

ACTUALIZACIÓN

Los retos en la evaluación radiológica de las metástasis cerebrales, más allá de la progresión



A. Ortiz de Mendivil^{a,*}, P. Martín-Medina^a, L. García-Cañamaque^b,
B. Jiménez-Munarriz^c, R. Ciérvide^d y J. Diamantopoulos^e

^a Servicio de Radiodiagnóstico, Sección de Neurorradiología, Hospital Universitario HM Sanchinarro, Madrid, España

^b Servicio de Medicina Nuclear, HM Hospitales, Madrid, España

^c Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitario HM Sanchinarro, Madrid, España

^d Servicio de Oncología Radioterápica, Hospital Universitario HM Sanchinarro, Madrid, España

^e Servicio de Neurocirugía, HM Hospitales, Madrid, España

Recibido el 15 de noviembre de 2022; aceptado el 2 de abril de 2023

Disponible en Internet el 14 de julio de 2023

PALABRAS CLAVE

Neoplasia cerebral
maligna;
Recurrencia tumoral
local;
Radiocirugía
estereotáctica;
Anomalía inducida
por radiación;
Resonancia
magnética;

Resumen La resonancia magnética es la piedra angular en la evaluación de las metástasis cerebrales. Los retos clínicos residen en discriminar las metástasis de imitadores como infecciones o tumores primarios y en evaluar la respuesta al tratamiento. Este, en ocasiones, condiciona un crecimiento, que debe encuadrarse como una pseudoprogresión o una radionecrosis, ambos fenómenos inflamatorios atribuibles al mismo, o bien considerarse como una recurrencia. Para responder a estas necesidades, las técnicas de imagen son objeto de constantes investigaciones. No obstante, un crecimiento exponencial tras la radioterapia debe interpretarse con cautela, incluso ante resultados sospechosos de progresión por técnicas avanzadas, ya que puede tratarse de una radionecrosis. El objetivo de este trabajo es familiarizar al lector con los fenómenos

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: aomendivil@hmhospitales.com (A. Ortiz de Mendivil).

Signo de la nube inflamatoria;
Signo del realce en anillo incompleto;
Resonancia magnética de perfusión;
Resonancia magnética de difusión;
Resonancia magnética multiparamétrica;
Linfocitos infiltrantes de tumor

inflamatorios de las metástasis cerebrales tratadas con radioterapia y describir dos signos radiológicos relacionados: la «nube inflamatoria» y el «realce en anillo incompleto», con el fin de adoptar un manejo conservador en estos casos.

© 2023 SERAM. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Malignant brain neoplasm;
Local neoplasm recurrence;
Stereotactic radiosurgery;
Radiation-induced abnormality;
Magnetic resonance imaging;
Inflammatory cloud sign;
Incomplete ring enhancement sign;
Perfusion magnetic resonance imaging;
Diffusion MRI;
Multiparametric MRI;
Tumor-infiltrating lymphocytes

Challenges in radiological evaluation of brain metastases, beyond progression

Abstract MRI is the cornerstone in the evaluation of brain metastases. The clinical challenges lie in discriminating metastases from mimickers such as infections or primary tumors and in evaluating the response to treatment. The latter sometimes leads to growth, which must be framed as pseudo-progression or radionecrosis, both inflammatory phenomena attributable to treatment, or be considered as recurrence. To meet these needs, imaging techniques are the subject of constant research. However, an exponential growth after radiotherapy must be interpreted with caution, even in the presence of results suspicious of tumor progression by advanced techniques, because it may be due to inflammatory changes. The aim of this paper is to familiarize the reader with inflammatory phenomena of brain metastases treated with radiotherapy and to describe two related radiological signs: «the inflammatory cloud» and «incomplete ring enhancement», in order to adopt a conservative management with close follow-up.

© 2023 SERAM. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Las metástasis cerebrales son los tumores intracraneales más frecuentes en los adultos y se asocian a una escasa supervivencia. Del 15% al 40% de los pacientes con cáncer las desarrollan¹.

La distribución de las metástasis cerebrales depende del flujo sanguíneo, y usualmente alcanzan el cerebro a través de las arterias. Se localizan por ello de forma mayoritaria en el territorio de la arteria cerebral media, en áreas vasculares distales y en zonas de cambio brusco del calibre vascular, como la unión córtico-subcortical². La enfermedad metastásica que se disemina por vía venosa es típica de tumores primarios pélvicos (próstata y útero) o gastrointestinales, y lo hace a través del plexo venoso prevertebral de Batson, dirigiéndose al plexo petroclival³. Esto justifica la predisposición de dichos tumores a una afectación infratentorial.

La prueba de imagen de elección para la evaluación de las metástasis cerebrales es la resonancia magnética (RM)⁴. La tomografía computarizada (TC) mantiene su rol en la urgencia para la valoración de pacientes con déficits neurológicos⁵.

Habitualmente, las metástasis no son hemorrágicas, si bien las del coriocarcinoma, las del melanoma, las de origen tiroideo o las de origen renal asocian hemorragias con mayor frecuencia. Las metástasis de pulmón y mama solo sangran ocasionalmente; sin embargo, son responsables de la mayoría de las hemorragias metastásicas, por ser los primarios más prevalentes⁶.

Las metástasis pueden ser parenquimatosas o extraaxiales⁷. La afectación leptomenínea (LM) en forma de implantes aislados surge por una diseminación hematógena, mientras que la carcinomatosis o siembra menínea, típica de tumores de mama o de pulmón, se disemina a través del líquido cefalorraquídeo. Esto promueve

el depósito de implantes en posición declive, que justifica su predisposición por la fosa posterior. Algunos autores no diferencian ambas situaciones⁷; sin embargo, la supervivencia en el primer escenario puede ser de años, en pacientes con buena respuesta al tratamiento con radioterapia (RT), o en pacientes tratados con terapias dirigidas denominados TKis (inhibidores de la tirosina quinasa) para mutaciones como la del receptor del factor de crecimiento epidérmico (*EGFR*) o del receptor de la tirosina quinasa del linfoma anaplásico (*ALK*). Por el contrario, en la carcinomatosis el pronóstico es infausto⁸.

El objetivo del trabajo es repasar las características radiológicas de las metástasis cerebrales. El crecimiento tras la RT no siempre se debe interpretar como una recurrencia tumoral, ya que puede estar relacionado con fenómenos inflamatorios. La diferenciación entre crecimiento tumoral o por inflamación es crucial para evitar una cirugía o una reirradiación innecesaria. En este artículo se exponen las características de estos fenómenos inflamatorios y se describen dos signos radiológicos, la «nube inflamatoria» y el «realce en anillo incompleto», que se han relacionado con la pseudoprogresión y la necrosis por radiación.

Tratamiento de las metástasis cerebrales

Los radiólogos debemos estar familiarizados con los tratamientos de las metástasis cerebrales para valorar adecuadamente la respuesta. El tratamiento puede ser local mediante RT o cirugía, o bien sistémico, cuando la presencia de determinadas mutaciones permite adoptar una terapia dirigida¹. Según la Sociedad Europea de Oncología Médica, la elección depende de la localización, del tamaño y del número de lesiones, así como de la situación de la enfermedad extracraneal, del estado general del paciente y del tipo histológico, pues el melanoma y el cáncer renal, por ejemplo, son más radiorresistentes^{9,10}. Mientras la cirugía suele ser el tratamiento de elección en pacientes sin histología conocida, buen estado general con lesiones únicas y accesibles o metástasis con efecto de masa que condicionan una importante sintomatología, la radiocirugía se puede plantear en pacientes que presentan desde una a múltiples metástasis, administrándose en sesión única en lesiones con un diámetro < 3 cm y de forma fraccionada cuando el volumen es mayor¹¹.

El tratamiento con RT holocraneal queda relegado a pacientes con múltiples metástasis y con una finalidad más paliativa, a diferencia de la radiocirugía estereotáxica intracraneal (conocida por sus siglas en inglés: SRS), cuya intención es radical.

La SRS es una técnica no invasiva basada en un sistema de haces de radiación convergentes que permiten liberar una alta dosis de radiación con gran precisión en un volumen pequeño y con una rápida caída de dosis. Esto le confiere gran eficacia biológica con altas tasas de control local, de hasta el 90% en el primer año¹².

La radiocirugía, clásicamente, se reservaba para pacientes con ≤ 2 metástasis cerebrales¹¹, aunque las guías internacionales cada vez abogan por tratar a pacientes con hasta 10 lesiones, maximizando el control local y evitando los efectos a largo plazo de la radioterapia holocraneal¹³. La radiocirugía estereotáxica fraccionada es similar a la SRS

única por tratar en condiciones de estereotaxia, pero fraccionando la dosis total en varias sesiones, lo que mejora el índice terapéutico, la tasa de reparación del tejido sano y, por tanto, la tolerancia cuando la lesión es grande o está muy próxima a órganos sanos radiosensibles como la vía óptica. Existen también estudios que han demostrado la eficacia y la seguridad de esquemas hipofraccionados de radiocirugía basados en 5 fracciones de 6-7 Gy o 10 fracciones de 4 Gy¹⁴⁻¹⁶ en pacientes con metástasis cerebrales mayores de 3 cm. Estos hipofraccionamientos son igualmente aplicados en la radiación del lecho quirúrgico tras una cirugía previa¹⁶.

Evaluación de la respuesta de las metástasis cerebrales

La RM es la técnica de elección para la evaluación de la respuesta de las metástasis cerebrales⁴. La TC es de utilidad en la evaluación inicial y en el ámbito perioperatorio¹⁷. En general, la TC se solicita de urgencia para descartar alteraciones ante un déficit neurológico⁵. La planificación del tratamiento, sin embargo, se realiza mediante resonancia, siempre y cuando esté disponible, ya que permite detectar metástasis milimétricas, que pasarían desapercibidas en una TC, y cuya detección es susceptible de modificar la elección del tratamiento⁵. De acuerdo con las directrices americanas de la red nacional integral del cáncer (NCCN), el seguimiento en pacientes con metástasis cerebrales debe de realizarse cada 2 o 3 meses durante el primer o primeros dos años, distanciando los exámenes cada 4 a 6 meses de forma indefinida¹⁸. La RM del neuroeje completo debe realizarse en presencia de signos o síntomas sugestivos de afectación intrarraquídea, aunque algunos autores sostienen que en presencia de afectación leptomenígea cerebral estaría indicado realizarla, ya que hasta un tercio de los pacientes presentan alteraciones que repercuten en el tratamiento dirigido a la afectación LM¹⁹. Además, tras una revisión en 72 pacientes con afectación intrarraquídea secundaria a tumores primarios originados fuera del sistema nervioso central, solo la mitad manifestaban afectación concurrente intracraneal²⁰.

Escalas de evaluación de la respuesta

A lo largo de los años han surgido diferentes escalas de evaluación de la respuesta de las metástasis cerebrales con criterios radiológicos heterogéneos. En un intento de unificarlas, el grupo de trabajo en la evaluación de la respuesta en neurooncología (RANO)^{21,22} propuso nuevos criterios para la evaluación de metástasis cerebrales (RANO-BM) (tabla 1)²¹. Estos consideran necesaria una reducción del diámetro de un 30% para establecer una respuesta parcial, que debe mantenerse 4 semanas. Para determinar una progresión demandan un 20% de crecimiento. Además, de forma específica, los criterios de evaluación de la respuesta de la inmunoterapia en neurooncología (iRANO) sugieren, ante un crecimiento, esperar hasta el sexto mes desde el inicio del tratamiento antes de determinar una progresión siempre que el paciente esté estable clínicamente^{21,23}. Los criterios RANO surgen por la necesidad de evaluar una respuesta

Tabla 1 Características de los criterios de evaluación de respuesta en ensayos de neurooncología

Criterios	L. diana	N.º L diana máximo/medida	RP	RM de validación de R	PE	Mínimo cambio para definir PE	CC	Clínica
RECIST 1.0	≥ 10 DM	5/1	≥ 30%	Sí	≥ 20% en la suma de las lesiones, nuevas lesiones	/	/	/
RECIST 1.1	≥ 10 DM	2/1	≥ 30%	Sí	≥ 20% en la suma de las lesiones, nuevas lesiones	1 ≥ 5 mm	/	/
Macdonald	No	0/2	≥ 50%	Sí ≥ 4 s	≥ 25%, nuevas lesiones	/	Estables o en descenso	Estables o mejoría
WHO	No	Todas/2	≥ 50%	Sí ≥ 4 s	≥ 25% en la suma de lesiones, ≥ 25% en una lesión, nuevas lesiones	/	/	/
RANO	≥ 10 DM (5 mm) ^a	5/1	≥ 30% ^b	Sí ≥ 4 s	≥ 20% en la suma, nuevas lesiones ^c , PE en T2/FLAIR	≥ 20% en DM ^d	Estables o en descenso respecto a estudio basal	Estables o mejoría

CC: corticoides; DM: diámetro máximo; L: lesión; Medida: uni o bidimensional; PE: progresión de la enfermedad; R: respuesta; RANO: evaluación de respuesta del grupo de neurooncología; RECIST: criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos; RP: respuesta parcial; /: no incluido, 0: no especificado.

^a Se considera un diámetro para la evaluación, pero el perpendicular debe ser de al menos 5 mm.

^b En la suma del DM de las lesiones diana. Para pacientes con varias lesiones, de las cuales solo una o dos han aumentado su tamaño, aquellas que crecen deben ser consideradas lesiones dianas.

^c Nuevas lesiones excepto en ensayos basados en inmunoterapia.

^d Es necesario al menos un incremento de ≥ 5 mm en valor absoluto en una de las lesiones.

en pacientes incluidos en ensayos clínicos y tratados en la mayoría de los casos con tratamiento sistémico²¹.

Consideraciones en la evaluación de la respuesta tras el tratamiento con radioterapia

El volumen tumoral macroscópico (*gross tumor volume* [GTV]) es el volumen que podemos delimitar en la resonancia²⁴. En las metástasis, cuyo margen es bien definido, el GTV es igual al volumen tumoral clínico (*clinical target volume* [CTV]) que incluye la extensión microscópica alrededor del tumor. Por su parte, el volumen blanco de planificación (*planning target volume* [PTV]) añade un margen de seguridad alrededor del CTV para vencer las incertidumbres internas y externas de la técnica, debidas al posible movimiento del órgano, al posicionado del paciente o a imprecisiones técnicas²⁴. En la radiocirugía de metástasis cerebrales con dosis única el PTV generalmente es igual al GTV y al CTV. En tratamientos fraccionados se añade un margen al CTV normalmente de 1 mm para crear el PTV (fig. 1)²⁴. El incremento de este margen ha demostrado presentar mayor riesgo de radionecrosis²⁵.

En la evaluación de respuesta tras el tratamiento con RT es interesante conocer dos fenómenos conocidos como el

efecto *abscopal* y el efecto *bystander*. El efecto *abscopal*, acuñado por Robin Mole en 1953, es un evento radiobiológico que ocurre fuera del volumen irradiado en el mismo individuo, es decir, hace referencia a la regresión tumoral de las metástasis a distancia del tratamiento local en ausencia de otro tratamiento (fig. 2)²⁶. Por el contrario, el efecto *bystander* se define como aquel en el que las células no irradiadas exhiben un efecto como resultado de las señales recibidas de células irradiadas vecinas (fig. 3)^{27,28}.

Evaluación del crecimiento tras el tratamiento con radioterapia

El crecimiento de una metástasis tras irradiación puede ser consecuencia de «cambios relacionados con el tratamiento». Este término abarca tanto la pseudoprogresión como la radionecrosis, y aunque algunos autores los agrupen en un mismo evento, se trata de dos acontecimientos bien diferenciados²⁹.

a) La pseudoprogresión y el signo de la «nube inflamatoria»

La pseudoprogresión es un fenómeno descrito como un crecimiento transitorio debido a cambios inflamatorios inducidos

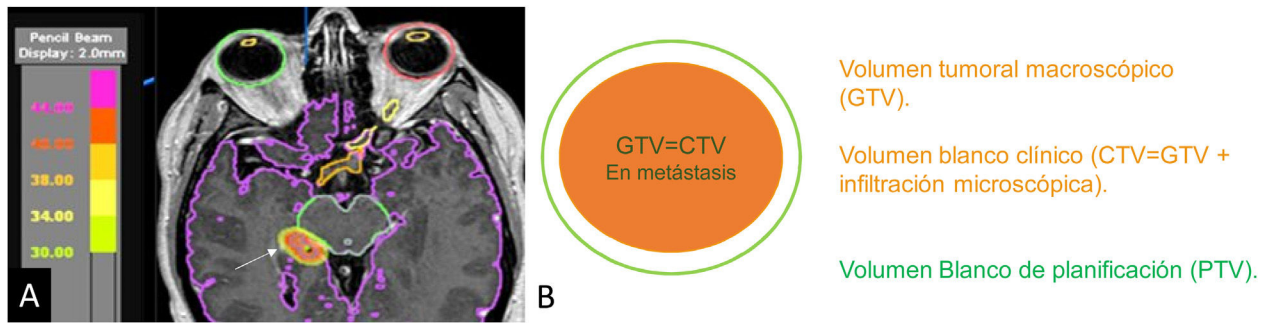


Figura 1 Imagen de planificación de radioterapia de una metástasis en el hipocampo derecho (coloreada en naranja y señalada con flecha) (A). Se encuentran delineados los órganos de riesgo, como los globos oculares, el quiasma, los nervios ópticos y el mesencéfalo. El volumen tumoral macroscópico (GTV) representado en naranja es el volumen de la metástasis que podemos delinear en la resonancia. En las metástasis, el GTV es igual al volumen blanco clínico (CTV), ya que no demuestran infiltración peritumoral. El volumen blanco de planificación (PTV) puede añadir un margen de 0 mm (radiocirugía) o mínimo (1 mm representado por el halo verde) en tratamientos fraccionados.

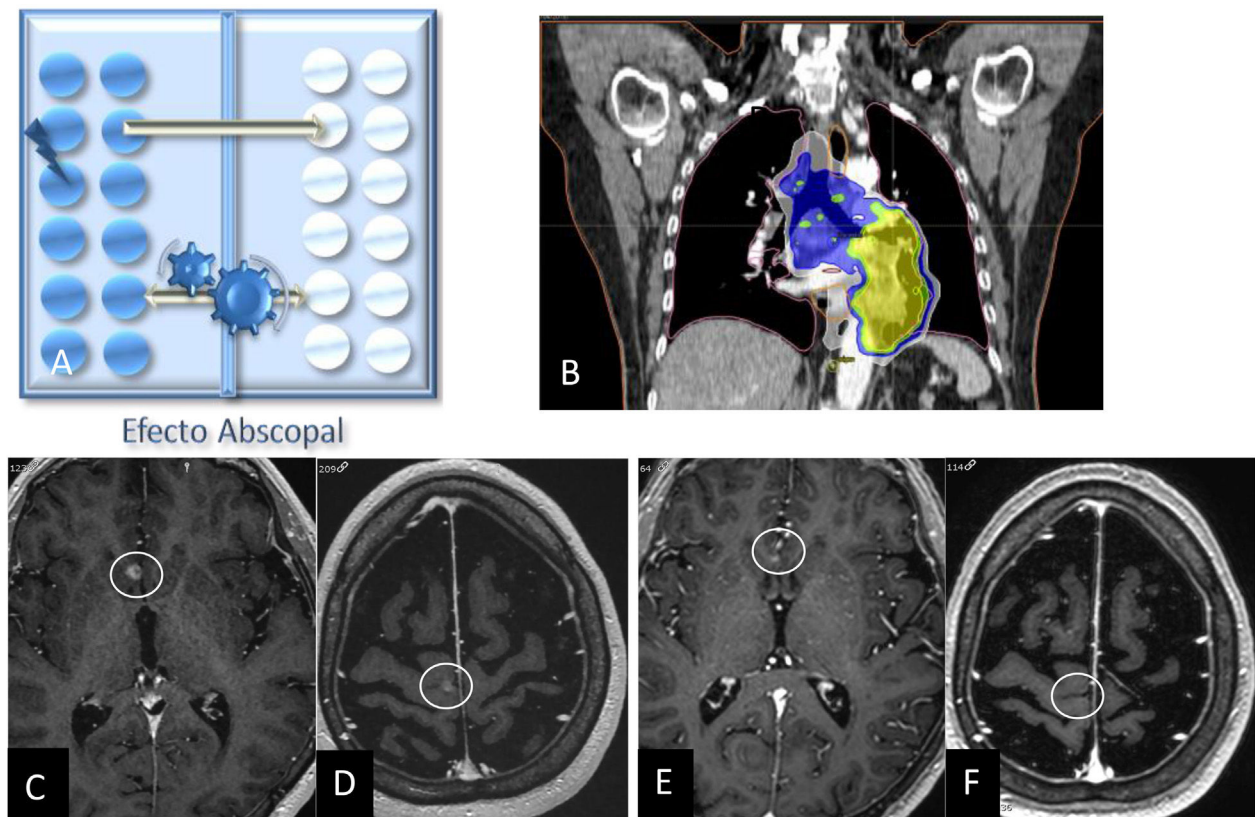


Figura 2 Esquema que representa el efecto *abscopal*, donde existe una respuesta de las células metastásicas (en blanco) al irradiar células en otro órgano (representadas en azul) (A). Imagen coronal del TC de tórax de planificación del tratamiento con radioterapia del cáncer de pulmón (B). Imágenes 3DT1 con contraste previas a la irradiación del pulmón (C, D) y 2 meses después del tratamiento (E, F) mostrando una respuesta de ambas metástasis cerebrales en ausencia de otros tratamientos.

por un tratamiento con RT o con tratamiento sistémico (fig. 4)^{21,29}. Este crecimiento es precoz, pues sucede típicamente en los primeros 3 meses tras RT, habitualmente antes del sexto mes, y ocurre hasta en el 10% de los casos²⁹. Es por tanto un evento no desdeñable, responsable de dos tercios de los crecimientos tras la RT³⁰. Se ha relacionado con un buen control local y con la respuesta inmune, lo que justificaría su mayor frecuencia en pacientes tratados con

inmunoterapia o en pacientes jóvenes³¹⁻³³. Este fenómeno radiológico puede sospecharse en presencia del signo de la «nube inflamatoria»³¹. Este signo describe la aparición de un realce alrededor de la metástasis, de mayor intensidad que el propio tejido tumoral y de márgenes difuminados, mal definidos, que se asemeja a una nube (fig. 5)³¹. Se trata de una captación focal, ya que habitualmente no rodea la totalidad de la metástasis y posiblemente corresponde con un

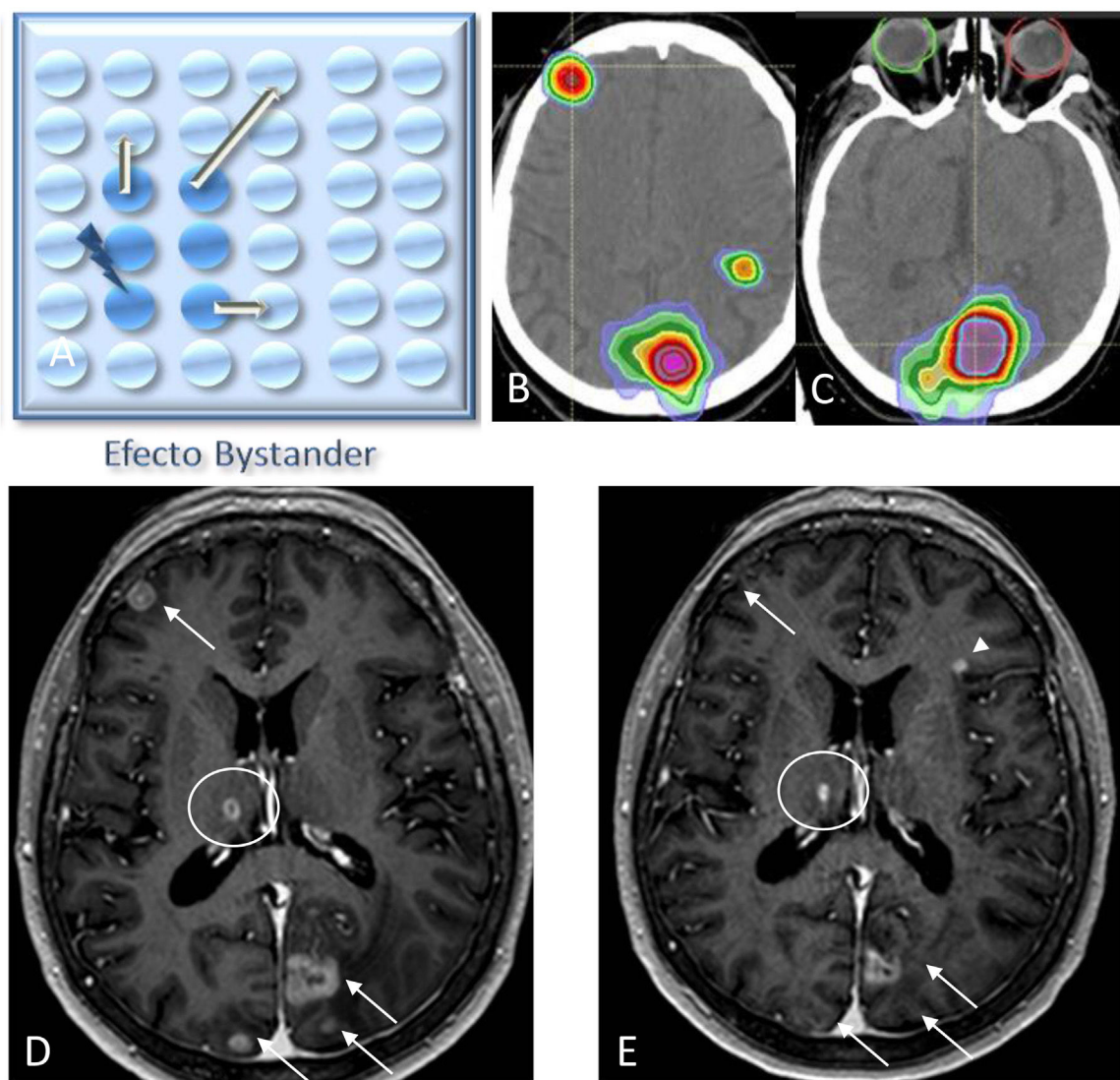


Figura 3 Esquema que representa el efecto *bystander* (A), donde observamos una respuesta de las células metastásicas (representadas en azul claro) al irradiar células vecinas (representadas en azul). Imagen de TC de cráneo mostrando la planificación del tratamiento con radioterapia (B y C). Imágenes 3DT1 con contraste antes del tratamiento con radioterapia fraccionada (D) y 2 meses después de éste (E), donde se aprecia una respuesta de las metástasis cerebrales radiadas (flechas) pero también de la lesión talámica derecha (círculo), no incluida en el campo de irradiación de ninguna de las lesiones, y en ausencia de otro tratamiento dirigido. Nótese la aparición de una nueva metástasis frontal izquierda (E) (cabeza de flecha).

infiltrado inflamatorio³¹. En el contexto de la pseudoprogresión, un grupo de trabajo presentó una imagen superponible a la descrita sin describir en sí la nube inflamatoria³², y otros describieron la aparición de un realce posiblemente no tumoral^{32,34}. El signo de la «nube inflamatoria» surge tanto en metástasis *treatment-naïve*, es decir, sin tratamiento previo, como en lesiones tratadas. Al igual que la pseudoprogresión, la «nube inflamatoria» se asocia a un buen control local (fig. 6)³¹. El hecho de que este signo se manifieste de forma casi exclusiva en las metástasis de melanoma, pulmón y mama, que son precisamente las que asocian característicamente linfocitos infiltrantes de tumor (TIL), sugiere que ambos fenómenos podrían estar relacionados^{31,35}. En el contexto de un tratamiento con inmunoterapia, el grupo RANO

también sugiere la posible relación de la pseudoprogresión con infiltrados inmunes²¹.

b) La radionecrosis y el signo del «anillo incompleto»

La radionecrosis, por el contrario, es una complicación del tratamiento con RT que ocurre del 3% al 24% de los casos según las series, debido al daño vascular y glial^{36,37}. Histológicamente es un área de necrosis coagulativa con proliferación fibroblástica rodeada por un robusto infiltrado de células inflamatorias (linfocitos y macrófagos cargados de hemoderina). Esta zona reactiva marginal queda circunscrita por un área de gliosis y desmielinización^{38,39,51}. Las radionecrosis pueden contener algunas células tumorales³⁹⁻⁴¹. El porcentaje es variable y posiblemente dependa de su tiempo de

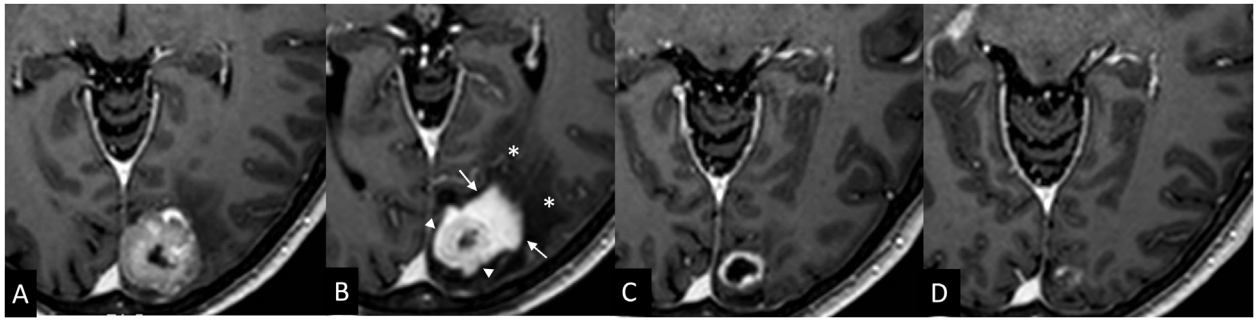


Figura 4 Pseudoprogresión. Paciente con cáncer de ovario con una metástasis cerebral tratada con radiocirugía. Las imágenes transversales 3DT1 con contraste pretratamiento (A), a los 3 (B), a los 6 (C) y a los 9 meses (D) muestran un crecimiento transitorio, pues la lesión responde progresivamente a los 6 y a los 9 meses. En la imagen a los 3 meses (B) se evidencia el signo de la «nube inflamatoria» en forma de un realce intenso periférico (flechas) rodeando el tejido tumoral (cabeza de flecha) con extenso edema vasogénico asociado (*). Nótese como este tejido tumoral tiene un realce menos intenso que la «nube» (flechas) y como ha disminuido de tamaño respecto al previo, aunque el volumen global del tejido captante sea mayor en la resonancia de los 3 meses. La RM realizada 4 años más tarde (no mostrada) no manifiesta recidiva en esta zona.

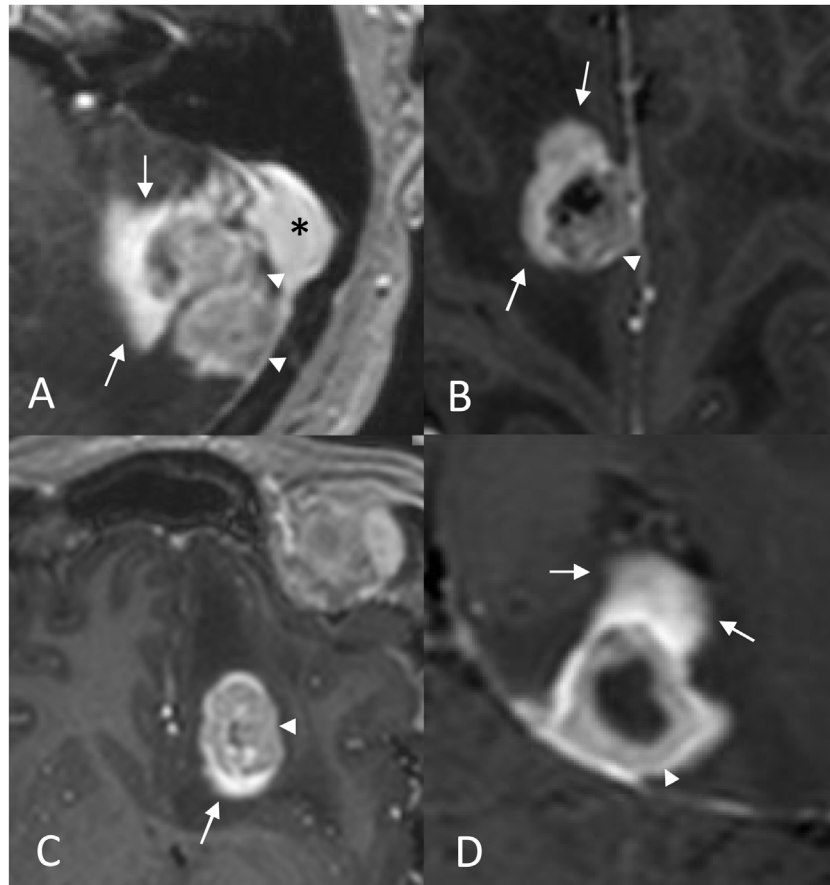


Figura 5 Signo de la «nube inflamatoria». Las imágenes 3DT1 con contraste muestran, alrededor del tejido interpretado como propiamente tumoral (cabeza de flecha), un área de realce intenso, focal y periférico que podría corresponder con un infiltrado inflamatorio (flechas). La existencia de unos márgenes difuminados le confiere un aspecto de nube. En la figura A, la metástasis se localiza en íntima relación con el seno sigmoide (*).

evolución^{42,43}. Parece razonable pensar que el daño estructural, y notablemente el compromiso vascular producido por la RT, repercuten en el microambiente requerido para la proliferación celular tumoral, favoreciendo por tanto la muerte

celular y la regresión, de forma que el porcentaje tumoral de las radionecrosis probablemente decrezca progresivamente. Esto explicaría la ausencia de recidivas en el seno de las radionecrosis a lo largo del tiempo³¹.

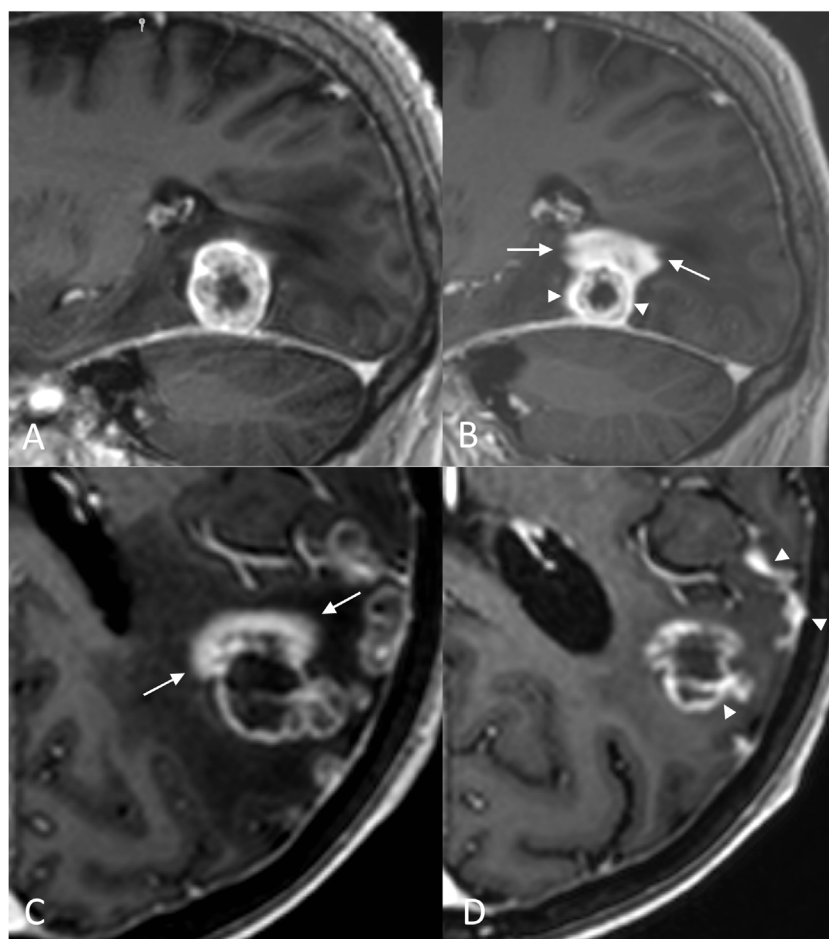


Figura 6 Respuesta parcial asociada al signo de la «nube inflamatoria». Caso 1: paciente con cáncer de pulmón. Imágenes transversales 3DT1 con contraste pretratamiento (A), y a los 3 meses del tratamiento con radioterapia (B), que ponen de manifiesto una disminución de tamaño del tejido tumoral (cabeza de flecha) al tiempo que aparece un realce focal difuminado similar a una «nube» (flechas en B). Caso 2: paciente con cáncer de mama. Imágenes transversales 3DT1 con contraste a los 6 meses del tratamiento (C), donde se evidencia el signo de la «nube inflamatoria» (flechas). En la imagen D se constata la respuesta parcial del reguero de implantes leptomenígeos (cabezas de flecha).

La necrosis por radiación ocurre rara vez antes de los 6 meses o después de los 3 años tras la finalización del tratamiento con RT. El 85% aparecen en los primeros 2 años pero se han descrito hasta 20 años después de tratamiento⁴⁴.

Los factores de riesgo asociados al desarrollo de radionecrosis son el tumor primario (el cáncer renal, el adenocarcinoma de pulmón y el cáncer de mama HER-2), algunas alteraciones genéticas como las translocaciones en *ALK* y mutaciones en *BRAF*³⁷, la adición de tratamientos sistémicos (terapias diana o inmunoterapia), la dosis de radiación y el volumen tumoral, así como el volumen de tejido sano irradiado que recibe una dosis ≥ 10 -12 Gy. En la serie retrospectiva de Sneed et al.⁴⁵, tras evaluar un total de 2.200 metástasis cerebrales tratadas con radiocirugía, identificaron que el riesgo de efectos secundarios sintomáticos tras radiocirugía única era del 3%, del 4% tras RT holocraneal seguida de radiocirugía, del 8% tras RT holocraneal combinada con radiocirugía y del 20% tras dos radiocirugías sobre la misma lesión. Por ello, cuando las lesiones metastásicas son grandes, el tratamiento fraccionado minimiza el riesgo de radionecrosis²⁴. El conocimiento de estos datos permite

una interpretación de los hallazgos más acertada. Por ende, la evaluación de respuesta se beneficia de la comunicación directa con los oncólogos radioterápicos y se enriquece de la discusión de los casos en un comité multidisciplinar.

La sospecha debe establecerse cuando se produce un crecimiento rápido y exponencial acompañado de un extenso edema vasogénico^{31,46-48}. La lesión suele mostrar un incremento de tamaño progresivo durante 6 meses, llegando a postergarse hasta 15 meses antes de estabilizarse o de reducir el tamaño⁴⁷. La localización frontal es la más frecuente, seguida por la periventricular y el cuerpo calloso⁴⁹. En cambio, el tronco del encéfalo es la localización más inusual, por ser resistente a la radiación⁴⁹. Cuando son multifocales, la transgresión de límites anatómicos como la hoz cerebral o el tentorio, es decir, la presencia de lesiones captantes necróticas a ambos lados de estas estructuras sin clara continuidad entre ellas, permite sospechar una radionecrosis³¹.

Radiológicamente, la radionecrosis es una lesión anfractuosa, muy irregular, con realce heterogéneo periférico con aspecto de pimienta cortada, queso suizo o pompas de jabón⁵⁰. Se trata de un tejido desorganizado, deses-

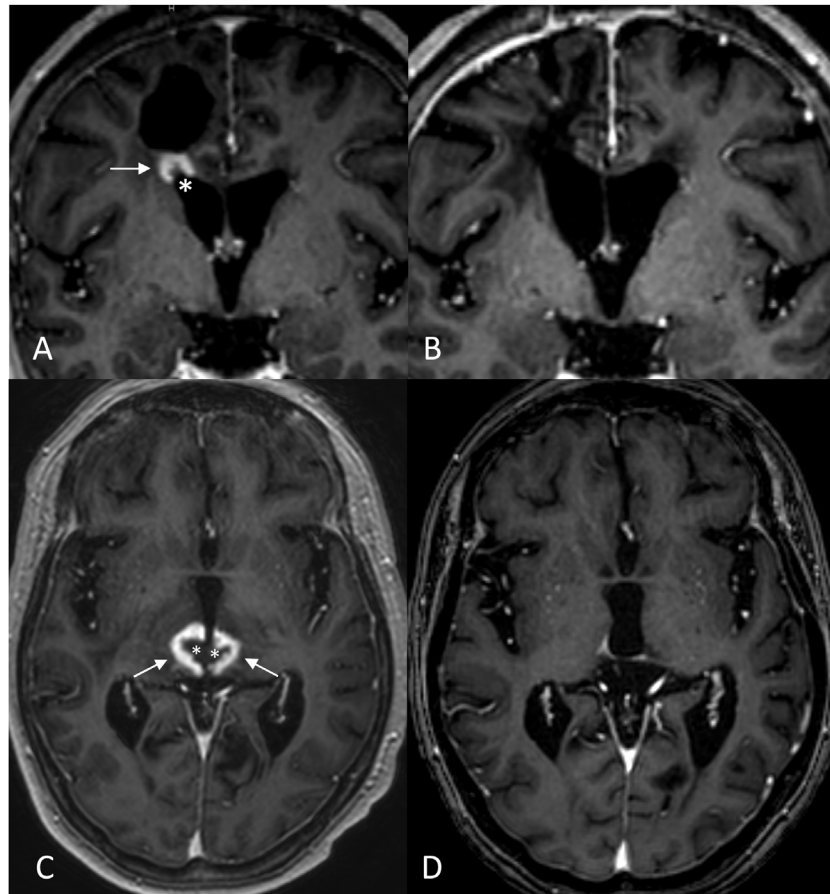


Figura 7 Signo del «realce en anillo incompleto» abierto a la superficie endodimaria en dos casos de radionecrosis. Caso 1: paciente con cáncer de mama con metástasis cerebral (no mostrada) intervenida y tratada con RT. Imágenes transversales 3DT1 tras el tratamiento con RT fraccionada del lecho, a los 6 meses (A) donde se observa una radionecrosis con realce en «C» (flecha), abierto a la superficie endodimaria (*) del asta frontal derecha, y a los 13 meses (B), donde se evidencia la regresión de la lesión. Caso 2: paciente con germinoma pineal seminomatoso tratado con quimio y radioterapia (PTV ventricular: 32 Gy en 20 sesiones de 1,6 Gy/sesión y PTV boost supraselar: 46 Gy en 20 sesiones de 2,3 Gy/sesión). Imágenes transversales 3DT1 a los 2 años (C) y a los 4 años (D) tras el tratamiento con RT fraccionada. Las zonas de radionecrosis (flechas) aparecen a los 20 meses (no mostrado) y mantienen un incremento progresivo de tamaño durante 5 meses hasta los 24 meses (C), después comienzan a disminuir de tamaño. Nótese la apertura a la superficie endodimaria del tercer ventrículo (*) y la transgresión de límites anatómicos con lesiones en ambos tálamos no comunicadas (otra lesión se localizaba en cuerpo calloso, no mostrada).

estructurado, donde no se delimita una masa en secuencias básicas⁴⁹. Muestra múltiples áreas puntiformes o lineales debidas a la presencia de productos de la degradación de la hemoglobina, calcificaciones y componente licuefacto (la necrosis). La presencia del signo del «realce en anillo incompleto» o con morfología en C (fig. 7), con apertura de este hacia la superficie pial o ventricular, permite sospechar la existencia de una radionecrosis³¹. Esto podría atribuirse al proceso de desmielinización que las acompaña³¹.

Además, el área de necrosis coagulativa aséptica puede contener un material viscoso similar al pus con abundantes leucocitos polimorfonucleares⁵², lo que explica la restricción de la difusión y el bajo valor del coeficiente de difusión aparente (*apparent diffusion coefficient* [ADC]), que se identifica en el centro de la radionecrosis fundamentalmente en la fase subaguda (fig. 8)^{31,40,53,54}. Con el tiempo aumenta la difusibilidad, probablemente por degradación de los productos de la sangre.

El grupo RANO reconoce la necesidad de emplear otras técnicas aparte de la resonancia estándar en casos de sospecha de cambios relacionados con el tratamiento con RT²¹. Por ello, no se puede considerar todo crecimiento mayor al 20% como una progresión. En pacientes tratados con inmunoterapia, esperar hasta el sexto mes tampoco es garantía de que se trate de una recurrencia tumoral, pues las radionecrosis pueden presentar un crecimiento progresivo de más de un año de evolución antes de estabilizarse³¹.

La resonancia en las metástasis cerebrales

El protocolo básico de resonancia suele incluir secuencias potenciadas en T1, T2, T2-FLAIR (del inglés *fluid attenuated inversion recovery*), difusión y una secuencia 3DT1 sin y tras la administración de contraste basado en gadolinio⁵⁵.

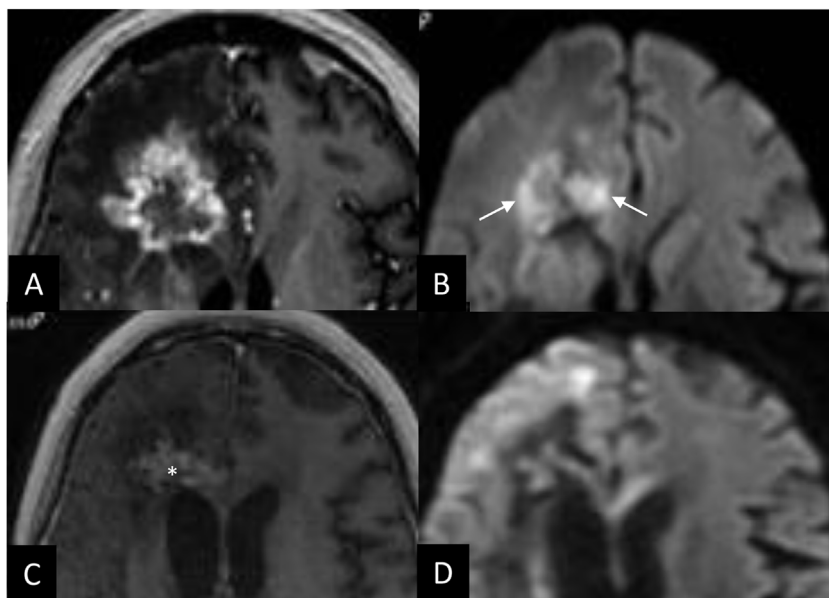


Figura 8 Difusión en la radionecrosis. Paciente con cáncer de mama con una metástasis cerebral intervenida que recibe radioterapia sobre el lecho quirúrgico (RTEF con 40 Gy en 10 fracciones). A los 5 meses se realiza RT holocraneal con buena respuesta de múltiples lesiones. Tras 10 meses, se trata otra lesión cercana al lecho con radiocirugía (20 Gy). A los 18 meses, la imagen transversal 3DT1 con contraste (A) muestra en la misma zona irradiada una nueva lesión con un realce periférico anfractuoso. En la secuencia de difusión (B) identificamos una restricción central (flechas) que permite sospechar una radionecrosis. El control a los 27 meses (C,D) permite confirmar la sospecha, al demostrar una reducción de la lesión, del edema y de la restricción, sin otro tratamiento añadido aparte de corticoides. La hiperseñal central a los 27 meses (C) se corresponde con calcificaciones, pues también se observa en la secuencia 3DT1 sin contraste y en la TC (no mostradas).

En la enfermedad leptomenígea, la secuencia FLAIR con contraste resulta más sensible que las secuencias potenciadas en T1 con contraste⁸.

Para la detección de pequeñas metástasis es de utilidad la reconstrucción MIP de la secuencia 3DT1 con contraste, siendo un MIP de 4 o 5 mm de grosor idóneo³¹.

La resonancia posquirúrgica inmediata es necesaria para estimar el resto tumoral. Debe realizarse idealmente en las primeras 48 horas y no más de 72 horas tras la cirugía, para evitar realces de origen isquémico o inflamatorio^{56,57}.

En la evaluación de respuesta al tratamiento, el crecimiento tumoral entraña un complejo diagnóstico diferencial entre una recurrencia tumoral y cambios relacionados con el tratamiento. Es aquí donde las nuevas técnicas de RM juegan un rol importante²¹. Las imágenes de difusión y perfusión, la espectroscopia y el PET son objeto de constantes investigaciones, con varias vías prometedoras de valor añadido ya identificadas⁵⁵.

La secuencia de difusión

La difusión se define como el proceso de movimiento aleatorio de las moléculas de agua. El coeficiente de difusión aparente caracteriza la tasa de movimiento difusional. El valor «b» representa la fuerza del gradiente de difusión, y habitualmente está en el rango de 900 a 1.000 s/mm²³⁸.

La difusión permite diferenciar las metástasis con realce anular de los abscesos, al demostrar en estos una restricción del contenido purulento viscoso en el centro de la lesión³⁸.

En el estudio posquirúrgico el papel es incuestionable, ya que revela el infarto isquémico agudo⁵⁸. En la RM de control el realce isquémico podría malinterpretarse como una recidiva precoz, de no conocer la preexistencia de un infarto en esta zona³⁸.

En la evaluación de respuesta, la utilidad de la difusión se encuentra supeditada a la presencia de un tipo tumoral con un elevado ratio núcleo/citoplasma, habitualmente un tumor de pulmón, de mama, de colon o testicular⁵⁹. En estos es esperable encontrar restricción del componente captante. Por el contrario, la recurrencia tumoral no restringirá si la metástasis original no lo hacía. En general, aquellas lesiones tratadas que gozan de una buena evolución ven disminuir su tamaño al tiempo que se desvanece la restricción (fig. 9). En cuanto a la progresión del tumor, se han descrito resultados opuestos en la literatura con respecto a la difusividad central en el área necrótica^{38,53}, siendo más frecuente hallarla aumentada en una recurrencia. Por ello, el signo de la restricción central en el área necrótica es sugerente de una radionecrosis^{31,53,54}.

La secuencia de perfusión

Las técnicas principales para realizar perfusión por RM son la imagen de susceptibilidad magnética dinámica (DSC), la imagen de realce de contraste dinámico (DCE) o la técnica que emplea el etiquetado de espín arterial (ASL)⁶⁰.

La DSC obtiene información derivada del primer paso de contraste paramagnético a través del sistema cerebrovascular. Estima el volumen sanguíneo cerebral relativo (VScR),

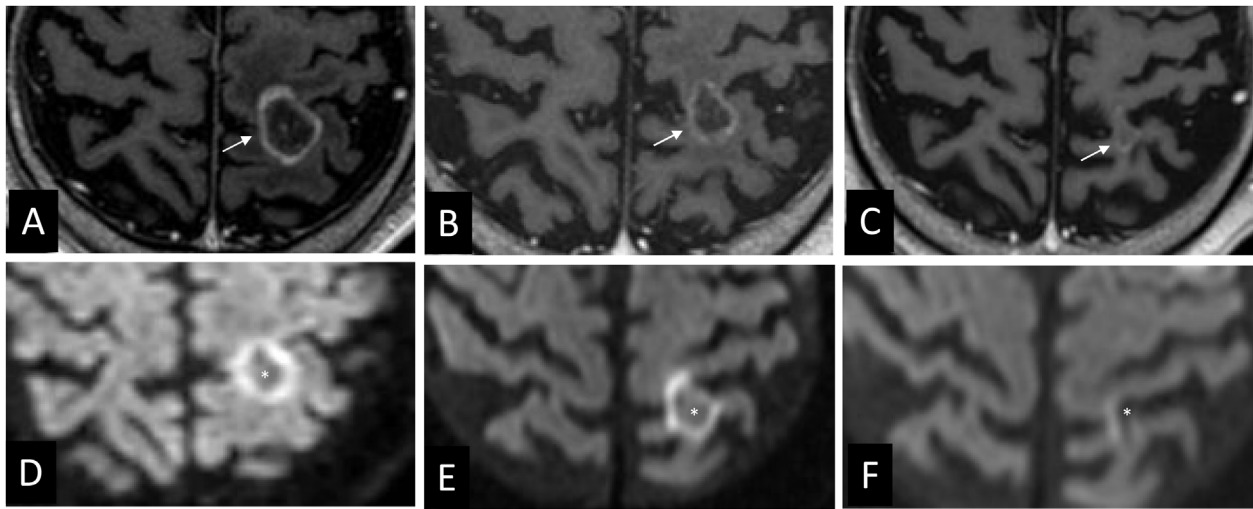


Figura 9 Paciente con un cáncer microcítico de pulmón tratado con radioterapia holocraneal profiláctica; el paciente progresa a los 6 meses (A y D). Imágenes de planificación del tratamiento con radioterapia con 35 Gy en 7 fracciones (A,D), a los 2 meses del tratamiento con radioterapia (B,E) y a los 4 meses (C,F). Las imágenes transversales 3DT1 con contraste (flechas) demuestran una disminución progresiva del volumen de la metástasis. Las lesiones en la secuencia de difusión (*) exhiben una reducción de la restricción en respuesta al tratamiento.

que es un reflejo de la neoangiogénesis. Se trata de una técnica validada para el diagnóstico y el manejo de tumores cerebrales⁶⁰.

La DCE es una secuencia ponderada en T1 que tiene la ventaja de una mayor resolución espacial que la DSC y menor proporción de artefactos de susceptibilidad⁶⁰. Sin embargo, los tiempos de adquisición son más largos. Permite calcular, entre otros parámetros, el Ktrans y el volumen plasmático, relacionados con la permeabilidad vascular. Ktrans es una constante de transferencia que caracteriza la difusividad de los quelatos de gadolinio a través del endotelio capilar^{60,61}.

El ASL es un método de perfusión que no utiliza agentes de contraste. Emplea la propia sangre como trazador endógeno, previa magnetización. Sin embargo, tiene la limitación de una baja relación señal/ruido y una resolución espacial menor que las otras⁶⁰.

La imagen de perfusión DSC es una herramienta valiosa en el diagnóstico diferencial entre el glioma de alto grado y las metástasis cerebrales, gracias a la diferencia del VSCr peritumoral en ambos tumores. Esta diferencia se explica por la ausencia de infiltración microscópica más allá del margen captante externo de la metástasis. En los gliomas, por el contrario, la región peritumoral alberga una combinación de edema vasogénico y de tejido tumoral infiltrante no captante⁶²⁻⁶⁵.

La imagen de perfusión ayuda a diferenciar entre recurrencia tumoral y radionecrosis^{61,66}. Morabito et al.⁶¹ marcan un punto de corte óptimo para el VSCr de 1,23, con el 88% de sensibilidad (S) y el 75% de especificidad (E), mientras que para la constante Ktrans es de 28,76, con el 89% de S y el 97% de E. Por su parte, el grupo de Barajas et al.³⁶ establece un punto de corte para el VSCr de 1,54 que permite detectar la recurrencia con una S y una E elevadas. En su serie, solo encuentran valores de VSCr inferiores a 1,35 en las radionecrosis. Otros sugieren la exclusión de la radionecrosis con un VSCr a la sustancia gris mayor a 1,85. Sin embargo, la cercanía de las metástasis a la corteza cerebral

y el tamaño de estas limitan la técnica. Por ello, la ausencia de un incremento del VSCr no permite descartar una progresión tumoral, especialmente en metástasis quísticas, donde la fina pared puede resultar en un VSCr indetectable. Estos trabajos posiblemente incluyen radionecrosis en fases crónicas, y es importante tener presente que en la fase aguda la radionecrosis suele manifestar un elevado volumen sanguíneo cerebral relativo (fig. 10)³¹.

La DCE y el ASL tienen también un papel en el diagnóstico diferencial entre gliomas de alto grado y metástasis⁶².

La espectroscopia por resonancia magnética

La secuencia de espectroscopia evalúa el contenido químico de un volumen de tejido y genera un espectro de frecuencias expresadas en partes por millón (ppm). Múltiples metabolitos han demostrado su utilidad en la práctica clínica⁶⁰. El N-acetil-aspartato (NAA) es un marcador de la integridad neuronal con un pico de resonancia a 2 ppm. La colina (Cho), con un pico de resonancia a 3,2 ppm, es un marcador de recambio celular. El lactato, con pico de resonancia a 1,3 ppm, es un marcador de metabolismo. El mioinositol es un marcador de gliosis, con pico a 3,5 ppm. La creatina (pico a 3 ppm) es un metabolito estable y sirve como marcador de control^{60,67}.

En los tumores, los niveles elevados de Cho/NAA se relacionan con densidad celular, índice de proliferación e índice de muerte celular. Las metástasis muestran niveles elevados de Cho, lactato y lípidos⁶⁷. El NAA está ausente al carecer de neuronas. La espectroscopia permite analizar la infiltración peritumoral para diferenciar una metástasis de un tumor primario. Los glioblastomas tienden a presentar ratios colina/creatina elevados y los linfomas muestran ratios Co/Cr y lípidos-lactato/Cr mayores que las metástasis^{60,65,68,69}.

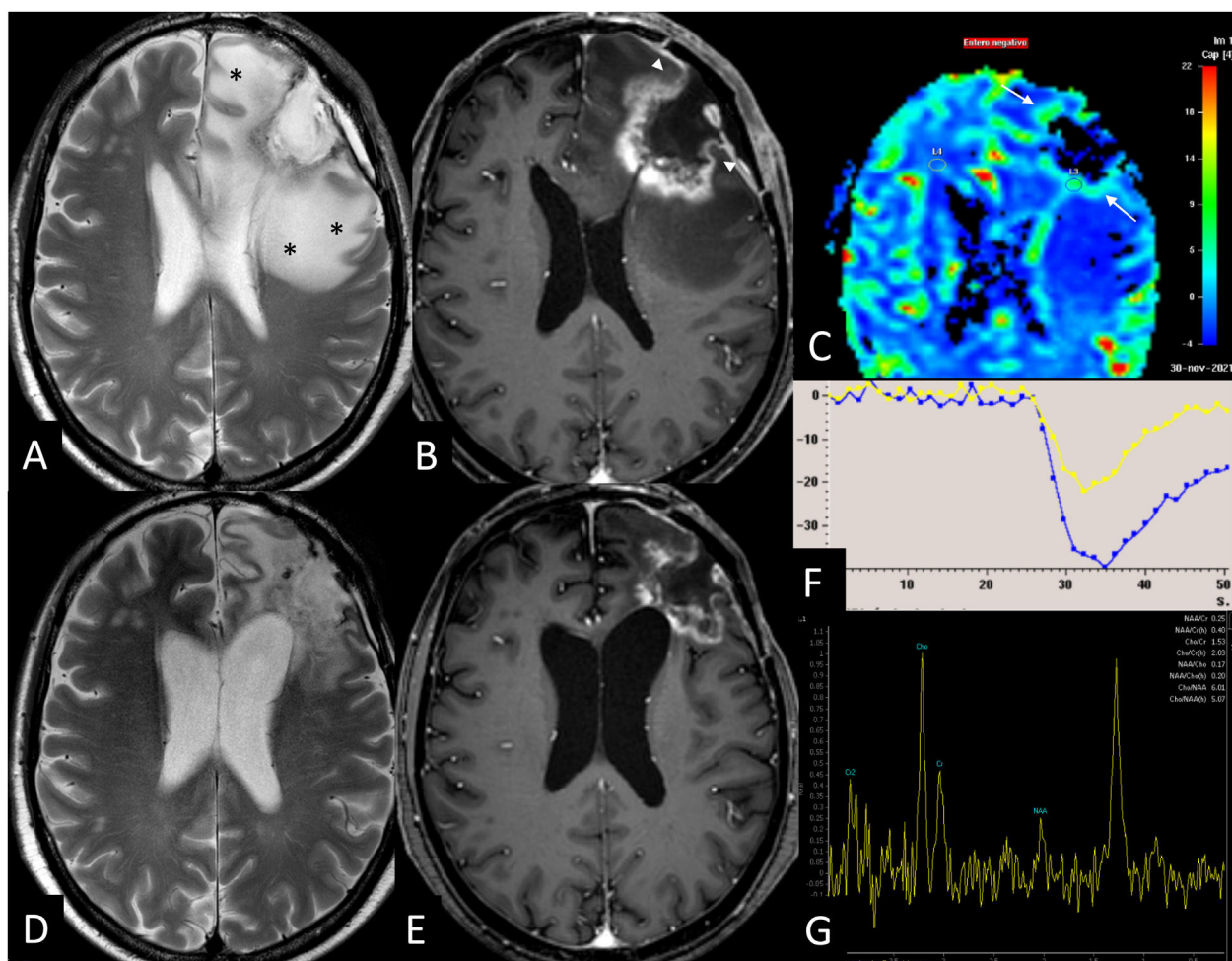


Figura 10 RM avanzada en la radionecrosis. Paciente con adenocarcinoma de colon con una metástasis cerebral frontal izquierda tratada con cirugía y radioterapia fraccionada del lecho quirúrgico con 10 fracciones de 4 Gy. A los 6 meses del tratamiento con radioterapia (A,B,C,F,G) las secuencias T2 (A) y 3DT1 con contraste (B) demuestran una lesión con realce periférico de márgenes irregulares. El mapa de color de la perfusión T2* (C) y la curva de intensidad de señal-tiempo (F) reflejan un aumento del volumen sanguíneo cerebral relativo (flechas) de 2,9 y la secuencia de espectroscopia con TE 144 ms (G) un aumento de las ratios Cho/Cr y Cho/NAA con un gran pico de lípidos. Sin embargo, el tipo de realce y el extenso edema (*), así como el adelgazamiento del realce hacia la superficie pial (cabeza de flecha), deben hacer sospechar una radionecrosis. La RM de control posterior (D,E) demuestra una reducción de tamaño que confirma la sospecha de una radionecrosis.

En la evaluación de respuesta, la espectroscopia por RM añade moderado rendimiento diagnóstico por sí sola, debido a que los cambios relacionados con el tratamiento, incluida la radionecrosis, revelan ratios Cho/Cr y Cho/NAA elevados (fig. 10), atribuibles a un elevado recambio celular⁷⁰.

Tomografía por emisión de positrones (PET)

La PET emplea diversos radiotrazadores que señalan diferentes rutas metabólicas. Es una prueba complementaria en el diagnóstico diferencial entre recurrencia tumoral o cambios por tratamiento. La glucosa marcada con 18F-fluorodeoxyglucosa (18F-FDG) no es el radiotrazador ideal para la evaluación de tumores cerebrales debido a la intensa captación fisiológica cerebral, aunque, gracias a la técnica dual, la adquisición tardía mejora la sensibilidad diagnóstica⁷¹. Los radiotrazadores con aminoácidos marcados han mostrado

ser una herramienta útil en la evaluación de respuesta de las metástasis, específicamente la 11C-metil-metionina (11C-MET)⁷². Otros han suscitado asimismo un gran interés, como son la 18F-fluorofenilalanina (18F-DOPA) y la 18F-fluoroetil-L-tirosina (18F-FET), ya que al marcarse con 18F-flúor se facilita su disponibilidad⁷³. Estas técnicas presentan una buena precisión diagnóstica, aunque pueden dar lugar a falsos positivos en situaciones que alteran la barrera hematoencefálica (isquemia, hemorragia, infección o desmielinización). Las radionecrosis en fase aguda muestran una gran avidéz por la FDG y por otros radiotrazadores^{74,75}.

Conclusión

La evaluación de la respuesta de una metástasis cerebral tras un tratamiento con RT continúa siendo un desafío clínico-radiológico. La aproximación multiparamétrica resulta de

gran utilidad cuando se presenta un crecimiento tras el tratamiento. Sin embargo, la presencia de un crecimiento brusco y exponencial tras la RT, incluso ante datos de sospecha de recurrencia tumoral por técnicas avanzadas, debe analizarse con cautela, ya que es probable que corresponda con cambios inflamatorios. En estos casos, el seguimiento estrecho con frecuencia permite confirmar la sospecha, al producirse una regresión de la lesión. Por este motivo, la evaluación multidisciplinar con conocimiento del tipo de tratamiento recibido es imprescindible para evitar un manejo agresivo o un abandono de un ensayo clínico, innecesarios.

Financiación

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Nuestro más sincero agradecimiento a Julián Pérez-Beteta PhD (Mathematical Oncology Laboratory) y a Pablo Cardinal MD, PhD, por su ayuda en el análisis estadístico de la tesis doctoral que despertó nuestro interés por la evaluación radiológica de las metástasis cerebrales.

Bibliografía

- Soffietti R, Cornu P, Delattre J, Grant R. EFNS guidelines on diagnosis and treatment of brain metastases: Report of an EFNS Task Force. *Eur J Neurol*. 2006;13:674–81.
- Stark AM, Tscheslog H, Buhl R, Held-Feindt J, Mehdorn HM. Surgical treatment for brain metastases: Prognostic factors and survival in 177 patients. *Neurosurg Rev*. 2005;28:115–9, <http://dx.doi.org/10.1007/s10143-004-0364-3>.
- Delattre JY, Krol G, Thaler HT, Posner JB. Distribution of brain metastases. *Arch Neurol*. 1988;45:741–4, <http://dx.doi.org/10.1001/ARCHNEUR.1988.00520310047016>.
- Zakaria R, Das K, Bhojak M, Radon M, Walker C, Jenkinson MD. The role of magnetic resonance imaging in the management of brain metastases: Diagnosis to prognosis. *Cancer Imaging*. 2014;14:1–8, <http://dx.doi.org/10.1186/1470-7330-14-8>.
- Taphoorn MJ, Heimans JJ, Kaiser MC, de Slegte RG, Crezee FC, Valk J. Imaging of brain metastases. Comparison of computerized tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI). *Neuroradiology*. 1989;31:391–5.
- Lassman AB, DeAngelis LM. Brain metastases. *Neurol Clin*. 2003;21:1–23.
- Wang N, Bertalan MS, Brastianos PK. Leptomeningeal metastasis from systemic cancer: Review and update on management. *Cancer*. 2018;124:21–35, <http://dx.doi.org/10.1002/CNCR.30911>.
- Chamberlain M, Junck L, Brandsma D, Soffietti R, Rudà R, Raizer J, et al. Leptomeningeal metastases: A RANO proposal for response criteria. *Neuro Oncol*. 2017;19:484–92, <http://dx.doi.org/10.1093/neuonc/now183>.
- Brown PD, Ballman KV, Cerhan JH, Anderson SK, Carrero XW, Whitton AC, et al. Postoperative stereotactic radiosurgery compared with whole brain radiotherapy for resected metastatic brain disease (NCCTG N107C/CEC3): A multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18:1049–60, [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30441-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30441-2).
- Le Rhun E, Guckenberger M, Smits M, Dummer R, Bachelot T, Sahm F, et al. EANO-ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with brain metastasis from solid tumours. *Ann Oncol*. 2021;32:1332–47.
- Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, Flanders AE, Gaspar LE, Schell MC, et al. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: Phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. *Lancet*. 2004;363:1665–72, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16250-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16250-8).
- Kondziolka D, Patel A, Lunsford LD, Kassam A, Flickinger JC. Stereotactic radiosurgery plus whole brain radiotherapy versus radiotherapy alone for patients with multiple brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999;45:427–34.
- Yamamoto M, Serizawa T, Shuto T, Akabane A, Higuchi Y, Kawagishi J, et al. Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLKG0901): A multi-institutional prospective observational study. *Lancet Oncol*. 2014;15:387–95, [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70061-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70061-0).
- Inoue HK, Sato H, Seto K, Torikai K, Suzuki Y, Saitoh J, et al. Optimal hypofractionated conformal radiotherapy for large brain metastases in patients with high risk factors: A single-institutional prospective study. *Radiat Oncol*. 2014;9:231, <http://dx.doi.org/10.1186/s13014-014-0231-5>.
- Ogura K, Mizowaki T, Ogura M, Sakanaka K, Arakawa Y, Miyamoto S, et al. Outcomes of hypofractionated stereotactic radiotherapy for metastatic brain tumors with high risk factors. *J Neurooncol*. 2012;109:425–32, <http://dx.doi.org/10.1007/s11060-012-0912-6>.
- Eaton BR, Gebhardt B, Prabhu R, Shu H-K, Curran WJ, Crocker I. Hypofractionated radiosurgery for intact or resected brain metastases: Defining the optimal dose and fractionation. *Radiat Oncol*. 2013;8:135–42, <http://dx.doi.org/10.1186/1748-717X-8-135>.
- Fink K, Fink J. Imaging of brain metastases. *Surg Neurol Int*. 2013;4:209–19, <http://dx.doi.org/10.4103/2152-7806.111298>.
- Nabors LB, Portnow J, Ahluwalia M, Baehring J, Brem H, Brem S, et al. Central nervous system cancers, version 3.2020. *J Natl Compr Canc Netw*. 2020;18:1537–70, <http://dx.doi.org/10.6004/JNCCN.2020.0052>.
- Chamberlain MC. Comprehensive neuraxis imaging in leptomeningeal metastasis: A retrospective case series. *CNS Oncol*. 2013;2:121–8, <http://dx.doi.org/10.2217/cns.12.45>.
- Palmisciano P, Sagoo NS, Kharbat AF, Kenfack YJ, Alamer OB, Scalia G, et al. Leptomeningeal metastases of the spine: A systematic review. *Anticancer Res*. 2022;42:619–28, <http://dx.doi.org/10.21873/anticancer.15519>.
- 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;16:270–8, [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)70057-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(15)70057-4).
- Lin NU, Lee EQ, Aoyama H, Barani IJ, Baumert BG, Brown PD, et al. Challenges relating to solid tumour brain metastases in clinical trials, part 1: Patient population, response, and progression. A report from the RANO group. *Lancet Oncol*. 2013;14:396–406, [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70311-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70311-5).
- Okada H, Weller M, Huang R, Finocchiaro G, Gilbert MR, Wick W, et al. Immunotherapy response assessment in neuro-oncology: A report of the RANO working group. *Lancet Oncol*. 2015;16:534–42, [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00088-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00088-1).

24. Loo M, Clavier JB, Khalifa JA, Moyal E, Khalifa J. Dose-response effect and dose-toxicity on stereotactic radiotherapy for brain metastases: A review. *Cancers*. 2021;13:6086–108, <http://dx.doi.org/10.3390/cancers13236086>.
25. Nataf F, Schlienger M, Liu Z, Foulquier JN, Grès B, Orthuon A, et al. Radiosurgery with or without a 2-mm margin for 93 single brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;70:766–72.
26. Kaminski JM, Shinohara E, Summers JB, Niermann KJ, Morimoto A, Brousal J. The controversial abscopal effect. *Cancer Treat Rev*. 2005;31:159–72, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ctrv.2005.03.004>.
27. Gh H. The mechanisms of radiation-induced bystander effect. *J Biomed Phys Eng*. 2014;4:163–72.
28. Marín A, Martín M, Liñán O, Alvarenga F, Lopez M, Fernandez L, et al. Bystander effects and radiotherapy. *Rep Pract Oncol Radiother*. 2015;20:12–21, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rpor.2014.08.004>.
29. Ruzevick J, Kleinberg L, Rigamonti D. Imaging changes following stereotactic radiosurgery for metastatic intracranial tumors: Differentiating pseudoprogression from tumor progression and its effect on clinical practice. *Neurosurg Rev*. 2014;37:193–201, <http://dx.doi.org/10.1007/s10143-013-0504-8>.
30. Huber PE, Hawighorst H, Fuss M, van Kaick G, Wannenmacher MF, Debus J. Transient enlargement of contrast uptake on MRI after linear accelerator (linac) stereotactic radiosurgery for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;49:1339–49, [http://dx.doi.org/10.1016/S0360-3016\(00\)01511-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0360-3016(00)01511-X).
31. Ortiz de Mendiivil A. Radiologic assessment of brain metastases after radiosurgery. Tesis doctoral. Universidad San Pablo Ceu (tesis no publicada), 2017.
32. Colaco RJ, Martin P, Kluger HM, Yu JB, Chiang VL. Does immunotherapy increase the rate of radiation necrosis after radiosurgical treatment of brain metastases? 2015;125:1–7, <http://dx.doi.org/10.3171/2015.6.JNS142763>.
33. Goodman KA, Sneed PK, McDermott MW, Shiao CY, Lamborn KR, Chang S, et al. Relationship between pattern of enhancement and local control of brain metastases after radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;50:139–46, [http://dx.doi.org/10.1016/S0360-3016\(00\)01584-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0360-3016(00)01584-4).
34. Wiggenraad R, Bos P, Verbeek-de Kanter A, Lycklama À, Nijeholt G, van Santvoort J, et al. Pseudo-progression after stereotactic radiotherapy of brain metastases: Lesion analysis using MRI cine-loops. *J Neurooncol*. 2014;119:437–43, <http://dx.doi.org/10.1007/s11060-014-1519-x>.
35. Boire A, Brastianos PK, Garzia L, Valiente M. Brain metastasis. *Nat Rev Cancer*. 2020;20:4–11, <http://dx.doi.org/10.1038/s41568-019-0220-y>.
36. 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;30:367–72, <http://dx.doi.org/10.3174/ajnr.A1362>.
37. Miller JA, Bennett EE, Xiao R, Kotecha R, Chao ST, Vogelbaum MA, et al. Association between radiation necrosis and tumor biology after stereotactic radiosurgery for brain metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016;96:1060–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2016.08.039>.
38. Cha S. Neuroimaging in neuro-oncology. *Neurotherapeutics*. 2009;6:465–77, <http://dx.doi.org/10.1016/J.NURT.200905002>.
39. Patel TR, McHugh BJ, Bi WL, Minja FJ, Knisely JPS, Chiang VL. A comprehensive review of MR imaging changes following radiosurgery to 500 brain metastases. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2011;32:1885–92, <http://dx.doi.org/10.3174/ajnr.A2668>.
40. Jagannathan J, Bourne TD, Schlesinger D, Yen CP, Shaffrey ME, Laws ER Jr, et al. Clinical and pathological characteristics of brain metastasis resected after failed radiosurgery. *Neurosurgery*. 2010;66:208–17, <http://dx.doi.org/10.1227/01.NEU.0000359318.90478.69>.
41. Oh BC, Pagnini PG, Wang MY, Pagnini PG, Yu C, Apuzzo ML, et al. Stereotactic radiosurgery: Adjacent tissue injury and response after high-dose single fraction radiation: Part I — Histology, imaging, and molecular events. *Neurosurgery*. 2007;60:31–44, <http://dx.doi.org/10.1227/01.NEU.0000249191.23162.D2>.
42. Szeifert GT, Kondziolka D, Levivier M, Lunsford LD. Histopathology of brain metastases after radiosurgery. *Prog Neurol Surg*. 2012;25:30–8, <http://dx.doi.org/10.1159/000331169>.
43. Szeifert GT, Salmon I, Rorive S, et al. Does gamma knife surgery stimulate cellular immune response to metastatic brain tumors? A histopathological and immunohistochemical study. *J Neurosurg*. 2005;102:180–4, <http://dx.doi.org/10.3171/jns.2005.102.s-supplement.0180>.
44. Kohutek ZA, Yamada Y, Chan TA, Massager N, Devriendt D, Simon S, et al. Long-term risk of radionecrosis and imaging changes after stereotactic radiosurgery for brain metastases. *J Neurooncol*. 2015;125:149–56.
45. Sneed PK, Mendez J, Vemer-van Den JGM, Seymour ZA, Ma L, Molinaro AM, et al. Adverse radiation effect after stereotactic radiosurgery for brain metastases: Incidence, time course, and risk factors. *J Neurosurg*. 2015;123:373–86.
46. Pérez-García VM, Calvo GF, Bosque JJ, León-Triana O, Jiménez J, Pérez-Beteta J, et al. Universal scaling laws rule explosive growth in human cancers. *Nat Phys*. 2020;16:1232–7, <http://dx.doi.org/10.1038/S41567-020-0978-6>.
47. Ocaña-Tienda B, Pérez-Beteta J, Molina-García D, Asenjo B, Ortiz de Mendiivil A, Albillo D, et al. Growth dynamics of brain metastases differentiate radiation necrosis from recurrence. *Neurooncol Adv*. 2022;5:1–8, <http://dx.doi.org/10.1093/naojnl/vdac179>.
48. León-Triana O, Pérez-Beteta J, Albillo D, Ortiz de Mendiivil A, Pérez-Romasanta L, González-Del Portillo E, et al. Brain metastasis response to stereotactic radio surgery: A mathematical approach. *Mathematics*. 2021;9:716–35, <http://dx.doi.org/10.3390/math9070716>.
49. Shah R, Vattoth S, Jacob R, Manzil FF, O'Malley JP, Borghei P, et al. Radiation necrosis in the brain: Imaging features differentiation from tumor recurrence. *Radiographics*. 2012;32:1343–59, <http://dx.doi.org/10.1148/rg.325125002>.
50. Leao DJ, Craig PG, Godoy LF, Leite CC, Policeni B. Response assessment in neuro-oncology criteria for gliomas: Practical approach using conventional and advanced techniques. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2020;41:10–20, <http://dx.doi.org/10.3174/ajnr.A6358>.
51. Yoshii Y. Pathological review of late cerebral radionecrosis. *Brain Tumor Pathol*. 2008;25:51–8, <http://dx.doi.org/10.1007/S10014-008-0233-9>.
52. Cha J, Kim ST, Kim HJ, Kim HJ, Kim BJ, Jeon P, et al. Analysis of the layering pattern of the apparent diffusion coefficient (ADC) for differentiation of radiation necrosis from tumour progression. *Eur Radiol*. 2013;23:879–86, <http://dx.doi.org/10.1007/s00330-012-2638-4>.
53. Hainc N, Alsafwani N, Gao A, O'Halloran PJ, Kongkham P, Zadeh G, et al. The centrally restricted diffusion sign on MRI for assessment of radiation necrosis in metastases treated with stereotactic radiosurgery. *J Neurooncol*. 2021;155:325–33, <http://dx.doi.org/10.1007/S11060-021-03879-4>.
54. Zakhari XN, Taccone XMS, Torres XC, Chakraborty S, Sinclair J, Wolfe J, et al. Diagnostic accuracy of centrally restricted diffusion in the differentiation of treatment-related necrosis from tumor recurrence in high-grade gliomas. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2018;39:260–4, <http://dx.doi.org/10.3174/ajnr.A5485>.
55. Pope WB. Brain metastases: Neuroimaging. 2018;149:89–112, <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-811161-1.00007-4>.
56. Bukhari SS, Shamim MS, Mubarak F. Timing of postoperative magnetic resonance imaging (MRI) following glioma

- resection: Shattering the 72 hour window. *J Pak Med Assoc.* 2019;69:1224–5.
57. Lescher S, Schniewindt S, Jurcoane A, Senft C, Hattingen E. Time window for postoperative reactive enhancement after resection of brain tumors: Less than 72 hours. *Neurosurg Focus.* 2014;37:1–6, <http://dx.doi.org/10.3171/2014.9.FOCUS14479>.
 58. Ortiz de Mendivil A, Alcalá-Galiano A, Ochoa M, Salvador E, Millán JM. Brainstem stroke: Anatomy, clinical and radiological findings. *Semin Ultrasound CT MR.* 2013;34:131–41.
 59. Duygulu G, Ovali GY, Çalli C, Kitis O, Yünter N, Akalin T, et al. Intracerebral metastasis showing restricted diffusion: Correlation with histopathologic findings. *Eur J Radiol.* 2010;74:117–20, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2009.03.004>.
 60. Gharzeddine K, Hatzoglou V, Holodny AI, Young RJ. MR Perfusion and MR spectroscopy of brain neoplasms. *Radiol Clin North Am.* 2019;57:1177–88, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rcl.2019.07.008>.
 61. Morabito R, Alafaci C, Pergolizzi S, Pontoriero A, Iati' G, Bonanno L, et al. DCE and DSC perfusion MRI diagnostic accuracy in the follow-up of primary and metastatic intra-axial brain tumors treated by radiosurgery with cyberknife. *Radiat Oncol.* 2019;14:65–74, <http://dx.doi.org/10.1186/s13014-019-1271-7>.
 62. Suh CH, Kim HS, Jung SC, Choi CG, Kim SJ. Perfusion MRI as a diagnostic biomarker for differentiating glioma from brain metastasis: A systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol.* 2018;28:3819–31, <http://dx.doi.org/10.1007/s00330-018-5335-0>.
 63. Bauer AH, Erly W, Moser FG, Maya M, Nael K. Differentiation of solitary brain metastasis from glioblastoma multiforme: A predictive multiparametric approach using combined MR diffusion and perfusion. *Neuroradiology.* 2015;57:697–703, <http://dx.doi.org/10.1007/S00234-015-1524-6>.
 64. Romano A, Moltoni G, Guarnera A, Pasquini L, Di Napoli A, Napolitano A, et al. Single brain metastasis versus glioblastoma multiforme: A VOI-based multiparametric analysis for differential diagnosis. *Radiol Med.* 2022;127:490, <http://dx.doi.org/10.1007/S11547-022-01480-X>.
 65. Law M, Cha S, Knopp EA, Johnson G, Arnett J, Litt AW. High-grade gliomas and solitary metastases: Differentiation by using perfusion and proton spectroscopic MR imaging. *Radiology.* 2002;222:715–21, <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2223010558>.
 66. Hoefnagels FWA, Lagerwaard FJ, Sanchez E, Haasbeek CJ, 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;256:878–87, <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-009-5034-5>.
 67. Weinberg BD, Kuruva M, Shim H, Mullins ME. Clinical applications of magnetic resonance spectroscopy in brain tumors: From diagnosis to treatment. *Radiol Clin North Am.* 2021;59:349–62, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rcl.2021.01.004>.
 68. Chawla S, Zhang Y, Wang S, Chaudhary S, Chou C, O'Rourke DM, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy in differentiating glioblastomas from primary cerebral lymphomas and brain metastases. *J Comput Assist Tomogr.* 2010;34:836–41.
 69. Sáenz AA, Rodríguez G, Amago B, Sánchez MP. High-grade glioma and solitary metastasis: Differentiation by spectroscopy and advanced magnetic resonance techniques. *Egypt J Neurosurg.* 2022;37:715–21, <http://dx.doi.org/10.1186/s41984-022-00172-y>.
 70. Zhang H, Ma L, Wang Q, Zheng X, Wu C, Xu BN. Role of magnetic resonance spectroscopy for the differentiation of recurrent glioma from radiation necrosis: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Radiol.* 2014;83:2181–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2014.09.018>.
 71. Otman H, Farce J, Meneret P, Palard-Novello X, Le Reste PJ, Lecouillard I, et al. Delayed [18 F]-FDG PET imaging increases diagnostic performance and reproducibility to differentiate recurrence of brain metastases from radionecrosis. *Clin Nucl Med.* 2022;47:800–6, <http://dx.doi.org/10.1097/RLU.0000000000004305>.
 72. 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. *Am J Neuroradiol.* 2018;39:280–8, <http://dx.doi.org/10.3174/ajnr.A5472>.
 73. Sharma A, Kumar R. Metabolic imaging of brain tumor recurrence. *AJR Am J Roentgenol.* 2020;215:1199–207, <http://dx.doi.org/10.2214/AJR.19.22624>.
 74. Tianyu Zhang-Yin J, Girard A, Bertaux M. What does PET imaging bring to neuro-oncology in 2022? A review. *Cancers (Basel).* 2022;14:879–96, <http://dx.doi.org/10.3390/cancers14040879>.
 75. Schroeder HI, Lance TH, Molecular .. with PET. En: Sergi CM, editor. *Metastasis*. Brisbane: Exon Publications; 2022. p. 1–16, <http://dx.doi.org/10.36255/exon-publications.metastasis>.