



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGIA
MANUEL VELASCO SUAREZ**

**“CORRELACIÓN DEL PERFIL INMUNOHISTOQUÍMICO Y SOBREVIDA
CON LAS CARACTERÍSTICAS DE RESONANCIA MAGNÉTICA DE GLIOMAS
CEREBRALES INFILTRANTES EN EL INNN ENTRE ENERO 2016 Y JULIO 2020”**

TESIS

**PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA
EN NEURORRADIOLOGÍA**

PRESENTA

Dra. Alba Isabel Herrera Castillo

TUTORES DE TESIS

**Dr. Roger Antonio Carrillo Mezo
Dr. Daniel Rembao Bojorquez**

Ciudad de México, Octubre 2021.





Universidad Nacional
Autónoma de México



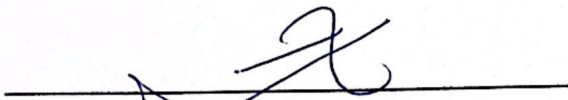
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

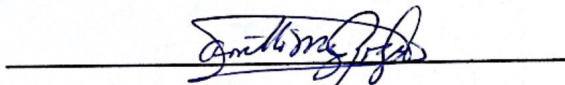




DRA. SONIA ILIANA MEJIA PEREZ
DIRECTORA DE ENSEÑANZA

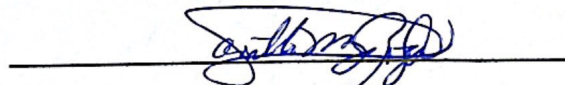


**INSTITUTO NACIONAL
DE NEUROLOGIA Y
NEUROCIRUGIA
DIRECCION DE ENSEÑANZA**



Dr. Roger Antonio Carrillo Mezo

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEURORRADIOLOGÍA



Dr. Roger Antonio Carrillo Mezo

TUTOR DE TESIS



Dr. Daniel Rembao Bajorquez

TUTOR DE TESIS

CARTA DE AUTENTICIDAD

Ciudad de México, a 18 de octubre 2021.

DRA. SONIA ILIANA MEJIA PEREZ
DIRECTORA DE ENSEÑANZA
PRESENTE

Los que suscriben manifestamos que el trabajo de tesis: "Correlación del perfil inmunohistoquímico y sobrevida con las características de resonancia magnética de gliomas cerebrales infiltrantes en el INNN entre enero 2016 y julio 2020" es de autoría propia y es una obra original e inédita; motivo por el cual, en goce de los derechos que me confiere la Ley Federal del Derecho de Autor y conforme a lo estipulado en el artículo 30 de la misma, se otorga licencia de uso de este trabajo al **INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA MANUEL VELASCO SUAREZ**, a través de la Dirección de Enseñanza para que, en caso necesario, se utilice el contenido total o parcial de la obra para realizar actividades o diseñar materiales de educación y fomento a la salud; en el entendido de que éstas acciones, no tendrán fines de lucro. La licencia de uso **NO EXCLUSIVA** que se otorga al **INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA MANUEL VELASCO SUAREZ**, tendrá vigencia de forma indefinida, el cual inicia a partir de la fecha en que se extiende y firma la presente. Asimismo, se releva de toda responsabilidad al **INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA MANUEL VELASCO SUAREZ**, ante cualquier demanda o reclamación que llegará a formular persona alguna, física o moral, que se considere con derecho sobre la obra, asumiendo todas las consecuencias legales y económicas.

MEDICO RESIDENTE

Alba Herrera Alba Herrera
(NOMBRE Y FIRMA)

TUTOR DE TESIS

Dr. Roger Carrillo
Dr. Daniel Remba
(NOMBRE Y FIRMA)

AGRADECIMIENTOS

A mi familia, que desde la angustia de la distancia y a pesar de los momentos difíciles que pasamos en estos dos años me han dado todo el apoyo para construir mis sueños. Con especial cariño a mi abuela “Nena” a quien perdimos inesperadamente hace un año y de la cual atesoro los bellos momentos que compartimos juntas.

Gracias a cada docente, del pasado y del presente, que con sus enseñanzas, llamados de atención y apoyo han sentado las bases de mi vida profesional. En memoria del Dr. Néstor Pérez cuya partida nos tomó por sorpresa y quién en los momentos en que tenía dudas de mi misma fue mi mayor motivador para tomar el reto de concursar por la subespecialidad.

Mi agradecimiento sincero a mis asesores de tesis, Dr. Roger Carrillo Mezo y el Dr. Daniel Rembao Bojorquez, gracias por guiarme y darme las herramientas para llevar este trabajo a buen puerto.

A mis compañeros de residencia, que se han convertido en mi familia en este tiempo. Gracias por su comprensión, estímulo y fortaleza que me han brindado para seguir adelante.

Mi gratitud, también al Instituto Oncológico Nacional de la Ciudad de Panamá, quienes han creído en mi potencial como profesional y han otorgado la beca en colaboración con FUNDACÁNCER para realizar mis estudios de Subespecialidad, en beneficio de nuestros pacientitos.

A todos los que colaboraron a realizar esta investigación, sinceras gracias. Sin su ayuda la elaboración de este trabajo no hubiera sido posible.

“Cuéntamelo y me olvidaré. enséñamelo y lo recordaré. involúcrame y lo aprenderé”

- Benjamin Franklin

ÍNDICE

RESUMEN	6
INTRODUCCIÓN Y MARCO TEÓRICO	7
JUSTIFICACIÓN	11
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	12
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	12
HIPÓTESIS	12
OBJETIVOS	13
METODOLOGÍA	14
DISEÑO	14
LUGAR DE ESTUDIO	14
POBLACIÓN Y MUESTRA	14
CRITERIOS DE INCLUSIÓN	14
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	15
DEFINICIÓN DE VARIABLES	15
DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO	19
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	19
CONSIDERACIONES ÉTICAS	21
CONSIDERACIONES FINANCIERAS	22
RESULTADOS	23
DISCUSIÓN	26
CONCLUSIÓN	30
BIBLIOGRAFÍA	31

RESUMEN

Antecedentes.

Los gliomas son la malignidad primaria más común en el cerebro, representan un grupo heterogéneo de tumores que corresponde a aproximadamente 81% de los tumores cerebrales malignos.¹ Su curso es variable en agresividad y pronóstico entre los diferentes grados histopatológicos y subtipos moleculares.² Según el linaje celular, grado histológico y perfil molecular difieren en sobrevida, patrón de crecimiento y sensibilidad terapéutica.

Metodología.

Se realizó un estudio de tipo observacional, descriptivo, retrospectivo y transversal en el servicio de Neurorradiología, con apoyo del servicio de Patología en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Se revisaron los expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de glioma infiltrante del sistema nervioso central, obteniendo información del reporte histopatológico pre-tratamiento e información clínica relevante al curso clínico de la enfermedad. Del sistema de archivo de imágenes Carestream Vue PACS del INNN se evaluaron los estudios de resonancia previa al tratamiento médico o quirúrgico. Los resultados se presentarán a través de frecuencias simples y porcentajes en forma de tablas y gráficas.

Resultados.

Se encontraron 149 casos de gliomas del Sistema Nervioso Central (SNC) del 2016-2021, de los cuales, 16 (11%) contaban con los criterios de inclusión para el estudio. De los 16 tumores estudiados, la mayoría fueron glioblastomas (43.8%). Se encontró una relación inversa moderada entre el diámetro mayor axial del tumor y la presencia de mutación IDH ($rs = -0.574$; $p=0.010$) y una relación inversa moderada entre el diámetro axial mayor del tumor y la presencia de mutación ATRX ($rs = -0.574$; $p=0.008$). Se encontró una relación positiva moderada entre la sobrevida y el ADC mínimo ($rs = 0.599$; $p=0.007$), margen tumoral y sobrevida ($rs = 0.582$; $p=0.009$) y una relación negativa moderada entre el edema y sobrevida ($rs = -0.7$; $p=0.001$).

Conclusión.

El tamaño tumoral es un buen predictor para determinar la mutación de IDH y ATRX de los gliomas de bajo grado. En nuestro estudio, a mayor ADC y margen funcional, mayor sobrevida de los pacientes. El edema es un marcador de imagen por resonancia magnética de mal pronóstico para la sobrevida de los pacientes con gliomas de bajo grado.

MARCO TEÓRICO

INTRODUCCIÓN

En la Clasificación de Tumores Primarios del Sistema Nervioso Central por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2016, se redefinen y eliminan grupos tumorales, considerando nuevas entidades y se incorporan parámetros moleculares para la clasificación.^{1,2}

De los grupos que sufrió mayores cambios fueron los gliomas, donde por primera vez se incorporan, como complemento a la histología, los parámetros genéticos y moleculares en el diagnóstico por la influencia que esta información tiene en el pronóstico y tratamiento.^{3,4}

Desde la edición del 2016 los gliomas se clasificaron en:

Astrocitomas Difusamente Infiltrantes: son aquellos con migración neuronal a distancia en el parénquima, con implicaciones limitantes a la resección curativa. Incluye a: astrocitomas, oligodendrogliomas y oligoastrocitomas. Se agrupan por similitudes en comportamiento y patrón de crecimiento, también comparten mutaciones génicas comunes.

Astrocitomas No Difusos: son circunscritos e incluyen al astrocitoma pilocítico, xantoastrocitoma pleomórfico y algunas variantes de ependimoma.^{5,6}

Entre las características genéticas que han adquirido relevancia están las mutaciones en isocitrato deshidrogenasa (IDH-1/2), presente en los astrocitomas y oligodendrogliomas. El estado de la codeleción de los brazos cromosómicos 1p/19q también ha adquirido protagonismo para el diagnóstico de oligodendrogliomas. Ambos marcadores se asocian a mejor pronóstico, respuesta al tratamiento y sobrevida.^{2,6}

Los astrocitomas y oligodendrogliomas según su perfil molecular se identifican como IDH mutado, si esta presente la mutación en isocitrato deshidrogenasa 1/2; IDH tipo salvaje, ante la ausencia de mutación, y no especificado de otra manera (NOS) refiriéndose a los casos donde no tiene acceso a las pruebas moleculares para determinación de IDH o no hay información que sustente el diagnóstico específico; también en donde el tumor no muestre las alteraciones génicas para clasificarlo. El conocimiento de la codeleción completa del brazo corto del cromosoma 1 (1p) y del brazo largo del cromosoma 19 (19q) o codeleción 1p19q, define el diagnóstico de un oligodendroglioma.^{2,4,8}

El glioblastoma es el tumor glial de mayor agresividad, puede ser de origen primario o secundario, el último como resultado de la progresión de un astrocitoma de menor grado. La epidemiología, pronóstico y respuesta al tratamiento varía en el glioblastoma según exista o no la mutación de isocitrato deshidrogenasa.^{2,4}

El estado de la mutación IDH anteriormente se ha relacionado a características radiológicas como el tamaño, localización, contornos y patrón de realce en gliomas malignos. Ahora

adquiere importancia el estado IDH y codeleción 1p19 como marcadores del perfil y comportamiento molecular con implicaciones de pronóstico y tratamiento, por ende, la necesidad de contar con la caracterización molecular de los gliomas previo al abordaje terapéutico.^{4,8,9}

Se reporta que la mutación en IDH 1 o 2 se detectan en 80-90% de gliomas de bajo grado II y III además de un 5% de glioblastomas primarios. El IDH se considera como un supresor tumoral, sin embargo, cuando es inactivado por mutación, induce a la angiogénesis. La presencia de mutación del gen IDH1 se relaciona a mejor desenlace en gliomas de alto grado, mejor pronóstico y un curso menos agresivo de la enfermedad reportando en la literatura una supervivencia a 5 años de 93%, mayor que la de pacientes con IDH de tipo salvaje (sin mutación IDH1) que resultó de 51%.^{7,8}

En cuanto a la respuesta al tratamiento, la radioterapia temprana parece de beneficio a pacientes con glioma de bajo grado con mutación IDH. La presencia de la mutación también se asocia a mejor respuesta a la quimioterapia con Temozolamida.⁸

En la última actualización del 2016 de la clasificación de tumores del Sistema Nervioso Central por la OMS también ha incluido el mecanismo de mantenimiento del telómero tumoral definidos por alteración de TERT o ATRX como parte esencial en la clasificación de gliomas difusos.^{4,10}

Los telómeros con complejos nucleo-protéicos que se encuentran al final de los cromosomas de células eucariotas y se van acortando con las progresivas mitosis. La telomerasa es una transcriptasa reversa que al tener su propia molécula de RNA es capaz de agregar nucleótidos a los telómeros. Existen dos genes asociados al mantenimiento de los telómeros: el gen de la transcriptasa reversa de telomerasa (TERT) y el de síndrome de alfa talasemia con retardo mental ligado al cromosoma X (ATRX).¹⁰

Los tumores son capaces de mantener la longitud de sus telómeros a través de dos mecanismos: por reactivación o incremento de la actividad de telomerasa a través de mutaciones en el promotor TERT, o por una forma alternativa de prolongación del telómero (ALT). Las mutaciones del promotor TERT son más frecuentes en glioblastoma (70-83%) y oligodendrogliomas (74-78%) al comparar con astrocitomas (10-25%).

El mecanismo ALT se puede ver en la ausencia de la expresión del ATRX y del DAXX. Las mutaciones en ATRX se observan en el 75% de los astrocitomas grado II y III y en glioblastomas secundarios. La pérdida de expresión de ATRX se puede demostrar por inmunohistoquímica, se utiliza como marcador de la mutación de este gen con alta sensibilidad y especificidad y se correlaciona con la activación de la vía ALT para elongación del telómero.¹⁰

En los subgrupos de gliomas las alteraciones de ATRX y TERT suelen ser mutuamente excluyentes. Los astrocitomas difusos o anaplásicos con mutación IDH frecuentemente tienen mutación en el p53 y en gen ATRX, esto se traduce en la expresión de fenotipo ALT. El oligodendroglioma además de la mutación IDH y la codeleción 1p19q usualmente

muestra p53 de tipo salvaje y mutación en el promotor TERT, que indica activación de telomerasa. A la fecha es desconocida la razón por la que el oligodendroglioma y astrocitoma utilizan distintos mecanismos de prolongación del telómero.^{7,10}

En un estudio realizado por Pekmezci donde se evalúan a 291 oligodendrogliomas se demostró una mejor supervivencia en los pacientes con mutación TERT que aquellos que tenían TERT tipo salvaje. La expresión de la mutación TERT se observó en 60% de los astrocitomas IDH tipo salvaje al compararse con los oligodendrogliomas con mutación IDH donde el 94% expresaban esta mutación.^{10,11}

Con estos conocimientos, las actualizaciones del estudio c-IMPACT NOW se ha descrito que los gliomas grado II o III de la OMS con pérdida en la expresión nuclear de ATRX y/o inmunopositividad por p53 se pueden diagnosticar como astrocitomas difuso IDH mutado o anaplásico IDH mutado, sin necesidad de verificar el estatus de codeleción 1p19q. Los oligodendrogliomas IDH mutados con codeleción 1p19q o glioblastomas IDH tipo salvaje tienen retención nuclear de ATRX. Estos conocimientos representan un avance importante que implica el ahorro de recursos y tiempo para el diagnóstico definitivo.

La mutación ATRX y TERT igualmente definen el pronóstico. Comparando 220 casos de astrocitomas difusos IDH mutados y otros 181 astrocitomas anaplásicos IDH mutados, se observó 78% con mutación ATRX, 2% con TERT y ATRX, 5% con TERT y 16% sin TERT o ATRX.¹⁰

La proteína nuclear Ki67 es marcador de proliferación tumoral, sólo presente en la fase activa del ciclo celular. El índice de etiquetado Ki67 representa el porcentaje de núcleos tumorales positivos a Ki67 y determina el grado tumoral. Los valores del índice Ki67 para glioma grado II son menores a 4%, entre 5-10% para gliomas grado III y de 15-20% para gliomas grado IV. Un alto índice de Ki67 confiere pobre diferenciación tumoral y mal pronóstico. Éste índice representa información valiosa en el abordaje del glioma. En el análisis radiómico, junto con biomarcadores sanguíneos de inflamación, los factores que mejor definían la relación entre los gliomas bajo y alto grado con un índice de proliferación alto o bajo de %Ki67, fueron en resonancia la heterogeneidad de la señal en T2 FLAIR y el patrón de realce.¹²

El p53 es una proteína supresora de tumores, involucrada en el desarrollo de todos los cánceres, se conoce que promueve la progresión maligna de los gliomas de bajo a alto grado¹¹. Tiene funciones en múltiples respuestas celulares como: regulación del ciclo celular, apoptosis, diferenciación, reparación del DNA. Los glioblastomas secundarios frecuentemente tienen mutaciones en el gen del p53, sin embargo, aún no se aclara el efecto directo en respuesta al tratamiento y pronóstico por la presencia de la mutación.¹³

La pérdida de expresión de ATRX, mutación del TP53 y mutación IDH ocurren simultáneamente, siendo mutuamente exclusivas a la codeleción 1p19q que caracteriza a los oligodendrogliomas¹⁶. Koriyama y sus colaboradores utilizaron inmunohistoquímica para detectar la mutación TP53 y pérdida de expresión nuclear de ATRX, para determinar

la ausencia de codelección 1p19q y hacer el diagnóstico de astrocitoma con una precisión diagnóstica del 80%.^{11,14}

La inclusión de los parámetros genotípicos puede crear dificultades al momento de determinar el diagnóstico por falta de la disponibilidad y capacidad técnica para realizar determinación genotípica. Creemos necesario buscar características morfológicas por imagen, no invasivas y de fácil disponibilidad que aporten a la determinación del diagnóstico más certero, según las clasificaciones actuales.

JUSTIFICACIÓN

A la fecha se han realizado pocos estudios que asocian las características de imagen con el perfil molecular-genético y sobrevida en pacientes con gliomas del sistema nervioso central. La mayoría han evaluado las secuencias avanzadas de resonancia magnética, entre estas: la imagen de difusión tensora, difusión por kurtosis, espectroscopía y perfusión.

Los resultados de estos análisis han tenido gran variabilidad entre investigadores, sin embargo, los resultados han sido revolucionarios para el conocimiento del comportamiento de los gliomas y las implicaciones de pronóstico que la información obtenida ha brindado.

Hay que considerar también que estas herramientas diagnósticas adicionales no se utilizan de rutina, debido a disponibilidad de las licencias en los centros diagnósticos con resonancia que permita realizarlas, también su uso es limitado a la capacidad técnica del operador del equipo, su costo, el personal idóneo y entrenado para su interpretación, además del tiempo que consume la adquisición, procesamiento e interpretación de estas secuencias.

Es necesario promover la realización de estudios que den mayor relevancia a la información que de rutina se obtiene en todos los centros diagnósticos que realizan resonancia magnética como el T2, FLAIR, ADC y T1 post contraste, que igualmente contribuyen con información de relevancia clínica al manejo del paciente.

En el Departamento de Patología del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Dr. Manuel Velasco Suárez de la Ciudad de México desde el año 2020 se dispone del valioso recurso de tinciones para inmunohistoquímica como herramientas de apoyo a la determinación de los gliomas. Actualmente se puede detectar mutación de IDH 1 y 2, expresión nuclear de ATRX, detección de mutación en p53 y determinación del índice de proliferación Ki67.

Se espera que los conocimientos adquiridos en este estudio contribuyan a enlazar las características de neuroimagen que pueden dar información sugerente de las propiedades moleculares y genéticas de forma no invasiva en el contexto prequirúrgico y potencialmente también contribuyan a datos que indiquen el curso que tendrá la enfermedad.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La resección temprana y máxima del glioma es el estándar de manejo. Al disponer de la información del perfil molecular antes de la intervención quirúrgica se puede ofrecer al médico cirujano de información valiosa en la decisión de manejo y pronóstico del paciente.

Se ha demostrado que la resección parcial del glioma, aunque se deje un pequeño volumen remanente tumoral, tendrá un impacto negativo en la sobrevida del paciente. Esto significa que en muchos casos se re-operarán para intentar remover la mayor cantidad de tumor que sea posible en una segunda intervención para ofrecer un mejor pronóstico.

La evaluación prequirúrgica de los tumores gliales se realiza de rutina y se basa principalmente en la evaluación de los estudios de imagen. La modalidad preferida por ofrecer más información diagnóstica es la resonancia magnética, con el uso de secuencias estructurales (T1, T2, FLAIR y T1 contrastado) al igual que de secuencias que aportan información funcional como las secuencias basadas en T2* (GRE, SWI), difusión (DWI) y coeficiente de difusión aparente (ADC), perfusión (específicamente el volumen sanguíneo cerebral y curva de perfusión) y la espectroscopía.

Intentar determinar el perfil molecular de gliomas de forma no invasiva a través de las características de resonancia magnética preoperatoria puede ser de utilidad para el manejo clínico, proyección del pronóstico y sobrevida del paciente. Esto se podría realizar con la realización de estudios que comparen y definan la relación entre los hallazgos que brinda las imágenes diagnósticas con los resultados de inmunohistoquímica por patología.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:

¿Qué hallazgos de la resonancia magnética pueden ser predictores del perfil molecular-genético de los gliomas infiltrantes y se correlacionan con la sobrevida de los pacientes?

HIPÓTESIS

HIPOTESIS ALTERNA:

Las características de imagen por resonancia magnética de gliomas son asociables al perfil molecular-genético y a la sobrevida que tendrán los pacientes en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

HIPOTESIS NULA:

Las características de imagen por resonancia magnética de gliomas no son asociables al perfil molecular-genético y a la sobrevida que tendrán los pacientes en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

Evaluar los hallazgos de resonancia magnética pre-tratamiento de pacientes con glioma infiltrante del SNC, asociarlos a los datos obtenidos del análisis molecular y de sobrevida en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Estimar la asociación entre los hallazgos de imagen por resonancia magnética con el subtipo molecular del glioma y sobrevida.
- Valorar el uso de la resonancia magnética en la tipificación del perfil molecular del glioma antes de la realización de la resección quirúrgica o inicio del tratamiento oncológico médico.

METODOLOGÍA

Diseño: Estudio observacional, retrolectivo, predictivo, descriptivo y longitudinal.

Lugar de estudio: Unidad de Resonancia Magnética del Departamento de Neuroimagen y Departamento de Neuropatología del Insituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez” en la Ciudad de México.

Población y muestra:

Los pacientes a evaluar serán aquellos con diagnóstico de glioma infiltrante que cuenten con estudio de resonancia magnética antes del inicio del tratamiento y muestra de patología de la biopsia o resección tumoral que fueron atendidos en el INNN durante el periodo seleccionado del estudio.

El tamaño de la muestra se realiza con el cálculo de una población infinita. Se toma como referencia el estudio realizado por Birthe Rasmussen y colaboradores²⁶ en 2017 en el cual se reporta una incidencia anual de gliomas histológicamente verificados de 7.3 casos por cada 100 000 habitantes, de los cuales 85% representaron gliomas de alto grado y 15% gliomas de bajo grado. En promedio, la edad de presentación fue de 60 años y la relación de presentación entre hombres y mujeres fue de 3:2.

La proporción esperada se estima en menos del 2%, con precisión del 5% y nivel de confianza del 95%.

Formula para calculo de la muestra:

$$\frac{Z^2 * p * q * N}{e^2(N-1) + Z^2 pq}$$

Donde:

N: número total de personas que pueden ser encuestadas. En registros de epidemiología se cuenta con 138 personas con diagnóstico de gliomas del sistema nervioso central.

Z: se obtiene de la tabla Z que para un nivel de confianza del 95%, el valor de Z es de 1.96.

p: porcentaje de la población esperada, en este caso es de 0.02.

q: representa 1-p, con valor de 0.098

d: precisión, para este estudio es de 0.05.

e: margen de error o diferencia entre la muestra y total de población.

Para propósitos de este estudio, el tamaño de la población es de 103 casos.

Técnica de muestreo: No probabilístico, por conveniencia en casos consecutivos.

Criterios de selección del estudio.

Criterios de inclusión:

- Pacientes con expediente clínico en el INNN desde enero 2016 a julio 2020.
- Deben contar con muestra y reporte histopatológico previo a la realización de cualquier tratamiento oncológico no quirúrgico.

- Debe contar con estudio de resonancia magnética de encéfalo con secuencias convencionales y funcionales previo a la realización de cualquier tipo de tratamiento médico o quirúrgico.

Criterios de exclusión:

- Pacientes fuera del periodo de evaluación.
- Edad menor a 18 años.
- Pacientes sin reporte de histopatología.
- Tratamiento quirúrgico, quimioterapia o radioterapia previa a la resonancia o al análisis histopatológico del tumor.
- Resonancia magnética previo al tratamiento con secuencias incompletas o de calidad diagnóstica insuficiente para su valoración.

Variables

Variable de desenlace (dependiente)				
Nombre	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Instrumento y unidad de medición
Realce	La señal que generará la potenciación de la imagen en T1 se adquiere cuando se recupera el 63% de la magnetización longitudinal posterior a la administración de gadolinio.	Incremento de la señal T1 del tejido posterior a la administración de gadolinio, comparando con la secuencia T1 simple.	dicotómica	0 No 1 Sí
Homogeneidad T2	T2 es la relajación espín-espín o transversa. Resulta del desfase de espines con decaimiento de la magnetización en el plano transversal.	Según la uniformidad de señal observada en la secuencia T2 determinada por las intensidades de gris.	dicotómica	0 No 1 Sí
Quistes	Imágenes de bordes bien definidos, regulares, con morfología redondeada u oval y contenido líquido.	Imagen definida con alta señal por contenido líquido en la evaluación de T2.	dicotómica	0 No 1 Sí
Hemorragia	Componente hemático independientemente de la fase de degradación de la hemoglobina.	Según la presencia de señal sugerente de contenido hemático en la secuencia T1, T2 y/o T2*.	dicotómica	0 No 1 Sí
Mismatch T2/FLAIR	Signo radiológico altamente específico para el diagnóstico de astrocitomas difuso, con mutación IDH y ausencia	Se obtendrá la información en la evaluación comparativa de secuencias T2 y	dicotómica	0 No 1 Sí

	de codelección del 1p19q. Distingue el astrocitoma difuso de un oligodendroglioma.	FLAIR de la resonancia magnética en RIS/PACS.		
ADC	Medida de la difusión aparente de las moléculas de agua en un tejido. Es un valor numérico que se obtiene de la secuencia de difusión (DWI).	Valor de ADC relativo medido con una región de interés (ROI) en el tumor.	Cuantitativa ordinal	Valor numérico en la región de menor señal en el mapa de ADC.
Susceptibilidad en SWI	Hiposeñal en T2* generada por la presencia de sangre o depósito de minerales en el tejido. Se asocia a la presencia de hemorragia, necrosis y neovascularización tisular.	Se obtendrá la información en la evaluación de secuencias SWI de la resonancia magnética en RIS/PACS.	dicotómica	0 No 1 Sí
Tamaño	Eje axial mayor del tumor, en milímetros.	Se obtendrá la información de secuencia T2 o FLAIR en la evaluación de la resonancia magnética en RIS/PACS.	Cuantitativa ordinal	Valor numérico en milímetros.
Localización	Ubicación espacial de la lesión en el parénquima encefálico.	Se obtendrá la información de secuencia T1 contrastado y T2 a través de la detección de tumor centrado en los ganglios basales, tálamos, tallo encefálico en el caso que sea central. Si el volumen tumoral primario se observa fuera de estas estructuras se considera periférico.	dicotómica	0 Central 1 Periférica
Edema Perilesional	Extensión de la alteración de la señal, más allá de los márgenes definibles de la lesión, no asociado a reforzamiento.	Se obtendrá la información de secuencia T2 o FLAIR en la evaluación de la resonancia magnética en	politémica	0 No 1 Leve 2 Moderado 3 Severo

		RIS/PACS. Se graduará de la siguiente forma, tomando la distancia mayor en el plano axial desde el margen tumoral: Leve: hasta 5mm, Moderado: 5 a 10mm y Severo: mayor a 10mm		
Necrosis	Alteración de la señal intratumoral, no asociado a realce, por devascularización tisular.	Se determina de la secuencia T1+Gd como la porción del tumor que no realza y está rodeada de realce anular.	dicotómica	0 No 1 Sí
Efecto de masa	Desplazamiento o distorsión de la arquitectura usual de estructuras circundantes al tumor.	Se obtendrá la información de secuencia T1 y T2 en la evaluación de la resonancia magnética en RIS/PACS.	dicotómica	0 No 1 Sí
Margen tumoral definido	Contorno de la lesión tumoral claramente delimitable.	Se obtendrá la información de secuencia T1 y T2 en la evaluación de la resonancia magnética en RIS/PACS.	dicotómica	0 Definido 1 No definido (incluyendo irregular e infiltrativo).
Principales variables independientes, covariables y confusoras				
Nombre	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Instrumento y unidad de medición
Edad	años cumplidos desde el nacimiento.	según lo registrado en el expediente clínico al momento del diagnóstico	Cuantitativa ordinal	años cumplidos
Sexo	características biológicas y fisiológicas que definen a una persona como hombre o mujer.	según lo registrado en el expediente clínico.	dicotómica	0 masculino 1 femenino
Sobrevida	meses desde el diagnóstico histopatológico a la fecha de fallecimiento o a la fecha de última revisión en el expediente electrónico.	según lo registrado en el expediente clínico.	Cuantitativa ordinal	Número de meses completos.

Reporte histopatológico	diagnóstico de patología según la clasificación de tumores del sistema nervioso central, OMS 2016.	según lo indicado en el reporte de histopatología del expediente clínico.	Cualitativa Nominal	1. astrocitoma difuso 2. astrocitoma anaplásico 3. oligodendroglioma 4. oligodendroglioma anaplásico 5. oligoastrocitoma 6. glioblastoma
Mutación IDH	La mutación de isocitrato deshidrogenasa 1 o 2 se da por una alteración génica que sustituye histidina por arginina que cambia la función de la enzima que convierte el alfaetoglutarato (el producto normal) a 2-hidroxiglutarato.	Según lo indicado en el reporte de la tinción inmunohistoquímica por patología	dicotómica	0 No 1 Sí
Mutación ATRX	la presencia de alteración por delección o mutación ATRX promueve el fenotipo ALT de elongación telomérica, que se ha asociado a astrocitomas de bajo grado (II/III) y glioblastomas secundarios, ambos asociados a presencia de mutación IDH y mejor pronóstico.	Según lo indicado en el reporte de la tinción inmunohistoquímica por patología	dicotómica	0 No 1 Sí
Mutación p53	El p53 es una proteína con función supresora de tumores. La mutación del gen que lo expresa, TP53, se considera de mayor riesgo para la progresión maligna del tumor.	Según lo indicado en el reporte de la tinción inmunohistoquímica por patología	dicotómica	0 No 1 Sí
%Ki67 superior a 10%	Ki67 es un marcador de proliferación celular. El porcentaje de núcleos tumorales con positividad a Ki67 es determinante del grado tumoral.	Según lo indicado en el reporte de la tinción inmunohistoquímica por patología	dicotómica	0 No 1 Sí

Descripción general del estudio

A través del Departamento de Neuropatología se obtuvo la lista de los pacientes con diagnóstico de gliomas infiltrantes atendidos en el INNN entre enero 2016 y julio del 2020.

En el expediente electrónico o en su defecto en el expediente físico se revisó el reporte de patología o biopsia previa al tratamiento oncológico para obtener el diagnóstico integrado del glioma infiltrante según el resultado de la histopatología y la inmunohistoquímica.

Se revisaron los estudios de resonancia magnética de encéfalo en el servidor Carestream Vue PACS. Los estudios de resonancia magnética tuvieron que realizarse antes de cualquier tratamiento oncológico y debían incluir las siguientes secuencias: T1 pre y post contraste, T2, FLAIR, DWI/ADC, DWI. Los estudios pueden ser realizados indistintamente en el equipo de 1.5T y 3.0T.

Descartamos en este paso a los pacientes de nuestra base de datos que no tuvieran una resonancia magnética, si el protocolo de imagen no fue completo o de adecuada calidad diagnóstica y si el estudio fue posterior al tratamiento quirúrgico o médico o en caso que el tratamiento fuera realizado en otra institución externa.

Se recopilaron los datos de los pacientes en el instrumento de recolección confeccionado.

Análisis Estadístico

Se tomará como fecha de corte para la sobrevivencia de los pacientes hasta diciembre del 2020.

Se procederá a tabular los datos obtenidos en el material de recolección en Excel, para luego ser trasladados al programa estadístico SPSS versión 25, para su análisis estadístico.

Durante el curso de la investigación, se presentarán informes de seguimiento del avance de la investigación y el informe final de presentación de tesis.

Las variables categóricas se resumen en frecuencias y porcentajes, mientras que las variables continuas se resumen en medianas y rangos.

Significancia estadística: Su determinación se hará a través de las pruebas de Chi cuadrado o p.

Fuerza de asociación: Para determinar las medidas estadísticas de asociación entre variables se hará uso de Odds Ratio.

Presentación de resultados: Se hará a través de la presentación de frecuencias simples y porcentajes en tablas y gráficos.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Aceptamos cumplir con los principios éticos y morales que deben regir toda investigación que involucra sujetos humanos como lo son:

-Declaración de Helsinki

-Buenas Prácticas Clínicas

-Las Normas y criterios éticos establecidos en los códigos nacionales de ética y/o leyes vigentes.

También se compromete a respetar la confidencialidad de los datos obtenidos de los expedientes clínicos y de cualquier otro método de recolección de datos de ser necesaria su revisión, y a no divulgar ninguna información que permita identificar a los sujetos en estudio.

Se solicitarán permisos respectivos a las autoridades del INNN, así como la revisión y aprobación por el Comité de Ética.

CONSIDERACIONES FINANCIERAS

Aporte Financiero:

No se recibió aporte financiero de ninguna persona particular, jurídica u organización interna o externa al INNN para la realización de este estudio.

Recursos con los que se cuenta:

Archivo de estudio de imagen de resonancia magnética en el servidor Carestream Vue PACS.

Computadora con monitores de alta resolución para visualización e interpretación de las imágenes, conectado con el servidor digital Carestream Vue PACS.

Libro de registro del Departamento de Neuropatología y Expediente Clínico Electrónico X-HIS para la revisión detallada del informe de Patología

Recursos a solicitar:

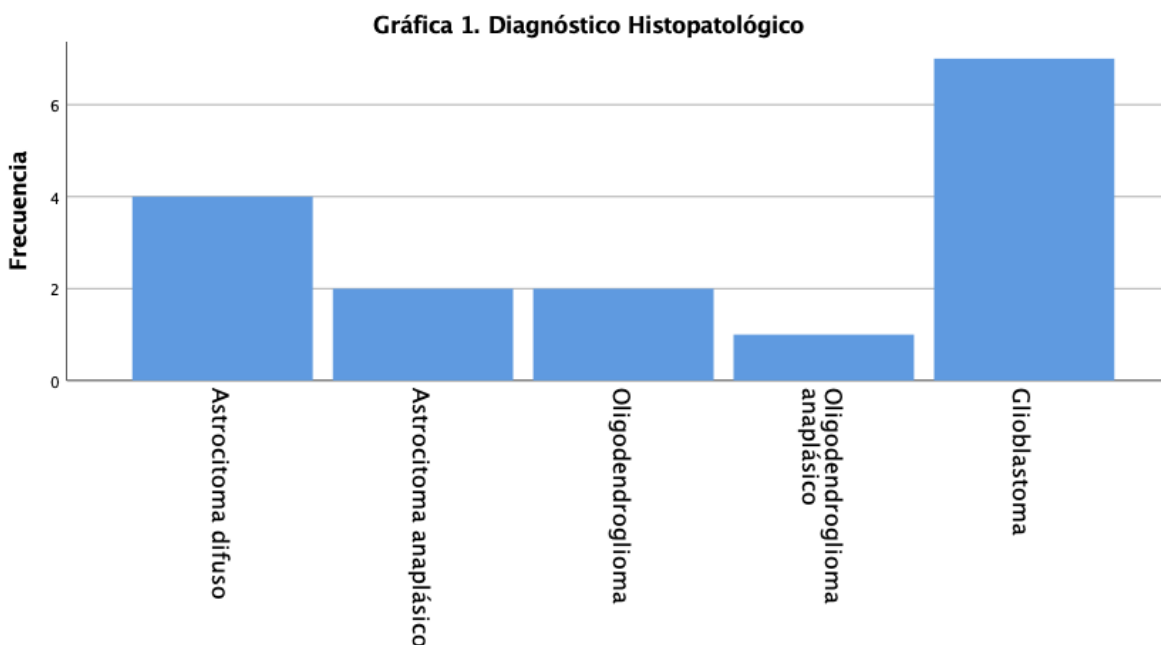
No se solicitó ningún recurso económico para la realización de esta investigación.

Análisis del costo por paciente:

Al ser un estudio retrospectivo, no se generó costos para la realización de este estudio.

RESULTADOS

Se encontraron 149 casos de gliomas del Sistema Nervioso Central (SNC) del 2016-2021, de los cuales, 16 (11%) contaban con los criterios de inclusión para el estudio. La mayoría de los casos se presentaron en hombre (56.3%), con una media de edad de 40.3 ± 14.5 años. De los 16 tumores estudiados, la mayoría fueron glioblastomas (43.8%).



La tabla 1 muestra las características histopatológicas, inmunohistoquímicas y de imagen por Resonancia Magnética de los pacientes con Gliomas del SNC.

Tabla 1. Características histopatológicas, inmunohistoquímicas y de imagen por Resonancia Magnética de los pacientes con Gliomas del SNC.	
Población (casos)	16
Sexo	
Hombre	9 (56.3%)
Mujer	7 (43.8%)
Edad (años)	40.3 ± 14.5
Sobrevida (meses)	5.5 (3.3-22.43)
Tipo histológico	
Astrocitoma difuso	4 (25%)
Astrocitoma anaplásico	2 (12.5%)
Oligodendroglioma	2 (12.5%)
Oligodendroglioma anaplásico	1 (6.3%)
Glioblastoma	7 (43.8%)
Características inmunohistoquímicas	
IDH	14 (87.5%)
ATRX	12 (75%)

P53	2 (12.5%)
KI67 (%)	4 (25%)
Características de imagen por RM	
Localización	
Central	5 (31.3%)
Periférico	11 (68.8%)
Edema	15 (93.8%)
Leve	3 (18.8%)
Moderado	5 (31.3%)
Grave	7 (43.8%)
Efecto de masa	16 (100%)
Quistes	7 (43.8%)
Realce	13 (81.3%)
T2 FLAIR mismatch	1 (6.3%)
Necrosis	13 (81.3%)
Margen tumoral	
Definido	15 (93.8%)
No definido	1 (6.3%)
Hemorragia	12 (75%)
T2 homogénea	16 (100%)
Diámetro axial mayor	6.6 ± 1.74
ADC	0.84 ± 0.31
Los resultados se muestran en frecuencias y porcentajes, media ± DE, mediana con rangos intercuartiles (Q1-Q3). IDH: Mutación de isocitrato deshidrogenasa 1 o 2. SNC: Sistema Nervioso Central. RM: Resonancia Magnética. ADC: Coeficiente de difusión aparente.	

En la tabla 2, se muestra la relación de las características inmunohistoquímicas vs las características por imagen de Resonancia Magnética de los pacientes con gliomas de SNC. Se encontró una relación inversa moderada entre el diámetro axial mayor del tumor y la presencia de mutación IDH ($r_s -0.574$; $p=0.010$) y una relación inversa moderada entre el diámetro axial mayor del tumor y la presencia de mutación ATRX ($r_s -0.574$; $p=0.008$).

	IDH	p	ATRX	p	P53	p	KI67	p
Localización*								
Central	5 (31.3%)	0.458	4 (25%)	0.635	0	0.458	0	0.181
Periférico	9 (56.3%)		8 (50%)		2 (12.5%)		4 (25%)	
Edema*	13 (81.3%)	0.875	11 (68.8%)	0.75	2 (12.5%)	0.875	4 (25%)	0.75
Quistes*	6 (37.5%)	0.7	5 (31.3%)	0.608	0	0.3	1 (6.3%)	0.392
Realce*	11 (68.8%)	0.65	11 (68.8%)	0.136	2 (12.5%)	0.65	3 (18.8%)	0.607
T2 FLAIR mismatch*	13 (81.3%)	0.875	0	0.25	0	0.875	1 (6.3%)	0.25

Necrosis*	11 (68.8%)	0.65	10 (62.5%)	0.607	2 (12.5%)	0.650	4 (25%)	0.393
Margen tumoral*								
Definido	13 (81.3%)	0.875	11 (68.8%)	0.75	2 (12.5%)	0.875	4 (25%)	0.75
No definido	1 (6.3%)		1 (6.3%)		0		0	
Hemorragia*	10 (62.5%)	0.55	10 (62.5%)	0.245	2 (12.5%)	0.55	3 (18.8%)	0.728
Diámetro axial mayorl**	-0.574	0.010^	-0.574	0.008^	-0.123	0.325	0.282	0.145
ADC**	0	0.5	-0.376	0.076	-0.369	0.08	-0.250	0.175

Los resultados se muestran en frecuencias (%) y coeficientes de correlación rs. * Prueba exacta de Fisher. ** Rho de Spearman. ^ $p < 0.05$

La tabla 3, muestra la relación entre la Sobrevida de los pacientes con Gliomas del SNC y sus características por imagen de Resonancia Magnética. Se encontró una relación positiva moderada entre la sobrevida y ADC ($rs = 0.599$; $p = 0.007$), margen tumoral y sobrevida ($rs = 0.582$; $p = 0.009$) y una relación negativa moderada entre Edema y sobrevida ($rs = -0.7$; $p = 0.001$).

Tabla 3. Relación entre la Sobrevida de los pacientes con Gliomas del SNC y sus características por imagen de Resonancia Magnética.		
Características de RM	Sobrevida	
	<i>rs</i>	<i>p</i>
ADC	0.599	0.007^
Diámetro axial mayor	-0.557	0.13
Localización	0.197	0.232
Quistes	0.376	0.075
Realce	-0.381	0.072
T2 FLAIR mismatch	-0.043	0.438
Necrosis	-0.326	0.109
Margen tumoral	0.582	0.009^
Hemorragia	-0.270	0.156
Edema	-0.7	0.001^

Los resultados se muestran en coeficientes de correlación rs. Rho de Spearman. ^ $p < 0.05$

DISCUSIÓN

El curso de la enfermedad de los gliomas de bajo grado depende de las características demográficas, histológicas, moleculares y radiológicas.⁸

Se pueden clasificar en base a la mutación del isocitrato deshidrogenasa (IDH) y con la pérdida del brazo corto del cromosoma 1 y del brazo largo del cromosoma 19 (1p/19q co-delección), ya implementado por la Organización mundial de la Salud (OMS) en 2016, lo cual impacta en la estratificación del riesgo y el tratamiento de estos tumores⁸. Los astrocitomas anaplásicos no presentan la co-delección 1p/19q, mientras que los oligodendrogliomas o los oligodendrogliomas anaplásicos sí la presentan. Los astrocitomas, en algunas ocasiones, pueden presentar mutación del p53 y del síndrome ligado al X de retraso mental y alfa talasemia (ATRX), presentando un fenotipo alternativo de alargamiento de telómeros (ALT), mientras que los oligodendrogliomas pueden presentar el tipo salvaje de la mutación promotora del p53 y de la transcriptasa reversa de telomerasa (TERT)¹⁰. Por lo anterior, la clasificación de los gliomas difusos de bajo grado abarca los glioblastomas con IDH tipo salvaje, astrocitomas con mutación IDH, P53 y ATRX y el oligodendroglioma con mutación IDH con codelección 1p/19q¹⁵.

La determinación de las mutaciones expuestas previamente de los gliomas de bajo grado, requieren tejido cerebral para estudio histopatológico e inmunohistoquímico, vía biopsia estereotáctica o resección definitiva, con presencia de riesgo de complicaciones durante el procedimiento quirúrgico y posibles errores en la toma de la muestra. Lo anterior, ha generado estudios para poder predecir el estatus de las mutaciones y la codelección 1p/19q de estos tumores a través de los estudios de imagen por resonancia magnética, conocido como radiogenómica, obteniendo disminución de las complicaciones y el grado de error de la obtención del tejido^{16,17}. La malignidad de los gliomas se asume en los casos con realce del contraste en la RM inicial. Otros factores asociados con la malignidad de estos son el tamaño del tumor y la edad del paciente^{8,18}.

La mutación del IDH se ha asociado con las características radiológicas tales como el tamaño del tumor, localización y el realce en la malignidad de los gliomas⁸.

En una revisión sistemática para determinar el estatus de IDH y la co-delección 1p19q de los gliomas de bajo grado mediante radiogenómica, realizada por Bhandari A y cols, se encontró que el mismatch T2 FLAIR es más específico para predecir la mutación de IDH y la codelección 1p19q de los gliomas en un 100%, con una alta correlación interobservador. Patel y cols. Realizaron un estudio para determinar si las características por imagen de RM pueden diferenciar entre lo

subtipos moleculares de los gliomas de bajo grado, en el cual concluyeron que entre estos tumores, el signo de mismatch T2-FLAIR es un biomarcador altamente específico para los gliomas que expresan la mutación de IDH sin la codeleción 1p/19q¹⁹; sin embargo, nuestro estudio no encontró relación alguna con esta característica de resonancia magnética. Otras son: presencia de calcificaciones (sugiere presencia de la codeleción 1p/19q) ¹⁶.

Lasocki y cols, encontraron entre otras características por imagen de RM para la identificación de los subtipos moleculares de gliomas de bajo grado, la localización del tumor (central o periférico), localización en el lóbulo frontal (indicativo de la mutación IDH con la codeleción 1p/19q) y localización en el lóbulo temporal (habla de la poca probabilidad de que el tumor sea portador de la codeleción 1p/19q). En los glioblastomas, la presencia del tumor en la región frontal o insular y el realce del tumor hablan de la presencia de la mutación IDH de este tumor. En general, los gliomas que presentan la mutación IDH tienen menos realce de contraste en la imagen por RM, los tumores con codeleción 1p/19q presentan un realce más definido y la variante salvaje de IDH presenta con mayor frecuencia realce en anillo con necrosis central del tumor. Un glioma bien definido y homogéneo tiene mayor probabilidad de que se trate de la expresión de la mutación IDH sin la codeleción 1p/19q y una lesión más heterogénea indica la presencia de la variante salvaje de IDH con la codeleción 1p/19q. La presencia de mismatch T2-FLAIR permite distinguir a los astrocitomas con la mutación IDH sin la codeleción de otros tumores; sin embargo, hay casos reportados de falsos positivos en casos pediátrico de gliomas de bajo grado fuera del contexto de astrocitoma con expresión de la mutación de IDH, por lo que en esta población se debe tener precaución a la hora de tomar en cuenta este marcador en la distinción de los gliomas⁹. Varios estudios han determinado el ADC como característica distintiva de los gliomas sin la codeleción 1p/19q ^{3,19}. En nuestro trabajo, la única característica estadísticamente significativa para predecir la presencia de las mutaciones fue el tamaño del tumor y solo con la presencia de la mutación IDH, las demás características encontradas en las revisiones sistemáticas previas no se presentaron.

Batchala y cols, realizaron un estudio en 102 pacientes con gliomas de bajo grado para determinar un algoritmo para la predicción de la mutación IDH y la codeleción 1p/19q por medio de mediciones simples de imagen por resonancia magnética preoperatoria. Encontraron que la textura homogénea del tumor, edad del paciente, la susceptibilidad del mismatch T2 FLAIR, el realce de T2, el lóbulo primario y la hidrocefalia son factores de predicción para la presencia de la codeleción y mutación IDH en un 86.3% de los casos de gliomas de bajo grado ²⁰. Thust y cols, realizaron un estudio para comparar las medidas de ADC regional y volumétrica para genotipificación de los gliomas, enfocándose en la predicción del estatus de

mutación del IDH. Se estudiaron 283 pacientes, encontraron que la determinación del ADC por región y volumen es similar para la predicción del estatus de IDH, además, reportan que la necrosis y el realce en anillo del tumor, mejoran la evaluación regional del ADC de los gliomas de bajo grado para predicción del estatus IDH ¹⁵.

Suchorska y cols, realizaron un estudio para valorar el pronóstico del realce en pacientes con Gliomas estadio II/III (181 y 120 pacientes, respectivamente) de acuerdo a su perfil molecular, a los que se les realizó estudio de resonancia magnética antes del tratamiento quirúrgico. Reportaron que los pacientes con expresión del IDH, el realce del tumor en la RM antes de la cirugía es un factor pronóstico para la supervivencia del paciente ($p < 0.05$) ⁹. Manjie y cols. Realizaron un estudio en 6472 pacientes en pacientes con Gliomas del SNC para determinar si las características de imagen por RM pueden predecir la mutación en IDH y la agresividad de estos tumores de grado bajo. Reportaron que las características de imagen por RM tiene valores similares que la presencia de la mutación IDH para la predicción y agresividad de estos tumores ²¹.

Darvishi y cols, realizaron un estudio retrospectivo con el objetivo de describir el valor pronóstico de las características de imagen por RM antes de tratamiento quirúrgico de 306 pacientes con subtipos moleculares de los gliomas de bajo grado. Se emplearon las siguientes variables: tamaño del tumor, localización, número de lóbulos afectados, afección del cuerpo calloso, presencia de hidrocefalia, desplazamiento de la línea media, afección elocuenta de la corteza, extensión ependimal, márgenes, realce del contraste y necrosis. Reportaron que el tamaño del tumor (HR 3.82, IC95%: 1.94–7.75; $p < 0.001$), el número de lóbulos afectados (HR, 1.70; IC95%: 1.28–2.27; $p < 0.001$), la presencia de hidrocefalia (HR, 4.43; IC95%: 1.12– 17.54; $p = 0.034$), desplazamiento de la línea media (HR, 1.16; IC95%:1.03–1.30; $p = 0.013$), márgenes ($p = 0.031$) y el realce del medio de contraste del tumor (HR, 0.34; IC95%: 0.13–0.90; $p = 0.030$), se asociaron a la supervivencia total de los pacientes con IDH de tipo salvaje. Para los pacientes con mutación del IDH con la co-delección 1p/19q de los gliomas de bajo grado, el tamaño tumoral (HR, 2.85; IC95%: 1.06–7.70; $p = 0.039$) y la extensión ependimaria (HR, 6.34; IC95%: 1.07–37.59; $p = 0.042$), se asociaron a la tasa de supervivencia total ²².

Wu C y cols, realizaron un estudio para correlacionar las características de imagen por RM y ADC con lo subtipos moleculares y la supervivencia de pacientes adultos con gliomas del SNC de bajo grado difusos. Se revisaron 131 pacientes con estudios de RM y ADC prequirúrgicos, con reporte histológico e inmunohistoquímico que reportara el subtipo molecular del glioma de bajo grado, así como el descenso

del paciente. Encontraron que los gliomas con IDH salvaje presentaron realce, necrosis y edema, más de 50% de área de realce ($p < 0.001$), ausencia de área quística ($p = 0.013$) y ADC relativo medio bajo (mediana, 1.1 vs 1.6; $p < 0.001$) más que la variante mutante de IDH de los gliomas. Por medio de un valor de corte de 1.08 para el ADC relativo medio, los gliomas IDH-mutantes y de tipo salvaje IDH con un ADC relativo promedio más bajo (< 1.08) tuvieron una supervivencia más pobre que aquellos con un ADC relativo promedio más alto (tiempo medio de supervivencia, 24.2 meses; IC95%: 0-54.9 meses vs 62 meses; $p = 0.003$; y una media de supervivencia de 10.4 meses; IC95%: 4.4-16.4 meses vs 17.7 meses; IC95%: 11.6-23.7 meses; $p = 0.041$, respectivamente). Otras características de imagen por RM no fueron predictores significativos de supervivencia (intensidad de la señal T2, homogeneidad de T2, márgenes bien o mal definidos). La supervivencia de los gliomas con expresión de la mutación de IDH fue similar a los que presentaban expresión de del IDH de tipo salvaje ⁴.

Pekmezci y cols. Estudiaron 1,206 pacientes con gliomas de bajo grado a quienes se les determinó la presencia de IDH, codeleción 1p/19q, ATRX y TERT, con el objetivo de describir el valor pronóstico de la presencia de ATRX y TERT en estos tumores. Se crearon 5 grupos en base a las clasificación de los gliomas de bajo grado de la OMS: Oligodendrogliomas con IDH mutante y codeleción 1p/19q, Astrocitoma con IDH mutante, Glioblastomas con IDH mutante, Glioblastoma con IDH variante salvaje y Astrocitoma con IDH variante salvaje. Encontraron que en el grupo de Oligodendrogliomas con IDH mutante y codeleción 1p/19q, la expresión de TERT presentó un peor pronóstico (HR: 2.72, IC95%: 1.05-7.04; $p = 0.04$), en los casos de pacientes con Astrocitoma y Glioblastomas con IDH mutantes TERT y ATRX no presentaron asociación significativa con la supervivencia. En los Glioblastoma con IDH variante salvaje la alteración en el ATRX se asocio con resultados favorables (HR: 0.36, IC95%: 0.17-0.81, $p = 0.01$). Finalmente, en el grupo de Astrocitoma con IDH variante salvaje sin la presencia de TERT mostró una mejor tasa de supervivencia que los pacientes del mismo grupo que presentaron la mutación TERT (HR: 0.48, IC95%: 0.27-0.87, $p = 0.02$) ¹⁰.

En nuestro estudio, se encontró que a mayor ADC y mejor definición del margen tumoral, mayor es la sobrevida de los pacientes ($rs = 0.599$; $p = 0.007$ y $rs = 0.582$; $p = 0.009$, respectivamente) y a mayor edema, menor sobrevida ($rs = -0.7$; $p = 0.001$). Lo anterior, solo se ha reportado en pocos trabajos y concuerda con sus conclusiones, dando mayor significancia a estas variables, ya que la mayoría de las publicaciones le da más peso para el pronóstico del paciente al tamaño, número de lóbulos afectados y realce de las lesiones.

CONCLUSIÓN

El tamaño tumoral es un buen predictor para determinar la mutación de IDH y ATRX de los gliomas de bajo grado. En nuestro estudio, a mayor ADC y margen tumoral definido, mayor sobrevida de los pacientes. El edema es un marcador de imagen por resonancia magnética de mal pronóstico para la sobrevida de los pacientes con gliomas de bajo grado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ostrom QT, Bauchet L, Davis FG, et al. The epidemiology of glioma in adults: a “state of the science” review. *Neuro Oncol* 2014; 16:896– 913.
2. D R Johnson, J B Guerin, C Giannini, J M Morris, L J Eckel, T J Kaufmann. 2016 Updates to the WHO Brain Tumor Classification System: What the Radiologist Needs to Know. *Radiographics*. 2017; 37(7):2164-2180.
3. K Leu, GA Ott, A Lai, PL Nghiemphu, WB Pope, WH Yong, LM Liau, TF Cloughesy, BM Ellingson. Perfusion and diffusion MRI signatures in histologic and genetic subtypes of WHO grade II–III diffuse gliomas. *Journal of Neuro-Oncology*. 2007; 134(1):177-188.
4. C.-C. Wu, R. Jain, A. Radmanesh, L.M. Poisson, W.-Y. Guo, D. Zagzag, M. Snuderl, D.G. Placantonakis, J. Golfinos and A.S. Chi. Predicting Genotype and Survival in Glioma Using Standard Clinical MR Imaging Apparent Diffusion Coefficient Images: A Pilot Study from The Cancer Genome Atlas. *American Journal of Neuroradiology*. 2018; 39 (10) 1814-1820.
5. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol (Berl)*. 2016; 131(6):803–820.
6. B Kristensen, L Priesterbach-Ackley, J Petersen, P Wesseling. Molecular pathology of tumors of the central nervous system. *Annals of Oncology*. 2019; 0:1-4.
7. S Ohba, K Kuwahara, S Yamada, M Abe, Y Hirose. Correlation between IDH, ATRX, and TERT promoter mutations in glioma. *Brain Tumor Pathology*. 2020; 37(2):33-40.
8. Hygino da Cruz, L. C., & Kimura, M. Neuroimaging and Genetic Influence in Treating Brain Neoplasms. *Neuroimaging Clinics of North America*. 2015; 25(1), 121–140.
9. B Suchorska, U Schüller, A Biczok, M Lenski, NL Albert, A Giese, FW Kreth, B Ertl-Wagner, JC Tonn, M Ingrisch. Contrast enhancement is a prognostic factor in IDH1/2 mutant, but not in wild-type WHO grade II/III glioma as confirmed by machine learning. *European Journal of Cancer*. 2019; 107:15-27.
10. Pekmezci, M., Rice, T., Molinaro, A. M., Walsh, K. M., Decker, P. A., Hansen, H., Wrensch, M. R. Adult infiltrating gliomas with WHO 2016 integrated diagnosis: additional prognostic roles of ATRX and TERT. *Acta Neuropathologica*. 2017; 133(6), 1001–1016.
11. Li, L., Wang, Y., Li, Y., Fang, S., & Jiang, T. Role of molecular biomarkers in glioma resection: a systematic review. *Chinese Neurosurgical Journal*. 2020; 6(1).
12. J Guo, J Ren, J Shen, R Cheng, Y He. Do the combination of multiparametric MRI-based radiomics and selected blood inflammatory markers predict the grade and proliferation in glioma patients? *Diagnostic and Interventional Radiology*. 2021.
13. Ludwig, K., & Kornblum, H. I. Molecular markers in glioma. *Journal of Neuro-Oncology*. 2017; 134(3), 505–512.

14. Koriyama S, Nitta M, Kobayashi T, et al. A surgical strategy for lower grade gliomas using intraoperative molecular diagnosis. *Brain Tumor Pathol.* 2018; 35:159–67.
15. Thust SC, Maynard JA, Benenati M, Wastling SJ, Mancini L, Jaunmuktane Z, et al. Regional and volumetric parameters for diffusion-weighted WHO grade II and III glioma genotyping: A method comparison. *Am J Neuroradiol.* 2021;42(3):441–7
16. Park CJ, Han K, Kim H, Ahn SS, Chang JH. MRI Features May Predict Molecular Features of Glioblastoma in Isocitrate Dehydrogenase Wild-Type Lower- Grade Gliomas. *Am J Neuroradiol.* 2021;42:448–56.
17. Smits M, Van Den Bent MJ. Imaging correlates of adult glioma genotypes. *Radiology.* 2017;284(2):316–31.
18. Patel SH, Poisson LM, Brat DJ, Zhou Y, Cooper L, Snuderl M, et al. T2–FLAIR mismatch, an imaging biomarker for IDH and 1p/19q status in lower-grade gliomas: A TCGA/TCIA project. *Clin Cancer Res.* 2017;23(20):6078–86.
19. Lasocki A, Anjari M, Örs Kokurcan S, Thust SC. Conventional MRI features of adult diffuse glioma molecular subtypes: a systematic review. *Neuroradiology.* 2021;63(3):353–62.
20. Batchala P, Muttokkal T, Donahue J, Patrie J, Schiff D, Fadul C, et al. Neuroimaging-Based Classification Algorithm for Predicting 1p/19q-Codeletion Status in IDH-Mutant Lower Grade Gliomas. *Am J Neuroradiol.* 2019;40:426–32.
21. Kim M, Jung SY, Park JE, Jo Y, Park SY, Nam SJ, et al. Diffusion- and perfusion-weighted MRI radiomics model may predict isocitrate dehydrogenase (IDH) mutation and tumor aggressiveness in diffuse lower grade glioma. *Eur Radiol.* 2020;30(4):2142–51.
22. Darvishi P, Batchala PP, Patrie JT, Poisson LM, Lopes MB, Jain R, et al. Prognostic value of preoperative MRI metrics for diffuse lower-grade glioma molecular subtypes. *Am J Neuroradiol.* 2020;41(5):815–21.
23. DR Johnson, TJ Kaufmann, SH Patel, AS Chi, M Snuderl, R Jain. There is an exception to every rule—T2-FLAIR mismatch sign in gliomas. *Neuroradiology.* 2019; 61: 225-227.
24. Patel, S. H., Poisson, L. M., Brat, D. J., Zhou, Y., Cooper, L., Snuderl, M., Jain, R. T2–FLAIR Mismatch, an Imaging Biomarker for IDH and 1p/19q Status in Lower-grade Gliomas: A TCGA/TCIA Project. *Clinical Cancer Research.* 2017; 23(20), 6078–6085.
25. MPG Broen, M Smits, MMJ Wijnenga, HJ Dubbink, MHME Anten, OEMG Schijns, J Beckervordersandforth, AA Postma, MJ van den Bent. The T2-FLAIR mismatch sign as an imaging marker for non-enhancing IDH-mutant, 1p/19q-intact lower-grade glioma: a validation study. *Neuro-Oncology.* 2018; 20(10), 1393–1399.
26. Kim, M., Jung, S.Y., Park, J.E. et al. Diffusion- and perfusion-weighted MRI radiomics model may predict isocitrate dehydrogenase (IDH) mutation and tumor aggressiveness in diffuse lower grade glioma. *Eur Radiol.* 2020; 30, 2142–2151.
27. Wang YY, Wang K, Li SW, et al. Patterns of tumor contrast enhancement predict the prognosis of anaplastic gliomas with IDH1 mutation. *American Journal of Neuroradiology.* 2015; 36: 2023–29.

28. Tan W, Xiong J, Huang W, Wu J, Zhan S, Geng D. Non- invasively detecting Isocitrate dehydrogenase 1 gene status in astrocytoma by dynamic susceptibility contrast MRI. *J Magn Reson Imaging*. 2016; 45:492–499.
29. Rasmussen, B. K., Hansen, S., Laursen, R. J., Kosteljanetz, M., Schultz, H., Nørgård, B. M., Gradel, K. O. Epidemiology of glioma: clinical characteristics, symptoms, and predictors of glioma patients grade I–IV in the Danish Neuro-Oncology Registry. *Journal of Neuro-Oncology*. 2017; 135(3), 571–579.