



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Maestría en Ciencias Médicas, Odontológicas y de la Salud, Facultad de Medicina, UNAM
Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez

**“CARACTERIZACIÓN MOLECULAR DE LOS MENINGIOMAS PRIMARIOS DE LA VAINA DEL NERVIO ÓPTICO
MEDIANTE Ga-68 DOTATOC PET/CT EN EL ABORDAJE DIAGNÓSTICO”**

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE
MAESTRA EN CIENCIAS MÉDICAS

PRESENTA:

AMANDA NUDELMAN SPECKMAN

TUTOR PRINCIPAL

DRA. TERESITA CORONA VÁZQUEZ, INNN MVS

MIEMBROS DEL COMITÉ TUTOR

DR. ÁNGEL NAVA CASTAÑEDA, INSTITUTO DE OFTALMOLOGÍA

“FUNDACIÓN CONDE LA VALENCIANA IAP”

DR. CARLOS GUTIERREZ CIRLOS MADRID, INCMNSZ

DR. FELIPE VACA PANIAGUA, INCan

DR. ERNESTO ROLDAN, HGM “Dr. Eduardo Liceaga”

ASESORES:

DRA. NORA ESTELA KERIK ROTENBERG, INNN MVS

DR. CARLOS AGUILAR PALOMEQUE, INNN MVS

RESPONSABLE DE LA ENTIDAD ACADÉMICA:

DR. JULIO CÉSAR SOTELO MORALES

Ciudad de México, octubre de 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AUTORIZA PARA SU EVALUACIÓN:

DRA. TERESITA CORONA VÁZQUEZ
TUTOR PRINCIPAL



AMANDA NUDELMAN SPECKMAN



DR. JULIO SOTELO,
RESPONSABLE DEL PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO
EN CIENCIAS MEDICAS EN EL INN

AGRADECIMIENTOS

Dra Teresita Corona, que me rescató siempre. Su apoyo es indescriptible para mí, que a veces me pretendo y ostento como especialista en describir.

Dra. Nora Kerik, un ejemplo a seguir para las médicas nucleares, a construir Neurociencia.

Dr. Ángel Nava, por su entusiasmo con la interdisciplina y su solidaridad inagotable.

Dr. Carlos Aguilar, la interpretación de las imágenes de la vida nunca será la misma después de conocerla.

Dr. Carlos Gutierrez Cirlos Madrid, mi mentor de la Medicina en todos los niveles a los que he aspirado, aspiro y aspiraré.

Dr. Ernesto Roldán, que la imagen médica nos acompañe siempre.

Dr. Felipe Vaca y Dr. Abraham Pedroza, por recordarle a esta médica nuclear que la Imagen Molecular es Biología Molecular.

Dr. Jorge Belaunzarán, el primer gran apoyo de este proyecto.

Dr. Julio Sotelo, representante de la entidad académica; y Dra. Leora Velásquez, por su guía entusiasta.

A mis maestros de la Medicina Nuclear e Imagen Molecular. Si bien a todos, destaco: Dr. Serna, Dr. Gómez, Dr. Díaz, Dr. Estrada, Dr. Olarte, Dr. Mendiola, Dr. Medina, Dr. Ornelas, Dr. Ignacio, Dr. Patiño, Dr. Mora, Dr. Barreda, Dr. Mendoza; la generosidad y la responsabilidad es con la Imagen que son nuestros pacientes.

A los Físicos Médicos; Enfermería; Técnicos; Contador; Recepcionistas; Radio-Farmacia; Administración y Dirección; personal de seguridad y de limpieza.

Al equipo de la Unidad de Imagen Molecular del INNN MVS y los colegas de Neurociencias; compañeros de viajes de aguas radiactivas que han llegado a buen puerto, con el mejor Marinerito.

A los amigos, maestros y colegas de la Maestría de Neuro, Neuro y Medicina Nuclear.

A la experiencia en el Centro COVID Citi-Banamex.

A mis compañeros médicos de todas las especialidades, con quienes compartimos el privilegio, la pasión y compasión de atender enfermos.

Al INNN MVS, la Facultad de Medicina de la UNAM, el Posgrado de Medicina, Comité y Subcomité Académico. Magda, Magnolia, Alejandra y Yahali.

Al equipo IMA GO! y HAP.

A todos mis maestros.

A Biólogos, Psicólogos y Sociólogos /Politólogos, Filósofos, por su complejidad y compañía.

A mis amigos, familiares - especialmente a mi hermano -, y mascotas; que me mantienen Nuclear, estable e híbrida.

A los pacientes. A las imágenes que son la forma más bonita de ver, ejercer y comprometerme con mi práctica profesional.

Que la fuerza nuclear fuerte sea un ejemplo de unión; no de destrucción.
Si hemos de decaer y algo hay que emitir, que sea un una partícula positiva (un positrón).
Y que al verlo, la impresión diagnóstica norme nuestra conducta.

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE GENERAL	4
ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS	5
ABREVIATURAS	6
1. INTRODUCCIÓN	8
2. ANTECEDENTES Y MARCO TEORICO	11
2.1 GENERALIDADES DE LOS MENINGIOMAS DE LA VAINA DEL NERVIÓ ÓPTICO	11
2.1.1 Características clínicas y tratamiento de los MVNO	15
2.1.2 Diagnóstico	19
2.1.3 Imagen convencional: RM y CT	21
2.1.4 Expresión de receptores de somatostatina en las células de meningioma	23
2.2 IMAGEN MOLECULAR CON RADIOTRAZADORES	29
2.2.1 Aspectos básicos de la tomografía por emisión de positrones (PET)	31
2.2.2 Radiotrazadores análogos de la somatostatina	33
2.3 APLICACIONES DE LOS RADIOTRAZADORES ANÁLOGOS DE LA SOMATOSTATINA EN NEURO- ONCOLOGÍA Y NEURO-OFTALMOLOGÍA	39
2.3.1 La experiencia en meningiomas	40
2.3.2 La experiencia en meningiomas de la vaina del nervio óptico	43
2.3.3 Los retos y pendientes.	50
3. MATERIALES Y MÉTODOS	54
3.1 Planteamiento del problema	54
3.2 Pregunta de Investigación	55
3.3 Justificación	55
3.4 Hipótesis	56
3.5 Objetivos	56
3.6 Diseño	56
3.7 Población	57
3.8 Muestra	58
3.9 Análisis	58
3.9.1 Análisis estadístico	58
3.9.2 [68Ga]-DOTATOC PET/CT	58
3.10 Consideraciones éticas	60
3.11 Financiamiento	60
4. RESULTADOS	61
4.1 Características de los pacientes	61
4.2 [68Ga]-DOTATOC PET/CT	61
5. DISCUSIÓN: LA CONSTRUCCIÓN DE LA IMPRESIÓN DIAGNÓSTICA	67
5.1 La indicación médica: características demográficas y clínicas	68
5.2 Determinación fenotípica: Características de la imagen SSTR-PET	69
5.2.1 Interpretación cualitativa de la imagen	69
5.2.2 Interpretación semicuantitativa de la imagen	71
5.3 El significado de la Imagen	73
5.4 Limitaciones y perspectivas	75
5.5 Teragnóstico	78
6. CONCLUSIONES	80
7. BIBLIOGRAFÍA	82
8. ANEXOS	91

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

Tabla 1: Clasificación por localización de los MVNO primarios (Schick et.al. 2003)	p.12
Tabla 2: Clasificación OMS/ WHO CNS 5 para el grupo taxonómico MENINGIOMA	p.13
Tabla 3: Indicaciones de las técnicas de imagen en Neuro-Oftalmología según las áreas anatómicas y la patología (modificado de Vela et.al, 2018)	p.19
Tabla 4: Características del SSTR 2	p.25
Tabla 5: Tumores Neuroendócrinos, Clasificación de la WHO/OMS 2022	p.26
Tabla 6: Trazadores de PET en Neuro-Oncología	p.30
Tabla 7: Características de los [68Ga]-DOTA-péptidos análogos de somatostatina	p.34
Tabla 8: Procedimiento y Especificaciones para SSTR-PET (adaptado de la SNM / EANM 2023)	p.35
Tabla 9: Uso Apropiado del SSTR-PET en Tumores Neuroendócrinos (Hope, 2018)	p.36
Tabla 10: Composición del reporte de SSTR-PET (adaptado de la SNM / EANM 2023)	p.38
Tabla 11 : Resumen de las indicaciones del [68Ga] DOTA-SSTR PET en Neuro-Oncología, adaptado de Palmisciano 2022	p.40
Tabla 12: Experiencia en MVNO	p.44
Tabla 13: Características del estudio Saeed 2009	p.45
Tabla 14: Características del estudio Klingenstein 2015	p.45
Tabla 15: Características del estudio Graef, 2021	p.47
Tabla 16: Características del estudio Sommerauer 2016	p.48
Tabla 17: Características del estudio Rachinger 2015	p.51
Tabla 18: Resultados	p.62
Figura 1: Imágenes representativas de la literatura revisada	p.49
Figura 2: Meningioma	p.63
Figura 3: Meningiomatosis múltiple	p.63
Figura 4: Meningioma intraorbitario tipo I	p.64
Figura 5: La escala de color	p.64
Figura 6: El cuerpo completo	p.65
Figura 7: PET/RM	p.65
Figura 8: Meningioma residual	p.66
Figura 9: “No es un meningioma”	p.66

ABREVIATURAS

NO	Nervio óptico
MVNO	Meningioma de la vaina del nervio óptico
MVNOp	Meningioma originado en las células aracnoideas de la vaina menígea que rodea el nervio óptico.
MVNOs	Meningioma originado en las células aracnoideas de la menígea intracraneal e invade la órbita y el canal óptico por extensión a través del espacio subdural.
PET	Tomografía por emisión de positrones
CT	Tomografía axial computada (rayos X) (TC, TAC)
RM	Resonancia magnética nuclear (RMN, MRI)
PET CT/RM	Equipo híbrido que permite la obtención de imágenes funcionales con radiotrazadores (PET) y su fusión con imágenes anatómicas detalladas (CT o RM)
SSTR-PET	Estudio PET en modalidad híbrida (CT / RM) utilizando radiotrazadores agonistas de los receptores de somatostatina. El término será utilizado de forma indistinta para los diferentes radioisótopos emisores de positrones y ligandos.
[¹¹ C] C-MET	[¹¹ C] C-metionina
[¹⁸ F] F-FDG	[¹⁸ F]-2-fluoro-2-deoxi-d-glucosa
[¹⁸ F] F-DOPA	[¹⁸ F] 3,4-dihidroxi-6-[¹⁸ F]-fluoro-1-fenilalanina
[¹⁸ F] F-FET	O-(2-[¹⁸ F]-2fluoroetil)tirosina
[¹⁸ F] F-FLT	3'-deoxi-3'-[¹⁸ F]-fluorotimidina
[¹⁸ F] F-fluciclovina	anti-1-amino-3 [¹⁸ F] F-fluorocicloburano-1-ácido carboxílico
[¹⁸ F] / [¹¹ C] F-CHO	[¹⁸ F] / [¹¹ C]- colina
[¹⁸ F] / [¹¹ C]-ACE	[¹⁸ F] / [¹¹ C] - acetato
[¹⁸ F] NaF	[¹⁸ F] fluoruro de sodio
SSTR	Receptores de somatostatina
GLUT	Transportador de glucosa
LAT	Transportador de aminoácidos tipo L
RANO	Response Assessment Neuro-Oncology Group
NF2	Neurofibromatosis tipo 2
TNF	Factor de necrosis tumoral

TRAF 7	Receptor asociado al factor 7
Hh	Señalización asociada a la vía hedgehog
PD-L1	Ligando asociado a muerte tipo 1
TERT	Transcriptasa reversa de la telomerasa
OMS	Organización Mundial de la Salud
SUV	Valor estandarizado de captación
VOI	Volumen biológico tumoral
SNC	Sistema Nervioso Central
VNO	Vaina del nervio óptico
SSS	Seno Sagital Superior
SPECT	Tomografía por emisión de fotón único
SSA	Análogos sintéticos de somatostatina
EANM	Asociación Europea de Medicina Nuclear
Ki-67	Marcador de proliferación celular
NET	Tumor neuroendócrino
PRRT	Terapia con radionúclidos dirigida receptor
IHC	Inmunohistoquímica
SNMMI	Sociedad de Medicina Nuclear e Imagen Molecular
[⁶⁸ Ga]-DOTANOC	[⁶⁸ Ga]-DOTA-Nal ³ -octreotide
[⁶⁸ Ga]-DOTATOC	[⁶⁸ Ga]-DOTA-Tyr ³ -octreotide
[⁶⁸ Ga]-DOTATATE	[⁶⁸ Ga]-DOTA-Tyr ³ -octreotate
ROI	Región de interés
MAPK	Proteína- cinasa activada por mitógenos
GEP-NET	Tumor neuroendócrino de origen gastroenteropancreático
HE	Hematoxilina-eosina
WHO CNS5	5ta Edición de la Clasificación de Tumores del Sistema Nervioso Central de la Organización Mundial de la Salud
mCi	milicuries
MBq	Megabequereles

1. INTRODUCCIÓN

El presente trabajo se enfoca en la interpretación de la imagen para valoración fenotípica de la sobreexpresión de receptores de somatostatina con [⁶⁸Ga]-DOTATOC PET/CT en meningiomas primarios de la vaina del nervio óptico (MVNOp); en el contexto de la confirmación del diagnóstico presuntivo.

La baja incidencia de los MVNOp, asociado con los riesgos de la biopsia, han limitado la comprensión de los mecanismos moleculares que dirigen el comportamiento biológico de esta estirpe tumoral. Sin embargo, su alta carga de morbilidad, el riesgo de pérdida de la visión y su impacto en la calidad de vida de los pacientes; hacen de su abordaje un reto para el equipo médico involucrado. Estos tumores, tienen la característica histológica de sobreexpresar receptores de somatostatina (SSTR-2A).

La Imagen Médica, a través de sus diferentes modalidades, permite obtener representaciones visuales morfo-funcionales *in vivo*, de los procesos fisiológicos y patológicos en gran variedad de contextos clínicos y en los diferentes niveles de atención. Específicamente, la Medicina Nuclear, en tanto la Imagen Molecular con Radiotrazadores dirigidos a blancos específicos, en modalidad híbrida con CT/RM, se está erigiendo como el estudio de diagnóstico paraclínico y biomarcador de elección *in vivo*, no invasivo, para la evaluación de múltiples tumores - benignos y malignos - en diversas localizaciones y en diferentes momentos de la historia de la enfermedad, favoreciendo una práctica integral precisa e individualizada.

Entre estos blancos moleculares, se encuentra la sobreexpresión de los receptores de somatostatina (SSTR); en tanto que presupone una oportunidad para la Imagen Médica en términos diagnósticos, y el Tratamiento dirigido a blanco molecular.

Los tumores de estirpe neuroendócrino en diferentes localizaciones tienen cursos muy variados de enfermedad, comportamientos heterogéneos y disímiles y por momentos pareciera que el único factor común entre ellos es la sobreexpresión de receptores de somatostatina; por lo que la posibilidad de evaluar su comportamiento a través de biomarcadores específicos ofrece una posibilidad muy importante para

comprender la intrínquilis tumoral, su evolución, determinar el curso clínico y poder establecer manejos personalizados e individualizados de acuerdo al mismo. Se reconoce que los meningiomas primarios de la vaina del nervio óptico sobreexpresan el SSTR-2A; al tiempo que se acepta la determinación *in vivo* de los mismos a través de radiotrazadores unidos a análogos de somatostatina (como el [⁶⁸Ga]-DOTATOC PET/CT), lo que establece la necesidad de conocer las características que pudieran contribuir con la construcción de la impresión diagnóstica del especialista de Medicina Nuclear.

Para comprender el entorno estudiado, se incluyen tres apartados en la estructura de la sección 2. **Antecedentes:**

En el *primer apartado*, “Generalidades de los meningiomas de la vaina del nervio óptico”, se revisa de forma general esta entidad patológica; las estrategias diagnósticas con las que se cuenta y la relevancia reconocida de la sobreexpresión del receptor de somatostatina como biomarcador específico.

En el *segundo apartado*, “Imagen Molecular con Radiotrazadores”, se recopilan los aspectos generales de esta modalidad de imagen avanzada funcional, en sus dos tecnologías principales (gammagrafía / SPECT y PET/CT o RM), la variabilidad de moléculas que pueden reportar el estatus biológico de este receptor, los criterios de interpretación recomendados a la fecha; y se ofrece una perspectiva del escenario evolutivo tecnológico y clínico de los SSTR-péptidos.

En el *tercer apartado*, “Aplicaciones de los radiotrazadores análogos de la somatostatina en Neuro-Oncología y Neuro-Oftalmología” se sumarizan los crecientes esfuerzos en la comprensión del comportamiento biológico de los meningiomas en diferentes localizaciones utilizando Imagen Molecular con Radiotrazadores, y, de forma dirigida, la evidencia en los meningiomas de la vaina del nervio óptico.

En la sección 3. **Materiales y Método**; se resume el proceso metodológico de este trabajo de investigación. Se advierte la ambición y ambigüedad que resulta de un planteamiento que se reconoce así mismo sin “gold-standard”, en tanto la posibilidad de elegir una técnica inferior como un sesgo propio, así como priorizar la oportunidad de mantener su validez externa “tipo vida real”, sobre una modalidad de Imagen de uso clínico, reconocida por su alta precisión centrada en el individuo, en una enfermedad de baja incidencia.

Los **Resultados** se concentran en la sección 4. En esta, se incluyen figuras de imágenes ilustrativas del proceso de caracterización molecular con [⁶⁸Ga]-DOTATOC PET/CT de los MVNOp.

En la sección 5. **Discusión**, que se enfoca en la “Caracterización molecular de los MVNOp con [⁶⁸Ga]-DOTATOC PET/CT en el abordaje diagnóstico”, se incorporan las variables estudiadas y los resultados obtenidos, en el contexto mismo de la construcción de la impresión diagnóstica que requiere trasladar la indicación médica y la determinación fenotípica, el significado de la Imagen, desde la perspectiva del responsable de describir y significar la imagen en un proceso continuo y bidireccional, sobre criterios y su aplicación con criterio.

Con este trabajo, crítico y criticable, con las Limitaciones (sección 5.4) propias de su configuración, se espera contribuir con los principios de concordancia traslacional que permitan establecer una impresión diagnóstica y comprender la biología molecular específica del [⁶⁸Ga]-DOTATOC PET/CT en el abordaje interdisciplinario de los pacientes con MVNOp.

2. ANTECEDENTES Y MARCO TEORICO

2.1 GENERALIDADES DE LOS MENINGIOMAS DE LA VAINA DEL NERVIÓ ÓPTICO

Las lesiones ocupativas de la órbita incluyen estirpes malignas y benignas, entre las que se deben considerar los gliomas del nervio óptico, los meningiomas, linfomas y leucemias; entre otras patologías.

Los meningiomas de la vaina del nervio óptico (MVNO) son neoplasias raras, que se originan de las células aracnoideas de la dura madre que recubre el nervio óptico¹. Son la segunda neoplasia más frecuente intrínseca del nervio óptico, precedida por los gliomas; y corresponden al 1-2% de todos los meningiomas intracraneales. En la serie de Goto et.al 2021, de 1995 a 2019, 1000 pacientes con tumores orbitarios, encontraron 21 MVNO (3%). Son bilaterales en el 5% de los pacientes, y únicamente el 10% se origina de forma primaria en la órbita (MVNOp, primordialmente en los segmentos intraorbitario e intracanalicular, clasificación de Schick, ver Tabla 1), mientras que el 90% se extiende hacia ella desde la cavidad intracraneal (MVNO "secundarios" -MVNOs-: seno cavernoso, proceso clinoideo, fosa hipofisiaria, ala esfenoidal, prominencia olfatoria, regiones frontal o frontoparietal) (Parker et.al. 2018; Rassi et.al. 2018; Furdová A et.al 2018). Generalmente se presentan en la cuarta década de la vida, con predominio femenino (en Parker et.al 2018 61% vs 39% de hombres; en Goto et.al 2021, 20-80 años, con predominio 58 a, mujeres : hombres p 0.009); . Entre los principales factores de riesgo, destacan la asociación genética con neurofibromatosis tipo 2 (Parker et.al. 2018), la exposición a radiación ionizante y la influencia hormonal (Wahab 2003).

¹ El **nervio óptico** es una extensión del parénquima cerebral que transmite los impulsos eléctricos de la información visual de la retina al cerebro. Hace referencia al tracto de sustancia blanca constituido por los axones de las neuronas de la retina - células ganglionares-, mielinizado (células de Schwann, oligodendrocitos) y cubierto por una vaina meníngea de dura madre (células aracnoideas) y líquido cefalorraquídeo. Se divide en 4 **segmentos**: **intraocular** (1mm), **intraorbitario** (25 mm; desde la porción posterior del globo al ápex orbitario a través del espacio intraconal), **intracanalicular** (9-10 mm, atravesando el canal óptico) e **intracraneal** (16 mm; desde la cisterna supraselar al quisma óptico). El **quiasma óptico** está formado por la unión de ambos nervios ópticos, donde las fibras temporales permanecen ipsilaterales mientras que ocurre la decusación de las fibras nasales. El **tracto óptico** cursa posterior y lateral a la superficie ventrolateral de los pedúnculos cerebrales y hace sinapsis en el núcleo geniculado lateral. Finalmente, las **radiaciones ópticas** alcanzan la corteza visual primaria en el lóbulo occipital. (Freddi y Ottaiano, 2022).

Tabla 1: Clasificación por localización de los MVNO primarios (traducción de Schick et.al 2003)

Tipo I	Intraorbitario puro	
	la	Tumor con extensión plana alrededor del nervio óptico.
	lb	Tumor con morfología de masa y crecimiento concéntrico alrededor del nervio óptico, asociado con proptosis.
	lc	Tumor con crecimiento exofítico
Tipo II	Intraorbitario con extensión a través del canal óptico o la fisura orbitaria superior.	
	IIa	Tumor intraorbitario con crecimiento hacia el canal óptico.
	IIb	Tumor intraorbitario con extensión al ápex, la fisura orbitaria superior y en algunos casos el seno cavernoso.
Tipo III	Intraorbitario con extensión intracraneal >1cm.	
	IIIa	Extensión al quiasma
	IIIb	Extensión al NO contralateral o el plano esfenoidal.

Los MVNOp son tumores de crecimiento lento pero progresivo. Al encontrarse rodeando el nervio óptico, pueden llegar a ocasionar su afección por compresión extrínseca, al comprometer su irrigación vascular pial originando isquemia, disrupción del transporte axonal y desmielinización; y condicionar su atrofia gradual. Esto se traduce en una afección insidiosa de la capacidad visual, primordialmente cuando se localizan en la porción anterior de la vía (intraorbitaria o intracanalicular), y derivar en la pérdida la visión del ojo afectado. Asimismo, pueden extenderse a través del quiasma óptico y afectar el nervio contralateral.

La clasificación de la OMS para los tumores en sistema nervioso central ha tenido actualizaciones recientes en 2016 y 2021 (WHO CNS5) (Louis DN, et.al 2021). La integración diagnóstica debe combinar los hallazgos histológicos, el grado e información molecular (ver Tabla 2).

Los meningiomas se consideran un grupo taxonómico específico, con base en

sus características por microscopía óptica e incorporando criterios ultraestructurales y de inmunohistoquímica². Desde la versión de 2016, se describen tres categorías principales (benigno, grado 1), anaplásico (grado 2) y maligno (grado 3)³ y 15 variantes acorde con los subtipos histológicos basados en las características verificadas en la exploración microscópica. Esta incluye, en el diagnóstico de estirpes anaplásicas, la incorporación de 3 de 5 variables como la invasión a tejido cerebral, un alta tasa mitótica (≥ 4), necrosis espontánea, pérdida del patrón espiral o arquitectura fasciculada, prominencia del nucleolo, alta celularidad y pérdida de la relación núcleo/citoplasma (nidios tumorales con un alto índice núcleo:citoplasma).

Los principales patrones histológicos en la localización de la vaina del nervio óptico fueron descritos por Shapey et.al 2013, y corresponden con las características morfológicas de los meningiomas grado I:

- Patrón transicional (más frecuente): células ovoides o en huso organizadas en espirales concéntricas y asociadas a cuerpos de psammoma (zonas centrales de hialinización y depósitos de calcio).
- Meningotelial/ transicional
- Patrón meningotelial o sincicial: células poligonales organizadas en capas separadas por trabéculas vasculares.

(Douglas VP, 2020; Okano A et.al. 2022)

Tabla 2: Clasificación OMS/ WHO CNS 5 para el grupo taxonómico MENINGIOMA

	Meningotelial
	Fibroso (fibroblástico)

² Los meningiomas, en general, se caracterizan por la positividad en HE, de células espirales que pueden presentar pseudo-inclusiones nucleares, crecimiento pseudosincicial y cuerpos de psammoma (calcificaciones circulares). Adicionalmente, muestran inmunopositividad al SSR2A. (Lynes J, et.al 2022).

³ En esta versión, se enfatiza la necesidad de comprender los diferentes grados tumorales entre un grupo taxonómico específico, en tanto 1) su flexibilidad de aplicación 2) las similitudes biológicas *por encima del* comportamiento biológico esperado y 3) su correspondencia con otras escalas planteadas por la misma Organización.

Tabla 2: Clasificación OMS/ WHO CNS 5 para el grupo taxonómico MENINGIOMA

Grado 1	Transicional (mixto)	
		Psammomatoso
		Angiomatoso
		Microquístico
		Secretorio
		Rico en linfoplasmocitos
		Metaplásico
Grado 2	Cordoide	4-19 figuras mitóticas en 10 cortes consecutivos de campos de alto poder con grosor de 0.16 mm ² o Invasión de tejido nervioso inequívoco (no sólo extensión perivascular o escotaduras piales)
	De células claras	o células de subtipos específicos (cordoide o células claras)
	Atípico	o 3 de los siguientes: 1) incremento en la celularidad; 2) células pequeñas con pérdida de la relación núcleo:citoplasma; 3) nucleolo prominente; 4) crecimiento en capas ininterrumpidas o similar; 5) focos espontáneos de necrosis.
Grado 3	Papilar	20 o más figuras mitóticas en 10 cortes consecutivos de campos de alto poder con grosor de 0.16 mm ² o
	Rabdoide	anaplasia franca (células con apariencia parecida a sarcoma-, carcinoma-, o melanoma-) o
	Anaplásico	mutación del promotor <i>TERT</i> o deleción homocigótica de <i>CDKN2A</i> y/o <i>CDKN2B</i>
Marcadores genéticos y moleculares: <i>NF2</i> , <i>AKT1</i> , <i>TRAF7</i> , <i>SMO</i> , <i>PIK3CA</i> ; en subtipos <i>KLF4</i> , <i>SMARCE1</i> , <i>BAP1</i> ; en grado 3 promotor <i>TERT</i> y <i>CDKN2A/B</i> .		

Tabla 2: Clasificación OMS/ WHO CNS 5 para el grupo taxonómico MENINGIOMA

Notas de la adaptación:

* La presencia de células atípicas o anaplasicas norma el grado, independientemente del subtipo subyacente.

** Incluir las alteraciones del número de copias del ADN (por pérdida o ganancia); las modificaciones epigénéticas (el estado global de metilación); entre otras variables moleculares; permitirán realizar perfiles traslacionales más precisos.

Existen múltiples factores hormonales asociados a su crecimiento, y se ha evidenciado la expresión de receptores de estrógenos, progesterona, andrógenos, factor de crecimiento, prolactina, dopamina, y somatostatina -SSTR 2 (Reubi et. al. 1986, Batista et. al. 2015).

2.1.1 Características clínicas y tratamiento de los MVNO

El diagnóstico preciso de los MVNO resulta fundamental en tanto la alta carga de morbilidad y el alto riesgo de pérdida de la visión y su impacto en la calidad de vida de los pacientes. Clínicamente, la ocupación de la órbita por un meningioma se identifica de forma patognomónica a través de la triada clásica que incluye: pérdida de la agudeza visual, atrofia del nervio óptico (con o sin edema de la papila) y la presencia de vasos aberrantes optociliares en la evaluación por fundoscopia. Sin embargo, la conjunción de estos hallazgos no ocurre siempre, y se han asociado con estadios avanzados de la enfermedad. Entre los síntomas y complicaciones frecuentes, se describen (Parker et.al. 2018; Dutton ; Solli y Turbin 2021):

- Pérdida de la agudeza visual del ojo afectado de grado variable (97%); 45% con clasificación 20/40 y 24% en cuenta-dedos o menor.
- Defectos campimétricos (83%) periféricos (35%), escotomas centrales, centrocecales y paracentrales (29%), aumento de la mancha ciega (13%), y defectos altitudinales (16%).
- Alteraciones transitorias en la visión (posiblemente de origen isquémico).
- Disminución en la visión de color.
- Proptosis (2-5mm) (59%) / Quemosis.
- Disminución en la motilidad ocular.

- Estrabismo (47%).
- Síndrome compartimental orbitario.
- Alteraciones en la fundoscopia (98%) (secundarias a neuropatía compresiva): edema del disco, atrofia del nervio óptico, y la presencia de vasos aberrantes optociliares (en relación con la formación de circulación colateral por la compresión crónica de la vena central de la retina).
- Amaurosis.
- Síntomas no visuales por extensión intracraneal (cefalea, epilepsia estructural).

El diagnóstico, fundado en la sospecha clínica y las características de imagen, es crucial para el desenlace visual de los pacientes. Desafortunadamente, los retrasos y errores en el abordaje no son infrecuentes (se ha descrito una ocurrencia en hasta el 71% de los casos; asociados en primera instancia con la sospecha y valoración clínica; seguida de errores en la aplicación de los estudios paraclínicos - atribuibles tanto a la prescripción como la interpretación de los mismos) (Kahraman-Koytak et.al. 2018; Kalen et.al.2020; Muro-Fuentes et.al. 2022). Entre las problemáticas comunes, se encuentra la coexistencia de patología ocular que pudiera explicar alternativamente la sintomatología (catarata, glaucoma, degeneración de la mácula, vasculitis, patología isquémica), así como otras etiologías - más frecuentes- de neuropatía compresiva (destacando por su frecuencia la neuritis óptica, incluyendo la papilitis aguda y la neuritis óptica retrobulbar; perineuritis; así como otras etiologías raras como las enfermedades infiltrativas y tumorales de la órbita - sarcoidosis, linfoma, melanoma, metástasis, glioma, hemangioma cavernoso, tumor fibroso solitario, schwannoma).

El tiempo óptimo para el tratamiento no se ha definido, dado que existen tasas de progresión muy variables en este tipo de tumores y diferentes grados de afección visual. Se reconoce que el 85% de los pacientes presentarán un importante deterioro de la agudeza visual en el transcurso de la historia natural de la enfermedad (Shapey et.al. 2013); independientemente de la estabilidad macroscópica valorada por Imagen; y se requieren evaluaciones seriadas en el seguimiento a largo plazo de estos pacientes (años).

A la fecha, continúa siendo un punto crítico la identificación de biomarcadores que pudieran contribuir, orientar y facilitar la toma de decisiones de forma personalizada. Deben considerarse factores como la eficacia esperada, durabilidad, costos y efectos secundarios.

En este sentido, se ha propuesto lo siguiente:

- La vigilancia activa se considera una opción razonable en pacientes sin afección o con deterioro mínimo de la capacidad visual (hasta 20/40, 20/50).
- Se reconoce que la capacidad visual y la campimetría son los síntomas principales para determinar el tratamiento; enfocado en la identificación de la velocidad en la progresión del deterioro.
- La gran variabilidad en la historia natural de la enfermedad, dificulta el establecimiento de pronósticos individualizados.

Se recomienda el manejo interdisciplinario, con un equipo de Oftalmología (Neuro-Oftalmología y Órbita), Radiooncología / RadioNeuroCirugía, Neurocirugía, Oncología Médica, Neurología (Solli y Turbin, 2021), Neuroimagen e Imagen Molecular con Radiotrazadores.

El tratamiento tiene el propósito primario de preservar la visión del ojo afectado, y de manera secundaria prevenir la extensión hacia el ojo contralateral, tratar diplopia, dolor, proptosis desfigurante, la exposición de la superficie ocular /ulceración (Solli y Turbin, 2021). Las opciones terapéuticas incluyen cirugía, radioterapia, quimioterapia e inmunoterapia, y se ha utilizado, de forma experimental, la terapia con péptidos radiomarcados con emisores alfa o beta (^{90}Y)/ ^{177}Lu DOTA-péptidos).

Las técnicas de radioterapia/radiocirugía (conformacional 2/3D -CRT; de intensidad modulada -IMRT; estereotáxica fraccionada -SFRT; radiocirugía estereotáxica -SRS, GammaKnife y CyberKnife; terapia con protones -PRBT; o iones

de carbono) se han constituido en la terapéutica de elección en los pacientes candidatos. Indicadas en el tiempo oportuno, pueden contribuir a la preservación de la visión e inclusive mejorar la función (Kahraman-Koytak et.al. 2018). Se consideran el tratamiento de elección cuando se documenta deterioro progresivo de la capacidad visual o progresión imagenológica (Solli y Turbin, 2021); primordialmente cuando se encuentran involucrados los segmentos intraorbitario e intracanalicular. La seguridad y eficacia de estas modalidades, en combinación con los pros y contras de cada una de ellas, se asocia de forma importante con la delimitación óptima y precisa del volumen a tratar (PTV) y la protección de las estructuras críticas adyacentes (OAR). En múltiples estudios, se ha verificado estabilidad/disminución en el tamaño del tumor y mejoría sintomática; y siempre es la radiotoxicidad la mayor preocupación (neuritis óptica, endocrinopatías asociadas con compromiso de la hipófisis, dolor, alopecia, lagrimeo, ojo seco, hemorragia vítrea, catarata).

Los procedimientos quirúrgicos se indican para tumorectomía primordialmente en el tratamiento de los casos de tumores intracraneales que se extienden secundariamente a la región orbitaria y/o se requiere descompresión del canal óptico y/ o se identifica compromiso del quiasma o bilateralidad. La manipulación quirúrgica del NO tiene el riesgo de comprometer la irrigación pial - por lesión iatrogénica, vasoespasmos de la vasa nervorum -, por lo que se ha asociado con la posibilidad de incrementar el déficit en la capacidad visual de los pacientes (33-50%, Rassi et.al. 2018); y exponen a otras complicaciones tales como la pérdida permanente de la visión, proptosis, lesión intracraneal, fístula de líquido cefalorraquídeo, blefarostosis, diplopia residual.

Entre las opciones de terapia médica, se han intentado tratamiento hormonal (antiestrogénico con tamoxifeno; antiprogéstágenos con mifepristona); terapias antiangiogénicas (inhibidores VEGF /PDGF como bevacizumab, valatanib, sunitinib); inmunomodulación (α -interferón); hidroxiurea; y agonistas de los receptores de somatostatina (“fríos” y con radionúclidos - PRRT).

2.1.2 Diagnóstico

La biopsia del nervio óptico, aunque es el único método para obtener un diagnóstico definitivo, se asocia con importante morbilidad, siendo los principales efectos adversos un incremento en la pérdida visual e incluso amaurosis, así como neovascularización de la retina, glaucoma neovascular por daño a la arteria oftálmica o central de la retina; así como diplopia post-quirúrgica, hemorragia orbitaria y simblefaron. La biopsia incisional (orbitotomía medial transconjuntival, lateral, transcutánea superomedial; endoscopía endonasal o transcraneal); está indicada para realizar el diagnóstico histopatológico definitivo (cuando la evaluación clínica y los estudios de imagen no son concluyentes, el curso de la enfermedad es muy agresivo o por razones médico-legales). La biopsia excisional, o la resección quirúrgica del tumor, se reserva para casos con proptosis desfigurante, amaurosis o extensión intracraneal.

Asimismo, es importante considerar que, en el caso de cirugía, con frecuencia no se logra una resección total, primordialmente por la extensión al conducto óptico o a nivel intracraneal, y debe de combinarse con un abordaje neuroquirúrgico (lo que también resalta la importancia de optimizar los métodos de diagnóstico no invasivos para la planeación del abordaje, la delimitación del volumen biológico, la posibilidad de bilateralidad, entre otros factores, con el fin de disminuir de los efectos adversos de los posibles tratamientos).

Las estrategias de diagnóstico por Imagen son fundamentales para evitar procedimientos mórbidos. Entre los objetivos primarios de la evaluación Neurooftalmológica, destaca la identificación clínica presuntiva del origen topográfico de la sintomatología del paciente, lo que orienta hacia la técnica de imagen más oportuna para cada región anatómica de acuerdo con la indicación que se sospeche (ver Tabla 3, modificado de Vela et.al. 2018). Entre las opciones de Imagen Médica, se incluyen el ultrasonido, la tomografía de coherencia óptica (OCT), la tomografía computada (TC), la resonancia magnética, la gammagrafía y el PET/CT o PET/RM.

Tabla 3: Indicaciones de las técnicas de imagen en Neurooftalmología según las áreas anatómicas y la patología (modificado de Vela et.al, 2018)

Localización	Indicación	Estudio recomendado
Globo ocular	Cuerpo extraño Calcificaciones en estudio Lesión de tejidos blandos	Ecografía TC RM
Órbita y nervio óptico	Traumatismo Cuerpo extraño Lesiones óseas Calcificaciones en estudio Enfermedad de Graves Exoftalmos Tumores Alteración de la dinámica de flujo	TC RM RM / TC angiográficas Doppler Arteriografía
Quiasma (región hipotálamo-hipofisiaria)	Valoración de la región selar y paraselar Base de cráneo Patología vascular	TC RM
Vías retroquiasmáticas / Fosa posterior	Urgencia	TC RM

Se reconoce que los estudios de imagen, en sus diversas modalidades, pueden tener una contribución sustancial en el diagnóstico primario, el seguimiento en caso de vigilancia activa, la respuesta a tratamiento y en la evaluación en caso de recidiva o recurrencia (Henaux 2018).

La prescripción adecuada de los estudios y la interpretación de los mismos es un reto para los equipos responsables, y la tasa de errores en esta fase del abordaje puede significar hasta el 20% del retraso y errores en el diagnóstico de estos pacientes, 60% de ellos atribuibles al equipo de Neuroimagen (Kahraman-Koytak, et.al. 2018).

Por su parte, la tomografía de coherencia óptica (OCT), que permite la medición del grosor de la capa fibrosa de la retina (RNFL), permite la clarificación de la cuantificación de la extensión de la atrofia observada en la fundoscopia. La preservación del grosor previo al tratamiento se ha asociado con mejoría en la

capacidad visual, la visión en color y la campimetría; mientras que el adelgazamiento - que orienta hacia una pérdida significativa de la fibra nerviosa peripapilar y células ganglionares -, es indicativa de un daño irreversible (Solli y Turbin 2021).

2.1.3 Imagen convencional: RM y CT

La resonancia magnética (RM)⁴ es, a la fecha, el "gold-standard" para el abordaje por Imagen, dado que permite una evaluación multiplanar de alta resolución de gran precisión para la evaluación de tejidos blandos, permitiendo la caracterización de los tumores orbitarios y clasificar el grado de compresión del NO en todo su trayecto. La apariencia de estos meningiomas se clasifica, de acuerdo a su morfología, en: expansión tubular (62%), globular (23%), filiforme (11%) o engrosamiento focal (4%). Típicamente los meningiomas de la vaina del nervio óptico muestran un realce intenso al gadolinio en las imágenes de T1 con supresión grasa, rodeando el nervio óptico (que se observa hipointenso), creando el signo de "vías de tren" (aproximadamente el 24% de los casos) (Saeed et.al 2003). En el plano coronal, se describe el "signo de la dona". En la tomografía computada (CT)⁵, también se puede observar el signo de las "vías de tren", la presencia de calcificaciones y determinar la presencia de compromiso óseo.

Sin embargo, en algunas ocasiones, tanto la resonancia magnética como la

⁴ La RM es una técnica de Imagen Diagnóstica no ionizante, que utiliza un magneto superconductor que produce campos magnéticos fuertes (la intensidad definida por el teslaje) y que, en sus diferentes secuencias, al modificar parámetros de tiempo, pulso de radiofrecuencia y gradientes del campo electromagnético, permiten la caracterización de los tejidos estudiados.

Generalmente, para los estudios de órbita se utiliza una antena de cabeza, y deben ser adquiridos en resonadores de alta intensidad de campo (1.5-3T), con cortes finos (3 mm de grosor y 0-1 mm de espacio). Se incluyen secuencias ponderadas en T1, T2 con y sin supresión grasa, y con gadolinio. Las imágenes de tensión de difusión (DWI) se recomiendan en el abordaje de déficit visual por su utilidad en el reconocimiento de patología isquémica. Los mapas ADC, permiten distinguir la patología tumoral maligna en tanto su alto contenido celular ($< 0,93 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$) (Ferreira, 2018)

⁵ La CT es una técnica de Imagen Diagnóstica que utiliza la combinación de una fuente y detectores helicoidales para rayos X, que permite obtener imágenes transversales seccionales con alto contraste radiográfico y la construcción de mapas de atenuación de fotones por la absorción diferencial de radiación electromagnética en cada tejido (mapas de densidad) (efectos Compton y fotoeléctrico). En su evaluación, se utilizan las unidades Hounsefield (UH), que son números determinados por los coeficientes de atenuación entre dos materiales al ser atravesados por el haz de rayos X; con base en el agua.

Los protocolos de órbita, que incluyen el rastreo del paladar al seno frontal en dirección caudo-craneal, se adquieren preferentemente en equipos multicorte y multidetector, con grosores de 0.6 mm e incremento de 0.6mm; y deben revisarse reconstrucciones multiplano de 2 mm en ventana para hueso y 3 mm en tejidos blandos.

tomografía computada presentan limitaciones en el diagnóstico diferencial con otras patologías intraorbitarias, intracraneales o tejido fibrocatricial, así como para la determinación de bilateralidad. Asimismo, pueden pasar desapercibidas lesiones de muy pequeño tamaño (subcentímetro).

Entre los principales diagnósticos diferenciales a considerar se incluyen: neuritis óptica, gliomas del nervio óptico, infiltración por linfoma, metástasis, sarcoidosis, y enfermedad inflamatoria idiopática de la órbita.

En la evaluación de meningiomas en general, y primordialmente en la vaina del nervio óptico, se reconocen las siguientes limitaciones de los estudios anatómicos (Laudicella 2019; Wu 2020):

- Pobre delimitación en lesiones con involucro óseo o con geometría compleja.
- Gran variabilidad en la determinación de la tasa y dinámica de crecimiento para la orientación de la estrategia terapéutica.
- Distorsión de la imagen de tipo artefactual ("gradientes de susceptibilidad"), primordialmente en lesiones localizadas en regiones donde se encuentran en proximidad tejidos blandos, tejido nervioso, aire y hueso.
- Regiones anatómicas de difícil evaluación ("anatomical blind spots"): hoz del cerebro, senos duros y cavernoso, **órbitas**, clivus, tallo cerebral, base de cráneo y tejido parafaríngeo; donde lesiones pequeñas o infiltrativas (en "placa") pueden pasar desapercibidas.
- Evaluación post-tratamiento; donde la RM y la CT muestran limitaciones en la diferenciación de tumor residual o recurrencia en las regiones con cambios fibrocatriciales; e inclusive puede observarse realce inespecífico al contraste.

En adición a los supuestos anteriores, es importante tener en cuenta que el riesgo de errores en el diagnóstico por Imagen se incrementa en las patologías infrecuentes - usualmente, el realce al medio de contraste en el NO es interpretado como neuritis óptica, y las hiperintensidades en sustancia blanca impresionan primordialmente enfermedades desmielinizantes (Kahraman-Koytak, et.al. 2018)-, lo que resalta la

importancia de las evaluaciones interdisciplinarias, considerar alternativas y verificar las oportunidades diagnósticas que ofrecen los diferentes métodos (Galen et.al, 2020; Malik et.al. 2020).

En todos estos contextos, así como por la ventaja de permitir una caracterización biológica del tumor, es que se sugiere el uso de técnicas de Imagen Molecular con Radiotrazadores basados en los perfiles fenotípicos de las células neoplásicas.

2.1.4 Expresión de receptores de somatostatina en las células de meningioma

La identificación de biomarcadores permite, en asociación con las clasificaciones histopatológicas (en el caso de los meningiomas, OMS, 2016/2022), un reconocimiento personalizado de las características genotípicas/fenotípicas de las células tumorales; y ofrece una oportunidad para dirigir el abordaje y dar seguimiento preciso del proceso oncológico individual de forma más precisa.

En este sentido, desde su reconocimiento en 1978 por el grupo de Schonbrunn y Tashjian, la sobreexpresión de receptores de somatostatina (SSTR) en diversos tejidos humanos y tumores en diferentes localizaciones ha mostrado un interés creciente (Wu et.al 2020; Fodi et.al 2022).

Se conocen 6 diferentes tipos de SSTR (SSTR 1, SSTR 2 (A y B)⁶, SSTR 3, SSTR 4, SSTR 5), que pertenecen a la superfamilia de receptores de 7 dominios transmembranales asociados a proteína G y se expresan en tejido sano y en tumores sólidos. En el dominio extracelular, se encuentra el dominio N-terminal, que es el responsable de la unión con la somatostatina; mientras que la porción C-terminal intracelular se une a la proteína G para activar las cascadas de señalización “río abajo”. Todos los subtipos comparten características estructurales y vías de señalización; y

⁶ El SSTR 2 presenta 2 isoformas, A y B, en relación con un intrón que permite un “empalme alternativo”. En humanos, únicamente se encuentra el SSTR 2A.

múltiples grupos de investigación se dedican a la evaluación de su sobreexpresión en tejidos sanos⁷ y patológicos⁸.

Se reconocen como válidas la determinación *in vitro* e *in vivo* de los mismos.

- La determinación *in vitro* puede realizarse en muestras de tejido por:

- Inmunohistoquímica (IHC), que permite evaluar la distribución del receptor celular/subcelular (membranal, citoplasmático) en las células tumorales⁹. Determinación del mRNA SSTR a través de reacción en cadena de la transcriptasa reversa-polimerasa (RT-PCR).

- La determinación *in vivo* de los SSTR a través de radiotrazadores unidos a análogos de somatostatina; que es una oportunidad de la Imagen Médica (y el Tratamiento a blanco molecular) que sustenta este trabajo, por lo que se revisará de forma pormenorizada en los siguientes apartados. Se adelanta al lector, que lo publicado en las series y reportes de caso donde se describe la identificación de la captación de radiopéptidos análogos de somatostatina (tanto para gammagrafía como PET), han demostrado la sobreexpresión de receptores de somatostatina en la superficie celular, con predominancia del subtipo 2 (SSTR2), en las muestras estudiadas con diagnóstico de MVNO, por lo que se considera una evidencia de soporte para su utilización (Bashir et. al. 2020; Wang et.al 2013; Batista et.al 2015, Schulz et. al. 2000; Arena et.al. 2004).

Existen múltiples publicaciones en las que se ha estudiado la sobreexpresión de receptores de somatostatina en células de meningioma, así como su correlación con el grado histológico de la OMS, e inclusive en relación con procesos mutagénicos y enfermedades hereditarias (como la neurofibromatosis tipo 2, NF 2). Estas evaluaciones se han realizado a través de su identificación *in vitro* e *in vivo* (Wu et.al.

⁷ Se distribuyen en cerebro, hipófisis, sistema nervioso periférico; tracto gastrointestinal - estómago, duodeno, yeyuno y páncreas; riñones, adrenales, glándula tiroides, células inmunitarias.

⁸ Tumores neuroendócrinos de origen gastroenteropancreático (GEP-NETs) y carcinoides; gliomas, adenomas hipofisarios, meningiomas, cáncer renal, mama, linfoma, y próstata.

⁹ El grado de inmunohistopositividad utiliza la clasificación de Barresi propuesta en 2008, que considera la intensidad y cantidad del receptor, así como el establecimiento de un índice de distribución de intensidad (densidad de receptores).

2020); y se reconoce que la presencia de este receptor en las células de meningioma abre un panorama de oportunidades para el diagnóstico y tratamiento precisos de esta patología; siendo el subtipo más estudiado y la isoforma más abundante el SSTR 2A (Bashir et.al. 2020). Las clasificaciones de positividad validan la posibilidad de utilizar las escalas descritas y evaluadas para los tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos, dado que los meningiomas exhiben una densidad de receptores similar (Behling et.al. 2022; Reubi, 2004).

Su trascendencia como biomarcador en meningiomas, califica al SSTR2A como un marcador por rt-PCR/inmunohistoquímica más sensible que el antígeno-a de epitelio de membrana utilizado tradicionalmente para identificar esta patología (Wu et.al. 2020).

Las características del SSTR-2A se enumeran en la Tabla 4. Este se encarga de mediar diferentes efectos fisiológicos al ser activado por la somatostatina o sus análogos sintéticos. Entre estos, se incluyen la secreción de insulina, glucagon, hormona estimulante de la tiroides (TSH), hormona de crecimiento (GH); y protección de los nervios de la retina. Además, se asocia con regulación de la excitabilidad neuronal y el control del ciclo celular y la proliferación celular, inhibiendo la proliferación y angiogénesis, y promoviendo la apoptosis (Tollefsen et.al. 2021)¹⁰.

Tabla 4: Características del SSTR 2

<p>Cromosoma 17q25.1 (2 exones):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Exón 1: región 5' no codificante • Exón 2: región codificante + región 3' no codificante
<p>Isoformas (de acuerdo a longitud de cola citoplasmática):</p> <ul style="list-style-type: none"> • SSTR2A (larga) • SSTR2B (corta)

¹⁰ La somatostatina es una hormona que se encuentra ampliamente expresada en diferentes órganos y sistemas, y se le reconocen múltiples funciones endocrinas y exocrinas primordialmente inhibitorias; influencia en la motilidad intestinal y la absorción de nutrientes; así como de regulación de neurotransmisión. Asimismo, cumple funciones antitumorales, por efectos antiproliferativos - arrojando el ciclo celular en G1 vía MAPK e inducción de la apoptosis por p53- y antiangiogénicos (Fodi et.al. 2022).

Tabla 4: Características del SSTR 2

369 aminoácidos
 70-80 kDa
 Receptor de 7 regiones transmembranales con 4 regiones putativas para N-glicosilación

Distribución:
 Tejido sano: SNC, sistema endócrino.
 Tejido tumoral: tipo neuroendócrino, adenomas pituitarios, cáncer de mama, melanoma, cáncer de tiroides, **meningioma**.

Funciones fisiológicas:
 - Secreción de insulina, glucagon, hormona estimulante de la tiroides (TSH) y hormona de crecimiento (GH).
 - Protección de los nervios de la retina.
 - Regulación de la excitabilidad neuronal.

(Wu W, et.al. 2020)

La actividad biológica de la sobreexpresión de los SSTR en los meningiomas todavía no se define con claridad. Actualmente, y contrario a neoplasias neuroendócrinas en otros sitios, se considera que la sobreexpresión de SSTR2 en esta estirpe tumoral es una característica constitutiva en todo el curso de la enfermedad, e inclusive se plantea plausible que tenga un propósito biológico asociado con un fenotipo “exitoso” en este tipo de tumores (por lo menos en los grados OMS 1 y 2)¹¹. Si bien el patrón de sobreexpresión pudiera cumplir con los mismos criterios diagnósticos en términos de su identificación, encontrándose una correspondencia con las escalas planteadas para la evaluación *in vitro* e *in vivo* establecidas para tumores neuroendócrinos en otras localizaciones (Tabla 5).

Tabla 5: Tumores Neuroendócrinos, Clasificación de la WHO/OMS 2022

Tumor neuroendócrino*	Clasificación**	Índice mitótico	Índice de Ki-67
Gastroenteropancreáticos (NET bien diferenciados)	GRADO 1 GRADO 2 GRADO 3	<2 2-20 >20	<3% 3-20 >20%

¹¹ Como se mencionó, esta precisión resulta de importancia en tanto las funciones conocidas. Sin embargo, únicamente trasciende por la posibilidad de que en los meningiomas se pudieran comprender nuevas o diferentes asociaciones funcionales fisiopatológicas; misma que no parece cancelar la oportunidad de utilizarla como blanco de diagnóstico ni de tratamiento.

* Este trabajo está enfocado en el diagnóstico, en el contexto de la realidad TERANÓSTICA que ofrece la Medicina Nuclear.

Tabla 5: Tumores Neuroendócrinos, Clasificación de la WHO/OMS 2022

Tumor neuroendócrino*	Clasificación**	Índice mitótico	Índice de Ki-67
De vía aereodigestiva y glándulas salivales (NET bien diferenciados)	GRADO 1 GRADO 2 GRADO 3	<2 2-10 >10	<20% <20% >20%
Timo y pulmón (NET bien diferenciados)	GRADO 1: Carcinoide típico GRADO 2: Carcinoide atípico Carcinoide o NET de alto grado	<2 2-10 >10	>30%

Notas de la adaptación:

* Los tumores neuroendócrinos pueden categorizarse, por su origen embriológico, por la clasificación de Williams y Sandler: carcinoides extra intestinales (tracto respiratorio, estómago, duodeno, vía biliar, páncreas); del intestino medio (intestino delgado, apéndice, ciego, colon proximal); y del intestino posterior (colon distal y recto).

** Resulta fundamental considerar la heterogeneidad ínter e intra tumoral en esta familia de tumores, que pueden en su evolución mostrar procesos de **desdiferenciación** - pérdida de la sobreexpresión del receptor de somatostatina -; **adaptaciones metabólicas** (incremento en la gliocólisis) -, e incremento en su agresividad (índice mitótico, índice de Ki-67). En estos contextos, resulta meritoria la indicación de ¹⁸F-FDG.

En cuanto al valor fisiopatológico de este biomarcador en los patrones de crecimiento y desdiferenciación de los meningiomas; el grupo de Barresi et.al 2016 y 2021¹², al evaluar la asociación entre el grado de diferenciación de meningiomas de diferentes localizaciones y la expresión de SSTR2; concluyeron que, más que en relación con el grado de diferenciación, existe una relación directa entre la mayor expresión del SSTR2 y la densidad de la microvasculatura tumoral. Silva et.al encontraron relación entre la expresión del receptor y el riesgo de recurrencia en meningiomas. Asimismo, se piensa que su activación puede ser de utilidad clínica debido a su posible efecto antiproliferativo; primordialmente por los hallazgos de Sommerauer et.al 2016, quienes identificaron que existe una relación entre la expresión del SSTR2 evaluada por Imagen

¹² En sus estudios, publicados en 2016 y 2021, destacan la importancia de conjugar múltiples variables en el establecimiento del pronóstico clínico de los meningiomas y que deben ser considerados al normar la conducta del equipo médico. Acorde con ellos, estas pueden, pero posiblemente sobrepasan, las variantes de grado propuesta por la WHO 2016 - y revisada el apartado 2.1.1, Tabla 2 - la escala de extensión de la resección quirúrgica de Simpson (1957), variables demográficas, así como la caracterización biomolecular.

* La escala de Simpson, es

** En la perspectiva de la configuración de este trabajo de tesis, se reconoce que la identificación de variantes demográficas, neurológicas, neurooftalmológicas, oftalmológicas, fenotípicas *in vivo*, semánticas y semicuantitativas de las técnicas avanzadas de Imagen, son indispensables para realizar diagnósticos precisos.

Molecular y la tasa de crecimiento tumoral en meningiomas intracraneales (por su trascendencia para este trabajo, este estudio se analizará de forma detallada más adelante).

Los resultados de estudios que involucran el establecimiento de factores que pudieran ser útiles para la toma de decisiones de meningiomas, incluyen la edad, sexo biológico, localización, tamaño del tumor, grado de la OMS (acorde a los criterios que hayan aplicado en la fecha de su elaboración), perfil biomolecular disponible, factibilidad de los tratamientos (incluidos a su vez sus propios determinantes y grado de éxito, en tanto, por ejemplo, la extensión de la resección quirúrgica), las características de los métodos de Imagen que se hayan utilizado y lo que ellas mismas ofrecían (técnicas y de su interpretación semántica, semicuantitativa, radiómica); y el consenso persiste en construcción.

2.2 IMAGEN MOLECULAR CON RADIOTRAZADORES

"La *Imagen Molecular* es la visualización, caracterización y cuantificación de procesos biológicos a nivel molecular y celular en seres humanos y otros sistemas vivos", permitiendo la adquisición de imágenes multidimensionales. En las técnicas que se incluyen en esta definición, se encuentran la Imagen con Radiotrazadores / Medicina Nuclear, Resonancia magnética, Espectroscopia, Imagen Óptica, Ultrasonido, entre otros (Mankoff 2007).

La Medicina Nuclear e Imagen Molecular con Radiotrazadores es la especialidad médica que, utilizando el principio de trazador, permite la visualización y caracterización *in vivo* del comportamiento biológico de los tejidos y la evaluación funcional de diferentes órganos y sistemas corporales, a través de sofisticados equipos de imagen que permiten la detección de radiación ionizante desde fuentes abiertas. Los principales equipos son la gammagrafía planar / tomografía computada por emisión de fotón único (SPECT) y la tomografía por emisión de positrones (PET), en el cual centraremos nuestro análisis.

Específicamente, en la evaluación de patología tumoral, la Imagen con Radiotrazadores / Medicina Nuclear, permite la caracterización de diferentes neoplasias mediante el discernimiento de sus características fenotípicas, así como la semicuantificación del proceso biológico blanco mediante la determinación de la concentración regional del agente (permitiendo comparaciones ínter e intrasujeto). Esto le ha conferido un papel fundamental en la Oncología para el abordaje individualizado de los pacientes, en el diagnóstico, estadificación (extensión y localización), determinación de blancos de tratamiento / terapia con radionúclidos (teragnóstico), respuesta al manejo y evaluación pronóstica.

En Neuro-Oncología y Neuro-Oftalmología, la caracterización no invasiva de las masas intra y extra craneales con los diferentes radiotrazadores de uso clínico y experimental (Tabla 6), se ha configurado en un pilar de la Medicina Personalizada de Precisión, al incrementar la capacidad diagnóstica, la planeación del tratamiento quirúrgico o con radioterapia/radiocirugía, determinar el perfil molecular de los tumores y como parte de los protocolos neuroteragnósticos.

Tabla 6: Trazadores de PET en Neuro-Oncología

Blanco molecular		Radiotrazador
Metabolismo glucolítico		[¹⁸ F] F-FDG
Transporte tumoral de aminoácidos		[¹⁸ F] F-FDOPA [¹⁸ F] F-FET [¹¹ C] C-MET
Actividad mitótica		[¹⁸ F] F-FLT
Síntesis de membrana celular		[¹⁸ F] / [¹¹ C] F-CHO
Metabolismo de ácidos grasos y síntesis de colesterol		[¹⁸ F] / [¹¹ C]-ACE
Depósito de calcio		[¹⁸ F] NaF
Perfusión tumoral		[¹⁵ O] O-H ₂ O [¹³ N] NH ₃
Sobreexpresión de receptores	Somatostatina - Agonistas (análogos)	[¹⁸ F] F-FOC [⁶⁸ Ga] Ga-DOTA-STTR [¹¹¹ In] In-octreótido [^{99m} Tc] Tc-HYNIC-TOC
	- Antagonistas	[⁶⁸ Ga] Ga-OPS202
	Carboxipeptidasa II tipo PSMA	[¹⁸ F] F-FPSMA [⁶⁸ Ga]Ga-PSMA [^{99m} Tc]Tc-iPSMA
	Neoangiogénesis	[¹⁸ F] FPPRGD2 [⁶⁴ Cu] DOTA-VEGF121 [⁸⁹ Zr] Bevacizumab
	Quimiocina tipo 4 (CXCR4)	[⁶⁸ Ga] pentixafor
	Factor de crecimiento epidérmico (EGFR)	
	Factor de crecimiento (TGF-B)	
	Proteína activadora de fibroblastos	[⁶⁸ Ga] FAPI-02/04
	Piruvato-cinasa M2 (PKM2)	
	Hormonales	

2.2.1 Aspectos básicos de la tomografía por emisión de positrones (PET)

Los equipos PET consisten en anillos de detección de diferentes materiales (BGO- ortosilicato de bismuto; LSO- ortosilicato de lutecio; GSO- ortosilicato de gadolinio; LYSO- ortosilicato de itrio-lutecio).

Los radioisótopos de PET producen, en su decaimiento radioactivo, la emisión de positrones, que son las antipartículas positivas de los electrones. La aniquilación del positrón por un electrón ocurre mili segundos posteriores a su producción, y en esta colisión se producen 2 fotones gamma de 511 keV en un ángulo de 180°, que son detectados por los cristales de centelleo - en un periodo de ventana establecido por coincidencia; entre otros aspectos físicos -, se incrementa la intensidad de la señal en los tubos fotomultiplicadores (o digitales) y es procesado por el sistema eléctrico para la conformación de imágenes. La resolución de los equipos, que considera la velocidad de detección de los cristales, el tiempo de vuelo y la ventana de coincidencia, entre otros aspectos físicos, se encuentra entre los 4-8mm. Los protocolos de reconstrucción de las imágenes utilizan sofisticados algoritmos - propios de cada equipo -, que permiten la corrección de variables como la atenuación energética, la dispersión, el tiempo de vuelo, entre otros; con base en la tomografía computada de rayos X; generando imágenes digitales¹³ - matrices de pixeles y voxeles que representan la característica estudiada- y la obtención de imágenes volumétricas de las áreas rastreadas.

La superficie de evaluación coaxial puede incluir diferentes rangos de exploración acorde a las diferentes indicaciones y patologías (cuerpo completo / base de cráneo a tercio medio de muslos / extendido a cráneo - vertex a tercio medio de muslos). El complemento híbrido con tomografía axial computada, puede incluir parámetros de

¹³ La imagen digital puede entenderse como una matriz de pixeles o voxeles, cada uno de los cuales representa la característica morfofuncional dada y significada por la modalidad estudiada. En el caso del PET, las desintegraciones por segundo - aniquilación positrón-electrón -emisión de fotones procedente de los sitios de acumulación del radiotrazador específico. A partir de estas matrices, es posible generar representaciones dimensionales de una determinada región, de tipo volumétrico, y realizar reconstrucciones.

adquisición que permiten obtener imágenes de baja dosis para corrección de atenuación; con la posibilidad de incorporar tomografía diagnóstica multifase, simple y con la administración de contraste oral o intravenoso.

El uso de radiación ionizante con fines médicos está: **Justificada** por riesgo-beneficio; **Optimizada**, las dosis son pequeñas (mSv) y selectivas; y es **Segura**, con base en la responsabilidad con el paciente, el personal y la sociedad de utilizar la “dosis mínima de radiación posible” (ALARA). Las imágenes son de corta duración, de fácil tolerabilidad para los pacientes, de adquisición cómoda, corta y conveniente, de bajo riesgo y con dosimetrías seguras¹⁴, y han resultado costo-efectivas en relación con el impacto clínico en múltiples indicaciones (Lee et.al 2021, Hope et.al 2020).

Los equipos híbridos, que combinan los componentes de un PET con el sistema de CT o RM, permiten la adquisición concomitante y secuencial del estudio anatómico, con la ventaja de que el paciente se mantiene en la misma posición y mismas condiciones generales en los diferentes rangos examinados, lo que favorece el co-registro de imágenes funcionales y anatómicas.

La evaluación de los estudios de Imagen Molecular incluye una valoración cualitativa, en la que se estima la distribución fisiológica, las variantes de la normalidad y los hallazgos patológicos; y una semicuantitativos con base en la determinación de valores estandarizados de captación; entre ellos el SUV (SUV: standardized uptake value), que se define como la actividad del trazador en la lesión blanco por unidad de masa, dividido por la cantidad de radioactividad inyectada al paciente por unidad de masa corporal.

Es importante resaltar que los parámetros semicuantitativos, en todos los radiotrazadores, si bien ofrecen múltiples variaciones disponibles y convenientes para

¹⁴ Los datos para dosimetría humana para una dosis de 185 MBq (5 mCi) estiman una radiación total a cuerpo de 4.8 mSv (DOTATATE) 4.3 mSv (DOTATOC).

Estos trazadores son seguros para pacientes pediátricos (dosis recomendada 2 MBq / 0.054 mCi/kg). No se han reportado efectos adversos con la administración de estos agentes. (Ver Hope et.al 2020),

la valoración objetiva de la imagen, obedeciendo a rigurosos análisis de validación; se encuentran influenciados por diversos factores biológicos y técnicos que pueden complicar más que simplificar la impresión diagnóstica, en tanto la posibilidad cotidiana de establecer parámetros de comparación de tipo reproducible y universal (Brendle C, et.al 2015; Santo G, et.al 2023; Hope et.al. 2023).

El reporte debe ser realizado por un médico con entrenamiento en la interpretación de PET informado del contexto clínico del paciente. La construcción global de la impresión diagnóstica, clara y robusta, resulta en la mayoría de las solicitudes de PET/CT en la confirmación diagnóstica y contribuye a normar la conducta terapéutica en los diferentes entornos clínicos (hasta 78% en encuestas de percepción clínica entre oncólogos, 53% con cambios mayores y 23% menores; Santo G, et.al 2023) .

2.2.2 Radiotrazadores análogos de la somatostatina

La expresión de receptores de somatostatina (SSTRs) en la superficie de las células tumorales, es una característica propia de los tumores neuroendócrinos que permite su caracterización molecular *in vivo* y de forma no invasiva con radionúclidos unidos a análogos de somatostatina (SSA), y ha resultado fundamental en el manejo de múltiples patologías, tanto para su diagnóstico y seguimiento, así como para la determinación de tratamientos específicos.

Los primeros estudios de este tipo se realizaron inicialmente con gammagrafía / SPECT ([¹¹¹In]DTPA-D-Phe(1)-octreotido)(Octreoscan®) durante la década de los 1980s¹⁵ y en un siguiente momento con la tecnología para PET con [⁶⁸Ga]-DOTA--

¹⁵ A pesar de que las técnicas planares (rastreo corporal de cuerpo completo) y la tomografía por emisión de fotón único (SPECT/CT) han sido superadas por los estudios híbridos con equipos de mayor resolución diagnóstica como el PET/CT, sus aplicaciones clínicas no han perdido validez, y son opciones adecuadas en los centros donde las nuevas tecnologías no están disponibles o resultan muy costosas. En este caso, los avances técnicos de los estudios PET/CT en relación con su resolución espacial, así como las características energéticas del [¹¹¹In] y su vida media, confieren una superioridad incuestionable a los estudios PET realizados con radiotrazadores emisores de positrones como el [⁶⁸Ga] o el [¹⁸F] (Ivanidze, 2019).

péptidos análogos de somatostatina (DOTA-Tyr(3)-octreotate [DOTATATE], DOTA-Nal(3)-octreotide [DOTANOC], DOTA-Tyr(3)-octreotide [DOTATOC]) (el $[^{68}\text{Ga}]$ -DOTATATE aprobado para su uso clínico por la FDA en 2016); y actualmente también con trazadores fluorinados como el $[^{18}\text{F}]$ -FOC (fluoro-octreótide) (Ivanidze J, 2019a). El $[^{68}\text{Ga}]$ tiene una vida media de 68 minutos y se produce en un generador $[^{68}\text{Ge}]/[^{68}\text{Ga}]$ (lo que confiere la ventaja de que no requiere ciclotrón in situ).

Los péptidos análogos de somatostatina marcados con $[^{68}\text{Ga}]$ -DOTA, reconocibles por la terminación TOC, NOC y TATE, se unen de manera preferencial al receptor tipo 2 de somatostatina (Tabla 7).

Tabla 7: Características de los $[^{68}\text{Ga}]$-DOTA-péptidos análogos de somatostatina		
	Compuesto	Afinidad
DOTANOC	$[^{68}\text{Ga}]$ -DOTA-Nal ³ -octreotide	SSTR2, SSTR3, SSTR5
DOTATOC	$[^{68}\text{Ga}]$ -DOTA-Tyr ³ -octreotide	SSTR2
DOTATATE	$[^{68}\text{Ga}]$ -DOTA-Tyr ³ -octreotate	SSTR2

Existen numerosos estudios que han demostrado, desde su incorporación para uso clínico desde su desarrollo en 2010s, la importancia diagnóstica/terapéutica de esta familia de radiotrazadores en la evaluación de tumores neuroendócrinos malignos y benignos en diferentes localizaciones (primordialmente gastro-entero-pancreáticos, broncopulmonares, feocromocitoma, paraganglioma, cáncer medular de tiroides, mama y próstata con diferenciación neuroendócrina, estesioblastoma, hemangioblastoma, meduloblastoma, adenoma hipofisario) (Ivanidze et.al. 2019a). Actualmente, las guías internacionales recomiendan el $[^{68}\text{Ga}]$ -DOTA-péptido PET como el estudio inicial de elección en los pacientes con diagnóstico de tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos (Hope et.al. 2018). Los procedimientos y especificaciones del estudio, se enumeran en la Tabla 8.

Tabla 8: Procedimiento y Especificaciones para SSTR-PET (adaptado de la SNM / EANM 2023)

Solicitud	Programación	<ul style="list-style-type: none"> - Departamento verificado con personal calificado. - Disponibilidad del trazador en la radiofarmacia.
	Indicación médica	<ul style="list-style-type: none"> - Información clínica del paciente que justifique el estudio. - Codificación del tipo de estudio a realizarse. - Habilidad del paciente para cooperar con el estudio / Sedación.
Consideraciones del tratamiento con SSA	- Suspensión de SSAs de acción corta 12 horas antes del estudio.	
	- Programar el estudio previo a la administración de SSA de larga acción, o posterior a un intervalo de 3-4 semanas*.	
Preparación y precauciones	- La hidratación es fundamental previa, durante y en las primeras horas posteriores al estudio. Aconsejar al paciente orinar de manera continua.	
	- Explicar al paciente el procedimiento.	
	- En caso de lactancia, se sugiere interrupción durante las primeras 24 horas posteriores al estudio.	
Determinación del radiotrazador	[⁶⁸ Ga]-DOTATOC / TATE / NOC	FDA 111- 185 MBq (3 a 5 mCi) EMA 100-200MBq (2.7 a 5.4 mCi)
	[⁶⁴ Cu]-DOTATATE	
	[¹⁸ F]-OC	
Tiempo de biodistribución	[⁶⁸ Ga]-DOTATOC	55 - 90 min
Adquisición	- Adquisición de vertex a tercio medio de muslos.	
	- El contraste intravenoso es opcional. En caso de valoración GEP, se sugiere agua para opacificación intestinal.	

La biodistribución fisiológica del [⁶⁸Ga]-DOTATOC incluye: riñones y vejiga, bazo e hígado; y en menor intensidad glándula hipófisis, adrenales, salivales y tiroides; así como el proceso uncinado del páncreas (Hope et. al. 2023). Deben de considerarse todos aquellos sitios que pudieran representar hallazgos incidentales, variantes de la normalidad, así como las limitaciones propias del estudio en localizaciones específicas;

y la interferencia con procesos celulares inflamatorios, osteoblásticos, entre otros¹⁶.

Las indicaciones clínicas para el uso de SSTR-PET (Tabla 9), incluyen:

- Estratificación inicial al diagnóstico / Previo a tratamiento.
- Localización del tumor primario.
- Proyección teranóstica.
- Respuesta a tratamiento.

Tabla 9: Uso Apropiado del SSTR-PET en Tumores Neuroendócrinos (Hope, 2018)

1. Estadificación inicial posterior al diagnóstico del tumor primario.	Apropiado
2. Localización de primario desconocido en presencia de enfermedad metastásica corroborada.	Apropiado
3. Selección de pacientes candidatos a terapia con radionúclidos.	Apropiado
4. Estadificación previa a manejo quirúrgico.	Apropiado
5. Caracterización molecular en tumores sugestivos de origen neuroendócrino inaccesibles para evaluación histopatológica.	Apropiado
6. Seguimiento de enfermedad conocida y evaluada con este método previamente.	Apropiado
7. Evaluación de la respuesta a tratamiento con terapia con radionúclidos.	Apropiado
8. Diagnóstico primario de pacientes con presunción clínica de tumor neuroendocrino (sintomatología, perfil bioquímico), sin evidencia corroborada de dicha patología por otro método.	Apropiado
9. Sospecha clínica de progresión de la enfermedad.	Apropiado
10. Aparición de nuevas lesiones de tipo indeterminado por imagen convencional.	Apropiado
11. Re-estadificación post-quirúrgica posterior a intervención con fines curativos.	Podría ser apropiado
12. Selección candidatos a terapia con análogos de somatostatina "fríos" en tumores no productores de hormonas.	Podría ser apropiado

¹⁶ En los trazadores a blanco molecular, resulta interesante considerar la precisión del concepto "falso negativo", en tanto la posibilidad de un proceso de desdiferenciación; y mantenerlo presente en la estructura de la impresión diagnóstica.

Tabla 9: Uso Apropiado del SSTR-PET en Tumores Neuroendócrinos (Hope, 2018)

13. Seguimiento de rutina de pacientes

Podría ser apropiado

Se ha demostrado que existe una correlación adecuada entre los índices semicuantitativos de captación por PET y la expresión de receptores de somatostatina evaluados por inmunohistoquímica¹⁷; con la evidente ventaja de que se realiza un rastreo corporal, lo que permite evaluar heterogeneidad biológica intra e intertumoral y la presencia de tumores sincrónicos o metastásicos. Sin embargo, el rol semicuantitativo en tanto el sustento de los valores de corte sigue siendo una interrogante en tanto la comprensión de la fisiopatología tumoral (Lee H et.al 2022) .

A nivel intracraneal, los radiotrazadores análogos de somatostatina tienen una alta sensibilidad diagnóstica y excelente relación blanco/fondo por su baja captación en hueso y tejido cerebral sano. En esta topografía, únicamente la glándula hipófisis muestra captación fisiológica, por lo que puede dificultar la delineación de la extensión de los tumores que se encuentran en su proximidad.

El reporte debe ser realizado por un médico con entrenamiento en SSTR PET/CT informado del contexto clínico del paciente. La identificación del paciente, la oportunidad clínica del estudio, la información técnica y la calidad, son parámetros importantes y deben verificarse de forma dirigida primordialmente en el contexto del seguimiento de los pacientes. La interpretación requiere el conocimiento de la biodistribución fisiológica, y la identificación cualitativa y semicuantitativa de los sitios de captación anormal. En específico para SSTR-PET, se sugiere la utilización de escalas cualitativas de grado de captación (bajo: pool vascular; moderado: hígado; intenso: muy superior al hígado); y semicuantitativas asociadas a SUV, entre las que se incluye la escala de Krenning y SSTR-score. La composición del reporte se puntualiza en la Tabla 10.

¹⁷ La literatura disponible para meningiomas y MNVOp, se enfatiza en los apartados siguientes. Las referencias citadas en esta sección, se fundamentan primordialmente en la evidencia en GEP-NETs.

Tabla 10: Composición del reporte de SSTR-PET (adaptado de la SNM / EANM 2023)

Identificación	<ul style="list-style-type: none"> - Nombre del paciente - Sexo asignado al nacer - Registro - Fecha de nacimiento - Fecha del estudio 	
Información clínica	<ul style="list-style-type: none"> - Resumen clínico con el diagnóstico presuntivo e indicación principal. - En lo posible, localización del tumor y grado histológico. - Estudios previos para fines de comparación. - Tratamiento actual. 	
Información técnica	<ul style="list-style-type: none"> - Radiofármaco - Dosis (MBq o mCi) y vía de administración /sitio anatómico / fecha y hora / extravasación. - Tiempo de biodistribución. - Hora de inicio del estudio. - Superficie de rastreo y dirección. - Protocolo tomográfico: para corrección de atenuación (mAs / kVp) o diagnóstica. Fases de adquisición (simple / contrastes oral e iv) 	
Calidad	<ul style="list-style-type: none"> - Artefactos de movimiento, artificios moleculares o de atenuación. 	
Interpretación	<ul style="list-style-type: none"> - Biodistribución fisiológica - Sitios de captación focal anormal: Captación en una topografía diferente a la fisiológica o incrementada en relación al tejido sano; primordialmente en el contexto de lesión anatómica. - Valoración cualitativa, semicuantitativa y escalas diagnósticas - Reconocimiento de hallazgos incidentales, variantes normales y limitaciones diagnósticas. 	
Escalas diagnósticas	SSTR-score	1: Captación focal menor a pool vascular 2: Captación mayor al pool vascular pero inferior al hígado 3: Captación mayor al hígado
	SSTR-RADS (SSTR reporting and data system): Reporte estandarizado de la expresión del receptor de somatostatina	1: Benigna 2: Atípica, probablemente benigna. 3: Equívoca 4: Positiva sin traducción anatómica 5: Positiva con traducción anatómica
	Escala de Krenning	0: Sin captación 1: Muy baja 2: Menor o igual al hígado 3: Mayor que el hígado pero inferior al bazo 4: Mayor que el bazo

La expresión del SSTR generalmente correlaciona con el grado de diferenciación tumoral (como ya se ha mencionado en el segmento anterior de estos

Antecedentes); será alto para tumores bien diferenciados G1/G2, inclusive G3; y bajo o nulo en pobremente diferenciados G3; y existe evidencia de variabilidad ínter e intra tumoral en el sitio primario y en el caso de metástasis¹⁸.

Con relación a estudios comparativos para seguimiento y retomando los apartados 2.1.4 y 1.2.3, más allá de su valor pronóstico y traslacional, debe destacarse en todo momento que los cambios en la captación de los trazadores a blanco molecular no deben considerarse, en principio, como indicadores de respuesta ni de progresión de la enfermedad.

2.3 APLICACIONES DE LOS RADIOTRAZADORES ANÁLOGOS DE LA SOMATOSTATINA EN NEURO-ONCOLOGÍA Y NEURO-OFTALMOLOGÍA

Las indicaciones del SSTR-PET en Neuro-Oncología han incrementado de forma importante en los años recientes. En una revisión sistemática publicada en junio de 2022 por el grupo de Palmisciano et.al, en el que se incluyeron 63 publicaciones, 1030 pacientes y 1277 lesiones; 93.6% meningiomas y el 2.8 % adenomas hipofisarios, se describen las principales indicaciones de este tipo de estudios (Tabla 11).

¹⁸ La interpretación pormenorizada de los estudios comparativos supera el propósito de este trabajo. Sin embargo, la impresión diagnóstica inicial permite establecer el estatus basal; mientras que la gama de trazadores y la oportunidad de realizar caracterizaciones multitrizador, comprendidos como biomarcadores, permite realizar impresiones precisas y personalizadas del fenotipo intra e ínter tumoral *in vivo* no invasiva y con una superficie de rastreo corporal.

* La escala NETPET, incorpora la comparación FDG/SSTR en los contextos referidos.

Tabla 11 : Resumen de las indicaciones del [⁶⁸Ga] DOTA-SSTR PET en Neuro-Oncología, Palmisciano 2022

62.5 % Diagnóstico

- 1) Evaluación del compromiso intraóseo o infracraneal.
- 2) Detección de lesiones difíciles de identificar en RM.
- 3) Determinación de tejido tumoral viable: diferenciar entre recurrencia local vs cambios residuales (cicatrización, edema/pseudoprogresión).
- 4) Confirmar diagnóstico (expresión del receptor / afinidad por el trazador); realizar el diagnóstico diferencial con otras patologías tumoral / no tumoral.
- 5) Estratificación (enfermedad local o sistémica); tumores sincrónicos; primario vs metástasis (primario no conocido extracerebral).
- 6) Heterogeneidad biológica intra e inter lesión:
Cuantificación de la expresión del receptor de somatostatina (SSTR2) y su comportamiento en comparación con la tasa de metabolismo glucolítico evaluado con FDG.
- 7) Evaluación residual post-resección quirúrgica.
- 8) Respuesta a tratamiento.
- 9) Valor pronóstico (Radi-OMICS):
 - Predicción de la tasa de crecimiento tumoral.
 - Respuesta a tratamiento.

32.7% Planeación de tratamiento: Radioterapia y NeuroNavegación.

- En el contexto de radioterapia estereotáxica (SRT), de intensidad modulada (IMRT), convencional, radiocirugía con gamma-knife (CKRS), y terapia con protones.
 - Optimización del volumen tumoral a tratar (PTVs)
 - Escalamiento de dosis a blanco / reducción de radiación a órganos adyacentes
- Localizaciones preferentes:
 - Base de cráneo
 - Parafacial
 - Intraóseo
 - Vaina del nervio óptico

4.8% Neuroteragnóstico

- Terapia con [¹⁷⁷Lu] Lu-DOTA-SSTR o [⁹⁰Y] Y-DOTA-SSTR
 - * Sistémica
 - * Intra-arterial

2.3.1 La experiencia en meningiomas

Los meningiomas corresponden a la categoría más frecuente de tumores del sistema nervioso central en adultos (30 - 37 % de los tumores primarios del sistema nervioso central) (Salgues B et.al 2022; Hunton et.al. 2020.). Su valoración diagnóstica de precisión, a través de la visualización de sus características funcionales con las técnicas de Imagen Molecular con Radiotrazadores, representa una modalidad emergente que ha verificado importantes avances en el terreno clínico; con un número creciente de publicaciones que respaldan su aplicación.

En 2017, el grupo europeo del RANO/PET (Response Assessment in Neuro-Oncology/ Positron Emission Tomography Working Group), encabezado por Galldiks et.al, estableció las recomendaciones para indicar PET en este grupo específico de neoplasias; integrando los diferentes radiotrazadores y sus mecanismos específicos de captación (metabolismo glucosídico y [¹⁸F]-FDG, expresión de receptores de somatostatina y [⁶⁸Ga]-DOTA-NOC/TATE/TOC, captación de aminoácidos - expresión del sistema de transporte de L-aminoácidos (LAT) y [¹¹C] metionina y [¹⁸F]-fluroetiltirosina, síntesis de fosfolípidos y [¹¹C]-colina, entre otros).

Cerca del 100% de las células de los meningiomas expresan el receptor de somatostatina tipo 2 (SSTR2)¹⁹, independientemente de su localización (Batista 2015). Este rasgo ha permitido su caracterización molecular con diversas moléculas análogas de somatostatina - [¹¹¹In]octreótide, [⁶⁸Ga] DOTA-péptidos *TOC, NOC, TATE, [¹⁸F] FOC).

Las indicaciones del grupo para los pacientes con meningioma y los radioligandos del SSTR incluyen:

- Detección de células de meningioma / diagnóstico diferencial.
- Determinación del grado histológico (correlación de la captación con meningiomas grado I y II de la OMS).
- Establecimiento de los límites del tumor para la resección quirúrgica o planeación de radioterapia/radiocirugía.
 - = Superioridad frente a la RM para la determinación de la extensión tumoral, de acuerdo a la corroboración histológica por neuronavegación.
 - = Mejor determinación del compromiso óseo y lesiones en placa.

¹⁹ En un estudio en modelos xenográficos murinos de meningioma (ratones NUDE NU/NU, línea tumoral CH-157MN), el grupo de Soto-Montenegro et.al (2014), observó que los tres radiotrazadores presentan captación en los meningiomas, con discreta superioridad para el [⁶⁸Ga]-DOTATATE.

= Regiones como la base del cráneo, la órbita, el seno cavernoso, la hoz del cerebro, imágenes artefactuales o calcificaciones.

- Evaluar la respuesta a tratamiento.
- Realizar el diagnóstico diferencial entre recurrencia/persistencia - progresión tumoral vs cambios asociados a tratamiento.

En el artículo de revisión de Laudicella et.al. 2019, titulado "Uso diagnóstico de los DOTA-péptidos radiomarcados en meningioma: De la demanda clínica a sus aplicaciones futuras", destaca la importancia crucial de definir, para los meningiomas en diferentes localizaciones, los patrones de captación de los radiopéptidos para utilizarlos como biomarcadores pronósticos que permitan tomar mejores decisiones clínicas.

Existe escasa información en relación con los procesos moleculares de los meningiomas que pudieran relacionarse o influenciar la captación para los diferentes radiofármacos. Se reconoce que las variables a considerar en la selección deben incluir:

- El grado de diferenciación esperado para el tumor valorado²⁰.
- La expresión específica de las isoformas del SSTR en los meningiomas de diferentes localizaciones.
- La afinidad de los radiotrazadores.
- La vascularidad.
- El micro ambiente tumoral y la presencia de células inflamatorias²¹.

Entre los estudios más sólidos en términos de la correlación entre la captación de [⁶⁸Ga] DOTATOC y la valoración por inmunohistoquímica del SSTR-2 en meningiomas, cabe destacar el publicado por el grupo de Bashir et.al. en 2020; quienes corroboraron una relación positiva estadísticamente significativa entre la captación del

²⁰ No se ha corroborado el fenómeno de **desdiferenciación evolutiva** para meningiomas al momento de este trabajo. Existe información contradictoria en tanto que se supone podría ser un proceso esperado en la agresividad de los meningiomas grado III.

²¹ La presencia de células inflamatorias - dendríticas, específicamente macrófagos en el microambiente tumoral de los meningiomas -; y su contribución a la captación, no ha sido adecuadamente caracterizado.

trazador - evaluado además a través de software de adquisición dinámica para cinética de la captación con PET - y la inmunopositividad (valores de $r > 0.7$). En su análisis, incluyeron también otros posibles condicionantes de la captación de SSTR-PET; como la vascularidad (VEGFA²²).

Cabe resaltar en este punto que, y como fue mencionado en apartados previos, a la fecha, la sobreexpresión de SSTR2 en meningiomas se considera constitutiva en todo el curso de la enfermedad, e inclusive se plantea plausible que tenga un propósito biológico asociado con un fenotipo “exitoso” en este tipo de tumores (por lo menos en los grados OMS I y II) y esta asociación deberá evaluarse en MVNO primarios y secundarios.

Además, es importante reconocer la posibilidad de que la sobreexpresión de los SSTR pudiera no ser homogénea en todo el tejido, por heterogeneidad biológica intratumoral y sus diferentes componentes (tanto en la evaluación clonal, como los múltiples componentes del sistema oncológico).

En el estudio de Einhellig et.al 2022; en el que se realiza un análisis comparativo minucioso para la detección diagnóstica de meningiomas intracraneales con [⁶⁸Ga]-DOTATOC PET/RM vs RM, la superioridad de la modalidad híbrida fue franca en todas las regiones (únicamente “empatados” en la órbita).

2.3.2 La experiencia en meningiomas de la vaina del nervio óptico

"El [⁶⁸Ga]-DOTATOC PET/RM, la elección segura y óptima de imagen para la planeación de radiocirugía en pacientes con meningioma de la vaina del nervio óptico" versa el título del artículo publicado por el grupo de Graef et.al. en la revista *Cancers* 2021. Sin embargo, aún existe poca evidencia sobre la utilidad específica del SSTR-PET en meningiomas del nervio óptico. Se han publicado diferentes reportes de caso o imágenes interesantes, en donde se ha demostrado la utilidad de la Imagen Molecular y su contribución en el abordaje clínico de esta patología (Nathoo et.al. 2007, Chandra

²² VEGF A es un factor de crecimiento asociado a angiogénesis, permeabilidad vascular y flujo sanguíneo, que se expresa de forma variable en meningiomas. Es interesante que además encontraron una correlación positiva entre la sobreexpresión de SSTR 2 y VEGF A; lo que pudiera orientar en términos de la comprensión integral tanto de la biología molecular del tumor como de los mecanismos de captación valorados en PET.

et.al. 2017, Mokhtarzadeh et.al. 2017, Al Feghali et.al. 2018, Yarmohammadi et.al. 2021), así como 3 series de casos, que han incluido 14, 13 y 10 lesiones respectivamente (ver Tabla 12).

Tabla 12: Experiencia en MVNO						
	Radiotrazador	Tamaño	SUVmax	Biopsia	Diagnóstico diferencial	Tratamiento
Saeed et.al. 2009	¹¹¹ In-octreotide SPECT	14			Si Sn 100% Sp 97%	RT
Klingenstein et.al. 2015	[⁶⁸ Ga]-DOTATOC PET/CT	13	14.3 (±15.4)	5	Si Sn 100% Sp 100 %	—
Einhellig et.al, 2021	[⁶⁸ Ga]-DOTATOC PET/RM	12 (total 112 lesiones, 57 pacientes)	10.8 (±10,3) (volumen 2.2 cc)	(32 del total de la muestra) (El GS el PET/RM)	Sn 100% Sp 100% (vs RM).	—
Horowitz T, et.al 2023	[⁶⁸ Ga]-DOTATOC PET/CT	6 (12)	6.3 - 19.6			
Graef J. et.al. 2021	[⁶⁸ Ga]-DOTATOC PET/RM	10	5.6 (2.6-7.8)	3	—	RT (RRS)
Andrews et.al. 2002	[¹¹¹ In]-octreotide SPECT	6			—	RT
Nathoo et.al. 2007	[¹¹¹ In]-octreotide SPECT/CT	3			Si Sn 100% Sp 50% VPP 75% VPN 100%	—
Chandra et.al. 2017	[^{99m} Tc]-HYNIC-TOC SPECT/CT	1			—	—
Mokhtarza deh et.al. 2017	[¹¹¹ In]-octreotide SPECT/CT	1			—	—
Al Feghali et.al. 2018	[⁶⁸ Ga]-DOTATATE PET/CT	1	10.8	No	—	VMAT
Yarmoham madi et.al. 2021	[⁶⁸ Ga]-DOTATATE PET/CT	1			—	—
Mairot, et.al. 2021	[⁶⁸ Ga]-DOTATOC PET/CT	1			—	—

Saeed et. al. (2009) realizó uno de los primeros estudios con [¹¹¹In]-octreótido para el diagnóstico diferencial de tumores orbitarios (Centro de Órbita, Universidad de Ámsterdam, 2002-2006), en el que se incluyeron 14 pacientes con diagnóstico de MVNO, 12 con meningiomas esfeno-orbitarios y 36 con otros tumores (tumor vascular - hemangioma, MAV- , LNH, glioma NO, enfermedad inflamatoria idiopática de la órbita, sarcoidosis, schwannoma, adenocarcinoma, misceláneo - displasia fibrosa, neurofibroma, neuroblastoma, quiste dermoide). Asimismo, en 7 pacientes con diagnóstico de MVNO, se evaluó la respuesta a tratamiento con radioterapia 54Gy (30 fracciones/1.8Gy) 6-12 meses posteriores al tratamiento. Se realizó un cálculo del índice semicuantitativo de captación con el análisis de la razón lesión-cerebro/cerebro en las imágenes de SPECT corregidas por atenuación. En la **Tabla 13**, se establecen las características principales de los hallazgos del estudio. Entre ellas, destaca que todos los subtipos histológicos de MVNO presentaron incremento focal de la captación, con una sensibilidad y especificidad altas en comparación con el estudio histopatológico; se encontró una diferencia significativa en los SUV de patologías no-meningioma y se demostró su utilidad en la evaluación de la respuesta a tratamiento.

Tabla 13: Características del estudio Saeed 2009

Población con MVNO: **14 pacientes.**
 • **12 mujeres; 2 hombres.**
 • Edad promedio: **42 años (22-55 años).**

SUV: **7.2 (4.6-15.4)**
 - Sin diferencias significativas entre los subtipos histológicos.

Útil en el diagnóstico diferencial de otras patologías (36 pacientes).
 = Diferencia entre sub-grupos no meningioma p<0.001.
 - Hemangiomas/MAV: SUV 1.2 (0.5-3.3)
 - LNH: SUV 2.9 (0.9-4.2)
 - Gliomas: SUV 1.5 (0.2-3.3)
 - Enfermedad inflamatoria de la órbita: SUV 1.6 (1.4-1.9)
 - Sarcoidosis: SUV 5.25 (5.1-5.4)
 - Schwannomas: SUV 3.85 (1.9-5.8)

Capacidad diagnóstica:
 - Sn 100% Sp 97% (valor de corte SUV 5.9)

Evaluación de la respuesta a tratamiento (7 pacientes)
 - Disminución de la captación (p=0.018): inicial SUV 6.7 (4.6-11.9), seguimiento SUV 2.7 (1-6.8).

Klingenstein et.al (2015), analizaron 13 pacientes con lesiones ambiguas del nervio óptico, demostrando una Sn y Sp del 100%, con un alto índice semicuantivo de captación (SUVmax promedio de 14.3 +/- 15.4), y permitiendo la diferenciación de meningioma del nervio óptico (10 pacientes) frente a otras entidades (metástasis intracerebral, enfermedad inflamatoria del tejido conectivo, infiltración por leucemia); que presentan SUVmax mucho menores para este trazador (rango de 2.1 +/- 1). En la Tabla 14, se exponen los puntos principales del estudio.

Tabla 14: Características del estudio Klingenstein 2015

Población con MVNO: **13 pacientes.**

- **83% mujeres; 17% hombres.**
- **Edad promedio: 48 años (28-66 años).**

Síntomas oftalmológicos:

- Diplopia (30%)
- Exoftalmos (46%)
- Alteración en la visión de colores (Test de Arden patológico) (30%)
- Alteraciones en la fundoscopia (atrofia, edema de papila) (46%)

Diagnóstico preciso de MNO:

- Vaina del nervio óptico (4)
 - Meningioma del esfenoides (5)
 - Meningioma placa (1)
- (1 corroboración histológica de meningioma grado I)

Tamaño del tumor: Apenas identificable del NO a 5.1x4.3 cm en ejes máximos.

SUVmax: **14.3 (±15.4)**

- Sin diferencias significativas entre los subtipos histológicos.

Diagnóstico diferencial con otros tumores orbitarios:

- 3 pacientes, con bajo grado de captación; con diagnóstico final de:
 - Adenocarcinoma gástrico
 - LLC
 - Enfermedad inflamatoria de la colágena del tejido conectivo del ojo.

Capacidad diagnóstica:

- **Sn 100% Sp 100%**

Graef J et.al (2021) publicaron recientemente un importante estudio en el que incluyeron 8 pacientes / 10 lesiones con diagnóstico clínico de MVNO primarios de la órbita evaluados con [⁶⁸Ga] DOTATOC PET/RM previo a tratamiento con radiocirugía, del Centro Charité CyberKnife de Berlín durante el periodo de 2018-19 . Por un lado, realizaron un análisis de la interpretación de la imagen, cuyo balance orienta hacia la

superioridad en la visualización y delimitación del tumor a través del componente molecular, así como su trascendencia en relación con el tratamiento elegido. En ese sentido, se suma a los diversos estudios en los que se ha reconocido que las técnicas de radioterapia o radioneurocirugía, son técnicas altamente efectivas para el manejo de esta patología, y se ha descrito en diferentes contextos que la integración de la imagen SSTR-PET provee información adicional en la extensión biológica del tumor, permitiendo perfeccionar el volumen a tratar (PTV) y reducir la dosis absorbida a los órganos de riesgo (OAR) (nervio óptico, tejido perilesional, cristalino, globo ocular, quiasma, cóclea, tallo cerebral, hipocampo, calota y tejidos blandos de la cabeza) (Mahase et.al. 2021, Ivanidze et.al. 2019, Rachinger et.al. 2015).

Tabla 15: Características del estudio Graef, 2021
Población con MVNO: 8 pacientes. • 87% mujeres; 13% hombres. • Edad promedio: 51.2 años (43-66 años).
Síntomas oftalmológicos: • Restricción de la motilidad ocular (37%). • Exoftalmos (25%). • Defectos campimétricos (87%)
SUVmax: 5.6 (2.6- 7.8) Tamaño promedio de las lesiones: 0.83 cc (0.51-2.22)
Utilidad del [⁶⁸Ga] DOTATOC-PET/RM en la delimitación de volumen a tratar con radiocirugía.

La capacidad de la Imagen Molecular para la evaluación de la tasa de crecimiento, el patrón de diseminación y extensión, en los meningiomas en diferentes localizaciones, es prometedora, pero no existe a la fecha un consenso sobre la interpretación de la imagen (valor de SUV y VOI) para su aplicación clínica directa y la determinación individualizada de estrategias de vigilancia o tratamiento.

En una primera aproximación, Sommerauer et.al (2016), en el abordaje de 64 meningiomas en 23 pacientes, identificaron que existe una relación directa entre la expresión del SSTR2 evaluada por Imagen Molecular y la tasa de crecimiento tumoral en meningiomas intracraneales bien diferenciados (Tabla 16). Los resultados de este estudio, permiten inferir el rol potencial del SSTR-PET en la determinación de los

algoritmos diagnósticos en los meningiomas en diferentes localizaciones. En el caso particular de los MVNO, donde la vigilancia longitudinal con estudios sucesivos de resonancia magnética y/o la evaluación clínica de la severidad de síntomas puede retrasar la oportunidad de un tratamiento temprano que permita preservar la funcionalidad/capacidad visual de los pacientes; se verifica la trascendencia de continuar buscando variables moleculares que nos permitan, desde el diagnóstico inicial, identificar y clasificar los pacientes candidatos para los diferentes tratamientos.

Tabla 16: Características del estudio Sommerauer 2016

Población: **23 pacientes; 64 meningiomas.**

**Tasa de crecimiento tumoral por RM (intervalo temporal de 4 - 20 meses).
Tiempo PET/corroboración histopatológica: 5.9 meses.**

Correlación:

- Tasa de crecimiento tumoral / SUVmax: $r=0.757$; $p<0.001$
 - Tamaño inicial/ SUVmax: $r=0.316$, $p=0.025$.
 - Análisis multivariado; SUVmax como predictor de crecimiento: $b=0.863$, $p<0.001$
- * excepto en meningiomas grado III / anaplásicos.

Asimismo, se reconoce que el SSTR-PET, además de la contribución pronóstica, puede abonar a la planeación de la resección quirúrgica e incluso a cirugías guiadas con gamma sonda para la determinación de márgenes (Gay et.al 2005; experiencia de [¹¹¹In]-DTPA i.v administrado en las 24 horas previas a la cirugía excisional en 18 pacientes con meningiomas "en placa") o beta sondas (Collamati et. al 2015; uso de emisores B- DOTATOC en cirugía radioguiada de meningioma y gliomas).

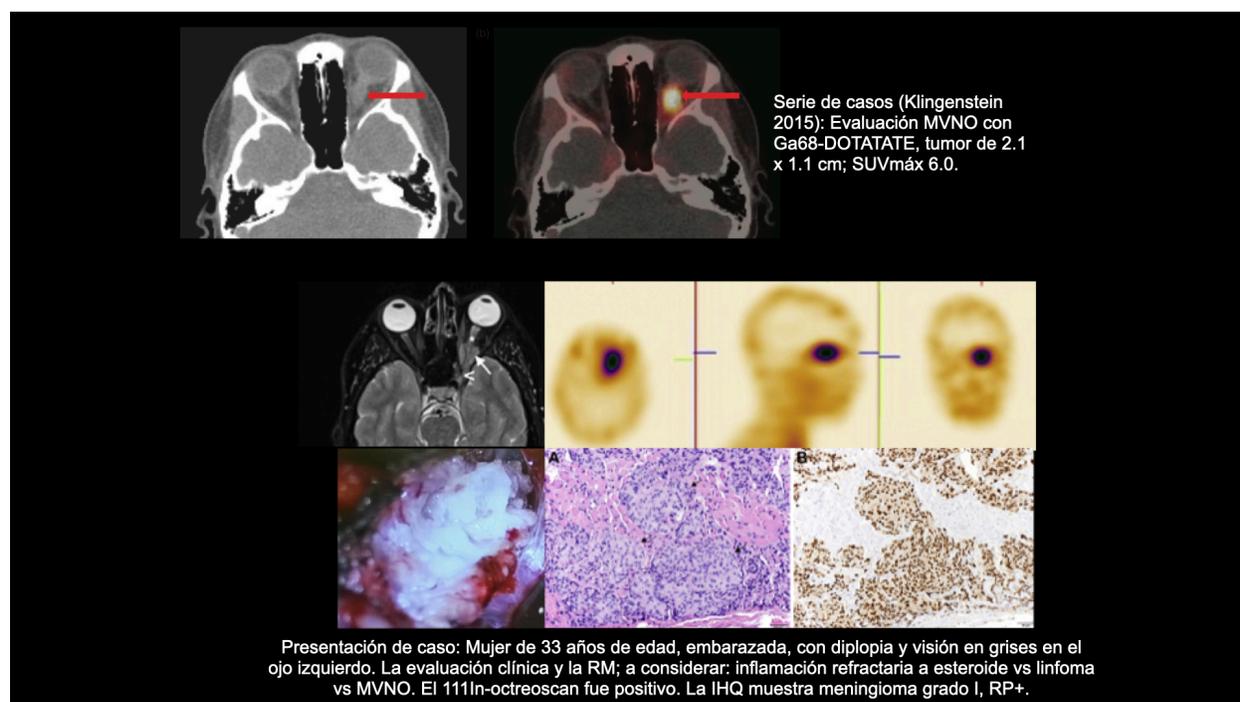
En relación con la determinación de un blanco para tratamiento, tan sensible, en meningiomas en general y con énfasis en los MVNOp, donde el tiempo apropiado para la selección y tipo de tratamiento es crítico y difícil de generalizar, la sobreexpresión del SSTR ofrece grandes posibilidades.

La sandostatina LAR (octreotide de acción larga) se considera un tratamiento antitumoral que podría ser exitoso en los meningiomas en tanto su efecto inhibitor de la síntesis de ADN y efectos sobre la proliferación celular (vía mTor).

La terapia con radionúclidos análogos de somatostatina, establecido sobre el aprovechamiento de la misma molécula o péptido marcada con un radiometal emisor beta o alfa o Auger, como el Ytrio-90 ($[^{90}\text{Y}]$) y el Lutecio-177 con $[^{90}\text{Y}]$ y $[^{177}\text{Lu}]$, se erige como un tratamiento innovador para tumores bien o moderadamente diferenciados de origen neuroendócrino que exhiben sobreexpresión del SSTR corroborado a través de radiotrazadores de imagen $[^{68}\text{Ga}]$ y $[^{18}\text{F}]$ - en el paradigma del concepto TERANÓSTICO-. Los isótopos para tratamiento, cuyas características físicas - emisión de alta energía, corta distancia para la transferencia lineal de energía (LET) y baja penetración tisular de rango largo / alta en el tejido blanco -; generan daño directo al material genético tumoral e indirecto a través de la formación de radicales libres. Inicialmente validado para tumores de origen gastroenteropancreático irresecables o metastásicos, se ha propuesto su uso para tumores en diferentes localizaciones que exhiben por PET incremento focal de la captación similar o mayor al hígado.

Los MVNO parecen fuertes candidatos, primordialmente para $[^{177}\text{Lu}]$ - el más adecuado para lesiones de pequeño volumen - (Laudicella et.al. 2019); y es una perspectiva que requiere ampliar el conocimiento de esta entidad; sobre lo que nos extenderemos discretamente más en apartados siguientes.

Figura 1: Imágenes representativas de la literatura revisada.



2.3.3 Los retos y pendientes.

En relación con la interpretación de la imagen, se considera que los hallazgos falsos negativos del [⁶⁸Ga]-DOTANOC/TATE/TOC, pueden deberse a un tamaño tumoral pequeño, donde los efectos de volumen parcial, la resolución del sistema de imagen y la proximidad con estructuras que afectan la relación tumor/fondo, como la hipófisis, son causas posibles de error en la interpretación del estudio PET (Klingenstein 2014).

Adicionalmente, como en otras patologías, debe tenerse en consideración la posibilidad de una expresión variable de SSTR de acuerdo al grado de diferenciación (aún no corroborado en MVNOp), lo que obliga a mantener el diagnóstico presuntivo de estirpes no ávidas de meningioma en el diferencial de tumores intraorbitarios que no exhiben captación focal anormal del trazador; así como la posibilidad de encontrarse tumores incipientes no detectables por su tamaño (independientemente de su grado) (Bashir, 2020). Estos contextos, ponen el énfasis en cuestionar la utilidad de basar los diagnósticos únicamente sobre valores semicuantitativos; y mantienen la interrogante del valor del SUV (Unterrainer et.al. 2019), más allá del potencial pronóstico previamente revisado en el apartado anterior.

En tanto la capacidad diagnóstica, aún cuando se reconoce que la selectividad del radiotrazador y la excelente relación blanco/fondo permiten la identificación de tejido tumoral funcional con mayor exactitud que las imágenes anatómicas y la detección de un mayor número de lesiones, existen importantes cuestionamientos al respecto de la valoración óptima de la imagen, en cuanto a los niveles de ventana de PET por valores mínimos de SUVmax o ajustados al tumor discernible anatómicamente; así como porcentajes arbitrarios de corte del SUVmax para la determinación del VOI (Laudicella et.al. 2019; Unterrainer 2019).

Entre los principales esfuerzos para el establecimiento de estos parámetros en meningiomas, destaca el estudio de Rachinger et.al. 2015; en el que incluyeron 21 pacientes con meningiomas intracraneales (ninguno orbitario) y estudiaron la

correlación de los índices de captación del $[^{68}\text{Ga}]$ DOTATATE PET/CT en el tejido tumoral / no tumoral a través de un minucioso análisis espacial, asociado a los hallazgos histopatológicos y de inmunohistoquímica. En el análisis de detección de señales (curva ROC, característica operativa relativa) para la proporción de verdaderos positivos (VPR) frente a los falsos positivos (FPR), determinaron el **umbral de discriminación en un corte del SUVmax en 2.3**. Los falsos negativos de la imagen (9/81 muestras positivas de tejido tumoral, con baja expresión IHQ del receptor SSTR), obligan a perseverar en la caracterización fenotípica de este grupo de neoplasias para una mejor comprensión de la biología molecular y su evolución temporal.

Tabla 17: Características del estudio Rachinger 2015
Población: 21 pacientes; 21 meningiomas (12 de novo, 9 recurrentes). • 63% mujeres; 37% hombres. • Localización: esfeno-orbital (42%), surco olfatorio (5%), falcial (29%) y de la convexidad (14%)
SUVmax: 6.6 (rango de 0.1-106.6)
Análisis: - Tejido tumoral / no tumoral: mediana SUVmax 10.1 vs 1.2 (p <0.001) - En análisis ROC, el valor de corte para diferenciar tumor vs tejido sano; sugieren un umbral de discriminación con valor de corte de 2.3. - Sn 90.1% Sp 73.5% VPP 89% - Sin diferencias significativas en los valores de captación en tumores de novo o recurrentes. - Sin diferencias significativas en los meningiomas grado I y II/III.
- Superioridad en la detección de tejido tumoral viable por sobre la RM (Sn 90.1% vs 79%; p=0.04); tanto en tumores <i>de novo</i> como en recurrencia local. - Identificación de nuevas lesiones distantes; con superioridad del RM (9/5).

Por su parte, el grupo de Mahase SS e Ivanidze J et.al. (2021), consideran que el valor de positividad, en el contexto de enfermedad residual/recurrencia local, debe establecerse cuando el SUVmax de la región a evaluar es 3 veces superior al fondo vascular intracraneal (calculado en el seno sagital superior).

En términos del umbral de discriminación para el establecimiento del volumen biológico, es fundamental el estudio de Kriwanek et.al 2022, en el que se analizó el impacto del SSTR-PET para la planificación de los volúmenes a tratar en 16 pacientes con meningiomas intracraneales tratados en el departamento de Radio-Oncología del

Hospital Universitario de Viena. Más allá de sus contribuciones para la planeación del volumen a tratar - menores áreas que en la planeación únicamente con RM, mejor consistencia inter-observador y en comparación con el software STAPLE (Simultaneous Truth And Performance Level Estimation)-, en relación con el análisis de la imagen funcional, resulta interesante que el valor umbral para la determinación del volumen tumoral fue el 14% del SUVmax (contrario a otros tumores, por ejemplo pulmón, donde se ha encontrado un valor recomendado de 42% del SUVmax).

Resulta claro que se requiere, para optimizar la información molecular, conocer los valores de SUV/VOI que permitan delimitar mejor la lesión de acuerdo a su localización (en este caso, MVNO); favorezcan la estandarización de la interpretación entre Médicos Nucleares y que a su vez faciliten el seguimiento posterior a las intervenciones clínico-terapéuticas (por ejemplo, en el trazo de volúmenes a radiar, la definición de metas terapéuticas y la necesidad de adyuvancia, y/o para discernir entre tejido viable persistente/recurrente y/o cambios asociados al tratamiento). Así mismo, la proximidad de la glándula hipófisis y la posibilidad de bilateralidad, advierten la trascendencia de reconocer las facilidades y dificultades propias de la valoración de la patología del NO.

Los falsos positivos en la interpretación en esta localización específica, corresponden con procesos inflamatorios (primordialmente compuestos por macrófagos que expresan SSRT2), tumores no-meningioma positivos para receptores de somatostatina (adenoma hipofisario, meduloblastoma, tumores del neuroectodermo primitivo, hemangioblastoma, displasia fibrosa, enfermedad de Paget, metástasis de tumores neuroendócrinos) (Bashir 2020; Unterrainer 2019).

Por otro lado, persiste la necesidad de identificar si existe una asociación entre la caracterización molecular *in vivo* no invasiva de la expresión de los SSTR con los diversos radiotrazadores PET y los diferentes perfiles genéticos y epigenéticos que se han descrito a la fecha y que conducen a la meningiomagénesis y las presentaciones de mal pronóstico (mutaciones en el gen supresor de tumores de la neurofibromatosis

tipo 2 -NF2-; así como en otros oncogenes y genes superiores como TNF, TRAF7, Hh, SMO, AKT1, PDL1; y en la regulación transcripcional asociada con la metilación del ADN, como la metilación anormal del promotor TERT) (Unterrainer, 2019). En el caso de los MVNO, cualquier posibilidad de que la imagen con SSTR-PET permita predecir cursos clínicos de alto riesgo y orientar hacia una terapéutica individualizada que pudiera modificar la historia natural de la enfermedad y la pérdida de la visión, resultará en un avance significativo en el manejo de los pacientes con este diagnóstico.

Así mismo, resulta importante para el Médico Nuclear que interpreta los estudios de SSTR-PET, la consideración de la patología craneal en la valoración del estudio ; en tanto la posibilidad de encontrarla de forma *incidental* (“incidentaloma”)²³, es decir, como un hallazgo por imagen inesperado que se encuentra durante una examen corporal por otra indicación diagnóstica; y cuya trascendencia puede impactar en el manejo clínico del paciente. El grupo de Albano et.al y publicado en 2022; en la revisión de 510 estudios indicados para patología tumoral de otro origen, únicamente 11% de los pacientes presentaron captación anormal intracraneal - 48 pacientes - siendo el meningioma la etiología presuntiva más probable con la integración de los parámetros epidemiológicos (edad, sexo, género) y la RM - 9%, 38 pacientes-; siendo el principal diferencial la enfermedad metastásica (5) y las malformaciones venosas (2). Otros estudios, han mostrado prevalencias menores - Cleary et.al. 6.7%; Pargane et. al. 1.2%-.

²³ En el término, se incluyen los conceptos de inesperado y asintomático. Sin embargo, primordialmente en patologías indolentes, posiblemente la sintomatología clínica pudiera haber pasado inadvertida.

3. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1 Planteamiento del problema

La Imagen Molecular con Radiotrazadores en Neuro-Oncología y Neuro-Oftalmología, al permitir la caracterización morfo-funcional *in vivo* no invasiva de los tumores orbitarios, ofrece la posibilidad de incrementar la precisión diagnóstica, la planeación del tratamiento quirúrgico o con radioterapia/radiocirugía, y los protocolos neuroteragnósticos.

Los meningiomas sintomáticos de la vaina del nervio óptico ponen en riesgo la visión del paciente. La morbilidad asociada con la biopsia desaconseja su uso rutinario; y la tomografía computada y la resonancia magnética no siempre permiten realizar el diagnóstico preciso. De ahí que se ha propuesto la implementación de estudios de Imagen Molecular con Radiotrazadores que, al identificar un blanco molecular específico (en el caso del SSTR-PET, la expresión de receptores de somatostatina), posibilitan la caracterización fenotípica del tumor. Al ofrecer la integración de las características funcionales moleculares y anatómicas de las lesiones, parecen contribuir con el diagnóstico de precisión y la confianza clínica, y tienen el potencial de corresponderse con la severidad de los síntomas y la velocidad de progresión, la determinación del inicio de tratamiento, una mejor delineación del campo de radioterapia/radiocirugía o utilizarse como un método teragnóstico para terapia con radionúclidos.

Sin embargo, los estudios publicados a la fecha son pequeños, y se requiere más información que contribuya en la descripción y definición de los patrones anormales de captación de los radiopéptidos en esta localización (la órbita), que pudieran abonar con su potencial utilidad como biomarcadores diagnósticos y pronósticos en los MVNOp que permitan tomar mejores decisiones clínicas.

3.2 Pregunta de Investigación

En pacientes con diagnóstico clínico y/o radiológico y/o histopatológico de meningioma sintomático primario de la vaina del nervio óptico:

- ¿Cuáles son las características funcionales en el análisis de la imagen con [⁶⁸Ga]-DOTATOC PET/CT?

3.3 Justificación

La elevada expresión de receptores de somatostatina en las células de los MVNOp ofrece un blanco de oportunidad para su diagnóstico y caracterización molecular a través de la determinación *in vivo* no invasiva con SSTR-PET CT/RM. La reciente incorporación de esta modalidad híbrida de imagen, su escasa disponibilidad en nuestro país, elevado costo y sofisticada tecnología, aunado a la baja frecuencia de MVNOp sintomáticos y la falta de evidencia clínica que justifique su pertinencia en los algoritmos diagnósticos Neuro-Oftalmológicos, deriva en posibles dificultades en la interpretación de las imágenes por parte del Especialista en Medicina Nuclear e Imagen Molecular con Radiotrazadores, e inconsistencia en las recomendaciones para el equipo médico tratante.

Atendiendo a estas consideraciones, surge la necesidad de conocer y describir las características morfo-funcionales de esta patología en los estudios de SSTR-PET, que favorezcan la práctica clínica del Médico Nuclear; y que permitan ir integrando evidencias que orienten hacia la pertinencia de su incorporación en los algoritmos Neuro-Oftalmológicos en el abordaje de tumores orbitarios.

En tal sentido, se planteó realizar un estudio exploratorio orientativo hacia las características de interpretación de la imagen - cualitativas y semicuantitativas (SUVmax, VOI_{max}, SSTR-score, escala de Krenning) Se espera que los hallazgos sirvan para sentar las bases para trabajos futuros prospectivos de investigación/intervención enfocados en el abordaje clínico-terapéutico individualizado de los pacientes.

3.4 Hipótesis

- Las características de los biomarcadores utilizados en los estudios de SSTR-PET y las imágenes obtenidas, permitirán una adecuada visualización y delimitación de los tumores orbitarios con este perfil molecular, así como la determinación automatizada de volúmenes funcionales acordes con la intrincada geometría de la región; por lo que se encontrará evidencia para sostener e incrementar su recomendación en los algoritmos diagnósticos de Neuro-Oftalmología cuando se encuentre disponible.

Hipótesis nula

- Las características de los biomarcadores utilizados en los estudios de SSTR-PET y las imágenes obtenidas, involucra muchas dificultades para la valoración de los tumores orbitarios; y resulta poco aconsejable su incorporación a los algoritmos diagnósticos por su dificultad interpretativa.

3.5 Objetivos

Objetivos generales

- Describir las características morfo-funcionales de los MVNOp evaluados con [⁶⁸Ga] DOTATOC PET/CT en nuestro centro.

Objetivos específicos

- Describir las características demográficas generales de los pacientes con MVNOp en la población estudiada.
- Describir las características cualitativas de las imágenes.
- Describir las características semicuantitativas de las imágenes.
- Ofrecer un planteamiento de construcción de la impresión diagnóstica con base en los hallazgos.

3.6 Diseño

Estudio retrospectivo transversal, descriptivo y analítico.

3.7 Población

La población blanco se integró por pacientes con diagnóstico inicial de “meningioma de la vaina del nervio óptico”. Su elegibilidad, se estableció con base en la solicitud y realización de un estudio [⁶⁸Ga]-DOTATOC PET/CT en la UIM INNN MVS, como parte del abordaje diagnóstico. De esta manera, se incluyeron todos los pacientes del INNN MVS a los que se les realizó, por indicación de su médico tratante, un estudio de [⁶⁸Ga]-DOTATOC PET/CT en la Unidad de Imagen Molecular del INNN MVS en el periodo de 2014 a 2022 con base en un diagnóstico clínico y/o radiológico y/o histopatológico de MVNOp.

Criterios de inclusión

1. Sujetos con diagnóstico clínico y/o radiológico y/o histopatológico de MVNOp que se hubieran realizado un estudio de [⁶⁸Ga]-DOTATOC PET/CT cerebral (5mCi) como apoyo al diagnóstico clínico, realizado en la Unidad de Imagen Molecular del INNN en el periodo de enero de 2014 y mayo de 2022.
2. *Sin límite de edad.*
3. *Ambos géneros*

Criterios de exclusión

1. Pacientes con meningiomas intracraneales con extensión a la órbita (MVNO secundarios).
2. Pacientes que no cumplan con los criterios diagnósticos de meningioma del nervio óptico.
3. Pacientes que no cuenten con un estudio de [⁶⁸Ga]-DOTATOC PET/CT cerebral, no se encuentre en el sistema o se haya adquirido con menos de 3mCi o más de 6mCi.
4. Pacientes con estudio [⁶⁸Ga]-DOTATOC PET/CT de mala calidad para la interpretación (artefactos por movimiento, de reconstrucción, etc).

5. Pacientes con otras causas de neuropatía óptica u otro diagnóstico de sospecha al envío que pudieran comprometer la impresión clínica presuntiva.

Criterios de eliminación

1. Evaluación incompleta.

3.8 Muestra

Durante el periodo comprendido en nuestro estudio, se realizaron en la Unidad de Imagen Molecular del INNN, revisando las bases desde su apertura en 2014 y hasta mayo de 2022. Se encontraron un total de 335 estudios con [⁶⁸Ga]-DOTATOC PET/CT (únicamente se pudieron incluir pacientes hasta el 2020, por la migración al trazador [¹⁸F]-FOC). Se identificaron 18 pacientes con el criterio de diagnóstico clínico de "meningioma de la vaina nervio del óptico". En la revisión de las imágenes, se excluyeron 3 pacientes, cuya extensión intraorbitaria se consideró secundaria a un tumor intracraneal (MVNOs). Finalmente, la muestra se constituyó de 15 pacientes, uno de ellos con estudio de seguimiento a un año, configurándose un total de 16 lesiones para analizar.

3.9 Análisis

3.9.1 Análisis estadístico

Debido al pequeño tamaño de la muestra, los resultados se exponen de forma descriptiva, los parámetros expresados con medidas de resumen y dispersión. Los análisis se llevaron a cabo en el programa SPSS (versión 29, IBM, Armonk, NY, EEUU).

3.9.2 [⁶⁸Ga]-DOTATOC PET/CT

La información se obtuvo de manera retrospectiva por la investigadora principal. Las fuentes primarias de información fueron la base de indicaciones de la UIM para el estudio [⁶⁸Ga]-DOTATOC PET/CT y la imagen almacenada en el sistema PACS.

3.9.2.1 Radiotrazador:

El [⁶⁸Ga]-DOTATOC se produjo en la Unidad de Radiofarmacia-Ciclotrón de la UNAM. El [⁶⁸Ga] (vida media de 68.3 min) se obtuvo por elusión de un generador [⁶⁸Ge]-[⁶⁸Ga], con una pureza radioquímica y radionúclida mayor al 95%. La solución fue administrada vía intravenosa por bolo en vena periférica (actividad promedio 184 MBq ± 3.5); la variabilidad en la actividad secundaria a la distancia entre el ciclotrón - sitio. Sin embargo, todas las dosis se encontraron dentro del rango internacional para la detección de esta patología (3MBq/kg; 12.5 uG DOTATOC). El tiempo de biodistribución fue de 60 minutos.

3.9.2.2 Adquisición:

Todos los estudios fueron realizados por técnicos capacitados. El PET/CT cerebral se realizó en un equipo híbrido SIEMENS Biograph mCT 64 UHD con tomografía computada diagnóstica (equipo mulidetector y técnica helicoidal) cortes en el plano axial fase simple. La tomografía por emisión de positrones se adquirió en una sola cama con cobertura del cráneo en modalidad 3D, matriz 164 x 164, con un tiempo de 10 min. Para la reconstrucción, se utilizó la modalidad UHD (3 iteraciones, 21 subsets; matriz de voxel de 344 x 344 x 127; tamaño de voxel de 1 x 1 x 2 mm). La tomografía de cráneo se adquirió con fines de atenuación y localización anatómica, no contrastada (grosor de corte 8mm, 130KeV, 80mAs, reconstrucción de tejidos blandos de kernel).

Los protocolos están optimizados por un físico médico, y se asegura que cumplen los criterios de calidad y “buenas prácticas clínicas” ALARA (“As Low As Reasonably Achievable”).

2.9.2.3 Análisis de la imagen:

El análisis de la imagen fue realizado por Médico Nuclear con Alta Especialidad en Neurociencias Nucleares en dos ocasiones independientes (r=0.98). La evaluación se realizó utilizando una estación de trabajo grado médico utilizando el Syngo software

TrueD (Siemens Medical Systems). A las lesiones consideradas visualmente como MVNOp, se les verificó el valor SUVmax (g/ml) trazado en la región de interés tridimensional (3D ROI) en las imágenes con y sin fusión sobre la corrección de atenuación. También se realizó un análisis de SUVmax (3D ROI de 1 cm) de la glándula hipófisis, que se utilizó como estructura de referencia positiva (único sitio con captación fisiológica por expresión de SSTR a nivel intracraneal), el pool vascular (intracraneal el seno venoso sagital superior y mediastinal; VOI elipsoide de 1 cm), el nervio óptico contralateral, el parénquima cerebral sano (región occipital); el esternocleidomastoideo, el hígado y bazo.

Para la determinación de la región de interés y los volúmenes - VOI (cm³) - se realizaron determinaciones por valoración visual 3D, valor de corte para el isocontorno con SUVmax 2.3 y al 30% del SUVmax (y en porcentajes variables).

3.10 Consideraciones éticas

El diseño se planteó acorde con los criterios de la Declaración de Helsinki y los principios internacionales de “buenas prácticas clínicas”. Fue evaluado e integrado con base en los lineamientos de los Comités en Materia de Investigación para la Salud (CMIS) integrados dentro del mismo INNN MVS, con apego y con base en la Ley General de Salud en el artículo 98, lo estipulado por el Manual de Integración y el Funcionamiento de los Comités de Investigación de la Comisión Coordinadora de Institutos Nacionales de Salud y Hospitales de Investigación; la Dirección de Investigación y los representantes de los Comités en Materia de Investigación para la Salud correspondientes (Dirección de Investigación, Dirección de Investigación Clínica y Comité de Ética en Investigación). Número de registro 125/23.

3.11 Financiamiento

Estudio retrolectivo sin costos asociados.

4. RESULTADOS

4.1 Características de los pacientes

En los 15 participantes de nuestro estudio, uno de ellos con seguimiento, se encontraron 16 lesiones compatibles clínica e imagenológicamente con MVNOp. La edad promedio de los pacientes fue de 52 años ($\pm 7,9$ años), 15 mujeres y 1 hombre. Se incluyeron 6 meningiomas izquierdos, 8 derechos y 2 bilaterales. Por su localización en la clasificación de Shick, 11 pacientes correspondieron con tumores intraorbitarios puros (Tipo I), 2 de origen intraorbitario con extensión al canal óptico (Tipo 2) y 2 con extensión intracraneal (tipo III). Una paciente no se consideró clasificable, en tanto su estatus post-quirúrgico, y se caracteriza como “residual”.

Ninguno de los pacientes se encontraba recibiendo terapia con análogos de somatostatina al momento del estudio.

4.2 [⁶⁸Ga]-DOTATOC PET/CT

Inicialmente, se revisaron las imágenes del [⁶⁸Ga]-DOTATOC PET/CT para determinar su factibilidad para este análisis retrospectivo. Todos los pacientes incluidos que conformaron la muestra definitiva, mostraron captación anormal en topografía de la vaina del nervio óptico en el análisis visual cualitativo de la proyección de máxima intensidad (MIP) y las imágenes planares fusionadas en los 3 planos (axial, coronal y sagital), y por lo tanto que fueron incluidos para la determinación de los parámetros semicuantitativos. La evaluación se realizó en diversas ventanas y LUT, se revisaron las imágenes fusionadas y no fusionadas, y con cambios en el zoom de acuerdo al criterio del médico intérprete.

Resultó que las reconstrucciones de máxima proyección de intensidad permitieron una excelente visualización de la lesión. Hay que evaluar las imágenes en múltiples planos. Las reconstrucciones axial y sagital coronal, contribuyeron con la valoración de todos segmentos orbitarios; la coronal es particularmente útil en el segmento intraorbitario mientras que la reconstrucción sagital permitió reconocer la topografía y facilitó la discriminación del involucro de la porción intracanalicular.

Por su morfología, las lesiones fueron en su mayoría imágenes de aspecto fusiforme sobre el NO, con intensa captación focal. El meningioma intracanalicular, se observó como una imagen circular nodular focal en el sitio descrito.

Los resultados y las escalas se sumarizan en la Tabla 18.

Tabla 18: Resultados

	Muestra	Intraorbitario	Intracraneal	Intracanalicular	Residual
<i>N</i>	16	11	2	2	1
<i>Sexo (M/H)</i>	15 / 1	11 / 0	1 / 1	2 / 0	1 / 0
<i>Edad</i>	52 + 7.9	53 + 6.3	55 + 11.3	52 + 2.1	36
<i>SUVmax (g/mL) †</i>	12.6 + 13.4	6 + 4.1	21.3 + 7.4	43.1 + 2.4	5.0
<i>VOI (cm³) ‡</i>	14.4 + 32.7	2 + 1.0	97.9 + 11.5	2.4 + 1.6	4.6
<i>SSTR-score</i>	2	2	3	3	2
<i>Krenning</i>	2	2	3	4	2

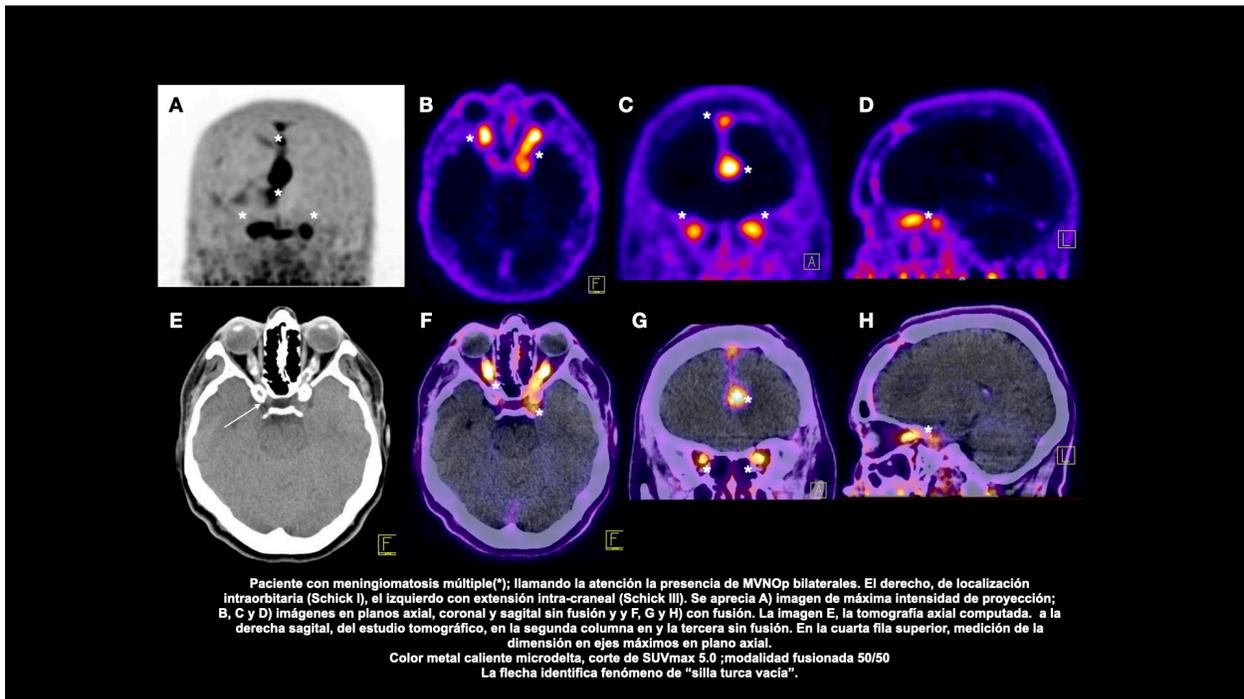
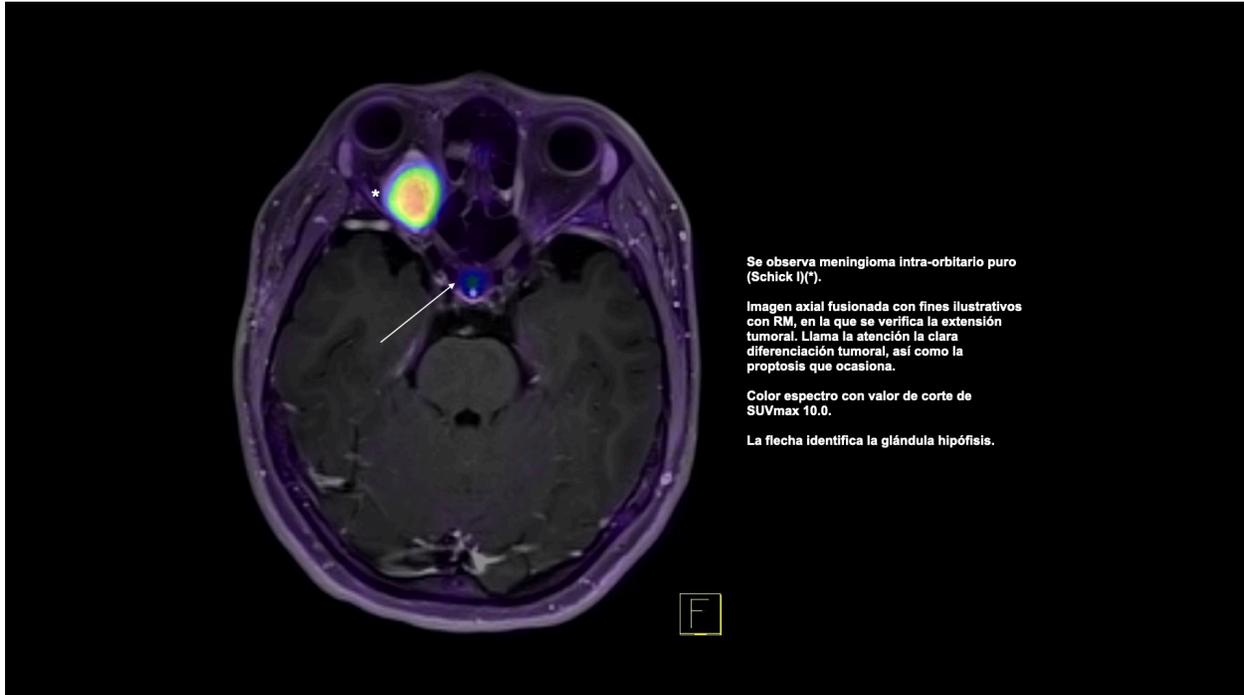
Valores reportados: media + desviación estándar.

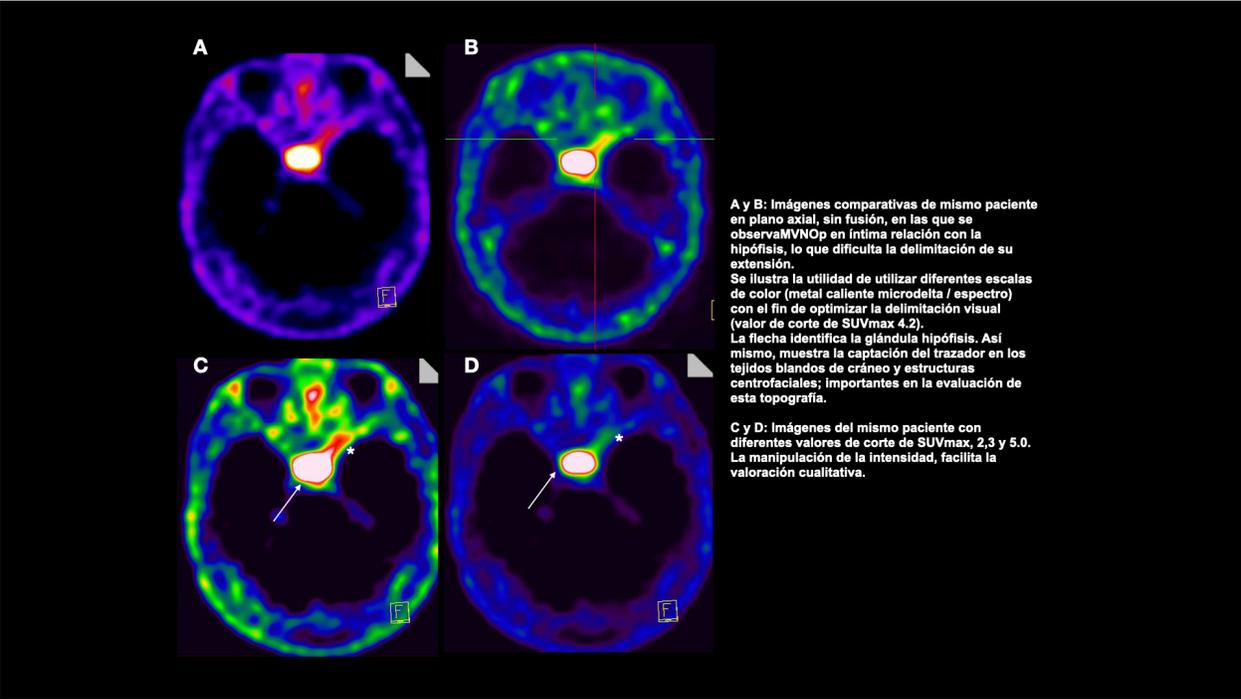
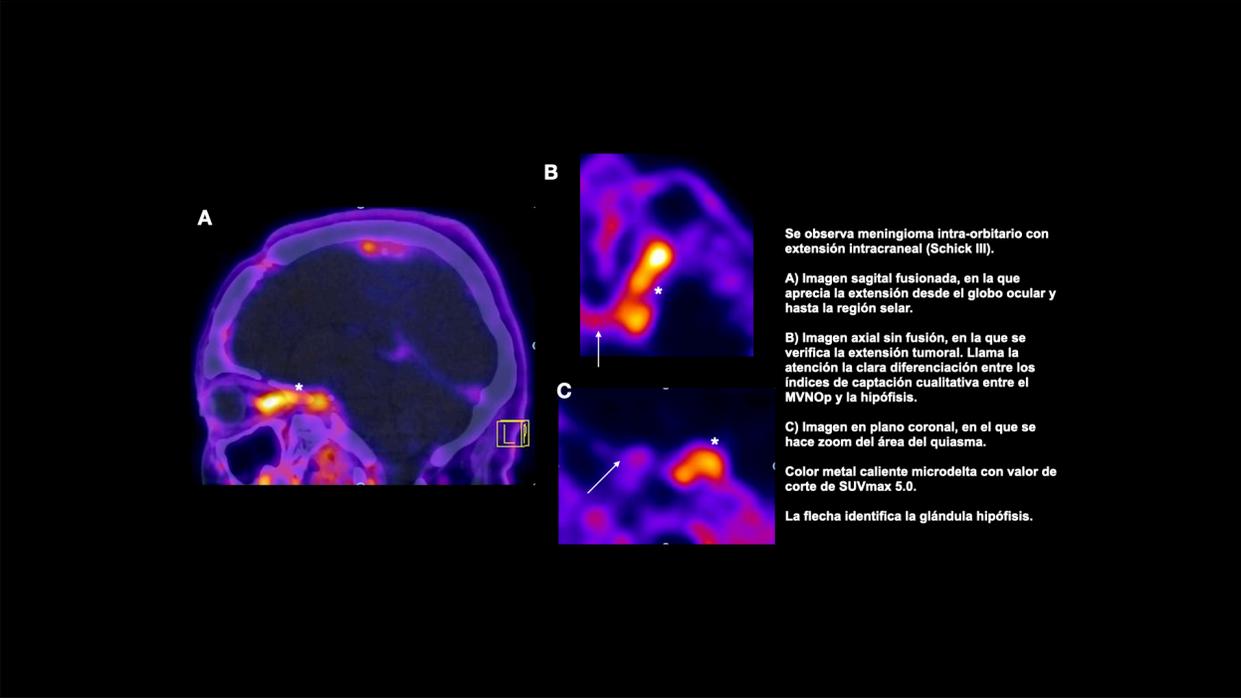
† SUVmax significativamente diferente entre el grupo intraorbital vs intracanalicular ($p < 0.005$, prueba de Student de una cola para muestras heterocedásticas).

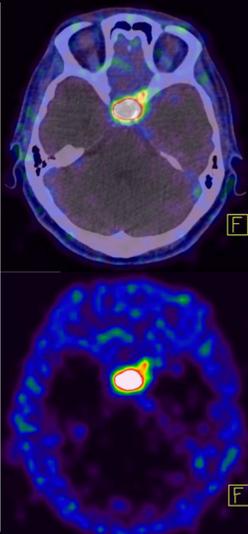
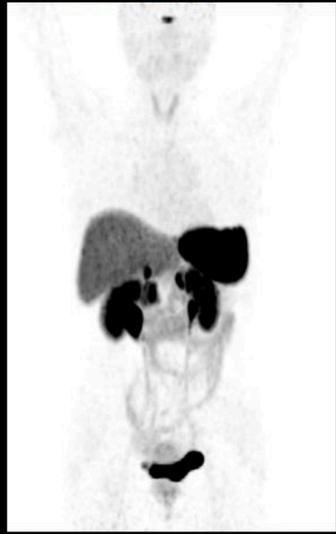
‡ VOI significativamente diferente entre el grupo intraorbitario y el grupo con extensión intracraeal, y entre el grupo intracanalicular y el grupo intracraneal ($p < 0.05$, prueba de Student de una cola para muestras heterocedasticas).

En las figuras siguientes, se muestran imágenes significativas con fines ilustrativos que se esperan faciliten la Discusión que inicia al final de las mismas.

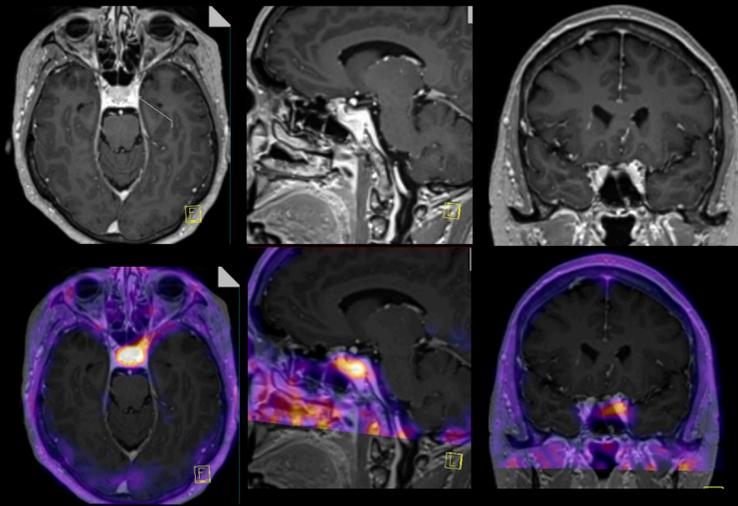
Figuras 2-9



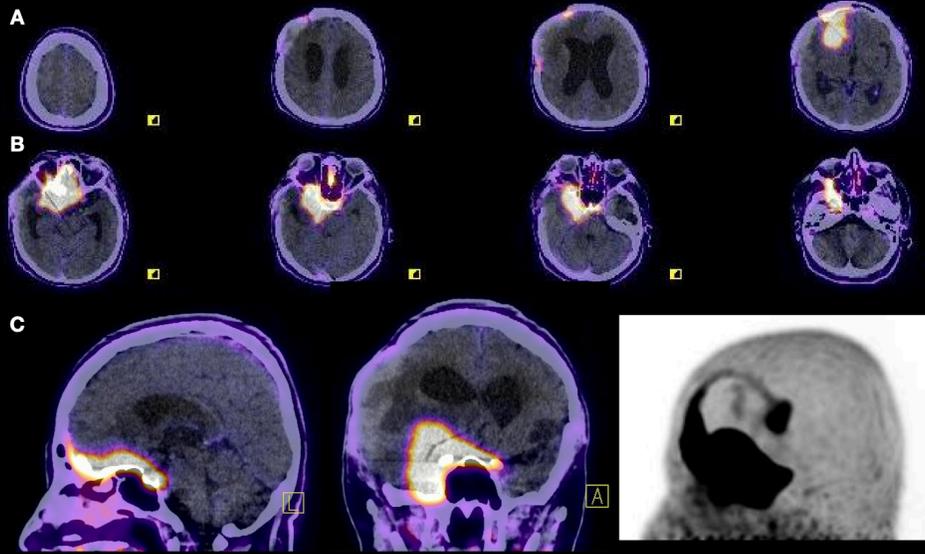




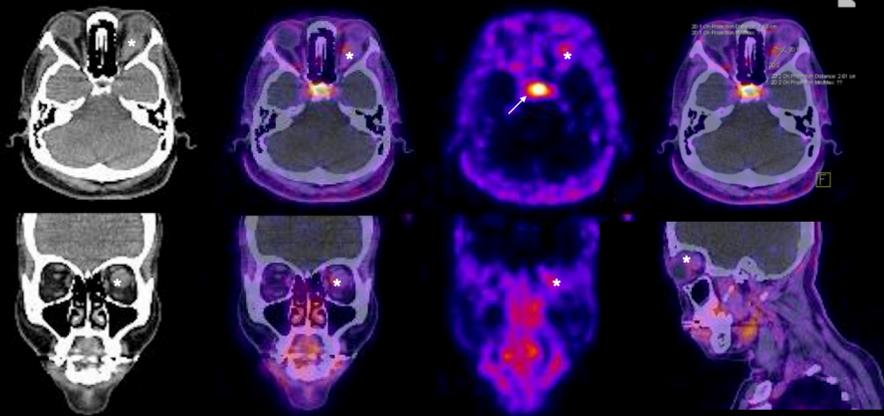
En la imagen izquierda, se aprecia la proyección de máxima intensidad de captación (MIP), en la que es posible reconocer la biodistribución habitual del trazador en hipófisis, tiroides, hígado, bazo, adrenales, proceso uncinado del páncreas, riñones y vejiga. Llama la atención la dificultad de evaluar la región orbitaria; en la que el MVNO se hace evidente en la valoración dirigida (plano axial, fusionada y no fusionada; color espectro)



Imágenes representativas de estudio PET/ct con fusión de RM; de paciente con MVNO izquierdo. Se ilustra la utilidad de utilizar imágenes anatómicas, obtenidas en diferentes equipos con cercanía temporal, para favorecer la caracterización morfo-funcional de las lesiones.



Imágenes representativas de estudio PET/CT en plano axial (A y B) de paciente con extenso meningioma derecho residual postquirúrgico, que involucra el nervio óptico derecho. En fila C, cortes representativos en sagital y coronal, e imagen de máxima intensidad.
 (Color metal caliente microdelta, valor de corte SUVmax 7.0)



Paciente con lesión ocupativa en Intra-orbitaria izquierdo(*) que exhibe una expresión mínima de captación del trazador (SUVmax 1.5); por lo que se excluyó de la evaluación. Se aprecian imágenes en planos axial, coronal y abajo a la derecha sagital, del estudio tomográfico, en la segunda columna en modalidad fusionada 50/50 y la tercera sin fusión. En la cuarta fila superior, medición de la dimensión en ejes máximos en plano axial.
 Color metal caliente microdelta, corte de SUVmax 2.5.
 La flecha identifica la glándula hipófisis.

5. DISCUSIÓN: LA CONSTRUCCIÓN DE LA IMPRESIÓN DIAGNÓSTICA

Como se ha revisado en apartados previos, la evaluación de los receptores de somatostatina resulta clínicamente relevante por diferentes motivos. Los procesos moleculares que pueden influir en la captación de los diferentes trazadores del SSTR-PET en los meningiomas en diferentes localizaciones, incluido el nervio óptico, continúan presentando un reto para el Médico Nuclear encargado de la descripción e interpretación de los estudios; en tanto la responsabilidad que implica el diagnóstico de precisión *no invasivo* de los pacientes.

En este contexto, esta Discusión se estructura desde lo que se consideraron los factores principales para integrar la impresión diagnóstica presuntivo por esta modalidad de Imagen²⁴. Se incluyen:

- La **indicación médica**. En este estudio, todos los pacientes incluidos contaron con un diagnóstico presuntivo Neuro-Oftalmológico de MVNO; en tanto que esta característica se consideró el principal criterio de inclusión a partir del cual se estableció la metodología. Las características demográficas y clínicas de los pacientes, son un pilar en el quehacer médico de todas las especialidades. Sin embargo, resulta fundamental su consideración en el contexto clínico global, para todos los integrantes del equipo clínico / paraclínico; y se considera una responsabilidad del Médico Nuclear conocer y reconocer este determinante.
- La **determinación fenotípica**. Las características de la imagen SSTR-PET; la captación del trazador; con base en los criterios de interpretación **cuantitativa y semicuantitativa** propios del método y las escalas aplicadas - SSTR-score, escala de Krenning - (En tanto no se cuenta con corroboración histopatológica; la biopsia no estaba justificada médica ni éticamente),

²⁴ Retomamos y reconocemos lo estipulado en las guías internacionales de SNM /EANM: “La práctica de la medicina incluye la ciencia y el arte de incluir estrategias de prevención, diagnóstico, alivio, y tratamiento de las enfermedades. La variedad y complejidad de las condiciones humanas hace imposible proponer algoritmos que siempre predigan, con alta certeza, el desenlace individual de un paciente particular. (...) La expectativa principal es ofrecer al intérprete un curso de acción razonable, basado en el conocimiento actualizado, los recursos existentes, y la necesidad de ofrecer al paciente una práctica efectiva y segura” (Hope et.al. 2023).

5.1 La indicación médica: características demográficas y clínicas

En este estudio y en correspondencia con lo descrito en previos, la predominancia de la fue en mujeres, con lateralidad izquierda, en la 5ta década de la vida.

La principal localización encontrada fue intraorbitaria, a considerar un sesgo propio de la indicación, dado que es una localización sintomática de los MVNOp. Es importante resaltar que, además, como los pacientes ya tenían manifestaciones clínicas, pudiera considerarse un indicador de la inclusión de fenotipos más agresivos dentro del mismo espectro de los MVNOp; lo que sugiere que los hallazgos deben reconocer el contexto clínico como determinante diagnóstico en cualquier circunstancia.

Sólo uno de estos MVNOp tiene un origen intracanalicular (en tanto que no esperábamos encontrar ninguno, dado que representan sólo el 8% de las muestras internacionales entre el 92% de los MVNOp del segmento intraorbitario) (Furdová 2018).

La combinación de los hallazgos clínicos, de la imagen y su integración con la revisión bibliográfica, orientan hacia la posibilidad de confirmar la indicación presuntiva que orientó a la solicitud de su caracterización molecular dirigida, en términos de la combinación de la apariencia y el perfil molecular de las células tumorales. Reconociendo que la sobreexpresión de este receptor *in vivo* permite la fenotipación por imagen no invasiva de esta familia heterogénea de neoplasias y la oportunidad de realizar diagnósticos con alto grado de precisión de acuerdo a la sospecha clínica; lo evaluado en la selección de las imágenes contribuye de forma indirecta a la impresión que le da sustento.

Aún que la propia metodología no puede contar con un “gold standard” de confirmación, pudiera contribuir positivamente con la pertinencia del estudio para el abordaje realizado por el equipo de Neuro-Oftalmología, al confirmar una impresión diagnóstica sustentada con base en sus propios criterios clínicos / imagenológicos, y en ese frente orientar el manejo, disminuyendo el riesgo de errores asociados con las limitaciones de las tecnologías paraclínicas no invasivas y en ausencia de un estudio

histopatológico (desaconsejado por su carga de morbilidad). La incorporación de la valoración de cuerpo completo; abona a la construcción del descarte diferencial, en tanto disminuye la posibilidad de la presencia de un tumor primario macroscópico extraorbitario que pudiera orientar hacia una etiología metastásica.

Esta lógica, contribuye de manera indirecta a la evaluación interpretativa de una imagen con sobreexpresión de somatostatina de localización intraorbitaria que se encontrara en un contexto incidental.

Así mismo, recogemos, desde la clínica Oftalmológica de especialistas en tumores de órbita y Neurooftalmológica nacional e internacional²⁵, que todo el procedimiento clínico-terapéutico tendrá que llevarse en un centro especializado con equipos multidisciplinarios que tengan la mayor experiencia posible, con colaboración y solidaridad.

5.2 Determinación fenotípica: Características de la imagen SSTR-PET

En nuestro estudio, todos los pacientes con el diagnóstico de sospecha clínica de MVNO por el cual fue indicado el [⁶⁸Ga]-DOTATOC PET/CT presentaron captación focal anormal del trazador; en correspondencia con la sobreexpresión esperada de receptores de somatostatina (SSTR2A) que se ha descrito para las células tumorales de esta estirpe neuroendócrina. A pesar de no contarse con corroboración histopatológica, estos tumores son, con un alto grado de probabilidad y dados los antecedentes revisados, MVNOp.

5.2.1 Interpretación cualitativa de la imagen

En correlación con lo descrito en la literatura internacional, en este estudio vuelve a corroborarse la facilidad de interpretación con SSTR- PET/CT para la detección diagnóstica, determinación del volumen biológico y posible bilateralidad de estos tumores. La geometría de la región orbitaria y la morfología de las lesiones

²⁵ Con agradecimiento especial al Dr. Ángel Nava, Dr. Jorge Belaunzarán y Dra. Irene Olhovich.

encontradas, primordialmente fusiforme e irregular, con moderada captación focal, y con difícil delimitación anatómica, sugieren, en nuestra opinión, la superioridad de la modalidad híbrida para la identificación y caracterización de este tipo de tumores.

En las imágenes analizadas, en el estudio [⁶⁸Ga]-DOTATOC PET/CT se observó una clara definición del tejido viable de los meningiomas a nivel intraorbitario e intracanalicular con un alto contraste lesión/fondo; con excepción de la porción adyacente a la glándula hipófisis, que forma parte de la distribución fisiológica de este trazador. El nervio óptico sano y el tejido cerebral no expresaron incremento de la captación del trazador (en este estudio con un fondo promedio con SUVmax 1.0), lo que permitió una adecuada identificación y delimitación de las regiones con incremento focal anormal de la captación.

La regularidad de la captación en las lesiones, pudiera corresponder con una homogeneidad en las líneas celulares que lo componen (y del microambiente tumoral).

La captación fisiológica en la hipófisis; que restringe la delimitación adecuada de las lesiones cercanas a la región selar y paraselar, continuará siendo un reto diagnóstico no superado; primordialmente cuando se sospeche compromiso del quiasma. Esta característica resalta la oportunidad de incorporar estudios con otros trazadores, como los aminoácidos u hormonales (estrógenos), cuya biodistribución pudiera ser más favorable para la visualización y discriminación entre estas estructuras.

La definición espacial del equipo híbrido PET/CT utilizado, alcanza un aproximado de 4 mm, por lo que permite la caracterización *in vivo* de lesiones muy pequeñas; superando las limitaciones de los equipos de gammagrafía. Así mismo, la modalidad híbrida permite la valoración anatómica y funcional de las mismas, lo que favorece la superación de las limitaciones propias de ambas. Sin embargo, se reconoce que tumores muy pequeños podrían no ser detectados, en tanto la resolución espacial y los efectos de volumen parcial.

De igual manera, es importante tener en consideración que la delineación tumoral por biomarcadores de Imagen se establece acorde a la valoración

macroscópica, y no descarta la posibilidad de enfermedad microscópica / no visible / indetectable.

En nuestro caso, el análisis de la imagen se centró en las características del SSTR-PET, dejándose en segundo término las características anatómicas - CT o RM- en tanto los parámetros de adquisición (tomografía computada adquirida para localización anatómica), la experiencia profesional de la autora y el enfoque diagnóstico de la modalidad del estudio híbrido acorde con los parámetros de captación detectada a través de la Imagen Molecular con Radiotrazadores y el perfil molecular del tejido neoplásico. Es importante señalar que la modalidad híbrida, con equipos con tomografía computada diagnóstica y resonancia magnética nuclear, ofrecen también los beneficios de la caracterización anatómica (en RM, incluyendo parámetros funcionales). Sin embargo, existe variabilidad en los parámetros de reconstrucción y atenuación entre estos equipos, así como artefactos propios de los métodos, por lo que su impacto tendrá que ser evaluado en planteamientos ulteriores.

5.2.2 Interpretación semicuantitativa de la imagen

En relación con los índices semicuantitativos de captación, se obtuvo un SUVmax promedio de 12.6 (g/ml), en lesiones con un amplio rango de volumen en tanto la inclusión de lesiones con extensión intracraneal.

La órbita es una estructura pequeña, el tamaño de las lesiones ocupativas revisadas confinadas a la misma estuvo en un rango entre 1-3 cm³, lo que resalta la importancia de utilizar estudios con la mayor resolución espacial disponible.

En este estudio, y debido a la falta de información histopatológica que nos permita establecer un umbral de discriminación asociado a verdaderos positivos para meningiomas, se utilizó el valor de corte propuesto por Rachinger et.al 2015 en 2.3. Todas las lesiones tuvieron un alto valor lesión /fondo; lesión / parénquima; lesión /NO contralateral; y una captación por encima del pool vascular (calculado sobre el seno venoso cerebral y el mediastino).

Las escalas SSTR-score y la escala de Krenning, útiles para la sobreexpresión del receptor, se encontraron en el rango medio de ambas (SSTR-score 2/3 y Krenning 2 / 4) (la captación similar o inferior al hígado en prácticamente todos los pacientes); aunque focal e intensa, y de fácil discriminación para la región. En términos del diagnóstico molecular, en todos los casos superó el valor de corte de positividad. El SSTR-RADS 4 y 5; resultan en un estudio positivo acorde a los criterios del reporte estandarizado.

Para la delimitación automatizada del volumen tumoral, las recomendaciones internacionales no precisan la utilidad de un valor de corte de SUVmax establecido de forma arbitraria (valor de corte usual SUVmax 2.5) por sobre un valor de corte de volumen con respecto a un porcentaje de SUVmax (generalmente 30-40%). En los tumores en esta topografía, el trazo del VOI está sujeto a efectos de volumen parcial (por la captación fisiológica en hipófisis y seno cavernoso); por lo que en este estudio, nos parece que la mejor oportunidad se encuentra en la delimitación visual del isocontorno, primordialmente cuando los tumores se encuentran cercanos a la región selar o paraselar.

Sin embargo, siempre es importante tener en cuenta que la caracterización con softwares automatizados de volumen biológico - a pesar de la recomendación establecida previamente de determinar los isocontornos de forma cualitativa individual - en tanto que facilitan la determinación del tumor en contextos que sobrepasan el espacio de la interpretación del especialista de Medicina Nuclear, y que pueden resultar de mayor utilidad en el seguimiento a largo plazo para la valoración de la tasa de crecimiento del tumor, la delimitación de los volúmenes para RadioNeurocirugía así como para la determinación de la respuesta a tratamiento²⁶.

La influencia de los protocolos de reconstrucción del estudio PET y los parámetros físicos que pudieran influir en los valores umbrales de diagnóstico, superan

²⁶ Los resultados obtenidos de los estudios STAPLE (“Simultaneous truth and performance level estimation”), en los que se valora la conexión de los voxeles con rangos de variación del SUVmax de 0-100% con tasas de incremento de 0.5%, presentan coeficientes de similitud altos; lo que sugiere no-superioridad interpretativa de la inteligencia artificial.

los propósitos de este trabajo, y pudiera considerarse necesario estudiarlos para optimizar la evaluación de la Imagen.

5.3 El significado de la Imagen

El significado de los índices de captación por el Médico Nuclear debe tener presente múltiples condicionantes y limitaciones; primordialmente en reconocimiento de la dificultad de realizar diagnósticos *no invasivos* cuyo principio de comparación es la valoración *in vitro* cuya morbilidad es lo que se está evitando.

Como se ha revisado de forma pormenorizada en los diferentes apartados de este trabajo, la utilidad del SSTR-PET se ha estudiado de forma continua durante estas últimas dos décadas, y existe evidencia sólida en tanto la plausibilidad de establecer proyecciones biológicas coincidentes con los hallazgos histopatológicos de forma individual y personalizada en entidades patológicas específicas y sobre poblaciones elegidas, en contextos en donde la comparación *in vitro* ha sido médica y éticamente justificada y cuando, por esas mismas razones, no lo puede ser.

En ese tenor, se considera plausible incluir en el razonamiento de la construcción de la impresión diagnóstica propuesta:

- El grado de diferenciación esperado para el tumor valorado: Los **MVNOp** parecen corresponder al **grado I** para la clasificación histológica de los meningiomas de la OMS/WHO CNS 5. Al igual que los criterios de inmunopositividad en inmunohistoquímica; se considera posible extrapolar los hallazgos y escalas utilizadas para los meningiomas de otras localizaciones y los GEP-NETs.
- La expresión específica de las isoformas del SSTR en los meningiomas de diferentes localizaciones y la afinidad del radiotrazador: Las células de los meningiomas primarios de la vaina del nervio óptico **sobreexpresan SSTR-2A** y por lo tanto son ávidos para una molécula de caracterización de este receptor, como es el [⁶⁸Ga]-DOTATOC PET/CT.

- La vascularidad: los meningiomas son tumores **hipervasculares** en su comportamiento en estudios dinámicos y al contraste intravenoso yodado y paramagnético; por lo que se asume que pueden ser valorados por Imagen Molecular con Radiotrazadores. Para su identificación, inclusive con técnicas de imagen anatómica exclusiva, la homogeneidad e intensidad del realce en fases contrastadas son características dominantes para hacer el diagnóstico, por encima de las calcificaciones o la “cola de cometa” (Einhellig et.al, 2022).
- El componente inflamatorio, si bien parcialmente conocido para los meningiomas, no justifica excluir su oportunidad en el diagnóstico diferencial de evaluación de blanco molecular.

Si bien la muestra es muy pequeña y la metodología limitada, nuestro estudio parece concordar en la expectativa de la oportunidad de la caracterización molecular de los MVNOp. La valoración de la imagen es positiva en todas las escalas, y sugieren grados moderadamente diferenciados o bien diferenciados en todos los pacientes.

En relación con la posibilidad de utilizar este parámetro como un valor para el reconocimiento del diagnóstico diferencial, este estudio no permite llegar a resultados concluyentes por sus limitaciones metodológicas (que se revisan en el siguiente Apartado). Sin embargo, resulta interesante la variabilidad de los SUVmax, coincidente, con la revisión bibliográfica y la comunidad de Médicos Nucleares, de la dificultad de establecer valores de corte definitivos para orientar al diagnóstico únicamente con base en los hallazgos semicuantitativos. Esto obliga al Médico Especialista en Medicina Nuclear, a considerar e integrar las variables clínicas principales y resalta la importancia del manejo interdisciplinario en patologías de baja frecuencia y cuya valoración con técnicas avanzadas de Imagen irá en crecimiento; e inclusive invita al planteamiento de la recomendación de extender de forma general la inclusión del cerebro en todos los pacientes.

El volumen tumoral y los índices semicuantitativos fueron distintos en tumores con invasión intracraneal que los confinados a la órbita (con excepción del de

localización intracanalicular); lo que coincide con la estimación de que los meningiomas pudieran tener un comportamiento biológico distinto a los GEP-NETs y requieren recomendaciones específicas; en tanto la posibilidad de que la sobreexpresión de somatostatina pudiera ser un marcador de agresividad en esta familia de tumores. La ausencia de correlación entre el SUVmax/VOI, es consistente con la posibilidad de que la densidad del SSTR no necesariamente se traduce en lesiones de un tamaño dado (una correlación negativa podría haber significado mayor crecimiento debido a mayor desdiferenciación; mientras que una correlación positiva podría haber orientado a una relación directa entre la sobreexpresión del receptor y la celularidad) y posiblemente contribuye con la apreciación de que, contrariamente a la indolencia de lo esperado en tumores de bajo grado a nivel gastrointestinal, puede significar procesos activos de fenotipos “exitosos” y tener un impacto en la consideración de la predicción clínica de determinar la conducta terapéutica y la oportunidad del tratamiento.

5.4 Limitaciones y perspectivas.

Este es un estudio retrospectivo, de un único centro, con un número pequeño de pacientes con diagnóstico clínico presuntivo de MVNOp, sin corroboración histopatológica y evaluados con un estudio único de [⁶⁸Ga]-DOTATOC PET/CT con fines primordialmente de confirmación diagnóstica basada en su fenotipo molecular / expresión de receptores. La muestra se instituyó en una población rigurosamente seleccionada para esta patología; con base en un diagnóstico NeuroOftalmológico de Alta especialidad.

Se trata de un esfuerzo exploratorio y se añade a la creciente evidencia internacional que sugiere una elevada aceptación e incorporación de la caracterización molecular *in vivo* de los tumores catalogados como meningiomas en diferentes localizaciones y primordialmente en topografías de difícil evaluación como la órbita; sobre la base de evitar procedimientos mórbidos no justificados clínica ni éticamente. La utilidad y validez de una técnica que se reconoce así misma con el potencial de esgrimirse como el “gold standard”, en su aplicación clínica en la vida real, es un reto y

una limitación metodológica intrínseca de su propio planteamiento. Este estudio se fundamenta sobre las recomendaciones internacionales del SSTR-PET propuestas desde y por el esfuerzo conjunto de las sociedades internacionales de Medicina Nuclear (SNM/EANM) y de Neuro-Oncología (RANO); y no pretende ni alcanza para cuestionarlas. La información obtenida, no permite analizar el posible impacto del SSTR-PET en el contexto de “incidentalomas” ni confiere evidencia probatoria sobre el diagnóstico diferencial.

El análisis de la imagen se centró en las características del SSTR-PET, dejándose en segundo término las características anatómicas - CT o RM- en tanto que los parámetros de adquisición e impresión diagnóstica se establecieron con base en la Imagen Molecular con Radiotrazadores. Sin embargo, resultará importante plantear la importancia del trabajo colaborativo dentro de los mismos grupos de Imagen en abordajes diagnósticos híbridos que incluyan la posibilidad de un estudio único; en la medida en que esté clínicamente justificado y se contemple la pertinencia costo-beneficio; así como las ventajas y desventajas de la integración de CT y RM de acuerdo al paciente.

Asimismo, no es posible realizar una recomendación en relación con los diferentes radiofármacos para SSTR-PET que evalúan este blanco molecular. La integración de los hallazgos crecientes en relación con la predicción de respuesta a tratamiento teranóstico, deberá incluir la posibilidad de que el SSTR-2A pudiera no ser el único receptor expresado, y es posible que se requieran análisis comparativos entre los diferentes trazadores para refinar los criterios de decisión acorde a la afinidad. Así mismo, la adquisición de estudios dinámicos de cinética del trazador, son planteamientos más oportunos para la comprensión molecular de las patologías, y es poca la evidencia específica en MVNOp.

La incorporación de evaluación multitrazador, considerando tanto el metabolismo glucolítico, como otras oportunidades de receptores (en primera instancia, el receptor de estrógenos (FES, trastuzumab), y marcadores de angiogénesis, son áreas de oportunidad en la investigación en meningiomas, que podrán contribuir al abordaje

personalizado cuando así lo amerite; e incrementar la comprensión de la intrínquilis de esta entidad patológica.

La metodología transversal de único estudio, mantiene la interrogante sobre la evaluación del comportamiento fenotípico de los MVNO post-tratamiento; en tanto que se reconoce que la exposición a radioterapia e inclusive terapia blanco puede modificar el patrón de expresión; y deberá ser considerado en proyectos futuros. Se requieren estudios en mayor escala, multicéntricos, con seguimientos prospectivos y con la incorporación de posibles tratamientos, que permitan conocer otras ventanas de oportunidad para estos métodos. Únicamente un análisis a largo plazo largo plazo permitirá clarificar si los valores semicuantitativos de captación pueden funcionar como predictores del desenlace clínico, y de esta manera estratificar a los pacientes.

Valdrá la pena explorar también la perspectiva desde la Neuro-Oftalmología Clínica, en tanto la claridad de la indicación del estudio y la utilidad de la interacción entre las diferentes disciplinas, que permitan favorecer la incorporación cotidiana de las modalidades avanzadas de imagen funcional cuando así se requieran. Así mismo, se podrían revisar con profundidad Neuro-Oftalmológica, los criterios sobre los que se sospechó clínicamente que, en nuestra muestra de pacientes, la impresión diagnóstica para normar el abordaje incluía considerar un MVNOp. Se resalta la importancia de establecer, desde la Medicina Nuclear, la Neuro-Oftalmología y la Neuro-Oncología, los espacios para comunicar y verificar las necesidades y oportunidades en términos de investigación y del entorno clínico cotidiano.

Por último, resulta un reto metodológico inconcluso trasladar una medicina de precisión - acostumbrada a grandes volúmenes de datos (genómica, epigenómica, proteómica, metabolómica, farmacogenómica, **radiómica**, exposómica, persómica) - sobre abordajes personalizados que sólo son efectivos con base en características adaptadas al entorno individual clínico, biológico específico y sobre una disponibilidad práctica - tecnológica, inclusive socio-económica y cultural integradas.

5.5 Teragnóstico

En la actualidad, no es posible realizar un trabajo desde la Medicina Nuclear que no considere la perspectiva teragnóstica. La Terapia con Radionúclidos dirigida a receptores (PRRT) utiliza la sobreexpresión de receptores, en este caso el SSTR, para la aplicación de radionúclidos (emisores alfa o beta o Auger) para la administración directa de radiación a las células tumorales, evitando el daño al tejido a sano. Desde su primera administración en un paciente positivo para glucogonoma en 1994 con demostración de sobreexpresión del SSTR-2 *in vivo* con Octreoscan® por el grupo de Krenning et.al, las indicaciones para el manejo teragnóstico utilizando la sobreexpresión del SSTR ha incrementado de forma importante²⁷, y los meningiomas forman parte de las novedades para este abordaje.

La posibilidad teragnóstica en meningiomas, puede, como se ha visto en este trabajo, favorecer la integración diagnóstica de precisión, mientras que, la terapéutica, contribuir con abordajes clínico-quirúrgicos más exitosos. Si bien no es objetivo de este trabajo de tesis revisar las condiciones y las tasas de respuesta a tratamiento, las publicaciones son optimistas primordialmente para alcanzar enfermedad estable y/o prolongar el tiempo libre de progresión (recogidos en el meta-análisis de Fodi et.al. 2022); y es importante considerar que todas ellas requieren una “intensa sobreexpresión de SSRT confirmado por PET/CT” (PROMID, CLARINET).

Entre los candidatos, se pondera la posibilidad de utilizar duplas teragnósticas en meningiomas progresivos refractarios a tratamiento (Krenning ≥ 2 ; post-quirúrgico + radioterapia; Salgues 2022). Si bien parecen tratamientos bien tolerados, hay pacientes que han tenido progresiones rápidas y muerte, y se asocian con diferentes grados de hematotoxicidad (anemia y/o trombocitopenia y/o linfocitopenia y/o leucopenia), astenia, crisis convulsivas, deterioro neurológico, insuficiencia renal; inclusive edema cerebral /pseudoprogresión; alopecia; insuficiencia hipofisiaria (Mirian C, et.al, 2021).

Existe el pendiente de reconocer si la tasa de expresión está asociada con la

²⁷ A destacar la fase III del estudio NETTER-1, en donde la PRRT demostró un incremento en la calidad de vida y el tiempo libre de progresión de los pacientes con tumores neuroendócrinos posterior a la administración de ¹⁷⁷Lu-DOTATATE en combinación con altas dosis de octreótide (Strosberg et.al, 2018).

eficacia del tratamiento; y en ese sentido, consideramos importante el esfuerzo inicial dado de reconocer las características por imagen de la enfermedad, con el fin de contribuir a la comprensión del proceso teragnóstico en un futuro próximo.

6. CONCLUSIONES

La Imagen Molecular con Radiotrazadores dirigidos a blancos específicos, en modalidad híbrida con CT/RM, se está erigiendo como el estudio de diagnóstico paraclínico y biomarcador de elección *in vivo*, no invasivo, para la evaluación anatómica y funcional de múltiples tumores - benignos y malignos - en diversas localizaciones y en diferentes momentos de la historia de la enfermedad, favoreciendo una práctica médica precisa e individualizada.

El presente trabajo, enfocado en la valoración fenotípica de los tumores de la vaina del nervio óptico y su caracterización molecular a través de la identificación del incremento en la expresión de receptores de somatostatina con el estudio [⁶⁸Ga]-DOTATOC PET/CT, constituye un esfuerzo inicial que puede abonar al mejor entendimiento de esta patología, primordialmente enfocado en la interpretación de la imagen en el contexto de la confirmación del diagnóstico presuntivo.

Como se enunció en el planteamiento del trabajo, se refrenda la posibilidad creciente de evaluar uno de los mecanismos biológicos funcionales más importantes de la caracterización oncológica; pretende dar cierta claridad en relación con la indicación confirmatoria del Neuro-Oftalmólogo y contribuye con el esfuerzo para comprender la sobreexpresión de SSTR en meningiomas en localizaciones específicas; como es la vaina del nervio óptico. La adecuada caracterización diagnóstica, es la base para la identificación de potenciales blancos de tratamiento blanco; modalidades de delimitación precisa del tejido tumoral para la planeación quirúrgica o por radioterapia/radiocirugía; y para el crecimiento de potenciales biomarcadores no invasivos contribuyan con evaluación del curso de la enfermedad.

La experiencia en la literatura internacional continua siendo limitada para los meningiomas intracraneales en general, y aún más reducida para localizaciones específicas como la vaina del nervio óptico. Nuestros resultados, que tienen el fin de incorporarse a la experiencia internacional de otros centros, suponen nueva evidencia para la ponderación de esta modalidad de estudio en los algoritmos diagnósticos de precisión de los tumores orbitarios, considerando su alto grado de precisión, lo

intrincado de la localización, y la baja frecuencia con la que se presenta esta patología. Reconocemos que el carácter retrospectivo, así como las limitaciones analizadas, invitan a futuros estudios en los que será conveniente analizar esta enfermedad en muestras más representativas, con seguimientos clínicos precisos, e inclusive combinar las diferentes estrategias clínico-terapéuticas que se desprenden del fenotipo tumoral estudiado.

La interpretación de la Imagen Neuro-oncológica con Radiotrazadores es un campo en crecimiento, y se requiere acumular experiencia desde la Medicina Nuclear para la comprensión de la biodistribución de las moléculas, los valores cualitativos y semicuantitativos estandarizados, las facilidades y dificultades que ofrecen nuestros métodos, con el fin de poder realizar diagnósticos certeros, así como incorporar recomendaciones que favorezcan el quehacer clínico cotidiano.

Se espera que la construcción de la impresión diagnóstica propuesta, aporte evidencia para sostener que la caracterización *in vivo* no invasiva de los MVNOp con SSTR-PET es una herramienta práctica, útil y confiable; y extenderse después hacia las estrategias de inteligencia artificial, hacia procesos eficientes y más precisos.

Si bien es cierto que el reconocimiento de las variables clínicas es fundamental para la práctica de la Medicina, la incorporación de la Imagen se debe constituir en un pilar de la atención interdisciplinaria. La sobreexpresión de los receptores de somatostatina *in vitro* e *in vivo* tiene un valor fisiopatológico como biomarcador, y su comprensión sólo podrá abonar a las mejores decisiones médicas que pueden llegar a ofrecerse a los pacientes.

Resulta importante para el Médico Nuclear que interpreta los estudios de SSTR-PET, el conocimiento de la patología craneal en la valoración del estudio ; en tanto la posibilidad de encontrarla de forma dirigida - como en el caso de nuestro estudio -, como cuando es un hallazgo incidental.

Y por último, se destaca la importancia de la incorporación del trabajo interdisciplinario de subespecialidad y alta especialidad entre las áreas clínicas y paraclínicas, con el fin de otorgar la mejor atención para los pacientes.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Albano D, Treglia G, Dondi F, Bertagna F. "Prevalence of Brain Incidental lesions detected by ^{68}Ga -DOTA-peptides PET/CT", *Medicina* 2022, 58, 916. doi: 10.3390/medicina58070916
2. Al Feghali KA, Yeboa DN, Chasen B, et.al. "The use of ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT in the non-invasive diagnosis of optic nerve sheath meningioma: A case report", *Case report Front. Oncol.* 8:454. doi: 10.3389/fonc.2018.00454
3. Arena S, Barbieri F, Thellung S, et.al. "Expression of somatostatin receptor mRNA in human meningiomas and their implication in in-vitro anti proliferative activity", *J Neurooncol* 2004; 66: 155-166.
4. Barresi V, Caffo M, Tuccari G. "Classification of human meningiomas: lights, shadows and future perspectives", *Journal of Neuroscience Research*, 2016; 94 (12): 1604-1612. doi: 10.1002/jnr.23801
5. Barresi V, Simbolo M, Fioravanzo A, Piredda ML, Caffo M, Ghimenton C, Pinna G, Longhi M, Ricolato A, Scarpa A. "Molecular Profiling of 22 Primary Atypical Meningiomas shows
6. Batista de Oliveira Silva C, Ongaratti BR, Trott G, et. al. "Expression of somatostatin receptors (SSTR1-SSTR5) in meningiomas and its clinicopathological significance", *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8 (10): 13185-13192.
7. Bashir A, Broholm H, Clasen-Linde E, et. al. "Pearls and pitfalls in Interpretation of ^{68}Ga -DOTATOC PET Imaging", *Clin Nucl Med* 2020; 45; e279-e280.
8. Bashir A, Vestergaard MB, Binderup T, Broholm H, Law I. "Pharmacokinetic analysis of ^{68}Ga -DOTATOC PET in meningiomas for assessment of in vivo somatostatin receptor subtype 2", *EJNMMI* 2020. doi: 10.1007/s00259-020-04759-1
9. Chandra P, Purandare P, Shah S, et.al. "Somatostatin receptor SPECT/CT using $^{99\text{m}}\text{Tc}$ labeled HYNIC-TOC aids in diagnosis of primary optic nerve sheath

- meningioma", *Indian J Nucl Med* 2017; 32: 63-65.
10. Collamati F, Pepe A, Bellini F, et.al. "Toward radio guided surgery with B-decays: Uptake of a somatostatin analogue, DOTATOC, in meningioma and high grade glioma", *J Nucl Med* 2015; 56; 3-8.
 11. Delpierre Cyrille, Lefèvre T. "Precision and personalized medicine: what their current definition says and silences about a model oh health they promote. Implication for the development of personalized health", *Front. Sociol.* 2023; 8. doi:10.3389/fsoc.2020.1112159
 12. Dolar Bilge A, Yazici B, Firat Gungor A, Yazici Z. "An atypical pediatric optic nerve sheath meningioma", *Neuroophthalmology* 2020; 44(6): 403-406
 13. Einhellig HC, Siebert E, Bauknecht HC, et.al. "Comparison of diagnostic value of 68 Ga-DOTATOC PET/MRI and standalone MRI for the detection of intracranial meningiomas", *Scientific Reports* 2021; 11: 9064. doi.org/10.1038/s41598-021-87866-9
 14. Ferreira TA, Saraiva P, Genders SW, Buchem MV, Luyten GPM, Beenakker J-W. "CT and MR imaging of orbital inflammation", *Neuroradiology* 2018; 60:1253-1266.
 15. Freddi TDAL, Ottaiano C. "The optic nerve: Anatomy and pathology", *Semin Ultrasound CT MRI* 00:1-11. doi.org/10.1053/j.sult.2022.04.006
 16. Furdová A, Babál P, Kobzová D. "Orbital optic nerve sheath meningioma", *Ces. a slov. Oftal.* 2018; 74(1): 23-30.
 17. Fodi CK, Schittenhelm J, Honegger J, et.al. "The current role of peptide receptor radionuclide therapy in meningiomas", *J. Clin. Med.* 2022; 11:2365. doi:10.3390/jcm11092364
 18. Gay E, Vuillez JP, Palombi O, et.al. "Intraoperative and postoperative gamma detection of somatostatin receptors in bone-invasive en plaque meningiomas", *Neurosurgery* 2005; 57; 107-113.

19. Galldiks N, Albert NL, Sommerauer M, et.al. "PET imaging in patients with meningioma - report of the RANO/PET group", *Neuro-Oncology* 2017; 19(12):1576-1587. doi: 10.1093/neuronc/nox112
20. Goto H, Yamakawa N, Komatsu H, Asakage M, Tsubota K, Ueda S, Nemoto R, Umazume K, Usui Y, Mpri H. "Clinico-epidemiological analysis of 1000 cases of orbital tumors", *Japanese Journal of Ophthalmology* 2021. doi: 10.1007/s10384-021-00857-1
21. Graef J, Furth C, Kluge AK, et.al. "68Ga-DOTATOC-PET/MRI- A secure one-stop shop imaging tool for robotic radio surgery treatment planning in patients with Optic Nerve Sheath Meningioma", *Cancers* 2021; 13, 3305. doi.org/10.3390/cancers1313305
22. Henaux PL, Bretonnier M, Le Reste PJ, et.al. "Modern management of meningiomas compressing the optic nerve: A systematic review", *World Neurosurg* 2018; Oct 118: e677-e686.
23. Hope TA,, Allen-Auerbach M, Bodei L, Calais J, Dahlbom M, Dunnwald LK, Graham MM, Jacken HA, Heath CL, Mittra ES, Wright CL, Fender WP, Herreman K, Taïeb D, Kjaer A. "SNMMI Procedure standard/EANM practice guideline for SSTR PET: Imaging Neuroendocrine Tumors" , *JNM* 2023; 64: 2. doi: 10.2967/jnumed.122.264860
24. Hope TA, Berganti receptor PET imaging in neuroendocrine tumors", *J Nucl Med* 2018; 59(1): 66-74.
25. Horowitz T, Salgues B, Padovani L, Farah K, Dufour H, Chinot O, Guedj E, Graillon T. "Optic nerve sheath meningiomas: Solving diagnostic challenges with ⁶⁸Ga-DOTATOC PET/CT" , *Diagnostics* 2023, 13:2307. doi.org/10.3390/diagnostics13132307
26. Huntoon K, Toland AMS, Dahiya S. "Meningioma: A review of clinicopathological and molecular aspects", *Frontiers in Oncology* 2020; doi: 10.3389/fonc.2020.579599

27. Ivanidze J, Roytman M, Sasson A, et.al. "Molecular imaging and therapy of somatostatin receptor positive tumors", *Clinical Imaging* 2019a; 56: 146-154. doi.org/10,1016/j.clinimag.2019.04.006
28. Ivanidze J, Roytman M, Lin E, et.al. "Gallium-68 DOTATATE PET in Evaluation of Intracranial meningiomas", *J Neuroimaging* 2019b;0:1-7. doi:10,1111/jon.12632
29. Kaemmerer D, Peter L, Lupp A, Schulz S, Sanger J, PrasadV, Kulkarni H, Haugvik SP, Hommann M, Baum RP. "Molecular imaging with ⁶⁸Ga-SSTR PET/CT and correlation to immunohistochemistry of somatostatin receptors in neuroendocrine tumours", *EJNMMI* 2011, 38:1659-1668.
30. Kahraman-Koytak P, Bruce BB, Peragallo JH, et.al. "Diagnostic errors in initial misdiagnosis of optic nerve sheath meningiomas", *JAMA Neurol* 2018; doi:10,1001/jamaneurol.2018.3989
31. Kalen BD, Hess RA, Abi-Aad KR, et.al. "Addressing misdiagnosis of Optic Nerve Sheath meningiomas", *World NeuroSurgery* 2020; 133:419-420.
32. Klingenstein A, Haug AR, Miller C, Hintschich C. "Ga-68-DOTA-TATE PET/CT for discrimination of tumors of the optic pathway". *Orbit* 2015;34:16–22.
33. Krenning EP, Kooji PPM, Bakker WH, Breeman WAP; Poteman PET, Kwekkeboom DJ, Pei HY, Jong M, Visser TJ, Reijs AEM., et.al. "Radiotherapy with Radiolabeled somatostatin analogue "[¹¹¹In-DTPA-d-Phe¹]-Octreotide", *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1994; 733, 496-506.
34. Kriwanek F, Ulbrich L, Lechner W, et.al. "Impact of SSTR PET on Inter-Observers variability of target delineation of meningioma and the possibility of using threshold-based segmentations in Radiation Oncology", *Cancers* 2022; 14, 4435. doi.org/10,3390/cancers14184435
35. Laudicella R, Albano D, Annunziata S, et.al. "Review: Theragnostic Use of radiolabelled DOTA-peptides in meningioma: From clinical demand to future

applications", *Cancers* 2019; 11: 1412.

36. Lee H, Garrity JA, Cameron JD, Strianese D, Monavolontà G, Patrinely JR. "Primary optic nerve sheath meningioma in children", *Surv Ophthalmol* 56(6): 543-. doi:10.1016/j.survophthal.2008.08.022
37. Lee H, Eads JR, Pryma DA. "⁶⁸Ga-DOTATATE Positron Emission Tomography - Computed Tomography quantification predicts response to somatostatin analog therapy in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors", *The Oncologist* 2021; 26: 21-29.
38. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Reimling A, Figarella-Branger D, Cavaneer WK, Ohgaki H, Wiestler OD, Kleider P, Ellison DW: "The 2016 World Health Organization Classification of tumors of the nervous system: a summary", *Acta Neurologica* 2016; 131: 803-820. doi: 10.1007/s00401-016-1545-1
39. Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, Hawkins C, Ng HK, Pfister SM, Reifenberger G, Soffietti R, von Deimling A, Ellison DW. "The 2021 WHO Classification of tumors of the central nervous system: a summary", *Neuro-Oncology* 2021; 23(8): 1231-1251.
40. Mahase SS, O'Brien DAR, No D, et.al. "[⁶⁸Ga] DOTATATE PET/MRI as an adjunct imaging modality for radiation treatment planning of meningiomas", *Neuro-Oncology Advances* 2021; 3(1): 1-9. doi: 10.1093/nojnl/vdab012
41. Malik TG, Farooq K. "Neuro-Imaging in Neuro-Ophthalmology (Systematic Review)", *Pak J Ophthalmol* 2020; 36(2): 180-189. doi:10.36351/pjo.v36i2.1026
42. Mankoff DA. "A definition of Molecular Imaging", *JNM* 2007; 48 (6):18N-21N.
43. Mairot K, Sahakian N, Salgues B, et.al. "Somatostatin receptor PET/CT scan as a helpful diagnostic tool for optic sheath meningioma", *J Fr Ophthalmol*. doi.org/10.1016/j.jfo.2021.01.011
44. Mirian C, Duun-Henriksen AK, Maier A, Pedersen MM, Jensen LR, Bashir A,

- Graillon T, Hrachova M, Bota D, van Essen M, Spanjol P, Kreis C, Law I, Broholm H, Poulsgaard L, Fugleholm K, Ziebell M, Munch T, Walter MA, Mathiesen T. "Somatostatin receptor - targeted radiopeptide therapy in treatment-refractory meningioma: individual patient data meta-analysis", *J Nucl Med* 2021; 62:507-513.
45. Mokhtarzadeh A, Maltry A, McClelland C. "Waiting to deliver a final diagnosis", *Survey of Ophthalmology* 2017; 62(4): 583-586.
46. Muro-Fuentes E, Stunkel L. "Diagnostic error in Neuro-Ophthalmology", *Current Neurology and Neuroscience Reports* 2022; 22:243-256.
47. Nussbaum-Hermassi L, Ahle G, Zänker C, et.al. "Optic nerve sheath meningioma detected by single-photon emission computed tomography/computed tomography somatostatin receptor scintigraphy: a case report", *Journal of Medical Case Reports* 2016; 10:96.
48. Nathoo N, Ugokwe K, Chang AS, Li L, et al. "The role of 111indium-octreotide brain scintigraphy in the diagnosis of cranial, dural- based meningiomas", *J Neurooncol.* 2007; 81:167–74.
49. Okano A, Miyawaki S, Teranishi Y, Ohara K, Hongo H, Sakai Y, Ishigami D, Nakatomi H, Saito N. "Advances in molecular biological and translational studies in World Health Organization Grades 2 and 3 meningiomas: A literature review", *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 2022; 62:347-360. doi: 10.2176/jns-nmc.2022-0114
50. Palmisciano P, Watanabe G, Conching A, et. al. "Systematic Review: The Role of [⁶⁸Ga] Ga-DOTA-SSTR PET Radiotracers in brain tumors: A systematic review of literature and ongoing clinical trials", *Cancers* 2022; 14:2925. <https://doi.org/10.3390/cancer1422925>
51. Parker RT, Ovens CA, Fraser CL, Samarawickrama C. "Optic nerve sheath meningiomas: prevalence, impact and management strategies", *Eye and Brain* 2018; 10: 85-99. doi: 10.2147/EB.S144345

52. Rachinger W, Stoecklein VM, Terpolilli NA, et.al. "Increased ^{68}Ga -DOTATATE uptake in PET imaging discriminates meningioma and tumor-free tissue", *JNM* 2015; 53(3): 347-353
53. Rassi MS, Prasad S, Can A, Pravdenkova S, Almefty R, Al-Mefty O. "Prognostic factors in the surgical treatment of intracanalicular primary optic nerve sheath meningiomas". *J Neurosurg*. 2018 Sep 21;131(2):481-488
54. Reubi JC, Maurer R, Klijn JG, et.al. "High incidence of somatostatin receptors in human meningiomas: biochemical characterization", *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63: 433-438.
55. Reubi JC. "Somatostatin and other peptide receptors as tools for tumor diagnosis and treatment", *Neuroendocrinology* 2004; 80 (suppl 1): 51 - 56. doi: 10.1159/000080742
56. Saeed P, Rootman J, Nugent RA, et. al. "Optic nerve sheath meningiomas", *Ophthalmology* 2003, Oct 110 (10): 2019; 30.
57. Saeed P, Tanck MWT, Freling N, et.al. "Somatostatin receptor scintigraphy for optic nerve sheath meningiomas", *Ophthalmology* 2009; 116: 1581-1586.
58. Salgues B, Graillon T, Horowitz T, Chinot O, Padovani L, Taïeb D, Guedj E. "Somatostatin receptor theranostics for refractory meningiomas", *Curr. Oncol*. 2022; 29: 5550-5565. doi: 10.3390/currenol29080438
59. Santo G, Miceli A, Lazzarato A, Gorica J, Nappi AG, Jonghi-Lavarini L, Dondi F, La Torre F, Filice A, De Rimini ML, Evangelista L, Panareo S. "Clinicians' perspectives on PET/CT in oncological patients: an Italian National Survey", *Clinical and Translational Imaging*, 2023. doi: 10.1007/s40336-023-00591-3
60. Schulz S, Pauli SU, Handel M, et.al."Immunohistochemical determination of five somatostatin receptors in meningioma reveals frequent over expression of somatostatin receptor subtype SST2A", *Join Cancer Res* 2000; 6: 1865-1874.

61. Shapey J, Sabin HI, Danesh-Meyer HV, Kaye AH. "Review: Diagnosis and management of optic nerve sheath meningiomas" *Journal of Clinical Neuroscience* 2013; 20: 1045-1056 doi: 10.1016/j.jocn.2013.03.008
62. Solli E, Turbin RE. "Primary and Secondary Optic Nerve Sheath Meningioma", *J Neurol Surg B* 2021; 82: 27-71. doi.org/10,1055/s-0041-1723801
63. Sommerauer M, Burkhardt JK, Frontzek K, et.al. "68Gallium DOTATATE PET in meningioma: A reliable predictor of tumor growth rate?", *Neuro-Oncology* 2016; 0: 1-7.
64. Strosberg J, Wolin E, Chasen B, Kulkę M, Bushnell D, Caplin M, Baum RP, Kunz P, Hobday T, Hendifar A.; e. al. "Health-related quality life in patients with progressive midgut neuroendocrine tumors treated with 177Lu-DOTATATE in the phase III NETTER -1 Trial", *J Clin Oncol* 2018; 36: 2578-2584.
65. Tollefsen SE, Jarmund AH, Ytterhus B, et.al. "Somatostatin receptors in human meningiomas- clinicopathological aspects", *Cancers* 2021, 13, 5704. doi.org/10,3390/cancers13225704
66. Verger A, Kas A, Darcourt J, Guedj E, "PET imaging in Neuro-Oncology: An update and overview of a rapidly growing area", *Cancers* 2022; 14:1103, doi: 10,3390/cancers14051103
67. Unterrainer M, Niyazi M, Tonn JC, et.al. "Current status of SSR-directed imaging therapy in meningioma", *Clinical and Translational Imaging* 2019; 7: 171-180. doi.org/1+0.1007/s40336-019-00331-6
68. Unterrainer M, Niyazi M, Tonn JC, et.al. "A look ahead: Future directions of SSR-directed imaging and therapy in meningioma", *Clinical and Translational Imaging* 2019; 7: 171-180. doi.org/10.1007/s40336-019-00333-4
69. Vela AC, Seral P, Bernal C, Izquierdo B. "Diagnóstico por la imagen en neurooftamología", *Radiología* 2018; 60(3): 190-207.

70. Verger A, Kas A, Darcourt J, Guedj E. "PET Imaging in Neuro-Oncology: An update and overview of a rapidly growing area", *Cancers* 2022; 14:1103. doi: 10.3390/cancers14051103
71. Wang S, Yang W, Deng J, et. Al. "Correlation between 99m Tc- HYNIC-octreotide SPECT/CT somatostatin receptor scintigraphy and pathological grading of meningioma". *J Neuroocol* 2013; 113: 519-526.
72. Wahab M, Al-Azzawi F. "Meningioma and hormonal influences". *Climateric* 2003; 6: 285-292.
73. Yarmohammadi A, Savino PJ, Koo SJ, Lee RR. "Case report ⁶⁸Ga-DOTATATE of optic nerve sheath meningioma", *American Journal of Ophthalmology Case Reports* 2021; 22(101048). doi.org/10.1016/j.ajoc.2021.101048
74. Zhang-Yin JT, Girard A, Bertaux M. "Whats does PET imaging bring to Neuro-Oncology in 2022? A Review", *Cancers MDPI*, 2022, 14 (4) pp.879.

8. ANEXOS

Resumen breve	El objetivo de este estudio es contribuir con la valoración de la imagen PET/CT indicada en los pacientes con diagnóstico clínico de meningioma primario de la vaina del nervio óptico (MVNOp) a partir de la caracterización <i>in vivo</i> no invasiva de la sobreexpresión de los receptores de somatostatina tipo 2 (SSTR 2) con [⁶⁸ Ga]-DOTATOC.
Antecedentes	<p>Los meningiomas de la vaina del nervio óptico muestran sobreexpresión del receptor de somatostatina 2A; lo que permite realizar su diagnóstico preciso no invasivo a través de la evaluación de este biomarcador con Imagen Molecular con Radiotrazadores.</p> <p>El PET, asociado con CT y/o RM, se considera a la fecha la herramienta tecnológica de Imagen Funcional híbrida integral que ofrece las mejores oportunidades para la determinación de dicho receptor.</p> <p>El [⁶⁸Ga]-DOTATOC es un radiotrazador específico de la expresión de los receptores de somatostatina tipo 2A en la superficie celular de las neoplasias neuroendócrinas.</p> <p>La valoración de la Imagen, con variables que incluyen características morfo-funcionales cualitativas y semicuantitativas (SUVmax, VOI, SSTR-rads, SSTR-score y la escala de Krenning), son consideraciones importantes para la construcción de la impresión diagnóstica específica de los tumores neuroendócrinos en cualquier localización.</p> <p>En el contexto clínico de la práctica cotidiana de la Medicina Nuclear e Imagen Molecular, significan los parámetros de interpretación que pueden contribuir con la seguridad diagnóstica del equipo responsable; en reconocimiento de la dificultad de realizar diagnósticos <i>no invasivos</i> cuyo principio de comparación es la valoración <i>in vitro</i>, cuya morbilidad es lo que se está evitando; sobre una presunción clínica propia del motivo de envío.</p> <p>Este trabajo de investigación, de carácter exploratorio, pretende aportar evidencia imagenológica obtenida de la caracterización molecular con fines diagnósticos de la sobreexpresión de receptor de somatostatina con [⁶⁸Ga]-DOTATOC PET/CT en una muestra de pacientes con diagnóstico clínico de MVNOp establecido en un centro de concentración, el INNN MVS.</p>
Metodología y resultados	Estudio retrospectivo transversal descriptivo; en que se incluyeron 15 pacientes / 16 lesiones que impresionaron MVNOp clínica y con [⁶⁸ Ga]-DOTATOC PET/CT. En la caracterización molecular para la construcción de la impresión diagnóstica del Médico Nuclear, se revisaron variables demográficas (edad promedio 52 años, con predominio mujeres, la localización principal intra-orbitaria Schick I), y de la caracterización cualitativa y semicuantitativa de la imagen (valores promedio SUVmax 12.6, VOI 14.4 cc, SSTR-score 2, SSTR-rads 5, escala de Krenning 2).
Discusión y conclusiones	Se reconoce la oportunidad de la caracterización de los MVNOp con [⁶⁸ Ga]-DOTATOC PET/CT en el proceso diagnóstico clínico integral de los tumores orbitarios, considerando el alto grado de precisión y sofisticación tecnológica del método, lo intrincado de la localización, y los principios de concordancia traslacional que permiten establecer una impresión diagnóstica y comprender la biología molecular específica del sistema tumoral estudiado. Estas soluciones, podrán ayudar a determinar la trascendencia de solicitar este costoso estudio en pacientes con MVNOp como biomarcador diagnóstico; y contribuir con la comprensión de la enfermedad, la sintomatología clínica y su evolución, y potencialmente la determinación del inicio del tratamiento, una mejor delineación del campo de radioterapia o utilizarse como un método teragnóstico para terapia con radionúclidos.

Tabla de variables

Variable	Tipo de variable	Definición operacional	Escala de medición
Edad	Cuantitativa continua	Número de años cumplidos al momento de realizar la evaluación clínica	Edad cronológica en años
Sexo	Cualitativa dicotómica	Sexo biológico del paciente	1)Mujer 2) Hombre
Clasificación de Schick	Cualitativa politómica	Localización de los MVNOp	I: Intraorbitario puro II: Intraorbitario con extensión a través del canal óptico o la fisura orbitaria III: Intraorbitario con extensión intra-craneal.
Evaluación cualitativa de la captación	Cualitativa Dicotómica	Incremento de la captación en relación con el contralateral.	1)No 2) Sí
Índice semicuantitativo de captación (SUVmax)	Cuantitativa continua	SUV= (concentración de actividad en el tejido) / (uCi inyectados/ g de tejido masa corporal)	SUVmax en g/ml.
Volumen biológico tumoral	Cuantitativa continua	volumen biológico al 30% del SUVmax	cm ³
SSTR-score	Cuantitativa politómica	Intensidad de captación en comparación con pool vascular e hígado	1: Captación focal menor a pool vascular 2: Captación mayor al pool vascular pero inferior al hígado 3: Captación mayor al hígado
SSTR-RADS (SSTR reporting and data system): Reporte estandarizado de la expresión del receptor de somatostatina	Cualitativa politómica	Clasificación etiológica basada en el índice de captación	1: Benigna 2: Atípica, probablemente benigna. 3: Equívoca 4: Positiva sin traducción anatómica 5: Positiva con traducción anatómica

Variable	Tipo de variable	Definición operacional	Escala de medición
Escala de Krenning	Cualitativa politómica	Intensidad de captación en comparación con hígado y bazo	0: Sin captación 1: Muy baja 2: Menor o igual al hígado 3: Mayor que el hígado pero inferior al bazo 4: Mayor que el bazo