



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGIA

MANUEL VELASCO SUAREZ

**UTILIDAD DIAGNÓSTICA DEL SIGNO RADIOLÓGICO MISMATCH T2/FLAIR COMO
BIOMARCADOR Y SU CORRELACIÓN CON EL SUBTIPO DE GLIOMAS DIFUSOS
GRADO 2 DE LA OMS EN ADULTOS**

TESIS

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

PRESENTA

DR. FELIPE ALFREDO DELGADO MARTÍNEZ

TUTOR DE TESIS

DR. FERNANDO ROBLES RAMIREZ



Ciudad de México, Julio 2022



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).

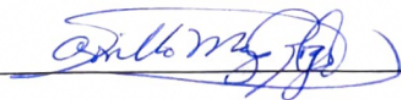
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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




INSTITUTO NACIONAL
DE NEUROLOGIA Y
NEUROCIROGIA
DIRECCION DE ENSEÑANZA



DRA. SONIA ILIANA MEJIA PEREZ
DIRECTORA DE ENSEÑANZA



DR. ROGER ANTONIO CARRILLO MEZO
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEURORRADIOLOGÍA



DR. FERNANDO ROBLES RAMIREZ
TUTOR DE TESIS

Comité de investigación

INN-DI-CI-279-2022

ASUNTO: APROBACIÓN PROTOCOLO

Dra. Iris Enriqueta Martínez Juárez
Presidente

Ciudad de México, 6 de julio de 2022

Dra. Dinora Fabiola González Esquivel
Secretario

DR. FERNANDO ROBLES RAMÍREZ
INVESTIGADOR PRINCIPAL
PRESENTE

VOCALES

Titular
Dr. Pablo León Ortiz
Suplente
Dr. Daniel Crail Meléndez

Titular
Dra. Verónica Pérez de la Cruz
Suplente
Dr. Aurelio Jara Prado

La presente es para informarle que su protocolo de investigación No.65/22 titulado: **“Utilidad diagnóstica del signo radiológico mismatch T2/Flair como biomarcador y su correlación con el subtipo de gliomas difusos grado 2 de la OMS en adultos”**, ha sido evaluado por el Comité de Investigación y dictaminado el día 05 julio 2022 como:

“APROBADO”

Titular
Dra. Sonia Iliana Mejía Pérez
Suplente
Dra. Karina Carrillo Loza

No obstante, y en caso de que el protocolo de investigación involucre seres humanos, el desarrollo del protocolo queda sujeto a la aprobación por el Comité de Ética en Investigación, así como del Comité de Bioseguridad en caso de así requerirse.

Titular
Dr. Edgar Rangel López
Suplente
Dra. Fabiola Eunice Serrano Arias

Cabe recordar que, al realizar este protocolo de investigación, adquiere el compromiso ineludible de informar a los Comités y a la Dirección de Investigación semestralmente, los avances de su protocolo, eventos adversos, publicaciones y presentaciones en congresos que este genere, así como la terminación del mismo.

Esta aprobación, tiene vigencia hasta febrero 2023 según manifiesta el cronograma del protocolo. En caso de requerir una prórroga, deberá enviar su solicitud al menos 30 días naturales antes de la fecha de término de vigencia para evitar la suspensión del protocolo.

ATENTAMENTE


DRA. IRIS ENRIQUETA MARTÍNEZ JUÁREZ
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE
INVESTIGACIÓN


DRA. DINORA FABIOLA GONZÁLEZ ESQUIVEL
SECRETARIO

Ciudad de México, a 19 de julio de 2022

Comité de Ética en Investigación

Dr. Pablo León Ortiz
Presidente

M. en C. Adriana Ochoa Morales
Secretaría

Vocales:

Dra. Claudia Vanessa Cano Nigenda
Dr. Francisco Paz Rodríguez
Dr. Nicasio Arrinda Mendicoa
Dra. Karina Carrillo Loza
Dr. Luis M. Pesci Egula
Dra. Marie-Catherine Boll W.
Dra. Mayela de Jesús Rodríguez

Violante

Dr. Iván Pérez Neri
Dr. Rodolfo Solís Vivanco
Dra. Antonieta Sea Loranca

DR. FERNANDO ROBLES RAMÍREZ
INVESTIGADOR PRINCIPAL

ESTIMADO DR. ROBLES:
PRESENTE.

En relación a su protocolo de investigación No.65/22 titulado: "TÍTULO DEL PROTOCOLO: UTILIDAD DIAGNÓSTICA DEL SIGNO RADIOLÓGICO MISMATCH T2/FLAIR COMO BIOMARCADOR Y SU CORRELACIÓN CON EL SUBTIPO DE GLIOMAS DIFUSOS GRADO 2 DE LA OMS EN ADULTOS".

En opinión de nuestros evaluadores, desde la perspectiva del Comité de Ética en Investigación, cumple con los criterios de tener valor social, científico y métodos adecuados para llevarlo a cabo.

La capacidad del equipo de investigación, así como los medios disponibles son idóneos y la selección de los sujetos participantes es justa y equitativa, responde a las interrogantes científicas incluidas en la investigación, intenta reducir al mínimo los riesgos y maximizar los beneficios sociales y científicos de los resultados.

El procedimiento para obtener el consentimiento informado es el adecuado, cumple con el requisito de confidencialidad de los datos y derecho a la privacidad, ya que no aparecerán datos personales de los pacientes.

En consecuencia, este Comité **APRUEBA** que el proyecto se ejecute en los términos mencionados. Se recuerda al investigador que al llevar a cabo este proyecto contrae una serie de compromisos con respecto al Comité (Anexo)

Saludos Cordiales

ATENTAMENTE



DR. PABLO LEÓN ORTÍZ
PRESIDENTE

M. EN C. ADRIANA OCHOA MORALES
SECRETARIA

CARTA DE AUTENTICIDAD

Ciudad de México, a 28 de Julio 2022.

DRA. SONIA ILIANA MEJIA PEREZ

DIRECTORA DE ENSEÑANZA

P R E S E N T E

Los que suscriben manifestamos que el trabajo de tesis: UTILIDAD DIAGNÓSTICA DEL SIGNO RADIOLÓGICO MISMATCH T2/FLAIR COMO BIOMARCADOR Y SU CORRELACIÓN CON EL SUBTIPO DE GLIOMAS DIFUSOS GRADO 2 DE LA OMS EN ADULTOS 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

Felipe Alfredo Delgado

Martínez

Felipe Alfredo Delgado Martínez

TUTOR DE TESIS

Dr. Fernando Robles

Ramírez

[Handwritten signature of Dr. Fernando Robles Ramírez]

AGRADECIMIENTOS.

Antes que nada le agradezco al Dr. Roger Carrillo Mezo por la oportunidad de ingresar al curso de Neurorradiología del INNN, ya que fue durante su gestión como Jefe de servicio y profesor que por fin logré acceder.

Le agradezco al Dr. Fernando Robles por la confianza y el apoyo para realizar el presente trabajo de investigación y aceptar ser mi tutor de tesis.

A la Dra. Karina González, compañera residente de neurorradiología, por ayudarme a la realización del trabajo de investigación.

Al Dr. Zury Linos, por su apoyo en el análisis estadístico en tiempo récord.

A la Dra. Alba Herrera, por compartirme su base de datos y facilitar de sobremanera el desarrollo de la tesis.

DEDICATORIA.

Esta tesis significa en parte, la culminación del curso de subespecialidad en Neurorradiología, y para quien me conoce desde hace años, sabe cuanto añoré conseguirlo. Por lo que no solo me permitiré dedicar el presente trabajo de tesis, sino la conquista del logro en general.

Primero que nada la dedicatoria va a mis padres, quienes me han apoyado desde siempre; lo que soy y seré es gracias a ellos.

A mi hermana, mis sobrinas, mis abuelos y mi tía, quienes son mi familia junto con mis papás.

A mis compañeros del Hospital de Oncología, médicos radiólogos y técnicos, en especial al Dr. Juan Carlos Torres, jefe del servicio de radiología, a los Doctores Jaime Ochoa e Iván Romero, a Jean Paul y a Germán, los técnicos radiólogos de resonancia magnética.

A mis maestros de la residencia de Radiología en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, en especial al Dr. Sergio "Checo" Martínez y al Dr. Fernando Morales Sánchez, quienes a su modo, me inspiraron a querer ser como ellos.

A mis antiguos compañeros de residencia y de trabajo, a mis antiguos alumnos médicos residentes rotantes, a todos a los que alguna vez les externé o supieron de mi deseo de ser neurorradiólogo.

A quien siempre me animó, creyó en mí y de quien aprendí que nunca es tarde para atreverse: Zuly, promesa cumplida.

*"Erguido bajo el golpe en la porfía,
me siento superior a la victoria.
Tengo fé en mí; la adversidad podría,
quitarme el triunfo, pero no la gloria."*

Para Rebeca, te amo.

ÍNDICE.

RESUMEN.....	1
1. MARCO TEÓRICO.....	2
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	4
3. HIPÓTESIS.....	5
4. OBJETIVOS.....	6
5. JUSTIFICACIÓN.....	7
6. METODOLOGÍA.....	8
7. PLAN ESTADÍSTICO.....	15
8. METODOLOGÍA.....	16
9. CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	18
10. CONSIDERACIONES FINANCIERAS.....	18
11. RESULTADOS.....	19
12. DISCUSIÓN.....	26
13. CONCLUSIÓN.....	27
14. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	28

RESUMEN.

Antecedentes. El signo de mismatch T2/FLAIR ha sido descrito como un biomarcador radiológico para determinar el tipo histológico de astrocitoma en el contexto de una lesión tumoral glial de bajo grado, se han realizado múltiples estudios que demuestran la validación diagnóstica con especificidad y valor predictivo positivo de hasta un 100% con altos niveles de concordancia interobservador. Este signo consiste en hiperintensidad de señal de manera prácticamente homogénea en secuencia T2 con hipointensidad de señal difusa con halo hiperintenso completo o incompleto en la secuencia T2-FLAIR. Inicialmente se le correlacionó con astrocitomas protoplasmáticos y actualmente con astrocitomas IDH-mutantes sin codeleción 1p/19q grado 2 de la OMS. Representa una herramienta práctica y útil en el campo de la neuro-oncología y un claro ejemplo de biomarcador radiogenómico.

Metodología. Se realizó un estudio retrospectivo, analítico, observacional y transversal, en el cual se revisaron los expedientes clínicos y radiológicos digitales de 60 pacientes adultos (mayores de 18 años) con diagnóstico histopatológico de glioma grado 2 de la OMS, astrocitoma y oligodendroglioma, del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. El análisis de las variables radiológicas, entre ellas la detección del signo de mismatch T2/FLAIR, la realizaron dos observadores con diferente nivel de experiencia en la interpretación de estudios de imagen neurológicos, el primero fue un residente de segundo año de Neurorradiología y el segundo un médico neurorradiólogo adscrito con más de diez años de experiencia. De la detección del signo de mismatch T2/FLAIR en astrocitomas se calcularon sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo, AUC y concordancia interobservador con índice kappa.

Resultados. La sensibilidad del signo mismatch T2/FLAIR evaluado por el neurorradiólogo experto para clasificar como positivos los astrocitomas diagnosticados por histopatología fue del 84.21% y del residente de neurorradiología de 39.47%, especificidad del 36.36% y 68.18%, respectivamente. Valor predictivo positivo del neurorradiólogo experto de 69.57% y del residente de 68.18%. El área bajo la curva (ROC) para el neurorradiólogo fue de 60.29% y para el residente de 53%. Se calculó la concordancia interobservador para la detección del signo mismatch T2/FLAIR en astrocitomas, con índice $k = 0.24$.

Conclusión. El signo de mismatch T2/FLAIR como predictor diagnóstico de astrocitomas grado 2 de la OMS correspondió con un test clasificado como regular, que no se aproxima al gold estándar del estudio histopatológico en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

1. MARCO TEÓRICO.

Clasificación actual de la OMS de los tumores cerebrales.

En la clasificación actual de la OMS para tumores del sistema nervioso central publicada en el 2021 en su quinta edición¹, se incluyen marcadores moleculares y genéticos de los gliomas difusos de bajo grado en el adulto, entre los subtipos se encuentran el astrocitoma IDH-mutante grado 2 y el oligodendroglioma IDH-mutante con codeleción de los cromosomas 1p/19q, grado 2.² Los cuales tienen diferentes pronósticos y sobrevida; inevitablemente ambos subtipos sufren transformación maligna progresando a grado 3 de la OMS³, por lo que resulta sumamente valioso poder distinguir entre uno y otro antes de contar con el reporte histopatológico.

El signo de mismatch T2/FLAIR como biomarcador en gliomas difusos de bajo grado.

Dentro del abordaje diagnóstico de dichas neoplasias cerebrales, las imágenes por resonancia magnética cobran vital importancia en la caracterización in-vivo como técnica no invasiva al aportar una mejor resolución del tejido tumoral y cerebral. Derivado del estudio por resonancia magnética de los gliomas difusos de bajo grado, se detectó un patrón de comportamiento en las secuencias ponderadas a T2 y T2 FLAIR, el cual se correlacionó con el tipo histológico inicialmente en los astrocitomas protoplasmáticos⁴ previamente clasificados por su variante histológica, dicho signo consiste en la observación de un incremento casi uniforme de la intensidad de señal de la lesión tumoral en secuencia T2, mientras que en la secuencia T2-FLAIR presenta una supresión o disminución de la intensidad de señal de manera heterogénea en las porciones centrales de la lesión, conservando un aumento en la intensidad de señal de manera periférica a modo de halo el cual puede ser completo o incompleto.⁵ A esta discordancia de intensidad de señal entre las dos secuencias se le llamó signo de mismatch T2/FLAIR y en múltiples investigaciones⁶⁻⁹ se le correlacionó con astrocitomas al contar con el análisis histopatológico de la pieza quirúrgica o toma de biopsia. Posteriormente con el avance de las técnicas de secuenciación genética de los tumores se correlacionó específicamente este signo con astrocitomas difusos IDH-mutantes grado 2 de la OMS.¹⁰

Resulta interesante que, en el análisis de las imágenes por resonancia magnética dentro del escenario de un glioma difuso de bajo grado, cuando este signo no se encontró, el subtipo de glioma correspondió con oligodendroglioma IDH-mutante con codeleción de los cromosomas 1p/19q grado 2 de la OMS.¹¹ Es decir, el hecho de tener un signo de mismatch T2/FLAIR es altamente predictivo y específico, en varias series reportadas de hasta el 100% para astrocitomas.^{6,12}

Radiogenómica.

En efecto, el descubrimiento de este signo por imagen y su correlación con los tipos histológicos de los gliomas difusos de bajo grado, constituyó uno de los primeros llamados

biomarcadores detectables por resonancia magnética y también abrió el campo de la investigación que asocia los hallazgos radiológicos y los perfiles genéticos de las neoplasias del sistema nervioso central, a este campo de la radiología se le nombró radiogenómica.¹³

Como antecedente al presente trabajo de investigación se realizó una tesis para obtener el grado de subespecialidad en Neurorradiología de la Dra. Alba Herrera en el año 2021 en el INNN¹⁴, mismo que consideró una población de 16 pacientes con diagnóstico de glioma desde grado 2 hasta 4, que contaran con el perfil genético y molecular tumoral, de los cuales el 81.3% (13 pacientes) tuvieron positivo el signo mismatch T2/FLAIR. El presente trabajo pretende demostrar un mayor porcentaje de correlación exclusivamente con astrocitomas grado 2 y aumentar el número de casos evaluados al ser más permisivos ya que la gran mayoría de los casos registrados en el tiempo comprendido de la revisión no cuenta con perfil genético.

Aplicabilidad del signo mismatch T2/FLAIR en la práctica diaria.

Es importante mencionar que para la búsqueda de este signo se utilizan dos secuencias en la imagen por resonancia magnética las cuales se catalogan como convencionales⁵, es decir, se incluyen de manera rutinaria en el estudio del encéfalo por esta modalidad de imagen, lo que resulta en su fácil reproducibilidad y adquisición, no requiere de administración de medios de contraste exógenos como el gadolinio ni aplicación de las llamadas secuencias funcionales como la espectroscopía, perfusión, difusión, etc.

Otro aspecto importante a resaltar es que, un signo por imagen o biomarcador relativamente sencillo de detectar, no se incluya en los reportes de imágenes por médicos radiólogos y neurorradiólogos, con lo cual se pierde información altamente valiosa para pronosticar el subtipo de lesión tumoral a la que nos enfrentamos. Este tema es justo una de las motivaciones principales del presente estudio, validar el signo de mismatch T2/FLAIR para la detección de astrocitomas y evaluar la variabilidad de su detección interobservador en nuestro instituto. Otra de las motivaciones es su divulgación entre los médicos especialistas que atienden pacientes con gliomas difusos de bajo grado del adulto, neurólogos, neurocirujanos, oncólogos, radioterapeutas, entre otros.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Los gliomas difusos de bajo grado del adulto corresponden a un grupo de neoplasias cerebrales en continuo estudio, actualmente caracterizadas desde el punto genético y molecular. En el campo de la neuroimagen se ha investigado un biomarcador que permite deducir su subtipo como lo son el astrocitoma IDH-mutante y el oligodendroglioma IDH-mutante con codelección del 1p/19q, dicho biomarcador es el signo de mismatch T2/FLAIR, el cual muestra una alta especificidad para los astrocitomas cuando se limita su uso en pacientes adultos.

La importancia de poder realizar la diferenciación entre astrocitoma y oligodendroglioma permite conocer el pronóstico de la enfermedad en relación a su historia natural, sobrevida y permite también proponer un plan terapéutico según sea el caso.

El presente trabajo además de realizar la validación diagnóstica del biomarcador mismatch T2/FLAIR en astrocitomas, desea medir la variabilidad interobservador en su identificación y compararlas con los estudios publicados, a fin de promover su búsqueda rutinaria en la lectura de imágenes por resonancia magnética y ponderarlo como herramienta diagnóstica en el abordaje de pacientes con neoplasias cerebrales difusas compatibles con gliomas.

Se pretende obtener como resultado del análisis una especificidad del signo mismatch T2/FLAIR similar a la de los estudios previamente conocidos, limitando su uso en gliomas grado 2 de la OMS y de población adulta (mayor o igual a 18 años), es decir cercana al 100% y conocer la concordancia interobservador.

3. HIPÓTESIS.

Hipótesis de trabajo.

El signo de mismatch T2/FLAIR es un biomarcador radiológico de utilidad para diferenciar gliomas grado 2 de la OMS.

Hipótesis nula.

El signo de mismatch T2/FLAIR en las imágenes por resonancia magnética no es de utilidad con la determinación del subtipo de gliomas difusos de bajo grado del adulto, por lo que no es específico y no permite la diferenciación entre astrocitomas y oligodendrogliomas.

Hipótesis alterna.

El signo de mismatch T2/FLAIR es de utilidad para la detección de astrocitomas, por lo que cuando estas neoplasias cuenten con análisis genético-molecular contarán con IDH-mutante. Los gliomas difusos de bajo grado que no cuenten con este biomarcador corresponderán con oligodendrogliomas, de los cuales si cuentan con perfil genético-molecular serán IDH-mutantes con codeleción del 1p/19q.

4. OBJETIVOS.

Objetivo principal.

Evaluar la utilidad diagnóstica del signo de mismatch T2/FLAIR en imágenes de resonancia magnética para el diagnóstico de gliomas difusos grado 2 de la OMS en pacientes del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

Objetivos específicos.

- Evaluar la confiabilidad interobservador en la detección del signo mismatch T2/FLAIR como biomarcador y su correlación con el subtipo histológico de gliomas difusos grado de la OMS.
- Determinar la correlación del signo de mismatch T2/FLAIR con los gliomas difusos de bajo grado con IDH mutado y/o codeleción de los cromosomas 1p/19q.
- Describir las características demográficas de los pacientes con gliomas difusos grado 2 de la OMS en el INNN en el periodo comprendido de enero del 2016 a mayo del 2022.

5. JUSTIFICACIÓN.

En la práctica diaria del campo de la Neuro-oncología es común atender pacientes con neoplasias difusas de bajo grado cuyas características por imagen de resonancia magnética resultan corresponder con gliomas grado 2 de la OMS, sin embargo, en los reportes de Neurorradiología no se suele predecir el subtipo histológico de dichas lesiones tumorales.

Resulta de vital importancia hacer un análisis sistematizado de las diferentes secuencias de resonancia magnética para encaminar a un diagnóstico preciso a fin de que la interpretación realizada por el médico Neurorradiólogo sea lo más completa posible, describiendo la localización de la lesión y de ser posible sugerir el subtipo histológico de la misma. Esta información es valiosa para el resto del grupo interdisciplinario conformado por los especialistas y subespecialistas afines a la Neurología y Neurocirugía, ya que permite establecer un pronóstico para el paciente en función de la sobrevida y también para poder establecer un plan terapéutico.

El signo de mismatch T2/FLAIR en las imágenes de resonancia magnética de estas lesiones puede ayudar a discernir entre astrocitomas y oligodendrogliomas de bajo grado, por lo que tiene un impacto significativo en el abordaje individualizado del paciente.

La búsqueda intencionada de este biomarcador por imagen debe realizarse de manera rutinaria tanto en el entrenamiento de los Neurorradiólogos en formación como en el reporte de los médicos Neurorradiólogos titulados ya que aporta información que se correlaciona con los reportes de histopatología e impacta en las decisiones terapéuticas futuras.

La divulgación del conocimiento de este tipo de biomarcadores en la Neuroimagen es de gran interés en la actualidad ya que además de ser revolucionarios, promueven el descubrimiento de otros hallazgos o patrones que impactan en la atención de los pacientes con enfermedades neurológicas.

6. METODOLOGÍA.

Tipo de estudio:

- Estudio observacional, analítico, retrospectivo y transversal.

Población de estudio:

- Población blanco:

Pacientes con diagnóstico de gliomas difusos de bajo grado.

- Población elegible:

Pacientes mayores de 18 años con expediente clínico y radiológico del INNN con diagnóstico de glioma difuso de bajo grado.

- Población de estudio:

Pacientes adultos con diagnósticos histopatológico de astrocitoma grado 2 de la OMS u oligodendroglioma con expediente clínico electrónico y radiológico en el INNN.

Método de muestreo:

No probabilístico, por conveniencia en casos consecutivos.

Tamaño de muestra:

Debido a que se trata de un estudio con población por conveniencia se seleccionaron todos los individuos fundamentado en la conveniente accesibilidad y proximidad para el investigador.

- Número total de sujetos (por grupo o brazo):

Se analizaron un total de 60 pacientes.

Criterios de selección

I. Inclusión

- Pacientes mayores de 18 años con expediente clínico y electrónico en el INNN, desde enero del 2016 hasta mayo del 2022.
- Pacientes que cuenten con reporte histopatológico previo a recibir tratamiento oncológico, de glioma difuso grado 2 de la OMS con subtipo especificado para astrocitoma u oligodendroglioma.
- Pacientes con estudio de RM de encéfalo que contengan las secuencias T2 y T2/FLAIR que cumplan con la suficiente calidad diagnóstica.

II. Exclusión

- Pacientes que no cuenten con diagnóstico de gliomas difusos grado 2 de la OMS corroborado por reporte histopatológico.
- Pacientes que no cuenten con número de registro del INNN.
- Pacientes sin reporte histopatológico.
- Pacientes con reporte histopatológico diferente a astrocitoma u oligodendroglioma.
- Haber recibido tratamiento oncológico antes de la realización del RM y del análisis histopatológico.
- Calidad insuficientes en las secuencias T2/FLAIR de la RM que no sean diagnósticas.

III. Eliminación

- Pacientes con expediente clínico y radiológico incompleto.

Variables

Variable de desenlace (dependiente)				
Nombre	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Instrumento y unidad de medición
Signo de mismatch T2/FLAIR	Signo radiológico o biomarcador altamente específico para el diagnóstico de astrocitomas difusos IDH-mutantes sin codeleción 1p/19q grado 2 de la OMS.	Se observa al comparar dos secuencias de resonancia magnética, una ponderada a T2 y otra en FLAIR, consiste en un incremento en la intensidad de señal de la lesión tumoral en T2 y supresión o hipointensidad de señal en FLAIR de manera difusa generalmente con un halo hiperintenso completo o incompleto.	Cualitativa Dicotómica	Visualización de estudio de resonancia magnética en estación de trabajo dedicada con pantallas de grado médico en sistema de comunicación y archivado de imágenes (PACS). Ausente: 0 Presente: 1
Realce	Aumento en la intensidad de señal posterior a la aplicación de gadolinio endovenoso en imágenes ponderadas a T1, a causa de disrupción de la barrera hematoencefálica.	Incremento en la intensidad de señal en secuencia T1 de la lesión posterior a la aplicación endovenosa de medio de contraste a base de gadolinio.	Cualitativa Dicotómica	Visualización de estudio de resonancia magnética en estación de trabajo dedicada con pantallas de grado médico en sistema de comunicación y archivado de imágenes (PACS). Ausente: 0 Presente: 1
Hipointensidad de señal homogénea en secuencia T1	Se refiere a la uniformidad en la disminución de la intensidad de señal de la lesión tumoral observada en secuencia T1.	La lesión tumoral muestra de forma uniforme una caída en la intensidad de señal en imágenes ponderadas a T1.	Cualitativa Dicotómica	Visualización de estudio de resonancia magnética en estación de trabajo dedicada con pantallas de grado médico en sistema de comunicación y

				<p>archivado de imágenes (PACS).</p> <p>Ausente: 0</p> <p>Presente: 1</p>
Hiperintensidad de señal homogénea en secuencia T2	Se refiere a la uniformidad en el incremento de la intensidad de señal de la lesión tumoral observada en secuencia T2.	La lesión tumoral muestra de forma uniforme un incremento en la intensidad de señal en imágenes ponderadas a T2.	Cualitativa Dicotómica	<p>Visualización de estudio de resonancia magnética en estación de trabajo dedicada con pantallas de grado médico en sistema de comunicación y archivado de imágenes (PACS).</p> <p>Ausente: 0</p> <p>Presente: 1</p>
Quistes intralesionales	Formaciones de contenido líquido en el espesor de la lesión tumoral difusa.	Imágenes hiperintensas en secuencia T2 con intensidad de señal similar al líquido cefalorraquídeo e hipointensas en secuencia T1, regularmente de morfología redondeada en el espesor de la lesión tumoral.	Cualitativa Dicotómica	<p>Visualización de estudio de resonancia magnética en estación de trabajo dedicada con pantallas de grado médico en sistema de comunicación y archivado de imágenes (PACS).</p> <p>Ausente: 0</p> <p>Presente: 1</p>
Localización	Ubicación de la lesión tumoral en parénquima encefálico.	Situación de la lesión tumoral de acuerdo al o los lobulos cerebrales que infiltra, núcleos basales o tallo cerebral, observada en secuencia ponderada a FLAIR.	Cualitativa Politómica	<p>Visualización de estudio de resonancia magnética en estación de trabajo dedicada con pantallas de grado médico en sistema de comunicación y archivado de imágenes (PACS).</p>

				<p>1: Frontal.</p> <p>2. Parietal.</p> <p>3. Temporal.</p> <p>4. Occipital.</p> <p>5. ínsula.</p> <p>6. Núcleos basales.</p> <p>7. Tallo cerebral.</p>
Hemisferio cerebral afectado	Ubicación de la lesión tumoral en parénquima encefálico.	Localización en el lado derecho o izquierdo del parénquima cerebral.	Cualitativa Dicotómica	<p>Visualización de estudio de resonancia magnética en estación de trabajo dedicada con pantallas de grado médico en sistema de comunicación y archivado de imágenes (PACS).</p> <p>0: No aplica.</p> <p>1: Derecho.</p> <p>2: Izquierdo.</p>
Tamaño	Longitud mayor de la lesión tumoral.	Eje mayor de la lesión tumoral evaluada en secuencia ponderada a FLAIR y expresada en milímetros.	Cuantitativa	<p>Visualización de estudio de resonancia magnética en estación de trabajo dedicada con pantallas de grado médico en sistema de comunicación y archivado de imágenes (PACS).</p> <p>Expresado en milímetros (mm).</p>
Principales variables independientes, covariables y confusoras				
Nombre	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Instrumento y unidad de medición

Edad	Tiempo que ha vivido una persona.	Cantidad de años vividos registrado en el expediente clínico.	Cuantitativa Discreta	Recolección de información de la historia clínica. Años.
Sexo	Condición biológica que distingue a las personas en hombres y mujeres.	Condición biológica que distingue a las personas en hombres y mujeres.	Categoría Nominal	Recolección de información de la historia clínica. 1. Hombre. 2. Mujer.
Subtipo tumoral histológico	Clasificación de los gliomas difusos de bajo grado del adulto de acuerdo a la clasificación de la OMS, toma en cuenta las características fenotípicas en el análisis histopatológico.	De acuerdo al reporte histopatológico de la toma de biopsia se clasificará como astrocitoma u oligodendroglioma.	Cualitativa Nominal	Recolección de información de la historia clínica. 1. Astrocitoma. 2. Oligodendroglioma.
Mutación del IDH	Mutación de la enzima isocitrato deshidrogenasa 1 o 2 por alteración genética tumoral, sustituye la histidina por arginina la cual genera el oncometabolito 2-hidroxi-glutarato.	De acuerdo al reporte histopatológico por análisis inmunohistoquímico o secuenciación genética	Cualitativa Dicotómica	Recolección de información de la historia clínica. 0: Ausente. 1: Presente.
Codeleción 1p/19q	Pérdida cromosómica a nivel del brazo corto del cromosoma 1 y del brazo largo del cromosoma 19.	De acuerdo al reporte de patología por análisis de secuenciación genética de la muestra de tejido tumoral.	Cualitativa Dicotómica	Recolección de información de la historia clínica. 0: Ausente. 1: Presente.

Escolaridad	Grado educacional formativo.	Nivel de estudios académicos.	Categorica Nominal	Recolección de información de la historia clínica. 1. Primaria. 2. Secundaria. 3. Preparatoria. 4. Licenciatura. 5. Posgrado.
Sobrepeso/ Obesidad	Aumento del peso corporal por encima del patrón dado en relación con la talla.	Relación entre peso y talla del individuo (índice de masa corporal) mayor o igual a 25. IMC= Peso (en kg)/ Talla (m) ²	Nominal Dicotómica	Recolección de información de la historia clínica. 0: Ausente. 1: Presente.

7. PLAN ESTADÍSTICO.

Descriptivo.

Para las variables cualitativas se calcularon frecuencias y porcentajes; para la variables cuantitativas se calcularon mediana o media y desviación estándar o intercuartiles de acuerdo a la distribución de los datos.

Analítico (inferencial).

Se realizó análisis bivariado donde se utilizaron chi-cuadrada para las variables cualitativas y t-student o U de Mann-Whitney con base en su distribución. Se realizó un análisis de validez diagnóstica y de concordancia.

Paquetería utilizada.

Para la realización del análisis estadístico se utilizó el programa SPSS v26.0.

8. METODOLOGÍA.

Se realizó un estudio de tipo observacional, analítico, retrospectivo y transversal.

Recursos humanos

#	Nombre	Funciones delegadas
1	Felipe Alfredo Delgado Martínez.	Recopilación y creación de base de datos de los pacientes incluidos en la investigación. Creación del protocolo de investigación, escrito de tesis y divulgación científica.
2	Fernando Robles Ramírez.	Médico neurorradiólogo del INNN. Experto en el tema, apoyo como lector de los casos y observador en la detección del signo mismatch T2/FLAIR.
3	Blanca Karina González Alonso.	Médica residente de Neurorradiología del INNN. Apoyo como lectora de los casos y observador en la detección del signo mismatch T2/FLAIR.

Recursos materiales

Expediente clínico electrónico del INNN para la obtención de datos demográficos, historia clínica y reportes de patología.

Estación de trabajo con sistema PACS para la revisión de estudios de resonancia magnética con pantalla de grado médico.

Computadora personal para la recolección de datos, análisis estadístico y elaboración del trabajo de investigación.

Procedimiento de obtención consentimiento informado

No requiere consentimiento firmado ya que se trata de un estudio observacional.

Métodos e instrumentos de recolección de datos

Se obtuvo información del expediente clínico electrónico del INNN, del cual se consultó el reporte histopatológico y se obtuvieron las variables demográficas. Para obtener las variables radiológicas se revisaron los estudios de resonancia magnética de encéfalo en el sistema PACS institucional, que incluyeran las secuencias ponderadas a T1, T2, FLAIR y T1 contrastada, dichos estudios fueron revisados en estaciones de trabajo con monitores de grado médico por dos médicos radiólogos por separado y cegados al diagnóstico histopatológico de los pacientes, el primero (Radiólogo 1) residente de segundo año de la subespecialidad en neurorradiología y el segundo (Radiólogo 2), médico neurorradiólogo con 12 años de experiencia. De las variables obtenidas se realizó una base de datos en el programa Excel.

Manejo y procesamiento de datos

Se realizó una plantilla en el software Microsoft Excel para la recolección de los datos y posteriormente ser transferidos al software estadístico SPSS v26.0 para su análisis.

9. CONSIDERACIONES ÉTICAS.

El presente estudio se realizó con el aval del Comité de Investigación y Ética del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía de acuerdo a las normas éticas institucionales, a la Ley General de Salud en materia de investigación, así como en la Declaración de Helsinki.

Debido a la naturaleza del estudio en el que se utilizarán registros médicos, se trata de una investigación sin riesgo. La información que se obtenga como parte de este estudio se mantendrá en privacidad y confidencialidad.

10. CONSIDERACIONES FINANCIERAS.

Estudio patrocinado.

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

Análisis de costo por paciente:

Los estudios que se realizan los pacientes son cubiertos por el programa nacional del INSABI de acuerdo a su nivel socioeconómico, independiente a la realización de este protocolo de investigación.

11. RESULTADOS.

Características generales de la población (tabla1).

En lo que respecta a la edad de los pacientes, se encontró una media de 39.83 años con una desviación estándar de ± 14.20 , y un rango de edad entre 18 a 74 años.

Del total de 60 pacientes, 38 correspondieron a hombres y 22 a mujeres, con un 63.33% y un 36.67% respectivamente.

En cuanto a los reportes histopatológicos, 38 correspondieron con astrocitoma (63.33%) y 22 a oligodendroglioma (36.67%).

Del total de 60 pacientes estudiados, sólo a 9 se les realizó estudio de inmunohistoquímica, todos fueron positivos para mutación de la isocitrato-deshidrogenasa (IDH).

Tabla 1. Características generales de la población, subtipo tumoral y mutación IDH (N=60)		
Nombre de la variable	Media	Desviación estandar
Edad (años)	39.83	± 14.20
	Frecuencia	Porcentaje (%)
Sexo		
- Hombre	38	63.33
- Mujer	22	36.67
Escolaridad		
- Primaria	14	23.33
- Secundaria	19	31.67
- Preparatoria	29	33.33
- Licenciatura	7	11.67
Estado nutricional		
- Con sobrepeso/obesidad	39	65
- Sin sobrepeso/obesidad	21	35
Subtipo tumoral		
- Astrocitoma	38	63.33
- Oligodendroglioma	22	36.67
n=9		
Mutación IDH		
- Con mutación	9	100

Características de las lesiones (tabla 2).

En lo que respecta al tamaño de la lesión se consideró el eje mayor en el plano axial en secuencia FLAIR, obteniendo una media de 63.35mm con desviación estándar ± 20.25 mm y un rango entre 19 a 96mm.

En relación a la localización de la lesión, la más común fue frontal con 28 casos que correspondieron con el 46.67% y la menos común fue en la ínsula con 2 casos que correspondieron al 3.33%.

El hemisferio cerebral más afectado fue el izquierdo con 32 casos (53%), derecho con 25 (41.6%) y 3 afectaron al tallo cerebral (5%).

Tabla 2. Características de las lesiones.		
Nombre de la variable	Media	Desviación estandar
Tamaño de la lesión (mm)	63.35	± 20.25
	Frecuencia	Porcentaje (%)
Localización		
- Frontal	28	46.67
- Parietal	8	13.33
- Temporal	15	25.00
- Ínsula	2	3.33
- Núcleos basales	4	6.67
- Tallo cerebral	3	5.00
Hemisferio cerebral afectado		
- Derecho	25	41.67
- Izquierdo	32	53.33
- No aplica	3	5.00

Características por imagen de resonancia magnética (tabla 3).

En el análisis de las imágenes, se evaluaron la presencia o ausencia de realce de la lesión posterior a la aplicación de medio de contraste endovenoso a base de gadolinio, hipointensidad de señal homogénea en secuencias ponderadas a T1 y T2, quistes intralesionales y el signo de mismatch T2/FLAIR.

Dos radiólogos con diferente experiencia en la interpretación de estudios evaluaron la imágenes, el primero (radiólogo 1) es residente de segundo año de la subespecialidad en Neurorradiología y el segundo (radiólogo 2), Neurorradiólogo con 12 años de experiencia.

Tabla 3. Características de las lesiones de acuerdo a la lectura por cada radiólogo.		
	Radiólogo 1	Radiólogo 2
Realce		
- Presente	29 (48.33%)	27 (45.00%)
- Ausente	31 (51.67%)	33 (55.00%)
Hipo homo T1		
- Presente	29 (48.33%)	20 (33.33%)
- Ausente	31 (51.67%)	40 (66.67%)
Hiper homo T2		
- Presente	27 (45.00%)	16 (26.67%)
- Ausente	33 (55.00%)	44 (73.33%)
Quistes intralesiones		
- Presente	40 (66.67%)	43 (71.67%)
- Ausente	20 (33.33%)	17 (28.33%)
Signo de mismatch		
- Presente	22 (36.67%)	46 (76.67%)
- Ausente	38 (63.33%)	14 (23.33%)

En el caso del signo de mismatch T2/FLAIR existió una diferencia considerable entre observadores, el Radiólogo 1 (residente) lo señaló como presente en 22 casos (36.67%), mientras que el Radiólogo 2 (Neurorradiólogo con 12 años de experiencia) lo determinó presente en 46 de 60 casos (76.67%).

Análisis de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y área bajo la curva del signo de mismatch T2/FLAIR en relación al reporte histopatológico de astrocitoma. Neurorradiólogo experto (Tabla 4).

Tabla 4. Análisis de sensibilidad, especificidad, VPP, VPN y área bajo la curva del signo de mismatch T2/FLAIR en relación con reporte histopatológico de astrocitoma. Neurorradiólogo experto.							
	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	Correctamente clasificados	Área bajo la curva (>75%)	Valor p^{Ψ}
Signo de mismatch	84.21%	36.36%	69.57%	57.14%	66.67%	60.29%	0.000
Ψchi^2							

Se realizó un análisis de sensibilidad y especificidad, así como valor predictivo positivo y negativo del biomarcador signo mismatch T2/FLAIR con el diagnóstico histopatológico de astrocitoma.

La sensibilidad del signo mismatch T2/FLAIR evaluado por el neurorradiólogo experto para clasificar como positivos los astrocitomas diagnosticados por histopatología fue del 84.21%.

La especificidad del signo mismatch T2/FLAIR evaluado por el neurorradiólogo experto para clasificar como negativos los astrocitomas diagnosticados por histopatología fue del 36.36%.

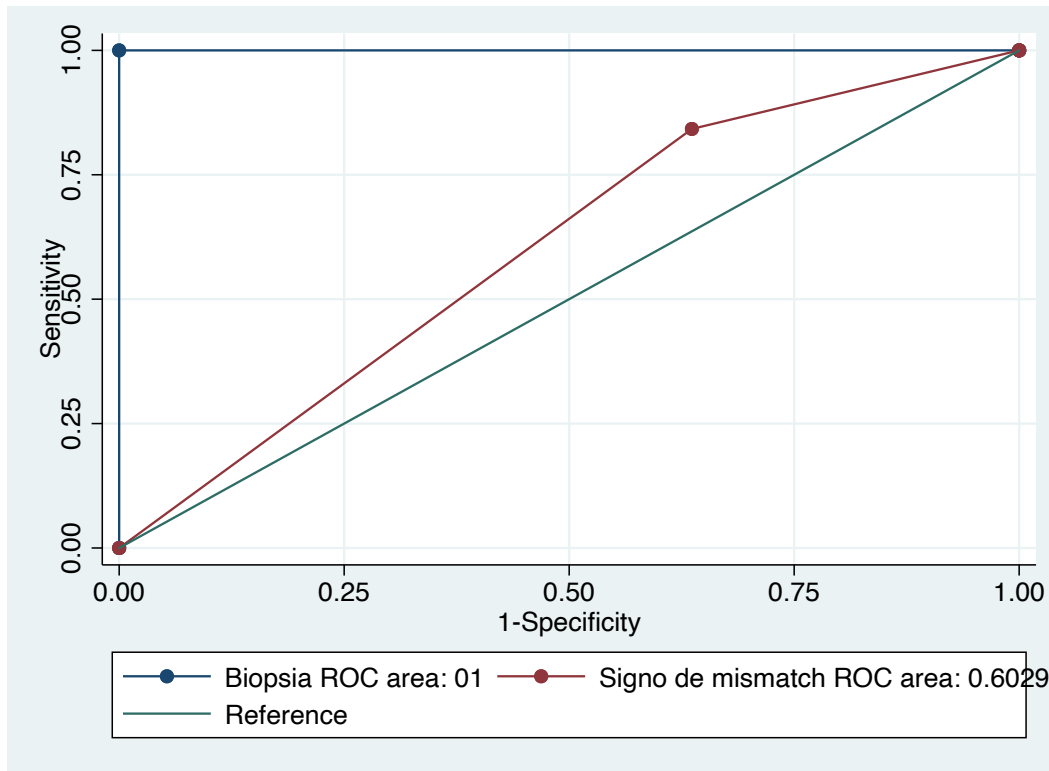
La probabilidad de que el signo de mismatch T2/FLAIR evaluado por el neurorradiólogo experto clasifique a un paciente con astrocitoma fue del 69.57%.

La probabilidad de que el signo de mismatch T2/FLAIR evaluado por el neurorradiólogo experto no clasifique a los pacientes con astrocitoma fue del 57.14%.

La proporción de pacientes adecuadamente clasificados con astrocitoma con el uso del signo de mismatch T2/FLAIR evaluado por el experto fue del 66.67%.

El área bajo la curva (ROC) encontrada fue del 60.29% sin diferencia significativa con respecto al reporte histopatológico ($p=0.000$). (Figura 1).

Figura 1. Curva ROC del signo mismatch T2/FLAIR para el diagnóstico de astrocitoma. Neurorradiólogo experto.



Análisis de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y área bajo la curva del signo de mismatch T2/FLAIR en relación al reporte histopatológico de astrocitoma. Residente de Neurorradiología de segundo año (Tabla 5).

Tabla 5. Análisis de sensibilidad, especificidad, VPP, VPN y área bajo la curva del signo de mismatch T2/FLAIR en relación con reporte histopatológico de astrocitoma. Residente de Neurorradiología.

	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	Correctamente clasificados	Área bajo la curva (>75%)	Valor p^{Ψ}
Signo de mismatch	39.47%	68.18%	68.18%	39.47%	50.00%	53.83%	0.000
Ψ chi ²							

La sensibilidad del signo mismatch T2/FLAIR evaluado por el residente (R2) de neurorradiología para clasificar como positivos los astrocitomas diagnosticados por histopatología fue del 39.47%.

La especificidad del signo mismatch T2/FLAIR evaluado por el residente (R2) de Neurorradiología para clasificar como negativos los astrocitomas diagnosticados por histopatología fue del 68.18%.

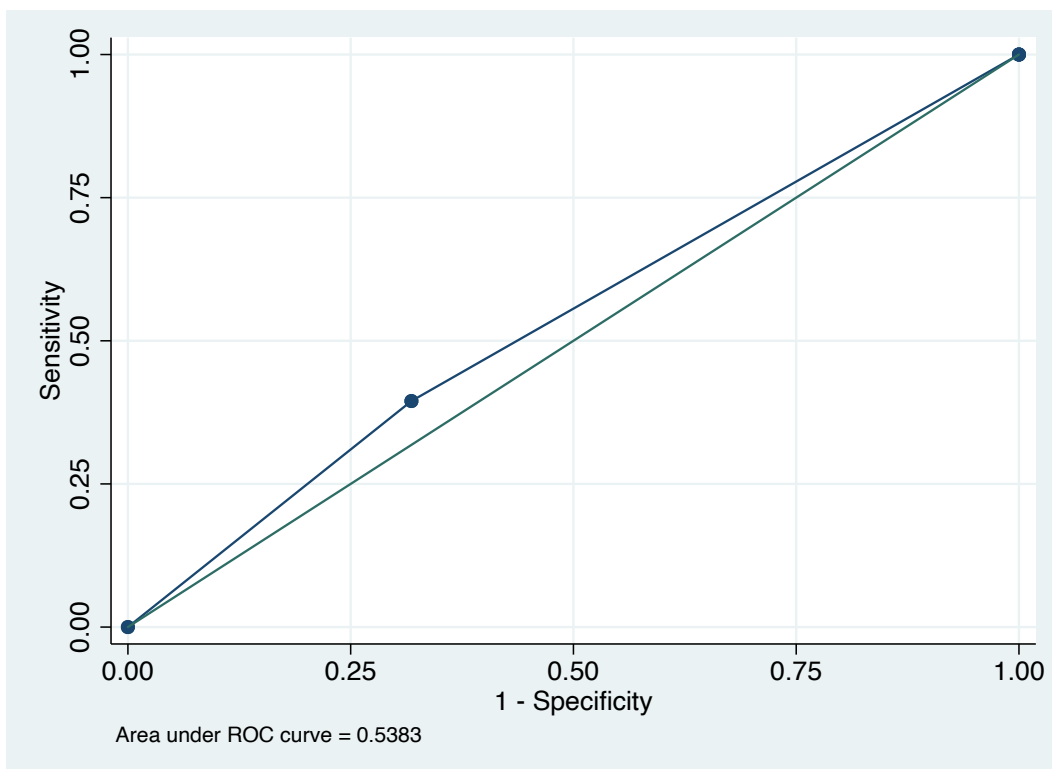
La probabilidad de que el signo de mismatch T2/FLAIR evaluado por el residente (R2) de Neurorradiología clasifique a un paciente con astrocitoma fue del 68.18%.

La probabilidad de que el signo de mismatch T2/FLAIR evaluado por el residente (R2) de Neurorradiología no clasifique a los pacientes con astrocitoma fue del 39.47%.

La proporción de pacientes adecuadamente clasificados con astrocitoma con el uso del signo de mismatch T2/FLAIR evaluado por el residente de Neurorradiología fue del 50%.

El área bajo la curva (ROC) encontrada fue del 53.83% sin diferencia significativa con respecto al reporte histopatológico ($p=0.000$). (Figura 2).

Figura 2. Curva ROC del signo mismatch T2/FLAIR para el diagnóstico de astrocitoma. Residente de Neurorradiología.



Se calculó la concordancia interobservador en la detección del signo mismatch T2/FLAIR en astrocitomas grado 2 de la OMS, entre un Neurorradiólogo experto y un residente del segundo año del curso de subespecialidad de Neurorradiología del INNN, la cual se encontró con un índice Kappa del 0.24 y concordancia del 56.67%.

Tabla 6. Análisis de la concordancia interobservador para la determinación del signo de mismatch T2/FLAIR en pacientes con astrocitoma.

Concordancia (%)	Concordancia esperada (%)	Índice Kappa	Error Standard	Z	Prob>Z
56.67	42.89	0.24	0.09	2.62	0.004

12. DISCUSIÓN.

Los resultados obtenidos en cuanto a especificidad, sensibilidad, área bajo la curva ROC y concordancia interobservador calculada con el índice Kappa del presente estudio no se corresponden con lo publicado previamente en la literatura internacional, dichos valores se encuentran por debajo de los obtenidos en las referencias bibliográficas.

En cuanto a la validación diagnóstica del biomarcador mismatch T2/FLAIR como predictor de astrocitomas, el área bajo la curva del médico residente de segundo año de Neurorradiología fue de 0.53 y la del médico neurorradiólogo fue de 0.60. A modo de guía para la interpretación de dichos valores se clasificaría como una prueba o test malo la lectura del residente y como test regular la lectura del médico neurorradiólogo. De manera general, se sabe que para que una prueba se califique como buena debe tener un área bajo la curva mayor de 0.75-0.9, muy buena de 0.9-0.97 y excelente de 0.97-1.0.

Con lo que respecta al valor predictivo positivo del signo de mismatch T2/FLAIR para detectar astrocitomas alcanzado por los dos observadores, entre 68-69% está muy por debajo de lo reportado por diversos autores de investigaciones similares a nivel internacional, por ejemplo Broen et al⁶ señalan que encontraron un VPP del 100% y especificidad del 100%.

En lo que se refiere al signo de mismatch T2/FLAIR como predictor de astrocitoma, se obtuvo una $p=0.000$, es decir sin significancia estadística, lo que traduce que, independientemente de la lectura que se le realice a las imágenes para determinar dicho signo, se requiere de biopsia y reporte histopatológico para el diagnóstico de astrocitoma.

Finalmente la concordancia interobservador arrojó un índice kappa de 0.24, mismo que quedó muy por debajo de lo señalado en estudio de Broen et al⁶, con 0.75.

Lo anterior puede encontrar explicación por diversas causas, a considerar la diferencia de experiencia en la lectura de estudios neuro-oncológicos entre un médico residente en formación y un neurorradiólogo con más de diez años de experiencia, también se debe señalar que el signo mismatch T2/FLAIR es relativamente reciente, su búsqueda intencionada no ha sido ampliamente difundida y además la propia naturaleza del signo que requiere un análisis apreciativo o subjetivo por parte de los médicos radiólogos y neurorradiólogos.

Como limitante del estudio se señala que no se pudo contar con más perfiles de inmunohistoquímica de los gliomas de bajo grado como para poder tener una muestra representativa.

13. CONCLUSIÓN.

Se puede concluir de acuerdo a los resultados obtenidos en el presente estudio de investigación que el signo de mismatch T2/FLAIR como predictor diagnóstico de astrocitomas representa un test regular, que no se aproxima al gold estándar del estudio histopatológico en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

Existe muy baja concordancia interobservador entre un médico residente de segundo año de Neurorradiología y un médico neurorradiólogo asdcrito en el INNN para la detección del signo mismatch T2/FLAIR en astrocitomas.

14. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol.* 2021 Aug 2;23(8):1231-1251. DOI: 10.1093/neuonc/noab106.
2. Kim YH, Nobusawa S, Mittelbronn M, Paulus W, Brokinkel B, Keyvani K, et al. Molecular classification of low-grade diffuse gliomas. *Am J Pathol.* 2010 Dec;177(6):2708-14. doi: 10.2353/ajpath.2010.100680. Epub 2010 Nov 12. PMID: 21075857; PMCID: PMC2993282.
3. Duffau H, Taillandier L. New concepts in the management of diffuse low-grade glioma: Proposal of a multistage and individualized therapeutic approach. *Neuro Oncol.* 2015 Mar;17(3):332-42. doi: 10.1093/neuonc/nou153. Epub 2014 Aug 2. PMID: 25087230; PMCID: PMC4483091.
4. Tay KL, Tsui A, Phal PM, Drummond KJ, Tress BM. MR imaging characteristics of protoplasmic astrocytomas. *Neuroradiology.* 2011 Jun;53(6):405-11. doi: 10.1007/s00234-010-0741-2. Epub 2010 Jul 20. PMID: 20644924.
5. Jain R, Johnson DR, Patel SH, Castillo M, Smits M, van den Bent MJ, et al. "Real world" use of a highly reliable imaging sign: "T2-FLAIR mismatch" for identification of IDH mutant astrocytomas. *Neuro Oncol.* 2020 Jul 7;22(7):936-943. doi: 10.1093/neuonc/noaa041. PMID: 32064507; PMCID: PMC7339896.
6. Broen MPG, Smits M, Wijnenga MMJ, Dubbink HJ, Anten MHME, Schijns OEMG, et al. The T2-FLAIR mismatch sign as an imaging marker for non-enhancing IDH-mutant, 1p/19q-intact lower-grade glioma: a validation study. *Neuro Oncol.* 2018 Sep 3;20(10):1393-1399. doi: 10.1093/neuonc/noy048. PMID: 29590424; PMCID: PMC6120363.
7. Juratli TA, Tummala SS, Riedl A, Daubner D, Hennig S, Penson T, et al. Radiographic assessment of contrast enhancement and T2/FLAIR mismatch sign in lower grade gliomas: correlation with molecular groups. *J Neurooncol.* 2019 Jan;141(2):327-335. doi: 10.1007/s11060-018-03034-6. Epub 2018 Dec 7. PMID: 30536195; PMCID: PMC6924170.
8. Lasocki A, Gaillard F, Gorelik A, Gonzales M. MRI Features Can Predict 1p/19q Status in Intracranial Gliomas. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2018 Apr;39(4):687-692. doi: 10.3174/ajnr.A5572. Epub 2018 Mar 8. PMID: 29519793; PMCID: PMC7410766.

9. Niemeyer B, Muniz B, Marchiori E. T2-FLAIR Mismatch Sign as an Imaging Biomarker in Lower-Grade Gliomas. *Eur Neurol.* 2018;79(5-6):317-318. doi: 10.1159/000490709. Epub 2018 Jul 9. PMID: 29986339.
10. Deguchi S, Oishi T, Mitsuya K, Kakuda Y, Endo M, Sugino T, et al. Clinicopathological analysis of T2-FLAIR mismatch sign in lower-grade gliomas. *Sci Rep.* 2020 Jun 22;10(1):10113. doi: 10.1038/s41598-020-67244-7. PMID: 32572107; PMCID: PMC7308392.
11. Jenkinson MD, du Plessis DG, Smith TS, Joyce KA, Warnke PC, Walker C. Histological growth patterns and genotype in oligodendroglial tumours: correlation with MRI features. *Brain.* 2006 Jul;129(Pt 7):1884-91. doi: 10.1093/brain/awl108. Epub 2006 May 2. PMID: 16670176.
12. 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 Oct 15;23(20):6078-6085. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0560. Epub 2017 Jul 27. PMID: 28751449.
13. Booth TC, Williams M, Luis A, Cardoso J, Ashkan K, Shuaib H. Machine learning and glioma imaging biomarkers. *Clin Radiol.* 2020 Jan;75(1):20-32. doi: 10.1016/j.crad.2019.07.001. Epub 2019 Jul 29. PMID: 31371027; PMCID: PMC6927796.
14. Herrera Castillo, AI. 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 de subespecialidad]. Ciudad de México: Dirección General de Bibliotecas y Servicios Digitales de Información, UNAM. 2021.