



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
División de Estudios de Posgrado

IMAGENOLOGÍA DIAGNÓSTICA Y TERAPÉUTICA

**EVALUACIÓN DE RESPUESTA TUMORAL MEDIANTE RESONANCIA  
MAGNÉTICA, EN GLIOMAS DE ALTO GRADO, TRATADOS CON  
RADIOCIRUGÍA GAMMAKNIFE, EN EL  
HOSPITAL MÉDICA SUR**

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
ESPECIALISTA EN IMAGENOLOGÍA DIAGNÓSTICA Y TERAPÉUTICA

PRESENTA

DR. JOSÉ EDUARDO VALENCIA SEGURA

TUTORES PRINCIPALES

DR. LUIS FELIPE ALVA LÓPEZ

DR. JORGE ORTIZ HERNÁNDEZ

CIUDAD DE MÉXICO A 12 DE OCTUBRE DE 2018



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

## ÍNDICE

1. ANTECEDENTES.....	3
2. MARCO TEÓRICO.....	5
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	8
4. JUSTIFICACIÓN.....	9
5. OBJETIVO.....	10
6. METODOLOGÍA.....	10
7. DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO.....	12
8. RECURSOS.....	13
9. ANÁLISIS DE DATOS.....	14
10. RESULTADOS.....	15
11. DISCUSIÓN.....	16
12. CONCLUSIÓN.....	17
13. CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	18
14. BIBLIOGRAFÍA.....	19
15. ANEXOS.....	20

## 1. ANTECEDENTES

Los gliomas de alto grado son los tumores primarios malignos más comunes en la población adulta, e incluyen, según la clasificación de la OMS, a los de III grado (astrocitoma anaplásico, oligoastrocitoma anaplásico y oligodendroglioma anaplásico) y a los de IV grado (glioblastoma multiforme) (1). A pesar de avances recientes en el tratamiento de estos tumores, como quimiorradiación, agentes angiogénicos entre otros, el pronóstico de estos pacientes sigue siendo malo, con promedio de supervivencia en el rango de 12 a 14 meses en el caso del glioblastoma multiforme (1,2).

Cuando se realiza el diagnóstico anatomopatológico del tumor, la resección quirúrgica es la primera línea de tratamiento a seguir, la cual tiene como objetivo el retirar la mayor cantidad de tejido y preservar o mejorar la función neurológica (3). Como segunda línea de tratamiento se encuentra la quimiorradioterapia (temozolamida + radioterapia) la cual también ayuda a preservar la función y además ha demostrado incrementar la supervivencia de los pacientes (1, 3, 4).

Otra línea de tratamiento menos empleada pero que ha demostrado tener efectividad, es la radiocirugía, la cual tiene por objetivo destruir las células cancerígenas, o bien disminuir o detener su proliferación (5). Una de las tecnologías empleadas en este tipo de tratamiento es la radiocirugía estereotáctica (The Gamma Knife®) la cual utiliza rayos gamma dirigidos a una lesión blanco y se utiliza en el tratamiento de tumores que no pueden resecarse mediante cirugía convencional (6).

Dentro de los tumores que han conseguido tener un efecto terapéutico con gamma knife se encuentran los meningiomas, schwannomas, gliomas, germinomas y adenomas hipofisarios. Las indicaciones para la utilización de la radiocirugía estereotáctica dependen en gran medida del tipo de tumor cerebral, el tamaño de la lesión, su localización y edad del paciente (2, 6).

Existen además ciertas contraindicaciones para su uso entre las que se encuentran: un tamaño de lesión blanco excesivamente grande o la presencia de un gran número de lesiones (7).

La respuesta tumoral a las distintas intervenciones terapéuticas es evaluada comúnmente con distintas modalidades de imagen; Se ha encontrado además que la evaluación de respuesta tumoral utilizando varios métodos de imagen confiere una mejora en el valor predictivo de la respuesta tumoral (6, 8).

Dentro de los métodos de imagen utilizados para evaluar el estado tumoral después de recibir algún tratamiento se encuentra la Resonancia Magnética (2,4,6). Los tumores intraaxiales especialmente los gliomas de alto grado son evaluados mediante resonancia magnética contrastada (8). Este estudio permite distinguir entre progresión, recurrencia o efectos del tratamiento en el tumor y permite otorgar un pronóstico de vida a los pacientes (9).

## 2. MARCO DE REFERENCIA

Para estandarizar objetivamente la evaluación tumoral post-tratamiento, mediante métodos de imagen, están descritos en la literatura cuatro categorías de respuesta: respuesta completa (RC), respuesta parcial (RP), enfermedad estable (EE) y progresión de la enfermedad (PE), las cuales fueron introducidas por la OMS de forma inicial (10). Posteriormente en 1990 McDonald et al. establecieron los primeros criterios estandarizados de evaluación para los tumores de alto grado mediante tomografía computarizada, y tiempo después fueron adaptados para incluir también la resonancia magnética con medio de contraste (10,11). Sin embargo estos criterios han presentado limitaciones como la medición únicamente del área con realce al medio de contraste o bien, falta de criterios para la correcta medición, con inclusión de zonas de reforzamiento, en lesiones cavitadas etc (12).

En el año 2000, surgen nuevos criterios de evaluación conocidos como Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST), con el objetivo de estandarizar criterios de evaluación de respuesta tumoral específicamente en tumores sólidos (5, 11, 13). El uso de una medida unidimensional y la suma de múltiples lesiones son algunos de los criterios que utiliza el sistema RECIST y que confieren poca relevancia y limita su uso a los tumores intracraneales, en los cuales la morfología es compleja y su tendencia es más a infiltrar que a formar nuevas lesiones; debido a ello la comunidad neuro-oncológica no ha aceptado del todo el uso de estos criterios (13).

En 2010 se decide realizar un comité denominado RANO (Response Assessment in Neuro-Oncology) con la finalidad de re-evaluar y re-definir nuevos criterios estandarizados que asesoren la respuesta tumoral mediante estudios de imagen, en el tratamiento de tumores cerebrales (11, 13). Estos criterios son:

### 1. Medición de la lesión

#### Medibles

Lesiones con márgenes claramente definidos.

Visibles en dos o más cortes axiales.

Lesión con 2 diámetros perpendiculares que midan 10 mm o más.

Lesiones cavitadas con nódulo periférico el cual tenga reforzamiento y ambos diámetros perpendiculares midan 10 mm o más.

#### No medibles

Aquellas que no cumplen los criterios antes mencionados.

Nota: Existen lesiones que después de la cirugía permanecen con áreas de reforzamiento hasta meses después. Para evitar confundir estas áreas con enfermedad residual, se recomienda realizar RM de control sin y con contraste dentro de las primeras 24 -48 hrs post-cirugía.

### 2. Respuesta completa (RC)

Desaparición completa de lesiones con reforzamiento, por lo menos dentro de las primeras 4 semanas.

Lesiones sin cambios en secuencias FLAIR/T2

### 3. Respuesta parcial (RP)

Disminución igual o mayor al 50% de las lesiones blanco medibles, por lo menos dentro de las primeras 4 semanas.

No hay progresión de las lesiones no medibles.

Lesiones sin cambios en secuencias FLAIR/T2

### 4. Progresión de la enfermedad (PE)

Aumento mayor o igual al 25% de las lesiones blanco medibles, a partir del estudio base o del de mejor respuesta.

Aumento significativo de la lesión vista en FLAIR/T2

Nueva lesión.

### 5. Enfermedad estable (EE)

La lesión no califica para ninguno de los tres criterios previos.

Lesión estable y sin reforzamiento en secuencias FLAIR/T2.

Nota: Para determinar la respuesta o estabilidad del tumor RANO requiere mejoría o estabilidad de los síntomas neurológicos del paciente.

Existen otros términos que son importantes definir y que no encajan en alguna de las categorías previas. Uno de ellos es la pseudoprogresión la cual se define como el aumento del tamaño de una lesión con reforzamiento, que posteriormente muestra mejoría o estabilidad sin recibir ningún tipo de tratamiento y que no cumple criterios de una PE verdadera (13,15). Estos casos generalmente ocurren en 30% de los pacientes a los que se les hace control tras haber finalizado su tratamiento con quimiorradioterapia o únicamente radioterapia (11,13).

Otro término es la pseudorespuesta, la cual se define como una disminución rápida en el reforzamiento, a la aplicación del contraste, de la lesión tumoral, sin existir cambios en el tamaño del tumor, esto debido a la administración previa de agentes terapéuticos biológicos dirigidos a factores de crecimiento endotelial, los cuales alteran la permeabilidad de la barrera hemato-encefálica; esta situación puede simular una mejoría al no presentar reforzamiento la lesión (13,14).

### **3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

En la actualidad existe una necesidad urgente y clara para el desarrollo e investigación de nuevas terapéuticas, con especial atención en identificar aquellas que logren tener un impacto significativo en el pronóstico de pacientes con diagnóstico de gliomas de alto grado. La Resonancia Magnética es una modalidad de imagen que contribuye a la evaluación de la respuesta tumoral post tratamiento.

Hoy en día, existen criterios de evaluación de respuesta tumoral, mediante resonancia magnética, para los gliomas de alto grado que han sido tratados mediante resección quirúrgica, quimioterapia, radioterapia, radiocirugía o bien combinando estos métodos; sin embargo no existen criterios que evalúen la respuesta tumoral únicamente haciendo uso de la radiocirugía. En los últimos cinco años los criterios RANO han cobrado relevancia y a su vez han sufrido varias modificaciones, dados los avances en las tecnologías empleadas en la resonancia magnética, por lo que es necesario que se establezcan criterios definitorios que permitan hacer más fácil y comprensible la evaluación de respuesta tumoral ante la terapéutica empleada.

#### **4. JUSTIFICACIÓN**

Mediante la utilización de la resonancia magnética para evaluar la respuesta tumoral después del tratamiento con radiocirugía Gamma Knife, es posible establecer las características del estado en el que se encuentra el tumor como el tamaño, forma, intensidad de señal etc. y haciendo uso de criterios establecidos de evaluación, como los RANO, posteriormente determinar el estado tumoral del glioma de alto grado. Finalmente con el resultado de esta valoración, es factible tomar decisiones en el seguimiento de los pacientes y así generar un impacto en su pronóstico y sobrevida.

## 5. OBJETIVO

Determinar la respuesta tumoral en pacientes con diagnóstico de glioma de alto grado, después de ser sometidos a tratamiento con radiocirugía Gamma Knife, mediante el uso de resonancia magnética y criterios RANO.

## 6. METODOLOGÍA

**Diseño del estudio:** Observacional, descriptivo, transversal, de asignación aleatoria y retrolectivo.

**Sitio:** Hospital Fundación Médica Sur; Servicio de Resonancia Magnética

**Universo de estudio:** Pacientes con diagnóstico anatomopatológico de glioma de alto grado, tratados con radiocirugía Gamma Knife.

**Población de estudio:** Pacientes con diagnóstico anatomopatológico de glioma de alto grado III o IV, que vayan a ser tratados por primera vez con radiocirugía Gammaknife, y que posterior a ésta se les haga control con Resonancia Magnética contrastada.

**Tiempo de estudio:** Marzo 2015 a Diciembre 2017.

**Tipo de muestra:** Se realizó el cálculo de la muestra requerida para este estudio con base a la fórmula para estimar una proporción con población finita realizándose un muestreo no probabilístico por números consecutivos, siendo n= 63 pacientes.

## **Criterios de selección:**

### Inclusión

- Edad mayor a 18 años.
- Sexo indistinto (hombre o mujer).
- Diagnóstico anatomopatológico de glioma de alto grado (III o IV)
- Pacientes que por primera vez reciban tratamiento con Gamma Knife.
- Pacientes que cuenten con Resonancia Magnética contrastada antes del tratamiento con Gamma Knife y posterior a éste.

### Exclusión

- Edad menor a 18 años.
- Diagnóstico anatomopatológico de glioma de bajo grado u otro tumor.
- Pacientes ya tratados previamente con Gamma Knife.
- Pacientes que no cuenten con Resonancia Magnética contrastada antes del tratamiento con Gamma Knife o posterior a éste.

### Eliminación

- No existen criterios de eliminación.

## **7. DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO**

En la carpeta electrónica de los reportes de estudios realizados en el servicio de Resonancia Magnética, se buscaron aquellos de resonancia magnética de cráneo en pacientes con protocolo Gamma Knife y con diagnóstico de glioma de alto grado. Se revisaron intencionadamente reportes con fechas desde Marzo 2015 hasta Diciembre de 2017, los cuales tuvieran un estudio inicial y estudio de seguimiento.

Se recabaron datos de los pacientes como edad, sexo, y posteriormente se visualizaron los estudios en el sistema PACS tanto del estudio inicial como del estudio de seguimiento y de ambos evaluar la lesión tumoral y sus características: localización, dimensión bidimensional, presencia o no de necrosis, sangrado, así como reforzamiento con la aplicación del medio de contraste.

Posteriormente de acuerdo a los criterios RANO se estableció una categoría de respuesta tumoral al estudio de seguimiento: respuesta completa, respuesta parcial, progresión de la enfermedad, enfermedad estable, pseudoprogresión o pseudorespuesta.

## **8. RECURSOS**

### Humanos

Investigador responsable.

Asesor de protocolo de investigación.

### Materiales

Papelería: lápiz, goma, bolígrafo

Una computadora, impresora y consumibles

Una calculadora

Programa de análisis estadístico SPSS

### Financieros

Los inherentes al investigador responsable.

## **9. ANÁLISIS DE DATOS.**

Se utilizó estadística descriptiva: medidas de tendencia central y dispersión: rango, media, mediana, moda y porcentajes.

Todas las imágenes de resonancia magnética pre y post tratamiento con Gamma Knife fueron evaluadas. Los parámetros recolectados fueron edad, sexo, tamaño de la lesión, localización de la lesión, presencia de necrosis y/o sangrado.

Se recolectó la información en una base de datos pre y post-tratamiento de cada lesión tumoral. Una vez recolectados los datos pre y post tratamiento con radiocirugía, se compararon las características de la lesión para después establecer qué tipo de respuesta tumoral se consiguió con dicho tratamiento, de acuerdo a los criterios RANO. Finalmente se obtuvieron los resultados y mediante el uso del programa estadístico SPSS se determinaron medidas de tendencia central (porcentajes) de acuerdo a cada categoría.

## 10. RESULTADOS

El número total de pacientes con diagnóstico de glioma de alto grado con estudios de resonancia magnética fue de 63, de los cuales 28 (44%) fueron hombres y 35 fueron mujeres (56%), la edad promedio de los pacientes evaluados fue de 52 años.

Los resultados obtenidos previos a la radiocirugía en relación a la lesión tumoral fueron: tamaño máximo de lesión 5.3 cm y tamaño mínimo de 2.4 cm. El porcentaje de lesiones que presentaron reforzamiento con el medio de contraste fue de 74%.

En relación a los hallazgos en el primer estudio de seguimiento post tratamiento con radiocirugía fueron: tamaño máximo de la lesión 3.2 cm y el mínimo de 1.1 cm. El número de lesiones tumorales con presencia de necrosis intralesional fue de 36%. De acuerdo a los criterios RANO la cantidad de lesiones con respuesta tumoral completa fue de 0 (0%), de respuesta parcial 26 (41%), progresión de la enfermedad 12 (17%) y enfermedad estable 15 (23%). El resto de los 10 estudios (15%) no entró dentro de las categorías previas y se catalogaron como pseudoprogresión los cuales fueron 4 y pseudorespuesta siendo 6.

## **11. DISCUSIÓN**

De acuerdo a los resultados obtenidos la presencia de gliomas de alto grado fue más frecuente en la población femenina, y la edad promedio de presentación fue de 52 años. El tamaño tumoral de la mayoría de los gliomas presentó una disminución considerable, determinando la efectividad de la radiocirugía en este tipo de lesiones. En cuanto a la evaluación de respuesta tumoral mediante los criterios RANO es evidente y demostrable que la mayoría logró colocarse dentro de la categoría de respuesta parcial, ninguno presentó respuesta completa y un pequeño porcentaje evidenció progresión de la enfermedad.

## **12. CONCLUSIÓN**

A pesar de que los criterios de evaluación RANO siguen vigentes en la valoración de tumores gliales de alto grado post tratamiento, siguen existiendo casos en los que no es posible determinar una categoría concluyente entre los que se incluyen la pseudoprogresión y la psedorespuesta. Dichos casos, aunque son la minoría, son susceptibles de recibir manejos terapéuticos o seguimiento inadecuados agravando el estado de la enfermedad y por consiguiente el pronóstico y sobrevida de los pacientes.

Es importante mencionar que las modificaciones que se han realizado a los criterios de respuesta tumoral para los gliomas de alto grado, en los últimos ocho años han tenido un gran impacto en las decisiones de manejo posterior en los diversos pacientes. La tendencia es que los criterios ya existentes sean modificados nuevamente dados los nuevos avances en las distintas modalidades de imagen, específicamente en la resonancia magnética. De esta última los métodos como la obtención de volumen tumoral preciso, la utilización de mediciones cualitativas en difusión y el establecer mediciones estándar, son algunas de las consideraciones a tomar en cuenta para la mejor valoración de respuesta tumoral y que se espera se incluyan en los nuevos criterios de evaluación.

### **13. CONSIDERACIONES ÉTICAS**

"Todos los procedimientos estarán de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud".

Título segundo, capítulo I, Artículo 17, Sección I, investigación sin riesgo, no requiere consentimiento informado. Ej.- Cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos, etc. En los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.

## 14. BIBLIOGRAFÍA

1. Yang Dewen. Standardized MRI assessment of high-grade glioma response: a review of the essential elements and pitfalls of the RANO criteria. *Neuro-Oncology Practice* (2016), 59-67.
2. Sharma M, Juthani RG, Vogelbaum MA. Updated response assessment criteria for high-grade glioma: beyond the MacDonald criteria. *Chin Clin Oncol*. 2017;6(4):37.
3. Cuneo KC, Vredenburgh JJ et al. Safety and efficacy of stereotactic radiosurgery and adjuvant bevacizumab in patients with recurrent malignant gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;82(5):2018–24.
4. Weller M., Van den Bent M., Tonn J., European Association for Neuro-Oncology (EANO) guideline on the diagnosis and treatment of adult astrocytic and oligodendroglial gliomas. *Lancet Oncol*. 2017.18(6):e315-e329
5. Ellingson B., Wen P. et al. Modified criteria for radiographic response assessment in Glioblastoma Clinical Trials. *Neurotherapeutics*. 2017. 14:307-320.
6. Zhou J, Cao Y, Balter J. Imaging Techniques in Stereotactic Radiosurgery. Principles and Practice of Stereotactic Radiosurgery. *Springer Science Media*. 2015, New York.
7. Kida Y., Yoshimoto M. and Hasegawa T. Radiosurgery for Intracranial Gliomas. *Prog Neurol Surg*. 2009,vol 22, pp 122-128.
8. Fetcko K., Rimas L., Watson G. et al. Survival and complications of stereotactic radiosurgery. *Medicine* (2017)96:46
9. Parvez P and A., Zadeh G. The Diagnosis and Treatment of Pseudoprogression, Radiation Necrosis and Brain Tumor Recurrence. *Int. J. Mol.Sci*. 2014, 15,
10. Gao X., Zhang XN. et Yu C. Magnetic resonance imaging in assessment of treatment response of gamma knife for brain tumors. *Chin Med J*. 2011; 124(12):1906-10.
11. Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA et al. Updated response assessment criteria for high grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group. *J Clin Oncol*. 2010. 28(11), 963-972

12. Provenzale JM, Ison C, Delong D. Bidimensional measurements in brain tumors: assessment of interobserver variability. *AJR Am J Roentgenol.* 2009.193 (6). W515-522.
13. Hygino da Cruz LC, Jr., Rodriguez I, Domingues RC et al. Pseudoprogression and pseudoresponse: imaging challenges in the assessment of posttreatment glioma. *Am J Neuroradiol.* 2011. 32(11), 1978-1985
14. Reardon DA, Ballma KV, Buckner JC et al. Impact of imaging measurements on response assessment in glioblastoma clinical trials. *Neuro Oncol.* 2014. 16 Suppl 7, vii24-35
15. Pérez- Beteta J., Molina D., et al. Tumor Surface Regularity at MR Imaging Predicts Survival and Response to Surgery in Patients with Glioblastoma. *Radiology* 2018;00:1-8.

## 15. Anexos

### Cronograma

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	"EVALUACIÓN DE RESPUESTA TUMORAL MEDIANTE RESONANCIA MAGNÉTICA, EN GLIOMAS DE ALTO GRADO, TRATADOS CON RADIOCIRUGÍA GAMMAKNIFE, EN EL HOSPITAL MÉDICA SUR"											
	Septiembre 2017	Octubre 2017	Noviembre 2017	Diciembre 2017	Enero 2018	Febrero 2018	Marzo 2018	Abril 2018	Mayo 2018	Junio 2018	Julio 2018	Octubre 2018
<b>ACTIVIDADES</b>												
<b>Elección del tema</b>	P R											
<b>Planteamiento del problema</b>	P R											
<b>Justificación</b>		P R										
<b>Delimitación de objeto de estudio</b>		P R	P R									
<b>Objetivos</b>		P R	P R									
<b>Antecedentes</b>		P R	P R	P R								
<b>Diseño de estudio</b>			P R	P R								
<b>Metodología</b>				P R	P R	P R						
<b>Recolección de datos</b>							P	P	P R	P R		
<b>Análisis de resultados</b>										P R	P R	
<b>Presentación ante comité de investigación</b>										P R	P	
<b>Presentación del trabajo</b>												P

P: Programado

R: Realizado

## Variables

Independientes. <b>(CAUSA)</b>		Dependientes <b>(EFECTO)</b>	
Variable	Escala (intervalo, ordinal, nominal)	Variable	Escala (intervalo, ordinal, nominal)
Edad	Intervalo - años	Criterio RANO	Nominal - Respuesta completa Respuesta parcial Progresión Enfermedad Enfermedad estable Pseudoprogresión Pseudorespuesta
Sexo	Nominal - hombre, mujer		
Lesión medible	Nominal - si, no		
Tamaño de la lesión (Diámetro máximo)			