

ARTÍCULO ORIGINAL

Predictores clínicos y de imagen funcional para mortalidad en gliomas cerebrales. Clinical and functional image predictors for mortality in brain gliomas.

Roberto León Castellón¹, Nelson Gómez Viera², Juan Miguel Martín Escuela², Adlín López², Dunieski Camue Hernández².

1 Hospital Universitario "General Calixto García", La Habana, Cuba.

2 Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras", La Habana, Cuba.

Correspondencia: robertoleonc82@gmail.com

Recibido: 2019-02-11 Aceptado: 2019-02-20

RESUMEN.

Los gliomas son los tumores primarios más frecuentes del Sistema Nervioso Central. La tomografía de Emisión de Fotón Único (SPECT) es una técnica de imagen funcional que nos permite acceder a información molecular. Material y Método. Se realizó un estudio observacional, descriptivo y prospectivo en el Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras" y en el Hospital Universitario "General Calixto García" durante el período noviembre 2011 - junio 2017. Objetivo. Determinar la utilidad de variables sociodemográficas y manifestaciones clínicas al ingreso, así como de la SPECT cerebral con 99mTc-MIBI en la predicción de la mortalidad en pacientes con diagnóstico de glioma cerebral. Resultados. La edad mostró diferencias estadísticamente significativas entre fallecidos y no fallecidos, pero con baja especificidad (51,8%) y bajo valor predictivo positivo (18,6) relativo a la mortalidad. El índice tumor/corteza contralateral en fase tardía mostró una sensibilidad y especificidad de 94,1% y 87,9% respectivamente para igual propósito; mientras que la sensibilidad de la razón fase tardía/fase temprana del índice tumor/corteza contralateral fue de 94,1% y la especificidad de 99,4%. Conclusiones. Las variables clínicas y sociodemográficas estudiadas no resultaron útiles para predecir mortalidad en pacientes con glioma cerebral. El análisis del índice tumor/corteza contralateral en fase tardía y la razón fase tardía/fase temprana del índice tumor/corteza contralateral obtenidos por SPECT cerebral con 99mTc-MIBI, son los parámetros más confiables para predecir la mortalidad en relación a los otros parámetros que se cuantificaron.

Palabras clave: Glioma; Tecnecio; Tomografía computarizada de emisión de fotón único. (DeCS)

SUMMARY.

Introduction. Gliomas are the most frequent primary tumors of the Central Nervous System. Single Photon Emission Tomography (SPECT) is a functional imaging technique that allows us to access molecular information. Material and method. An observational, descriptive and prospective study was conducted at the "Hermanos Ameijeiras" Clinical Surgical Hospital and at the "General Calixto García" University Hospital during the period November 2011 - June 2017. Objective. To determine the utility of sociodemographic variables and clinical manifestations at admission, as well as brain SPECT with 99mTc-MIBI in the prediction of mortality in patients diagnosed with brain glioma. Results. Age showed statistically significant differences between deceased and non-deceased, but with low specificity (51.8%) and low positive predictive value (18.6) relative to mortality. The tumor / contralateral cortex index in late phase showed a sensitivity and specificity of 94.1% and 87.9% respectively for the same purpose; while the sensitivity of the late phase / early stage ratio of the tumor / contralateral cortex index was 94.1% and the specificity was 99.4%. Conclusions. The clinical and sociodemographic variables studied were not useful to predict mortality in patients with brain glioma. The analysis of the tumor / contralateral cortex index in late phase and the late phase / early phase ratio of the tumor / contralateral cortex index obtained by brain SPECT with 99mTc-MIBI, are the most reliable parameters to predict mortality in relation to the other parameters that they were quantified.

Key words: Glioma; Technetium; Single photon emission computed tomography. (MeSH)

INTRODUCCIÓN

Las neoplasias que afectan el sistema nervioso central se dividen en primarias, cuando su origen celular proviene del tejido cerebral, o secundarias cuando provienen de otros órganos (metástasis). En términos de frecuencia las metástasis cerebrales ocupan el primer lugar entre las causas de tumores cerebrales. Las neoplasias primarias se han dividido en varios grupos dependiendo del fenotipo celular y su precursor celular probable. Los tumores de origen glial (gliomas) son los tumores cerebrales primitivos más frecuentes. ⁽¹⁾

Los gliomas cerebrales representan un vasto grupo de lesiones derivadas de las glías con grados diversos de agresividad, estrategias terapéuticas variadas y pronósticos diferentes. ⁽¹⁾

Los revolucionarios avances en las neuroimágenes han facilitado en gran medida el diagnóstico precoz de estos tumores, llegando a ser altamente sugerentes de un diagnóstico específico. ⁽²⁾

A pesar de los muchos avances de la imagen, la obtención de tejido es todavía necesaria en todos los casos para establecer un diagnóstico preciso. Aunque se puede hablar genéricamente de gliomas, el diagnóstico neuropatológico exacto de cada caso es insustituible para conseguir el mejor control posible. ^(2,3)

Los gliomas pueden ser tumores heterogéneos; dentro del mismo caso pueden coexistir zonas de distinto grado de malignidad. Está establecido que la histología de un glioma es el del área de mayor grado. ⁽⁴⁾

Los tratamientos de referencia de los gliomas del adulto son la cirugía y la radioterapia. Los recientes avances técnicos en radiología y neurocirugía han permitido disminuir la morbimortalidad asociada a este tipo de intervenciones mediante el uso de resonancia magnética funcional, técnicas de espectroscopia y monitoreo electrofisiológico intraoperatorio. Así mismo, los progresos en la aplicación de radioterapia y, más recientemente la radiocirugía, han permitido disminuir considerablemente el grado de neurotoxicidad a largo plazo. De esta manera, pacientes que hace algunos años eran considerados como inoperables se benefician cada vez más de un tratamiento adaptado. ⁽⁵⁾

La neuroimagen ha evolucionado de una especialidad basada en la anatomía a una disciplina multiparamétrica que puede diagnosticar anomalías morfológicas, hemodinámica, microestructuras intracelulares y evaluar metabolismo celular. La combinación de técnicas convencionales y avanzadas de RMN junto con las modalidades de Medicina Nuclear (SPECT y PET) jugarán un papel significativo en el diagnóstico de lesiones intracraneales en el futuro. ⁽⁶⁾

Varios son los factores que inciden en la supervivencia de estos pacientes: la edad de debut, el estado funcional ⁽⁷⁻⁹⁾, la neuroimagen, la variante histológica y molecular entre otros. ⁽¹⁰⁾

La mediana de la supervivencia global de los pacientes con gliomas de bajo grado es aproximadamente 6,5 - 8 años. Las estimaciones de supervivencia publicadas para los pacientes diagnosticados con astrocitoma de bajo grado varían de 3 a 20 años. En general, las tasas de supervivencia a los 5 y 10 años son de aproximadamente 70% y 50% respectivamente. ^(1,10)

La diversidad de comportamientos clínicos, anatómica y histopatológica inherente a los gliomas de bajo grado contribuye a la controversia entre los expertos con respecto a las estrategias para el tratamiento de esta población de pacientes. ^(1,10)

Los gliomas de alto grado están asociados con una alta morbilidad y mortalidad. A pesar de los tratamientos de vanguardia, la supervivencia media de estos pacientes es de 12 - 15 meses, pudiendo llegar hasta 2-3 años aquellos con astrocitomas anaplásicos. ⁽¹¹⁾

En resumen, si bien hay aún varias interrogantes por resolver, se ha avanzado en el conocimiento de diferentes aspectos relacionados con estos tumores, lo cual deviene en mejores decisiones terapéuticas a pesar de que estamos ante un grupo bastante heterogéneo de situaciones clínicas por lo que se debe individualizar cada conducta a cada situación particular.

Problema científico

No existen resultados suficientes ni concluyentes en relación a la utilidad de la clínica al ingreso y de la SPECT cerebral con ^{99m}Tc-MIBI para estimar mortalidad en los pacientes con diagnóstico de glioma cerebral. Los estudios diseñados para este propósito son escasos y no son aún convincentes.

Atendiendo a lo anterior surgen las siguientes interrogantes de investigación:

¿Resultará útil conocer el comportamiento clínico de los pacientes al ingreso y los resultados de la SPECT cerebral con ^{99m}Tc-MIBI para estimar mortalidad en pacientes con diagnóstico de glioma cerebral?

Hipótesis

Los hallazgos clínicos al ingreso y la SPECT cerebral con ^{99m}Tc-MIBI son útiles para estimar mortalidad en pacientes con diagnóstico de glioma cerebral

OBJETIVO

Determinar la utilidad de variables sociodemográficas y manifestaciones clínicas al ingreso, así como de la SPECT cerebral con ^{99m}Tc -MIBI en la predicción de la mortalidad en pacientes con diagnóstico de glioma cerebral.

MÉTODO

Se realizó para ello un estudio observacional, descriptivo y prospectivo en el Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras" y en el Hospital Universitario "General Calixto García" desde noviembre 2011 - junio 2017. Los pacientes recibieron información suficiente sobre el proceder y propósitos de la investigación. Se garantizaron todos los aspectos éticos de las investigaciones.

La muestra estuvo conformada por 102 pacientes con diagnóstico confirmado de glioma cerebral y con estudio de SPECT cerebral con ^{99m}Tc -MIBI.

Criterios de elegibilidad.

Criterios de inclusión:

- Mayores de 18 años.
- Pacientes a los que se les realizó confirmación histológica del tumor cerebral y resultaron glioma.
- Pacientes que firmaron el consentimiento informado para practicarle el estudio de SPECT cerebral y para participar en el estudio.

Criterios de exclusión:

- Gestantes.
- Pacientes que recibieron previamente radioterapia del sistema nervioso central.
- Pacientes que previamente recibieron quimioterapia.
- Pacientes cuya causa directa de la muerte no estuvo relacionada con el glioma cerebral.

Criterios de salida: Pacientes que solicitaron su retirada de la investigación.

Procedimiento

A los pacientes con diagnóstico de tumor cerebral mediante tomografía computarizada (TC) y resonancia magnética (RM) de cráneo que brindaron su consentimiento informado se les realizó una evaluación clínica al ingreso.

Posteriormente se realizaron estudios de SPECT cerebral con ^{99m}Tc -MIBI antes de obtener confirmación histológica mediante biopsia cerebral o exéresis total o parcial de la lesión. Se consideró como variable principal el resultado obtenido mediante el estudio anatomopatológico, considerándolo como patrón de oro. El resultado se expresó en alto o bajo grado de malignidad.

En el Departamento de Medicina Nuclear se procesaron las imágenes funcionales obtenidas por los estudios de SPECT con

^{99m}Tc -MIBI, para lo cual se emplearon los siguientes programas: Philips JET Stream Workspace/2005, Osiris v4.16 e ImageJv1.43u con el fin de determinar la captación de las lesiones tumorales, los índices: tumor / corteza contralateral, tumor/plexos coroides y tumor/hipófisis

Los parámetros medidos con los estudios de SPECT se definieron de la siguiente manera:

Índice tumor / corteza contralateral ($I_{T/CL}$):

Es la relación existente entre la captación de ^{99m}Tc -MIBI en la lesión tumoral de origen glial y la captación en la corteza contralateral. Resulta oportuno señalar que este índice también ha sido empleado con varios nombres además del que utilizamos, como son: razón de captación, índice tumor/no tumor, índice lesión/fondo.

$$I_{T/CL} = \frac{\text{cuentas máximas en la lesión tumoral}}{\text{cuentas máximas en imagen en espejo de la corteza sana contralateral}}$$

Tuvo un valor absoluto.

Indicadores: media y desviación estándar.

Índice tumor / hipófisis ($I_{T/hip}$):

Es la relación existente entre la captación de ^{99m}Tc -MIBI en la lesión tumoral de origen glial y la captación en la glándula hipófisis.

$$I_{T/hip} = \frac{\text{cuentas máximas en la lesión tumoral}}{\text{cuentas máximas en la hipófisis}}$$

Tuvo un valor absoluto.

Indicadores: media y desviación estándar.

Índice tumor / plexos coroides ($I_{T/PC}$):

Es la relación existente entre la captación de ^{99m}Tc -MIBI en la lesión tumoral de origen glial y la captación en los plexos coroides.

Tuvo un valor absoluto.

Indicadores: media y desviación estándar.

Razón Fase Tardía/Fase Temprana del índice tumor/corteza contralateral ($R_{T/CL}(Ta/Te)$):

Es la relación existente entre el Índice tumor / corteza contralateral en fase tardía y el Índice tumor / corteza contralateral en fase temprana. Resulta oportuno señalar que esta razón también ha sido empleada con el nombre de índice de retención con propósitos diferentes al del presente trabajo; pero el índice de retención puede además ser calculado de manera diferente. (39)

$$R_{T/CL}(Ta/Te) = \frac{I_{T/CL}(\text{fase tardía})}{I_{T/CL}(\text{fase temprana})}$$

Tuvo un valor absoluto.

Indicadores: media y desviación estándar.

Se calculó la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y área bajo la curva para cada una de las variables e índices.

Indicadores: sensibilidad y especificidad en porcentos. Valor predictivo positivo, negativo y área bajo la curva en valor absoluto.

Variable de resultado principal: Se consideró como variable principal el resultado obtenido mediante el estudio anatomopatológico, considerándolo como patrón de oro. El resultado se expresó en diferentes grados de malignidad.

Grado de malignidad del glioma: Variable cualitativa nominal dicotómica. Nos referimos al tipo de glioma cerebral teniendo en cuenta si es de bajo o de alto grado. Según estudio anatomopatológico se estratificó en:

Bajo Grado: lesiones con bajo potencial proliferativo; con bajo índice de mitosis.

Alto Grado: lesiones con evidencia histológica de malignidad, mitoticamente activas, con tendencia a la necrosis, anaplasia y capacidad infiltrativa.

Indicadores: frecuencia absoluta y porciento.

Análisis estadístico

Las variables categóricas se describieron en frecuencias y porcentajes y las continuas en valores medios \pm desviación estándar (DE). Para evaluar la validez predictiva del ^{99m}Tc -MIBI en relación con el grado de malignidad del glioma, se calculó el área bajo la curva ROC y se determinó la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo, de cada uno de los parámetros incluidos. Los resultados se mostraron en tablas y diagramas de caja. Para la comparación de las variables continuas se aplicó la t de Student. Para ello se empleó el paquete estadístico SPSS versión 21.0 Chicago, Inc. Se confeccionó una planilla de recolección de datos.

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 102 pacientes de los cuales el 16,7% (N=17) tenían glioma cerebral de alto grado de malignidad y el 83,3% (N=85) restante glioma de bajo grado.

La tabla 1 muestra la distribución de los pacientes según grupos de edad y sexo. Se observa que el 55,9 % (N=57) son del sexo masculino, mientras que el 44,1 % (N=45) restante son del sexo femenino, sin embargo, la prueba Chi cuadrado (χ^2) de bondad de ajuste a la distribución uniforme (igual cantidad de cada sexo), con $\chi^2 = 1,412$ y $P = 0,235$ indica que no hay diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de cada sexo. La edad media fue de $51,0 \pm 13,0$ años con un intervalo de confianza de límites [48,5 - 53,6] años, con un 95 % de confianza; se encontró un predominio del grupo de edad de 50-59 años (N=45, 44,1%), mientras que el menos frecuente fue el grupo con edad

menor de 40 años. Aunque la distribución por edad y sexo fue estadísticamente similar, desde el punto de vista descriptivo, se observó un ligero predominio de los hombres después de los 50 años. La edad media por sexo fue de $52,5 \pm 12,9$ años para los varones y de $49,1 \pm 13,1$ años para las mujeres con intervalos de confianza respectivos de [49,1 - 56,0] años y de [45,2 - 53,1] años. La prueba t-Student para comparación de medias indica que no hay diferencias estadísticamente significativas entre esas medias por sexo.

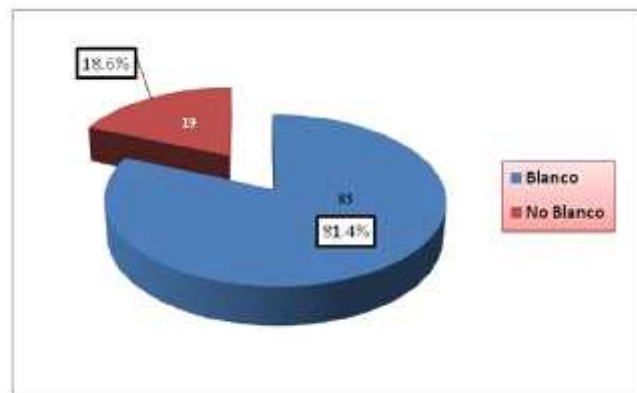
Tabla 1. Distribución de los pacientes según edad y sexo.

Grupos de edad	Sexo		Total N (%)
	Masculino	Femenino	
<40 años	7 (6,9 %)	8 (7,8 %)	15 (14,7%)
40-49 años	12 (11,8 %)	13 (12,7 %)	25 (24,5%)
50-59 años	26 (25,5 %)	19 (18,6 %)	45 (44,1%)
60 años	12 (11,8 %)	5 (4,9 %)	17 (16,7%)
Total	57 (55,9 %)	45 (44,1 %)	102 (100,0%)

Fuente: Historias Clínicas Hospital Clínico Quirúrgico "Hermandades Améjeiras" y Hospital Universitario "General Calixto García"

En la Fig.1 se observa un predominio de los pacientes con color de la piel blanca (N=83), lo que representó el 81,4% de la muestra, mientras que el 18,6% (N=19) restante eran mestizos o negros. La proporción de pacientes según color de la piel fue blanco: no blanco = 4,36, lo que indica que por cada paciente no blanco de piel con glioma hay 4 pacientes blancos que lo presentan, lo que indica que en nuestra muestra esta entidad tiende a ser más frecuente en pacientes blancos.

Fig 1. Distribución de los pacientes según color de la piel.

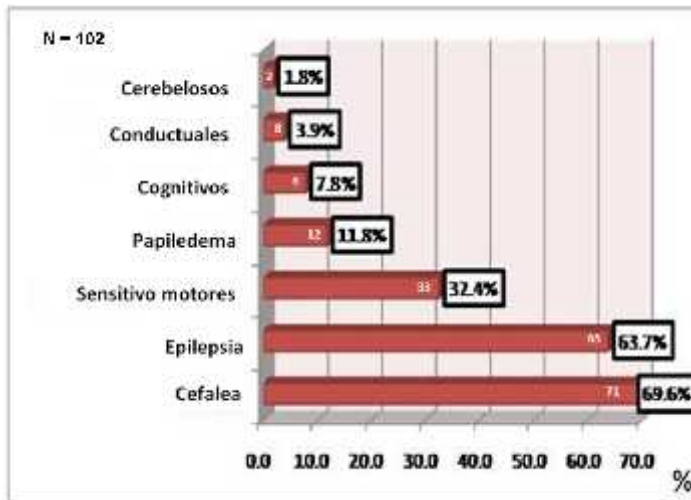


Fuente: Historias Clínicas Hospital Clínico Quirúrgico "Hermandades Améjeiras" y Hospital Universitario "General Calixto García"

La Fig. 2 muestra que los principales síntomas y signos al ingreso fueron la cefalea (N=71, 69,6%) y las crisis epilépticas (N=65, 63,7%), seguido por los trastornos sensitivo motores (N=33; 32,4%). El papiledema estuvo presente en el 11,8%, mientras que

los trastornos cognitivos, conductuales y cerebelosos fueron menos frecuentes.

Fig 2. Distribución de los pacientes según síntomas y signos al ingreso.



Fuente: Historias Clínicas Hospital Clínico Quirúrgico "Hermandades Améjeiras" y Hospital Universitario "General Calixto García"

Durante el período en estudio con un seguimiento medio de observación de 43,5 meses, fallecieron 20 pacientes para un 19,6% del total. El mayor número de defunciones ocurrió en el grupo de edades comprendidas entre 40 y 59 años seguidos por los mayores de 60 años. En relación al sexo fallecieron cuatro hombres más que mujeres, lo cual no fue significativo. Con respecto al color de la piel fallecieron más los de piel blanca en una proporción 3:1. Al comparar los grupos entre fallecidos y no fallecidos se aprecian diferencias significativas en relación a la edad. (Tabla 2)

Tabla 2. Mortalidad según edad, sexo y color predominante de piel

Variables	Fallecidos		P
	Si (N=20)	No (N=82)	
Edad			
< 40 años	0 (0,0%)	15 (18,3%)	0,0128*
40 a 59 años	13 (65%)	57 (69,5%)	
60 años	7 (35%)	10 (12,2%)	
Sexo			0,6799
Masculino	12 (60%)	45 (54,9%)	
Femenino	8 (40%)	37 (45,1%)	
Color de la piel			0,4981
Blanca	15 (75%)	67 (81,7%)	
No Blanca	5 (25%)	15 (18,3%)	

Fuente: Historias Clínicas Hospital Clínico Quirúrgico "Hermandades Améjeiras" y Hospital Universitario "General Calixto García"

En relación a la mortalidad según síntomas y signos al ingreso, la cefalea fue el síntoma más frecuente tanto para los que fallecieron como para los que no lo hicieron, no existiendo diferencias significativas. De todas las variables medidas la epilepsia fue la que mostró mayores diferencias entre grupos, pero ningún síntoma o signo al ingreso mostró diferencias estadísticamente significativas entre pacientes fallecidos y no fallecidos. Al evaluar en su conjunto los síntomas y signos al ingreso en relación a la mortalidad tampoco existieron asociaciones ($X^2=4,99$; $P=0,542$). (Tabla 3).

Tabla 3. Mortalidad según síntomas y signos al ingreso

Síntomas y signos	Fallecidos		P
	Si (N=20)	No (N=82)	
Cefalea	14 (70,0%)	57 (69,5%)	0,966
Epilepsia	10 (50,0%)	55 (67,1%)	0,155
Sensitivo motores	6 (30,0%)	27 (32,9%)	0,802
Papiledema	4 (20,0%)	8 (9,8%)	0,202
Cognitivos	1 (5,0%)	3 (3,7%)	0,782
Conductuales	3 (15,0%)	5 (6,1%)	0,184
Cerebelosos	1(5,0%)	1(1,2%)	0,274

Fuente: Historias Clínicas Hospital Clínico Quirúrgico "Hermandades Améjeiras" y Hospital Universitario "General Calixto García"

En la Tabla 4 se aprecian valores predictivos negativos elevados pero con valores predictivos positivos muy bajos. Las variables que tienen mayor especificidad poseen una sensibilidad muy baja y viceversa.

El área bajo la curva de la edad para la predicción de mortalidad fue de 0,657. El mejor valor de corte en la predicción de mortalidad fue el de 51,5 años con una sensibilidad y especificidad de 82,4% y 51,8%, respectivamente. (Tabla 9, Gráfico 9).

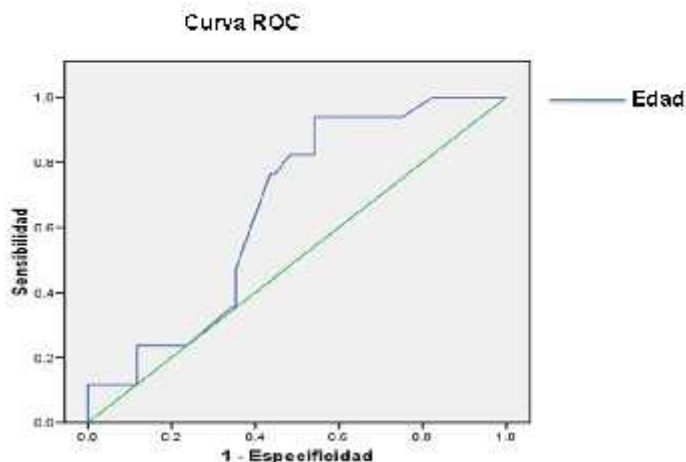
Tabla 4. Validez diagnóstica de la edad, sexo, color de la piel y formas clínicas en la predicción de la mortalidad.

Variables	Sens	Esp	VPP	VPN
Edad (corte de 51,5 años)	82,4	51,8	18,6	78,1
Sexo				
Masculino	60,0	45,1	21,1	82,2
Femenino	40,0	54,9	17,8	79,0
Color de la piel				
Blanca	75,0	18,3	18,3	75,0
No Blanca	25,0	81,7	25,0	81,7
Síntomas y signos				
Cefalea	70,0	30,5	19,7	80,7
Epilepsia	50,0	32,9	15,4	73,0
Sensitivo motores	30,0	67,1	18,2	79,7
Papiledema	23,5	90,6	33,3	85,6
Cognitivos	5,9	96,5	25,0	83,7
Conductuales	15,0	93,9	37,5	81,9
Cerebelosos	5,9	98,8	50,0	84,0

Sens: Sensibilidad; Esp: Especificidad; VPP: Valor predictivo positivo; VPN: Valor predictivo negativo.

Fuente: Historias Clínicas Hospital Clínico Quirúrgico "Hermandades Améjeiras" y Hospital Universitario "General Calixto García"

Fig. 3 Área bajo la curva de la edad en la predicción de la mortalidad.



Fuente: Historias Clínicas Hospital Clínico Quirúrgico "Hermandades Ameijeiras" y Hospital Universitario "General Calixto García"

En la Tabla 5 se observa que todos los pacientes que tenían un grado de malignidad alto fallecieron, diferencias que fueron significativas con respecto a los que tenían bajo grado de malignidad, correspondiendo el 85% de las defunciones a los pacientes con gliomas de alto grado. Con un periodo de observación medio de 43,5 meses (3,6 años) la mortalidad para los gliomas de alto grado fue de 100% y para los de bajo grado de malignidad de 3,6% lo cual resultó significativo; estos últimos mostraron una supervivencia global de 96,4%.

Tabla 5. Mortalidad según grado de malignidad.

Grado de malignidad	Fallecidos		P
	Si (N=20)	No (N=82)	
Alto Grado (n=17)	17 (100%)	0 (0,0%)	<0,000*
Bajo Grado (n=85)	3 (3,6%)	82(96,4%)	

Fuente: Historias Clínicas Hospital Clínico Quirúrgico "Hermandades Ameijeiras" y Hospital Universitario "General Calixto García"

En la Tabla 6 se observa que todos los índices tumorales mostraron valores medios significativamente mayores en el grupo de pacientes fallecidos, aunque las diferencias fueron menores para el índice Tumor plexos coroides en fase temprana.

Tabla 6 Mortalidad e índices tumorales tanto en fase precoz como tardía.

Índices	Fallecidos		P
	Si (N = 20)	No (N = 82)	
I _{T/CL} Fase Temprana	4,32 ± 1,54	2,19 ± 1,83	<0,001*
I _{T/CL} Fase Tardía	11,1 ± 2,5	4,9 ± 2,2	<0,001*
I _{T/hip} Fase Temprana	1,29 ± 0,78	1,37 ± 0,74	<0,001*
I _{T/hip} Fase Tardía	3,5 ± 0,8	2,1 ± 0,9	<0,001*
I _{T/PC} Fase Temprana	3,17 ± 1,89	3,18 ± 2,10	0,006*
I _{T/PC} Fase Tardía	4,6 ± 2,2	4,1 ± 2,5	<0,001*
R _{T/CL} (Ta/Te)	2,19 ± 0,21	1,15 ± 0,19	<0,001*

T/CL: Tumor corteza contralateral; T/hip: Tumor hipófisis; T/PC: Tumor plexos coroides; R T/CL Ta/Te: Razón Fase Tardía/Fase Temprana del índice tumor/corteza contralateral; *Asociación significativa en el análisis univariado.

Fuente: Datos de imágenes de SPECT Cerebral procesadas en el Departamento de Medicina Nuclear del Hospital Clínico Quirúrgico "Hermandades Ameijeiras"

La Tabla 7 muestra que los índices tumorales con mejor área bajo la curva para la predicción de mortalidad fueron la Razón Fase Tardía/Fase Temprana del índice tumor/corteza contralateral (AUC de 0,980, Sensibilidad de 94,1% y Especificidad de 99,4%) y el índice tumor corteza contralateral en fase tardía (AUC de 0,951, Sensibilidad de 94,1% y Especificidad de 87,9%).

Tabla 7. Sensibilidad, especificidad y valores de corte para predecir mortalidad de los índices tumorales.

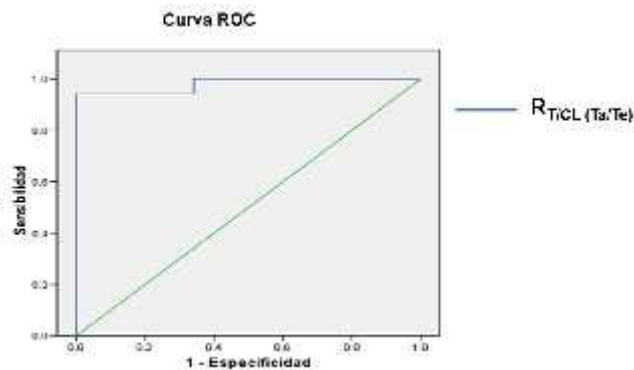
Parámetros	Valores Predictivos			AUC
	Valor de corte	Sens (%)	Esp (%)	
I _{T/CL} Fase Temprana	3,439	94,1	80,0	0,879
	3,917	94,1	87,9	0,951
I _{T/CL} Fase Tardía				
I _{T/hip} Fase Temprana	0,881	82,4	86,5	0,832
	1,215	82,4	82,2	0,906
I _{T/hip} Fase Tardía				
I _{T/PC} Fase Temprana	1,566	76,5	59,0	0,648
	1,765	64,7	70,6	0,652
I _{T/PC} Fase Tardía				
R _{T/CL} (Ta/Te)	1,716	94,1	99,4	0,980

T/CL: Tumor corteza contralateral; T/hip: Tumor hipófisis; T/PC: Tumor plexos coroides; R T/CL Ta/Te: Razón Fase Tardía/Fase Temprana del índice tumor/corteza contralateral.

Fuente: Datos de imágenes de SPECT Cerebral procesadas en el Departamento de Medicina Nuclear del Hospital Clínico Quirúrgico "Hermandades Ameijeiras"

El Gráfico 10 muestra el área bajo la curva (0,980) de la Razón Fase Tardía/Fase Temprana del índice tumor/corteza contralateral en la predicción de mortalidad.

Fig. 4. Área bajo la curva en la predicción de mortalidad de la Razón Fase Tardía/Fase Temprana del índice tumor/corteza contralateral.



Fuente: Datos de imágenes de SPECT Cerebral procesadas en el Departamento de Medicina Nuclear del Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras"

DISCUSIÓN

La tendencia al envejecimiento poblacional es un fenómeno actual y en ascenso. Los pacientes de edad avanzada tienen un peor pronóstico tanto para gliomas de alto como de bajo grado; aunque de manera general los pacientes con gliomas de alto grado de malignidad tienen un pronóstico muy desfavorable. Por otra parte, este peor pronóstico en pacientes de mayor edad, parece estar justificado por un comportamiento biológico más agresivo del tumor, ya que se ha evidenciado un mayor índice proliferativo y mayor tendencia a la malignización en tumores diagnosticados en pacientes mayores de 40 – 45 años. ⁽¹²⁾

Los enfermos de edad avanzada tienen generalmente un status funcional bajo y mayor riesgo de desarrollar toxicidades sistémicas y neurológicas a las terapéuticas actuales, aspectos que favorecen la aparición de un mayor número de complicaciones en edad más avanzadas. Por otro lado, la reticencia a hacer grandes resecciones en pacientes mayores podría contribuir a un peor pronóstico en este grupo de pacientes. ⁽¹²⁾

Basado en un análisis multivariado ⁽¹³⁾ se asignó un punto para la variable edad mayor de 40 años, entre otras incluidas (histología tipo astrocitoma, diámetro máximo del tumor > 6 cm, defectos neurológicos antes de la cirugía). Para pacientes de bajo riesgo (0 - 2 puntos) la supervivencia global tuvo una media de 7,72 años comparado con 3,20 años para los pacientes de alto riesgo (3 - 5 puntos). Otra investigación ⁽¹⁴⁾ mostró una relación inversa entre el aumento de la edad y la supervivencia global.

De manera interesante, en adición a la edad se ha identificado que las mujeres caucásicas tienen mejor pronóstico que hombres negros y mestizos. ⁽¹⁵⁾ No obstante, en otro estudio realizado a 300 pacientes con glioblastoma multiforme, ⁽¹⁶⁾ el sexo no se relacionó con la supervivencia global ni la supervivencia libre de progresión

de la enfermedad. En el presente estudio no se encontró una relación significativa entre sexo y mortalidad.

El color de la piel fue una variable que en nuestra investigación no mostró diferencias en relación con la mortalidad. Los isleños de Asia y el Pacífico tuvieron una supervivencia significativamente superior (cociente de riesgo 0,83, IC del 95%, 0,78 a 0,79, $P < 0,001$) en comparación con la población blanca. ⁽¹⁷⁾ Estos datos son similares al estudio realizado por Barnholtz-Sloan y colaboradores ⁽¹⁸⁾

Por su parte, Robertson y colaboradores ⁽¹⁹⁾ estudiaron la incidencia de glioblastoma, astrocitoma y oligodendroglioma en la población blanca y negra en el área metropolitana de Memphis durante el período 1984 - 1994. Este estudio confirmó que no había diferencias significativas en la supervivencia entre las poblaciones blancas y negras a pesar de la disparidad en las tasas de incidencia.

En un estudio poblacional realizado que incluyó un total de 14 675 pacientes con glioblastoma, ⁽²⁰⁾ la supervivencia global a dos años fue significativamente menor en los caucásicos no hispanos respecto a los afro-americanos no hispanos, y menor de éstos respecto a los asiáticos (19,7% frente a 22,7% y 27,1% frente a 30,7% respectivamente).

Por otro lado, pequeños estudios han sugerido que las diferencias genéticas y moleculares pueden desempeñar un papel en este sentido. Puede haber una mayor incidencia de glioblastomas que sobre expresan p 53 (Proteína 53 o proteína tumoral 53) y PDGFR-alfa (receptor de factor de crecimiento derivado de plaquetas) similar a glioblastomas secundarios en los asiáticos. ⁽²¹⁾

El estado funcional del paciente es también relevante para establecer un pronóstico. Esta información es útil para la toma de decisiones clínicas y para valorar así el impacto de un tratamiento y la progresión de la enfermedad del paciente. ⁽²²⁾

Padma y colaboradores ⁽²³⁾ demostraron que el grado de captación de radiofármaco en imágenes moleculares tiene una importancia creciente en la supervivencia a medida que el nivel aumenta de "bajo" a "alto" ($P = 0,0009$). Solo el 29% (48/165) de los pacientes con alta captación sobrevivieron más de 1 año (mediana de supervivencia de 11 meses) y ninguno sobrevivió más de 5 años. El índice tumor / corteza contralateral fue utilizado como predictor de supervivencia en un estudio donde realizaron las SPECT con ²⁰¹Talio. El tiempo medio de supervivencia fue de 12 meses para los tumores de grado 3 y grado 4; sin embargo, la supervivencia a dos años fue del 53% para el grado 3 y del 15% para el grado 4. Los pacientes con índice tumor / corteza contralateral alto sobrevivieron menos. ⁽²⁴⁾

Las imágenes moleculares se vienen empleando en los últimos años no sólo para tratar de discriminar el grado de malignidad de los gliomas, sino también para el seguimiento de los pacientes neurooncológicos, para diferenciar la recidiva tumoral de la radionecrosis⁽²⁵⁻⁵⁹⁾ y para establecer pronóstico de supervivencia en estos pacientes.⁽⁶⁰⁻⁶²⁾

En el estudio de Ragab y colaboradores⁽²²⁾ en 37 pacientes con glioma, el grupo de pacientes con SPECT/CT negativo de recurrencia del tumor, después de finalizar el tratamiento con quimioterapia, mostró una supervivencia global a los tres años del 74% y una supervivencia media de 50,3 meses, significativamente mayor respecto al grupo con SPECT/CT positivo de recurrencia (supervivencia global a los tres años del 13% y una supervivencia media de 22,2 meses).

Barker y colaboradores analizaron la supervivencia en pacientes con gliomas de alto grado utilizando el índice tumor/corteza contralateral con FDG - PET y reportaron que aquellos donde la captación de FDG es mayor o igual a la de la corteza sana contralateral la media de supervivencia fue de 10 meses.⁽⁶³⁾

En un estudio diseñado para evaluar si la captación de ^{99m}Tc-Tetrofosmin por parte de las células de glioblastoma se correlacionaba con la respuesta a la temozolomida, Alexiou y colaboradores⁽⁶⁴⁾ descubrieron que con este radiofármaco es posible distinguir entre poblaciones celulares resistentes o sensibles a este tratamiento. Estos hallazgos se relacionan también con el valor pronóstico del SPECT en estos pacientes, dado que la resistencia a la quimioterapia es un factor que confiere peor pronóstico.⁽⁶⁵⁾

Pensamos que los resultados obtenidos en nuestro estudio relativos a la capacidad de las variables medidas con SPECT de predecir mortalidad en gliomas cerebrales están relacionados con la elevada actividad del radiofármaco registrada en gliomas de alto grado que hacen que exista diferencias entre los índices de captación tumorales entre un glioma de bajo y alto grado de malignidad, ya que la mortalidad está muy relacionada con este aspecto en este tipo de tumores.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Germán Alonso Reyes Botero. Gliomas del adulto: acercamiento al diagnóstico y tratamiento. *Acta Neurol Colomb*. 2008; 25:34-41.
2. Ortega-Aznar A, Jiménez-León P, Martínez E, Romero-Vidal FJ. Aspectos clinicopatológicos y moleculares de valor diagnóstico y pronóstico en gliomas. *Rev Neurol*. 2013; 56:161-70.

3. Brat DJ, Scheithauer BW, Fuller GN, Tihan T. Newly codified glial neoplasms of the 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System: angiocentric glioma, pilomyxoid astrocytoma and pituitaryoma. *Brain Pathol*. 2007; 17:319-24.
4. Alí DC, Cassio ZG, da Acunha Marcelo LV, Verissimo Denildo C, Roberta R, Alencar BBL. Glioblastoma multiforme en la infancia: reporte de un caso y revisión de la literatura. *Revista Mexicana de Neurociencia* Septiembre Octubre. 2010; 11:363-7.
5. Rahman M, Hoh B, Kohler N, Dunbar EM, Murad GJ. The future of glioma treatment: stem cells, nanotechnology and personalized medicine. *Future Oncology*. 2012; 8:1149-56.
6. Tsitsia V, Svolou P, Kapsalaki E, Theodorou K, Vassiou K, Valotassiou V, et al. Multimodality - Multiparametric Brain Tumors Evaluation. *Hell J Nucl Med* 2017; 20(1): 57-61.
7. Karnofski DA, Burchenal JH. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. N. Y. Columbia University Press. 1949, 191-205.
8. Yates JW, Chalmer B, McKegney FP: Evaluation of patients with advanced cancer using the Karnofsky performance status. *Cancer* 1980, 45(8):2220-2224.
9. Tsuneo H, Hidenori O, Takashi S, Masaru T, Keigo E. Differentiating Histologic Malignancy of Primary Brain Tumors: Pentavalent ^{99m}Technetium-DMSA. *The Journal of Nuclear Medicine*. 1997; 38 (1):20-26.
10. Sherman J, Weintraub D, Lopes B, Schiff D. Low-Grade Gliomas. In: A.D. Norden et al. *Primary Central Nervous System Tumors Current Clinical Oncology*. Springer Science and Business Media. Charlottesville, VA, USA; 2011:173-194.
11. Sathornsumetee S, Reardon D. High-Grade Astrocytomas. In: A.D. Norden et al. *Primary Central Nervous System Tumors Current Clinical Oncology*. Springer Science and Business Media. Charlottesville, VA, USA; 2011:195-232.
12. Wen PY, Kesari S. "Malignant gliomas in adults." *N Engl J Med*. 2011; 359(5):492-507.
13. Pignatti F, van den Bent M, Curran D, et al. Prognostic factors for survival in adult patients with cerebral low-grade glioma. *J Clin Oncol*. 2002; 20:2076-84.
14. Michaelsen SR, Christensen IJ, Grunnet K, Stockhausen MT, Broholm H, Kosteljanetz M, et al. Clinical variables serve as prognostic factors in a model for survival from glioblastoma multiforme: an observational study of a cohort of consecutive non-selected patients from a single institution. *BMC cancer*. 2013; 13(1):402-413.
15. Trabelsi S, H'mida Ben D, Ladib M, Nadia M, Harrabi I, Tlili K, et al. Glioma epidemiology in the Central Tunisian Population: 1993-2012. *Asia Pac J Cancer Prev*. 2014; 15:8753-7.
16. Gorlia T, Stupp R, Brandes AA, Rampling RR, Fumoleau P, Dittich C, et al. New prognostic factors and calculators for outcome prediction in patients with recurrent glioblastoma: a pooled analysis of EORTC Brain Tumour Group phase I and II clinical trials. *Eur J Cancer*. 2012; 48:1176-84.
17. Thumma SR, Fairbanks KK, Lamoreaux WT, Mackay AR, Demakas JJ, Cooke BS, et al. Effect of pretreatment clinical

- factors on overall survival in glioblastoma multiforme: a Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) population analysis. *World J Surg Oncol.* 2012; 10:75.
18. Barnholtz-Sloan JS, Maldonado JL, Williams VL, Curry WT, Rodkey EA, Barker FG, et al. Racial/ethnic differences in survival among older patients with a primary glioblastoma. *J Neurooncol.* 2007; 85:171-80.
19. Robertson JT, Gunter BC, Somes GW. Racial differences in the incidence of gliomas: a retrospective study from Memphis, Tennessee. *Br J Neurosurg.* 2002; 16:562-6.
20. Pan IW, Ferguson SD, Lam S. Patient and treatment factors associated with survival among adult glioblastoma patients: A USA population-based study from 2000-2010. *Journal of Clinical Neuroscience.* 2015; 10:1575-81.
21. Das A, Tan WL, Teo J, Smith DR. Glioblastoma multiforme in an Asian population: evidence for a distinct genetic pathway. *J Neurooncol.* 2002; 60:117-25.
22. Ragab N, Abdelhafez Y, Diab W, Abd-El-Ghani W, Mekkawy M. ^{99m}Tc-DMSA-V brain SPECT/CT and Karnofsky performance score predict survival in patients with glioma. *J Nucl Med.* 2017; 58(supplement 1), 1284.
23. Padma MV, Said S, Jacobs M, Hwang DR, Dunigan K, Satter M. Prediction of Pathology and Survival by FDG PET in Gliomas. *Journal of Neuro-Oncology.* 2003; 64(3): 227-37.
24. Semba T, Sugawara Y, Ochi T, Fujii T, Mochizuki T, Ohnishi T. Thallium-201 SPECT in prognostic assessment of malignant gliomas treated with postoperative radiotherapy. *Ann Nucl Med.* 2006;20(4):287-94.
25. Jena A, Taneja S, Gambhir A, Mishra, A, D'souza M, Verma S. Glioma recurrence versus radiation necrosis: single-Session multiparametric approach using simultaneous O-(2-18F-Fluoroethyl)-L-Tyrosine PET/MRI. *Clinical nuclear medicine.* 2016; 41(5):228-236.
26. Henriksen O, Marner L, Law, I. Clinical PET/MR imaging in dementia and neuro-oncology. *PET clinics.* 2016; 11(4):441-452.
27. Karavaeva E, Harris R, Leu K, Shabihkhani M, Yong W, Pope W, et al. Relationship between [18F] FDOPA PET uptake, apparent diffusion coefficient (ADC), and proliferation rate in recurrent malignant gliomas. *Molecular Imaging and Biology.* 2015; 17(3):434-442.
28. Blog J. MR-Based Attenuation Correction in Brain PET/MR Studies: A Short Review. *Journal of Diagnostic Imaging in Therapy.* 2017; 4(1):29-34.
29. Marner L, Henriksen O, Lundemann M, Larsen V, Law I. Clinical PET/MRI in neurooncology: opportunities and challenges from a single-institution perspective. *Clinical and Translational Imaging.* 2017; 3(1):1-15.
30. Belliveau J, Bauman G, Macdonald D. Detecting tumor progression in glioma: current standards and new techniques. *Expert review of anticancer therapy.* 2016; 16(11):1177-1188.
31. Wang H, Zhang Y, Yu W, Zhao X, Xue Y, Xu, H. Radiosensitizing effect of irisquinone on glioma through the downregulation of HIF-1 evaluated by 18F-FDG and 18F-FMISO PET/CT. *Nuclear medicine communications.* 2016; 37(7): 705-714.
32. Marner L, Nysom K, Sehested A, Borgwardt L, Mathiasen R, Wehner P, et al. RA-07 Feasibility of early postoperative 18f-fet pet/mri after surgery for brain tumor in pediatric patients. *Neuro-Oncology.* 2016; 18(3):166-167.
33. Moller S, Law I, Af Rosenschold P, Costa J, Poulsen H, Engelholm S, et al. Prognostic value of 18 F-FET PET imaging in re-irradiation of high-grade glioma: Results of a phase I clinical trial. *Radiotherapy and Oncology.* 2016; 121(1):132-137.
34. Henriksen O, Larsen V, Muhic A, Hansen A, Larsson H, Poulsen H et al. Simultaneous evaluation of brain tumour metabolism, structure and blood volume using [18F]-fluoroethyltyrosine (FET) PET/MRI: feasibility, agreement and initial experience. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging.* 2016; 43(1):103-112.
35. Sogani S, Jena A, Taneja S, Gambhir A, Mishra A, D'Souza M, et al. Potential for differentiation of glioma recurrence from radionecrosis using integrated 18F-fluoroethyl-L-tyrosine (FET) positron emission tomography/magnetic resonance imaging: A prospective evaluation. *Neurology India.* 2017; 65(2):293-296.
36. Dankbaar J, Snijders T, Robe P, Seute T, Eppinga W, Hendrikse J et al. The use of 18F-FDG PET to differentiate progressive disease from treatment induced necrosis in high grade glioma. *Journal of neuro-oncology.* 2015; 125(1): 167-175.
37. Law I, Borgwardt L, Højgaard L. *Clinical Molecular Anatomic Imaging-Pet/ct, Pet/mr and Spect/ct.* Wolters Kluwer Health, 2015; 3 (2):218-29.
38. Kim M, Lawrence T, Cao Y. *Advances in magnetic resonance and positron emission tomography imaging: assessing response in the treatment of low-grade glioma.* En Seminars in radiation oncology. WB Saunders. 2015; 172-180.
39. Artzi M, Liberman G, Nadav G, Blumenthal D, Bokstein F, Aizenstein O et al. Differentiation between treatment-related changes and progressive disease in patients with high grade brain tumors using support vector machine classification based on DCE MRI. *Journal of neuro-oncology.* 2016; 127(3): 515-524.
40. Albert N, Winkelmann I, Suchorska B, Wenter V, Schmid-Tannwald C, Mille E et al. Early static 18F-FET-PET scans have a higher accuracy for glioma grading than the standard 20-40 min scans. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging.* 2016; 43(6):1105-1114.
41. Sacconi B, Raad R, Lee J, Fine H, Kondziolka D, Golfinos J et al. Concurrent functional and metabolic assessment of brain tumors using hybrid PET/MR imaging. *Journal of neuro-oncology.* 2016; 127(2):287-293.
42. Valable S, Corroyer-Dulmont A, Chakhoyan A, Durand L, Toutain J, Divoux D, et al. Imaging of brain oxygenation with magnetic resonance imaging: A validation with positron emission tomography in the healthy and tumoural brain. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism.* 2017; 37(7):2584-2597.

43. Dunkl V, Cleff C, Stoffels G, Judov N, Sarikaya-Seiwert S, La I et al. The usefulness of dynamic O-(2-18F-fluoroethyl)-L-tyrosine PET in the clinical evaluation of brain tumors in children and adolescents. *Journal of nuclear medicine*. 2015; 56(1):88-92.
44. Bette S, Peschke P, Kaesmacher J, Delbridge C, Pyka T, Schmidt-Graf F, et al. Static FET-PET and MR imaging in anaplastic gliomas (WHO III). *World neurosurgery*. 2016; (91): 524-531.
45. Sharma R, D'Souza M, Jaimini A, Hazari P, Saw S, Pandey S et al. A comparison study of 11C-methionine and 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography scans in evaluation of patients with recurrent brain tumors. *Indian journal of nuclear medicine: IJNM: the official journal of the Society of Nuclear Medicine, India*. 2016; 31(2):93-97.
46. Yeung T, Yartsev S, Lee T, Wong E, He W, Fisher B et al. Relationship of computed tomography perfusion and positron emission tomography to tumour progression in malignant glioma. *Journal of medical radiation sciences*. 2014; 61(1):4-13.
47. Tietze A, Boldsen J, Mouridsen K, Ribe L, Dyve S, Cortnum S et al. Spatial distribution of malignant tissue in gliomas: correlations of 11C-L-methionine positron emission tomography and perfusion-and diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Acta Radiologica*. 2015; 56(9):1135-1144.
48. Villani V, Carapella C, Chiaravalloti A, Terrenato I, Piludu F, Vidiri A, et al. The role of PET [18F] FDOPA in evaluating low-grade glioma. *Anticancer research*. 2015; 35(9):5117-5122.
49. Ferdova E, Ferda J, Baxa J. Assessment of grading in newly-diagnosed glioma using 18F-fluorothymidine PET/CT. *Anticancer research*. 2015; 35(2): 955-959.
50. Minamimoto R, Saginoya T, Kondo C, Tomura N, Ito K, Matsuo Y, et al. Differentiation of brain tumor recurrence from post-radiotherapy necrosis with 11C-methionine PET: visual assessment versus quantitative assessment. *PloS one*. 2015; 10(7): 132-139.
51. Bell C, Dowson N, Puttick S, Gal Y, Thomas P, Fay M et al.. Increasing feasibility and utility of 18 F-FDOPA PET for the management of glioma. *Nuclear medicine and biology*. 2015; 42(10):788-795.
52. Bolcaen J, Descamps B, Deblaere K, Boterberg T, Pharm F, Kalala J, et al. 18 F-fluoromethylcholine (FCho), 18 F-fluoroethyltyrosine (FET), and 18 F-fluorodeoxyglucose (FDG) for the discrimination between high-grade glioma and radiation necrosis in rats: A PET study. *Nuclear medicine and biology*. 2015; 42(1):38-45.
53. Chung C, Metser U, Ménard C. Advances in magnetic resonance imaging and positron emission tomography imaging for grading and molecular characterization of glioma. In *Seminars in radiation oncology*. 2015; 25(3):167-171.
54. Montes A, Fernández A, Camacho V, de Quintana C, Gallego O, Craven-Bartle J et al. The usefulness of 18 F-fluorocholine PET/CT in the detection of recurrence of central nervous system primary neoplasms. *Revista Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular*. 2017;36(4), 227-232.
55. Zhang H, Ma L, Wu C, Xu B. Performance of SPECT in the differential diagnosis of glioma recurrence from radiation necrosis. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2015; 22(2):229-237.
56. Shah A, Snelling B, Bregy A, Patel P, Tememe D, Bhatia R, et al. Discriminating radiation necrosis from tumor progression in gliomas: a systematic review what is the best imaging modality?. *Journal of neuro-oncology*. 2013; 112(2):141-152.
57. Matsunaga S, Shuto T, Takase H, Ohtake M, Tomura N, Tanaka T, et al. Semiquantitative analysis using ²⁰¹Thallium SPECT for differential diagnosis between tumor recurrence and radiation necrosis after gamma knife surgery for malignant brain tumors. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2013; 85(1): 47-52.
58. León R, López DA, Martín JM; Miranda JI, Fernández L, Salva S. SPECT Cerebral con ^{99m}Tc- MIBI para diferenciar una lesión vascular isquémica de un tumor cerebral. Presentación de dos casos. *Archivos del Hospital Universitario "General Calixto García"*. 2016;4(2):59-63.
59. León CR, Cepero LK, Rodríguez RC, Castro JM, Fernández L, López DA, Martín JM. Spect Cerebral con ^{99m}Tc- MIBI para discriminar entre infiltración tumoral y absceso cerebral en casos de tomografía computarizada y resonancia magnética no concluyentes. Presentación de un caso. *Acta Neurol Colomb*. 2016; 32(1):48-53.
60. Cicuendez M, Lorenzo-Bosquet C, Cuberas-Borrós G, Martínez-Ricarte F, Cordero E, Martínez-Saez E et al. Role of [11 C] methionine positron emission tomography in the diagnosis and prediction of survival in brain tumours. *Clinical neurology and neurosurgery*. 2015; 13(9): 328-333.
61. Belohlavek O, Fencel P, Majovsky M, Jaruskova M, Benes V. FLT-PET in previously untreated patients with low-grade glioma can predict their overall survival. *Nuclear Medicine Review.*, 2014; 17(1):7-12.
62. Yoo M, Paeng J, Cheon G, Lee D, Chung J, Kim E, et al. Prognostic value of metabolic tumor volume on 11C-methionine PET in predicting progression-free survival in high-grade glioma. *Nuclear medicine and molecular imaging*. 2015; 49(4):291-297.
63. Barker F, Chang S, Valk P, Pounds T, Prados M. 18Fluorodeoxyglucose Uptake and Survival of Patients with Suspected Recurrent Malignant Glioma. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 1997; 79(1):115-126. 127.
64. Alexiou GA, Tsiouris S, Kyritsis AP, Fotakopoulos G, Goussia A, Voulgaris S, et al. The value of ^{99m}Tc-tetrofosmin brain SPECT in predicting survival in patients with glioblastoma multiforme. *Journal of Nuclear Medicine*. 2010; 51(12):1923-1926.
65. Fotopoulos AD, Kyritsis AP, Tsiouris S, Al-Boucharali J, Papadopoulos A, Voulgaris S, et al. Characterization of intracranial space-occupying lesions by ^{99m}Tc-Tetrofosmin SPECT. *J Neurooncol*. 2011; 101(1):83-89.