

# EVALUACIÓN DE GLIOMAS POR TÉCNICAS AVANZADAS DE RESONANCIA MAGNÉTICA

EVALUATION OF GLIOMAS FOR ADVANCED MAGNETIC RESONANCE IMAGING

DRA. CECILIA OKUMA PHD (1) (2) (3), DR. RODRIGO FERNÁNDEZ (2) (3) (4)

(1) Diagnóstico por Imágenes, Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

(2) Instituto de Neurocirugía, Dr. Asenjo. Santiago, Chile.

(3) Departamento de Ciencias Neurológicas Oriente, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

(4) Laboratorio de Investigación Biomédica, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

Email: cecilia.okuma@gmail.com

## RESUMEN

Los gliomas cerebrales son la neoplasia maligna cerebral primaria más frecuente, y habitualmente se asocian a mal pronóstico. La técnica imagenológica de elección para su estudio es la resonancia magnética (RM). Si bien las secuencias convencionales de RM permiten una adecuada aproximación diagnóstica, frecuentemente son insuficientes para caracterizar tumores de naturaleza compleja como los gliomas cerebrales. Durante los últimos 30 años, se han desarrollado técnicas avanzadas de RM, entre las que se incluyen la difusión, perfusión y espectroscopía por RM, las que permiten evaluar distintas características fisiopatológicas de los gliomas cerebrales. En esta revisión, se discutirán brevemente los principios físicos de las técnicas avanzadas de RM y su relación con los mecanismos fisiopatológicos de este tipo de tumores. Además, se revisará en detalle la evidencia que sustenta el uso de las distintas técnicas en escenarios clínicos específicos, planificación terapéutica y evaluación de respuesta a tratamiento, incluyendo la revisión de los criterios imagenológicos de respuesta más utilizados actualmente y los conceptos de RM precoz, pseudoprogresión, pseudorespuesta y radionecrosis. Finalmente, se mencionará la relación entre técnicas imagenológicas y las mutaciones del gen IDH 1/2, la que constituye actualmente un importante foco de interés en la investigación en neurooncología.

Palabras clave: Cerebro, perfusión por RM, espectroscopía por RM, gliomas, tumor.

## SUMMARY

Brain gliomas are the most common primary malignant brain neoplasm, and are usually associated with poor prognosis. The imaging technique of choice for its study is magnetic resonance imaging (MRI). Although conventional MRI sequences allow an adequate diagnostic approach, they are often insufficient to characterize complex tumors such as cerebral gliomas. During the last 30 years, advanced MRI techniques have been developed, including diffusion, perfusion and MRI spectroscopy, which allow to evaluate different pathophysiological characteristics of cerebral gliomas. In this review, we will briefly discuss the physical principles of advanced MRI techniques and their relation to the pathophysiological mechanisms of this type of tumor. In addition, we will review in detail the evidence supporting the use of different techniques in specific clinical scenarios for diagnosis, therapeutic planning and treatment response assessment, including review of currently used imaging response criteria and concepts of early MRI, pseudoprogression, pseudoresponse, and radionecrosis. Finally, the relation between imaging techniques and the mutations of the IDH 1/2 gene, which currently constitutes an important focus of interest in neurooncology research, will be mentioned.

Key words: Brain, MR perfusión, MR spectroscopy, glioma, tumor.

## 1. INTRODUCCIÓN

Los tumores cerebrales representan el 1.4% de las neoplasias malignas diagnosticadas anualmente en Estados Unidos, se asocian a mal pronóstico a pesar de un tratamiento oportuno. Los gliomas son el tipo de neoplasia maligna primaria cerebral más frecuente y se originan a partir de la proliferación anormal de células gliales. El tipo de glioma más frecuente es el glioblastoma multiforme (GBM), siendo la neoplasia primaria maligna más frecuente del sistema nervioso central, se considera un tumor incurable, con una supervivencia media de 15 meses pese a un tratamiento agresivo. De acuerdo a la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), el GBM es un tumor grado IV, la forma más agresiva de este tipo de tumores (1). La mayoría de los GBM se originan *de novo* (GBM primario), mientras que el GBM secundario es aquel que se origina de un glioma de menor grado.

La resonancia magnética (RM) es el método imagenológico de elección para la evaluación de los gliomas cerebrales. Las técnicas convencionales de RM permiten obtener gran información estructural en relación al tamaño y la ubicación de la lesiones, sin embargo, esta información no es suficiente para lograr una caracterización exhaustiva de estos tumores. Por otra parte, la evaluación en el seguimiento y la respuesta a tratamiento basada en el tamaño y la captación de contraste constituye información inespecífica que no permite discriminar entre progresión tumoral y los cambios relacionados al tratamiento. Durante los últimos 20 años, se han desarrollado múltiples técnicas avanzadas de RM como la **difusión** (*Diffusion-Weighted Image, DWI*), la **perfusión cerebral** y la **espectroscopía** por RM (ERM).

Los mecanismos de adaptación y resistencia a distintos tipos de tratamiento, asociado a las características moleculares de los gliomas y la baja penetrancia de agentes quimioterapéuticos a través de la barrera hemato-encefálica (BHE) contribuyen al fracaso en el desarrollo de nuevos fármacos para el tratamiento de este tipo de tumores. Uno de los principales obstáculos en el desarrollo de nuevas estrategias es la falta de variables de observación confiables para utilizar en ensayos clínicos. La supervivencia global se considera el *Gold Standard* en la determinación de la eficacia de un tratamiento, mientras que los períodos libres de enfermedad (PFS, por su sigla en inglés) y las tasas de respuesta son criterios indirectos de evaluación de las terapias, evaluados por RM (2).

El objetivo de este artículo, es revisar los fundamentos físicos de las técnicas avanzadas de RM más utilizadas en

la práctica clínica y su relación con los distintos procesos fisiopatológicos de los gliomas cerebrales. Se discutirá la evidencia que sustenta el uso de estas técnicas en distintos escenarios clínicos y la importancia de su adecuada interpretación en neurooncología.

## 2. FISIOPATOLOGÍA DE LOS GLIOMAS CEREBRALES

Los gliomas cerebrales se pueden clasificar en tumores de alto o bajo grado, utilizando distintos parámetros histopatológicos como la presencia de atipias nucleares, número de mitosis por campo, celularidad y la presencia de proliferación vascular y/o necrosis. Se consideran tumores de alto grado el GBM, el astrocitoma anaplásico, el oligodendroglioma anaplásico y el oligoastrocitoma anaplásico (1).

Los tumores de alto grado poseen alta densidad celular y una gran capacidad de infiltración local, lo que favorece su visualización en las técnicas de RM debido a la importante disrupción de la arquitectura normal cerebral. Los tumores de alto grado además presentan niveles elevados de expresión de citoquinas proangiogénicas como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), lo que genera una proliferación vascular patológica, con vasos de neoformación que exhiben características diferentes de los vasos normales, habitualmente de mayor diámetro y permeabilidad alterada, que determinan la formación de edema vasogénico. Estas alteraciones, se distribuyen en forma heterogénea dentro del tumor, por lo que, los cambios mencionados coexisten con áreas de hipoperfusión y de necrosis. La relevancia de reconocer la existencia de estos procesos patológicos se debe a que todos ellos pueden ser estudiados y en algunos casos, cuantificados, utilizando técnicas avanzadas de RM (3).

En el tejido cerebral sano, la BHE impide el paso de medio de contraste (MC) al parénquima cerebral. La disrupción de BHE genera acumulación del MC en el espacio intersticial y el parénquima, acortando el tiempo de relajación T1, lo que permite utilizar el aumento de señal en imágenes por resonancia como un marcador de este fenómeno. Las alteraciones de la vascularización tumoral son un importante blanco terapéutico, por lo que la medición no invasiva de la respuesta vascular, mediante técnicas de perfusión por RM es de suma importancia (4). Es interesante destacar, que la perfusión y la permeabilidad vascular representan dos fenómenos que reflejan cambios macro y microvasculares, respectivamente, por lo que las áreas de alto volumen cerebral no necesariamente se corresponden con las áreas de mayor permeabilidad.

### 3. PRINCIPIOS FÍSICOS DE TÉCNICAS AVANZADAS DE RM – GENERALIDADES

#### 3.1 Difusión-ADC-DTI

El movimiento de difusión de las moléculas de agua a través de un campo magnético inhomogéneo altera las frecuencias de resonancia de los protones, lo que genera un desfase de señal, con la consiguiente pérdida de señal. A mayores desplazamientos de los protones en un campo magnético inhomogéneo, mayor es la pérdida de señal, este es el principio básico de las técnicas de **RM ponderadas en difusión (DWI)**. La inhomogeneidad de campo se puede cuantificar en el valor  $b$ , donde mayores valores de  $b$  representan una mayor inhomogeneidad de campo. Las técnicas de DWI que se utilizan en la práctica clínica, habitualmente usan 2 o más valores  $b$  (frecuentemente 0 y 1000 s/mm<sup>2</sup>). El parámetro clínico más utilizado es el **coeficiente de difusión aparente (ADC)**, el que se calcula a partir de la pendiente de decaimiento mono-exponencial de la señal observada a medida que se aumentan los valores  $b$ . El valor de ADC se calcula para cada punto en la imagen y refleja la tasa de difusión. Una ventaja de la DWI es que puede ser adquirida rápidamente (menos de un minuto), por lo que se ha incorporado ampliamente a protocolos de rutina de RM cerebral.

El ADC se ha correlacionado inversamente con la **densidad celular** posiblemente debido a una menor difusión del agua intracelular y un menor volumen de espacio extracelular. La estimación de la densidad celular es un elemento fundamental en la evaluación del crecimiento tumoral en respuesta a cualquier tratamiento, particularmente en el caso de las terapias antiangiogénicas, en las cuales el crecimiento tumoral se podría ver enmascarado por la normalización de la BHE. Sin embargo, existen factores que confunden la interpretación del ADC en los gliomas de alto grado, ya que mientras la mayor densidad celular disminuye el ADC, el edema peritumoral y la necrosis lo aumentan. Se ha propuesto el uso de técnicas como la **RM con restricción de espectro (RSI)**, por su sigla en inglés, la que permite diferenciar la señal de los distintos compartimentos intratumorales (5), mejorar la interpretación de los cambios post terapias angiogénicas y favorecer la construcción de tractografías en regiones hiperintensas en FLAIR (6).

La arquitectura cerebral, particularmente la organización de las fibras de sustancia blanca en tractos neuronales, determina una difusión anisotrópica de las moléculas de agua, esto es, una difusión dependiente de la dirección del movimiento que sea evaluada. Debido a que el movimiento del agua se encuentra menos restringido en el sentido de los axones, es posible determinar vectores propios de mayor movimiento (eigen vectores), cuya magnitud constituye los eigen valores, y permite cuantificar la presencia de una dirección dominante

en cada punto, lo que habitualmente se expresa como anisotropía fraccional (FA, por su sigla en inglés). Esta aplicación de DWI se conoce con el nombre de **Tensor Difusión (DTI)**, por su sigla en inglés. La FA permite estimar la integridad de los tractos axonales, siendo un valor 0 equivalente a una máxima isotropía y un valor de 1 a una máxima anisotropía (mayor integridad de los tractos), y se puede codificar en un mapa de colores, donde una interrupción de los trazados es equivalente a una pérdida de anisotropía.

#### 3.2 Perfusión

Las técnicas de evaluación de la perfusión cerebral mediante RM se pueden clasificar en aquellas que requieren la administración de medio de contraste, entre las que se encuentran la RM de **susceptibilidad dinámica al contraste (DSC)** por su sigla en inglés, y las **series dinámicas potenciadas en T1 (DCE)**, por su sigla en inglés. Por otra parte, el **ASL** (por su sigla en inglés) o **etiquetado de spin arterial** utiliza un pulso de radiofrecuencia proximal para modificar la señal de la sangre y posteriormente la utiliza como un trazador endógeno. Actualmente no existe evidencia significativa del uso de ASL en gliomas cerebrales.

La DSC se basa en la alteración del campo magnético generada por el primer paso de una gran cantidad de MC en el espacio intravascular. De esta forma, se obtienen imágenes ponderadas en T2\*, que evidencian una disminución de señal en relación al paso de MC. Este método permite calcular distintos parámetros relacionados con la perfusión cerebral, siendo el **volumen sanguíneo cerebral (CBV)**, por su sigla en inglés el parámetro más utilizado en neurooncología. Este parámetro puede ser estandarizado o normalizado en relación a la sustancia blanca aparentemente sana adyacente o contralateral, lo que se conoce como **volumen sanguíneo cerebral relativo (rCBV)**.

La DCE se basa en la interacción de los electrones desapareados del MC basados en gadolinio (Gd) con el parénquima cerebral, y el acortamiento del tiempo de relajación T1 que genera un aumento de señal al adquirir imágenes ponderadas en T1. Mediante el uso de modelos matemáticos y la adquisición de múltiples imágenes pre y post administración del MC, esta técnica permite determinar el coeficiente de transferencia endotelial ( $K^{trans}$ ), que representa la transferencia de MC desde el espacio intravascular hacia el parénquima cerebral o tejido tumoral. Otro parámetro que se puede determinar a partir de la DCE es el volumen de espacio extracelular ( $V_e$ ), el que se correlaciona de forma inversa con la celularidad tumoral. En la tabla 1, se presentan las principales ventajas y desventajas de cada uno de los métodos de perfusión más utilizados en la práctica clínica actual.

**TABLA 1. PRINCIPALES VENTAJAS Y DESVENTAJAS COMPARATIVOS DE LOS MÉTODOS DE PERFUSIÓN CEREBRAL ESTIMADOS POR RESONANCIA MAGNÉTICA MÁS UTILIZADOS EN LA PRÁCTICA CLÍNICA ACTUAL**

TÉCNICA DE PERFUSIÓN POR RM	VENTAJAS	DESVENTAJAS
<b>DSC</b> (Dynamic susceptibility contrast)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tiempo de adquisición corto.</li> <li>• De extenso uso clínico.</li> <li>• Cuantifica el flujo y el volumen sanguíneo cerebral como en tiempo de tránsito medio entre otros.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Susceptible de artefacto desde hueso, metal y aire.</li> <li>• Baja resolución espacial.</li> <li>• Necesita corrección.</li> </ul>
<b>DCE</b> (Dynamic contrast enhanced)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alta resolución espacial.</li> <li>• Estima la permeabilidad vascular.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mayor tiempo de adquisición.</li> <li>• Requiere análisis y post proceso de imágenes.</li> </ul>
<b>ASL</b> (Arterial spin label)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cuantifica el flujo sanguíneo cerebral.</li> <li>• No requiere contraste.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mayor tiempo de adquisición.</li> <li>• Baja relación ruido señal.</li> </ul>

### 3.3 Espectroscopía por RM

La espectroscopía por resonancia magnética (ERM) permite determinar la composición química de los tejidos utilizando la propiedad de cada molécula de resonar a frecuencias levemente diferentes al ser sometidas a un determinado campo magnético, dependiendo del entorno molecular en el que se encuentren. La ERM proporciona información de metabolitos intermediarios que se encuentran en altas concentraciones relativas, como son Colina (Cho; involucrada en la síntesis de membranas), el N-acetilaspártato (NAA: marcador neuronal), lípidos móviles (asociados con procesos de muerte celular por apoptosis y necrosis) y mioinositol (considerado un marcador de integridad astrocitaria). Esta técnica presenta, sin embargo, una resolución espacial baja, dada principalmente por la baja concentración de estos metabolitos en relación a otros compuestos como agua y la grasa. En términos generales, la selección del área de interés puede considerar un voxel único o voxel múltiples (también llamado imagen por ERM, o MRSI por su sigla en inglés), siendo esta última la técnica de elección en neurooncología, ya que permite caracterizar las distintas áreas de lesiones que son frecuentemente heterogéneas.

## 4. APLICACIONES CLÍNICAS

### 4.1 Diagnóstico diferencial

Las técnicas avanzadas de RM son útiles en la evaluación y diagnóstico diferencial de lesiones expansivas únicas.

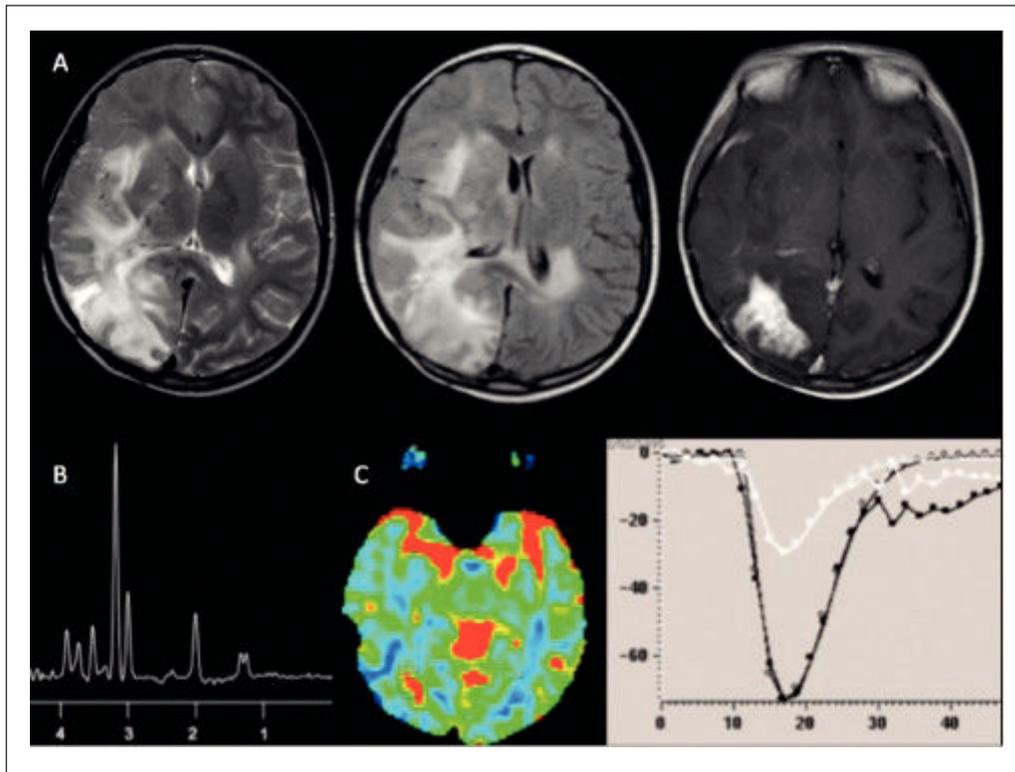
**Gliomas versus linfoma primario de SNC (LPSNC):** Las técnicas de perfusión por RM permiten discriminar entre GBM y linfoma, el rCBV se encuentra elevado en GBM, mientras que los LPSNC habitualmente no presentan aumentos significativo de la perfusión, ver Figuras 1 y 2. Por otra parte, los LPSNC son tumores con alta celularidad y característicamente presentan restricción a la difusión (ADC reducido), mientras que la heterogeneidad de los gliomas de alto grado determina valores de ADC más complejos de interpretar. El valor de la

relación ADC tumoral/ADC de sustancia blanca normal menor a 1 podría identificar con una precisión cercana al 100% a los LPSNC. Con respecto al metabolismo tumoral, si bien ambos tipos de tumores demuestran un patrón de espectroscopía de alto grado tumoral, los valores pico de colina en LPSNC son habitualmente menores en comparación al GBM (7).

**Gliomas versus metástasis:** Las técnicas de perfusión tumoral por RM han demostrado altos valores de rCBV en ambos tipos tumorales, sin embargo, debido a que las lesiones metastásicas presentan BHE alterada, la extravasación de MC genera una curva de volumen que no regresa al estado basal (8), ver Figura 3.

Debido a la naturaleza infiltrativa de los gliomas cerebrales en comparación con las metástasis cerebrales, las características de la región peritumoral pueden orientar a un diagnóstico específico basado en elementos sugerentes de infiltración tumoral. Los valores de ADC serían mayores en el edema peritumoral de las metástasis cerebrales que la región peritumoral de gliomas, probablemente debido a una mayor celularidad, sin embargo, este hallazgo no ha sido consistente en todos los estudios. En un estudio realizado por Server et al. (9), se estudiaron 73 pacientes con diagnósticos de GBM o metástasis cerebrales mediante MRSI, en los que un aumento en la relación Colina/NAA en la región peritumoral tuvo una especificidad de 93% para el diagnóstico de GBM. Por otra parte, un aumento en el rCBV alrededor del área de captación de contraste, sugiere la presencia de infiltración tumoral propia de gliomas, por lo que sería evidencia contraria al diagnóstico de metástasis (10). Por último, se ha visto que la DTI es útil en la discriminación de estos dos tipos de tumores. Específicamente, se ha descrito que la FA se encuentra aumentada en las regiones peritumorales de gliomas de alto grado en comparación con las regiones de edema vasogénico peritumoral de las metástasis. Probablemente estos hallazgos se deben a la naturaleza más celular y estructurada del área peritumoral de los gliomas.

**FIGURA 1. PACIENTE FEMENINO DE 30 AÑOS, CON DÉFICIT MOTOR Y SENSITIVO SUBAGUDO PROGRESIVO CON DIAGNÓSTICO DE GBM**

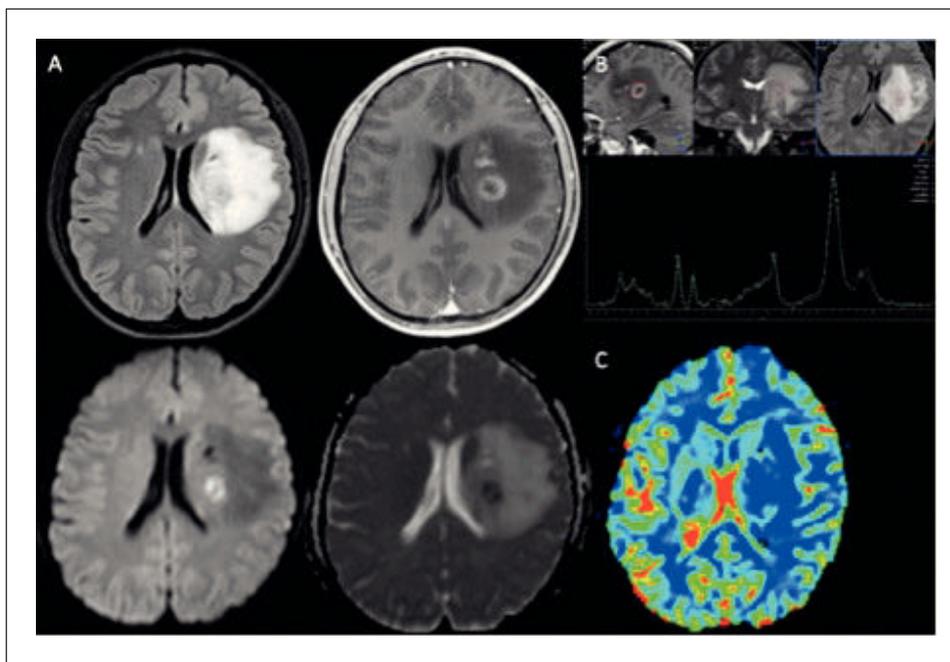


(A): Estudio estructural en el que se demuestra lesión expansiva lenticulo temporo occipital, sólida, hipercaptante, e importante efecto de masa y edema perilesional: de izquierda a derecha en secciones axiales en imágenes potenciadas T2, Flair y T1-Gd; fila inferior de derecha a izquierda secciones axiales en imágenes ponderadas en DWI y ADC.

(B): Estudio espectroscópico (ERM) de voxel único (TE:144) en la lesión expansiva hipercaptante demuestra un aumento leve a moderado en la relación Colina/Creatina, normalidad en la magnitud del pico de NAA y un pico de gran magnitud de Lípidos-Lactato, sugerente de lesión tumoral de alto grado.

(C): Estudio de perfusión cerebral post inyección de contraste endovenoso (DSC), en el que se observa un significativo aumento del volumen sanguíneo cerebral relativo (rCBV) en la lesión hipercaptante, respecto de la sustancia blanca sana del hemisferio contralateral.

**FIGURA 2. PACIENTE DE 22 AÑOS CON DÉFICIT MOTOR DE INSTALACIÓN SUBAGUDA DEL HEMICUERPO DERECHO, CON DIAGNÓSTICO DE LINFOMA PRIMARIO DEL SNC**

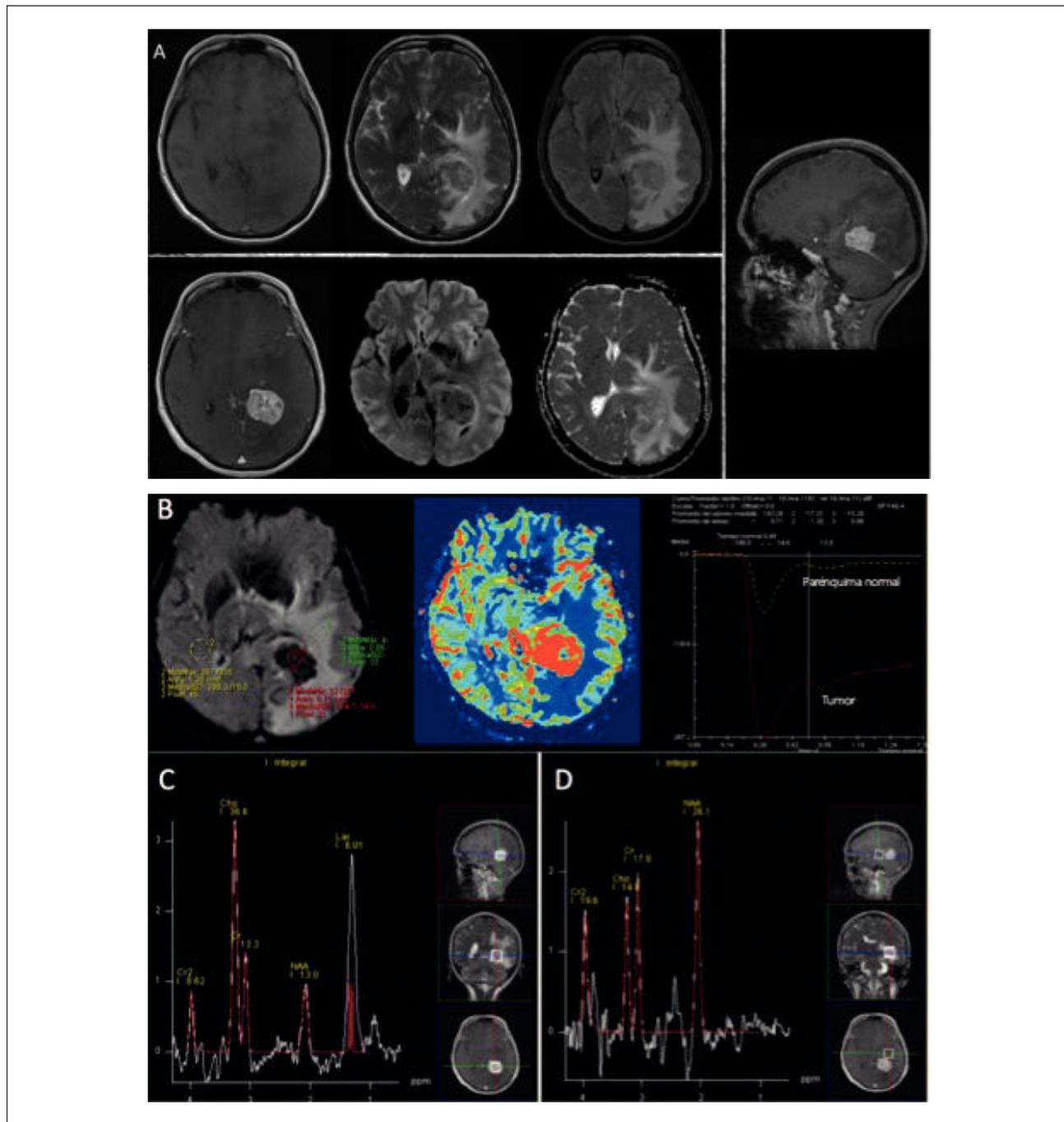


(A): Estudio estructural en el que se muestra lesión expansiva lenticulo talámica izquierda, sólida con cambios quístico-necróticas, hipercaptante, con restricción a la difusión e importante efecto de masa y edema perilesional: fila superior de izquierda a derecha en secciones axiales en imágenes potenciadas Flair y T1-Gd; fila inferior de derecha a izquierda secciones axiales en imágenes ponderadas en DWI y ADC.

(B): Estudio espectroscópico (ERM) de voxel único (TE:144) en la lesión expansiva hipercaptante demuestra un aumento leve a moderado en la relación Colina/Creatina, normalidad en la magnitud del pico de NAA y un pico de gran magnitud de Lípidos-Lactato, sugerente de lesión tumoral de alto grado.

(C): Estudio de perfusión cerebral post inyección de contraste endovenoso (DSC), en el que se observa una disminución significativa del volumen sanguíneo cerebral relativo (rCBV) en la lesión hipercaptante, respecto de la sustancia blanca sana del hemisferio contralateral.

**FIGURA 3. PACIENTE MASCULINO DE 65 AÑOS CON METÁSTASIS CEREBRAL DE ADENOCARCINOMA DE LA VÍA BILIAR**



(A): Estudio estructural en el que se demuestra lesión expansiva atrial izquierda, sólida, hipercaptante, con importante efecto de masa y edema perilesional: fila superior de izquierda a derecha en secciones axiales en imágenes ponderadas en T1, T2, Flair; fila inferior de derecha a izquierda secciones axiales en imágenes ponderadas en T1-Gd, DWI y ADC; imagen lateral sección sagital ponderadas en T1-Gd.

(B): Estudio de perfusión cerebral post inyección de contraste endovenoso (DSC), en el que se observa un aumento significativo del volumen sanguíneo cerebral relativo (rCBV) en la lesión hipercaptante, con volumen normal bajo en el área circundante de incremento de señal en FLAIR, respecto de la sustancia blanca sana del hemisferio contralateral, asociado a una falta de recuperación basal que refleja el fenómeno de recirculación por alteración de

la BHE: Fila superior de derecha a izquierda adquisición volumétrica en T2\*, histograma rCBV y curvas de intensidad de señal en el tiempo para evolución de parámetros de perfusión cerebral.

(C): Estudio espectroscópico (ERM) de voxel único (TE:144) en la lesión expansiva hipercaptante demuestra un aumento en la relación Colina/Creatina, disminución del NAA y un pico de Lípidos-Lactato, sugerente de lesión tumoral.

(D): Estudio espectroscópico (ERM) de voxel único en el área circundante de incremento de señal en FLAIR demuestra normalización en la relación Colina/Creatina, aumento del NAA y desaparición del pico de Lípidos-Lactato, sugerente de edema peritumoral.

## 4.2 Gradación tumoral

Los gliomas de alto grado suelen tener un mayor rCBV que los gliomas de bajo grado (11) y el uso de técnicas de perfusión por RM aumenta significativamente la sensibilidad y especificidad de la gradación tumoral (12). Sin embargo, tumores como el oligodendroglioma pueden tener valores elevados de rCBV, por lo que es necesario interpretar estos hallazgos con precaución. En un estudio realizado por Law et al., se reportó una sensibilidad de 93% y un valor predictivo positivo de 87% para la identificación de gliomas de alto grado, al utilizar un valor de corte de rCBV >1.75, en conjunto con las relaciones Cho/Crea y Cho/NAA (12). De esta forma, el rCBV es el parámetro con una asociación más robusta con el grado tumoral, no obstante, el estudio de la permeabilidad vascular mediante DCE y el  $K^{trans}$  se podría utilizar potencialmente, debido a la mayor permeabilidad capilar que se ha visto en gliomas de alto grado.

La perfusión por RM cumple además un papel en la monitorización del grado tumoral a través del tiempo, dado que un porcentaje significativo de los gliomas de bajo grado evolucionará a un glioma de alto grado, lo que se ha asociado a un "switch angiogénico" en que el tumor presenta un aumento de la perfusión. Trabajos recientes han demostrado que este proceso de desdiferenciación se asocia a cambios en el rCBV que se presentan hasta 1 año antes de la aparición de lesiones con captación de contraste en T1WI (13).

En DWI, bajos valores de ADC se correlacionan con una mayor celularidad y proliferación, lo que se observa más frecuentemente en tumores de alto grado. Sin embargo, los valores de ADC para gliomas de alto y bajo grado pueden superponerse debido a la heterogeneidad de este tipo de tumores. Una aproximación más precisa a la evaluación del ADC es el estudio de sus distintos valores en distintas áreas del tumor mediante el uso de histogramas de ADC. Distintos estudios que han utilizado este método de análisis, han demostrado un papel en la gradación de gliomas (14). Adicionalmente, en un estudio realizado por Kang et al., se demostró que el histograma derivado de valores b más altos sería más útil en la evaluación de la gradación tumoral que los valores de b estándar. La disminución de los valores de ADC al aumentar el valor b desde 1000 hasta 3000s/m<sup>2</sup> fue mayor en los gliomas de alto grado (14). Por otra parte, pequeños estudios que han evaluado el papel de DTI en la gradación de gliomas, han mostrado una alta precisión (15).

Niveles aumentados de colina en la ERM se han relacionado a neoplasias más agresivas, en la práctica clínica habitualmente se analiza como aumento fraccional de las relaciones Colina/Creatina y Colina/NAA. La selección de la región de

interés en la ERM univoxel es un factor determinante en la utilidad de esta técnica, por lo que la ERM multivoxel suele ser la modalidad de elección, ya que permite evaluar la heterogeneidad metabólica del tumor y seleccionar las áreas con mayores niveles de colina para su análisis. La precisión de la ERM para discriminar entre tumores de alto y bajo grado se ha descrito hasta un 96%, utilizando las relaciones colina/creatina y colina/NAA con valores de corte que varían entre 2 y 2.5 (12,16) ver figura 4. Por otra parte, altos niveles de mioinositol (evaluados por ERM con TE corto como un pico 3.5ppm) se asocian a astrocitomas de bajo grado, en los que habitualmente la relación colina/creatina no se encuentra alterada (17).

## 4.3 Extensión tumoral

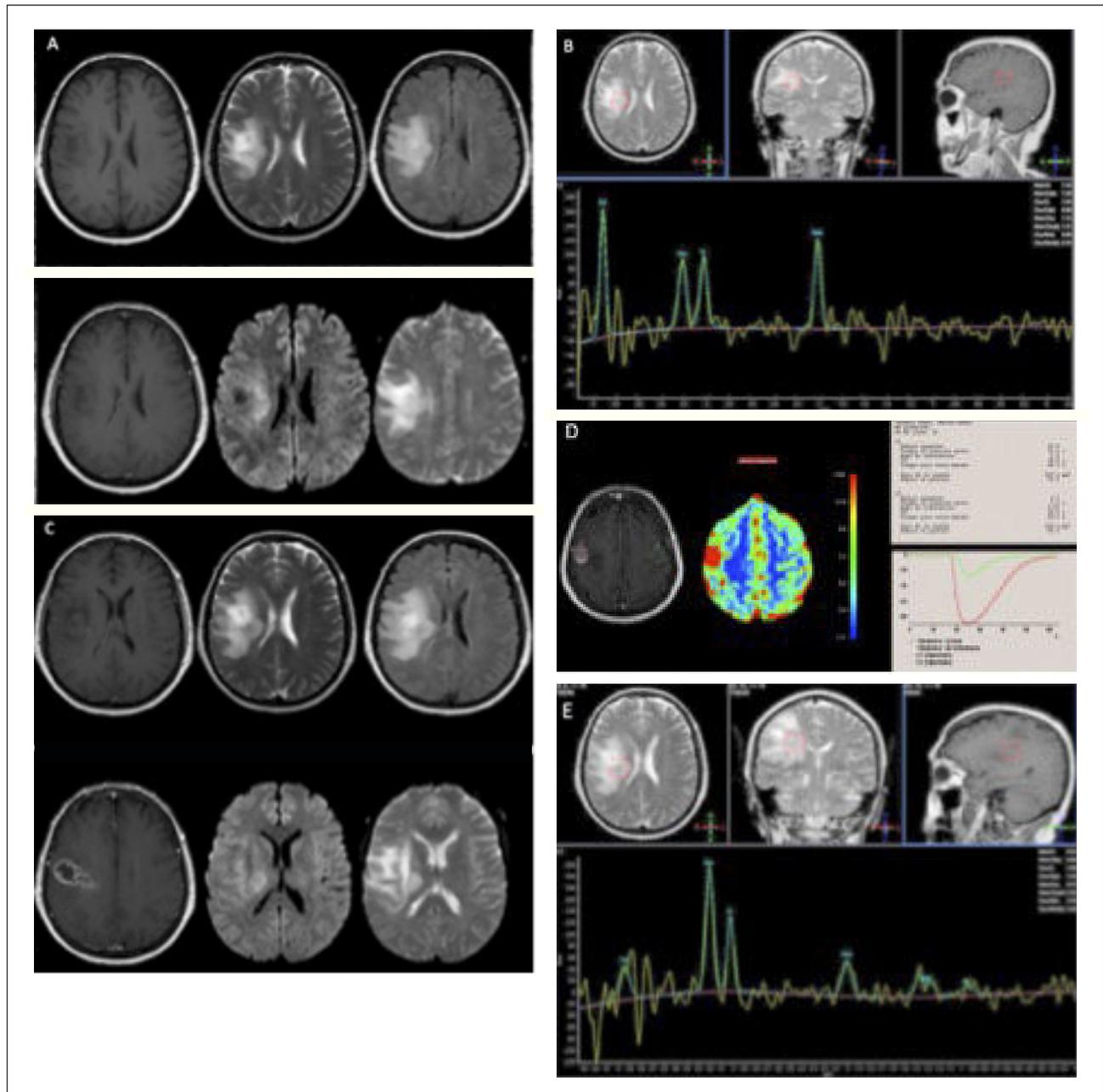
Los signos imagenológicos sugerentes de infiltración tumoral en regiones más allá de las áreas de captación de contraste frecuentemente son sutiles, incluyendo el efecto de masa y el edema con compromiso cortical. Debido a la variabilidad de interpretación de estos hallazgos, los criterios actuales de progresión habitualmente se complementan con información clínica (2). Las técnicas avanzadas de RM permiten determinar los límites tumorales de mejor forma que la RM convencional. Price et al. (18) realizaron un estudio comparativo de DTI y análisis histopatológico de 20 pacientes con gliomas de alto grado, en el que se determinó una sensibilidad de 98% y especificidad de 81% para la detección de infiltración tumoral, encontrándose un aumento de la isotropía en las regiones infiltradas. De la misma forma, valores aumentados de rCBV y  $K^{trans}$  sugieren la presencia de infiltración tumoral en el caso de gliomas de alto grado y linfomas (10).

El estudio con ERM también permite la detección de áreas de infiltración tumoral mediante la detección de cambios en su metabolismo, incluso más allá de las áreas con aumento de señal T2. La concentración de NAA ha demostrado ser particularmente útil en este contexto, debido a que en áreas de bajos niveles de infiltración tumoral, el incremento en la colina podría ser sutil y pasar inadvertido en la ERM.

## 4.4 Guía de biopsias y radioterapia

La subestimación del grado tumoral en el estudio histopatológico de biopsias estereotáxicas es un problema clínico muy importante, alcanzando hasta un 30% de los casos (19). La heterogeneidad de las lesiones tumorales supone un alto riesgo de obtener muestras poco representativas del tipo y grado tumoral. Si bien habitualmente se utilizan las áreas con captación de medio de contraste para guiar las biopsias estereotáxicas, estudios recientes han demostrado que la detección de áreas específicas de rCBV aumentado se correlaciona con mayor angiogénesis y mayor celularidad (20), lo que

**FIGURA 4. PACIENTE MASCULINO 62 AÑOS CON DÉFICIT SUBAGUDO Y PROGRESIVO DEL HEMICUERPO IZQUIERDO CON GBM**



(A): Evaluación inicial por RM demuestra lesión expansiva tumefacta frontal derecha, marginada por incremento de señal en FLAIR, sin impregnación del medio de contraste ni restricción a la difusión: fila superior de izquierda a derecha en secciones axiales en imágenes potenciadas en T1, T2, Flair; fila inferior de derecha a izquierda secciones axiales en imágenes ponderadas en T1-Gd, DWI y ADC.

(B): Estudio espectroscópico (ERM) de voxel único (TE:144) en el core de la lesión expansiva hipercaptante demuestra una relación Colina/Creatina, pico NAA normales y presencia de pequeño pico de Lactato. Control imagenológico cuatro meses más tarde demuestra progresión de la lesión, y expresión de las características típicas de GBM en RM.

(C): Crecimiento de lesión expansiva tumefacta frontal derecha, marginada por incremento de señal en FLAIR, con impregnación del medio de contraste sin restricción a la difusión: : fila superior de izquierda a derecha en secciones

axiales en imágenes potenciadas en T1, T2, Flair; fila inferior de derecha a izquierda secciones axiales en imágenes ponderadas en T1-Gd, DWI y ADC.

(D): Estudio de perfusión cerebral post inyección de contraste endovenoso (DSC), en el que se observa un aumento significativo del volumen sanguíneo cerebral relativo de más de 10 veces (rCBV) en la lesión hipercaptante, con volumen moderadamente aumentado en el área circundante de incremento de señal en FLAIR, respecto de la sustancia blanca sana del hemisferio contralateral, asociado a una completa recuperación basal: Fila superior de derecha a izquierda adquisición T1-Gd, histograma rCBV y cuevas de intensidad de señal en el tiempo para evolución de parámetros de perfusión cerebral.

(E): Estudio espectroscópico (ERM) de voxel único (TE:144) en el core de la lesión expansiva hipercaptante demuestra una relación aumentada de Colina/Creatina, disminución del pico NAA normales y presencia de pequeño pico de Lactato.

permitiría identificar las áreas con mayores elementos histopatológicos de malignidad. Estudios previos han demostrado que en tumores gliales, las áreas con menores valores de ADC corresponden a las de mayor grado tumoral (21).

Por otra parte, la planificación de radioterapia y radiocirugía en gliomas podría beneficiarse del uso de técnicas avanzadas de RM. Particularmente, en una serie publicada por Ballan-grad et al. se estudiaron retrospectivamente los esquemas de radioterapia de pacientes con gliomas de alto grado, encontrándose que aproximadamente en el 15% de ellos se hubiera irradiado un mayor volumen de tejido si se hubiera complementado la evaluación con la relación colina/NAA de ERM multivoxel (22).

#### 4.5 Planificación quirúrgica

El objetivo de la resección tumoral en pacientes con gliomas cerebrales es la máxima resección segura posible, asociado al menor déficit neurológico posible. El DTI puede entregar información en relación a la interacción del tumor con las fibras de sustancia blanca más importantes, lo que en algunos casos permite diferenciar áreas de infiltración tumoral y/o edema, de aquellas regiones donde sólo existe desplazamiento de fibras. Bagadia et al. evaluaron el papel de DTI en la planificación prequirúrgica de 40 pacientes con tumores cerebrales en áreas elocuentes, encontrando que el uso de esta técnica modificó la estrategia terapéutica en un 62% de los pacientes, favoreciendo mayores porcentajes de resección tumoral en aquellos pacientes que presentaban fibras desplazadas y menor morbilidad en pacientes con infiltración tumoral de los tractos (23).

La determinación precisa de la relación entre la lesión tumoral y el parénquima circundante, particularmente con las áreas elocuentes, es de gran importancia en la planificación prequirúrgica. En la RM funcional, utilizando los niveles de **oxigenación de la sangre**, por su sigla en inglés), un área específica del cerebro es estimulada generando un aumento transitorio en el flujo sanguíneo de esa área, lo que aumenta la cantidad de oxihemoglobina. El efecto diamagnético de este aumento transitorio de oxihemoglobina produce un aumento de señal que permite establecer la participación de un área específica en la tarea evaluada. La distancia entre el tumor y el área funcional identificada en la RM funcional se relaciona con la aparición de déficit neurológicos, siendo un margen <1cm un factor de mal pronóstico neurológico (24). Es importante considerar, sin embargo, que la infiltración tumoral y el edema perilesional pueden suprimir el aumento de señal en las técnicas BOLD (25).

Existen técnicas de RM funcional en reposo (RS-fMRI), las que han sido menos utilizadas en el contexto de tumores

cerebrales. Estas técnicas poseen algunas ventajas que la convierten en un foco de interés, entre las que encontramos la capacidad de evaluar a pacientes incapaces de cooperar con la realización de un paradigma (niños, pacientes con alteración del nivel de conciencia, entre otros) y la capacidad de identificar múltiples áreas funcionales de forma retrospectiva a partir de una secuencia única.

#### 4.6 Evaluación de Respuesta a Tratamiento

##### 4.6.1 Criterios de Respuesta a Tratamiento

La RM es un elemento fundamental en la evaluación de la respuesta a tratamiento de los tumores cerebrales y se han propuesto distintos criterios de respuesta durante los últimos años. Los criterios de Macdonald, propuestos inicialmente en 1990, han sido los más utilizados en la evaluación de los pacientes con tumores cerebrales. Si bien, estos criterios fueron desarrollados para la tomografía computada, su uso se extrapoló a RM y clasifican la respuesta tumoral en cuatro categorías:

*i) Respuesta completa*

*ii) Respuesta parcial:*  $\geq 50\%$  de disminución de la suma del producto de los mayores diámetros perpendiculares de todas las lesiones captantes de contraste, que se mantengan estables por al menos cuatro semanas.

*iii) Enfermedad estable*

*iv) Progresión de la enfermedad:*  $\geq 25\%$  aumento de la suma del producto de los mayores diámetros perpendiculares de todas las lesiones captantes de contraste.

Sin embargo, los criterios de Macdonald presentan limitaciones importantes en la evaluación de respuesta a tratamiento, las que incluyen dificultad en la medición de tumores de forma irregular, alta variabilidad interobservador y la falta de medición de las áreas no captantes, entre otras (26).

Por otra parte, el grupo de trabajo para la **Evaluación de Respuesta en Neurooncología (RANO)**, por su sigla en inglés) propuso nuevos criterios en 2010, en los que se incluyen por primera vez secuencias ponderadas en T2 y la medición de áreas tumorales sin captación de contraste (2). En los criterios RANO, se considera además la evolución clínica de los pacientes y el uso de corticoides, además, se definen los conceptos de **pseudorespuesta** y **pseudoprogresión**, ver tabla 2. Una limitación importante de estos criterios es la dificultad de diferenciar las áreas de infiltración tumoral que no captan contraste del edema vasogénico u otras causas no tumorales de aumento de señal T2 perilesional. Dado las limitaciones que presentan estos criterios, es importante el desarrollo de nuevas técnicas que permitan evaluar de mejor manera la respuesta a los distintos tipos de tratamiento.

TABLA 2. RESUMEN DE LOS CRITERIOS RANO (*RESPONSE ASSESSMENT IN NEURO-ONCOLOGY*)

CRITERIO	RESPUESTA COMPLETA	RESPUESTA PARCIAL	ESTABILIDAD	PROGRESION
<b>T1 Gd Impregnación</b>	No	≥50% ↓	<50% ↓ - <25% ↑	≥25% ↑ (1)
<b>T2/Flair</b>	Estable o ↓	Estable o ↓	Estable o ↓	↑ (1)
<b>Nueva lesión</b>	No	No	No	Presente (1)
<b>corticosteroides</b>	No	Estable o ↓	Estable o ↓	No aplica (2)
<b>Estado clínico</b>	Estable o ↑	Estable o ↑	Estable o ↑	↓ (1)
<b>Requerimiento para respuesta</b>	Todos	Todos	Todos	Cualquiera (1)

(1): Progresión de la enfermedad cuando este criterio esta presente.

(2): Incremento en las dosis de corticoides no son criterios de progresión de enfermedad en ausencia de deterioro clínico.

REF. Wen P., Macdonald D, Reardon D. et al. Updated Response Assessment Criteria for High-Grade Gliomas: Response Assessment in Neuro-Oncology Working Group. *Journal of Clinical Oncology* 2010; 28(11): 1963–1972.

#### 4.6.2 RM Postoperatoria Inmediata

La RM postoperatoria inmediata es una herramienta de gran utilidad en la evaluación de respuesta a tratamiento. Su ventaja radica en la evaluación de un posible remanente tumoral previo a la aparición de áreas de captación de contraste no tumorales, en relación a procesos inflamatorios postquirúrgicos normales. Adicionalmente, permiten la evaluación de áreas con restricción de la difusión en el lecho quirúrgico producidas por isquemia o congestión venosa secundaria a trauma quirúrgico, retracciones y/o daño vascular. Se ha descrito que estas áreas de restricción de la difusión pueden persistir algunos días y posteriormente pueden presentar captación de contraste, por lo que no deberían confundirse con áreas de progresión tumoral. Ver figura 5.

#### 4.6.3 Progresión Tumoral Versus Pseudoprogresión y Radionecrosis

Un adecuado seguimiento imagenológico es imprescindible para cada paciente en forma individual, así como para el correcto desarrollo de ensayos clínicos, los que evalúan la respuesta a tratamiento. Existen particularmente, dos fenómenos que deben distinguirse de la progresión tumoral, la pseudoprogresión y la radionecrosis, los que representan distintas manifestaciones de los cambios en el tejido cerebral post quimio-radioterapia.

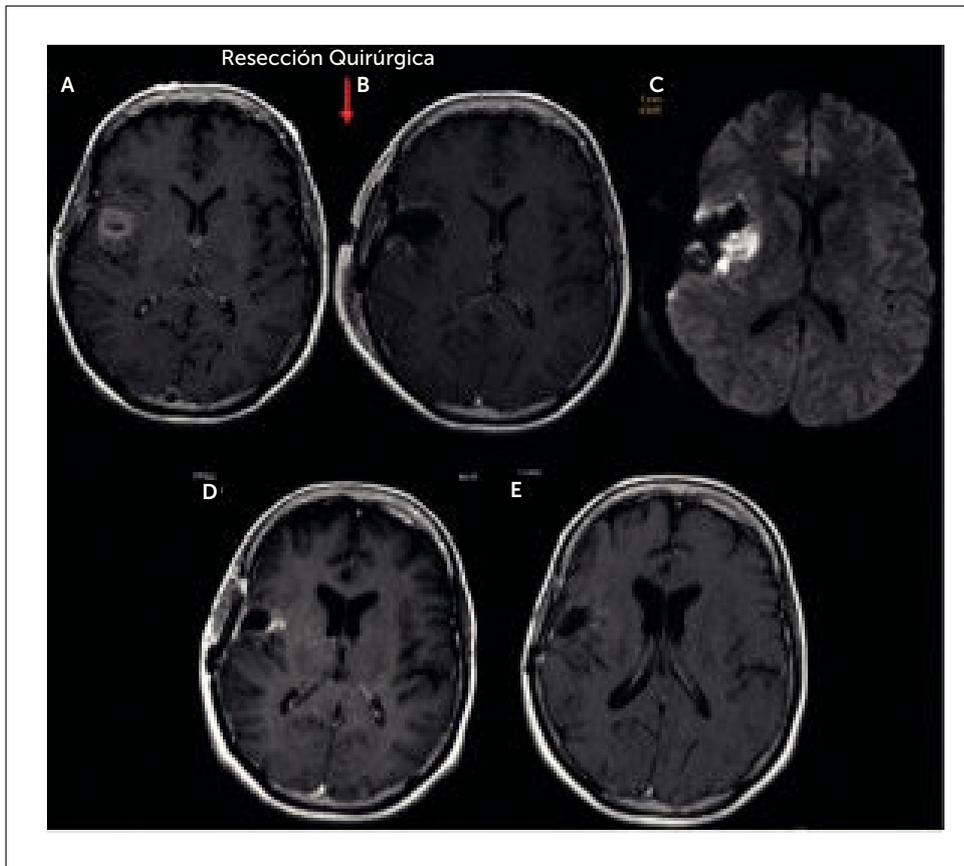
La pseudoprogresión consiste en la aparición de una nueva área de captación de contraste posterior al tratamiento con quimio-radioterapia, que se produce dentro del campo de radiación y que eventualmente se resuelve de forma espontánea (2,27). Se considera una manifestación temprana de la injuria por quimio-radioterapia, asociada a daño endotelial, inflamación y aumento de permeabilidad de la BHE, que ocurre habitualmente entre las 6 y las 12 semanas posterior al término del tratamiento con radioterapia hasta en un 30% de los pacientes (26). La metilación del promotor del gen de la O6-metil guanina-DNA metil transferasa (MGMT) se asocia

a una mayor incidencia de pseudoprogresión, posiblemente debido a una menor capacidad de reparación del daño del DNA producido por los agentes alquilantes. Los criterios RANO han propuesto excluir de los ensayos clínicos a los pacientes que presenten progresión de la enfermedad durante las primeras 12 semanas posteriores al término del tratamiento con radioterapia, a menos que la progresión se localice principalmente fuera del campo de radiación, o que se confirme histopatológicamente la progresión tumoral (2). Ver figura 6.

La radionecrosis es una vasculopatía oclusiva que se puede manifestar clínicamente como un síndrome neurovascular agudo. Histopatológicamente se caracteriza por necrosis fibrinoide de capilares, engrosamiento endotelial, hialinización y trombosis vascular (28), que ocurre habitualmente después de 3 meses desde el tratamiento con quimio-radioterapia. Por otra parte, la progresión tumoral se asocia con proliferación vascular y angiogénesis, sin obliteración de los lúmenes vasculares. Es importante considerar que la radionecrosis y la progresión tumoral pueden coexistir en un paciente, y dado que ambos procesos comparten características fisiopatológicas como la alteración en la BHE, frecuentemente no es posible diferenciarlos mediante las técnicas convencionales de RM. Ver figura 7.

La progresión tumoral se asocia a mayores valores de rCBV que la pseudoprogresión y la radionecrosis, en el contexto de gliomas y metástasis cerebrales (29,30), la determinación del rCBV permite diferenciar con un 95.9% de precisión entre pacientes con progresión tumoral y radionecrosis, con un valor de corte sugerido de rCBV 0.71, bajo el cual se debería considerar el diagnóstico de radionecrosis. La incorporación de técnicas de perfusión por RM (DSC o DCE) al estudio de pacientes con GBM, mejora significativamente la precisión diagnóstica por RM desde aproximadamente un 75% hasta un 90% (31).

FIGURA 5. PACIENTE FEMENINO 56 AÑOS CON DÉFICIT MOTOR PROGRESIVO DEL HEMICUERPO IZQUIERDO CON GBM INSULAR DERECHO, EN EL QUE SE DEMUESTRAN LOS CAMBIOS POSTQUIRÚRGICOS INMEDIATOS, SUBAGUDOS Y TARDÍOS



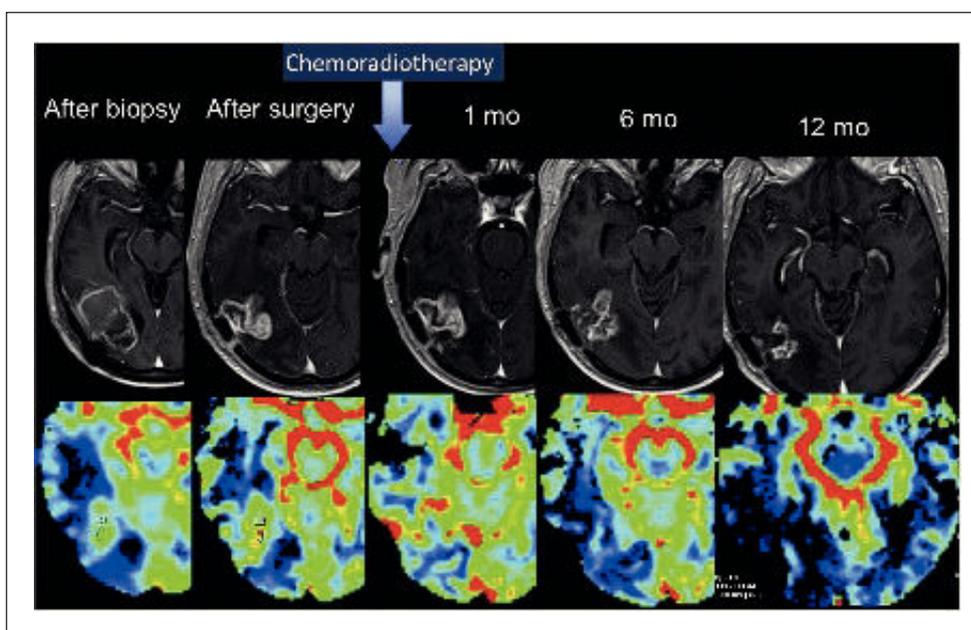
(A): Sección axial T1-Gd preoperatorio.

(B) y (C): Control postoperatorio inmediato dentro de las primeras 24 horas postcirugía, en el que se evidencia resección completa de la lesión visible y área de restricción a la difusión; sección axial T1-Gd y DWI.

(D): Control a los 2 meses de evolución post operatoria en el que se demuestra área de impregnación en la misma ubicación de la restricción a la difusión evidenciado en el control postoperatorio inmediato; sección axial T1-Gd.

(E): Control a los 3 meses de evolución post operatoria en el que se demuestra regresión completa de área de impregnación de forma espontánea; sección axial T1-Gd.

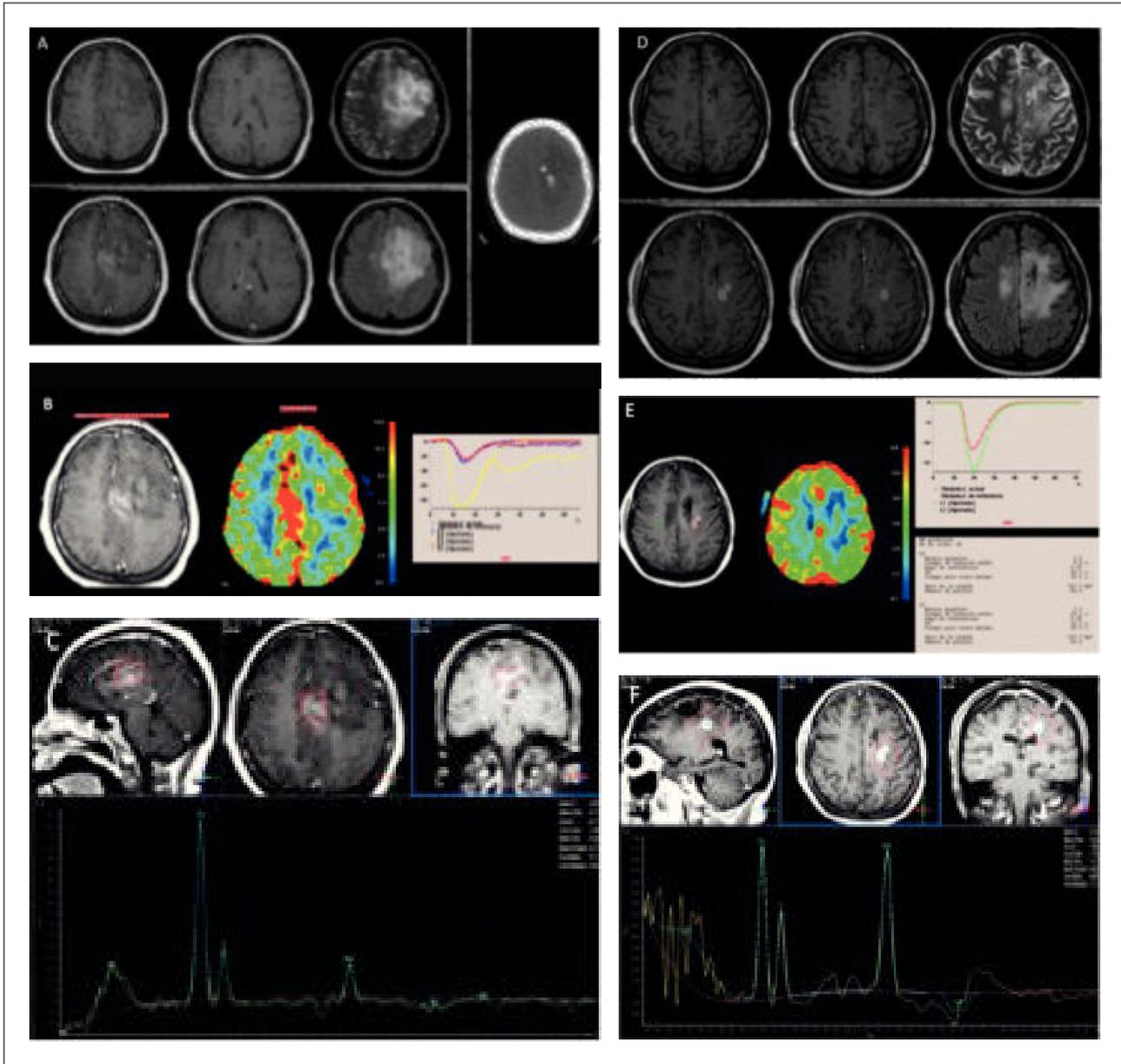
FIGURA 6. GLIOMA DE ALTO GRADO PARIETO OCCIPITAL DERECHO OPERADO



Pseudoprogresión. Secuencia de imágenes en las que se evidencia aumento del área de captación de contraste en la RM del 1er mes de evolución postoperatorio, asociado a un aumento del rCBV. En las RM consecutivas se demuestra una disminución espontánea del tamaño de la lesión y del rCBV. Fila superior de derecha a izquierda adquisiciones axiales en T1-Gd, después de la biopsia, cirugía, al 1, 6 y 12 meses post operatorio; Fila inferior histograma de derecha a izquierda adquisiciones axiales en rCBV, después de la biopsia, cirugía, al 1, 6 y 12 meses post operatorio.

Clinical Oncology 2010; 28(11): 1963–1972 (2).

**FIGURA 7. PACIENTE DE 62 AÑOS CON STATUS CONVULSIVO Y DÉFICIT MOTOR PROGRESIVO DEL HEMICUERPO DERECHO CON OLIGODENDROGLIOMA ANAPLÁSICO**



(A): Evaluación inicial por RM demuestra lesión expansiva frontal izquierda, marginada por incremento de señal en FLAIR, con impregnación del medio de contraste y presencia de calcificaciones: fila superior de izquierda a derecha en secciones axiales en imágenes potenciadas en T1, T2; fila inferior de derecha a izquierda secciones axiales en imágenes ponderadas en T1-Gd y Flair; Imagen lateral: sección axial en Tomografía computada.  
 (B): Estudio de perfusión cerebral post inyección de contraste endovenoso (DSC), en el que se observa un aumento significativo del volumen sanguíneo cerebral relativo de más de 10 veces (rCBV) en la lesión hipercaptante, respecto de la sustancia blanca sana del hemisferio contralateral: Fila superior de derecha a izquierda adquisición T1-Gd, histograma rCBV y curvas de intensidad de señal en el tiempo para evolución de parámetros de perfusión cerebral.  
 (C): Estudio espectroscópico (ERM) de voxel único (TE:144) en el core de la lesión expansiva hipercaptante demuestra un aumento de la relación Colina/Creatina y disminución de la magnitud del pico NAA. Control imagenológico 1 año posterior a la resección tumoral, tratado con

quimio y radioterapia, en la que se demuestra área de redonecrosis confirmada por biopsia.  
 (D): Reparación de lesión hipercaptante adyacente al aspecto posterior al lecho quirúrgico marginada por incremento de señal, en el campo de radiación; fila superior de izquierda a derecha secciones axiales en imágenes potenciadas en T1, T2; fila inferior de derecha a izquierda secciones axiales en imágenes ponderadas en T1-Gd y Flair.  
 (E): Estudio de perfusión cerebral post inyección de contraste endovenoso (DSC), en el que se observa una disminución significativa del volumen sanguíneo cerebral relativo de aproximadamente 0,7 (rCBV) en la lesión hipercaptante: Fila superior de derecha a izquierda adquisición T1-Gd, histograma rCBV y curvas de intensidad de señal en el tiempo para evolución de parámetros de perfusión cerebral.  
 (F): Estudio espectroscópico (ERM) de voxel único (TE:144) en el core de la lesión hipercaptante demuestra una relación aumentada de Colina/Creatina, con magnitud del pico NAA normal y presencia de pequeño pico de Lípidos-Lactato.

En DWI, se ha descrito que menores valores de ADC se asocian con progresión tumoral (32), sin embargo, no existe evidencia actual para recomendar el uso de DWI en la detección de radionecrosis (33). Es necesario considerar el impacto de la gliosis reactiva e hipoxia inducidas por el tratamiento en el ADC, lo que sumado a la heterogeneidad propia de los gliomas de alto grado hace que la interpretación de la DWI sea especialmente compleja. Se ha sugerido que otras técnicas de RM más avanzadas ponderadas en difusión, permitirían estudiar específicamente las áreas de mayor interés dentro de las lesiones, brindando información más confiable especialmente en el contexto de las nuevas terapias antiangiogénicas.

Finalmente, se ha descrito que un aumento en las relaciones Cho/Crea y Cho/NAA, sería sugerente de progresión tumoral (34). Más aún, dado la posibilidad de coexistencia de progresión tumoral y radionecrosis, se ha visto que el uso de ERM multivoxel permitiría la identificación de áreas de tumor con mayor precisión (35). Un meta-análisis reciente que incluyó un total de 455 pacientes con sospecha de progresión tumoral, mostró una sensibilidad y especificidad de 88% y 86%, respectivamente, para la relación Cho/NAA (36), lo que sugiere su utilidad en la evaluación de respuesta a tratamiento, sin embargo, no permite utilizar esta herramienta de forma aislada para realizar un diagnóstico de radionecrosis. Adicionalmente, el estudio secuencial de ERM ha mostrado una disminución progresiva de los niveles de NAA e incrementos transitorios de los niveles de colina post quimio-radioterapia, lo que sugiere una posible utilidad del seguimiento con ERM en el tiempo.

#### 4.7 Pseudorespuesta

El desarrollo de terapias antiangiogénicas como el anticuerpo monoclonal humanizado contra VEGF-A, bevacizumab, o el inhibidor de receptores tirosina-kinasa, cediranib, ha hecho aún más complejo el escenario de evaluación imagenológica post tratamiento en gliomas cerebrales. La aparición del fenómeno de pseudorespuesta, que consiste en la disminución de captación de contraste inmediatamente posterior al uso de terapias antiangiogénicas se ha asociado a una "normalización" de la BHE e inhibición de la proliferación microvascular, sin un efecto directamente antitumoral (37). De esta forma, se ha descrito una respuesta radiológica en hasta un 60% de los pacientes, en la que se produce una significativa disminución de las áreas de captación de contraste durante las horas siguientes a la administración del agente antiangiogénico, que se asocia con una menor tasa de progresión a 6 meses, pero solo con un mínimo efecto en la sobrevida global. Otro elemento que se debe considerar, es la tendencia de los agentes antiangiogénicos

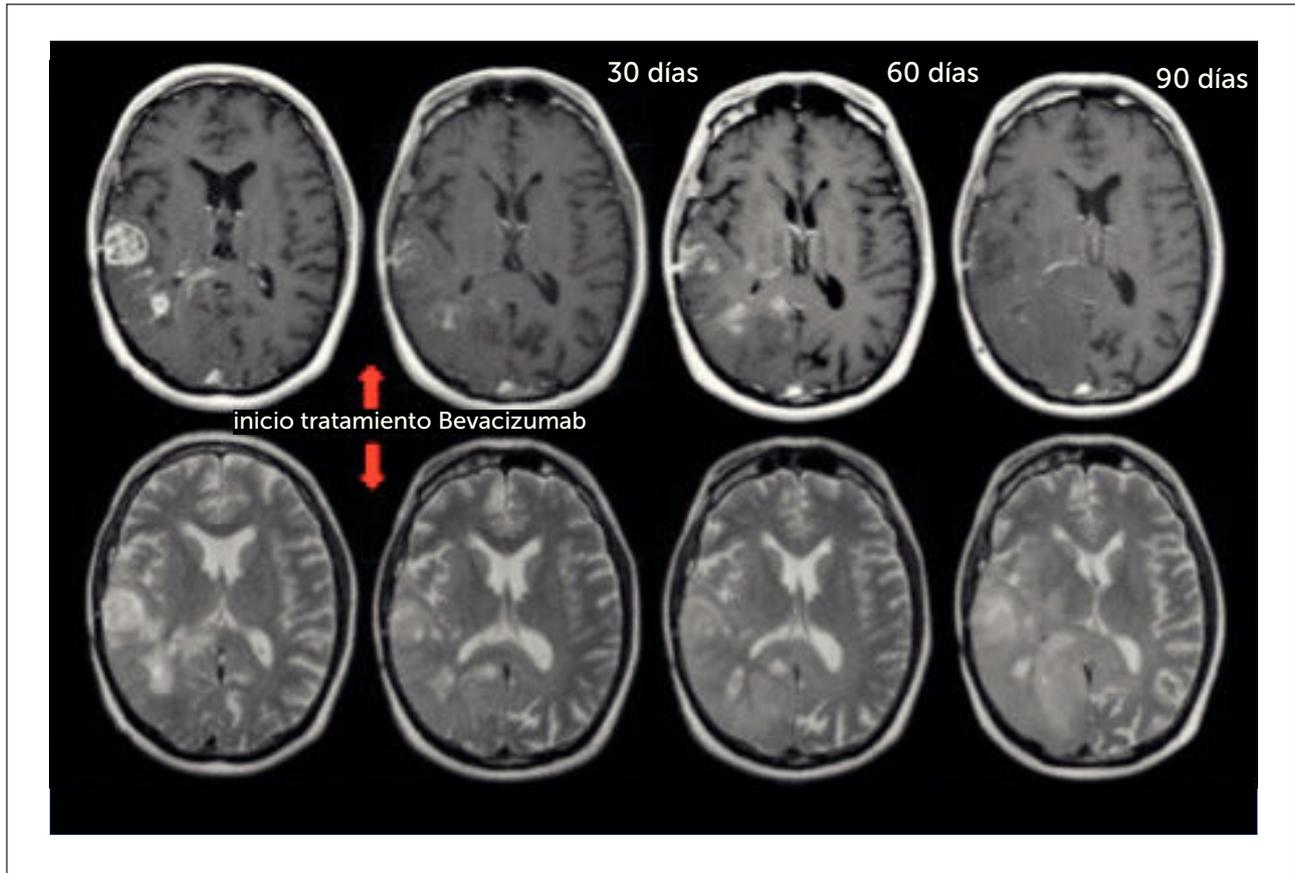
a favorecer el crecimiento de las áreas tumorales que no captan contraste, probablemente seleccionando aquellas células neoplásicas capaces de infiltrar en ausencia de neoangiogénesis (2). Los criterios RANO proponen considerar una respuesta sostenida por al menos cuatro semanas, como una verdadera respuesta. En la pseudorespuesta a bevacizumab, la DWI podría ser útil en la demostración de progresión tumoral pese a la disminución en la captación de contraste secundaria al efecto antiangiogénico (3). A diferencia de Gd-T1WI, la DWI no se afecta directamente por las terapias antiangiogénicas, lo que constituye una ventaja para la evaluación tumoral en este contexto. Se ha visto que hasta en un 40% de los pacientes con gliomas recurrentes tratados con bevacizumab, el estudio con DWI con valor b elevado es capaz de identificar la pseudorespuesta de forma precoz en comparación con los criterios de Macdonald y los criterios RANO (38). Ver figura 8.

#### 4.8 Pronóstico y Predicción de Respuesta a Tratamiento

La utilidad de las técnicas de perfusión por RM en la determinación del pronóstico de pacientes con gliomas cerebrales fue evaluada por Law et al. en 2008 (39). En este estudio prospectivo, se encontró que el período libre de enfermedad de pacientes con gliomas de alto grado y un rCBV <1.75 fue mayor que el de pacientes con gliomas de bajo grado y un rCBV >1.75, al mismo tiempo que no hubo diferencias estadísticamente significativas en el período libre de enfermedad entre pacientes con rCBV >1.75, independiente del grado tumoral. Distintos estudios han demostrado que la disminución del rCBV post quimio-radioterapia se relaciona con la sobrevida global a 1 año en pacientes con glioblastoma (40). Por el contrario, resultados de 2 ensayos clínicos recientes en GBM recurrente y de reciente diagnóstico, sugieren que el aumento precoz de la perfusión posterior a la administración de terapias antiangiogénicas se relaciona con una mayor sobrevida global. Además, se plantea la posibilidad de una ventana de normalización vascular en la que el tratamiento con quimio-radioterapia podría ser más efectivo, lo que permitiría concentrar las dosis de temozolamida en los períodos de mayor susceptibilidad, disminuyendo la exposición y el riesgo de efectos adversos y toxicidad (41).

En cuanto a las técnicas de RM ponderadas en difusión, se ha descrito que valores bajos de ADC se relacionan con un peor pronóstico independientemente del grado tumoral (42,43). En relación a la predicción de respuesta a tratamiento, se ha visto que aquellos pacientes con menores valores de ADC, sometidos a tratamiento con bevacizumab, presentan un menor período libre de enfermedad que los con mayores valores de ADC. Por otra parte, un aumento del ADC poste-

**FIGURA 8. PACIENTE DE 54 AÑOS CON DIAGNÓSTICO DE GBM EN TRATAMIENTO CON BEVACIZUMAB, EN EL QUE SE EVIDENCIA UNA PSEUDORESPUESTA**



Fila superior de izquierda a derecha secciones axiales en imágenes potenciadas en T1-Gd, una secuencia previo a tratamiento antiangiogénico y tres secuencias posteriores a los 30, 60 y 90 días en las que se observa disminución progresiva significativa del medio de contraste ev; fila inferior de derecha a izquierda secciones axiales en imágenes ponderadas en T2, una secuencia previo a tratamiento antiangiogénico y tres secuencias posteriores a los 30, 60 y 90 días en las que se observa aumento progresivo del área tumoral que no capta contraste.

rior al tratamiento con quimio-radioterapia en comparación con el valor previo, se ha reportado como predictor de una respuesta favorable.

En un estudio retrospectivo realizado por Majos et al., se evaluó el papel pronóstico del patrón de ERM en 187 pacientes con gliomas de alto grado. En este estudio se estableció que el patrón de ERM es capaz de identificar pacientes con peor pronóstico basado en niveles disminuidos de mioinositol y niveles de lípidos aumentados (44). Valores aumentados de lípidos y la relación Cho/NAA se han reportado como factores independientes de mal pronóstico (45). Adicionalmente, la ERM también ha permitido identificar cambios metabólicos precoces post quimio-radioterapia, relacionando por ejemplo, la disminución de la colina con un mayor período libre de enfermedad (46).

## 5. MARCADORES GENÉTICOS E IMAGENOLÓGÍA

La caracterización molecular de los gliomas ha avanzado significativamente durante los últimos años, permitiendo lograr clasificaciones más precisas que permiten determinar el pronóstico de pacientes de acuerdo a la presencia de alteraciones genéticas y/o epigenéticas específicas. Estudios recientes sugieren que ciertas características imagenológicas se asociarían con genotipos específicos, la mutaciones de IDH aparece como el marcador más promisorio. Las mutaciones de IDH 1/2 representan un evento oncogénico precoz, capaz de determinar un fenotipo metilador y favorecer el crecimiento tumoral. Se observan en aproximadamente el 80% de gliomas de grado II, III, y glioblastomas secundarios; mientras que en un 5-10% en glioblastomas primarios (47). Los pacientes con mutaciones de IDH 1/2 presentan una mayor sobrevida, independiente del tratamiento que reciban (48).

En general, los tumores con mutaciones de IDH 1/2 son frecuentemente multifocales, localmente invasivos y con mínima o nula captación de contraste (49). Las mutaciones de IDH 1/2 generan un aumento en la actividad enzimática capaz de transformar el alfa-cetoglutarato en 2-hidroxi-glutarato (2-HG), un oncometabolito que puede ser medido mediante ERM. En comparación con tejido sano o tejido tumoral con IDH 1/2 *wild-type*, los niveles de 2-HG en tumores con mutaciones de IDH 1/2 son entre 10-100 veces mayores. Pese a esto, es difícil obtener mediciones confiables de 2-HG debido a la sobreposición de espectros con otros metabolitos más abundantes como el glutamato, la glutamina, la fosfocreatina y el mioinositol. Recientemente, se han optimizado técnicas de ERM con tiempos de eco largo y edición espectral diferencial que han permitido identificar de forma certera los niveles de 2-HG (50, 51). Ver figura 9.

### CONCLUSIONES

El estudio imagenológico de los gliomas cerebrales ha sido un área con grandes avances durante los últimos años. La interpretación de las técnicas avanzadas de RM en conjunto con las técnicas convencionales se relaciona directamente con el conocimiento que existe de la biología celular y molecular de este tipo de tumores y posiblemente evolucionará de forma paralela a los avances en estas áreas.

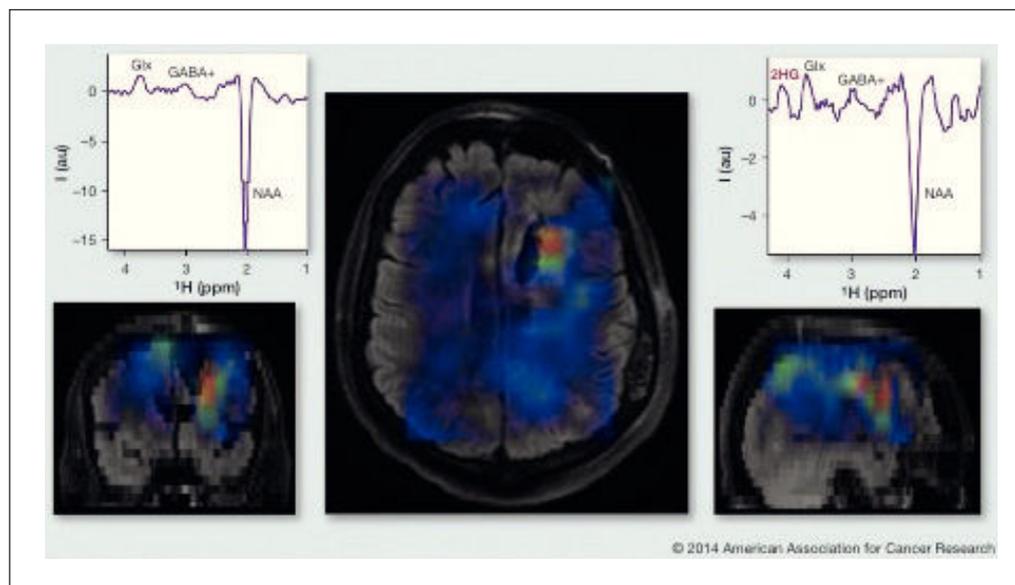
Actualmente, existe evidencia sólida que permite sustentar

el uso de distintas técnicas avanzadas de RM en múltiples escenarios clínicos, los cuales se han discutido en parte en esta revisión. Sin embargo, aún existen limitaciones importantes para la definición de criterios imagenológicos estandarizados utilizando estas técnicas, por lo que su interpretación debe realizarse con precaución. En particular, la falta de estandarización de parámetros físicos, técnicas de procesamiento de información, modelamiento farmacocinético y disponibilidad de equipos, son algunas de las barreras que nos separan del establecimiento de criterios consensuados para la evaluación de pacientes con gliomas cerebrales.

Por otra parte, es fundamental considerar que no existe ninguna técnica avanzada de RM que, de forma aislada, permita una adecuada evaluación de los gliomas cerebrales en ninguno de los escenarios clínicos previamente expuestos. En cambio, se debe realizar una interpretación de las distintas técnicas en su conjunto, teniendo en consideración, que cada una de ellas refleja distintas características estructurales y/o fisiopatológicas del tumor.

Finalmente, es importante destacar que el futuro desarrollo de estas técnicas permitirá además evaluar de mejor forma la respuesta a nuevas estrategias terapéuticas, por lo que constituye un área de interés transversal para neurorradiólogos, neurocirujanos, neuro-oncólogos y otros especialistas que participan en el diagnóstico y tratamiento de estos pacientes.

FIGURA 9. ERM POST OPERATORIO, CON DETECCIÓN DE 2-HG



Se observa presencia de 2-HG en el aspecto lateral de la cavidad postquirúrgica, sugerente de remanente tumoral con presencia de mutación IDH 1/2.

Los autores declaran no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Louis D., Perry A., Reifenberger G., et al. The 2016 WHO classification of tumours of the central nervous system: a summary. *Acta Neuropathologica*, 2016; 131: 803-820. <http://doi.org/10.1007/s00401-016-1545-1>
- Wen P., Macdonald D, Reardon D. et al. Updated Response Assessment Criteria for High-Grade Gliomas: Response Assessment in Neuro-Oncology Working Group. *Journal of Clinical Oncology* 2010; 28(11): 1963-1972. <http://doi.org/10.1200/JCO.2009.26.3541>
- Jain R., Scarpace L., Ellika S., Torcuator R., Schultz L. R., Hearshen D. et al. Imaging response criteria for recurrent gliomas treated with bevacizumab: Role of diffusion weighted imaging as an imaging biomarker. *Journal of Neuro-Oncology* 2010, 96(3), 423-431. <http://doi.org/10.1007/s11060-009-9981-6>
- Sorensen A. A "vascular normalization index" as potential mechanistic biomarker to predict survival after a single dose of cediranib in recurrent glioblastoma patients. *Cancer Res* 2009; 69: 5296-5300. <http://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-09-0814>
- White N., McDonald C., Farid N., Kuperman J., Kesari S., Dale, A. Improved Conspicuity and Delineation of High-Grade Primary and Metastatic Brain Tumors Using "Restriction Spectrum Imaging": Quantitative Comparison with High B-Value DWI and ADC. *American Journal of Neuroradiology* 2013; 34(5): 958-964. <http://doi.org/10.3174/ajnr.A3327>
- McDonald C., White N., Farid N., et al. Recovery of White Matter Tracts in Regions of Peritumoral FLAIR Hyperintensity with Use of Restriction Spectrum Imaging. *American Journal of Neuroradiology* 2013; 34(6): 1157-1163. <http://doi.org/10.3174/ajnr.A3372>
- Majós C., Aguilera C., Alonso J. Proton MR spectroscopy improves discrimination between tumor and pseudotumoral lesion in solid brain masses. *AJNR. American Journal of Neuroradiology* (2009); 30(3): 544-551. <http://doi.org/10.3174/ajnr.A1392>
- Cha S., Lupo J., Chen M. Differentiation of glioblastoma multiforme and single brain metastasis by peak height and percentage of signal intensity recovery derived from dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced perfusion MR imaging. *AJNR. American Journal of Neuroradiology* 2007; 28(6): 1078-1084. <http://doi.org/10.3174/ajnr.A0484>
- Server A. Proton magnetic resonance spectroscopy in the distinction of high grade cerebral gliomas from single metastatic brain tumours. *Acta Radiol* 2010; 51: 316-325. <http://doi.org/10.3109/02841850903482901>
- Blasel S., Jurcoane A., Franz K., Morawe G., Pellikan S., Hattingen E.. Elevated peritumoural rCBV values as a mean to differentiate metastases from high-grade gliomas. *Acta Neurochirurgica* 2010; 152(11): 1893-1899. <http://doi.org/10.1007/s00701-010-0774-7>
- Arvinda H.. Glioma grading: sensitivity, specificity, positive and negative predictive values of diffusion and perfusion imaging. *J. Neurooncol.* 2009; 94: 87-96. <http://doi.org/10.1007/s11060-009-9807-6>
- Law M., Yang S., Wang H. Glioma grading: sensitivity, specificity, and predictive values of perfusion MR imaging and proton MR spectroscopic imaging compared with conventional MR imaging. *AJNR. American Journal of Neuroradiology* 2003, 24(10), 1989-1998.
- Crisi G., Orsinger L., Filice S.. Lipid and macromolecules quantitation in differentiating glioblastoma from solitary metastasis: a short-echo time single-voxel magnetic resonance spectroscopy study at 3 T. *Journal of Computer Assisted Tomography* 2013; 37(2): 265-271. <http://doi.org/10.1097/RCT.0b013e318282d2ba>
- Kang Y. Gliomas: histogram analysis of apparent diffusion coefficient maps with standard- or high-b-value diffusion weighted MR imaging correlation with tumour grade. *Radiology* 2011; 261: 882-890. <http://doi.org/10.1148/radiol.11110686>
- Jolapara, M.. Can diffusion tensor metrics help in preoperatively grading of diffusely infiltrating astrocytomas? A retrospective study of 36 cases. *Neuroradiology* 2011; 53: 63-68. <http://doi.org/10.1007/s00234-010-0761-y>
- Di Costanzo A., Scarabino T., Trojsi F. Multiparametric 3T MR approach to the assessment of cerebral gliomas: tumor extent and malignancy. *Neuroradiology* 2006; 48(9): 622-631. <http://doi.org/10.1007/s00234-006-0102-3>
- Castillo M., Smith J., Kwock, L. Correlation of myo-inositol levels and grading of cerebral astrocytomas. *AJNR. American Journal of Neuroradiology* 2000; 21(9): 1645-1649.
- Price, S. Improved delineation of glioma margins and regions of infiltration with the use of diffusion tensor imaging: an image-guided biopsy study. *Am. J. Neuroradiol* 2006; 27: 1969-1974.
- Muragaki Y., Chernov M., Maruyama T., Takakura, K.. Low-grade glioma on stereotactic biopsy: how often is the diagnosis accurate? *Minimally Invasive Neurosurgery: MIN*, 2008; 51(5): 275-279. <http://doi.org/10.1055/s-0028-1082322>
- Barajas R., Hodgson J., Chang J. Glioblastoma multiforme regional genetic and cellular expression patterns: influence on anatomic and physiologic MR imaging. *Radiology* 2010; 254(2): 564-576. <http://doi.org/10.1148/radiol.09090663>
- Murakami R., Hirai T., Sugahara T. Grading astrocytic tumors by using apparent diffusion coefficient parameters: superiority of a one- versus two-parameter pilot method.

- Radiology 2009; 251(3): 838-845. <http://doi.org/10.1148/radiol.2513080899>
22. Ballangrud A. Magnetic resonance spectroscopy imaging in radiotherapy planning for recurrent glioma. *Med. Phys* 2011; 38: 2724-2730. <http://doi.org/10.1118/1.3574884>
  23. Bagadia A., Purandare H., Misra B. K., Gupta S. Application of magnetic resonance tractography in the perioperative planning of patients with eloquent region intra-axial brain lesions. *J. Clin. Neurosci.* 2011; 18: 633-639. <http://doi.org/10.1016/j.jocn.2010.08.02>
  24. Håberg, A., Kvistad, K. A., Unsgård, G., & Haraldseth, O. Preoperative blood oxygen level-dependent functional magnetic resonance imaging in patients with primary brain tumors: clinical application and outcome. *Neurosurgery*, 2004; 54(4): 902-914-915.
  25. Bartos R. Validity of primary motor area localization with fMRI versus electrical cortical stimulation: a comparative study. *Acta Neurochir. (Wien)* 2009; 151: 1071-1080. <http://doi.org/10.1007/s00701-009-0368-4>
  26. Brandes A., Tosoni A., Spagnolli F., Frezza G., Leonardi M., Calucci F., et al. Disease progression or pseudoprogression after concomitant radiochemotherapy treatment: pitfalls in neurooncology. *Neuro-Oncology* 2008; 10(3): 361-367. <http://doi.org/10.1215/15228517-2008-008>
  27. Radbruch A., Fladt J., Kickingereeder P. Pseudoprogression in patients with glioblastoma: clinical relevance despite low incidence. *Neuro-Oncology* 2015; 17(1): 151-159. <http://doi.org/10.1093/neuonc/nou129>
  28. Lacerda S., Law M. Magnetic resonance perfusion and permeability imaging in brain tumors. *Neuroimaging Clinics of North America*, 2009; 19(4): 527-557. <http://doi.org/10.1016/j.nic.2009.08.007>
  29. Barajas R., Chang J., Segal M., Parsa A., McDermott M., Berger M., et al. Differentiation of Recurrent Glioblastoma Multiforme from Radiation Necrosis after External Beam Radiation Therapy with Dynamic Susceptibility-weighted Contrast-enhanced Perfusion MR Imaging. *Radiology* 2009; 253(2): 486-496. <http://doi.org/10.1148/radiol.2532090007>
  30. Kong D., Kim S., Kim E. Diagnostic dilemma of pseudoprogression in the treatment of newly diagnosed glioblastomas: the role of assessing relative cerebral blood flow volume and oxygen-6-methylguanine-DNA methyltransferase promoter methylation status. *AJNR. American Journal of Neuroradiology* 2011; 32(2): 382-387. <http://doi.org/10.3174/ajnr.A2286>
  31. Kim H., Goh M., Kim N., Choi C., Kim S., Kim, J. Which Combination of MR Imaging Modalities Is Best for Predicting Recurrent Glioblastoma? Study of Diagnostic Accuracy and Reproducibility. *Radiology* 2014; 273(3): 831-843. <http://doi.org/10.1148/radiol.14132868>
  32. Gerstner E., McNamara M., Norden A., Lafrankie D., Wen, P. Effect of adding temozolomide to radiation therapy on the incidence of pseudo-progression. *Journal of Neuro-Oncology* 2009, 94(1), 97-101. <http://doi.org/10.1007/s11060-009-9809-4>
  33. Hu L., Eschbacher J., Heiserman J. Reevaluating the imaging definition of tumor progression: perfusion MRI quantifies recurrent glioblastoma tumor fraction, pseudoprogression, and radiation necrosis to predict survival. *Neuro-Oncology* 2012; 14(7): 919-930. <http://doi.org/10.1093/neuonc/nos112>
  34. Farid N., Almeida-Freitas D., White N., McDonald C. Restriction-Spectrum Imaging of Bevacizumab-Related Necrosis in a Patient with GBM. *Frontiers in Oncology* 2013; 3: 258. <http://doi.org/10.3389/fonc.2013.00258>.
  35. Yang I., Huh N., Smith Z., Han S., Parsa, A. Distinguishing Glioma Recurrence from Treatment Effect After Radiochemotherapy and Immunotherapy. *Neurosurgery Clinics of North America* 2010; 21(1): 181-186. <http://doi.org/10.1016/j.nec.2009.08.003>
  36. Zhang H., Ma L., Wang Q., Zheng X., Wu C., Xu B. Role of magnetic resonance spectroscopy for the differentiation of recurrent glioma from radiation necrosis: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Radiology* 2014; 83(12): 2181-2189. <http://doi.org/10.1016/j.ejrad.2014.09.018>
  37. de Groot J., Yung W. Bevacizumab and irinotecan in the treatment of recurrent malignant gliomas. *Cancer Journal (Sudbury, Mass.)*, 2008; 14(5): 279-285. <http://doi.org/10.1097/PPO.0b013e3181867bd6>
  38. Yamasaki F., Kurisu K., Aoki T. Advantages of high b-value diffusion-weighted imaging to diagnose pseudo-responses in patients with recurrent glioma after bevacizumab treatment. *European Journal of Radiology* 2012, 81(10), 2805-2810. <http://doi.org/10.1016/j.ejrad.2011.10.018>
  39. Law M., Young R., Babb J. Gliomas: predicting time to progression or survival with cerebral blood volume measurements at dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced perfusion MR imaging. *Radiology* 2008, 247(2), 490-498. <http://doi.org/10.1148/radiol.2472070898>
  40. Mangla R., Singh G., Ziegelitz D., Milano M., Korones D., Zhong, J., et al. Changes in Relative Cerebral Blood Volume 1 Month after Radiation-Temozolomide Therapy Can Help Predict Overall Survival in Patients with Glioblastoma. *Radiology* 2010; 256(2): 575-584. <http://doi.org/10.1148/radiol.10091440>
  41. Sorensen. A., Emblem K., Polaskova P., et al. Increased survival of glioblastoma patients who respond to antiangiogenic therapy with elevated blood perfusion. *Cancer Research* 2012; 72(2): 402-407. <http://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-11-2464>
  42. Hilario A., Sepulveda J., Perez-Nuñez A. A prognostic model based on preoperative MRI predicts overall survival in patients with diffuse gliomas. *AJNR. American Journal of Neuroradiology* 2014; 35(6): 1096-1102. <http://doi.org/10.3174/ajnr.A3837>
  43. Pope W., Qiao X., Kim H. Apparent diffusion coefficient histogram analysis stratifies progression-free and overall survival in patients with recurrent GBM treated with

- bevacizumab: a multi-center study. *Journal of Neuro-Oncology* 2012; 108(3): 491-498. <http://doi.org/10.1007/s11060-012-0847-y>
44. Majós C. Proton MR spectroscopy provides relevant prognostic information in high grade gliomas. *AJNR Am. J. Neuroradiol* 2011; 32: 74-80.
45. Saraswathy S., Crawford F., Lamborn K., Pirzkall A., Chang S., Cha S., Nelson, S. Evaluation of MR markers that predict survival in patients with newly diagnosed GBM prior to adjuvant therapy. *Journal of Neuro-Oncology* 2009; 91(1): 69-81. <http://doi.org/10.1007/s11060-008-9685-3>
46. Quon H. Changes in serial magnetic resonance spectroscopy predict outcome in high-grade glioma during and after postoperative radiotherapy. *Anticancer Res* 2011; 31: 3559-3565.
47. Gupta K., Salunke P. Molecular markers of glioma: an update on recent progress and perspectives. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* 2012, 138(12), 1971-1981. <http://doi.org/10.1007/s00432-012-1323-y>
48. Van den Bent M., Dubbink H., Marie Y., (). IDH1 and IDH2 mutations are prognostic but not predictive for outcome in anaplastic oligodendroglial tumors: a report of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor Group. *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research*, 2010; 16(5); 1597-1604. <http://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-09-2902>
49. Carrillo J. A., Lai A., Nghiemphu P. Relationship between tumor enhancement, edema, IDH1 mutational status, MGMT promoter methylation, and survival in glioblastoma. *AJNR. American Journal of Neuroradiology* 2012, 33(7), 1349-1355. <http://doi.org/10.3174/ajnr.A2950>
50. Ellingson B., Cloughesy T., Lai A., Nghiemphu P., Pope W. (). Nonlinear registration of diffusion-weighted images improves clinical sensitivity of functional diffusion maps in recurrent glioblastoma treated with bevacizumab. *Magnetic Resonance in Medicine* 2012; 67(1): 237-245. <http://doi.org/10.1002/mrm.23003>
51. Jain R. Normalizing tumor microenvironment to treat cancer: bench to bedside to biomarkers. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 2013; 31(17): 2205-2218. <http://doi.org/10.1200/JCO.2012.46.365.3>