



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE MAESTRÍA EN CIENCIA MÉDICAS
INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO “FEDERICO GÓMEZ”**

Asociación de la fracción de anisotropía derivada del tensor de difusión y la localización, histología y sobrevida de glioblastoma en pacientes mexicanos evaluados en un hospital de tercer nivel.

Modalidad de graduación: Tesis

Que para optar por el grado de: Maestría en Ciencias Médicas

Presenta:

Eduardo Flores Alvarez

Tutores:

Dr. Ernesto A. Roldan Valadez

Hospital General de México

Dr. Sergio Moreno Jiménez

Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía

Miembros del Comité tutor:

Dr. Onofre Muñoz Hernández

Hospital Infantil de México “Federico Gómez”

Dr. José Damián Carrillo Ruiz

Hospital General de México

Mtro. Antonio Rafael Villa Romero

Facultad de Medicina UNAM CU



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

INDICE

I. Resumen Estructurado.....	6
II. Antecedentes y marco teórico ..	8
1.-Definición de Glioblastoma.....	8
2.-Epidemiología.....	9
3.-Clasificación de los tumores cerebrales.....	10
4.-Características clínicas de los tumores cerebrales.....	11
5.-Herramientas de imagen para el diagnóstico de los glioblastomas.....	12
6.-Resonancia magnética convencional ..	13
7.-Resonancia magnética secuencias avanzadas ..	14
8.-Coeficiente de difusión aparente obtenido de la secuencia de difusión ..	14
9.-Anisotropía fraccional obtenida de la imagen de tensor de difusión.....	17
10.-Biomarcadores por resonancia magnética avanzada y su utilidad.....	21
11.-Sobrevida de los pacientes con glioblastoma ..	22
12.-Tratamiento de glioblastoma en el INNN ..	22
13.-Identificación y análisis de la respuesta al tratamiento en pacientes con glioblastoma.....	23
III. Planteamiento del problema ..	23
1. Pregunta de investigación ..	23
2. Justificación ..	24
3. Hipótesis ..	25
4. Objetivos ..	25
IV.-Metodología ..	26
1. Diseño del estudio.....	26
2. Muestra ..	26
3. Tamaño de la muestra.....	27
4. Análisis de resultados ..	27
5. Criterios de selección ..	27
6. Variables ..	28
7. Procedimiento ..	28

8. Análisis Estadístico	28
9. Análisis de correspondencia	28
V.-Consideraciones Éticas	29
VI.-Consideraciones Financieras	30
VII.-Materiales	31
1. Procedimiento	32
VIII.-Cronograma de seguimiento de los pacientes con resonancia magnética	34
IX.-Resultados	35
1. Población de estudio.....	36
2. Adquisición de las imágenes de resonancia magnética	36
3. Anisotropia fraccionada derivada del tensor de difusión	37
4. Imagen de resonancia magnética zonas tumorales	37
5. Distribución demográfica y análisis univariado de los datos	38
6. Análisis de supervivencia	40
7. Análisis de correspondencia	41
X.-Discusión	46
XI.-Conclusiones	49
Referencias	50
Glosario	55
Apéndice 1	57
Apéndice 2	60

I. RESUMEN ESTRUCTURADO

Antecedentes. Los Glioblastomas (tipo IV OMS) representan el tipo más común de tumor cerebral maligno, siendo hasta un 46.5% de todas las neoplasias cerebrales malignas primarias y se presentan principalmente en personas de 64 años o más, la sospecha diagnóstica, tratamiento y seguimiento se establece a través de la Resonancia Magnética (RM). El tratamiento es multimodal sin embargo la sobrevida es corta, no llegando a superar los 5 años de sobrevida en el 5% de los pacientes. Actualmente la RM brinda mucha información de tipo numérica pero aun es poco el entendimiento de estos valores.

Objetivos. Identificar la asociación entre la fracción de anisotropía derivada del tensor de difusión, el grado histológico, localización y sobre vida de los pacientes diagnosticados con Glioblastoma, observar la distribución de la edad y sexo además de elaborar curvas ROC y análisis de correspondencia.

Justificación. Las características epidemiológicas de la entidad anteriormente descrita empatan con el elevado numero de pacientes que se reciben en el INNN, lo que representa un elevado número de pacientes que requieren de atención.

Planteamiento del problema. Los pacientes con diagnóstico de glioblastoma que acuden a la unidad de radiocirugía son evaluados en la actualidad de forma óptima utilizando las secuencias disponibles de resonancia magnética. El conocer biomarcadores avanzados de resonancia magnética, como la fracción de anisotropía, y tratar de identificar su asociación con diferentes variables además de la sobrevida permitirá a los médicos especialistas mejorar el tratamiento de esta entidad.

Metodología. Se realizara un estudio retrospectivo que analice la asociación entre la fracción de anisotropía derivada del tensor de difusión, la localización del tumor, grado histológico y sobrevida de los pacientes con Glioblastoma con un tamaño mínimo de muestra de 30 sujetos, la medición de los valores de la fracción de anisotropía se realizara antes y después del tratamiento: cirugía, quimioterapia y/o radioterapia.

Los criterios de inclusión se aplicaran a pacientes admitidos en los años 2010 a 2014 quienes cuenten con el diagnóstico histopatológico de glioblastoma de acuerdo a los criterios diagnósticos de la World Health Organization (2000), además de contar con los estudios de imagen e expedientes. Los estudios de análisis avanzado de la resonancia magnética inicial serán realizados en el departamento de radioneurocirugía del INNN. De esta manera se pretende identificar el valor de la fracción de anisotropía derivada del tensor de difusión de la RM que muestre el mejor valor de la región de interés. Los resultados se analizaran por subgrupos de pacientes de acuerdo con el territorio cerebral afectado. se realizará análisis de sobrevida con la construcción de curvas de Kaplan-

Meier, además, se obtendrá análisis de correspondencia que permita identificar la asociación entre diferentes rangos de la medición de fracción de anisotropía con periodos de sobrevida. Se tomará un valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo.

II.- ANTECEDENTES Y MARCO TEÓRICO

Palabras clave

Glioblastoma, resonancia magnética avanzada, tensor de difusión, fracción de anisotropía, supervivencia.

1.-Definición de Glioblastoma

Los astrocitomas se agrupan desde el punto de vista anatomopatológico según el esquema de clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS del año 2016), en función de sus características histológicas (microscopía óptica) y por la presencia de ciertas alteraciones genéticas. Entre otras características, las categorías diagnósticas vienen definidas principalmente por la actividad mitótica y la atipia celular (1). El glioblastoma que es el más frecuente y agresivo de los gliomas por posee un patrón abigarrado con intensa proliferación vascular y áreas de necrosis intratumoral Fig.1.

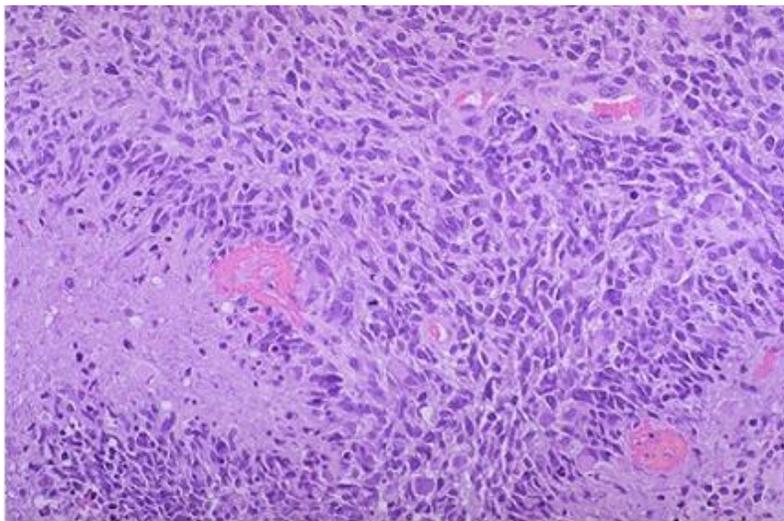


Fig. 1 Glioblastoma (Tinción Hematoxilina eosina).

Desde el punto de vista patogénico, se distingue el GBM “secundario” (5% de los casos) cuando proviene de la progresiva malignización de un astrocitoma de bajo grado preexistente, en contraposición al GBM “primario” o de novo (95%) que se manifiesta de entrada como tal. A continuación se describen sus respectivas alteraciones genéticas.

Actualmente la Organización Mundial de la Salud (OMS) por primera vez utiliza parámetros histológicos (fenotipo) y moleculares (genotipo) para clasificar y diagnosticar los distintos tumores del sistema nervioso central (2), reestructurando la descripción concerniente a los gliomas difusos y glioblastomas. La nueva clasificación de la OMS

divide a los glioblastomas utilizando una caracterización genética en IDH-tipo silvestre (glioblastoma epiteloide, glioblastoma de células gigantes y gliosarcoma), los cual representa aproximadamente el 90% de los glioblastomas primarios o de Novo y en IDH-tipo mutación, que representa aproximadamente el 10% de los glioblastomas, como resultado de una degeneración secundaria de otra lesión de origen glial (1) y por ultimo denominando Glioblastoma (NOS) a las lesiones en las cuales no se lleva a cabo una identificación genética.

2.-Epidemiología

El glioblastoma es la principal neoplasia cerebral maligna en adultos, representando el 45.6 % de todas las neoplasia cerebrales malignas, teniendo una tasa de incidencia de 3.19 por 100,000 habitantes aproximadamente y se presenta a una edad media de 64 años (3). El tratamiento se enfoca principalmente en una resección quirúrgica lo más amplia o extensa posible y posteriormente complementar con radioterapia y/o quimioterapia. Las características del Glioblastoma que le confieren un grado de malignidad importante no permiten que el tratamiento sea prometedor y en promedio la tasa de supervivencia de los pacientes es de 8 a 14 meses (4) y en reportes de la OMS la tasa de supervivencia es de 9 a 15 meses en las lesiones primarias (IDH-wt) y de 24 a 31 (IDH-m) meses en las lesiones con degeneración secundaria (5, 6).

La mayoría de los glioblastomas se localizan en el espacio supratentorial (hemisferios cerebrales), pero también se pueden localizarse en el cerebelo, tallo cerebral o medula espinal en casos excepcionales (7). El pronóstico de este tipo de lesiones es sombrío, se ha identificado que una edad menor o igual a 50 años, una puntuación en la escala de karnofsky al momento del diagnóstico de 70 o más, una localización en un área no elocuente y una máxima resección quirúrgica pueden alargar el tiempo de supervivencia y mejorar los resultados del tratamiento (8).

Los datos publicados en México no son actuales, se cuenta con poca información en relación a la casuística de los tumores del Sistema Nervioso (9), no existen reportes en México recientes que describan la distribución de los gliomas con base a su grado de malignidad, edad y sexo, tal vez porque los sistemas de salud concentran a pacientes adultos o niños (locales o foráneos) y no a ambos, por lo que dejan de ser representativos de la población general (10). En el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía (INNN) de la ciudad de México, el glioblastoma (GB) representa el 12-15% de todas las neoplasias intracraneales (9) y el 60-75% de los gliomas (11). Estadísticas reportadas por

el departamento de epidemiología de Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía en el año 2009 se registraron 274 pacientes con diagnóstico de Glioblastoma en una población de 2,786 correspondiendo al 9.8% Alrededor del 80% de los casos se refieren en mayores de 50 años de edad, y el 1% a menores de 20 años. La sobrevida media al año del diagnóstico en el INNN es del 10% aproximadamente y a 18 meses del 5% aproximadamente.

Los gliomas de alto grado representan la segunda causa de mortalidad por cáncer en adultos jóvenes, menores de 35 años, son la cuarta causa de muerte en menores de 54 años, y la principal causa de pérdida de la capacidad productiva en esta población (12).

3.-Clasificación de los tumores cerebrales

TABLA I. CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA DE LOS TUMORES DEL SISTEMA NERVIOSO

Tumores del tejido glial	Tumores de las meninges	Tumores de células germinales	Tumores de la región selar	Otros
Tumores astrocíticos				
Astrocitoma				
Glioblastoma multiforme				Tumores metastásicos
Tumores oligodendrogliales	Meningioma	Germinoma		Tumores de las vainas nerviosas
Oligodendroglioma	Hemangiopericitoma	Carcinoma embrional	Adenoma pituitario	
Tumores ependimales	Tumor melanocítico	Teratoma	Carcinoma pituitario	Schwanoma
Ependimoma	Hemangioblastoma	Tumor del seno endodérmico	Craneofaringioma	Neurofibroma
Tumores del plexo coroides				Linfoma primario del SNC
Papiloma				
Carcinoma				

Tumores embrionarios				
Meduloblastoma				
Tumores del parénquima pineal				

TABLA II. DETERMINACIÓN DE LA MALIGNIDAD SEGÚN LAS CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS

Tumores de evolución lenta (Bajo grado)
Tumores de grado I benignos, de crecimiento lento y circunscriptos.
Tumores de grado II De crecimiento lento, pero con límites imprecisos, o de extensión.
Tumores de evolución rápida (alto grado)
Tumores de grado III Tumores anaplásicos, su evolución es más rápida.
Tumores de grado IV Tumores malignos, muestran signos histológicos de crecimiento muy rápido en todas las regiones examinadas.

TABLA III. Grado de malignidad de los tumores gliales del sistema nervioso central acorde a la clasificación de la Organización Mundial de la Salud 2016.	
Tumores astrocíticos y oligodendrogliomas	II
Astrocitoma Difuso, IDH-mutante	III
Astrocitoma Anaplásico IDH-mutado	IV
Glioblastoma IDH- tipo nativo	IV
Glioblastoma IDH- tipo mutante	IV
Glioma difuso de la línea media H3K27M-mutante	IV
Oligodendroglioma IDH-mutante y 1p/19q-codelección	II
Oligodendroglioma anaplásico, IDH-mutado y 1p/19q-codelección	III

4.-Características clínicas de los tumores cerebrales

Los tumores cerebrales causan síntomas variados. En general, se distinguen las manifestaciones derivadas de la hipertensión intracraneal, y los síntomas secundarios a la expansión tumoral, estos últimos denominados *signos focales*, que dependen de la estructura anatómica afectada.

- Síntomas de hipertensión intracraneal
 - Visión doble
 - Dolor en una extremidad
 - Cefalea
 - Vómitos
 - Edema de papila y alteraciones visuales
 - Trastornos del comportamiento (irritabilidad, labilidad emocional, fallos en el discernimiento, alteraciones de la memoria, falta de iniciativa, indiferencia a las costumbres sociales.)
- Síndromes focales: Son manifestaciones que orientan la localización de la lesión.

La presentación más común de los astrocitomas malignos es con déficit neurológico (68%) y de éstos la afección de la vía piramidal la más común (45%) también pueden presentarse con cefalea (54%) y crisis convulsivas (26%). Los síntomas anteriormente mencionados son debido a afección indirecta de dichas vías pues son atribuidos principalmente al edema vasogénico y a la inflamación perilesional producida. Existe información que indica que los síntomas clínicos y la historia natural de la enfermedad tienen un curso más agresivo en pacientes de edad avanzada que en los menores de 45 años (13).

5.-Herramientas de imagen para el diagnóstico de los glioblastomas

El diagnóstico de las lesiones cerebrales se realiza orientando los hallazgos clínicos con el uso de herramientas como la Tomografía axial computada como primera herramienta, ya que es de fácil acceso, bajo costo y fácil de realizar, el complemento fundamental es la resonancia magnética simple y con contraste o sustancias paramagnéticas como el gadolínico estos estudios permiten conocer la localización, el tamaño y además sugerir la naturaleza de los tumores (14), siendo el análisis histopatológico el que determinara la estirpe y naturaleza del tumor.

6.-Resonancia magnética convencional

La resonancia magnética es un método no invasivo que nos permite obtener información cualitativa y cuantitativa de diferentes regiones del cuerpo humano, en los años 70's se obtuvieron las primeras imágenes del cuerpo humano, actualmente la tecnología ha desarrollado una mejor caracterización de las imágenes y además se ha logrado obtener información numérica de las estructuras del cerebro. La resonancia magnética se basa en la emisión y absorción de ondas electromagnéticas cuyas frecuencias corresponden al rango de la radiofrecuencia en el espectro electromagnético, como todos sabemos la materia está conformada por átomos y el átomo de hidrógeno es el más abundante en el cuerpo, de esta manera se utilizan las propiedades de los átomos de hidrógeno (campos magnéticos) para obtener información la cual se digitaliza en una escala de grises dependiendo de la cantidad de átomos de hidrógeno que posea (15).

Las secuencias convencionales de Resonancia Magnética comprenden principalmente T1, T1 con gadolínio, T2, FLAIR (16), en el INNN el protocolo de estudio que se lleva a cabo con los pacientes incluye: localización, volumen tumoral en secuencia T1 postgadolinio, volumen tumoral incluido el edema perilesional en T2, y el índice de edema tumoral (volumen tumoral en secuencia T1/volumen tumoral incluido el edema en secuencia T2). Las imágenes convencionales de resonancia magnética establecen la localización, tamaño, extensión, cantidad de necrosis y edema perilesional, todas estas características son esenciales para la sospecha diagnóstica y la planeación quirúrgica, posterior al tratamiento ya sea resección de la lesión o solamente toma de biopsia se realizan los controles postquirúrgicos que además de servir para evaluar el volumen resecado sirven para la planeación de la radio y quimioterapia. En el caso de los tumores cerebrales, la importancia de la administración de medio de contraste está basada en el conocimiento de que el área de realce por el di-N-metilglucamínico del ácido gadopentético (Gd-DTPA) corresponde a la masa que delimita tejido tumoral activo, esto en realidad es ambiguo en términos de identificar las características funcionales y las zonas de infiltración microscópicas hacia el tejido sano (17). La imagen anatómica que se obtiene de las secuencias T1 con contraste se usa para determinar la zona blanco de la resección quirúrgica y de la radioterapia. Con los avances tecnológicos las secuencias

convencionales han sido complementadas con las secuencias avanzadas las cuales brindan información complementaria para el estudio de las neoplasias cerebrales.

7.-Resonancia magnética secuencias avanzadas

La evolución de las imágenes de resonancia magnética son consecuencia de la necesidad de entender el comportamiento de las neoplasias cerebrales a través de métodos no invasivos, ya que las secuencias de resonancia magnética convencional son insuficientes para establecer un diagnóstico preciso, de tal manera en la búsqueda de mejorar la precisión se han desarrollado secuencias avanzadas como :, tensor de difusión que brinda información de los cambios estructurales del parénquima cerebral circundante al tumor entre otras, esto permite mejorar la sospecha diagnóstica, identificar el grado de malignidad y mejorar el tratamiento, permitiendo además obtener información numérica y funcional (18). El potencial de las imágenes avanzadas de resonancia magnética permiten entender e identificar la celularidad tumoral, vascularidad, expresión de metabolitos además de los patrones de crecimiento y recurrencia.

8.-Coeficiente de difusión aparente obtenido de la secuencia de difusión

La difusión, es un método de adquisición de imágenes que evalúa el movimiento microscópico de las moléculas de agua, normalmente este movimiento es desorganizado (o aleatorio) y se le denomina movimiento isotrópico, para entender los principios físicos de este tipo de secuencia de resonancia magnética hay que mencionar que las moléculas de agua poseen características físico químicas que ayudan en la predicción de su comportamiento, en el caso específico de la resonancia magnética, estas características permiten identificar los movimientos y dirección de las moléculas de agua dentro de los tejidos, el movimiento aleatorio de las moléculas de agua se llama “movimiento browniano” (19) en honor al botánico Escocés Robert Brown quien describió lo que serían los principios de los movimientos aleatorios de las partículas suspendidas en los fluidos y se presenta en condiciones en las cuales las partículas de agua se encuentren libres.

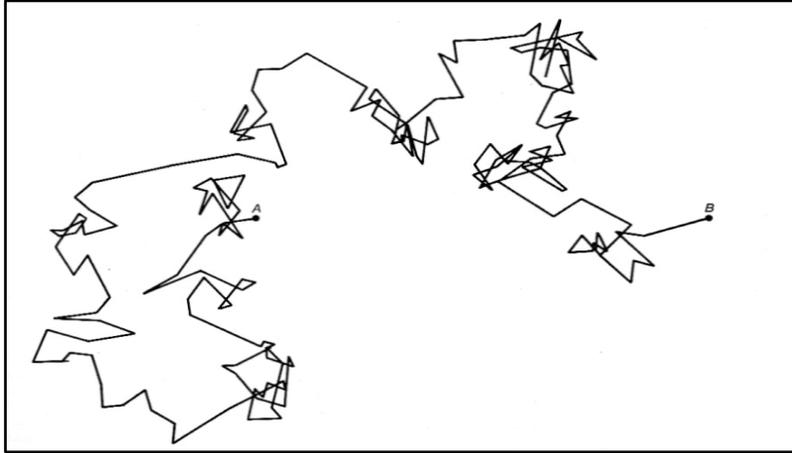


Fig 2. Movimiento Browniano de una partícula microscópica suspendida en el agua, la ilustración muestra tal como fue representada en 1912 por Jean Baptiste Perrie, el diagrama de Perrie registra la posición de la partícula cada 30 segundos; tales diagramas como el hizo observar “ solo dan una idea muy vaga de la extraordinaria complejidad de la trayectoria real.

Para generar una imagen de difusión, el equipo de resonancia aplica un gradiente magnético en una determinada dirección espacial que sirve para realinear las moléculas de agua estacionarias, haciendo que éstas emitan una señal. Así tras la aplicación de gradientes sensibles a la difusión, el agua normalmente en movimiento se evidencia como una pérdida en la intensidad de señal, y se observa un incremento en la intensidad de señal en aquellas regiones en las que las moléculas de agua permanecen estacionarias (20, 21).

Para cuantificar el grado de movimiento del agua, es necesario procesar las imágenes de difusión y obtener mapas del denominado “coeficiente de difusión aparente” (CDA) (22), definido también como la longitud del camino promedio de difusión de agua dentro de cada voxel, y está determinado por las barreras del tejido a la difusión en una escala de aproximadamente 10 mm.

El CDA es inversamente proporcional a la densidad celular, presumiblemente a causa de la tortuosidad del espacio intersticial y la limitación resultante en el movimiento del agua (23-25). La figura muestra un ejemplo de difusión y CDA en las mediciones del tálamo derecho (las imágenes en RM se presentan invertidas, es decir, de frente al radiólogo) de un paciente con un tumor primario del sistema nervioso.

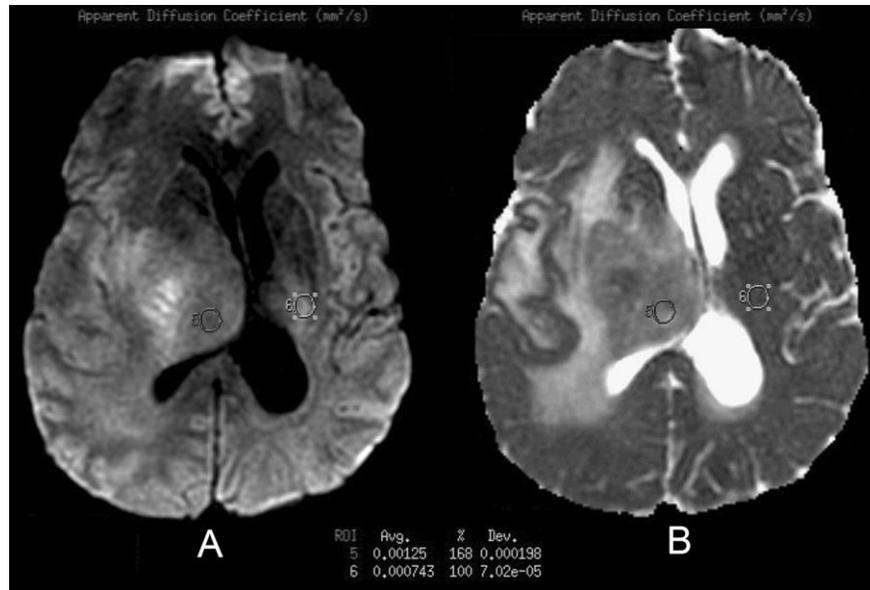


Fig 3. Mapas de difusión (A) y del coeficiente de difusión aparente (B) que muestra una lesión intraaxial con un efecto de masa significativo y que se encuentra además rodeada de edema. Se observan dos pequeños ROIs (regiones de interés) una colocada en el sitio del tumor y otra colocada en el sitio correspondiente del cerebro contralateral. El análisis cuantitativo mostro un CDA elevado en el sitio del tumor, lo que correspondió con un glioblastoma multiforme.

Hay una correlación negativa entre el CDA mínimo y la celularidad tumoral que ha sido verificado en análisis histopatológicos en una amplia gama de tumores incluyendo a gliomas de alto y bajo grado, linfoma, meduloblastoma, meningioma y metástasis (25-29). El valor promedio de CDA en sustancia blanca de tejido cerebral normal ha sido reportado en 0.764 ± 0.063 (10^{-3}) mm^2/s (rango, 0.653– 0.855) y para el tejido tumoral en GBM en 0.963 ± 0.119 (10^{-3}) mm^2/s (rango 0.768 –1.135).(30)

En los gliomas, se han reportado valores de CDA en por debajo de un rango de 1.7 a 2.5 para distinguir gliomas de alto y bajo grado (31, 32). Aunque el valor del CDA de gliomas de alto grado se ha demostrado por debajo de los de gliomas de bajo grado, hay un traslape sustancial (33); por lo tanto los mapas de CDA únicos, son insuficientes para predecir el tipo y grado de neoplasias glial (34).

El CDA y la celularidad tumoral varían ampliamente dependiendo del grado del tumor (especialmente de alto grado) y por hallazgos relacionados (presencia en la lesión de necrosis, hemorragia y calcificaciones) (35). Esta heterogeneidad del CDA puede limitar la utilidad de la difusión como un subrogado de la histopatología pero deja la posibilidad que el CDA pueda ayudar a sub estratificar los tumores dentro de los grados ya conocidos (19).

La difusión podría ser muy útil en el seguimiento de la respuesta al tratamiento y recurrencia subsecuente en pacientes individuales debido a que la radiación que es citotóxica, y la quimioterapia reducen ambas la celularidad tumoral y por lo tanto aumentan el CDA dentro de un área definida del tumor (36, 37).

9.-Anisotropía fraccional obtenida de la imagen de tensor de difusión

Las primeras experiencias realizadas con imagen de tensor de difusión (ITD) han despertado interés y expectativas sobre su utilidad diagnóstica y pronóstica en el accidente cerebrovascular, la neuroinmunología, la neurotraumatología así como también en Neuropsiquiatría y particularmente neurooncología.

La secuencia Tensor de difusión es una secuencia que se obtiene de otras secuencias ponderadas en difusión y permite identificar la direccionalidad y el movimiento de las moléculas de agua, con esta secuencia se puede realizar la reconstrucción tridimensional de axones de la sustancia blanca en el cerebro (38), además esta secuencia de resonancia magnética permite la medición cuantitativa del movimiento de las moléculas de agua en un espacio de 3 dimensiones (39). Inicialmente un índice simple fue calculado de la imágenes ponderadas en difusión (40), conocido como, coeficiente de difusión aparente (CDA) obtenido de una imagen con dirección perpendicular al movimiento del agua. El CDA desafortunadamente depende de la dirección escogida para realizar las mediciones (41), por esta razón contar con una secuencia que permita identificar varias direcciones de los movimientos de las moléculas de agua provee mayor ventaja.

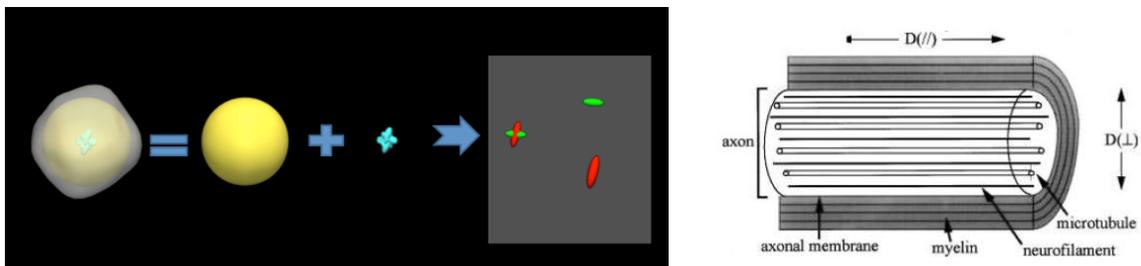


Fig 4. Moléculas de agua: la esfera representa la molécula de agua en su totalidad y las elipses de colores representan los ejes mayores de la molécula de agua, los cuales se pueden separar para identificar su magnitud y dirección, la figura del lado derecho ejemplifica la organización estructural en la cual se mueven las moléculas de agua dentro de los axones.

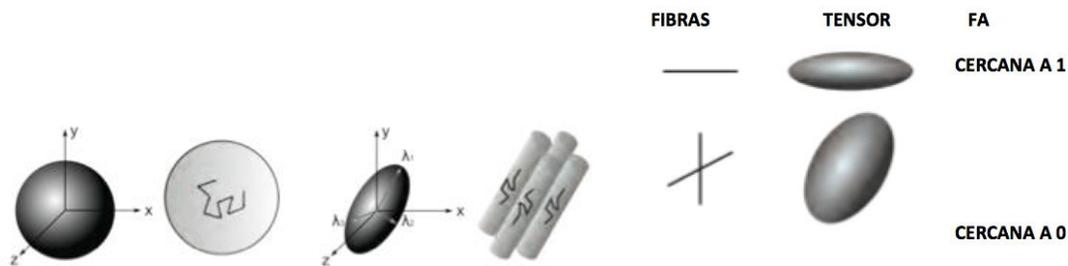


Fig 5. La dirección de las moléculas de agua se mide en tres direcciones, cuando las moléculas de agua siguen una dirección ordenada dentro de los axones íntegros de la sustancia blanca la Fracción de anisotropía es cercana a 1 y cuando las moléculas de agua no presentan una dirección ordenada por alteración de las membranas axonales la fracción de anisotropía será cercana 0.

La fracción de anisotropía es un valor numérico que se obtiene de la secuencia tensor de difusión y su obtención se basa en la varianza normalizada de los valores centrales de los vectores principales de la difusión (correspondiente a los eigenvectores del tensor) de las moléculas de agua, su valor se encuentra en un rango de 0 (difusión isotrópica) a 1 (anisotropía infinita) (42). La difusión es anisotrópica en los tractos de sustancia blanca, debido a que las membranas axonales y las vainas de mielina representan barreras al movimiento de las moléculas de agua en direcciones no paralelas a su propia orientación. Una FA reducida (difusión del agua perpendicular a los tractos axonales) es indicativo de degeneración axonal y una difusión mayormente disminuida o muy cercana a 0 es asociado con cambios en el contenido de agua, en disrupción y rompimiento parcial de la citoarquitectura tisular, o bien de procesos de desmielinización (43). Basados en reportes previos, valores de FA > 0.2 han sido considerados como indicativos de algún grado de orientación estructural dentro de los axones mielinizados (44).

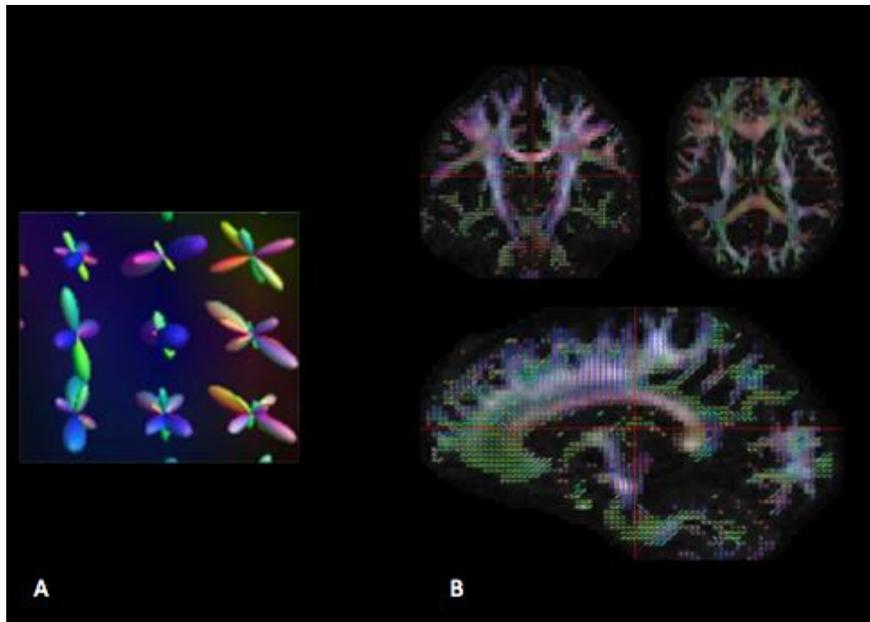


Fig 6. Los ejes mayores de las moléculas de agua los cuales están representados en 3 colores diferentes: rojo indica direcciones en el eje de las X, el verde indica direcciones en eje de las Y, y el azul indica direcciones en el eje de las Z. Fig A: Ejes mayores de la dirección y magnitud de las moléculas de agua dentro de los axones de sustancia blanca del encéfalo B: Mapa anisotrópico en sus cortes coronales, axiales y sagitales integrando los tractos de la sustancia blanca del encéfalo.

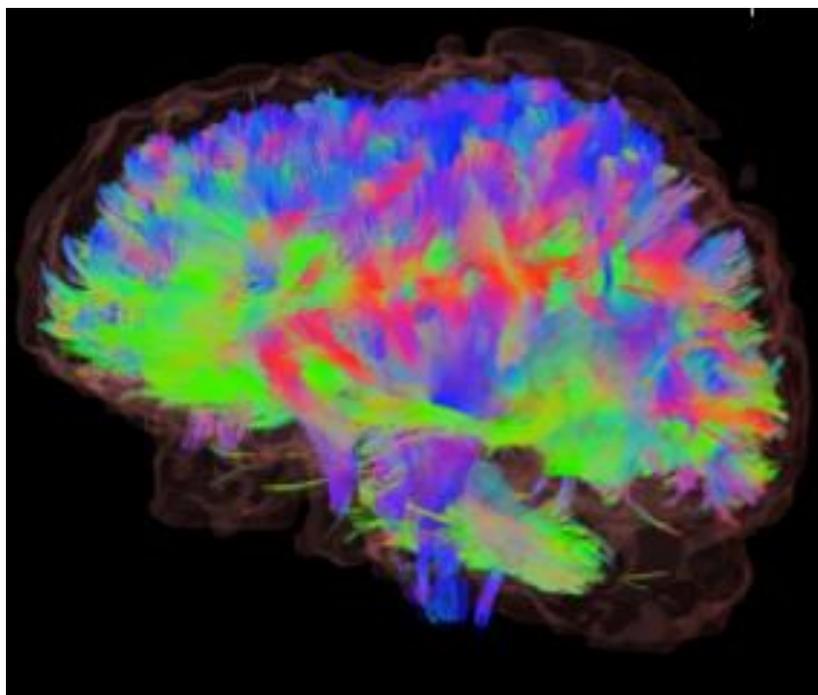


Fig 7. Tractografía obtenida de la reconstrucción y procesamiento de la fracción de anisotropía derivada del tensor de difusión en la cual se muestran los diferentes tractos que engloban al encéfalo.

Utilizando los valores de FA del tensor de difusión y con un post procesamiento de imágenes, es posible obtener una reconstrucción tridimensional (3D) de los tractos cerebrales, un procedimiento llamado *tractografía*. Se han designado 3 colores básicos que pueden decir al observador cómo las fibras están orientadas en un sistema de coordenadas 3D: esto se denomina "mapa anisotrópico". El software codifica los colores de esta manera: el rojo indica las direcciones en el eje X: de derecha a izquierda o de izquierda a derecha, el verde indica las direcciones en el eje Y: posterior a anterior o de anterior a posterior, azul indica las direcciones en el eje Z: dirección de pies a cabeza o viceversa.

La anisotropía fraccional (FA) es aceptada como una medida de la direccionalidad de la difusión del agua (forma del tensor de difusión en cada voxel) del cerebro (45). Esta FA puede apoyar a determinar el grado de infiltración de sustancia Blanca por el tumor, y provee evidencia de la degeneración de tractos distales al sitio con tumor (degeneración Walleriana), esto cambia el pronóstico de un paciente que va a someterse a una resección extensa de un tumor, con lo que se produce un daño mínimo o nulo al paciente al observar que las fibras tienen ya un daño irreversible y no hay déficits adicionales que puedan surgir (46).

La tractografía es útil para proporcionar orientación en los procedimientos neuroquirúrgicos (47), tales como biopsias y tratamientos quirúrgicos, mediante la representación previa a la operación de tractos importantes de sustancia blanca, la visualización de la orientación de los tractos de fibras y su relación con el tumor puede reducir el riesgo de lesiones durante la realización de procedimientos quirúrgicos y biopsias.

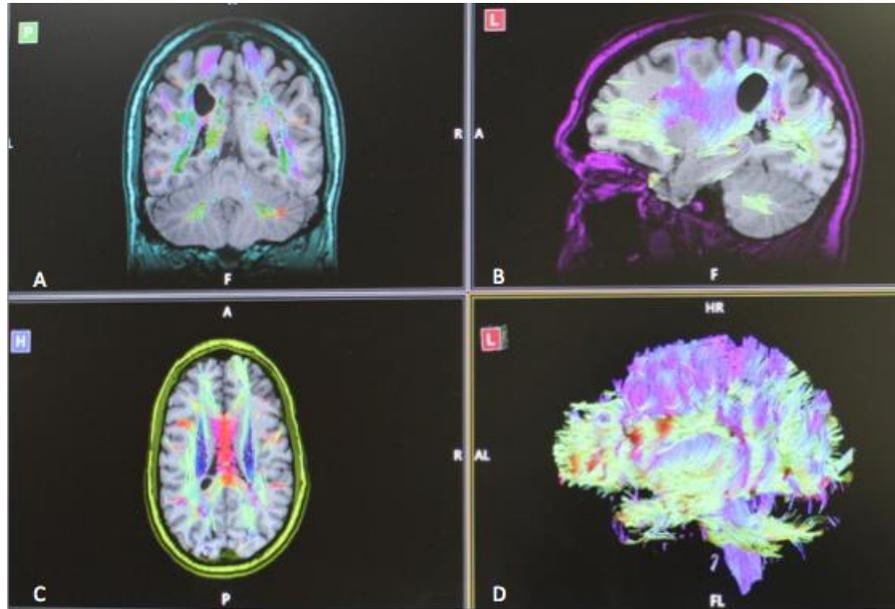


Fig 8. Ejemplo de la fusión a través de un software en el cual se cuenta con la Resonancia magnética y se reconstruyen los tractos de la sustancia blanca, en la figura B: se observa una lesión localizada en lóbulo parietal del lado derecho y con el postprocesamiento de la secuencia Tensor de Difusión y Fracción de anisotropía se observan los tractos que están circundantes a la lesión de esta manera se planea un abordaje quirúrgico identificando la ruta de mejor acceso y menor daño a la sustancia blanca.

Cuando un tumor esta presente y condiciona desplazamiento del tejido cerebral, edema peritumoral o infiltración, los tractos de sustancia blanca pueden caracterizarse de la siguiente manera: desplazados, si mantienen su anisotropía normal relativa al tracto colateral correspondiente pero estan situados en una localizacion anormal con alteración en el mapa de color; edematoso, si mantiene su anisotropía normal y orientación pero demuestra alta señal en la secuencia T2; infiltrado si tienen anisotropía reducida pero pueden aun identificarse en el mapa; e interrumpidas, si la anisotropía esta marcadamente reducida, así que el tracto no puede ser identificado en su orientación (47).

10.-Biomarcadores por resonancia magnética avanzada y su utilidad

Se han realizado diferentes estudios en los cuales se han analizado los diferentes biomarcadores en la actualidad, con la intención de tratar de identificar el tipo y grado de malignidad, además de tratar de identificar algún método o secuencia de RM que permita una detección temprana de las lesiones, y posteriormente analizar las respuestas al tratamiento (radioterapia o quimioterapia). Los resultados de los diferentes estudios arrojan información alentadora (48), ya que se han logrado identificar diferencias en los

valores numéricos de la Anisotropía Fraccionada dentro de la lesión y circundante a ella, estos estudios se han llevado a cabo analizando un grupo de tumores heterogéneos, muy pocos enfocados al estudio de los glioblastomas específicamente. Esto apunta a la necesidad de realizar estudios con mayor precisión y enfocados a una sola estirpe histológica (49) .

11.-Sobrevida de los pacientes con glioblastoma

A pesar de terapias estándar como la cirugía, radioterapia y quimioterapia y a pesar del considerable esfuerzo que se realiza actualmente para optimizar estos tratamientos, la sobrevida de los pacientes con gliomas de alto grado tiene rangos de 8-9 meses a 2-3 años. Tradicionalmente se admitía que presentaba una supervivencia media, a los dos años, de aproximadamente 10 por ciento. El tratamiento con un abordaje multidisciplinario incluye cirugía, radioterapia y quimioterapia. Con uno de estos protocolos de tratamiento, se ha alcanzado recientemente una supervivencia del 25% y aún más en los casos en los que se consiguió una excisión completa. Aunque el pronóstico es malo se han conseguido avances en los últimos años.(50) Lo ideal es que en el tratamiento participen especialistas en neurocirugía, neurología y oncología. El avance terapéutico que más reciente que ha impactado en el tratamiento de esta enfermedad sin duda es el uso de Temozolamida, un nuevo agente alquilante que proporciona una sobrevida media de hasta 14.83 meses comparado con 14.67 meses en el grupo que recibe radioterapia solamente o quimioterapia convencional (51, 52).

12.-Tratamiento de glioblastoma en el INNN

El tratamiento de quimio/radioterapia utilizado en el INNN para pacientes con GBM esta protocolizado de la manera siguiente: Radioterapia estereotáctica fraccionada 60 Gy a la periferia, 30 sesiones de 2 Gy, delineando la enfermedad macroscópica en secuencia T1 con contraste, el edema perilesional en T2 y un margen de 20 mm para conformar el PTV (planning Treatment Volume). Se les indica prednisona 50 mg iniciales y en reducción progresiva a lo largo de un mes, iniciándolo el día de fin de tratamiento. Quimioterapia: Temozolamida calculada a 75 mg/m²/d los días de radioterapia, y al terminar calculada a 150-200 mg/m²/d por 5 días por ciclos de 28 días. Cinco ciclos en total. En caso de que el paciente no pueda pagar el medicamento se les administra Carboplatino-Vincristina después de terminar la radioterapia (53).

13.-Identificación y análisis de la respuesta al tratamiento en pacientes con glioblastoma.

Una respuesta positiva al tratamiento será asignada a aquellos pacientes que sobrepasen la media del análisis de sobrevida y cumplen con los criterios del análisis de partición recursiva (RPA) el cual en su ultima revisión, utiliza tres grupos pronósticos para GBM considerando: edad, estado de desempeño, extensión de la resección, y función neurológica.(54)

La media del análisis de sobrevida que será de 14-18 meses para los pacientes del INNN tratados con cirugía, radioterapia y quimioterapia incluidos en el estudio.(55)

Adicionalmente, en el INNN, se valora la respuesta al tratamiento dada por la imagen, donde una buena respuesta es el no crecimiento del tumor en las variables que componen el índice de edema tumoral (53).

III.-PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El Glioblastoma es la neoplasia cerebral maligna primaria con la mayor incidencia en los servicios de neurocirugía, representa un elevado número de cirugías en los hospitales de tercer nivel, este tipo de patología a pesar del tratamiento multimodal tiene mal pronóstico, para realizar el diagnóstico, la planeación quirúrgica y el seguimiento de los pacientes con Glioblastoma (GB) se requiere de estudios de resonancia magnética. Actualmente no se cuenta con una secuencia de resonancia magnética avanzada que brinde información suficiente para establecer un pronóstico o con la cual se pueda identificar que tan agresivo puede ser el Glioblastoma, se desconoce de manera precisa la información que la resonancia magnética avanzada nos aporta en este tipo de patología. Seria importante tratar de identificar una herramienta no invasiva que nos permita establecer o conocer la sobre vida de los pacientes además de contar con información numérica que pudiera predecir el comportamiento de este tipo de neoplasias.

1.-Pregunta de investigación

¿Existe asociación entre la Anisotropía Fraccional e histología, sobrevida y localización en pacientes del INNN con glioblastoma multiforme?

2.-Justificación

- El GB es una neoplasia muy frecuente en la población de los servicios de neurología y neurocirugía y es causa de la mayor parte de las consultas y motivo de intervención quirúrgica.
- Afecta no solamente a sujetos en la 5ª y 6ª década de la vida en el INNN, el 15% de los pacientes con GBM son menores de 45 años de edad lo que representa población económicamente activa.
- El tumor es progresivo con una historia natural que lleva al fallecimiento del paciente al año del diagnóstico en el 90% de los casos y una evolución tórpida a pesar de los tratamientos actuales.

Viabilidad

- La investigación es viable, evaluando pacientes de uno de los centros de referencia más grande del país para esta enfermedad; el INNN proporciona los requerimientos tecnológicos, la infraestructura física y personal capacitado para tratar a estos pacientes. El protocolo propone la colaboración de 5 departamentos del instituto: neuroradiología, neuroquímica, neuropatología, neurocirugía y neuroradiocirugía.

Vulnerabilidad

- El protocolo no escapa a la posibilidad que eventualmente pudiera ser modificado en el flujograma de pacientes si el seguimiento clínico considera una evaluación menos estrecha de los pacientes.

Trascendencia

- Este sería el primer estudio de esta naturaleza en población Mestizo-Mexicana, esta acotación es importante ya que la mayoría de estudios previos han sido desarrollados principalmente en población caucásica (11).
- Este es un protocolo de investigación propuesto por un neurocirujano, alumno de maestría en el Hospital Infantil de México “Federico Gómez”, y con la revisión del Dr. En Ciencias Medicas Ernesto A. Roldan Valadez; medico radiólogo y el jefe del Depto. de Radioneurocirugía, Dr. Sergio Moreno Jiménez. Los resultados del proyecto podrán apoyar el seguimiento de pacientes del INNN y para evaluar la respuesta a los tratamientos.

3.-Hipótesis

La fracción de anisotropía derivada del tensor de difusión es un método no invasivo y cuantitativo que revela la microestructura y organización de los tejidos ya que tiene como base a través de un algoritmo matemático calcular los movimientos de las moléculas de agua dentro de los axones, utilizando la información recabada en diferentes tiempos del individuo en estudio, a través de la secuencia tensor de difusión se puede obtener un valor numérico que corresponde a la fracción de anisotropía con valores que son de 0 a 1, cuando las moléculas de agua dentro de un axón presentan un movimiento organizado y en una dirección ordenada los valores serán cercanos a 1 y cuando estos movimientos de la moléculas de agua son desorganizados en relación al eje principal del axón serán cercanos a 0. Los Gliomas de alto grado se caracterizan por tener un alto índice de mitosis, promueven la neovascularización a través de factores angiogénicos y presentar necrosis, estas características se pueden identificar en las imágenes de resonancia magnética, traduciendo cambios en las estructuras nerviosas del parénquima cerebral, el glioblastoma causa daño a los axones circundantes, modificando las estructuras de la vaina de recubrimiento axónica y a su vez las membranas celulares, por lo que la fracción de anisotropía que traduce los movimientos y dirección de las moléculas de agua que se encuentran dentro de los axones se encontrara alterada (disminuida) en las lesiones cerebrales como los Gliomas de alto grado.

- ***Hipótesis de trabajo***

La medición de fracción de anisotropía se encuentra disminuida en pacientes con Gliomas de alto grado que muestran una menor sobrevida.

- ***Ha: Hipótesis alterna.***

Una fracción de anisotropía disminuida derivada del DTI se asocia a periodos más cortos de sobrevida en pacientes con diagnóstico de Gliomas de alto grado.

- ***Ho: Hipótesis nula.***

Los valores de la FA derivada del DTI no muestran una asociación significativa con la sobrevida en regiones tumorales específicas del GB.

4.-Objetivos

Identificar la asociación entre la fracción de anisotropía derivada del tensor de difusión, el grado histológico, localización y sobre vida de los pacientes diagnosticados con GB.

- **Objetivo General**

Describir la asociación entre la FA y la sobrevida global en pacientes con GB.

- **Objetivos Específicos**

Conocer la sobrevida global de los pacientes con GB en la muestra estudiada.

Calcular los valores de la FA en las diferentes regiones tumorales.

Utilizar un análisis que permita representar la asociación de los datos (A. De correspondencia).

- **Objetivos Secundarios**

Comparar los tiempos de supervivencia en los pacientes con GB.

IV.-METODOLOGÍA

1.- Diseño del estudio

Es un diseño longitudinal, descriptivo, retrospectivo, analítico cuya muestra será constituida por pacientes que se ingresaron al INNN en los cuales se llevo a cabo un protocolo de estudio, se realizo tratamiento y se estableció su diagnóstico con el análisis histopatológico, continuando con su seguimiento en la misma institución.

POBLACIÓN

Pacientes del INNN de cualquier género y edad con evidencia de GB.

POBLACIÓN ELEGIBLE

Pacientes portadores de GB que ingresen para tratamiento al INNN de la ciudad de México.

POBLACIÓN ESTUDIADA

Pacientes con GB diagnosticado por estudio histopatológico, que cumplan con los criterios de inclusión.

2.- Muestra

Considerando que no todos los pacientes del INNN con diagnóstico de glioblastoma multiforme, cuenta con secuencias avanzadas de resonancia para su estudio; se utilizará el método de muestra por conveniencia para incluir en el protocolo a todos los pacientes con diagnóstico de GB que hayan sido tratados en el INNN en los años de 2010-2014.

3.- Tamaño de la muestra

Se obtendrá muestra por conveniencia reclutando a todos los casos disponibles, que cuente con la secuencia avanzada de resonancia magnética para obtener la medición de fracción de anisotropía.

Se espera obtener un número de pacientes mayor a 30, de tal suerte que se obtenga un número de muestra que muestre una distribución de datos que se acerque a aquella de la población apoyándose en los principios del teorema del límite central.

4.- Análisis de resultados

Se realizara el análisis con curvas de supervivencia de Kaplan-Meier, además de un análisis de correspondencia para las distintas variables de estudio.

5.- Criterios de selección

- CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Adultos > de 18 años, de cualquier género, con diagnóstico histopatológico de astrocitoma de alto grado (astrocitoma III-IV de la OMS).

- CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

Contraindicaciones para recibir cirugía o toma de biopsia.

Haber recibido tratamiento anterior

Pacientes con algún tipo de inmunosupresión.

Cualquier contraindicación para un estudio de RM.

- CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

Presencia de tumor cerebral con otra estirpe histológica.

Registro de variables incompleto y estudio de RM no valorable por artificios durante la adquisición del estudio o el postproceso.

6.-Variables

TABLA IV. Definición de variables y unidades de medición

Variable	Definición Conceptual (C) y Operacional (Op)	Instrumento	Tipo de variable	Codificación
Edad	C: Tiempo transcurrido en años desde el nacimiento. Op: cálculo de los años. basados en acta de nacimiento.	Historia Clínica	Continua	Años
Género	C: aspecto masculino o femenino de la persona. Op: fenotipo de la persona correspondiente a masculino o femenino.	Historia Clínica	Categoríca Nominal	0: masculino 1: femenino
Anisotropía Fraccional	C: medición de la direccional de las moléculas de agua en tractos cerebrales definidos. Op: medición del 0 al 1 (mínimo-máximo) de la direccionalidad específica de c/ tracto cerebral.	Secuencia tensor de difusión	Continua	0-1

7.- Procedimiento

- RM 3T
- Cirugía o Biopsia
- Histopatológico
- RM 3 T

8.- Análisis estadístico

- Asociación entre variables categóricas: prueba de chi cuadrada.
- Análisis de supervivencia: Curvas de Kaplan-Meier y análisis de correspondencia.

Todas las evaluaciones estadísticas se llevaran a cabo utilizando el software SPSS versión 23.0 (SPSS Inc., Chicago, IL). La significancia estadística se considerará con 1 valor de $p < 0.05$ (2 colas).

9.- Análisis de correspondencia

El Análisis de Correspondencias es una técnica estadística que se aplica al análisis de tablas de contingencia y construye un diagrama cartesiano basado en la asociación entre las variables analizadas. En dicho gráfico se representan conjuntamente las distintas modalidades de la tabla de contingencia, de forma que la proximidad entre los puntos representados está relacionada con el nivel de asociación entre dichas modalidades. Incluye una técnicas estadística multivariante que permite resumir grandes cantidades de información en un número reducido de dimensiones o factores

Se habla de análisis de correspondencia simple (ACS) cuando los datos a analizar tienen forma de tabla de contingencia y evalúa las relaciones existentes entre dos variables. Cuando trabajemos con más de dos variables nominales estaremos ante el denominado Análisis de correspondencias múltiple (ACM).

El análisis de correspondencias reduce los datos analizados en dos o tres dimensiones, donde sitúa las categorías de las variables analizadas y los sujetos que intervienen en el análisis, para ello:

Considera los n casos (sujetos) como las filas de una tabla en la que cada una de sus columnas v_i es una variable analizada.

Cada una de las casillas de esta tabla puede considerarse como un punto dotado de una masa obtenida a partir de las frecuencias que en ella aparecen.

V.-CONSIDERACIONES ÉTICAS

Esta investigación tiene un riesgo mayor al mínimo de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud debido a que los sujetos serán expuestos a estudios de resonancia magnética funcional. El aspecto clínico del estudio se considera de investigación con riesgo mínimo tratándose de procedimientos comunes en exámenes físicos o psicológicos de diagnósticos o tratamiento rutinarios. Así mismo se apega a las pautas establecidas en la Declaración de Helsinki de 1983.

El estudio garantiza los aspectos bioéticos inherentes a los estudios de investigación clínica como son confidencialidad de la información obtenida, principio de autonomía de los sujetos participantes, principio de beneficencia y consentimiento informado, sin tener conflicto de intereses y permitiendo el acceso a documentos fuente en caso de ser solicitado por autoridades normativas.

Este estudio se realizará bajo las recomendaciones de la Asociación Médica Mundial (conforme a la Declaración de Helsinki de 1964 y en apego a la Ley General de Salud, al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud). Además los procedimientos de este estudio han sido revisados y aprobados por el Comité de Ética del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

VI.-CONSIDERACIONES FINANCIERAS

Este protocolo no tiene implicaciones financieras adicionales, los análisis de la imagen representados por los post-procesos computacionales de la imagen, serán realizados sin costo adicional por el investigador principal Eduardo Flores Alvarez y el tutor Ernesto a. Roldan Valadez. Los pacientes incluidos, cubrirán el costo que corresponda a su tratamiento y consultas de acuerdo a su clasificación socioeconómica en el INNN.

a) Aporte Financiero
Sin aporte financiero.

b) Recursos con los que se cuenta
Recursos Humanos
Base de datos
Estudios de imagen

1. Neurocirujano con Posgrado en radiocirugía, a cargo del ingreso y manejo de los pacientes en el departamento de radioneurocirugía en el INNN.
2. Técnico radiólogo, a cargo de realizar los ajustes al software y obtención de secuencias, en el INNN.
3. Neurocirujano y Radiólogo a cargo del post procesamiento del análisis avanzado de tumores (ciego a pacientes) , *el alumno de en Maestría en Ciencias Eduardo Flores Alvarez el doctor en ciencias medicas Dr. Ernesto Roldan Valadez.*
4. Patólogo, cualquier patólogo asignado a los procedimientos de diagnóstico de las biopsias de cerebro, en INNN.

TABLA V. Personal a cargo de las evaluaciones

Técnica	Método	Lugar	Responsable
1. Inclusión de pacientes y Tx Radiocirugía	Consulta	Departamento de Radioneurocirugía INNN	Personal Depto. Radioneurocirugía
2. Procesamiento de la biopsia	Tinción convencional con hematoxilina y eosina	Departamento de patología, INNN	Personal Depto. Patología
3. Cuantificación de grasa en laminillas	Morfometría	Departamento de Neuroquímica, INNN	Alumno del Doctorado en Ciencias Médicas
4. Análisis avanzado de tumores	difusión, perfusión, espectroscopia, volumetría	Depto. Neuroradiología del INNN	Alumno de maestría y tutor Doctor en Ciencias Médicas

VII.-MATERIALES

- Resonador 3T General Electric, modelo HDX Excite.
- Estación de trabajo para postproceso de tensor de difusión, y obtención de la anisotropía fraccionada.
- Computadora portátil
- Paquete estadístico SPSS v 23.0
- Material y equipo del laboratorio para procesamiento de biopsia cerebral. Departamento de Patología, INNN.
- Software de GE para postproceso de imágenes medicas.
 - c) Recursos a solicitar
Ninguno
 - d) Análisis del costo por paciente
Sin costo adicional para el paciente.

1.- Procedimientos

Reclutamiento de pacientes

Se revisara la base de datos con la se cuenta en el Departamento de Neuroradiocirugía de pacientes con diagnóstico de glioblastoma, que hayan ingresado para tratamiento al departamento de radioneurocirugía del INNN. Los pacientes deberán cubrir los criterios de inclusión. La muestra se empezó a analizar desde el primer semestre y hasta que se alcanzó el número planeado de pacientes.

Evaluación clínica

Los pacientes deberán contar con una historia clínica completa que incluye los datos de identificación, y antecedentes familiares para enfermedades atópicas y alérgicas.

Durante la consulta de ingreso a radioneurocirugía se obtendrán *variables demográficas* consistentes en edad, sexo, peso, talla e índice de masa corporal (definido como peso/talla²). Se analizará una historia clínica completa con exploración física general y neurológica, con documentación del uso de esteroides antiinflamatorios, tipo y dosis, enfermedades inmunosupresoras, antecedentes recientes de infección.

De manera ya protocolizada se evalúa la KPSS (Karnofsky Performance Status Scale) a los pacientes en el periodo preoperatorio, postoperatorio inmediato dentro de las primeras 24 horas de la cirugía y al mes de realizada ésta, y posteriormente cada 3 meses de ser posible hasta el fallecimiento.

Postprocesamiento y análisis de las imágenes de RM.

Después de la evaluación clínica en el Departamento de Radiocirugía la interpretación de las imágenes de Resonancia Magnética serán realizada por el departamento de neuroradiología del INNN con el reporte radiológico que corresponda a cada paciente, adicionalmente el alumno de maestría Eduardo Flores Alvarez y el tutor Dr. Ernesto Roldan podrá realizar el postprocesamiento de algunas secuencias con motivo del análisis cuantitativo de las secuencias propuestas en el protocolo.

El Dr. Sergio Moreno encargado de haber explicado a los pacientes los hallazgos por imagen y las rutas del tratamiento multidisciplinario que se realizan en el INNN con el medico tratante que le haya sido asignado.

Todos los pacientes deberán contar con RM preoperatoria con especial énfasis en tensor de difusión.

La evaluación convencional de las imágenes incluye:

- ✓ *Volumen tumoral en T1 post gadolinio.*
- ✓ *Volumen tumoral incluyendo el edema perilesional en T2.*
- ✓ *Índice de edema tumoral (volumen en T1 / volumen en T2)*

El análisis avanzado del tumor, tratara de evaluar:

- ✓ *Coeficiente de difusión aparente con secuencia de Difusión (ADC).*
- ✓ *Valor de anisotropía fraccional del tejido tumoral con secuencia tensor difusión (FA).*

La RM de cerebro se podrá realizar en los equipos de 1.5 y 3.0T HDxt GE Signa scanner (General Electric Healthcare, Milwaukee, WI) de la unidad de resonancia del INNN. Las imágenes serán adquiridas con una bobina para cráneo de 8 canales. Esta consideración es particularmente importante, considerando que existen periodos durante el año que alguno de los equipos se encuentra en mantenimiento (fuera de servicio), por lo que los pacientes podrán ser evaluados en el magneto disponible sin retrasar la programación de cirugía y tratamiento de los pacientes.

El protocolo de adquisición de las imágenes se encuentra detallado en el apéndice No. 1 para ambos magnetos.

VIII.-CRONOGRAMA PARA SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES CON RESONANCIA MAGNÉTICA

Los pacientes serán evaluados cada 3 meses con el mismo protocolo de RM después de realizada la cirugía, y de forma previa a sus seguimientos en la consulta externa de radioneurocirugía de acuerdo al siguiente esquema.

TABLA VI

Período	Basal	Citas en la consulta externa de radioneurocirugía después de la resección quirúrgica del tumor			
		3 meses	6 meses	9 meses	12 meses
Variables evaluadas	<p>Para el tejido tumoral: Vol. Tumoral, Vol. Edema y el Índice tumoral</p> <p>Para 3 ROIs diferentes en tumor, zona de realce, edema y tejido normal: rCBV, ADC, FA, Cho/Naa, Naa/Cr, Lipidos, lactato.</p>	<p>La evaluación se realizara idealmente solo en 1 ROI de tejido normal.</p> <p>Si el tumor NO pudo tener resección completa, se utilizaran 2 ROIs adicionales en zonas que muestren edema y tejido tumoral residual.</p>			

Grado de Resección Postoperatoria

Después de la cirugía, misma que será realizada por el personal adscrito a Neurocirugía del INNN se procederá a determinar el grado de resección tumoral en el postoperatorio.

Grado de resección tumoral documentada con imagen

Se realiza mediante una TAC o RM postoperatoria con contraste dentro de las primeras 24 horas posteriores a la cirugía para clasificar la resección en 1 de 4 grados posibles:

1. GTR (Gross Total Resection) Resección macroscópica total.
2. NGTR (Near Gross Total Resection) Resección casi total, mínimo refuerzo con medio de contraste.
3. SGR (Subtotal Gross Resection) Resección subtotal, moderado remanente o descompresión.

4. BX (Biopsy) Biopsia o mínima resección tumoral sólo para diagnóstico.

Exámenes de laboratorio en sangre o suero.

Se obtendrán los exámenes de laboratorio preoperatorios según estipulan las guías de diagnóstico y tratamiento del INNN.

Manejo de la biopsia.

La biopsia se procesara por el departamento de patología del INNN con técnicas convencionales (56). Una vez teñida y posterior a su diagnostico histológico, la biopsia será transportada al Departamento de Neuroquímica del INNN, donde se realizará evaluación morfométrica,(57, 58) para cuantificación del porcentaje de biopsia en la laminilla.

Egreso y vigilancia del paciente.

El manejo del pacientes seguirá los estándares del Departamento de Radioneurocirugía del INNN.

Tratamiento.

El tratamiento de quimio/radioterapia utilizado en el INNN para pacientes con GBM estará protocolizado de la manera siguiente:

Radioterapia estereotáctica fraccionada 60 Gy a la periferia, 30 sesiones de 2 Gy, delineando la enfermedad macroscópica en secuencia T1 con contraste, el edema perilesional en T2 y un margen de 20 mm para conformar el PTV (Planning Treatment Volume). Se les indica prednisona 50 mg iniciales y en reducción progresiva a lo largo de un mes, iniciándolo el día de fin de tratamiento. Quimioterapia: Temozolamida calculada a 75 mg/m²/d los días de radioterapia, y al terminar calculada a 150-200 mg/m²/d por 5 días por ciclos de 28 días. Cinco ciclos en total. En caso de que el paciente no pueda pagar el medicamento se les administrara Carboplatino-Vincristina después de terminar la radioterapia (53).

IX.-RESULTADOS

La comparación de los valores de la anisotropía fraccionada de las diferentes regiones tumorales mostraron diferencia significativa $\chi^2 (3) = 82.432$, $p = <.001$. Las curvas Kaplan–Meier estimadas indicaron que la media de supervivencia de todos los pacientes fue de 19.3 meses; la prueba de Log Rank para comparar las diferencias de la curvas de

sobrevida entre los subgrupos fue significativa $\chi^2 (3) = 8.48, p = 0.037$.

El análisis de correspondencia mostró que solamente la asociación de los valores de la anisotropía fraccional en la zona de edema peritumoral y los intervalos de supervivencia son significativos $\chi^2 (18) = 30.996, p = 0.029$.

1.-Población de estudio

Se tomó una cohorte retrospectiva de 36 pacientes con el diagnóstico de glioblastoma que cumplieron los criterios de inclusión, y además contaban con imágenes de resonancia magnética completa y sus respectivas secuencias avanzadas: tensor de difusión (ITD) los expedientes se recabaron de los archivos del departamento de radioneurocirugía del INNN, los expedientes correspondieron a las fechas de enero del 2010 a diciembre del 2014. El estudio se apego a los principios de la declaración de Helsinki con la aprobación del comité de investigación y ética del INNN.

Los criterios de exclusión se aplicaron a los pacientes que hayan sido diagnosticados antes y después de las fechas anteriormente mencionadas y en aquellos en los que no se contaba con imágenes de resonancia magnética completas o expedientes incompletos, posterior al tratamiento quirúrgico los pacientes recibieron quimioterapia utilizando el protocolo establecido en el INNN que incluye (Temodal, Schering-Plough, NJ, USA), además de radioterapia (60 Gy). Todos los pacientes se sometieron a corroboración del diagnóstico a través de análisis histopatológicos por biopsia o cirugía basados en los criterios de la organización mundial de la salud.

La revisión de los expedientes e imágenes se llevó a cabo por un neurocirujano certificado y un radiólogo certificado. Las imágenes de resonancia magnética que contenían alguna anomalía estructural diferente a la de interés se excluyeron.

2.- Adquisición de las imágenes de resonancia magnética

Las imágenes de Resonancia Magnética se obtuvieron utilizando un resonador de 3 Teslas (Signa HDxt, GE Healthcare; Magnetic Resonance Unit; Waukesha, Wisconsin, USA) con una cabezal de ocho canales de alta resolución (Invivo, Gainesville, FL, USA).

Las secuencias convencionales que se incluyeron fueron cortes axiales T2-w, FLAIR, Ecogradiente axial, (SPGR), T1-w axial, el medio de contraste utilizado fue gadopentato de dimeglutamina y se calculó 0.1 a mmol/kg peso (Magnevist; Schering, Berlin, Germany). Los parámetros de la secuencia ITD fueron: FOV of 22x22 mm², b valor de 1000 s/mm², 25 direcciones, TR= 10,000 ms, TE= 101.8 ms, espesor de los cortes de 3 mm con una matriz de emisión de 112 x 112.

3.- Anisotropía fraccionada derivada del tensor de difusión

Fueron tres las regiones tumorales de interés (RDI) con una medida de 10x10 mm², utilizando la escala en píxeles seleccionada manualmente, se utilizó el software package FuncTool 9.4.05 (GE Healthcare; Magnetic Resonance Unit; Waukesha, Wisconsin, USA) en las tres regiones de interés: necrosis, realce tumoral y edema; mediciones adicionales en la zona equivalente del tumor que correspondía al hemisferio contralateral sano también fueron medidas.

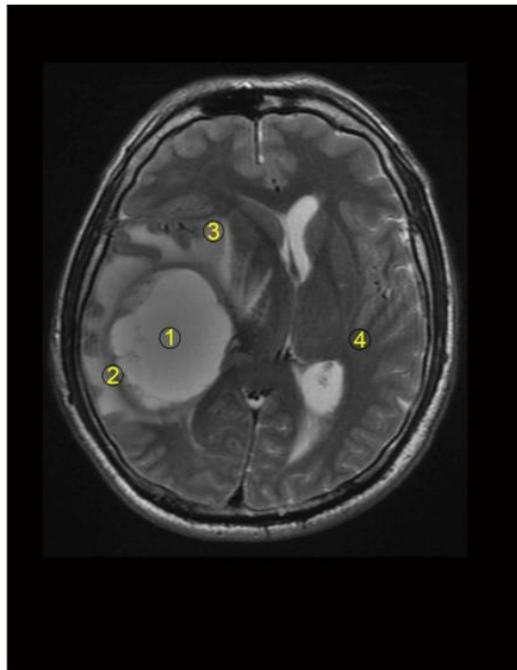


Fig 9. En la imagen se observan con números las diferentes zonas de interés el número 1 corresponde a la zona de necrosis, el número 2 a el margen de realce tumoral el número 3 a la zona de edema y el número 4 a parénquima sano en la zona equivalente al tumor.

4.- Imagen de resonancia magnética zonas tumorales

Existe una clasificación descrita que agrupa a la extensión de los tumores de alto grado en IV zonas que son:

- Zona I extensión del componente de realce tumoral desde la zona subventricular endimaria hasta la corteza
- Zona II extensión del componente de realce tumoral desde Zona Subventricular hasta la sustancia blanca sin extensión a corteza.
- Zona III extensión del componente de realce tumoral desde la corteza sin tocar la Zona Subventricular.
- Zona IV extensión del componente de realce tumoral que no contacta la corteza ni la Zona

Subventricular.

Se ha logrado comprobar que estas diferentes zonas corresponden a la asociación entre severidad y sobre vida (grupo I es más severo que el grupo II, grupo II es más severo que el grupo III, etc.).

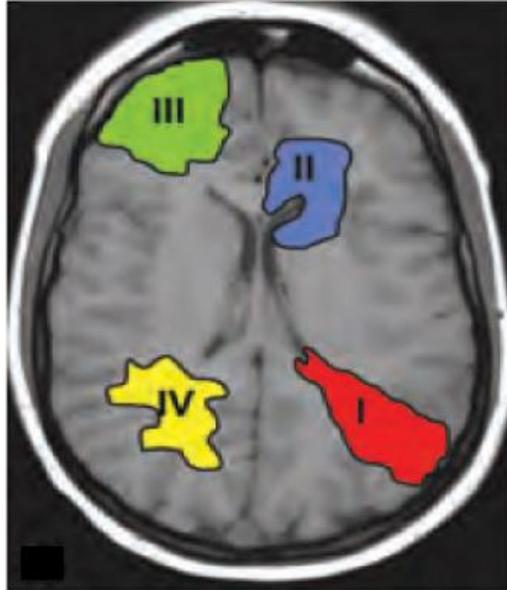


Fig 10. En la imagen se observan las distintas zonas de localización y extensión de las lesiones por glioblastoma las cuales se han asociado a diferentes grados de severidad.

5.- Distribución demográfica y análisis univariado de los datos

Todos 36 pacientes inicialmente seleccionados se incluyeron en el análisis

Los grupos se distribuyeron de la siguiente manera :

TABLA VII.

Género		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Valido	Hombre	23	63.9	63.9	63.9
	Mujer	13	36.1	36.1	100.0
	Total	36	100.0	100.0	

23 (63.9%) hombres: 46 □ 14 años de edad [M, DS] rango: 16 – 67 años de edad

13 (36.1%) mujeres: 53 □ 13 años de edad [M, SD] rango: 30– 72 años de edad

TABLA VIII. Distribución y localización de las lesiones por hemisferio cerebral

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Valido	Derecho	12	33.3	33.3	33.3
	Izquierdo	20	55.6	55.6	88.9
	Ambos	4	11.1	11.1	100.0
	Total	36	100.0	100.0	

TABLA IX. Resonancia Magnética Zona Tumoral

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Zona I CRT contactando ZSV-corteza	22	61.1	61.1	61.1
Zona II CRT contactando ZSV- sin corteza	1	2.8	2.8	63.9
Zona III CRT sin contacto ZSV-corteza	12	33.3	33.3	97.2
Zona IV CRT sin contacto ZSV-sin corteza	1	2.8	2.8	100.0
Total	36	100.0	100.0	

CRT: con realce tumoral

ZSV: Zona subventricular

Algunos valores de la AF de las diferentes regiones tumorales mostraron una distribución no normal (prueba Shapiro-Wilk = < .050), se decidió agrupar a los sujetos en cuartiles para llevar a cabo el análisis y comparación de las distintas zonas tumorales y los valores de AF obteniendo una significancia de $\chi^2(3) = 82.432$, $p < .001$.

TABLA X. Valores de Fracción de anisotropía

	FA Tumor	FA Necrosis	FA Edema	FA Control Sano
Media	.13799	.08229	.19820	.36040
Desv. Estandar	.76271	.037577	.094674	.096631
Error de la Media Desv Estandar	.012712	.007232	.016003	.016334

6.-Análisis de supervivencia

Se realizaron estimaciones con curvas de Kaplan–Meier las cuales indicaron que la media de supervivencia para todos los pacientes fue de 19.3 meses la prueba Log Rank se realizo para comparar las diferencias de las curvas de supervivencia entre los grupos y se obtuvo una significancia de $\chi^2(3) = 8.48$, $p = 0.037$.

Para cada zona tumoral se realizo un análisis con curvas de Kaplan Meier de manera independiente comparando las curvas de supervivencia y los valores de la FA (fracción de anisotropía) pertenecientes a los subgrupos en cuartiles, ninguna de las zonas tumorales mostro diferencia significativa entre las curvas:

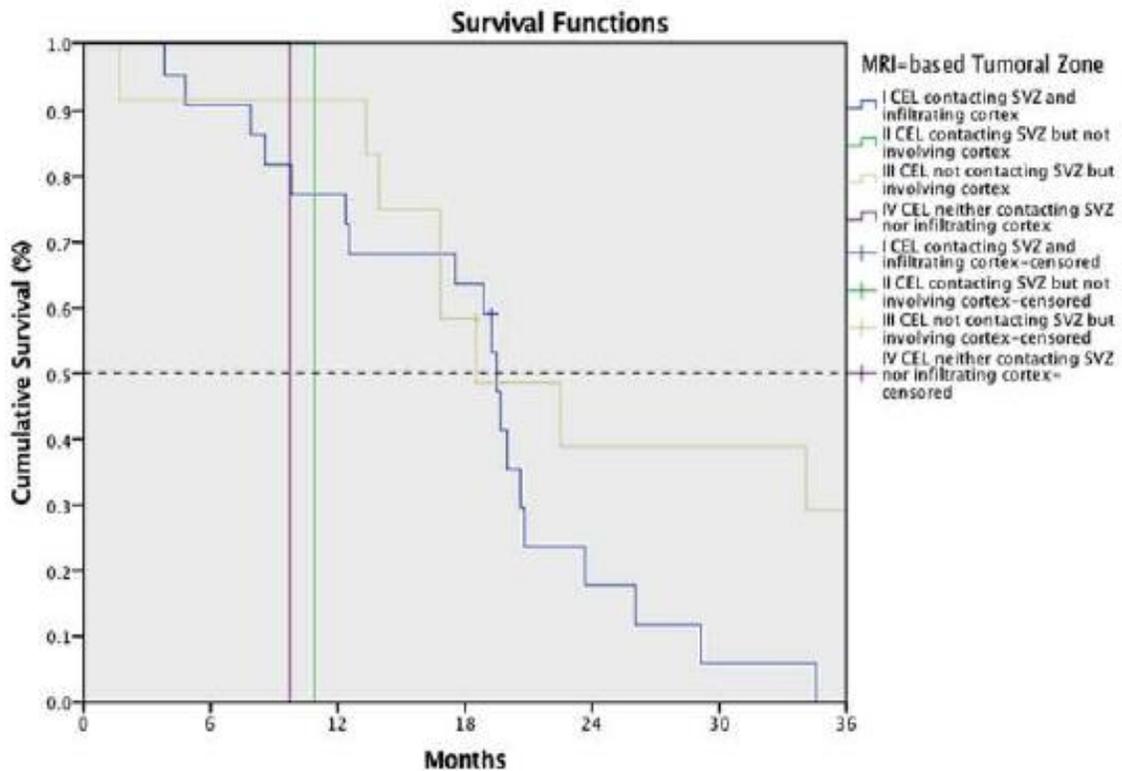
Curvas de FA cuartiles:

Región de edema $\chi^2(3) = 2.325$, $p = 0.508$

Realce de la zona tumoral $\chi^2(3) = 3.348$, $p = 0.341$

Zona de necrosis $\chi^2(3) = 6.207$, $p = 0.102$.

TABLA XI



7.- Análisis de correspondencia

EL análisis de correspondencia permite realizar la medición de la asociación existente entre la media de supervivencia (subgrupos de 6, 12, 18 y 24 meses de supervivencia) y los valores de la FA (subgrupos de 4 intervalos de cuartiles) para cada región tumoral creando tablas de contingencia de factores ortogonales que corresponden a la mayor cantidad de variabilidad en los datos.

Solamente la asociación entre los valores de la AF en la zona de edema y los intervalos de supervivencia mostraron significancia $\chi^2 (18) = 30.996, p = 0.029$.

Cuando se agruparon en los diferentes intervalos de supervivencia por meses, 100% de los pacientes mostraron valores de FA por encima del cuartil 3 (Q3) para los grupos de 0-6 meses, en el grupo de 7-12 meses de supervivencia el 60% de los valores FA se encontraron por debajo del cuartil 1 (Q1), 20% de los valores de la FA entre el Q1-Q2, and 20% de los valores de la AF por arriba del Q3.

En el grupo de 13-18 meses de supervivencia fue el 42.9% de los valores de la FA que se encontró entre el Q1-Q2, 28.6% de los valores FA se encontraron entre Q2-Q3 y 28.6% de los valores FA se encontraron por arriba Q3.

En el grupo de 19-24 meses de supervivencia el 35.7% de los valores FA se encontró por debajo del Q1, 28.6% de los valores FA se encontraron entre Q1-Q2, 28.6% de los valores de FA se encontraron entre el cuartil2 y 3 (Q2-Q3) y 7.1% de los valores FA se encontraron por encima del Q3.

En el grupo de 25-30 meses de supervivencia fue de 100% de los valores de FA que se encontró entre el Q2-Q3; en el grupo de 31-36 meses de supervivencia fue de 100% de los valores de la FA que se identifico entre el Q1-Q2; y en el grupo de más de 36 meses de supervivencia el 33.3% de los valores de la FA se identifico en el Q1-Q2 y 66.7% de los valores FA por encima del Q3.

Agrupados por valores de FA, por debajo del Q1 los valores de la FA abarcaron el 37.5% de los 7-12 meses de supervivencia y 62.5% de los 19-24 meses de supervivencia.

Las agrupaciones de los Q1-Q2 de los valores de FA fueron de 9.1% de los 7-12 meses de supervivencia y 27.3% de los grupos de 13-18 meses de supervivencia, 36.4% de los

19-24 meses de supervivencia, 18.2% de los 31-36 meses de supervivencia y 9.1% > 36 meses de supervivencia.

Los Q2-Q3 de los valores de la FA caracterizan el 25% de los 13-18 meses de supervivencia, 50% de los 19-24 meses de supervivencia y 25% de los 25-30 meses de supervivencia. Finalmente el Q3 de los valores de la AF incluyo 25% 0-6 meses de supervivencia, 12.5% 7-12, meses de supervivencia 25% 13-18 meses de supervivencia, 12.5% 19-24 meses de supervivencia, 25% > 36. meses de supervivencia.

TABLA XII. Valores de la fracción de anisotropía (FA) en cada región tumoral (Zona de necrosis, Zona de realce y zona de edema).

Cuartiles	Tumor FA	Necrosis FA	Edema FA	Normal FA
Q1(25%)	.085	.059	.149	.286
Q2(50%)	.116	.071	.190	.351
Q3(75%)	.195	.103	.244	.443
Rango intercuartil	.093	.050	.092	.163

TABLA XIII. Análisis de supervivencia, proporción del evento y pacientes censurados.

IRM basado en la Zona Tumoral	Eventos Totales	No. de Eventos	Censurados	
			No.	%
I CRT contactando ZSV e infiltrando corteza	22	19	3	13.6%
II CRT contactando ZSV sin infiltración de corteza	1	1	0	0.0%
III CRT no contactando ZSV infiltrando corteza	12	9	3	25.0%
IV CRT sin contactar ZSV sin infiltrar corteza	1	1	0	0.0%
Total	36	30	6	16.7%

TABLA XIV. Medianas estimadas para cada grupo basadas en la localización				
IRM-basada en la zona tumoral	Mediana estimada	95% de intervalo de confianza		
		Error estandar	Limite inf	Limite super.
I CRT contactando ZSV e infiltrando corteza	19.483	.500 1	8.503	20.462
II CRT contactando ZSV sin infiltración de corteza	10.908			
III CRT no contactando ZSV con involucro de corteza	18.530	4.305	10.092	26.967
IV CRT sin contacto ZSV sin infiltración de corteza	9.743			
Total	19.285	.729	17.856	20.715

TABLA XV

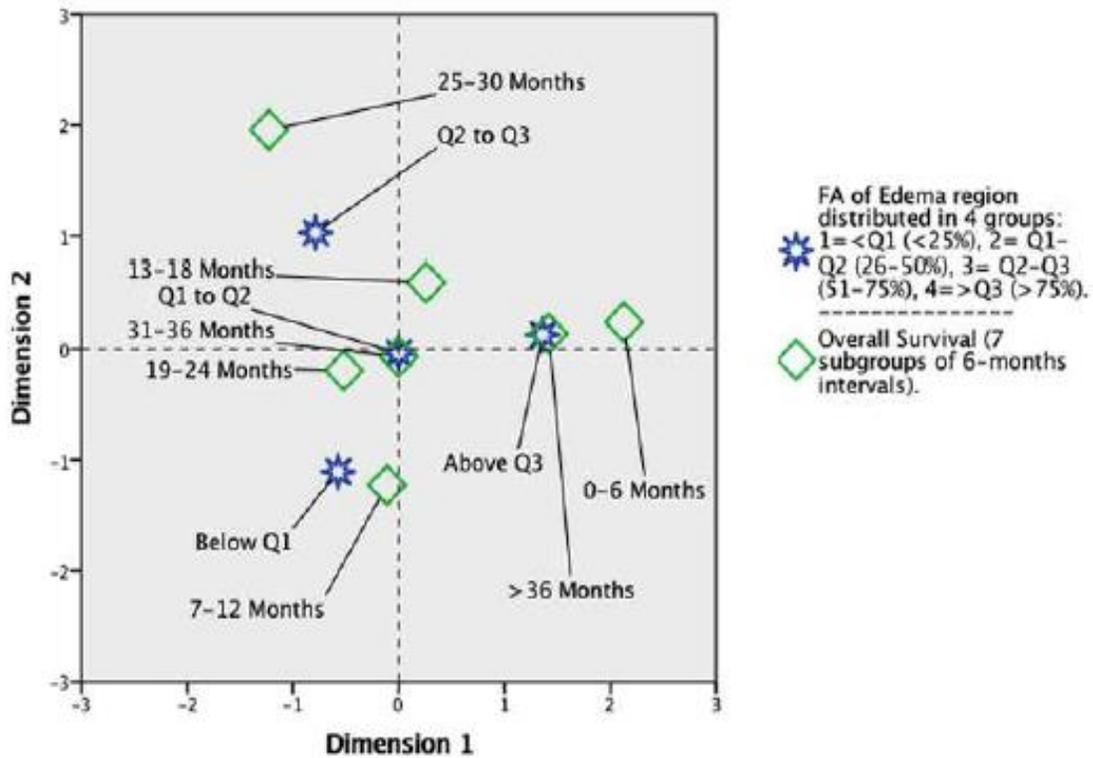


TABLA XVI. 6 meses de supervivencia

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a								
Tumor FA	6.639	17.564	.143	1	.705	764.668	.000	6.818E+17
Necrosis FA	-.698	6.653	.011	1	.916	.497	.000	229002.892
Edema FA	-29.220	15.986	3.341	1	.068	.000	.000	8.262
Normal FA	13.154	10.834	1.474	1	.225	516106.753	.000	8.602E+14
MRI-based Tumoral Zone	12.417	4225.284	.000	1	.998	246927.296	.000	.
Constant	-8.520	4225.288	.000	1	.998	.000		

a. Variable(s) entered on step 1: Tumor FA, Necrosis FA, Edema FA, Normal FA, MRI-based Tumoral Zone.

TABLA XVII. 12 meses de supervivencia

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a								
Tumor FA	13.498	9.885	1.864	1	.172	727766.991	.003	1.889E+14
Necrosis FA	-.112	4.556	.001	1	.980	.894	.000	6748.096
Edema FA	7.085	6.600	1.152	1	.283	1194.004	.003	495464447
Normal FA	4.822	4.094	1.388	1	.239	124.262	.041	379159.666
MRI-based Tumoral Zone	.365	.535	.465	1	.496	1.440	.504	4.114
Constant	-3.205	2.413	1.763	1	.184	.041		

a. Variable(s) entered on step 1: Tumor FA, Necrosis FA, Edema FA, Normal FA, MRI-based Tumoral Zone.

TABLA XVIII. 18 meses de supervivencia

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a								
Tumor FA	.928	2.932	.100	1	.752	2.530	.008	792.756
Necrosis FA	.286	2.558	.012	1	.911	1.331	.009	200.179
Edema FA	-2.011	3.699	.295	1	.587	.134	.000	188.716
Normal FA	1.859	2.510	.548	1	.459	6.417	.047	879.137
MRI-based Tumoral Zone	-.467	.296	2.484	1	.115	.627	.351	1.121
Constant	.747	1.416	.279	1	.598	2.112		

a. Variable(s) entered on step 1: Tumor FA, Necrosis FA, Edema FA, Normal FA, MRI-based Tumoral Zone.

TABLA XIX. 24 meses de supervivencia

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a								
Tumor FA	1.040	2.741	.144	1	.704	2.830	.013	609.842
Necrosis FA	-1.757	2.745	.410	1	.522	.173	.001	37.463
Edema FA	.752	3.718	.041	1	.840	2.122	.001	3098.495
Normal FA	5.559	2.596	4.586	1	.032	259.564	1.602	42062.087
MRI-based Tumoral Zone	-.320	.305	1.102	1	.294	.726	.400	1.320
Constant	-1.833	1.427	1.650	1	.199	.160		

a. Variable(s) entered on step 1: Tumor FA, Necrosis FA, Edema FA, Normal FA, MRI-based Tumoral Zone.

TABLA XX. 30 meses de supervivencia

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a Tumor FA	3.162	3.154	1.005	1	.316	23.619	.049	11433.292
Necrosis FA	-1.410	3.009	.220	1	.639	.244	.001	88.922
Edema FA	-3.001	3.897	.593	1	.441	.050	.000	103.324
Normal FA	5.455	2.574	4.492	1	.034	233.936	1.508	36294.644
MRI-based Tumoral Zone	.011	.315	.001	1	.973	1.011	.546	1.873
Constant	-2.427	1.506	2.599	1	.107	.088		

a. Variable(s) entered on step 1: Tumor FA, Necrosis FA, Edema FA, Normal FA, MRI-based Tumoral Zone.

TABLA XXI. 36 meses de supervivencia

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a Tumor FA	2.281	2.832	.648	1	.421	9.783	.038	2520.369
Necrosis FA	-1.922	3.242	.351	1	.553	.146	.000	84.209
Edema FA	-1.638	4.142	.156	1	.693	.194	.000	652.382
Normal FA	4.810	2.595	3.436	1	.064	122.743	.759	19850.181
MRI-based Tumoral Zone	-.428	.345	1.540	1	.215	.652	.332	1.281
Constant	-1.791	1.531	1.369	1	.242	.167		

a. Variable(s) entered on step 1: Tumor FA, Necrosis FA, Edema FA, Normal FA, MRI-based Tumoral Zone.

X.-DISCUSIÓN

Se ha observado que algunas lesiones de tipo gliolastoma probablemente se originan de la zona subventricular del epéndimo, provenientes de células madre de tipo astrocitos, mientras algunas otras lesiones probablemente se originan a través de transformaciones neoplásicas de células progenitoras o células gliales maduras que aún se encuentran indiferenciadas de alguna otra capa del cerebro (59). Utilizar una clasificación con la resonancia magnética que se base en la extensión o zonas involucradas como la zona subventricular, sustancia blanca y corteza en los glioblastomas permite mejorar el entendimiento del comportamiento heterogéneo de su histogenética y clínica (60).

La relevancia clínica de este estudio se puede dividir en varios componentes el primer componente fue la comparación de 4 diferentes zonas tumorales (localización) en la resonancia magnética del glioblastoma identificando diferencias entre cada grupo, el segundo componente se realizó una comparación por separado de los valores de la fracción de anisotropía de cada tumor en diferentes regiones (necrosis, zona de realce al medio de contraste, edema y tejido sano) agrupando los valores de la fracción de anisotropía utilizando cuartiles (< 25%, 25-50%, 51-75%, > 75%) en los cuales no se identificó diferencia significativa entre los intervalos y las zonas tumorales. En el tercer componente se presenta una gráfica novedosa en la que la asociación entre la fracción de anisotropía y los grupos de supervivencia mostraron una significancia para la zona de edema.

Los resultados se consideran relevantes mostrando evidencia de asociación entre los valores de la fracción de anisotropía en la zona de edema peritumoral y la supervivencia de los pacientes portadores de glioblastoma. Nuestros hallazgos proveen evidencia en relación a la utilidad de la fracción de anisotropía como un biomarcador relacionado con la supervivencia; baja supervivencia (intervalo de 7-12 meses) estuvo asociada con un valor de fracción de anisotropía baja por debajo del cuartil 1, mientras la máxima supervivencia que fue mayor a los 36 meses estuvo asociada a valores de fracción de anisotropía que se asemejaban a los valores de la FA de tejido sano contralateral.

El edema peritumoral en las imágenes de resonancia magnética es relevante, considerando su papel como un factor pronóstico independiente se ha demostrado por Schoenegger et al (61), clasificando el edema como menor (<1 cm) y mayor (>1 cm) aquellos pacientes con presencia de un edema mayor presentaron una supervivencia menor en comparación con los pacientes con un edema menor, así mismo el edema distal se ha correlacionado con un alto grado de necrosis y mayores cantidades en la expresión de factor de crecimiento endotelial (VEGF) (62).

Adicionalmente nuestro grupo pudo comprobar que la fracción de anisotropía representa una adecuada herramienta de diagnóstico en la zona inmediata al edema, probablemente debido a un mecanismo relacionado con la disminución de los valores de la FA secundario al aumento del edema del espacio extracelular por la infiltración tumoral y destrucción de los axones (63), o debido tal vez a una reducción del espacio extracelular secundario a la infiltración tumoral (64). La presencia de edema al momento de realizar la planeación de radioterapia también es de vital importancia, ya que el volumen de interés se extiende 1-2 cm más allá del margen planeado, estudios recientes han asociado las zonas de edema con un aumento en los picos de colina indicando la posibilidad de infiltración por los tumores de alto grado en esta zona (65). Por lo tanto se debe de considerar que los volúmenes blancos consisten en zonas que se componen una mezcla de células tumorales y neoplásicas.

La falta de tratamiento del edema peritumoral previo a la radiocirugía por esterotaxia se asocia a un incremento de este mismo, causando en muchos casos manifestaciones clínicas como crisis convulsivas, parestias afectando la calidad de vida de los pacientes (65). Algunas lesiones por glioblastomas se pueden no identificar ya que este tipo de lesiones contienen una heterogeneidad celular importante y al momento de realizar la toma de biopsia por esterotaxia se puede extraer una muestra de células no representativa de la lesión, de esta manera se puede dar un grado histológico diferente al real (66). También a pesar de que las lesiones sean evidentes radiológicamente al momento de la cirugía se pueden dejar los márgenes tumorales sin resear permitiendo que estas células residuales propicien una recurrencia tumoral (67), como consecuencia la realidad es que la cirugía en realidad solamente está reduciendo el tamaño del tumor sin lograr una extensión importante, esto se ve reflejado en los reportes en los que se han llevado a cabo resecciones agresivas o totales y se ha modificado la supervivencia de los pacientes con glioblastoma (68, 69). El Glioblastoma debe de considerarse como una lesión que involucra al cerebro en su totalidad al momento de planear la radiocirugía y quimioterapia posterior a la cirugía.

Las limitaciones de este estudio que se identificaron son: la fracción de anisotropía sin bien es un biomarcador también se ha identificado se encuentra alterada en lagunas otras enfermedades o patologías del sistema nervioso central, como lo es los eventos

isquémicos (70), además la aceptación de este tipo de biomarcadores por parte de la comunidad medica aun es limitada la razón podría ser por que aún no se ha logrado validar los estudios mieloarquitectonicos, además no se ha podido diferenciar entre los axones y las conecciones sinápticas (71). La resonancia magnética con secuencias de tipo perfusión y espectroscopia (19), son de rutina principalmente para identificar partes del Tumor (Glioblastoma) de alta malignidad que requieran de biopsia, pero que por cuestiones de tiempo en la adquisición de las mismas se dificulta poder realizarselas a todos nuestros pacientes por lo tanto fueron pocos los pacientes que contaban con secuencias de tipo perfusión y espectroscopia: esto puntualiza la necesidad de identificar de manera más clara biomarcadores de resonancia magnética con una sensibilidad y especificidad adecuadas (72). No se incluyo en este estudio algunas otras variables relacionadas con la supervivencia (patrones de recurrencia, volumen tumoral residual etc...) lo cual esta fuera del alcance de este estudio, por lo que consideramos este estudio como parte de una secuencia de nuestra línea de investigación que se enfoca a los biomarcadores de resonancia magnética en el glioblastoma. El análisis de correspondencia es una herramienta estadística con la cual no existe mucha familiaridad por parte de los investigadores clínicos en comparación con otros análisis estadísticos multivariados, el análisis de correspondencia ofrece algunas ventajas en comparación con algunos otros métodos como es la posibilidad de que el componente a analizar y las diferentes observaciones o variables se puedan situar en el mismo espacio factorial en dos dimensiones (73). El análisis de correspondencia simplifica datos complejos además de proveer descripción detallada de la información que se puede usar como medidas y tablas de contingencia, en las cuales cada celdilla corresponde al número de eventos asociados correspondiente a cada línea y columna (73). También debe de considerarse necesario mencionar algunos puntos relevantes de los hallazgos en este estudio, el lector debe considerar que el análisis de correspondencia representado por un plano cartesiano de dos dimensiones es estrictamente valido solamente dentro de el rango de observaciones de las variables exploratorias. También es posible inferir algunas predicciones para los pacientes fuera de rango del los datos originales , este tipo de generalización numérica es llamada extrapolación, y puede ser malinterpretada, sin embargo ha sido aceptado dentro de la practica clínica el utilizar este tipo de modelos para realizar predicciones para algunos pacientes en quienes las características de importancia se encuentran dentro del rango en los datos originales (74). La generalización se enfrenta a un reto en la investigación médica debido a que pocos estudios describen de manera adecuada los detalles de cómo un cambio de un concepto (evaluación de la

asociación entre la anisotropía fraccional y el intervalo de supervivencia utilizando el análisis corresponde en lugar del convencional de Kaplan-Meier de) y otros aspectos del problema (aceptación y el uso por los neurocirujanos y oncólogos, por ejemplo) se interpretan de manera articular a los detalles de la implementación (75).

Los profesionales de la salud deben ser siempre precavidos en cuanto a que las variaciones clínicas (grupo geográfico, momento del diagnóstico, la edad, el género, etc.) pueden afectar ya sea el beneficio, el diagnóstico o tratamiento, no importando si existe algún beneficio o no. La medida en la que puede ser seguro o no generalizar debe ser sometida a juicio para cada paciente, y evitar puede que estas particularidades se lleven a cabo por consenso (74).

XI.-CONCLUSIONES

Este estudio provee información y evidencia en relación a la asociación existente entre la fracción de anisotropía y la supervivencia en los pacientes con glioblastoma: pensamos que la información recabada puede contribuir a que el radiólogo o los profesionales relacionados con estudios de imagen puedan describir y explicar la utilidad de la fracción de anisotropía en relación a la clínica de los pacientes con glioblastoma, así como la fracción de anisotropía ha sido aceptada y validada en algunas otras patologías del sistema nervioso central esperamos que esta misma pueda ser en un futuro no muy lejano un biomarcador que se utilice de forma convencional en los pacientes con glioblastoma.

References

1. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol.* 2016;131(6):803-20.
2. Ramakrishna R, Pisapia D. Recent Molecular Advances in Our Understanding of Glioma. *Cureus.* 2015;7(7):e287.
3. Theeler BJ, Gilbert MR. Advances in the treatment of newly diagnosed glioblastoma. *BMC Med.* 2015;13:293.
4. Johnson DR, O'Neill BP. Glioblastoma survival in the United States before and during the temozolomide era. *J Neurooncol.* 2012;107(2):359-64.
5. Ohgaki H, Kleihues P. The definition of primary and secondary glioblastoma. *Clin Cancer Res.* 2013;19(4):764-72.
6. Nonoguchi N, Ohta T, Oh JE, Kim YH, Kleihues P, Ohgaki H. TERT promoter mutations in primary and secondary glioblastomas. *Acta Neuropathol.* 2013;126(6):931-7.
7. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol.* 2007;114(2):97-109.
8. Brown TJ, Brennan MC, Li M, Church EW, Brandmeir NJ, Rakszawski KL, et al. Association of the Extent of Resection With Survival in Glioblastoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2016.
9. Celis MA, Alegria-Loyola MA, Gonzalez-Aguilar A, Martinez-Tlahuel J, Green-Renner D, Reyes-Soto G, et al. [First Mexican consensus on recommendations of the multidisciplinary care of patients with glioblastoma multiforme (GBM): Mexican Interdisciplinary Group on Neuro-Oncology Research (GIMINO)]. *Gac Med Mex.* 2015;151(3):403-15.
10. Guevara-Donde J. Incidencia de gliomas malignos en derechohabientes del IMSS residentes en el estado de Veracruz, México. *Arch Neurocién.* 2004;9(2):80-4
11. Lopez-Gonzalez MA, Sotelo J. Brain tumors in Mexico: characteristics and prognosis of glioblastoma. *Surg Neurol.* 2000;53(2):157-62.
12. Ostrom QT, Gittleman H, Fulop J, Liu M, Blanda R, Kromer C, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2008-2012. *Neuro Oncol.* 2015;17 Suppl 4:iv1-iv62.
13. Engelhorn T, Savaskan NE, Schwarz MA, Kreutzer J, Meyer EP, Hahnen E, et al. Cellular characterization of the peritumoral edema zone in malignant brain tumors. *Cancer Sci.* 2009;100(10):1856-62.
14. Ellingson BM, Bendszus M, Boxerman J, Barboriak D, Erickson BJ, Smits M, et al. Consensus recommendations for a standardized Brain Tumor Imaging Protocol in clinical trials. *Neuro Oncol.* 2015;17(9):1188-98.
15. Pooley RA. AAPM/RSNA physics tutorial for residents: fundamental physics of MR imaging. *Radiographics.* 2005;25(4):1087-99.
16. Bohman LE, Swanson KR, Moore JL, Rockne R, Mandigo C, Hankinson T, et al. Magnetic resonance imaging characteristics of glioblastoma multiforme: implications

for understanding glioma ontogeny. *Neurosurgery*. 2010;67(5):1319-27; discussion 27-8.

17. Nelson SJ, Cha S. Imaging glioblastoma multiforme. *Cancer J*. 2003;9(2):134-45.
18. Kalpathy-Cramer J, Gerstner ER, Emblem KE, Andronesi OC, Rosen B. Advanced magnetic resonance imaging of the physical processes in human glioblastoma. *Cancer Res*. 2014;74(17):4622-37.
19. Young GS. Advanced MRI of adult brain tumors. *Neurol Clin*. 2007;25(4):947-73, viii.
20. Moritani T, Shrier DA, Numaguchi Y, Takase Y, Takahashi C, Wang HZ, et al. Diffusion-weighted echo-planar MR imaging: clinical applications and pitfalls -- a pictorial essay. *Clin Imaging*. 2000;24(4):181-92.
21. Schaefer PW, Grant PE, Gonzalez RG. Diffusion-weighted MR imaging of the brain. *Radiology*. 2000;217(2):331-45.
22. Fayed-Miguel N, Morales-Ramos H, Modrego-Pardo PJ. [Magnetic resonance imaging with spectroscopy, perfusion and cerebral diffusion in the diagnosis of brain tumours]. *Rev Neurol*. 2006;42(12):735-42.
23. Gupta RK, Sinha U, Cloughesy TF, Alger JR. Inverse correlation between choline magnetic resonance spectroscopy signal intensity and the apparent diffusion coefficient in human glioma. *Magn Reson Med*. 1999;41(1):2-7.
24. Lai PH, Ho JT, Chen WL, Hsu SS, Wang JS, Pan HB, et al. Brain abscess and necrotic brain tumor: discrimination with proton MR spectroscopy and diffusion-weighted imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2002;23(8):1369-77.
25. Chenevert TL, Stegman LD, Taylor JM, Robertson PL, Greenberg HS, Rehemtulla A, et al. Diffusion magnetic resonance imaging: an early surrogate marker of therapeutic efficacy in brain tumors. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92(24):2029-36.
26. Kotsenas AL, Roth TC, Manness WK, Faerber EN. Abnormal diffusion-weighted MRI in medulloblastoma: does it reflect small cell histology? *Pediatr Radiol*. 1999;29(7):524-6.
27. Chenevert TL, McKeever PE, Ross BD. Monitoring early response of experimental brain tumors to therapy using diffusion magnetic resonance imaging. *Clin Cancer Res*. 1997;3(9):1457-66.
28. Filippi CG, Edgar MA, Ulug AM, Prowda JC, Heier LA, Zimmerman RD. Appearance of meningiomas on diffusion-weighted images: correlating diffusion constants with histopathologic findings. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2001;22(1):65-72.
29. Hayashida Y, Hirai T, Morishita S, Kitajima M, Murakami R, Korogi Y, et al. Diffusion-weighted imaging of metastatic brain tumors: comparison with histologic type and tumor cellularity. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2006;27(7):1419-25.
30. Toh CH, Castillo M, Wong AM, Wei KC, Wong HF, Ng SH, et al. Primary cerebral lymphoma and glioblastoma multiforme: differences in diffusion characteristics evaluated with diffusion tensor imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008;29(3):471-5.
31. Sugahara T, Korogi Y, Kochi M, Ikushima I, Shigematu Y, Hirai T, et al. Usefulness of diffusion-weighted MRI with echo-planar technique in the evaluation of cellularity in gliomas. *J Magn Reson Imaging*. 1999;9(1):53-60.
32. Catalaa I, Henry R, Dillon WP, Graves EE, McKnight TR, Lu Y, et al. Perfusion, diffusion and spectroscopy values in newly diagnosed cerebral gliomas. *NMR Biomed*. 2006;19(4):463-75.

33. Yang D, Korogi Y, Sugahara T, Kitajima M, Shigematsu Y, Liang L, et al. Cerebral gliomas: prospective comparison of multivoxel 2D chemical-shift imaging proton MR spectroscopy, echoplanar perfusion and diffusion-weighted MRI. *Neuroradiology*. 2002;44(8):656-66.
34. Lam WW, Poon WS, Metreweli C. Diffusion MR imaging in glioma: does it have any role in the pre-operation determination of grading of glioma? *Clin Radiol*. 2002;57(3):219-25.
35. Castillo M, Smith JK, Kwock L, Wilber K. Apparent diffusion coefficients in the evaluation of high-grade cerebral gliomas. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2001;22(1):60-4.
36. Hein PA, Eskey CJ, Dunn JF, Hug EB. Diffusion-weighted imaging in the follow-up of treated high-grade gliomas: tumor recurrence versus radiation injury. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2004;25(2):201-9.
37. Chan YL, Yeung DK, Leung SF, Chan PN. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in radiation-induced cerebral necrosis. Apparent diffusion coefficient in lesion components. *J Comput Assist Tomogr*. 2003;27(5):674-80.
38. Abdullah KG, Lubelski D, Nucifora PG, Brem S. Use of diffusion tensor imaging in glioma resection. *Neurosurg Focus*. 2013;34(4):E1.
39. Basser PJ, Pierpaoli C. Microstructural and physiological features of tissues elucidated by quantitative-diffusion-tensor MRI. *J Magn Reson B*. 1996;111(3):209-19.
40. Moseley ME, Cohen Y, Kucharczyk J, Mintorovitch J, Asgari HS, Wendland MF, et al. Diffusion-weighted MR imaging of anisotropic water diffusion in cat central nervous system. *Radiology*. 1990;176(2):439-45.
41. Le Bihan D, Mangin JF, Poupon C, Clark CA, Pappata S, Molko N, et al. Diffusion tensor imaging: concepts and applications. *J Magn Reson Imaging*. 2001;13(4):534-46.
42. Pierpaoli C, Basser PJ. Toward a quantitative assessment of diffusion anisotropy. *Magn Reson Med*. 1996;36(6):893-906.
43. Neil J, Miller J, Mukherjee P, Huppi PS. Diffusion tensor imaging of normal and injured developing human brain - a technical review. *NMR Biomed*. 2002;15(7-8):543-52.
44. Gupta RK, Hasan KM, Mishra AM, Jha D, Husain M, Prasad KN, et al. High fractional anisotropy in brain abscesses versus other cystic intracranial lesions. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2005;26(5):1107-14.
45. Lu S, Ahn D, Johnson G, Law M, Zagzag D, Grossman RI. Diffusion-tensor MR imaging of intracranial neoplasia and associated peritumoral edema: introduction of the tumor infiltration index. *Radiology*. 2004;232(1):221-8.
46. Jellison BJ, Field AS, Medow J, Lazar M, Salamat MS, Alexander AL. Diffusion tensor imaging of cerebral white matter: a pictorial review of physics, fiber tract anatomy, and tumor imaging patterns. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2004;25(3):356-69.
47. Witwer BP, Moftakhar R, Hasan KM, Deshmukh P, Haughton V, Field A, et al. Diffusion-tensor imaging of white matter tracts in patients with cerebral neoplasm. *J Neurosurg*. 2002;97(3):568-75.
48. Huber T, Bette S, Wiestler B, Gempt J, Gerhardt J, Delbridge C, et al. Fractional Anisotropy Correlates with Overall Survival in Glioblastoma. *World Neurosurg*. 2016.
49. Inoue T, Ogasawara K, Beppu T, Ogawa A, Kabasawa H. Diffusion tensor imaging for preoperative evaluation of tumor grade in gliomas. *Clin Neurol Neurosurg*. 2005;107(3):174-80.

50. Adamson C, Kanu OO, Mehta AI, Di C, Lin N, Mattox AK, et al. Glioblastoma multiforme: a review of where we have been and where we are going. *Expert Opin Investig Drugs*. 2009;18(8):1061-83.
51. Groves MD, Puduvalli VK, Gilbert MR, Levin VA, Conrad CA, Liu VH, et al. Two phase II trials of temozolomide with interferon-alpha2b (pegylated and non-pegylated) in patients with recurrent glioblastoma multiforme. *Br J Cancer*. 2009;101(4):615-20.
52. Yaneva MP, Semerdjieva ML, Radev LR, Vlaikova MI. Postoperative chemoradiotherapy with temodal in patients with glioblastoma multiforme--survival rates and prognostic factors. *Folia Med (Plovdiv)*. 2010;52(1):26-33.
53. Moreno S. Radio- and quimotherapy of Glioblastoma Multiforme at the Mexican National Institute of Neurology and Neurosurgery. In: Roldan-Valadez E, editor. Mexico city, Mexico: Department of Radioneurosurgery. Secretariath of Health.; 2011. p. 1.
54. Li J, Wang M, Won M, Shaw EG, Coughlin C, Curran WJ, Jr., et al. Validation and Simplification of the Radiation Therapy Oncology Group Recursive Partitioning Analysis Classification for Glioblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010.
55. Dresemann G. Temozolomide in malignant glioma. *OncoTargets and therapy*. 2010;3:139-46.
56. Hernández-Salazar M, Lorenzana-Galicia RD, Ramírez-Castañeda VO, Zárate-Méndez A, Cervera-Maltos UI, Cevallos J. Utilidad de la biopsia estereotáctica en lesiones del tallo cerebral. *Arch Neurocién Mex* 2004;9(2):73-80.
57. Zaitoun AM, Al Mardini H, Awad S, Ukabam S, Makadisi S, Record CO. Quantitative assessment of fibrosis and steatosis in liver biopsies from patients with chronic hepatitis C. *J Clin Pathol*. 2001;54(6):461-5.
58. Franzen LE, Ekstedt M, Kechagias S, Bodin L. Semiquantitative evaluation overestimates the degree of steatosis in liver biopsies: a comparison to stereological point counting. *Mod Pathol*. 2005;18(7):912-6.
59. Holland EC. Gliomagenesis: genetic alterations and mouse models. *Nat Rev Genet*. 2001;2(2):120-9.
60. Lim DA, Cha S, Mayo MC, Chen MH, Keles E, VandenBerg S, et al. Relationship of glioblastoma multiforme to neural stem cell regions predicts invasive and multifocal tumor phenotype. *Neuro Oncol*. 2007;9(4):424-9.
61. Schoenegger K, Oberndorfer S, Wuschitz B, Struhal W, Hainfellner J, Prayer D, et al. Peritumoral edema on MRI at initial diagnosis: an independent prognostic factor for glioblastoma? *Eur J Neurol*. 2009;16(7):874-8.
62. Seidel C, Dorner N, Osswald M, Wick A, Platten M, Bendszus M, et al. Does age matter? - A MRI study on peritumoral edema in newly diagnosed primary glioblastoma. *BMC Cancer*. 2011;11:127.
63. Wieshmann UC, Clark CA, Symms MR, Franconi F, Barker GJ, Shorvon SD. Reduced anisotropy of water diffusion in structural cerebral abnormalities demonstrated with diffusion tensor imaging. *Magn Reson Imaging*. 1999;17(9):1269-74.
64. Stadlbauer A, Ganslandt O, Buslei R, Hammen T, Gruber S, Moser E, et al. Gliomas: histopathologic evaluation of changes in directionality and magnitude of water diffusion at diffusion-tensor MR imaging. *Radiology*. 2006;240(3):803-10.

65. Hoe Y, Choi YJ, Kim JH, Kwon DH, Kim CJ, Cho YH. Peritumoral Brain Edema after Stereotactic Radiosurgery for Asymptomatic Intracranial Meningiomas: Risks and Pattern of Evolution. *J Korean Neurosurg Soc.* 2015;58(4):379-84.
66. Rees JH, Smirniotopoulos JG, Jones RV, Wong K. Glioblastoma multiforme: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics.* 1996;16(6):1413-38; quiz 62-3.
67. Zimmerman RA. Imaging of adult central nervous system primary malignant gliomas. Staging and follow-up. *Cancer.* 1991;67(4 Suppl):1278-83.
68. Smets T, Lawson TM, Grandin C, Jankovski A, Raftopoulos C. Immediate post-operative MRI suggestive of the site and timing of glioblastoma recurrence after gross total resection: a retrospective longitudinal preliminary study. *Eur Radiol.* 2013;23(6):1467-77.
69. De Bonis P, Anile C, Pompucci A, Fiorentino A, Balducci M, Chiesa S, et al. The influence of surgery on recurrence pattern of glioblastoma. *Clin Neurol Neurosurg.* 2013;115(1):37-43.
70. Diaz-Ruiz A, Roldan-Valadez E, Ortiz-Plata A, Mondragon-Lozano R, Heras-Romero Y, Mendez-Armenta M, et al. Dapsone improves functional deficit and diminishes brain damage evaluated by 3-Tesla magnetic resonance image after transient cerebral ischemia and reperfusion in rats. *Brain Res.* 2016;1646:384-92.
71. Jones DK. Studying connections in the living human brain with diffusion MRI. *Cortex.* 2008;44(8):936-52.
72. Chaudhry NS, Shah AH, Ferraro N, Snelling BM, Bregy A, Madhavan K, et al. Predictors of long-term survival in patients with glioblastoma multiforme: advancements from the last quarter century. *Cancer Invest.* 2013;31(5):287-308.
73. Tekaiia F. Genome Data Exploration Using Correspondence Analysis. *Bioinform Biol Insights.* 2016;10:59-72.
74. Altman DG, Bland JM. Generalisation and extrapolation. *BMJ.* 1998;317(7155):409-10.
75. Ovretveit J, Leviton L, Parry G. Increasing the generalisability of improvement research with an improvement replication programme. *BMJ Qual Saf.* 2011;20 Suppl 1:i87-91.

Glosario de términos médicos relacionados al protocolo

Anisotropía	La (opuesta de isotropía) es la propiedad general de la materia según la cual determinadas propiedades físicas, tales como: elasticidad, temperatura, conductividad, velocidad de propagación de la luz, etc. varían según la dirección en que son examinadas. Algo anisótropo podrá presentar diferentes características según la dirección.
Biopsia	procedimiento en el que se extraen muestras de tejido (con una aguja o durante una cirugía) para examinarlas con un microscopio y determinar si existen células cancerosas o anormales.
Difusión	es el proceso de movimiento molecular.
Escála Karnofsky	también llamada KPS, es la forma típica de medir la capacidad de los pacientes con cáncer de realizar tareas rutinarias. Los puntajes de la escala de rendimiento de Karnofsky oscilan entre 0 y 100. Un puntaje más alto significa que el paciente tiene mejor capacidad de realizar las actividades cotidianas. La KPS se puede usar para determinar el pronóstico del paciente, medir los cambios en la capacidad del paciente para funcionar o decidir si un paciente puede ser incluido en un estudio clínico.
Gamma Knife	Tipo de radiocirugía que usa rayos gamma para tratar las lesiones intracerebrales de alto grado.
Glioma	(Del griego glia, liga). Tumor desarrollado a expensas del tejido nervioso, de consistencia blanda, cuya estructura se asemeja a la de la neuroglia.
Glioblastoma	Variedad de glioma formada por tejido nervioso en estado embrionario y de evolución maligna. Al lado del glioblastoma multiforme (Bailey y Cushing) o heteromorfo (Del Río Hortega) o spongioblastoma multiforme (Globus y Strauss) de células monstruosas y poliformes, se describe el glioblastoma isomorfo (Del Río Hortega) formado por células indiferenciadas.
Infiltración	acumulación de una sustancia en un tejido en el que no se encuentra en condiciones fisiológicas. Acumulación de elementos celulares en la reacción inflamatoria o de elementos tumorales.
IRM/MRI	imágenes por resonancia magnética (su sigla en inglés es) -

	procedimiento de diagnóstico que utiliza una combinación de imanes grandes, radiofrecuencias y una computadora para producir imágenes detalladas de los órganos y las estructuras internas del cuerpo.
Radiocirugía	Tipo de tratamiento de radiología terapéutica que usa haces de radiación muy focalizados para tratar cáncer y otras lesiones en un tratamiento de sesión única.

APÉNDICE 1

Secuencias de RM para el Procotolo:

Biomarcadores avanzados de resonancia magnética como factores pronósticos para la sobrevida de pacientes con glioblastoma multiforme.

Fecha: Agosto 21 de 2015

PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

Objetivo: Este protocolo pretende estudiar los cambios por GBM en tejido tumoral, en edema y en tejido sano.

Protocolo de Secuencias para el Resonador de 3.0T *

Secuencias a realizar	Comentarios	Tiempo
Difusión	✓ Utilizar valor-b de 1000 s/mm ² , FOV=25.6 cm, matriz 128x128, grosor=5 mm, espaciamento=1 mm, TE mínimo, TR suficiente para adquirir todos los cortes, NEX=3, ASSET.	~1:10
Secuencia T2 Cubo-sagital, isométrica	✓ FOV=25.6 cm, matriz=256x256, grosor=1 mm, TR=2500 ms, cortes suficientes para cubrir toda la cabeza, ajustar ETL para que el TE sea cercano a 120 ms, ARC.	~2:00
Secuencia FLAIR T2 Cubo-sagital	✓ FOV=25.6 cm, matriz=256x256, grosor=1 mm, TR=7000 ms, cortes suficientes para cubrir toda la cabeza, ajustar ETL para que el TE sea cercano a 120 ms, ARC.	~3:00
Tensor de Difusión (Tractografía)	✓ Utilizar valor-b de 700 s/mm ² , 35 direcciones de difusión, FOV=25.6 cm, matriz 128x128, grosor=3 mm, espaciamento=0 mm, TE mínimo, cubrir todo el encéfalo y el cerebelo, TR suficiente para adquirir todos los cortes, NEX=1, ASSET.	~8:00
Perfusión	✓ EPI-GRE, FOV=25.6 cm, matriz 128x128, grosor=5 mm, espaciamento=1 mm, TE=50 ms, TR suficiente para adquirir todos los cortes, 40 fases por corte, Tiempo de duracion aprox. 1:08 minutos para 20 cortes.	~1:10
Secuencia T1 3D isométrica axial pre y post gadolinio-axial	✓ Fast SPGR, FOV=25.6 cm, matriz=256x256, phase FOV=0.75, TE Min Full, TI=450 ms, FA=15°, grosor=1 mm, cortes suficientes para cubrir todo el encéfalo y el cerebelo.	~8:00
Espectroscopia 3D Multivoxel	✓ Incluye zona del tumor y edema perilesional, si es posible alguna zona de tejido sano. FOV=16 cm, matriz=8x8, TE=144 ms, TR=1000 ms, NEX=1.6 ó 2.	~8:30
1 Espectro univoxel para medición de grasa del tumor (zona solida) y 1 espectro univoxel para medicion de grasa en tejido sano (hemisferio cerebral contralateral).	✓ TE=30 ms, TR=1500 ms, vóxel=2x2x2 cm, 128 scans.	~4:00

	Total Minutos	~36:00
--	----------------------	---------------

- Las secuencias de RM fueron planeadas con apoyo del Especialista en Aplicaciones Avanzadas M. en C. Rafael Favila (GE Healthcare, México).

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIROLOGÍA

Secuencias de RM para el Proctolo:

Biomarcadores avanzados de resonancia magnética como factores pronósticos para la sobrevida de pacientes con glioblastoma multiforme.

Fecha: Agosto 21 de 2015

PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

IMPORTANTE: En caso que el magneto de 3.0 T no este disponible, las secuencias pueden adquirirse en el magneto de 1.5T con los siguientes parametros:

Protocolo de Secuencias para el Resonador de 1.5T *

Secuencias a realizar	Comentarios	Tiempo
Difusión	✓ Utilizar valor-b de 1000 s/mm ² , FOV=25.6 cm, matriz 128x128, grosor=5 mm, espaciamento=1 mm, TE mínimo, TR suficiente para adquirir todos los cortes, NEX=3, ASSET.	~1:05
Secuencia T2 Cubo-sagital, isométrica	✓ FOV=26.8 cm, matriz=224x224, grosor=1.2 mm, TR=2500 ms, cortes suficientes para cubrir toda la cabeza, ajustar ETL para que el TE sea cercano a 120 ms, ARC.	~1:55
Secuencia FLAIR T2 Cubo-sagital	✓ FOV=26.8 cm, matriz=224x224, grosor=1.2 mm, TR=7000 ms, cortes suficientes para cubrir toda la cabeza, ajustar ETL para que el TE sea cercano a 120 ms, ARC.	~2:55
Tensor de Difusión (Tractografía)	✓ Utilizar valor-b de 700 s/mm ² , 35 direccionse de difusión, FOV=25.6 cm, matriz 128x128, grosor=3 mm, espaciamento=0 mm, TE mínimo, cubrir todo el encéfalo y el cerebelo, TR suficiente para adquirir todos los cortes, NEX=1, ASSET.	~7:55
Perfusión	✓ EPI-GRE, FOV=25.6 cm, matriz 128x128, grosor=5 mm, espaciamento=1 mm, TE=50 ms, TR suficiente para adquirir todos los cortes, 40 fases por corte, Tiempo de duracion aprox. 1:08 minutos para 20 cortes.	~1:05
Secuencia T1 3D isométrica axial pre y post gadolinio-axial	✓ Fast SPGR, FOV=25.6 cm, matriz=256x256, phase FOV=0.75, TE Min Full, TI=450 ms, FA=15°, grosor=1 mm, cortes suficientes para cubrir todo el encéfalo y el cerebelo.	~7:55
Espectroscopia 3D Multivoxel	✓ Incluye zona del tumor y edema perilesional, si es posible alguna zona de tejido sano. FOV=16 cm, matriz=8x8, TE=144 ms, TR=1000 ms, NEX=1.6 ó 2.	~8:25
2 Espectro univoxel para medición de grasa: 1 en zona solida del y 2 en tejido sano (hemisferio contralateral).	✓ TE=30 ms, TR=1500 ms, vóxel=2x2x2 cm, 128 scans.	~3:55
Total Minutos		~36:10

* Las secuencias de RM fueron planeadas con apoyo del Especialista en Aplicaciones Avanzadas M. en C. Rafael Favila (GE Healthcare, México).

APÉNDICE 2: OTROS CRITERIOS DE ACUERDO AL TIPO DE ESTUDIO

Asociación de la fracción de anisotropía derivada del tensor de difusión y la localización, histología y sobrevida de glioblastoma en pacientes mexicanos evaluados en un hospital de tercer nivel.

Formato de captura de datos

Nombre del Paciente _____

Número del paciente en el protocolo _____

Fecha del Estudio _____

Médico Tratante _____ No. Expediente _____

Variable	Resultado
Edad	
Sexo	
Volumen tumoral en T1 post gadolinio	
Volumen en T2 (del edema perilesional)	
Coefficiente de Difusión Aparente (ADC)	
Volumen cerebral relativo	
Anisotropia Fraccional	
Grado de resección Qx.	
Respuesta al tratamiento (mediana de sobrevida)	