

¿Para qué sirve el APT?

Usos y aplicaciones de la secuencia APT en tumores del SNC

Jose Manuel Brenes Castro¹, Gloria Andrea Lozano Martínez¹, Sara Castells Buchle¹, Briano Matellini Mosca¹, Benjamín Tintaya Ytusaca¹, Jorge Méndez Escalante¹, Mario Tecame¹, Beatriz Gómez Anson¹

¹Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.

OBJETIVO DOCENTE

- Conocer los fundamentos técnicos básicos de la secuencia APT.
- Aprender las principales aplicaciones de esta técnica, centrándonos en el diagnóstico y seguimiento de tumores del SNC.
- Ilustrar estos usos a través de imágenes de pacientes de nuestro hospital.

REVISIÓN DEL TEMA

1. Principios físicos básicos

La secuencia APT (Amide Proton Transfer) es el tipo más estudiado dentro del grupo de técnicas de imagen de resonancia magnética de Transferencia de Saturación por Intercambio Químico (CEST, Chemical Exchange Saturation Transfer).

Las técnicas CEST se basan en los siguientes principios [1]:

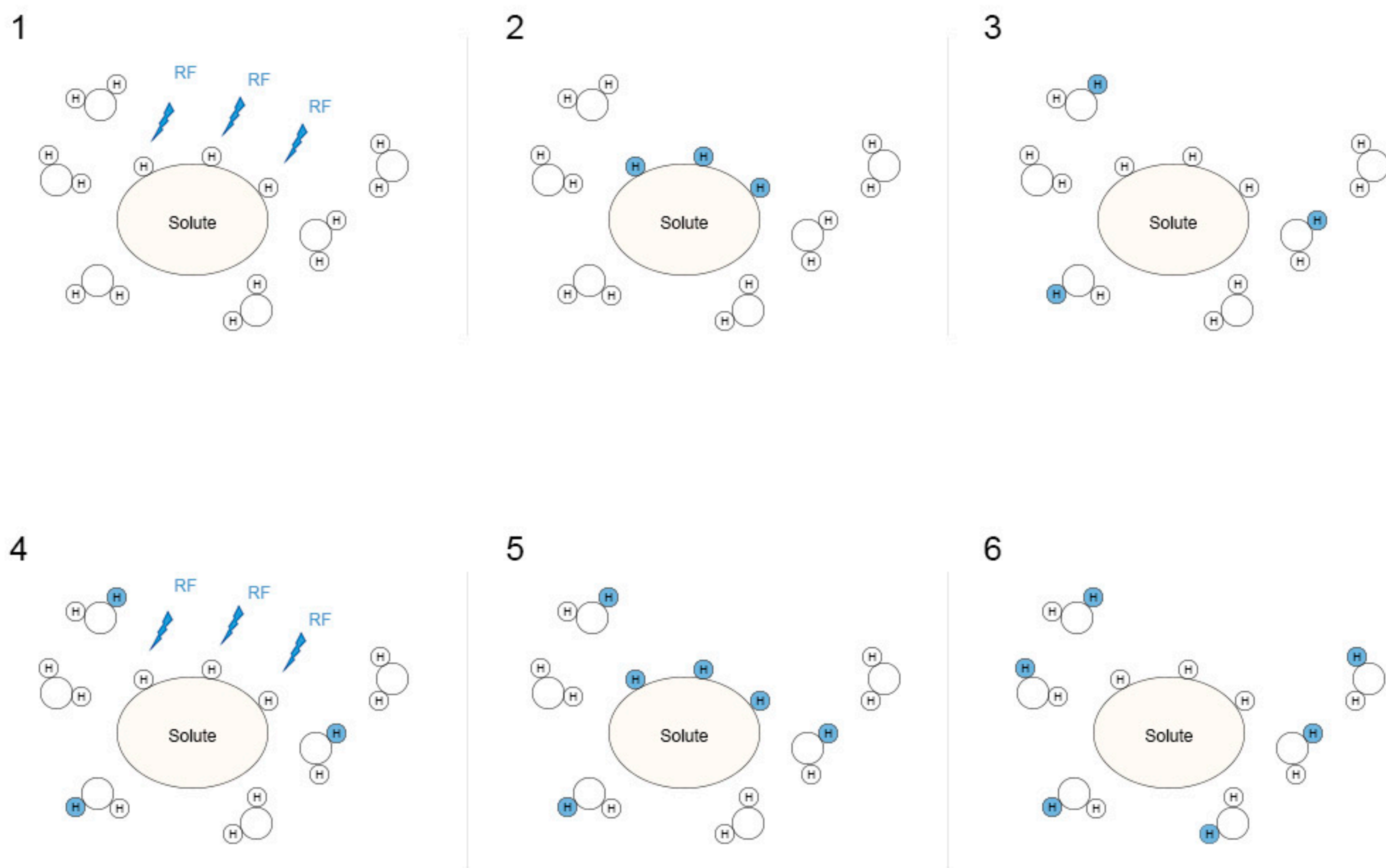


Fig. 1

Los protones de un soluto pueden ser saturados selectivamente mediante ondas de radiofrecuencia. En el caso de la secuencia APT los solutos serán proteínas y péptidos intracelulares, mientras que los protones saturados serán los grupos amida presentes en estos.

Estos protones saturados pueden intercambiarse con los protones no saturados en las moléculas de agua circundantes.

El protón saturado es sustituido por un protón no saturado, que también se saturará.

Si la tasa de intercambio es suficientemente alta y el tiempo de saturación suficientemente largo, llegará un punto en el que el número de protones saturados será suficiente para que el realce sea visible, permitiéndonos demostrar mediante la imagen, la presencia de solutos en baja concentración.

REVISIÓN DEL TEMA

2. Protocolo para el estudio de tumores del sistema nervioso central

Los protocolos de RM básicos incluyen secuencias:

- T2
- FLAIR (Fluid-attenuated inversion recovery)
- T1
- T1 post-contraste (Gadolinio)

En las últimas décadas se han desarrollado técnicas avanzadas, más orientadas a la función tisular. Secuencias como la Perfusión, Difusión y Espectroscopia.

Sin embargo, tanto las básicas como algunas de las avanzadas confían en la administración de contraste paramagnético, un tema cada vez más a tener en cuenta, especialmente en pacientes con función renal deteriorada.

En este contexto, emerge la secuencia APT, como una técnica de imagen molecular que nos permite **explotar las moléculas endógenas** (los grupos amida de los péptidos y proteínas tisulares), **sin la necesidad de administrar medios de contraste exógenos**.

Actualmente, uno de los usos más extendidos de esta secuencia es el estudio de tumores del SNC, tanto en el diagnóstico inicial, como en el seguimiento.

La base fundamental sobre la que se sostiene esta secuencia, es que **los tumores de alto grado, aparecen hiperintensos en la secuencia APT**.

REVISIÓN DEL TEMA

2. Protocolo para el estudio de tumores del sistema nervioso central

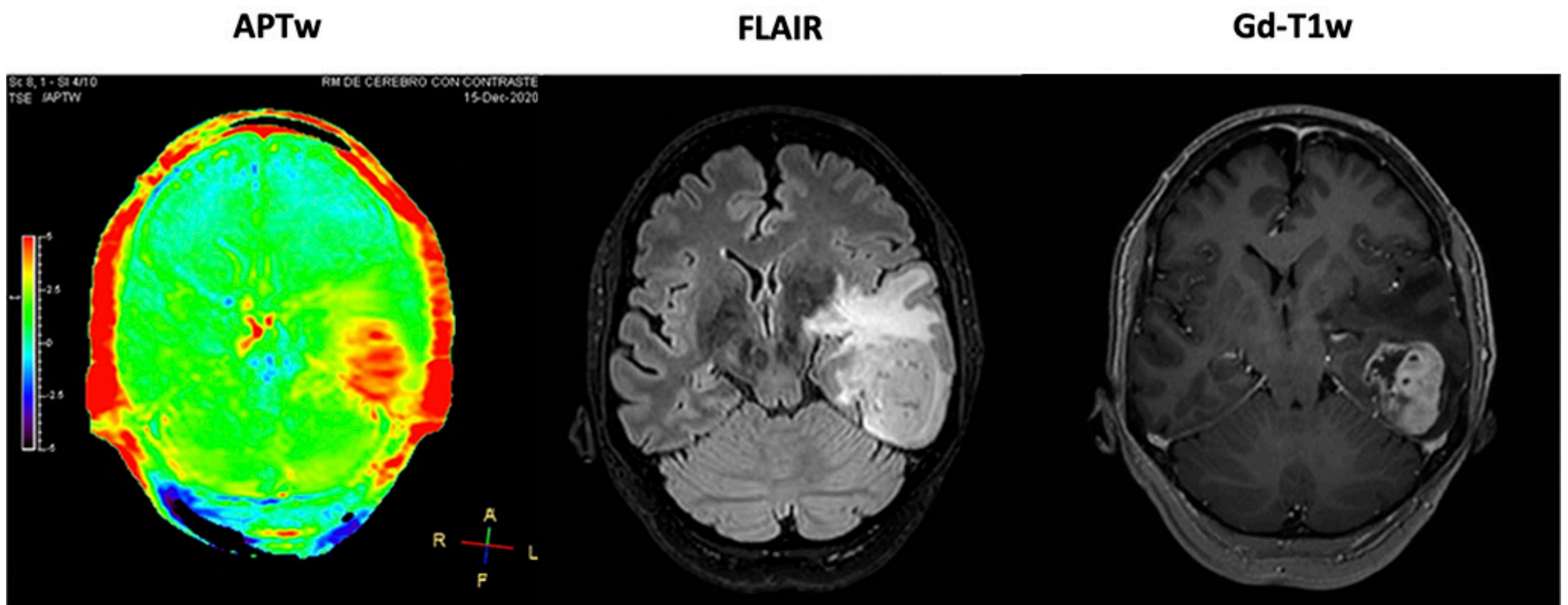


Fig. 2: Glioma de alto grado (astrocitoma grado IV según la clasificación de la OMS de 2016) que muestra una clara hiperintensidad en secuencias APT comparado con esta área en el hemisferio contralateral.

Teóricamente, esta hiperintensidad podría estar causada por [2]:

- Aumento del contenido proteico intracelular, en relación a la alta celularidad y la sobreexpresión proteica en celular tumorales cerebrales comparado con el tejido sano.
- Aumento del pH intracelular:
 - Un pH INTRAcelular alto significa una mayor concentración de protones de agua disponibles para el intercambio con los protones saturados (como se explicaba en la Fig. 1).
 - No hay correlación entre la tasa de saturación de los protones amida y el pH EXTRAcelular [3].

Sin embargo, de estas dos causas, la que parece explicar mejor esta hiperintensidad es el **aumento de contenido proteico intracelular**, ya que el aumento de pH intracelular es mínimo (<0,1 unidades). En cualquier caso, los efectos serían sinérgicos.

PUNTO CLAVE: es importante insistir en el hecho de que ha sido ampliamente demostrado que los gliomas de alto grado (grado III y IV) presentan hiperintensidad en la secuencia APT.

REVISIÓN DEL TEMA

3. Diagnóstico inicial

Teniendo todo esto en cuenta, la secuencia APT, es una herramienta importante en el diagnóstico inicial para:

- Ayudarnos en el diagnóstico diferencial con:
 - Otras patologías pseudo-tumorales intracraneales (**Fig. 3**)
 - Lesiones tumorales de bajo grado (**Fig. 4**) (Fig. 5) (Fig. 6)

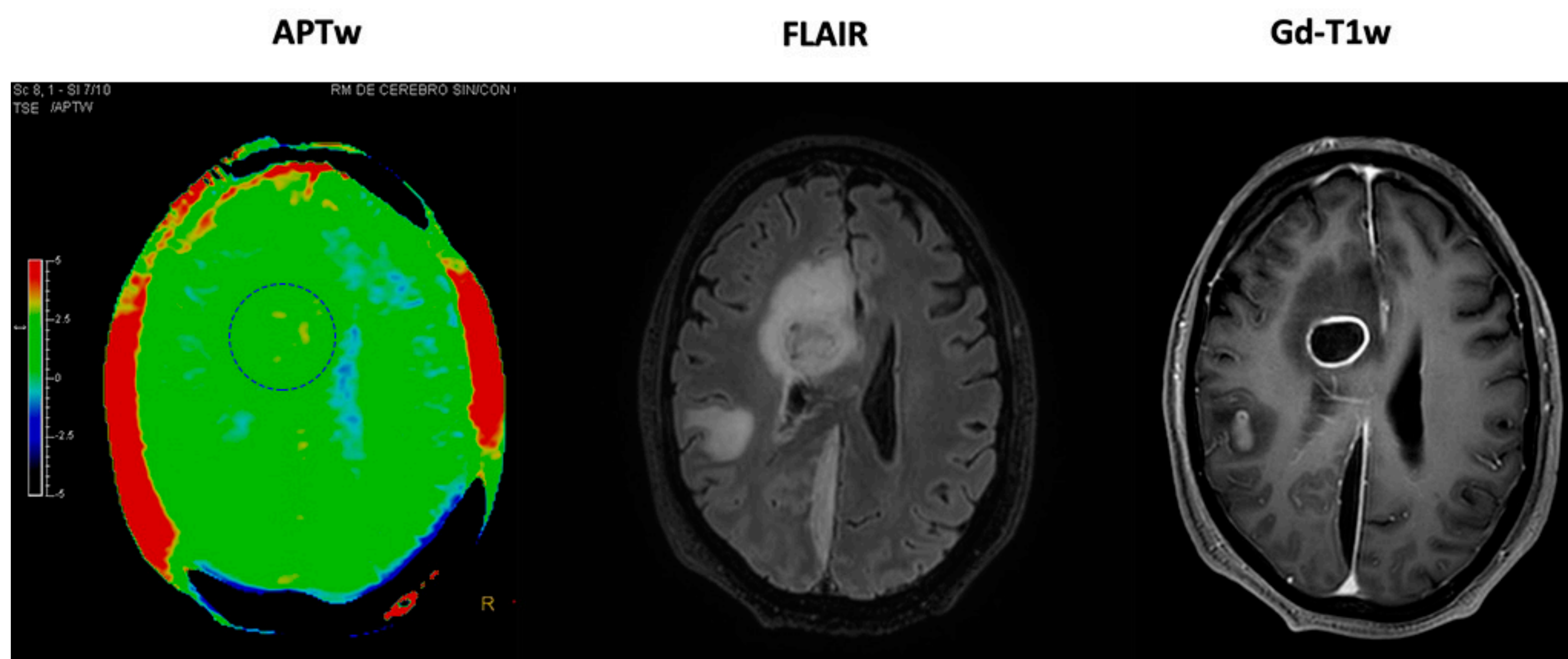


Fig. 3: Lesiones ocupantes de espacio que fueron finalmente diagnosticadas como abscesos de *Nocardia* con cerebritis asociada. También se acompañaban de empiema subdural. La secuencia APT muestra isointensidad (mínima hiperintensidad no significativa) de la lesión (círculo azul punteado).

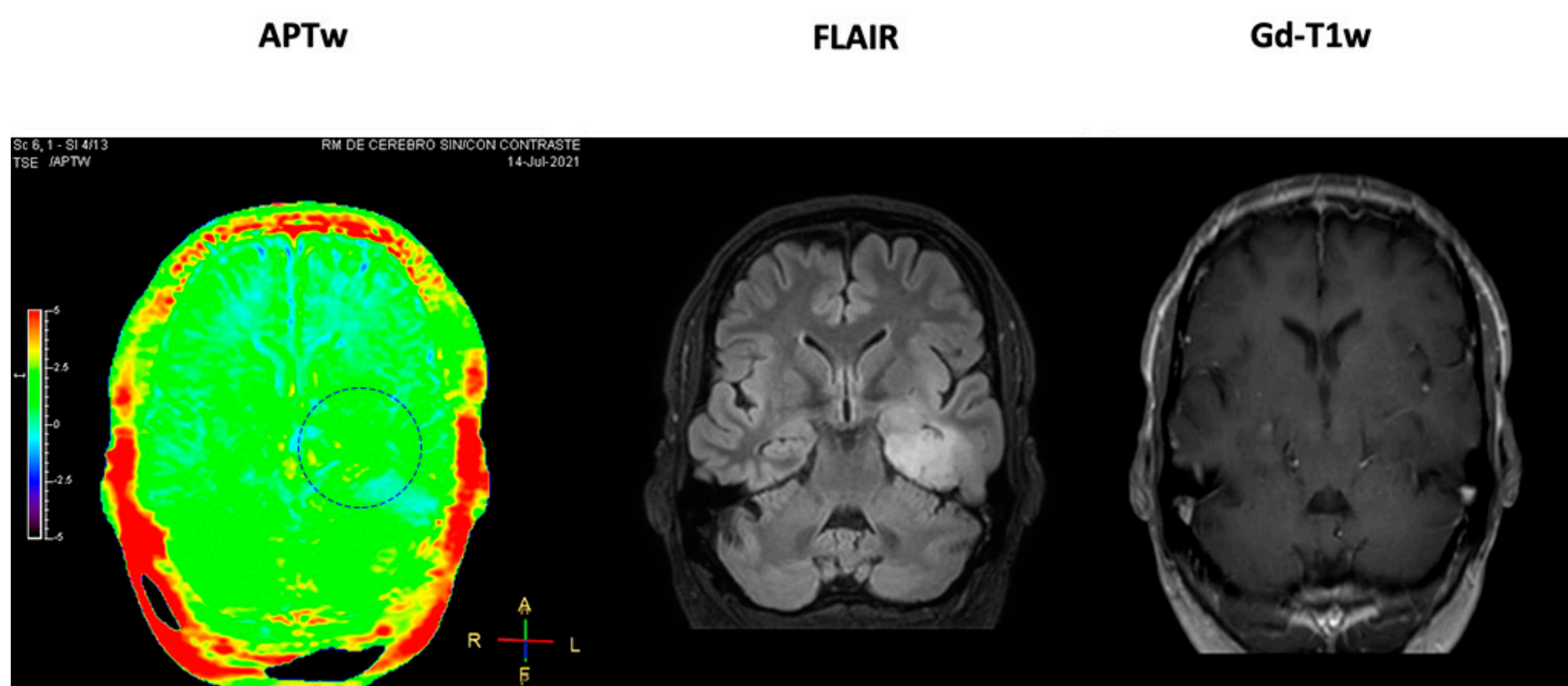


Fig. 4: Glioma de bajo grado (oligodendroglioma grado II), isointenso en secuencia APT (círculo azul punteado).

REVISIÓN DEL TEMA

3. Diagnóstico inicial

Teniendo todo esto en cuenta, la secuencia APT, es una herramienta importante en el diagnóstico inicial para:

- Ayudarnos en el diagnóstico diferencial con:
 - Otras patologías pseudo-tumorales intracraneales (Fig. 3)
 - Lesiones tumorales de bajo grado (Fig. 4) (Fig. 5) (Fig. 6)

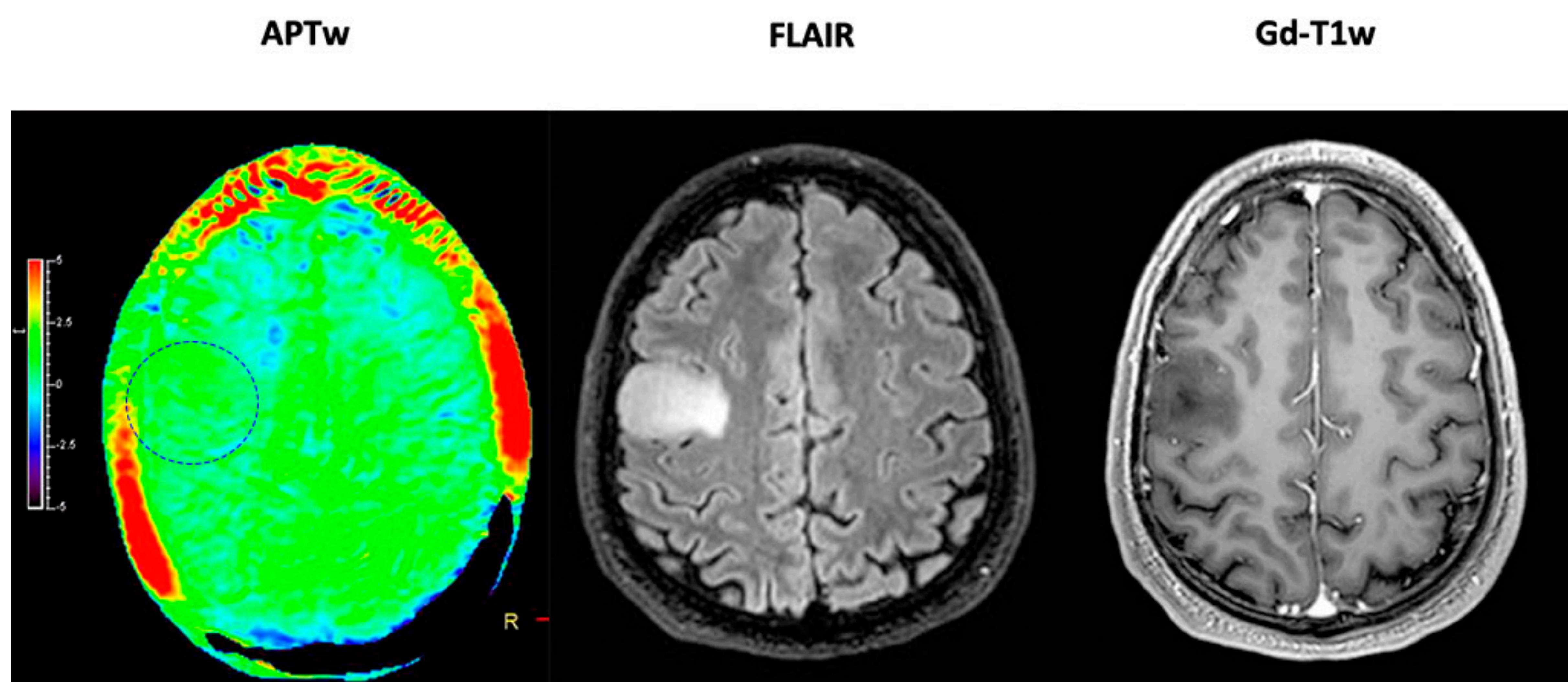


Fig. 5: Glioma de bajo grado (oligodendroglioma grado II), isointenso en secuencia APT (círculo azul punteado).

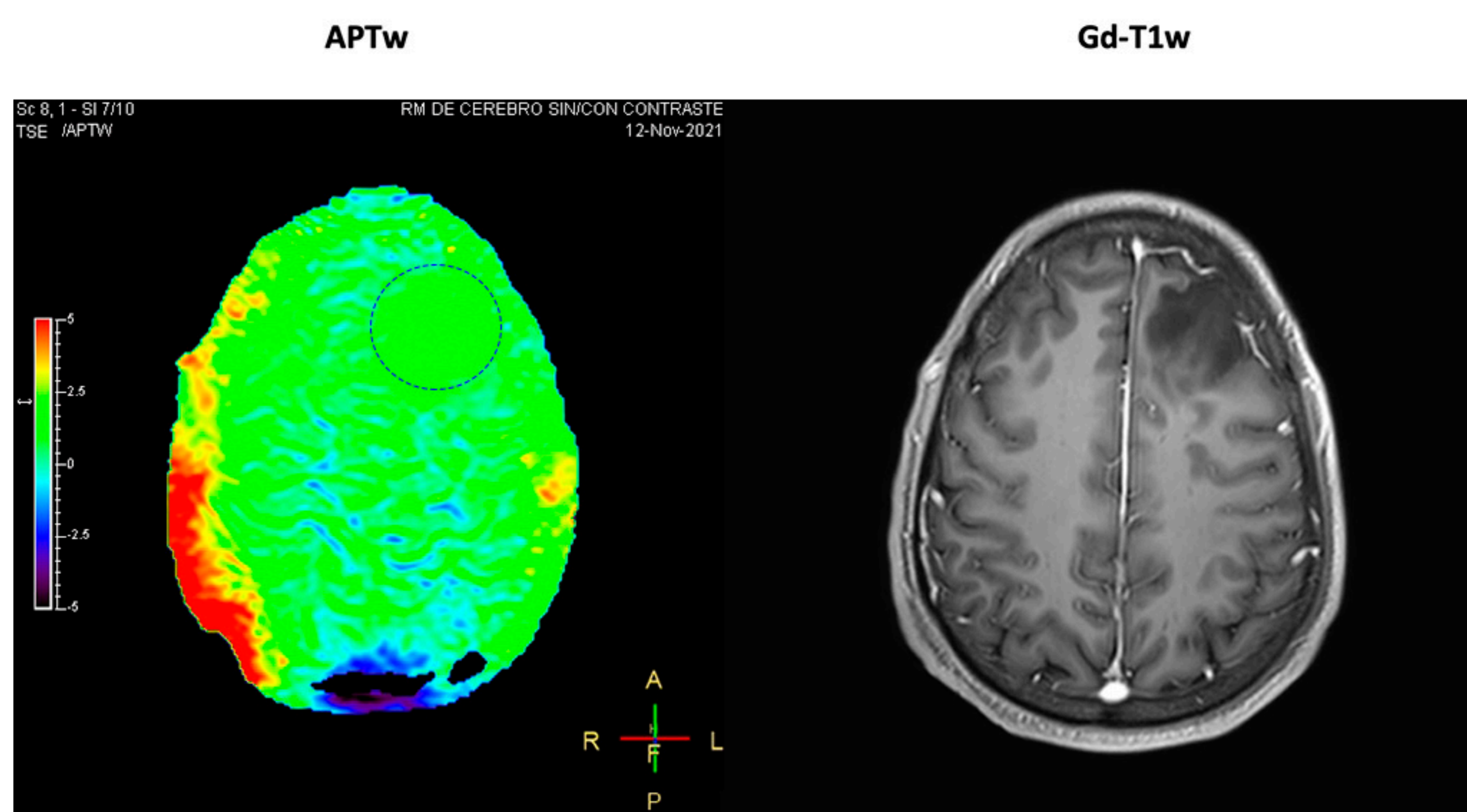


Fig. 6: Glioma de bajo grado (astrocitoma grado II), isointenso en secuencia APT (círculo azul punteado).

REVISIÓN DEL TEMA

3. Diagnóstico inicial

- La evaluación inicial de los gliomas de alto grado:
 - **Es importante recordar que el realce post-contraste traduce disrupción de la barrera hemato-encefálica, pero no necesariamente corresponde a las áreas de tumor de alto grado [2] [7]:**
 - Algunos gliomas de alto grado no muestran realce post-contraste (10% de los glioblastomas y el 30% de los astrocitomas anaplásicos).
 - Algunos gliomas de bajo grado presentan realce post-contraste.
 - La secuencia APT puede identificar las regiones de alto grado en gliomas heterogéneos, permitiendo dirigir las biopsias a estas áreas tumorales [7] [8]. Además, las regiones hiperintensas en la secuencia APT son a veces más extensas que las áreas de realce post-gadolinio, pero menos extensas que el área anormal delimitada en secuencias convencionales (T1, T2 y FLAIR), por lo que la secuencia APT sería muy útil en estudios pre-quirúrgicos para delimitar de forma más precisa el área tumoral.

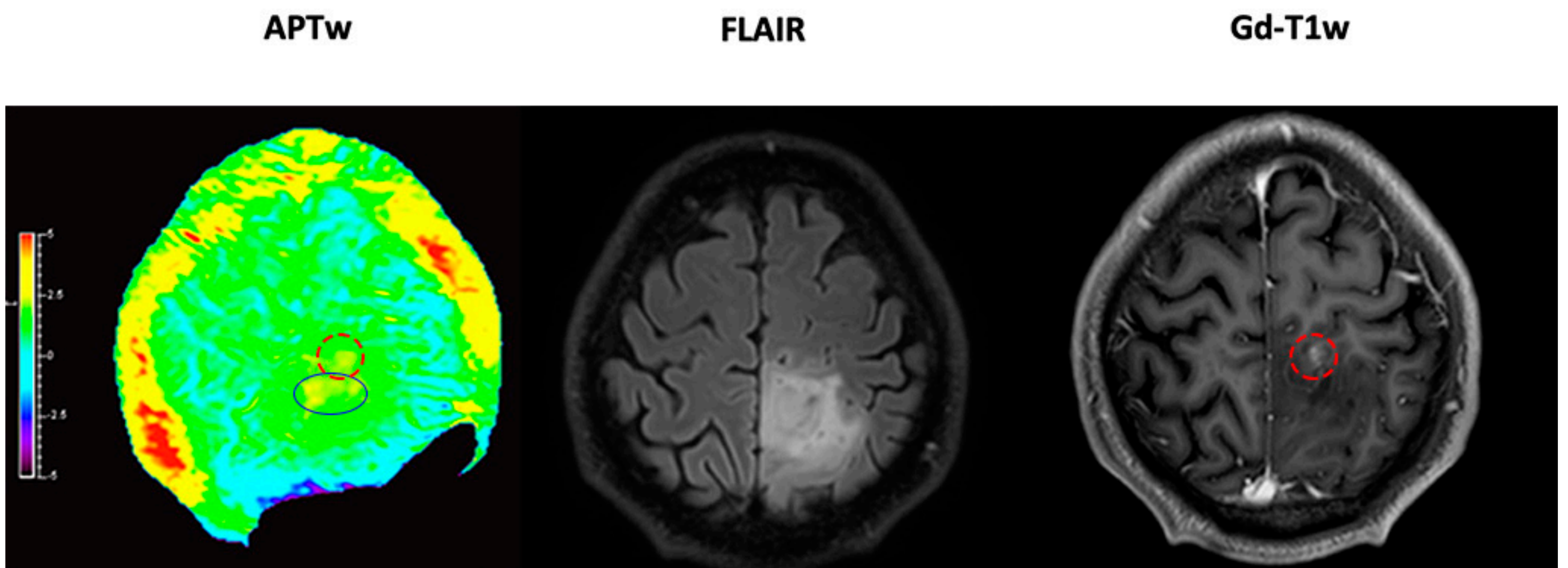


Fig. 7: Las imágenes T1 post-gadolinio muestran un pequeño foco de realce (círculo rojo punteado). Sin embargo, la secuencia APT mostraba múltiples focos hiperintensos, tanto el equivalente al visualizado en la secuencia T1 post-gadolinio, como otros focos en el área adyacente (círculo azul). El estudio anatomo-patológico demostró que había múltiples focos de tumor de alto grado (más allá del foco de realce post-gadolinio), tal como mostraba la secuencia APT.

REVISIÓN DEL TEMA

3. Diagnóstico inicial

- Identificar otras lesiones tumorales de alto grado, como linfomas (Fig. 8) y metástasis (Fig. 9):

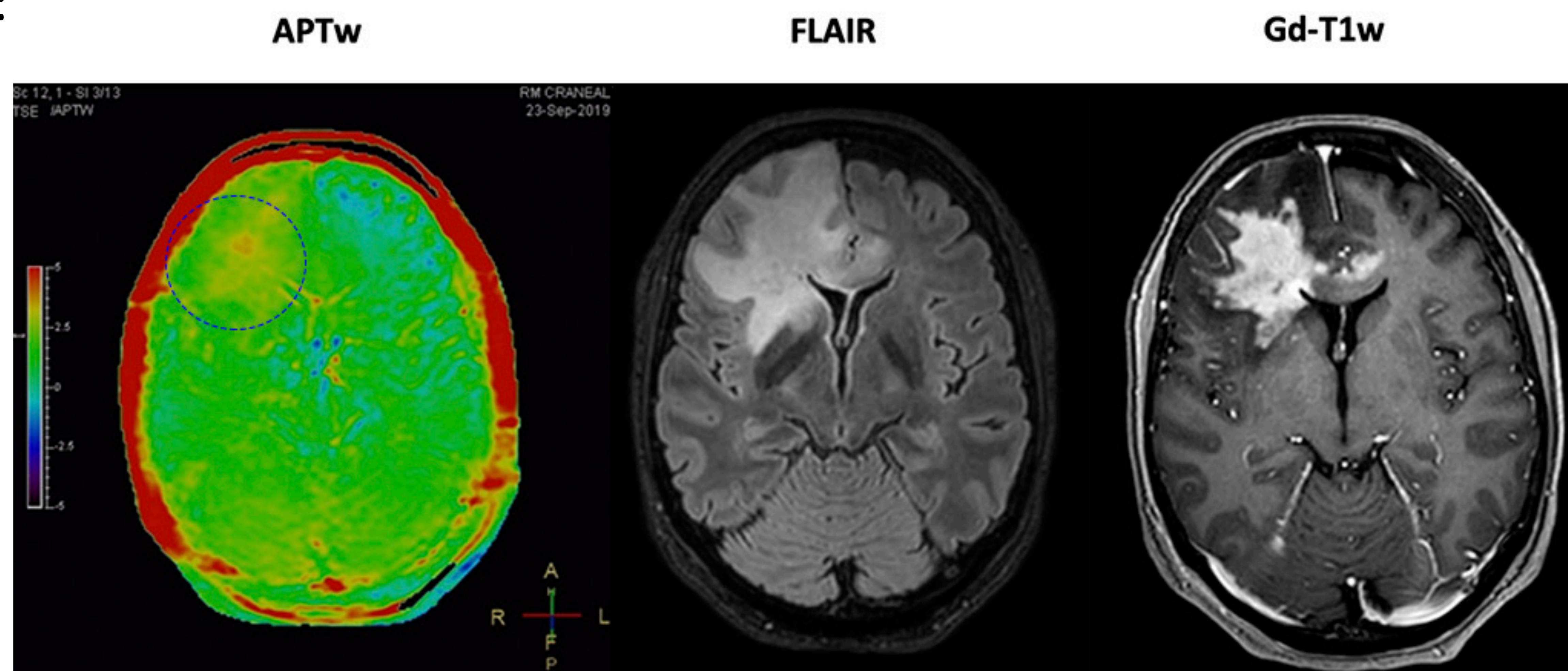


Fig. 8: Linfoma B de alto grado (Ki-67 100%) que muestra hiperintensidad en secuencia APT (círculo azul punteado).

Algunos autores proponen que los Linfomas Primarios del SNC podrían diferenciarse de los gliomas de alto grado basándose en la secuencia APT (principalmente en la mayor homogeneidad de los linfomas) [4].

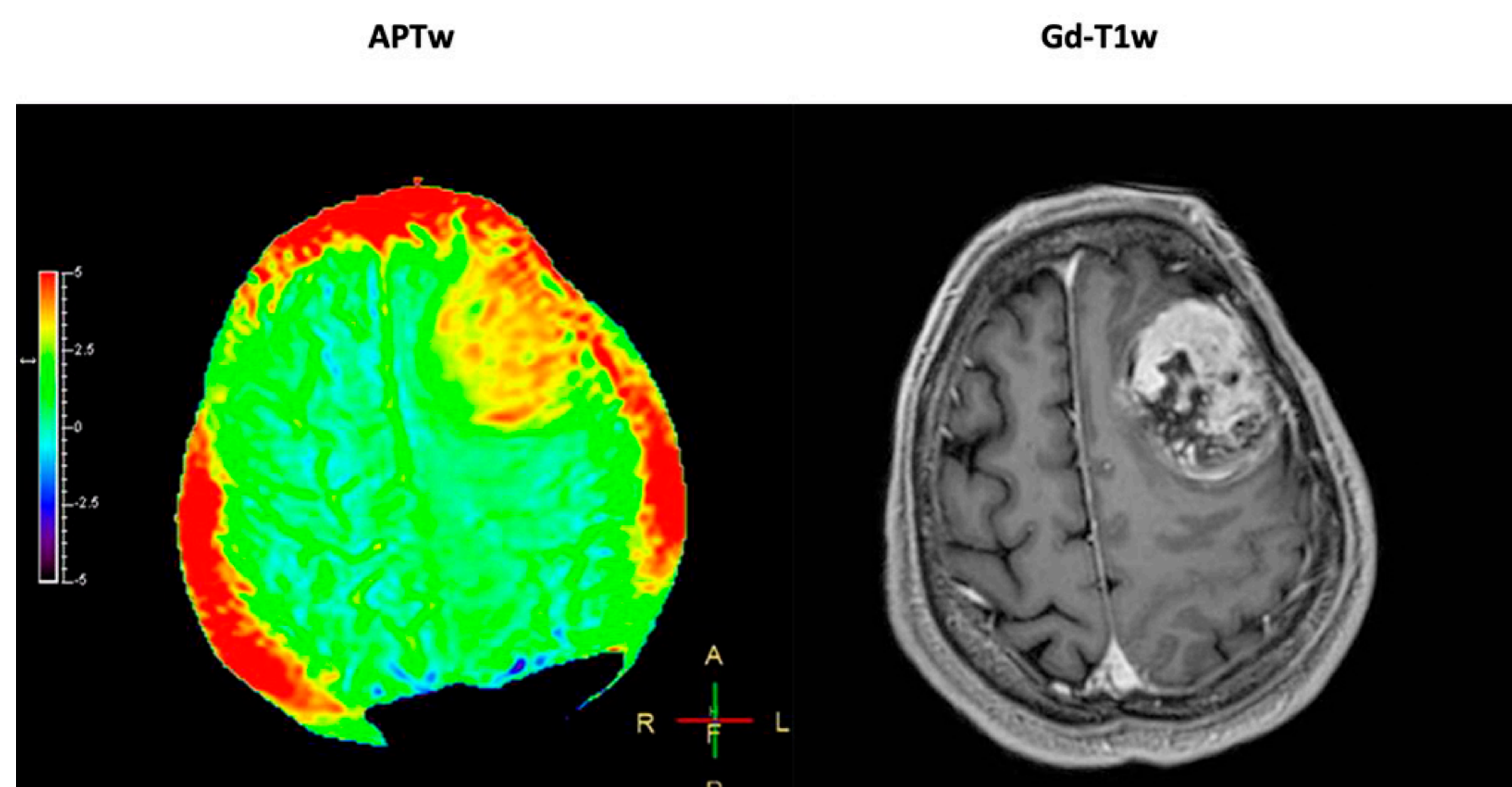


Fig. 9: RM craneal de un paciente con sarcoma de alto grado de extremidad inferior, que muestra una lesión compatible con metástasis, hiperintensa en secuencia APT.

Algunos estudios han valorado la idoneidad de la secuencia APT para distinguir las metástasis cerebrales de los gliomas de alto grado a través de análisis mediante histogramas y radiómica, con resultados positivos [5] [6].

REVISIÓN DEL TEMA

4. Seguimiento

La secuencia APT puede jugar un papel muy importante en el seguimiento de tumores de alto grado, como herramienta para distinguir la recurrencia tumoral de los cambios post-tratamiento [9] [10]:

- La recurrencia tumoral presenta hiperintensidad (**Fig. 10**) (Fig. 11)
- La pseudoprogresión presentará isointensidad (Fig. 12)

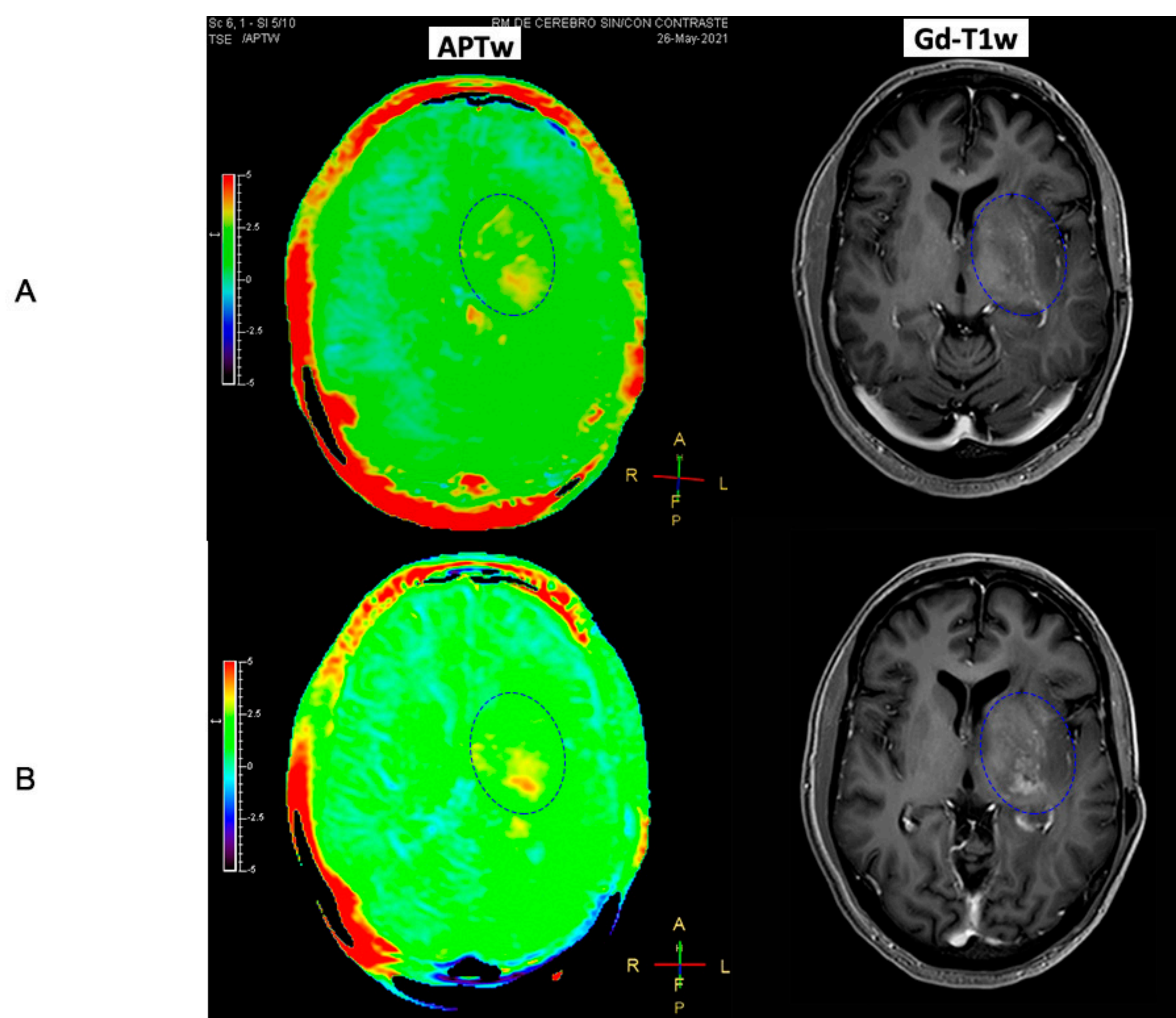


Fig. 10: Seguimiento de un paciente con glioma resecado:
 A. Un primer estudio mostraba una distorsión del parénquima sin claro realce post-gadolinio. Sin embargo, la secuencia APT demostraba hiperintensidad en esta área (compatible con recurrencia tumoral).
 B. En el siguiente control, varios meses después, la secuencia APT mostraba de nuevo hiperintensidad de esta área. En este caso la secuencia T1 post-gadolinio sí mostraba un claro realce, siendo diagnosticado de recurrencia tumoral.

REVISIÓN DEL TEMA

4. Seguimiento

La secuencia APT puede jugar un papel muy importante en el seguimiento de tumores de alto grado, como herramienta para distinguir la recurrencia tumoral de los cambios post-tratamiento [9] [10]:

- La recurrencia tumoral presenta hiperintensidad (Fig. 10) (**Fig. 11**)
- La pseudoprogresión presentará isointensidad o mínima hiperintensidad (Fig. 12)

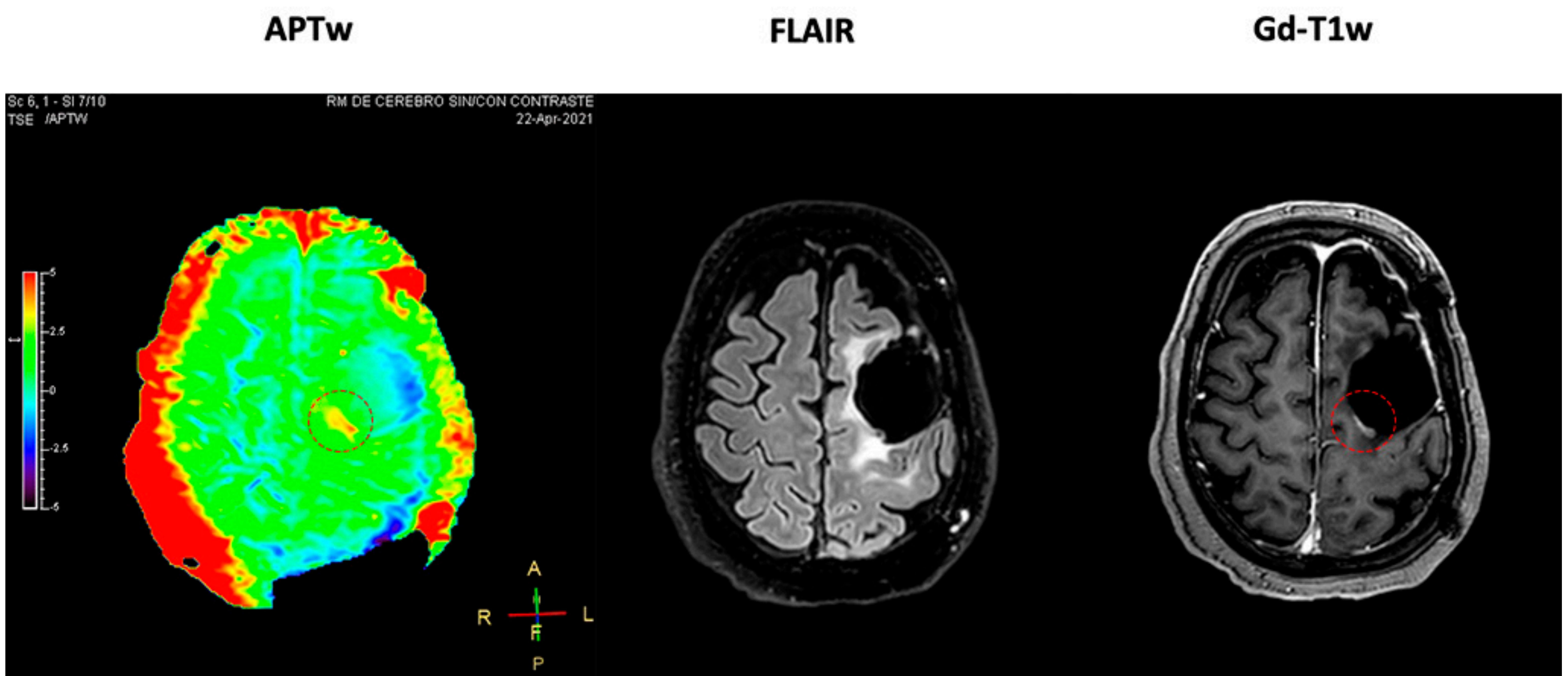


Fig. 11: Recurrencia tumoral de un glioma de alto grado: la secuencia APT presenta un área de hiperintensidad focal en el área de tumorectomía (círculo rojo punteado). En este caso también presentaba realce post-gadolinio.

REVISIÓN DEL TEMA

4. Seguimiento

La secuencia APT puede jugar un papel muy importante en el seguimiento de tumores de alto grado, como herramienta para distinguir la recurrencia tumoral de los cambios post-tratamiento [9] [10]:

- La recurrencia tumoral presenta hiperintensidad (Fig. 10) (Fig. 11)
- La pseudoprogresión presentará isointensidad o mínima hiperintensidad (**Fig. 12**)

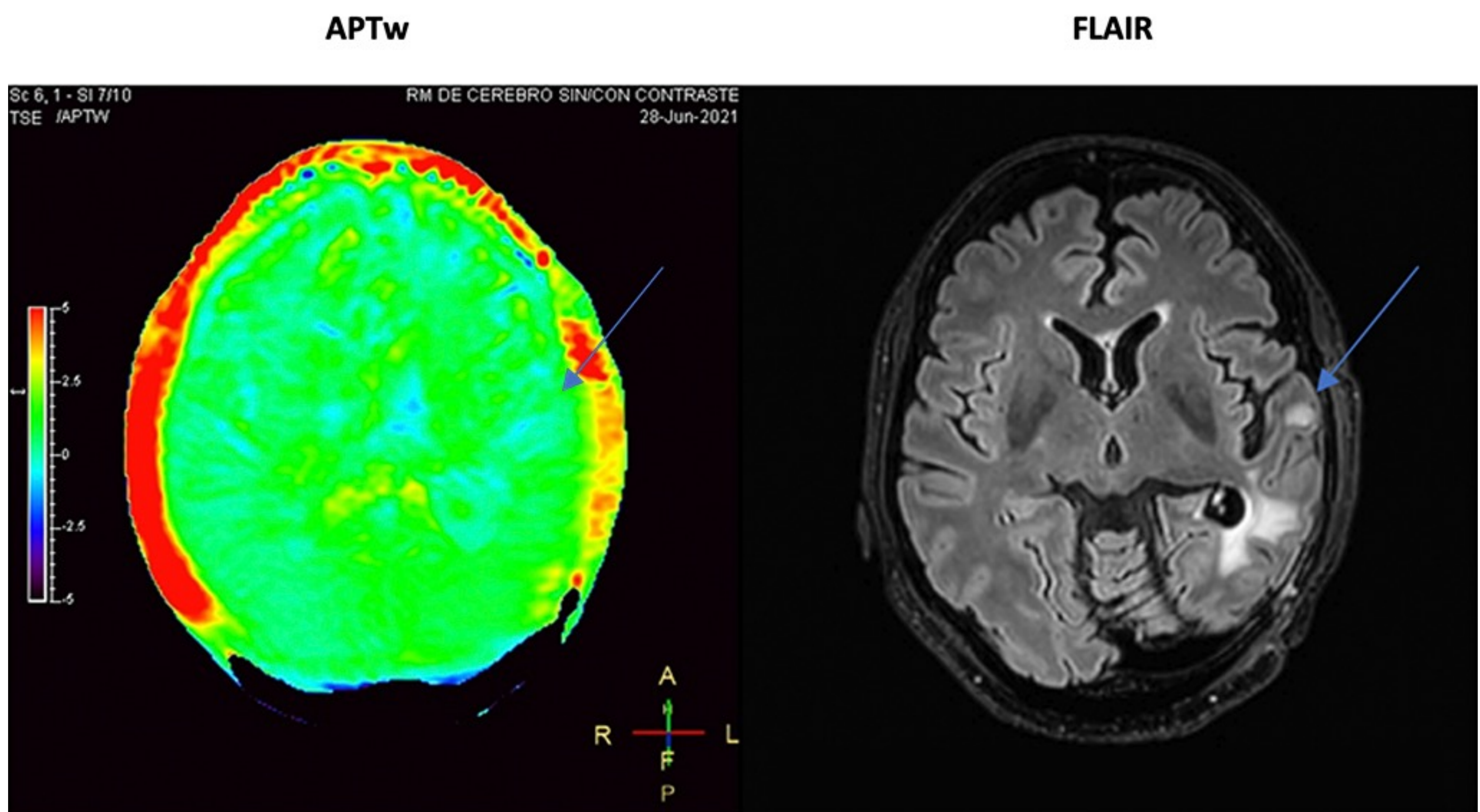


Fig. 12: Paciente con glioma de alto grado resecado. En secuencia FLAIR se observa un área de hiperintensidad conocida en relación a cambios post-tratamiento. Sin embargo, en un control aparece otro área cercana de hiperintensidad focal. Sugerimos un control precoz sospechando que pudiera tratarse de una recurrencia tumoral. En los controles posteriores esta área se ha mantenido estable, sugiriendo que se trata de una pseudoprogresión. En la secuencia APT esta área siempre se ha mantenido isointensa respecto al hemisferio contralateral.

CONCLUSIONES

- La secuencia APT (Amide Proton Transfer) es el tipo más estudiado dentro del grupo de técnicas de imagen CEST. En ella, los protones intercambiados estudiados son los grupos amida presentes en proteínas y péptidos tisulares endógenos.
- No precisa la inyección de agentes de contraste exógenos, algo a tener en cuenta especialmente en pacientes con función renal deteriorada.
- Los tumores cerebrales de alto grado presentan hiperintensidad en secuencia APT debido al elevado contenido proteico intracelular.
- La secuencia APT se ha convertido en un biomarcador de imagen valioso para separar los tumores de alto y bajo grado, y para detectar los tumores (o las áreas tumorales) de alto grado que no presentan realce post-contraste, así como para detectar los falsos positivos en tumores de bajo grado que realzan.
- Esta secuencia es una herramienta valiosa para identificar las áreas de alto grado en los gliomas heterogéneos, permitiendo dirigir de forma más precisa las biopsias.
- La secuencia APT puede ser muy útil para distinguir los casos de recurrencia tumoral (hiperintensidad), de los cambios post-tratamiento (isointensidad).

REFERENCIAS

1. van Zijl PCM, Yadav NN. Chemical exchange saturation transfer (CEST): what is in a name and what isn't?: CEST: What is in a Name and What Isn't? *Magn Reson Med.* 2011;65(4):927–48.
2. Zhou J, Heo H-Y, Knutsson L, van Zijl PCM, Jiang S. APT-weighted MRI: Techniques, current neuro applications, and challenging issues: APTw MRI for Neuro Applications. *J Magn Reson Imaging.* 2019;50(2):347–64.
3. Lindeman LR, Randtke EA, High RA, Jones KM, Howison CM, Pagel MD. A comparison of exogenous and endogenous CEST MRI methods for evaluating in vivo pH. *Magn Reson Med.* 2018;79(5):2766–72.
4. Jiang S, Yu H, Wang X, Lu S, Li Y, Feng L, et al. Molecular MRI differentiation between primary central nervous system lymphomas and high-grade gliomas using endogenous protein-based amide proton transfer MR imaging at 3 Tesla. *Eur Radiol.* 2016;26(1):64–71.
5. Kamimura K, Nakajo M, Yoneyama T, Fukukura Y, Hirano H, Goto Y, et al. Histogram analysis of amide proton transfer-weighted imaging: comparison of glioblastoma and solitary brain metastasis in enhancing tumors and peritumoral regions. *Eur Radiol.* 2019;29(8):4133–40.
6. Sartoretti E, Sartoretti T, Wyss M, Reischauer C, van Smoorenburg L, Binkert CA, et al. Amide proton transfer weighted (APTw) imaging based radiomics allows for the differentiation of gliomas from metastases. *Sci Rep.* 2021;11(1):5506.
7. Zhou J, Zhu H, Lim M, Blair L, Quinones-Hinojosa A, Messina SA, et al. Three-dimensional amide proton transfer MR imaging of gliomas: Initial experience and comparison with gadolinium enhancement: 3D APT Imaging of Gliomas. *J Magn Reson Imaging.* 2013;38(5):1119–28.
8. Jiang S, Eberhart CG, Zhang Y, Heo H-Y, Wen Z, Blair L, et al. Amide proton transfer-weighted magnetic resonance image-guided stereotactic biopsy in patients with newly diagnosed gliomas. *Eur J Cancer.* 2017;83:9–18.
9. Li Y, Ma Y, Wu Z, Xie R, Zeng F, Cai H, et al. Advanced imaging techniques for differentiating pseudoprogression and tumor recurrence after immunotherapy for glioblastoma. *Front Immunol.* 2021;12:790674.
10. Park KJ, Kim HS, Park JE, Shim WH, Kim SJ, Smith SA. Added value of amide proton transfer imaging to conventional and perfusion MR imaging for evaluating the treatment response of newly diagnosed glioblastoma. *Eur Radiol.* 2016;26(12):4390–403.