



# Universidad Nacional Autónoma De México

Facultad De Medicina

División de Estudios de Posgrado

CAMBIOS OBSERVADOS EN LA DIFUSION/PERFUSION POR  
RESONANCIA MAGNETICA EN PACIENTES CON LINFOMA PRIMARIO DE  
SISTEMA NERVIOSO CENTRAL BAJO TRATAMIENTO

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA

ESPECIALIDAD DE:

IMAGENOLOGÍA DIAGNÓSTICA Y TERAPÉUTICA

PRESENTA:

DR. ROBERTO JAVIER CARRALES CUELLAR

TUTORES DE TESIS:

DR. JESÚS EDUARDO RODRÍGUEZ GONZÁLEZ

DR. SIGFRIDO ERNESTO GARCÍA CORREA

DR. JOSÉ ANTONIO DE JESÚS ÁLVAREZ CANALES

LEÓN, GUANAJUATO 2016



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

## ÍNDICE:

DEDICATORIA.....	3
1. TITULO .....	4
2. ANTECEDENTES.....	5
3. JUSTIFICACIÓN. ....	27
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	27
5. OBJETIVO GENERAL y OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	28
6. HIPÓTESIS.....	29
7. MATERIAL Y MÉTODOS.....	29
8. DISEÑO Y TIPO DE ESTUDIO.....	30
9. METODOLOGIA.....	31
10. ANALISIS ESTADISTICO.....	35
11. CONSIDERACIONES ETICAS.....	36
12. RESULTADOS.....	37
13. DISCUSION.....	46
14. CONCLUSION.....	47
15. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	48

## **DEDICATORIA**

Dedico este trabajo a mi madre, a mi tío Roberto, quienes han sido mi guía desde mi infancia, sin el apoyo de ellos no estaría hoy aquí ante ustedes.

A Renata, mi esposa, por su empuje, tenacidad y ejemplo que me brinda día con día para alcanzar nuevas metas, tanto profesionales como personales.

A mis hijos Regina y Rodrigo, quienes siempre cuidaré para verlos hechos personas capaces y que puedan valerse por sí mismos.

A mis maestros por el tiempo a mi persona dedicado, por la enseñanza constante y hacerme ver que solo es cuestión de dedicación para adquirir conocimientos en beneficio de nuestros pacientes.

A mis compañeros de Residencia por acompañarme en este crecimiento profesional y personal, y a mis compañeros de otras especialidades por la armonía y el trabajo en equipo.

## **1.-TITULO**

CAMBIOS OBSERVADOS EN LA DIFUSION/PERFUSION POR RESONANCIA  
MAGNETICA EN PACIENTES CON LINFOMA PRIMARIO DE SISTEMA NERVIOSO  
CENTRAL BAJO TRATAMIENTO

## 2. ANTECEDENTES

Los linfomas primarios del encéfalo representan menos del 1% de todos los linfomas del cuerpo humano; se presentan en promedio a los sesenta años de edad, con una relación hombre mujer de 2 a 1, tanto en personas inmunocompetentes como inmunosuprimidos; en los últimos años hay un aumento en pacientes jóvenes inmunocomprometidos (por su relación con el VIH-SIDA). (2) Tienen una alta mortalidad, a pesar de ser potencialmente curables.

Representan del 1 al 5% de todos los tumores primarios del SNC. En su visualización por métodos de imagen presentan patrones característicos, que pudiesen asemejarse a otras neoplasias por lo que se debe hacer obligadamente diagnóstico diferencial con los glioblastomas (potencialmente no curables), por lo tanto su diagnóstico temprano es crucial para su tratamiento y pronóstico.

Afortunadamente hay ciertos hallazgos por imagen que nos pueden orientar si estamos ante un linfoma primario de SNC tales como identificar una lesión o múltiples lesiones con celularidad elevada; lesiones relacionadas a la barrera hematoencefalica, lesiones que muestran predominio por sustancia blanca, lesiones periventriculares y/o en contacto con los ventrículos, con superficies meníngeas; imágenes híper o hipodensas/intensas con reforzamiento importante tras la administración de medio de contraste.

Los tumores del SNC los podemos dividir En supratentoriales e infratentoriales, intraaxiales o extraaxiales. La clasificación de la Organización Mundial de Salud (3) los divide en nueve categorías:

- Tumores Neuroepiteliales
- De Meninges
- De los Nervios Craneales y Raquídeos
- Tumores Hematopoyéticos
- De Células germinales
- Lesiones quísticas y “tumor-like”
- Tumores del Área selar
- Extensiones locales de tumores regionales
- Metástasis

La forma de presentación clínica común de un tumor cerebral implica déficit neurológico progresivo, paresías, cefalea y crisis convulsivas, cambios en la personalidad, incluso algunos debutan con eventos isquémicos cerebrales. La casuística es difícil determinar, por la gran diferencia en los diagnósticos histológicos, factores con los centros de referencia y la falta de estudios con una categorización exacta de los tumores. (3)

Diversos virus aplicados directamente en SNC causan gliomas en ratas, monos y perros, pero no se ha establecido una relación directa entre la exposición a virus y desarrollo de gliomas en humanos. En pacientes inmunocomprometidos, (SIDA y trasplantados) se incrementa el riesgo de linfomas primarios del SNC.

El crecimiento de un tumor cerebral se da por tres mecanismos: expansión, degeneración quística y por infiltración. A estas formas de crecimiento, se suma el edema vasogénico, que consiste en alteración de la barrera hematoencefalica producida por la tumoración.

El Linfoma Primario de Sistema Nervioso Central (PCNSL) es típicamente diagnosticado con biopsia guiada por estereotaxia. La resección total no juega ningún rol terapéutico ya que normalmente esta patología es multifocal a menudo con diseminación dentro del LCR y hacia los globos oculares. Resecciones extensas poseen el riesgo de empeorar el déficit neurológico y retrasar el tratamiento sistémico. La resección quirúrgica deberá ser reservada para las situaciones en las que el déficit neurológico sea secundario a herniación cerebral.

Aunque el estudio histopatológico es insustituible para conseguir el mejor control posible de los tumores craneales, el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento posterior ha ido progresando en buena medida conforme han avanzado las técnicas de neuroimagen. Incluso la cirugía como la radioterapia son técnicas dependientes de la imagen para su planificación. En general, los tumores del encéfalo pueden ser tratables con cirugía con buenos resultados, siempre que sea posible una resección completa. El avance en los



métodos de estudio de la neuroimagen ha ayudado al tratamiento de los tumores craneales.

El tamaño mínimo en promedio para que un tumor empiece a dar síntomas es de 2.5 cm y dependerá de que el tumor favorezca la aparición de hipertensión endocraneal, o que se trate de lesión expansiva, o que condicione la compresión de estructuras vecinas e infiltración de tejidos. Para identificar estos hallazgos son necesarios la RM y la TC.

En el momento actual, la RM es un método de imagen que permite conocer de forma muy precisa la localización de la lesión tumoral cerebral y su relación con las estructuras vecinas. Además, es posible transferir esta información a dispositivos de «navegación» en quirófano que permiten correlacionar esas imágenes con el espacio real en el que se trabaja. Los refinamientos técnicos han permitido trabajar en la vecindad inmediata de un tejido cerebral sano sin dañarlo, por lo que hoy en día es posible la extirpación de una lesión prácticamente en cualquier área cerebral. Es necesaria la imagen para determinar cuál es el volumen que se quiera extirpar o radiar. En los últimos años se están complementando las secuencias convencionales de RM (T1, T2) ya que no son suficientes para discriminar la extensión de la parte invasiva del tumor, por lo que en los últimos años las técnicas de imagen de medicina nuclear como el PET con FDG o radiofármacos del tipo aminoácidos (metionina, FDOPA, FET), SPECT con talio y otros trazadores tomaron gran importancia. Diversos estudios confirman la especificidad y sensibilidad de la PET para mostrar áreas con invasión tumoral, queda claro que la elevación de captación de 18F-2-fluoro- 2-deoxi-D-glucosa (FDG) es muy específica de tumor, pero no delimita la extensión del tumor. En cambio las secuencias de difusión y

perfusión por resonancia magnética permiten una evaluación combinada con los valores de ADC (Coeficiente de Difusión Aparente) y de CBV (volumen sanguíneo cerebral) para distinguir la presencia de tejido atípico (Tumor) en la mayoría de los pacientes y estos resultados ser comparativos para el estudio subsecuente de rutina de los pacientes con estos tumores. El principal hallazgo en los pacientes con LPSNC son los valores bajos de ADC y CBV. Estos valores bajos en pacientes con PCNSL, por lo general se explican por la ausencia de neovascularización debido al patrón de crecimiento angiocéntrico de PCNSL, resultando en una agrupación de células alrededor de los vasos cerebrales preexistentes (4).

El linfoma primario de SNC es de los pocos padecimientos malignos de cerebro potencialmente curables. Uno de los tratamientos más eficientes son las altas dosis de metrotexate solo o en combinación con radioterapia, cirugía, y quimioterapia. Los hallazgos típicos por imagen de los linfomas primarios y secundarios de sistema nervioso central se explican en la tabla No.1

**Tabla no. 1 Características imagenológicas útiles para reconocer un linfoma primario del sistema nervioso central en pacientes inmunocompetentes e inmunodeprimidos**

	Linfoma Primario SNC	Linfoma Secundario SNC
Sitio Primario de Afección	parénquima cerebral 100%	parénquima cerebral 25%; Leptomeninges 75%
Hallazgos por Resonancia Magnética	T1: lesiones hipo o isointensas, CE( contrast-enhancement) moderada o marcada T2: lesiones iso o hiperintensas; a menudo Hipointenso en sustancia gris	Leptomeníngeo, subependimario, invade a la duramadre o los nervios craneales CE; lesión cerebral superficial; hidrocefalia comunicante
Patrón Reforzamiento.	Pacientes sin SIDA: CE homogénea, 90% anillo-CE, 0% -13% Pacientes con SIDA: CE irregular en anillo-CE, 75%	Leptomeníngeo o subependimario en duramadre o CE del nervio craneal

Adaptado de I.S. Haldorsen Central Nervous System Lymphoma: Characteristic Findings on Traditional and Advanced Imaging, AJNR Am J Neuroradiol 32:984 –92 \_ Jun-Jul 2011

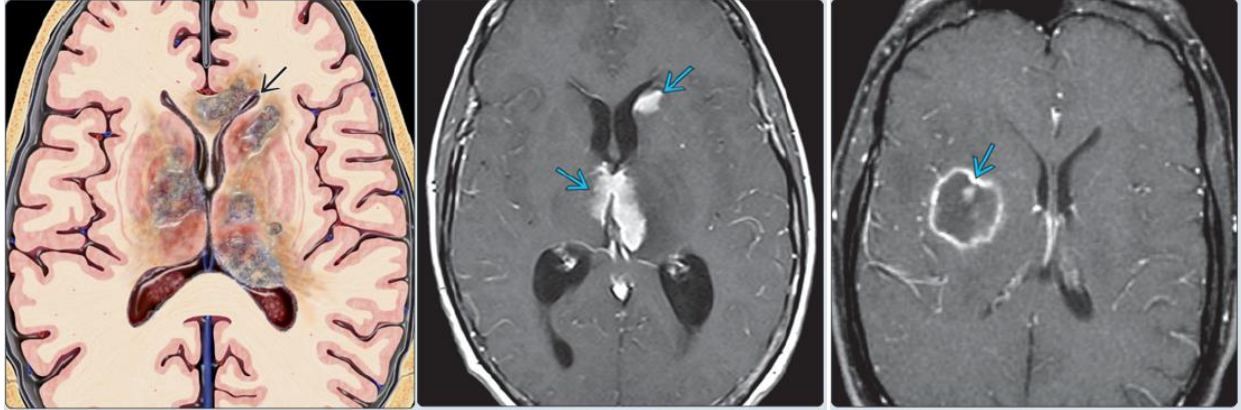


Fig.1 Dibujo (izquierda) en el plano axial muestra múltiples lesiones periventriculares con la participación de los ganglios basales, tálamo, y el cuerpo calloso, típico de linfoma primario del SNC (LPSNC). Imagen axial T1 C + MR en una de 63 años que muestra la apariencia clásica de PCNSL. Tenga en cuenta los múltiples masas homogéneamente mejoran en los ganglios basales a lo largo del revestimiento del epéndimo en el sistema ventricular. Imagen a la derecha es un T1+C en un paciente con SIDA, muestra una masa con reforzamiento en anillo, con signo " diana", sugestivo de toxoplasmosis. La hemorragia, necrosis y lesiones anillo son típico de PCNSL en los pacientes con SIDA.

Tomado de: Salzman KL. Primary CNS Lymphoma. In: Osborn AG, Salzman KL, Jhaveri, Miral D eds. Diagnostic imaging: brain. Third ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins, 2016; 566–569.

## Tratamiento

Históricamente los pacientes con diagnóstico recientes de PCNSL fueron tratados con radiación a holocráneo y cortico-esteroides, con una mediana de supervivencia reportada en 12-15 meses; el tratamiento con quimioterapia se mantenía reservada únicamente para pacientes con enfermedad recurrente. En 1985, Denagelis y colaboradores reportaron 31 pacientes con diagnóstico reciente de PCNSL quienes recibieron tratamiento con modalidad combinada que consistió en metrotexate 1g/m<sup>2</sup> más metrotexate intraventricular, seguido de radiación a holocraneal y posteriormente dosis altas de citarabina; 16 pacientes fueron tratados únicamente con irradiación ya que rechazaron el tratamiento combinado. La mediana de supervivencia en la modalidad combinada fue de 42.5 meses comparado con 21.7 meses en el grupo que recibió monoterapia a base de irradiación, aunque los resultados no fueron estadísticamente significativos bajo la modalidad combinada se registró la mediana de supervivencia más prolongada hasta ese momento documentada dentro de cualquier otro régimen de tratamiento. Posteriormente, los estudios clínicos se diseñaron con la finalidad de evaluar la modalidad combinada. Múltiples estudios fase II y análisis retrospectivos confirmaron que la combinación de quimioterapia y radiación fueron más efectivos que la radioterapia como única modalidad de tratamiento.

Los cortico-esteroides pueden causar una rápida regresión del tumor y disminuyen el edema asociado a este. Sin embargo, si se administran previo a la biopsia diagnóstica, la morfología celular puede modificarse y llevar a errores en el diagnóstico. Por esta razón, antes de la biopsia es preferible utilizar otros métodos como la administración de manitol, el cual puede ser utilizado para los pacientes sintomáticos con datos de aumento en la presión intracraneal. La respuesta inicial a los cortico-esteroides predice una mejor respuesta al tratamiento. Un estudio retrospectivo reportó que la mediana de supervivencia en pacientes con diagnóstico reciente de PCNSL que presentaron respuesta radiológica a los cortico-esteroides fue de 117 meses comparado con 5.5 meses de los no respondedores. Sin embargo y de forma inevitable la gran mayoría de pacientes presenta recaída, aún posterior a una adecuada respuesta a los esteroides, necesitando la administración de otros tratamientos.

La irradiación holocraneal (Whole Brain Radio Therapy, WBRT) como modalidad única resulta en una mediana de supervivencia documentada en 12-18 meses, y la supervivencia global a 5 años se encuentra en el rango del 10-29% (18). Aunque la respuesta es observada en más del 90% de los pacientes irradiados, muchos de estos recaen. La adición de quimioterapia a WBRT resultó en una tasa de respuesta más alta y mejoró la supervivencia global. Un número limitado de estudios han evaluado sistemáticamente la función cognitiva en pacientes sometidos a WBRT y quimioterapia, con definiciones variables de deterioro cognitivo lo cual ha dificultado su comparación.

Dentro de estos estudios, se ha obtenido evidencia sustancial de que los pacientes sometidos a tratamiento combinado (Quimioterapia + irradiación a holocraneal) presentan una tasa más alta de daño cognitivo comparado con el grupo de pacientes que recibieron una modalidad única de tratamiento con quimioterapia.

En contraste con el tratamiento estándar, el tratamiento con CHOP (Ciclofosfamida, Doxorrubicina, Vincristina y Prednisona) no posee ningún rol en el tratamiento del PCNSL.

El tratamiento con metrotexate se ha convertido en la piedra angular ante cualquier régimen para el PCNSL. Las dosis altas de metrotexate administradas en forma sistémica como monoterapia son efectivas, concentraciones terapéuticas en el líquido cefalorraquídeo pueden ser obtenidas posteriores a la administración de dosis superiores a 3 g/m<sup>2</sup> de superficie corporal.

La quimioterapia intratecal ha sido incorporada a diferentes regímenes de tratamiento, pero hasta el momento no existen estudios prospectivos aleatorizados con la finalidad de establecer si el tratamiento con terapia intratecal mejora la supervivencia.

En la ausencia de estudios más definitivos que demuestren un beneficio en la supervivencia, el uso de quimioterapia intratecal sigue siendo controversial con miras a su desaparición.

La tendencia actual en la neuroimagen es mejorar la definición preoperatoria de un tumor invasivo fuera de las aéreas de captación de contraste utilizando secuencias funcionales de RM, como la perfusión, la difusión, el tensor de difusión y la tractografía, con información de gran importancia en la caracterización, planificación terapéutica y diagnóstico diferencial de los tumores cerebrales. Cada vez se utiliza más la fusión de la información estructural con la funcional y metabólica.

### Perfusión y Difusión Por Resonancia Magnética

La RM se basa en la estimulación de los átomos de hidrogeno mediante pulsos de radiofrecuencia. Para la obtención de la imagen utiliza un imán que genera un campo magnético homogéneo que alinea los átomos de hidrogeno. La gran ventaja de la RM radica precisamente en su capacidad para contrastar los distintos tejidos y para obtener imágenes de parámetros muy variados con las secuencias especiales de difusión y perfusión que van mucho más allá de lo morfológico.



Las secuencias de difusión y perfusión en resonancia magnética representan una herramienta esencial para caracterizar y diferenciar estas lesiones de tipo isquémico, neoplásico.

El objetivo de los estudios de perfusión con contraste por RM es determinar el grado de vascularización de un tumor, como indicador indirecto de la angiogénesis y en consecuencia del grado tumoral. La perfusión mediante RM es una técnica de fácil realización, que no supone un aumento importante en la duración de la adquisición del estudio y que permite obtener valores de CBV (volumen sanguíneo cerebral) de manera no invasiva.

La difusión es una técnica funcional que se puede realizar en la mayoría de los equipos de RM actuales también con relativa facilidad, con un tiempo corto de adquisición y sin la necesidad de administrar medios de contraste. Estima matemáticamente el movimiento aleatorio de las moléculas de agua libre debido a la agitación térmica (movimiento browniano). A mayor gradiente magnético en resonancia se incrementa el factor B o ponderación de difusión. A partir de múltiples factores B (en cerebro habitualmente B 0 y B 1000) se puede obtener un mapa cuantitativo de valores de difusión denominado coeficiente de difusión aparente (ADC). La difusión es capaz de estimar indirectamente la celularidad de un tejido (densidad celular) al calcular la disminución del espacio extracelular.

Es importante considerar que en los tejidos biológicos no existe una difusión libre, ya que las estructuras constituyentes (membranas) y las interacciones químicas se presentan como obstáculos a la difusión. Por lo tanto, la autodifusión de agua en los tejidos biológicos es referida como una difusión aparente, que la RM la mide como un coeficiente de difusión aparente (ADC). Si el movimiento de agua está restringido en un tejido, será mayor la intensidad de la imagen de difusión y menor el valor del ADC.

Esto constituye una información “microscópica” de los tejidos que se aplica a múltiples entidades patológicas. La principal utilidad clínica de la técnica de difusión es su capacidad para detectar en fase precoz lesiones isquémicas. La fase aguda de la isquemia cerebral determina una disminución del ADC debida al edema citotóxico (restricción al movimiento microscópico del agua tisular), lo cual se manifiesta como una imagen hiperintensa en la secuencia ponderada en difusión. Sin embargo, se han desarrollado y siguen en investigación, otras aplicaciones de esta técnica diferentes a su papel clínico rutinario en los infartos agudos e hiperagudos.

Otra aplicación de la técnica es la caracterización de lesiones, en casos donde se requiere hacer un diagnóstico diferencial entre abscesos y tumores de alto grado. El diagnóstico diferencial entre absceso y tumor es difícil. El absceso presenta de forma característica restricción a la difusión por su contenido de alta viscosidad, dato que no es habitual en los tumores gliales o metástasis con cambios quísticos-necróticos. La restricción a la difusión es característica de los abscesos, sin embargo no es específica ni patognomónica. Algunos tumores como los linfomas primarios de SNC presentan restricción a la difusión y pueden así diferenciarse de otras probables patologías.

La literatura indica que el coeficiente de difusión aparente (ADC) es útil en predecir el grado de malignidad de los tumores; se ha publicado una buena correlación inversa entre el valor de ADC y los grados OMS 2-4 de tumoraciones. El ADC tiene limitaciones para discriminar adecuadamente gliomas de alto grado frente a los de bajo grado, utilizando como único dato los valores de ADC, pero se complementa con secuencias morfológicas T1, T2 y FLAIR.

El ADC es útil en la diferenciación de algunos tumores cerebrales, particularmente linfomas versus glioblastomas y tumor necrótico, y ependimomas versus PNET (Tumor neuroectodérmico primario). El ADC de los PNET es más bajo que el de los ependimomas. El ADC de los linfomas es más bajo el de los glioblastomas y metástasis. El ADC está incrementado en hemangioblastomas. Sin embargo, no pueden discriminarse con especificidad absoluta glioblastomas de metástasis.

## Valoración De La Respuesta Terapéutica

El tratamiento de los tumores cerebrales está constantemente incorporando nuevos agentes de quimioterapia y es esencial poder evaluar su eficacia con precisión. Los cambios en el tejido cerebral son más difíciles de interpretar que en el resto del organismo por sus características anatómicas y por el carácter infiltrante. Las técnicas radiológicas han avanzado notablemente durante la última década y se ha hecho común el uso en resonancia de la espectroscopia, difusión y perfusión en la evaluación de los tumores cerebrales.

Sin embargo, los criterios de evaluación de la respuesta actualmente más utilizados, los de Macdonald, tienen importantes limitaciones al considerar únicamente el área que capta contraste radiológico. Por este motivo, recientemente los nuevos criterios RANO (Response Assessment in Neuro-Oncology Working Group) que rápidamente se están incorporando a los protocolos de los ensayos clínicos, son propuesta mejorable y abierta al debate de expertos, para incorporar parámetros novedosos como la volumetría o la valoración de la calidad de vida, pero estos parámetros aún no se encuentran suficientemente validados. En los próximos años se espera que los criterios RANO se incluyan de forma generalizada en los protocolos de los ensayos clínicos de forma similar a como lo han hecho los criterios RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) en los tumores sólidos extracraneales.

## Criterios RECIST

Los criterios RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) consisten en un conjunto de reglas útiles para definir la respuesta de cualquier tumor sólido al tratamiento con quimioterapia, especialmente si los pacientes son tratados dentro de ensayos clínicos. La primera versión fue publicada en febrero de 2000 (13). Fueron redactados por un comité formado por miembros de la European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), el National Cancer Institute of the United States (NCI) y el National Cancer Institute of Canada.

Su objetivo fundamental fue unificar y simplificar las evaluaciones de la respuesta en los ensayos clínicos más que guiar la práctica clínica habitual. En el año 2009 se publicó una nueva versión de los criterios (RECIST 1.1) (14) que han simplificado el procedimiento de evaluación para tumores sólidos pero que no incorporan modificaciones determinantes a la hora de evaluar la respuesta en gliomas. Los criterios RECIST no se han validado con estudios prospectivos en neurooncología y aunque en la última década, la gran mayoría de los ensayos clínicos en tumores sólidos extracraniales utilizan los criterios RECIST, en neurooncología no desplazan a los criterios RANO.

## Criterios RANO (Response Assessment in Neuro-Oncology Working Group)

(Criterios de MacDonald adaptados)

Gracias a la proliferación de ensayos clínicos en tumores cerebrales, se está llevando a cabo un esfuerzo internacional para actualizar los criterios de respuesta al tratamiento de tumores cerebrales en neurooncología. El grupo de trabajo RANO está formado por neurooncólogos, neurocirujanos, radioterapeutas, neurorradiólogos, neuropsicólogos y expertos en medición de calidad de vida en colaboración con diversas instituciones públicas y la industria farmacéutica (3), que forman parte de diversas organizaciones del campo de la neurooncología de EE.UU y Europa. Los objetivos del grupo son determinar criterios útiles para gliomas de alto grado, y también para tumores de bajo grado.

Las lesiones específicas deben evaluarse de forma seriada comparando el área que capta contraste y el área infiltrada que no capta contraste. Se define como enfermedad medible cuando se pueden delimitar, por TC o RM (siendo preferible ésta última), los diámetros máximos perpendiculares entre sí de al menos una lesión que mida 10 mm, visible en dos o más cortes axiales de 5mm. Se escoge el diámetro mayor y para la segunda medida se traza la línea perpendicular a la anterior en el punto de mayor área. En RM el tamaño de la lesión medible debe ser dos veces mayor que el grosor de corte. Cuando una lesión surge alrededor de un quiste o una cavidad quirúrgica, en general se considera como no medible excepto si tiene un componente nodular de al menos 10 mm de diámetro.

Las lesiones no medibles se definen como lesiones en las que sólo se puede calcular una dimensión como por ejemplo captaciones lineales de contraste o la captación fina alrededor de una cavidad. En los pacientes sin enfermedad medible, como por ejemplo aquellos en los que se ha realizado una resección completa, no puede existir respuesta y la mejor respuesta radiológica que pueden alcanzar es enfermedad estable.

Las lesiones satélites a menos de 1 cm de la lesión “blanco” (diana) principal y dentro de un mismo territorio, deben ser consideradas como una sola lesión, midiéndola en su totalidad. Si existen múltiples lesiones medibles, deben evaluarse, al menos, las dos lesiones mayores. La medición de la enfermedad consistirá en la suma de los productos de los diámetros máximos perpendiculares de cada lesión.

El máximo de lesiones a medir son cinco por cada caso, incluyendo las de mayor tamaño aunque en ocasiones tienen morfología muy irregular y sus diámetros se estiman con menor precisión. En estos casos se seleccionarán las siguientes lesiones en tamaño que puedan ser medidas (mayor exactitud). En los pacientes con enfermedad recurrente a tratamientos previos y que tienen varias lesiones medibles, deben evaluarse aquellas que hubiesen aumentado de tamaño en la última resonancia. El resto de las lesiones deben reportarse pero no deben considerarse como lesiones diana. Cuando exista crecimiento significativo de las lesiones que no son diana, se considerará que existe una progresión tumoral aunque las demás lesiones no hayan aumentado de tamaño.

## Criterios De Respuesta Radiológica

La respuesta radiológica a un agente debe evaluarse comparando con las medidas del tumor en el estudio basal, justo antes de comenzar el tratamiento. Sin embargo, para determinar si ha existido progresión, es necesario comparar con el estudio previo en el que el tumor sea de menor tamaño. Si los cambios radiológicos son equívocos, se permite continuar con el tratamiento y realizar un seguimiento estrecho repitiendo el examen a las 4 semanas. Si los estudios sucesivos demuestran que ha existido un aumento de la enfermedad, la fecha de progresión será la del primer examen en que se sospechó que podía existir un empeoramiento radiológico.

La evaluación de la respuesta radiológica después del tratamiento con fármacos, como los anti-angiogénicos, que afectan a la permeabilidad es especialmente compleja. En estos pacientes sería necesario realizar una RM de confirmación a las cuatro semanas de haberse objetivado una respuesta radiológica. Todas las lesiones medibles y no medibles deben evaluarse utilizando la misma técnica y en una situación ideal, en el mismo equipo de RM que se utilizó en el estudio basal para reducir los errores debidos a la técnica. Los resultados que podremos obtener serán: **Respuesta completa, Respuesta parcial, Enfermedad Estable, Progresión de Enfermedad.** (21)



### ***Respuesta completa (RC)***

Requiere que se cumpla cada una de las siguientes condiciones:

- 1) Desaparición de todas las lesiones que captan contraste, tanto medibles como no medibles, durante al menos cuatro semanas
- 2) Ausencia de nuevas lesiones
- 3) Estabilidad o mejoría de las lesiones no captantes en T2/FLAIR
- 4) El paciente no debe tomar cortico-esteroides (excepto si se requieren como terapia sustitutiva de una hipofunción suprarrenal).

Si no se realiza una RM de confirmación a las cuatro semanas, la respuesta debe considerarse sólo como enfermedad estable y no como RC.

### ***Respuesta parcial (RP)***

Requiere que se cumpla cada una de las siguientes condiciones:

- 1) Reducción  $\geq 50\%$  en la suma de los productos de los diámetros máximos de todas las lesiones captantes medibles respecto al estudio basal, mantenida durante al menos 4 semanas
- 2) No progresión de lesiones no medibles
- 3) Ausencia de nuevas lesiones
- 4) Estabilidad o mejoría de las lesiones no captantes en T2/FLAIR
- 5) Estabilidad o mejoría clínica
- 6) Corticoides en dosis de iguales o menores que en el estudio basal.

Si no se realiza una RM de confirmación cuatro semanas después, la respuesta debe considerarse sólo como enfermedad estable y no como RP

### ***Enfermedad Estable (EE)***

Se considera EE si no se cumplen los criterios de RC, RP o progresión,

Requiriendo las siguientes condiciones:

- 1) Estabilidad de las lesiones no captantes en T2/FLAIR
- 2) Cortico-esteroides en dosis iguales o menores que en el estudio basal
- 3) Estabilidad o mejoría clínica.

En el caso en que se hayan aumentado las dosis de corticoides por la aparición o empeoramiento de síntomas y no haya un empeoramiento en la neuroimagen, se debe realizar un seguimiento con RM cada 4 semanas. Si finalmente se objetiva una progresión radiológica, se debe considerar como EE la última evaluación con dosis de corticoides iguales o inferiores a la dosis en la situación basal.

### ***Progresión de Enfermedad (PE)***

Se requiere la presencia de alguna de las siguientes condiciones:

- 1) Aumento  $\geq 25\%$  en la suma de los productos de los diámetros perpendiculares de las lesiones que captan contraste, con dosis de corticoides estables o en aumento, respecto al estudio basal o a uno previo en el que se hubiese objetivado un menor tamaño del tumor
- 2) Aumento significativo de las lesiones no captantes en T2/FLAIR con dosis de corticoides estables o en aumento, respecto al estudio basal o a uno previo en el que se hubiese objetivado el menor tamaño del tumor
- 3) Aparición de nuevas lesiones
- 4) Aumento del tamaño de las lesiones no medibles
- 5) Deterioro clínico no atribuible a otras causas que la progresión tumoral o a un descenso de los corticoides. Si no se realiza la evaluación programada debido a un deterioro.

### **3.- JUSTIFICACIÓN**

No existen hasta el momento estudios que valoren la respuesta al tratamiento o describan los hallazgos utilizando las secuencias funcionales por RM en pacientes con LPSNC. La ventaja de la RM radica en su capacidad para contrastar los distintos tejidos y para obtener imágenes de parámetros muy variados que van mucho más allá de lo morfológico. Diversos estudios confirman la especificidad y sensibilidad de la PET para mostrar áreas con invasión tumoral, queda claro que la elevación de captación de 18F-2-fluoro-2-deoxi-D-glucosa (FDG) es muy específica de tumor; sin embargo, no delimita la extensión del tumor en los tejidos con la misma capacidad que brinda la RM. Además, en estos momentos el HRAEB no cuenta con la tecnología PET habilitada para poder realizar un estudio comparativo de las dos técnicas y evaluar a la RM como alternativa de diagnóstico para valorar respuesta al tratamiento. Por lo anterior, el seguimiento en el HRAEB a los pacientes con LPSNC se ha venido realizando con la técnica disponible, que es la RM. Consideramos importante realizar una descripción de los cambios en las variables imagenológicas de este estudio en los pacientes en seguimiento de tratamiento por LPSNC para poder evaluar su posible utilidad.

### **4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

¿Cuáles son los cambios observados en las variables imagenológicas medias por resonancia magnética en el seguimiento de respuesta a tratamiento de pacientes con tumores tipo linfoma primario de SNC?

## **5.- OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL.**

- Determinar cuáles son los cambios observados en las variables imagenológicas medias por resonancia magnética en el seguimiento de respuesta a tratamiento de pacientes con tumores tipo linfoma primario de SNC.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Describir parámetros de la RM como difusión/perfusión, valores ADC, tamaño y realce para valorar la respuesta a tratamiento en tumores tipo linfoma de SNC primario.
- Correlacionar la evaluación con criterios RANO de nuestra población respecto a la descrita en la literatura mundial.
- Proponer una guía protocolizada de imagen por RM para el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con linfoma SNV primario en el HRAEB.
- Conocer el tiempo promedio que transcurre entre la RM basal y la subsecuente de los pacientes con LPSNC del HRAEB

## **6.- HIPOTESIS**

El estudio es descriptivo, no se requiere hipótesis a probar.

## **7.- MATERIAL Y METODO**

Los protocolos de formación de imágenes de la RM se hicieron bajo los criterios radiológicos, utilizando un equipo 1.5 Tesla, Siemens Magnetom Avanto. El protocolo de la RM : localizador en 3 planos, sagital ponderada en T1 spin-eco (TR / TE, 600/17 ms), axial potenciada en T2 3D spin-eco rápido (TR / TE, 3000 / 102 ms), FLAIR axial (TR / TE / TI, 10000/148/2200 ms), axial DWI (TR / TE, 10000/99 ms; brecha de espesor de corte / intersección, 5/0 mm; tamaño de la matriz, 256\_256; FOV de 24 cm; 3 difusión ortogonal dirección del gradiente; valores b, 0 y 1.000 s / mm<sup>2</sup>) adquiridos en el plano transversal que cubra todo el cerebro, DSC perfusión MR imágenes, 3D con contraste estropeado gradiente-eco T1 imagen ponderada (TR / TE, 34/8 ms; espesor de corte / intersección Gap, 1,5 / 0 mm), y Axial T1.

El protocolo de RM de perfusión estándar DSC (TR / TE, 1250-1254; ángulo flip 35 °) Ocho secciones de 4 mm de espesor axiales. Los primeros 10 adquisiciones de eco-planar se realizaron antes del gadolinio / Kg de peso corporal) se inyectó por vía intravenosa mediante el uso de Un Inyector de alimentación compatible MR: a una velocidad de 4-5 ml/s a través un angiocateter 18 – 20 ga. y seguido inmediatamente por un 20 ml solución salina continua. Se obtuvo una imagen multicorte cada 1,25 segundos antes, durante y después de la primera pasada de agente de contraste hasta que se obtuvieron imágenes en 60 puntos de tiempo.

Método de recolección de la información.

Una vez aprobado el protocolo se realizará una búsqueda en el archivo clínico del hospital para identificar a los pacientes que reúnen los criterios de selección propuestos. Una vez identificados, la información se vaciará en una base de datos que contenga las variables descritas anteriormente para su posterior análisis.

## **8. DISEÑO Y TIPO DE ESTUDIO**

Se trata de un estudio observacional, transversal, retrospectivo.

## **9. MÉTODOLOGÍA**

(Criterios de selección, variables, su operacionalización y procedimientos)

### **Población y universo:**

- Pacientes usuarios del Hospital Regional De Alta Especialidad del Bajío

### **Muestra:**

Pacientes a los que se les ha diagnosticado linfoma primario del SNC en el HRAEB

### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- Pacientes que presenten linfoma primario del SNC con líneas de tratamiento antes y durante el periodo de tiempo del protocolo
- Pacientes con remisión de la enfermedad (Linfoma primario SNC) corroborada por RM
- Pacientes con al menos dos estudios de RM con difusión y perfusión con una diferencia mínima de 4 semanas entre uno y otro.

### **CRITERIOS DE NO INCLUSION.**

- Pacientes con linfoma en SNC sin estudios subsecuentes.

### **Información y pruebas aplicadas a revisar**

- Información clínica y/o diagnóstico de la solicitud del estudio, motivo de envío o referencia
- Estudio de Resonancia simple y contrastada de cráneo, inicial o de seguimiento con secuencias de difusión y perfusión.



## **Procedimiento**

Se realizará una búsqueda en el archivo clínico del hospital para identificar a los pacientes que reúnen los criterios de selección propuestos. Una vez identificados, la información se vaciará en una base de datos que contenga las variables descritas anteriormente para su posterior análisis.

1) Adquisición y procesamiento de imágenes. Equipo:

### **RESONANCIA MAGNETICA**

- Los protocolos de formación de imágenes de la RM se hicieron bajo los criterios radiológicos, utilizando un equipo 1.5 Tesla, Siemens Magnetom Avanto. El protocolo de la RM : localizador en 3 planos, sagital ponderada en T1 spin-eco (TR / TE, 600/17 ms), axial potenciada en T2 3D spin-eco rápido (TR / TE, 3000 / 102 ms), FLAIR axial (TR / TE / TI, 10000/148/2200 ms), axial DWI (TR / TE, 10000/99 ms; brecha de espesor de corte / intersección, 5/0 mm; tamaño de la matriz, 256\_256; FOV de 24 cm; 3 difusión ortogonal dirección del gradiente; valores b, 0 y 1.000 s / mm<sup>2</sup>) adquiridos en el plano transversal que cubra todo el cerebro, DSC perfusión MR imágenes, 3D con contraste estropeado gradiente-eco T1 imagen ponderada (TR / TE, 34/8 ms; espesor de corte / intersección Gap, 1,5 / 0 mm), y Axial T1.

El protocolo de RM de perfusión estándar DSC (TR / TE, 1250-1254; ángulo flip 35 °) Ocho secciones de 4 mm de espesor axiales. Los primeros 10 adquisiciones de eco-planar se realizaron antes del gadolinio / Kg de peso corporal) se inyectó por vía intravenosa mediante el uso de Un Inyector de alimentación compatible MR: a una velocidad de 4-5 ml/s a través un angiocateter 18 – 20 ga. y seguido inmediatamente por un 20 ml solución salina continua. Se obtuvo una imagen multicorte cada 1,25 segundos antes, durante y después de la primera pasada de agente de contraste hasta que se obtuvieron imágenes en 60 puntos de tiempo.

- 2) Interpretación de imágenes: Al finalizar la adquisición, el médico responsable del servicio verifica la calidad de las imágenes obtenidas.
- 3) Reporte Final: Se realizara un análisis detallado de cada una de las imágenes obtenidas, para llegar a una conclusión final.

## VARIABLES

Aspectos generales:

Variable	Valores	Criterios	Técnica de medición
Edad	Numérico	Por grupo etario	Encuesta
Sexo	Masculino/Femenino	NA	NA
Peso	Numérico en kilogramos	NA	Encuesta

Variables del estudio:

Variable	Valores	Criterios	Técnica de medición
Cambios Por Imagen En El Seguimiento A La Respuesta Al Tratamiento	Respuesta completa	Lesiones Medibles	Medidas del tumor y comparar los valores obtenidos con el estudio previo. Se utilizaran secuencias FLAIR, T2, T1 CONTRASTADO, PERFUSION, DIFUSION VALORES (ADC)
	Respuesta parcial		
	Enfermedad Estable	Lesiones no Medibles	
	Progresión de Enfermedad	Valores ADC	

## 10. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico descriptivo se realizará de la siguiente manera:

La información se coleccionará en una base de datos ex profeso, de la cual se harán los análisis pertinentes. El objetivo primario de este estudio se alcanza mediante el análisis de los Delta de cada variable imagenológicas analizada entre la RM basal y la subsecuente.

Para las variables numéricas, los datos se reportarán como medias y su desviación estándar o como medianas y su rango intercuartílico (Q1 a Q3); lo anterior depende de la distribución que muestren los datos. Para establecer si los datos muestran distribución normal, los valores obtenidos de cada variable numérica se evaluarán mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

Para las variables cualitativas, los datos se reportarán y analizarán mediante proporciones y su intervalo de confianza del 95%.

## 11.- CONSIDERACIONES ÉTICAS

Ya que únicamente se analizarán los datos del expediente clínico para la obtención de los estudios de imagen y considerando los criterios de confidencialidad, el estudio no representa riesgo para los pacientes por lo cual no requiere de carta de consentimiento informado. Los datos personales de los pacientes, así como sus expedientes e información clínica serán utilizados únicamente con motivos de investigación y bajo la normatividad vigente de privacidad de los datos personales de los individuos. El protocolo se apega a los nuevos lineamientos de privacidad de la información y a la discrecionalidad de los datos.

El estudio es propuesto bajo la ley general de salud en materia de investigación que involucra personas en su versión 2015 considerando que la ley general de salud en su versión 2013, capítulo quinto, del artículo 13 al 19 en los cuales hace referencia que “En toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio, deberán prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar”. Por lo cual este estudio cuidara que los datos utilizados serán resguardados, así el resguardo de identidad de los participantes. Los datos que se obtengan de este estudio serán utilizados con fines académicos y de información. En caso de uso de datos para difusión en foros especializados serán solo con fines académicos.

La realización de éste estudio no modifica las condiciones clínicas del paciente, ni se publicarán las identidades. Los responsables del estudio se comprometen al resguardo de la información.

## 12.-RESULTADOS

El total de pacientes que se les realizó Resonancia Magnética en el periodo comprendido de abril 2012 a abril 2016 fueron 4 pacientes. Los pacientes fueron catalogados de acuerdo a su edad, encontrándose número de pacientes arriba de los 50 años con un 50 % (N=2), seguido por dos pacientes debajo de los 25 años con un 50 % (N=2), El 50 % fueron mujeres y 50 % hombres

En relación a las características de las lesiones observadas, la más común fue la lesión de tipo ovoideo, de bordes bien y parcialmente definidos, con comportamiento heterogéneo en las diferentes secuencias, con marcado edema perilesional, con reforzamiento tras la administración de medio de contraste heterogéneamente

La parte más afectada resultó el parénquima cerebral seguido por el parénquima de los ganglios basales, con un 63.8 %, ocupando dos tercio del total de los pacientes estudiados. El lóbulo más afectado fue el lóbulo temporal y occipital

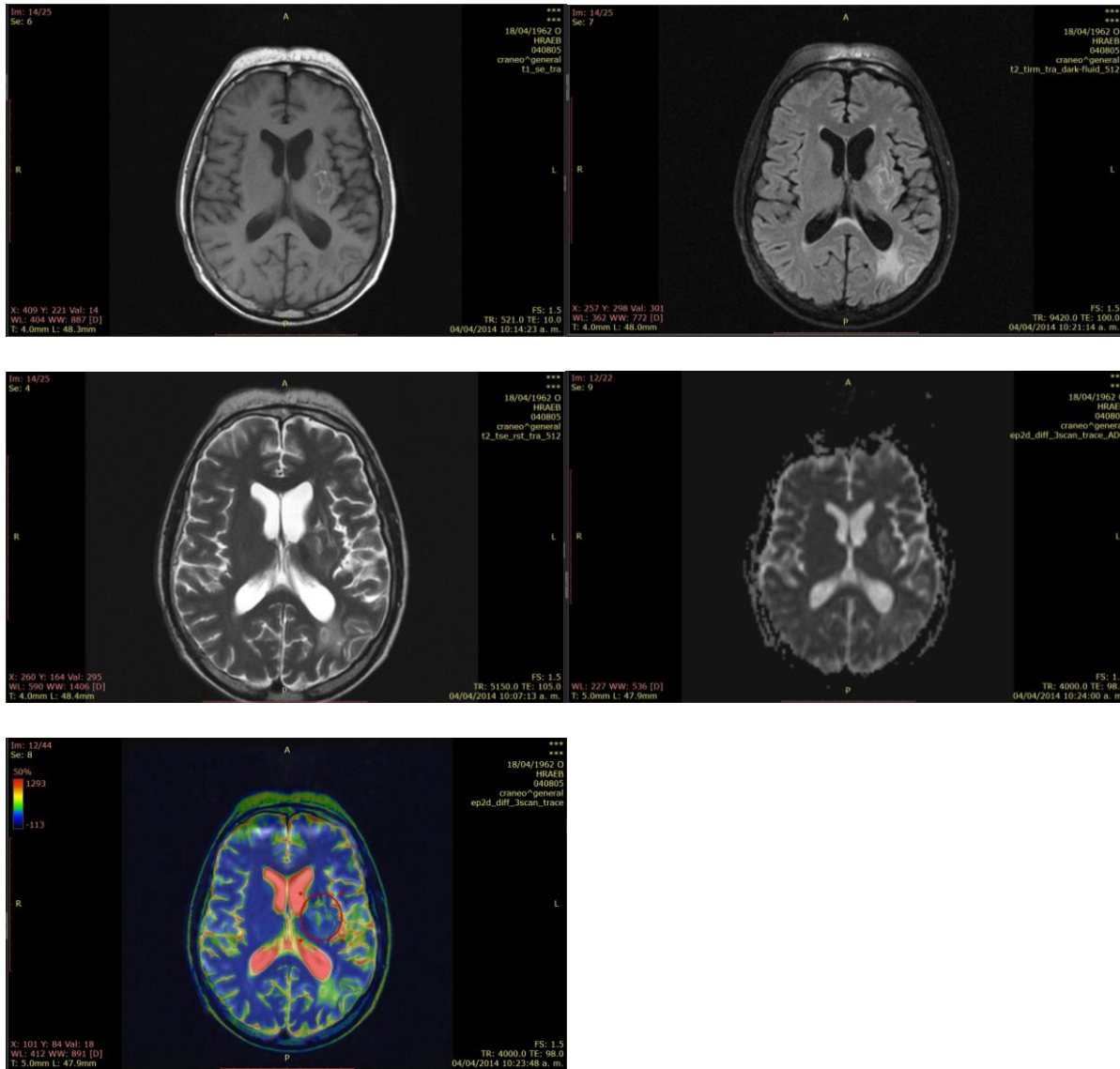


Fig. 1. Estudio basal en paciente con diagnóstico de Linfoma primario de SNC donde se puede observar una imagen de aspecto ovoide, de bordes irregulares, bien definidos, de comportamiento heterogéneo en las diferentes secuencias y con discreto edema en la secuencia FLAIR, así como restricción a la difusión

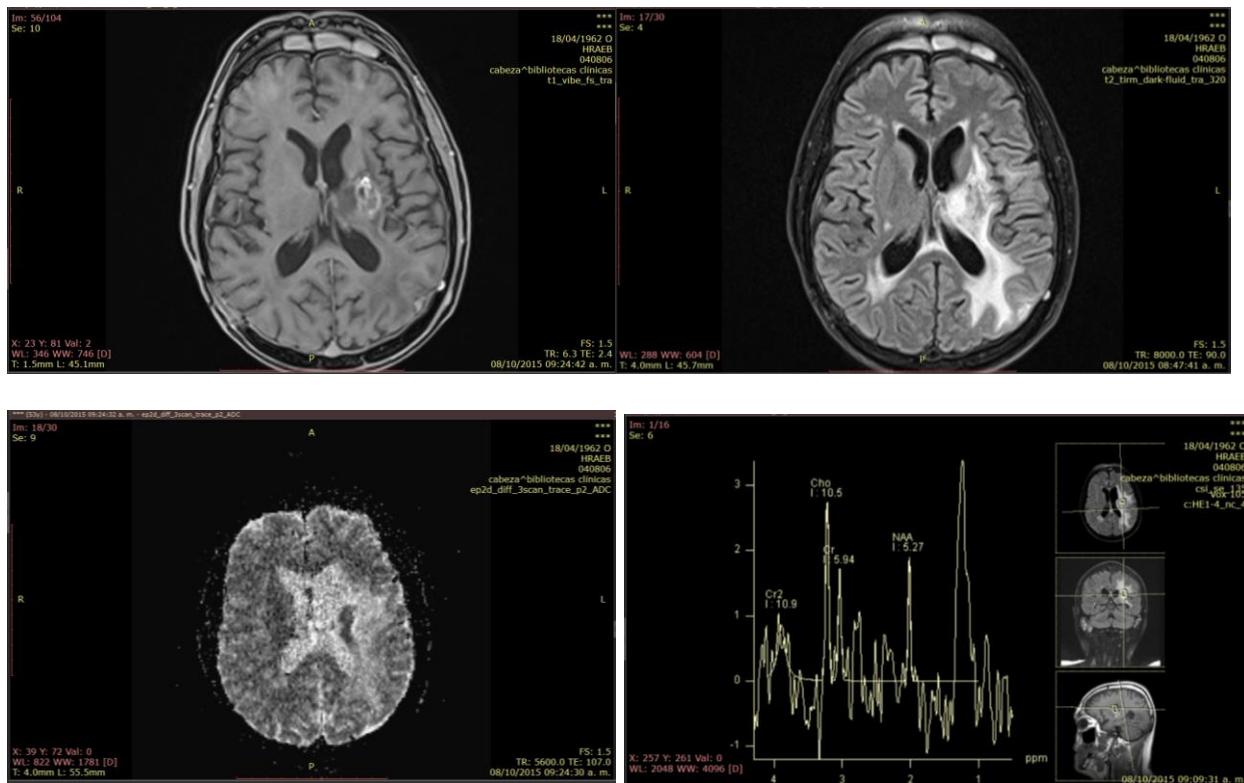


Fig. 2. Estudio de control post-tratamiento del mismo paciente, donde se observa un importante edema perilesional, así como un aumento en la intensidad de señal y hipointensidad de señal en el ADC



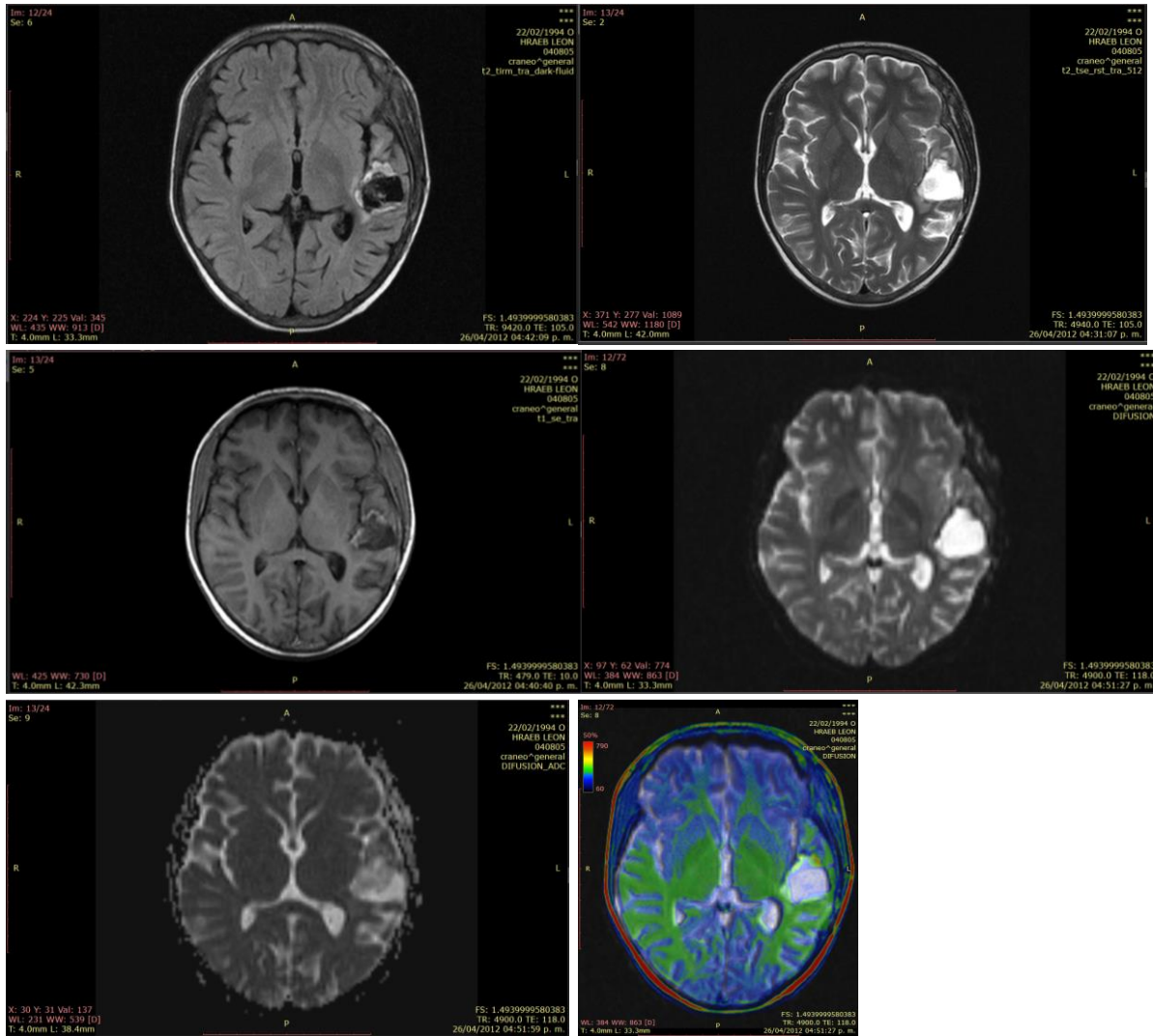


Fig. 3 Estudio basal en un paciente joven con diagnostico de linfoma primario de SNC, donde se observa una lesión de aspecto ovoide, de bordes definidos, comportamiento heterogéneo en la diferentes secuencias, no presenta restricción a la difusión y valores altos al ADC.

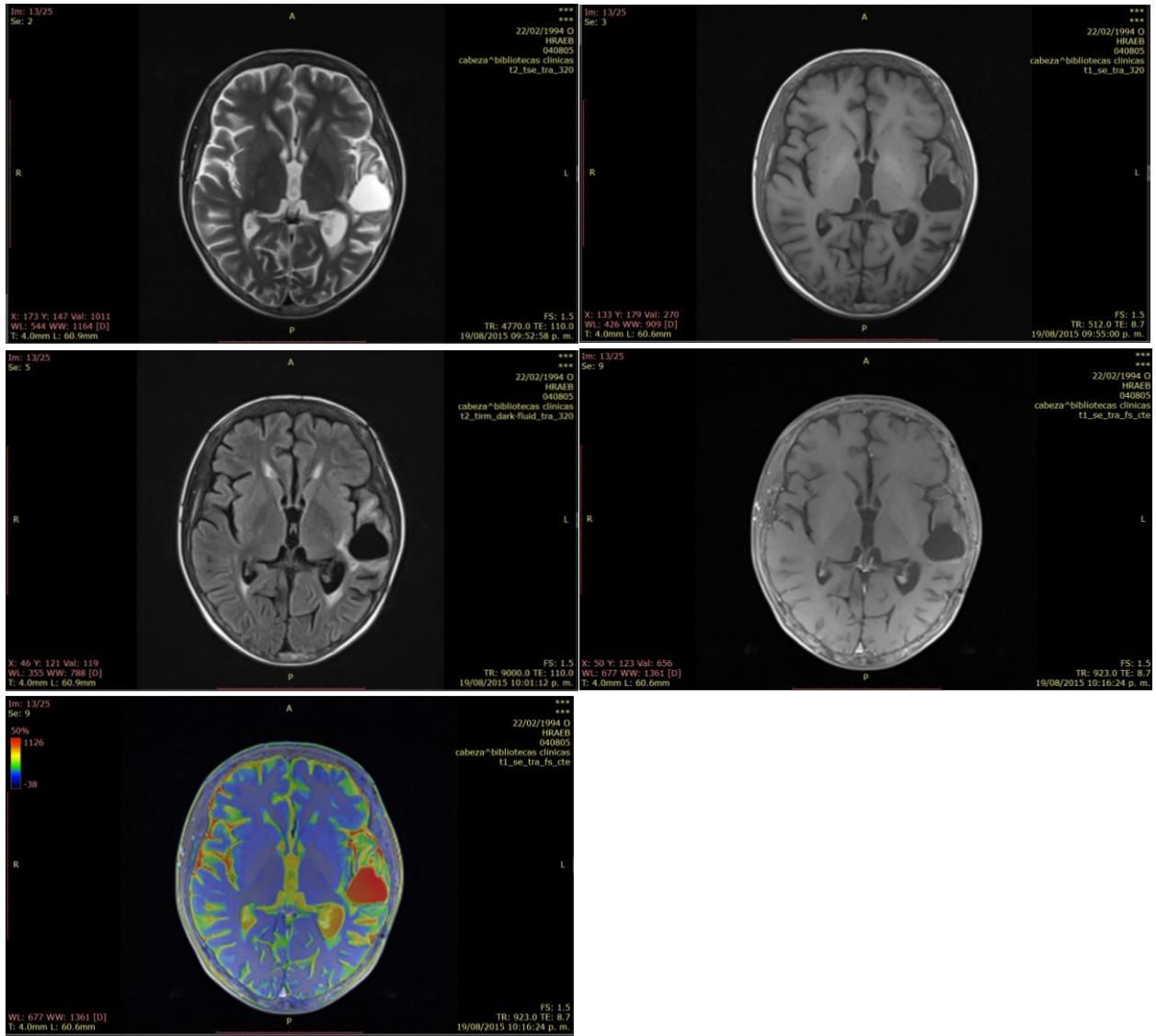


Fig. 4 estudio de control del mismo paciente donde se observan discreto cambios en relación a tamaño de la imagen, con cambios en su intensidad de señal en relación a degeneración quística.

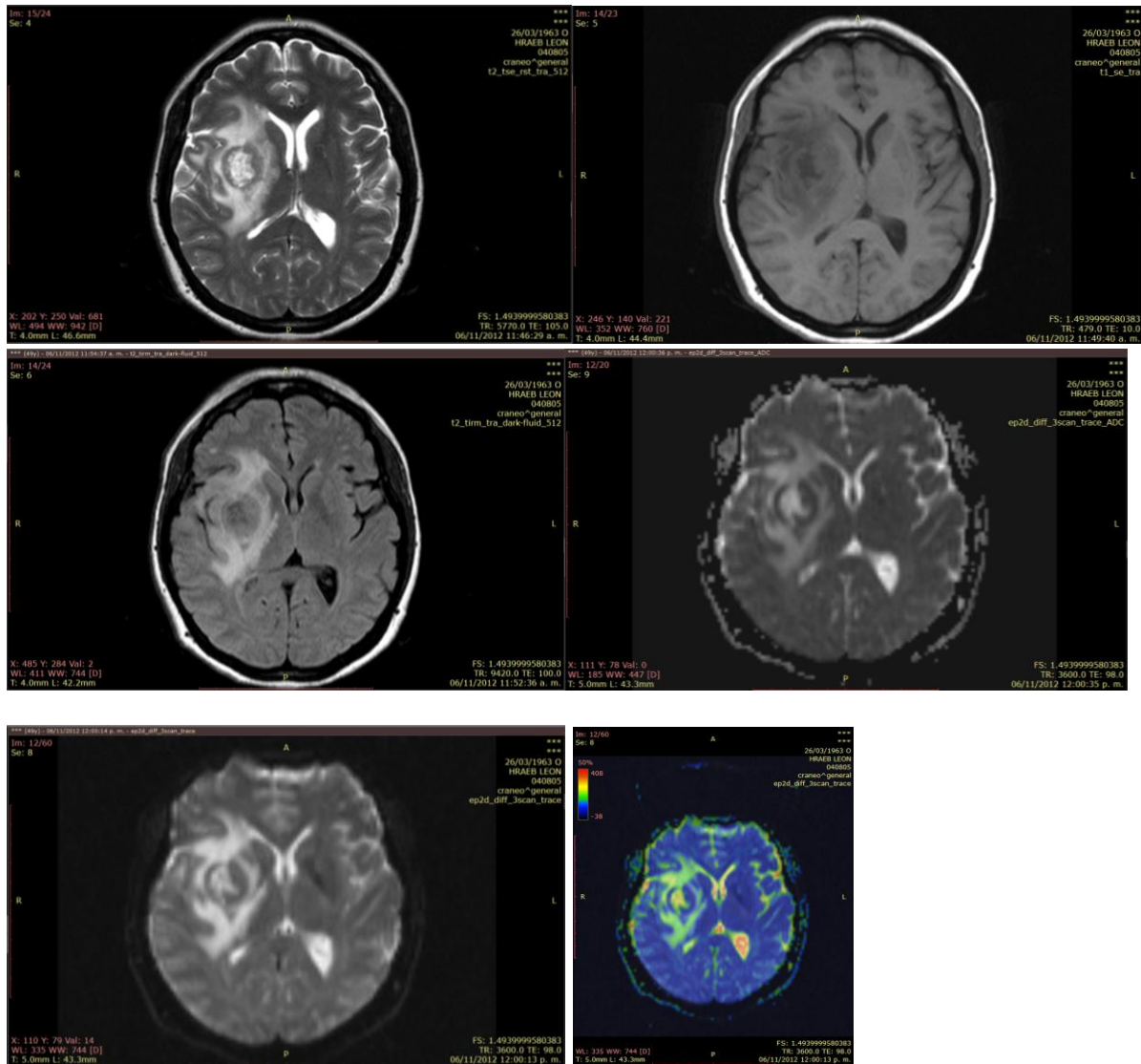


Fig.5 Estudio basal de un paciente con linfoma primario de SNC, donde se observa una imagen de aspecto ovoideo de bordes parcialmente definido, localizada en la zona adyacente a los ganglios basales derecho, presenta un comportamiento heterogéneo en las diferentes secuencias y presenta importante edema perilesional, con áreas que restringen a la difusión

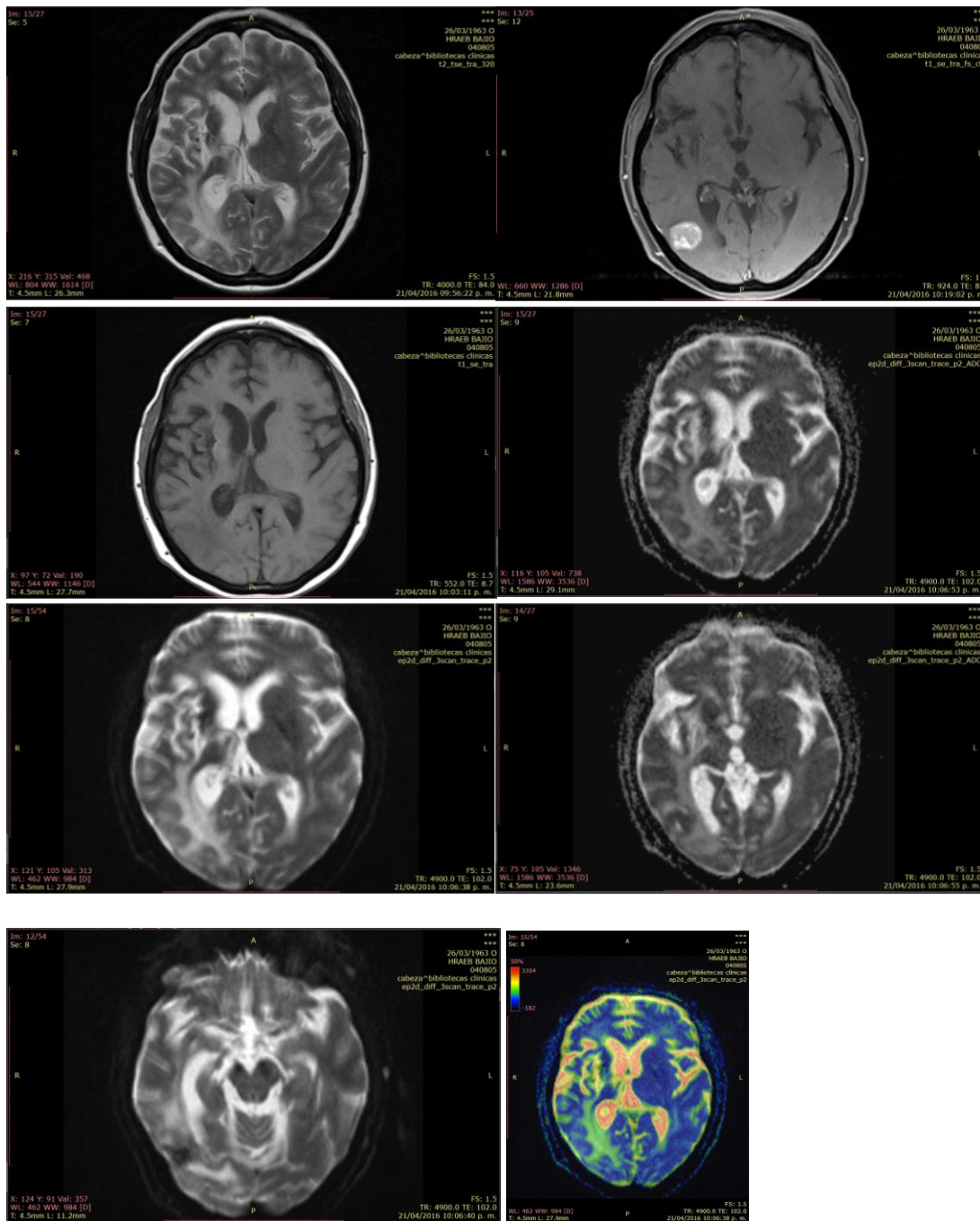


Fig. 6 Estudio de control de un paciente con linfoma primario de SNC, donde se observa cambios en relación a estudio previo, donde no se delimita la imagen inicial, sin embargo se observan cambios en relación a encefalomalacia en el área, además se delimita una nueva imagen de hacia la región occipital derecha que presenta las mismas características a la imagen del estudio basal.

Posterior a la evaluación de las RM de los pacientes incluidos, se catalogaron según los criterios de respuesta radiológica arriba mencionados.

De los estudios reportados, 2 pacientes fueron reportados con progresión y 2 pacientes con enfermedad estable

La tabla 2. Muestra los datos de los pacientes. Encontramos múltiples lesiones parenquimatosas (intra-axiales) en imágenes por resonancia magnética todos los pacientes. Las lesiones individuales se identificaron en 3 pacientes (75%).

En cuanto a la localización de las lesiones, los supratentoriales se encontraron en todos los pacientes. Encontramos 4 casos con lesiones intra-axiales; 2 tenían lesiones corticales o subcorticales lobulares; y 2 tenían lesiones profundas que implican ganglios basales. Había cuatro pacientes con infraestructura concomitante y lesiones supratentoriales: tres tenían lesiones del tronco cerebral, especialmente las vinculadas con el cerebro medio y uno tenía una lesión cerebelosa. No había ningún paciente con afectación de la médula espinal o con lesiones concomitantes en el hipotálamo y los nervios ópticos.

**Tabla 2. Pacientes y características de las lesiones por resonancia magnética**

No. Caso	Sexo/Edad	Lesión Única/ Múltiple	Sitio Lesión(es)	Difusión	ADC
1	M/54	Única	Sustancia blanca peri ventricular ganglios basales izquierdos	si	Valores altos
2	M/22	Única	Lóbulo Parietal izquierdo	No	Valores Bajos
3	F/ 53	Múltiple	Sustancia blanca peri ventricular ganglios basales derechos	Si	Valores Altos
4	F/17	Múltiple	Lóbulo parietal y Ganglios Basales Derecho	si	Valores Bajos

### **13.- DISCUSION**

Las imágenes ponderadas en difusión constituyen una técnica rápida que permite medir la movilidad de las moléculas de agua en el parénquima cerebral. El LPSNC se caracteriza por una hiperintensidad de la sustancia blanca, progresiva, en algunas ocasiones bilateral y simétrica en las secuencias ponderadas en T2 y FLAIR con moderado a importante realce de contraste, por lo que las alteraciones en la RM se describen, en su mayoría, en la sustancia blanca de los hemisferios cerebrales y periventricular profunda, ganglios basales y el cuerpo calloso. A pesar del desarrollo de las diferentes modalidades de neuroimagen, hoy en día la diferenciación de la recidiva tumoral tras radioterapia y la radionecrosis siguen siendo todo un reto. Este diagnóstico diferencial es a menudo difícil con las técnicas convencionales. La gran celularidad de tumores como los linfomas provocan restricción a la difusión y debido a este fenómeno se puede determinar si se trata de tejido maligno o benigno.

## **14.- CONCLUSION**

El Linfoma Primario de Sistema Nervioso Central es una presentación peculiar y poco frecuente de ciertos subtipos del linfoma por lo que las técnicas imagenológicas por resonancia magnética cumplen un papel esencial tanto en su diagnóstico y en el seguimiento del tratamiento, en particular la RM con las secuencias funcionales descritas en este documento debe ser considerado como el método de elección para estudiar las diferentes etapas en la evolución de estos pacientes, dado que podemos obtener una mayor sensibilidad y especificidad en el control de la progresión de las enfermedades y su respuesta terapéutica. Aunque linfomas del SNC puede tener características hallazgos de imagen en la RM tradicional, ninguno de estos se inequívocamente diferencial de linfoma del SNC de otras lesiones cerebrales.

## **15. - REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**



1. Philipp Kickingereder Primary Central Nervous System Lymphoma and Atypical Glioblastoma: Multiparametric Differentiation by Using Diffusion-, Perfusion-, and Susceptibility-weighted MR Imaging, MDradiology.rsna.org n Radiology: Volume 272: Number 3—September 2014
2. M. Gelabert-González Primary central nervous system lymphoma\_ 2012 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España,2012
3. J. Arbizu et al Neuroimagen de los tumores cerebrales / Rev Esp Med Nucl. 2011;30(1):47–65
4. I.S. Haldorsen Central Nervous System Lymphoma: Characteristic Findings on Traditional and Advanced Imaging, AJNR Am J Neuroradiol 32:984 –92 \_ Jun-Jul 2011
5. F.E. Valles Combined Diffusion and Perfusion MR Imaging as Biomarkers of Prognosis in Immunocompetent Patients with Primary Central Nervous System Lymphoma , AJNR Am J Neuroradiol 34:35–40 Jan 2013
6. Sung Jun Ahn Differentiation between Primary Cerebral Lymphoma and Glioblastoma Using the Apparent Diffusion Coefficient: Comparison of Three Different ROI Methods, , PLOS ONE | www.plosone.org November 2014 | Volume 9 | Issue 11 | e112948
7. Alexander Radbruch Differentiation of glioblastoma and primary CNS lymphomas using susceptibility weighted imaging, European Journal of Radiology 82 (2013) 552–556
8. C.H. Toh Differentiation of Primary Central Nervous System Lymphomas and Glioblastomas: Comparisons of Diagnostic Performance of Dynamic Susceptibility Contrast-Enhanced Perfusion MR Imaging without and with Contrast-Leakage Correction AJNR Am J Neuroradiol 34:1145–49 Jun 2013
9. Andrei i. holodny, Diffusion imaging in brain tumors from the department of radiology, memorial sloan-kettering cancer center, new york, new york (aih); and new jersey medical school, newark, new jersey (mo), neuroimaging clinics of north america volume 12 number 1 february 2002
10. F. Eichler, M.D Primary Central Nervous System Lymphoma: Presentation, Diagnosis, and Staging April. Tracy T. Batchelor, M.D., M.P.H. Neurosurg Focus. 2006;21(5)
11. Stuart Currie Understanding MRI: basic MR physics for physicians Postgrad Med J 2013 89: 209-223 originally published online December, Nigel Hoggard, Ian J Craven, et al.
12. Riyadh N. Al-Okaili Advanced MR Imaging Techniques in the Diagnosis of Intraaxial Brain Tumors in Adults RadioGraphics 2006; 26:S173–S189 • Published online 10.1148/rg.26si065513
13. Cervera Deval J RECIST y el radiólogo. Radiología. 2012 [doi.org/10.1016/j.rx.2012.03.010](https://doi.org/10.1016/j.rx.2012.03.010)
14. E.A. Eisenhauer New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1 EUROPEAN JOURNAL OF CANCER 45 ( 2 0 0 9 ) 2 2 8 –2 4 7
15. W.B. Pope Response Assessment in Neuro- Oncology Criteria: Implementation Challenges in Multicenter Neuro- Oncology Trials , Department of Radiological

- Sciences David Geffen School of Medicine at UCLA Los Angeles, California C. Hessel  
Exelixis Inc. South San Francisco, California Editorials \_ AJNR 32 \_ May 2011
16. M A Weber†, Diagnostic performance of spectroscopic and perfusion MRI for distinction of brain tumors, *Cancer Imaging* (2006) 6, S32–S41 DOI: 10.1102/1470-7330.2006.9096
  17. Paola A. Acevedo Hallazgos en difusión por resonancia magnética ANUARIO FUNDACIÓN Dr. J. R. VILLAVICENCIO | 2008 | N° XVI
  18. Marco Essig, Perfusion MRI: The Five Most Frequently Asked Technical Questions [www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3593114](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3593114)
  19. Fayed-Miguel N, Castillo-Blandino J, Medrano-Lin J. Perfusion por resonancia magnética: bases físicas y aplicación clínica. *Rev Neurol* 2010; 50: 23-32.
  20. Joshua Lucas, Radiology: Criteria for Determining Response to Treatment and Recurrence of High- Grade Gliomas, *Neurosurg Clin N Am* 23 (2012) 269–276 doi:10.1016/j.nec.2012.01.006
  21. Patrick Y. Updated Response Assessment Criteria for High-Grade Gliomas: Response Assessment in Neuro-Oncology Working Group, *J Clin Oncol* 28:1963-1972. © 2010 by American Society of Clinical Oncology
- Eudocia C. Response Assessment in Neuro-Oncology, *Curr Oncol Rep* (2011) 13:50–56  
DOI 10.1007/s11912-010-0143-y, Published online: 19 November 2010