planteado previamente en el *capítulo 3.4.2.1 de Metodología*.

I. Esfera 1

No se observó dependencia a lo largo del eje de giro en la posición central y lateral a 0°, y sí en cambio, para la posición lateral a 90° y 180°, respectivamente.

Analizadas las posibles diferencias respecto al eje de giro de la gammacámara se comprobó que no había dependencia entre las diferentes posiciones, a excepción de la posición lateral a 90° versus: central, lateral a 0° y lateral a 180° (**Tabla 4.1-6 del Anexo III**).

II. Esfera 2

No se observó dependencia en la determinación del V_C a lo largo del eje de giro. Tampoco entre las diferentes posiciones respecto a este mismo eje (**Tabla 4.1-7 del Anexo III**).

III. Esfera 3

Tras realizar el mismo análisis que en las esferas anteriores se encontró dependencia a lo largo del eje de giro en la posición central y lateral 90°.

En cuanto a la dependencia con respecto al eje de giro se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas entre la posición lateral a 90° versus las posiciones: central y lateral a 180° (**Tabla 4.1-8 del Anexo III**).

IV. Esfera 4

Se pudo comprobar que para las posiciones analizadas no había dependencia a lo largo del eje de giro, ni tampoco dependencia lateral con respecto al mismo (ver **Anexo III**).

V. Esfera 5

En las situaciones experimentales valoradas no se observó dependencia alguna, ni a lo largo del eje de giro, ni respecto al mismo (ver *Anexo III*).

Como consecuencia del análisis estadístico realizado se pudo asumir la hipótesis de independencia de la posición en la cuantificación del volumen. Las diferencias observadas entre algunas posiciones, aunque estadísticamente significativas, no influyeron de forma decisiva en el análisis de regresión, como resultado de promediar los valores experimentales del V_C en las diferentes posiciones analizadas.

4.1.2. ANÁLISIS DE REGRESIÓN

Se pudo establecer que el V_C se encontraba relacionado con el volumen real (V_R) mediante un ajuste o modelo de regresión lineal, según la expresión siguiente:

$$V_R = m \cdot V_C + c$$

donde $m = 0,41808507$ y $c = -21,5106534$. Por tanto, la ecuación de regresión encontrada fue:

$$V_R = (0,42 \pm 0,02) \cdot V_C - (22 \pm 1)$$

La estimación de los parámetros m y c de la ecuación de regresión se obtuvo por mínimos cuadrados tal y como se ha descrito en el *Anexo II*.

Por otra parte, analizada la bondad del ajuste se obtuvo un **coeficiente de determinación** $R^2 = 0,971$, y un **coeficiente de correlación** $r = 0,985$, estadísticamente significativo ($p < 0,001$) (**Figura 4.1-1**). Se determinó el error estándar de r que fue de $0,09831$ y el *error medio* de la regresión lineal que fue del 14%.

En la **Tabla 4.1-9** se detallan los cálculos realizados para la obtención de la incertidumbre estándar combinada de los parámetros m y c de la recta de regresión, $u_c(m)$ y $u_c(c)$, y del *error medio* asociado a todos los pares de puntos del ajuste utilizados para la determinación de la ecuación de regresión.

En la **Tabla 4.1-10** (*Anexo IV*) están referidos los parámetros de la ecuación de regresión, el error estándar de r y la prueba de significación.

En la **Tabla 4.1-11** (*Anexo IV*) se especifican las componentes individuales de las incertidumbres, $u(x_i)$, todas ellas introducidas en el cálculo de propagación de errores para la obtención de la ecuación de regresión.

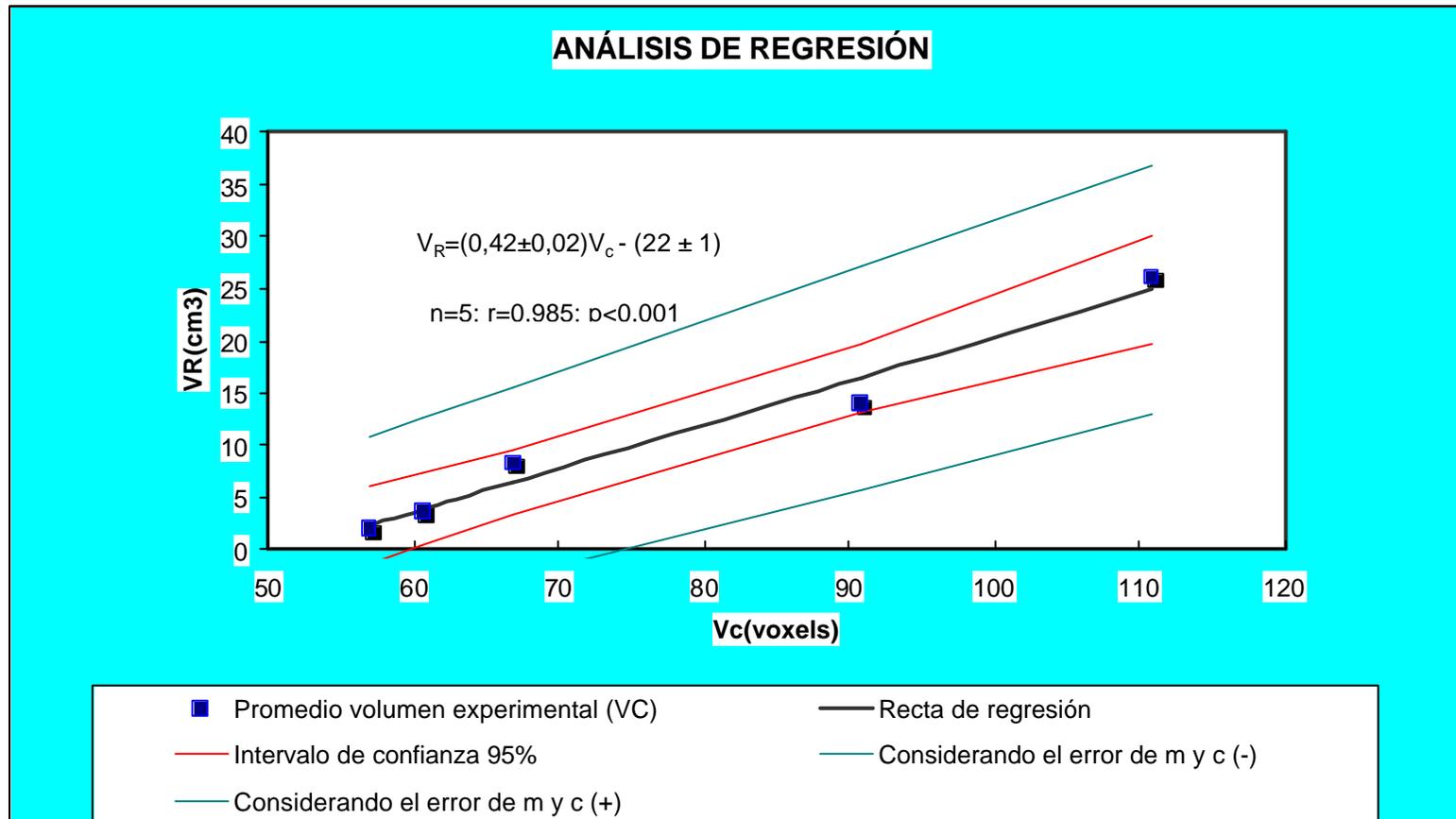


Figura 4.1-1. Recta de regresión que relaciona el V_c y el V_R . En gris se muestra la línea de tendencia o ajuste central, en rojo el intervalo de confianza (95%) y en azul considerando el error de m y c en sentido positivo (+) y negativo (-).

Tabla 4.1-9. Determinación de las incertidumbres combinadas $u_c(m)$ y $u_c(c)$ y del error medio en la regresión lineal.

Ecuación de la regresión lineal:		y=c+mx		
-parámetros: c	-21,5106534	$u_c(c)$		1
m	0,41808507	$u_c(m)$		0,02

Determinación del error medio en la regresión lineal

V_c promedio de cada esfera (voxels)	V_R calculado con la incertidumbre de m y c (sentido +)	V_R	$[m+u_c(m)V_c+(c+u_c(c))]$		$[m-uc(m)V_c+(c-u_c(c))]$		Determinación del error medio	V_R calculado con la incertidumbre de m y c (sentido -)
			V_R (IC 95%) Límite inferior	V_R (IC 95%) Límite superior	V_R (IC 95%) Límite inferior	V_R (IC 95%) Límite superior		
1	57	4,991548	1,97737928	-1,47071815	6,12380067	18%	-0,33846547	
2	61	6,57677824	3,59825686	0,3564794	7,31641054	7%	1,0961117	
4	67	9,31683109	8,26688038	3,41532575	9,47726774	-22%	3,5757624	
3	94	19,8117876	13,9886295	13,201621	19,6834927	18%	13,073326	
5	111	28,6427169	26,0745542	19,6589088	30,0488121	-5%	21,065004	
							14%	

$u_c(c)$: incertidumbre combinada de c; $u_c(m)$: incertidumbre combinada de m; V_c : volumen cuantificado; V_R : volumen real

4.1.3. PROPAGACIÓN DE ERRORES Y EVALUACIÓN DE LA PRECISIÓN DEL MÉTODO DE CUANTIFICACIÓN

En el *capítulo 3.4.2 (apartado 3.4.2.3) de Metodología* y en el *Anexo II* se detallaron los pasos seguidos para el cálculo de la propagación de errores. Definidas las incertidumbres asociadas al método de cuantificación se obtuvo que:

- 1) la incertidumbre estándar combinada de los parámetros m y c de la recta de regresión, $u_c(m)$ y $u_c(c)$ fueron 0,02 y 1, respectivamente.
- 2) las componentes individuales de las incertidumbres, $u(x_i)$, fueron:
 - A. La incertidumbre debida a la determinación de los volúmenes reales de las esferas a partir de la expresión que determina el volumen, es decir, a partir de la regresión lineal se especifican en la **Tabla 4.1-11** del *Anexo IV*.

La precisión del método de cuantificación evaluada mediante la obtención del *error medio* asociado a todos los pares de puntos del ajuste utilizados para la determinación de recta de regresión fue del 14%.
 - B. Incertidumbre debida a la definición manual de la ROI en el programa de cuantificación.

La variabilidad intraobservador fue de un 5,9%.

4.2. RESULTADOS TOMOGAMMAGRÁFICOS EN LA POBLACIÓN DE ESTUDIO.

4.2.1. GRUPO I: VALORACIÓN DEL GRADO HISTOLÓGICO PRECIRUGÍA.

Los datos sobre el tipo de cirugía realizada a los pacientes y el diagnóstico histológico definitivo de las lesiones intervenidas se incluyeron en el *capítulo 3.6.1.2 (Tabla 3.6-3)*, donde está referido el análisis descriptivo de este grupo de población.

4.2.1.1. ANALISIS VISUAL Y SEMICUANTITATIVO DE LAS IMÁGENES DE SPECT ²⁰¹Tl.

El análisis visual permitió demostrar que todos los pacientes con lesiones de alto grado (AA y GBM) presentaban captación patológica en el lecho tumoral, moderada o notablemente intensa. Los ABG mostraron fijación de ²⁰¹Tl a excepción de 6 pacientes en los que no se evidenció captación lesional. En los que presentaron captación tumoral, ésta fue menor (ligera) que en los gliomas de alto grado. Los índices de captación volumétricos (ICV) obtenidos en la población estudiada se detallan en la **Tabla 4.2-1**.

Tabla 4.2-1. Índices de captación volumétricos obtenidos en la población estudiada precirugía.

Id	I1P	I1T	IR	I2P	I2T	I3P	I3T	AP
1	305	286	-0,062	38	43	32	36	GBM
2	432	325	-0,248	41	36	58	46	GBM
3	266	240	-0,098	45	41	44	34	GBM
4	319	325	0,019	52	53	79	54	GBM
5	181	151	-0,166	28	20	13	12	GBM
6	238	198	-0,168	43	35	48	27	GBM
7	350	472	0,349	55	65	29	39	GBM
8	351	209	-0,405	55	35	58	41	GBM
9	237	220	-0,072	40	37	26	18	GBM
10	349	180	-0,484	55	28	23	12	GBM
11	228	267	0,171	39	45	28	33	GBM
12	231	160	-0,307	39	23	21	17	GBM
13	162	119	-0,265	23	9	14	14	GBM
14	247	189	-0,235	45	37	42	35	GBM
15	225	233	0,036	38	39	25	25	GBM
16	176	215	0,222	27	36	14	17	GBM
17	140	103	-0,264	16	5	20	14	GBM
18	192	174	-0,094	31	27	27	15	GBM
19	275	238	-0,135	46	40	25	21	GBM
20	218	193	-0,115	37	31	21	13	GBM
21	170	128	-0,247	26	12	13	9	GBM
22	175	129	-0,263	27	12	17	16	GBM
23	222	209	-0,059	37	35	24	23	GBM
24	300	200	-0,333	50	33	37	25	GBM
25	149	161	0,081	19	23	29	53	GBM
26	601	541	-0,100	71	68	50	45	GBM
27	328	230	-0,299	53	39	41	32	AA
28	116	124	0,069	7	10	12	11	AA
29	105	141	0,343	2	17	7	10	AA
30	135	155	0,148	15	21	10	11	AA
31	203	164	-0,192	34	24	29	18	AA
32	178	95	-0,466	28	-3	29	23	AA
33	276	173	-.373	46	26	39	28	AA

Id	I1P	I1T	IR	I2P	I2T	I3P	I3T	AP
34	186	169	-0,091	30	25	14	24	AA
35	254	266	0,047	43	45	23	22	AA
36	157	134	-0,146	40	35	16	27	AA
37	301	253	-0,159	886	63	113	37	AA
38	303	268	-0,116	75	36	101	64	AA
39	238	215	-0,097	40	36	19	21	AA
40	124	128	0,032	10	11	20	31	ABG
41	110	130	0,182	12	28	18	34	ABG
42	168	98	-0,417	25	1	18	32	ABG
43	130	118	-0,092	13	8	13	23	ABG
44	121	92	-0,240	9	-4	15	15	ABG
45	154	150	-0,026	21	19	17	14	ABG
46	Sin evidencia de captación lesional							ABG
47	Sin evidencia de captación lesional							ABG
48	163	162	-0,006	24	23	40	40	ABG
49	246	260	0,057	42	44	24	23	GBM
50	474	341	-0,281	65	54	59	48	GBM
51	432	573	0,326	62	70	48	63	GBM
52	495	432	-0,127	66	62	41	36	GBM
53	317	313	-0,013	52	51	51	39	GBM
54	712	444	-0,376	75	63	118	74	GBM
55	255	118	-0,537	43	8	85	23	GBM
56	374	571	0,527	57	68	93	57	GBM
57	259	458	0,768	92	64	236	45	GBM
58	306	220	-0,281	52	36	35	24	GBM
59	238	257	0,080	40	44	29	32	GBM
60	387	268	-0,307	55	34	39	27	GBM
61	261	268	0,027	44	45	52	53	GBM
62	428	391	-0,086	62	66	38	42	GBM
63	396	345	-0,129	53	70	37	36	GBM
64	242	249	0,029	41	42	40	24	GBM
65	287	245	-0,146	51	47	46	38	GBM
66	309	264	-0,146	25	26	25	26	GBM
67	298	282	-0,054	49	49	14	40	AA
68	186	178	-0,043	30	26	23	18	AA
69	118	173	0,466	8	26	23	57	ABG
70	101	123	0,218	60	44	38	25	ABG

Id	I1P	I1T	IR	I2P	I2T	I3P	I3T	AP
71			Sin evidencia de captación lesional					ABG
72			Sin evidencia de captación lesional					ABG
73			Sin evidencia de captación leisonal					ABG
74	130	118	-0,092	13	8	13	23	ABG
75			Sin evidencia de captación lesional					ABG

I1P: Índice 1 precoz; I1T: Índice 1 tardío; IR: Índice de retención; I2P: Índice 2 precoz; I2T: Índice 2 tardío; I3P: Índice 3 precoz; I3T: Índice 3 tardío. AP: anatomía patológica; ABG: astrocitoma de bajo grado; AA: astrocitoma anaplásico; GBM: glioblastoma multiforme.

4.2.1.2. ANÁLISIS COMPARATIVO ENTRE ÍNDICES DE CAPTACIÓN VOLUMÉTRICOS Y RESULTADOS HISTOLÓGICOS

En la serie estudiada, solamente 6 pacientes no evidenciaron captación patológica de ^{201}Tl por parte de la lesión tumoral, siendo todos ellos astrocitomas de bajo grado.

Tras la valoración conjunta de los ICV calculados mediante SPECT ^{201}Tl y la histología se obtuvieron los resultados referidos en la **Tabla 4.2-2**. Las cifras de sensibilidad y valor predictivo positivo se derivan de dicha tabla de contingencia. Así, del total de 75 pacientes, 69 mostraron SPECT positivo (verdaderos positivos –VP-), y en 6 astrocitomas de bajo grado el SPECT fue negativo (falsos negativos –FN). En consecuencia, la sensibilidad fue del 92% y el valor predictivo positivo, por tanto, del 100%. La especificidad, al igual que el valor predictivo negativo, no pueden ser calculados dado que no existen estudios de SPECT verdaderos negativos.

Tabla 4.2-2. Resultados del SPECT ^{201}Tl en relación a la histología del tumor resecado.

Histología		^{201}Tl SPECT		Total
		Negativo	Positivo	
Histología	ABG	6	11	17
	AA	0	14	14
	GBM	0	44	44
	Total	6	69	75

Los ICV obtenidos en cada uno de los grupos histológicos, expresados según su media, desviación estándar (DE), mediana, mínimo y máximo vienen referidos en la tabla (**Tabla 4.2-3**).

Tabla 4.2-3. Análisis descriptivo de los ICV obtenidos mediante SPECT ²⁰¹Tl.

	Astrocitomas de bajo grado (n=11)		Gliomas de alto grado			
	Media (DE)	Mediana [Mínimo-Máximo]	Astrocitomas anaplásicos (n=14)		Glioblastoma multiforme (n=44)	
	Media (DE)	Mediana [Mínimo-Máximo]	Media (DE)	Mediana [Mínimo-Máximo]	Media (DE)	Mediana [Mínimo-Máximo]
I1P	141,5 (DE 38,5)	130 [101-238]	216,1 (DE 75,9)	194,5 [105-328]	301,9 (DE 119,4)	270 [140-712]
I1T	136,6 (DE 35,9)	124 [92-215]	188 (DE 60,5)	171 [95-282]	270,04 (DE 121,4)	242 [103-573]
IR	-0,0094 (DE 0,235)	-0,0259 [-0,417-0,466]	-0,0952 (DE 0,2104)	-0,1034 [-0,466-0,343]	-0,1007 (DE 0,219)	-0.1209 [-0.537-0.526]
I2P	21,4 (DE 15,9)	13 [8-60]	38,6 (DE 23,8)	37 [12-88]	45,6 (DE 15,8)	43,5 [16-97]
I2T	18,1 (DE 14,9)	19 [4-44]	29,9 (DE 15,9)	26 [3-63]	39,9 (DE 17,9)	38 [1-70]
I3P	21,3 (DE 9,3)	18 [13-40]	33,6 (DE 32,8)	23 [7-113]	38,8 (DE 21,9)	36 [13-118]
I3T	28,6 (DE 12,3)	25 [14-57]	26,1 (DE 14,3)	23,5 [10-64]	32,1 (DE 15,3)	32,5 [9-74]

I1P: Índice 1 precoz; I1T: Índice 1 tardío; IR: Índice de retención; I2P: Índice 2 precoz; I2T: Índice 2 tardío; I3P: Índice 3 precoz; I3T: Índice 3 tardío; DE: desviación estándar.

Dado el reducido tamaño de las muestras de pacientes con AA y ABG ($n < 30$) y que los grupos histológicos presentaban una ligera asimetría en su distribución se consideró más apropiado realizar los contrastes estadísticos mediante la prueba no paramétrica **U de Mann-Whitney** (ver **Tabla 4.2-4**). En primer lugar se compararon los ICV entre GBM y AA y se pudo observar diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos histológicos en el **ÍNDICE 1** precoz (I1P) y tardío (I1T). En cambio, para el índice de retención (IR), el **ÍNDICE 2** precoz (I2P) y tardío (I2T), y el **ÍNDICE 3** precoz (I3P) y tardío (I3T) no se observaron diferencias estadísticamente significativas.

Del mismo modo, se realizó un análisis comparativo de los ICV calculados entre el grupo de GBM y de ABG (**Tabla 4.2-4**), observándose diferencias estadísticamente significativas en todos los índices.

Entre AA y ABG (**Tabla 4.2-4**) se observaron diferencias estadísticamente significativas en todos los índices, exceptuando el I3T.

Tabla 4.2-4. Estadístico de contraste U de Mann-Whitney para los diferentes ICV entre grupos histológicos.

	GBM y AA		AA y ABG		GBM y ABG	
	U de Mann-Whitney	Sig. (bilateral)	U de Mann-Whitney	Sig. (bilateral)	U de Mann-Whitney	Sig. (bilateral)
I1P	176	0,016	30	0,001	23	0,001
I1T	181	0,021	33	0,001	51,5	0,001
IR	295	0,813	59	0,017	177	0,002
I2P	238	0,203	40,5	0,001	61,5	0,001
I2T	203	0,056	46	0,003	87	0,001
I3P	205	0,061	69	0,048	92,5	0,001
I3T	232	0,167	89	0,246	207,5	0,007

I1P: Índice 1 precoz; I1T: Índice 1 tardío; IR: Índice de retención; I2P: Índice 2 precoz; I2T: Índice 2 tardío; I3P: Índice 3 precoz; I3T: Índice 3 tardío.

A continuación se presentan los diagramas de barras de error del intervalo de confianza para la media de cada índice volumétrico. Cabe puntualizar que dichos gráficos no son los más idóneos para representar los contrastes realizados mediante la prueba U de Mann-Whitney, basados en la comparación de la mediana entre grupos; sin embargo ayudan a su comprensión y de su análisis se derivan similares conclusiones. En primer lugar se demuestra que tanto el I1P como I1T ofrecen una buena discriminación entre los grados histológicos (**Figura 4.2-1**). Sin embargo, tal y como se puede observar en el gráfico de la **Figura 4.2-2**, el IR no permite discernir entre GBM y AA, aunque sí entre gliomas de alto y bajo grado.

Por lo que respecta al I2P e I2T (**Figura 4.2-3**) se observó solapamiento entre los grupos histológicos de alto grado, si bien permitieron una adecuada diferenciación entre éstos y los gliomas de bajo grado. Para los índices I3P e I3T el solapamiento es incluso mucho mayor y se produce entre los tres grupos histológicos (**Figura 4.2-4**).

Figura 4.2-1. Representación gráfica mediante barras de error del intervalo de confianza (IC 95%) para la media del I1P y del I1T en cada categoría histológica (1 -GBM-, 2 -AA-, 3 -ABG).

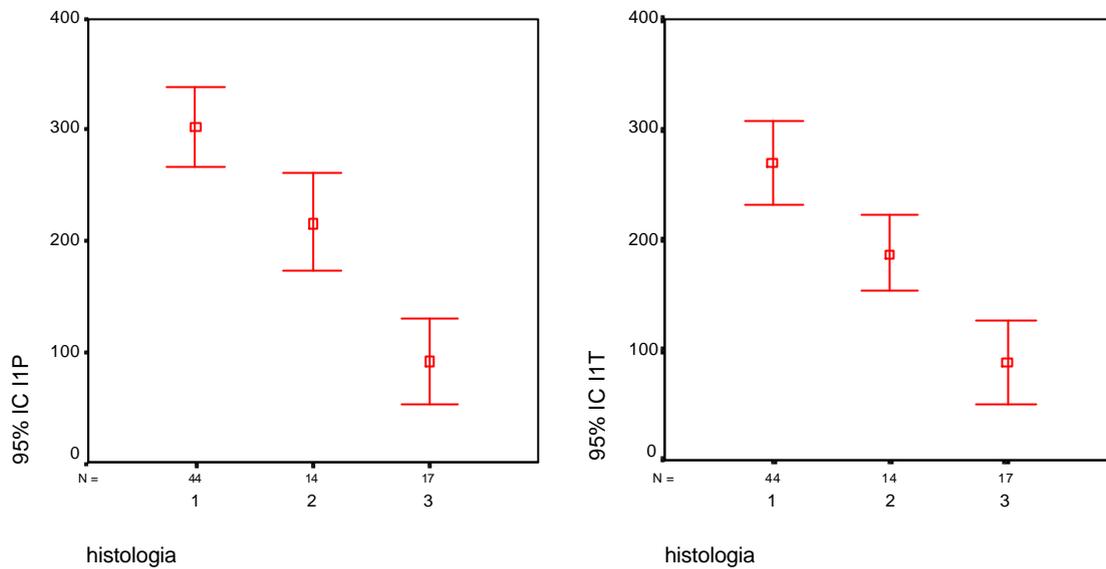


Figura 4.2-2. Representación gráfica mediante barras de error del intervalo de confianza (IC 95%) para la media del IR en cada categoría histológica (1 -GBM-, 2 -AA-, 3 -ABG).

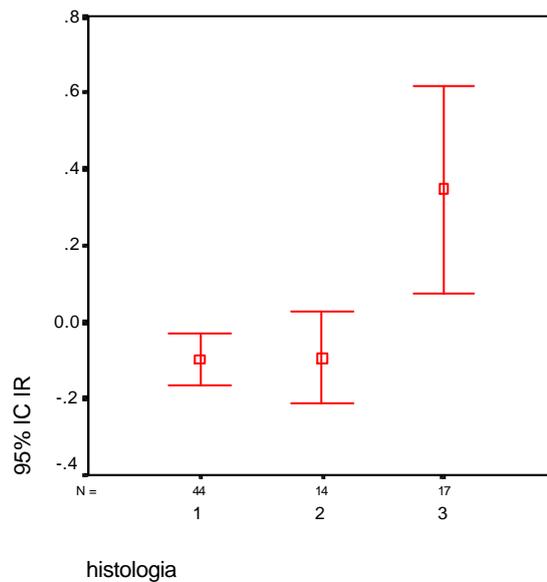


Figura 4.2-3. Representación gráfica mediante barras de error del intervalo de confianza (IC 95%) para la media del I2P y del I2T en cada categoría histológica (1 -GBM-, 2 -AA-, 3 -ABG).

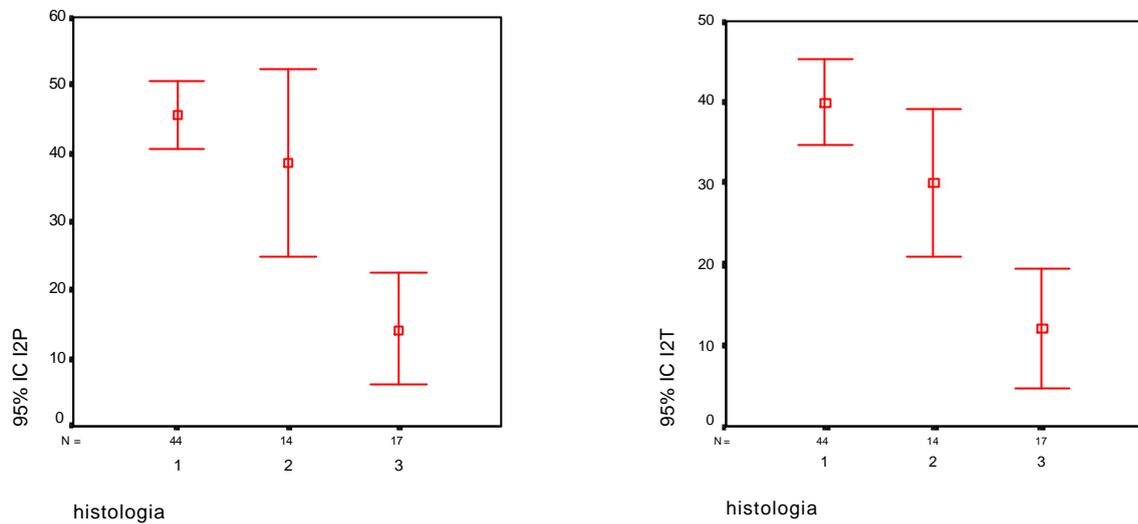
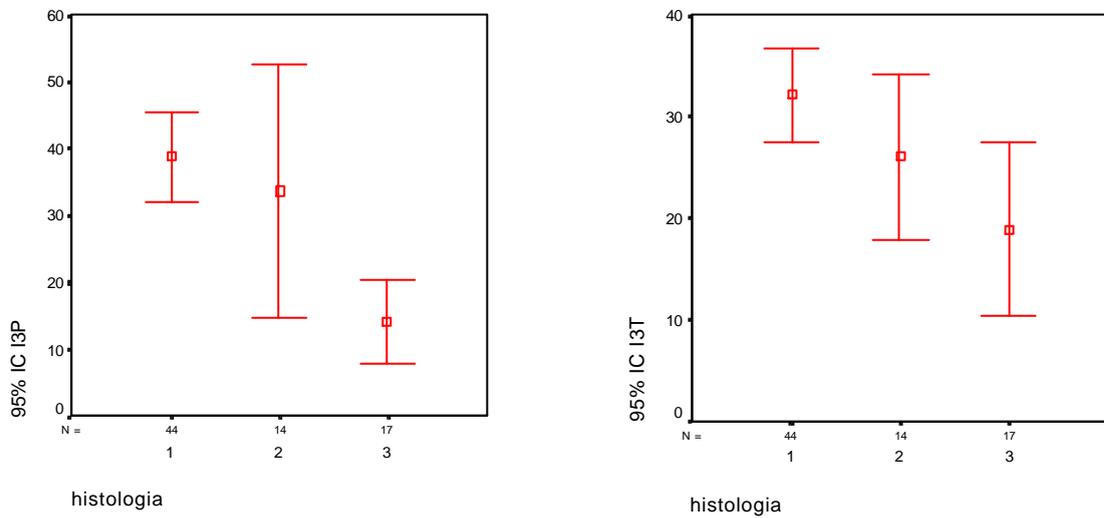


Figura 4.2-4. Representación gráfica mediante barras de error del intervalo de confianza (IC 95%) para la media del I3P y del I3T en cada categoría histológica (1 -GBM-, 2 -AA-, 3 -ABG).



Se ha estudiado la validez global del SPECT ^{201}Tl para diferenciar gliomas de alto y bajo grado mediante el análisis del área bajo la curva ROC en todos los posibles puntos de corte de los diferentes ICV (Tabla 4.2-5). La Figura 4.2-5 muestra la representación de los pares (1-especificidad, sensibilidad) obtenidos al considerar todos los posibles valores de corte de cada uno de los índices analizados.

A partir de dicho análisis la mejor exactitud diagnóstica se observó para el I1P y el I1T (0,958 y 0,923, respectivamente; $p=0,001$). En contraposición, el área bajo la curva para el IR se situó incluso por debajo de la línea diagonal, no ofreciendo una buena exactitud diagnóstica (0,328; $p=0,032$).

Tabla 4.2-5. Área bajo la curva ROC para los diferentes ICV analizados.

Índices	Área	Significación asintótica	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
I1P	0,958	0,001	0,917	0,999
I1T	0,923	0,001	0,863	0,983
IR	0,328	0,032	0,193	0,463
I2P	0,908	0,001	0,809	1,007
I2T	0,879	0,001	0,787	0,972
I3P	0,828	0,001	0,718	0,937
I3T	0,699	0,013	0,547	0,850

I1P: Índice 1 precoz; I1T: Índice 1 tardío; IR: Índice de retención; I2P: Índice 2 precoz; I2T: Índice 2 tardío; I3P: Índice 3 precoz; I3T: Índice 3 tardío.

Figura 4.2-5. Representación gráfica del área bajo la curva ROC para los diferentes ICV.

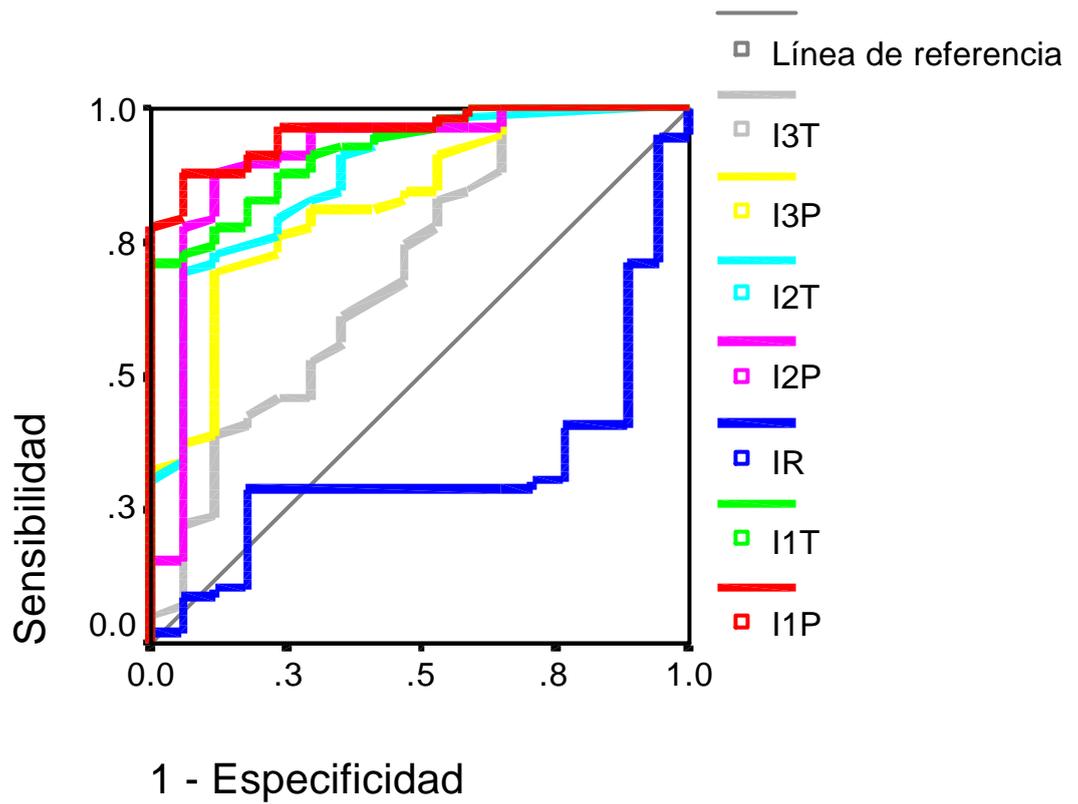


Figura 4.2-6. Paciente varón de 68 años de edad que consulta por inestabilidad, lateralización de la marcha y cefalea (caso 60). En la RM (a) se identifica lesión ocupante de espacio tóporoparietal derecha profunda, que provoca efecto masa, con captación heterogénea de contraste y edema perilesional. En el SPECT ^{201}Tl de los 15 minutos (b) y 2 horas (c) postinyección se evidencia captación patológica en región tóporoparietal derecha, en concordancia con los hallazgos de RM. El análisis semicuantitativo pone de manifiesto los siguientes índices de captación volumétricos: I1P-387, I1T-268, IR-(-0,307), I2P-55, I2T-34, I3P-39, I3T-27. Biopsia estereotáxica con resultado de glioblastoma multiforme.

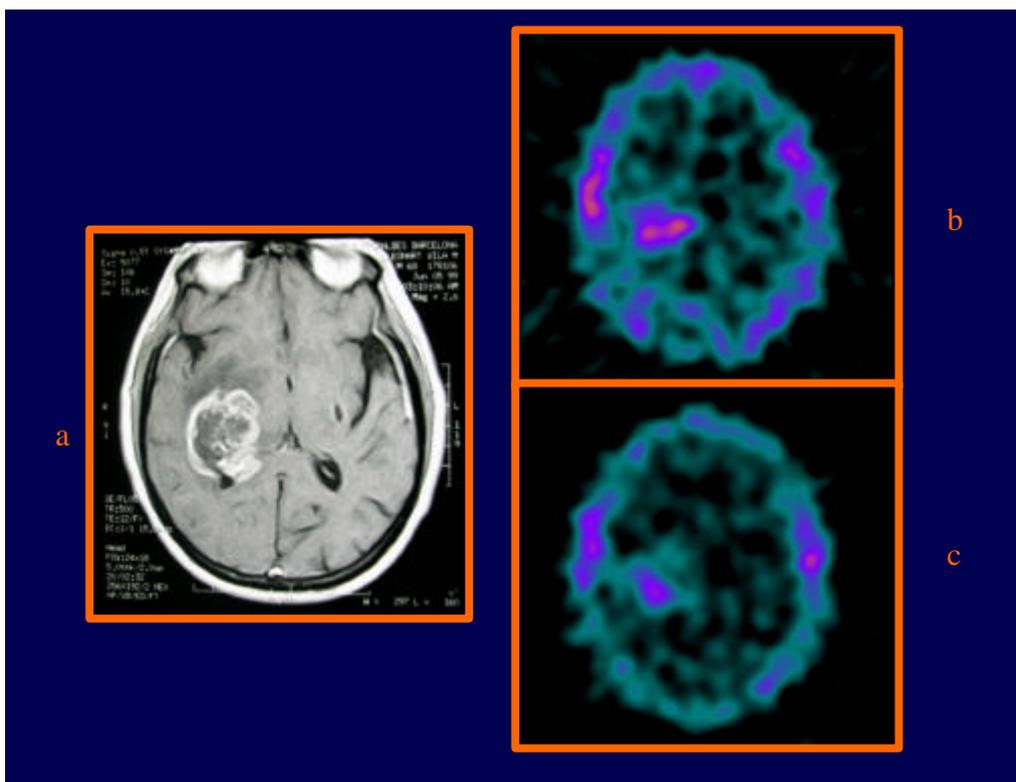
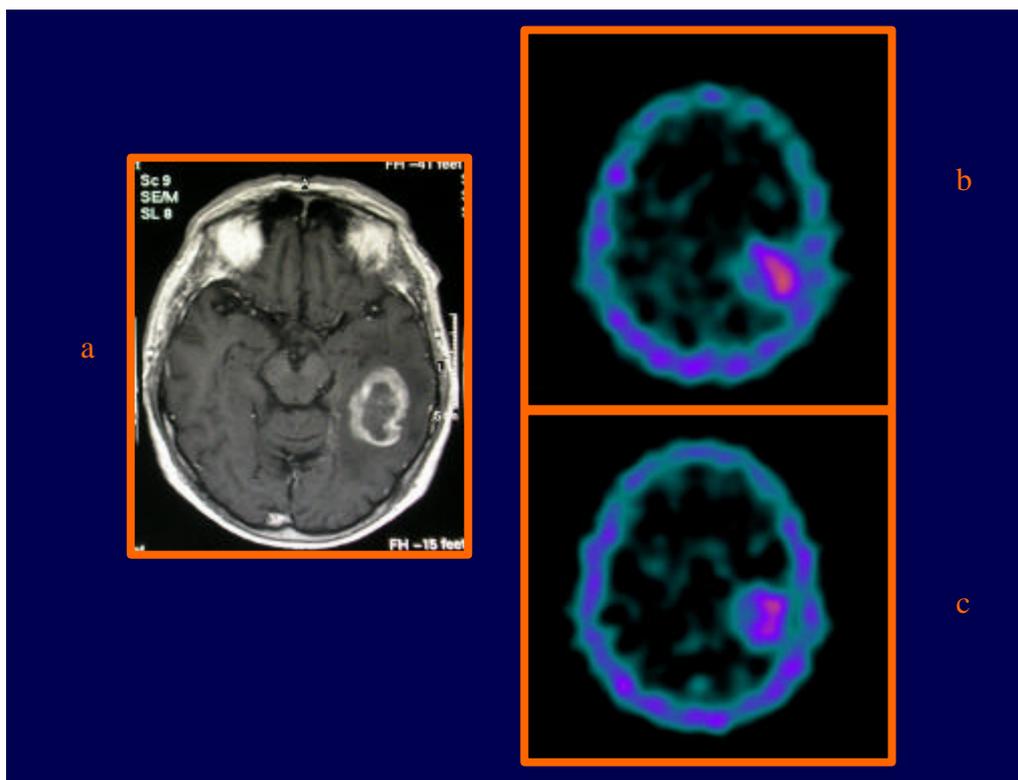


Figura 4.2-7. Paciente varón de 76 años de edad, que consulta por cefalea de intensidad progresiva y afasia nominativa (caso 68). En la RM (a) se identifica lesión infiltrativa temporal posterior izquierda, de aspecto nodular, con captación de contraste anular. Presenta importante edema perilesional y gran efecto masa. Estudio espectroscópico compatible con lesión glial de alto grado. Las imágenes de SPECT ^{201}Tl a los 15 minutos (b) y 2 horas (c) postinyección ponen de manifiesto captación patológica en la misma localización que la descrita por RM. El análisis semicuantitativo demuestra los siguientes índices de captación volumétricos: I1P-186, I1T-178, IR(-0,043), I2P-30, I2T-26, I3P-23, I3T-18. Biopsia estereotáxica con resultado de glioblastoma multiforme.



4.2.2. GRUPO II: VALORACIÓN DE LA RESECCIÓN TUMORAL POSTCIRUGÍA.

4.2.2.1. ANÁLISIS VISUAL DE LAS IMÁGENES DE SPECT ²⁰¹Tl.

Del total de pacientes de la serie (n=75), 45 pudieron ser valorados mediante SPECT ²⁰¹Tl conjuntamente con TC y/o RM en el periodo postquirúrgico inmediato, es decir, en la primera semana tras la intervención. En 4 pacientes se realizó biopsia estereotáxica por la localización del tumor o debido a que fue desestimada la intervención quirúrgica.

En la **Tabla 3.6-4**, referida en el capítulo correspondiente de *Población de estudio (capítulo 3.6.2)* se expone de forma explícita los resultados del diagnóstico histológico, el grado de resección efectuado y los hallazgos de las pruebas de neuroimagen morfológica valoradas en el período postquirúrgico inmediato. En la **Tabla 4.2-6** se presentan los hallazgos del SPECT ²⁰¹Tl en este mismo período, conjuntamente con los de neuroimagen (TC y/o RM).

No se realizó análisis semicuantitativo de la captación tumoral residual en el lecho quirúrgico por considerar que el análisis visual ofrecía una buena aproximación acerca del grado de resección tumoral (*capítulo 3.5. de Metodología*).

Tabla 4.2-6. Hallazgos observados por SPECT ²⁰¹Tl en el periodo postquirúrgico inmediato. La segunda columna (Id2) establece la correspondencia con el estudio prequirúrgico¹. En la última columna quedan referidos los resultados unificados para el análisis de las tablas de contingencia.

Id	Id2	AP	Tipo de resección	TC y/o RM	SPECT ²⁰¹Tl	
1	1	GBM	Parcial	Positivo	Persistencia de captación patológica en lecho quirúrgico compatible con resto tumoral.	Positivo
2	2	GBM	Parcial	Positivo	Persistencia de captación patológica en lecho quirúrgico compatible con resto tumoral.	Positivo
3	3	GBM	Completa	Negativo	Hiperactividad en calota craneal atribuible a cambios postquirúrgicos. Sin evidencia de captación en el lecho quirúrgico.	Negativo
4	4	GBM	Completa	Negativo	Hiperactividad en calota craneal atribuible a cambios postquirúrgicos. Sin evidencia de captación en el lecho quirúrgico.	Negativo
5	5	GBM	Completa	Positivo	Persistencia de captación patológica en lecho quirúrgico compatible con resto tumoral.	Positivo
6	6	GBM	Completa	Negativo	Sin evidencia de captación en el lecho quirúrgico.	Negativo
7	7	GBM	Completa	Negativo	Discreta actividad en el lecho quirúrgico inespecífica.	Indeterminado
8	9	GBM	Completa	Positivo	Persistencia de captación patológica en lecho quirúrgico compatible con resto tumoral.	Positivo
9	11	GBM	Completa	Negativo	Sin evidencia de captación en el lecho quirúrgico.	Negativo
10	12	GBM	Completa	Positivo	Persistencia de captación patológica en lecho quirúrgico compatible con resto tumoral.	Positivo
11	25	GBM	Parcial	Positivo	Mínima actividad en el registro precoz atribuible a cambios postquirúrgicos.	Negativo
12	26	GBM	Completa	Negativo	Persistencia de captación patológica en lecho quirúrgico compatible con resto tumoral.	Positivo
13	27	GBM	Completa	Negativo	Sin evidencia de captación en el lecho quirúrgico.	Negativo
14	28	GBM	Completa	Negativo	Persistencia de captación patológica en el lecho quirúrgico compatible con resto tumoral.	Positivo
15	34	GBM	Parcial	Positivo	Área fría rodeada de un halo hipercaptante en lecho quirúrgico.	Positivo

Id	Id2	AP	Tipo de resección	TC y/o RM	SPECT ²⁰¹Tl	
16	35	GBM	Completa	Negativo	Sin evidencia de captación en el lecho quirúrgico.	Negativo
17	49	GBM	Completa	Negativo	Persistencia de captación patológica en lecho quirúrgico compatible con resto tumoral.	Positivo
18	50	GBM	Completa	Negativo	Sin evidencia de captación en el lecho quirúrgico.	Negativo
19	51	GBM	Parcial	Positivo	Persistencia de captación patológica en lecho quirúrgico compatible con resto tumoral.	Positivo
20	52	GBM	Parcial	Positivo	Persistencia de captación patológica en lecho quirúrgico compatible con resto tumoral.	Positivo
21	54	GBM	Completa	Positivo	Persistencia de captación patológica en lecho quirúrgico compatible con resto tumoral.	Positivo
22	55	GBM	Completa	Negativo	Sin evidencia de captación en el lecho quirúrgico.	Negativo
23	57	GBM	Completa	Indeterminado	Hiperactividad en calota considerada secundaria a craneotomía. Sin evidencia de captación en lecho quirúrgico.	Negativo
24	59	GBM	Parcial	Positivo	Persistencia de captación patológica en lecho quirúrgico compatible con resto tumoral.	Positivo
25	60	GBM	Biopsia	Positivo	Sin cambios respecto a la imagen prequirúrgica.	Positivo
26	61	GBM	Biopsia	Positivo	Sin cambios respecto a la imagen prequirúrgica.	Positivo
27	62	GBM	Biopsia	Positivo	Sin cambios respecto a la imagen prequirúrgica.	Positivo
28	63	GBM	Biopsia	Positivo	Sin cambios respecto a la imagen prequirúrgica.	Positivo
29	73	GBM	Completa	Negativo	Mínima actividad difusa atribuible a cambios postquirúrgicos.	Negativo
30	75	GBM	Completa	Negativo	Sin evidencia de captación en el lecho quirúrgico.	Negativo
31	27	AA	Parcial	Positivo	Discreta actividad en el lecho quirúrgico inespecífica.	Indeterminado
32	28	AA	Completa	Negativo	Persistencia de captación patológica en el lecho quirúrgico compatible con resto tumoral. Cambios postcirugía en calota.	Positivo
33	29	AA	Completa	Negativo	Sin evidencia de captación en el lecho quirúrgico.	Negativo
34	31	AA	Parcial	Positivo	Persistencia de captación patológica en el lecho quirúrgico compatible con resto tumoral.	Positivo
35	32	AA	Completa	Positivo	Persistencia de captación patológica en el lecho quirúrgico compatible con resto tumoral.	Positivo

Id	Id2	AP	Tipo de resección	TC y/o RM	SPECT ²⁰¹Tl	
36	33	AA	Completa	Positivo	Persistencia de captación patológica en el lecho quirúrgico compatible con resto tumoral.	Positivo
37	37	AA	Completa	Negativo	Sin evidencia de captación en el lecho quirúrgico.	Negativo
38	38	AA	Parcial	Positivo	Persistencia de captación patológica en lecho quirúrgico compatible con resto tumoral.	Positivo
39	39	AA	Completa	Indeterminado	Hiperactividad en calota considerada secundaria a craneotomía. Sin evidencia de captación en lecho quirúrgico.	Negativo
40	70	AA	Completa	Positivo	Sin evidencia de captación en lecho quirúrgico.	Negativo
41	40	ABG	Completa	Negativo	Discreta actividad en el lecho quirúrgico inespecífica. Cambios postcirugía en calota.	Indeterminado
42	44	ABG	Completa	Negativo	Sin evidencia de captación en el lecho quirúrgico.	Negativo
43	46	ABG con foco grado III	Completa	Indeterminado	Persistencia de captación patológica en el lecho quirúrgico compatible con resto tumoral.	Positivo
44	47	ABG	Completa	Negativo	Hiperactividad en calota considerada secundaria a craneotomía. Sin evidencia de captación en lecho quirúrgico.	Negativo
45	68	ABG	Parcial	Positivo	Persistencia de captación patológica en el lecho quirúrgico compatible con resto tumoral.	Positivo

¹ Id2 corresponde a la numeración seguida en Tabla 3.6-2. AP: anatomía patológica; ABG: astrocitoma bajo grado AA: astrocitoma anaplásico; GBM: glioblastoma multiforme.

4.2.2.2. ANÁLISIS COMPARATIVO ENTRE LOS RESULTADOS DEL SPECT ²⁰¹Tl Y DE LA NEUROIMAGEN MORFOLÓGICA.

En primer lugar, se analizaron los resultados observados por neuroimagen morfológica (TC y/o RM) en relación al tipo de resección efectuado. De la correspondiente tabla de contingencia (**Tabla 4.2-7**) se deducen los resultados detallados a continuación. De los 30 casos en los que la resección tumoral, a juicio del neurocirujano, fue completa, 7 demostraron restos tumorales significativos en el lecho quirúrgico, en 20 de ellos la imagen de TC y/o RM no demostró presencia de tumor y en 3 casos no permitió descartar de forma concluyente la ausencia de enfermedad residual. En los 11 pacientes con resección tumoral parcial la imagen de TC y/o RM evidenció restos de tumor. En los cuatro pacientes biopsiados no se observaron cambios significativos respecto a la exploración prequirúrgica, salvo los propios derivados de la biopsia estereotáxica.

Tabla 4.2-7. Resultados de las exploraciones de neuroimagen morfológica (TC y/o RM) en relación al grado de resección tumoral.

Tipo de resección	Neuroimagen morfológica			Total
	indeterminada	negativa	positiva	
biopsia	0	0	4	4
completa	3	20	7	30
parcial	0	0	11	11
Total	3	20	22	45

La misma tabla analizada con los resultados del SPECT ^{201}Tl pone de manifiesto que de los 30 pacientes con resección completa: 12 presentaron captación patológica significativa en el lecho quirúrgico compatible con actividad tumoral, 16 evidenciaron nula captación de ^{201}Tl y en 2 se identificó una ligera actividad inespecífica de dudosa interpretación en cuanto a la presencia de posible tejido tumoral residual (casos 7 y 41: **Tabla 4.2-6**). Nueve de los 11 pacientes a los que se practicó resección parcial presentaron actividad significativa de ^{201}Tl en el lecho quirúrgico, por la presencia de tumor residual, un paciente fue clasificado como indeterminado (caso 31 de la **Tabla 4.2-6**, en el que se evidenció discreta actividad en el lecho quirúrgico inespecífica) y otro como negativo (caso 11 de la **Tabla 4.2-6** con mínima actividad en el registro precoz que desaparecía en el registro tardío, atribuible a cambios postquirúrgicos). Los pacientes biopsiados (n=4) presentaron todos ellos un estudio positivo.

Tabla 4.2-8. Resultados del SPECT ^{201}Tl en relación al grado de resección tumoral

		SPECT ^{201}Tl			Total
		indeterminado	negativo	positivo	
Tipo de resección	biopsia	0	0	4	4
	completa	2	16	12	30
	parcial	1	1	9	11
Total		3	17	25	45

Del análisis comparativo entre los hallazgos de neuroimagen morfológica y SPECT ^{201}Tl se obtuvieron los resultados detallados en la **Tabla 4.2-9**. El SPECT ^{201}Tl fue negativo en 17 de los pacientes: 14 de ellos con imagen de TC y/o RM sin evidencia de tumor, uno con imagen morfológica positiva (caso 11, referido con anterioridad) y dos con imagen no concluyente (casos 23 y 39). De los 25 pacientes con captación significativa de ^{201}Tl en el SPECT, 20 presentaron restos de tumor en la imagen morfológica, 4 de ellos no evidenciaron tumor residual y un caso fue indeterminado (caso 43). Dos de los casos indeterminados por SPECT ^{201}Tl fueron negativos por TC y/o RM (casos 7 y 41) y uno de ellos reflejó la presencia de tumor residual por neuroimagen morfológica (caso 31).

Tabla 4.2-9. Resultados comparativos entre neuroimagen morfológica y SPECT ^{201}Tl .

		SPECT ^{201}Tl			Total
		indeterminado	negativo	positivo	
Neuroimagen morfológica	indeterminado	0	2	1	3
	negativo	2	14	4	20
	positivo	1	1	20	22
Total		3	17	25	45

La **Tabla 4.2-10** engloba los hallazgos del SPECT ^{201}Tl en relación a los de la neuroimagen morfológica y al tipo de resección realizada:

a) Del grupo de pacientes a los que se les había realizado resección completa (n=30), 16 no evidenciaron captación patológica del ^{201}Tl en el área quirúrgica. En 14 de estos mismos pacientes las técnicas de neuroimagen morfológica también demostraron ser negativas y los otros 2 tuvieron una imagen de TC y/o RM indeterminada.

En 12 pacientes el SPECT ^{201}Tl fue positivo: en 7 casos coincidió con la imagen morfológica, y en 5 de ellos la imagen morfológica fue discordante (cuatro casos negativos y uno indeterminado, respectivamente).

El SPECT ^{201}Tl fue indeterminado en 2 pacientes (casos 7 y 41 de la **Tabla 4.2-6**) los cuales no evidenciaron restos tumorales en la imagen de TC y/o RM.

En resumen, los hallazgos del SPECT ^{201}Tl coincidieron con la imagen morfológica en 21 de los 30 pacientes (70%).

b) En 9 de los 11 pacientes con resección parcial el SPECT ^{201}Tl fue positivo y se observó conformidad con los hallazgos observados por neuroimagen morfológica (81,8%). Cabe reseñar que hubo un caso negativo y otro indeterminado por SPECT ^{201}Tl que mostraron positividad en la imagen morfológica (pacientes 11 y 31 de la **Tabla 4.2-6**).

c) En los pacientes biopsiados (n=4), al igual que sucedía con la imagen de TC y/o RM, el SPECT ^{201}Tl demostró únicamente alteraciones atribuibles a la técnica quirúrgica, sin evidentes cambios en la captación tumoral con respecto al estudio prequirúrgico.

Tabla 4.2-10. Hallazgos del SPECT ^{201}Tl y de neuroimagen morfológica en relación al tipo de cirugía realizada.

SPECT	Neuroimagen morfológica							
	indeterminado (n=3)		negativo (n=20)			positivo (n=22)		
	negativo	positivo	indeterm	negativo	positivo	indeterm	negativo	positivo
biopsia (n=4)	0	0	0	0	0	0	0	4
completa (n=30)	2	1	2	14	4	0	0	7
parcial (n=11)	0	0	0	0	0	1	1	9

Indeterm: indeterminado.

La tabla anterior permitió clasificar los casos según los resultados que se muestran en la **Tabla 4.2-11** y obtener una sensibilidad para el SPECT ^{201}Tl postquirúrgico en la detección de actividad tumoral residual del 90,9%, una especificidad del 78,3%, un valor predictivo positivo del 80% y negativo del 90%. Los 2 casos indeterminados por SPECT ^{201}Tl y negativos por neuroimagen morfológica se clasificaron como VN (casos 7 y 41). De forma análoga los 3 casos indeterminados por neuroimagen morfológica: 2 negativos por SPECT ^{201}Tl (casos 23 y 39) se interpretaron como VN, y el restante, positivo por SPECT ^{201}Tl (caso 43) se clasificó como FP.

Tabla 4.2-11. Resultados finales del SPECT ^{201}Tl respecto a los hallazgos de neuroimagen morfológica.

		SPECT ^{201}Tl		Total
		positivo	negativo	
Neuroimagen morfológica	positiva	20	2	22
	negativa	5	18	23
Total		25	20	45

4.2.3. GRUPO III: VALORACIÓN DE RECIDIVA TUMORAL POSTRATAMIENTO

Nos remitimos a la **Tabla 3.6-5** del *capítulo 3.6.3 de Población de estudio* donde se especifican, además de los datos demográficos, el tipo de cirugía realizada a los pacientes incluidos en este grupo de población, la anatomía patológica, y el tratamiento complementario efectuado tras la cirugía. En la **Tabla 4.2.-12** se exponen los hallazgos observados mediante neuroimagen (TC y/o RM), el motivo de la realización del SPECT ²⁰¹Tl y su resultado.

Tabla 4.2-12. Hallazgos observados mediante neuroimagen morfológica en pacientes estudiados bajo sospecha de recidiva, motivo de la realización del SPECT ²⁰¹Tl y hallazgos encontrados.

Id (I2) ¹	Neuroimagen (TC y/o RM)	Motivo de la exploración (SPECT ²⁰¹ Tl)	Resultado SPECT ²⁰¹ Tl
1	Dudosa imagen en área de tumorectomía que plantea el DD entre hematoma versus recidiva	DD entre hematoma versus recidiva	Recidiva
2	Área hipercaptante en lecho quirúrgico sospechosa de recidiva tumoral, aunque no se pueden descartar cambios postquirúrgicos	DD entre recidiva y cambios postquirúrgicos	Recidiva
3	Sin evidencia de cambios evolutivos ni de progresión radiológica	Emperoamiento clínico sin evidencia de progresión radiológica	Recidiva
4	Lesión expansiva en lecho quirúrgico. Plantea duda diagnóstica entre recidiva y radionecrosis	DD entre recidiva y radionecrosis	Recidiva
5	Imagen compatible con recidiva tumoral, aunque no se puede descartar radionecrosis	DD entre recidiva y radionecrosis	Recidiva
6	Lesión expansiva captante de contraste periféricamente de forma heterogénea, con edema perilesional y efecto masa sugestivo de recidiva	Valoración de recidiva tumoral	Recidiva
7	Imagen de lesión expansiva necrótica, con escaso efecto de masa, que plantea duda diagnóstica entre recidiva y radionecrosis	DD entre recidiva y radionecrosis	Recidiva
8	Discreto realce de señal que puede corresponder a recidiva o a cambios postradiación. Presencia de lesiones nódulos de la sustancia blanca	DD entre recidiva y radionecrosis	No recidiva

Id (I2)¹	Neuroimagen (TC y/o RM)	Motivo de la exploración (SPECT ²⁰¹Tl)	Resultado SPECT ²⁰¹Tl
	de gliosis a nivel de la sustancia blanca		
9	Resto tumoral versus necrosis postradiación	DD entre recidiva y radionecrosis	No recidiva
10	Sin evidencia de tumor	Control evolutivo. Valoración de recidiva tumoral	No recidiva
11	Área de 10 mm que muestra realce de señal anular tras la administración de contraste sospechosa de recidiva tumoral, aunque no se puede descartar radionecrosis	DD entre recidiva y radionecrosis	Recidiva
12	Incremento de la imagen residual postcirugía. Valoración de recidiva o cambios cicatriciales	DD entre recidiva o cambios cicatriciales	Recidiva
13	Imagen nodular, sin edema, sospechosa de recidiva, aunque no se descarta hematoma dado que en el TC postoperatorio había sangre en el lecho quirúrgico	Valoración de recidiva tumoral	No recidiva
14(29)	Sin evidencia de tumor. Imagen quística residual	Control evolutivo. Valoración de recidiva tumoral	No recidiva
15	Imagen residual y edema perilesional asociado que no permite descartar radionecrosis	DD entre recidiva y radionecrosis	No recidiva
16	Foco de calcificación en área de resección, sin evidencia de recidiva	Control evolutivo. Valoración de recidiva tumoral	No recidiva
17	Estabilidad lesional	Valoración de cambio en el grado histológico	Recidiva (crecimiento de alto grado)
18	Discreto incremento en el tamaño de la lesión residual con discreto efecto masa y edema perilesional	Control evolutivo. Valoración de recidiva	Recidiva
19	Sin evidencia de enfermedad	Control evolutivo. Valoración de recidiva tumoral	No recidiva
20	Imágenes sugestivas de infiltración tumoral. Signos de leucomalacia postradioterápica en la sustancia blanca	DD entre recidiva y radionecrosis	No recidiva
21 (40)	Sin evidencia de tumor	Control evolutivo. Valoración de recidiva tumoral	No recidiva
22 (46)	Área de alteración de señal, sin realce de contraste, que puede corresponder a recidiva	Control evolutivo. Valoración de recidiva tumoral	No recidiva
23 (48)	Aparición de una lesión expansiva sugestiva de recidiva	Control evolutivo. Valoración de recidiva tumoral	No recidiva
24	Sin evidencia de tumor	Control evolutivo. Valoración de recidiva tumoral	No recidiva.

¹Id2 corresponde a la numeración según la **Tabla 3.6-3**, perteneciente al grupo de estudio precirugía. Id: identificación (nº de paciente); DD: Diagnóstico diferencial.

4.2.3.1. ANÁLISIS VISUAL Y SEMICUANTITATIVO DE LAS IMÁGENES DE SPECT 201TL.

La evidencia de captación patológica de ^{201}Tl en el lecho quirúrgico se consideró sugestiva de recidiva. Según esta premisa, se observó captación en 11 de los 24 pacientes que integraban este grupo: 7 con GBM, 2 con AA y 2 con ABG (en uno de ellos con elevada sospecha de recidiva de alto grado). En tres pacientes se obtuvo confirmación histológica de recidiva tumoral tras ser reintervenidos. El estado clínico del resto contraindicaba la intervención o no existía verdadera indicación clínica para la misma, por lo que se realizó un diagnóstico de presunción, teniendo en cuenta los hallazgos de neuroimagen morfológica y la propia evolución clínica.

Por el contrario, en trece pacientes no se observó captación patológica de ^{201}Tl en el lecho tumoral y por tanto el SPECT descartó la recidiva tumoral (**Tabla 4.2-13**): 7 con astrocitoma de alto grado (AA y GBM) y 6 con ABG. En 6 de estos pacientes las técnicas de neuroimagen morfológica tampoco demostraron recidiva tumoral, y en 4 de ellos ofrecieron una impresión diagnóstica equívoca. El curso clínico de estos pacientes no demostró eventos significativos.

Tabla 4.2-13. Hallazgos del SPECT ^{201}Tl en función del tipo histológico.

		SPECT ^{201}Tl			Total
		No recidiva	Recidiva alto grado	Recidiva	
AP	ABG	6	1	1	8
	AA	4	0	2	6
	GBM	3	0	7	10
Total		13	1	10	24

AP: anatomía patológica; ABG: astrocitoma bajo grado; AA: astrocitoma anaplásico; GBM: glioblastoma multiforme.

En cuanto al análisis semicuantitativo, la **Tabla 4.2-14** detalla los estadísticos descriptivos media, desviación estándar (DE), mediana, máximo y mínimo de los ICV en pacientes con recidiva. La **Tabla 4.2-15** especifica los ICV calculados en cada paciente de este subgrupo de población.

Tabla 4.2-14. Estadísticos descriptivos de los ICV en pacientes con SPECT²⁰¹Tl sugestivo de recidiva.

	Media	DE	Mediana	Mínimo	Máximo
I1P	189,72	55,94	199	120	308
I1T	168,54	54,75	147	120	310
IR	-0,101	0,147	-0,111	-0,391	0,208
I2P	29,63	11,93	33	10	51
I2T	23,09	12,55	19	9	51
I3P	21,18	7,23	20	10	31
I3T	21,18	8,03	17	10	37

DE: Desviación estándar; I1P: Índice 1 precoz; I1T: Índice 1 tardío; IR: Índice de retención; I2P: Índice 2 precoz; I2T: Índice 2 tardío; I3P: Índice 3 precoz; I3T: Índice 3 tardío.

Tabla 4.2-15. Índices de captación volumétricos obtenidos en este subgrupo de población.

Id	I1P	I1T	IR	I2P	I2T	I3P	I3T	AP
1	199	168	-0,156	33	25	16	14	GBM
2	207	185	-0,106	34	30	23	37	GBM
3	140	120	-0,143	16	9	14	10	GBM
4	308	310	0,006	51	51	30	28	GBM
5	202	190	-0,059	33	31	18	17	GBM
6	186	147	-0,210	30	19	31	16	GBM
7	230	140	-0,391	39	16	10	17	GBM
8	Sin evidencia de captación cuantificable en el lecho quirúrgico							GBM
9	Sin evidencia de captación cuantificable en el lecho quirúrgico							GBM
10	Sin evidencia de captación cuantificable en el lecho quirúrgico							GBM
11	120	145	0,208	23	18	20	24	AA
12	227	201	-0,115	39	33	16	16	AA
13	Sin evidencia de captación cuantificable en el lecho quirúrgico							AA
14 (29)	Sin evidencia de captación cuantificable en el lecho quirúrgico							AA
15	Sin evidencia de captación cuantificable en el lecho quirúrgico							AA
16	Sin evidencia de captación cuantificable en el lecho quirúrgico							AA
17	144	128	-0,111	18	12	24	25	ABG
18	124	120	-0,032	10	10	31	29	ABG
19	Sin evidencia de captación cuantificable en el lecho quirúrgico							ABG
20	Sin evidencia de captación cuantificable en el lecho quirúrgico							ABG
21(40)	Sin evidencia de captación cuantificable en el lecho quirúrgico							ABG
22 (46)	Sin evidencia de captación cuantificable en el lecho quirúrgico							ABG
23 (48)	Sin evidencia de captación cuantificable en el lecho quirúrgico							ABG
24	Sin evidencia de captación cuantificable en el lecho quirúrgico							ABG

¹Id2 corresponde a la numeración según la **Tabla 3.6-3**, perteneciente al grupo de estudio precirugía. Id: identificación (nº de paciente); I1P: Índice 1 precoz; I1T: Índice 1 tardío; IR: Índice de retención; I2P: Índice 2 precoz; I2T: Índice 2 tardío; I3P: Índice 3 precoz; I3T: Índice 3 tardío.

Mediante el estadístico **U de Mann-Whitney** se compararon los ICV obtenidos en la población con sospecha de recidiva tumoral y los obtenidos en los pacientes estudiados precirugía (**Tabla 4.2-16**). Los índices de los pacientes recidivados no presentaron diferencias estadísticamente significativas respecto a los AA y sí, en cambio, respecto a los GBM y ABG, a excepción del IR y del I3T. Así, las diferencias no fueron significativas para el IR entre recidivas y GBM, recidivas y ABG, y tampoco lo fueron para el I3T entre recidivas y ABG. La representación mediante barras de error del intervalo de confianza para la media (IC 95%) de los ICV de las recidivas en relación a los grupos histológicos precirugía (**Figuras 4.2-6 y 4.2-7**) pone de manifiesto, de forma gráfica, tales diferencias.

Tabla 4.2-16. Prueba U de Mann-Whitney de muestras independientes. Comparación de los ICV entre los pacientes con recidiva tumoral y los diferentes grupos histológicos diagnosticados precirugía.

	ABG y RECIDIVAS		AA y RECIDIVAS		GBM y RECIDIVAS	
	U de Mann-Whitney	Sig. (bilateral)	U de Mann-Whitney	Sig. (bilateral)	U de Mann-Whitney	Sig. (bilateral)
I1P	23	0,001	78,5	0,416	98	0,001
I1T	33	0,002	76	0,353	115	0,004
IR	53	0,280	95	0,963	244,5	0,783
I2P	31	0,002	80	0,457	103,5	0,002
I2T	45,5	0,012	74	0,307	115,5	0,004
I3P	57,5	0,047	95	0,963	129,5	0,009
I3T	83,5	0,410	77	0,377	169	0,070

ABG: astrocitoma bajo grado; AA: astrocitoma anaplásico; GBM: glioblastoma multiforme.

Figura 4.2-8. Representación gráfica mediante barras de error del intervalo de confianza (IC 95%) para la media de los ICV en los pacientes con recidiva y en los pacientes con diagnóstico inicial precirugía. Por orden de aparición: índice I1P, I1T e IR. GRUPO: grupo 1 (GBM), grupo 2 (AA), grupo 3 (ABG), grupo 4 (recidivas).

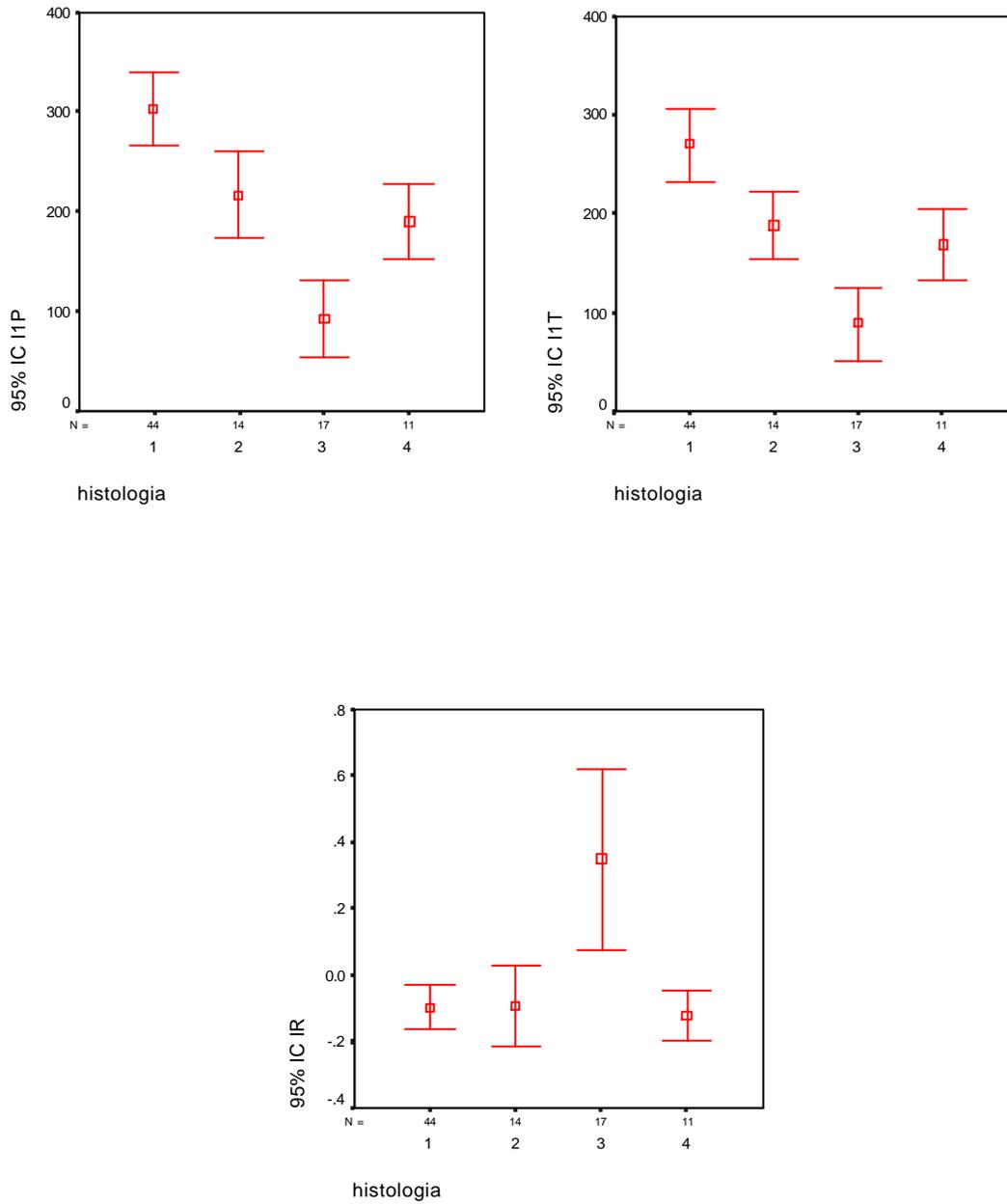


Figura 4.2-9. Representación gráfica mediante barras de error del intervalo de confianza (IC 95%) para la media de los ICV en los pacientes con recidiva y en los pacientes con diagnóstico inicial precirugía. Por orden de aparición: índice I2P e I2T, I3P e I3T. GRUPO: grupo 1 (GBM), grupo 2 (AA), grupo 3 (ABG), grupo 4 (recidivas).

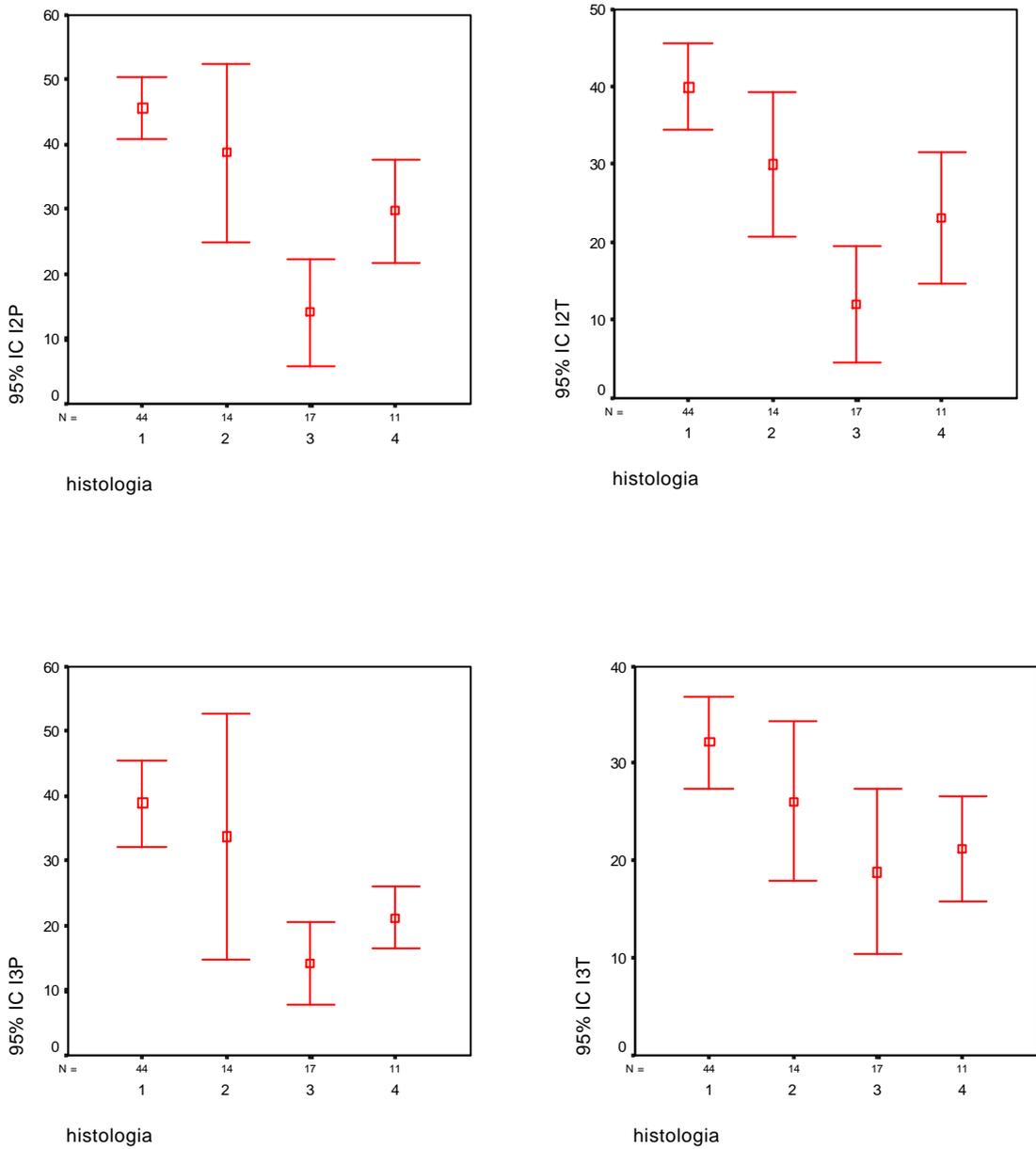
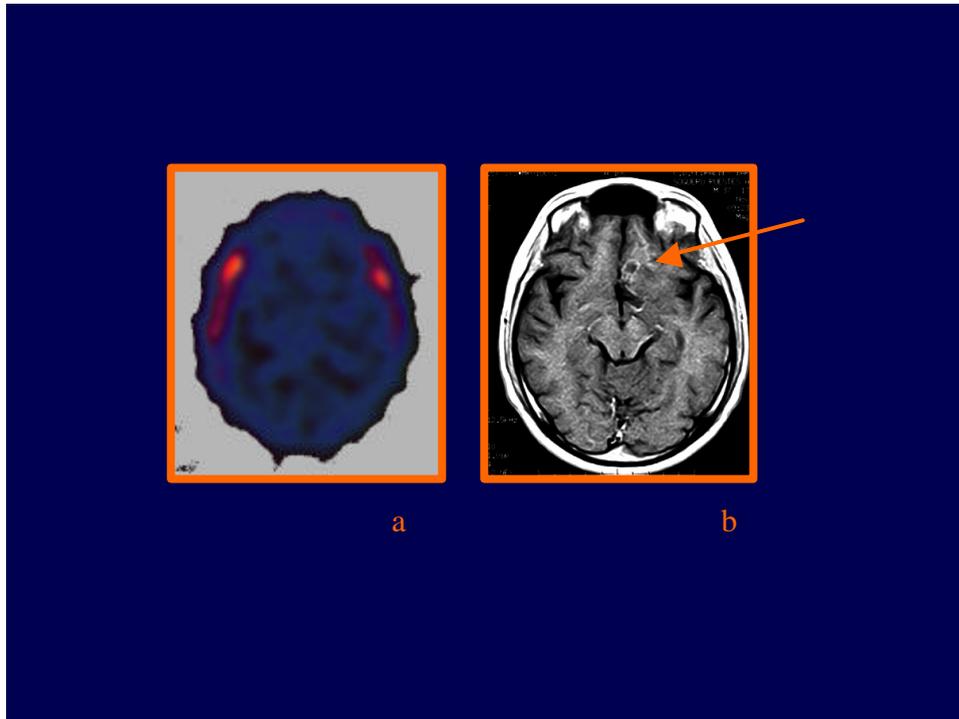


Figura 4.2-10. Control evolutivo de un paciente con un AA frontal izquierdo tratado con cirugía (exéresis completa) y posteriormente con el esquema PCV tras finalizar la RT (paciente 14). En el SPECT ^{201}Tl (a) se puede observar la ausencia de captación en el lecho tumoral. En la neuroimagen morfológica (b) persistía una pequeña lesión quística residual, sin evidencia de tumor (ver flecha).



4.2.3.2. ANÁLISIS COMPARATIVO ENTRE LOS RESULTADOS DEL SPECT ²⁰¹Tl Y DE LA NEUROIMAGEN MORFOLÓGICA

De los 11 pacientes en los que el SPECT ²⁰¹Tl evidenció captación patológica sugestiva de recidiva, 5 demostraron imagen claramente demostrativa de recidiva mediante técnicas de neuroimagen morfológica. En cambio, en un paciente la imagen de TC y/o RM sugería una probable radionecrosis, en 3 casos fue indeterminada o no concluyente, sin poder diferenciar entre recidiva y radionecrosis, y en otro demostró estabilidad evolutiva (**Tabla 4.2-17**). Otra de las recidivas constatadas mediante SPECT ²⁰¹Tl se trataba de un ABG en el que se planteó la sospecha de un posible cambio en el grado histológico del tumor (caso 17 de la **Tabla 4.2-15**), y la TC y/o RM evidenciaron estabilidad de la lesión.

De los pacientes sin evidencia de captación de radiofármaco en el SPECT ²⁰¹Tl (n=13): 3 casos evidenciaron una imagen sugestiva de recidiva por TC y/o RM, 4 presentaron una imagen indeterminada, y 6 resultaron negativos (**Tabla 4.2-17**).

Tabla 4.2-17 . Resultados del SPECT ²⁰¹Tl en función de los hallazgos observados por neuroimagen morfológica.

SPECT ²⁰¹ Tl	Neuroimagen morfológica					Total
	Estable	No recidiva	Radionecrosis	Indeterminada	Recidiva	
No recidiva	0	6	0	4	3	13
Recidiva alto grado	1	0	0	0	0	1
Recidiva	1	0	1	3	5	10
Total	2	6	1	7	8	24

En la **Tabla 4.2-18** se exponen los hallazgos del SPECT ^{201}Tl en función de los resultados de neuroimagen morfológica y del tipo histológico.

Las imágenes de TC y/o RM no fueron concluyentes en 7 pacientes (**Tabla 4.2-18**: casos resaltados en amarillo). El SPECT ^{201}Tl fue compatible con recidiva en tres casos, dada la presencia de captación en la imagen, que más tarde se confirmó clínicamente dado que los pacientes comenzaron un deterioro neurológico a corto plazo. En los otros cuatro casos de incertidumbre radiológica, el SPECT ^{201}Tl no demostró recidiva tumoral. Los pacientes respondieron adecuadamente al tratamiento conservador antiedema.

Tabla 4.2-18. Hallazgos del SPECT ^{201}Tl en función de los resultados de neuroimagen morfológica y del tipo histológico.

AP		SPECT ^{201}Tl			Total
	Neuroimagen morfológica	No recidiva	Recidiva alto grado	Recidiva	
AA	No recidiva	1		0	1
	Indeterminada	2		2	4
	Recidiva	1		0	1
	Total	4		2	6
ABG	Estable	0	1	1	2
	No recidiva	4	0		4
	Indeterminada	1	0		1
	Recidiva	1	0		1
	Total	6	1	1	8
GBM	No recidiva	1		0	1
	Radionecrosis	0		1	1
	Indeterminada	1		1	2
	Recidiva	1		5	6
	Total	3		7	10

AP: anatomía patológica; AA: astrocitoma anaplásico; ABG: astrocitoma bajo grado; GBM: glioblastoma multiforme

De la última tabla (**Tabla 4.2-19**) se puede deducir la sensibilidad y especificidad del SPECT ^{201}Tl para el diagnóstico de recidiva, 72,7% y 76,9%, respectivamente. El valor predictivo positivo y negativo coinciden con los parámetros de sensibilidad y especificidad. Los casos indeterminados por neuroimagen morfológica y negativos por SPECT ^{201}Tl fueron considerados VN.

Tabla 4.2-19. Resultados finales del SPECT ^{201}Tl respecto a los hallazgos de neuroimagen morfológica.

Neuroimagen morfológica	SPECT ^{201}Tl		Total
	positivo	negativo	
positiva	8	3	11
negativa	3	10	13
Total	11	13	24

4.2.4. GRUPO IV: VALORACIÓN DE LA RESPUESTA TERAPÉUTICA DURANTE EL SEGUIMIENTO.

I. Evaluación tras la primera línea de quimioterapia (ver Tabla 4.2-20 y Tabla 4.2-22).

La respuesta terapéutica pudo ser valorada en todos los pacientes (n=20). Los criterios de Macdonald permitieron clasificar clínicamente a los pacientes según presentaran progresión de su enfermedad, estabilidad clínica, respuesta parcial o completa. El SPECT ^{201}Tl coincidió con el “status” clínico en 18 de los 20 pacientes valorados (90%). A continuación se describen los hallazgos del SPECT ^{201}Tl , RM y TC, que se analizaron en función de estas cuatro categorías de respuesta terapéutica.

El SPECT ^{201}Tl identificó correctamente a todos los pacientes en progresión de acuerdo con los criterios de Macdonald (n=8). En cambio, la RM identificó sólo siete pacientes con progresión y resultó no concluyente en el paciente restante debido a la presencia de cambios postterapéuticos (paciente 7 de la Tabla 4.2-22). En relación a la TC, la progresión fue constatada en 5 pacientes y el resultado fue indeterminado en el mismo caso que la RM; en dos casos la TC no pudo ser practicada.

Siete pacientes demostraron estabilidad clínica, y en 6 de ellos el SPECT ^{201}Tl y la RM coincidieron con los criterios de Macdonald; en el otro paciente con estabilidad clínica, el SPECT ^{201}Tl fue compatible con respuesta parcial (paciente 10 de la Tabla 4.2-22), mientras que por RM y TC el tipo de respuesta no fue concluyente. En la TC cinco de los siete pacientes fueron clasificados de enfermedad estable, uno de ellos de respuesta parcial (paciente 6 de la Tabla 4.2-22, con estabilidad evolutiva por SPECT ^{201}Tl y RM), y el caso restante, como ya se ha referido, fue indeterminado (paciente 10 de la Tabla 4.2-22).

Cinco pacientes fueron juzgados de respuesta parcial según criterios clínicos. Sin embargo, en sólo cuatro de ellos el SPECT ^{201}Tl había establecido el mismo grado de respuesta. En el paciente restante (caso 20 de la Tabla 4.2-22), que será comentado en el siguiente párrafo, el SPECT ^{201}Tl demostró la desaparición de la captación tumoral (respuesta completa). La RM evidenció respuesta parcial en 4 pacientes, y en 3 de ellos

coincidió con el resultado ofrecido por el SPECT ^{201}Tl . Hubo un caso con respuesta clínica parcial en el que la RM no fue concluyente a la hora de establecer el tipo de respuesta (paciente 8 de la **Tabla 4.2-22**). Por TC se observaron 3 respuestas parciales, y 2 casos no concluyentes (pacientes 8 y 20).

Desde el punto de vista clínico no se constataron respuestas completas. Sin embargo, en un paciente (resaltado con asterisco en la **Tabla 4.2-20**, correspondiente al paciente 20 de la **Tabla 4.2-22**) la respuesta fue definida por el SPECT ^{201}Tl como completa, aunque fue considerada de parcial mediante los criterios clínicos y la RM. La captación de ^{201}Tl había desaparecido totalmente en el lecho tumoral; por RM el tamaño del tumor había disminuido más del 50% aunque persistía un nódulo residual. La TC no ayudó a determinar el grado de respuesta.

Tabla 4.2-20. Concordancia entre criterios de Macdonald, SPECT ^{201}Tl , RM y TC en los pacientes valorados tras la primera línea de quimioterapia (n=20).

Macdonald	SPECT ^{201}Tl	RM	TC
Progresión (n=8)	8 P	7 P 1 nc	5 P 1 nc (-2)
Enfermedad estable (n=7)	6 EE 1 RP	6 EE 1 nc	5 EE 1 RP 1 nc
Respuesta parcial (n=5)	4 RP 1 RC (*)	4 RP 1 nc	3 RP 2 nc
Respuesta completa (n=0)			
n= 20	20	20	18

n: nº de pacientes; P: progresión; EE: enfermedad estable; RP: respuesta parcial; RC: respuesta completa; nc: no concluyente; (*) el paciente 20 presentó respuesta parcial por RM (el tamaño de la lesión se había reducido en más del 50% aunque persistía un pequeño nódulo residual). En cambio el SPECT ^{201}Tl demostró desaparición de la captación tumoral. Los síntomas mejoraron y no fue necesario tratamiento antiedema.

II. Hallazgos tras completar la 2ª línea de quimioterapia (Tabla 4.2-21 y Tabla 4.2-22):

Un total de 16 pacientes fueron sometidos a una 2ª línea de quimioterapia (**16p - 2ªQT**): 15 de ellos por presentar progresión (11 GBM, 2 AA, 2 OAA), y un paciente con enfermedad estable (1 AA). El tiempo medio hasta la progresión fue 7,5 meses (rango 3-18 meses).

Cuatro pacientes no recibieron segunda línea de quimioterapia: 2 de ellos porque respondieron parcialmente a la primera línea (pacientes 5 y 8 de la **Tabla 4.2-22; 2p -no 2ªQT**), un paciente porque recibió radioterapia (paciente 3; **1p -RT**) al constatarse la progresión, y el paciente restante debido a que falleció en el transcurso de la primera línea (paciente 19). La respuesta parcial se mantuvo en estos primeros dos pacientes durante largo tiempo (pacientes 5 y 8; 13 y 12 meses, respectivamente), y así se confirmó por neuroimagen morfológica y SPECT ²⁰¹Tl.

Tras la segunda línea de tratamiento la evaluación de la respuesta fue factible en los 16 pacientes (en total 18 estudios dado que dos pacientes tenían dos estudios consecutivos: pacientes 15 y 18). La valoración por SPECT ²⁰¹Tl coincidió con el “status” clínico en 94,4% de casos (17 de los 18 estudios evaluados).

Ahora bien, si consideramos todos los estudios valorados al final del seguimiento [n=21: **16p -2ªQT (18 estudios) + 2p -no 2ªQT + 1p RT**], la concordancia global entre el SPECT ²⁰¹Tl y los criterios de Macdonald fue del 95,2% (20/21 estudios).

En la **Tabla 4.2-21** se resumen los tipos de respuesta y la concordancia entre clínica (criterios de Macdonald), SPECT ²⁰¹Tl, RM y TC de los 16 pacientes evaluados tras la quimioterapia de 2ª línea (18 estudios).

En primer lugar, 8 pacientes habían presentado síntomas clínicos de **progresión**. En 7 de ellos las imágenes de SPECT ²⁰¹Tl corroboraron la progresión, y en el otro caso fueron sugestivas de respuesta parcial. Siete de los 8 pacientes en progresión fueron juzgados correctamente por RM y seis por TC. Hubo un paciente discordante que presentaba hallazgos confusos tanto por RM como por TC, sin poder establecer el diagnóstico diferencial entre cambios postterapéuticos (gliosis) o progresión (paciente 15 de la **Tabla 4.2-22** tratado con TMZ tras fracaso del esquema CDDP+VP16). Posteriormente este paciente fue valorado de nuevo por neuroimagen morfológica y SPECT ²⁰¹Tl y catalogado de respuesta parcial. Por TC, el paciente restante fue

valorado de respuesta parcial. Se debe señalar que dos de los pacientes en los que la TC y la RM habían demostrado signos de progresión, en forma de incremento del edema y efecto masa, mejoraron clínicamente tras iniciar tratamiento corticoesteroide (casos resaltados con asterisco en la **Tabla 4.2-21**, correspondientes a los casos 2 y 6 de la **Tabla 4.2-22**).

En segundo lugar, en dos pacientes la **enfermedad** se consideró **estable** clínicamente y las imágenes de SPECT ^{201}Tl no mostraron cambios evolutivos respecto a estudios previos. En la RM uno de los pacientes tampoco evidenció nuevos hallazgos y el paciente restante presentó inicialmente empeoramiento neurológico causado por el incremento del edema perilesional, aunque el tumor no había experimentado un aumento de su tamaño. El paciente mejoró tras corticoterapia (paciente resaltado con asterisco en la **Tabla 4.2-21**, correspondiente al caso 14 de la **Tabla 4.2-22**). Desafortunadamente, la TC se realizó únicamente en uno de los dos pacientes en el cual reveló enfermedad estable, al igual que el SPECT ^{201}Tl y la RM.

En tercer lugar, 6 pacientes se catalogaron de **respuesta parcial** clínica. De éstos, dos pacientes tenían dos estudios consecutivos (paciente 15 y 18 de la **Tabla 4.2-22**), y por tanto fueron valorados un total de 8 estudios. En todos ellos el SPECT evidenció disminución de la captación tumoral de ^{201}Tl que cumplía criterios de respuesta parcial, siendo muy significativa en uno de ellos (PR+: paciente 4 de la **Tabla 4.2-22**). La RM demostró respuesta parcial en 7 de los 8 estudios y reveló aparente progresión, es decir, incremento del edema y efecto masa sin crecimiento tumoral asociado, en un caso. La TC clasificó correctamente a 4 de los pacientes con respuesta parcial, en un paciente la imagen tenía apariencia de progresión, mientras que en otro paciente la imagen fue juzgada de enfermedad estable. La TC no pudo ser practicada en dos casos.

Para una mejor comprensión de los resultados se describe a continuación la respuesta de los pacientes con estudios consecutivos. El paciente 15, en un primera evaluación, había sido valorado clínicamente de progresión y la imagen morfológica como indeterminada. Sin embargo, tras finalizar el tratamiento con TMZ mejoró la clínica y la RM y el SPECT ^{201}Tl de control confirmaron una respuesta parcial. El paciente 18, que inicialmente había mostrado respuesta parcial, fue estudiado de nuevo al cabo de dos meses por presentar clínica de progresión, que fue corroborada por neuroimagen morfológica y SPECT ^{201}Tl .

Por último, en ningún caso se pudo evidenciar respuesta completa.

Tabla 4.2-21. Concordancia entre criterios de Macdonald, SPECT ²⁰¹Tl, RM y TC en los pacientes valorados tras finalizar la segunda línea de tratamiento (n=16; 18 estudios).

Macdonald	SPECT ²⁰¹Tl	RM	TC
Progresión (n=8)	7 P 1 RP	6 P 1 P* 1 nc	5 P 1 P* 1 nc 1 RP
Enfermedad Estable (n=2)	2 EE	1 EE 1 P *	1 EE (-1)
Respuesta parcial (n=6) [8 estudios]	7 RP 1 RP+	7 RP 1 P *	4 RP 1 P * 1 EE (-2)
Respuesta Completa	–	–	–
n= 16	18	18	16

n: n° de pacientes; P: progresión; EE: enfermedad estable; RP: respuesta parcial; RC: respuesta completa; (*) Pacientes con incremento del edema perilesional sin cambios significativos en el tamaño tumoral. (PR+) disminución significativa de la captación de ²⁰¹Tl en el área tumoral; nc: no concluyente.

La **Tabla 4.2-22** engloba todos los hallazgos tras la valoración de la respuesta mediante criterios de Macdonald, neuroimagen morfológica y SPECT ²⁰¹Tl al finalizar la primera y segunda líneas de tratamiento.

Tabla 4.2-22. Valoración de la respuesta terapéutica mediante criterios de Macdonald, neuroimagen morfológica y SPECT ²⁰¹Tl.

Id	Histología	Cirugía	QT 1ª línea	Respuesta			Respuesta (Macdonald)	TTP(meses)	QT 2ª línea	Respuesta			Respuesta final (Mc-Donald)	Exitus
				TC	RM	SPECT				TC	RM	SPECT		
1	GBM	Parcial	BCCNU+RT	EE	EE	EE	EE (6m)	P (12m)	TMZ	P	P	P	P (14m)	14 m
2	GBM	Completa	BCCNU+ RT	P	P	P	P (4m)	P (4m)	TMZ	P*	P*	RP	RP (16m) *	20 m
3	GBM	Parcial	BCCNU+CCDP	EE	EE	EE	EE (5m)	P (6m)	RT	RP	P	P	P (8m)	9 m
4	AA	Parcial	PCV+RT	EE	EE	EE	EE (6m)	EE (6m)	TMZ	RP	RP	RP+	RP (12 m)	21 m
5	GBM	Parcial	TMZ+CCDP+RT	RP	RP	RP	RP (9m)	RP (9m)	-	RP	RP	RP	RP (13 m)	18 m
6	AA	Biopsia	PCV+RT	RP	EE	EE	EE (9m)	P (18 m)	TMZ	P*	P*	P	P (22m)	23 m
7	GBM	Completa	BCNU+RT	nc	nc	P	P (5m)	P (5 m)	TMZ	RP	RP	RP	RP (10) , P (13m)	13 m
8	GBM	Completa	TMZ+CCDP+ RT	nc	nc	RP	RP (6m)	RP (6m)	-	(-)	RP	RP	RP (12m), P(16m)	16 m
9	GBM	Completa	BCNU+RT	(-)	P	P	P (3m)	P (3m)	TMZ	P	P	P	P (5m)	5 m
10	OAA	Parcial	PCV+RT	nc	nc	RP	EE (4m)	P (12m)	VP16+CCDP	P	P	P	P (18 m)	18 m

Id	Histología	Cirugía	QT 1ª línea	Respuesta			Respuesta (Macdonald)	TTP(meses)	QT 2ª línea	Respuesta			Respuesta final (Mc-Donald)	Exitus
				TC	RM	SPECT				TC	RM	SPECT		
11	GBM	Parcial	BCNU+RT	P	P	P	P (8m)	P (8m)	TMZ	EE	EE	EE	EE (11m), P (13m)	13 m
12	GBM	Completa	BCNU+RT	(-)	P	P	P (5m)	P (5m)	TMZ	-	P*	RP	P (9 m)	15 m
13	GBM	Completa	BCNU+RT	RP	RP	RP	RP (5m)	P (13m)	TMZ	RP	RP	RP	RP (17m)	22 m
14	AA	Parcial	PCV+RT	EE	EE	EE	EE	P (4m)	TMZ	-	P*	EE	EE	12 m
15	OAA	Completa	1-PCV+RT	EE	EE	EE	EE(4m)	P (8m) P (12m)	2-CCDP+ VP16 3- TMZ	nc -	nc RP	P RP	P (12m) RP	-
16	GBM	Parcial	TMZ+CCDP +RT	RP	RP	RP	RP (3m)	P (5m)	TMZ	P	P	P	P (7m)	7 m
17	GBM	Completa	BCNU+RT	P	P	P	P (4m)	P (4m)	TMZ	P*	P*	RP	P (8m)	20 m
18	GBM	Parcial	BCNU. No RT	P	P	P	P (2m)	P (2m)	TMZ	EE P	RP P	RP P	RP (7m) P(9m)	11m
19	GBM	Parcial	BCNU+RT	P	P	P	P (3m)	P (3m)	-	-	-	-	-	3 m
20	GBM	Completa	BCNU+RT	nc	RP	RC	RP* (5m)	P (12 m)	TMZ	RP	RP	RP	RP (14m)	-

GBM: glioblastoma multiforme; AA: astrocitoma anaplásico; OAA: oligastrocitoma anaplásico. QT: quimioterapia; TMZ: temozolamida; BCNU: carmustina; CCDP: cisplatino; PCV: CCNU + procarbazona + vincristina; VP16: etopósido; RT: radioterapia; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial; P: progresión; P*: efecto masa e incremento del edema sin cambios en el tamaño tumoral; nc: no concluyente; (RP+) marcada disminución de la captación de ²⁰¹Tl en el área tumoral; TTP: tiempo a la progresión

Figura 4.2-11. Paciente con GBM témporoparietal derecho tratado con BCNU como 1^a línea de tratamiento (tras cirugía y RT) en el momento de máxima respuesta (paciente 7). El SPECT ²⁰¹Tl (a) muestra captación patológica en el lecho quirúrgico compatible con tejido tumoral viable. En la RM (b) no se evidencia lesión o enfermedad medible y tan sólo cambios postratamiento. A los 5 meses de finalizar la 1^a línea, se sospecha progresión clínica y se practican SPECT ²⁰¹Tl (c) y RM (d) que constatan progresión del tumor iniciándose el tratamiento de 2^a línea. Se observa el incremento de la captación de ²⁰¹Tl respecto al estudio previo y en la RM la presencia de una lesión infiltrativa con edema perilesional y realce de señal postcontraste.

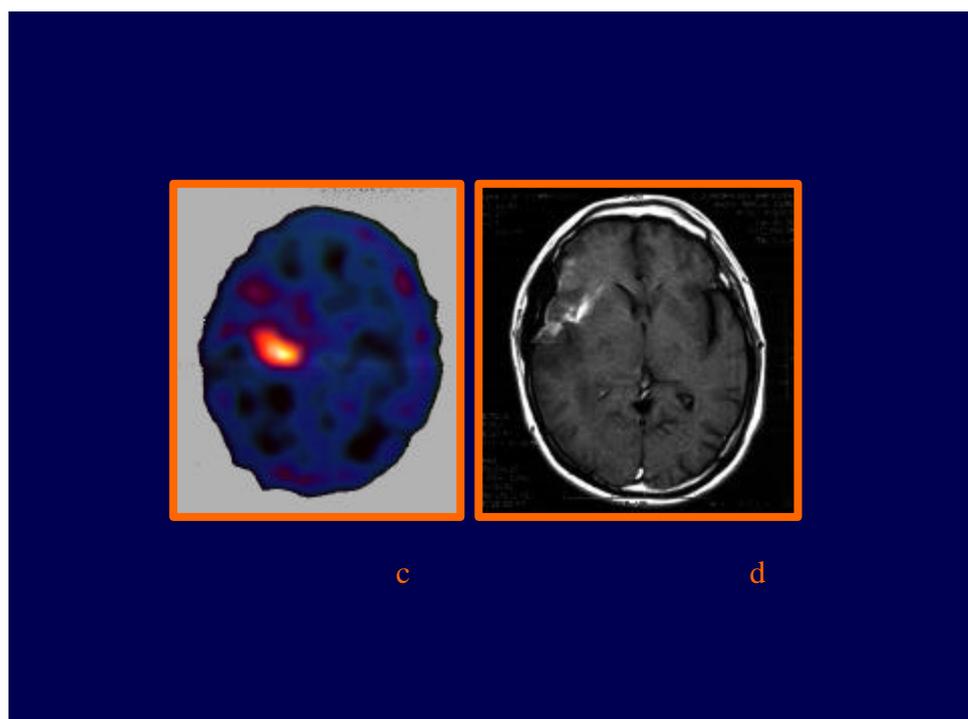
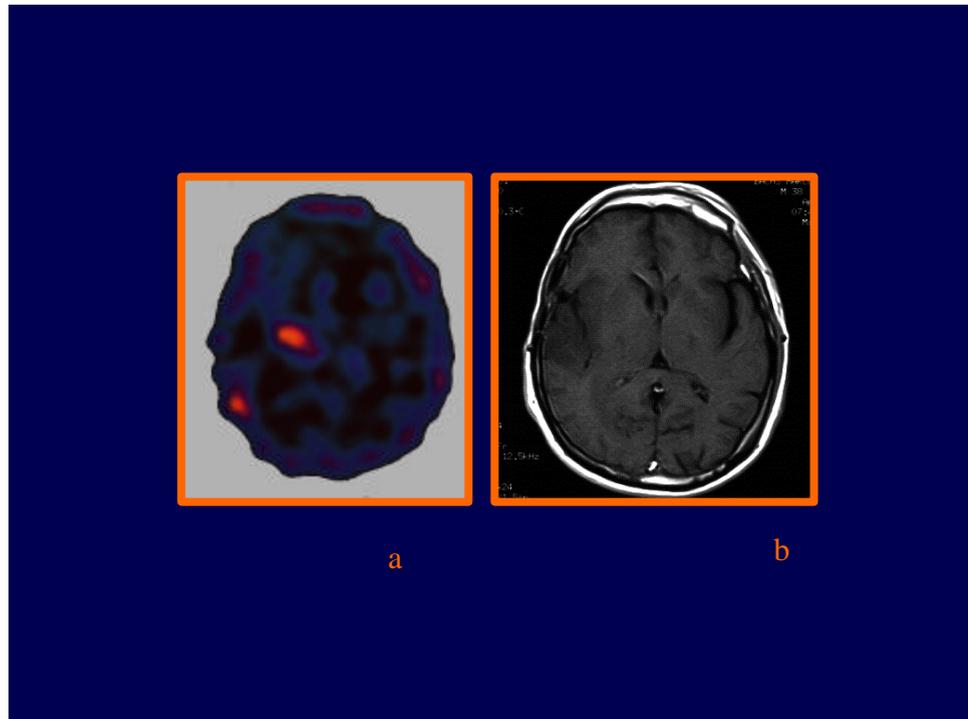
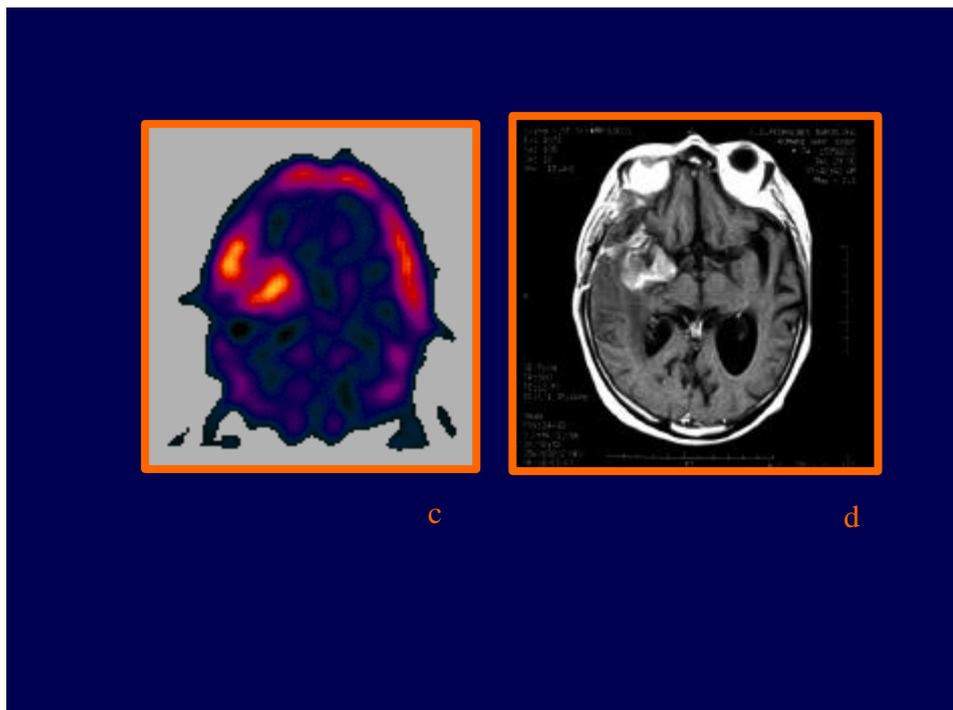
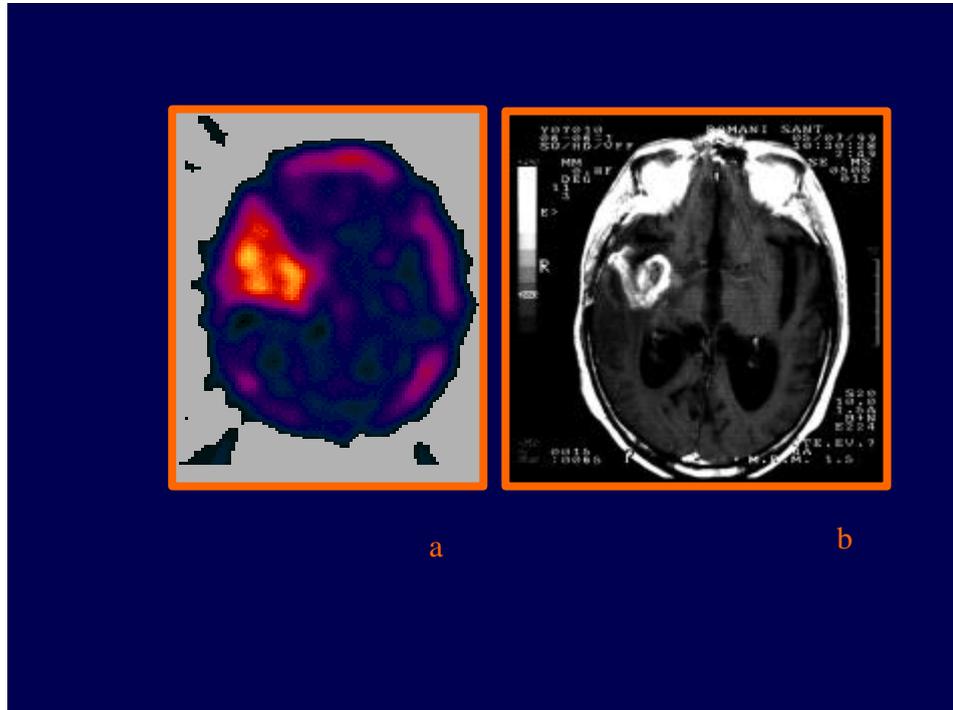


Figura 4.2-12. Paciente con GBM temporal derecho en el momento de constatarse la recidiva mediante SPECT ^{201}Tl (a) y RM (b), iniciándose tratamiento con TMZ (paciente 11). El SPECT ^{201}Tl postratamiento (c) demostró una disminución del volumen y del grado de captación tumoral por debajo del 50%, por lo que se catalogó de enfermedad estable. De forma análoga, la RM (d) demostró enfermedad estable. Clínicamente no se modificó la pauta de tratamiento con corticoides.



5. DISCUSIÓN.

5.1. VALIDACIÓN DEL MÉTODO DE CUANTIFICACIÓN.

El análisis semicuantitativo propuesto en esta tesis doctoral, basado en la determinación del volumen y de los índices de captación volumétricos, se fundamenta en la utilización del método de detección de contornos por umbrales de corte constantes (Pretorius PH, 1991; Pretorius PH 1993). Su ventaja primordial es la fácil implementación en las estaciones de trabajo de Medicina Nuclear aunque presenta el inconveniente de su dependencia respecto de todos aquellos factores que intervienen en la determinación del contorno de un órgano o lesión. Así, determinados parámetros de la adquisición de las imágenes y factores de procesado influyen de forma decisiva en el cálculo del volumen mediante SPECT (Lee KH, 1988): el tamaño de la matriz de imagen y de la región de interés (ROI), así como la concentración de actividad en la misma, la cantidad de sustracción de fondo, el tipo de filtro empleado en la reconstrucción, el espesor de la sección y el número de proyecciones. Según estos mismos autores (Pretorius PH, 1991; Pretorius PH 1993; Lee KH, 1988), el porcentaje de sustracción de fondo parece ser el factor más importante que afecta al cálculo del volumen. Sin embargo, otros investigadores (King MA, 1991) dan mayor relevancia a la resolución espacial del sistema, al tamaño y forma del objeto y al tamaño del voxel. De los aspectos expuestos con anterioridad, los que inciden en mayor medida en la cuantificación y sobre los que cabe centrar la discusión del presente capítulo son: el umbral de corte y la delimitación de la ROI, la resolución del sistema, los filtros de reconstrucción, el efecto del volumen parcial y, por último, el fenómeno de atenuación y de dispersión.

El objetivo planteado en el estudio experimental fue demostrar que se podían determinar los volúmenes de las esferas a partir de la cuantificación de la actividad de ^{201}Tl en las imágenes tomogammagráficas, y así poder validar el método de cuantificación de modo que se pudiera asegurar que los ICV, obtenidos en pacientes, representaban con suficiente precisión la actividad en la totalidad del volumen tumoral.

En primer lugar, se analizó la dependencia de la posición en la cuantificación con el fin de poder asumir la hipótesis de que la actividad detectada en la imagen tomogammagráfica, y secundariamente, el V_c , no difería a lo largo del eje de giro ni tampoco respecto al mismo. En un modelo experimental teórico, en el que no actuaran fenómenos relacionados con la atenuación o la dispersión, el V_c no debería estar influenciado por la posición. La razón que fundamentó este análisis fue el hecho de que estaba descrito en clínica que lesiones localizadas profundamente en el parénquima cerebral podían no ser detectadas mediante SPECT ^{201}Tl ya fuera por su reducido tamaño (en relación a la resolución espacial del equipo detector y al efecto del volumen parcial) o por el detrimento de la actividad consecuencia de la atenuación (*Oriuchi N, 1993; Ricci M, 1996*). A pesar de haber encontrado diferencias estadísticamente significativas entre algunas de las posiciones, en concreto de la esfera 1 y de la esfera 3, se obtuvo una buena correlación a partir del valor medio del V_c , consideradas todas las posiciones de cada esfera. De existir una verdadera dependencia con la posición no se hubiera obtenido la buena correlación constatada en el análisis de regresión, y se debería haber realizado un análisis de regresión individualizado para cada posición. Es lógico pensar que si en el método experimental se hubieran compensado los fenómenos de atenuación y de dispersión se habría podido subsanar el problema de la dependencia detectada en algunas de las posiciones y mejorar los resultados de la regresión. Ahora bien, el tener en consideración dichos factores no estaba plenamente justificada para el objetivo planteado en esta tesis, el demostrar que era posible la cuantificación de volúmenes a partir de la actividad de ^{201}Tl detectada en la imagen tomogammagráfica y secundariamente la obtención de ICV que pudieran ser aplicados en clínica.

El segundo paso realizado en la validación fue determinar el modelo de regresión que relacionaba el V_c con el V_R a partir de las imágenes de SPECT ^{201}Tl . Del análisis de regresión simple realizado se obtuvo un coeficiente de correlación $r=0,985$, con un nivel de significación que descartaba la aleatoriedad del ajuste y una incertidumbre media asociada del 14%. Cabe destacar que en este trabajo de tesis doctoral se ha introducido el cálculo de propagación de errores para el análisis de la

precisión del método de cuantificación. Se han evaluado las incertidumbres asociadas al procedimiento de cuantificación y a los parámetros de la ecuación de regresión. Con ello se ha pretendido estimar el error asociado a fin de verificar la fiabilidad del método. Un análisis físico pormenorizado de la ecuación de regresión indica que la pendiente (m) está relacionada con el volumen del voxel cuantificado ($0,418 \text{ cm}^3$), que difiere 1,6 veces respecto al volumen del voxel teórico ($0,262 \text{ cm}^3$), dada la resolución espacial tomográfica del sistema utilizado. Este hecho junto con la dispersión encontrada en la definición de la ROI (5,9%) pone de manifiesto la problemática de la resolución espacial tomográfica, en referencia a los diámetros de esfera testados y al umbral de corte empleado para la delimitación de la misma.

Estudios previos, utilizando maniqués, han validado la cuantificación volumétrica mediante SPECT (Israel O, 1990; Long DT, 1992; Zaidi H, 1996) encontrando buenas correlaciones in vitro/in vivo en diversas situaciones clínicas. Sin embargo, la mayoría de estos estudios se realizaron con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ y con volúmenes mayores de 15 cm^3 , cuando en la práctica las imprecisiones se encuentran con pequeños volúmenes. A pesar de que el presente estudio tiene ciertas limitaciones, los resultados demuestran que el algoritmo de cuantificación utilizado en los estudios de maniquí con cloruro ^{201}Tl permite la determinación de volúmenes entre $1,97$ y 26 cm^3 , que se corresponderían con la mayoría de las situaciones encontradas en la práctica clínica.

En relación a qué porcentaje de sustracción de fondo o umbral de corte es el más recomendado, Tauxe y cols (Tauxe WN, 1982) demuestran que la utilización de umbrales de corte fijos es adecuada para la estimación del volumen en maniqués, donde la actividad es homogénea. Es evidente que no existe un umbral “ideal”, y que el porcentaje de sustracción o umbral que proporciona una mayor precisión en la cuantificación debería ser determinado para cada objeto problema y para cada sistema. Con anterioridad se había empleado el mismo método (Vallejos V, 1999), basado en la detección del contorno por umbrales de corte constantes, para la cuantificación del volumen hepático, observándose una correlación significativa entre los volúmenes de los maniqués y los obtenidos mediante el programa, considerados volúmenes entre 400 y 2500 cm^3 ($r=0.994$ y $r=0.976$ para órbitas de 360° y 180° , respectivamente), con una menor discrepancia para el umbral de corte del 50%. Por esta razón se decidió aplicar dicho umbral en el cálculo del volumen de las esferas y, de forma análoga, en la valoración del grado de actividad de lesiones tumorales cerebrales.

King y cols ^(King MA, 1991) predijeron los errores en los volúmenes estimados para fuentes esféricas, cilíndricas y fuentes lineales aplicando un umbral del 50%. En dicho estudio el porcentaje de error (positivo o negativo) en el volumen estimado dependía de la forma y de la relación entre el diámetro y la resolución espacial del sistema. Para el caso de las fuentes cilíndricas se observó una infraestimación del volumen con diámetros entre 1,5 y 2,5 veces la FWHM (*“Full Width at Half Maximum”* o AIMA: *Anchura Integral a Mitad de Altura*)¹. El volumen fue sobrestimado para diámetros por debajo de 1,5 veces la FWHM, resultando en un porcentaje de error de, aproximadamente, el 12%. De acuerdo con este autor, los hallazgos del presente estudio corroboran la sobrestimación del volumen de voxel para cualquier diámetro, a partir de la pendiente de la recta de regresión obtenida. Por otra parte, se han podido cuantificar todas las esferas, pero con una dispersión elevada, disminuyendo la misma a medida que el diámetro aumenta. Posiblemente la elección de un umbral de corte mayor (dado que la relación entre el diámetro de las esferas y la FWHM es inferior a 2) y la utilización de un sistema automático en la definición de la ROI habrían mejorado los resultados obtenidos, ya que éstos son los únicos parámetros que pueden ser controlados por el operador. Sin embargo no pudieron realizarse, primero por la laboriosidad que suponía repetir de nuevo la cuantificación de todos los estudios y, segundo, no se disponía de un sistema automático para la delimitación de la ROI. De este modo, el programa de cuantificación debería mejorarse mediante la implementación de un sistema que permitiera la delimitación automática de la ROI, en función de diferentes umbrales de corte que fueran previamente seleccionados.

Por otra parte, los resultados obtenidos demuestran que los volúmenes estimados por SPECT se correlacionaban con los valores verdaderos, incluso para el volumen más pequeño testado, cuando es sabido que para asegurar la precisión de la cuantificación el diámetro requiere ser mayor a dos veces la FWHM ^(Larson SA, 1980; English RJ, 1988) y que por debajo de este volumen la imagen de SPECT no ofrece una estimación fidedigna del volumen. Posiblemente haya influido decisivamente la relación señal/fondo a la hora de posibilitar dicha cuantificación. Es evidente que no hay un umbral, tamaño y concentración de actividad ideales para la cuantificación. Sólo podemos afirmar que

¹ La imagen de un punto en un sistema colimador-detector no es un punto sino una distribución bidimensional de intensidad denominada función de dispersión de un punto *“Point Spread Function (PSF)”*-. La *PSF* es indicativa de la resolución del sistema y se acostumbra a parametrizar con la anchura integral a mitad de altura *“Full Width at Half Maximum (FWHM)”*-.

para el umbral utilizado, 50%, y a las mínimas concentraciones de actividad que permitieron la visualización de las esferas en las imágenes tomogammagráficas se obtuvo una buena correlación entre el V_C y el V_R .

El emborronamiento externo del objeto es otro problema con el que nos encontramos en la cuantificación, ya que dificulta la delimitación de los bordes de la esfera, limitada por la modesta resolución de las propias imágenes de SPECT, debiendo ser compensada por el propio valor del umbral de corte (Madsen MT, 1992). La variabilidad intraobservador debida a la definición manual de la ROI fue del 5,9%, aumentando la incertidumbre asociada a la regresión. Todo lo anteriormente expuesto permite reafirmar que la delimitación manual de la ROI hace el análisis más subjetivo y operador dependiente que si se utilizaran métodos automáticos.

El filtro de reconstrucción constituye otro factor a tener en cuenta en la cuantificación del volumen. En un trabajo de tesis doctoral realizado en el año 1998 (Huguet M, 1998) se sentaron las bases para la optimización y estandarización del procesado de imágenes de SPECT con ^{201}Tl . Se realizó un estudio utilizando un maniquí físico que representaba un corte axial del cerebro y en el que simulaban lesiones con diferente tamaño, colocadas en posiciones diferentes. Según dicho trabajo, los filtros Metz permitían una mejor estimación del área y de los índices de actividad, respecto a los Butterworth. En este mismo trabajo se fijó como porcentaje o nivel de cuentas favorable, para poder estimar correctamente el tamaño y el índice de actividad, en el 30%. A diferencia de aquél, en el presente estudio no se planteó como objetivo la optimización en el procesado de las imágenes de SPECT con ^{201}Tl para la cuantificación. Aunque es sabido que el filtro empleado en la reconstrucción puede influir en la cuantificación, autores como Zaidi (Zaidi H, 1996) no encuentran diferencias significativas cuando utilizan diferentes filtros de reconstrucción. Atendiendo a esta afirmación, se empleó únicamente el filtro Hann (0,5 ciclos/pixel), el cual permitió una adecuada delimitación de los bordes de las esferas.

En referencia al efecto del volumen parcial, cuando el diámetro de la esfera es menor que dos veces la resolución del sistema, la concentración del radiofármaco puede verse sobrevalorada, y por el contrario, si la esfera es de gran tamaño y con una concentración heterogénea de actividad, infravalorada (Sánchez-Catasús CA, 2003). Dicha consideración es importante tenerla en cuenta para su aplicación posterior en la práctica clínica. Pese a no realizar compensación por efecto del volumen parcial, el método empleado para la elección de la ROI, basado en el umbral de corte y el umbral

seleccionado, fue suficiente para definir volúmenes, dadas las características del radionúclido y las imposiciones del equipo empleado en cuanto a la capacidad para cuantificar actividad en dichos volúmenes.

Cabe hacer énfasis en que no se realizó corrección de la atenuación ni de la dispersión en las imágenes reconstruidas. Es sabido que la atenuación y la dispersión fotónica contribuyen a la degradación de la imagen de SPECT. En el caso de la atenuación, los métodos de corrección pueden estar basados en la presunción de una atenuación uniforme en el paciente *(Chang LT, 1978; Blockland KAK, 1992; Rosenthal MS, 1995)*, en la obtención de mapas de corrección individuales a partir de estudios de transmisión *(Fleming JS, 1989; LaCroix KJ, 1994; King MA, 1995; Bailey DL, 1998)* o, tal y como los métodos más actuales de reconstrucción iterativa proponen, la distribución del coeficiente de atenuación es modelada según mediciones experimentales *(Hudson HM, 1994; Rosenthal MS, 1995; Byrne CL, 1998)*. Tras analizar, primero, la dependencia de la posición de las esferas en la cuantificación del volumen y, segundo, comprobada la bondad del ajuste de la recta de regresión, se pudo constatar que no había una influencia decisiva de la posición ni se producía un detrimento significativo de la actividad como consecuencia de ambos fenómenos. Dado que no se disponía de un método óptimo para la corrección de la atenuación ésta no fue aplicada. De forma análoga, tampoco se realizó compensación del efecto Compton. En cualquier caso y razonablemente, de haber podido corregir dichos fenómenos se hubiera mejorado la precisión en el cálculo del volumen.

Las limitaciones expuestas anteriormente, como son la relación diámetro esfera/FWHM y la no corrección de la atenuación y de la dispersión, hacen que el estudio debiera ampliarse en dos líneas concretas que consistirían, en primer lugar, en realizar un ajuste del umbral de corte en función del filtro de reconstrucción, una vez optimizado éste, y en segundo lugar, llevando a cabo las correcciones pertinentes de atenuación y dispersión. Dado que el estudio demostró la buena correlación entre el V_C y el V_R no se profundizó en estos aspectos de la cuantificación, que por otra parte podrían ser motivo de otro trabajo de tesis doctoral. Se pensó en la aplicabilidad clínica que, en último término, era el objetivo principal del presente trabajo.

Como conclusión final se puede establecer que para volúmenes esféricos entre 1,97 y 26 cm³, utilizando como radionúclido el ²⁰¹Tl, y con la resolución del sistema detector utilizado, el método de cuantificación propuesto ofrece una aceptable fiabilidad para poder ser extrapolado en clínica.

5.2. APLICABILIDAD DEL MÉTODO DE CUANTIFICACIÓN VOLUMÉTRICA EN CLÍNICA.

En el estudio experimental se ha podido constatar que el volumen cuantificado en la imagen de SPECT ^{201}Tl está correlacionado de forma lineal con el volumen real según la ecuación de regresión $V_R = (0,42 \pm 0,02) \cdot V_C - (22 \pm 1)$. Como consecuencia de ello, podían obtenerse índices de captación a partir de volúmenes lesionales con una aceptable fiabilidad.

En el ámbito clínico varios factores causan deterioro del volumen estimado por SPECT: los movimientos respiratorios, la distribución no homogénea del trazador, la proximidad de estructuras fisiológicas, el ruido aleatorio, la tasa de cuentas de la imagen (Strauss LG, 1984). Además, en los estudios en pacientes nos encontramos con una dificultad añadida, la definición manual del límite de la lesión debido a la distribución irregular del trazador. Esta incertidumbre en la determinación del contorno podría conducir a errores de importancia creciente a medida que disminuye el volumen estudiado (Pretorius PH, 1991).

Por otra parte y como resultado del efecto del volumen parcial¹ se produce una sobrestimación de la actividad para pequeños volúmenes y por el contrario una infraestimación de la actividad en volúmenes grandes y heterogéneos. Ahora bien, como se mencionó en el apartado anterior, la predeterminación de un umbral fijo proporciona una mejor precisión en la estimación del volumen y, por tanto, de los ICV. En clínica, como se discutirá más adelante, este hecho provoca que muchos astrocitomas anaplásicos presenten índices más altos que los propios glioblastomas, siendo estos últimos de mayor agresividad histológica. La presencia de áreas carentes de actividad metabólica dentro del tumor, es decir, necróticas y, por consiguiente, con nula o escasa incorporación de ^{201}Tl origina, debido al volumen parcial, la infravaloración de los ICV.

¹ Los volúmenes cuyo tamaño y concentración de actividad se pueden determinar en SPECT tienen un umbral llamado *volumen de resolución*. Es posible determinar actividades de lesiones por debajo de ese tamaño pero dado que su volumen no podrá ser evaluado correctamente, el resultado es una mala cuantificación de la concentración de actividad. La disminución del contraste de la imagen a medida que disminuye el tamaño de la fuente por debajo del volumen de resolución, recibe el nombre del "efecto del volumen parcial". Esta distorsión se corrige construyendo para cada equipo una "Curva de Recuperación del Contraste" y representa la relación entre volumen medido/volumen real con respecto al volumen real/FWHM.

Por esta razón no debe considerarse los ICV como un indicador absoluto de actividad, ya que puede existir solapamiento entre las diversas lesiones de alto grado. Modalidades diagnósticas de mayor resolución espacial que el SPECT como la TC y/o RM permiten una mejor aproximación del volumen tumoral, en un sentido puramente anatómico. Sin embargo, el SPECT, pese a sus limitaciones en resolución y su imprecisión en la estimación, cuantifica la captación en el volumen tumoral que podríamos denominar fisiológico, generalmente diferente del volumen anatómico, y que, en definitiva, es el “volumen diana” sobre el cual incidirán los esquemas terapéuticos planteados.

5.2.1. GRUPO I: VALORACIÓN DEL GRADO HISTOLÓGICO PRECIRUGÍA.

Con la utilización del SPECT ^{201}Tl se inició el interés clínico en el estudio funcional de los gliomas, convirtiéndose en una técnica complementaria dentro de las exploraciones de neuroimagen. Por sus propiedades farmacocinéticas, el ^{201}Tl es captado activamente por las células tumorales y no por el tejido indemne, edematoso o necrótico, y ello le convierte en un radiofármaco ideal para el estudio de este tipo de tumores.

En las últimas décadas han sido numerosas las publicaciones *(Ancrì D, 1978; Kim K, 1990; Ueda T, 1993; Black K, 1989)* que han sugerido la utilidad del ^{201}Tl en el estudio del grado histológico de los tumores cerebrales de estirpe glial. Además, diferentes autores han propuesto métodos de análisis semicuantitativo basados en la determinación de índices de actividad lesional calculados en un solo corte tomogramográfico *(Yosihii Y, 1993; Moustafa HM, 1994; Slizofski WJ, 1994; Black KL, 1994; Prat-Acín R, 1997; Staffen W, 1998; Huguet M, 1998; Cipri S, 2001)*. Sin embargo, la cuantificación volumétrica para el estudio de lesiones tumorales cerebrales no había sido utilizada con anterioridad. Estudios preliminares como el de San Pedro y

cols (San Pedro EC, 1999) o el de Källen y cols (Källen K, 2000b) se aproximan en cuanto al algoritmo utilizado.

En nuestra opinión la cuantificación volumétrica ofrece mejores resultados que la cuantificación realizada en un solo corte tomogramográfico. Por una parte representa una mejora en los métodos de análisis semicuantitativo por la posibilidad de estimar la actividad en la totalidad del volumen lesional. Este hecho es extremadamente útil en la valoración del comportamiento biológico de los gliomas y en la definición de patrones de captación que se correlacionen con el grado histológico. De otro lado informan del volumen lesional fisiológico, de especial importancia en el control de respuesta al tratamiento.

La discusión establecida en distintos manuscritos publicados en los últimos años sobre la utilidad clínica del SPECT ^{201}Tl , para la diferenciación entre gliomas de alto y bajo grado de malignidad (Collombier L. 1994; Oriuchi N.1993; Prat-Acín R. 1997; Dierckx RA. 1994; Slizofski MD. 1994; Vertosick F. 1994; Cipri S, 2001; Lam WW, 2001), queda suficientemente razonada en nuestro estudio. Mediante el sistema de cuantificación basado en índices de captación que consideran la totalidad del volumen tumoral podemos estudiar de forma más precisa la influencia de la heterogeneidad histológica tumoral, observada incluso en la propia muestra microscópica de la lesión, muy llamativa en los GBM, donde por la presencia de necrosis hay una menor densidad celular. Tal y como se ha indicado en el apartado anterior, los índices de captación vienen influidos por el tamaño de la lesión y de la relación de éste con la resolución del sistema, así como por efecto del volumen parcial. Como consecuencia de todo ello se observa una infravaloración de los índices en lesiones de gran tamaño que presentan marcada heterogeneidad histológica o necrosis tumoral, como sucede en los GBM, cuyos índices pueden solaparse con los de los AA.

Los datos de la literatura señalan una sensibilidad y especificidad para el SPECT ^{201}Tl del 94,7% y 67% (Slizofski MD, 1994), del 71,7% y 80,9% (Dierckx RA, 1994) y del 89,9% y 100% (Riccabona G, 1994), respectivamente. Las técnicas de neuroimagen morfológica demuestran una exactitud diagnóstica del 90% para la TC y del 95% para la RM en la valoración de tumores cerebrales primarios malignos, con la salvedad de que hasta un 40% de AA no muestran captación de contraste (Kim K, 1990). En nuestro análisis el SPECT ^{201}Tl ha podido demostrar una elevada sensibilidad (92%), un valor predictivo positivo del 100%. y una adecuada exactitud diagnóstica (95,8% y 92,3% considerando los índices de captación I1P e I1T, respectivamente). Al mismo tiempo, y como resultado del análisis comparativo de los ICV entre grupos histológicos, se ha podido demostrar

una buena concordancia entre los índices de captación y la naturaleza histológica del tumor. Se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los ICV y los grupos histológicos, que han permitido la diferenciación del grado tumoral. Cabe señalar que en la presente serie clínica la totalidad de tumores de alto grado, AA y GBM, han demostrado una evidente incorporación y fijación del radionúclido, con ICV en conjunto, elevados, y claramente diferentes de los obtenidos en los ABG (ver la **Tabla 4.2-3**). Además, el I1 (precoz y tardío), el cual representa la suma total de cuentas en la lesión respecto al fondo normalizado, ha sido el índice que ha permitido una mejor aproximación al grado histológico tumoral, y el único índice que facilitó una adecuada diferenciación entre AA y GBM. El índice I2, que equivale al contraste de la lesión, y el índice I3, que representa el promedio del índice I1 en el total de cortes seleccionados, demostraron una mayor variabilidad y solapamiento entre AA y GBM, sin evidencia de diferencias estadísticamente significativas entre estos dos grupos histológicos. Al mismo tiempo se ha encontrado una importante variabilidad en el índice de retención -IR- (proporción de actividad lesional valorada mediante el índice I1 precoz que permanece en el estudio tardío), que no permitió una óptima diferenciación entre ambos tipos histológicos -AA y GBM-, y sí entre lesiones de alto y bajo grado (**Tabla 4.2-4** y **Figuras 4.2-1 a 4.2-4**). Este hallazgo se contrapone a los datos referidos por diferentes investigadores que han analizado el IR de ^{201}Tl y afirman que en general existe una buena correlación entre éste y la histología del tumor (Yosihii Y, 1993; Moustafa HM, 1994; PrañAcín R, 1997; Riccabona G, 1994).

Algunos investigadores han expuesto la presencia de solapamiento entre índices de actividad entre astrocitomas de bajo y alto grado, y que la distinción entre grupos histológicos es sólo parcial (Källen K, 1997). En este sentido la TC y la RM tampoco son determinantes en cuanto a la diferenciación histológica entre los propios gliomas de alto grado, dado que presentan similares patrones de captación de contraste. El único signo diferencial es la presencia de áreas de necrosis, que puede orientar al diagnóstico de GBM. Nuestros resultados, utilizando el método de cuantificación volumétrica, diferencian con una elevada exactitud global las lesiones de alto y bajo grado. Además los índices IIP e IIT, que permiten una mejor valoración de la heterogeneidad histológica tumoral, no muestran un solapamiento significativo entre AA y GBM.

Es importante remarcar que los ABG, mejor diferenciados y de menor agresividad histológica que los AA y GBM, pueden mostrar o no incorporación de ^{201}Tl (Gungor F, 2000). En la serie clínica analizada no se ha evidenciado fijación alguna de ^{201}Tl

en seis lesiones, todas ellas de bajo grado, y los ICV en el resto de lesiones de este grupo (a excepción del índice I3T y el IR) han sido menores que en los AA y GBM ($p < 0,05$). Källen y cols (Källen K, 1996 y 1997) evaluaron la exactitud del SPECT ^{201}Tl preoperatorio en la gradación de los gliomas, basándose en los índices de captación de ^{201}Tl , respecto al TC y la histopatología. Encontraron una correlación significativa en gliomas de alto grado pero, sin embargo, la captación de ^{201}Tl en lesiones que no captaban contraste por TC fue muy baja, independientemente del grado histológico tumoral. Parece ser, entonces, que la disrupción de la BHE sería condición *sine qua non* para la incorporación del ^{201}Tl en gliomas de bajo grado, ya que la actividad metabólica celular en estas lesiones es menor que en los gliomas de alto grado y, por tanto, el transporte activo mediado por la bomba $\text{ATPasa Na}^+/\text{K}^+$ no sería el principal mecanismo de captación, ejerciendo un papel menos representativo. Ésta sería una justificación del por qué la captación estaría disminuida en gliomas de bajo grado, a diferencia de lo que sucede en los gliomas de alto grado.

Otro problema que se observa al utilizar el SPECT ^{201}Tl en tumores con importante componente quístico o necrótico, principalmente en lesiones de alto grado, es el riesgo de la infraestimación de la malignidad del tumor (Källen K, 1996). Como se referirá de forma reiterada en el presente trabajo, el efecto del volumen parcial, por la presencia de áreas no captantes, provoca una infraestimación de la actividad tumoral. Los GBM, son los tumores que con mayor frecuencia muestran áreas necróticas, y como consecuencia de ello, evidencian una infraestimación de los índices actividad.

Desde el punto de vista de la neuroimagen morfológica las lesiones quísticas pueden confundir la interpretación de la TC, dado que no son sólo características de los gliomas, sino también de procesos infecciosos y abscesos (Källen K, 1997). Según este autor el ^{201}Tl únicamente permite una discriminación parcial entre gliomas de alto grado quísticos y lesiones infecciosas debido al solapamiento de índices entre ambos grupos de procesos.

En el grupo de población estudiado no se han analizado tumores benignos, tales como los meningiomas, que, por otra parte, en la mayoría de las series publicadas presentan elevados índices de captación (Prat-Acín R, 1997; Jinnouchi S, 1993; Dierckx RA, 1994), cercanos a los observados en gliomas de alto grado. Al parecer la importante vascularización de estos tumores simula el comportamiento biológico de los gliomas de alto grado. También es conocida la elevada incorporación de ^{201}Tl en astrocitomas pilocíticos. Estos tumores, invariablemente benignos, presentan también una intensa

captación de contraste en los estudios de neuroimagen y pueden sugerir un proceso de alto grado de malignidad. Además, en el estudio histopatológico pueden demostrar pleomorfismo nuclear, proliferación vascular y áreas de necrosis, hallazgos que en otros tumores indican un alto grado de malignidad. Entre los pacientes estudiados hubo un caso de astrocitoma pilocítico (paciente 40) que, sin embargo, presentó índices en el rango bajo de la distribución. En este mismo contexto, los hemangioblastomas, lesiones tumorales biológicamente benignas con un lecho tumoral muy vascularizado, presentan un “washout” o lavado lesional rápido, que los permite diferenciar claramente de los gliomas (Kondo T, 2001). Por otra parte, tampoco se ha estudiado el comportamiento del ^{201}Tl en lesiones no tumorales, infecciosas u otros procesos (hemorragias, lesiones vasculares), que quedaban fuera del propósito de este trabajo de tesis doctoral. En teoría ninguno de estos procesos debería presentar captación patológica de ^{201}Tl , aunque en la práctica queda patente la limitada utilidad de esta técnica dada la posible acumulación de trazador encontrada por algunos autores (Tonami N, 1990; Krishna L, 1992; Ando A, 1987; Kinuya K, 2002). Al parecer el ^{201}Tl puede acumularse en el tejido inflamatorio, especialmente si hay una importante población de leucocitos y macrófagos. También procesos inflamatorios desmielinizantes pueden mimetizar gliomas malignos (Hayashi T, 2003).

Se debe señalar que la heterogeneidad histológica propia de los gliomas queda no sólo reflejada en la cuantificación de la actividad lesional, sino también en el abundante número de biopsias con resultado de bajo grado, pero cuyo comportamiento clínico evolutivo hace pensar en un tumor de alto grado de malignidad. El importante potencial diagnóstico del SPECT ^{201}Tl radica en poder diagnosticar correctamente como lesiones de alto grado aquellos tumores en los que por un error en el muestreo biopsico son catalogados incorrectamente de lesiones de bajo grado. Hemm y cols (Hemm S, 2004) integran el SPECT ^{201}Tl en la planificación de la biopsia estereotáxica con la finalidad de mejorar la precisión en la obtención de la muestra histológica a partir del área de mayor actividad metabólica. Una de las aplicaciones más prometedoras del SPECT ^{201}Tl será su combinación con modalidades anatómicas como la RM, utilizando programas adecuados de registro que permitan detectar de forma más precisa la zona tumoral de alto grado (D'Asseler YM, 1997; Stokking R, 1997). Información que, por otra parte, será especialmente útil en el manejo quirúrgico y en la planificación de la radiocirugía estereotáxica. La fusión de la imagen anatómica de RM (junto a la realización de mapas de activación o “mapping” cortical) y la imagen funcional obtenida con SPECT ^{201}Tl mejorará, sin duda, la técnica neuroquirúrgica (Sabbah P, 2002). Se pueden localizar los

focos de mayor actividad proliferativa, y ver su relación anatómica respecto a estructuras corticales de riesgo (sensitivomotoras, del área visual, del lenguaje) con la finalidad de minimizar las secuelas postoperatorias. También puede ser utilizada para la planificación de la radioterapia ^(Rjasekar D, 2003).

Para finalizar este apartado de la discusión, podemos afirmar que el método de cuantificación propuesto es aplicable en clínica para la diferenciación histológica entre tumores de alto y bajo grado, pues mejora los resultados de los índices obtenidos en un solo corte tomogammagráfico.

5.2.2. GRUPO II: VALORACIÓN DE LA RESECCIÓN TUMORAL POSTCIRUGÍA.

Se ha sugerido la posibilidad de que el SPECT ²⁰¹Tl postquirúrgico podría predecir el grado o extensión de la resección y, por ende, el pronóstico de los pacientes intervenidos por glioma ^(Datta NR, 2004a). No obstante, existen controversias respecto al momento en que debe ser realizada la exploración. En nuestra serie, el SPECT ²⁰¹Tl fue realizado en el mismo período de tiempo que la TC o la RM, durante la primera semana tras la cirugía. En el 70% de los pacientes en los que el neurocirujano había realizado una resección completa de la lesión, el SPECT ²⁰¹Tl demostró nula actividad a nivel del lecho quirúrgico y los hallazgos fueron corroborados por la imagen morfológica. Por otro lado, los resultados del SPECT ²⁰¹Tl concordaron con la imagen morfológica en el 81,8% de los pacientes a los que se había realizado una resección parcial del tumor. Lógicamente, en los casos en que se realizó biopsia diagnóstica no se modificó de forma significativa la captación de ²⁰¹Tl en el lecho tumoral; tan sólo se objetivaron mínimos cambios entre la imagen tomogammagráfica pre y postquirúrgica, justificados por el propio procedimiento quirúrgico.

Cabe hacer mención de los casos considerados indeterminados por SPECT ²⁰¹Tl. En concreto se trató de tres pacientes que presentaron una mínima captación de ²⁰¹Tl en el lecho quirúrgico, insuficiente para ser catalogada de resto tumoral y atribuible a cambios en la perfusión regional por inflamación secundaria a manipulación quirúrgica.

Dos de estos pacientes tenían una imagen de TC y/o RM sin evidencia de restos tumorales (paciente 7 y 41 de la **Tabla 4.2-6**: GBM y ABG respectivamente, ambos resecados de forma completa). Ello redundaría en que posiblemente captaciones de grado mínimo con neuroimagen morfológica negativa deben ser valoradas con cautela, ya que posiblemente pueden ser atribuidas a la presencia de inflamación. El otro paciente con imagen tomogammagráfica indeterminada se trataba de un AA resecado parcialmente que evidenció captación de contraste por RM y/o TC y un pequeño nódulo residual de 1,8 cm (paciente 31: **Tabla 3.6-4** y **Tabla 4.2-6**). Se deduce que posiblemente el tamaño del resto tumoral influya negativamente en la detección mediante SPECT ^{201}Tl . De este modo, los hallazgos en la presente serie confirman, al igual que otros autores (*Young RJ, 2005*), que la limitación del SPECT ^{201}Tl viene dada por el tamaño lesional y que la resolución del sistema detector puede influir negativamente en la detección de nódulos residuales de menos de dos centímetros.

En el presente estudio la sensibilidad y especificidad del SPECT ^{201}Tl para la detección de actividad tumoral residual postquirúrgica fue del 90,9% y 78,3% respectivamente, con un valor predictivo positivo del 80% y negativo del 90%.

La revisión de la literatura ofrece escaso número de estudios que hayan valorado la utilidad del SPECT ^{201}Tl postquirúrgico para la detección de tumor residual (*Datta NR, 2004a*). En la serie de Datta y cols (*Datta NR, 2004a*), la sensibilidad y especificidad fueron del 96,4% y 40%, respectivamente. En nuestra experiencia, los valores de sensibilidad y especificidad encontrados convierten a esta técnica en una herramienta útil, especialmente en aquellos casos indeterminados por neuroimagen morfológica, debido a la presencia de complicaciones postquirúrgicas, tales como sangrado, edema e inflamación secundarias a la exéresis.

Está descrita la fijación de ^{201}Tl en la zona de craneotomía, incluso un mes después de la cirugía (*Dierckx RA, 1994*). Además es posible que se asocien fenómenos inflamatorios en el parénquima cerebral que circunda el resto tumoral o la cavidad originada tras la exéresis, secundarios a la propia cirugía, que pueden hacer modificar la captación en el área quirúrgica. Otros autores han podido constatar que la inflamación postquirúrgica puede originar una ligera incorporación de ^{201}Tl en la fase de estudio precoz que, por lo general, disminuye o desaparece en la fase tardía (*Ando A, 1987; Huguet M, 1998*) y que fue observado en un paciente de nuestra serie (caso 11: **Tabla 4.2-6**). Según nuestras observaciones, pese a que en esta primera semana pueden existir leves captaciones en el lecho quirúrgico, que pueden ser secundarias a edema vasogénico o

inflamación, éstas pueden ser diferenciadas de forma inequívoca de un resto tumoral macroscópico.

Para una mayor comparabilidad entre métodos de imagen morfológica y funcional se aboga por la realización del SPECT ^{201}Tl en la primera semana tras la cirugía. No es estrictamente necesario esperar al mes postcirugía que, por otra parte, modificaría el resultado respecto a los otros métodos de diagnóstico. Por otro lado muchos pacientes presentan progresión en este primer mes postcirugía, lo que obliga a establecer a la mayor brevedad posible el grado de enfermedad residual para poder iniciar el tratamiento adyuvante. Por tanto, de posponerse la realización del SPECT ^{201}Tl su verdadera utilidad sería discutible.

La valoración de los resultados en los casos de resección parcial fue, sin duda, menos problemática, ya que todos los pacientes mostraron captación de ^{201}Tl en el lecho quirúrgico, a excepción de dos enfermos en los que la imagen fue negativa e indeterminada, respectivamente, y que han sido referidos en párrafos anteriores. El primer caso se trataba de una lesión residual de pequeño tamaño que no pudo ser identificada, debido posiblemente a la limitación en la resolución espacial del equipo utilizado (paciente 31 de la **Tabla 3.6-4** y **Tabla 4.2-6**). El segundo caso (paciente 11 de la **Tabla 3.6-4** y **Tabla 4.2-6**) mostró mínima actividad en el registro precoz del SPECT ^{201}Tl , atribuible a cambios inflamatorios postquirúrgicos, y en la imagen morfológica se observaron mínimos restos tumorales.

No se consideró necesaria la cuantificación de la captación residual de ^{201}Tl en el lecho quirúrgico por dos razones. En primer lugar, porque el análisis visual permitió discriminar adecuadamente la presencia de actividad patológica debida a resto tumoral, y, en segundo lugar, debido a que determinadas captaciones, difusas, no aseguraban una óptima delimitación de los bordes de la lesión residual de forma que la determinación de los ICV hubiera sido compleja e imprecisa. Así, un SPECT ^{201}Tl negativo, invariablemente era indicativo de resección completa, mientras que un estudio positivo podía presentar una gran variabilidad en la extensión y grado de captación, modificada por la manipulación quirúrgica y la presencia de un importante componente inflamatorio, dificultando la delimitación de los bordes del resto tumoral. De este modo, la presencia de una captación mínima, similar a la del parénquima circundante, fue atribuida a actividad inflamatoria en relación a la propia cirugía. Solamente focos de captación moderadamente intensos, en relación al parénquima normal, fueron

considerados patológicos y atribuibles a la persistencia de actividad tumoral postquirúrgica.

En conclusión, en el grupo de pacientes analizado en el período postquirúrgico inmediato, cuando la impresión del neurocirujano era de resección total, y así era corroborado por TC o RM, la ausencia de captación de ^{201}Tl en el lecho quirúrgico era un signo casi inequívoco de ausencia de tumor residual. De practicarse el SPECT ^{201}Tl postquirúrgico éste debe ser realizado en la primera semana postcirugía, al igual que los métodos morfológicos, y su indicación fundamental es la de descartar enfermedad residual.

5.2.3. GRUPO III: VALORACIÓN DE RECIDIVA TUMORAL POSTRATAMIENTO.

Establecer la causa del deterioro neurológico en pacientes con gliomas malignos tratados de forma combinada con cirugía, radioterapia y quimioterapia es fundamental. Entre una de las posibles causas del empeoramiento clínico, la recidiva ocurre invariablemente a corto o medio plazo, especialmente en los tumores de alto grado y requiere medidas agresivas como reintervención o terapias adyuvantes *(Buchpiguel C, 1995)*. Sin embargo, la radionecrosis es menos constante, puede estar presente a los tres meses de finalizar el tratamiento o comenzar de forma tardía al cabo de un año o más tiempo. Clínica y radiológicamente puede simular una recidiva, pero a diferencia de ésta, requiere tan sólo medidas conservadoras.

Los cambios tisulares inducidos por la irradiación en gliomas tratados ocasionan alteraciones morfoestructurales similares a las de la recidiva tumoral por TC y/o RM. En cambio, ambas entidades pueden ser diferenciadas mediante SPECT ^{201}Tl . En esta línea de investigación, diversos autores han referido la utilidad del SPECT ^{201}Tl en el diagnóstico de recidiva *(Carvalho PA, 1992; Zhang JJ, 1992; Yoshii Y, 1993; Moustafa HM, 1994)* y en la diferenciación entre radionecrosis y crecimiento tumoral *(Schwartz RB, 1991)*. El ^{201}Tl tiene la capacidad de detectar cambios metabólicos y diferenciar células viables de la reacción

glial postratamiento (Kline JL, 1996; Lorberboym M, 1997; Datta NR, 2004b). Kline y cols (Kline JL, 1996) encuentran una sensibilidad del 94% y una especificidad del 63%, para el diagnóstico diferencial entre recidiva y necrosis tras radioterapia y/o radiocirugía. En el trabajo de Lorberboym y cols (Lorberboym M, 1997), el SPECT ^{201}Tl ofreció una especificidad del 100% para la detección de tumor viable. En la serie clínica estudiada por Datta y cols (Datta NR, 2004b) los hallazgos de ambos métodos de imagen fueron comparados con la evolución clínica: la sensibilidad, especificidad y exactitud global fueron del 82,7%, 83,3%, 82,8% para el SPECT ^{201}Tl frente a 58,6%, 66,6%, 58,3% de la TC, respectivamente, y la supervivencia libre hasta la progresión se correlacionó mejor con el SPECT ^{201}Tl que con la TC.

Al igual que la mayoría de estudios (Datta NR, 2004a y 2004b; Lorberboym M, 1997) se utilizó la evolución clínica como patrón de referencia o “gold standard”. La confirmación histológica tan sólo se pudo obtener en tres pacientes, que fueron reintervenidos. El estado clínico del resto contraindicaba la intervención o no existía verdadera indicación clínica para la misma, por lo que se realizó un diagnóstico de presunción, teniendo en cuenta los hallazgos de neuroimagen morfológica y la propia evolución clínica. El SPECT ^{201}Tl demostró una sensibilidad y especificidad, en relación a la neuroimagen morfológica, del 72,7% y 76,9%, respectivamente. Sin embargo los valores de sensibilidad y especificidad obtenidos en la presente serie clínica son discretamente inferiores a los publicados por estos mismos autores (Datta NR, 2004a y 2004b; Lorberboym M, 1997).

Todos los pacientes estudiados en este contexto clínico (n=24) que presentaron captación de ^{201}Tl en el área quirúrgica fueron catalogados desde el punto de vista gammagráfico como recidivas (n=11). Sin embargo, en tres de éstos los estudios morfológicos de neuroimagen demostraron una imagen indeterminada, en la que se asociaba edema y efecto masa, sin poder discernir entre recidiva o necrosis tumoral. En otro de los pacientes con imagen sugestiva de recidiva en el SPECT ^{201}Tl , el diagnóstico por neuroimagen morfológica fue de posible radionecrosis (**Tabla 4.2-17**).

Por el contrario, en los pacientes en los que no se observó captación patológica de ^{201}Tl en el lecho tumoral, el SPECT ^{201}Tl descartó la recidiva tumoral (n=13). De éstos, tres evidenciaron una imagen sugestiva de recidiva por TC y/o RM, cuatro presentaban una imagen indeterminada, y seis resultaron negativos (**Tabla 4.2-17**).

Es necesario hacer énfasis en que las imágenes de TC y/o RM no fueron concluyentes en siete pacientes (**Tabla 4.2-18**). En tres de ellos, ya referidos con anterioridad, el SPECT ^{201}Tl fue compatible con recidiva, dada la presencia de actividad

patológica, que más tarde se confirmó clínicamente, debido a que los pacientes presentaron deterioro neurológico poco tiempo después. En los cuatro casos restantes el SPECT ^{201}Tl no demostró captación patológica, y por ende, recidiva tumoral. Además, los pacientes respondieron adecuadamente al tratamiento conservador antiedema. Estos hallazgos permiten afirmar que la ausencia de captación de ^{201}Tl , ante una imagen de TC y/o RM dudosa, descarta recidiva o, al menos, tejido tumoral de alto grado.

Analizados los ICV de los pacientes con recidiva gammagráfica se pudo observar que todos ellos, a excepción del IR y el I3T, eran significativamente más elevados que los observados en los pacientes con diagnóstico inicial (precirugía) de ABG, y eran similares a los observados en los AA. Asimismo se constató que los ICV eran significativamente menores respecto a los obtenidos en los GBM. Las conclusiones que se desprenden son: primero, toda recidiva tendería a presentar un comportamiento biológico agresivo, incluso en ABG, y, segundo, las recidivas, incluso en GBM, como consecuencia de la marcada heterogeneidad histológica y el efecto del volumen parcial, presentarían una infraestimación de los índices de actividad en la lesión respecto a este mismo grupo histológico estudiado precirugía. Asimismo, se puede afirmar que ni el IR ni el I3T ofrecieron una buena discriminación entre recidivas y los grupos histológicos precirugía.

Tan sólo se observaron tres falsos negativos de la imagen de SPECT ^{201}Tl : se trataba de lesiones de menos de un centímetro por RM que no mostraron captación de radiofármaco en la imagen tomogammagráfica (**Tabla 4.2-19**). Probablemente la falta de detección de algunas recidivas esté relacionada con su tamaño, cuando este se sitúa por debajo del límite de resolución del equipo de detección, y por el, ya descrito, efecto del volumen parcial.

Otra de las afirmaciones a las que se llega tras el análisis de los resultados es que en los ABG, una imagen de SPECT ^{201}Tl negativa, o lo que es lo mismo la ausencia de captación de ^{201}Tl , puede tranquilizar al oncólogo, ya que implica la ausencia de tejido tumoral de alto grado.

Es sabido que la proliferación de células gliales sin presencia de crecimiento tumoral asociado no conlleva fijación de ^{201}Tl . En nuestra opinión, y pese a que algunos autores han descrito una mínima fijación de ^{201}Tl (*Moustafa HM, 1994*), ésta podría explicarse por la presencia de células tumorales quiescentes con posible potencial de crecimiento. En la presente serie clínica el SPECT ^{201}Tl cerebral realizado por sospecha de

radionecrosis en ningún caso mostró acumulación del trazador a nivel del lecho quirúrgico que planteara dudas diagnósticas.

Se demuestra, por tanto, la dificultad de las modalidades de neuroimagen morfológica en la diferenciación de ambos procesos, principalmente cuando estamos ante recidivas incipientes (de pequeño tamaño) y/o que muestran muy ligera captación de contraste yodado o paramagnético. En concordancia con los datos de la literatura, el SPECT ^{201}Tl ha demostrado ser decisivo frente a los métodos de imagen convencional, TC y RM, en la detección precoz de recidiva tumoral y en la diferenciación entre necrosis y tumor viable *(Vos MJ. 2005; Yoshii Y.1993; Moustafa HM. 1994)*.

5.2.4. GRUPO IV: VALORACIÓN DE LA RESPUESTA TERAPÉUTICA DURANTE EL SEGUIMIENTO

La respuesta terapéutica se monitoriza normalmente mediante la evolución clínica -criterios de Macdonald- *(Macdonald DR, 1990)* y técnicas de imagen - RM o TC-. Sin embargo, y tal y como proponen estudios recientes *(Roesdi M, 1998; Källen K, 2000 a y 2000 b; Vallejos V, 2002)*, el SPECT ^{201}Tl podría desempeñar un importante papel en esta monitorización. La información que se obtiene de la TC y RM no deja de ser morfológica y con frecuencia exponen la dificultad para diferenciar tejido neoplásico viable de cambios postterapéuticos, procesos que pueden ofrecer similar apariencia anatómica, con el mismo comportamiento en cuanto a grado de captación de contraste y realce de señal *(Doom GC, 1986; Taki S, 1999)*. Incluso, los estudios anatomopatológicos a partir de biopsias de tumores tratados, pueden no reflejar el verdadero estado tumoral de la lesión.

Los indicios estructurales ofrecidos por la TC y RM proporcionan una información relevante para tomar decisiones de índole terapéutica *(Bloom M, 1993; Källen K, 1996; Källen K, 2000 a y 2000b)*. Por esta razón, la evaluación mediante neuroimagen morfológica es requisito indispensable para identificar la causa del emperoramiento clínico, ya sea por una verdadera progresión tumoral o por el desarrollo de hidrocefalia u otras causas que provocan efecto de masa. Redundando en afirmaciones anteriores, dichos métodos

de imagen no siempre permiten una correcta distinción entre progresión tumoral o efectos secundarios, tales como inflamación, reacción glial o radionecrosis (Källen K, 2000 a y 2000 b). En este contexto, el SPECT ^{201}Tl puede constituir una herramienta útil en el manejo clínico del paciente con glioma, dada su fiabilidad para el diagnóstico diferencial entre tumor viable y tejido necrótico secundario a cambios postterapéuticos (Källen K, 1996; Bloom M, 1993). Cabe recordar que el cloruro de ^{201}Tl es incorporado por células gliales neoplásicas y esta incorporación no sólo depende de la ruptura de la BHE, absolutamente necesaria para la captación de contraste radiológico, sino también del ritmo de crecimiento celular. De este modo, el SPECT con ^{201}Tl puede aportarnos valiosa información adicional y se propone como técnica de “desempate”. En este contexto, además, los resultados del SPECT ^{201}Tl son comparables a los obtenidos mediante PET (Black KL, 1994; Kahn D, 1994).

Queda demostrado en la literatura más reciente el interés creciente de los investigadores en la valoración de la respuesta a la terapia adyuvante, en pacientes con gliomas de alto grado, mediante la comparación de las diferentes modalidades de neuroimagen (Roesdi MF, 1998; Källen K, 2000a; Vallejos V, 2002). Roesdi y cols (Roesdi MF, 1998) estudiaron mediante SPECT ^{201}Tl la respuesta a la quimioterapia con PCV en 10 pacientes con glioma recurrente. Källen y cols. (Källen K, 2000a) publicaron un estudio preliminar en el que se compararon SPECT ^{201}Tl y RM espectroscópica en el curso del tratamiento quimioterápico de astrocitomas. Siguiendo esta misma línea de investigación, en la presente serie clínica se evaluó la respuesta final a la terapia adyuvante de acuerdo con los criterios de Macdonald, reconocidos extensamente por la comunidad de neuroncólogos (Macdonald DR, 1990) y basados en los hallazgos clínicos y de neuroimagen morfológica, ya que frecuentemente el empeoramiento del estado clínico de estos pacientes limita la disponibilidad de confirmación histológica. Por otro lado, la respuesta a la temozolamida, quimioterápico que parece prolongar la supervivencia en los pacientes con glioma de alto grado cuando otros regímenes terapéuticos han fracasado, no había sido valorada todavía mediante SPECT ^{201}Tl . En contra de la opinión de Källen (Källen K, 2000 a), los resultados obtenidos en este grupo de estudio respaldan la utilización del SPECT ^{201}Tl durante el curso de la quimioterapia para ayudar a establecer el grado de respuesta, dado que demostró acuerdo con el *estatus* clínico en la mayoría de casos (en el 90% tras la primera línea y en el 94,4% tras segunda línea de quimioterapia, respectivamente), especialmente cuando la RM no fue concluyente (Vallejos V, 2002). Considerados todos los estudios valorados al final del

seguimiento la concordancia global entre la respuesta del SPECT ^{201}Tl y los criterios de Macdonald fue del 95,2%.

En otro orden de cosas, según un estudio realizado por Vos y cols ^(Vos MJ, 2003) el volumen tumoral (determinado por TC o RM) encontrado previamente al inicio de la quimioterapia no se correlacionó con la supervivencia global y sí, en cambio, el tamaño determinado por SPECT ^{201}Tl , que resultó ser un poderoso factor pronóstico. Se puede afirmar, por consiguiente, que la imagen funcional está más relacionada con el comportamiento biológico de la recurrencia que los métodos morfológicos. En nuestra experiencia los cambios evolutivos evidenciados mediante el SPECT ^{201}Tl concordaron, en la mayoría de pacientes, con los observados en la RM, tanto en el caso de remisión (parcial o completa) como de progresión tumoral.

En el momento en que se constató progresión, enfermedad estable o respuesta parcial, indistintamente tras la primera o segunda línea de quimioterapia (**Tabla 4.2-20** y **Tabla 4.2-21**), la captación patológica de ^{201}Tl a nivel del lecho tumoral mostró cambios evolutivos en todos los pacientes y se pudo concretar el tipo de respuesta. Por el contrario, las técnicas morfológicas no fueron concluyentes a la hora de establecer el tipo de respuesta en gran número de pacientes.

Tras la segunda línea de quimioterapia, numerosos pacientes evidenciaron progresión según los hallazgos de la neuroimagen morfológica (**Tabla 4.2-21**: pacientes señalados con asterisco) pero, no obstante, dichos pacientes mejoraron clínicamente tras tratamiento antiedema. En estos casos el SPECT ^{201}Tl permitió una adecuada valoración del tipo de respuesta. El edema puede ser una causa muy importante de deterioro neurológico y de "pseudoprogresión" que conlleva a una interpretación equivocada de la respuesta basada en los criterios de Macdonald. Por otra parte, los corticoesteroides utilizados en el tratamiento antiedema no modifican habitualmente la captación de ^{201}Tl y sí, en cambio, es conocida su influencia en los hallazgos observados por RM ^(Namba H, 1996, Byrne TN, 1994; Watling CJ, 1994). También es importante subrayar que los pacientes hacia el final de su propia enfermedad, incluso estando el tumor parcialmente controlado (por la imagen de SPECT ^{201}Tl), pueden desarrollar daño cerebral secundario a desmielinización (observado por RM y TC). Es probable que los múltiples tratamientos realizados permitan prolongar la supervivencia en pacientes con gliomas de alto grado a expensas de un deterioro cognitivo y neurológico que puede simular una progresión de la enfermedad. Según una publicación reciente la TC no es suficientemente fiable para este propósito cuando se compara con la RM y el SPECT ^{201}Tl ^(Vos MJ, 2005). Ésta es la

razón por la cual la TC comienza a ser relegada a un segundo plano y desempeña un papel menos relevante a la hora de valorar cambios evolutivos durante el seguimiento de los gliomas.

En este sentido nuestros datos sugieren que el tratamiento induce variaciones en la captación tumoral de ^{201}Tl que pueden preceder incluso a los cambios anatómicos detectados por RM, generalmente de aparición más tardía. Para aquellos pacientes en los que se sospechó progresión el SPECT ^{201}Tl detectó crecimiento tumoral mejor que las técnicas de neuroimagen morfológica, ya que generalmente éstas fueron indeterminadas debido a la presencia de edema y cambios en el tejido cerebral atribuibles al tratamiento realizado.

De todo este análisis se desprende que para la evaluación de la efectividad del tratamiento en el glioma maligno la RM ofrece mejores resultados, comparativamente con la TC y que, hoy día, la RM es la exploración *príncipeps* en el seguimiento de estos pacientes. No obstante, las limitaciones de la RM dejan desempeñar un importante papel al SPECT ^{201}Tl .

5.2.5. COMPARACIÓN CON OTRAS MODALIDADES DE IMAGEN NUCLEAR: TOMOGRAFIA POR EMISIÓN DE POSITRONES (PET).

En la reciente historia de la PET numerosas publicaciones han destacado la utilidad de la ^{18}F -FDG para el diagnóstico de las distintas variedades de tumores, incluidos los gliomas ^(Conti PS, 1996; Rigo P, 1996; Brock CS, 1997). En general, los gliomas de alto grado presentan una elevada captación de ^{18}F -FDG, a diferencia de los de bajo grado, y ello se correlaciona con un peor pronóstico ^(Di Chiro G, 1987; Delbeke D, 1995; Schifter TJ, 1993).

A diferencia de lo que sucede con el ^{201}Tl , la hipercaptación de ^{18}F -FDG en las lesiones cerebrales no es específica de los tejidos tumorales. Cualquier proceso inflamatorio puede ser detectado, como por ejemplo, abscesos ^(Sasaki M, 1990) y hematomas intracerebrales ^(Dethy S, 1994), probablemente en relación al acúmulo del trazador en los

macrófagos y en el tejido de granulación (Kubota K, 1992). Por tanto, la ^{18}F -FDG presenta importantes limitaciones que no la hacen superior a la imagen con ^{201}Tl .

Por esta razón están siendo aplicados con éxito otros radiofármacos PET en el estudio de los tumores cerebrales con diferentes objetivos. Dentro de los aminoácidos marcados destaca la C-11-L-metil-metionina (^{11}C -MET), que está ofreciendo mejores resultados que la ^{18}F -FDG en la detección de los gliomas, especialmente los de bajo grado (Herholz K, 1998). Los mecanismos a los que se atribuye el acúmulo de la ^{11}C -MET en los gliomas son poco conocidos, pero se sabe que están aumentados tanto el transporte de aminoácidos como la síntesis de proteínas, especialmente si la BHE está intacta (Meyer GJ, 1985; Bergstrom M, 1987).

La aplicación de la PET más estudiada en el campo de los gliomas ha sido su utilidad en el diagnóstico inicial (Di Chiro G, 1982; Di Chiro G, 1987; Di Chiro G, 1988; Alavi JB, 1988). En los gliomas, la PET, del mismo modo que el SPECT ^{201}Tl , puede ofrecer una aproximación del grado histológico (Di Chiro G, 1987; Delbeke D, 1995; Schifter T, 1993). La caracterización metabólica de las lesiones cerebrales permite, en ocasiones, una orientación diagnóstica sobre el grado tumoral, ya que, en general, las lesiones con menor grado de anaplasia no captan trazador y las más anaplásicas sí, en concreto las de alto grado. Sin embargo, esta consideración debe plantearse con extremada prudencia ya que lesiones benignas como abscesos (Sasaki M, 1990; Ishii K, 1993) o hematomas recientes (Dethy S, 1994) también pueden presentar fijación de ^{18}F -FDG y ^{11}C MET, y por el contrario, algunos tumores, más frecuentemente los de bajo grado, pueden pasar desapercibidos, especialmente en los estudios de ^{18}F -FDG.

El resto de indicaciones establecidas para el SPECT ^{201}Tl pueden extrapolarse para la PET con ^{18}F -FDG. En primer lugar, la reacción inflamatoria en los bordes de resección tras la cirugía no presenta *per se* una captación patológica de la glucosa marcada, tal y como demostraron Glantz y cols (Glantz MJ, 1991). Por tanto, el aumento perilesional de ^{18}F -FDG en el periodo postoperatorio debe hacer sospechar la persistencia o recidiva precoz tumoral. En segundo lugar, debido a la heterogeneidad de los gliomas, donde generalmente coexisten áreas tumorales de distinto grado histológico, la PET con ^{18}F -FDG puede descubrir áreas de actividad metabólica muy elevada y servir como guía para determinar el sitio óptimo de biopsia (Pirrotte B, 1995), y reducir el número de biopsias estereotáxicas no diagnósticas (Levivier M, 1992). El mismo principio puede ser aplicado en los estudios de seguimiento, detectando focos anormales en la lesión que representan la transformación de bajo a alto grado (Francavilla TL, 1989; Janus

TJ, 1993). Además, el uso de corticosteroides puede disminuir el consumo glicolítico cerebral, pero parece ser que tiene un menor efecto en el metabolismo tumoral, de modo similar a lo que sucede con el ^{201}Tl (*Glantz MJ, 1991; Fulham MJ, 1995; Roelcke U, 1998*). Por último, la PET con ^{18}F -FDG ayuda a caracterizar lesiones ya tratadas que captan contraste tanto con TC como RM, y en las que se plantea la duda diagnóstica entre recidiva y necrosis: si la lesión es hipermetabólica se acepta que se trata de tumor viable y en caso contrario, de necrosis (*Ishikawa M, 1993; Di Chiro G, 1988*).

La ^{11}C -MET ofrece una menor captación en el tejido inflamatorio y una mejor delimitación tumoral respecto al tejido normal circundante (*Kaschten B, 1994; Ogawa T, 1991*), de forma que es capaz de identificar lesiones no detectadas mediante ^{18}F -FDG. Por tanto, se consigue una mayor precisión diagnóstica si se utilizan conjuntamente ^{18}F -FDG y ^{11}C -MET, y se han encontrado diferencias significativas en los índices de captación entre las lesiones de alto grado y las de bajo grado con ambos trazadores (*Arbizu J, 1998*).

Debido a la todavía baja disponibilidad de la PET en los centros sanitarios, el SPECT ^{201}Tl constituye un método diagnóstico primordial que sin duda ofrece idénticas indicaciones. Así queda demostrado en varios trabajos referidos por la literatura que comparan PET (^{18}F -FDG y/o ^{11}C -MET) y SPECT ^{201}Tl , los cuales demuestran la equiparabilidad de resultados entre ambas técnicas (*Buchpiguel CA, 1995; Sasaki M, 1998; Weber W, 1997; Walker C, 2004*).

6. CONCLUSIONES.

- I. El método de cuantificación propuesto constituye una herramienta útil para la determinación del volumen a partir de imágenes tomográficas utilizando como radionúclido el ²⁰¹Tl. Los datos demuestran una buena fiabilidad del método para un rango de volúmenes esféricos entre 1,97 y 26 cm³, que reproduce la mayoría de situaciones que se pueden encontrar en la práctica clínica.
Así pues, queda demostrada la aplicabilidad del programa de cuantificación en clínica para la determinación de los índices de actividad lesional calculados en la totalidad del volumen tumoral.
- II. De los índices de captación volumétricos, el índice 1 precoz y el índice 1 tardío son los que ofrecen una mayor exactitud diagnóstica (95,8% y 92,3%, respectivamente) y orientan mejor sobre la agresividad histológica de los gliomas permitiendo la diferenciación entre las lesiones de alto y bajo grado, y dentro de las primeras, entre astrocitomas anaplásicos y glioblastomas multiformes. El índice de retención tan sólo discrimina entre lesiones de alto y bajo grado, y el resto de índices no permiten una adecuada diferenciación entre tipos histológicos.
- III. La sensibilidad y especificidad del SPECT ²⁰¹Tl para estimar el grado o extensión de la resección, y por tanto, de la detección de actividad tumoral residual en el lecho quirúrgico fue del 90,9% y 78,7% respectivamente, con un

valor predictivo positivo del 80% y negativo del 90%. Se puede afirmar que en el período postquirúrgico inmediato la ausencia de captación de ^{201}Tl indica que el tumor ha sido totalmente reseado y no hay evidencia de tumor residual. Por tanto, su indicación fundamental estaría dirigida a demostrar la ausencia de enfermedad tumoral residual tras la cirugía.

IV. Durante el seguimiento la valoración cualitativa y semicuantitativa de la captación de ^{201}Tl en el lecho tumoral permite la diferenciación entre tejido tumoral viable y radionecrosis o fibrosis postoperatoria.

El análisis visual del SPECT ^{201}Tl para diferenciar ambos procesos demostró una sensibilidad y especificidad del 72,7% y 76,9%, respectivamente.

En general, toda recidiva presenta índices de captación volumétricos similares a los observados, antes de la cirugía, en los astrocitomas anaplásicos y claramente distinguibles de los índices observados en los glioblastomas multiformes y astrocitomas de bajo grado.

V. El SPECT ^{201}Tl aporta una valiosa información en la monitorización de la respuesta terapéutica en gliomas de alto grado, especialmente cuando la TC o RM no aportan datos concluyentes. El tipo de respuesta observado por SPECT se correlaciona adecuadamente con los criterios clínicos de Macdonald.

En resumen y como conclusión final se establece que el SPECT ^{201}Tl es, sin duda, una exploración imprescindible en el estudio de los gliomas, tanto en la fase diagnóstica inicial como en el período postquirúrgico inmediato y, posteriormente, durante el seguimiento evolutivo y en la monitorización de la respuesta terapéutica, pues aporta una información funcional adicional a las técnicas de neuroimagen morfológica RM y TC, necesaria para conocer el comportamiento biológico de estos tumores. Es en dicha caracterización biológica del tumor donde queda demostrada principalmente la utilidad de los índices de captación volumétricos, es decir, en la orientación diagnóstica del grado histológico y en la valoración de recidiva tumoral postratamiento.

Tesis doctoral: “Valor diagnóstico de los índices de captación volumétricos obtenidos mediante tomografía (SPECT) con cloruro de ²⁰¹Tl en el estudio del grado histológico de tumores cerebrales de estirpe glial y su utilidad en la valoración de respuesta al tratamiento”.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Como criterio de citación se ha adoptado los “Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals” aceptados por el “International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE)”. Última versión actualizada: octubre 2004.

Las referencias bibliográficas citadas en este trabajo vienen referidas por el primer apellido e iniciales del primer autor y el año de publicación. Para facilitar la búsqueda la relación de autores se ha ordenado alfabéticamente.

Se han consultado fundamentalmente:

- **Bases de datos médicas:**
 - MEDLINE. Desde 1959 hasta octubre de 2005.
- **Buscadores en internet:**
 - Generales: Google (<http://www.google.es>)
 - De bases de datos médicas: Pubmed (<http://ncbi.nlm.gov/pubmed>) y (<http://ncbi.nih.gov/entrez/query.fcgi>).
- **Páginas web:**
 - Medscape: (<http://www.medscape.com/homepage>)
 - Cancer control journal (<http://www.moffitt.usf.edu/pubs/ccj/index.html>)

Limitaciones de la búsqueda:

Revistas de ciencias de la salud indexadas y literatura gris (documentación no indexada). Originales, resúmenes, artículos de revisión y capítulos de libros. Apuntes de cursos oficiales. Artículos del Boletín Oficial del Estado (BOE).

Idioma: inglés y castellano.