

UTILIDAD DE ¹¹C-METIONINA PET/CT EN NEUROONCOLOGÍA

IGNACIO CASAS PARERA¹, JORGE L. IGIRO GAMERO¹, YAMILA BLUMENKRANTZ², GABRIEL BRUNO²,
ALEJANDRA BÁEZ¹, JOSÉ G. TAFUR CANABAL¹, MARIANA BÁEZ¹, VALERIA KUCHKARYAN¹

¹División Neurología, Instituto de Oncología Ángel H. Roffo, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires,

²Fundación Centro Diagnóstico Nuclear, Buenos Aires

Resumen La tomografía por emisión de positrones con metionina carbono 11 (¹¹C-metionina PET/TC) se utiliza en la evaluación de los tumores primarios del sistema nervioso central. Describimos nuestra experiencia sobre los primeros 4 pacientes con tumores de la serie glial estudiados con ¹¹C-metionina PET/TC. Este es un estudio descriptivo, observacional y prospectivo. Se presentan 4 pacientes entre 38-50 años de edad con diagnóstico de gliomas (clasificación de la OMS). A todos se les realizó RM y ¹¹C-metionina PET/TC para evaluar actividad tumoral y diferenciar progresión tumoral de pseudoprogresión. Caso 1, gliomatosis *cerebri* grado II posradioterapia. Caso 2, glioblastoma grado IV postratamiento RT + temozolomida. Caso 3, oligodendroglioma grado II posradioterapia en 1993. Caso 4, oligoastrocitoma anaplásico grado III postratamiento RT + temozolomida. El patrón de captación de la ¹¹C-metionina comparativamente con la RM, demostró progresión tumoral en los casos 1, 3 y 4; en el caso 2 mostró captación aunque el diagnóstico final fue pseudoprogresión. A diferencia del PET con ¹⁸fluorodeoxiglucosa, la captación de ¹¹C-metionina en el tejido cerebral normal y en la pseudoprogresión es baja, y los gliomas se visualizan como áreas metabólicamente activas. En los casos presentados, el ¹¹C-metionina PET/TC proveyó información valiosa sobre el comportamiento y extensión de la lesión, aunque en uno de los casos presentados no diferenció progresión tumoral de pseudoprogresión. El ¹¹C-metionina PET/TC sería una herramienta útil en el estudio y seguimiento de los pacientes con gliomas.

Palabras clave: gliomas, ¹¹C-metionina PET/TC, pseudoprogresión

Abstract *Utility of ¹¹C-methionine PET/CT in neuro-oncology.* Positron emission tomography (PET) with ¹¹C-methionine (¹¹C-methionine PET/CT) is a new technique used to evaluate primary central nervous system (CNS) tumors. We describe our experience regarding the first 4 patients with glial tumors and ¹¹C-methionine PET/CT. This is a descriptive, observational and prospective study of 4 patients between 38-50 years of age, with different gliomas (WHO classification). MRI and ¹¹C-methionine PET/CT were performed in all cases. Case 1, gliomatosis *cerebri* grade II post-radiotherapy. Case 2, oligodendroglioma grade II diagnosed and treated with radiotherapy in 1993. Case 3, glioblastoma grade IV post-radiotherapy + temozolomide. Case 4, anaplastic oligoastrocytoma grade III post-radiotherapy + temozolomide. The pattern of ¹¹C-methionine uptake compared with MRI showed tumor progression in cases 1, 3 and 4, and in case 2 showed uptake although the final diagnosis was pseudoprogresión. Unlike ¹⁸fluorodeoxyglucose PET/TC, ¹¹C-methionine uptake in normal brain tissue and pseudoprogresión is low, and gliomas are displayed as metabolically active areas. The ¹¹C-methionine PET/CT provided valuable information on the tumoral behavior and extension, although in one case presented did not differentiate tumor progression from pseudoprogresión. ¹¹C-methionine PET/CT could be a useful tool in the study and follow-up to patients with gliomas.

Key words: gliomas, ¹¹C-methionine PET/CT, pseudo-progression

Los gliomas son los tumores primarios más frecuentes del sistema nervioso central (SNC) y su incidencia en Argentina es 14.6/100 000 habitantes (ajustada por edad a la población mundial)¹.

La introducción de los aminoácidos como radiotrazadores se inicia en 1982, cuando Hübner y col. estudiaron su posible utilidad en la detección de tumores en el SNC, su metabolismo y grado tumoral². Bergström y col., en el 1983 demostraron la utilidad del PET con ¹¹C-metionina (¹¹C-metionina PET/TC) en la delimitación de la extensión tumoral³. Durante los '80 y gran parte de los '90 se limitó su uso a la delimitación de la extensión y metabolismo tumoral. En 1998, Sonoda y col. utilizaron el ¹¹C-metionina PET/TC para diferenciar la recurrencia tumoral de la necrosis inducida por radioterapia, y demostraron una espe-

Recibido: 9-VIII-2012

Aceptado: 9-XII-2012

Dirección postal: Dr. Ignacio Casas Parera, División Neurología, Instituto de Oncología Ángel H. Roffo, Av. San Martín 5481, 1417 Buenos Aires, Argentina
Fax (54-11) 4504-2835 e-mail: neurooncoroffo@yahoo.com

cificidad del 83% con este método⁴. Con el advenimiento de nuevos tratamientos para pacientes con tumores de la serie glial, la utilidad del ¹¹C-metionina PET/TC se amplió al control de éstos posterior a la radioterapia (post-RT) y quimioterapia adyuvante, y para diferenciar la progresión tumoral y/o recidiva de la pseudoprogresión⁵. Esta última es el aparente aumento del tamaño tumoral en las neuroimágenes, con mayor edema y realce postcontraste ocasionado por el daño que se produce en la barrera hematoencefálica (BHE) después del tratamiento combinado de RT y temozolomida (TMZ), y posterior adyuvancia con TMZ. Los pacientes que presentan pseudoprogresión pueden o no mostrar un empeoramiento neurológico acorde con las imágenes, pero los cambios imagenológicos tienden a disminuir en los controles sucesivos con recuperación o eventual estabilidad neurológica⁶⁻⁸.

Este trabajo tiene como objetivo describir nuestra experiencia en los primeros 4 pacientes con tumores de la serie glial y la utilidad del ¹¹C-metionina PET/TC en el seguimiento de la respuesta al tratamiento.

Materiales y métodos

Este trabajo se llevó a cabo en una institución universitaria con la colaboración de la Fundación Centro Diagnóstico Nuclear.

Es un estudio descriptivo, observacional y prospectivo. Se describen 4 pacientes con edades comprendidas entre 38-50 años. El diagnóstico anátomo-patológico (AP) se basó en la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS)⁹ (Tabla 1).

En todos los pacientes se realizaron resonancia magnética (RM) de cerebro con las secuencias T1, T1+ Gd, T2, FLAIR, GRE, difusión, mapa de ADC y espectroscopia, y ¹¹C-metionina PET/TC. Para este último estudio se utilizó un tomógrafo por emisión de positrones PET/CT Discovery STE-16, y se usó ¹¹C-metionina a dosis de 0.15 mCi/Kg. La síntesis de ¹¹C-metionina se realizó utilizando una reacción de alquilación del precursor dimetilaminoetanol por yoduro de metilo radioactivo (¹¹C). El radioisótopo se produce por irradiación de un blanco gaseoso (N₂) con protones de 11MeV en un ciclotrón Siemens RDS111. La evaluación de las neuroimágenes fue cualitativa, comparando la RM y el ¹¹C-metionina PET/TC.

Resultados

Paciente 1: varón de 55 años de edad, que comenzó con cefalea en diciembre de 2009. La TC y la RM de junio de 2010 mostraron imágenes compatibles con gliomatosis cerebral. En agosto de 2010 se realizó biopsia estereotáctica y la AP diagnosticó glioma grado II. En enero de 2011, las neuroimágenes mostraron progresión con infiltración de ganglios basales y compromiso hemisférico contralateral. En marzo de 2011 recibió RT holocraneana 4000 cGy. En abril de 2011 presentó progresión clínica y por neuroimágenes (posterior a la administración de gadolinio -Gd- lesiones nodulares en lóbulos frontal y parietal, y ganglios de la base). Para diferenciarlos de cambios postactínicos se solicitó ¹¹C-metionina PET/TC que mostró hipercaptación en dichas zonas (Fig. 1). Inició ciclos con TMZ (1er. ciclo 150 mg/m² durante 5 días consecutivos c/28 días, 2do. ciclo y subsiguientes 200 mg/m²) y completó 4 ciclos. Por progresión clínica se cambió por esquema de dosis densa (60 mg/día durante 21 días en ciclos de 28 días). El paciente falleció en septiembre de 2011.

Paciente 2: varón de 42 años de edad, que en noviembre de 2010 comenzó con crisis parciales simples motoras y síndrome de hipertensión endocraneana. Las neuroimágenes mostraron una lesión expansiva temporal derecha. Se realizó resección/biopsia de la lesión y la AP diagnosticó glioblastoma (grado IV). En diciembre de 2010 inició RT conformada 6000 cGy y TMZ concomitante (75 mg/m²/día durante 42 días consecutivos), seguido de ciclos de TMZ (1° ciclo 150 mg/m², 2° ciclo y subsiguientes 200 mg/m²). La RM de control en junio de 2011 (previo al 4° ciclo de quimioterapia) mostró imágenes indiferenciables entre progresión tumoral y pseudoprogresión en un paciente oligosintomático. El ¹¹C-metionina PET/TC mostró hipercaptación en la periferia de la lesión, indicativo de actividad tumoral en esa área (Fig. 2). La RM de enero de 2012 (previo al ciclo 11° de TMZ) mostró menor efecto de masa y menor realce tras la administración de Gd, confirmando el diagnóstico de pseudoprogresión.

TABLA 1.- Características clínico-patológicas y tratamientos de los pacientes

Paciente N°	Edad (años)	Sexo	AP y grado OMS	Resección	Tratamiento previo al PET	Tratamiento posterior al PET
1	55	M	Gliomatosis cerebral G II	Biopsia	Ciclos TMZ	TMZ dosis densa
2	42	M	Glioblastoma G IV	Parcial	RT+ TMZ adyuvante	Ciclos TMZ
3	50	M	Oligodendroglioma G II	Parcial	RT	Seguimiento clínico
4	38	F	Oligoastrocitoma anaplásico G III	Parcial	RT+ Nimotuzumab adyuvante	12 ciclos Nimotuzumab

AP = anatomía patológica; OMS = Organización Mundial de la Salud; PET = tomografía por emisión de positrones; TMZ = temozolomida; RT = radioterapia

Actualmente se encuentra en el ciclo 13er. de TMZ y con un índice de Karnofsky de 90/100.

Paciente 3: Varón de 50 años de edad, que en 1992 presentó una crisis generalizada tónico-clónica durante el sueño. Le indicaron solo tratamiento anticomicial *per*

os con difenilhidantoína 100 mg c/8 h. En agosto de 1993 presentó nueva crisis de similares características y agregó disfasia. Las neuroimágenes mostraron un proceso expansivo frontoinsular izquierdo; se realizó una resección-biopsia y el diagnóstico AP fue oligodendroglioma grado II. Recibió RT conformada 5500 cGy entre octubre y diciembre de 1993, y desde entonces sin otro tratamiento y en control por neuroimágenes. En el año 2009, la reaparición de crisis epilépticas de "difícil control" fue interpretada como progresión tumoral. En octubre de 2010 se logró control de las crisis epilépticas con levetiracetam 500 mg c/12 h. 750 mg en cada toma respectivamente. Ante la estabilidad neurológica y de las neuroimágenes, y la negativa del paciente para una nueva biopsia de la lesión, se realizó ¹¹C-metionina PET/TC que mostró marcada actividad metabólica en el área del tumor (Fig. 3). El paciente optó por no recibir otros tratamientos.

Paciente 4: mujer de 38 años de edad, que comenzó en abril de 2007 con crisis epilépticas parciales simples motoras en hemisferio derecho. Los estudios de neuroimágenes mostraron una lesión expansiva frontoparietal perirrolándica izquierda. Se realizó biopsia estereotáctica en noviembre de 2007 que intercurrió con hemorragia y hemiparesia 3/5 derecha secuelar. En abril de 2008 se realizó una resección-biopsia del tumor y la AP diagnosticó oligoastrocitoma grado II. En junio de 2008 inició tratamiento con TMZ por ciclos (1° ciclo 150 mg/m², 2° ciclo y subsiguientes 200 mg/m²). En enero de 2011 presentó progresión del foco motor y la RM mostró aumento de la masa tumoral. En febrero de 2011 se efectuó la resección parcial del tumor y la nueva AP diagnosticó oligoastrocitoma anaplásico (grado III). Recibió RT conformada

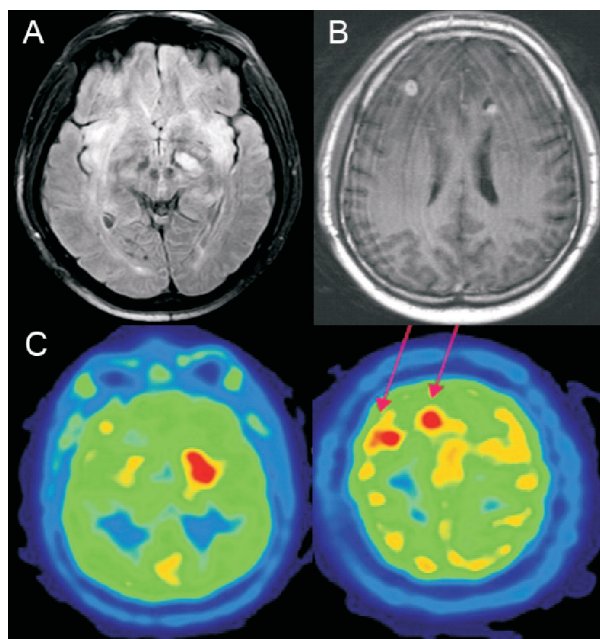


Fig. 1.- A. RM axial FLAIR. Hiperintensidad fronto-insular bilateral y en pedúnculo cerebral izquierdo. B. RM axial T1+Gd. Muestra realce nodular córtico-subcortical frontal bilateral. C. ¹¹C-metionina PET/TC. Incremento de la captación en topografía de la lesión.

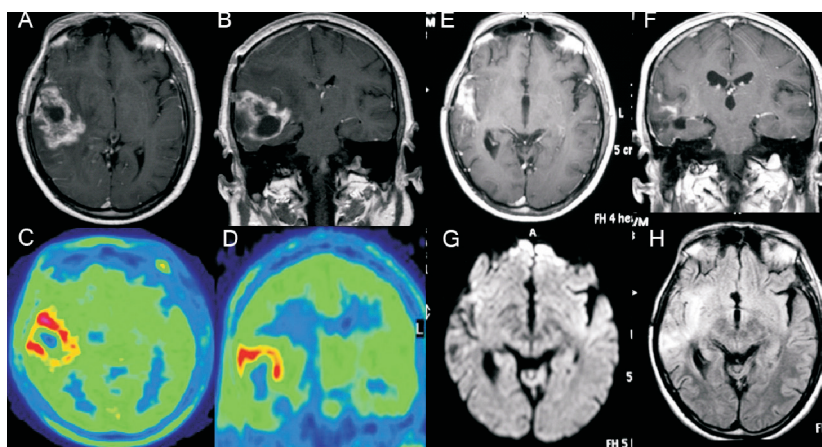


Fig. 2.- A-B. RM T1+Gd (axial y coronal) 5to. mes pos-tratamiento. Aumento de la lesión tumoral temporal derecha que muestra realce periférico y heterogéneo. C-D. ¹¹C-metionina PET/TC (axial y coronal). Hipercaptación periférica de la masa tumoral. E-F. RM T1+ Gd (axial y coronal). 11er. mes pos-tratamiento. Marcada disminución del volumen tumoral y efecto de masa. Nótese la reexpansión de la encrucijada. G. RM DWI. Sin restricción a la difusión en topografía lesional. H. RM FLAIR (axial). Hiperintensidad tèmpero-insular derecha, indiferenciable entre infiltración tumoral residual y efecto de la radioterapia.

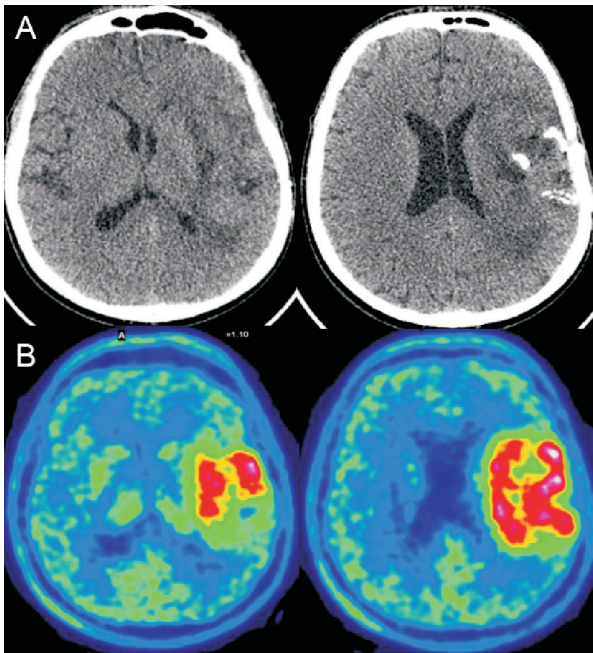


Fig. 3.– A. TC axial sin contraste. Imagen hipodensa témporo-insular izquierda causada por infiltración tumoral y/o edema, con colapso parcial del ventrículo lateral homolateral. Se observan calcificaciones en algunos sectores del tumor. B. ^{11}C -metionina PET/TC. Incremento heterogéneo de la captación en región fronto-témporo-insular, y cápsulas externa y extrema izquierdas, incluso alrededor de las calcificaciones.

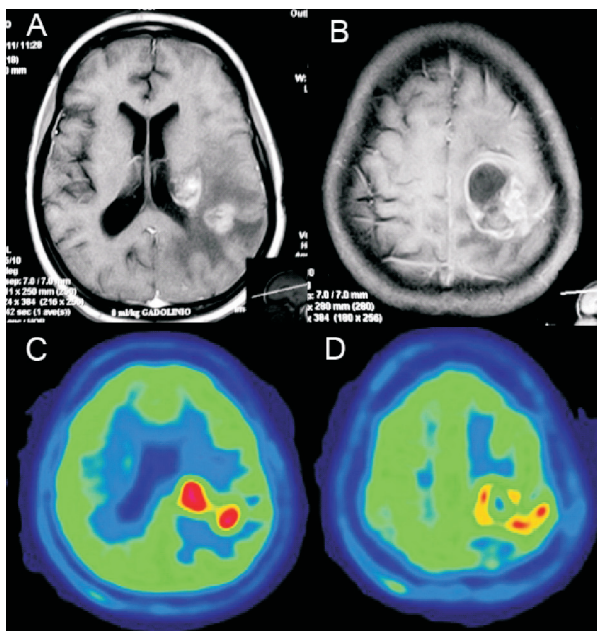


Fig. 4.– A-B. RM axial T1+ Gd. A. Refuerzos nodulares heterogéneos paraventricular y parietal subcortical a izquierda, rodeados de moderado edema perilesional. B. Masa tumoral con área de necrosis de localización frontal/perirrolándica izquierda. C-D. ^{11}C -metionina PET/TC. C.  reas hipercaptantes en la sustancia blanca paraventricular y subcortical, como así la parte sólida del sector tumoral a nivel frontal –D– (obsérvase la correspondencia con las imágenes en la RM).

concomitante con nimotuzumab (200 mg/IV/semana por 12 ciclos). A pesar de la mejoría neurológica, la RM de control de junio de 2011 evidenció un aumento de la masa tumoral, planteando el diagnóstico de pseudoprogresión. El ^{11}C -metionina PET/TC mostró hipercaptación en topografía de las lesiones, evidencia de tumor activo (Fig. 4). La paciente falleció en diciembre de 2011.

Discusión

La L-metionina es un aminoácido esencial implicado en la síntesis de proteínas y múltiples vías metabólicas tales como la regulación y síntesis de ADN¹⁰.

Los gliomas, al igual que otras neoplasias, presentan un metabolismo proteico elevado en comparación con tejidos normales; de allí la importancia de considerar a los aminoácidos marcados radiactivamente como una opción para la obtención de imágenes metabólicas tumorales⁵.

El ^{18}F FDG PET/TC presenta limitaciones en el estudio de los gliomas por el gran metabolismo y consumo de glucosa que también presenta la sustancia gris normal, y esto dificulta la óptima delimitación entre tejido neoplásico y tejido cerebral normal¹¹. También puede marcar áreas hipermatab licas en procesos inflamatorios no específicos. Esto determina una baja sensibilidad para diferenciar entre progresión tumoral y pseudoprogresi n¹⁰.

A diferencia de la ^{18}F FDG, la captación de ^{11}C -metionina está determinada por transportadores específicos y no es afectada por la disrupción de la BHE¹². Las células tumorales utilizan el esqueleto de carbono de los aminoácidos para la síntesis de ATP, glucosa y ácidos grasos, y el n trgeno para los nucleótidos; esto explica por qué los gliomas tienen captación aumentada, mientras que en el tejido cerebral normal ésta es baja¹⁰.

Los gliomas de bajo grado y la gliomatosis *cerebri*, por su comportamiento infiltrante y la escasa captación del contraste paramagnético en las neuroimágenes convencionales, son un reto tanto para el neurólogo como para el neurocirujano en la valoración de la extensión tumoral. En los gliomas de bajo grado, el ^{11}C -metionina PET/TC los muestra como áreas metabólicamente activas^{11, 13}. Esta avidez por el radiotrazador permite diferenciar los gliomas de bajo grado de lesiones no tumorales con una sensibilidad del 79%¹⁴. En el caso 3, a pesar de la estabilidad cl nica y el haber alcanzado un buen control de las crisis epilépticas, el ^{11}C -metionina PET/TC demostró actividad tumoral en un oligodendroglioma de bajo grado de 19 años de evolución, y que por las neuroimágenes convencionales se encontraba sin cambios a través del tiempo.

La cualidad que posee ^{11}C -metionina PET/TC para delimitar y señalar el área de supuesta mayor malignidad cobra importancia en el planeamiento de la estrategia quirúrgica y el control posterior¹⁵. Uno de los objetivos es

obtener la biopsia del área más representativa o realizar la mayor resección tumoral posible sin agregar morbilidad. En RM, la obtención del volumen sanguíneo cerebral relativo (rCBV) se considera una medida indirecta de la vascularización y heterogeneidad celular dentro de un mismo tumor¹⁶.

Sadeghi y col. encontraron una correlación directa entre el rCBV y la determinación cuantitativa del metabolismo de la metionina en gliomas de diferentes grados, que será mayor en los de alto que en los de bajo grado¹⁷. Pirote y col. integraron imágenes por RM y PET para el planeamiento y tratamiento neuroquirúrgico en 66 pacientes con gliomas de alto grado; observaron que 46 (23 con ¹⁸FDG PET/TC y los otros 23 con ¹¹C-metionina PET/TC) en los que no hubo captación del radiotrazador en el PET posquirúrgico (resección total por PET) presentaron una mejor supervivencia que aquellos en los que hubo captación residual del radiotrazador (resección parcial por PET)¹⁸.

En la actualidad pueden obtenerse imágenes fusionadas de ¹¹C-metionina PET/TC con RM, sobre todo si se realizan análisis volumétricos tumorales. Estos estudios están dirigidos a mejorar la resección quirúrgica en cuanto a márgenes y zonas representativas¹⁹.

Con los esquemas terapéuticos actuales para gliomas de alto grado se observaron cambios que podían simular progresión tumoral o "pseudoprogresión" en los controles mediatos a la RT o tratamiento combinado con TMZ^{6, 20}. Así fue lo observado en el caso 2, donde el paciente no mostró empeoramiento neurológico a pesar que la RM de control mostró imágenes compatibles con progresión tumoral; el ¹¹C-metionina PET/TC mostró una captación periférica en el área tumoral que realizaba con el gadolinio en la RM. Estos hallazgos no sugirieron pseudoprogresión, lo que se corroboró 6 meses después con la resolución favorable de los cambios en las neuroimágenes.

La diferenciación entre progresión tumoral y el fenómeno de pseudoprogresión suele ser difícil aun con las técnicas avanzadas de RM. Terakawa y col. usaron un análisis cuantitativo del ¹¹C-metionina PET/TC en 26 pacientes con gliomas y se obtuvo un 75% de sensibilidad para diferenciar la progresión tumoral de la pseudoprogresión²¹. Aun en lesiones que no son de gran tamaño (entre 2-3 cm) el ¹¹C-metionina PET/TC también mostró utilidad para diferenciar recurrencia tumoral de la necrosis por radiación²².

Concluimos que la limitación de este trabajo es el número de pacientes. Sin embargo el ¹¹C-metionina PET/TC fue útil para demostrar actividad tumoral y determinar progresión tumoral.

Esta técnica podría considerarse una herramienta útil en el estudio y seguimiento de los pacientes con gliomas.

Agradecimientos: A Agustina Casas por su asistencia en el montaje de las imágenes.

Conflictos de interés: Yamila Blumenkrantz y Gabriel Bruno son médicos de la Fundación Centro Diagnóstico Nuclear. El resto de los autores no tiene conflictos de interés para declarar.

Bibliografía

- Casas Parera I, Melcom MO, Fernández Pardo MM, et al. Incidence of central nervous system tumors in two different populations from Argentina. *Neurology* 2010; 74 (Suppl. 2): A532-3.
- Hübner KF, Purvis JT, Mahaley SM, et al. Brain tumor imaging positron emission computed tomography using ¹¹C-labeled amino acids. *J Comput Assist Tomogr* 1982; 6: 544-50.
- Bergström M, Collins VP, Ehrin E, et al. Discrepancies in brain tumor extent as shown by computed tomography and positron emission tomography using [⁶⁸Ga]EDTA, [¹¹C]glucose, and [¹¹C]methionine. *J Comput Assist Tomogr* 1983; 7: 1062-6.
- Sonoda Y, Kumabe T, Takahashi T, Shirane R, Yoshimoto T. Clinical usefulness of ¹¹C-MET PET and ²⁰¹Tl SPECT for differentiation of recurrent glioma from radiation necrosis. *Neurol Med Chir* 1998; 38: 342-7; discussion 347-8.
- Gulyás B, Halldin C. New PET radiopharmaceuticals beyond FDG for brain tumor imaging. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2012; 56: 173-90.
- Brandsma D, Stalpers L, Taal W, Sminia P, van den Bent MJ. Clinical features, mechanisms, and management of pseudoprogression in malignant gliomas. *Lancet Oncol* 2008; 9: 453-61.
- Brandes A, Tosoni A, Spagnoli F, et al. Disease progression or pseudoprogression after concomitant radiochemotherapy treatment: Pitfalls in neurooncology. *Neuro Oncol* 2008; 10: 361-7.
- Hygino da Cruz LC Jr, Rodríguez I, Domínguez RC, Gasparetto EL, Sorensen AG. Pseudoprogression and pseudoresponse: imaging challenges in the assessment of post-treatment glioma. *AJNR Am J Neuroradiol* 2011; 32: 1978-85.
- Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al. WHO classification of Tumours of the Central Nervous System, Fourth Edition. Lyon, France: IARC Press; 2007.
- Singhal T, Narayanan TK, Jain V, Mukherjee J, Mantil J. ¹¹C-L-methionine positron emission tomography in the clinical management of cerebral gliomas. *Mol Imaging Biol* 2008; 10: 1-18.
- Li DL, Xu YK, Wang QS, Wu HB, Li HS. ¹¹C-methionine and ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/CT in the evaluation of patients with suspected primary and residual/recurrent gliomas. *Chin Med J* 2012; 125: 91-6.
- Asencio C, Cabrera A, Carreras J, et al. Propuesta de la Sociedad Española de Medicina Nuclear para la aprobación de indicaciones de radiofármacos PET por la vía uso compasivo. En: http://www.semnm.es/media/doc_semnm/SEMNM_radiofarmacosPET_2009.pdf, consultado el 16/11/2010.
- Smits A, Baumert B. The Clinical Value of Pet with Amino Acid Tracers for Gliomas WHO Grade III. *Int J Mol Imaging* 2011; 2011: 372509.
- Herholz K, Holzer T, Bauer B, et al. ¹¹C-Methionine PET for differential diagnosis of low-grade gliomas. *Neurology* 1998; 50: 1316-22.
- Krath L, Miletic H, Busch S, et al. Delineation of Brain Tumor Extent with [¹¹C]L-Methionine Positron Emission Tomography: Local Comparison with Stereotactic Histopathology. *Clin Can Res* 2004; 10: 7163-70.

16. Lupo JM, Cha S, Chang SM, et al. Dynamic susceptibility-weighted perfusion imaging of high-grade gliomas: characterization of spatial heterogeneity. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005; 26: 1446-54.
17. Sadeghi N, Salmon I, Thanh Tang BN, et al. Correlation between dynamic susceptibility contrast perfusion MRI and methionine metabolism in brain gliomas: preliminary results. *J Magn Reson Imaging* 2006; 24: 989-94.
18. Pirotte BJ, Levivier M, Goldman S, et al. Positron emission tomography-guided volumetric resection of supratentorial high-grade gliomas: a survival analysis in 66 consecutive patients. *Neurosurgery* 2009; 64: 471-81.
19. Arbizu J, Tejada S, Marti-Clement JM, et al. Quantitative volumetric analysis of gliomas with sequential MRI and ¹¹C-methionine PET assessment: patterns of integration in therapy planning. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012; 39: 771-81.
20. De Wit MCY, de Bruin HG, Eijkenboom W, Sillevius Smitt PAE, van den Bent MJ. Immediate post-radiotherapy changes in malignant glioma can mimic tumor progression. *Neurology* 2004; 63: 535-7.
21. Terakawa Y, Tsuyuguchi N, Iwai Y, Yamanaka K, Higashiyama S. Diagnostic Accuracy of ¹¹C- Methionine PET for Differentiation of Recurrent Brain Tumors from Radiation Necrosis After Radiotherapy. *J Nucl Med* 2008; 49: 694-9.
22. Okamoto S, Shiga T, Hattori N, et al. Semicuantitative analysis of C-11 methionine PET may distinguish brain tumor recurrence from radiation necrosis even in small lesions. *Ann Nucl Med* 2011; 25: 213-20.

The scientific mind

A mind, nimble and versatile enough to catch the resemblance of things which is the chief point, and at the same time steady enough to fix and discern their subtle differences; endowed by nature with the desire to seek, patience to doubt, fondness to meditate, slowness to assert, readiness to reconsider, carefulness to set in order, and neither affecting what is new nor admiring what is old, and hating every kind of imposture.

La mente científica

Una mente ágil y versátil como para captar la analogía de las cosas, que es el punto más importante, y al mismo tiempo suficientemente estable como para precisar y distinguir sus sutiles diferencias; dotada por la naturaleza con el deseo de investigar, paciencia para dudar, inclinación para meditar, prudencia para afirmar, disposición para reconsiderar, exactitud para ordenar, y que ni se deja seducir por lo nuevo ni fascinar por lo viejo, y aborrece toda clase de impostura.

Francis Bacon (1561-1626)