

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA
EMPRESA SOCIAL DEL ESTADO
Grupo de Medicina Nuclear

**TOMOGAMAGRAFIA (SPECT) CEREBRAL CON Tc-99m- TETROFOSMIN
PARA LA VALORACION DE VIABILIDAD TUMORAL Vs. RADIONECROSIS
EN TUMORES PRIMARIOS INTRAAXIALES DEL SISTEMA NERVIOSO
CENTRAL**

REALIZADO EN EL INC. ENTRE MARZO DE 1997 Y JUNIO DE 1998.

LUZ FARIDE URIBE MANTILLA, M.D

**Trabajo Presentado para Certificación como Especialista
en Medicina Nuclear**

Director:

Augusto Llamas Olier, M.D
Coordinador Grupo de Medicina Nuclear

Codirector:

Teresa Martínez Palomino
Especialista en Epidemiología
Grupo de Estudios Epidemiológicos

Santafé de Bogotá D.C., abril de 1999

AGRADECIMIENTOS

Dr. Augusto Llamas Olier, Coordinador del Grupo de Medicina Nuclear, INC
Dra. Teresa Martínez Palomino, Grupo Estudios Epidemiológicos, INC
Dr. Pedro José Penagos, Coordinador del Grupo de Neurocirugía, INC
Dr. Gonzalo Melo, Coordinador del Grupo de Neurología Clínica, INC
Dr. León Darío Ortiz, Neurooncólogo
Dra. María Consuelo Mejía, Médico Nuclear, INC.

Por su valioso aporte a la realización de este trabajo.

TABLA DE CONTENIDO

1. Resumen
2. Marco Teórico
3. Justificación
4. Objetivos
5. Diseño Metodológico
 - 5.1 Tipo de Estudio
 - 5.2 Criterios de Inclusión y Exclusión
 - 5.3 Muestra
 - 5.4 Métodos e Instrumentos para la Recolección de Datos
 - 5.5 Procedimiento
 - 5.6 Plan de Análisis
6. Definición de Variables
7. Resultados
8. Discusión
9. Conclusiones
10. Recomendaciones
11. Bibliografía
12. Anexos

1. RESUMEN

Los pacientes con gliomas malignos tratados con radioterapia o radiocirugía pueden sufrir deterioro en su estado clínico no solo por causa de la radionecrosis resultante, sino también por causa de recidiva o persistencia tumoral. Más del 80% de los pacientes con gliomas malignos sufren recurrencias locales después del tratamiento convencional con cirugía y/o radio y quimioterapia. La TC y la RM son sensibles pero no específicas para evaluar la respuesta tumoral a la radioterapia y aunque son capaces de detectar lesiones pequeñas, cualquier alteración que detecten después de la radioterapia podrá ser secundaria a tumor viable y/o a necrosis o gliosis inducida por la radiación, alternativas no diferenciales mediante criterios clínicos, lo que hace que la biopsia sea necesaria como valoración definitiva. Las técnicas gamagráficas se constituyen en las herramientas llamadas a asistir en la diferenciación entre actividad metabólica tumoral y tejido necrótico post-radioterapia, dado su comportamiento fisiológico.

Realizamos un estudio descriptivo para valoración de pruebas diagnósticas a fin de establecer la sensibilidad, especificidad, valores predictivos y valor global de la tomogamagrafía cerebral (SPECT) con Tc-99m Tetrofosmin en la valoración de viabilidad tumoral vs radionecrosis.

Al comparar los resultados del SPECT cerebral con el patrón de oro, se obtuvo una sensibilidad del 85,71%, especificidad del 83,33%, Valor predictivo positivo del 85,71%, valor predictivo negativo del 83,33% y valor global para la prueba del 84,61%. Considerando el reducido número de pacientes estudiados, estas cifras sugieren que la prueba sería útil en la solución de esta ambigüedad diagnóstica.

2. MARCO TEÓRICO

2.1 GENERALIDADES

La frecuencia de tumores intraaxiales del sistema nervioso central (primarios y metastásicos), registrada en esta institución en 1997, fue del 15%, constituyéndose en la décimo-sexta causa de mortalidad institucional por cáncer (1).

Aproximadamente el 50% de todas las neoplasias intracraneales primarias son gliomas (2), la mayoría de los cuales son tumores infiltrantes de crecimiento rápido, considerándose en general, los tumores más malignos del sistema nervioso central (SNC) (2).

Por lo general, el tratamiento de rutina incluye la resección quirúrgica, cuando esta es posible, radioterapia adyuvante y quimioterapia, con modificaciones menores dependiendo del tipo específico de tumor (3).

2.2 EFECTOS DE LA RADIOTERAPIA Y LA QUIMIOTERAPIA SOBRE EL CEREBRO

Una complicación frecuente de la radioterapia (RT) en tumores cerebrales, es la inevitable irradiación de tejido cerebral normal adyacente. A pesar de que los efectos agudos post-irradiación al SNC son relativamente benignos, los efectos tardíos (desde unas pocas semanas a tres meses después de la terapia) son irreversibles, progresivos y pueden ser letales (4,5).

Generalmente, pueden ocurrir dos tipos de efecto por radiación a nivel cerebral; el primero es un efecto temprano, el cual ocurre principalmente por daño celular glial. Se controla bien con corticosteroides y no plantea ningún reto diagnóstico. El segundo incluye efectos tardíos, los cuales pueden ser clínicamente más dramáticos, inespecíficos y difíciles de diferenciar de las recidivas tumorales (3,6).

Los hallazgos patológicos post-radioterapia son secundarios a, (a) daños en pequeñas arterias (isquemia), (b) desmielinización y encéfalomalacia, (c) respuesta inmunogénica y (d) daño oxidativo por radicales libres. La quimioterapia también puede inducir necrosis con hallazgos histopatológicos que recuerdan a algunos propios de la necrosis post-irradiación (3,6).

Los principales hallazgos post-quimioterapia son la desmielinización de la sustancia blanca, la necrosis focal de coagulación, la gliosis reactiva, las hemorragias petequiales y los cambios vasculopáticos prominentes con compromiso de arterias pequeñas y arteriolas, aunque algunos hallazgos característicos de la necrosis post-irradiación, como la mielinización de la adventicia y las telangiectasias de pared delgada, están ausentes (3).

La dosis total de radiación al tumor, el número y tamaño del fraccionamiento de la dosis, y el tiempo global de tratamiento, son considerados factores importantes en la frecuencia y severidad de los cambios tardíos por irradiación (6). La dosis de radiación está limitada por

la tolerancia del tejido cerebral normal. Con el advenimiento de la irradiación intersticial (braquiterapia), la cual permite distribuir dosis de radiación mucho mayores en áreas más pequeñas que la radioterapia externa, la necrosis post-irradiación ha sido observada cada vez con mayor frecuencia (3).

Las reacciones tardías constituyen el mayor riesgo de la radioterapia al cerebro; usualmente son irreversibles y tienen un desenlace fatal (4). Las opciones terapéuticas incluyen cirugía con resección local del tejido necrótico y/o terapia con corticosteroides (3,4).

2.3 MÉTODOS DIAGNÓSTICOS PARA DIFERENCIAR ENTRE RADIONECROSIS Y RECIDIVA TUMORAL

Un método diagnóstico capaz de diferenciar con exactitud entre radionecrosis y recidiva tumoral, beneficiaría a los pacientes afectando positivamente las estrategias de tratamiento (7). Usualmente el examen neurológico y los estudios radiológicos no logran diferenciar entre estas dos situaciones.

2.3.1 Tomografía Computarizada y Resonancia Magnética. La TC, y más recientemente la RM, han sido los métodos primarios de imagenología anatómica para detectar tumores del SNC (8). La información que proveen estas técnicas está basada en los cambios estructurales y en la extravasación del medio de contraste secundaria a la disrupción de la barrera hematoencefálica. Ambas tienen limitaciones para el diagnóstico de recidiva tumoral vs radionecrosis (3,8), dado que ambas situaciones pueden realzar con el contraste.

2.3.2 Tomografía por Emisión de Positrones (PET) con 18-Fluoro-2-Desoxi-d-Glucosa (F-18 FDG). La introducción del PET con F-18 FDG para medir el grado de utilización de glucosa por el tejido cerebral originó una nueva forma de evaluar los tumores cerebrales con imágenes metabólicas. Otto Warburg surgió que los tumores con altos porcentajes de glicólisis aeróbica (producción de lactato) se relacionan con un mayor grado de malignidad. El PET con F-18 FDG se ha estado utilizando para determinar el grado histológico de los tumores del SNC in vivo (9,10) y para diferenciar entre recidiva tumoral y radionecrosis (9). Desafortunadamente, a pesar de la gran experiencia con el uso del PET (se han realizado más de mil estudios en la última década) su costo no lo hace accesible a la gran mayoría de centros oncológicos y neuroquirúrgicos.

2.3.3 Tomogamagrafía (SPECT) Cerebral con Talio-201 (Tl-201). El desarrollo del SPECT y la introducción de trazadores para evaluar la perfusión miocárdica, han ofrecido una técnica neuroimagenológica funcional alternativa a un costo relativamente bajo y con buena disponibilidad clínica.

El Tl-201 ha sido utilizado exitosamente en imagenología oncológica (11). Ha ganado amplia aceptación en la evaluación de tumores cerebrales (12,13) y en otros tipos de tumores (mama, pulmón, tiroides y tejido musculoesquelético). El papel potencial del Tl-201 en la evaluación pre y post-operatoria de pacientes con tumores cerebrales ha sido bien documentado (11,13-15). Se ha reportado que la captación tumoral de Tl-201 puede: a) predecir de manera no invasiva el grado de malignidad de los gliomas primarios, b)

proveer una certera estimación de la eficacia del tratamiento, y c) detectar tempranamente la recidiva o transformación maligna de los tumores, dada su capacidad para delinear el tejido tumoral viable en pacientes con gliomas (31,33-37).

El tejido cerebral normal capta pobremente el Tl-201 (16). La biodistribución de este análogo del potasio está relacionada con cambios en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, el flujo sanguíneo regional y la actividad de la bomba Na⁺/K⁺/ATPasa (7,11). El solo incremento en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica (por radionecrosis o hematomas en resolución) induciría poca o ninguna captación de Tl-201. La captación tumoral de este trazador no se afecta por la administración concomitante de corticosteroides (13). En resumen, el aumento de la captación de Tl-201 en tumores malignos no depende únicamente del aumento en el flujo sanguíneo tumoral.

O'Tuama y cols (7) realizaron un estudio comparativo entre SPECT cerebral con Tc99m-Sestamibi y con Tl-201 para evaluar tumores cerebrales en poblaciones pediátricas. El grupo de estudio incluyó 19 niños entre 1 y 18 años de edad, con tumores cerebrales diagnosticados clínica o histológicamente, 16 de los cuales fueron evaluados después del tratamiento primario, el cual incluyó radioterapia en la mayoría de los pacientes. Tres pacientes tenían gliomas grado I, dos tenían gliomas grado II y dos adicionales tenían gliomas de alto grado de malignidad. Reportaron una sensibilidad del 67% tanto para el Tl-201 como para el Tc99m-Sestamibi para la detección de actividad metabólica tumoral cerebral, con especificidad del 91% para Tl-201 y 100% para el Tc99m-Sestamibi.

Dierckx y cols (17) realizaron un estudio retrospectivo para valorar la contribución del SPECT con Tl-201 a la detección y diagnóstico diferencial de tumores cerebrales. La población estudiada incluyó 90 pacientes en quienes se realizó el SPECT bajo sospecha clínica o radiológica de invasión tumoral. Se incluyeron 6 pacientes con gliomas de bajo grado, 8 pacientes con gliomas grado III y 14 con glioblastoma multiforme; se incluyeron diversos tipos histológicos de tumores cerebrales malignos y benignos. Se reportó una sensibilidad del 71.7% y una especificidad del 80.9%. La incidencia de falsos negativos alcanzó 16.6% y la de falsos positivos fue de 8.8%.

La coexistencia de fenómenos infecciosos puede ser causa de falsos positivos, aunque la combinación de imágenes tempranas y tardías puede mejorar la exactitud del examen (25). Investigaciones recientes (16,18) han mostrado que la acumulación de Tl-201 en áreas infectadas es más prominente en las imágenes tempranas (adquiridas a los 20 minutos) que en las tardías (a las 3 horas). Recientemente se ha demostrado que una captación alta y rápida, así como una retención prolongada de Tl-201, son indicativos de malignidad (18). Sin embargo, Moody y cols (19) reportaron un caso de radionecrosis que mostró un alto grado de captación de Tl-201, concluyendo que la hipercaptación de Tl-201 no siempre excluye el diagnóstico de radionecrosis.

2.3.4 SPECT Cerebral con Tc99m-Sestamibi. La captación tumoral de Tc99m-Sestamibi es un indicador eficaz de viabilidad tumoral en pacientes con cáncer de mama (38), cáncer pulmonar (39), linfoma (40), tiroides (41), osteosarcoma (42) y tumores cerebrales (43-49) entre otros (7,11,14,19,20). Al igual que el Tl-201 es más eficiente que la TC y la RM para discriminar entre recurrencia tumoral y radionecrosis (32,44). También se ha

demostrado su utilidad para determinar el grado de malignidad tumoral (45), la respuesta al tratamiento inicial (46) y más recientemente se ha propuesto como agente útil en la predicción de la resistencia a múltiples drogas (48), aunque experiencias más extensas tienden a desvirtuar esta aseveración, al menos en tumores cerebrales (44,49). Las propiedades físicas del tecnecio-99m (Tc99m), e.d., su energía gama de 140 keV y su mayor flujo de fotones, son superiores a las del Tl-201, de manera que la mayor relación señal:ruido resultante asegura la superioridad de las imágenes con Tc99m-Sestamibi. El Tc99m-Sestamibi es un complejo catiónico corrientemente utilizado en Medicina Nuclear para estudios de perfusión miocárdica (21). Estudios recientes han esclarecido el mecanismo de captación de este isonitrilo (7,22,23). El trazador se concentra en el citoplasma, específicamente en las mitocondrias, por un mecanismo de difusión pasiva a través de potenciales transmembrana negativos; su captación puede además estar relacionada al estado metabólico celular. Estudios en diversas líneas celulares de carcinomas han demostrado que su concentración en estas células es mucho más alta que en células normales y esta diferencia depende del mayor (más electronegativo) potencial transmembrana de las células tumorales (24). El Tc99m-Sestamibi puede ser utilizado para evaluar la respuesta al tratamiento y la viabilidad tumoral, teniendo presente que la capacidad de oxidación mitocondrial inducida por algunos agentes quimioterápicos como el Citoxán podría interferir con su captación (25).

Macapinlac y cols sugirieron la utilidad del SPECT con Tc99m-Sestamibi para detectar tumores cerebrales resaltando, no obstante, la superioridad del Tl-201 en tumores paraventriculares profundos, cuya detección es difícil para el Tc99m-Sestamibi dada su intensa captación por los plexos coroides; además, se ha descrito una menor captación de Tc99m-Sestamibi en tumores de bajo grado de malignidad en comparación con el Tl-201 (26). Por otra parte, Mountz y cols (25) demostraron en 10 casos, que la captación de Tc99m-Sestamibi fue mayor que la del Tl-201 en gliomas anaplásicos no tratados o recidivantes.

Maffioli y cols (5) evaluaron el papel clínico del SPECT con Tc99m-Sestamibi en 105 pacientes con tumores cerebrales previamente tratados con terapia multimodal (cirugía, radioterapia y/o quimioterapia); estudiaron 90 tumores supratentoriales y 15 infratentoriales. Los pacientes fueron seleccionados con base en un empeoramiento de su situación clínica y/o neuroradiológica y ante la imposibilidad para diferenciar entre enfermedad activa y radionecrosis. Se practicaron 123 estudios gamagráficos; 88 de los cuales fueron verdaderos positivos y 17 verdaderos negativos con respecto al diagnóstico final basado en la evaluación clínica, tomografías seriadas e histología, cuando fue posible; obtuvieron 15 falsos negativos y 3 falsos positivos. La sensibilidad, especificidad y valor global del SPECT cerebral con Tc99m-Sestamibi fue del 85%, con valores predictivos positivos (VPP) y negativos (VPN) del 97% y 53%, respectivamente. Los mejores resultados se obtuvieron en el grupo de lo gliomas, alcanzándose una sensibilidad del 88%, especificidad del 92%, valor global del 89%, VPP de 98% y VPN de 63%. No hubo diferencias entre los de alto y bajo grado de malignidad (5).

2.3.5 SPECT Cerebral con Tc99m-Tetrofosmin. El Tetrofosmin (1,2-bis[bis(2-ethoxyethyl phosphino)ethane) es un nuevo agente que con el Tc99m forma un complejo catiónico lipofílico, empleado en la práctica clínica para la evaluación de la perfusión

miocárdica (29). Este compuesto se localiza dentro de la mitocondria y los modelos de biodistribución han mostrado una buena captación miocárdica, con rápido aclaramiento sanguíneo y hepático y muy baja retención a nivel del tejido cerebral normal (27,28). Soricelli y cols presentaron datos preliminares sobre la comparación entre el Tc99m-Tetrofosmin y el Tl-201 en tumores cerebrales. El Tc99m-Tetrofosmin demostró algunas ventajas sobre el Tl-201, principalmente, una mejor definición de los márgenes tumorales y un mayor contraste entre el tumor y el tejido cerebral normal (15).

3. JUSTIFICACION

La certera diferenciación entre viabilidad tumoral y radionecrosis tiene importantes implicaciones pronósticas considerando su relevancia en el seguimiento post-terapia de pacientes con tumores del SNC.

Métodos clásicos de neuroimagen tales como la TC y la RM presentan limitaciones para hacer el diagnóstico diferencial, mientras los métodos gammagráficos ofrecen la posibilidad de evaluar el comportamiento metabólico de las lesiones: una retención anormal del radiotrazador en un área sospechosa es prácticamente diagnóstica de viabilidad tumoral. Este enfoque obviaría la necesidad de practicar métodos invasivos tales como la biopsia, redundando en una mejoría de la calidad de vida de los pacientes en términos de morbilidad y reduciendo costos a la institución.

El presente estudio propone desarrollar un método de diagnóstico por imagen fácilmente disponible, sencillo de realizar, con sensibilidad y especificidad comparables a las del Tl-201, ofreciendo a los clínicos una herramienta diagnóstica que les permita tomar la mejor conducta terapéutica en el menor tiempo posible. Se propone que esta alternativa diagnóstica haga parte del seguimiento post-terapia de los pacientes afectados por tumores intraaxiales del SNC.

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GENERAL

Evaluar la utilidad del SPECT Cerebral con Tc-99m-Tetrofosmin para diferenciar entre viabilidad tumoral y radionecrosis en tumores primarios intraaxiales del SNC.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Establecer sensibilidad, especificidad y valores predictivos del procedimiento diagnóstico en este grupo de pacientes.

Correlacionar los resultados obtenidos utilizando SPECT Cerebral con Tc99m-Tetrofosmin con los resultados obtenidos con la TC cerebral y/o la RM y el seguimiento clínico.

5. DISEÑO METODOLÓGICO

5.1 TIPO DE ESTUDIO

Se realizó un estudio descriptivo para valoración de pruebas diagnósticas, en pacientes institucionales con diagnóstico de tumores intraaxiales del SNC, quienes asistieron a la consulta de neurología clínica en el período comprendido entre marzo de 1997 y junio de 1998.

5.2 CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION

5.2.1 Criterios de Inclusión.

- Pacientes institucionales con diagnóstico histopatológico de tumor intraaxial del SNC.
- Edad menor de 80 años, cualquier sexo.
- Índice de Karnofsky mayor de 60.
- Tratamiento previo siempre incluyó radioterapia.
- Evidencia clínica de recidiva tumoral post-tratamiento, manifestada por síndrome de hipertensión endocraneana, síndrome motor, síndrome sensitivo o síndrome de pares craneales y/o evidencia imagenológica por TC y/o RM de hallazgos sugestivos de recidiva tumoral.

5.2.2 Criterios de Exclusión.

- Pacientes con diagnóstico de tumor extraaxial del SNC (p.ej., meningiomas).
- Pacientes embarazadas.
- Pacientes con índice de Karnofsky menor de 60 y/o más de siete días de tratamiento con corticosteroides.
- Pacientes mayores de 80 años de edad.
- Paciente sin diagnóstico histopatológico de tumor intraaxial del SNC.

5.3 MUESTRA

La población de estudio incluyó pacientes institucionales con tumores intraaxiales del SNC, evaluados en el servicio de neurología clínica, quienes cumplieron con los criterios de inclusión descritos en el período comprendido entre marzo de 1997 y junio de 1998.

5.4 MÉTODOS E INSTRUMENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE DATOS

5.4.1 Métodos.

- Se procedió a la revisión de las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de tumores intraaxial del SNC, que fueron tratados intrainstitucionalmente y que cumplieron con los diferentes criterios de inclusión para este trabajo.
- Se les realizó SPECT cerebral con Tc-99m Tetrofosmin.

- Los resultados obtenidos fueron registrados en la historia clínica.
- Se hizo seguimiento a los pacientes seis meses después del SPECT, registrando los datos clínicos y paraclínicos pertinentes al estudio.
- Finalmente se efectuó el análisis de la información recolectada.

5.4.2 Instrumentos.

- Radiofármaco: Tetrofosmin (Myoview, Amersham) marcado con Tc99m.
- Equipo: Gamacámara digital General Electric Starcam 400^a.
- Placas radiográficas para la impresión de imágenes.
- Formulario de recolección de datos (anexo 1).

5.5 PROCEDIMIENTO

- Solicitud del SPECT cerebral con Tc99m-Tetrofosmin al servicio de medicina nuclear por parte del grupo de neurología clínica y neurocirugía, una vez identificados los pacientes con criterios de inclusión.
- Realización de SPECT cerebral con Tc99m-Tetrofosmin por el grupo de medicina nuclear según se describe adelante, previa información al paciente acerca del procedimiento.

5.5.1 Condiciones para la Adquisición del SPECT Cerebral. El vial de Tetrofosmin (Myoview, Amersham), fue radiomarcado con Tc99m de acuerdo con las recomendaciones del fabricante. Treinta minutos después de la inyección IV de 20 mCi (740 MBq) de Tc99m-Tetrofosmin, se inició la adquisición del estudio.

5.5.2 Adquisición del Estudio. Los estudios se realizaron en una gamacámara digital General Electric Starcam 400^a, equipada con un colimador de alta resolución y baja energía. Se centró una ventana energética del 20% en el fotopico de 140 KeV del Tc99m. La adquisición tomográfica se inició 30 minutos después de la inyección del radiofármaco. Se obtuvieron 64 imágenes angulares en una matriz digital de 64 x 64 x 16, a razón de 30 segundos por paso, alrededor de un eje de rotación de 360 grados en dirección de las manecillas del reloj. Se hizo reconstrucción transaxial mediante retroproyección filtrada con filtro ramp y generación de imágenes en tres planos (transaxial, coronal, sagital) filtradas con Hanning.

5.5.3 Interpretación e Información del Estudio. Cada estudio fue interpretado de manera cualitativa (visual) por dos médicos nucleares experimentados, quienes evaluaron la captación del radiofármaco en el área sospechosa, previamente caracterizada mediante TC y/o RM. Captaciones anormales fueron consideradas positivas para viabilidad tumoral.

5.5.4 Seguimiento. Se registraron datos consignados en las historias clínicas; estado funcional (IK), manifestaciones neurológicas, resultados de las TC y/o RM post-SPECT, resultados histológicos en casos disponibles y evaluación del estado final de los pacientes al corte.

5.6 PLAN DE ANÁLISIS

En la descripción de las características clínicas y los antecedentes, previas a la realización de las pruebas en el grupo de pacientes, se calcularon promedios, diferencias de proporciones y pruebas de significancia (chi-cuadrado y no paramétricas), según el tipo de variable.

Para la valoración del SPECT como prueba diagnóstica se utilizó la tabla de 2 x 2, la aplicación de pruebas diagnósticas y la curva ROC. Se hizo una correlación entre los factores clínicos y el estado final del paciente.

La concordancia de los resultados de las pruebas aplicadas se hizo a través del índice kappa.

6. DEFINICIÓN DE VARIABLES

- ? HISTORIA CLÍNICA
- ? EDAD: en años cumplidos al ingreso a la institución.
- ? SEXO: genero masculino o femenino.
- ? DIAGNOSTICO HISTOPATOLOGICO: establecido por biopsia o por la muestra obtenida en el acto operatorio y clasificado como glioma G I, glioma G II, glioma G III, glioma IV, oligodendroglioma, ependimoma, adenoma hipofisiario, tumor neuroectodérmico primitivo (TNEP) o tumor germinal.
- ? TRATAMIENTO INICIAL: cirugía, radioterapia, quimioterapia o una combinación de estas opciones terapéuticas.
- ? FECHA DEL TRATAMIENTO INICIAL: día, mes, año.
- ? TAMAÑO TUMORAL POST-QUIMIOTERAPIA: presencia o ausencia de tumor residual después del tratamiento quimioterápico, definido en porcentaje.
- ? RADIOTERAPIA: fecha del tratamiento, dosis, fraccionamiento y dosis total recibida.
- ? RECIDIVA: Se incluyeron pacientes que habían presentado una o varias recidivas, especificando el tratamiento recibido durante cada recidiva y el grado tumoral de la recidiva (ocurrencia o no de dediferenciación tumoral).
- ? SÍNDROME NEUROLÓGICO: se identificó el síndrome neurológico que motivó la valoración imagenológica. Los síndromes neurológicos se clasificaron como: síndrome de hipertensión endocraneana, síndrome de pares craneales, síndrome motor, síndrome sensitivo y síndrome cerebeloso.
- ? TOMOGRAFIA COMPUTARIZADA Y/O RESONANCIA MAGNÉTICA POST TRATAMIENTO: los hallazgos imagenológicos post-tratamiento se clasificaron como viabilidad tumoral, radionecrosis o cambios postquirúrgicos.
- ? SPECT CEREBRAL CON Tc99m-TETROFOSMIN: sus resultados se definieron según los siguientes parámetros de captación del radiofármaco:
- Viabilidad: captación anormal del radiofármaco en el área sospechosa o en otro sitio, que no corresponda a la biodistribución normal.
 - Radionecrosis: ausencia de captación del radiofármaco en el área sospechosa.

? SEGUIMIENTO: se realizó seguimiento clínico durante seis meses registrando; el IK y sus variaciones en el tiempo; los resultados de las TC y/o RM posteriores al SPECT; los resultados de la biopsia en los casos disponibles y el estado final de los pacientes al momento del corte.

7. RESULTADOS

En 1997 se diagnosticaron en esta institución 104 casos nuevos de tumores cerebrales, constiuyéndose en la décimo-sexta causa de mortalidad por cáncer (32). Entre marzo de 1997 y junio de 1998 se evaluaron 13 pacientes tratados por tumores primarios intraaxiales del SNC, previamente irradiados, con sospecha de recidiva tumoral; 8 pacientes (61.5%) fueron hombres. La mediana de edad para el grupo fue de 32 años (rango: 17-58 años).

El diagnóstico inicial del tumor se basó en la histología de la biopsia cerebral o de la pieza de resección quirúrgica; todos los pacientes tenían tumores intraxiales del SNC, 11 de localización supratentorial y 2 infratentoriales (un meduloblastoma cerebeloso y un glioblastoma multiforme, Tabla 1: #4 y #9). No hubo relación estadísticamente significativa entre la localización del tumor y el estado final de los pacientes ($X^2= 15.9$ y $p=0.196$). Los gliomas fueron el tipo histológico más frecuente (85%). Se corroboró una relación estadísticamente significativa entre el tipo histológico y el estado final de los pacientes ($X^2= 23.11$ y $p=0.003$).

Todos los pacientes fueron tratados inicialmente con cirugía, radioterapia, quimioterapia o combinación de estas (Tabla 1). No se encontró una relación estadísticamente significativa entre el tratamiento inicial y el estado final de los pacientes ($X^2 = 9.2$ y $p= 0.512$). Se documentó tumor residual en 8 (61.5%) de los 11 pacientes cuyo tratamiento inicial fue la cirugía.

Los resultados del SPECT cerebral realizado con Tc99m-Tetrofosmin fueron comparados con el patrón de oro, el cual incluyó la evolución clínica a los 6 meses post-SPECT, los resultados de TC y/o RM durante el seguimiento, el estado final del paciente al momento del corte y los resultados de la anatomía patológica en los casos disponibles.

Los resultados del SPECT cerebral se muestran en las Tablas 2 y 3. La Tabla 2 ilustra la distribución de los pacientes para la evaluación de la prueba diagnóstica.

Tabla 2. Correlacion entre los Resultados del Spect Cerebral y el Patron de Oro

		PATRON DE ORO		
		+	-	TOTAL
SPECT	+	6	1	7
	-	1	5	6
	TOTAL	7	6	13

Tabla 3. Valores Diagnósticos del Spect Cerebral

	VALOR	INTERVALO DE CONFIANZA
SENSIBILIDAD	85.71%	42.0 %- 99,25%
ESPECIFICIDAD	83.33%	36,47% - 99,12%
VPP	85.71%	42.00% - 99.25%
VPN	83.33%	36,47% - 99,12%
VALOR GLOBAL	84.6%	53.65% - 97.29%

Comparando los resultados del SPECT cerebral realizado en pacientes con tumores de localización supratentorial (11 pacientes) y el patrón de oro se halló una sensibilidad del 100% (IC:51,67-98,45), especificidad del 80% (IC:29,87-98,94), VPP del 85,71% (IC:42,00-99,24), VPN del 100% (IC 39,56-97,64) y valor global para la prueba del 90,90% (IC: 57,10-99,52).

Comparando los resultados del SPECT cerebral realizados en pacientes con gliomas (11 pacientes) con el patrón de oro se halló una sensibilidad del 83,33% (IC: 36,47-99,12), especificidad del 80% (IC:29,87-98,94), VPP del 83,33% (IC 36,47-99,12), VPN del 80% (IC: 29,87-98,94) y valor global de la prueba del 81,81% (IC: 47,74-96,78).

7.1 CONCORDANCIA

La concordancia entre el SPECT cerebral con la TC y/o RM arrojó un índice de Kappa del 17.7%. La TC reveló cambios altamente sugestivos de tumor activo en 10 pacientes y la RM hizo lo propio en un paciente adicional, mientras que el SPECT lo hizo en 7.

La concordancia entre el SPECT cerebral y el IK mostró un índice de Kappa del 39.5%. El SPECT fue positivo en 4 de 5 pacientes con deterioro clínico y fue negativo en 5 de 8 con estado clínico estable.

La concordancia entre los cambios neurológicos y el SPECT cerebral fue del 21.7%. El SPECT fue positivo en 5 de 8 pacientes con cambios neurológicos y fue negativo en 3 de 5 pacientes sin manifestaciones neurológicas.

La junta de decisiones neuroquirúrgicas recomendó tratamiento operatorio en 6 de los pacientes en quienes el SPECT resultó positivo para viabilidad tumoral; solo 3 aceptaron el procedimiento (Tabla 1: #1, #10, #13) y en ellos se pudo documentar el diagnóstico mediante anatomía patológica. De los 3 restantes, 2 fallecieron antes de 6 meses previo deterioro acelerado de su estado clínico y el otro lleva un seguimiento de 12.5 meses, libre de enfermedad.

El periodo de seguimiento comprendió desde la fecha en que se realizó el SPECT, hasta

diciembre de 1998. La mediana de seguimiento fue de 9.11 meses (rango: 1.13–19.87 meses). En este período fallecieron 6 pacientes (46.2%), 5 de los cuales tenían gliomas grado IV y 1 grado III; este último falleció por causas diferentes a la enfermedad de base. Un paciente tiene enfermedad activa (Tabla 1: #11). Se trata de un adenoma hipofisario, cuyo portador permanece vivo y asintomático tras 14.3 meses de seguimiento, a pesar de tener SPECT y TC positivos para tumor viable, situación ajustada a la historia natural de la enfermedad.

TABLA 1

#	M/F	Edad	Tumor	Sitio	Tto inicial	Residuo	IK 1	Recáidas	Razón	IK 2	IDx	Spect	Manejo	A.P	IK 6 meses (o U.C.V*)	TC 6 m	Desenlace	Seguimiento
1	M	58	G-IV	S/T	Qx/RT	no	100	0	Cx/IDx	80	TC+	pos	Qx	pos	40*	pos	Falleció	4.5 meses
2	M	31	G-IV	S/T	Qx/RT/QT	si	100	0	IDx	90	TC+	pos	seg	NR	60*	NR	Falleció	5.7 meses
3	F	34	G-II	S/T	Qx/RT	si	90	1	Cx	90	TC -	neg	seg	NR	90	neg	IK=90/VLE	19.5 meses
4	F	17	TNEP	I/T	Qx/RT/QT	si	90	0	Cx	80	TC -	neg	seg	NR	100	NR	IK=100/VLE	13 meses
5	M	41	G-III	S/T	Qx/RT	no	70	1	Cx/IDx	70	TC+/RM -	neg	seg	NR	90	pos	IK=90/TAC-/VLE	17.5 meses
6	M	32	G-II	S/T	Qx/RT	no	100	1	Cx/IDx	90	TC+	pos	seg	NR	100	pos	IK=100/VLE	12.5 meses
7	M	48	G-IV	S/T	Qx/RT/QT	si	70	0	Cx/IDx	60	TC+	pos	seg	NR	40*	NR	Falleció	3.5 meses
8	M	31	G-III	S/T	Qx/RT/QT	si	100	0	IDx	100	TC+	neg	seg	NR	100	neg	IK=100/TAC-/VLE	10.25 meses
9	M	32	G-IV	I/T	RT/QT	no	100	0	Cx/IDx	80	RM+	neg	QT	NR	20*	pos	Falleció	1 mes
10	M	41	G-IV	S/T	Qx/RT	si	100	2	IDx	100	TC+	pos	Qx/QT	pos	20*	NR	Falleció	4.75 meses
11	F	24	AH	S/T	Qx/RT	si	90	1	IDx	90	TC+/RM+	pos	seg	NR	90	pos	IK=90/VEA	5 meses
12	F	34	G-III	S/T	Qx/RT	si	90	1	IDx	90	TC+	neg	seg	NR	90*	NR	Falleció	6 meses
13	F	31	G-II	S/T	Qx/RT/QT	no	90	0	IDx	90	TC+	pos	Qx	pos	100	neg	IK=90/TAC?/VLE	14.25 meses

G-IV: gliomas grado IV (glioblastoma multiforme), **G-III:** gliomas grado III (astrocitomas de alto grado de malignidad), **G-II:** gliomas grado II (bajo grado), **AH:** adenoma hipofisario, **TNEP:** tumor neuroectodérmico primitivo, **S/T:** supratentorial, **I/T:** infratentorial, **Qx:** cirugía, **RT:** radioterapia, **QT:** quimioterapia, **Cx:** cuadro clínico, **IDx:** imágenes diagnósticas, **IK 1:** índice de Karnofsky posoperatorio, **IK 2:** IK previo al Spect, **IK 3:** IK a los 6 meses del Spect, **U.C.V:** último IK en fallecidos antes de 6 meses, **TC:** tomografía computarizada, **RM:** resonancia magnética, **SPECT:** tomografía por emisión monofotónica, **AP:** anatomía patológica, **VLE:** vivo libre de enfermedad, **VEA:** vivo con enfermedad activa, **?:** sospechoso/indeterminado.
residuo: enfermedad residual posoperatoria, **recáidas:** # recaídas previas, **NR:** no realizado.

8. DISCUSION

Factores como la heterogeneidad tumoral con frecuencia dificultan el diagnóstico histológico de los gliomas malignos, particularmente cuando se practican biopsias estereotáxicas donde con frecuencia ocurren errores de muestreo, ocasionando una incorrecta especificación del grado tumoral (56). La valoración de la respuesta tumoral a los tratamientos antineoplásicos se ha constituido en un reto adicional para los neurooncólogos dado que fenómenos como la radionecrosis del tumor y del tejido cerebral circundante ocurren en cerca del 75% de los pacientes tratados con implantes cerebrales de I-125, sobredosis con haces de protones de alta tasa o radiocirugía estereotáxica. Dichas masas necróticas aparecen como lesiones edematosas y realizadas en la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM) a los 6-18 meses post-radioterapia. Esta situación se complica dada la alta incidencia de recurrencias locales por tumores intracraneos en sitios previamente tratados (56).

La TC y la RM son invaluable para la detección inicial de los tumores intracraneos, estableciendo con gran certeza la localización y el tamaño de las lesiones, pero no proveen información acerca del metabolismo o la viabilidad tumoral a corto plazo (justo después de la implementación del tratamiento) y no diferencian entre recidiva tumoral y radionecrosis o gliosis a mediano plazo. En la presente investigación, el patrón de oro reveló enfermedad tumoral activa en 9 pacientes; la imagenología convencional (TC o RM) sugirió la presencia de tumor recidivante en 11 pacientes, 4 de los cuales resultaron libres de enfermedad según el patrón de oro. El SPECT cerebral fue positivo en 7 casos, uno de los cuales fue un falso positivo (ver adelante). Estos datos sugieren que el SPECT cerebral podría cumplir un papel complementario, mejorando la especificidad de las imágenes convencionales.

Tanto el Tl-201 como el Tc99m-Sestamibi han probado ser más eficientes que la TC y la RM para discriminar entre recurrencia tumoral y radionecrosis (32,42). Nosotros empleamos el Tc99m-Tetrofosmin, otro agente para estudio de perfusión miocárdica, que comparte muchas de las propiedades biológicas del Tc99m-Sestamibi. También ha sido empleado como agente de viabilidad tumoral (51-55). Recientemente se ha descrito su potencial utilidad en la evaluación de tumores cerebrales (28,55), aunque la experiencia clínica ha sido más limitada que con el Tl-201 y el Tc99m-Sestamibi. En la presente investigación hemos comparado los resultados del SPECT cerebral con Tc99m-Tetrofosmin en 13 pacientes con sospecha de recidiva tumoral vs radionecrosis, contra un patrón de oro no homogéneo, obteniendo sensibilidad del 86%, especificidad del 83%, VPP del 86%, VPN del 83% y valor global de la prueba del 85%. Maffioli y cols (5) evaluaron la utilidad clínica del SPECT cerebral con Tc99m-Sestamibi en 105 pacientes con tumores cerebrales previamente tratados, incluyendo gliomas, metástasis cerebrales, meningiomas y linfomas. Reportaron cifras de sensibilidad, especificidad y valor global para la prueba del 85%, con VPP del 97% y VPN del 53%. La excelente especificidad de los estudios de

viabilidad tumoral fue reiterada por O'Tuama y cols (7) quienes evaluaron tumores cerebrales mediante SPECT con Tl-201 y Tc99m-Sestamibi en 19 pacientes. Las cifras de especificidad reportadas por este grupo fueron del 91% para el Tl-201 y 100% para el Tc99m-Sestamibi (7).

Nuestras cifras para especificidad y VPP fueron claramente afectadas por número de pacientes de la muestra, ya que solo obtuvimos un resultado falso positivo. El reducido número de pacientes en nuestro estudio obedeció a la aplicación de estrictos criterios de inclusión; todos los pacientes tenían tumores primarios intraaxiales del SNC previamente tratados y todos recibieron radioterapia en algún momento de su evolución.

El falso positivo (Tabla 1: #6) correspondió a un astrocitoma de bajo grado de malignidad, el cual evolucionó favorablemente, manteniendo un índice de Karnofsky del 100% tras 12,5 meses de seguimiento. Se descartaron probables causas de falsos positivos, tales como infección o cirugía reciente, previamente descritas para el Tl-201 y el Tc99m-Sestamibi (16,18). Además, la evolución esperada según la historia natural de la enfermedad, para un tumor diagnosticado nueve años antes, el cual ya había recidivado en una ocasión anterior, sería la degeneración hacia un tipo histológico de comportamiento más agresivo (10). Se han reportado casos anecdóticos de lesiones por radionecrosis ávidas por Tl-201 (19) pero hasta la fecha no tenemos conocimiento de reportes similares con el empleo de Tc99m-Sestamibi o Tc99m-Tetrofosmin. El paciente, en nuestro caso, ha rechazado la biopsia, procedimiento además injustificado dado su buen estado clínico.

La biopsia, el procedimiento más aceptado para el establecimiento de los diagnósticos, no siempre resulta ser exitosa; depende de la localización anatómica de la lesión y de la manipulación previa de la misma. En pacientes previamente tratados, el procedimiento adolece de una falta de precisión, incluso por manos experimentadas, sumándose factores como la desdiferenciación y la heterogeneidad tumoral, los cuales con frecuencia dificultan el diagnóstico histológico de los gliomas malignos, particularmente cuando se practican biopsias estereotáxicas donde con frecuencia se incurre en errores de muestreo, ocasionando especificaciones incorrectas acerca del grado tumoral (56).

Analizamos separadamente el subgrupo histológico de los gliomas, dado que fue el más numeroso (11 pacientes) y por ende el más extensamente evaluado en la literatura médica donde se reportan cifras de especificidad superiores al 90%, tanto con Tl-201 como con Tc99m-Sestamibi (5,25). En la serie de Maffioli y cols (5) se incluyeron 64 pacientes con gliomas entre quienes el SPECT con Tc99m-Sestamibi tuvo una sensibilidad del 88%, especificidad del 92%, VPP del 98%, VPN del 63% y valor global para la prueba del 89%. De nuevo, el reducido tamaño de nuestra población de estudio motivó que nuestras cifras de sensibilidad y especificidad en este grupo estuvieran por debajo del 85%, a pesar de haber tenido únicamente un resultado falso positivo y un falso negativo, ambos en pacientes con gliomas.

Nuestro falso negativo correspondió a un glioblastoma multiforme del mesencéfalo (Tabla 1: # 9), con un tamaño inferior a 1.5 cms. Factores como la localización infratentorial y pequeños volúmenes tumorales que escapan a la resolución espacial de las gammacámaras, han sido previamente esgrimidos como causantes de falsos negativos (14,15,17). Se ha

demostrado que tanto el Tc99m-Sestamibi (57) como el Tc99m-Tetrofosmin (58) actúan sustratos para la glicoproteína p (pgp), una glicoproteína de membrana que actúa como bomba de extracción de cationes intracelulares. El Tc99m-Sestamibi ha sido propuesto como agente útil en la predicción de la resistencia a múltiples drogas (59), aunque experiencias más extensas tienden a desvirtuar esta aseveración, al menos en tumores cerebrales (44,49). La sobreexpresión de pgp ha sido ampliamente documentada en tumores que desarrollan el síndrome de resistencia a múltiples drogas (MDR) y su ocurrencia en este caso no podría ser descartada como causal del resultado falso negativo.

La metodología que empleamos en este estudio, incluyendo el patrón de oro no homogéneo, fue similar a la de Maffioli y cols (5). El patrón de oro no homogéneo se adapta bien a consideraciones éticas y clínicas individuales. No es raro que pacientes con serios indicios de deterioro clínico y/o neuroradiológico rechacen los procedimientos diagnósticos invasivos, situación aún más frecuente en aquellos que cursan sin evidencias claras de enfermedad activa. Consideraciones similares han sido analizadas al intentar justificar procedimientos invasivos como la arteriografía en pacientes con sospecha de enfermedad coronaria o de tromboembolismo pulmonar cuyos estudios gamagráficos iniciales han resultado ser normales. Factores como el conocimiento de la historia natural de la enfermedad, la progresión de los hallazgos imagenológicos, el deterioro funcional de los pacientes, el análisis histológico cuando sea posible, los desenlaces fatales a corto plazo y el seguimiento durante períodos significativos de tiempo, pueden conjugarse de manera dinámica para proveer un patrón de oro apropiado y confiable.

La pobre concordancia entre los resultados del SPECT cerebral con aquellos del IK (39.5%) y los cambios neurológicos (21.7%), realza la potencial utilidad clínica de la técnica gamagráfica para la identificación de pacientes con recidivas tumorales.

Nuestros resultados sugieren que el SPECT cerebral con Tc99m-Tetrofosmin es un método sencillo de realizar e interpretar; no es invasivo y es de alta precisión para la detección de recidivas tumorales en pacientes previamente tratados.

9. CONCLUSION

La tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) cerebral, realizada con el nuevo radiotrazador Tc99m-Tetrofosmin es útil en el seguimiento de pacientes con tumores cerebrales tratados con radioterapia en quienes es necesario establecer el diagnóstico diferencial entre recidiva tumoral y radionecrosis.

INSTITUTO NACIONAL DE ONCOLOGIA
SECCION BIBLIOTECA

10. RECOMENDACIONES

- Ampliar la muestra de pacientes a fin de obtener resultados más representativos.
- Incluir la realización del SPECT cerebral con Tc-99m-Tetrofosmin en el protocolo de seguimiento de los pacientes institucionales con tumores cerebrales previamente tratados con radioterapia en quienes por clínica o imagen se sospechen recidivas tumorales.

11. BIBLIOGRAFIA

- 1 Registro Institucional de Cáncer. Instituto Nacional de Cancerología. 1997.
- 2 Black P. Brain tumors. *N Eng J Med* 1991;324:1555-1564.
- 3 Buchpiguel CA, Alavi JB, Alavi A. PET Versus SPECT in distinguishing radiation necrosis from tumor recurrence in the brain. *J Nucl Med* 1995;36:159-164
- 4 Valk PE, Dillon WP,. Diagnostic imaging of central nervous system radiation injury. In: Gutin PH, Leibel SA, Sheline GE, eds. Radiation injury to the central nervous system. New York: Raven Press;1991:211-237.
- 5 Maffioli L, Massimo G, Arturo Ch. Clinical role of Tc-99m Sestamibi SPECT in evaluating pretreated patients with brain tumours. *Eur J Nucl Med* 1996;23:308-311.
- 6 Valk PE, Dillon WP. Radiation Injury of the brain. *Am J Neuroradiol* 1989;12:45-62.
- 7 O'Tuama LA, Treves ST, Larar JN. Tl-201 versus Tc-99m-MIBI SPECT in evaluation of childhood brain tumors: A within-subject comparison. *J Nucl Med* 1993;34:1045-1051.
- 8 Leeds NE. Pitfalls recognized in the magnetic resonance evaluation of patients with primary and secondary brain neoplasms. *Neuroimaging Clin North Am* 1993;3:755-770.
- 9 De Witte O, Levivier M, Colman S. Prognostic value of positron emission tomography with 18-FDG in the low-grade gliomas. *Neurosurgery* 1996;39:470-475.
- 10 Francavilla TL, Miletich MD, Di Chiro G, et al. Positron emission tomography in the detection of malignant degeneration of low-grade gliomas. *Neurosurgery* 1989;24:1-5.
- 11 Abdel-Dayyem HM, Scott AM. Role of Tl-201 chloride and Tc-99m-Sestamibi in tumor imaging. In:Freeman LM, ed. *Nuclear Medicine Annual*. New York:Lippincott-Raven,1994;181.
- 12 Aneri D, Basset JY, Lonchamp MT et al. Diagnosis of cerebral lesions by Tl-201.

- Radiology 1979;128:417-422.
- 13 Kaplan WD, Takvorian T, Morris JH. Tl-201 Brain tumor imaging: A comparative study with pathologic correlation. *J Nucl Med* 1987;28:47-52.
 - 14 Mountz JM, Deutsch G. Brain SPECT: 1994 update. In:Freeman LM, ed. *Nuclear Medicine Annual*. New York:Lippincott-Raven,1994;1.
 - 15 Kim KT, Keith LB, Marciano D, et al. Tl-201 SPECT imaging of brain tumors: Methods and Results. *J Nucl Med* 1990;31:965-969.
 - 16 Ozcan Z, Burak Z, Ozcan C, et al. Is Tl-201 a reliable agent in tumour imaging?. *Nucl Med Commun* 1996;17:805-809.
 - 17 Dierckx RA, Martin JJ, Dobbeleir A, et al. Sensitivity and specificity of Tl-201 SPECT in the functional detection and differential diagnosis of brain tumours. *Eur J Nucl Med* 1994;21:621-633.
 - 18 Ueda T, Wakisaka S, et al. Time sequential SPECT studies in brain tumor using Tl-201. *Eur J Nucl Med* 1993;20:138-145.
 - 19 Moody EB, Hodes JE, Walsh JW, et al. Thallium-Avid cerebral radiation necrosis. *Clin Nucl Med* 1993;19:611-613.
 - 20 Maffioli L, Zoly P, Savi A, et al. Biodistribution of Tc-99m MIBI in humans. *J Nucl Med* 1989;15:597-600.
 - 21 Chiu ML, Krounag JF, Piwnica-Worms. Effect of mitochondrial plasma-membrane potentials on accumulation Tc-99 MIBI in culture mouse fibroblast. *J Nucl Med* 1990;31:1646-1653.
 - 22 Piwnica-Worms, Chiu ML. Uptake and retention of Tc-99m MIBI in culture chick myocardial cells. *Circulation*. 990;82:1826-1838.
 - 23 Delmon-Moingeon L, Piwnica-Worms D, Jones AG. Uptake of the cation hexakis(2-methoxyisobutylisonitrile)-Tc-99m by human carcinoma cell lines in vitro. *Cancer Res* 1990;50:2198-2202.
 - 24 Mountz JM, Li Y. Utility of Tl-201 and Tc-99m MIBI SPECT for early determination of malignant tumor chemotherapy efficacy. *J Nucl Med* 1993;34:206.
 - 25 Macapinlac H, Scott A, Caluser C, et al. Comparison of Tl-201 and Tc-99m Sestamibi with MRI in the evaluation of recurrent brain tumours. *J Nucl Med* 1992;33:867.

- 26 Cuocolo A, Soricelli A, Nicolai Z, et al. Tc-99m Tetrofosmin regional myocardial uptake at rest: relation to severity of coronary stenosis in previous myocardial infarction. *J Nucl Med* 1995;36:907-913.
- 27 Jones S, Hendel RC, et al. Tc-99m Tetrofosmin: a new myocardial perfusion agent. *J Nucl Med Technol* 1993;21:191-195.
- 28 Soricelli A, Cuocolo A, Varrone A, Tc-99m-Tetrofosmin uptake in brain tumours by SPECT: comparison with Tl-201 imaging. *J Nucl Med* 1998;39:802-806.
- 29 Boyko OB. Neuroimaging of radiation injury to the central nervous system. *Neuroimaging Clin North Am* 1993;3:803-816.
- 30 Higashi H, Matsumoto K, Ono Y, et al. Patterns of recurrence in malignant gliomas after brachytherapy. *No Shinkei Geka* 1994;22:321-326.
- 31 Lorberboym M, Barm J, Feibel M, et al. A prospective evaluation of Tl-201 SPECT for brain tumor burden. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32:249-254.
- 32 Lorberboym M, Mandell L, Mosseson R, et al. The role of Tl-201 uptake and retention in intracranial tumors after radiotherapy. *J Nucl Med* 1997;38:223-226.
- 33 Oriuchi N, Tamura M, Shibasaki T, et al. Evaluation of Tl-201 SPECT in patients with gliomas: a comparative study with histological diagnosis, clinical feature and proliferative activity. *Kaku Igaku* 1991;28:1263-1271.
- 34 Kosuda S, Fuji H, Aoki S, et al. Reassessment of quantitative Tl-201 Brain SPECT for miscellaneous brain tumors. *Ann Nucl Med* 1993;7:257-263.
- 35 Ohnishi H, Koizumi K, Uchiyama G, et al. Evaluation of malignancy and viability of brain tumors by Tl-201 SPECT: the correlation between Tl-201 SPECT and pathology, clinical progress and the intensitive of enhancement on CT images. *Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi* 1994;54:1388-1398.
- 36 Kline JL, Noto RB, Glantz M. Single-photon emission CT in the evaluation of recurrent brain tumor in patients treated with gamma knife radiosurgery or conventional radiation therapy. *Am J Neuroradiol* 1996;17:1681-1686.
- 37 Black KL, Hawkis RA, et al. Tl-201 SPECT: a quantitative technique to distinguish low grade from malignant brain tumors. *J Neurosurg* 1989;71: 342--346.
- 38 Khalkhali I, Mena I, Jouanne E, et al. Prone Scintimammography in patients with suspicion of carcinoma of the breast. *J Am Coll Surg* 1994;178:491-497.

- 39 Hassan IM, Sahweil A, Costantinides C, et al. Uptake and kinetics of Tc-99m hexakis 2-methoxy isobutyl isonitrile in benign and malignant lesions in the lungs. *Clin Nucl Med* 1989;14:333-340.
- 40 Kapucu LD, Akyuz C, Vural G, et al. Evaluation of therapy response in children with untreated malignant lymphomas using Tc-99m-Sestamibi. *J Nucl Med* 1997;38:243-247.
- 41 Nemeč J, Nyvltová O, Blazek T, et al. Positive thyroid cancer scintigraphy using Tc-99m-methoxy isobutyl isonitrile. *Eur J Nucl Med* 1996;23:69-71.
- 42 Caner B, Kitapci M, Aras T, et al. Increased accumulation of hexakis (2-methoxy isobutyl isonitrile) technetium-99m in osteosarcoma and its metastatic lymph nodes. *J Nucl Med* 1991;32:1977-1978.
- 43 Beauchesne P, Soler C, Maatougi K, et al. La tomoscintigraphie cerebrale au Tc-99m-MIBI est-elle utile au diagnostic de recidive locale chez les patients atteints de gliomes malins?. *Cancer radiother* 1998;2:42-48.
- 44 Baillet G, Albuquerque L, Chen Q, et al. Evaluation of single- photon emission tomography imaging of supratentorial brain gliomas with Tc-99m Sestamibi. *Eur J Nucl Med* 1994;21:1061-1066.
- 45 Tomura N, Hirano H, Watanabe O, et al. Preliminary results with Tc-99m-MIBI SPECT imaging in patients with brain tumors: correlation with histological and neuroradiological diagnoses and therapeutic response. *Comput Med Imaging Graph* 1997;21: 293-298.
- 46 Bagni B, Pinna L, et al. SPECT Imaging of intracranial tumours with Tc-99m-Sestamibi. *Nucl Med Commun* 1995;16:258-264.
- 47 Andrews DW, Das R, Kim S, et al. Tc-99m-MIBI as a glioma imaging agent for the assessment of multi-drug resistance. *Neurosurgery* 1997;40:1323-1332.
- 48 Yokogami K, Moriyama T, Kawano H, et al. Application of SPECT using Tc-99m-Sestamibi in brain tumours and comparison with expression of the MDR-1 gene : is it possible to predict the response to chemotherapy in patients with gliomas by means of Tc-99m-Sestamibi SPECT? *Eur J Nucl Med* 1998;25:401-409.
- 49 Nagamachi S, Jinnouchi S, Flores LG, et al. Evaluation of brain tumor by Tc-99m-MIBI: comparison study with Tl-201 and predictivity of therapeutic effect. *Kaku*

Igaku 1998;35:121-130.

- 50 Aigner RM, Fueger GF, Zinke W, et al. Tc-99m- Tetrofosmin scintigraphy in Hodgkins disease. Nucl Med Commun. 1997;18:252-257.
- 51 Mansi L, Rambaldi PF, Procaccini E, et al. Scintimammography with Tc-99m-Tetrofosmin in the diagnosis of breast cancer and lymph node metastases. Eur J Nucl Med 1996;23:932-939.
- 52 Llamas Olier A, De los Reyes A, Martinez MC, et al. Tc-99m-Tetrofosmin uptake in osteogenic sarcomas predicts therapeutic response and clinical outcome. Eur J Nucl Med 1998;25:1055 (abstract).
- 53 Basoglu T, Sahin M, Coskun C, et al. Tc-99m-Tetrofosmin uptake in malignant lung tumors. Eur J Nucl Med 1995;22:687-689.
- 54 Nemeč J, Nyvltova O, Preiningenová M, et al. Positive thyroid cancer scintigraphy using Tc-99m-Tetrofosmin (Myoview): a preliminary report. Nucl Med Commun. 1995;16:694-697.
- 55 Kostakoglu L, Uzal D, Gulaldi N, et al. Detection of residual malignant brain tumors using Tc-99m-Tetrofosmin: comparison with Tl-201 and Tc-99m-Sestamibi. Eur J Nucl Med 1995;22: 867.
- 56 Gruber ML, Hochberg FH. Editorial: systematic evaluation of primary brain tumors. J Nucl Med 1990;31:969-970.
- 57 Piwnica-Worms D, Chiu ML, Budding M, et al. Functional imaging of multidrug-resistant P-glycoprotein with an organotechnetium complex. Cancer Res 1993;53:977-984.
- 58 Ballinger JR, Bannerman J, Boxen I, et al. Technetium-99m-Tetrofosmin as a substrate for P-glycoprotein: in vitro studies in multidrug-resistant breast tumor cells. J Nucl Med 1996;37:1578-1582.
- 59 Duran Cordobes M, Starzec A, Delmon-Moingeon L, et al. Technetium-99m-Sestamibi uptake by human benign and malignant breast tumor cells: correlation with mdr gene expression. J Nucl Med 1996;37:286-289.

12. ANEXOS

SPECT Cerebral con Tc-99m Tetrofosmin en la Valoración de Viabilidad Tumoral Vs Radionecrosis en Tumores Intraaxiales del SNC (formulario de recolección de datos, anexo 1).

(Enero 1997 – Junio 1998)

- HC _____ 1. Edad _____ 2. Sexo _____
Fecha de Ing. _____ Tel _____ Tel _____
3. Diagnóstico Oncológico: Glioma G I _____ Glioma II _____
Glioma G III _____ Glioma IV _____
Oligodendroglioma _____ Ependimoma _____
Adenoma hipofisario _____ TNEP _____
Tumor germinal _____
4. Tratamiento Inicial : Cx _____ RT _____ Cx+RT _____
Fecha _____ Fecha _____ Fecha _____
5. Fecha Tratamiento Inicial: día _____ Mes _____ Año _____
6. Tamaño Tumor PostCx _____
7. RT _____ Fecha _____ Dosis total _____ D. Fraccionada _____
8. Resultado post-Cx (1er control):
- a. Imágenes
- TAC _____
Fecha _____
RMI _____
Fecha _____
- b. Estado Clínico post-tratamiento (1er control):
- Fecha _____
Normal _____
Anormal _____
IK _____
9. Sospecha de Recidiva Vs Radionecrosis:
- a. Clínica: _____ IK _____
Fecha: _____
- c. Imagen: TAC _____ Recidiva _____ RN _____ Cambios pop _____
Fecha _____
RMI _____ Recidiva _____ RN _____ Cambios pop _____
Fecha _____
10. Recidivas previas :
- Si _____
No _____
Fecha _____
Tto. recibido _____
Fecha _____
Recidiva No 1 _____ No 2 _____ No 3 _____

11. Motivación del estudio SPECT Cerebral:

- Forma de diagnóstico de la Recidiva o Radionecrosis:

Clínica _____ IK _____

Imagen _____

Clínica + Imagen _____

- Clínica de la Recidiva o Radionecrosis:

Síndrome Sensitivo _____

Síndrome Motor _____

Síndrome Pares Craneales _____

Síndrome Cerebeloso _____

Síndrome Hipertensión Endocraneana _____

IK _____

- Imagen de la Recidiva o Radionecrosis:

TAC _____ Fecha _____

RMI _____ Fecha _____

- SPECT Cerebral:

Viabilidad _____

Radionecrosis _____

Fecha _____

12. Presentación del Caso Junta de Neurocirugía:

Fecha: _____

Decisión: _____

a. Seguimiento _____

b. Cx _____

c. Biopsia _____

13. Datos Seguimiento Clínico e Imagenológico a los seis meses:

IK _____ Manifestaciones Neurológicas _____

Fecha _____

TAC _____

Fecha _____

IRM _____

Fecha _____

14. Estado final del Paciente:

- Vivo libre de enfermedad _____ Fecha _____

- Vivo con Evidencia de enfermedad _____ Fecha _____

- Muerto _____ Fecha _____

- Perdido _____ Fecha _____

I/249/99

- TOMOGRAFIA COMPUTARIZADA DE EMISION
- RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR
- GLIOMA
- NEOPLASMAS DEL SISTEMA NERVIOSO

- TIPO DE ESTUDIO: Se realizo un estudio descriptivo para valoración de pruebas diagnósticas en pacientes institucionales con diagnóstico de tumores intracraiales del SNC.

- TIEMPO = MARZO DE 1997 JUNIO 1998

- Protocolo No.: 205.

Instituto Nacional de Cancerología



INC002656