

Predictores clínicos y de imagen funcional con ⁹⁹Tecnecio - sestamibi para diferenciar el grado de malignidad en gliomas cerebrales

Clinical and functional image with ⁹⁹Tecnecio – sestamibi predictors to differentiate the grade of malignancy of brain gliomas

Roberto León Castellón (1), Nelson Gómez Viera (2), Silvia Salva Camaño (3), Adlin López Díaz (4), Mayte Castro Jiménez (5), Juan Miguel Martín Escuela (6)

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: 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 y diferenciar los gliomas entre sí y de otras entidades nosológicas. De ello depende la estrategia terapéutica a emplear y el pronóstico en estos pacientes.

OBJETIVO: determinar la utilidad de las características clínicas de los pacientes al ingreso y de la SPECT cerebral con ⁹⁹Tc-MIBI para diferenciar el grado de malignidad de los gliomas cerebrales.

PACIENTES Y MÉTODOS: estudio observacional, descriptivo y prospectivo realizado en pacientes del Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras” y del Hospital Universitario “General Calixto García” durante el período mayo 2012 - febrero 2015. La muestra quedó constituida por 102 pacientes con diagnóstico confirmado de glioma cerebral y con estudio de SPECT Cerebral con ^{99m}Tc-MIBI.

RESULTADOS: Los principales síntomas y signos, así como el índice de Karnofsky al ingreso no mostraron diferencias significativas respecto al grado de malignidad de los gliomas cerebrales estudiados. Los pacientes con gliomas de alto grado se caracterizaron por una elevación de todos los índices tumorales, así como de la cuantificación de la actividad, concentración volumétrica del ^{99m}Tc-MIBI para ambas fases, aunque más marcado para la fase tardía e índice de retención. El Índice tumor corteza contralateral en fase tardía mostró una sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de 98,9%, 94,0%, 63,0% y 99,0% respectivamente para diferenciar el grado de malignidad de los gliomas cerebrales. La razón fase tardía/fase temprana del índice tumor/corteza contralateral mostró valores de sensibilidad de 94,1%, especificidad de 98,5%, valor predictivo positivo de 98,7% y valor predictivo negativo de 98,8%. El índice de retención del radiofármaco tuvo una sensibilidad de 99%, especificidad de 89%, y valores predictivos positivo y negativo de 95% y 99% respectivamente.

CONCLUSIÓN: La combinación de: Índice tumor corteza contralateral en fase tardía, razón fase tardía/fase temprana del índice tumor/corteza contralateral y el índice de retención del radiofármaco son los parámetros más útiles para predecir el grado de malignidad de los gliomas cerebrales utilizando la SPECT con ^{99m}Tc-MIBI.

PALABRAS CLAVE: Neoplasias Encefálicas, Tecnecio, Tomografía Computarizada de Emisión de Fotón Único (DeCS).

- (1) Especialista de primer grado en Neurología; Msc en urgencias médicas, Hospital Universitario “General Calixto García”, La Habana, Cuba
- (2) Especialista de segundo grado en Neurología; PhD; profesor titular, Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”, La Habana, Cuba
- (3) Especialista en Neurocirugía, Clínica La Misericordia Internacional. Barranquilla, Colombia
- (4) Ingeniera nuclear; Msc en Física Médica; Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”, La Habana, Cuba
- (5) Especialista de primer grado en Neurología; Hospital Universitario del Cantón de Vaud, Lausana, Suiza
- (6) Licenciado en Física, Msc en Física Médica; Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”, La Habana, Cuba

Recibido 6/06/17. Aceptado: 14/07/17.

Correspondencia: Roberto León Castellón, robertoleonc82@gmail.com

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

Roberto León Castellón: Autor principal, reclutamiento de pacientes, interpretación de la SPECT Cerebral, escribir el artículo, revisión de la bibliografía.

Nelson Gómez Viera: Reclutamiento de pacientes, interpretación de la SPECT Cerebral, contribuir a escribir el artículo, revisión de la bibliografía.

Silvia Salva Camaño: Reclutamiento de pacientes, interpretación de la SPECT Cerebral, contribuir a escribir el artículo, revisión de la bibliografía.

Adlin López Díaz: Realización e interpretación de la SPECT Cerebral, contribuir a escribir el artículo.

Mayte Castro Jiménez: Reclutamiento de pacientes, interpretación de la SPECT Cerebral, contribuir a escribir el artículo, revisión de la bibliografía.

Juan Miguel Martín Escuela: Realización e interpretación de la SPECT Cerebral, cálculo de las variables medidas con la SPECT.

SUMMARY

Introduction: Gliomas are the most common primary tumors of the Central Nervous System. Single Photon Emission Tomography (SPECT) is a functional imaging technique that allows us to access molecular information and differentiate gliomas from each other and from other entities. It depends on the therapeutic strategy to be used and the prognosis in these patients.

OBJECTIVE: To determine the utility of the clinical characteristics of patients on admission and of the brain SPECT with ^{99m}Tc-MIBI to differentiate the degree of malignancy of brain gliomas.

Patients and methods: An observational, descriptive and prospective study carried out in patients from “Hermanos Ameijeiras” Hospital and “Calixto García” University Hospital during the period May 2012 to February 2015. The sample consisted of 102 patients with confirmed diagnosis of brain glioma and with study of Brain SPECT with ^{99m}Tc-MIBI.

RESULTS: The main symptoms and signs, as well as the Karnofsky index on admission did not show significant differences regarding the degree of malignancy of the brain gliomas studied. Patients with high-grade gliomas were characterized by an elevation of all tumor indices as well as quantification of activity, volumetric concentration of ^{99m}Tc-MIBI for both phases, although more marked for the late phase and retention index. Tumor / contralateral cortex index in late phase showed a sensitivity, specificity, positive and negative predictive value of 98.9%, 94.0%, 63.0%, and 99.0% respectively to differentiate the degree of malignancy of brain gliomas. Late phase / early phase ratio of the tumor / contralateral cortex index showed sensitivity values of 94.1%, specificity of 98.5%, positive predictive value of 98.7%, and negative predictive value of 98.8%. Radiopharmaceutical retention index had a sensitivity of 99%, specificity of 89%, and positive and negative predictive values of 95% and 99% respectively.

CONCLUSION: The combination of: Tumor / contralateral cortex index in late phase, late phase / early phase ratio of the tumor / contralateral cortex index, and radiopharmaceutical retention index are the most useful parameters for predicting the degree of malignancy of brain gliomas using SPECT with ^{99m}Tc-MIBI.

KEY WORDS: Brain Neoplasms, Technetium, Single-Photon Emission-Computed Tomography (MeSH).

INTRODUCCIÓN

Los tumores primarios del sistema nervioso central (SNC) constituyen la segunda causa de muerte por cáncer de la población por debajo de los 35 años de edad. Su prevalencia va en aumento, especialmente en los pacientes de edad avanzada y su incidencia es de 6-8 pacientes por 100,000 habitantes (1).

Los tumores de origen glial (gliomas) son los tumores primarios más frecuentes y constituyen el 34 % de todos los tumores primarios del SNC. Su incidencia anual es de 5,97 por cada 100,000 habitantes (2).

El grado de malignidad depende de las características funcionales como la proliferación celular, la presencia de

mitosis o signos de apoptosis, la presencia de neoproliferación vascular y áreas de necrosis (3).

Los gliomas grado I se consideran de bajo grado de malignidad, al igual que los de grado II, aunque estos últimos, teniendo en cuenta su comportamiento evolutivo hacia tumores agresivos e infiltrantes, se consideran lesiones que requieren tratamiento quirúrgico desde el diagnóstico (3). En Estados Unidos se diagnostican anualmente entre 2000 – 3000 gliomas de bajo grado (4).

Los gliomas grado III son lesiones con evidencia histológica de malignidad y los de grado IV son lesiones malignas, mitóticamente activas; dentro de ellos tenemos al glioblastoma multiforme, glioblastoma de células gigantes y al gliosarcoma (3).

En la actualidad contamos con modalidades de estudios funcionales como la tomografía por emisión de fotón único (SPECT) y la tomografía por emisión de positrones (PET), que contribuyen al estudio molecular y a la diferenciación de los gliomas entre sí y de otras entidades (5,6).

La SPECT cerebral es una técnica que permite obtener imágenes tomográficas de la distribución tridimensional de un radiofármaco (7). El ^{99m}Tc -MIBI se difunde pasivamente a través de la membrana celular y se estima que el 95 % del ^{99m}Tc -MIBI intracelular se localiza en las mitocondrias (8). Su acumulo en el citoplasma celular y en las mitocondrias es el resultado de la difusión pasiva a través de la membrana celular o mitocondrial, lo que es un indicador de viabilidad celular. Permite prever los resultados del tratamiento quimioterápico ya que la activación de la glicoproteína P (marca la resistencia al tratamiento quimioterápico) es responsable del flujo de lavado del radiofármaco en las células que están activadas por el gen de resistencia a multidrogas (MDR). Por ello la captación de ^{99m}Tc -MIBI sólo ocurre en células viables con capacidad para responder al tratamiento quimioterápico (9).

El objeto de este estudio fue determinar la utilidad de las características clínicas de los pacientes al ingreso y de la SPECT cerebral con ^{99m}Tc -MIBI para diferenciar el grado de malignidad de los gliomas cerebrales. También discutiremos las similitudes y diferencias con estudios reportados en la literatura.

Los meningiomas y otros tumores extra-axiales deben evaluarse por separado de los gliomas, ya que pueden presentar una cinética diferente del radiofármaco en relación a los tumores intra-axiales debido a su hemodinámica única que se desarrolla sin una barrera hematoencefálica (10).

MATERIALES Y MÉTODOS

El presente es un estudio observacional, descriptivo y prospectivo que tuvo lugar en el Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras" y en el Hospital Universitario "General Calixto García" en La Habana, Cuba, durante el período mayo 2012 - febrero 2015. La muestra estuvo conformada por 102 pacientes con diagnóstico confirmado de glioma cerebral y con estudio de SPECT cerebral con ^{99m}Tc -MIBI.

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 y de la capacidad funcional del enfermo a través de la escala de calidad de vida para pacientes oncológicos de Karnofsky.

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. Se calculó además el volumen funcional de la lesión tumoral y el índice de retención del radiofármaco.

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

Cuantificación de la actividad absoluta: variable cuantitativa. Es la captación de ^{99m}Tc -MIBI en la lesión tumoral de origen glial y se midió en (MBq y mCi).

Índice tumor/plexos coroides: variable cuantitativa. 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.

Índice tumor/corteza contralateral: variable cuantitativa. 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.

Índice tumor / hipófisis: variable cuantitativa. 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.

Volumen funcional tumoral: variable cuantitativa. Es el volumen correspondiente a la captación tumoral de ^{99m}Tc -MIBI. Se expresó en mm³ y ml.

Concentración volumétrica de la actividad de ^{99m}Tc -MIBI: variable cuantitativa. Es la relación existente entre la captación absoluta de ^{99m}Tc -MIBI y el volumen funcional de la lesión. Se midió en MBq/ml.

Índice de retención del radiofármaco: variable cuantitativa. Es la variación de la captación absoluta tardía y temprana entre el tiempo transcurrido entre la realización de los estudios precoz y tardío.

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, 56,9 % del sexo masculino, con una edad media de 42 ±13 años y predominio del grupo de edad de 50-59 años (44,1 %). Del total de pacientes, el 16,7 % tenía diagnóstico de glioma cerebral de alto grado.

Los principales síntomas y signos al ingreso fueron la cefalea (69,6 %) y las crisis epilépticas (63,7 %), seguido por los trastornos sensitivo motores (32,4 %). El papiledema estuvo presente en el 11,8 %, mientras que los trastornos cognitivos, conductuales y cerebelosos fueron menos frecuentes.

Con respecto a las diferencias por edad según grado de malignidad, si bien los pacientes con grado alto tenían una edad media ligeramente superior con respecto a los pacientes con grado bajo, estas diferencias no fueron significativas. Igualmente, la distribución según el sexo fue bastante similar entre ambos grupos de comparación. Respecto a los síntomas y signos al ingreso, tampoco se encontraron diferencias significativas (tabla 1).

La mayoría de los pacientes tenían una buena calidad de vida según índice de Karnofsky (97,1 %), y sólo un 2,0 % y 0,9 % tenían una escala de 50-70 y 0-40, respectivamente. Este índice mostró un área bajo la curva ROC de 0,444, lo

que demuestra un valor predictivo muy bajo. El valor de corte con mejor relación sensibilidad/especificidad fue 95,0 con una sensibilidad del 52,9 % y especificidad del 40,0 %. Con valor de corte de 75,0 la sensibilidad aumenta al 88,2 % pero la especificidad disminuye al 1,2 % (tabla 2).

La cuantificación de la actividad absoluta de ^{99m}Tc-MIBI tanto en fase temprana como tardía, fue significativamente mayor en los pacientes con grado alto de malignidad, al igual que todos los índices tumorales. El índice tumor/corteza contralateral (T/CL) y la razón T/CL para ambas fases mostraron las mayores diferencias (tabla 3).

El volumen funcional tumoral (VFT) mostró valores significativamente mayores en los pacientes con grado alto de malignidad. La concentración volumétrica de la actividad de MIBI en fase tardía mostró también diferencias significativas, aunque en fase temprana no se encontró un resultado similar (tabla 3).

La cuantificación de la actividad absoluta de MIBI en fase tardía mostró una sensibilidad del 98,9 % y especificidad del 94 % en la diferenciación del grado de malignidad de los gliomas cerebrales, y el valor predictivo negativo (VPN) fue de 99,0. La cuantificación de la actividad en fase temprana también mostró 98,7 % de sensibilidad, aunque con una especificidad y valor predictivo positivo (VPP) menor (76 % y 44,7, respectivamente). El VFT en fase temprana mostró sensibilidad y especificidad aceptables (88,2 % y 80,1 %, respectivamente). El resto de los parámetros analizados en esta tabla mostraron un valor predictivo menor. De manera general, todos estos parámetros se caracterizaron por VPN elevados y VPP más bajos (tabla 4).

Tabla 1. Edad, sexo y clínica al ingreso según grado de malignidad.

Variables	Grado de malignidad		
	Alto n=17	Bajo n=85	p
Edad (años)	54,2 ± 13,7	50,4 ± 9,3	0,280
Sexo			
Masculino	10 (58,8 %)	48 (56,47 %)	
Femenino	7 (41,2 %)	37 (43,53 %)	0,345
Síntomas y signos			
Cefalea	13 (76,4 %)	58 (68,2 %)	
Epilepsia	11 (64,7%)	54 (63,5 %)	
Sensitivo motores	5 (29,4 %)	28 (32,9 %)	
Papiledema	4 (23,5 %)	8 (9,4 %)	0,323
Cognitivos	1 (5,9 %)	3 (3,5 %)	
Conductuales	2 (11,8 %)	6 (7,1 %)	
Cerebelosos	1 (6,7 %)	1 (1,2 %)	

Tabla 2. Sensibilidad y especificidad según diferentes valores de corte del índice de Karnofsky para diferenciar los gliomas de alto y bajo grado de malignidad.

Valor de corte	Sensibilidad	Especificidad
50,00	94,1 %	0,0 %
65,00	88,2 %	0,0 %
75,00	88,2 %	1,2 %
85,00	82,4 %	8,2 %
95,0	52,9 %	40,0 %

Tabla 3. Cuantificación de la actividad absoluta, índices de referencia, volumen funcional tumoral y concentración volumétrica de la actividad de ^{99m}Tc-MIBI según grado de malignidad.

Parámetros	Grado de malignidad		p
	Alto n=17	Bajo n=85	
CtA de MIBI			
Fase temprana (MBq)	49,2 ± 21,3	14,7 ± 21,0	<0,0001*
Fase temprana (mCi)	1,33 ± 0,58	0,40 ± 0,57	<0,0001*
Fase tardía (MBq)	92,8 ± 16,3	28,1 ± 21,8	<0,0001*
Fase tardía (mCi)	2,51 ± 0,80	0,44 ± 0,60	<0,0001*
Índice T/CL			
Fase temprana	4,98 ± 1,98	2,23 ± 1,83	<0,0001*
Fase tardía	11,05 ± 4,92	2,52 ± 2,19	<0,0001*
Índice T/HIP			
Fase temprana	1,98 ± 1,37	0,82 ± 0,76	0,003*
Fase tardía	3,46 ± 2,11	0,81 ± 0,88	<0,0001*
Índice T/PC			
Fase temprana	3,62 ± 3,18	2,04 ± 2,32	0,018*
Fase tardía	4,90 ± 4,09	2,02 ± 2,33	<0,0001*
R T/CL Ta/Te	2,20 ± 0,47	1,16 ± 0,20	<0,0001*
VFT (ml)			
Fase temprana	43,1 ± 29,1	14,7 ± 20,0	<0,001*
Fase tardía	42,8 ± 27,4	15,3 ± 21,9	<0,001*
Cv (MIBI) (MBq/ml)			
Fase temprana	2,07 ± 1,67	1,15 ± 2,01	0,055
Fase tardía	4,03 ± 3,94	1,23 ± 1,70	0,010*

Fuente: datos de imágenes de SPECT cerebral procesadas en el Departamento de Medicina Nuclear del Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras".

CtA: cuantificación de actividad absoluta; 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; VFT: volumen funcional tumoral; CV (MIBI): concentración volumétrica de la actividad; *Asociación significativa en el análisis univariado.

Tabla 4. Cuantificación de la actividad absoluta, índices de referencia, volumen funcional tumoral y concentración volumétrica de la actividad de ⁹⁹mTc-MIBI en la diferenciación de gliomas cerebrales de alto y bajo grado.

Parámetros	Grado de malignidad					
	Valor de corte	Sens (%)	Esp (%)	VPP	VPN	AUC
CtA de MIBI						
Fase temprana (MBq)	(21,1)	98,7	76,0	44,7	99,0	0,894
Fase temprana (mCi)	(0,57)	98,7	76,0	44,7	99,0	0,894
Fase tardía (MBq)	(51,3)	98,9	94,0	63,0	99,0	0,983
Fase tardía (mCi)	(1,39)	98,9	94,0	63,0	99,0	0,983
Índice T/CL						
Fase temprana	1,77	97,5%	72,3%	41,5	99,0	0,873
Fase tardía	2,88	98,1%	77,1%	48,2	99,0	0,951
Índice T/HIP						
Fase temprana	0,88	82,4%	74,7%	42,4	95,6	0,818
Fase tardía	1,22	82,4%	83,1%	50,0	95,8	0,909
Índice T/PC						
Fase temprana	2,52	64,7%	85,1%	45,8	92,5	0,636
Fase tardía	1,77	64,7%	72,3%	30,3	90,0	0,663
R T/CL Ta/Te	1,72	94,1%	98,5%	98,7	98,8	0,980
VFT (ml)						
Fase temprana	8,36	88,2	80,1	36,6	96,8	0,874
Fase tardía	7,54	88,2	77,5	35,7	96,6	0,858
Cv(MIBI) (MBq/ml)						
Fase temprana	0,57	76,5	73,2	16,9	93,2	0,757
Fase tardía	0,88	97,7	69,7	40,5	99,0	0,846

Fuente: datos de imágenes de SPECT cerebral procesadas en el Departamento de Medicina Nuclear del Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”.

Sens: sensibilidad; Esp: especificidad; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; AUC: área bajo la curva; CtA: cuantificación de actividad absoluta; 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; VFT: volumen funcional tumoral; CV (MIBI): concentración volumétrica de la actividad.

De los índices tumorales estudiados, la razón fase tardía/fase temprana del índice tumor/corteza contralateral mostró el mejor valor predictivo de todos los parámetros de este estudio, con un área bajo la curva de 0,980 así como sensibilidad del 94,1 % y especificidad del 98,5 %, mientras que el VPP y VPN fue del 98,7 y 98,8, respectivamente. El índice T/CL en fase tardía mostró también un buen VPN (99), aunque el VPP fue mucho más bajo (48,2), con sensibilidad y especificidad del 98,1 % y 77,1 %, respectivamente. El índice tumor/plexos coroides (T/PC) mostró el menor valor predictivo para ambas fases (tabla 4).

El índice de retención del radiofármaco mostró valores significativamente mayores en los pacientes con gliomas de alto grado respecto a aquellos con bajo grado ($21,8 \pm 1.3$ MBq/h, $p < 0.001$). El mejor valor de corte de este parámetro fue 8,13 MBq/h, con una sensibilidad y especificidad del 99 % y 89 % respectivamente, para un área bajo la curva de 0,989. El VPP y VPN para este valor de corte fue del 95 % y 99 % respectivamente (figura 1).

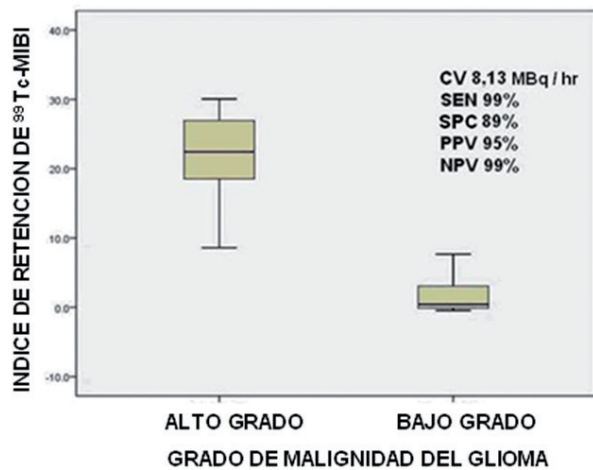


Figura 1. Índice de Retención de 99Tc – MIBI
Fuente: Datos de imágenes de SPECT cerebral procesadas en el Departamento de Medicina Nuclear del Hospital Clínico Quirúrgico “Hermandades Amiejeiras”

CV: valor de corte; **SEN:** sensibilidad; **SPC:** especificidad; **PPV:** valor predictivo positivo; **NPV:** valor predictivo negativo..

DISCUSIÓN

Desde el punto de vista epidemiológico, la incidencia de glioma se incrementa con la edad, sobre todo en el glioblastoma y astrocitoma anaplásico, en los que alcanza un pico a los 75-84 años, mientras que en el oligodendroglioma es más frecuente en el rango de 35-44 años (11). En relación con el sexo, se ha señalado que los gliomas son 40 % más frecuentes en hombres que en mujeres (12).

En un estudio realizado en la región euroasiática (13), que incluyó 393 casos de glioma diagnosticados entre 1993-2012, el 60 % eran hombres, mientras que el grupo de edad predominante fue el de 40-70 años (60 %), con una edad media de 48 años; nuestros resultados coinciden con este estudio. Otro trabajo realizado, encontró también una mayor incidencia de tumores del SNC en hombres respecto a mujeres, con una razón 1,4:1 (14). Igualmente, la razón hombre/mujer para el glioma se ha señalado que es de 1,4 para el astrocitoma y 1,3 para el oligodendroglioma (15). En la India, la tasa estandarizada por edad fue de 3,9 para hombres y de 2,4 para mujeres por cada 100.000 habitantes (16).

En pacientes con gliomatosis cerebral, una forma difusa de infiltración tumoral, se reportó en una investigación que incluyó 54 pacientes atendidos durante el periodo 1991-2008, una edad media de 46 años, muy similar a la que obtuvimos, con un predominio también del sexo masculino (59 %) (17). En relación con el sexo femenino, si bien se ha señalado la menarquía tardía como un factor de riesgo que

predispone a una mayor probabilidad de glioma, y al empleo de hormonas exógenas como un factor que disminuye este riesgo, las evidencias no son concluyentes respecto a otros factores reproductivos relacionados con la mujer (18,19).

En un estudio realizado en Cuba (20), que incluyó 52 pacientes con neoplasias intracraneales, predominaron los pacientes con edad entre 40-59 años (61,5 %), mientras que el sexo masculino fue el más frecuente (59,6 %).

Chen y colaboradores (17), describieron que las formas clínicas de presentación predominantes fueron los trastornos sensitivo-motores (74 %), seguido por las crisis epilépticas (52 %), lo cual difiere de nuestros hallazgos pues en el estudio mencionado la cefalea se presentó en un 39 % menor. El déficit cognitivo estuvo presente en un 21 %, mucho mayor a los resultados que obtuvimos donde este se presenta en un 5,9 % para los altos grados y en un 3,5 % en los bajos grados de malignidad.

Rodríguez y colaboradores (20), encontraron que la cefalea se presentó en un 76,9 % de los casos, seguida de las convulsiones (46,1 %). El cambio en la personalidad se presentó en un 15,2 %; el 23,1 % estuvo representado por otros síntomas y sólo en el 1,9 % de los pacientes no se presentaron síntomas. Nuestros resultados son muy similares a esta distribución.

Al evaluar la posible relación entre las características demográficas y clínicas, no se observó una asociación estadísticamente significativa entre estas y el grado de malignidad del glioma. Al respecto, se ha señalado una relación gradual entre el incremento de la edad y el mayor porcentaje de gliomas de alto grado (21, 22).

Pensamos que los resultados obtenidos en nuestra investigación en relación a los síntomas y signos al ingreso se deben a que estos dependen en gran medida de la topografía del tumor y no del grado de malignidad; aunque esto último sí podría modificar la clínica del enfermo a medida que avanza la enfermedad.

En el presente estudio, los pacientes se caracterizaron por un índice de Karnofsky elevado (97,1 %), el cual mostró un valor predictivo muy bajo respecto al grado de malignidad.

El índice de Karnofsky juega un rol fundamental en la oncología general, no solo relacionado con las decisiones en las modalidades terapéuticas a emplear, sino también como un factor pronóstico bien establecido (23).

Los tumores cerebrales de alto grado de malignidad tienen una captación de 99mTc-MIBI aumentada en comparación con la de los tumores de bajo grado. La captación de 99mTc-MIBI está relacionada con el porcentaje de células en fase S y el nivel de aneuploidía del tumor cerebral (5).

En el estudio realizado por Deltuva y colaboradores (24) se evaluó un índice de intensidad de la captación del ^{99m}Tc-MIBI tomando como comparación el tejido de los plexos coroides, en 32 pacientes con diagnóstico de glioma. En ese estudio, tanto los niveles medios del área total afectada por el glioma, como el índice tumor/plexos coroides, se encontraban significativamente elevados en los pacientes con glioma de alto grado respecto a los de bajo grado. Los resultados de nuestro estudio coinciden con los del mencionado autor.

Kuwako y colaboradores (10) en una investigación efectuada en 24 pacientes con glioma en el que se analizó la precisión diagnóstica con el empleo de talio-201, el índice tumor/corteza contralateral fue también significativamente mayor en los pacientes con gliomas de alto grado. Igualmente, Amin y colaboradores (25) reportaron un valor medio del índice tumor/corteza contralateral proporcional y significativamente mayor al aumento en la severidad del glioma.

Con respecto a los valores predictivos positivo y negativo el VPP es menor que el VPN, con excepción de la razón fase tardía/fase temprana del índice tumor/corteza contralateral y el índice tumor/corteza contralateral en fase tardía, parámetros que mostraron un alto valor predictivo positivo y negativo para identificar el grado de malignidad del glioma. Estos resultados indican que los valores de corte ofrecidos en este estudio para cada uno de estos dos parámetros identifican a casi la totalidad de los pacientes con gliomas de grado alto de malignidad cuando están elevados y lo descartan cuando este valor está disminuido.

Deltuva y colaboradores (24), encontraron que los niveles medios del área total afectada por el glioma y el índice tumor/plexos coroides mostraron una sensibilidad del 83 % y 88 %, respectivamente y especificidad del 88 % para ambos parámetros. Nuestros valores de especificidad son similares a los obtenidos por este autor, aunque con menor sensibilidad. No obstante, como se mencionó anteriormente, en nuestro trabajo se emplearon otros índices con mejor rendimiento diagnóstico.

Amin y colaboradores (25) reportaron recientemente en 24 pacientes con glioma, un área bajo la curva para el índice tumor/corteza contralateral de 0.916, con sensibilidad y especificidad del 88.9 % y 100 %, así como VPP y VPN de 75 % y 100 %, respectivamente. En una serie prospectiva de 210 pacientes tratados por glioma, Le-Jeune y asociados (26) reportaron una sensibilidad del 90 % y especificidad del 91.5 % para el ^{99m}Tc-MIBI en la detección de recurrencias y en la diferenciación de necrosis inducida por radiación, mientras que Palumbo y colaboradores (27) reportaron un VPP del 100 % y VPN del 83 % para similar propósito.

En la investigación de Shibata y colaboradores (28) que incluyó 59 pacientes con glioma, se realizó una comparación entre el talio-201 y ^{99m}Tc-MIBI, sin mostrar diferencias significativas entre las curvas ROC tanto para la fase temprana como tardía, aunque debe señalarse que la mayor fue para el ^{99m}Tc-MIBI en fase tardía (0,93). Sin embargo, en un estudio comparativo realizado por Karunanithi y colaboradores (29) en 30 pacientes con glioma, la sensibilidad, especificidad y precisión diagnóstica del SPECT con ^{99m}Tc-MIBI fue del 86,4 %, 62,5 % y 80 %; en nuestra investigación obtuvimos mayor sensibilidad y especificidad.

Kuwako y colaboradores (10) reportaron un área bajo la curva de 0,911 y sensibilidad y especificidad del 86,7 % y 93,3 %, respectivamente, para el índice tumor/corteza contralateral con talio-201, resultado ligeramente inferior al obtenido en nuestro estudio para similar índice. Con el empleo de otras modalidades como el PET, la FDG presenta una sensibilidad para la detección de tumores de alto grado del 94 % con una especificidad del 77 % en la diferenciación con tumores de bajo grado (valor predictivo positivo del 83 % y negativo de 91 %) (5).

En otro estudio realizado con 2-18F-fluoroethyl)-l-tyrosina y PET (30) se demostró una tasa de captación del radiotrazador significativamente mayor en los tumores de alto grado respecto a los de bajo grado, con una sensibilidad del 80 %, especificidad del 65 % y área bajo la curva de 0,77. Independientemente de estos resultados, la SPECT ofrece otras ventajas con respecto al PET, como el menor costo y la mayor disponibilidad.

En la bibliografía consultada no encontramos referencia a la razón entre los índices tumor/corteza contralateral en fase tardía y temprana, sin embargo encontramos una muy alta sensibilidad (94,1 %) y especificidad (98,5 %) con un VPP (98,7 %) y VPN (98,8 %), lo cual hace de este parámetro uno de los más seguros para establecer la diferencia entre una lesión tumoral de alto grado y una de bajo grado en nuestro estudio.

Según nuestros resultados, los gliomas de alto grado de malignidad tienen una alta tasa de captación del radiofármaco pero una eliminación más tardía del mismo, es por ello que el índice de retención del radiofármaco fue significativamente mayor en pacientes con grado histológico alto, con un alto valor predictivo para identificar el grado de malignidad del glioma.

Kuwako y colaboradores (10) reportaron con talio-201 un índice de retención similar en los pacientes con glioma de alto y bajo grado. Obtuvo un área bajo la curva de 0,681 y la sensibilidad y especificidad del 66,7 % y 62,5 %, muy inferior al que obtuvimos en este estudio.

En 38 pacientes estudiados también con talio-201, Otsuka y colaboradores (31) reportaron un índice de reten-

ción significativamente mayor entre los tumores cerebrales malignos respecto a los benignos ($0,72 \pm 0,18$ versus $0,50 \pm 0,16$), y en los tumores de alto grado respecto a los de bajo grado ($0,80 \pm 0,15$ versus $0,64 \pm 0,19$).

La combinación de técnicas convencionales y avanzadas de resonancia magnética (RM) junto con las modalidades de medicina nuclear jugarán un papel significativo en el diagnóstico de lesiones intracraneales en el futuro. Las imágenes multimodales se han propuesto como una herramienta potente para evaluar las anomalías cerebrales y las estrategias de tratamiento. En esta dirección, un número relativamente limitado de estudios han examinado la contribución de las imágenes multimodales de tumores cerebrales (RM avanzada y SPECT / PET) y el valor diagnóstico del análisis de datos multiparamétricos (32), donde a nuestro juicio los estudios moleculares tipo SPECT / PET juegan un papel determinante.

Es importante señalar que la SPECT cerebral con ^{99m}Tc – MIBI también ha sido evaluada en la diferenciación entre recurrencia de gliomas cerebrales y radionecrosis (33 - 38),

valoración no invasiva del índice de proliferación de gliomas cerebrales y para la detección de la etiología tumoral en hemorragias intraparenquimatosas (37, 39).

CONCLUSIONES

La combinación de: índice tumor corteza contralateral en fase tardía, razón fase tardía/fase temprana del índice tumor/corteza contralateral y el índice de retención del radiofármaco son los parámetros más útiles para predecir el grado de malignidad de los gliomas cerebrales utilizando la SPECT con ^{99m}Tc -MIBI.

Estudios con muestras de mayor tamaño y número de casos de gliomas de alto grado de malignidad son necesarios en relación al tema.

Conflicto de intereses

Los autores manifiestan no tener conflictos de intereses en este estudio.

REFERENCIAS

1. Rigau V, Zouaoui S, Mathieu-Daudé H, Darlix A, Maran A, Trétarre B, et al. French brain tumor database: 5-year histological results on 25 756 cases. *Brain Pathol.* 2011; 21(6):633-44. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1750-3639.2011.00491.x>.
2. 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: LLC2011. Charlottesville, VA, USA; 2007.p. 173.
3. Reyes GA. Gliomas del adulto: acercamiento al diagnóstico y tratamiento. *Acta Neurol Colomb.* 2008;25(1):34-41.
4. 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: LLC2011. Charlottesville, VA, USA; 2007.p. 173.
5. Arbizu J, Domínguez Pd, Diez-Valle R, Vigil C, García-Eulate R, Zubieta JI, et al. Neuroimagen de los tumores cerebrales. *Rev Esp Med Nucl.* 2011;308(1):47-65.
6. Jensen, P, et al. TSPO imaging in glioblastoma multiforme: a direct comparison between ^{123}I -CLINDE SPECT, ^{18}F -FET PET, and gadolinium-enhanced MR imaging. *J Nucl Med.* 2015;56(9):386-90.
7. Juni Je, Waxman Ad, Devous Md, Tikofsky Rs, Ichise M, Van Heertum RI, et al. Procedure guideline for brain perfusion SPECT using ^{99m}Tc radiopharmaceuticals 3.0. *J Nucl Med Technol.*2009;37(3):191-5. <http://dx.doi.org/10.2967/jnmt.109.067850>
8. Alexiou Ga, Xourgia X, Vartholomatos E, Tsiouris S, Kalef-Ezra Ja, Fotopoulos Ad, et al. Comparison of ^{99m}Tc -Tetrofosmin and ^{99m}Tc -Sestamibi uptake in glioma cell lines: the role of P-Glycoprotein expression. *Molecular Imaging.* 2014. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/471032>
9. Mena LM, Martín F, Bravo C, Santos AB, Escabia MV, Jiménez IR. SPECT con ^{99m}Tc -MIBI en el estudio del linfoma cerebral. *Rev Esp Med Nucl.* 2011; 30(6):380 –81. <http://dx.doi.org/10.1016/j.remnu.2011.03.017>
10. Kuwako T, Mizumura S, Murakami R, Yoshida T, Shiima M, Sato T, et al. Voxel-based analysis of ^{201}Tl SPECT for grading and diagnostic accuracy of gliomas: comparison with ROI analysis. *Ann Nucl Med.* 2013;27(6):493-501. <http://dx.doi.org/10.1007/s12149-013-0711-y>
11. Ostromqt, Bauchet L, Davis Fg, Deltour I, Fisher JL, Eastman C, et al. The epidemiology of glioma in adults: a “state of the science” review. *Neuro Oncol.* 2014;16(7):896-913. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nou087>
12. Wen Py, Kesari S. Malignant gliomas in adults. *N Engl J Med.* 2008; 359(5):492-507. <https://doi.org/10.1056/NEJMra0708126>.
13. 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(20):8753-7. <https://doi.org/10.7314/APJCP.2014.15.20.875>
14. Jazayeri SB, Rahimi-Movaghar V, Shokraneh F. Epidemiology of primary CNS tumors in Iran: a systematic review. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2013; 14(16):3979-85.
15. Crocetti E, Trama A, Stiller C. Epidemiology of glial and non-glial brain tumours in Europe. *Eur J Cancer.* 2012;48(0):1532-42. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2011.12.013>

16. Manoharan N, Julka Pk, Rath Gk. Descriptive epidemiology of primary brain and CNS tumors in Delhi, 2003-2007. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2012;13(2):637-40.
17. Chen S, Tanaka S, Giannini C, Morris J, Yan Es, Buckner J, et al. Gliomatosis cerebri: clinical characteristics, management, and outcomes. *J Neurooncol.* 2013;112(2):267-5. <https://doi.org/10.1007/s11060-013-1058-x>
18. Kabat GC, Park Y, Hollenbeck Ar, Schatzkin A, Rohan Te. Reproductive Factors and Exogenous Hormone Use and Risk of Adult Glioma in Women in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Int J Cancer.* 2011;128(4):944-50. <https://doi.org/10.1002/ijc.25413>
19. Zhen-YU Q, Chuan S, Xin Z, Guo-Zhen H, Zhong W. Exogenous and endogenous hormones in relation to glioma in women: A meta-analysis of 11 case-control studies. *PLOS One.* 2013;8(7):e68695. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0068695>
20. Rodríguez MY, Villafuerte D, Conde T, Díaz O, Martínez A, Rivero Cr. Caracterización tomográfica e histológica de los tumores intracraneales. *Medisur: Revista de Ciencias Médicas de Cienfuegos.* 2010;8(2):72. ISSN:1727-897X.
21. Rodríguez R, Lombardo K, Roldán G, Silvera J, Lagomarsino R. Glioblastoma multiforme cerebral hemisférico. Análisis de sobrevida de 65 casos tratados en el Departamento de Oncología del Hospital de Clínicas, desde 1980 a 2000. *Rev Méd Urug.* 2012;28(4):250-261.
22. Bhurgri Y, Bhurgri H, Kayani N, Ahmad R, Usman A, Bhurgri A, et al. Trends and morphology of central nervous system malignancies in Karachi. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2011;12(18):2013-7.
23. Hollen PJ, Gralla RJ, Stewart JA, Chin C, Bizette GA, Leighl NB, et al. A prospective comparison of Karnofsky (KPS) with ECOG performance status in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC): A COMET group study investigating sensitivity and specificity issues important in clinical decision making. *J Clin Oncol.* 2005;23(16 Supl):1834.
24. Deltuva VP, Jurkiene N, Kulakiene I, Bunevicius A, Matukevicius A, Tamasauskas A. Introduction of novel semiquantitative evaluation of ^{99m}Tc-MIBI SPECT before and after treatment of glioma. *Medicina (Kaunas).* 2012; 48(1):15-21.
25. Amin A, Moustafa H, Ahmed E, El-Toukhy M. Glioma residual or recurrence versus radiation necrosis: accuracy of pentavalent technetium-^{99m}-dimercaptosuccinic acid [^{99m}(V) DMSA] brain SPECT compared to proton magnetic resonance spectroscopy (1H-MRS): initial results. *J Neurooncol.* 2012; 106(3):579-87. <https://doi.org/10.1007/s11060-011-0694-2>.
26. Le Jeune FP, Dubois F, Blond S, Steinling M. Sestamibitechnetium-^{99m} brain single-photon emission computed tomography to identify recurrent glioma in adults: 201 studies. *J Neurooncol.* 2006;77(2):177-83.
27. Palumbo B, Lupattelli M, Pelliccioli Gp, Chiarini P, Moschini To, Palumbo I, et al. Association of ^{99m}Tc-MIBI brain SPECT and proton magnetic resonance spectroscopy (1H-MRS) to assess glioma recurrence after radiotherapy. *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 2006;50(1):88-93.
28. Shibata Y, Yamamoto D, Takano S, Katayama W, Takeda T, Matsumura A. Direct comparison of Tl-201 and Tc-99m MIBI Spect of glioma by a receiver operating characteristic analysis. *J Clin Neurosci.* 2009;16(2):264-9.
29. Karunanithi S, Bandopadhyaya Gp, Sharma P, Kumar A, Singla S, Malhotra A, et al. Prospective comparison of (^{99m}Tc)-GHSPECT/CT and (¹⁸F)-FDOPAPET/CT for detection of recurrent glioma: a pilot study. *Clin Nucl Med.* 2014;39(2):e121-8. <https://doi.org/10.1097/RLU.0b013e318279bcd8>
30. Rapp M, Heinzel A, Galldiks N, Stoffels G, Felsberg J, Ewelt C, et al. Diagnostic performance of ¹⁸F-FET PET in newly diagnosed cerebral lesions suggestive of glioma. *J Nucl Med.* 2013;54(2):229-35. <https://doi.org/10.2967/jnumed.112.109603>
31. Otsuka H, Shinbata H, Hieda M, Yamashita K, Kitamura H, Senba T, et al. The retention indices of ²⁰¹Tl-SPECT in brain tumors. *Ann Nucl Med.* 2002; 16(7):455-9.
32. 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.
33. Cheng X, Li Y, Xu Z, Li D, Wang J. A meta- analysis of ^{99m}Tc-MIBI SPECT for detection of recurrent glioma after radiation therapy. *J Clin Neurosci.* 2011; 18:307- 12.
34. Delgado RC, Pérez MJ, Carreras JL. PET y SPECT en el diagnóstico de los gliomas y sus recidivas. En: Reyes Oliveros F, Iema Bouza M. Gliomas del encéfalo. Servicio de Publicaciones e Intercambio Científico Campus Universitario Sur. Universidad de Santiago de Compostela: 2007. P. 245. ISBN: 978-84-9750-813-1.
35. Gao H, Jiang X. Progress on the diagnosis and evaluation of brain tumors. *Cancer Imaging.* 2013;13(4):466-81. <https://doi.org/10.1102/1470-7330.2013.0039>
36. Zhang H, Ma L, Wu C, Xu B. Performance of SPECT in the differential diagnosis of glioma recurrence from radiation necrosis. *J Clin Neurosci.* 2015;22(2): 229-37. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jocn.2014.06.102>
37. León R, López DA, Martín JM, Miranda JI, Fernández L, Salva S. SPECT Cerebral con ⁹⁹Tc- 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. <http://dx.doi.org/10.2013/ahcg.v4i2.132>
38. León CR, Cepero LK, Rodríguez RC, Castro JM, Fernández L, López DA, Martín JM. Spect Cerebral con ⁹⁹Tc- 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.
39. Angileri F, Minutoli F, La Torre D, Baldari S. Hemorrhagic brain neoplasm-^{99m}Tc methoxyisobutyl isonitrile-single photon emission computed tomography. In *methods of cancer diagnosis, therapy, and prognosis.* Springer Netherlands. 2011;203-213.