

Hallazgos de imagen tras protonterapia en gliomas: patrones radiológicos y claves para el diagnóstico diferencial

Javier García Hernández, Antonio Mas Bonet, Carmen Gassent Balaguer, Apolonia Moll Servera, María José Picado Vallés, Mara Villargordo González, Daniel Campillo Amorós.

Hospital Universitari Son Espases, Palma, Illes Balears.



OBJETIVO DOCENTE

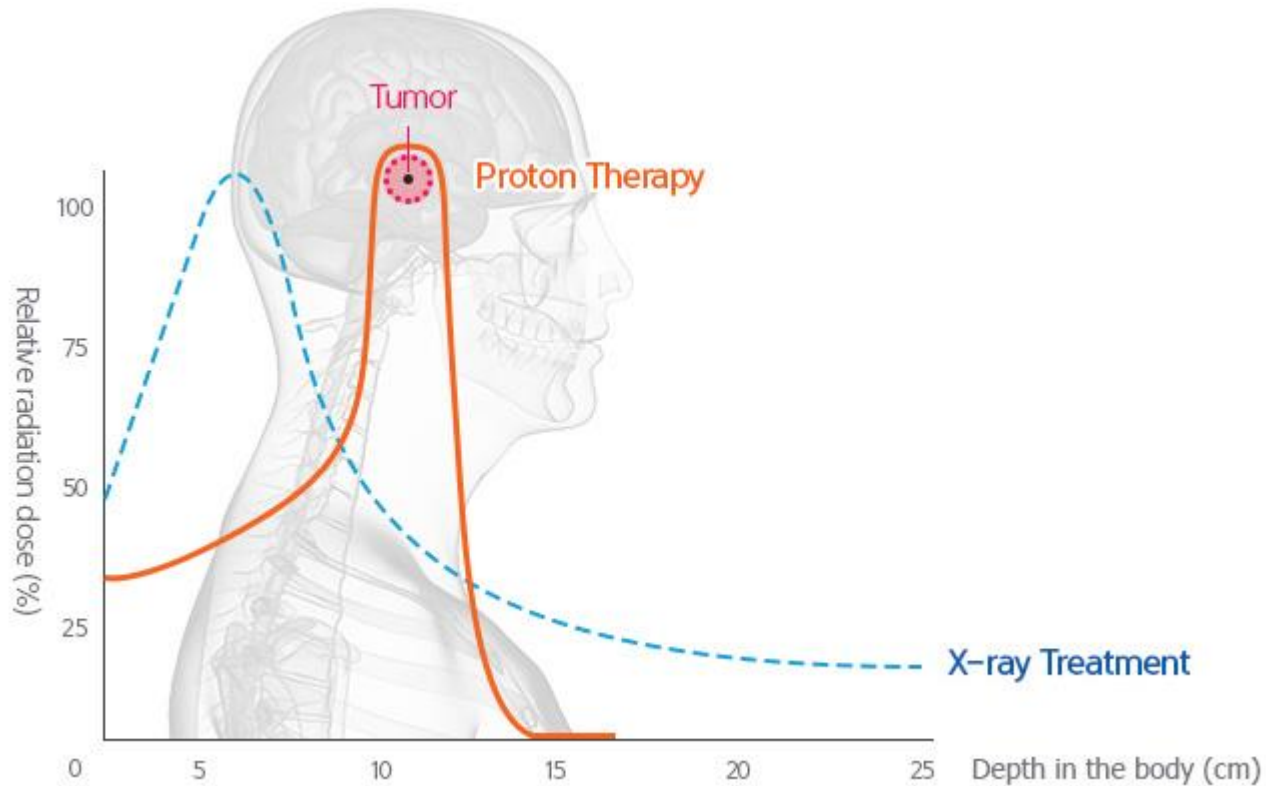
- Revisar los principales hallazgos de imagen que pueden aparecer tras la protonterapia en gliomas cerebrales.
 - Definir la pseudoprogresión en este contexto y describir el patrón de pseudoprogresión asociada a protones.
 - Resumir las claves de la RM convencional y avanzada para el diagnóstico diferencial con progresión tumoral verdadera y radionecrosis.
 - Proponer un enfoque práctico de interpretación orientado al radiólogo.
-

REVISIÓN DEL TEMA

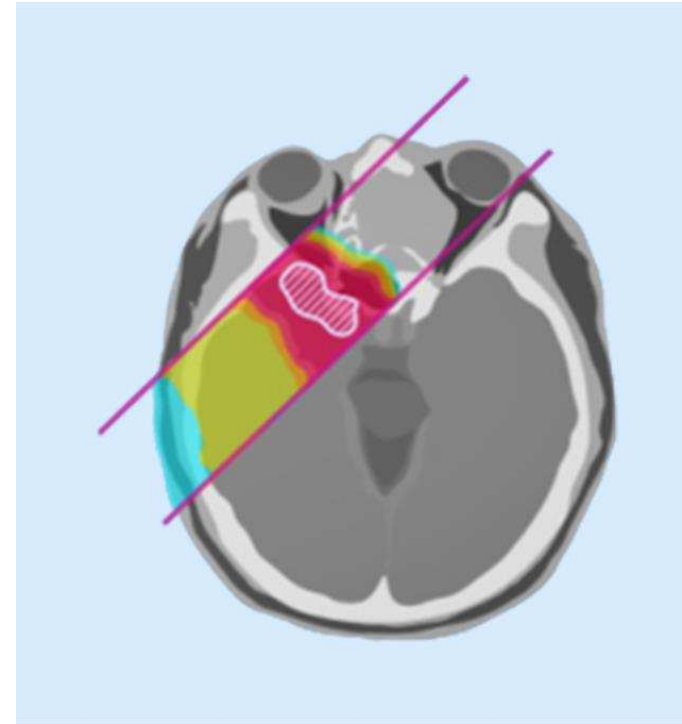
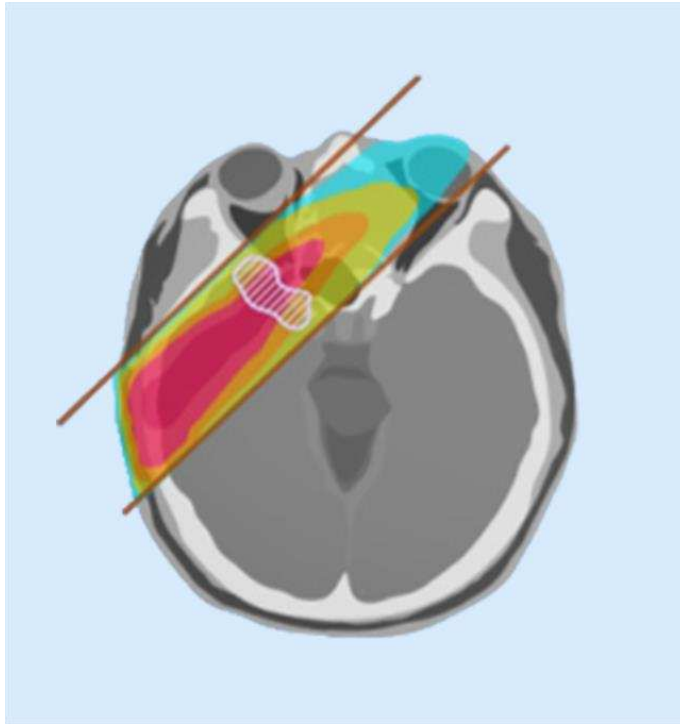
- La interpretación del nuevo realce o del aumento de señal en el seguimiento de gliomas tratados continúa siendo uno de los principales retos de la neurorradiología clínica.
 - Tras protonterapia, los hallazgos de imagen pueden corresponder a progresión tumoral verdadera, pseudoprogresión, radionecrosis u otras lesiones inducidas por radiación.
 - El error diagnóstico tiene implicaciones directas sobre la conducta terapéutica, ya que puede motivar cambios de línea de tratamiento, biopsias innecesarias o sobretratamiento.
 - Por ello, la lectura radiológica debe integrar cronología, localización respecto al plan de radioterapia, morfología de la lesión, técnicas avanzadas de RM y evolución temporal.
-

BASES DE LA PROTONTERAPIA

- La protonterapia permite reducir la dosis integral a tejidos sanos gracias a sus propiedades físicas.
 - Desde el punto de vista radiológico, el **borde distal del haz** adquiere especial importancia, ya que se ha relacionado con determinados cambios postratamiento.
 - El aumento de la transferencia lineal de energía (LET) al final del recorrido del protón y la posible variabilidad de la efectividad biológica relativa (RBE) se han propuesto como explicación de algunos patrones de lesión.
 - En la práctica, esto significa que **la geografía del plan de tratamiento puede aportar información diagnóstica** relevante ante una nueva lesión.
-



Pico de Bragg: depósito máximo de energía de los protones al final de su recorrido, con mínima dosis de entrada y casi sin dosis de salida, lo que permite concentrar la irradiación en el volumen diana.



Distribución esquemática del efecto biológico de fotones y protones: los rayos X depositan dosis de forma más difusa a lo largo de todo el trayecto, mientras que la protonterapia concentra el máximo efecto biológico en el volumen diana y especialmente hacia el extremo distal del haz, con menor irradiación de los tejidos sanos adyacentes.

HALLAZGOS POSTRATAMIENTO

- Los hallazgos de imagen tras protonterapia abarcan un espectro amplio que incluye la pseudoprogresión asociada a protones, radionecrosis, leucoencefalopatía, daño microvascular y progresión tumoral verdadera.
 - Estas entidades pueden compartir características en la RM convencional, por lo que el diagnóstico diferencial rara vez se basa en un único hallazgo.
-

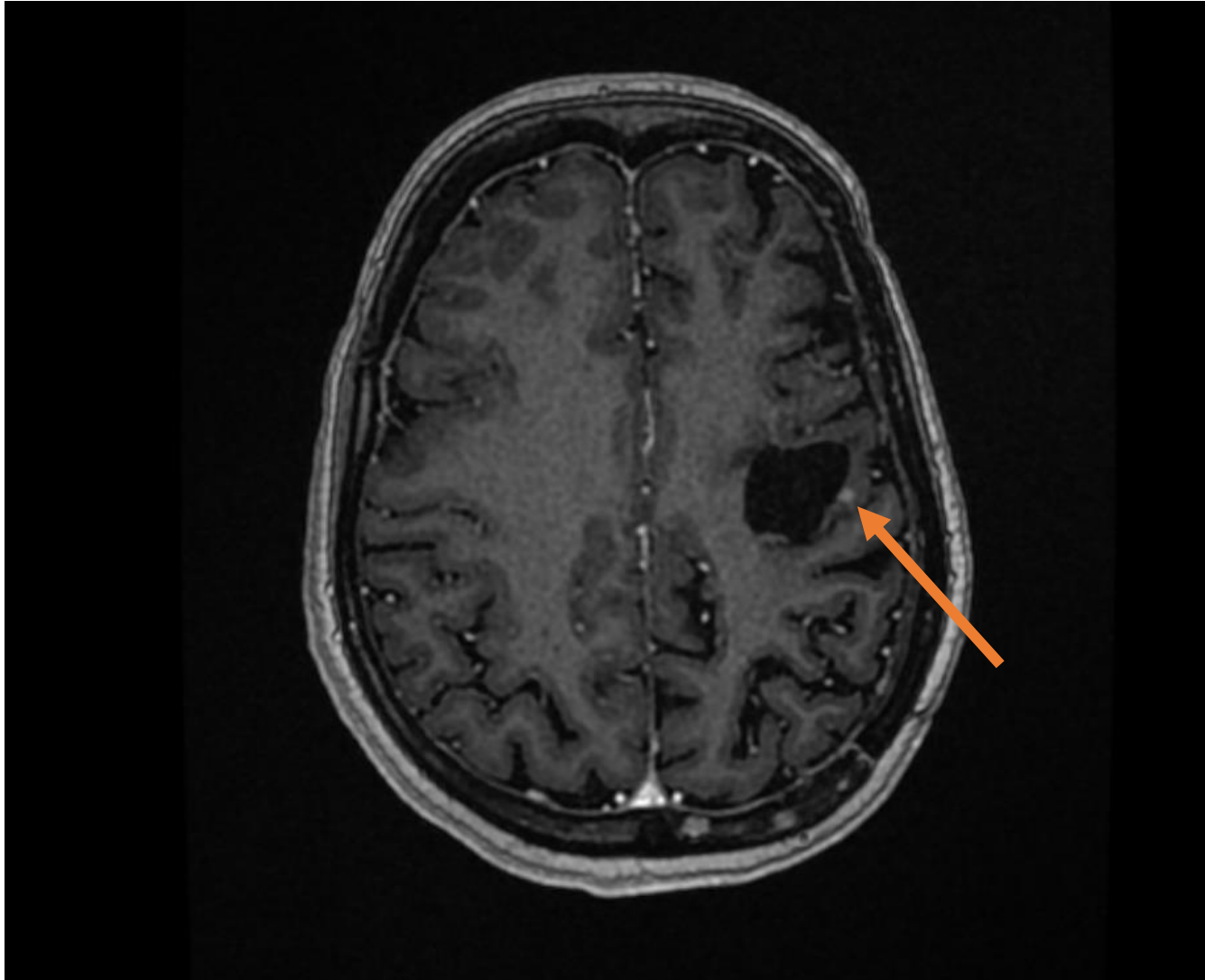
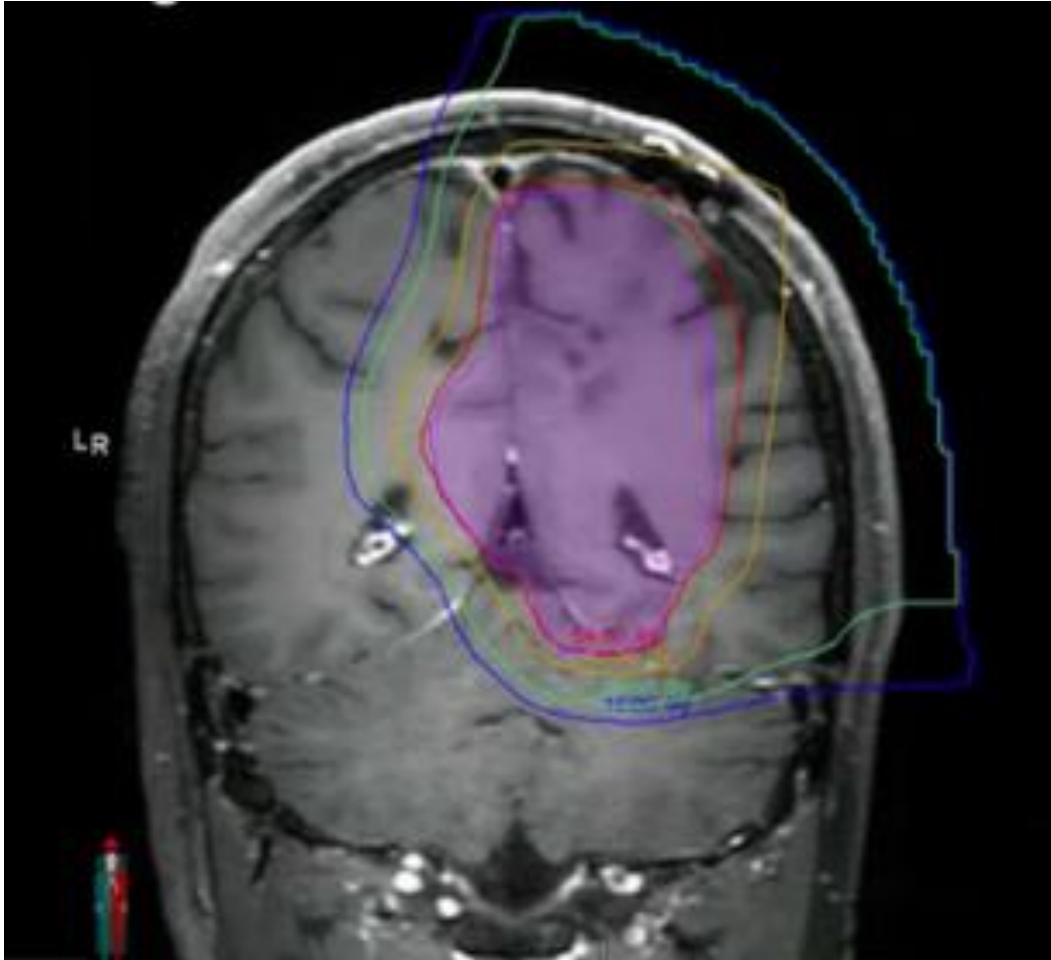


Fig. 1. Paciente de 47 años operada con diagnóstico de astrocitoma difuso grado II IDH mutado, adyacente a la cavidad malácica se observa un pequeño realce nodular, que estaba presente en estudios previos y sin cambios significativos. Dicho hallazgo puede ser normal, si bien debe vigilarse en estudios posteriores.

PSEUDOPROGRESIÓN Y PSEUDOPROGRESIÓN ASOCIADA A PROTONTERAPIA (ProPS)

- La pseudoprogresión se define como un aumento aparente de actividad tumoral en la imagen que posteriormente se estabiliza o revierte sin necesidad de tratamiento antitumoral de rescate.
 - Se trata de un diagnóstico retrospectivo, aunque puede sospecharse por el contexto clínico-radiológico.
 - En pacientes tratados con protonterapia se ha descrito un patrón particular, denominado pseudoprogresión asociada a protones o ProPs.
-

Pseudoprogresión clásica	Pseudoprogresión asociada a protonterapia (ProPs)
Más vinculada al contexto general de radioquimioterapia	Específicamente descrita tras protonterapia
Suele interpretarse sobre todo por la cronología postratamiento y el seguimiento	Tiene especial importancia la geografía del tratamiento
Habitualmente aparece en el lecho tumoral o en su entorno inmediato	Suele localizarse en sustancia blanca y en relación con el borde distal del haz
Puede simular progresión por aumento de realce en el área tratada	Suele presentarse como focos pequeños, parcheados o multifocales
El patrón morfológico puede ser menos específico	El patrón topográfico es más característico
El diagnóstico se apoya en la evolución temporal	Además del seguimiento, ayuda correlacionar con dosimetría / distribución del haz



Los mapas planificación de dosis pueden ser de utilidad a la hora de valorar posibles ProPs. Por lo general las lesiones características aparecen en un margen de $\pm 2\text{cm}$ del tumor/lecho quirúrgico.

INCIDENCIA Y CRONOLOGÍA

- La literatura revisada sugiere que las lesiones de realce postradiogénicas pueden ser más frecuentes tras protonterapia que tras fotones.
 - La pseudoprogresión clásica suele aparecer en fases relativamente precoces del seguimiento, mientras que la pseudoprogresión asociada a protones puede identificarse de forma más tardía.
 - La radionecrosis suele corresponder a un fenómeno más diferido.
 - No obstante, la cronología aislada no permite establecer el diagnóstico y siempre debe interpretarse junto a la localización de la lesión y a los hallazgos multiparamétricos.
-

Cronología orientativa

- **Pseudoprogresión clásica:** 2–6 meses post-RT.
 - **Radionecrosis:** 6–12 meses o más tarde.
 - **ProPs:** fenómeno más tardío; en la bibliografía se describe en torno a **15 meses**.
 - **Lesiones postratamiento tras protones vs fotones:** aparición mediana aproximada de **11,4 vs 16,5 meses**, respectivamente.
 - Aunque la **progresión verdadera** puede ocurrir en cualquier momento, por lo general se presenta más tardíamente que la pseudoprogresión.
-

RM CONVENCIONAL

- En la RM convencional, la pseudoprogresión asociada a protones suele manifestarse como focos de realce pequeños, a veces multiples y con escaso efecto masa.
 - La relación anatómica con el borde distal del haz y con la región periventricular (más sensible) puede aumentar la sospecha de lesión inducida por radiación.
 - Por el contrario, la progresión tumoral verdadera suele mostrar una tendencia más clara al crecimiento, mayor componente nodular sólido y correlación con empeoramiento clínico.
 - La **radionecrosis** puede presentarse como una lesión más destructiva, a menudo con realce anular o aspecto tumor-like, edema y necrosis central.
-

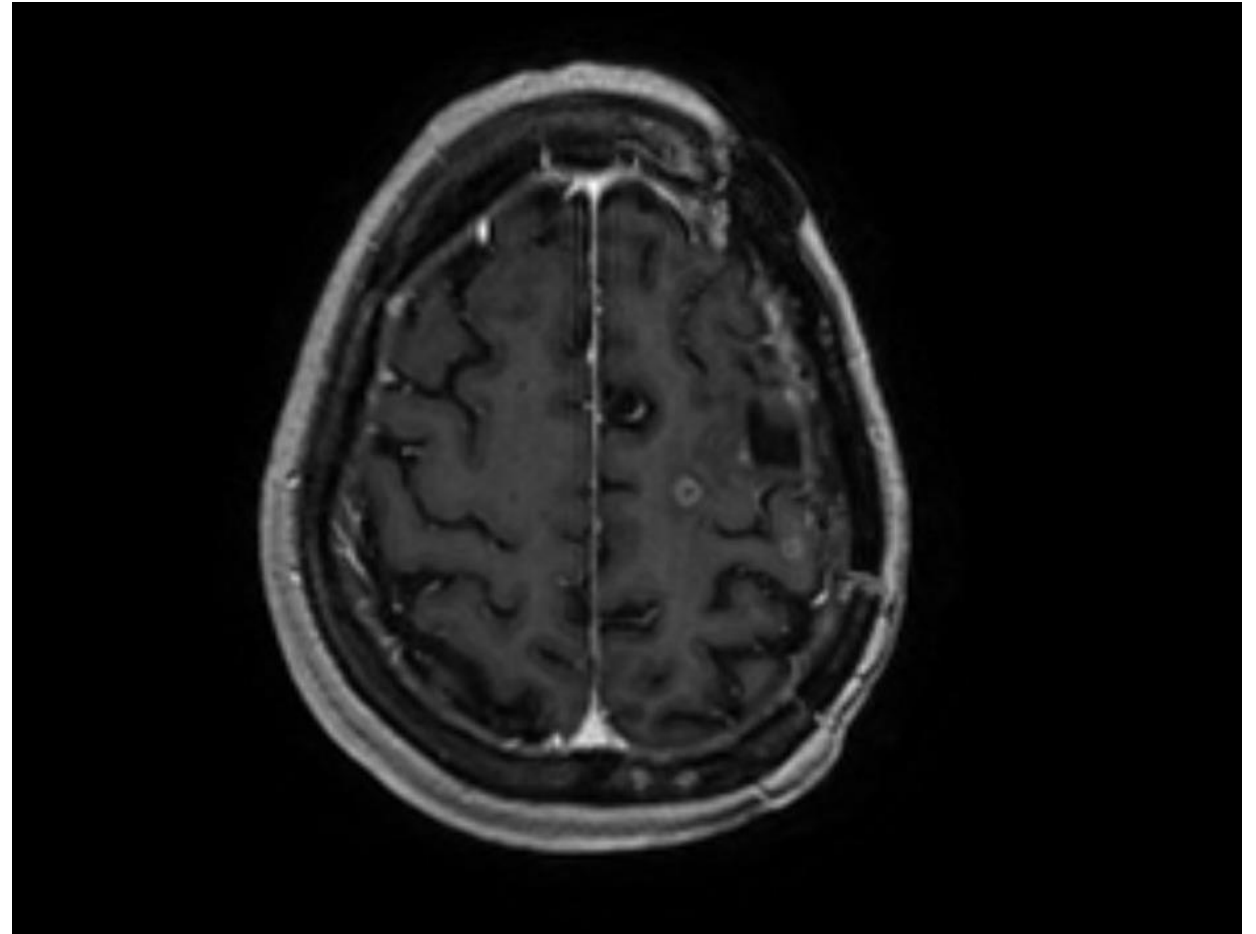
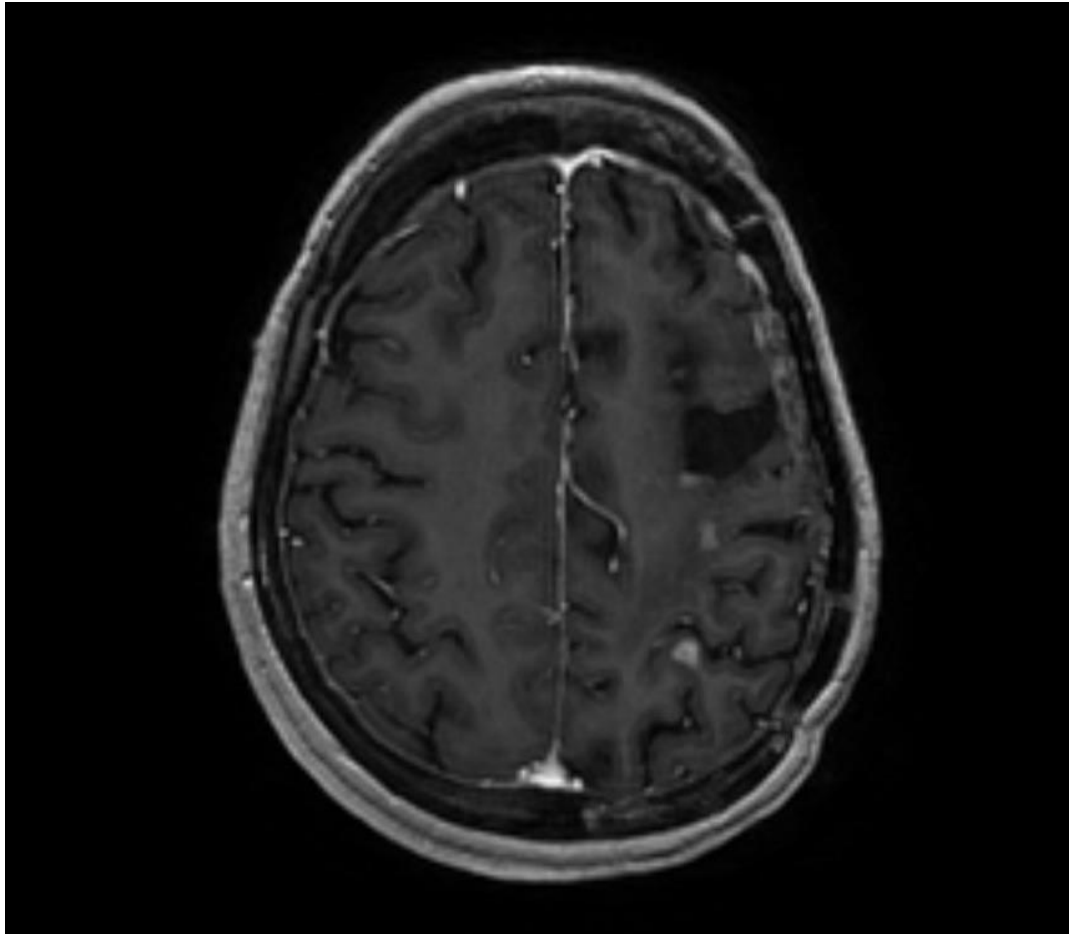


Fig. 2. Misma paciente que en la Fig.1, en la que se utilizó protonterapia. Se identifican múltiples pequeñas lesiones nodulares con realce en anillo, separadas a escasos centímetros del lecho quirúrgico y de protonterapia. Dichas lesiones disminuyeron/desaparecieron en controles seriados, sin tratamiento médico activo, sugiriendo el diagnóstico de pseudoprogresión.

DIFUSIÓN (DWI/ADC)

- Un descenso focal del ADC en el componente sólido de la lesión orienta a mayor celularidad y favorece progresión tumoral.
 - Por el contrario, valores más altos de ADC se asocian con mayor frecuencia a necrosis o daño postratamiento.
 - Sin embargo, existe un solapamiento considerable entre entidades, por lo que la difusión no debe interpretarse de forma aislada.
-

PERFUSIÓN

- La perfusión es una de las técnicas avanzadas de mayor utilidad práctica en este contexto, ya que evalúa la microvasculatura y la angiogénesis tumoral.
 - En general, un aumento del volumen sanguíneo cerebral relativo (rCBV) favorece progresión tumoral verdadera.
 - Por el contrario, una lesión hipoperfundida es más compatible con pseudoprogresión o radionecrosis.
 - La interpretación debe realizarse sobre la porción sólida más sospechosa y, cuando sea posible, comparando con sustancia blanca contralateral.
-

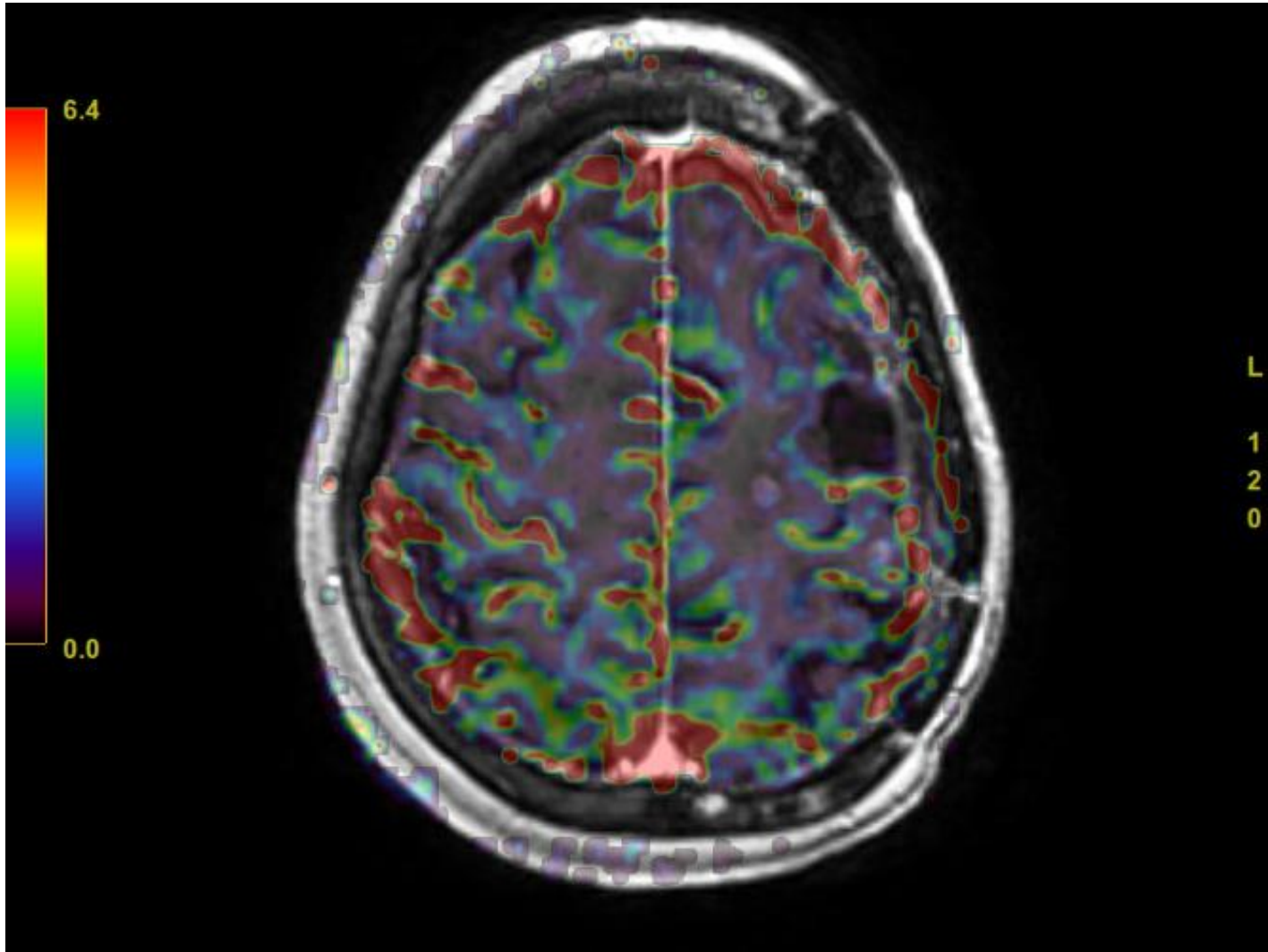


Fig. 3. Secuencias de perfusión de la misma paciente, donde no se observa un aumento del rCBV en las lesiones descritas previamente en las secuencias con contraste.

ESPECTROSCOPIA

- La espectroscopia por RM puede aportar información metabólica adicional en lesiones equívocas.
 - La recurrencia tumoral se asocia habitualmente a aumento de colina y a elevación de cocientes como Cho/NAA o Cho/Cr.
 - La radionecrosis suele mostrar aumento de lípidos y lactato, con descenso relativo de colina y creatina.
 - Pese a su utilidad, la espectroscopia debe considerarse una técnica de apoyo y no un criterio diagnóstico aislado.
-

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL CON PROGRESIÓN TUMORAL

- Favorecen progresión tumoral verdadera: crecimiento progresivo en estudios seriados, componente nodular sólido, hiperperfusión, mayor celularidad y correlación con deterioro clínico.
 - Favorecen pseudoprogresión o lesión inducida por radiación: lesiones pequeñas, parcheadas, hipoperfundidas, relacionadas con la geografía del plan y con evolución estable o regresiva.
 - Favorecen radionecrosis: aparición tardía, patrón destructivo, edema desproporcionado, necrosis central y perfil multiparamétrico no tumoral.
-

Pseudoprogresión	Progresión tumoral	Radionecrosis
Momento de aparición: habitualmente precoz, más típica en los primeros meses tras RT	Momento de aparición: puede ocurrir en cualquier momento del seguimiento	Momento de aparición: más tardía; típica meses-años tras RT
Localización: generalmente en el área irradiada / lecho tumoral	Localización: lecho tumoral o márgenes, con patrón de crecimiento progresivo	Localización: habitualmente dentro del campo de irradiación
Morfología en RM convencional: aumento de realce y FLAIR que puede simular progresión	Morfología en RM convencional: realce nodular o masa en crecimiento, con edema y efecto masa variables	Morfología en RM convencional: realce con centro necrótico; patrones “soap bubble” o “Swiss cheese”
Clínica: a menudo asintomática o poco sintomática	Clínica: más probable deterioro clínico progresivo	Clínica: con más frecuencia sintomática
Difusión (DWI/ADC): hallazgos variables; no suele ser decisiva por sí sola	Difusión (DWI/ADC): mayor restricción en zonas hipercelulares	Difusión (DWI/ADC): menor restricción que la progresión tumoral
Perfusión: rCBV relativamente bajo frente a progresión verdadera	Perfusión: rCBV relativamente alto	Perfusión: rCBV relativamente bajo
Espectroscopia: perfil menos específico; puede solaparse con otros cambios postratamiento	Espectroscopia: aumento de colina, Cho/NAA y Cho/Cr; puede asociar lactato	Espectroscopia: colina relativamente menor; aumento de lípidos/lactato
Evolución: estabilización o regresión sin tratamiento de rescate	Evolución: crecimiento progresivo en controles	Evolución: puede progresar y ser irreversible
Conducta sugerida: seguimiento estrecho y correlación clínico-radiológica	Conducta sugerida: valorar tratamiento dirigido a tumor	Conducta sugerida: corticoides; considerar bevacizumab o cirugía según clínica

ERRORES DIAGNÓSTICOS FRECUENTES

- Considerar que cualquier nuevo realce tras protonterapia equivale a progresión tumoral.
 - Interpretar la RM sin revisar la localización de la lesión respecto al plan de tratamiento.
 - Sobredimensionar el valor de un único parámetro, como el ADC o el rCBV, fuera del contexto anatómico y clínico.
 - No contemplar la posibilidad de lesión mixta ni la utilidad del seguimiento a corto intervalo.
-

Algoritmo práctico ante un nuevo realce tras protonterapia

Interpretación integrada: cronología + localización + morfología + RM avanzada + evolución

1. Hallazgo inicial

- Nuevo realce o aumento de FLAIR en el seguimiento
- Correlacionar con estudios previos
- No concluir progresión de forma automática

2. Cronología

- Precoz tras RT: sugiere pseudoprogresión
- Tardío: pensar en ProPs, radionecrosis o progresión
- El tiempo orienta, pero no decide solo

3. Localización

- Lecho tumoral / perilesional: PsP clásica o progresión
- Sustancia blanca / borde distal: favorece ProPs
- Campo irradiado con patrón destructivo: favorece radionecrosis

4. RM convencional

- Pequeño, parcheado, multifocal y poco efecto masa: ProPs
- Nodular, sólido y en crecimiento: progresión
- Anular/heterogéneo, centro necrótico y edema marcado: radionecrosis

5. RM avanzada

- rCBV alto: favorece progresión tumoral
- rCBV bajo: favorece cambio postratamiento / radionecrosis
- ADC bajo focal o Cho alto: apoyan tumor
- Lípidos/lactato: orientan a radionecrosis

6. Integración y conducta

- Patrón típico + paciente estable: control corto
- Duda con impacto terapéutico: PET / comité
- Radionecrosis sintomática: manejo específico
- Progresión probable: valorar cambio terapéutico

Consejo práctico: revisar siempre la dosimetría y la relación con el borde distal del haz antes de etiquetar una lesión como progresión.

CONCLUSIONES

- La protonterapia en gliomas cerebrales puede generar patrones de imagen postratamiento específicos que obligan a ampliar el diagnóstico diferencial del nuevo realce.
 - La pseudoprogresión asociada a protones debe conocerse y buscarse activamente, especialmente en lesiones pequeñas, de distribución parcheada y relacionadas con el borde distal del haz.
 - La RM avanzada, en especial la perfusión, mejora la valoración de estas lesiones, pero el diagnóstico más sólido sigue basándose en la integración de cronología, geografía del plan, hallazgos multiparamétricos y seguimiento temporal.
 - En conjunto, el radiólogo aporta valor clínico real cuando reconoce estos patrones y evita el sobrediagnóstico de progresión tumoral.
-

BIBLIOGRAFIA

1. Li C, Gan Y, Chen H, Chen Y, Deng Y, Zhan W, et al. Advanced multimodal imaging in differentiating glioma recurrence from post-radiotherapy changes. *Int Rev Neurobiol*. 2020;151:281-94. doi:10.1016/bs.irn.2020.03.009.
 2. Soni N, Ora M, Mohindra N, Menda Y, Bathla G. Diagnostic performance of PET and perfusion-weighted imaging in differentiating tumor recurrence or progression from radiation necrosis in posttreatment gliomas: a review of literature. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2020;41(9):1550-7. doi:10.3174/ajnr.A6685.
 3. Ritterbusch R, Halasz LM, Graber JJ. Distinct imaging patterns of pseudoprogression in glioma patients following proton versus photon radiation therapy. *J Neurooncol*. 2021;152:583-90. doi:10.1007/s11060-021-03734-6.
 4. Grey A, Justus T, Wahl H, Engellandt K, Seidlitz A, Bütof R, et al. Incidence and time course of new contrast-enhancing lesions on MRI after proton versus photon radiotherapy in glioma patients. *Neuroradiology*. 2025. doi:10.1007/s00234-025-03829-1.
 5. Eulitz J, Troost EGC, Klünder L, Raschke F, Hahn C, Schulz E, et al. Increased relative biological effectiveness and periventricular radiosensitivity in proton therapy of glioma patients. *Radiother Oncol*. 2023;178:109422. doi:10.1016/j.radonc.2022.11.011.
-

6. Vestergaard A, Kallehauge JF, Muhic A, Carlsen JF, Dahlrot RH, Lukacova S, et al. Mixed effect model confirms increased risk of image changes with increasing linear energy transfer in proton therapy of gliomas. *Radiother Oncol.* 2025;204:110716. doi:10.1016/j.radonc.2025.110716.
 7. Harrabi SB, von Nettelbladt B, Gudden C, Adeberg S, Seidensaal K, Bauer J, et al. Radiation induced contrast enhancement after proton beam therapy in patients with low grade glioma – How safe are protons? *Radiother Oncol.* 2022;167:211-8. doi:10.1016/j.radonc.2021.12.035.
 8. Leao DJ, Craig PG, Godoy LF, Leite CC, Policeni B. Response Assessment in Neuro-Oncology criteria for gliomas: practical approach using conventional and advanced techniques. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2020;41(1):10-20. doi:10.3174/ajnr.A6358.
 9. Lauwens L, Ribeiro MF, Zegers CML, Høyer M, Alapetite C, Blomstrand M, et al. Systematic review of MRI alterations in the brain following proton and photon radiation therapy: towards a uniform European Particle Therapy Network (EPTN) definition. *Radiother Oncol.* 2025;208:110936. doi:10.1016/j.radonc.2025.110936.
 10. Qin D, Yang G, Jing H, Tan Y, Zhao B, Zhang H. Tumor progression and treatment-related changes: radiological diagnosis challenges for the evaluation of post treated glioma. *Cancers (Basel).* 2022;14(15):3771. doi:10.3390/cancers14153771.
-