



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIRECCIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA DR. MANUEL VELASCO SUÁREZ

“Valor de la Perfusión mediante resonancia magnética cerebral comparada con datos clínicos y de imagen como predictor de sobrevida en Gliomas de alto grado”.

Tesis para obtener el grado de Neurorradiólogo

Autor: Fernando Miguel Sucre Grimaldo

Tutor: Dr. Roger Carrillo Mezo.

COAUTORES: Dr. Luis Camilo Ríos Castañeda

Dr. Jesús Daniel Rembao Bojórquez

Dr. José De Jesús Suárez Campos

México D.F.- junio 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas

Tesis Digitales

Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

AGRADECIMIENTO

A Dios por el regalo de la vida, a mis familiares y amistades cercanas por su apoyo incondicional.

RESUMEN:

Objetivo: Determinar el valor de la Perfusión mediante resonancia magnética cerebral comparada con datos clínicos y de imagen como predictor de sobrevida en pacientes con Glioma de alto grado

Materiales y Métodos: Se revisó la base de datos de los resultados histopatológicos del Departamento de Neuropatología para obtener el listado de los pacientes con reporte de Glioma de Alto grado. Estos registros se buscaron en el sistema PACS/RIS para seleccionar aquellos con estudio de imagen de base, previo a tratamiento indicado según la condición del tumor y específicamente resonancia magnética de encéfalo con secuencia de perfusión. Los casos fueron evaluados por dos neurorradiólogos, en diferentes estaciones de trabajo para obtener como medida de concordancia el índice de kappa. La información se recogió en hoja de cálculo del programa Excell de Microsoft Office-2010, para ser procesada en SPSS Statics 22. Las probabilidades de sobrevida se calcularon de acuerdo al método de Kaplan-Meier y Regresión logística. Connotándole significancia estadística mediante análisis de la supervivencia con regresión de Cox A . Se aceptó un $p= 0.05$ como significancia.

Resultados: Relacionadas con sobrevida están $rVSC \geq 2.3$ ($p: .033$; OR 2.973 IC .033-.905), Edad < 48 años ($p: .0435$) y $KPS \geq 60$ ($p: .0283$; OR .1732 IC .033-.905). En el análisis multivariable con $rVSc$ (.106) y KPS , (0.017, $X^2_3 3.50$, $p .0612$). La edad fue independiente.

Conclusión: La sobrevida a más de 12 meses en los pacientes con glioma de alto grado es dependiente de muchos factores, sin tener prioridad la perfusión intratumoral. En sí, prevalecieron las consideraciones de actividad y funcionalidad, a través de la evaluación clínica en la Escala de Karnofsky.

Índice

	página
Antecedentes	5
Planteamiento del problema	10
Hipótesis	
Objetivos	11
Justificación	12
Metodología	13
Resultados	15
Discusión	21
Conclusión	22
Referencias	23

1. Antecedentes

Las neoplasias cerebrales son consideradas las más letales y los cánceres más difíciles de tratar ^{1,2}. Los gliomas de alto grado son tumores heterogéneos tanto en su apariencia como expresión genética³. Su pronóstico varía en base al tipo de neoplasia y es bajo en las estirpes malignas, con un promedio de sobrevida de aproximadamente tres años para los Astrocitomas anaplásicos y un año para los Glioblastomas multiforme ¹.

Los gliomas de alto grado corresponden al 25% de los tumores primarios del sistema nervioso central. Pese a los avances en técnicas quirúrgicas, en radioterapia y quimioterapia de los últimos años, los gliomas de alto grado (astrocitomas, oligodendrogliomas y oligoastrocitomas de grado III y IV según la clasificación OMS) persisten siendo una enfermedad de pronóstico ominoso ⁴.

El glioblastoma multiforme primario se desarrolla rápidamente, sin evidencia de precursores malignos, en pacientes de mayor edad. Los secundarios se desarrollan más lentamente, con progresión de bajo grado como el Astrocitoma anaplásico en pacientes de mediana edad ⁵.

El tiempo promedio de supervivencia de un paciente con glioma de alto grado, es de 10 a 12 meses, con el mejor tratamiento disponible. La tasa de supervivencia de 5 años reportada, en varios estudios randomizados, se ha mantenido de 4-5 % desde los últimos 30 años ^{6,7}.

El pronóstico de los gliomas en el cerebro, particularmente de los de alto grado, es reservado, a pesar de las mejoras por cirugía, radio y quimioterapia. Factores pronósticos han sido utilizados como predictores en el abordaje de pacientes con reciente diagnóstico. Una gran variedad de factores como demográficos, clínicos, quirúrgicos, asociados a la terapéutica así como genéticos, edad, localización del tumoral, escala de rendimiento de Karnofsky, la resección quirúrgica, grado histopatológico acorde a la clasificación de la OMS, dosis de radiación, así como detalles moleculares se han identificado como predictores ⁸.

Puesto que muchos pacientes con gliomas de alto grado son diagnosticados y seguidos con imágenes de resonancia magnética ^{9,10}, pues contribuye al plan de tratamiento¹, la relación de la sobrevida con los hallazgos encontrados en la apariencia tumoral es importante ¹¹.

Un estudio multivariable con análisis de 416 pacientes con Glioblastoma multiforme identificó cinco factores predictores: edad, escala de Karnofsky, área de resección y grado de necrosis y realce en los estudios de imagen, es decir en resonancia magnética prequirúrgica ^{1,12}.

Datos clínicos que se correlacionan con sobrevida

Los mejores establecidos son la edad y la escala de Karnofsky. La sobrevida es inversamente proporcional con la edad. En este aspecto estudios han demostrado que la sobrevida de pacientes con gliomas de alto grado, específicamente Glioblastomas a 18 meses es de 50% para pacientes con 40 años, 20% para pacientes entre los 40–60 años y 10% para mayores de 60 años. La sobrevida también se relaciona negativamente con la escala de Karnofsky. Para un índice menor de 80 se tiene riesgo relativo de 1.5 comparado con una puntuación de 80 o más. Muchos estudios han concluido que la mayor resección prolonga la sobrevida, mientras que otros no han reportado mayor beneficio ³.

Datos por imagen que se correlacionan con sobrevida

Secuencias funcionales de resonancia magnética como las potenciadas en Perfusión, así como otras resultando métodos no invasivos por imagen, se han combinado para aproximar con histopatología información del pronóstico ¹³.

La perfusión por resonancia magnética brinda información de la neovascularidad y angiogénesis in vivo del tumor mediante el volumen sanguíneo cerebral relativo (rVSC). Características que se relaciona directamente con el grado de agresividad biológica del glioma, por lo que se ha usado en combinación con histopatología para determinar pronósticos. En sí es una secuencia de imagen, no invasiva ¹⁴.

Se ha considerado importante adicionar a los protocolos de encéfalo secuencias de perfusión por ser de importancia en la planeación del tratamiento, ofreciendo información del estado del tumor y plan específico de manejo ¹⁴.

Hirai et al. realizaron un estudio de seguimiento a largo plazo de pacientes con astrocitomas de alto grado encontrando que valores elevados de rVSC en la resonancia pretratamiento puede ser considerado un biomarcador clínico para predecir sobrevida en estos pacientes. Áreas intratumorales con un alto rVSC (> 2.3) son mal pronóstico ¹³.

Bisdas y colaboradores relacionaron datos de perfusión cerebral con sobrevida y encontraron que el Volumen Sanguíneo Cerebral relativo puede ser un mejor predictor de supervivencia a un año, como valioso complemento al grado histopatológico en pacientes con astrocitomas ¹⁵. Se utilizaron valores de rVSC mayores o menores a 4.2 relacionados con astrocitoma de alto grado según la OMS. De acuerdo a su sistema de clasificación en los grupos 3 y 4, se encontraban los alto grado según clasificación histopatológica de la OMS, diferenciándolos los valores de perfusión, ya que en el 3 serían los $rVSC < 4.2$ y en los 4 los $rVSC > 4.2$. De los grupos, según esta agrupación, del 1 al 3 la sobrevida fue alta, más de 761 días, en comparación con los grupo 4 con 135 días y $p .0001$. Los pacientes con gliomas de alto grado y $rVSC > 4.2$ incrementan en 20 veces el riesgo relativo de acortar su sobrevida, comparado con astrocitomas y bajo rVSC, sin importar el grado tumoral según la OMS ($p < .0001$) ⁸.

El umbral para el valor óptimo rVSC para determinar astrocitoma con alta probabilidad de recurrencia es > 4.2 , mientras $rVSC \leq 3.8$ el de sobrevida a un año. Este valor es mayor al encontrado por Lev et al. y Law et al., de 1.5 y 1.7 respectivamente. Estas diferencias metodológicas se intentaron explicar desde los siguientes puntos: 1) el tamaño del roi siendo mayor de 3.6 mm de diámetro, 2) un estudio tomó arbitrariamente el punto de corte y no por distribución, y el otro consideró pacientes con glioma de bajo grado para sus proyecciones. Con el análisis de supervivencia de Kaplan- Meier los pacientes con astrocitomas mostraron un incremento significativo en el riesgo relativo, al disminuir la sobrevida en contraste con altos valores rVSC comparado con el grado histopatológico de la OMS. Corroborado en los análisis de curva de ROC como complemento y como factor pronóstico independiente ⁸. Esta última observación coincide con Law et al ^{15,16}, en un grupo de gliomas de bajo grado, en el que los oligodendrogliomas presentaban bajos valores de perfusión.

Zacharaki et al analizaron la sobrevida relacionándola con 55 variables, tanto características clínicas y patológicas del tumor obtenidas por histopatología como por resonancia como método de imagen, así como mapas de tensor de difusión y perfusión cerebral. De éstas, sólo cinco fueron seleccionadas como las más útiles en relación a información, el volumen del tejido que realza con

contraste, efecto de masa, extensión de la resección, Bo y la colocación de dos ROI en realce como no realce ¹.

Los resultados apoyaron la hipótesis de que el tensor de la difusión contiene información del pronóstico de los gliomas de alto grado por su potencial en la evaluación de la celularidad y clasificación de gliomas. Esta información obtenida en las zonas sin realce o edematosas.

El volumen del realce de los tejidos, en secuencias potenciadas en T1 con contraste endovenoso, también fue un predictor importante, como se ha observado en estudios similares de resonancia magnética en tumores cerebrales ¹.

Los datos mostraron que la mayoría de los casos con efecto de masa significativa (> 5 mm) se asociaron con larga tiempo de supervivencia. Una posible razón podría ser que los gliomas agresivos, que por lo general tienen el peor pronóstico, tienden a ser más difusos e infiltrantes, causando con ello menor efecto de masa. Esta hipótesis, sin embargo, debe ser confirmada en futuros estudios prospectivos ¹. En estudios previos, el efecto de masa no mostró ninguna asociación con la supervivencia cuando es multivariado, pero sí en univariable con regresión de Cox (> 10 mm) ¹.

Muchas propiedades en las imágenes de Glioblastoma multiforme se han estudiado relacionadas con la sobrevida del paciente ^{13,1}. Muchos investigadores han reportado que tanto la extensa necrosis como el edema tienen correlación negativa con la sobrevida del paciente ¹⁹. Un grupo de investigadores encontró una relación positiva con la presencia de tumores quísticos.

La relación entre edema y el peor progreso del tumor está bien establecida. La ventaja en la sobrevida por parte de las áreas de realce sin contraste es un hallazgo nuevo, como describe Pope W et al. pacientes con glioblastoma multiforme con realce sin contraste, tiene una sobrevida promedio de 780 días comparado con 465 días en los que no se encontró (p 0.03). Edema y la presencia de realce sin contraste fueron inversamente correlacionadas. Pacientes más jóvenes tienden a tener más zonas de no realce sin contraste y menos edema, probablemente secundario a composición y naturaleza biológica del tumor, que se explica parcialmente en por qué los pacientes más jóvenes tiene mayor sobrevida que los de mayor edad, principalmente de 50 años. En sí mostrándose un valor pronóstico de la edad en la genética del tumor ³.

Varios investigadores han encontrado que tanto la extensión de la necrosis como el edema están inversamente relacionados con la sobrevida del paciente. Contrario a lo descrito por Pope W et al. Así también existe evidencia de la relación negativa con la necrosis por patología. En glioblastoma multiforme se expresa un gen relacionado con productos de necrosis que se asocia a la sobrevida.

El beneficio en la supervivencia por la resección tumoral es controversial. En algunos análisis, la extensión de la resección se ha basado en la impresión del cirujano en el momento de la cirugía y no en evaluaciones postoperatorias. Otro estudio que utilizó tomografía computada en lugar de resonancia magnética, así como el realce tumoral postcontraste, en lugar de tanto el realce con o sin contraste. Algunos estudios también sufren defectos metodológicos. Por ejemplo, en el estudio de Stark et al aproximadamente el 17% de los pacientes con glioblastoma multiforme no recibió radiación después de la cirugía debido a su mala condición médica. Esto introduce un factor de confusión, porque pacientes con tumores más grandes serían más factibles de someterse a una resección parcial y por su mala condición médica, sería menos probable que recibieran radioterapia. Pope W et al. en su estudio los pacientes con glioblastoma multiforme recibieron radiación y cada paciente tuvo una resonancia magnética postoperatoria, que se evaluaron tanto para realce con contraste como sin contraste. No se encontró significancia estadística en la supervivencia por aumento en la resección del tumor, igual que Zacharaki et al. clasificándola binariamente como completa o incompleta ¹. Un informe con un gran número de pacientes mostraron mejoría en la supervivencia sólo cuando se reseca aproximadamente 98% del tumor ³.

2. Planteamiento del problema

¿Existe un valor relativo de Volumen Sanguíneo Cerebral, tanto intra como extratumoral, por distribución de frecuencia que sean predictores de la sobrevida de los pacientes en la evolución de los gliomas de alto grado complementariamente con los hallazgos histopatológicos, clínicos y de imagen?

3. Hipótesis

Hipótesis nula:

Los valores de la perfusión no son predictores de sobrevida en los pacientes con Gliomas de Alto grado al relacionarlos con otros hallazgos de imagen y datos clínicos.

Hipótesis alternativa:

Los valores de la perfusión son predictores de sobrevida en los pacientes con Gliomas de Alto grado al relacionarlos con otros hallazgos de imagen y datos clínicos.

4. Objetivos

General

1. Determinar el valor de la Perfusión mediante resonancia magnética cerebral comparada con datos clínicos y de imagen como predictor de sobrevida de pacientes con Glioma de alto.

Específicos

1. Comparar la perfusión tumoral con la edad del paciente para la sobrevida con Glioma de alto grado.
2. Determinar la relación entre la perfusión y la escala de Karnofsky como factores importante en la sobrevida de los pacientes con Glioma de alto grado.
3. Contrastar la secuencia de perfusión con la presencia de necrosis por secuencias de resonancia magnética y la sobrevida de los pacientes con Glioma de alto grado.
4. Determinar si existe dependencia entre la perfusión y el realce tumoral postcontraste endovenoso en la sobrevida de los pacientes con Glioma de alto grado.
5. Determinar la existencia de asociación entre la secuencia de perfusión por resonancia magnética y efecto de masa generado por los Glioma de alto grado en sobrevivir.
6. Determinar la existencia de relación entre la perfusión y la composición química del tumoral para la sobrevida de los pacientes con Glioma de alto grado.
7. Determinar la dependencia de la Intervención quirúrgica de Glioma de alto grado con la perfusión para predecir sobrevida.
8. Determinar la relación entre la secuencia de perfusión y el grado de edema como factores importante en la sobrevida de los pacientes con Glioma de alto grado.
9. Determinar la relación de la perfusión con el realce periférico tumoral sin contraste para predecir la sobrevida de los pacientes con Glioma de alto grado.

5. Justificación

Mundialmente existe una gran variabilidad geográfica con diferencias de hasta 4 veces entre regiones de baja prevalencia (Filipinas, India y Japón) y de alta prevalencia (Australia, Canadá, Dinamarca, Finlandia y EEUU). Existe a su vez variabilidad racial en una misma área de residencia. Así, en la región de la Bahía de San Francisco, los blancos no hispanos tienen mayor prevalencia de gliomas de alto grado que hispanos, afroamericanos, japoneses, chinos y filipinos ¹⁷.

La incidencia anual en EEUU en adultos para tumores malignos del sistema nervioso central es de 8,8 por 100.000 habitantes. Un 80% de ellos corresponden a gliomas de alto grado ¹⁸.

En México no existe un registro específico por morfología de las neoplasias primarias del sistema nervioso central. En 2008 la incidencia reportada según el GLOBOCAN (México) para los tumores primarios del sistema nervioso central fue de 2,998 casos representando el 2.3% de los casos ¹⁹.

A nivel Mundial, la incidencia anual es estimada a ser de 1.5 a 1.8 por 100,000 habitantes. La incidencia de los tumores primarios del sistema nervioso central en ambos sexos en 2008 reportada por GLOBOCAN (Mundial) fue de 237,913 casos representando el 1.9% de las neoplasias malignas ²⁰.

La estirpe histológica así como el grado tumoral según la Organización Mundial de la Salud son los factores más importantes para la sobrevida del paciente. Sin embargo la clasificación y el grado histológico de los gliomas tienen importantes limitaciones ⁸.

En caso de que el diagnóstico se obtenga por biopsia, la heterogeneidad dentro del mismo espécimen del tumor puede resultar en un grado de erróneo. La variabilidad intra e interobservador es una limitación adicional. Hay intentos por predecir el pronóstico del glioma de acuerdo a su clasificación histológica y grado.

Debido a la incidencia y prevalencia de los gliomas de alto grado en la población mexicana y siendo el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Dr. Manuel Velasco, con la unidad de radioterapia como centro de referencia del país, interesa conocer la relación entre factores clínicos, hallazgos histopatológicos y por imagen para conocer la sobrevida luego de una primera intervención quirúrgica, con la secuencia de perfusión que es una secuencia adicional, rápida y cuantitativa tanto intratumoral como en la periferia del mismo.

6. Metodología

- a) **Diseño:** Estudio retroelectivo, predictivo, descriptivo y observacional.
- b) **Población y muestra:** Se revisaron los expedientes de los pacientes con diagnóstico histopatológico de Glioma de alto grado según la Organización Mundial de la Salud atendidos por el servicio de Neurocirugía y Radiocirugía del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Dr. Manuel Velasco desde enero del 2011 hasta diciembre de 2013. Totalizan 86 pacientes, de los cuales 74 tienen estudios previos a su tratamiento.
- c) **Criterios de selección del estudio:**
- c.1) Criterios de inclusión:
 Pacientes con expediente clínico en la sección de archivos desde enero 2011 hasta diciembre de 2013.
 Contar con estudios de resonancia magnética de encéfalo con secuencias convencionales y funcionales previo a todo tipo de tratamiento a realizar.
- c.2) Criterios de exclusión:
 Pacientes sin expediente clínico en la sección de archivos desde enero 2011 hasta diciembre de 2013.
 No contar con estudios de resonancia magnética de encéfalo con secuencias convencionales y funcionales de base, previo a todo tipo de tratamiento a realizar.
- d) **Materiales y Método:** Se revisó la base de datos de los reportes histopatológicos del Departamento de Neuropatología para obtener listado de pacientes con reporte de Glioma de Alto grado. Estos registros se buscarán en el sistema PACS/RIS para seleccionar aquellos con estudio de imagen de base, previo a tratamiento indicado según la condición del tumor, específicamente resonancia magnética de encéfalo con secuencia de perfusión. Los estudios se han realizado indistintamente en dos equipos de resonancia magnética, uno de 1.5 T y otro de 3.0 T. En el primero se administran 20 cc sin considerar el peso del paciente de contraste paramagnético y en el segundo 10 cc, para ser administrado a una velocidad de 3.0-3.5 cc/s procesando las imágenes en secuencias potenciadas en T2* perfusión con susceptibilidad dinámica y adquisición en gradiente EPI. Los casos fueron evaluados por dos neurorradiólogos, un residente y un adscrito, en diferentes estaciones de trabajo para obtener como medida de concordancia el índice de kappa. Se complementó con el expediente clínico para obtener datos relacionados con la evolución y tratamiento del paciente. La información se registró en hoja de cálculo del programa Excell de Microsoft Office-2010, para ser procesada en **SPSS Statics 22**
- e) **Análisis Estadístico:** La fecha de corte para sobrevida de los pacientes es diciembre de 2013. Las probabilidades de sobrevida se calcularon de acuerdo al método de Regresión logística y Kaplan- Meier. El análisis de supervivencia multivariable se obtuvo por Regresión de Cox A. Se aceptó una $p=0.05$ como significancia.

d) Variables

Variable	Puntuación	Definición operacional
Clínicos y Técnicos		
Edad	años	Registrada al momento del diagnóstico
Sexo	Masculino o Femenino	
Escala de Karnofsky	0-100 %	Registrada al momento del diagnóstico
Resonador	1.5 T ó 3.0 T	Equipo con el que cuenta el servicio de Resonancia Magnética donde se realizó el estudio
Histopatología	1 Astrocitoma Anaplásico 2 Oligoastrocitoma 3 Glioblastoma multiforme	Diagnóstico de patología reportado según criterios de la OMS
Imagen		
Necrosis	0 No, 1 Sí	Dentro del tumor, contornos irregulares, hiperintenso en T2 e hipointenso en T1
Realce	0 No, 1 Sí	Identificado en la secuencias postcontraste endovenoso.
Realce periférico sin contraste	0 No, 1 Sí	Hiperintensidad en T2 (menor que el LCR) que genera distorsión de la arquitectura y pérdida de la diferenciación materia gris de blanca.
Efecto de masa	0 No, 1 deforma el ventrículo, 2 moderado < 5mm, 3 severo > 5mm	Distorsión de la arquitectura generada por la tumoración.
Edema	0 No, 1 moderado, 2 severo	Hiperintensidad en T2 no convincente 0, si sobrepasa 1 cm sobre la lesión severo.
Quistes	0 No, 1 Sí	Componente líquido del tumor con pared establecida.
Intervención quirúrgica	1 100%, 2 99-90%, 3 89-20 %, 4 < 20 % biopsia.	Estudio de imagen postoperatorio. 100 % resección total, 99-90% escaso residuo, 89-20 % cantidad moderada, < 20 % biopsia.
rVSC (Volumen sanguíneo cerebral relativo).	Valor en la región con realce y en la sin realce.	Colocación de dos roi en región con realce y en l periferia del tumoral que no realce (edema, necrosis y hemorragia).

7. Resultados

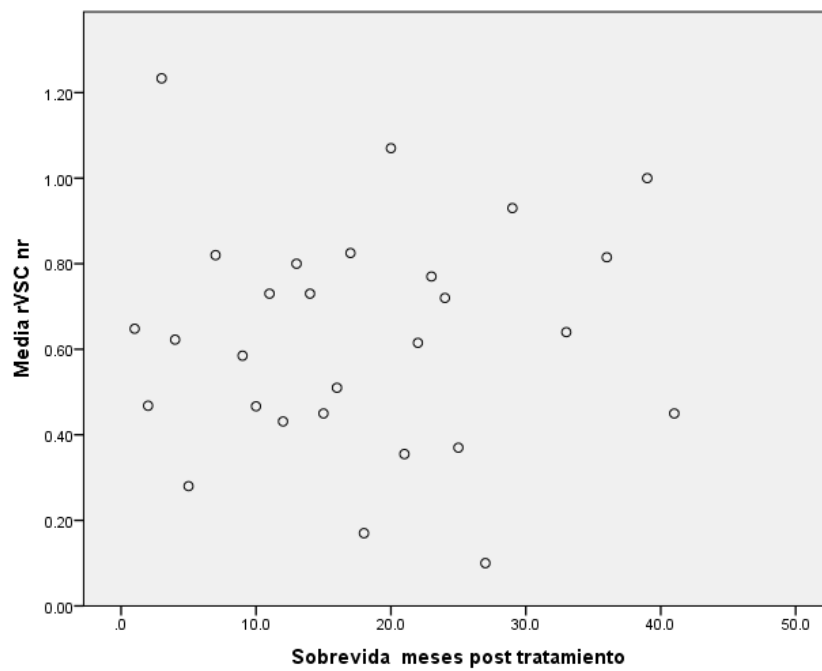
Tabla 1. Características de la muestra en estudio

Demográficos		(n:74)
Edad media		48 años (17-76)
Sexo		
Masculino		45.9 %
Femenino		54.1 %
Estudios en Resonador		
1.5 T		45.9 %
3.0 T		54.1 %
Sobrevivientes $\geq$ 12 meses		54.1 %
Reporte histopatológico según OMS		
Astrocitoma Anaplásico		41.9 %
Oligoastrocitoma Anaplásico		9.5 %
Glioblastoma multiforme		48.6 %

La tabla 1 muestra características demográficas de la muestra (n=74), en la que la mayoría eran del sexo femenino, los estudios realizados en resonador de 3.0 Tesla, con una sobrevida de más de 12 meses del 54.1 % y los gliomas de alto grado según histopatología y la OMS el 48.6 % pertenecían a Glioblastoma multiforme.

La gráfica 1 y 2, muestra la distribución de frecuencia, de los rVSC (Volumen Sanguíneo Cerebral relativo) contra la sobrevida en mese, para la obtención del punto de corte del rVSC, tanto en la periferia sin realce (Gráfica 1) como realce intratumoral (Gráfica 2). Se establece punto de corte intratumoral de 2.3 y en la periferia de 0.6, siendo la primera con dispersión inversa y la segunda con homogénea. El índice de kappa fue de 50 % para una concordancia moderada entre ambos neurorradiólogos.

Gráfica 1. Relación entre el Volumen Sanguíneo Cerebral relativo (r VSC) en la región tumoral sin realce con la sobrevida



Gráfica 2. Relación entre el rVSC en la región tumoral con realce y meses de sobrevida

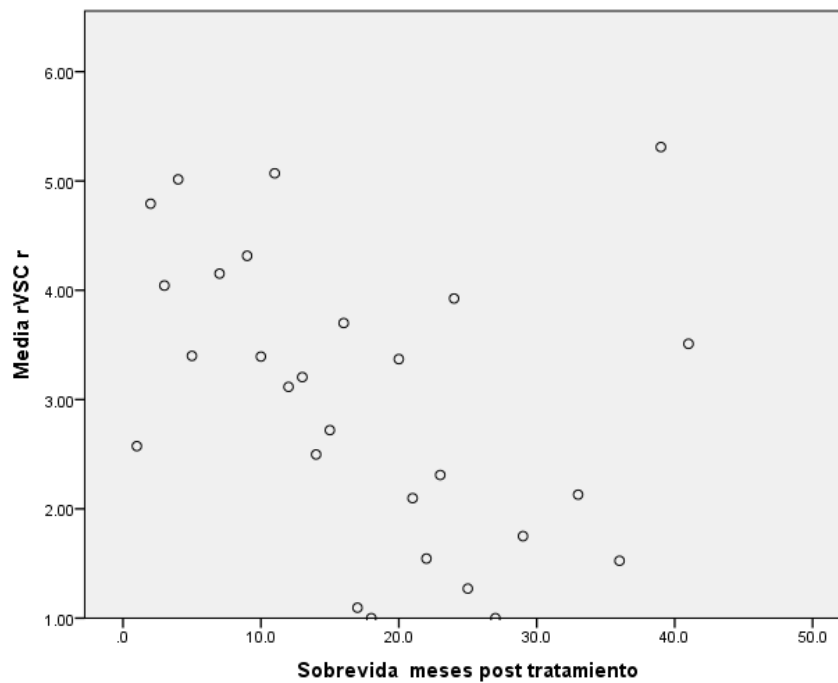


Tabla 2. Factores pronósticos de sobrevida en pacientes con Glioma de alto grado

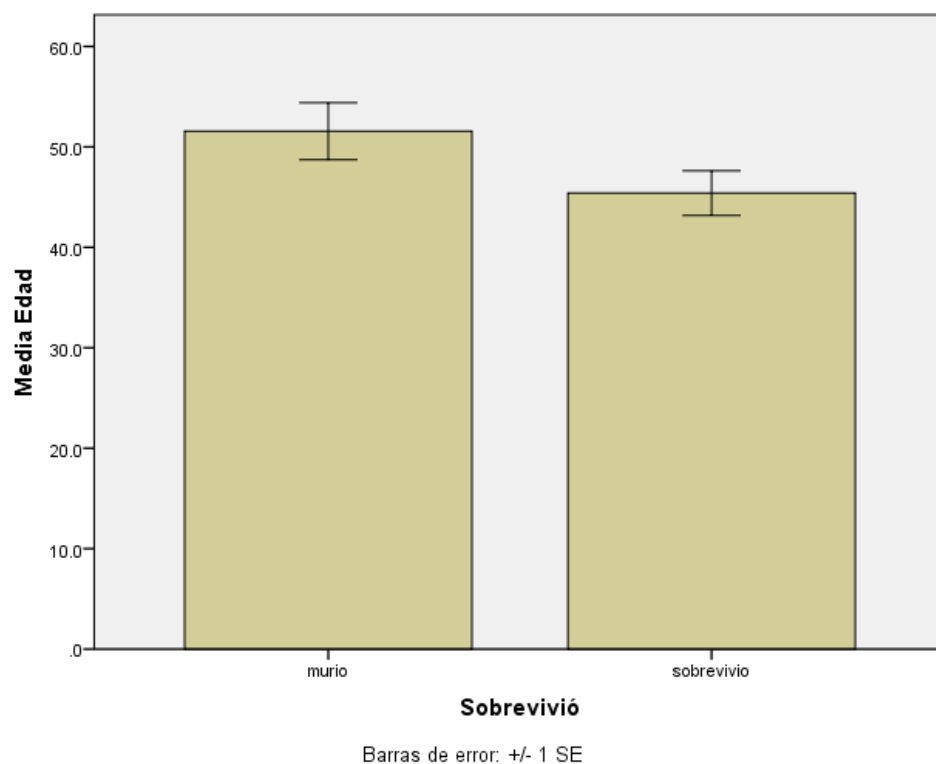
Factor pronóstico de sobrevida	Nº de pacientes (n:74)	p
r VSC realce ≥ 2.3	62.2 %	.033¹; 2.973² (1.04-8.48)
r VSC no realce ≥ 0.6	47.3 %	.303 ¹
KPS ≥ 60	87.14 %	.028² .173² (.033-.905)
Edad < 48 años	44.59 %	.0435³
Realce postcontraste endovenoso	90.5 %	.112 ¹
Quistes	48.6 %	.405 ¹
Edema	97.3 %	.700 ¹
Efecto de masa tumoral	98.64 %	.163 ³
Necrosis	95.9 %	.608 ¹
Realce periférico sin contraste	98.6 %	.429 ¹
Intervención quirúrgica	100 %	.079 ³

¹ Chi- cuadrado, ² Odds Ratio con intervalos de confianza, ³ Prueba de T con p .05 e IC 95 %. KPS: Karnofsky Performance Scale.

En la tabla 2 se muestran los diferentes factores pronósticos de sobrevida, que se obtuvieron estadísticamente por Chi-cuadrado (X^2) y prueba de T , dependiendo si eran variables categóricas o continuas respectivamente. Resultaron significativas el rVSC ≥ 2.3 (p : .033; OR 2.973 IC 1.04-8.48), Edad < 48 años (p : .04353) y KPS (Karnofsky Performance Scale) ≥ 60 (p : .0283; OR .1732 IC .033-.905).

La gráfica 3 relaciona la edad con la sobrevida, siendo los más jóvenes, en este caso menores a 48 años que es la edad media, los que sobreviven.

Gráfica 3. Relación entre la edad y las sobrevida del paciente.



En las siguientes tablas se muestra la relación entre las variables estadísticamente significativas para la sobrevida, mediante Regresión logística (Tabla 3) y tienen significancia estadística r VSC realce ≥ 2.3 (p : .054) y KPS ≥ 60 (p : 0.030). La tabla 4 es el análisis multivariable mediante método de Kaplan- Meier y Regresión de Cox.

Tabla 3. Regresión logística con los factores pronósticos resultantes significativos en la sobrevida de Gliomas de alto grado

Factor pronóstico	<i>p</i>
r VSC realce ≥ 2.3	.054
KPS ≥ 60	.030
Edad < 48 años	.772

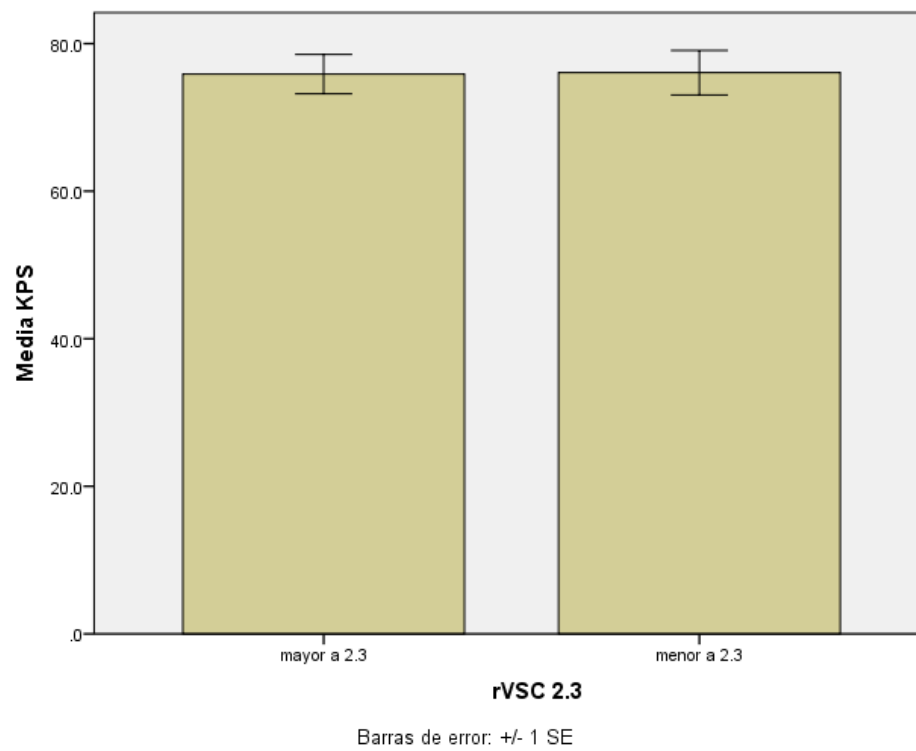
Tabla 4. Relación multivariable en determinación de la sobrevida de Gliomas de alto grado

Factor pronóstico	<i>p</i>
r VSC realce ≥ 2.3	.106 ¹
KPS ≥ 60	.017¹ , X^2 3.50 <i>p</i> .061²

¹ Regresión de Cox, ² log Rank (Mantel-Cox)

La gráfica 4 muestra simetría entre las barras para la KPS y rVSC intratumoral ≥ 2.3 .

Gráfica 4. Relación entre Escala de Karnofsky y la perfusión intratumoral.



8. Discusión

Se corrobora que la perfusión por resonancia magnética con valor de $r \text{ VSC} \geq 2.3$ intratumoral se relaciona con la sobrevida ($p: .033$; OR 2.973 IC 1.04-8.48), pero es un factor de riesgo o mal pronóstico. Al igual que lo describió Hirari et al y lo reafirmó Bisadas et al y Zackaracki et al. El resto de las variables por imagen o resonancia magnética no fueron estadísticamente significativas a diferencia de los descrito por Pompe et al.

En cuanto a las variables clínicas estudiadas sí tienen grado de significancia estadística con la supervivencia. Observándose que los pacientes con menor edad tiene mayor posibilidades de sobrevivir a 12 meses Edad < 48 años ($p: .04353$) y la escala de Karnofsky ≥ 60 ($p: .0283$; OR .1732 IC .033-.905), siendo esta última un factor protector. Estos resultados coinciden con Pompe et al., aunque su índice de Karnofsky es superior a 80, se estableció superior a 60 ya que hasta esta puntuación hay independencia del autocuidado diario del paciente, que es un punto a favor en calidad de vida para él y su familia.

A través de la regresión logística la Edad ≤ 48 años resulta como variable independiente de la perfusión intratumoral para $r \text{ VSC} \geq 2.3$ ($p: .772$) para la sobrevida de los pacientes. Además que KPS ≥ 60 ($p: 0.030$) es estadísticamente significativa para la sobrevida y la perfusión intratumoral $r \text{ VSC} \geq 2.3$ ($p: .054$) marginalmente significativa. En el análisis multivariable mediante método de Kaplan- Meier y Regresión de Cox de estas dos, sólo el índice de Karnofsky adquiere significancia marginal por ($X^2 3.50$, $p .0612$).

9. Conclusión

La sobrevida a más de 12 meses en los pacientes con glioma de alto grado es dependiente de muchos factores, sin tener prioridad la perfusión intratumoral. En sí, prevalecieron las consideraciones de actividad y funcionalidad, a través de la evaluación clínica en la Escala de Karnofsky, en sí prevalece la púrpura imperial de la clínica.

10. Referencias

1. Zacharaki E.I., Morita N., Bhatt P., O'Rourke D.M., Melhem E. R., Davatzikos C. Survival Analysis of Patients with High-Grade Gliomas Based on Data Mining of Imaging Variables. *AJNR Am J Neuroradiol* (2012) 33:1065–71.
2. DeAngelis LM. Brain tumors. *N Engl J Med* 2001, 344:114-23.
3. Pope W., Sayre J., Perlina A., Villablanca J. et al.. MR Imaging Correlates of Survival in Patients with High-Grade Gliomas. *AJ AJNR Am J Neuroradiol* (2005) 26:2466–2474
4. Sinning O. M. Gliomas de alto grado en adultos. *Rev Hosp Clín Univ Chile* 2009; 20: 215 - 20
5. Filippini G, Falcone Ch.,Boiardi A. et al. Prognostic factors for survival in 676 consecutive patients with newly diagnosed primary glioblastoma. *Neuro-Oncology*, febrero (2008).
6. McLendon R., Halperin E. Is the Long-Term Survival of Patients with Intracranial Glioblastoma Multiforme Overstated?. *CANCER* 2003; 15 (98,8).
7. Sonoda Y, Kumabe T, Watanabe M, et al. Long- term survival of patients with glioblastoma: clinical features and molecular analysis. *Acta Neurochir (Wein)* 2009; 151:1349-58.
8. Bisdas S., Kirkpatrick M., Giglio P. et al. Cerebral Blood Volume Measurements by Perfusion-Weighted MR Imaging in Gliomas: Ready for Prime Time in Predicting Short-Term Outcome and Recurrent Disease?. *AJNR Am J Neuroradiol* 30:681– 88
9. Verma R, Zacharachi el, Ou Y et al. Multi-parametric tissue characterization of brain neoplasm and their recurrence using pattern classification of MR images. *Acad Radiol* 2008;15:966-77.
10. Zacharaki El, Wang S, Chawla S, et al. Classification of brain tumor type and grade using MRI texture and shape in a machine learning scheme. *Magn Reson Med* 2009; 62:1609-18.
11. Ohgaki H, Dessen P, jourde B, et al. Genetic pathways to Glioblastoma a population- based study. *Cancer Res* 2004;64: 6892-99.

12. Lacroix M, Abi-Said D, Fourney DR, et al. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection and survival. *J Neurosurg* 2001; 95: 190-98
13. Hiari T., Murakami R., Nakamura H. et al. Prognostic Value of Perfusion MR Imaging of High-Grade Astrocytomas: Long-Term Follow-Up Study. *AJNR* 29:1505-10.
14. Geer C., Simonds J., Anvery A. et al. Does MR Perfusion Imaging Impact Management Decisions for Patient with Brain Tumors? A Prospective Study. *AJNR* 33:556-62.
15. Law M, Oh S., Babb J, et al. Low-grade gliomas: dynamic susceptibility weighed contrast-enhanced perfusion MR imaging-prediction of patient clinical reponse. *Radiology* 2006; 23:658-67.
16. Law M, Oh S., Babb J, et al. Perfusion magnetic resonance imaging predict patient outcomes as an adjunct to histopathology: a second reference standard in the surgical and nonsurgical treatment of low- grade gliomas. *Neurosurgery* 2006; 58: 1099-107
17. Siegel R., Naishadham D., Jemal A., et al. Cancer Statistics, 2013. *CA CANCER J CLIN* 2013; 63:11–30
18. Dolecek TA, Propp JM, Stroup NE, et al. Central Brain Tumor Registry of the United States. CBTRUS statistical report: Primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2005-2009. *Neuro-Oncol* (2012) 14 5): 1-49.
19. INEGI. Estadísticas de Mortalidad. Cubos dinámicos y CONAPO 2012. Proyecciones de la Población de México 2010-2050.
20. International Agency for Research on Cancer GLOBOCAN 2008