



Universidad
Católica
de Valencia
San Vicente Mártir

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

PET y RM para la diferenciación de radionecrosis y recurrencia tumoral en metástasis cerebrales tratadas con radioterapia: revisión sistemática y metaanálisis.

Presentado por:

D. David Laguna Macarrilla

Tutor:

Dr. D. Estanislao Arana Fernández de Moya

Servicio de Radiodiagnóstico. Fundación IVO.

Agradecimientos:

A mis padres, Eduardo y Pilar, que gracias a ellos soy quien soy y no podría sentirme más orgulloso de ellos. Hemos pasado años difíciles pero el amor lo supera todo.

A mi hermano Álvaro, que tiene una vitalidad tremenda y se merece todo lo mejor.

A mi abuela Jacinta, que es la alegría de la familia y que a partir de ahora tendrá un médico más que cuide de ella.

A mis amigos, porque han hecho de estos seis años los mejores de mi vida y gracias a ellos siento que Valencia también es mi hogar.

A Cristian y a Ander, porque las infinitas despedidas de Bilbao han acabado valiendo la pena.

Por último, gracias a todos los profesores que han dedicado su tiempo para educarnos y enseñarnos la medicina, y especialmente a Estanis, que me ha exigido lo máximo para cerrar este ciclo como se merece.

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

A:

- ADC: Coeficiente de difusión aparente.
- AUC: Área bajo la curva.

B:

- BHE: Barrera hemato-encefálica.

C:

- CBV: Volumen sanguíneo cerebral.
- CEr: relación de realce de contraste.
- CECC: Carcinoma epidermoide de cabeza y cuello.
- Cho: Colina.
- CR: Colorrectal.
- Cr: Creatinina.
- CRG: Radiocirugía de rayos gamma.

D:

- DCE: *Dynamic contrast enhancing*.
- DSC: *Dynamic susceptibility contrast*.
- DSC-PWI: *Dynamic susceptibility contrast-perfusion weighted image*.
- DS-GPA: de sus siglas en inglés, puntuación para la evaluación pronóstica diagnóstico-específica de las metástasis cerebrales.

E:

- EE. UU: Estados Unidos de América.
- Em: Endometrio.
- ERM: Espectroscopía por resonancia magnética.
- Es: Esófago.
- Ew: Sarcoma de Ewing.

F:

- FDG: Fluorodesoxiglucosa.
- FDG-PET: Tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa.
- FDOPA: 3,4-dihidroxi-6-18F-fluoro-L-fenilalanina.
- FDOPA-PET: Tomografía por emisión de positrones con 3,4-dihidroxi-6-18F-fluoro-L-fenilalanina.
- FET: O-2-18F-fluoroetill-L-tirosina.
- FET-PET: Tomografía por emisión de positrones con O-2-18F-fluoroetill-L-tirosina.
- FLAIR: de sus siglas en inglés, recuperación de inversión con atenuación de líquido.
- FP: Fosa posterior.
- Fr: Frontal.

G:

- GB: Ganglios basales.
- GI: Gastrointestinal.
- GKS: Radiocirugía con *gammaknife*.

H:

- HTIC: Hipertensión intracraneal.
- HP: Histopatología.

I:

- ICD: Intensidad de contraste dinámico.
- IC 95%: Intervalo de confianza al 95%.
- ISRS: De sus siglas en inglés, Sociedad Internacional de Radiocirugía Estereotáctica.
- IVIM: Movimiento incoherente intravoxel.

L:

- Lip: Lípidos.
- LNR: Relación lesión – tejido sano.

M:

- Ma: Mama.
- Me: Mesencéfalo.
- MET: L-metil-11C-metionina.
- MET-PET: Tomografía por emisión de positrones con L-metil-11C-metionina.
- MIX: Histopatología compatible con ambos grupos.
- MM: Melanoma maligno.
- MTV: Volumen metabólico del tumor.

N:

- NAA: N-acetil-aspartato.
- NC: No concluyente.
- ND: No disponible.
- NE: Neuroendocrino.
- Neg: Negativo.

O:

- Occ: Occipital.
- OD: Origen desconocido.
- OR: *Odds ratio* (razón de probabilidades)
- Ov: Ovario.

P:

- Pa: Parietal.
- PET: Tomografía por emisión de positrones.
- PIC: Presión intracraneal.
- PostQx: Postquirúrgico.
- Pu: Pulmón.

Q:

- QUADAS-2: De sus siglas en inglés, evaluación de la calidad de los estudios de precisión diagnóstica.
- Qx: Cirugía.

R:

- RANO: De sus siglas en inglés, evaluación de la respuesta en neurooncología.
- rCBV: Volumen sanguíneo cerebral relativo.
- RCC: Radiocirugía con *cyberknife*.
- RCE: Radiocirugía estereotáctica.
- Re: Renal.
- RECIST: De sus siglas en inglés, criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos.
- REF: Radiocirugía estereotáctica fraccionada.
- RM: Resonancia magnética.
- RMP-SDC: Resonancia magnética de perfusión de tipo susceptibilidad dinámica de contraste.
- RMP-ICD: Resonancia magnética de perfusión de tipo intensidad de contraste dinámico.
- RN: Radionecrosis.
- ROC: Característica operativa del receptor.
- rSUV: valores de captación estándar relativo en PET.
- RT: Radioterapia.
- RT conv: Radioterapia convencional.
- RTC: Relación tumor-parénquima cerebral.
- RTE: Radioterapia estereotáctica.
- RTH: Radioterapia holocraneal.
- RTOG: De sus siglas en inglés, grupo de oncología de radioterapia.

S:

- Sar: Sarcoma.
- SC: Seguimiento clínico.
- SCR: Seguimiento clínico-radiológico
- SDC: Susceptibilidad dinámica de contraste.
- SE: Seno etmoidal.
- SNC: Sistema nervioso central.

- SPECT: De sus siglas en inglés, tomografía computarizada por emisión de fotón único.
- SR: Seguimiento radiológico.
- SUV: valores de captación estándar en PET.
- SUVL: valores de captación estándar de la lesión.

T:

- T1c: secuencia T1 con contraste en RM.
- TD: Tubo digestivo.
- TE: Troncoencéfalo.
- Tm: Temporal.
- TR: Tumor recurrente.
- Tt: Testículo.
- Tto: Tratamiento.

V:

- Va: Vagina.
- Ve: Vejiga.
- VEGF: Factor de crecimiento endotelial vascular.
- Vp: Volumen plasmático.

2:

- ²⁰¹Tl: Talio-201.

ÍNDICE

1. Resumen-Abstract	1
1.1. Resumen.....	1
1.2. Abstract.....	2
2. Introducción	3
2.1. Justificación del estudio	3
2.2. Etiología y epidemiología	4
2.3. Signos y síntomas.....	5
2.4. Diagnóstico	7
2.4.1. RM convencional	7
2.4.2. Técnicas de RM avanzada	9
2.4.2.1. RM de difusión	9
2.4.2.2. RM de perfusión.....	9
2.4.3. Espectroscopía por RM	9
2.4.4. PET.....	10
2.4.5. SPECT.....	10
2.5. Tratamiento	11
2.5.1. Tratamiento radioterápico de las metástasis cerebrales.....	11
2.5.1.1. Radioterapia holocraneal (RTH).....	11
2.5.1.2. Radiocirugía estereotáctica (RCE).....	11
2.5.1.3. Radiocirugía estereotáctica fraccionada (REF).....	12
2.5.2. Tratamiento quirúrgico de las metástasis cerebrales.....	13
2.5.3. Tratamiento de la radionecrosis.....	13
3. Hipótesis.....	15
4. Objetivos.....	15
4.1. Objetivo general	15
4.2. Objetivos específicos	15
5. Materiales y métodos.....	16
5.1. Estrategia de búsqueda	16
5.2. Criterios de selección	17
5.3. Extracción de los datos	17
5.4. Evaluación de la calidad.....	18
5.5. Análisis estadístico.....	18
5.6. Prueba índice	19

5.7. Prueba de referencia.....	20
6. Resultados.....	21
6.1. Búsqueda de la literatura y características de los estudios incluidos	21
6.2. Evaluación de la calidad de los estudios.....	23
6.3. Análisis por subgrupos	24
6.3.1. Subgrupo MET-PET	24
6.3.2. Subgrupo FDG-PET	26
6.3.3. Subgrupo FET-PET	28
6.3.4. Subgrupo FDOPA-PET.....	30
6.3.5. Subgrupo RMP-SDC	32
6.3.6. Subgrupo RMP-ICD.....	34
6.3.7. Subgrupo espectroscopía por RM	36
6.3.8. Subgrupo RM convencional.....	37
6.4. Análisis global de los resultados	40
7. Discusión	42
8. Conclusiones	49
9. Referencias bibliográficas.....	50
10. Anexos	59

1. Resumen-Abstract

1.1. Resumen

Objetivos: Mediante revisión sistemática, estudiar y comparar las diferentes técnicas diagnósticas de PET y RM para diferenciar la radionecrosis de la recurrencia tumoral en pacientes con metástasis cerebrales tratadas con radioterapia.

Materiales y métodos: Se recogieron 36 estudios que estudiaban el PET con aminoácidos y/o con FDG, la RM de perfusión, la espectroscopía por RM y/o la RM convencional. Se anotó la sensibilidad y especificidad de cada estudio y agrupadas para cada prueba diagnóstica, así como el área bajo la curva ROC agrupada y las razones de probabilidad.

Resultados: Del total de pruebas diagnósticas recogidas, el FDG-PET ha demostrado ser la más sensible: 86% (IC95%: 0,80-0,90), y la RM de perfusión de tipo SDC la más específica: 88% (IC95%: 0,84-0,92). La mayor área bajo la curva se ha objetivado tanto en el FDG-PET como en la RMP-SDC, con un AUC de 0,9027 (IC95%: 0,812-0,9937) y 0,9156 (IC95%: 0,8709-0,9603) respectivamente. La prueba diagnóstica con mejor razón de probabilidades es la RMP-SDC (OR=38,91 [IC95%: 22,44-67,47]), y la peor la espectroscopía por RM (OR=2,14 [IC95%: 1,09-4,20]).

Conclusión: Todas las técnicas de imagen estudiadas en este metaanálisis han mostrado gran precisión diagnóstica para diferenciar la recurrencia tumoral de la radionecrosis en pacientes con metástasis cerebrales tratadas con radioterapia. No se han descrito diferencias significativas entre los diferentes trazadores del PET. El FDG-PET y la RMP-SDC han demostrado mejor rendimiento diagnóstico que la espectroscopía por RM y la RM convencional. Estos resultados deben interpretarse acorde a la heterogeneidad de los estudios.

PALABRAS CLAVE: Tomografía de emisión de positrones, espectroscopía de resonancia magnética, imagen por resonancia magnética, traumatismos por radiación, radiocirugía, radioterapia, neoplasias encefálicas, metástasis de la neoplasia.

1.2. Abstract

Objective: The aim of this review is to study and compare the different PET and MR modalities for the differentiation between radionecrosis and tumor recurrence in patients with brain metastases treated with radiotherapy.

Materials and methods: 36 studies that analyzed aminoacid PET, FDG-PET, DSC perfusion weighted image, DCE perfusion MRI, MR spectroscopy and/or conventional MR were assembled. Sensitivity and specificity was noted for each study, and pooled sensitivity and specificity was calculated for each diagnostic test. The AUC and the odds ratio were also calculated in order to compare the tests.

Results: FDG-PET has shown to be the most sensitive test: 86% (IC95%: 0.80-0.90), and the DSC-PWI the most specific one: 88% (IC95%: 0.84-0.92). The highest AUC were noted for FDG-PET and DSC-PWI, with and AUC of 0.9027 (IC95%: 0.812-0.9937) and 0.9156 (IC95%: 0.8709-0.9603) respectively. The test with the best odds ratio was the DSC-PWI, and the worst the MR spectroscopy (OR=2.14 [IC95%: 1.09-4.20]).

Conclusion: All de imaging techniques studied in this meta-analysis have shown great diagnostic performance for distinguishing between radionecrosis and tumor recurrence in patients with brain metastases treated with radiotherapy. There has been no significant differences between the PET tracers. The FDG-PET and the DSC-PWI have shown better diagnostic performance tan MR spectroscopy and conventional MR. These results must be interpreted concerning the heterogeneity between studies.

KEY WORDS: Positron-emission tomography, magnetic resonance spectroscopy, magnetic resonance imaging, radiation injuries, radiosurgery, radiotherapy, brain neoplasms, neoplasm metastasis.

2. Introducción

2.1. Justificación del estudio

Las metástasis cerebrales son los tumores más frecuentes del SNC (1). Alrededor de un 20% de personas con cáncer desarrollarán en algún momento metástasis cerebrales, siendo el origen del tumor primario más frecuentemente el pulmón, la mama, el cáncer colorrectal, el melanoma o el riñón (2).

El tratamiento establecido de las metástasis cerebrales incluye la radiocirugía estereotáctica (RCE), la radiocirugía estereotáctica fraccionada (REF), la radioterapia holocraneal (RTH) y/o la resección quirúrgica (3). La radiocirugía llega a alcanzar una tasa del control de las metástasis del 70%-90% a los 12 meses (1). La RCE es muy eficaz, y representa el tratamiento estándar para las metástasis (1). Normalmente es bien tolerada y su indicación está en constante crecimiento (1). No obstante, la RCE puede provocar diferentes grados de radionecrosis en un 13-14% de los pacientes a los 12 meses y en un 34% de los pacientes a los 24 meses del tratamiento, y puede asociar una significativa morbilidad neurológica, resultando en déficits neurológicos progresivos (1).

El principal diagnóstico diferencial de la radionecrosis es la progresión del propio tumor (1). Ambas patologías se presentan en estudios rutinarios de seguimiento por imagen como nuevas lesiones que realzan contraste en la RM (4). Además, se presentan produciendo una clínica muy similar, haciendo más difícil el diagnóstico (4). Como estas dos patologías tienen tratamientos y pronósticos diferentes, es importante establecer un diagnóstico preciso (1). La histopatología representa el patrón de referencia en el diagnóstico de radionecrosis y su diferenciación de la progresión del tumor, mostrando necrosis con exudado fibrinoso y cambios distróficos en los vasos (1). Sin embargo, en la mayoría de las ocasiones las muestras quirúrgicas no están disponibles en la práctica clínica y solo permiten el diagnóstico definitivo de una minoría de lesiones (1). Además, cualquier intervención quirúrgica puede deteriorar aún más la calidad de vida de un paciente que ya está pasando por un tratamiento muy agresivo para su tumor primario, y por tanto tener un impacto muy negativo en sus vidas (1).

Es por ello que cada vez se ha vuelto más necesario establecer un método no invasivo que permita hacer un diagnóstico lo más cercano posible a la histología (1). Pruebas diagnósticas como el PET con aminoácidos o con fluorodesoxiglucosa (FDG) y diferentes tipos de resonancia magnética se han abierto paso en este campo (5–40).

Esta revisión sistemática y metaanálisis surge con el fin de actualizar la información publicada hasta ahora y aportar un enfoque diferente en este campo, estudiando la precisión de las siguientes pruebas: MET-PET, FDG-PET, FET-PET, FDOPA-PET, RMP-SDC, RMP-ICD, espectroscopía por RM y RM convencional, y comparar los datos entre sí para determinar si alguna prueba puede ser significativamente mejor que el resto para diferenciar la recurrencia tumoral de la radionecrosis y establecer un tratamiento adecuado de estas lesiones.

2.2. Etiología y epidemiología

El número total de metástasis cerebrales varía en función del tipo e histología del tumor primario (41). Estudios previos estimaron que entre un 42-47% de todas las metástasis cerebrales son metástasis únicas (41). Estudios más recientes han descubierto que el 72,2% de los tumores de cualquier histología dan metástasis únicas, y aproximadamente un 37% tienen al menos tres metástasis (42). Las metástasis múltiples se asocian más frecuentemente a melanoma y cáncer de pulmón y se hallan más raramente en cáncer de mama, tumores gastrointestinales o cáncer renal, las cuales se asocian con mayor frecuencia a metástasis cerebral única (43,44).

La incidencia exacta de las metástasis cerebrales es desconocida, pero está en aumento debido al aumento en la supervivencia y en el pronóstico de muchos pacientes con cáncer, el seguimiento radiológico, una población cada vez más añosa, y una mayor conciencia de la enfermedad entre los oncólogos. Los datos de una serie de estudios mostraron que la incidencia de las metástasis cerebrales fue mayor según el origen del tumor primario (45).

Los tumores de pulmón, mama y piel (melanoma) desarrollan con mayor frecuencia metástasis cerebrales y agrupan el 67-80% de los pacientes (41). Según los datos del programa de seguimiento, epidemiología y resultados finales (SEER), los pacientes con cáncer de pulmón tienen una alta probabilidad de metástasis en su evolución tras el diagnóstico, mientras que los pacientes con melanoma maligno tienen mayor riesgo de presentar metástasis al diagnóstico (46).

Por otra parte, el cáncer de próstata, esofágico, de cabeza y cuello y de piel (no melanoma) raramente metastatizan al cerebro (47). A pesar de que las metástasis cerebrales son raras en la edad pediátrica, el neuroblastoma, el sarcoma, el nefroblastoma, el melanoma y el tumor de células germinales han mostrado predisposición a metastatizar en el cerebro en este grupo de pacientes (48).

En cuanto a la radionecrosis, esta aparece con mayor o menor probabilidad dependiendo del volumen y el patrón de fraccionamiento de las dosis de RT, y también de los criterios que se utilicen para su diagnóstico (33,49,50). A pesar de que la radionecrosis pueda ocurrir en cualquier momento durante o tras el tratamiento, ésta parece presentarse más frecuentemente desde meses hasta años después de la exposición a la radiación (51).

2.3. Signos y síntomas

La mayoría de las metástasis cerebrales se diagnostican cuando se vuelven sintomáticas, aunque estudios previos estimaron que un 10% no presentaron síntomas (44). Las metástasis cerebrales se presentan con síntomas localizados en la región afectada del cerebro (41). Además, los síntomas más sutiles pueden pasar desapercibidos hasta que la lesión produzca un efecto compresivo significativo como para provocar síntomas más importantes. Las lesiones que afectan zonas más elocuentes normalmente se notifican cuando las lesiones son más pequeñas y los déficits más evidentes, como debilidad motora o afasias. El cerebelo es una localización común de las metástasis cerebrales, y estos tumores frecuentemente debutan con síntomas relacionados con el efecto compresivo e hidrocefalia como confusión, parálisis de nervios craneales, ataxia y letargia. Los

déficit motores y sensitivos, cefaleas, náuseas o vómitos son algunos de los síntomas más frecuentes (41). Las convulsiones pueden aparecer en un 10-20% de los pacientes con un (41). Un 20% adicional desarrolla convulsiones posteriormente durante el curso clínico de la enfermedad (41). Tanto las metástasis múltiples como las metástasis hemorrágicas también se asocian a un mayor riesgo de desarrollar convulsiones. Las convulsiones son más comunes en las lesiones supratentoriales (41).

La radionecrosis puede ser sintomática en un 2-32% de las ocasiones (52). Los efectos adversos de la radioterapia se clasifican en agudos, subagudos y crónicos (4). Los efectos agudos y subagudos ocurren en los primeros tres meses tras el tratamiento radioterápico y suelen ser la cefalea, náuseas y somnolencia, normalmente derivados del aumento de la PIC. Estos síntomas se producen debido a una disrupción de la BHE, vasodilatación y edema (4). Al contrario que los efectos agudos, que no suelen manifestarse en las imágenes por RM, los efectos subagudos pueden aparecer como lesiones nuevas que realzan contraste muy próximas a la zona irradiada (53). Los efectos agudos y subagudos se resuelven, frecuentemente, de forma espontánea y no requieren tratamiento adicional, pero los síntomas de estos efectos tal vez sí requieran corticoesteroides para aliviar los efectos de la HTIC (4).

Por otra parte, los efectos crónicos aparecen desde los tres meses hasta años después de la exposición a la radioterapia, suelen ser progresivos, y requieren mayor intervención para mitigar los efectos (54). La radionecrosis es justamente un efecto crónico, debido a una reacción severa del parénquima cerebral a la radioterapia produciendo apoptosis y neuroinflamación (4). Los síntomas varían desde casi asintomático hasta déficit neurológicos severos, incluyendo trastornos del lenguaje, ataxia, déficits sensitivo-motores o convulsiones, generando un impacto negativo en la calidad de vida del paciente (1).

2.4. Diagnóstico

Actualmente, no hay criterios radiológicos patognomónicos que permitan confirmar el diagnóstico de radionecrosis o de la recurrencia tumoral (55). Por lo tanto, diferenciar una patología de la otra puede ser una tarea complicada pese a que disponemos de técnicas de imagen de última generación (56).

2.4.1. RM convencional

La RM es la técnica de imagen estructural más extendida para el diagnóstico inicial y el seguimiento de los tumores cerebrales debido a su alta sensibilidad y su capacidad de proveer de información detallada de las estructuras cerebrales (4). Como hemos comentado, la radionecrosis aparece típicamente en la RM como lesiones con necrosis central que realzan el contraste, generalmente rodeadas de edema, habitualmente produciendo un efecto compresivo, y apareciendo al menos tres meses tras la RCE en las zonas irradiadas (1). Estos hallazgos en la RM se describen habitualmente como lesiones en “queso suizo” o en “pompas de jabón” (figura 1) (50,57). Además, un incremento en el volumen del tumor seguido de un decrecimiento sin un tratamiento antineoplásico sugiere radionecrosis (58,59). La ausencia de nuevas lesiones cerebrales o extracraneales también es sugerente de radionecrosis (60).

Los tumores se caracterizan típicamente por un realce de contraste intravenoso, efecto compresivo y edema vasogénico (4). Sin embargo, no son signos específicos de esta patología y su diferenciación de la radionecrosis resulta realmente complicada (figura 2) (4). Es por ello que los casos controvertidos deberían debatirse en conferencias multidisciplinarias (1). Además, se recomienda el seguimiento mediante imágenes seriadas siempre que sea factible (1).

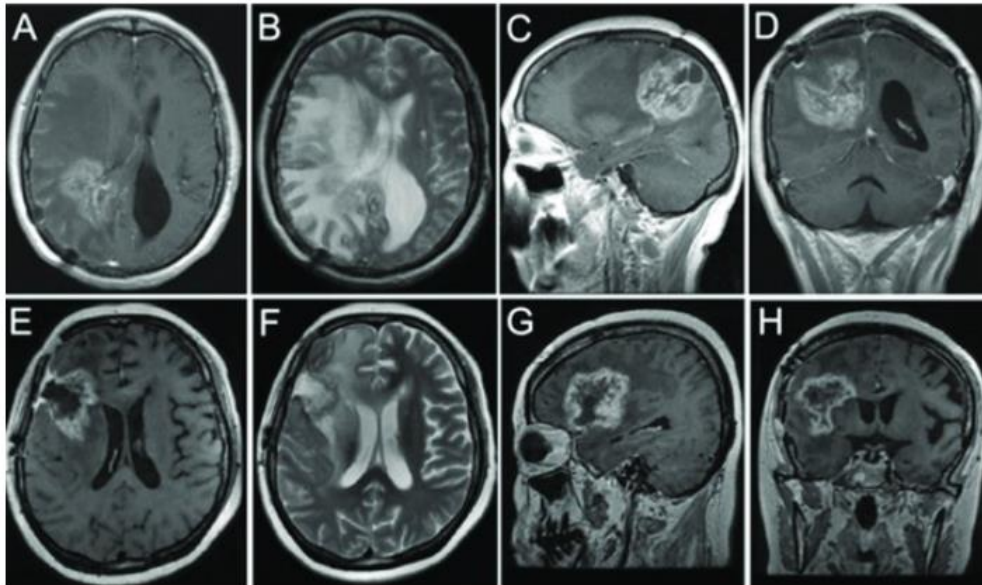


Fig. 1: RM de radionecrosis confirmadas histopatológicamente. Las imágenes muestran el característico patrón “en queso suizo”, con realce de contraste en la zona irradiada y asociada a edema perifocal, sugiriendo radionecrosis del parénquima cerebral. Imágenes A-D: Lesión nº 1; Imágenes E-H: Lesión nº 2. (57).

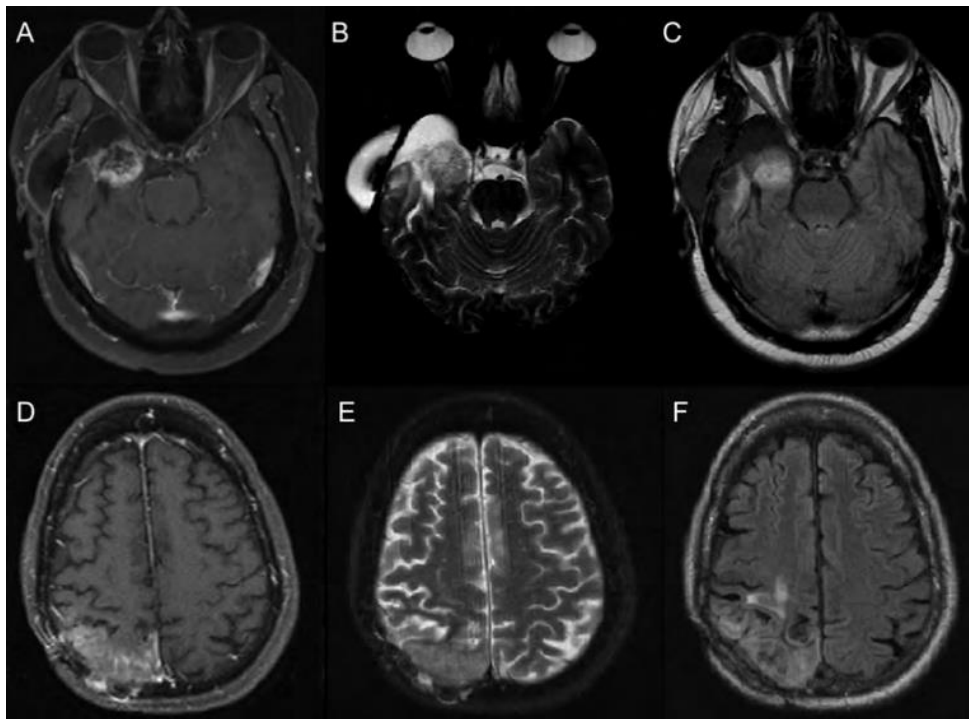


Fig. 2: Secuencias de T1 con gadolinio (A, D), T2 (B, E) y FLAIR (C, F) de un caso de tumor cerebral en las secuencias superiores (A-C), y otro de radionecrosis en las secuencias inferiores (D-F) (4).

2.4.2. Técnicas de RM avanzada

2.4.2.1. RM de difusión

Las imágenes de difusión captan el movimiento browniano de las moléculas de agua dentro de los volúmenes cerebrales, lo que permite describir la estructura del tejido a nivel celular. La imagen ponderada por difusión, además, permite calcular el ADC (coeficiente de difusión aparente), que representa la magnitud del agua dentro de cada voxel (4). Éste es el parámetro más frecuentemente utilizado para diferenciar las dos patologías, resultando en valores muy elevados del ADC en la radionecrosis, y valores levemente reducidos en la recurrencia tumoral (61). No obstante, esto no siempre es así y hay estudios que tienen resultados contrarios (62).

2.4.2.2. RM de perfusión

La recurrencia tumoral está asociada a formación de neovasos que aumentan la permeabilidad del tejido anexo al tumor (4). La necrosis inducida por radioterapia, por otra parte, se asocia a una reducción en la perfusión debido al daño endotelial y la necrosis coagulativa (4). Hay dos modalidades de RM de perfusión principales: la susceptibilidad dinámica de contraste (SDC) y la intensidad de contraste dinámico (ICD). La RM de perfusión de tipo SDC evalúa más frecuentemente el volumen sanguíneo cerebral relativo (rCBV), y la RMP-ICD evalúa en la mayoría de ocasiones la K_{trans} , definida como la transferencia de volumen de contraste entre el plasma sanguíneo y el espacio extracelular (7,29).

2.4.3. Espectroscopía por RM

La espectroscopía por RM (ERM) mide las composiciones relativas de varios metabolitos, siendo los más frecuentes el N-acetil-aspartato (NAA), la colina (Cho), la creatinina (Cr), los lípidos y el lactato. La recurrencia tumoral está asociada a niveles de colina y lactato más elevados y a composición lipídica diferente comparada con el parénquima cerebral sano. La ERM que se realizaba

anteriormente tenía poca resolución y carecía de capacidad para clasificar correctamente la radionecrosis de la recurrencia tumoral (63). Sin embargo, los avances en la ERM multivoxel parecen diferenciar con mayor precisión una patología de la otra (64).

2.4.4. PET

El PET proporciona imágenes en tres dimensiones de la actividad metabólica de una región basada en la captación de un trazador por el tejido de esa región. La fluorodesoxiglucosa (FDG) es un análogo de la glucosa que ha mostrado capacidad de distinguir radionecrosis de recurrencia tumoral con diferentes sensibilidades y especificidades (16,18). Por otra parte, también se ha visto que en la progresión tumoral aumenta el transporte de aminoácidos, y por tanto, de análogos de aminoácidos como la 3,4-dihidroxi-6-18F-fluoro-L-fenilalanina (^{18}F -FDOPA), la O-2-18F-fluoroetil-L-tirosina (^{18}F -FET), o la L-metil-11C-metionina (^{11}C -MET), que han sido estudiados como potenciales trazadores y que analizaremos también en este estudio (11,20,28).

2.4.5. SPECT

La SPECT es similar a la gammagrafía, pero proporciona información tridimensional adicional sobre un órgano mediante la obtención de imágenes desde múltiples ángulos con el uso de rayos gamma (4). Se han empleado diversos radiotrazadores para valorar lesiones cerebrales, entre ellos el Talio-201 (^{201}Tl) o el 99mTc-sestamibi (4). El ^{201}Tl se ha visto que no se incorpora al tejido cerebral sano, y por tanto se ha descrito como un buen diferenciador de radionecrosis y recurrencia tumoral (65). Sin embargo, hay cierta variabilidad en la potencia de esta técnica (66). Además, la SPECT con Talio-201 tiene poca resolución espacial y requiere dosis de radiación más grandes.

2.5. Tratamiento

2.5.1. Tratamiento radioterápico de las metástasis cerebrales

2.5.1.1. Radioterapia holocraneal (RTH)

La RTH es un tipo de radioterapia que irradia todo el cerebro, incluyendo leptomeninges, y continúa siendo un importante tratamiento debido a la sencillez de la técnica y la capacidad de tratar tanto lesiones locales como lesiones intracraneales más distantes (55).

La RTH se considera normalmente para pacientes en los que la cirugía o la RCE está contraindicada, aquellos con afectación leptomeníngea, metástasis múltiples, una puntuación baja del RTOG DS-GPA o contraindicaciones médicas (55,67). Sin embargo, el papel de la RTH puede ser ambigua comparada con los cuidados paliativos, dadas las pobres expectativas de supervivencia en los pacientes con estas características (55). Adicionalmente, como las indicaciones de la RCE están en constante aumento, la RTH se les aplica a aquellos pacientes no elegibles para recibir RCE y, por consiguiente, con peor pronóstico (55). Este tratamiento puede no tener claros beneficios en pacientes con una esperanza de vida menos de cuatro meses, aunque aquellos con unas expectativas de supervivencia razonables y con buen estado funcional no deberían ser excluidos de recibir RTH (68).

Los potenciales beneficios de la RTH deben ser balanceados con el potencial riesgo de toxicidad. Los efectos secundarios agudos de la RTH son el eritema, alopecia, fatiga, otitis serosa, disgeusia y disosmia (69). Los efectos adversos de aparición tardía incluyen la pérdida de memoria, confusión y leucoencefalopatía (55).

2.5.1.2. Radiocirugía estereotáctica (RCE)

La RT holocraneal (RTH) fue la terapia más extendida durante muchas décadas para el tratamiento de los pacientes con metástasis cerebrales. Sin embargo, esta tendencia ha sido rápidamente sustituida en la última década por los déficits cognitivos que asociaba la RTH en comparación con la RCE, que se demostró ser más segura y efectiva (70–72). Es por ello que se ha convertido en la prueba de

referencia para el tratamiento de los pacientes que tengan un buen estado funcional y de una a cuatro metástasis cerebrales diagnosticadas nuevas (55). La RCE está recomendada por la Sociedad Americana de Radiología Oncológica (ASTRO) (73) y por las guías de la Sociedad Internacional de Radiocirugía Estereotáctica (ISRS) (74) debido a que no comprometen los resultados de la supervivencia de los pacientes y no produce una toxicidad significativa en el SNC de los pacientes, tal y cómo sí lo hacía la RTH.

Al contrario que la cirugía, que es invasiva y requiere hospitalización, la RCE es un procedimiento ambulatorio que generalmente se tolera muy bien (55).

La radiocirugía estereotáctica se puede realizar mediante rayos gamma (CRG), que típicamente se proporciona en una sola fracción y se ha demostrado segura y eficaz para tratar las metástasis <3 cm de diámetro (73). No obstante, también existe un nuevo concepto de radiocirugía estereotáctica con *cyberknife* (RCC), que también es segura y se indica para metástasis más grandes (>3 cm), y se da típicamente en dosis fraccionadas (75).

2.5.1.3. Radiocirugía estereotáctica fraccionada (REF)

Las metástasis >2 cm de diámetro ocasionalmente no pueden ser controladas mediante fracción única de RCE (76). Por lo tanto, se ha estado investigando la utilidad de la radiocirugía fraccionada (2-5 fracciones) para mejorar el grado de control local, reducir potencialmente el riesgo de complicaciones y ofrecer una alternativa a la cirugía (77). La radiocirugía multifraccionada (58) mejora el nivel de control local, con unos niveles de toxicidad aceptables comparados con fracción única. En general, la RCE fraccionada puede ser considerada para pacientes con metástasis cerebrales grandes (>2 cm de diámetro), para aquellas lesiones recurrentes tras RCE inicial, aquellas cavidades postoperatorias y aquellas metástasis localizadas muy próximas a estructuras sensibles (55).

2.5.2. Tratamiento quirúrgico de las metástasis cerebrales

La cirugía es una opción importante para las metástasis cerebrales, puesto que pueden proveer de un inmediato y efectivo alivio de los síntomas provocados por el efecto compresivo y que son refractarios al tratamiento con corticoesteroides. También permiten la exéresis de tumores de gran tamaño que requieren descompresión, y ayudan a confirmar o establecer el diagnóstico, sobre todo para aquellos pacientes sin historia oncológica. La cirugía mejora la supervivencia de los pacientes con metástasis única, buen estado funcional y un número limitado de metástasis extracraneales (78). Además, en determinados pacientes la exéresis de metástasis múltiples puede resultar beneficioso (55).

Para aquellos con metástasis cerebrales recurrentes también se puede considerar la cirugía (79). Cuando está indicada la cirugía, se prefiere la resección total a la resección subtotal, siempre y cuando la cirugía completa no resulte en déficit neurológico más acusado o permanente, aunque esta recomendación únicamente se sustenta en un nivel de evidencia III (80).

Aunque el tratamiento quirúrgico es una opción importante y, siempre hay que considerarlo para tratar las metástasis, este trabajo se centra en el efecto que producen las anteriores modalidades de tratamiento radioterápico en el parénquima cerebral, así como las posibles recurrencias del tumor previamente irradiado.

2.5.3. Tratamiento de la radionecrosis

La cirugía permite el diagnóstico histológico y puede jugar un papel muy importante diferenciando radionecrosis de progresión tumoral (1). Además, la cirugía, como hemos comentado anteriormente, puede provocar un alivio de los síntomas provocados por el efecto compresivo, reducir la dosis de corticoesteroides y, por lo tanto, ser un buen tratamiento de la radionecrosis en algunos casos (81).

Actualmente se recomiendan los corticoesteroides como tratamiento estándar en la práctica clínica (1). No obstante, se ha documentado que éstos se asocian a muchos efectos adversos incluyendo un aumento en el riesgo de diabetes, trastornos del estado de ánimo (trastornos cognitivos, hipomanía, depresión),

miopatía proximal inducida por esteroides, complicaciones musculoesqueléticas (osteoporosis), digestivas, complicaciones cutáneas, alteraciones oftalmológicas, inmunosupresión y riesgo de enfermedad tromboembólica venosa (1). El uso de corticoesteroides, especialmente a dosis altas, debe ser limitado para reducir el efecto de estos en la calidad de vida de los pacientes (1). En presencia de radionecrosis sintomática, la corticodependencia puede observarse en un 10-50% de los casos, por lo que se precisan alternativas terapéuticas (1).

Se han propuesto regímenes antiagregantes y anticoagulantes, focalizándose en los cambios vasculares subyacentes a la radionecrosis (1). Se han investigado también la vitamina E, la pentoxifilina, la ticlopidina y la aspirina. Sin embargo, su eficacia resulta mínima (1). Hasta la fecha, no hay estudios prospectivos que hayan demostrado su beneficio clínico o radiológico. La anticoagulación con Warfarina y heparinas han demostrado escaso beneficio en un grupo de pacientes no respondedores a corticoesteroides (1).

El tratamiento con oxígeno hiperbárico es una opción terapéutica generalmente reservada para casos refractarios o progresivos. No obstante, debido al coste y a la pobre evidencia científica, el uso de estos tratamientos no está justificado actualmente (82). El efecto de la terapia con láser térmico intersticial ha sido documentado en un caso (83).

El bevacizumab, un anticuerpo anti VEGF ha sido propuesto como alternativa terapéutica de la radionecrosis (84). La eficacia de este fármaco se ha observado en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo, en metástasis cerebrales de tumores de cabeza y cuello con radionecrosis confirmada histológicamente (85). La tolerancia del bevacizumab en diferentes cohortes fue generalmente favorable, siempre que no hubiera sangrado intratumoral. En otras cohortes se reportaron complicaciones tromboembólicas incluyendo trombosis del seno venoso sagital, trombosis venosa profunda y embolismos pulmonares en seis de once pacientes (85,86). Otros efectos adversos bien conocidos del bevacizumab fueron documentados, incluyendo isquemia arterial (86–88).

En definitiva, el tratamiento de primera línea de la radionecrosis sigue siendo los corticoesteroides en dosis limitadas por un tiempo limitado (1). El bevacizumab ha

demostrado resultados esperanzadores, pero los estudios prospectivos no confirman la indicación en el tratamiento de la radionecrosis (1). Por el momento, se utiliza en pacientes con radionecrosis severa sintomática para la cual los esteroides no son suficientes o producen demasiados efectos secundarios (1).

Tal y como se ha descrito en esta introducción, el tumor y la lesión inducida por la radiación tienen tratamientos y pronósticos muy diferentes a pesar de que las imágenes y la clínica puede resultar indistinguibles, por lo que es primordial hacer un correcto diagnóstico de la lesión. Es por ello que se realiza esta revisión sistemática y metaanálisis, con la intención de estudiar y comparar las diferentes técnicas de RM y de PET con trazadores para objetivar cuál puede ser más preciso para nuestro fin.

3. Hipótesis

El PET con aminoácidos, el PET con FDG y con aminoácidos, la RM de perfusión, la espectroscopía por RM y la RM convencional son útiles para la diferenciación entre la radionecrosis y la recurrencia tumoral en metástasis cerebrales tratadas con radioterapia. Además, alguna de las anteriores es significativamente más precisa que las demás y por ende se recomienda su utilización.

4. Objetivos

4.1. Objetivo general

- Estudiar las diferentes técnicas diagnósticas de PET y RM para diferenciar la radionecrosis de la recurrencia tumoral en metástasis cerebrales tratadas con radioterapia.

4.2. Objetivos específicos

- Comparar las áreas bajo la curva ROC y las razones de probabilidad de cada prueba y evaluar si existen diferencias significativas entre las mismas.

- Establecer al menos una prueba diagnóstica que nos permita diferenciar la radionecrosis de la recurrencia tumoral en metástasis irradiadas que capten contraste en las RM de seguimiento.

5. Materiales y métodos

5.1. Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda en las siguientes bases de datos: Scopus, Web of Science, Cochrane library, Pubmed/Medline, SciELO, CinHAL y Google académico desde 2005 hasta enero de 2021.

Se emplearon los siguientes términos de búsqueda: "FDG-PET" OR "11 C-MET" OR "F-FET" OR "FET PET" OR "F FDOPA" OR "PET" OR "MR perfusion" OR "MR spectroscopy" OR "perfusion MR" OR "perfusion MR imaging" OR "perfusion MRI" OR "perfusion weighted magnetic resonance" OR "perfusion weighted magnetic resonance imaging" OR "perfusion weighted MR" OR "perfusion weighted MRI" OR "MR imaging" OR "magnetic resonance spectroscopy" OR "NMR spectroscopy" OR "NMR perfusion" OR "magnetic resonance perfusion" AND "recurrent brain metastasis" OR "recurrent brain metastases" OR "brain metastasis recurrence" OR "brain metastases recurrence" OR "brain metastasis progression" OR "brain metastases progression" OR "cerebral metastasis" OR "cerebral metastases" OR "brain metastasis" OR "brain metastases" OR "brain tumor progression" OR "brain tumor recurrence" OR "recurrent brain tumor" AND "radionecrosis" OR "radiation injury" OR "radiation necrosis" OR "after radiotherapy" OR "stereotactic radiosurgery" OR "gammaknife".

Además, se realizó en un segundo tiempo una búsqueda entre la bibliografía y las citas de los estudios que fueron incluidos en la revisión.

5.2. Criterios de selección

Se implementaron en esta revisión los estudios que cumplieren los siguientes criterios de inclusión: investigaciones empíricas, investigaciones que estudien tumores cerebrales metastásicos, o investigaciones que estudien tumores cerebrales primarios y metastásicos, pero que en los resultados se reflejen los mismos claramente diferenciados según el tipo tumoral, estudios publicados a partir de 2005, estudios que empleen las siguientes técnicas de imagen: MET-PET, FET-PET, FDOPA-PET, FDG-PET, RM perfusión, espectroscopía por RM, RM convencional y/o parámetros computarizados de las anteriores, e investigaciones que estudien tumores tratados con radioquimioterapia, radioterapia y/o radiocirugía en sus diferentes modalidades: RTH, CRG, RCE, REF...

Se excluyeron los estudios que compartían los siguientes criterios: estudios realizados en seres vivos no humanos, estudios que se centrasen en tumores cerebrales primarios únicamente, o estudios que examinen tanto tumores cerebrales primarios como metastásicos, pero en los resultados no estén claramente diferenciados unos de los otros, estudios publicados en congresos, y casos individuales, revisiones sistemáticas y metaanálisis.

5.3. Extracción de los datos

Se extrajeron los siguientes datos de cada uno de los estudios incluidos: primer autor, año de publicación, país, número de pacientes, rango y media de edad, relación de sexo (H:M), número de lesiones, localización de las lesiones, origen del tumor primario, prueba índice, valores de corte, prueba de referencia para cada una de las lesiones, así como los criterios de diferenciación entre recurrencia tumoral y radionecrosis, diseño del estudio, tipo de radioterapia empleada y diagnóstico definitivo. También se calculó el número de verdaderos positivos, falsos negativos, falsos positivos, y verdaderos negativos. Si un estudio utilizaba varios parámetros para analizar los resultados, se ha analizado el parámetro que compartía con el mayor número de estudios dentro del mismo subgrupo. Si ningún estudio compartía los mismos parámetros de valoración de los resultados, se ha tenido en cuenta el

que mejores resultados obtuviese. No se han recogido datos de dos o más pruebas diagnósticas combinadas entre sí.

5.4. Evaluación de la calidad

La calidad de los estudios incluidos ha sido evaluada mediante la herramienta QUADAS-2 (*Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies*) (89). Esta herramienta consta de siete dominios (cuatro para evaluar los sesgos y tres para evaluar la aplicabilidad) que evalúan las condiciones de la selección de pacientes, la prueba índice, la prueba de referencia y cómo se han llevado los tiempos y se ha dirigido cada estudio. Es muy sencilla de utilizar, puesto que mediante una serie de preguntas orientadoras te ofrece la capacidad de determinar si existe una probabilidad alta, baja o incierta de sesgo o preocupación sobre la aplicabilidad de cada uno de los ítems que evalúa.

De esta forma, se obtiene un análisis tanto específico de cada estudio como global del conjunto que permiten sacar conclusiones en base a los mismos.

La evaluación de la calidad de los estudios ha sido realizada por un único revisor.

5.5. Análisis estadístico

A raíz de las verdaderos positivos, falsos negativos, falsos positivos y verdaderos negativos se calculó la sensibilidad y especificidad de cada estudio con sus correspondientes intervalos de confianza. Posteriormente se calculó para cada subgrupo de pruebas diagnósticas la sensibilidad y la especificidad agrupadas. Todos estos datos se representaron gráficamente mediante los diagramas de bosque o *forest plots*. Además, se calcularon las curvas ROC (característica operativa del receptor) así como las áreas bajo la curva de cada uno de los estudios por separado y las áreas bajo la curva resumen de cada una de las pruebas diagnósticas con sus correspondientes intervalos de confianza al 95% con el fin de comparar dichas pruebas entre sí.

La heterogeneidad entre estudios de cada subgrupo se evaluó mediante el estadístico I^2 en los diagramas de bosque (90). De esta manera se pudo saber si los resultados podrían deberse a la heterogeneidad entre los estudios o si realmente las pruebas diagnósticas tenían o no capacidad para diferenciar entre recurrencia tumoral y radionecrosis. La heterogeneidad se determinó como baja (25%), moderada (50%) o alta (75%) siguiendo los criterios descritos en Higgins et al (90).

También se calcularon las *Odds Ratio* diagnósticas de cada prueba con sus correspondientes IC 95% para objetivar la precisión diagnóstica de los mismos y las diferencias entre ellos.

Para los análisis estadísticos se utilizaron dos programas gratuitos: MetaDisc (versión 1.4) (91) y Revman (versión 5.4) (92).

5.6. Prueba índice

Se evaluaron distintos tipos de PET con diferentes biomarcadores: tres derivados de aminoácidos (metionina, tirosina y fenilalanina) y un derivado de la glucosa (fluorodesoxiglucosa), así como cuatro tipos de resonancia magnética: dos de perfusión (tipo SDC y tipo ICD), espectroscopía por RM y un cuarto subgrupo que abarca las variantes de RM convencional (FLAIR, T1c, T2...).

Para hacer un análisis homogéneo de los resultados de los estudios que evaluaban el PET con metionina, se tuvo en cuenta las sensibilidades y especificidades obtenidas analizando la relación entre la lesión-tejido normal (LNR) del trazador. La precisión del FDG-PET se evaluó comparando los resultados obtenidos midiendo la captación del marcador en la zona lesional con la zona fisiopatológicamente normal. En los estudios que analizaban el FET-PET se compararon las sensibilidades y especificidades obtenidas con los diferentes valores de corte de las RTC (relación tumor-parénquima cerebral) máximas y medias. Finalmente, en los estudios que evalúan el PET con FDOPA se anotaron las rSUV (valores de captación estándar relativos en PET) para hallar las similitudes o diferencias.

Por su parte, en la RM de tipo SDC se analizaron muchos parámetros, pero el denominador común en todos los estudios fue la rCBV (volumen sanguíneo cerebral relativo). En la RM de tipo ICD se analizó en la mayoría de los estudios el K_{trans} , que es un coeficiente de transferencia entre el plasma sanguíneo y el tumor (indicador de la integridad de la barrera sanguínea-cerebral). También se evaluaron en una ocasión unos parámetros computarizados para medir los resultados.

En la espectroscopía por RM cada estudio analizó un cociente de metabolismo del tejido (Cho/NAA, Cho/Cr, Cho/nCho, NAA/Cho, Lip/Cho), y los estudios que analizan en la RM convencional evalúan en algunas ocasiones el cociente T1/T2, definido como la relación entre el área de sección transversal máxima de un nódulo definido en las imágenes en T2 y la correspondiente en las imágenes en T1, y en otras ocasiones evalúan parámetros computarizados con diferentes sistemas informáticos.

5.7. Prueba de referencia

En cuanto a la prueba de referencia, el patrón oro es la histopatología, mediante resección completa, parcial o sección de una muestra para estudio microscópico. Sin embargo, esta es una prueba muy invasiva y por tanto en muchas ocasiones se registra un seguimiento clínico y/o radiológico que nos determinará a posteriori si la lesión corresponde a radionecrosis o a un tumor recurrente.

No obstante, la histopatología pese a ser la prueba de referencia más fiable, no tiene unos criterios definidos para diferenciar una de otra. Por ejemplo, un estudio (40) determina que para considerarse recurrencia tumoral en la muestra de la lesión tiene que haber >80% de tumor, y para radionecrosis >80% de necrosis. En cambio, otros estudios como Barajas et al (29) definen el tumor recurrente como >1% de tumor viable en la muestra.

Otros estudios utilizan como prueba de referencia el seguimiento puramente radiológico, llevado a cabo con sucesivas RM cada cierto tiempo. Por ejemplo, un estudio (25) define como tumor recurrente aquel que decrece en el tiempo en

respuesta a tratamiento suplementario contra el tumor, y radionecrosis como la estabilidad de la lesión en RM consecutivas durante al menos seis meses.

Lo más habitual entre los estudios incluidos es tener un informe histopatológico de algunas lesiones y hacer un seguimiento clínico-radiológico del resto. En estos casos, adicionalmente al seguimiento por RM anteriormente comentado, también se tenía un registro de la sintomatología neurológica y el estado general. Según la evolución de estos pacientes, se hacía una valoración global y se determinaba si la lesión correspondía a un tumor remanente o si había necrosis. La prueba de referencia de cada estudio viene desglosada en la tabla 3 suplementaria.

Se han publicado diversas guías (93–95) para ayudar a determinar el diagnóstico definitivo de cada lesión. No obstante, no hay una regla universal que ayude a este propósito, por lo que este aspecto otorga cierta heterogeneidad a los estudios.

6. Resultados

6.1. Búsqueda de la literatura y características de los estudios incluidos

Se identificaron un total de 931 artículos mediante búsqueda en bases de datos (Scopus, Web of Science, Cochrane Library y Pubmed). De estos, se excluyeron 199 por duplicaciones. De los 732 estudios restantes se eliminaron 594 tras leer título y/o resumen siguiendo los criterios de inclusión. Después de leer detenidamente los 130 artículos seleccionados, se excluyeron 104 por las siguientes razones: criterios de exclusión (n=30), revisiones (n=12), tumores primarios (n=16), artículos duplicados (n=12), datos insuficientes (n=28) e informe de un caso (n=6). Posteriormente se añadieron 10 artículos que cumplían los criterios de inclusión y que se hallaron buscando entre las citaciones de los artículos ya encontrados y en sus referencias. Finalmente, 36 estudios se incluyeron en el análisis cualitativo y cuantitativo (Fig. 3).

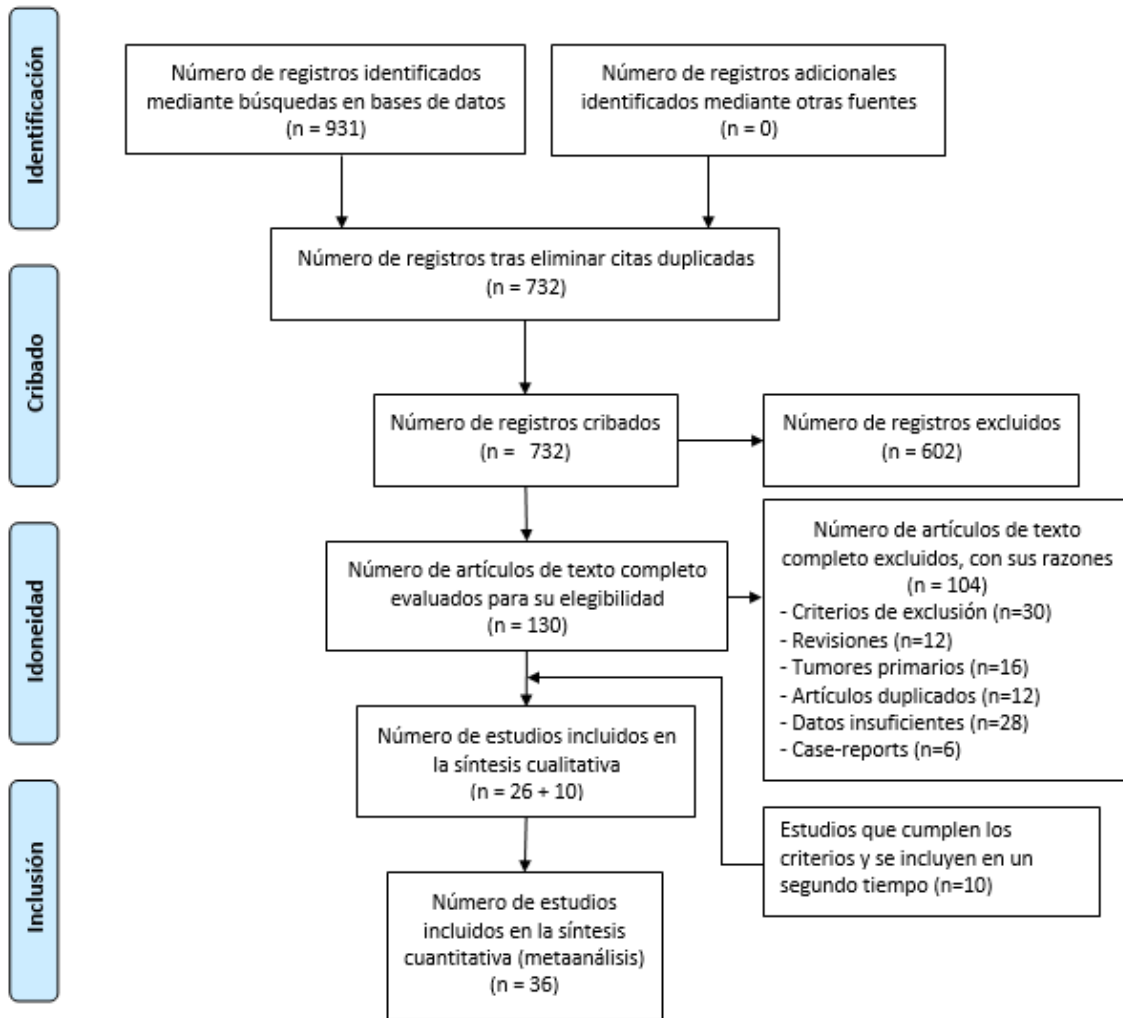


Fig. 3: Diagrama de flujo.

Los 36 estudios (5–40) recogen los datos de un total de 1668 pacientes con un total de 1966 metástasis cerebrales. Siete estudios (5,12,16,20,21,26,37) son prospectivos, tres estudios (6,23,38) no especifican el diseño, y los 26 restantes son retrospectivos. El rango de edad abarca desde los 8 a los 87 años. La localización de las lesiones fue más frecuentemente el lóbulo frontal, y los tumores primarios más frecuentes fueron pulmón, mama, melanoma maligno, y el de origen renal. Los estudios incluidos fueron realizados en: EE. UU. (5,7,16,18,22,24,25,29,33,36,38–40), Alemania (9–11,15,23,34,37), Japón (12,14,19,26,28,32), Francia (13,17,31), Italia (12,20), China (6,30), Corea (35), Canadá (21) y Países Bajos (27). Los datos de cada estudio se recogen en las tablas suplementarias 2 y 3.

6.2. Evaluación de la calidad de los estudios

Se analizó la calidad de los estudios mediante la herramienta QUADAS-2 (89), que estudia cuatro ítems para valorar la probabilidad de sesgo de cada estudio y tres ítems para valorar la aplicabilidad o validez externa (Fig. 4) (Tabla suplementaria 1).

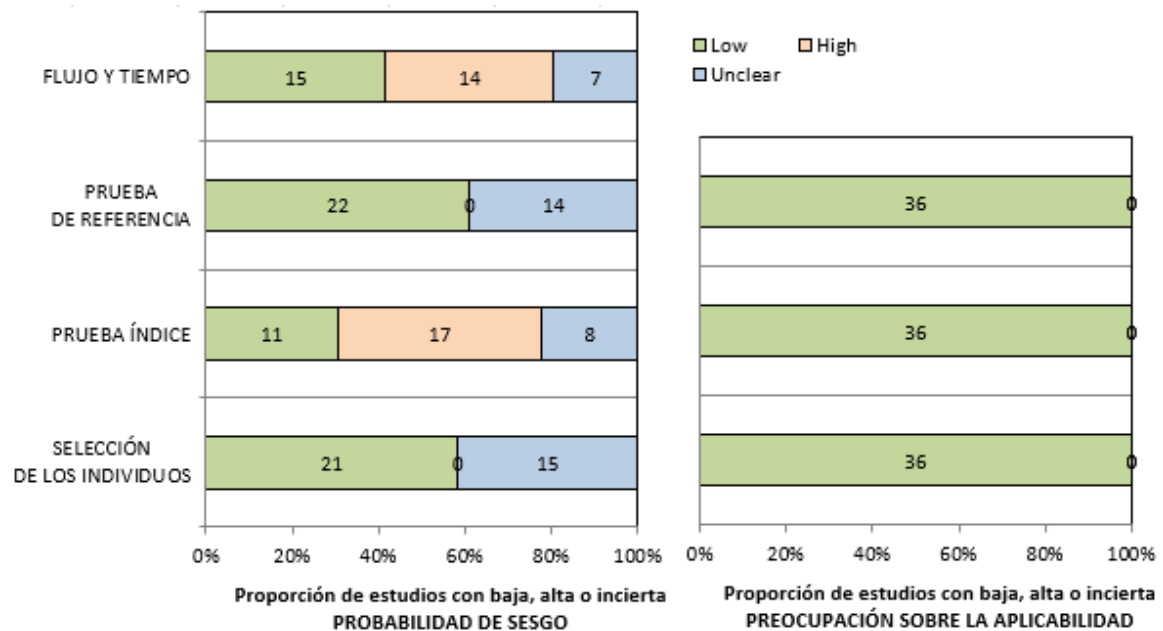


Fig. 4: QUADAS-2.

Para evaluar los sesgos de un estudio, se observa cómo se ha llevado a cabo la selección de pacientes, si la prueba índice se realizó sabiendo los resultados de la prueba de referencia o si la prueba de referencia se realizó sabiendo los resultados de la prueba índice y si han llevado los tiempos adecuadamente. Para evaluar la aplicabilidad se analizan tres ítems: los anteriormente comentados menos el flujo y tiempo. Por tanto, se evalúan siete dominios para cada uno de los treinta y seis artículos, otorgándoles una etiqueta de las siguientes: riesgo bajo de sesgo/aplicabilidad, riesgo alto de sesgo/aplicabilidad o riesgo incierto de sesgo/aplicabilidad.

De un total de 252 dominios evaluados entre todos los estudios, 177 han resultado ser de bajo riesgo, 31 de riesgo alto y 44 de riesgo incierto, por lo tanto, la calidad de los estudios es, en general, más que aceptable.

No se han determinado problemas en cuanto a la aplicabilidad de los estudios en ninguno de los tres ítems que se evalúan (selección de pacientes, prueba índice y prueba de referencia).

Se ha considerado que 15 estudios tienen una probabilidad incierta de tener sesgos en la selección de pacientes puesto que no está claro si se inscribió una muestra consecutiva o aleatoria de pacientes y si había o no exclusiones no justificadas.

En cuanto a la prueba índice (en este caso el PET o tipo de RM a estudiar), ocho estudios se han catalogado como probabilidad incierta de sesgo, puesto que no estaba clara si la prueba índice se interpretó sin conocimiento de los resultados de la prueba de referencia. Diecisiete estudios se catalogan como alta probabilidad de sesgo debido a que no se especificaron previamente los criterios diagnósticos.

En cuanto al ítem de prueba de referencia (en este caso la histopatología o el seguimiento clínico y/o radiológico), 14 estudios se han considerado como probabilidad incierta de sesgo porque no se especificó si la prueba de referencia se interpretó con conocimiento o no de la prueba índice.

Finalmente, se ha considerado que 14 estudios tienen alta probabilidad de sesgo de flujo y tiempo puesto que utilizan diferentes pruebas de referencia a lo largo del estudio, y siete estudios tienen una probabilidad incierta del mismo dominio debido a que no está claro si los resultados de la prueba índice influyeron en la decisión de qué prueba de referencia utilizar.

6.3. Análisis por subgrupos

6.3.1. Subgrupo MET-PET

Se han recogido siete estudios (5,12,14,19,28,34,35) que evalúa la precisión diagnóstica del PET con metionina. Todos ellos evalúan los valores de captación estandarizados (SUV) máximos y medios, además de la relación entre la lesión-tejido normal (LNR), máximos y medios. Para valorar el tejido normal lo más habitual fue tomar de referencia la región contralateral a la lesión. Los valores de corte de la LNR empleados son homogéneos entre sí, abarcando un valor entre 1.3

y 1.61. Estos siete estudios comprenden un total de 289 pacientes con un total de 245 metástasis cerebrales. Sete artículos utilizan tanto la histopatología como el seguimiento clínico y/o radiológico. Dos estudios (5,12) son prospectivos, a diferencia de los otros cinco (14,19,28,34,35). En cuanto a la radioterapia, dos estudios (14,35) utilizan únicamente radiocirugía con bisturí de rayos gamma (CRG). Tran et al (5) registra que sus pacientes reciben únicamente radiocirugía estereotáctica (RCE). El resto (12,19,28,34) observa que se utilizan combinaciones de RCE, RT holocraneal (RTH), RT convencional y radioterapia estereotáctica fraccionada (REF) aisladas y combinadas entre sí. El diagnóstico definitivo de las lesiones nos revela que, del total de metástasis observadas en estos estudios, un 55,47% corresponden a recurrencias de las metástasis, mientras que el 44,53% restante corresponden a radionecrosis.

Los mejores resultados los ha obtenido Tran et al (5) con una sensibilidad y especificidad del 100% para ambas, con un valor de corte de LNR de 1,51.

El estudio que mayor número de lesiones histopatológicamente comprobadas ha analizado es Terakawa et al (28) (n=30), que ha obtenido una sensibilidad del 79% y una especificidad del 75% para un valor de corte de la LNR de 1,41.

Tres estudios (5,19,28) son los que mayor tiempo de seguimiento han empleado en los pacientes (al menos 6 meses). Minamimoto et al (19) ha obtenido una sensibilidad y especificidad del 81% y 87% respectivamente.

Por su parte, el estudio que mayor número de lesiones ha analizado es Jung et al (35) (n=77), que ha analizado si el LNR debiera estar corregido según el volumen metabólico del tumor (MTV). Esto es, no teniendo en cuenta el MTV, el valor de corte óptimo sería de 1,61, con una sensibilidad y especificidad de 70,6% y 80,8%. En cambio, cuando tenemos en cuenta el MTV, la LNR óptima para un MTV <0,5 cm³ sería de 1,23, para un MTV de entre 0,5 y 4,0 cm³ sería de 1,54, y para un MTV >4 cm³ la LNR óptima sería de 1,85. Teniendo en cuenta estos cambios, la sensibilidad y especificidad adaptada según MTV sería de 78,4% y 80,8% respectivamente.

La sensibilidad agrupada de estos siete estudios es del 78% (IC 95%: 0,72-0,84) y la especificidad agrupada es del 80% (IC 95%: 0,72-0,86) (fig. 5). El AUC agrupado

es de 0,8627. El estadístico I^2 para sensibilidad y especificidad es del 0% para ambos con una $p=0,7754$ y $p=0,6138$ respectivamente.

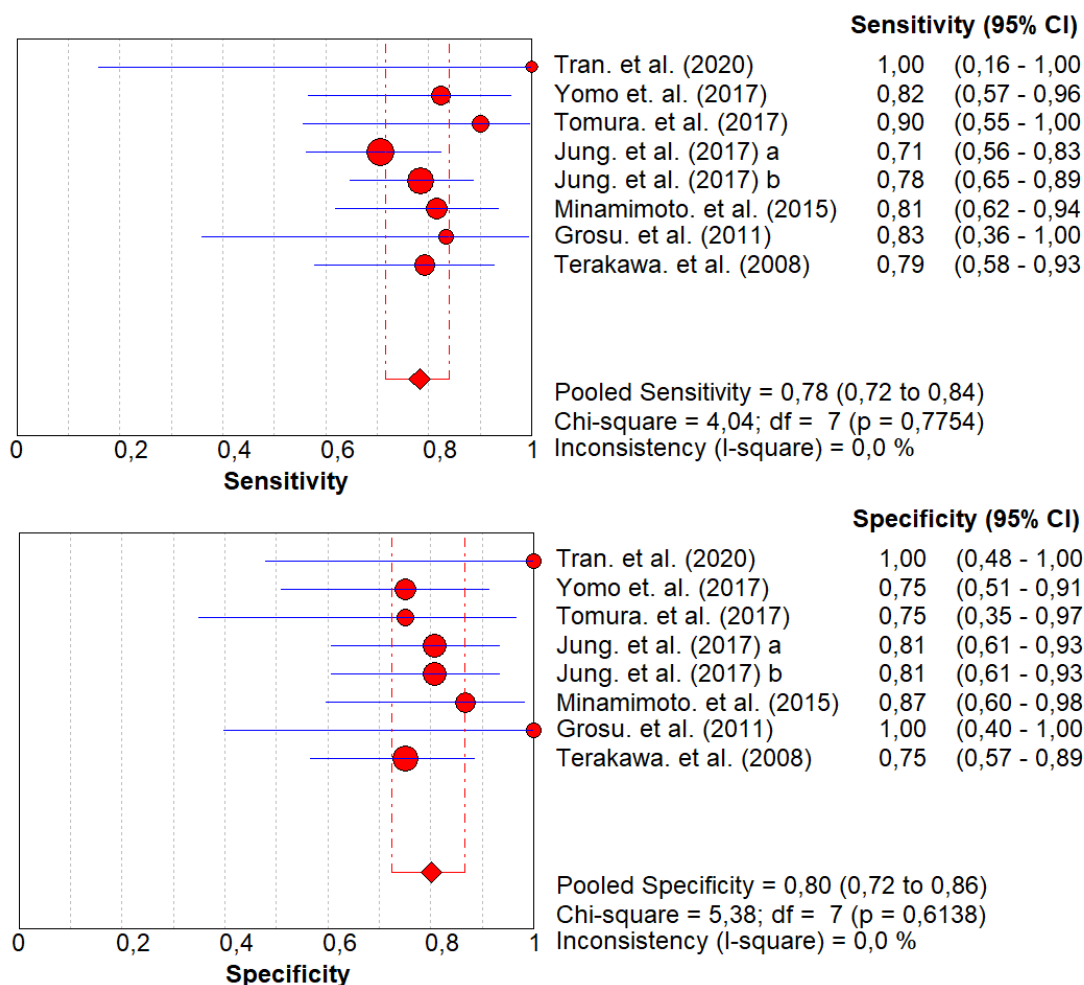


Fig. 5: Sensibilidad y especificidad agrupadas de la prueba diagnóstica MET-PET. A: LNR corregido por MTV. B: LNR no corregido por MTV

6.3.2. Subgrupo FDG-PET

Se han recogido ocho artículos (13,14,16–18,25,30,32) que reunían los criterios de inclusión y que abordaban el PET con FDG como prueba índice. Estos evalúan el metabolismo del biomarcador y lo cuantifican mediante el SUV (valor de captación estándar) máximo y medio, además del valor de captación estándar relativo (rSUV). El parámetro rSUV puede ser el cociente de los SUV máximos en la zona de la lesión y la contralateral, o puede ser la relación entre los SUV medios entre un tejido

y el otro. Dichos artículos abarcan una cifra de 229 pacientes con un total de 271 metástasis cerebrales. Lai et al (18) es el único estudio de este subgrupo que utilizó únicamente la histopatología como prueba de referencia, a diferencia del resto, que además de la anatomía patológica también han utilizado el seguimiento clínico y/o radiológico. Hay un único estudio prospectivo (16) y siete retrospectivos. Dos estudios (13,17) utilizan tanto RCE como RTH. Lai et al (18) utiliza únicamente RCE. Los pacientes de tres estudios (14,30,32) reciben CRG. Horky et al (25) no especifica el tipo de radioterapia que se les aplica a los pacientes y Hatzoglou et al (16) registra que se utiliza RCE y RTH por separado y combinadas entre sí. Al estudiar el diagnóstico definitivo del total de lesiones cerebrales, observamos que un 54,24% (147 metástasis) corresponden a recurrencias tumorales, un 39,48% (107 metástasis) a radionecrosis, y un 6,28% (17 metástasis) fueron no concluyentes (debido al abandono del seguimiento por diferentes motivos, no se pudieron clasificar estas lesiones).

Los mejores resultados se han registrado en el estudio Horky et al (25), que ha diferenciado los resultados dependiendo el tejido con el que comparase los resultados del FDG-PET de la zona lesional. Además, ha implementado el factor del tiempo, siendo los parámetros con mejores resultados: el cambio en el tiempo de la relación SUV máxima entre la zona de la lesión y la sustancia gris (sensibilidad 94,74% y especificidad 100%).

Lai et al (18) ha comprobado todas las lesiones histológicamente (n=14, 100%), y ha obtenido una sensibilidad y especificidad del 83,3% y 75% respectivamente para un valor de corte de la SUV_{max} de 3,0.

Sin embargo, el estudio que mayor número de lesiones ha determinado según la histopatología es Wang et al (30) (n=28, 33%), obteniendo una sensibilidad y especificidad del 81,8% y 96,8% respectivamente. Este estudio también ha sido el que mayor tiempo de seguimiento ha empleado en sus pacientes (mínimo un año).

La sensibilidad agrupada es del 86% (IC 95%: 0,80-0,90) y la especificidad agrupada es del 85% (IC 95%: 0,78-0,91) (fig. 6). La AUC agrupada es del 0,9027.

El estadístico I^2 muestra una moderada heterogeneidad tanto en la sensibilidad ($I^2=60,6\%$ $p<0,05$) como en la especificidad ($I^2= 57,4\%$ $p<0,05$).

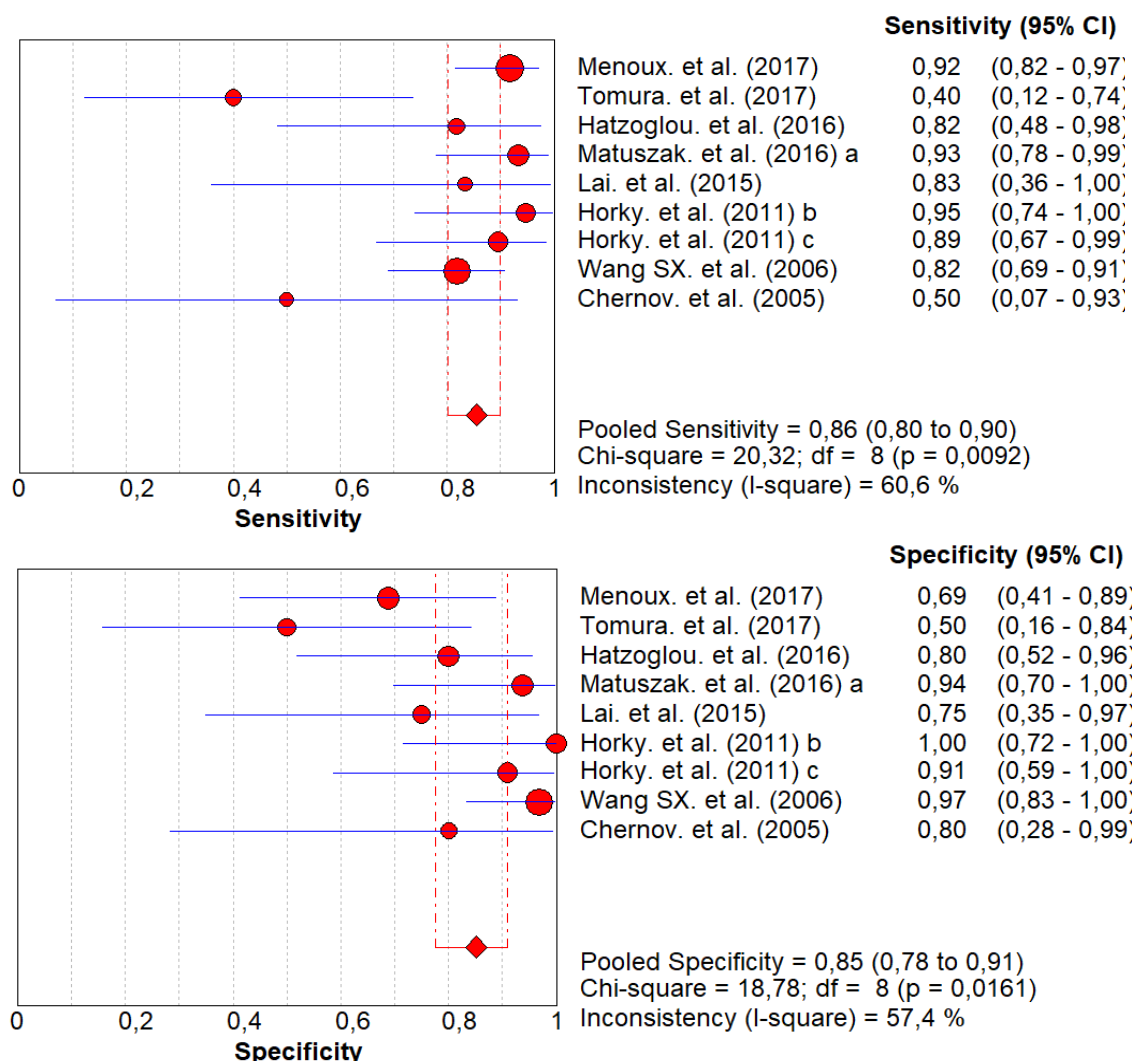


Fig. 6: Sensibilidad y especificidad agrupadas de la prueba diagnóstica FDG-PET.
 A: interpretación tardía de los datos. B: tomando la sustancia gris de referencia.
 C: tomando la sustancia blanca de referencia.

6.3.3. Subgrupo FET-PET

Son siete artículos (9–11,15,23,34,37) los que estudian la precisión diagnóstica del FET PET y que cumplen los criterios de inclusión. Estos estudios utilizan como método principal de cuantificación el parámetro RTC, que significa la relación de captación del ^{18}F -FET entre el tumor y el parénquima sano cerebral (relación

tumor/parénquima cerebral). Además, dos estudios (9,10) también analizan parámetros computarizados de las imágenes, y tres estudios (11,15,23) también analizan datos cinéticos del biomarcador como el TTP (tiempo hasta el pico) o las TAC (curvas de tiempo-actividad). Los siete artículos abarcan 271 pacientes, con un total de 308 metástasis cerebrales. Exceptuando un estudio (37) que utiliza como prueba de referencia únicamente la histopatología y tiene un diseño prospectivo, los 6 restantes (9–11,15,23,34) utilizan tanto la histopatología como el seguimiento clínico y/o radiológico y tienen un diseño retrospectivo. En cuanto al tipo de radioterapia utilizada, en tres estudios (10,11,23) se emplea RCE y RTH, separadas o combinadas. Además de estas, Grosu et al (34) registra también el uso de REF. Romagna et al (15) registra que los individuos de su estudio reciben únicamente RCE y Meyer et al (37) no documenta el tipo de radioterapia (RT) que se aplica en sus pacientes. Del total de lesiones observadas, el diagnóstico definitivo nos revela que, para este subgrupo, un 50,78% son recurrencias del tumor, y un 49,22% son lesiones inducidas por la propia radioterapia.

Ceccon et al (11) es el estudio que mejores resultados ha obtenido, así como el que más lesiones ha analizado (n= 76), obteniendo, con un valor de corte de la RTC media de 1,95, una sensibilidad del 86% y una especificidad del 88%.

Meyer et al (37), en cambio, ha utilizado la histopatología como método de referencia para el 100% de sus lesiones, y ha obtenido una sensibilidad y especificidad del 53% y 66% respectivamente para un valor de corte de la RTC de 1,6.

Los estudios que han observado a sus pacientes durante un mayor periodo de tiempo han sido Romagna et al (15) y Lohmann et al (10) (al menos seis meses). El primero ha obtenido una sensibilidad y una especificidad del 86% y 79% con una RTC media de 1,95 como valor de corte. El segundo, con un valor de corte de la RTC media de 1,6, ha registrado una sensibilidad y especificidad del 88% y 75% respectivamente.

La sensibilidad agrupada de los estudios comparando las RTC medias es del 78% (IC95%: 0,71-0,84), y la especificidad agrupada del 82% (IC95%: 0,75-0,87). La AUC agrupada es de 0,8797. El estadístico I^2 muestra una moderada

heterogeneidad en la sensibilidad ($I^2=53,9\%$), pero baja en la especificidad ($I^2=3,7\%$).

Comparando las RTC máximas, la sensibilidad agrupada es del 77% (IC95%: 0,70-0,84), y la especificidad agrupada del 80% (IC95%: 0,73-0,86) (fig. 7). La AUC agrupada es de 0,8695. El estadístico I^2 es del 53,9% ($p=0,0427$) en la sensibilidad y del 3,7% ($p=0,3980$) en la especificidad.

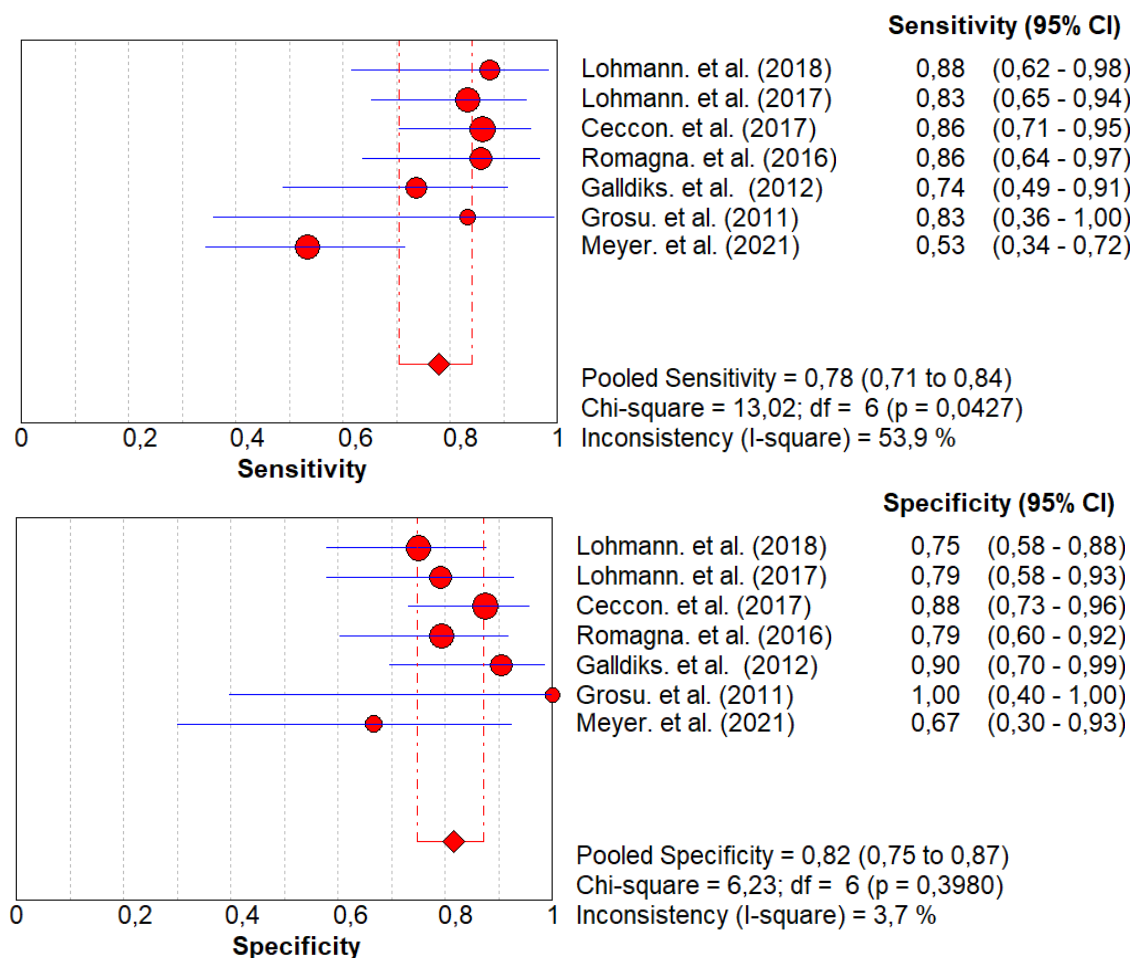


Fig. 7: Sensibilidad y especificidad agrupadas de la prueba diagnóstica FET-PET comparando las RTC medias.

6.3.4. Subgrupo FDOPA-PET

Únicamente se han recopilado dos estudios (20,22) que cumplen los criterios de inclusión y que estudian la precisión de este biomarcador para el objetivo de este estudio. Ambos estudios utilizan como método de cuantificación los máximos

valores de captación estándar del FDOPA en la zona de la lesión ($SUVL_{max}$), así como el cociente entre la captación en la zona de la lesión y la zona perilesional no afectada ($SUVL_{max}/Bkgr_{max}$), también denominada rSUV. El número total de pacientes de ambos estudios alcanza los 74, con un acumulado de 133 metástasis. Ambos estudios utilizan tanto la histopatología como el seguimiento clínico-radiológico como prueba de referencia. Cicone et al (20) tiene un diseño prospectivo, no así Lizarraga et al (22), que es retrospectivo. Los pacientes de un estudio (20) reciben únicamente RCE, y los del otro (22) reciben RCE, RTH, y REF. Del total de metástasis evaluadas, un 39,1% correspondieron finalmente a recidiva tumoral, un 57,9% a lesión inducida por el tratamiento radioterápico y un 3% no tuvieron un diagnóstico definitivo concluyente.

Cicone et al (20) ha registrado los mejores datos tanto para la $SUVL_{max}$ como para la rSUV. obtenido una sensibilidad y especificidad del 85% y 69,2% respectivamente evaluando la $SUVL_{max}$, con un valor de corte de 2,19, y una sensibilidad del 90% y una especificidad del 92,3% con un valor de corte de la rSUV de 1,59.

Por su parte, Lizarraga et al (22) ha analizado un mayor número de lesiones ($n=83$), y con un valor de corte de 2,74 para la $SUVL_{max}$ ha obtenido una sensibilidad y especificidad del 68,8% y 68,6% respectivamente, y para un valor de corte de la rSUV de 2,02 ha obtenido una sensibilidad del 81,3% y una especificidad del 72,5%.

Ambos estudios han utilizado como criterio de seguimiento clínico-radiológico un tiempo no inferior a seis meses.

Comparando ambos estudios, la rSUV es el parámetro con mejor resultados, con una sensibilidad agrupada del 85% (IC95%: 0,72-0,93) y una especificidad agrupada del 79% (IC95%: 0,68-0,88). El estadístico I^2 muestra homogeneidad en la sensibilidad ($I^2=0\%$), no así en la especificidad ($I^2=78,5\%$) que posee una heterogeneidad elevada.

6.3.5. Subgrupo RMP-SDC

Se han recogido nueve estudios (6–8,20,21,24,26,27,29) que objetivan la precisión de la RM de perfusión de tipo SDC (susceptibilidad dinámica de contraste) y que cumplen los criterios de inclusión de esta revisión. Todos ellos analizan el volumen sanguíneo cerebral relativo (rCBV) como parámetro principal de cuantificación de los resultados, definido como el cociente entre el volumen sanguíneo de la zona tumoral y la zona sana (sustancia blanca contralateral). Además, un estudio (6) también evalúa el CBV de la zona de la lesión, y otro estudio (27) observa también el CBV relativo tanto a la sustancia gris y como a la sustancia blanca. En total se recogen los de 301 pacientes, con un global de 417 metástasis. Todos los estudios menos dos (7,21) utilizan como diagnóstico de referencia tanto la histopatología como el seguimiento clínico y/o radiológico. Jakubovic et al (21) y Knitter et al (7), en cambio, solamente utilizan el seguimiento radiológico vía RM. Tres estudios son prospectivos (20,21,26), cinco (7,8,24,27,29) son retrospectivos y un estudio (6) no especifica el diseño. En tres estudios (7,20,27) se emplea únicamente RCE en los pacientes, y en otros dos (6,29) se utiliza únicamente CRG. En dos estudios (21,24) se emplea tanto RCE como RTH aisladas o combinadas. Mitsuya et al (26) utilizan RCE, RTH, radioterapia estereotáctica (RTE), radiocirugía con *cyberknife* (RCC) y CRG. Por último, en Muto et al (8) no se especifica el tipo de radioterapia que se emplea en los pacientes. Observando el diagnóstico definitivo de las lesiones, un 42,2% resultaron ser recurrencias tumorales (176 lesiones), un 56,8% (237 lesiones) necrosis inducida por la radioterapia y un 1% tuvieron resultados no concluyentes (4 lesiones).

Los mejores resultados los ha obtenido Muto et al (8), que también es el estudio que mayor número de lesiones ha analizado (n=78). Ha registrado una sensibilidad y especificidad del 100% en ambos casos con un valor de corte de la rCBV de 2,1.

Barajas et al (29) ha utilizado la histopatología como método de referencia en el mayor número de lesiones (n=22, 73,3%), y ha obtenido una sensibilidad del 91,3% y una especificidad del 72,73% para un valor de la rCBV de 1,54.

Dos estudios (6,20) son los que han realizado un mayor seguimiento en el tiempo de sus pacientes (al menos seis meses). Wang et al (6) ha obtenido para un valor de corte del rCBV de 2,12, una sensibilidad y especificidad del 90,9% y 96% respectivamente. Por su parte, Cicone et al (20) ha registrado una sensibilidad del 86,7% y una especificidad del 68,2% para un valor de corte del rCBV de 2,14.

La sensibilidad agrupada de estos estudios comparando el rCBV es del 84% (IC95%: 0,78-0,89) y la especificidad agrupada del 88% (IC95%: 0,84-0,92) (fig. 8). La AUC agrupada es de 0,9156. El estadístico I^2 muestra moderada heterogeneidad en la sensibilidad ($I^2=64,6\%$) y en la especificidad ($I^2=74,4\%$) con una $p<0,05$ en ambos casos.

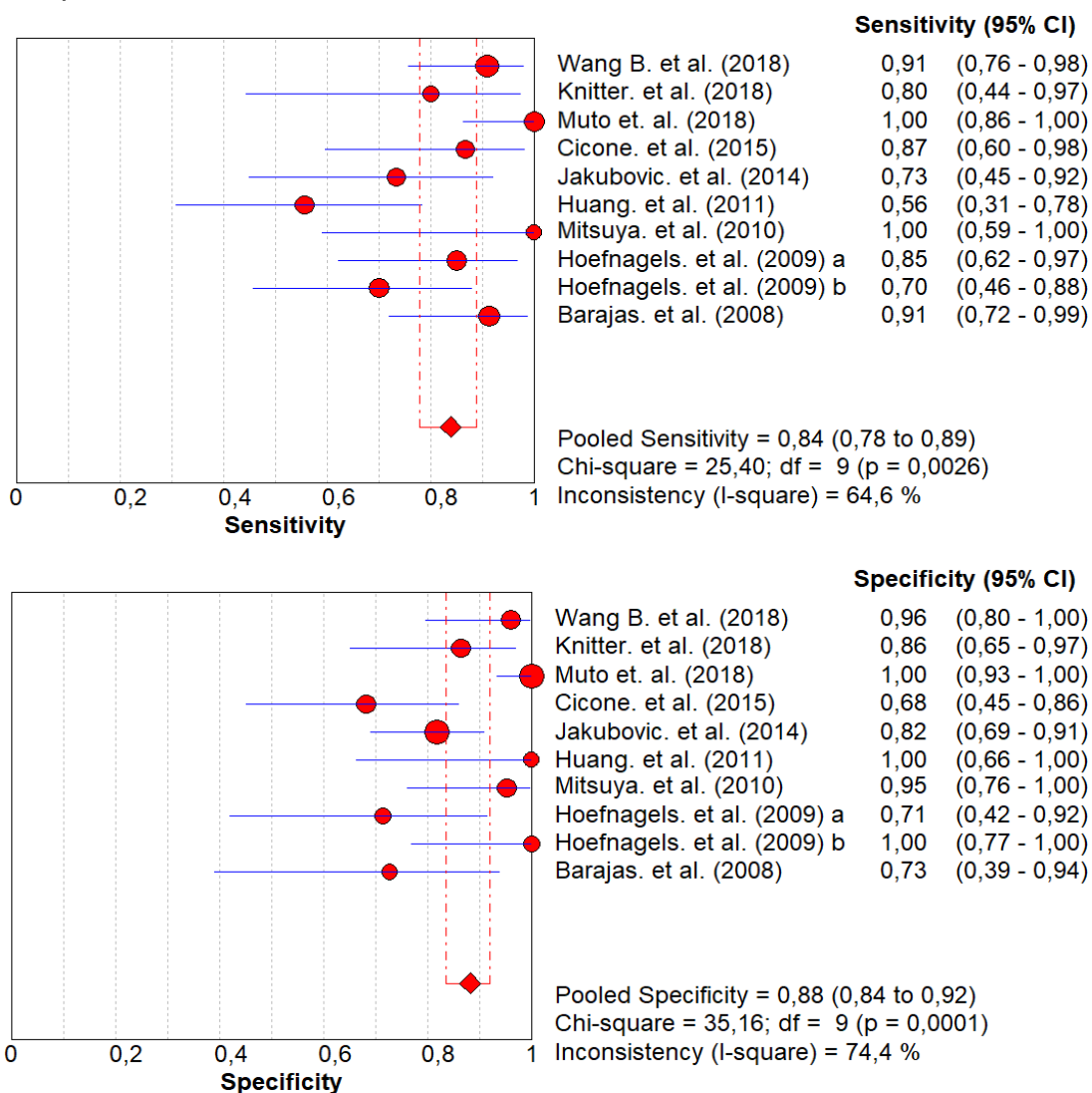


Fig. 8: Sensibilidad y especificidad agrupadas de la prueba diagnóstica RMP-SDC. A: Tomando de referencia la sustancia blanca. B: Tomando de referencia la sustancia gris.

6.3.6. Subgrupo RMP-ICD

Un total de cinco artículos (7,10,14,16,21) que estudian la precisión de la RM de perfusión de tipo intensidad de contraste dinámico (ICD) y que cumplen los criterios de inclusión han sido recogidos en esta revisión. Estos estudios evalúan en la mayoría de los casos el K_{trans} , que es un coeficiente de transferencia entre el plasma sanguíneo y el tumor (indicador de la integridad de la barrera sanguínea-cerebral). En un estudio (10), se utilizan unos parámetros de posprocesado de imagen para medir sus resultados. Además, Tomura et al (14) también mide la relación de realce de contraste (CEr) y Hatzoglou et al (16) el volumen plasmático (V_p). Estos cinco estudios engloban un total de 164 pacientes con 198 metástasis cerebrales. Dos estudios (7,21) solamente el seguimiento radiológico mediante RM. Los tres artículos restantes (10,14,16) utilizan tanto la histopatología como el seguimiento clínico-radiológico. Dos estudios (16,21) son prospectivos y tres retrospectivos (7,10,14). Un estudio (7) registra que a sus pacientes han recibido únicamente RCE, y otro estudio (14) que sus pacientes solo han recibido CRG. Tres estudios (10,16,21) observan que sus pacientes reciben tanto RCE como RTH. Del total de lesiones observadas, el diagnóstico definitivo concluyó con que 67 (33,84%) correspondían a recurrencias del tumor, y 131 (66,16%) a lesión por la radioterapia.

Tomura et al (14) ha sido el estudio que mayor porcentaje de lesiones ha definido según la histopatología ($n=10$, 55,55%), y ha registrado una sensibilidad y especificidad del 70% y 62,5% respectivamente evaluando el parámetro K_{trans} anteriormente mencionado, y una sensibilidad y especificidad del 80% y 87,5% respectivamente analizando la relación de realce de contraste (CEr).

Jakubovic et al (21) es el estudio que ha analizado un mayor número de lesiones ($n=70$), sin embargo, no obtiene resultados estadísticamente significativos que permitan diferenciar la radionecrosis de la recurrencia tumoral. No obstante, en este estudio la K_{trans} sí que es significativa para diferenciar entre lesiones respondedoras al tratamiento y las no respondedoras, con una sensibilidad y especificidad del 61,5% y 81,1% respectivamente para un valor de corte de 1,37.

Finalmente, los estudios que han mantenido un seguimiento de sus pacientes durante un mayor tiempo (al menos seis meses) han sido dos (10,16), que a su vez son los estudios con mejor rendimiento diagnóstico. Hatzoglou et al (16) ha obtenido para un valor de corte de la K_{trans} de 4,1, una sensibilidad y especificidad del 100% y 67% respectivamente, y para un valor de corte de la relación V_p de 2,6, una sensibilidad del 91% y una especificidad del 81,1%. Por su parte, Lohmann et al (10) utiliza una serie de parámetros computarizados con los que registra una sensibilidad del 67% y una especificidad del 90%.

Teniendo en cuenta la precisión de la K_{trans} para los estudios que pudieron evaluarla (sin tener en cuenta los resultados obtenidos en Jakubovic et al (21), ya que no tuvo significación estadística), y los resultados de Lohmann et al (10) con sus métodos individuales de análisis de los resultados, la sensibilidad agrupada es del 79% (IC95%: 0,65-0,89) y la especificidad agrupada del 76% (IC95%: 0,65-0,85) (fig. 9). La AUC agrupada es de 0,8569. el estadístico I^2 muestra heterogeneidad moderada tanto en la sensibilidad ($I^2=63,5\%$, $p=0,0419$) como en la especificidad ($I^2=52,3\%$, $p=0,0982$).

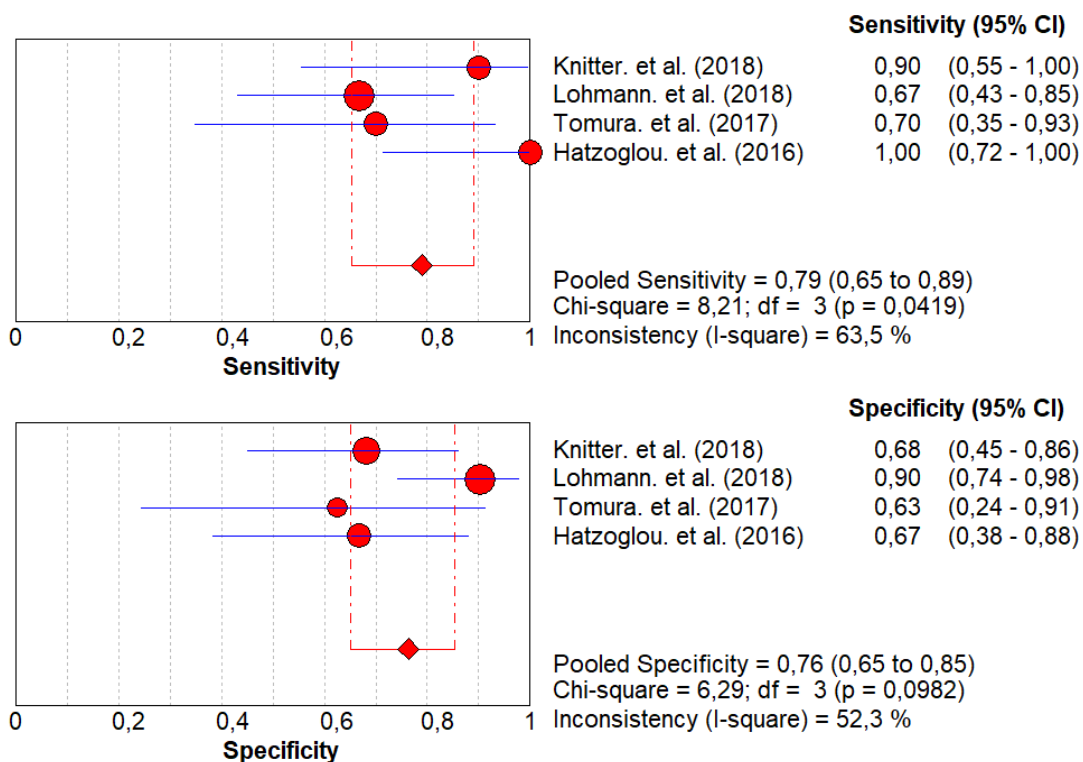


Fig. 9: Sensibilidad y especificidad agrupadas de la prueba diagnóstica RMP-ICD.

6.3.7. Subgrupo espectroscopía por RM

Hay un total de tres artículos (13,24,32) que cumplen los criterios de inclusión y estudian la espectroscopía por RM. Estos estudian diferentes cocientes metabólicos como Lip/Cho, Cho/NAA, o Cho/nCho. Se recogen los datos de 60 pacientes con un total de 70 metástasis. Los tres estudios utilizan como prueba de referencia la histopatología y el seguimiento clínico y/o radiológico. Todos los estudios tienen un diseño retrospectivo. En cuanto al tipo de radioterapia empleada en cada estudio, Chernov et al (32) registra que a los pacientes solamente se les aplica CRG. Los pacientes de los otros dos estudios (13,24) reciben tanto RCE como RTH aisladas y combinadas entre sí. Del total de lesiones, 35 fueron finalmente catalogadas como tumores recurrentes (50%) y 26 como radionecrosis (37,14%). Los 9 restantes no tuvieron una espectroscopía por RM que las pudiera evaluar (12,86%).

Chernov et al (32) ha registrado los mejores resultados con unos valores de corte de Lip/Cho >3 y NAA/Cho <1, siendo capaz de diferenciar el 100% de las lesiones que analizó entre radionecrosis y recurrencia tumoral (sensibilidad y especificidad=100%). Este estudio también es el único de los tres que ha registrado un criterio temporal de seguimiento de los pacientes como método de referencia, aunque únicamente estipula un seguimiento de al menos dos meses.

Menoux et al (13) ha analizado el mayor número de lesiones al microscopio (n=10, 35,7%), Este estudio ha evaluado los cocientes Cho/NAA y Cho/Cr, obteniendo una sensibilidad y especificidad de 92% y 25% respectivamente para el primero con un valor de corte de 1 y una sensibilidad y especificidad de 17% y 100% respectivamente para el segundo con un valor de corte de 2,8.

Finalmente, Huang et al (24) ha evaluado los cocientes Cho/nCho, Cho/Cr y Cho/NAA, no obstante, el único cociente estadísticamente significativo ha sido Cho/nCho con una sensibilidad del 33% y una especificidad del 100% para un valor de corte de 1,2.

La sensibilidad agrupada de los anteriores estudios es del 51% (IC95%: 0,39-0,63) y la especificidad agrupada del 68% (IC95%: 0,56-0,78) (fig. 10). La AUC es de 0,7898. El estadístico I^2 muestra una alta heterogeneidad entre los estudios tanto en la sensibilidad ($I^2= 92,4\%$) como en la especificidad ($I^2=94,8\%$) con una $p<0,05$.

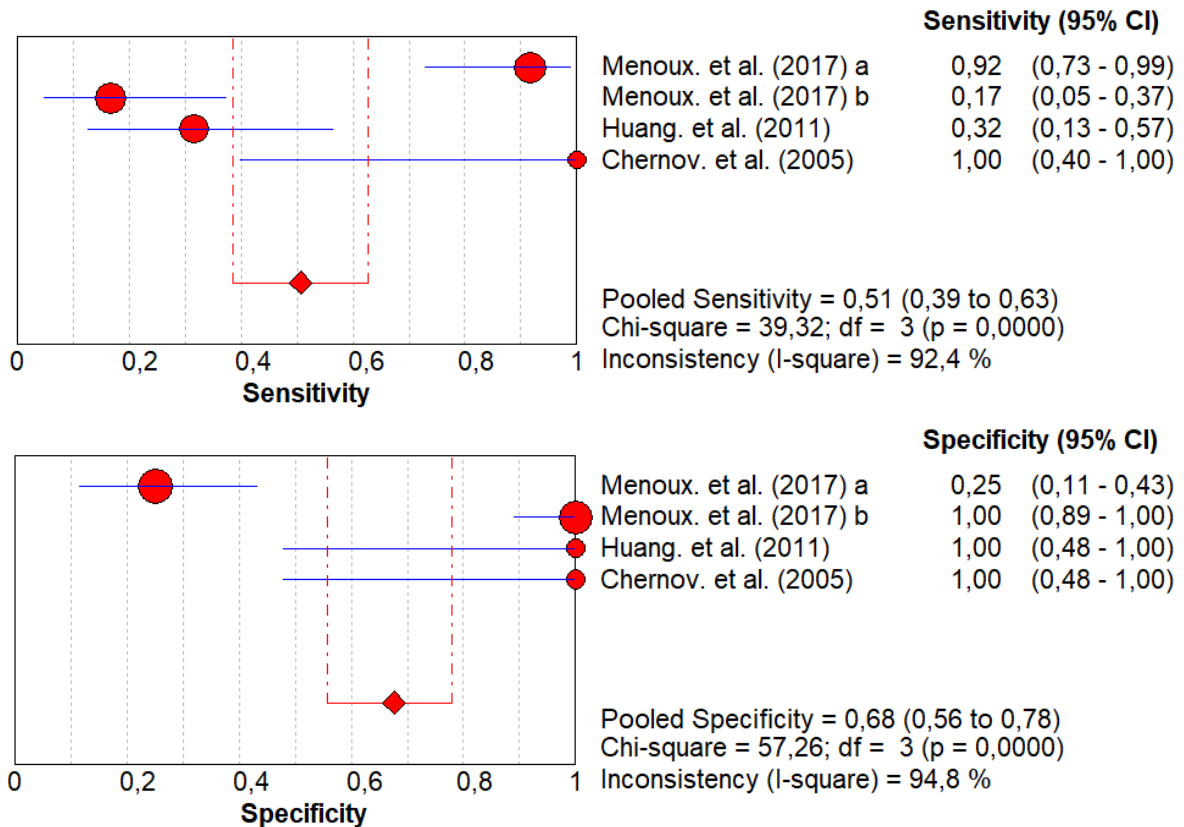


Fig. 10: Sensibilidad y especificidad agrupada de la prueba diagnóstica espectroscopía por RM. A: Cho/NAA >1. B: Cho/Cr >2,4.

6.3.8. Subgrupo RM convencional

Ocho artículos (13,31,33,36–40) que estudian la precisión de la RM convencional para diferenciar entre radionecrosis y recurrencia tumoral fueron recogidos en este estudio. Entre ellos, cuatro estudios (13,33,36,39) observan el parámetro “cociente T1/T2” definido como la relación entre el área de sección transversal máxima de un nódulo definido en las imágenes en T2 y la correspondiente en las imágenes en T1. Otros tres estudios (31,38,40) estudian diferentes marcadores de imagen, y el último estudio (37) no especifica cómo evalúa los resultados.

Estos ocho estudios engloban un total de 280 pacientes con 324 metástasis cerebrales. Hasta cinco estudios (33,36,37,39,40) utilizan como método de referencia la histopatología, y los tres restantes (13,31,38) utilizan tanto la histopatología como el seguimiento clínico y/o radiológico. Meyer et al (37) tiene un diseño prospectivo, Peng et al (38) no especifica el diseño del estudio, y los seis restantes (13,31,33,36,39,40) son retrospectivos. En cuanto al tipo de radioterapia empleada, cuatro estudios (13,31,36,39) observan que sus pacientes reciben tanto RCE como RTH, tanto aisladas como combinadas entre ellas. Dos estudios (33,38) registran que sus pacientes reciben RCE únicamente y los otros dos estudios (37,40) no recogen las características de la RT. El diagnóstico definitivo nos revela que, de las 324 metástasis evaluadas, 204 corresponden a recurrencia del tumor (62,96%), 95 a radionecrosis (29,32%) y 25 tenían características de ambos grupos en diferentes proporciones (7,72%). A efectos prácticos, aquellas lesiones que contuvieran tanto tejido necrótico como células neoplásicas viables se catalogan como recurrencia tumoral por ser el criterio más repetido en los estudios que analizaron histopatológicamente las muestras. Los estudios que estudian el cociente T1/T2 para evaluar la precisión diagnóstica utilizan los mismos valores de corte:

- $<0,3$ para diagnosticar radionecrosis,
- $>0,3$ y $<0,6$ para las lesiones con tejido de ambos grupos (mixto)
- $>0,6$ para diagnosticar recurrencia tumoral.

Como hemos dicho que el grupo mixto lo catalogamos como recurrencia tumoral, observaremos los resultados con valor de corte $<0,3$ para adaptarnos a nuestro objetivo.

Dos estudios (33,36) han sido los que mejores resultados han obtenido. Dequesada et al (33) ha registrado una sensibilidad del 80% y una especificidad del 96%, y Kano et al (36) una sensibilidad y especificidad del 91% y 83% respectivamente.

Peng et al (38) es el estudio que mayor número de lesiones ha analizado ($n=82$), además ha determinado el diagnóstico definitivo de 77 de ellas mediante la histopatología (93,9%). Este estudio ha registrado una sensibilidad del 66% y una

especificidad del 86,6%. No obstante, cabe destacar que todos los estudios menos Menoux et al (13) y Peng et al (38) han utilizado la histopatología como método de referencia en el 100% de las lesiones.

No se ha registrado tiempo de seguimiento de los pacientes en ningún estudio de este subgrupo.

La sensibilidad agrupada es del 76% (IC95%: 0,69-0,82), y la especificidad agrupada del 76% (IC95%: 0,69-0,83) (fig. 11). La AUC es de 0,8381. El estadístico I^2 muestra alta heterogeneidad en los estudios tanto en la sensibilidad como en la especificidad (86,7% y 84,7% respectivamente) con una $p < 0,05$.

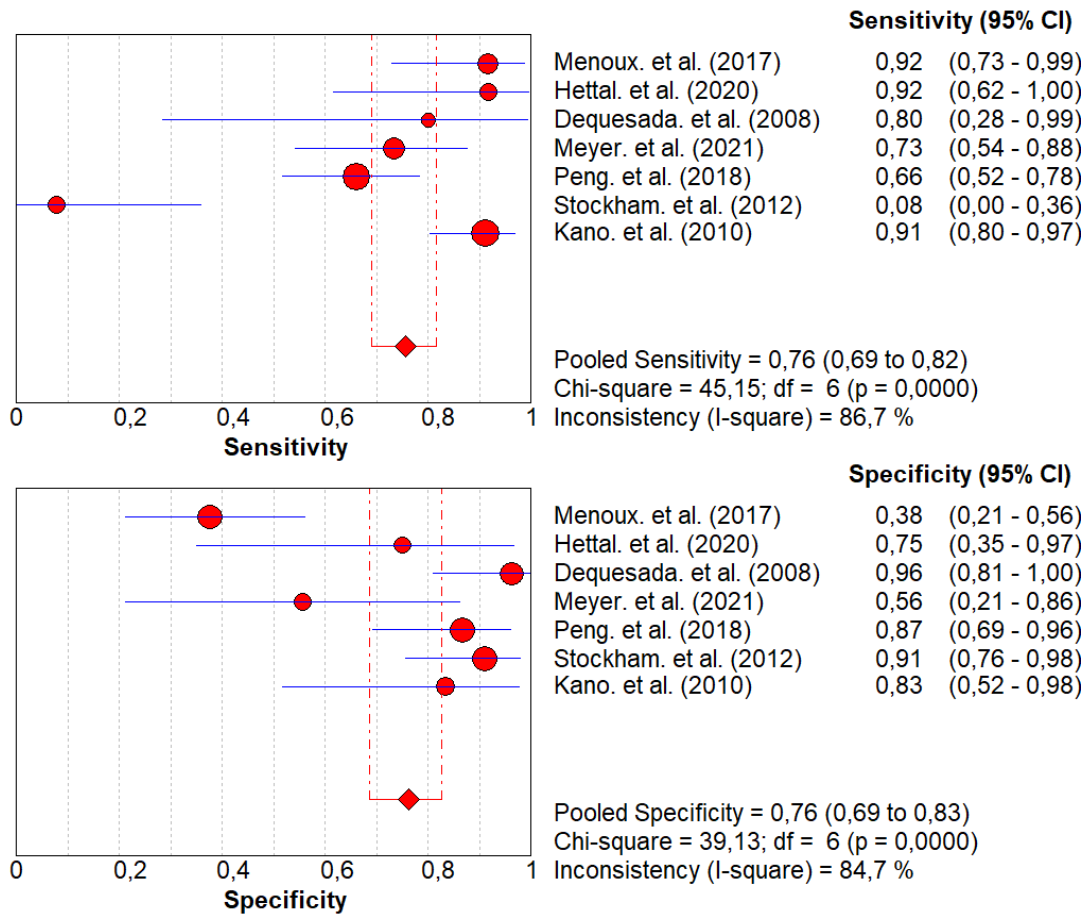


Fig. 11: Sensibilidad y especificidad agrupadas de la prueba diagnóstica RM convencional.

6.4. Análisis global de los resultados

Del total de pruebas diagnósticas recogidas, el FDG-PET ha demostrado ser la más sensible: 86% (IC95%: 0,80-0,90), y la RM de perfusión de tipo SDC la más específica: 88% (IC95%: 0,84-0,92) (Fig.12). La mayor área bajo la curva se ha objetivado tanto en FDG-PET como en la RMP-SDC, con un AUC de 0,9027 (IC95%: 0,812-0,9937) y 0,9156 (IC95%: 0,8709-0,9603) respectivamente (Fig. 14).

La prueba diagnóstica con mejor razón de probabilidades (*Odds Ratio*) es la RMP-SDC (OR=38,91 [IC95%: 22,44-67,47]), y la peor la espectroscopía por RM (OR=2,14 [IC95%: 1,09-4,20]). El estadístico I^2 muestra una heterogeneidad significativa entre pruebas diagnósticas ($I^2=87\%$, $p<0,00001$) y una $Z=8,18$ ($p<0,00001$) que determina validez de las pruebas para diferenciar entre radionecrosis y recurrencia tumoral (figura 13).

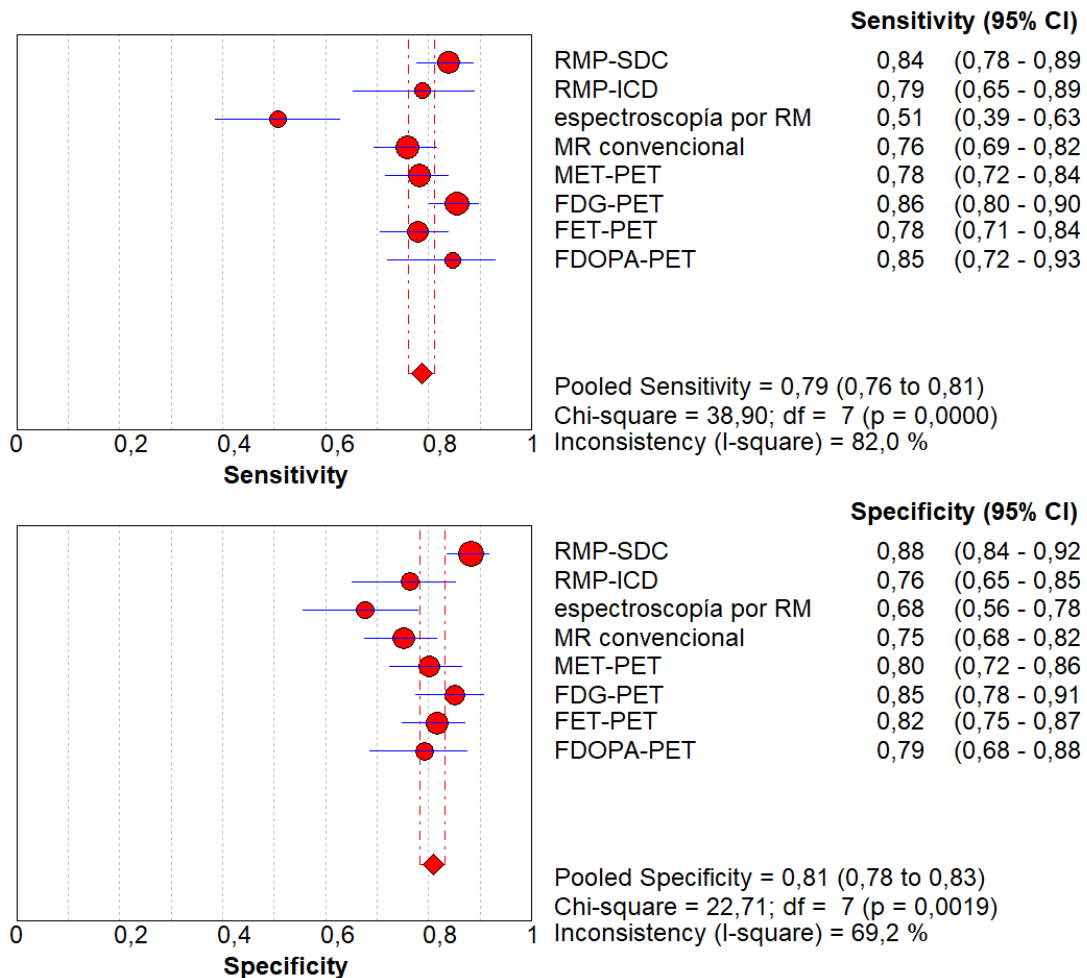


Fig. 12: Sensibilidad y especificidad de cada prueba diagnóstica.

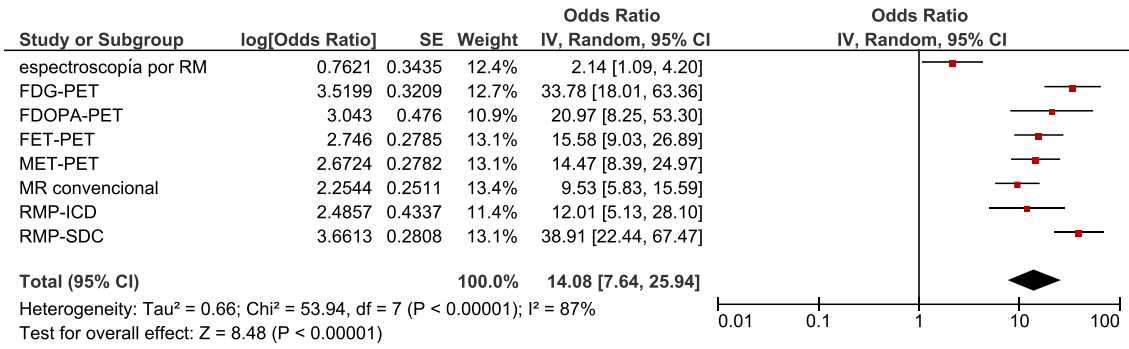


Fig. 13: Forest plot para las razones de probabilidad de cada prueba diagnóstica.

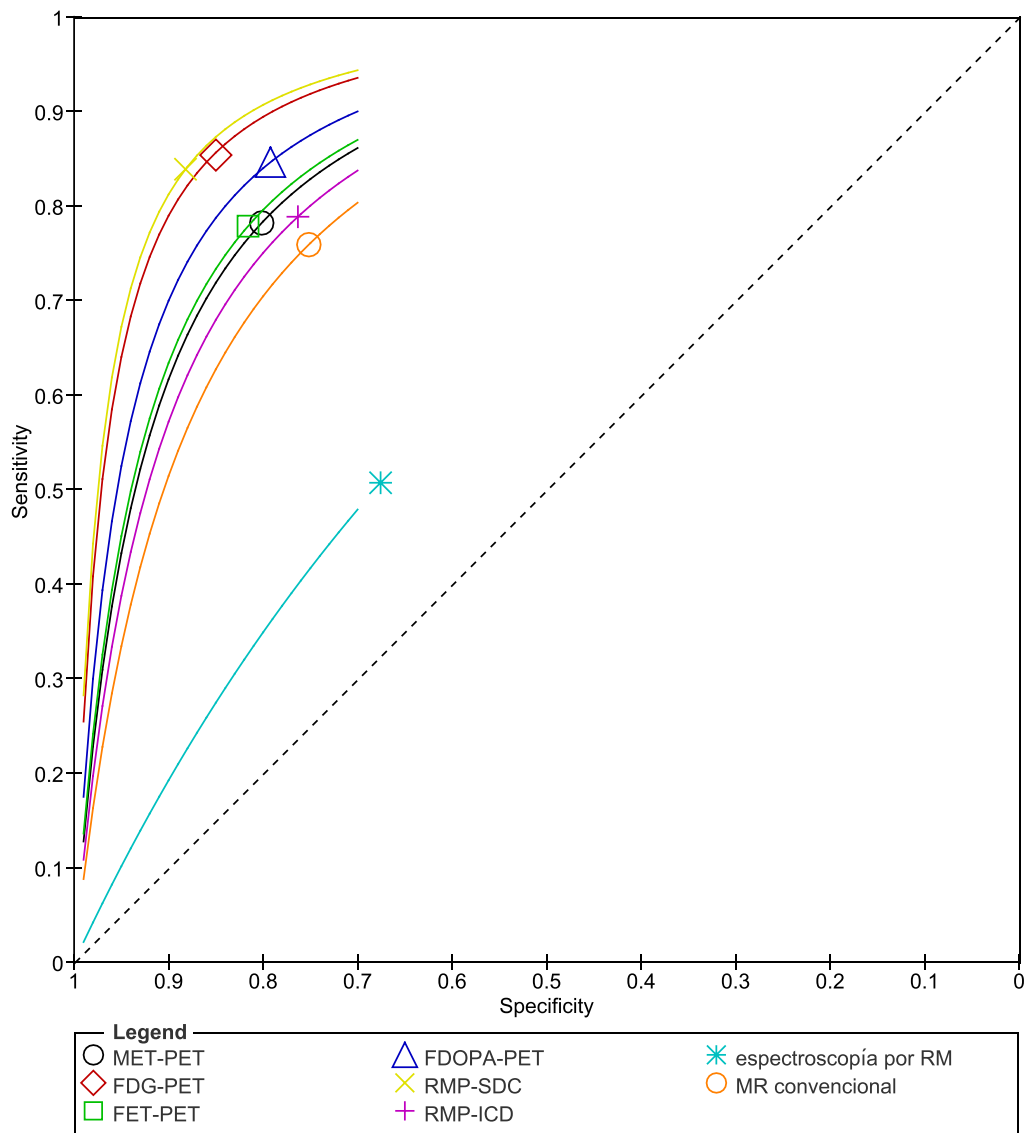


Fig. 14: AUC agrupada de cada prueba diagnóstica. MET-PET: 0,8627 (IC95%: 0,8137-0,9117). FDG-PET: 0,9027 (IC95%: 0,812-0,9937). FET-PET: 0,8797 (IC95%: 0,8165-0,943). FDOPA-PET: No disponible. RMP-SDC: 0,9156 (IC95%: 0,8709-0,9603). RMP-ICD: 0,8569 (IC95%: 0,7601-0,9537). Espectroscopía por RM: 0,7898 (IC95%: 0,6458-0,9338). RM convencional: 0,8381 (IC95%: 0,7299-0,9463).

7. Discusión

Este estudio compara diferentes tipos de PET y RM para determinar qué prueba diagnóstica puede ser capaz de diferenciar entre radionecrosis y recurrencia tumoral en pacientes con metástasis cerebrales tratadas con diferentes tipos de radioterapia y cuál lo hace con mejor precisión.

Los resultados de esta revisión sistemática y metaanálisis mostraron que todas las pruebas diagnósticas son significativamente válidas para diferenciar radionecrosis de recurrencia tumoral en metástasis cerebrales tratadas con radioterapia. Entre ellas, las más precisas demostraron ser la RMP-SDC y el FDG-PET debido a que el área bajo la curva y las razones de probabilidad fueron mayores que las otras pruebas. No obstante, estas sólo mostraron ser significativamente mejores que la espectroscopía por RM y la RM convencional puesto que los IC95% se solapaban con el resto de trazadores del PET y con la RMP-ICD (figuras 13 y 14). La RMP-ICD, FDOPA-PET, FET-PET y MET-PET, por su parte, mostraron resultados similares entre sí y únicamente demostraron ser significativamente más precisas que la espectroscopía por RM. Además, se ha registrado heterogeneidad entre las pruebas estudiadas. Como la RM de perfusión de tipo SDC es más económica, está ampliamente más extendida que el PET con FDG, y puesto que no se han demostrado diferencias significativas entre ambos, la recomendación sería utilizar la prueba de la que se disponga en cada centro sanitario, y en caso de disponer de ambas, utilizar la RMP-SDC para discernir una patología de la otra.

Los estudios que han analizado la precisión diagnóstica del MET-PET han demostrado ser homogéneos entre sí tanto en la sensibilidad como en la especificidad. El IC95% abarcaba la gran mayoría de resultados de los estudios. Sin embargo, Tran et al registró una precisión diagnóstica del 100%. Esto puede deberse al pequeño tamaño muestral de su estudio (siete metástasis de cinco pacientes). Todos los estudios han registrado sus mejores datos con un valor de corte muy similar entre sí, con un rango de la LNR de entre 1,3 y 1,6. Esto puede contribuir a la homogeneidad estudiada. Cabe destacar que un estudio (35) ha analizado diferentes valores de corte dependiendo del tamaño de lesión, y ha observado que la sensibilidad aumenta cuando se tiene en cuenta este factor. Esto

puede explicar las diferencias en los valores de corte de cada estudio, y puede ser un criterio importante a definir en futuras investigaciones más detalladas.

El FDG-PET ha demostrado tener alta sensibilidad y especificidad agrupadas, con una heterogeneidad moderada entre los estudios. Un estudio (14) ha registrado una precisión diagnóstica considerablemente peor que el resto con este trazador, lo cual es llamativo puesto que también ha analizado el MET-PET con los mismos pacientes, registrando una sensibilidad cincuenta puntos porcentuales más alta y una especificidad un 25% más elevada. Esto contradice los resultados registrados en esta revisión, ya que ambas tienen una precisión similar y no se han registrado diferencias significativas entre ambas. Esto puede deberse a que el tamaño muestral de Tomura et al (14) no era muy grande, aunque deberían realizarse más estudios de diferentes trazadores en las mismas lesiones para tener resultados concluyentes. Otro punto a tener en cuenta es con qué tejido comparar la zona de la lesión. La mayoría de los estudios utilizan de referencia la sustancia blanca, pero Horky et al (25), ha comparado las lesiones tanto con la sustancia gris como con la sustancia blanca, y ha registrado que, tomando la sustancia gris de referencia, tanto la sensibilidad como la especificidad aumentaban. Esto podría ser una limitación en los estudios que comparen las lesiones con la sustancia blanca, aunque convendría que en el futuro se investigase más a fondo acerca de este conflicto.

Los estudios que analizan la precisión del FET-PET han demostrado ser muy homogéneos en la especificidad, y moderadamente heterogéneos en la sensibilidad. Esto puede deberse a un estudio (37), que ha registrado una sensibilidad y especificidad notablemente inferior al resto. Esto es llamativo porque es el único estudio con un diseño prospectivo y que utiliza la histopatología como prueba de referencia. No obstante, concluye con que la adición de la imagen por RM al PET con FET aumentaría la sensibilidad hasta el 93%, y que el PET podría utilizarse de aproximación al diagnóstico puesto que valores de captación muy reducidos se han asociado a radionecrosis y valores muy elevados a recurrencias tumorales, por lo que serían los valores intermedios los que indicarían la realización de una biopsia. Esto sí que va en relación con los hallazgos observados en los diferentes trazadores, ya que son los falsos positivos y negativos los que se encuentran en un intervalo próximo al valor de corte, pero las lesiones con valores

muy altos corresponden siempre a recurrencia y los valores de captación muy bajos a radionecrosis.

También se ha observado dentro de este subgrupo que, pese a que la RTC media tiene ligeramente mejor precisión que la RTC máxima, las diferencias no son significativas para decantarse por la primera. Sin embargo, tres estudios (9,11,15) evalúan adicionalmente algunos parámetros cinéticos del trazador y concluyen que el uso combinado de las RTC y la cinética podría aumentar la especificidad sin disminuir la sensibilidad.

Ceccon et al (11), por su parte, estudia la precisión del MET-PET y FET-PET en las mismas lesiones y obtiene idénticos resultados con los dos trazadores. Esto va en línea con lo registrado en este estudio, ya que ambos trazadores han demostrado ser igualmente válidos para diferenciar radionecrosis y recurrencia tumoral, aunque hay que decir que el tamaño muestral de este estudio fue bastante pequeño (trece metástasis estudiadas, y tres de ellas no tuvieron un diagnóstico definitivo concluyente).

Con respecto a los estudios que analizan el PET con FDOPA, pese a los resultados obtenidos, estos son difícilmente extrapolables puesto que solamente dos estudios se han incluido en el metaanálisis. Los resultados son similares a los registrados con el resto de los tipos de PET, y pese a que son prometedores, hacen falta más estudios en el futuro que analicen este trazador.

La RM de perfusión de tipo SDC ha obtenido los mejores resultados junto con el PET con FDG. La heterogeneidad entre estudios es moderada tanto en la sensibilidad como en la especificidad. Pese a que utilizan valores de corte muy similares del volumen sanguíneo cerebral relativo, la heterogeneidad puede deberse a muchos factores: tipo de radioterapia utilizada, diseño del estudio u origen del tumor primario, por ejemplo. Hoefnagels et al (27) diferencia sus resultados, tal y como hizo Horky et al (25) con el FDG-PET, teniendo de referencia dos tejidos diferentes como referencia para comparar la lesión. Comparando la lesión con la sustancia gris ha registrado una menor sensibilidad con una especificidad del 100%, y tomando de referencia la sustancia blanca ha obtenido una sensibilidad mayor pero una especificidad mucho menor. Sería interesante

considerar estudiar qué tejido nos aportaría una información más precisa para diferenciar radionecrosis y recurrencia tumoral. Por otra parte, Jakubovic et al (21) ha utilizado un valor de corte del rCBV de 3,08, el más alto de todos los estudios. Sus resultados son ligeramente peores (no entran dentro del IC95%), por lo que parece que el rCBV de valor 2,1 sería mejor para determinar un tipo de lesión de la otra. Aun así, me parece importante considerar nuevamente las conclusiones de Jung et al (35), que afirman que unos valores de corte determinados según el volumen metabólico del tumor sería lo más apropiado debido a la heterogeneidad de las lesiones. Los resultados de esta prueba parecen ser muy buenos y prometedores, aunque todos los estudios concluyen que deberían realizarse más estudios de forma prospectiva y utilizando la histopatología como método de referencia en el 100% de las lesiones.

La RM de perfusión de tipo ICD se ha demostrado como una prueba válida, aunque no mejor que las hasta ahora mencionadas. Se ha objetivado moderada heterogeneidad tanto en la sensibilidad como en la especificidad. Esto puede explicarse por diversos motivos, como la variabilidad en el tamaño de las lesiones, el tipo e intensidad de radioterapia que se les ha aplicado, el tiempo de seguimiento o el origen primario de cada tumor. Knitter et al (7) y Hatzoglou et al (16) han registrado buena sensibilidad y pobre especificidad, y Lohmann et al (10) ha observado resultados completamente contrarios, registrando baja sensibilidad y alta especificidad. Esto puede deberse a que los dos primeros evalúan el parámetro K_{trans} y Lohmann et al (10) analiza ciertos parámetros computarizados registrados con la RM de perfusión de tipo ICD.

Los resultados reflejados en el subgrupo de espectroscopía por RM no son significativos debido a la heterogeneidad entre los estudios. Únicamente tres estudios se adaptaron a los criterios de inclusión y exclusión de esta revisión. No obstante, cada uno utiliza un cociente metabólico diferente obteniendo unos resultados muy dispares entre sí. Chuang et al (96) hace un metaanálisis estudiando la espectroscopía por RM con el mismo fin, pero incluyendo tumores primarios del SNC. Los resultados que obtiene son muy diferentes y mucho más prometedores que los de esta revisión, ya que concluye que los cocientes metabólicos Cho/NAA y Cho/Cr pueden ser igualmente válidos que el rCBV de la

RM de perfusión para diferenciar recurrencia tumoral de radionecrosis. Veo necesario hacer más estudios prospectivos que evalúen esta prueba diagnóstica en metástasis cerebrales únicamente para tener unos resultados más consistentes.

Finalmente, la RM convencional se ha demostrado peores resultados que el resto. Se ha objetivado elevada heterogeneidad entre estudios. Esto puede deberse a que la mitad de los mismos evaluaban el “cociente T1/T2” y la otra mitad parámetros computarizados. Además, los parámetros computarizados de estos estudios se realizaron con diferentes softwares, por lo que claramente no ha habido una uniformidad en la metodología de los estudios incluidos. Hasta cinco estudios (33,36,37,39,40) utilizaron la histopatología como método de referencia, por lo que las lesiones sabemos con certeza que fueron correctamente clasificadas. Sin embargo, dos estudios (33,39) incluyeron un fenotipo mixto de lesión, que histológicamente presentaba características tanto tumorales como de necrosis.

Como vemos, incluso en el patrón de referencia no están bien determinados los criterios para diferenciar una lesión de la otra, por lo que veo absolutamente necesario establecer unos criterios universales que definan las lesiones y las clasifiquen adecuadamente. Sin esta norma, los estudios venideros tendrán un sesgo importante en la prueba de referencia puesto que no habrá unanimidad para determinar lo que se está estudiando. Se necesita saber si realmente la creación de un fenotipo mixto que recibiese un tratamiento diferente a las otras dos lesiones sería conveniente y si aumentaría el pronóstico del mismo. De no ser así y únicamente hubiese recurrencia tumoral o radionecrosis, habría que definir cómo determinar cada una tanto histopatológicamente como clínico-radiológicamente. Vemos que algunos estudios utilizan un seguimiento de seis meses, otros cuatro meses, etc. Incluso utilizan diferentes criterios de evolución clínico-radiológica (tabla suplementaria 3). Esto no ayuda a que haya una homogeneidad en la materia que se estudia y favorece que aparezcan sesgos en la prueba de referencia.

También es importante remarcar que puede existir lo que se denomina efecto umbral en los estudios que utilizan diferentes valores de corte de una medida para analizar los resultados (p. ej: rCBV 2,1). Esto significa que los resultados pueden verse condicionados dependiendo del valor de corte utilizado para una medida.

Esta limitación no tendría lugar si se describiesen unos valores de corte definidos por el volumen metabólico de cada tumor, donde los valores de corte quedarían estandarizados y por tanto se eliminaría este sesgo, como bien concluye Jung et al (35).

No se ha podido estudiar el sesgo de publicación mediante un gráfico de embudo puesto que en todas las pruebas diagnósticas había un número de estudios menor a diez.

Revisiones y metaanálisis que evalúan lo mismo que este estudio han registrado resultados similares. Suh et al (97) concluye que tanto la RM como el PET mostraron alta capacidad diagnóstica para detectar recurrencias tumorales en pacientes con metástasis cerebrales tratadas con radioterapia, y que no se mostraron diferencias significativas entre una y otra prueba. Li et al (98) demuestra que tanto el PET con FDG como con los diferentes aminoácidos tienen buena precisión diagnóstica para diferenciar recurrencias tumorales en metástasis cerebrales tratadas con radioterapia, y concluye que, a pesar de no ser los métodos más efectivos, siguen siendo superiores al resto de métodos utilizados en la práctica clínica.

Respecto a estudios menos frecuentes, se han investigado otras pruebas diferentes para intentar diferenciar radionecrosis de recurrencia tumoral. Tres estudios (18,99,100) evaluaron el SPECT con Talio-201 como prueba índice. Lai et al (18) no obtiene resultados significativos que permitan discernir una patología de la otra. Serizawa et al (99) realiza un reporte de un caso y concluye que sí es una prueba válida, aunque tiene limitaciones técnicas y habría que ampliar el estudio a un tamaño muestral mayor para obtener resultados significativos. Por otra parte, Matsunaga et al (100) refiere que el índice de retención del SPECT con Talio-201 es el parámetro más útil para diferenciar radionecrosis de recurrencia tumoral, aunque este es un estudio realizado tanto en metástasis como en tumores primarios, por lo que serían necesarios estudios más concretos acerca de esta prueba.

Wang et al (101) estudia la precisión del mapa en T1 postcontraste, y concluye que a pesar de las limitaciones del estudio se demuestra que la radionecrosis y la

recurrencia tumoral presentan diferentes tendencias, y que los beneficios del mapa en T1 promoverán su aplicación para el tratamiento de estas lesiones. No obstante, sería necesario contrastar estos resultados con otros estudios para sacar conclusiones tan generalizadas.

Lai et al (18), estudio del que ya hemos hablado puesto que evalúa la precisión del FDG-PET y del SPECT con Talio-201, observa también los resultados obtenidos con una prueba denominada etiquetado de espín arterial o por sus siglas en inglés ASL. Es interesante hablar de esta técnica porque se ha realizado en los mismos pacientes en los que se evaluaron las otras pruebas y se han registrado unos resultados notablemente superiores (precisión del 92,9%). Lai et al (18) concluye que es un método no invasivo que diferencia radionecrosis de recurrencia tumoral y que sienta una base para futuros estudios prospectivos con un tamaño muestral significativo.

Dos estudios (102,103) evaluaron el movimiento incoherente intravoxel (IVIM) mediante RM. Detsky et al (102) afirma que el IVIM mostró ser un método útil para el objetivo, pero que es un estudio exploratorio, con el fin de generar una hipótesis y que los resultados deberían demostrarse en un tamaño muestral más amplio. Además, afirma que los trazadores permiten una mayor rapidez en la toma de decisiones para realizar un tratamiento de rescate en una recurrencia tumoral, y una mayor seguridad en el seguimiento de las lesiones. Kapadia et al (103), por su parte, registró un aumento significativo en el volumen sanguíneo del tumor tras un mes de observación, lo que contradice lo que observó con la RM de perfusión de tipo ICD, ya que en esta última se producía una disminución significativa del volumen. Existe una discrepancia en los resultados que no está claro de dónde procede y por ello habría que interpretar los resultados precavidamente hasta que se realicen más estudios.

Finalmente, se han investigado la utilidad de dos trazadores nuevos. Tran et al (5) evalúa el [¹¹C]PBR28, pero concluye que no es un biomarcador útil para diferenciar radionecrosis de recurrencia tumoral. Tom et al (104) presentó en un congreso una investigación analizando el ¹⁸F-Fluciclovine, y objetivó diferentes valores cuantitativos en las lesiones y una baja captación en el tejido cerebral normal. Es

por ello que se requeriría mayor profundidad en la investigación acerca de este trazador para ver si es útil para diferenciar una patología de la otra.

Para finalizar, me gustaría señalar que es importante conocer las limitaciones en la aplicabilidad de los resultados de este estudio. La mayoría de los estudios tienen un diseño retrospectivo (n=27), utilizan diferentes tipos e intensidades de radioterapia que afectan al metabolismo de la lesión y consecuentemente a la del trazador. La histología de la metástasis es dependiente de la del tumor primario, y cada lesión tiene un tamaño diferente, por lo que existe una heterogeneidad intrínseca a las lesiones. Además, se han comparado estudios que, pese a que evaluaban una misma prueba diagnóstica, lo hacían con métodos diferentes. También hay pruebas diagnósticas como el PET con FDOPA o la espectroscopía por RM que se han evaluado partiendo de un número de estudios muy bajo. Es por ello que los resultados de este metaanálisis hay que interpretarlos con precaución y teniendo en cuenta lo mencionado hasta ahora.

8. Conclusiones

- Todas las técnicas de imagen estudiadas en este metaanálisis se han mostrado precisas para diferenciar la recurrencia tumoral de la radionecrosis en metástasis cerebrales tratadas con radioterapia.
- Las pruebas que mejor precisión han demostrado tener son la RM de perfusión tipo SDC y el PET con FDG. No obstante, éstas solamente han demostrado ser significativamente mejores que la RM convencional y la espectroscopía por RM, por lo que no hay razón por la que recomendar un trazador por encima de otro o decantarse por un tipo de RM de perfusión.
- Los resultados de este estudio deben interpretarse con precaución por la heterogeneidad entre los estudios incluidos.

9. Referencias bibliográficas

1. le Rhun E, Dhermain F, Vogin G, Reyns N, Metellus P. Radionecrosis after stereotactic radiotherapy for brain metastases. *Expert Rev Neurother*. 2016 Aug;16(8):903–14.
2. Achrol AS, Rennert RC, Anders C, Soffietti R, Ahluwalia MS, Nayak L, et al. Brain metastases. *Nat Rev Dis Primers*. 2019 Jan 17;5(1):1–26.
3. Niranjana A, Dade Lunsford L, Ahluwalia MS. Targeted therapies for brain metastases. *Prog Neurol Surg*. 2019 May;34:125–37.
4. Verma N, Cowperthwaite MC, Burnett MG, Markey MK. Differentiating tumor recurrence from treatment necrosis: A review of neuro-oncologic imaging strategies. *Neuro Oncol*. 2013 May;15(5):515–34.
5. Tran TT, Gallezot JD, Jilaveanu LB, Zito C, Turcu G, Lim K, et al. [11C]Methionine and [11C]PBR28 as PET Imaging Tracers to Differentiate Metastatic Tumor Recurrence or Radiation Necrosis. *Mol Imaging*. 2020 Dec;19:1–9.
6. Wang B, Zhao B, Zhang Y, Ge M, Zhao P, Sun, et al. Absolute CBV for the differentiation of recurrence and radionecrosis of brain metastases after gamma knife radiotherapy: a comparison with relative CBV. *Clin Radiol*. 2018 Aug;73(8):758.e1-758.e7.
7. Knitter JR, Erly WK, Stea BD, Lemole GM, Germano IM, Doshi AH, et al. Interval change in diffusion and perfusion MRI parameters for the assessment of pseudoprogression in cerebral metastases treated with stereotactic radiation. *AJR Am J Roentgenol*. 2018 Jul;211(1):168–75.
8. Muto M, Frauenfelder G, Senese R, Zeccolini F, Schena E, Giurazza F, et al. Dynamic susceptibility contrast (DSC) perfusion MRI in differential diagnosis between radionecrosis and neoangiogenesis in cerebral metastases using rCBV, rCBF and K₂. *Radiol Med*. 2018 Jul;123(7):545–52.
9. Lohmann P, Stoffels G, Ceccon G, Rapp M, Sabel M, Filss CP, et al. Radiation injury vs. recurrent brain metastasis: combining textural feature radiomics analysis and standard parameters may increase 18F-FET PET accuracy without dynamic scans. *Eur Radiol*. 2017 Jul;27(7):2916–27.
10. Lohmann P, Kocher M, Ceccon G, Bauer EK, Stoffels G, Viswanathan S, et al. Combined FET PET/MRI radiomics differentiates radiation injury from recurrent brain metastasis. *Neuroimage Clin*. 2018 Aug 19;20:537–42.
11. Ceccon G, Lohmann P, Stoffels G, Judov N, Filss CP, Rapp M, et al. Dynamic O-(2-18F-fluoroethyl)-L-tyrosine positron emission tomography differentiates brain metastasis recurrence from radiation injury after radiotherapy. *Neuro Oncol*. 2017 Feb;19(2):281–8.
12. Yomo S, Oguchi K. Prospective study of 11C-methionine PET for distinguishing between recurrent brain metastases and radiation necrosis: Limitations of diagnostic accuracy and long-term results of salvage treatment. *BMC Cancer*. 2017 Nov 6;17(713):1–9.
13. Menoux I, Noël G, Namer I, Antoni D. TEP/tomodensitométrie et imagerie spectroscopique par résonance magnétique tridimensionnelle pour le diagnostic différentiel entre radionécrose cérébrale et rechute tumorale après irradiation en

conditions stéréotaxiques de métastases cérébrales : place dans l'arbre décisionnel. *Cancer Radiother.* 2017 Aug;21(5):389–97.

14. Tomura N, Kokubun M, Saginoya T, Mizuno Y, Kikuchi Y. Differentiation between treatment-induced necrosis and recurrent tumors in patients with metastatic brain tumors: Comparison among 11C-Methionine-PET, FDG-PET, MR permeability imaging, and MRI-ADC-preliminary results. *Am J Neuroradiol.* 2017 Aug;38(8):1520–7.
15. Romagna A, Unterrainer M, Schmid-Tannwald C, Brendel M, Tonn JC, Nachbichler SB, et al. Suspected recurrence of brain metastases after focused high dose radiotherapy: Can [18F]FET- PET overcome diagnostic uncertainties? *Radiat Oncol.* 2016 Oct 21;11(139):1–10.
16. Hatzoglou V, Yang TJ, Omuro A, Gavrilovic I, Ulaner G, Rubel J, et al. A prospective trial of dynamic contrast-enhanced MRI perfusion and fluorine-18 FDG PET-CT in differentiating brain tumor progression from radiation injury after cranial irradiation. *Neuro Oncol.* 2016 Jun;18(6):873–80.
17. Matuszak J, Waissi W, Clavier JB, Noël G, Namer IJ. Métastases cérébrales : Apport de l'acquisition tardive en TEP/TDM au 18F-FDG pour le diagnostic différentiel entre récurrence tumorale et radionécrose. *Med Nucleaire.* 2016 Apr 1;40(3):129–41.
18. Lai G, Mahadevan A, Hackney D, Warnke PC, Nigim F, Kasper E, et al. Diagnostic accuracy of PET, SPECT, and arterial spin-labeling in differentiating tumor recurrence from necrosis in cerebral metastasis after stereotactic radiosurgery. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2015 Dec;36(12):2250–5.
19. 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 Jul 13;10(7):1–13.
20. Cicone F, Minniti G, Romano A, Papa A, Scaringi C, Tavanti F, et al. Accuracy of F-DOPA PET and perfusion-MRI for differentiating radionecrotic from progressive brain metastases after radiosurgery. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2015 Jan;42(1):103–11.
21. Jakubovic R, Sahgal A, Soliman H, Milwid R, Zhang L, Eilaghi A, et al. Magnetic resonance imaging-based tumour perfusion parameters are biomarkers predicting response after radiation to brain metastases. *Clin Oncol.* 2014 Nov 1;26(11):704–12.
22. Lizarraga KJ, Allen-Auerbach M, Czernin J, DeSalles AAF, Yong WH, Phelps ME, et al. 18F-FDOPA PET for differentiating recurrent or progressive brain metastatic tumors from late or delayed radiation injury after radiation treatment. *J Nucl Med.* 2014 Jan;55(1):30–6.
23. Galldiks N, Stoffels G, Filss CP, Piroth MD, Sabel M, Ruge MI, et al. Role of O-(2- 18F-fluoroethyl)-L-tyrosine PET for differentiation of local recurrent brain metastasis from radiation necrosis. *J Nucl Med.* 2012 Sep;53(9):1367–74.
24. Huang J, Wang AM, Shetty A, Maitz AH, Yan D, Doyle D, et al. Differentiation between intra-axial metastatic tumor progression and radiation injury following fractionated radiation therapy or stereotactic radiosurgery using MR spectroscopy, perfusion MR imaging or volume progression modeling. *Magn Reson Imaging.* 2011 Sep;29(7):993–1001.

25. Horky LL, Hsiao EM, Weiss SE, Drappatz J, Gerbaudo VH. Dual phase FDG-PET imaging of brain metastases provides superior assessment of recurrence versus post-treatment necrosis. *J Neurooncol.* 2011 May;103(1):137–46.
26. Mitsuya K, Nakasu Y, Horiguchi S, Harada H, Nishimura T, Bando E, et al. Perfusion weighted magnetic resonance imaging to distinguish the recurrence of metastatic brain tumors from radiation necrosis after stereotactic radiosurgery. *J Neurooncol.* 2010 Aug;99(1):81–8.
27. Hoefnagels FWA, Lagerwaard FJ, Sanchez E, Haasbeek CJA, Knol DL, Slotman BJ, et al. Radiological progression of cerebral metastases after radiosurgery: Assessment of perfusion MRI for differentiating between necrosis and recurrence. *J Neurol.* 2009 Jun;256(6):878–87.
28. Terakawa Y, Tsuyuguchi N, Iwai Y, Yamanaka K, Higashiyama S, Takami T, et al. Diagnostic accuracy of 11C-methionine PET for differentiation of recurrent brain tumors from radiation necrosis after radiotherapy. *J Nucl Med.* 2008 May;49(5):694–9.
29. Barajas RF, Chang JS, Sneed PK, Segal MR, McDermott MW, Cha S. Distinguishing recurrent intra-axial metastatic tumor from radiation necrosis following gamma knife radiosurgery using dynamic susceptibility- weighted contrast-enhanced perfusion MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2009 Feb;30(2):367–72.
30. Wang SX, Boethius J, Ericson K. FDG-PET on irradiated brain tumor: Ten years' summary. *Acta Radiol.* 2006 Feb;47(1):85–90.
31. Hettal L, Stefani A, Salleron J, Courrech F, Behm-Ansmant I, Constans JM, et al. Radiomics Method for the Differential Diagnosis of Radionecrosis Versus Progression after Fractionated Stereotactic Body Radiotherapy for Brain Oligometastasis. *Radiat Res.* 2020 May;193(5):471–80.
32. Chernov M, Hayashi M, Izawa M, Ochiai T, Usukura M, Abe K, et al. Differentiation of the Radiation-Induced Necrosis and Tumor Recurrence after Gamma Knife Radiosurgery for Brain Metastases: Importance of Multi-Voxel Proton MRS. *Minim Invas Neurosurg.* 2005 Aug;48(4):228–34.
33. Dequesada IM, Quisling RG, Yachnis A, Friedman WA. Can standard magnetic resonance imaging reliably distinguish recurrent tumor from radiation necrosis after radiosurgery for brain metastases? A radiographic-pathological study. *Neurosurgery.* 2008 Nov;63(5):898–903.
34. Grosu AL, Astner ST, Riedel E, Nieder C, Wiedenmann N, Heinemann F, et al. An interindividual comparison of O-(2-[18F]fluoroethyl)-L- tyrosine (FET)- and L-[methyl-11C]methionine (MET)-PET in patients with brain gliomas and metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011 Nov 15;81(4):1049–58.
35. Jung TY, Kim IY, Lim SH, Park KS, Kim DY, Jung S, et al. Optimization of diagnostic performance for differentiation of recurrence from radiation necrosis in patients with metastatic brain tumors using tumor volume-corrected 11C-methionine uptake. *EJNMMI Res.* 2017 Dec;7(45):1–6.

36. Kano H, Kondziolka D, Lobato-Polo J, Zorro O, Flickinger JC, Lunsford LD. T1/T2 matching to differentiate tumor growth from radiation effects after stereotactic radiosurgery. *Neurosurgery*. 2010 Mar;66(3):486–91.
37. Meyer HS, Liesche-Starnecker F, Mustafa M, Yakushev I, Wiestler B, Meyer B, et al. [18f]fet pet uptake indicates high tumor and low necrosis content in brain metastasis. *Cancers (Basel)*. 2021 Jan 19;13(2):355–67.
38. Peng L, Parekh V, Huang P, Lin DD, Sheikh K, Baker B, et al. Distinguishing True Progression From Radionecrosis After Stereotactic Radiation Therapy for Brain Metastases With Machine Learning and Radiomics. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2018 Nov 15;102(4):1236–43.
39. Stockham AL, Tievsky AL, Koyfman SA, Reddy CA, Suh JH, Vogelbaum MA, et al. Conventional MRI does not reliably distinguish radiation necrosis from tumor recurrence after stereotactic radiosurgery. *J Neurooncol*. 2012 Aug;109(1):149–58.
40. Tiwari P, Prasanna P, Wolansky L, Pinho M, Cohen M, Nayate AP, et al. Computer-extracted texture features to distinguish cerebral radionecrosis from recurrent brain tumors on multiparametric mri: A feasibility study. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2016 Dec;37(12):2231–6.
41. Nayak L, Lee EQ, Wen PY. Epidemiology of brain metastases. *Curr Oncol Rep*. 2012 Feb;14(1):48–54.
42. Fabi A, Felici A, Metro G, Mirri A, Bria E, Telera S, et al. Brain metastases from solid tumors: Disease outcome according to type of treatment and therapeutic resources of the treating center. *J Exp Clin Cancer Res*. 2011 Jan 18;30(1):1–7.
43. Yves Delattre J, Krol G, Thaler HT, Posner JB, Sloan-Ket- M. Distribution of Brain Metastases. *Arch Neurol*. 1988 Feb 29;45:741–4.
44. Nussbaum ES, Djalilian HR, Cho KH, Hall WA. Brain Metastases: Histology, Multiplicity, Surgery, and Survival. *Cancer*. 1996 Oct 15;78(8):1781–8.
45. Tsukada Y, Fouad A, Pickren JW, Lane WW. Central Nervous System Metastasis From Breast Carcinoma: Autopsy Study. *Cancer*. 1983 Dec 15;52(12):2349–54.
46. Cagney DN, Martin AM, Catalano PJ, Redig AJ, Lin NU, Lee EQ, et al. Incidence and prognosis of patients with brain metastases at diagnosis of systemic malignancy: A population-based study. *Neuro Oncol*. 2017 Oct 19;19(11):1511–21.
47. Suki D, Abdulla RK, Ding M, Khatua S, Sawaya R. Brain metastases in patients diagnosed with a solid primary cancer during childhood: Experience from a single referral cancer center. *J Neurosurg Pediatr*. 2014 Oct 1;14(4):372–85.
48. Goldman S, Echevarría ME, Fangusaro J. Pediatric Brain Metastasis from Extraneural Malignancies: A Review. *Cancer Treat Res*. 2007 Dec;136(8):143–68.
49. Telera S, Fabi A, Pace A, Vidiri A, Anelli V, Carapella CM, et al. Radionecrosis induced by stereotactic radiosurgery of brain metastases: Results of surgery and outcome of disease. *J Neurooncol*. 2013 Jun;113(2):313–25.

50. Boothe D, Young R, Yamada Y, Prager A, Chan T, Beal K. Bevacizumab as a treatment for radiation necrosis of brain metastases post stereotactic radiosurgery. *Neuro Oncol.* 2013 Sep;15(9):1257–63.
51. Greene-Schloesser D, Robbins ME, Peiffer AM, Shaw EG, Wheeler KT, Chan MD. Radiation-induced brain injury: A review. *Front Oncol.* 2012 Jul 19;2(73):1–18.
52. Dropcho EJ. Neurotoxicity of Radiation Therapy. *Neurol Clin.* 2010 Feb;28(1):217–34.
53. Kumar AJ, Leeds NE, Fuller GN, van Tassel P, Maor MH, Sawaya RE, et al. Malignant Gliomas: MR Imaging Spectrum of Radiation Therapy– and Chemotherapy-induced Necrosis of the Brain after Treatment. *Radiology.* 2000 Nov;217(2):377–84.
54. Lyubimova N, Hopewell JW. Experimental evidence to support the hypothesis that damage to vascular endothelium plays the primary role in the development of late radiation-induced CNS injury. *Br J Radiol.* 2004 Jun;77(918):488–92.
55. Suh JH, Kotecha R, Chao ST, Ahluwalia MS, Sahgal A, Chang EL. Current approaches to the management of brain metastases. *Nat Rev Clin Oncol.* 2020 May 1;17(5):279–99.
56. Kelly PJ, Lin NU, Claus EB, Quant EC, Weiss SE, Alexander BM. Salvage stereotactic radiosurgery for breast cancer brain metastases: Outcomes and prognostic factors. *Cancer.* 2012 Apr 15;118(8):2014–20.
57. Hu Q, Zhao J, Xu J, Zhou X, Shui Y, Shen L, et al. Long-Term Relief of Cerebral Radiation Necrosis Treated with Low-Dose Bevacizumab—a Report of 2 Cases. *Oncol Res Treat.* 2017 Mar 1;40(3):133–7.
58. Minniti G, Clarke E, Lanzetta G, Osti MF, Trasimeni G, Bozzao A, et al. Stereotactic radiosurgery for brain metastases: Analysis of outcome and risk of brain radionecrosis. *Radiat Oncol.* 2011 May 15;6(48):1–9.
59. Raimbault A, Cazals X, Lauvin MA, Destrieux C, Chapet S, Cottier JP. Radionecrosis of malignant glioma and cerebral metastasis: A diagnostic challenge in MRI. *Diagn Interv Imaging.* 2014 Oct 1;95(10):985–1000.
60. Kohutek ZA, Yamada Y, Chan TA, Brennan CW, Tabar V, Gutin PH, et al. Long-term risk of radionecrosis and imaging changes after stereotactic radiosurgery for brain metastases. *J Neurooncol.* 2015 Oct 1;125(1):149–56.
61. Asao C, Korogi Y, Kitajima M, Hirai T, Baba Y, Makino K, et al. Diffusion-Weighted Imaging of Radiation-Induced Brain Injury for Differentiation from Tumor Recurrence. *Am J Neuroradiol.* 2005 Jul 1;26(6):145–1460.
62. Sundgren PC, Fan X, Weybright P, Welsh RC, Carlos RC, Petrou M, et al. Differentiation of recurrent brain tumor versus radiation injury using diffusion tensor imaging in patients with new contrast-enhancing lesions. *Magn Reson Imaging.* 2006 Nov;24(9):1131–42.
63. Schlemmer HP, Bachert P, Henze M, Buslei R, Herfarth KK, Debus J, et al. Differentiation of radiation necrosis from tumor progression using proton magnetic resonance spectroscopy. *Neuroradiology.* 2002 Mar;44(3):216–22.
64. Weybright P, Sundgren PC, Maly P, Hassan DG, Nan B, Rohrer S, et al. Differentiation between brain tumor recurrence and radiation injury using MR spectroscopy. *AJR Am J Roentgenol.* 2005 Dec;185(6):1471–6.

65. Yoshii Y, Satou M, Yarnamoto T, Yarnada Y, Hyodo A, Nose T, et al. European Journal of Nuclear Medicine The role of thallium-201 single photon emission tomography in the investigation and characterisation of brain tumours in man and their response to treatment. *Eur J Nucl Med*. 1993 Jan;20(1):39–45.
66. Vos MJ, Tony N, Hoekstra OS, Postma TJ, Heimans JJ, Hooft L. Systematic review of the diagnostic accuracy of 201 Tl single photon emission computed tomography in the detection of recurrent glioma. *Nucl Med Commun*. 2007 Feb 1;28(6):431–9.
67. Nieder C, Andratschke NH, Geinitz H, Grosu AL. Diagnosis-specific graded prognostic assessment score is valid in patients with brain metastases treated in routine clinical practice in two European countries. *Med Sci Monit*. 2012 Jul 1;18(7):450–5.
68. Farris M, McTyre ER, Cramer CK, Hughes R, Randolph DM, Ayala-Peacock DN, et al. Brain Metastasis Velocity: A Novel Prognostic Metric Predictive of Overall Survival and Freedom From Whole-Brain Radiation Therapy After Distant Brain Failure Following Upfront Radiosurgery Alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017 May 1;98(1):131–41.
69. Brown PD, Ahluwalia MS, Khan OH, Asher AL, Wefel JS, Gondi V. Whole-Brain Radiotherapy for Brain Metastases: Evolution or Revolution? *J Clin Oncol*. 2017 Feb 10;36(5):483–92.
70. Brown PD, Jaeckle K, Ballman K v., Farace E, Cerhan JH, Keith Anderson S, et al. Effect of radiosurgery alone vs radiosurgery with whole brain radiation therapy on cognitive function in patients with 1 to 3 brain metastases a randomized clinical trial. *JAMA*. 2016 Jul 26;316(4):401–9.
71. Chang EL, Rey J, Wefel S, Hess KR, Allen PK, Lang FF, et al. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2009 Nov;10(11):1037–44.
72. Aoyama H, Shirato H, Tago M, Nakagawa K, Toyoda T, Hatano K, et al. Stereotactic Radiosurgery Plus Whole-Brain Radiation Therapy vs Stereotactic Radiosurgery Alone for Treatment of Brain Metastases: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2006 Jun 7;295(21):2483–91.
73. Tsao MN, Rades D, Wirth A, Lo SS, Danielson BL, Gaspar LE, et al. Radiotherapeutic and surgical management for newly diagnosed brain metastasis(es): An American Society for Radiation Oncology evidence-based guideline. *Pract Radiat Oncol*. 2012 Jul;2(3):210–25.
74. Chao ST, de Salles A, Hayashi M, Levivier M, Ma L, Martinez R, et al. Stereotactic radiosurgery in the management of limited (1-4) brain metastases: Systematic review and International Stereotactic Radiosurgery Society practice guideline. *Neurosurgery*. 2018 Sep 1;83(3):345–53.
75. Jiang X-S, Xiao J-P, Zhang Y, Xu Y-J, Li X-P, Chen X-J, et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy for brain metastases larger than three centimeters. *Radiat Oncol*. 2012 Mar 19;7(36):1–6.
76. Wiggeraad R, Kanter AV de, Kal HB, Taphoorn M, Vissers T, Struikmans H. Dose-effect relation in stereotactic radiotherapy for brain metastases. A systematic review. *Radiother Oncol*. 2011 Mar;98(3):292–7.

77. Minniti G, Esposito V, Clarke E, Scaringi C, Lanzetta G, Salvati M, et al. Multidose stereotactic radiosurgery (9 Gy × 3) of the postoperative resection cavity for treatment of large brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013 Jul 15;86(4):623–9.
78. Noordijk EM, Vecht CJ, Haaxma-rekhe H, Padberg GW, C Voormolen JH, Hoekstra FH, et al. The choice of treatment of single brain metastasis should be based on extracranial tumor activity and age. *Int J Radiation Oncology Biol Phys*. 1994 Feb 3;29(4):71–717.
79. Schackert G, Schmiedel K, Lindner C, Leimert M, Kirsch M. Surgery of recurrent brain metastases: Retrospective analysis of 67 patients. *Acta Neurochir (Wien)*. 2013 Oct;155(10):1823–32.
80. Nahed B v, Alvarez-Breckenridge C, Brastianos PK, Shih H, Sloan A, Ammirati M, et al. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guidelines on the Role of Surgery in the Management of Adults With Metastatic Brain Tumors. *Neurosurgery*. 2019 Mar 1;84(3):152–5.
81. Mcpherson CM, Warnick RE. Results of contemporary surgical management of radiation necrosis using frameless stereotaxis and intraoperative magnetic resonance imaging. *J Neurooncol*. 2004 May;68(1):41–7.
82. Mathews MS, Linskey ME, Hasso AN, Fruehauf JP. The effect of bevacizumab (Avastin) on neuroimaging of brain metastases. *Surg Neurol*. 2008 Dec;70(6):649–52.
83. Rahmathulla G, Recinos PF, Valerio JE, Chao S, Barnett GH. Laser interstitial thermal therapy for focal cerebral radiation necrosis: A case report and literature review. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2012 Jun;90(3):192–200.
84. Chao ST, Ahluwalia MS, Barnett GH, Stevens GHJ, Murphy ES, Stockham AL, et al. Challenges with the diagnosis and treatment of cerebral radiation necrosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013 Nov 1;87(3):449–57.
85. Levin VA, Bidaut L, Hou P, Kumar AJ, Wefel JS, Bekele BN, et al. Randomized double-blind placebo-controlled trial of bevacizumab therapy for radiation necrosis of the central nervous system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Apr 1;79(5):1487–95.
86. Tye K, Engelhard HH, Slavin K v., Nicholas MK, Chmura SJ, Kwok Y, et al. An analysis of radiation necrosis of the central nervous system treated with bevacizumab. *J Neurooncol*. 2014 Apr;117(2):321–7.
87. Benoit A, Ducray F, Cartalat-Carel S, Psimaras D, Ricard D, Honnorat J. Favorable outcome with bevacizumab after poor outcome with steroids in a patient with temporal lobe and brainstem radiation necrosis. *J Neurol*. 2011 Feb;258(2):328–9.
88. Gronier S, Bourg V, Frenay M, Cohen M, Mondot L, Thomas P, et al. Le bévacizumab dans le traitement des radionécroses cérébrales. *Rev Neurol (Paris)*. 2011 Apr;167(4):331–6.
89. Whiting PF, Rutjes AWS, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. QUADAS-2: A Revised Tool for the Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies. *Ann Intern Med* [Internet]. 2011 Oct 18;155(8):529–36. Available from: www.annals.org
90. Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*. 2003 Sep 6;327(7414):557–60.

91. Zamora J, Abaira V, Muriel A, Khan K, Coomarasamy A. Meta-DiSc: A software for meta-analysis of test accuracy data. *BMC Med Res Methodol*. 2006 Jul 12;6(31):1–12.
92. Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.4. The Cochrane Collaboration. 2020;
93. Lin NU, Lee EQ, Aoyama H, Barani IJ, Barboriak DP, Baumert BG, et al. Response assessment criteria for brain metastases: Proposal from the RANO group. *Lancet Oncol*. 2015 Jun;16(6):e270–8.
94. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009 Jan;45(2):228–47.
95. Macdonald DR, Cascino TL, Schold SC, Cairncross JG. Response Criteria for Phase II Studies of Supratentorial Malignant Glioma. *J Clin Oncol*. 1990 Jul;8(7):1277–80.
96. Chuang MT, Liu YS, Tsai YS, Chen YC, Wang CK. Differentiating radiation-induced necrosis from recurrent brain tumor using MR perfusion and spectroscopy: A meta-analysis. *PLoS One*. 2016 Jan 7;11(1):1–13.
97. Suh CH, Kim HS, Jung SC, Choi CG, Kim SJ. Comparison of MRI and PET as potential surrogate endpoints for treatment response after stereotactic radiosurgery in patients with brain metastasis. *AJR Am J Roentgenol*. 2018 Dec 1;211(6):1332–41.
98. Li H, Deng L, Bai HX, Sun J, Cao Y, Tao Y, et al. Diagnostic Accuracy of Amino Acid and FDG-PET in Differentiating Brain Metastasis Recurrence from Radionecrosis after Radiotherapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2018 Feb 1;39(2):280–8.
99. Serizawa T, Saeki N, Higuchi Y, Yamaura A. Diagnostic value of thallium-201 chloride single-photon emission computerized tomography in differentiating tumor recurrence from radiation injury after gamma knife surgery for metastatic brain tumors. *J Neurosurg*. 2005 Jan;102(Suppl):266–71.
100. Matsunaga S, Shuto T, Takase H, Ohtake M, Tomura N, Tanaka T, et al. Semiquantitative analysis using thallium-201 SPECT for differential diagnosis between tumor recurrence and radiation necrosis after gamma knife surgery for malignant brain tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013 Jan 1;85(1):47–52.
101. Wang B, Zhang Y, Zhao B, Zhao P, Ge M, Gao M, et al. Postcontrast T1 mapping for differential diagnosis of recurrence and radionecrosis after gamma knife radiosurgery for brain metastasis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2018 Jun 1;39(6):1025–31.
102. Detsky JS, Keith J, Conklin J, Symons S, Myrehaug S, Sahgal A, et al. Differentiating radiation necrosis from tumor progression in brain metastases treated with stereotactic radiotherapy: utility of intravoxel incoherent motion perfusion MRI and correlation with histopathology. *J Neurooncol*. 2017 Sep;134(2):433–41.
103. Kapadia A, Mehrabian H, Conklin J, Symons SP, Maralani PJ, Stanisz GJ, et al. Temporal evolution of perfusion parameters in brain metastases treated with stereotactic radiosurgery: comparison of intravoxel incoherent motion and dynamic contrast enhanced MRI. *J Neurooncol*. 2017 Oct 1;135(1):119–27.

104. Tom MC, DiFilippo F, Jones SE, Suh JH, Murphy ES, Yu JS, et al. 18F-Fluciclovine PET/CT to Distinguish Radiation Necrosis from Tumor Progression in Brain Metastases Treated with Stereotactic Radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2020 Nov;108(3):e683.

10. Anexos

ESTUDIO	PROBABILIDAD DE SESGOS				PREOCUPACIÓN SOBRE LA APLICABILIDAD DE LOS ESTUDIOS		
	SELECCIÓN DE LOS INDIVIDUOS	PRUEBA ÍNDICE	PRUEBA DE REFERENCIA	FLUJO Y TIEMPOS	SELECCIÓN DE LOS INDIVIDUOS	PRUEBA ÍNDICE	PRUEBA DE REFERENCIA
Tran, et al.	😊	😞	?	?	😊	😊	😊
Wang, B. et al.	😊	😞	?	?	😊	😊	😊
Knitter, et al.	😊	😞	😊	😊	😊	😊	😊
Muto, et al.	😊	😞	?	?	😊	😊	😊
Lohmann, et al.	?	😊	😊	?	😊	😊	😊
Yomo, et al.	😊	😞	?	😊	😊	😊	😊
Menoux, et al.	😊	?	😊	😊	😊	😊	😊
Lohmann, et al.	?	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Ceccon, et al.	?	😊	😊	😞	😊	😊	😊
Romagna, et al.	😊	😞	😊	😞	😊	😊	😊
Hatzoglou, et al.	😊	😞	😊	😞	😊	😊	😊
Matuszak, et al.	?	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Lai, et al.	😊	😊	?	😊	😊	😊	😊
Minamimoto, et al.	?	?	?	😞	😊	😊	😊
Cicone, et al.	😊	😞	?	?	😊	😊	😊
Jakubovic, et al.	?	😞	😊	😊	😊	😊	😊
Lizarraga, et al.	?	😊	😊	😞	😊	😊	😊
Galldiks, et al.	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Huang, et al.	😊	😞	?	😞	😊	😊	😊
Horky, et al.	?	😞	😊	😊	😊	😊	😊
Mitsuya, et al.	😊	😞	?	😞	😊	😊	😊
Hoefnagels, et al.	?	😊	😊	😞	😊	😊	😊
Terakawa, et al.	?	😞	😊	😊	😊	😊	😊
Barajas, et al.	?	😞	?	?	😊	😊	😊
Wang, SX. et al.	😊	?	?	😞	😊	😊	😊
Tomura, et al.	?	?	?	😞	😊	😊	😊
Hettal, et al.	😊	😞	😊	😊	😊	😊	😊
Chernov, et al.	😊	😞	?	😞	😊	😊	😊
Dequesada, et al.	?	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Grosu, et al.	😊	😞	😊	😊	😊	😊	😊
Jung, et al.	😊	?	😊	😞	😊	😊	😊
Kano, et al.	?	😊	?	😊	😊	😊	😊
Meyer, et al.	😊	?	😊	😊	😊	😊	😊
Peng, et al.	😊	?	😊	😞	😊	😊	😊
Stockham, et al.	😊	?	😊	😞	😊	😊	😊
Tiwari, et al.	?	😊	😊	?	😊	😊	😊

TABLA suplementaria 1: QUADAS-2. 😊 Probabilidad baja 😞 Probabilidad alta ? Probabilidad incierta

	Nº de individuos	Rango edad (media)	Ratio sexo (H:M)	Nº de mtx	Localización de las lesiones	Tumor primario	Prueba de referencia	Diseño	Tipo de RT	Diag. definitivo
Hettal, et al. (2020) (31)	20	27-78 (56,6)	1:1	20	ND	Pu (15), Ma (2), Re (1), MM (1), otros (1)	SCR	Retrospectivo	RCE, RTH, RCE + RTH	12xTR, 8xRN
Galldiks et al (2012) (23)	31	17-70 (53)	1:5,2	40	Fr (7), Pa (17), Occ (5), Tm (3), TE (5), Cb (3).	Pu (17), ma (9), MM (2), Ew (1), Re (1), CR (1)	HP, SCR	ND	RCE, RTH	19xTR, 21xRN
Tiwari, et al. (2016) (40)	4	43-58 (52)	1:1	4	ND	ND	HP	Retrospectivo	ND	2xTR, 2xRN
Tomura, et al. (2017) (14)	15	42-78 (63)	1,5:1	18	Fr (7), Pa (2), Tm (2), Occ (3), Cb (3), Me (1)	Pu (11), Ma (2), Ov (1), Re (1)	HP, SR	Retrospectivo	CRG	10xTR, 8xRN
Lohmann, et al. (2018) (10)	52	17-75 (56)	1:3	52	ND	Pu (27), Ma (15), MM (2), Re (3), OD (1), otros (4)	HP, SCR	Retrospectivo	RCE, RTH, RCE + RTH	21xTR, 31xRN
Hatzoglou, et al. (2016) (16)	24	24-81 (63)	ND	26	ND	Pu (7), Ma (7), MM (5), otros (7)	HP, SCR	Prospectivo	RCE +/- RTH	11xTR, 15xRN
Stockham, et al. (2012) (39)	51	28-73 (57)	1:1,3	51	ND	Pu (21), Ma (11), MM (5), Re (6), OD (2), otros (6)	HP	Retrospectivo	RCE, RTH	33xTR, 13xRN, 5xMIX

TABLA suplementaria 2: Características de los estudios incluidos. Abreviaciones: ND: No Disponible; NC: No concluyente; Fr: Frontal; Tm: Temporal; Pa: Parietal; Occ: Occipital; TE: Tronco-encéfalo; FP: Fosa Posterior; GB: Ganglios Basales; Me: Mesencéfalo; Pu: Pulmón; Ma: Mama; MM: Melanoma Maligno; Re: Renal; CR: Colorrectal; NE: Neuroendocrino; Ve: Vejiga; Va: Vagina; OD: Origen Desconocido; TD: Tracto Digestivo; SE: Seno etmoidal; RS: Rbdomiosarcoma; Ov: Ovario; Em: Endometrio; Ew: Sarcoma de Ewing; GI: Gastrointestinal; Es: Esófago; Sar: Sarcoma; Tt: Testículo; CECC: Carcinoma epidermoide de cabeza y cuello; HP: Histopatología; SR: Seguimiento Radiológico; SC: Seguimiento clínico; SCR: Seguimiento clínico-radiológico; RCE: Radiocirugía estereotáctica; CRG: Radiocirugía con rayos gamma; RCC: Radiocirugía con *cyberknife*; RTH: RT holocraneal; RT conv: RT convencional; REF: RT estereotáctica fraccionada; RTE: RT estereotáctica; TR: Tumor recurrente; RN: Radionecrosis; MIX: histopatología compatible con los dos grupos. Continúa en la siguiente página.

	Nº de individuos	Rango edad (media)	Ratio sexo (H:M)	Nº de mtx	Localización de las lesiones	Tumor primario	Prueba de referencia	Diseño	Tipo de RT	Diag. definitivo
Chernov, et al. (2005) (32)	9	30-84 (54,2)	1.2:1	9	Fr (3), Cb (4), Pa (1), Tm (1)	Pu (5), Ma (3), OD (1)	HP, SCR	Retrospectivo	CRG	4xTR, 5xRN
Dequesada, et al. (2008) (33)	31	ND	ND	32	ND	ND	HP	Retrospectivo	RCE	7xTR, 5xRN, 20xMIX
Grosu, et al. (2011) (34)	42	ND	ND	13	ND	Pu (4), Ma (2), MM (3), Re (2), otros (2)	HP, SR	Retrospectivo	RCE, REF, RTH, RCE + RTH	6xTR, 4xRN
Jung, et al. (2017) (9)	48	45-75 (62)	1,2:1	77	ND	Pu (38), Ma (8), Es (1), Cérvix (1)	HP, SR	Retrospectivo	CRG	51xTR, 26xRN
Kano, et al. (2010) (36)	68	24-81 (55)	1:1,1	68	Fr (33), Pa (6), Tm (10), Occ (9), GB (2), Cb (8)	Pu (30), MM (15), Ma (10), Re (5), GI (7), Sar (1)	HP	Retrospectivo	RCE, RTH	56xTR, 12xRN
Meyer, et al. (2021) (37)	15	45-74 (59,3)	1:1,1	39	ND	Pu (5), Ma (1), MM (4), GI (4), Re (1)	HP	Prospectivo	ND	30xTR, 9xRN
Peng, et al. (2018) (38)	66	29-86 (56,5)	ND	82	ND	Pu (34), Ma (16), MM (21), otros (11)	HP, SCR	ND	RCE con CRG o RCC	52xTR, 30xRN

TABLA suplementaria 2: Características de los estudios incluidos. Continúa en la siguiente página.

	Nº de individuos	Rango edad (media)	Ratio sexo (H:M)	Nº de mtx	Localización de las lesiones	Tumor primario	Prueba de referencia	Diseño	Tipo de RT	Diag. definitivo
Matuszak, et al. (2016) (17)	39	27-81 (57)	1:1,8	49	Fr (17), Occ (8), Cb (7), Tm (6), Pa (3), TE (2), otros (6)	Pu (22), Ma (12), CR (3), Re (1), MM (1)	HP, SCR	Retrospectivo	RCE, RTH	31xTR, 15xRN, 3xNC
Huang, et al. (2011) (24)	26	38-79 (58)	1:1,7	33	ND	Pu (17), Ma (11), MM (2), Es (2), Re (1)	HP, SCR	Retrospectivo	RCE, RTH, RCE + RTH	23xTR, 10xRN
Horky, et al (2011) (25)	25	33-80 (54)	1:1,8	27	Fr (11), Pa (4), Tm (2), Occ (4), Cb (5), GB (1)	Pu (7), Ma (9), MM (3), CECC (2), otros (4)	HP, SR	Retrospectivo	ND	18xTR, 9xRN
Mitsuya, et al. (2010) (26)	27	38-85 (60)	1,1:1	28	ND	Pu (15), Ma (9), Es (2), CR (2)	HP, SCR	Prospectivo	RCE, RTE, CRG, RCC	7xTR, 21xRN
Hoefnagels, et al. (2009) (27)	31	36-72 (54)	1:1,4	34	ND	Pu (19), Ma (5), Ov (3), MM (2), Re (2), Ve (1), CR (1)	HP, SCR	Retrospectivo	RCE	20xTR, 14xRN
Terakawa, et al. (2008)	77	14-83 (54)	1,5:1	51	ND	Pu (36), CR (6), Re (3), Ma (2), Ov (1), Tt (1), OD (2)	HP, SCR	Retrospectivo	RCE, RT conv, RCE + RT conv	14xTR, 32xRN
Barajas, et al. (2008) (29)	27	36-72 (57)	1:1,4	34	ND	Pu (16), Ma (8), Re (2); Ew (1)	HP, SCR	Retrospectivo	CRG	23xTR, 11xRN
Wang, et al (2006) (30)	78	8-81 (53)	1:1	100	ND	Pu (33), Re (13), Ma (10), CR (7), MM (4), OV (4), otros (7)	HP, SCR	Retrospectivo	CRG, otros	55xTR, 31xRN, 14xNC

TABLA suplementaria 2: Características de los estudios incluidos. Continúa en la siguiente página.

	Nº de individuos	Rango edad (media)	Ratio sexo (H:M)	Nº de mtx	Localización de las lesiones	Tumor primario	Prueba de referencia	Diseño	Tipo de RT	Diag. definitivo
Ceccon, et al. (2017) (11)	62	17-79 (55)	1:3,4	76	ND	Pu (42), Ma (18), otros (16)	HP, SCR	Retrospectivo	RCE, RCE + RTH	36xTR, 40xRN
Romagna, et al. (2016) (15)	22	ND (62)	1:1	34	Fr (20), Pa (7), Cb (7), ínsula (5), Occ (4), TE (2), Tm (5)	Pu (16), Ma (9), MM (21), GI (2), Re (1), OD (1)	HP, SCR	Retrospectivo	RCE	21xTR, 29xRN
Lai, et al. (2015) (18)	14	46-79 (60,5)	1,8:1	14	Fr (6), Pa (1), Tm (3), Cb (2), otros (2)	Pu (4), Ma (2), Re (3), MM (4), Es (1)	HP	Retrospectivo	RCE	6xTR, 8xRN
Minamimoto, et al. (2015) (20)	70	26-85 (53,5)	1,2:1	42	ND	Pu (27), Mama (9), Sar (9), Re (1), CR (1), otros (3)	HP, SCR	Retrospectivo	RCE, RT conv, RCE + RT conv	27xTR, 15xRN
Cicone et al. (2015) (19)	42	38-84 (64)	1:1,2	50	Fr (10), Occ (6), Pa (12), Tm (4), Cb (14), otros (4)	Pu (24), Ma (7), CR (4), MM (4), Re (5), otros (6)	HP, SCR	Prospectivo	RCE	20xTR, 26xRN, 4xNC
Jakubovic et al (2014) (21)	44	48-66 (58)	1:1,1	70	ND	Pu (12), Ma (17), MM (7), Re (5), otros (3)	SR	Prospectivo	RCE, RTH, REF	15xTR, 55xRN
Lizarraga, et al. (2014) (22)	32	21-77 (58)	1:4,3	83	ND	Pu (11), Ma (11), MM (3), CR (1), otros (5)	HP, SCR	Retrospectivo	RCE, RTH, RTE, RTH + RCE	32xTR, 51xRN

TABLA suplementaria 2: Características de los estudios incluidos. Continúa en la siguiente página.

	Nº de individuos	Rango edad (media)	Ratio sexo (H:M)	Nº de mtx	Localización de las lesiones	Tumor primario	Prueba de referencia	Diseño	Tipo de RT	Diag. definitivo
Tran, et al. (2020) (5)	5	55-82 (64)	1,5:1	7	Fr (7)	Pu (3), MM (2)	HP, SR	Prospectivo	RCE	2xTR, 5xRN
Wang, et al. (2018) (6)	46	30-80 (61)	1:1,1	58	ND	Pu (33), Ma (10), MM (5), Re (5), CR (5)	HP, SR	ND	CRG	33xTR, 25xRN
Knitter, et al. (2018) (7)	29	48-64 (65)	1:1,9	32	Fr (10), Pa (8), Tm (5), Cb (4), Occ (3), TE (2)	Pu (13), Ma (10), MM (3), Re (2), NE (1)	SR	Retrospectivo	RCE	10xTR, 22xRN
Muto et al. (2018) (8)	29	33-79 (53)	1:1,6	78	ND	Pu (12), Ma (13), Ve (2), CR (2)	HP, SCR	Retrospectivo	ND	25xTR, 53xRN
Yomo et al. (2017) (12)	32	14-87 (65)	1,4:1	37	ND	Pu (22), Ma (5), TD (3), SE (1), RS (1)	HP, SCR	Prospectivo	RCE, RCE + RTH, terapia de protones	17xTR, 20xRN
Menoux, et al. (2017) (13)	25	24-81 (63)	ND	28	Fr (10), FP (8), Occ (5), otros (5)	Pu (20), Ma (6), CR (1), Va (1)	HP, SCR	Retrospectivo	RCE, RTH	12xTR, 16xRN
Lohmann, et al. (2017) (9)	47	17-79 (55)	ND	54	Fr (15), Tm (12), Pa (11), Occ (8), Cb (4), TE (2), ínsula (1), GB (1)	Pu (24), Ma (14), MM (5), Re (5), CR (3), Ov (1), Em (1), Ew (1)	HP, SCR	Retrospectivo	RCE, RTH, RCE + RTH	30xTR, 24xRN

TABLA suplementaria 2: Características de los estudios incluidos.

	Prueba de referencia				Criterios de diferenciación	
	HP	SCR	SR	SC	Recurrencia tumoral	Radionecrosis
Tran, et al. (2020) (5)	4		3		HP (2)	HP (2), SR (3): estabilidad en RM consecutivas durante al menos seis meses.
Wang, et al. (2018) (6)	5	53			HP (3), SCR (30): deterioro clínico progresivo y progresión de la lesión en las RM de seguimiento durante al menos 6 meses.	HP (2), SCR (23): la lesión tiene una respuesta parcial, completa o es estable. (criterios RANO) (93).
Muto, et al. (2018) (8)	3	75			N=25 Deterioro clínico, aumento de marcadores neoplásicos, progresión en las RM o muerte.	N=53 Ausencia de progresión clínica o radiológica en los exámenes de seguimiento.
Lohmann, et al. (2018) (10)	19	33			N=21 SCR: Criterios RANO (93).	N=31 SCR: Decrecimiento o estabilidad en el seguimiento por RM durante al menos seis meses. Cuatro casos con un seguimiento <6 meses se determinaron como RN mediante un PET neg. adicional.
Yomo, et al. (2017) (12)	15	22			HP (9), SCR (8): Decrecimiento de la lesión en la RM tras tto de rescate	HP (3), SCR (17): Estabilidad o decrecimiento sin tto adicional.

TABLA suplementaria 3: Prueba de referencia y criterios de diferenciación de cada estudio. Abreviaciones: HP: histopatología; SCR: Seguimiento clínico-radiológico; SR: Seguimiento radiológico; SC: Seguimiento clínico; GKS: Radiocirugía con *gammaknife*; RN: Radionecrosis; Neg: Negativo; RM: Resonancia magnética; RT: Radioterapia; Tto: Tratamiento; Qx: Cirugía; Postqx: Postquirúrgica. Continúa en la siguiente página.

	Prueba de referencia				Criterios de diferenciación	
	HP	SCR	SR	SC	Recurrencia tumoral	Radionecrosis
Lohmann, et al. (2017) (9)	21	33			HP (17), SCR (13): Criterios RANO (93).	HP (4), SCR (20): Decrecimiento o estabilidad en el seguimiento por RM sin empeoramiento clínico.
Tomura, et al. (2017) (14)	10	8			HP+SR (10)	SR (8): ausencia de cambio o decrecimiento del tumor al menos durante 4 meses.
Ceccon, et al. (2017) (11)	26	50			HP (21), SCR (15): Criterios RANO (93).	HP (5), SCR (35): Estabilidad o decrecimiento en el seguimiento por RM durante al menos tres meses y sin deterioro neurológico.
Romagna, et al. (2016) (15)	20	30			HP (15), SCR (6): Criterios de MacDonald (95).	HP (5), SCR (24): Lesión estable y mejoría o estabilidad clínica durante al menos seis meses.
Hatzoglou, et al. (2016) (16)	ND	ND			HP (3): Cualquier porcentaje de tumor en la muestra reseca. SCR (8): Criterios RANO (93).	N=15 HP: ausencia completa de tumor identificable SCR: ausencia de deterioro clínico y lesión estable o regresiva en el seguimiento por RM al menos seis meses.

TABLA suplementaria 3: Prueba de referencia y criterios de diferenciación de cada estudio.
Continúa en la siguiente página.

	Prueba de referencia				Criterios de diferenciación	
	HP	SCR	SR	SC	Recurrencia tumoral	Radionecrosis
Matuszak, et al. (2016) (17)	9	37			HP (9), SCR (6): aumento significativo de volumen o empeoramiento de la espectroscopía por RM	SCR (31): mediante espectroscopía por RM, RM convencional y seguimiento clínico.
Lai, et al. (2015) (18)	14				HP (6): cualquier evidencia de tumor viable	HP (8): ninguna evidencia de tumor viable
Minamimoto, et al. (2015) (19)	ND	ND			N=27 HP, SCR: muerte debido al tumor, crecimiento de la zona lesional asociada al tumor, alta sospecha por el especialista, y decrecimiento tras RT suplementaria	N=15 SCR: estabilidad o decrecimiento de la lesión en el seguimiento por RM durante al menos seis meses.
Cicone, et al. (2015) (20)	11	35			HP (6): >20% de características neoplásicas en la muestra. SCR (14): Crecimiento constante de la lesión en al menos dos RM consecutivas (realizadas con al menos dos meses de separación).	HP (5), SCR (21): Estabilidad o decrecimiento de la lesión en un período de observación de seis meses.
Menoux, et al. (2017) (13)	10	18			HP (8), SCR (4): Criterios no especificados	HP (2), SCR (14): Criterios no especificados
Knitter, et al. (2018) (7)			32		SR (10): Criterios RANO (93).	SR (22): Criterios RANO (93).

TABLA suplementaria 3: Prueba de referencia y criterios de diferenciación de cada estudio.
Continúa en la siguiente página.

	Prueba de referencia				Criterios de diferenciación	
	HP	SCR	SR	SC	Recurrencia tumoral	Radionecrosis
Jakubovic, et al. (2014) (21)			70		- <i>Progressive disease</i> (11): aumento del volumen 3D >71.5%	- <i>Stable disease</i> (30): variaciones del volumen 3D <71.5 y decrecimientos <58.5%. - <i>Partial response</i> (24): tumor visible, pero decrecimiento >58.5%. - <i>Complete response</i> (5): resolución completa del tumor
Lizarraga, et al. (2014) (22)	9	74			HP (7), SCR (25): crecimiento de la lesión de >25%.	HP (2), SCR (49): decrecimiento o estabilidad de la lesión en un seguimiento de al menos seis meses por RM.
Galldiks, et al. (2012) (23)	11	29			HP (6), SCR (13): Criterios de Macdonald (95).	HP (5), SCR (16): estabilidad o decrecimiento de la lesión en el seguimiento por RM a largo plazo, sin cambios ni nuevos síntomas neurológicos.
Huang, et al. (2011) (24)	4	29			N=23 HP, SCR: crecimiento del volumen con aumento del tumor o decrecimiento tras tto suplementario con RT	N=10 HP, SCR: mínima progresión y posterior regresión sin mayores progresiones, o estabilidad prolongada o regresión.

TABLA suplementaria 3: Prueba de referencia y criterios de diferenciación de cada estudio.
Continúa en la siguiente página.

	Prueba de referencia				Criterios de diferenciación	
	HP	SCR	SR	SC	Recurrencia tumoral	Radionecrosis
Horky, et al. (2011) (25)	17		13		HP (12), SR (7): decrecimiento de la lesión en respuesta a tto RT suplementario.	HP (5), SR (6): estabilidad de la lesión en la RM en durante al menos seis meses.
Mitsuya, et al. (2010) (26)	2	26			HP (2), SCR (5): Progresión de la lesión en el seguimiento con RM y deterioro neurológico.	SCR (21): Criterios RECIST (94) en seguimiento al menos tres meses.
Hoefnagels, et al. (2009) (27)	6	28			HP (6), SCR (14): seguimiento clínico-radiológico retrospectivo.	SCR (14): Regresión espontánea sin tto suplementario en las RM de seguimiento.
Barajas, et al. (2008) (29)	22	8			HP (18): >1% de tumor viable; SCR (2): aumento del área de la lesión en la RM acompañado de empeoramiento neurológico durante al menos tres meses.	HP (4), SCR (6): decrecimiento o estabilidad en el seguimiento por RM durante al menos tres meses.
Wang, et al. (2006) (30)	28	58			HP (24), SCR (31): Progresión evidente en el seguimiento por RM o muerte provocada por el tumor o nuevo tto con RT o Qx.	HP (4), SCR (27): Al menos tres RM consecutivas mostraban una evidente regresión del tumor en un periodo de al menos un año.
Kano, et al. (2010) (36)	68				HP (32)	HP (12)
					Patrón mixto: HP (24)	
Meyer, et al. (2021) (37)	39				HP (30)	HP (9)

TABLA suplementaria 3: Prueba de referencia y criterios de diferenciación de cada estudio.
Continúa en la siguiente página.

	Prueba de referencia				Criterios de diferenciación	
	HP	SCR	SR	SC	Recurrencia tumoral	Radionecrosis
Hettal, et al. (2020) (31)	20				HP (12)	HP (8)
Chernov, et al. (2005) (32)	5	4			HP (3), SCR (1): estabilización tras retratamiento con GKS.	HP (2), SCR (3): sin evidencia de aumento del tumor durante al menos dos meses tras tto con esteroides.
Dequesada, et al. (2008) (33)	32				HP (7)	HP (5)
					Patrón mixto: HP (20)	
Grosu, et al. (2011) (34)	ND	ND			(N=6) HP, SCR: resección parcial y tumor residual en la RM 24h postqx: progresión con compresión y captación de contraste y edema; enfermedad estable y remisión tras RT.	(N=4) HP, SCR: resección total, ausencia tumor residual en RM postqx; reducción del edema y de la captación de contraste tras GC, ausencia de progresión en tres meses.
Jung, et al. (2017) (35)	9		68		HP (9), SR (42): control del tumor tras GKS suplementaria por RM durante cuatro meses.	SR (26): reducción del volumen sin tto durante cuatro meses.
Peng, et al. (2018) (38)	77	5			HP (52)	HP (25), SCR (5): regresión espontánea.
Stockham, et al. (2012) (39)	51				HP (33)	HP (13)
					Patrón mixto: HP (5)	
Tiwari, et al. (2016) (40)	4				HP (2): >80% de tumor	HP (2): >80% de necrosis
Terakawa, et al. (2008) (28)	30	26			HP (24)	HP (6), SCR (26): estabilidad o decrecimiento en el seguimiento por RM durante al menos seis meses.

TABLA suplementaria 3: Prueba de referencia y criterios de diferenciación de cada estudio.

PET y RM para la diferenciación de radionecrosis y recurrencia tumoral en metástasis cerebrales tratadas con radioterapia: revisión sistemática y metaanálisis

Autores: Laguna Macarrilla, David; Arana, Estanislao. Servicio de Radiodiagnóstico. Fundación IVO.

RESUMEN

Objetivos: Mediante revisión sistemática, estudiar y comparar las diferentes técnicas diagnósticas de PET y RM para diferenciar la radionecrosis de la recurrencia tumoral en pacientes con metástasis cerebrales tratadas con radioterapia.

Materiales y métodos: Se recogieron 36 estudios que estudiaban el PET con aminoácidos y/o con FDG, la RM de perfusión, la espectroscopía por RM y/o la RM convencional. Se anotó la sensibilidad y especificidad de cada estudio y agrupadas para cada prueba diagnóstica, así como el área bajo la curva ROC agrupada y las razones de probabilidad.

Resultados: Del total de pruebas diagnósticas recogidas, el FDG-PET ha demostrado ser la más sensible: 86% (IC95%: 0,80-0,90), y la RM de perfusión de tipo SDC la más específica: 88% (IC95%: 0,84-0,92). La mayor área bajo la curva se ha objetivado tanto en el FDG-PET como en la RMP-SDC, con un AUC de 0,9027 (IC95%: 0,812-0,9937) y 0,9156 (IC95%: 0,8709-0,9603) respectivamente. La prueba diagnóstica con mejor razón de probabilidades es la RMP-SDC (OR=38,91 [IC95%: 22,44-67,47]), y la peor la espectroscopía por RM (OR=2,14 [IC95%: 1,09-4,20]).

Conclusión: Todas las técnicas de imagen estudiadas en este metaanálisis han mostrado gran precisión diagnóstica para diferenciar la recurrencia tumoral de la radionecrosis en pacientes con metástasis cerebrales tratadas con radioterapia. No se han descrito diferencias significativas entre los diferentes trazadores del PET. El FDG-PET y la RMP-SDC han demostrado mejor rendimiento diagnóstico que la espectroscopía por RM y la RM convencional. Estos resultados deben interpretarse acorde a la heterogeneidad de los estudios.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Hipótesis:

El PET con aminoácidos, el PET con FDG y con aminoácidos, la RM de perfusión, la espectroscopía por RM y la RM convencional son útiles para la diferenciación entre la radionecrosis y la recurrencia tumoral en metástasis cerebrales tratadas con radioterapia. Además, alguna de las anteriores es significativamente más precisa que las demás y por ende se recomienda su utilización.

Objetivo general:

- Estudiar las diferentes técnicas diagnósticas de PET y RM para diferenciar la radionecrosis de la recurrencia tumoral en metástasis cerebrales tratadas con radioterapia.

Objetivos específicos:

- Comparar las áreas bajo la curva ROC y las razones de probabilidad de cada prueba y evaluar si existen diferencias significativas entre las mismas.
- Establecer al menos una prueba diagnóstica que nos permita diferenciar la radionecrosis de la recurrencia tumoral en metástasis irradiadas que capten contraste en las RM de seguimiento.

RESULTADOS

Del total de pruebas diagnósticas recogidas, el FDG-PET ha demostrado ser la más sensible: 86% (IC95%: 0,80-0,90), y la RM de perfusión de tipo SDC la más específica: 88% (IC95%: 0,84-0,92) (Fig.1). La mayor área bajo la curva se ha objetivado tanto en el FDG-PET como en la RMP-SDC, con un AUC de 0,9027 (IC95%: 0,812-0,9937) y 0,9156 (IC95%: 0,8709-0,9603) respectivamente (Fig. 3).

La prueba diagnóstica con mejor razón de probabilidades (*Odds Ratio*) es la RMP-SDC (OR=38,91 [IC95%: 22,44-67,47]), y la peor la espectroscopía por RM (OR=2,14 [IC95%: 1,09-4,20]). El estadístico I^2 muestra una heterogeneidad significativa entre pruebas diagnósticas ($I^2=87%$, $p<0,00001$) y una $Z=8,18$ ($p<0,00001$) que determina validez de las pruebas para diferenciar entre radionecrosis y recurrencia tumoral (fig. 2).

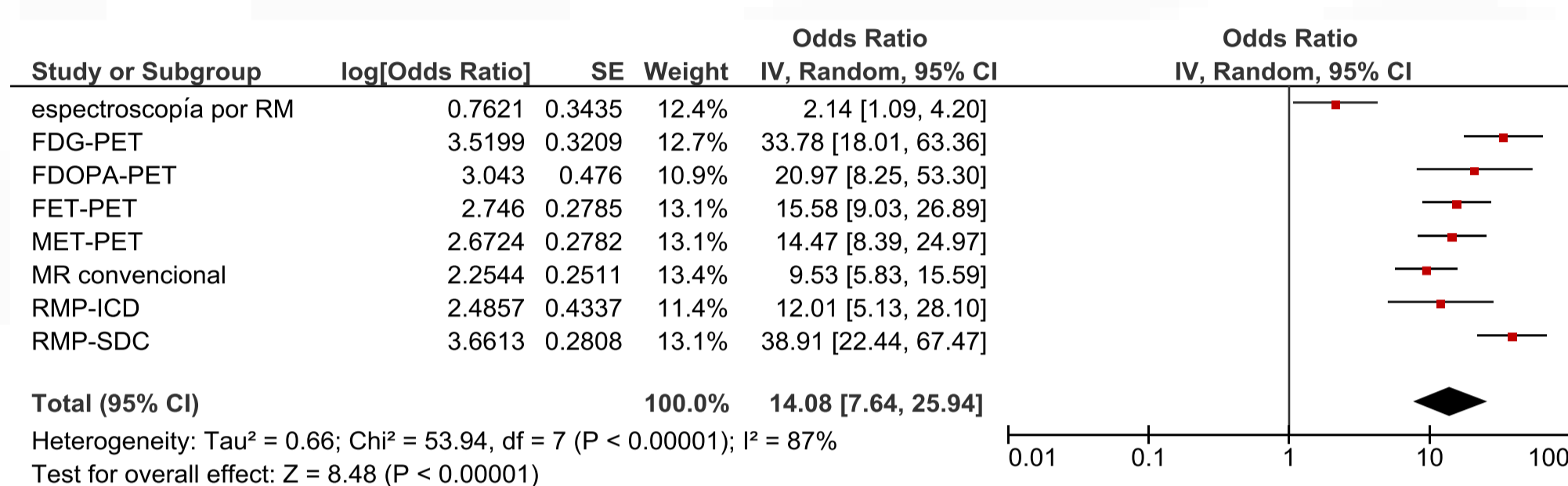


Fig. 2: Forest plot para las razones de probabilidad de cada prueba diagnóstica.

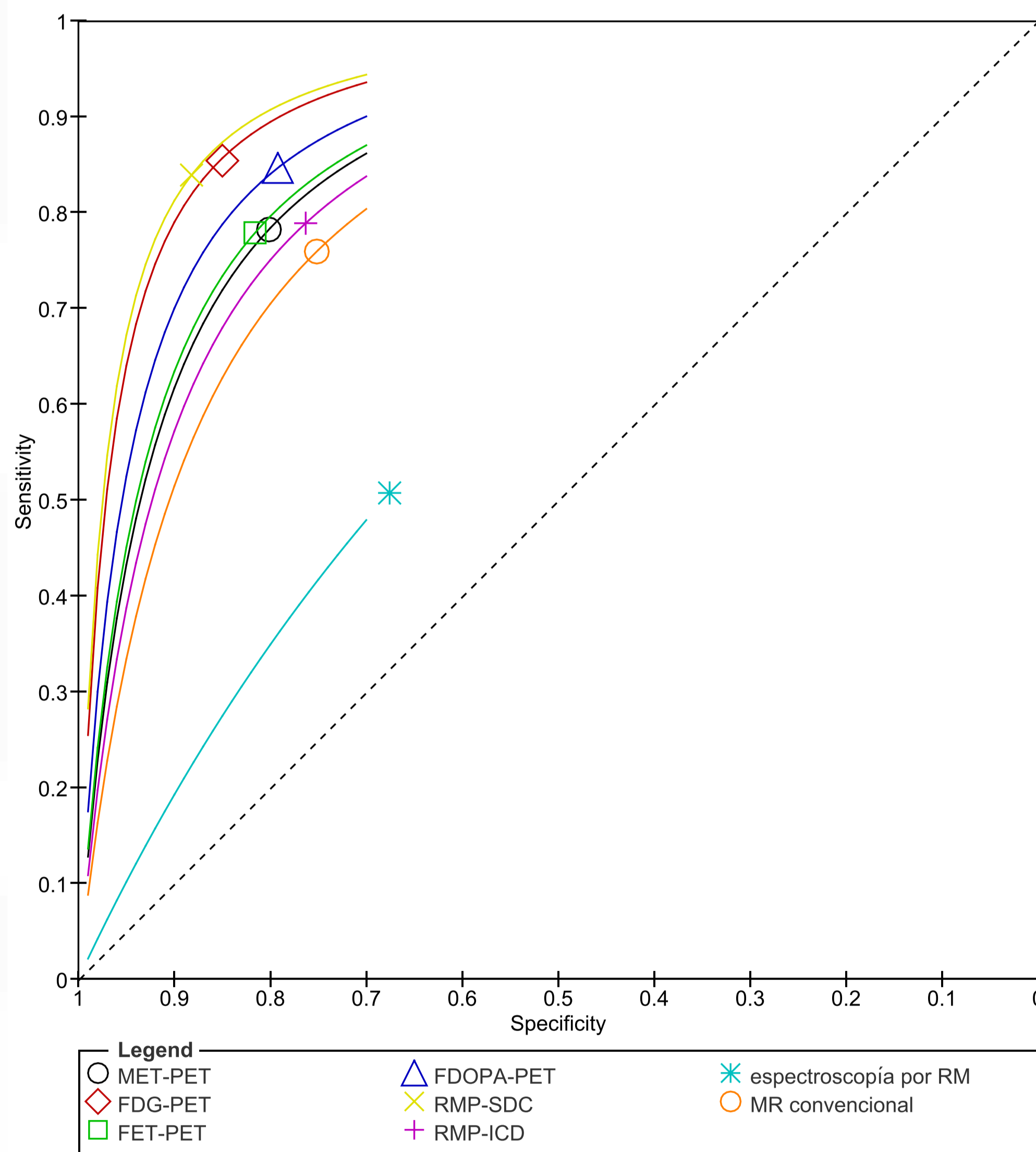


Fig. 3: AUC agrupada de cada prueba diagnóstica. MET-PET: 0,8627 (IC95%: 0,8137-0,9117). FDG-PET: 0,9027 (IC95%: 0,812-0,9937). FET-PET: 0,8797 (IC95%: 0,8165-0,943). FDOPA-PET: No disponible. RMP-SDC: 0,9156 (IC95%: 0,8709-0,9603). RMP-ICD: 0,8569 (IC95%: 0,7601-0,9537). Espectroscopía por RM: 0,7898 (IC95%: 0,6458-0,9338). RM convencional: 0,8381 (IC95%: 0,7299-0,9463).

CONCLUSIONES

1. Todas las técnicas de imagen estudiadas en este metaanálisis se han mostrado precisas para diferenciar la recurrencia tumoral de la radionecrosis en metástasis cerebrales tratadas con radioterapia.
2. Las pruebas que mejor precisión han demostrado tener son la RM de perfusión tipo SDC y el PET con FDG. No obstante, éstas solamente han demostrado ser significativamente mejores que la RM convencional y la espectroscopía por RM, por lo que no hay razón por la que recomendar un trazador por encima de otro o decantarse por un tipo de RM de perfusión.
3. Los resultados de este estudio deben interpretarse con precaución por la heterogeneidad entre los estudios incluidos.

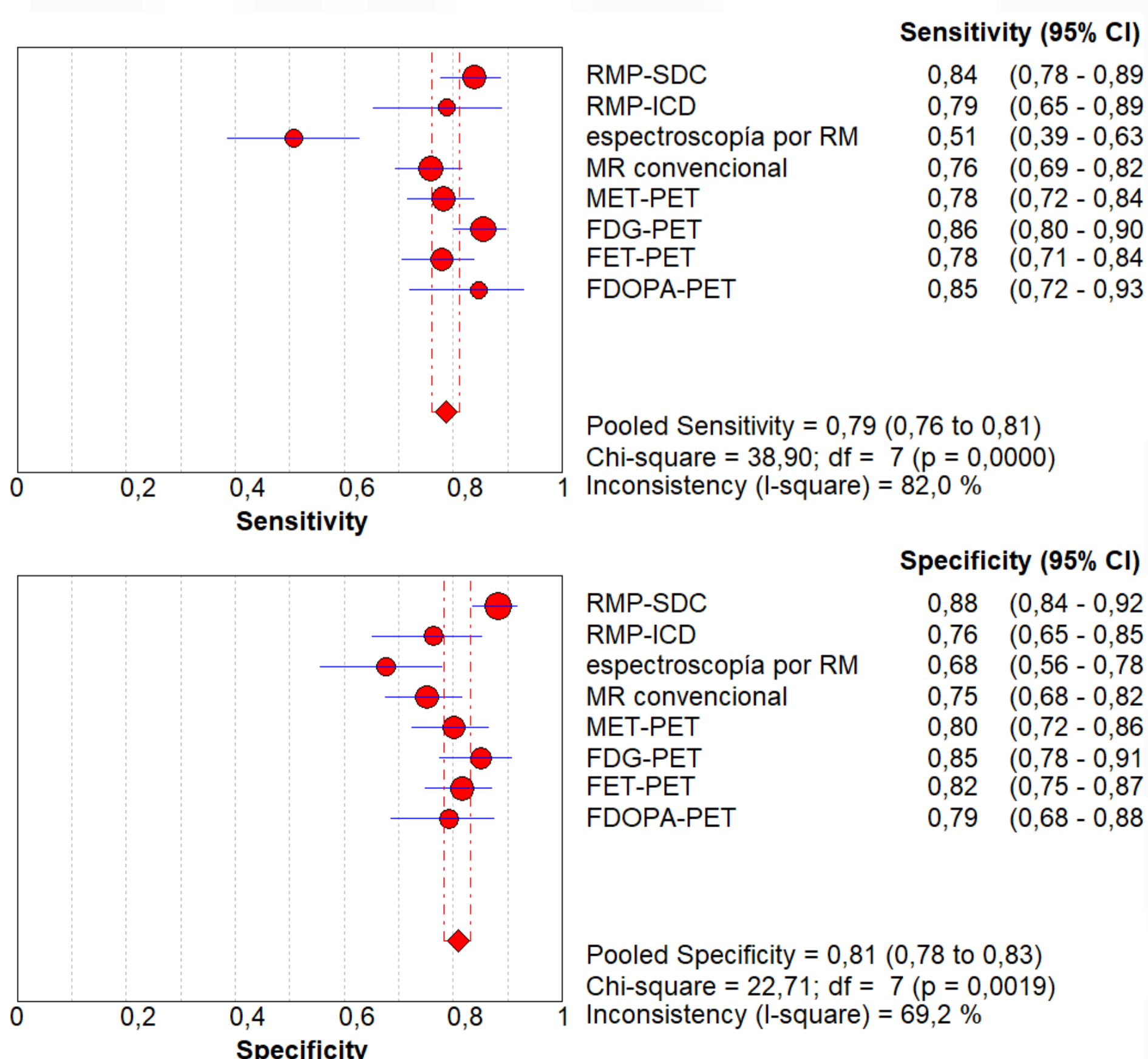


Fig. 1: Sensibilidad y especificidad de cada prueba diagnóstica.