



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

CENTRO MEDICO NACIONAL
20 DE NOVIEMBRE I.S.S.S.T.E.

“Diferencia de volumen sanguíneo cerebral entre Astrocitoma Anaplasico y Glioblastoma Multiforme obtenidos mediante la secuencia de perfusión de Resonancia Magnética en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del ISSSTE”

Folio: 001-2014

TESIS DE POSGRADO QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
MEDICO ESPECIALISTA EN:

IMAGENOLOGIA DIAGNOSTICO Y TERAPEUTICA

P R E S E N T A:

DR. HORACIO GRANDE MIRANDA

TUTOR:
DRA. MARIANA BEATRIZ NAVARRO ESTRADA

MÉXICO, D.F. A 20 DE ENERO DE 2014.



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

CENTRO MEDICO NACIONAL
20 DE NOVIEMBRE I.S.S.S.T.E.

“Diferencia de volumen sanguíneo cerebral entre Astrocitoma Anaplasico y Glioblastoma Multiforme obtenidos mediante la secuencia de perfusión de Resonancia Magnética en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del ISSSTE”

Folio: 001-2014

TESIS DE POSGRADO QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
MEDICO ESPECIALISTA EN:

IMAGENOLOGIA DIAGNOSTICO Y TERAPEUTICA

P R E S E N T A:

DR. HORACIO GRANDE MIRANDA

TUTOR:
DRA. MARIANA BEATRIZ NAVARRO ESTRADA

MÉXICO, D.F. A 20 DE ENERO DE 2014.

***“Diferencia de volumen sanguíneo cerebral entre
Astrocitoma Anaplásico y Glioblastoma Multiforme
obtenidos mediante la secuencia de perfusión de
Resonancia Magnética en el Centro Médico Nacional 20 de
Noviembre del ISSSTE”***

DRA. AURA A. ERAZO VALLE SOLÍS
SUBDIRECTORA DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION DEL C.M.N. 20 DE
NOVIEMBRE ISSSTE.

DRA. JULITA DEL SOCORRO OROZCO VAZQUEZ
PROFESORA TITULAR DEL CURSO DE IMAGENOLOGIA DIAGNOSTICA Y
TERAPEUTICA DEL CMN 20 DE NOVIEMBRE ISSSTE

BEATRIZ MARIANA NAVARRO ESTRADA
NEURORRADIOLOGA ADSCRITA AL SERVICIO DE RESONANCIA
MAGNETICA DEL SERVICIO DE RADIOLOGIA E IMAGEN DEL CMN 20 DE
NOVIEMBRE ISSSTE.

DR. HORACIO GRANDE MIRANDA
MEDICO RESIDENTE DE IMAGENOLOGIA DIAGNOSTICA Y TERAPEUTICA
DEL C.M.N. 20 DE NOVIEMBRE ISSSTE.

AGRADECIMIENTOS

A mi esposa:

Diana gracias por que a pesar de la distancia siempre estuviste a mi lado, tu apoyo y confianza fueron vitales este proyecto; se que pasamos por momentos difíciles pero ahora los afrontaremos juntos, hombro con hombro.

Mathias y Santiago:

Su sonrisa, siempre fue un revulsivo para mi.

Melchor y Magdalena:

Gracias papás, por que se que puedo contar con ustedes, a pesar de los momentos difíciles

A mis hermanas:

Gracias por apoyarme en mis proyectos.

A mis profesora titular y adscritos:

Gracias por sus enseñanzas, por su apoyo, por su amistad y por sus consejos.

Dra. Mariana Navarro:

Su apoyo en la residencia fue más del que usted cree; me dio confianza y motivación que necesite en más de una ocasión.

Dra. Macías, Dr. Estrada, Dr. Noriega, Dra. Laura, Daniel, Balam, Carrasco, Avendaño, Gerardo, Álvarez, Lord Bayron, J.C., Trejo:

No es fácil soportarme, les ruego disculpen mis momentos de histeria y agradezco su compañía durante estos años.

Abreviaturas

A.A.	Astrocitoma Anaplásico
G.B.M.	Glioblastoma Multiforme
VSCr	Volumen Sanguíneo Cerebral relativo.
ROI	Region de interés
OMS/WHO	Organización Mundial de la Salud/World Health Organization
FDG	Fluoro-desoxi-glucosa
PET	Tomografía por Emisión de Positrones
EGF	Factor de Crecimiento Epidermoide
EGFR	Receptor de Factor de Crecimiento Epidermoide
RMI	Resonancia Magnética
FLAIR	Fluid Attenuation Inversion Recovery
DSC	Dinámica del Realce con Contraste
CBF	(Cerebral Blood Fluid) Flujo Sanguíneo Cerebral
MTT	Tiempo de Transito Medio
TTP	(Time To Pick) Tiempo para llegar al Maximo
TR	Tiempo de Repetición
TE	Tiempo Eco
pRM	Perfusión por Resonancia Magnética
SBAS	Sustancia Blanca Aparentemente Sana

INDICE

CONTENIDO	No. Pág.
I. Resumen	8
II. Antecedentes	9
III. Introducción	17
IV. Planteamiento del problema	20
V. Hipótesis	21
VI. Objetivos	22
VII. Justificación	23
VIII. Metodología	24
IX. Resultados	25
X. Discusión	32
XI. Conclusión	33
XII. Bibliografía	34

I. RESUMEN

Los astrocitomas constituyen del 70-75% de los gliomas. Estos se pueden clasificar en Astrocitoma Pilocítico, Astrocitoma Fibrilar, Astrocitoma Anaplásico (AA) y Glioblastoma Multiforme (GBM)

El Glioblastoma Multiforme es el glioma más frecuente y maligno en adultos; representa 12 a 15 % de las neoplasias intracraneales y 50 a 60 % de los tumores astrocíticos. Es responsable de 12 mil muertes anuales en Estados Unidos y la supervivencia promedio de pacientes con esta patología es de 8.5 meses. En Europa y Estados Unidos, la incidencia es de dos a tres casos nuevos anuales por 100 mil habitantes. En México, en 2002 fallecieron 58, 612 personas por cáncer, lo que correspondió a 12.7 % del total de defunciones en ese año y a una tasa de 52.7 % por 100 mil habitantes. Durante 2010 se identificaron 1547 pacientes fallecidos por tumores de sistema nervioso.

La perfusión de imágenes de RM produce información fisiológica en la neovascularización en la angiogénesis tumoral in vivo y en términos de volumen de sangre cerebral relativo (CBVr). La angiogénesis tumoral es un factor importante que define la agresividad biológica de los astrocitomas, y la perfusión de la RM puede proporcionar un medio para caracterizar la vascularidad de los gliomas, superando de esta manera algunas de las limitaciones de la evaluación histopatológica. La perfusión de imágenes de RM se ha utilizado para gliomas de alto grado, porque una mayor vascularización corresponde a un grado más alto del tumor, en los gliomas de alto grado se puede esperar que presenten altos valores CBVr.

La pRM ha sido utilizada para diferenciar entre Astrocitomas de Alto grado(III – IV de la OMS) y Bajo grado(I-II de la OMS), lo que nosotros pretendemos es diferenciar entre tumores de alto grado Astrocitoma Anaplasico y Glioblastoma multiforme, utilizando la perfusión y sentar un precedente para un estudio con una población mayor.

II. ANTECEDENTES

Los astrocitomas constituyen del 70-75% de los gliomas. Estos se pueden clasificar en Astrocitoma Pilocítico, Astrocitoma Fibrilar, Astrocitoma Anaplásico (AA) y Glioblastoma Multiforme (GBM). La diferenciación del Astrocitoma Anaplásico con el Glioblastoma Multiforme mediante imagen en ocasiones es difícil.¹

El Glioblastoma Multiforme es el glioma más frecuente y maligno en adultos; representa 12 a 15 % de las neoplasias intracraneales y 50 a 60 % de los tumores astrocíticos. Es responsable de 12 mil muertes anuales en Estados Unidos y la supervivencia promedio de pacientes con esta patología es de 8.5 meses. En Europa y Estados Unidos, la incidencia es de dos a tres casos nuevos anuales por 100 mil habitantes. En México, en 2002 fallecieron 58, 612 personas por cáncer, lo que correspondió a 12.7 % del total de defunciones en ese año y a una tasa de 52.7 % por 100 mil habitantes. Durante 2010 se identificaron 1547 pacientes fallecidos por tumores de sistema nervioso. En ese mismo año se registraron 1426 casos nuevos de neoplasias encefálicas, que representaron 1.32 % del total de neoplasias malignas registradas ese año. En nuestro país, el glioblastoma multiforme constituye cerca de 30 % de los gliomas y 9 % de las neoplasias intracraneales, con supervivencia media de 16 meses, que correspondieron a 2.64 % del total de defunciones, para una tasa de 1.5 por 100 mil habitantes^{2,3}.

En pacientes pediátricos, El “Central Brain Tumor Registry” de Estados Unidos, (2007-2008) reportó las frecuencias en el grupo de 0 a 14 años: 2.8 para Glioblastomas y 9.5% para Astrocitomas Anaplásicos. Los tumores del sistema nervioso central en niños, presenta una incidencia de 2.76 a 4.03/100,000 niños al año.⁴ Estudios realizados en México encontraron que los tumores del sistema nervioso central se presentan con una frecuencia que va del 8.8 a 18.6%.⁵ Los tumores cerebrales sólidos son los segundos en frecuencia general después del grupo formado por las leucemias y los linfomas. La incidencia mundial anual se encuentra entre 10 y 18 casos por millón, la presentación más frecuente es en hombres, raza blanca y menores de cinco años. En estudios en población de la ciudad de México se ha encontrado una incidencia anual de 17 casos por millón, es decir, 560 casos de tumores del sistema nervioso central por año. Los tumores cerebrales más frecuentes son los que se derivan de la glía, hasta 60 %, siendo los Astrocitomas de bajo grado los más comunes. Más de los dos terceras partes de estos tumores tienen su origen en los hemisferios cerebrales, el resto puede generarse en las estructuras diencefálicas o en el cerebelo^{6,7}.

La clasificación de los tumores astrocíticos, se ha evaluado de forma sistemática y con éxito aplicado a un espectro de tumores astrocíticos difusamente infiltrantes. La Organización Mundial de la Salud (OMS) define a los tumores astrocíticos difusamente infiltrantes con solo atipia citológica como grado II (Astrocitoma

difuso), los que también muestra actividad anaplasia y mitótica como grado III (astrocitoma anaplásico), y los tumores, que además, demuestran proliferación microvascular y/o necrosis como grado IV de la OMS. La clasificación de la OMS también acepta proliferaciones microvasculares glomeruloides. La necrosis puede ser de cualquier tipo⁸.

El grado del tumor como factor pronóstico es un componente de una combinación de criterios utilizados para predecir una respuesta a la terapia y el resultado. Otro criterios incluyen hallazgos clínicos, tales como la edad del paciente, estado funcional neurológico y la localización del tumor; las características radiológicas tales como el realce postcontraste; extensión de la resección quirúrgica, los índices de proliferación y alteraciones genéticas. Para cada entidad tumoral, las combinaciones de estos parámetros contribuyen a una estimación global del pronóstico. A pesar de estas variables, los pacientes con tumores de grado II de la OMS por lo general sobreviven más de 5 años y las personas con grado III tumores sobreviven 2-3 años. El pronóstico de los pacientes con tumores de grado IV de la OMS depende en gran medida de si los regímenes de tratamiento efectivos están disponibles. La mayoría de los pacientes con Glioblastoma, en particular los ancianos, sucumben a la enfermedad en un año.⁸⁻¹⁰

Grado histológico (sistema de gradación de la OMS/WHO):

El criterio de gradación está basado en la anaplasia:

I	Astrocitoma pilocítico	
II	Astrocitoma difuso	Mínima hiper celularidad y anaplasia. Pocas o ninguna mitosis.
III	Astrocitoma anaplásico	Hiper celularidad moderada con anaplasia y mitosis frecuentes. Proliferación microvascular posible.
IV	Glioblastoma multiforme	Hallazgos de Astrocitoma anaplásico más necrosis.

Se piensa que muchos Glioblastomas Multiformes (GBM) surgen por la progresión de astrocitomas de bajo grado (OMS grado II) y astrocitomas anaplásicos (OMS, grado III). Los mecanismos moleculares implicados en el fenotipo maligno y la progresión se empiezan a comprender y al parecer están, en parte, asociados con la inactivación de genes supresores de tumores (incluyendo por ejemplo p53 y p16) y la sobre-expresión de oncogenes (RAS, receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y Akt).¹⁰⁻¹¹ En este subgrupo lesional se ubican la mayoría de los gliomas astrocíticos, pasando por un continuo espectro morfológico de diferenciación y grado tumoral. Se presentan a cualquier edad y en cualquier nivel del neuroeje. En los adultos aparecen con más frecuencia en los hemisferios cerebrales y en los niños, en el tallo cerebral. El cerebelo es raramente afectado.¹²

Astrocitoma Anaplásico (OMS grado III)

El astrocitoma anaplásico (AA) es un tumor astrocítico de tipo fibrilar, el cual es intermedio en diferenciación entre un Astrocitoma Grado II y un glioblastoma multiforme. Cerca del 80 y el 90 % de los gliomas invasivos tienen cambios anaplásicos. Aparecen fundamentalmente en los hemisferios cerebrales y cuando se localizan en el diencefalo, vías ópticas o tallo cerebral producen síndromes especiales.

Macroscópicamente las lesiones se ven como masas discernibles, generalmente endurecidas. La corteza comprometida es firme, pálida y con aplanamiento de las circunvoluciones. Microscópicamente existe moderada hiper celularidad, pleomorfismo nuclear y celular, hiper cromatismo y algunas mitosis. No hay proliferación vascular exagerada ni necrosis. Para Burger la presencia de necrosis en un astrocitoma difuso es indicativo de un Glioblastoma Multiforme. En el sistema de Daumas-Duport un tumor que muestre necrosis y sólo una de las otras variables, usualmente atipia citológica, representa un grado 3.¹⁰⁻¹¹

El AA en la tomografía puede observarse como una masa con densidad baja, puede presentarse heterogénea por calcificaciones y hemorragia en su interior aunque son raros, tras la administración de medio de contraste la mayoría no presenta realce, y solo algunos que presentan realce lo hacen de forma focal.

En la Resonancia Magnética (RM) en secuencia T1 puede observarse como una masa de sustancia blanca mixta de iso a hipointensa, que puede afectar y expandir la corteza sobreyacente; la presencia de calcificaciones, hemorragia y degeneración quística es rara. En Secuencia T2 y FLAIR se puede observar una masa hiperintensa, heterogénea; puede tener discreto aspecto de infiltración en encéfalo adyacente; es común la restricción en la difusión, y en T1 mas gadolinio, generalmente no presenta intensificación, cuando presenta realce puede ser nodular, focal, homogéneo.

Con la utilización de espectroscopia se aprecia relación colina/Creatina elevada, N-acetil aspartato disminuido, relación mioinositol/Cr inferior (0.33 ± 0.16) que el Astrocitoma de bajo grado.

En la Tomografía por Emisión de Positrones (PET) se observa un metabolismo más alto que Astrocitomas de bajo grado, el Fluoro-Desoxiglucosa (FDG) muestra que los gliomas de alto grado muestran captación similar o superior a la sustancia gris normal. El tumor con aumento mayor a 1.5 que la sustancia blanca o mayor que 0.6 en sustancia gris sugieren tumores de alto grado. El FDG tiene una sensibilidad de 81-86% especificidad de 50-94% para diferenciación entre tumor recurrente y lesión encefálica por radiación.^{12,13}

Glioblastoma multiforme

El Glioblastoma Multiforme es el más frecuente de los gliomas y desafortunadamente el más maligno. Constituye del 50 al 55 % de todos los gliomas, así como el 25 % de los tumores intracraneales. Es un tumor difusamente infiltrante y pobremente diferenciado del tejido neural normal.¹²⁻¹⁴

El pronóstico es uniformemente sombrío. A pesar de someterse a tratamientos estándar, que hoy incluyen la resección quirúrgica, la radioterapia postoperatoria, y varios protocolos de quimioterapia, más del 75% de los pacientes mueren dentro de los 18 meses. El pronóstico no ha cambiado significativamente desde la década de 1970.³

En la actualidad se considera como el grado de malignidad extremo de continuidad de los tumores astrocíticos. Usualmente se origina en la sustancia blanca, y la denominación de multiforme está dada por la heterogeneidad que lo caracteriza bajo visión microscópica. Puede desarrollarse por dos vías genéticas, a través de la transformación anaplásica de un astrocitoma de bajo grado, lo cual sugiere un mayor intervalo de tiempo entre los síntomas y el diagnóstico; o como un glioblastoma multiforme de novo, donde existe pérdida de heterocigosidad del cromosoma 10 y amplificación del gen del factor de crecimiento epidérmico (EGF), sin alteración del gen de la p53. La mutación de este gen asociado a pérdida de la heterocigosidad del cromosoma 17p, 9q, 13q ó 19q es observado en el proceso de progresión anaplásica de un glioma de bajo grado a glioblastoma multiforme, transición que termina con amplificación de los genes del EGF.⁹⁻¹³

Aunque la evaluación histopatológica sigue siendo el patrón de referencia para determinar el grado de glioma, el error de muestreo, la amplia gama de los sistemas de clasificación de la OMS, la variabilidad inter e intrapatólogos, y la diferencia en la biología de los gliomas de alto grado de la OMS puede dar lugar a una evaluación inadecuada de todo el tumor.⁸ Por lo tanto, para un diagnóstico de tumor cerebral final, los estudios de imagen pueden proporcionar información adicional a la evaluación patológica.¹³

El Glioblastoma Multiforme en las imágenes tomográficas se va a observar como una masa irregular isodensa o hipodensa, con hipodensidad central que representa necrosis, efecto de masa marcado y edema/infiltración tumoral adyacente, la hemorragia y las calcificaciones suelen ser infrecuentes; tras la administración de medio de contraste se observa un realce anular, intenso, irregular y heterogéneo.

Por RM en secuencia T1 se observa masa de sustancia blanca entre hipointensa e isointensa, son comunes la presencia de necrosis, degeneración quística y márgenes irregulares gruesos, pueden presentar hemorragia subaguda, en secuencia T2 y FLAIR se aprecia masa hiperintensa heterogénea con infiltración tumoral/edema vasogénico adyacente, se puede observar necrosis, quistes, hemorragia, niveles líquidos, señal de vacío de flujo de aspecto tubular

(neovascularización), el tumor viable se extiende mucho más allá de los cambios de señal. En T2 eco de Gradiente se observa artefacto por susceptibilidad relacionado con productos hematológicos no hay restricción a la difusión tras la administración de gadolinio se observa una corteza irregular gruesa, de intensidad periférica a área de necrosis en los casos típicos, el realce puede ser anular, nodular o en manchas. En la espectroscopia se puede observar patrón similar al del Astrocitoma Anaplásico. En el PET se puede tener un metabolismo de glucosa alto, y datos similares al Astrocitoma Anaplásico.¹²⁻¹³

El Glioblastoma es categorizado por la Organización Mundial de la Salud de grado IV. Por lo tanto, es comprensible que los Glioblastomas se asocian con un alto grado de proliferación vascular. Se han propuesto varios enfoques diferentes de MRI que podrían ser utilizados para evaluar la vasculatura del tumor. La susceptibilidad Dinámica del realce con Contraste (DSC) por RM puede ser usado para hacer mediciones de flujo sanguíneo cerebral absoluto (CBF), el volumen (CBV) y el relativo CBVr. El análisis de DSC se asume que el material de contraste se mantiene intravascular (es decir, con la barrera hemato-encefálica intacta). El método con contraste dinámico por RM es un modelo de extravasación de agente de contraste y estima el rendimiento de parámetros adicionales relacionados con la permeabilidad vascular, como la constante de transferencia vascular (Ktrans). Tales parámetros son potencialmente útiles porque los vasos creados por la angiogénesis tumoral son conocidos por ser hiperpermeables. Históricamente, los análisis de DSC se han aplicado a las imágenes potenciadas en T2 (generalmente eco planar) adquiridas durante la inyección de un bolo de material de contraste, mientras que los análisis de realce postcontraste dinámicos han sido aplicados a las imágenes potenciadas en T1 durante el lavado del material de contraste desde el tumor. Tanto DSC y enfoques contraste mejorado dinámicos han demostrado su utilidad en la evaluación de los grados de glioma.^{14, 15}

Las características de las imágenes de la angiogénesis incluyen el realce del tumor y el edema vasogénico. Estos cambios son evidentes en Resonancia Magnética (MRI) en Imágenes inversión-recuperación (FLAIR) o en secuencia T2, T1 y Atenuación Estándar de líquido con contraste. En el análisis patológico, un aumento del número de vasos y la proliferación de las células endoteliales vasculares son hallazgos típicos. Las imágenes de perfusión por RM ha sido utilizado para evaluar los gliomas. La susceptibilidad dinámica, con realce por contraste, y las técnicas de imagen de perfusión spin-marcado arterial han sido utilizados con éxito en todo para evaluar Glioblastomas. Un aumento en el volumen sanguíneo cerebral relativo (CBVr) es una señal temprana de la transformación de un glioma de grado bajo a un glioma de alto grado y se cree que representa el inicio de la angiogénesis. Los parámetros de perfusión, tales como coeficiente de transferencia de contraste y CBVr han demostrado que se correlaciona con una mejor supervivencia en pacientes con gliomas. Barajas et al también se correlaciona hallazgos de las imágenes de difusión y perfusión con características histológicas de agresividad.¹⁶

La perfusión de imágenes de RM produce información fisiológica en la neovascularización en la angiogénesis tumoral in vivo y en términos de volumen de sangre cerebral relativo (CBVr). La angiogénesis tumoral es un factor importante que define la agresividad biológica de los astrocitomas, y la perfusión de la RM puede proporcionar un medio para caracterizar la vascularidad de los gliomas, superando de esta manera algunas de las limitaciones de la evaluación histopatológica. La perfusión de imágenes de RM se ha utilizado para gliomas de alto grado, porque una mayor vascularización corresponde a un grado más alto del tumor, en los gliomas de alto grado se puede esperar que presenten altos valores CBVr.

Dado que la perfusión implica el transporte de material a través del tejido, todas las medidas de perfusión requieren una cantidad de trazador cuyo transporte en la sangre pueda medirse.

Imagen con contraste de susceptibilidad dinámica (DSC).

Es el método más popular para obtener imágenes de pRM. Al ser todos los medios de contraste magnéticos y paramagnéticos actualmente disponibles demasiado grandes para cruzar la barrera hematoencefálica, los medios de contraste serán intravasculares dentro del tejido cerebral normal. Los estudios dinámicos aprovechan los cambios en la magnetización local producidos por el medio de contraste a su paso a través de la red vascular. Dichos cambios en el campo magnético local pueden medirse como cambios de señal en RM, a través del uso de técnicas de imagen ultrarrápidas, como las ecoplanares, tanto a través de secuencias de pulso espín eco como de eco de gradiente. En la práctica, el medio de contraste se administra por vía intravenosa con un inyector a una velocidad de 5 mL/s. El intervalo de tiempo entre imágenes sucesivas debe ser de 1 a 2 segundos. Los datos de la curva señal-tiempo pueden transformarse posteriormente en una curva concentración del trazador-tiempo (ΔR_2).

Imagen en estado estable (steady state imaging) La técnica en estado estable potenciada en secuencia T1 se usa para determinar el volumen sanguíneo cerebral absoluto con alta resolución espacial a través del todo el cerebro. Sin embargo, se pueden obtener malos resultados en áreas donde la barrera hematoencefálica está rota, donde se viola la presunción del trazador no difusible. Se ha desarrollado un abordaje combinado usando las técnicas T1 y T2 o T2 FLAIR como método para minimizar los efectos confusos producidos por el escape vascular en las áreas donde la barrera hematoencefálica está rota.¹⁷

Parámetros hemodinámicos de perfusión

Los parámetros hemodinámicos que obtenemos son valores relativos que no permiten una comparación directa entre diferentes sujetos y que inclusive pueden diferir dentro del mismo sujeto al realizar el estudio en diferentes momentos en el tiempo. Volumen sanguíneo cerebral (cerebral blood volume: CBV) Se define como el total de volumen sanguíneo en una región determinada del cerebro. El CBV se mide en unidades de mL de sangre por 100 g de tejido cerebral (mL/100 g). Flujo sanguíneo cerebral (cerebral blood flow: CBF) Se define como el volumen de sangre que se mueve a través de una determinada región del cerebro

en la unidad de tiempo, y representa el flujo capilar en el tejido. El CBF tiene sus unidades en mL de sangre por 100 g de tejido cerebral por minuto (mL/100 g/min). El CBF normal es típicamente mayor que 50-60 mL/100 g/min. Tiempo de tránsito medio (mean transit time: MTT) Es un concepto un poco más complejo. Debido a que el tiempo de tránsito de la sangre a través del parénquima cerebral varía en dependencia de la distancia recorrida entre la entrada arterial (arterial inflow) y la salida venosa (venous outflow), el MTT se define como el promedio de tiempo de tránsito de la sangre a través de una determinada región del cerebro [4], de acuerdo con el principio de volumen central que establece que $MTT = CBV/CBF$.

Tiempo de llegada (time to arrival: T0) Se define como el tiempo desde el momento de inyección del contraste hasta que se detecta su llegada al vóxel. Tiempo hasta el pico (time to peak: TTP) Podemos definirlo como el tiempo transcurrido desde que se inyecta el contraste hasta que se detecta el mínimo de señal en el vóxel (coincide con la máxima concentración de contraste) .

Imágenes de permeabilidad Los estudios de permeabilidad endotelial vascular tienen gran importancia en el estudio de la patología tumoral cerebral, ya que brindan una importante información relacionada con la integridad de la barrera hematoencefálica, morfología vascular, naturaleza de la neovascularización, fisiopatología tumoral y pronóstico.

Cuando se administra contraste en casos de ruptura de la barrera hematoencefálica, habrá fuga o escape de éste al espacio extravascular extracelular (EES, espacio extravascular extracelular). Medir la permeabilidad endotelial, el área de superficie endotelial y el tamaño del EES requiere un análisis cuantitativo del material de contraste que se fuga del espacio vascular al EES. La principal consideración al escoger la adecuada secuencia de resolución temporal es la forma de la curva concentración-tiempo en el plasma, que se llama usualmente función de entrada arterial (AIF, arterial input function) .¹⁸

Al realizar estudios de pRM en tumores, el parámetro hemodinámico que se debe evaluar es el rCBV. Las regiones con alto rCBV representan las áreas de mayor densidad capilar y, por tanto, de mayor agresividad tumoral. Este método es seguro cuando la fuga o escape vascular de contraste es bajo. Sin embargo, cuando el escape vascular es alto, el valor del rCBV puede ser subestimado.¹⁹

Los resultados de varios estudios anteriores sugieren que las mediciones CBVr pueden lograr una mejor clasificación. Aronen et al. encontraron valores medios CBVr máximos de 3,64 y 1,11 en alto y bajo grado gliomas, respectivamente (n = 19). Knopp et al. había media similar CBVr valores máximos de 5,07 y 1,44 en los de alta y los gliomas de bajo grado, respectivamente (n = 29). Sugahara et al. correlacionado los valores máximos CBVr histológicamente y angiografía en 30 pacientes, con valores medios de 7,32, 5,84 y 1,26 para los glioblastomas, astrocitomas anaplásicos y gliomas de bajo grado, respectivamente. Estos valores son comparables a nuestros hallazgos, con valores medios máximos CBVr de 3,29 (rango de 2,82 a 12,86) y 1,21 (rango de 0,29 a 3,14) para alto y bajo grado

gliomas, respectivamente. La sensibilidad y la especificidad con el uso de un CBVr de 1,5 como un valor de umbral fueron 100 y 69%, respectivamente. Shin et al. demostraron significativas relaciones CBVr de 4,91 en gliomas de alto grado y 2,00 en los gliomas de bajo grado, en 17 pacientes; estas proporciones fueron similares a las tasas en este estudio de 3,29 y 1,21 en alto y bajo grado gliomas, respectivamente.¹⁹

III. INTRODUCCION

Se ha procurado un diagnóstico temprano del grado de Gliomas Astrocíticos con muchas dificultades pero con beneficios clínicos significativos.

Los gliomas malignos son conocidos por infiltrar el parénquima siguiendo trayectos vasculares en la sustancia blanca. Esto puede no ser observado si no hay intensidad de señal anormal o reforzamiento en imágenes de RM. La ventaja de las técnicas de Resonancia Magnética en evaluar los Gliomas Cerebrales es la capacidad para mostrar no solo la lesión completa, sino también el parénquima cerebral adyacente.

El estudio convencional de RM con gadolinio es una útil herramienta en la clasificación de los tumores cerebrales. Provee excelente información anatómica y morfológica de los tumores. Sin embargo a pesar de las secuencias y protocolos la clasificación y el grado de malignidad de los gliomas astrocíticos con imágenes convencionales de RM son algunas veces inseguros.

Las imágenes de RM dan información importante sobre el tipo de reforzamiento, presencia de edema, tumores focales y a distancia, hemorragia, necrosis, efecto de masa los cuales son todos de ayuda en la caracterización del tumor y por lo tanto del Grado del Tumor (6).

El efecto de masa y la presencia de necrosis son dos importantes predictores acerca del grado del tumor. Sin embargo frecuentemente un tumor de alto grado puede ser erróneamente clasificado como de bajo grado cuando demuestra mínimo edema, cuando no hay reforzamiento, no hay necrosis y no hay efecto de masa. Por lo contrario tumores de bajo grado puede mostrar presencia de edema peritumoral, reforzamiento a la administración de contraste, necrosis central y efecto de masa y ser erróneamente clasificados como tumores de alto grado. Y aún existe mayor dificultad en lograr una diferenciación en los Astrocitomas de Alto Grado III (A. Anaplásico) y IV (Glioblastoma Multiforme), por lo que se usan técnicas complementarias (DTI) para lograr un Diagnóstico más certero.

El *Astrocitoma Anaplásico* es un tumor astrocítico de tipo fibrilar, el cual es intermedio en diferenciación entre un astrocitoma difuso y un glioblastoma multiforme. Cerca del 80 y el 90 % de los astrocitomas invasivos tienen cambios anaplásicos. Son tumores que ocurren fundamentalmente en los hemisferios cerebrales y cuando se localizan en el diencefalo, vías ópticas o tallo cerebral producen síndromes especiales. Este tumor puede originarse de novo, o más frecuentemente por la transformación maligna de un astrocitoma bien diferenciado.

Macroscópicamente las lesiones se ven como masas discernibles, generalmente endurecidas. La corteza comprometida es firme, pálida y con aplanamiento de las

circunvoluciones. Microscópicamente existe moderada hiper celularidad, pleomorfismo nuclear y celular, hiper cromatismo y algunas mitosis. No hay proliferación vascular exagerada ni necrosis. Para *Burger* la presencia de necrosis en un astrocitoma difuso es indicativo de un glioblastoma multiforme. En el sistema de *Daumas-Duport* un tumor que muestre necrosis y sólo una de las otras variables, usualmente atipia citológica, representa un grado 3.

El *Glioblastoma Multiforme* Es un tumor difusamente infiltrante y pobremente diferenciado del tejido neural normal. En la actualidad se considera como el grado de malignidad extremo de continuidad de los tumores astrocíticos. Usualmente se origina en la sustancia blanca, y la denominación de multiforme está dada por la heterogeneidad que lo caracteriza bajo visión microscópica. En el glioblastoma multiforme de novo existe pérdida de heterocigosidad del cromosoma 10 y amplificación del gen del factor de crecimiento epidérmico (EGF), sin alteración del gen de la p53. La mutación de este gen asociado a pérdida de la heterocigosidad del cromosoma 17p, 9q,13q ó 19q es observado en el proceso de progresión anaplásica de un glioma de bajo grado a glioblastoma multiforme, transición que termina con amplificación de los genes del EGF.

Muchos patólogos han tomado como norma la presencia de necrosis intratumoral en las neoplasias astrocíticas para establecer el diagnóstico de glioblastoma multiforme. Dos nuevos sistemas de clasificación por grados han argumentado que el diagnóstico de este tipo de tumor puede ser hecho sin la presencia necesaria de focos de necrosis, primero la inclusión del astrocitoma grado 4 del sistema de *Daumas-Duport* et al. y segundo la nueva revisión de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1993. En la clasificación de la OMS es posible llamarlo glioblastoma multiforme cuando el tumor contiene proliferación endotelial, y en el sistema de *Daumas-Duport* cuando están presentes 3 criterios histológicos: atipia nuclear, mitosis y proliferación endotelial. De esta forma para estos autores, la necrosis tumoral no se considera esencial para el diagnóstico de este tipo de tumor. No así para *Burger* y *Nelson* que siempre han considerado la presencia de necrosis como un factor importante para diferenciar el glioblastoma multiforme del astrocitoma anaplásico.

La perfusión de imágenes de RM produce información fisiológica en la neovascularización en la angiogénesis tumoral in vivo y en términos de volumen de sangre cerebral relativo (CBVr). La angiogénesis tumoral es un factor importante que define la agresividad biológica de los astrocitomas, y la perfusión de la RM puede proporcionar un medio para caracterizar la vascularidad de los gliomas, superando de esta manera algunas de las limitaciones de la evaluación histopatológica. La perfusión de imágenes de RM se ha utilizado para gliomas de alto grado, porque una mayor vascularización corresponde a un grado más alto del tumor, en los gliomas de alto grado se puede esperar que presenten altos valores CBVr.

Dado que la perfusión implica el transporte de material a través del tejido, todas las medidas de perfusión requieren una cantidad de trazador cuyo transporte en la sangre pueda medirse.

La pRM ha sido utilizada para diferenciar entre Astrocitomas de Alto grado y Bajo grado, lo que nosotros intentamos hacer, es diferenciar entre tumores de alto grado Astrocitoma Anaplasico y Glioblastoma multiforme y sentar un precedente para un estudio con una mayor población.

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Existe diferencia del Volúmen Sanguíneo Cerebral entre el Astrocitoma Anaplásico y el Glioblastoma Multiforme?

V. HIPOTESIS

Hipótesis de trabajo: El Glioblastoma Multiforme tiene una mayor Volumen Sanguíneo Cerebral relativo en comparación con el Astrocitoma Anaplásico

Hipótesis Nula: La diferencia en el Volumen Sanguíneo Cerebral relativo entre el Glioblastoma Multiforme y el Astrocitoma Anaplásico es considerada poco significativa

VI. OBJETIVOS

Determinar el Volumen Sanguíneo Cerebral relativo de los gliomas de alto grado (Glioblastoma Multiforme y Astrocitoma Anaplásico) y buscar si existe diferencia entre ellos para lograr un diagnóstico mediante el uso de la Perfusión por Resonancia Magnética

VII. JUSTIFICACION

La perfusión es una secuencia funcional de la Resonancia magnética, que permite determinar el volumen sanguíneo cerebral, el flujo sanguíneo cerebral y el tiempo de tránsito medio de un trazador específico en el tejido cerebral; y tomando en cuenta que la neovascularidad es uno de los factores que confiere el grado de malignidad a los tumores astrocíticos, se puede esperar alguna diferencia entre el volumen sanguíneo cerebral relativo del astrocitoma Anaplásico y el volumen sanguíneo cerebral relativo del Glioblastoma multiforme.

La utilidad que representa el diagnóstico temprano del tumor astrocítico tiene valor para el pronóstico del paciente.

VIII. METODOLOGIA

Manual de procedimientos: Se revisaran los expedientes de pacientes que tengan el diagnóstico histopatológico de Glioblastoma Multiforme y Astrocitoma Anaplásico del enero del 2012 a diciembre del 2012 y que contaron con las secuencias de Echo Planares T1 MPR y medio de contraste.

De los exámenes previamente realizados, se tomaran los datos obtenidos en las Regiones de Interés (ROIs) colocadas en la periferia del tumor, en el centro del tumor, en el área de edema adyacente al tumor, en el edema más periférico de la lesión, en la sustancia blanca aparentemente sana (SBAS) adyacente al tumor, y en la sustancia blanca aparentemente sana (SBAS) del hemisferio contralateral.

Criterios De inclusión

- Derechohabientes del ISSSTE.
- Paciente con diagnostico histopatológico de Glioma Astrocitico de alto grado.
- No haber sido sometido a resección quirúrgica al momento de la realización del estudio
- No haber recibido Radio y/o Quimioterapia

Criterios de exclusión

- Pacientes sin sospecha de Glioma Astrocitico de alto grado por imagen
- Paciente con sospecha de Glioma astrocitico de Alto grado por Imagen que no tenga corroboración con estudio histopatológico.
- Pacientes que tengan expediente incompleto.
- Pacientes que no puedan acceder a la resonancia magnética

Sin criterios de eliminación

Se trata Estudio Transversal, retrospectivo, descriptivo, observacional

VIII. RECURSOS:

Residente de Imagenología Diagnóstica y Terapéutica: Dr. Horacio Grande Miranda realizará la selección de pacientes, el análisis de datos y variables obtenidas en estudios previamente realizados, presentará un informe final y publicación de trabajo.

RECURSOS MATERIALES

Expediente clínico

RECURSOS FINANCIEROS

El estudio no requiere gastos adicionales a la atención médica de los pacientes derechohabientes con esta patología.

IX. RESULTADOS:

Se registraron las mediciones de VSCr por perfusión con ROI (región de interés) de 3,9 mm², para todas las localizaciones descritas. Se realizaron mediciones en 28 pacientes, 14 con diagnóstico histopatológico de Glioblastoma Multiforme (6 mujeres y 8 hombres) y 14 con diagnóstico de Astrocitoma Anaplasico (4 mujeres y 10 hombres), con un promedio de edad de 46.3 años para el AA y de 58 años para el GBM.

La presencia de sangrado solo se detecto en GBM; mientras que en un Astrocitoma Anaplasico y en forma generalizada en GBM se observo la presencia de vascularidad

Las localizaciones más frecuentes para Astrocitoma Anaplasico fueron en el lóbulo frontal derecho, y para Glioblastoma Mutiforme en temporoparietal izquierdo.

En el presente estudio obtuvimos los siguientes resultados; los cuales fueron obtenidos de una proporción de acuerdo con el VSCr promedio para cada caso.

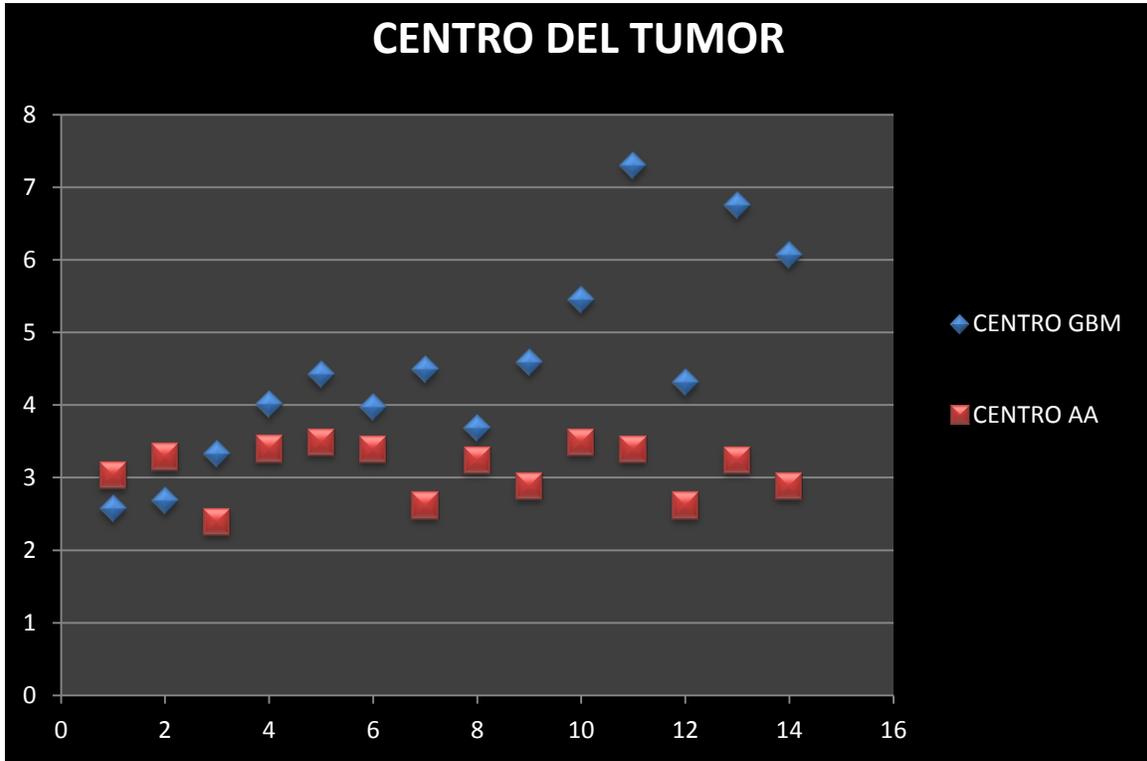
Se colocaron ROIs en las lesiones de GBM y A. A. en lugares específicos para todas las lesiones:

1. En el centro de la lesión
2. En la periferia de la lesión
4. En el edema más periférico a la lesión
5. En la SBAS adyacente a la lesión

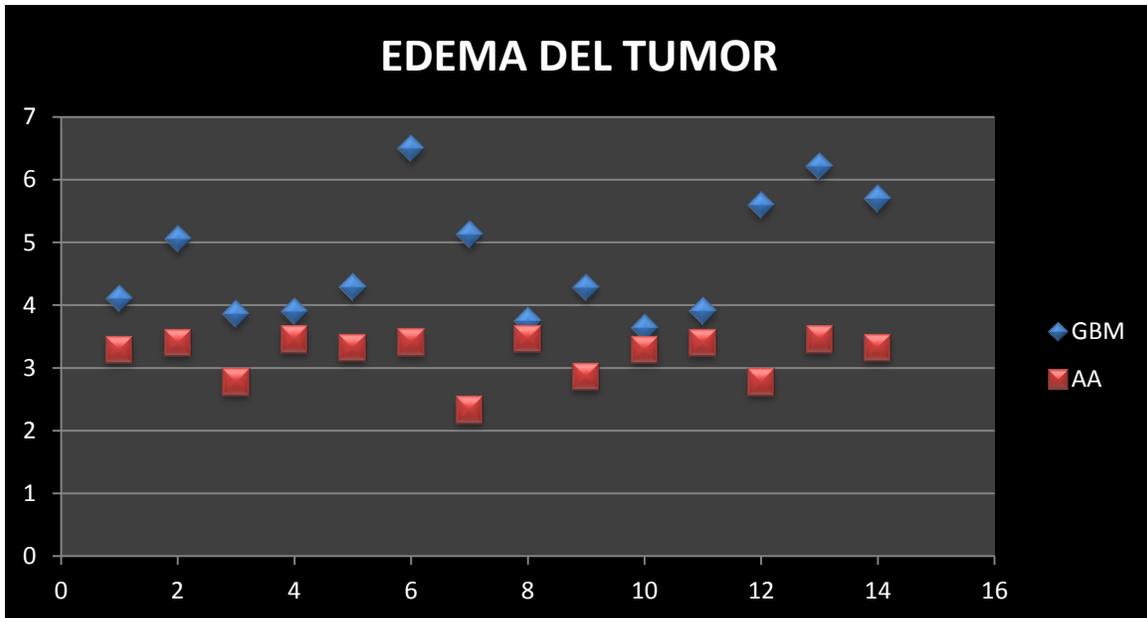
Perfusión en centro, periferia, edema y SBAS adyacente a la lesión:

Perfusión	Diagnóstico	N	Promedio	Desviación Std.	Promedio error Std.	Significancia
Centro	GBM	14	4.55	1.4079	0.3763	P 0.006
	A. A.	14	3.09	1.7041	0.0968	
Edema adyacente	GBM	14	4.71	0.974	0.02603	P 0.0001
	A. A.	14	3.18	0.3506	0.0937	
Periferia	GBM	14	4.41	1.5695	0.4195	.848
	A. A.	14	3.10	0.3779	0.101	
SBAS	GBM	14	5.12	1.249	0.3338	0.000123
	AA	14	3.24	0.1838	0.0491	

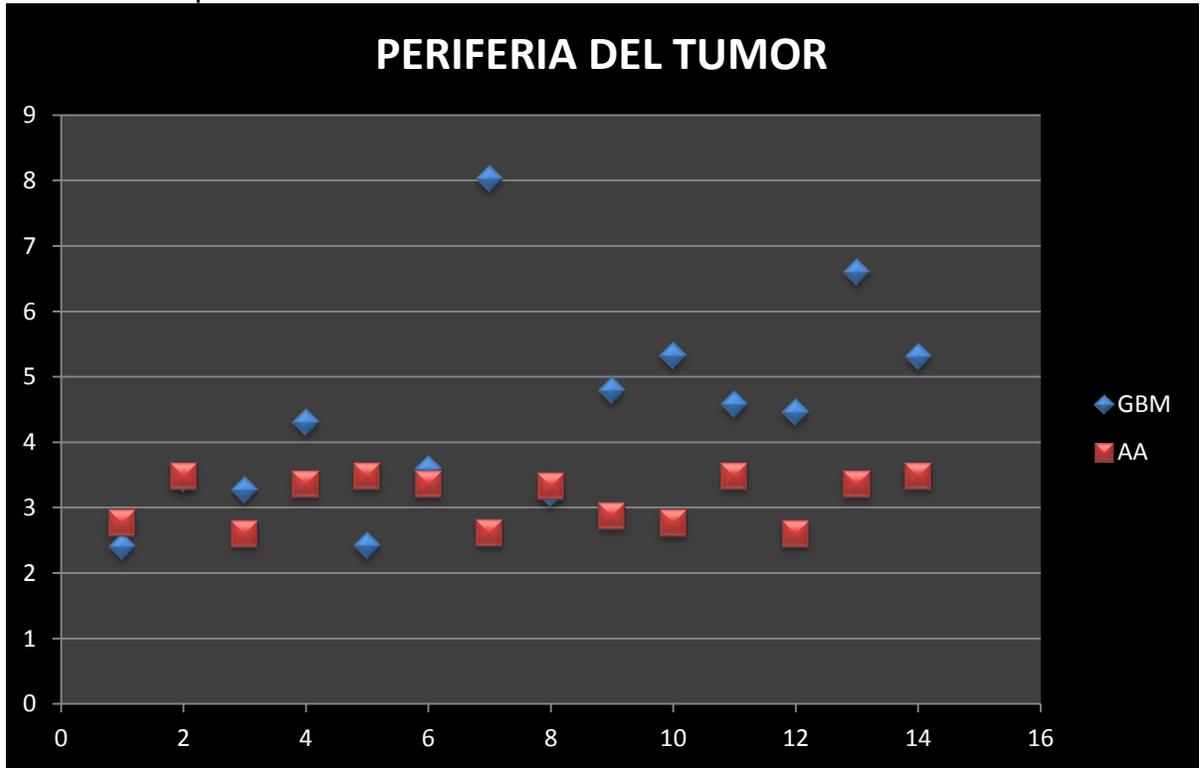
Grafica del centro del tumor



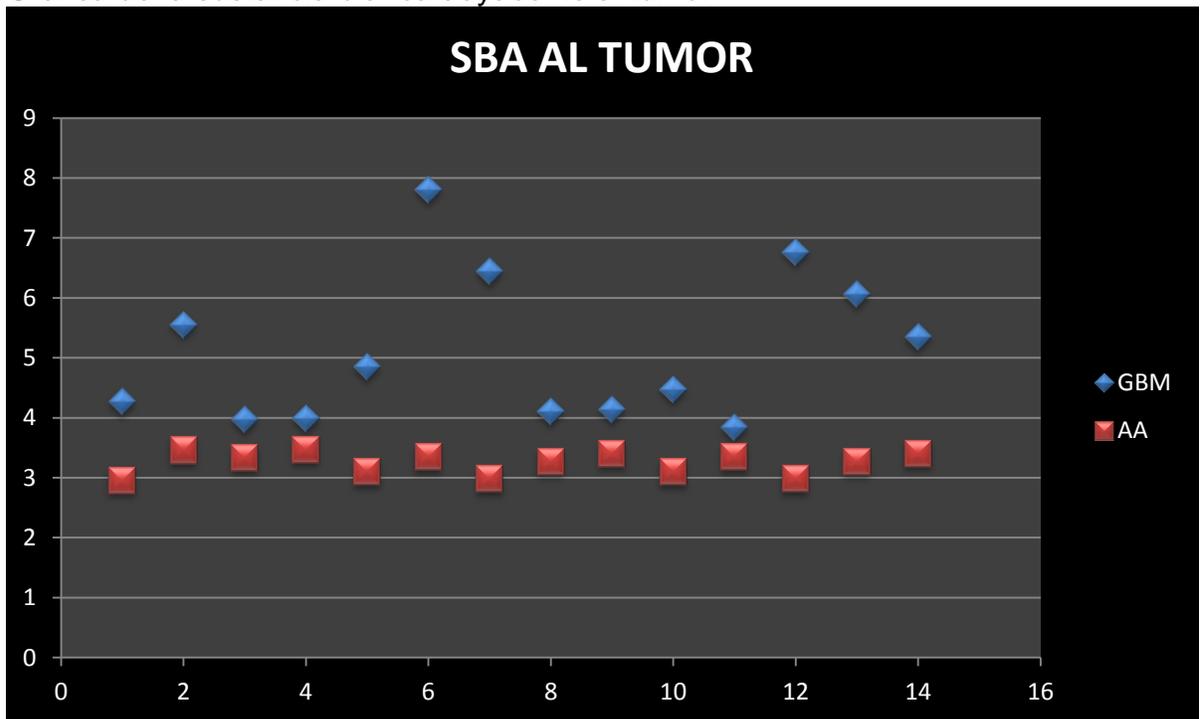
Grafica de perfusión en el edema periférico a la lesión



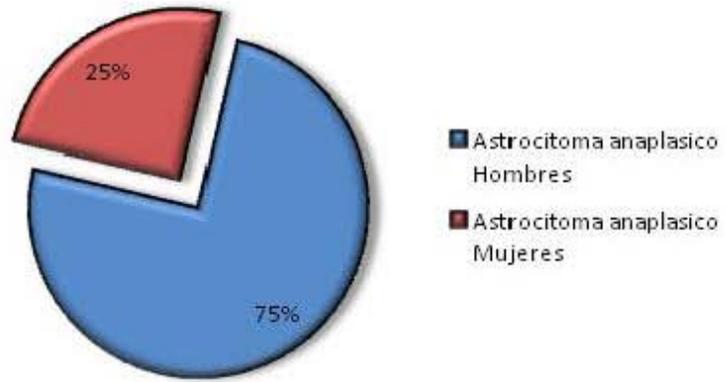
Grafica de la periferia del tumor



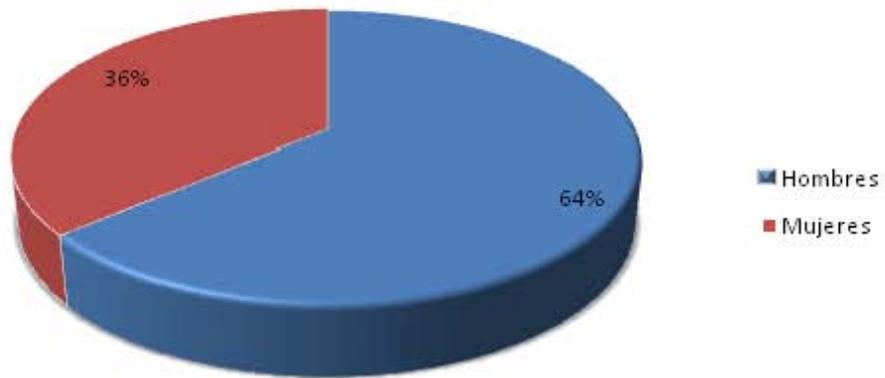
Grafica de la sustancia blanca adyacente al tumor

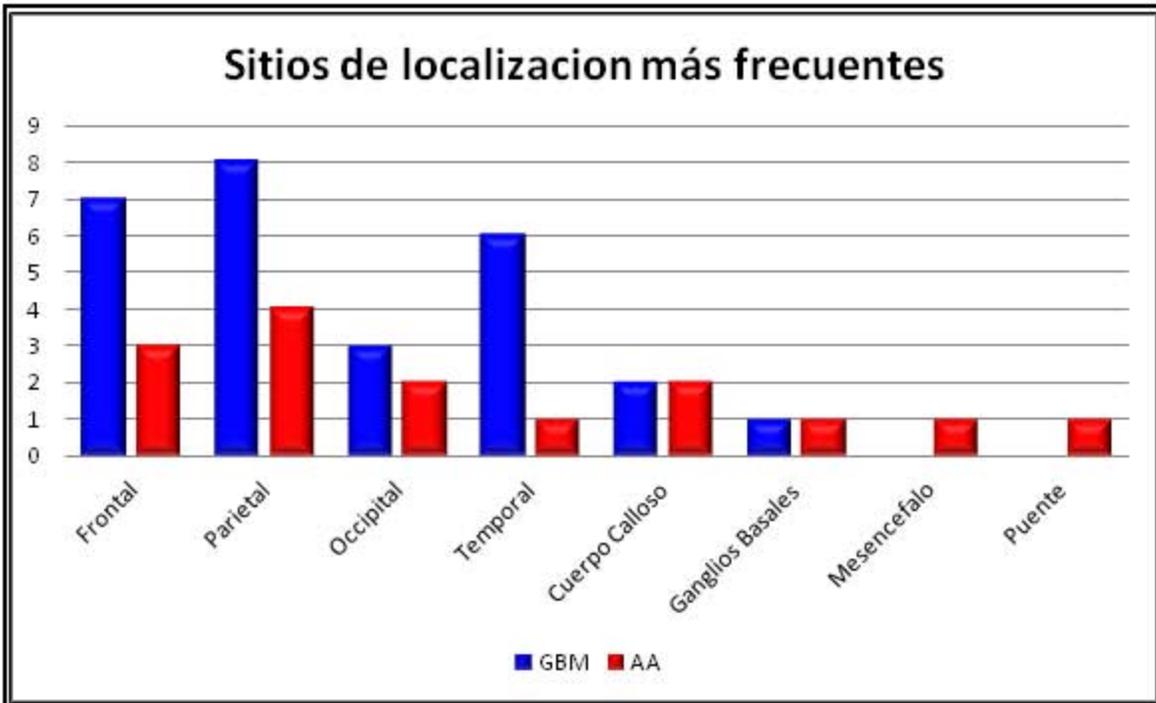
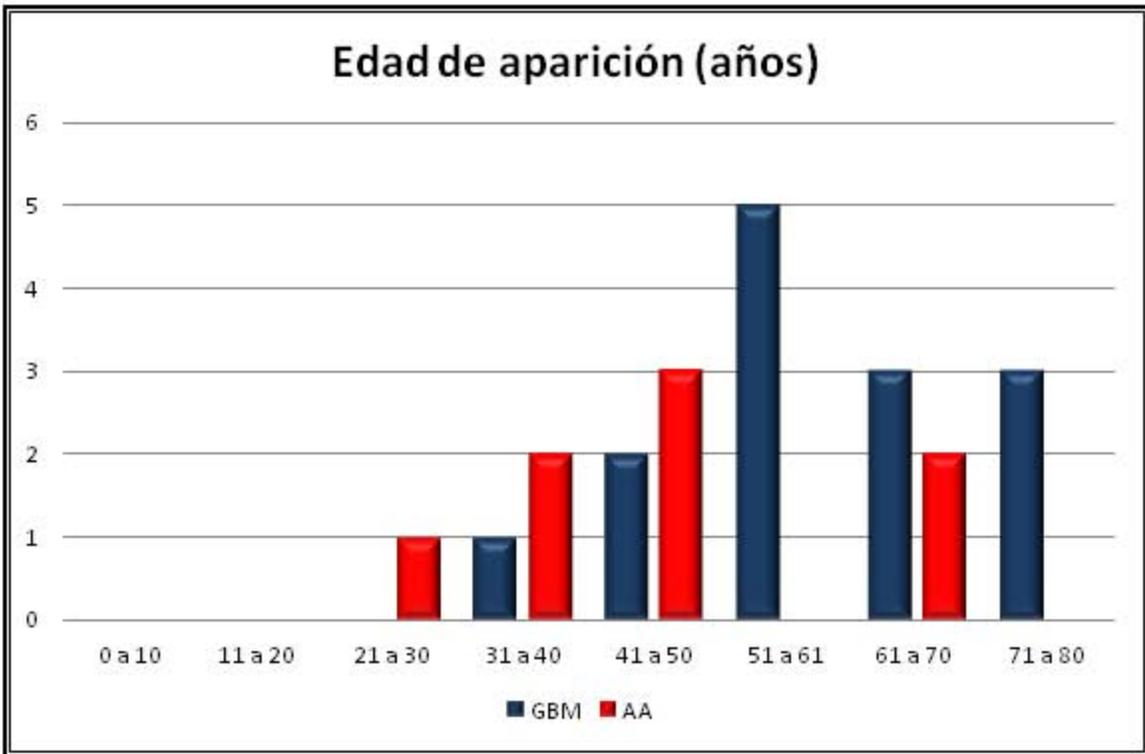


Astrocitoma Anaplasico

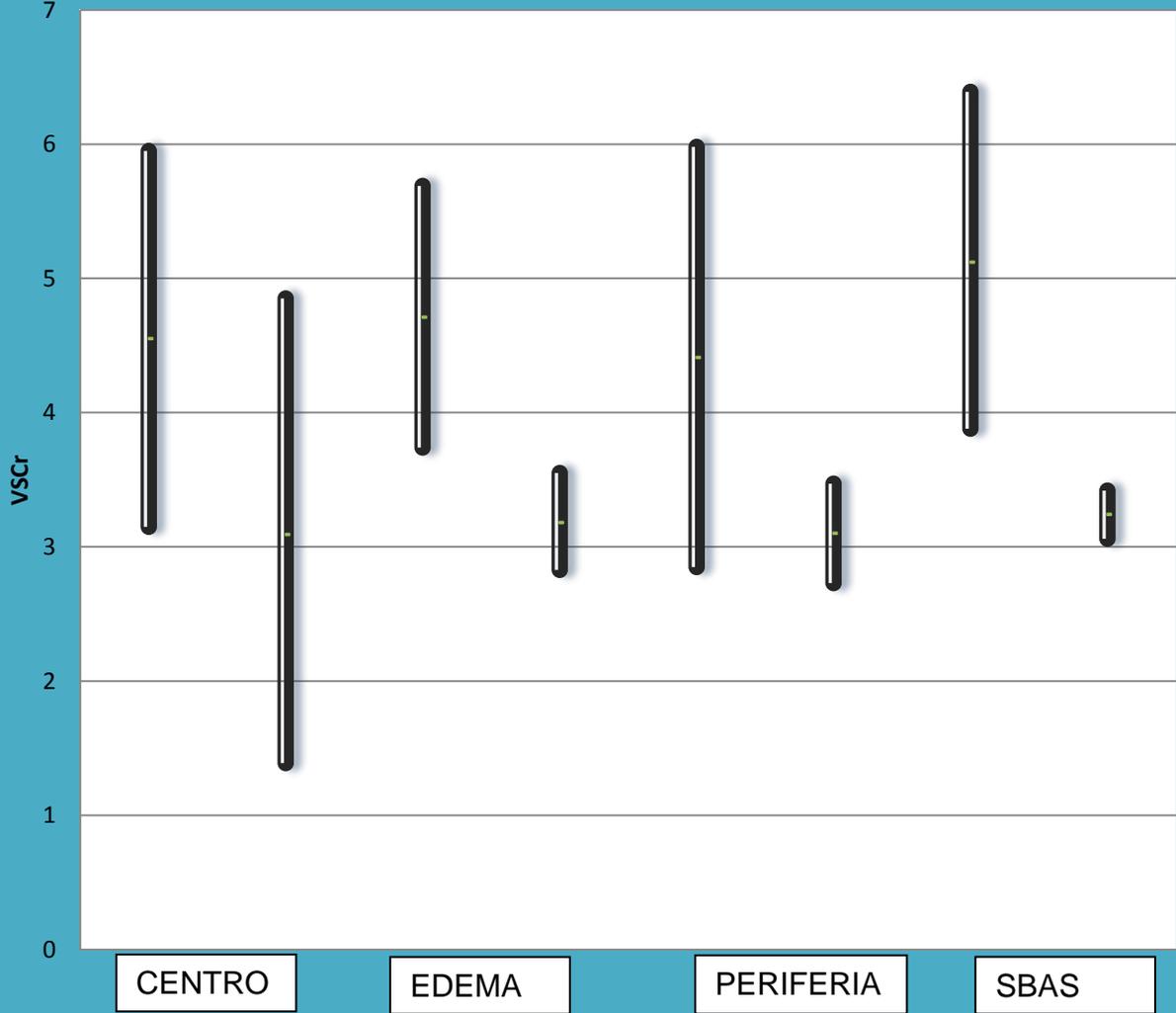


Glioblastoma Multiforme





Grafica de resultados



DE ACUERDA A LA LOCALIZACION DEL ROI
CENTRO, EDEMA, PERIFERIA, SBAS

X. DISCUSIÓN.

La Resonancia Magnética Funcional comprende una imagen sofisticada que puede evaluar de una forma cuantitativa y cualitativa la fisiología celular. La perfusión como secuencia funcional de la resonancia magnética se ha convertido en una herramienta básica para diferenciar entre patología neoplásica, infecciosa, metabólica o cambios postratamiento. Dentro de la patología neoplásica la diferenciación entre procesos benignos y malignos la funcionalidad de la perfusión toma gran relevancia, demostrándose en estudios previos entre Astrocitomas de bajo y alto grado.

En el presente estudio se encontró que la perfusión a nivel de centro, edema y SBAS adyacente al tumor se encuentra alterada, observándose una diferencia significativa entre ambos tipos de astrocitomas de alto grado. Presentando hiperperfusión ambos tumores con un promedio en el centro de 4.55 ± 1.4 para el GBM, y de 3.09 ± 1.7 para el AA; a nivel de edema de 4.71 ± 0.9 y de 3.18 ± 0.3 para el GBM y AA respectivamente; y nivel de la SBAS de 5.12 ± 1.24 y 3.24 ± 0.18 en GBM y AA respectivamente.

No se observa diferenciación significativa a nivel de la periferia del tumor, obteniendo 4.41 ± 1.56 y de 3.10 ± 0.37 para el GBM y AA respectivamente.

Los resultados son similares a los obtenidos por Knoop(et.al) el cual solo diferencio entre tumores gliales de alto y de bajo grado, observando únicamente la perfusión al interior del tumor, mientras que nosotros tratamos de evaluar al tumor dentro de un marco mas amplio, de acuerdo con las características específicas del Glioblastoma y del Astrocitoma.

XI. CONCLUSIÓN

De lo anterior concluimos, mediante el análisis de los valores obtenidos de Volumen Sanguíneo Cerebral relativo que si existe una diferencia entre Astrocitoma Anaplásico y Gliomastoma multiforme, siendo estadísticamente significativo y con una adecuada interfase cuando se mide la sustancia blanca adyacente y edema periférico.

El presente estudio se considera el primero para identificar los parámetros perfusión en pacientes con GBM y A. A., y pretendemos sentar un precedente para la realización de un estudio de mayores proporciones, para de esta manera hacer de la Perfusión por Resonancia Magnética una prueba coadyuvante en la diferenciación entre AA y GBM.

XII. BIBLIOGRAFÍA

1. Rosenfeld MR, Gutin PH, Dalmau J. Aspectos prácticos en el diagnóstico y tratamiento de los gliomas cerebrales. *Neurología* 1999;14(3):11
2. Centro Nacional de Vigilancia Epidemiológica y Control de Enfermedades. Registro histopatológico de neoplasias malignas en México, 2011. México: Secretaría de Salud; 2012.
3. Hernández-Reyna Ricardo, Medellín-Sánchez R. Factores pronósticos de supervivencia en pacientes mexicanos con glioblastoma multiforme *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2010; 48 (2): 121-126
4. Vázquez SR, Martínez AA, Llorente OL (et. Al) Síntomas y signos iniciales de los tumores cerebrales pediátricos *Neurología* 2008 23 (0):0-0
5. Fajardo Gutierrez A, Juarez Ocaña S, Gonzalez-Miranda G. (et.al) Incidence of cáncer in children resident in ten jurisdiction of the Mexican Republic: Importance of the cáncer Registry *BMC Cancer* 2007 7:68
6. López-Aguilar Enrique, Sepúlveda Ana Carolina, Vildósola. Sobrevida de los pacientes con astrocitoma de alto grado que expresan el antígeno Ki67, atendidos en un hospital de pediatría. *Gac Méd Méx Vol.* 146 No. 2, 2010
7. Kieran M . Tumors of the brain and spinal cord. Orkin S. *Oncology Of infancy and childhood*. Ed. Saunders Elsevier 2009. 601-720
8. Louis David N. · Ohgaki Hiroko · The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. *Acta Neuropathol* (2007) 114:97–109
9. David A. Altman, Denis S. Atkinson, Jr, Daniel J. Brat, Best Cases from the AFIP Glioblastoma Multiforme *RadioGraphics* 2007; 27:883–888
10. Shono T, Tofilon PJ, Bruner JM, Owolabi O, Lang FF. Cyclooxygenase-2 expression in human gliomas: prognostic significance and molecular correlations. *Cancer Res.* 2001;61(11):4375-81.
11. Perez Ortiz L, Galarraga I. Tumores Astrocíticos Malignos. *Rev. Cubana de Oncología* 2001; 17(3) 180-7
12. Grossman RG, Principios de Neurorradiología ed. Marban. New York: Raven, 2007 :113-63.
13. Osborn A., Salzman Karen. *Cerebro Diagnostico por Imagen* 2ª edición Editorial Marban 2011 pp 452-59
14. Clifford J. Belden, Valdes Pablo A. Genetics of Glioblastoma: A Window into Its Imaging and Histopathologic Variability *RadioGraphics* 2011; 31:1717–1740
15. Girish M. Fatterpekar, Diogo Galheigo, Ashwatha Narayana, Glyn Johnson. Edmond Knopp. Treatment-Related Change Versus Tumor Recurrence in High-Grade Gliomas: A Diagnostic Conundrum—Use of Dynamic Susceptibility Contrast-Enhanced (DSC) Perfusion MRI Why Perfusion MRI Plays an Integral Role in Evaluation of High-Grade Gliomas and Their Treatment *AJR* 2012; 198:19–26

16. Soonme Cha, Edmond A. Intracranial Mass Lesions: Dynamic Contrast-enhanced Susceptibility-Weighted Echo-Planar Perfusion MR Imaging *Radiology* 2002 223: 11-29.
17. Covarrubias DJ, Rosen BR, Lev MH, Dynamic Magnetic Resonance Perfusion Imaging of Brain Tumors. *The Oncologist* 2004; 9:528-537.
18. Coons SW, Johnson PC, Scheithauer BW, et al mejorar la precisión diagnóstica y la concordancia interobservador en la clasificación y tipificación de los gliomas primarios. *Cancer* 1997;79: 1381 -93
19. H. R. Arvinda, C. Kesavadas P. S. Sarma. Glioma grading: sensitivity, specificity, positive and negative predictive values of diffusion and perfusion imaging B. Thomas *J Neurooncol* (2009) 94:87–96