

Astrocitomas: papel de la imagen avanzada en el diagnóstico y la evaluación de la respuesta al tratamiento

Tipo: Presentación Electrónica Educativa

Autores: **María Gómez Huertas**, Miguel Angel Pérez Rosillo, Maria Dolores García Roa,
Jorge Pastor Rull

Objetivos Docentes

-Conocer sus características en imagen convencional y los beneficios que aportan las técnicas avanzadas en su diagnóstico.

-Establecer el papel de las técnicas avanzadas en la evaluación postratamiento con la introducción de los criterios RANO y los conceptos de pseudoprogresión y pseudorrespuesta.

Revisión del tema

INTRODUCCIÓN

Los tumores primarios del sistema nervioso central representan el 2-3% de todas las neoplasias, de estos los más frecuentes son los tumores astrocitarios y los meningiomas. Según la clasificación WHO (2007) las neoplasias astrocíticas se incluyen dentro del grupo de los tumores neuroepiteliales junto con el oligodendroglioma, tumores ependimarios, tumores del plexo coroideo y otros gliomas de origen incierto.

Se clasifican en:

- Infiltrantes:
 - Astrocitoma difuso o de bajo grado
 - Astrocitoma anaplásico
 - Glioblastoma multiforme
 - Gliomatosis cerebri
 - Gliosarcoma
 - Glioma tronco
- Localizado:
 - Astrocitoma pilocítico
 - Xantoastrocitoma pleomórfico

- Astrocitoma subependimario de células gigantes

CARACTERÍSTICAS DE LOS TUMORES ASTROCÍTICOS

Grados tumorales

La diferenciación en grados tumorales de los tumores astrocitarios se realiza atendiendo a los siguientes criterios histológicos:

- **Atipia nuclear/mitosis:** la *espectroscopia* permite su evaluación mediante las ratios colina (Cho)/creatina (Cr), colina (Cho)/N-acetil-aspartato (NAA) y N-acetil-aspartato (NAA)/creatina (Cr). Cuando la ratio Cho/NAA es superior a 2-2.5 y/o la ratio NAA/Cr es inferior a 0.5 es indicativo de proliferación celular.
- **Proliferación microvascular:** este parámetro es clave. Para su evaluación contamos con la *perfusión* siendo significativas las ratios que superan el valor 1.5-1.75.
- **Necrosis:** la presencia en *espectroscopia* de un pico de lactatos y lípidos es sugestiva de fenómenos necróticos.

De acuerdo a estos parámetros se diferencian los siguientes grados:

- Grado I:** se reserva para los astrocitomas circunscritos (astrocitoma pilocítico)
- Grado II** (bajo grado): presencia de uno de los parámetros correspondiente al aumento de celularidad y atipia nuclear (astrocitoma)
- Grado III** (alto grado): presencia de dos parámetros, a lo anterior se suma la presencia de mitosis (astrocitoma anaplásico o astrocitoma maligno)
- Grado IV** (alto grado): se cumplen 3 o 4 variables, es decir, atipia, mitosis, proliferación endotelial y necrosis (glioblastoma multiforme)

La tendencia natural de estos tumores es al aumento del grado de agresividad con el tiempo.

EVALUACIÓN POR IMAGEN DE LOS TUMORES ASTROCITARIOS

La RM es la herramienta más sensible para su evaluación. En el protocolo deben incluirse siempre secuencias potenciadas en T1 volumétricas con contraste intravenoso y las técnicas de imagen avanzadas como la espectroscopia y la perfusión. Éstas últimas contribuyen a su caracterización pretratamiento permitiendo definir el grado tumoral y dirigiendo la toma de biopsias.

CARACTERIZACIÓN PRETRATAMIENTO

ASTROCITOMA PILOCÍTICO

Es el tumor cerebral 1º más frecuente en niños, el 80% se presenta en menores de 20 años.

- *En técnicas convencionales:* masa cerebelosa bien definida y quística con un nódulo mural hipercaptante y escaso o ningún edema perilesional por su lento crecimiento (**figura 1**). El nervio óptico, quiasma o tracto pueden estar aumentados y con un realce variable.

- *En técnicas de imagen avanzada:* paradójico patrón de metabolitos de alta agresividad: elevados niveles de colina y lactato y descenso de NAA (**figura 2**).

ASTROCITOMA DIFUSO, BAJO GRADO

Estos tumores tienen una tendencia inherente a la progresión maligna y por tanto, a la degeneración en astrocitoma anaplásico.

- *En técnicas convencionales:* tumoración bien definida en la sustancia blanca homogénea que no muestra realce. Tiene un patrón de crecimiento lento. Se localiza frecuentemente en los lóbulos frontales o temporales (**figura 3**). Si aparece realce debemos sospechar degeneración maligna focal.
- *En técnicas de imagen avanzada:* normalmente no restringe la difusión. Se caracteriza por altos niveles de colina, descenso de NAA (**figura 4**) y elevada ratio mioinositol (Mi)/cr. En el estudio de perfusión los valores de volumen sanguíneo cerebral relativo (VSCr) son bajos en comparación con los tumores de alto grado.

ASTROCITOMA ANAPLÁSICO

- *En técnicas convencionales:* masa infiltrante (bordes mal definidos) que afecta predominantemente a la sustancia blanca con realce variable, ausente, focal, parcheado o heterogéneo (**figura 5**). Cuando el realce es de morfología anular debemos sospechar progresión a grado superior (glioblastoma). Su localización más frecuente es en los lóbulos frontales y temporales.
- *En técnicas de imagen avanzada:* es típica la ausencia de restricción de la difusión. En espectroscopia es similar al astrocitoma de bajo grado salvo por una ratio Mi/Cr inferior. Los valores de VSCr son superiores a los presentes en el astrocitoma difuso (**figura 6**).

GLIOBLASTOMA MULTIFORME

Es la más común de todas las neoplasias intracraneales primarias. Se caracteriza por necrosis y neovascularidad así como rápido crecimiento. Puede ser multifocal o multicéntrico.

- *En técnicas convencionales:* tumoración infiltrante que muestra un anillo grueso irregular alrededor de un centro necrótico. Marcado efecto masa y edema perilesional. Es típico que cruce los tractos de sustancia blanca (cuerpo calloso, comisuras anterior y posterior) para afectar al hemisferio contralateral (**figura 7**).
- *En técnicas de imagen avanzada:* los valores ADC en difusión son inferiores a los tumores de bajo grado. En espectroscopia muestra un descenso de NAA y mioinositol con elevación de la colina y del pico de lípidos/lactato. Los valores de VSCr son mayores que los detectados en las tumoraciones de bajo grado.

GLIOMATOSIS CEREBRI

- *En técnicas convencionales:* masa difusamente infiltrante hiperintensa T2 que afecta a dos o más

lóbulos y es frecuentemente bilateral con efectos expansivos manifiestos asociados. De forma típica no realza y su presencia puede indicar progresión maligna o foco de glioma maligno (**figura 8**).

- *En técnicas de imagen avanzada:* normalmente no presenta restricción de la difusión. Suele presentar una marcada elevación de mioinositol con una colina normal o levemente incrementada, NAA descendido y puede o no presentar un pico de lípidos/lactato.

EVALUACIÓN POST-TRATAMIENTO

Es importante recordar que en el periodo postoperatorio se añade la dificultad de diferenciar de forma fiable entre los cambios terapéuticos y enfermedad tumoral residual o recidivante.

El seguimiento de los tumores astrocitarios mediante RM pretende responder a la pregunta de si hay respuesta al tratamiento. Para contestar a esta cuestión de la forma más uniforme posible se establecen los criterios RANO (Response Assessment in Neuro-Oncology Working Group), útiles tanto para gliomas de bajo como de alto grado. Las medidas se han de establecer en el plano axial comparando tanto el área de captación como el área infiltrativa no captante. Para que una lesión se considere medible debe tener un tamaño igual o superior a los 10 mm. Las lesiones diana consideradas en el examen basal serán un mínimo de 2 y un máximo de cinco.

De acuerdo a este consenso se establecen cuatro criterios de respuesta que se categorizan como respuesta completa, respuesta parcial, enfermedad estable y progresión (**figuras 10**), cuyos criterios se recogen en la **figura 11**.

En la actualidad se añaden otras dos categorías en gran parte debidas a los efectos que sobre el parénquima cerebral tienen los nuevos tratamientos para los astrocitomas. Estos fenómenos se denominan pseudoprogresión y pseudorrespuesta.

- **Pseudoprogresión (figura 12):** consiste en el aumento de la captación de contraste y del edema sin que exista aumento de actividad tumoral como fenómeno secundario a la administración de radioterapia o radioterapia más temozolamida. Estos tratamientos provocan cambios inflamatorios y un incremento en la permeabilidad vascular que justifica los hallazgos en imagen. Aparece a los 2-3 meses tras tratamiento y suele desaparecer sin dejar secuelas, hecho que se emplea para confirmar el diagnóstico.

¿ Cómo diferenciarla de una verdadera progresión ?

-Perfusión: disminución del VSCr respecto a estudios previos

-Espectroscopia: pico de lípidos y lactato, descenso de NAA y elevación de colina.

-Difusión: aunque la evidencia es limitada se observa restricción en las áreas dañadas tras radioterapia y valores del mapa ADC menores en el tumor.

- **Pseudorrespuesta (figura 13):** es un concepto que se refiere a la disminución o desaparición del realce y edema perilesional secundario al reciente uso de fármacos antiangiogénicos (bevacizumab) y que no corresponde a un efecto antitumoral real. Estos tipos de fármacos impiden la formación de neovascularización en el área tumoral y estabilizan la barrera hematoencefálica disminuyendo la permeabilidad de la misma con lo que se reduce la captación del contraste. La progresión suele producirse en estos casos debido al crecimiento de poblaciones celulares con distinto fenotipo, sin marcada angiogénesis y sin realce postcontraste. Dada las implicaciones a posteriori sobre las decisiones terapéuticas y la dificultad a veces en su diagnóstico, se recomienda confirmar a las 4 semanas.

¿ Cómo diferenciarla de una verdadera respuesta ?

-Técnicas convencionales: cobra especial importancia en estos casos la valoración de la hipersintetia T2, de tal forma que su incremento sugiere crecimiento de la infiltración tumoral. No obstante, hay que tener en cuenta que las alteraciones en T2 pueden ser secundarias también a edema, isquemia, efectos de la radioterapia, crisis comiciales repetidas o desmielinización.

-Espectroscopia: se caracteriza por un aumento de la colina. Junto con el aumento de la hiperintensidad T2 son los dos parámetros diferenciales más importantes.

-Perfusión: su valor en estos casos es limitado dado que el fenotipo tumoral predominante está menos vascularizado.

-Difusión: tiene un papel incierto para determinar pseudorrespuesta dada la poca experiencia recogida en la literatura siendo los resultados confusos, aunque la restricción de la difusión sugiere progresión.

-Estado clínico del paciente: un deterioro clínico progresivo del paciente hará sospechar una pseudorrespuesta.

Alteraciones postratamiento

Los tratamientos empleados no son inocuos y tienen efectos sobre el parénquima cerebral, los cuales pueden actuar como posibles factores de confusión en la correcta evaluación postratamiento.

Estas alteraciones se deben a la radioterapia sola o en combinación con la quimioterapia las cuales inducen daño vascular, lesión celular (especialmente sobre los oligodendrocitos), efectos sobre los sistemas inmune y enzimático. Se distinguen los siguientes tipos:

- Aguda: aparece a los 1-2 meses y suele ser leve y transitorias, habitualmente en relación con el desarrollo de edema vasogénico.
- Crónica precoz: se presenta a partir de las 3 semanas y en los meses sucesivos. Se debe a fenómenos de desmielinización y/o edema por lo que puede dejar secuelas.
- Crónica tardía: aparecen a partir de los 6 meses y en los años siguientes a su administración. En su desarrollo intervienen tanto fenómenos de desmielinización como necrosis en los casos más graves. Este tipo de lesiones son más severas e irreversibles.
- Radionecrosis (**figura 14 y 15**): suele presentarse típicamente a partir del año. Se trata de un daño irreversible y a veces progresivo consecuencia del desarrollo de necrosis fibrinoide en la pared vascular rodeada por necrosis coagulativa en el parénquima. Se caracteriza por lesiones cerca del lecho tumoral, de carácter confluyente, morfología serpigínea o geográfica o de bordes mal definidos, que se acompaña de efecto de masa con edema y realza intensamente tras la administración de contraste con predominio periférico. Estos hallazgos son prácticamente superponibles a los de la recurrencia tumoral y no existen criterios fiables en la RM estructural para poder diferenciarlas. Las técnicas avanzadas son muy útiles:
 - Perfusión: no se encuentran parámetros de angiogénesis por lo que el VSCr es inferior a 1,5 (algunos autores establecen un umbral de 0,7 para aumentar la especificidad).
 - Espectroscopia: es típica la existencia de un prominente pico de lípidos con disminución global del resto de metabolitos.
 - Difusión: aun se requieren estudios exhaustivos para determinar su papel, sin embargo, hasta el momento parece demostrarse un descenso transitorio secundario a edema citotóxico o sangrado subagudo.

Imágenes en esta sección:

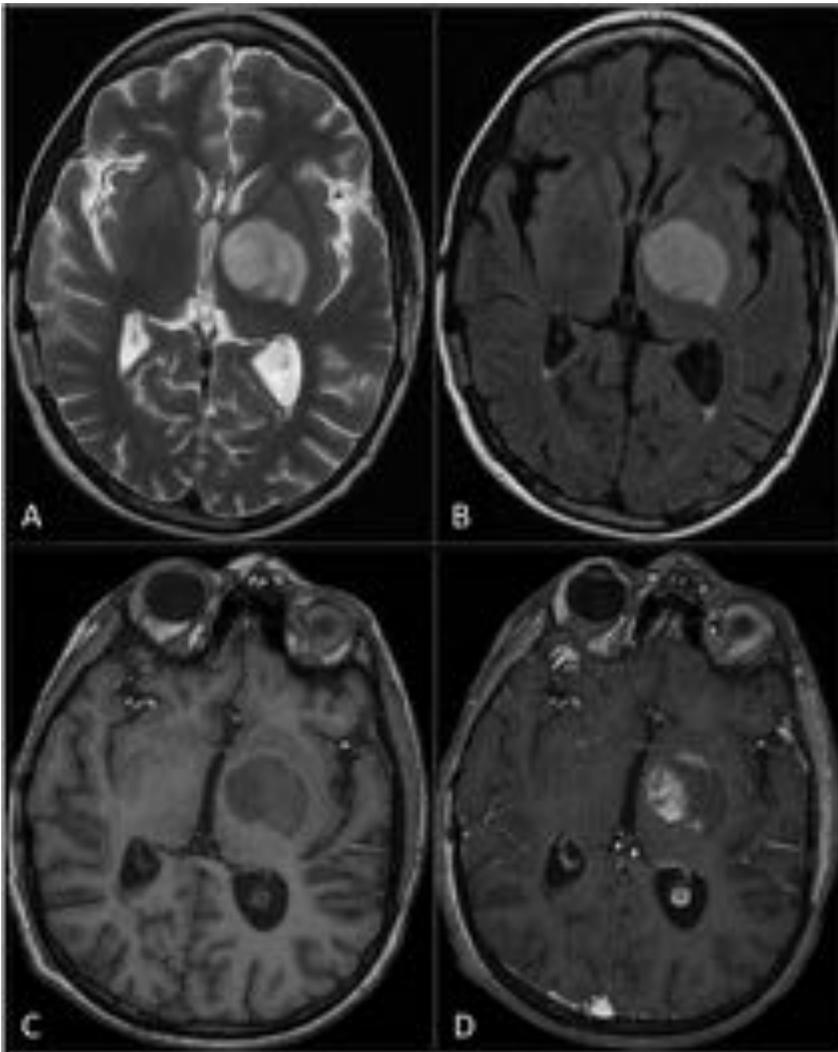


Fig. 1: Astrocitoma pilocítico talámico izquierdo. Técnicas de imagen convencional. A. Axial T2 FSE; B. Axial T2 FLAIR; C. Axial T1 GRE y D. Axial T1 GRE tras la administración de contraste i.v. Tumoración con epicentro en tálamo izquierdo y extensión hacia brazo posterior de cápsula interna y mesencefálica anterior, hipointensa T1 e hiperintensa en T2 con realce heterogéneo nodular en su margen medial e inferior. Asocia escaso edema perilesional.

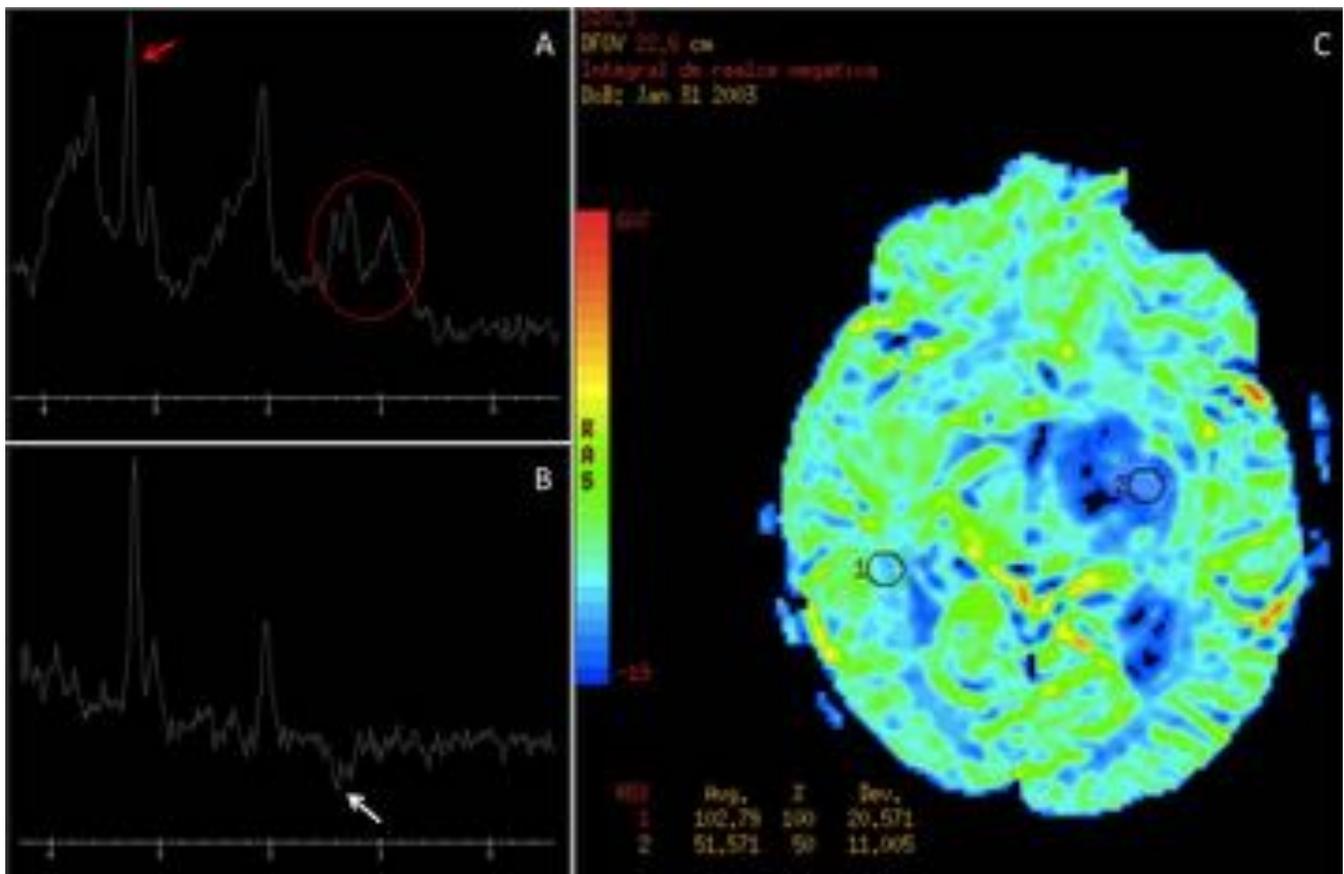


Fig. 2: Astrocitoma pilocítico talámico izquierdo. Técnicas de imagen avanzada. A. Espectroscopia tiempo de eco corto. B. Espectroscopia tiempo de eco largo. C. Estudio de perfusión. La lesión descrita en la figura 1 muestra un elevado pico de colina (flecha roja), aumento del cociente colina/creatina y presencia de lípidos (circulo rojo discontinuo) y lactato (flecha blanca). Presenta hipoperfusión relativa (ROI 2) respecto a la sustancia blanca sana contralateral (ROI 1).

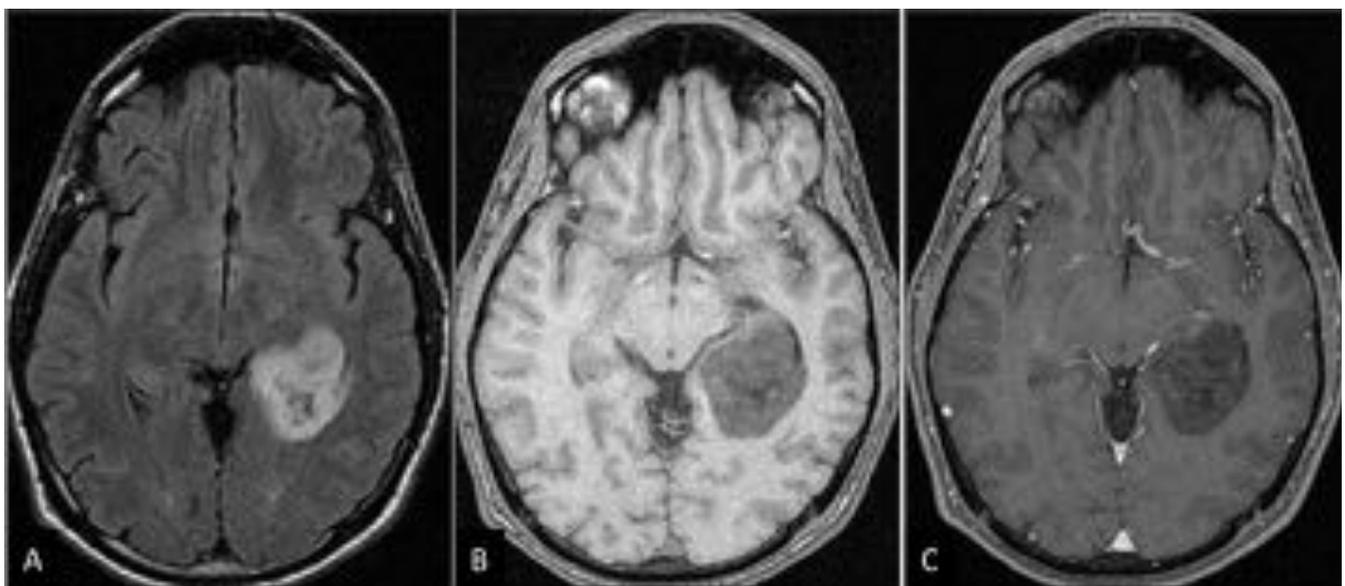


Fig. 3: Astrocitoma de bajo grado temporal izquierdo con áreas sospechosas de grado intermedio. A. Axial T2 FLAIR, B. Axial T1 GRE y C. Axial T1 GRE con contraste i.v. Tumoración intraaxial en

circunvolución inferior del lóbulo temporal y parahipocampo posterior izquierdo con señal heterogénea de predominio hipointenso T1 y alta señal T2 y FLAIR y áreas internas de degeneración quístico/necrótica. Presenta escaso realce heterogéneo que sugiere áreas de mayor agresividad histológica.

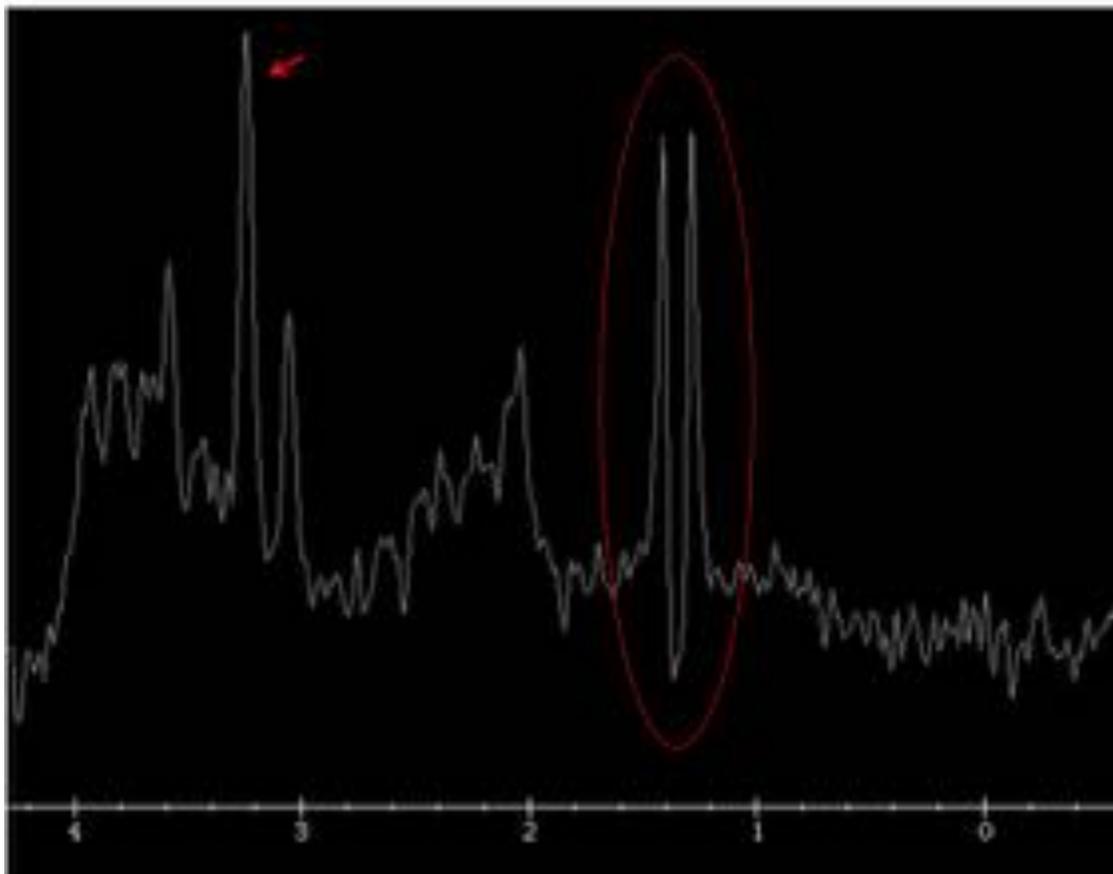


Fig. 4: Estudio de espectroscopia de la tumoración de la figura 3. Se aprecia un elevado pico de colina (flecha roja), reducción en los niveles de NAA, por tanto, con aumento del cociente Ch/Cr y Ch/NAA. Asimismo se identifica una marcada elevación de los niveles de lactato (circulo rojo discontinuo).

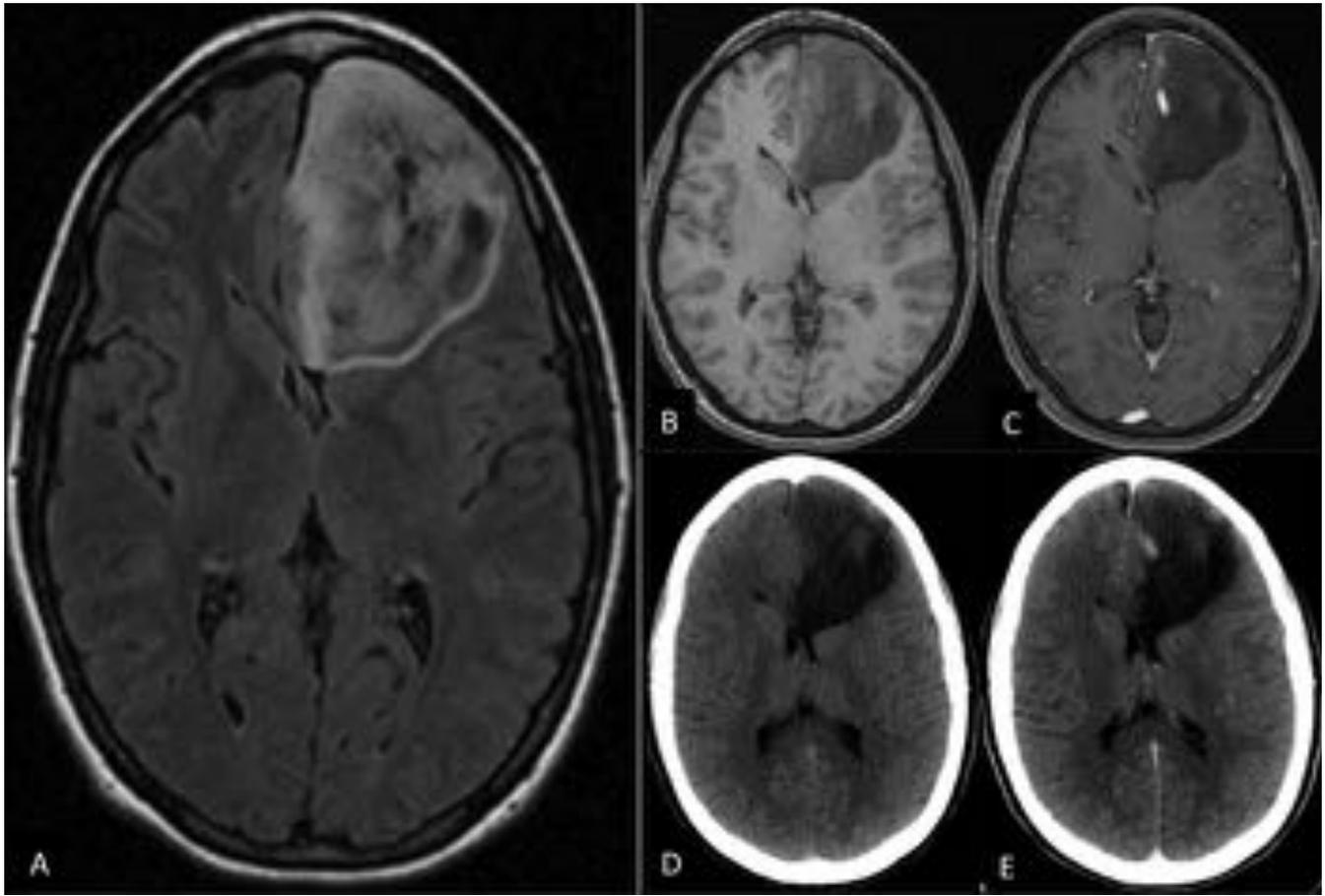


Fig. 5: Astrocitoma anaplásico frontal izquierdo. A. Axial T2 FLAIR, B, Axial T1 GRE, C. Axial T1 GRE tras la administración de contraste i.v., D. TC sin contraste i.v. y E. TC con contraste i.v. Afecta a la corteza y sustancia blanca del lóbulo frontal izquierdo y es heterogénea con predominio de áreas hiperintensas T2 periféricas. Presenta foco de realce intenso en su borde medial. En el TC la lesión es marcadamente hipodensa y bien definida con foco de realce medial.

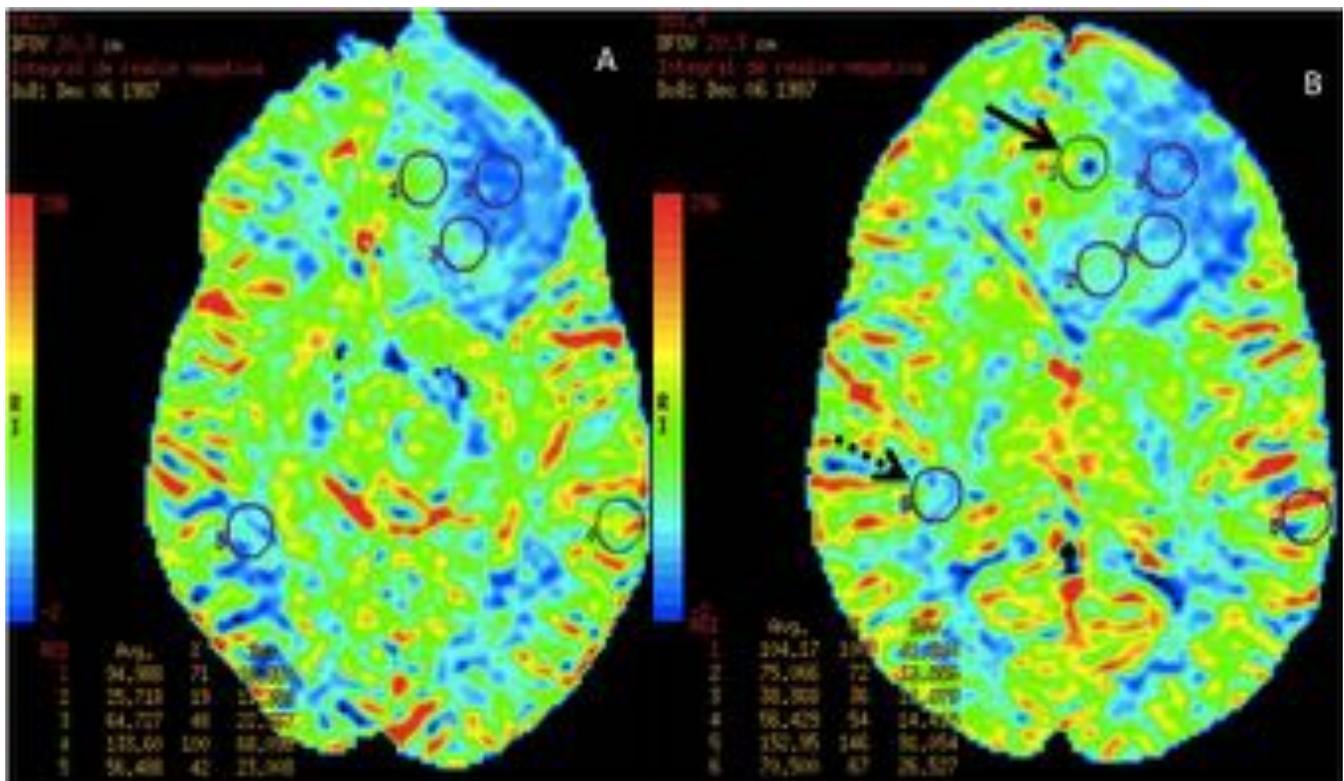


Fig. 6: Estudio de perfusión de la lesión descrita en la figura 5. A. Mapa de color en la porción más superior de la tumoración y B. Mapa de color estimado para la porción medial de la lesión. El ROI número 1 en la figura B (flecha negra) equivale al foco de realce contrastado descrito, muestra elevados valores de VSCr sugerentes de neoangiogénesis, en comparación con la sustancia blanca sana contralateral (ROI 6; flecha negra discontinua).

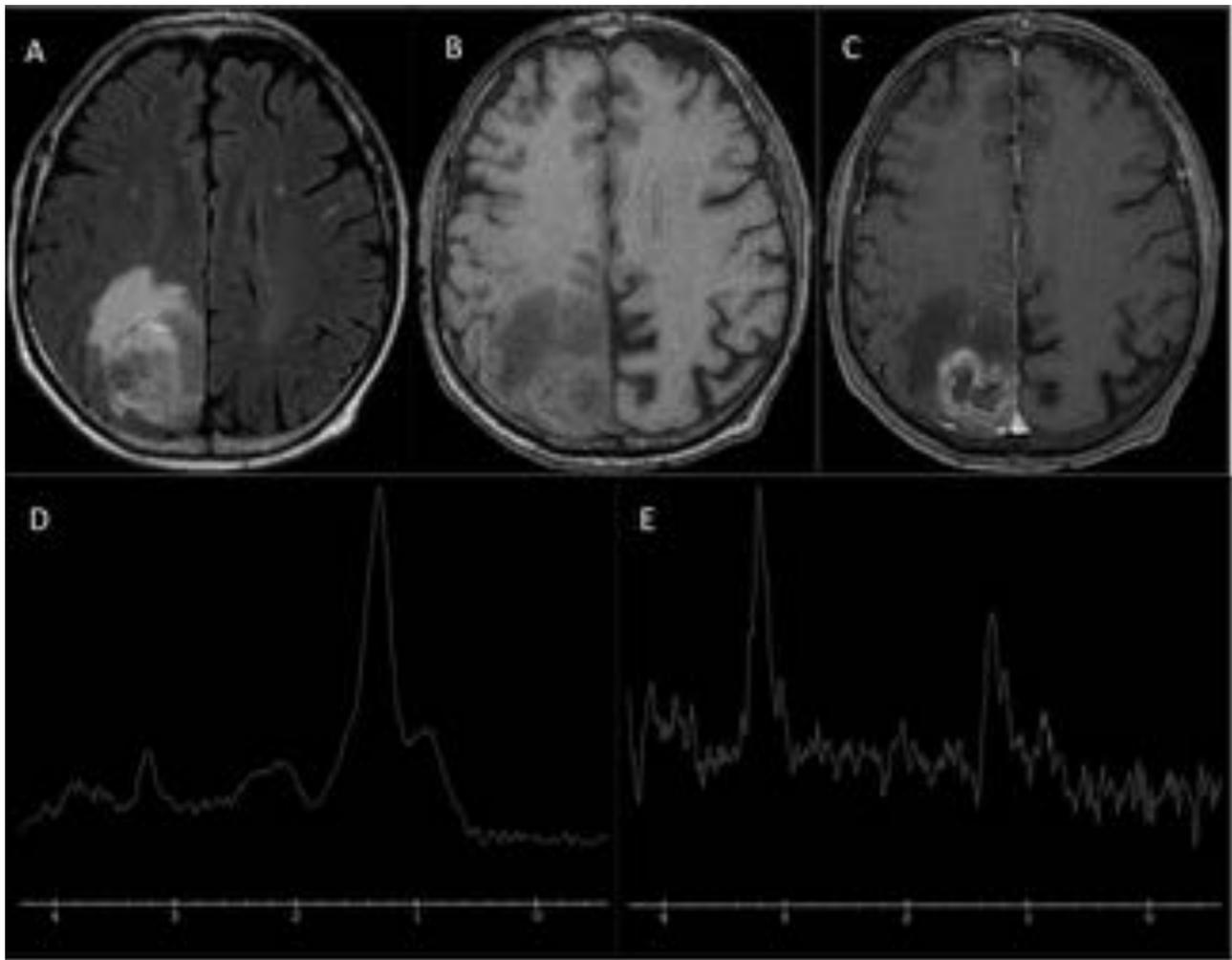


Fig. 7: Glioblastoma multiforme parietal derecho. A. Axial T2 FLAIR, B. Axial T1 GRE, C. Axial T1 GRE con contraste i.v., D. Espectroscopia TE corto y E. Espectroscopia TE largo. Tumoración de señal heterogénea que se rodea de extenso edema y que muestra un grueso anillo de realce de morfología irregular. En el estudio de espectroscopia destaca un pico prominente de lipidos con elevación del cociente Ch/NAA y Ch/Cr.

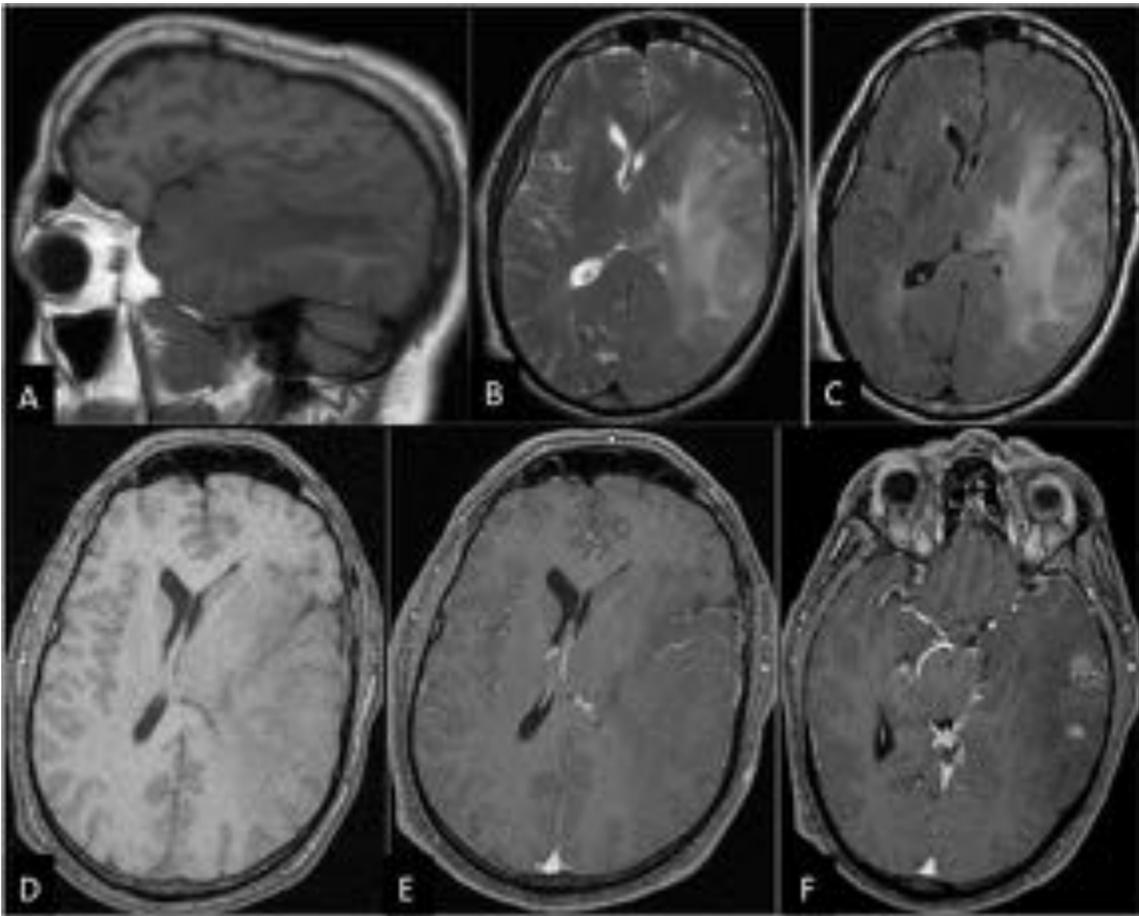


Fig. 8: Gliomatosis cerebri hemisférica izquierda. A. Sagital T1 FSE, B, Axial T2 FSE, C. Axial T2 FLAIR, D. Axial T1 GRE, E y F. Axial T1 GRE tras la administración de contraste i.v. Se observa lesión expansiva difusa hemisférica izquierda preferentemente de la región temporoparietal. Se visualizan áreas de realce irregular dispersas que sugieren conversión a un mayor grado histológico. Existían también alteraciones de señal en el hemisferio derecho no mostradas en estas imágenes.

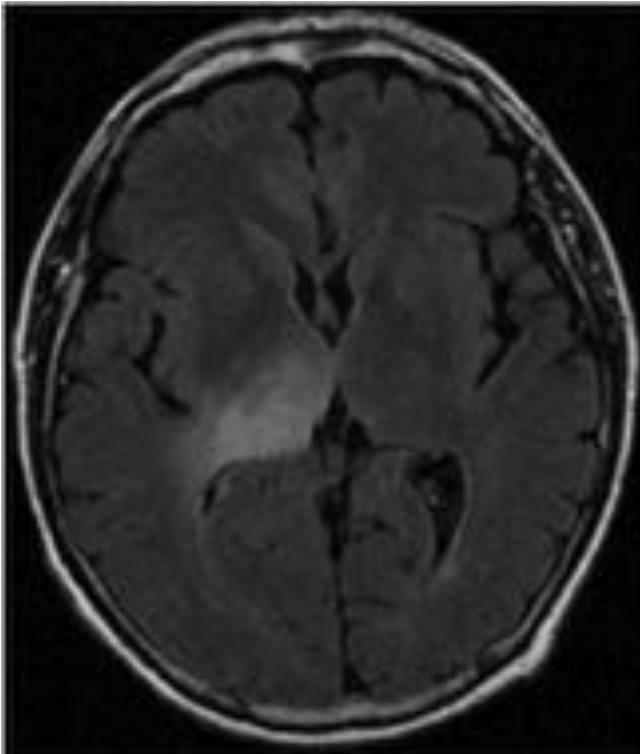


Fig. 9: Estudio inicial pretratamiento de glioblastoma multiforme mostrado correspondiente a la figura 7. Axial T2 FLAIR. Se observaba también una lesión hiperintensa a nivel talámico derecho sin continuidad clara con la lesión parietal.

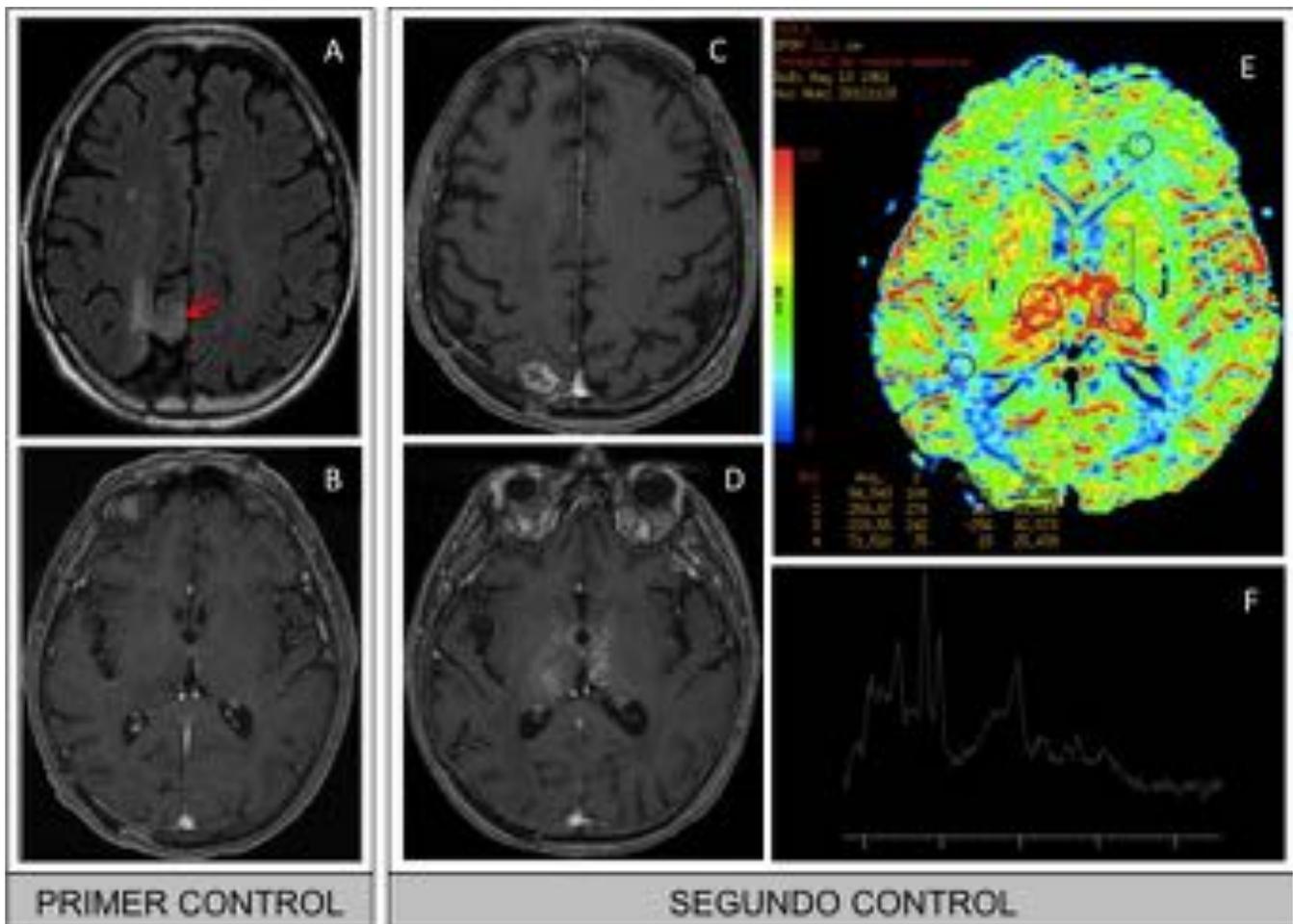


Fig. 10: Progresión de la tumoración de las figuras 7 y 9. A. Axial T2 FLAIR, B, C y D. Axial T1 GRE con contraste i.v., E. Perfusión y F. Espectroscopia TE corto. Primer control: lóculo encefalomalácico parietal derecho y resto tumoral interhemisférico (flecha roja), no hay realce talámico. Segundo control: nuevo realce anular parietal derecho y realce irregular en ambos tálamos, con signos de neoangiogénesis en perfusión y significativo aumento de las ratios Cho/Cr y Cho/NAA.

Crterios RANO	Respuesta completa	Respuesta parcial	Enfermedad estable	Progresión
Lesiones captantes en T1	No hay	Disminución igual o mayor del 50%	Disminución inferior al 50% o aumento menor del 25%	Aumento igual o superior al 25%
Lesiones en T2/FLAIR	Estabilidad o disminución	Estabilidad o disminución	Estabilidad o disminución	Aumento
Lesiones nuevas	No hay	No hay	No hay	Están presentes
Corticoides	No	Estabilidad o disminución	Estabilidad o disminución	No aplicable
Situación clínica	Estabilidad o mejoría	Estabilidad o mejoría	Estabilidad o mejoría	Empeoramiento
Condiciones para la respuesta	Todas	Todas	Todas	Alguna

Tbl. 11: Criterios de respuesta tumoral RANO (Response Assessment in Neuro-Oncology Working Group)

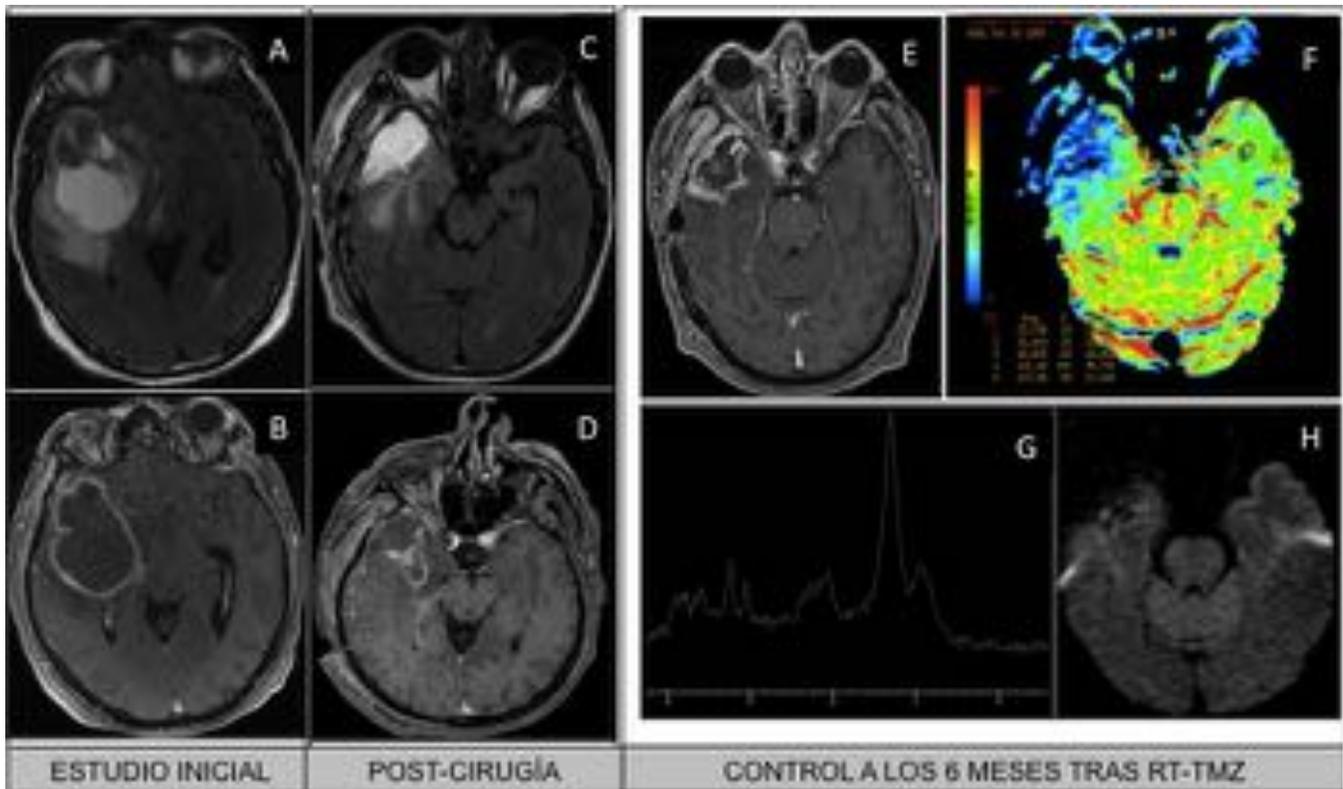


Fig. 12: Pseudoprogresión de lesión glial de alto grado. A. Axial T2 FLAIR, B. Axial T1 GRE con

contraste i.v., C. Axial T2 FLAIR, D y E. Axial T1 GRE con contraste i.v., F. Perfusión, G. Espectroscopia TE corto y H. Difusión. Lesión quística con un polo sólido y realce periférico. Control postquirúrgico: persiste resto tumoral. Tras radioterapia más temozolamida aparece una captación periférica temporal derecho, sin restricción, con pico de lípidos, aumento del cociente Cho/NAA e hipoperfusión.

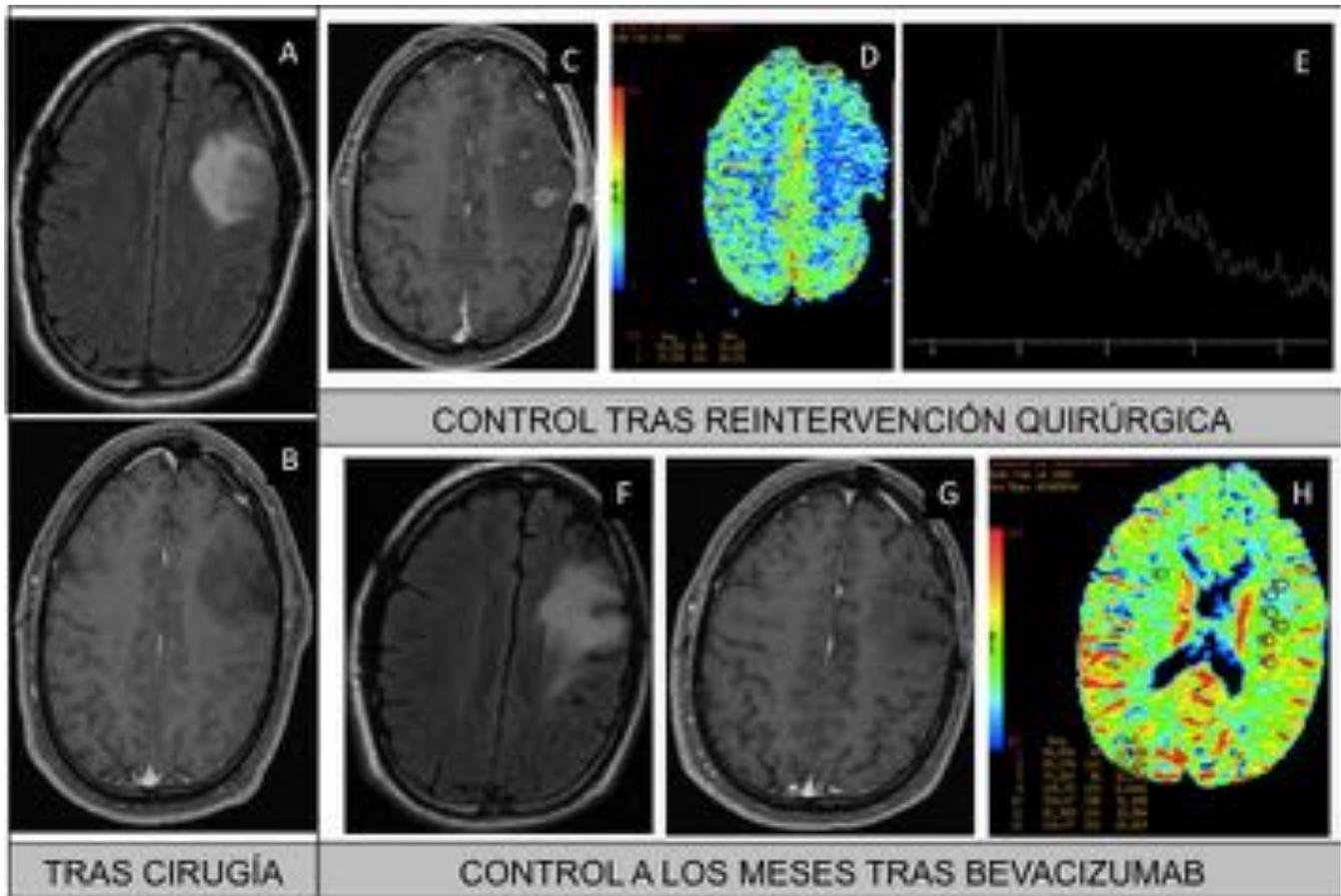


Fig. 13: Pseudorrespuesta de tumor glial de bajo grado frontal izquierdo. A. Axial T2 FLAIR, B. y C. Axial T1 GRE con contraste i.v., D. Perfusión, E. Espectroscopia TE corto, F. Axial T2 FLAIR, G. Axial T1 GRE con contraste i.v. y H. Perfusión. Resto tumoral frontal sin realce que aumenta de tamaño y se reinterviene. Control posterior: captación irregular con aumento del VSCr y elevación de la ratio Cho/Cr y Cho/NAA. Tras bevacizumab: desaparición del realce con VSCr elevado en porción posterior.

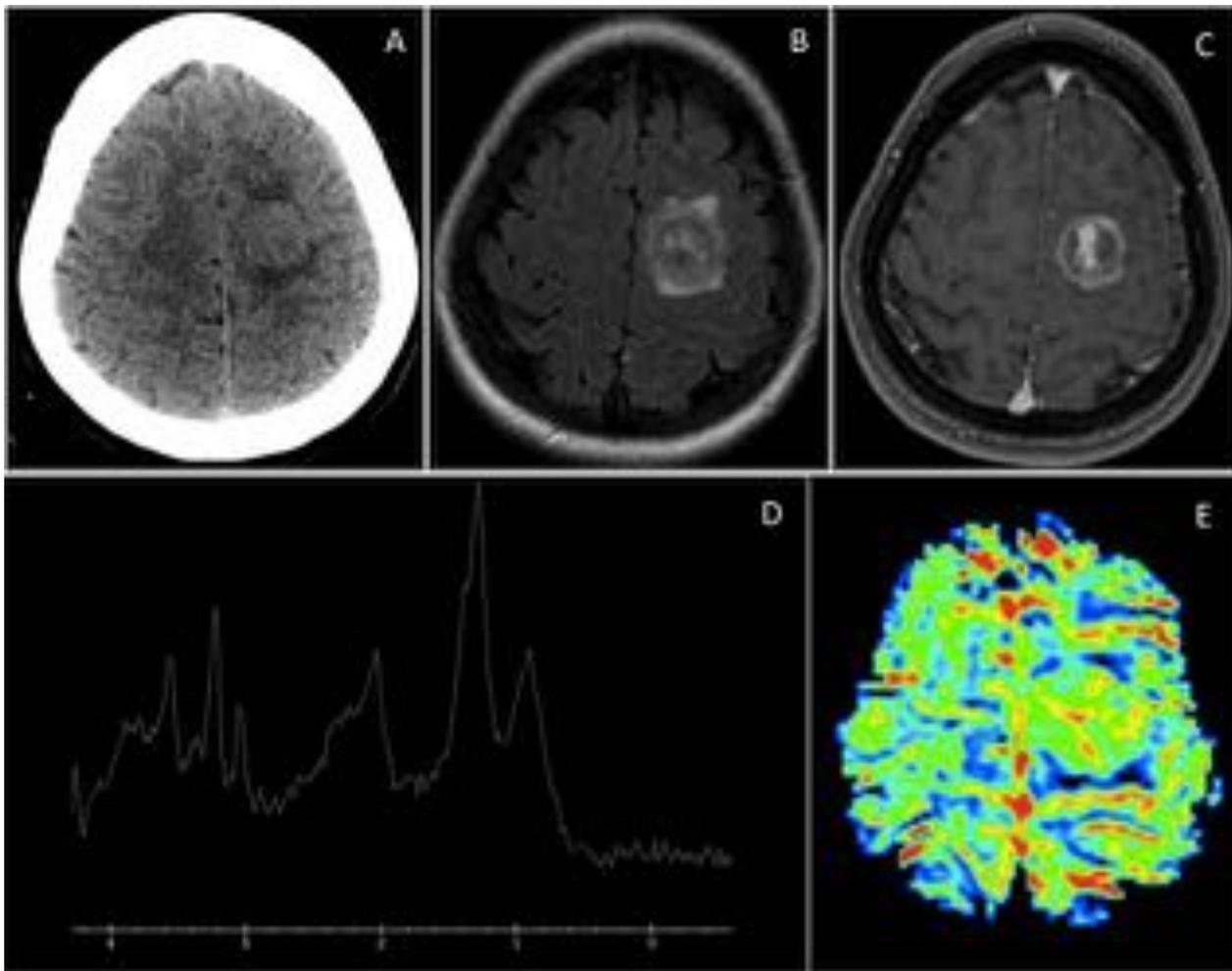


Fig. 14: Tumoración glial de alto grado frontal izquierda. Estudio inicial pretratamiento. A. TC sin contraste i.v., B. Axial T2 FLAIR, C. Axial T1 GRE con contraste i.v., D. Espectroscopia TE corto y E. Perfusión. Lesión expansiva intraaxial precentral izquierda isodensa, de señal T2 heterogénea, con halo edematoso. Muestra realce intenso heterogéneo central y anular periférico. Destaca un pico de lípidos y considerable elevación de colina junto con hiperperfusión irregular.

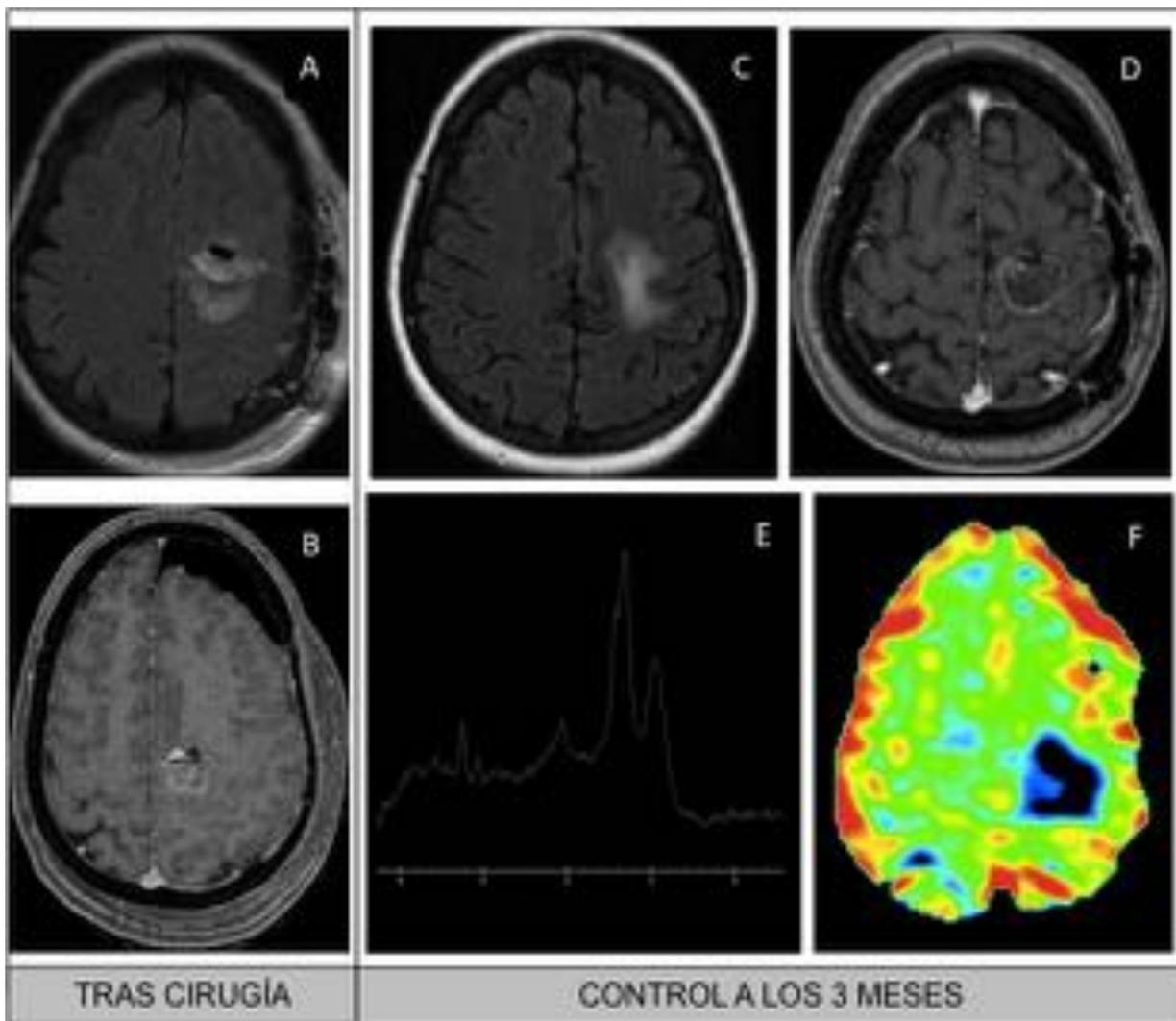


Fig. 15: Radionecrosis de la tumoración descrita en la figura 13. A. Axial T2 FLAIR, B. Axial T1 GRE con contraste i.v., C. Axial T2 FSE, D. Axial T1 GRE con contraste i.v., E. Axial T2 FLAIR, F. Axial T1 GRE con contraste i.v., G. Espectroscopia TE corto y H. Perfusión. Control postquirúrgico: persistencia de restos tumorales posteriores. Tras tratamiento con RT más QT: aumento del resto lesional con realce anular, elevado pico de lípidos, disminución relativa de NAA y marcada disminución del VScR.

Conclusiones

La RM estructural aunque fundamental en el diagnóstico de los los astrocitomas presenta limitaciones. Las técnicas de imagen avanzada (difusión, perfusión y espectroscopia) ayudan en el estudio pre y postratamiento.

Los fenómenos de pseudoprogresión, pseudorrespuesta y radionecrosis tras tratamiento son difíciles de caracterizar, no obstante, las técnicas avanzadas son prometedoras.

Bibliografía / Referencias

- Pseudoprogression and pseudoresponse: imaging challenges in the assessment of posttreatment glioma. L.C. Hygino da Cruz Jr et al. AJNR 32 Dec 2011
- Multimodal imaging in cerebral gliomas and its neuropathological correlation. Jens Gempt et al. European Journal of Radiology 83 (2014) 829–834
- Glioma Grading: Sensitivity, Specificity, and Predictive Values of Perfusion MR Imaging and Proton MR Spectroscopic Imaging Compared with Conventional MR Imaging. Meng Law et al. AJNR Am J Neuroradiol 24:1989–1998, November/December 2003
- Adult Brain Tumors Clinical Applications of Magnetic Resonance Spectroscopy. Lara A. Brandão et al. Neuroimag Clin N Am 23 (2013) 527–555
- Current Concepts in Brain Tumor Imaging. Andrew D. Norden et al. American Society of Clinical Oncology. 2010
- Mechanisms of Neovascularization and Resistance to Anti-angiogenic Therapies in Glioblastoma Multiforme. Yasushi Soda et al. J Mol Med (Berl). 2013 April ; 91(4): 439–448
- Radiation Necrosis in the Brain: Imaging Features and Differentiation from Tumor Recurrence. Ritu Shah et al. RadioGraphics 2012; 32:1343–1359