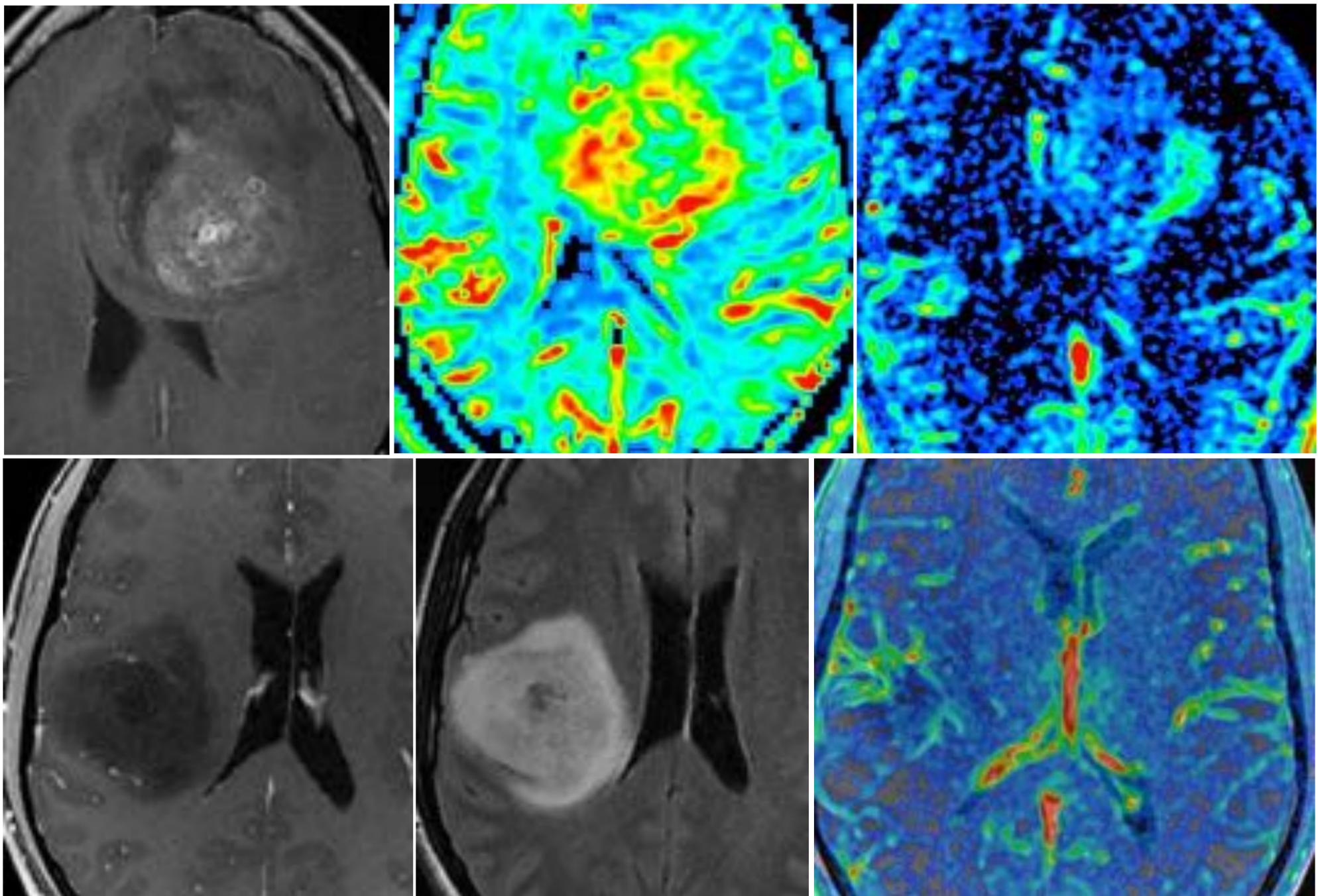


UTILIDAD DE LOS PARÁMETROS DE PERMEABILIDAD DERIVADOS DE LA PERFUSIÓN T₁ Y LA PERFUSIÓN T₂* EN LA EVALUACIÓN PRE-QUIRÚRGICA DE LOS GLIOMAS DIFUSOS

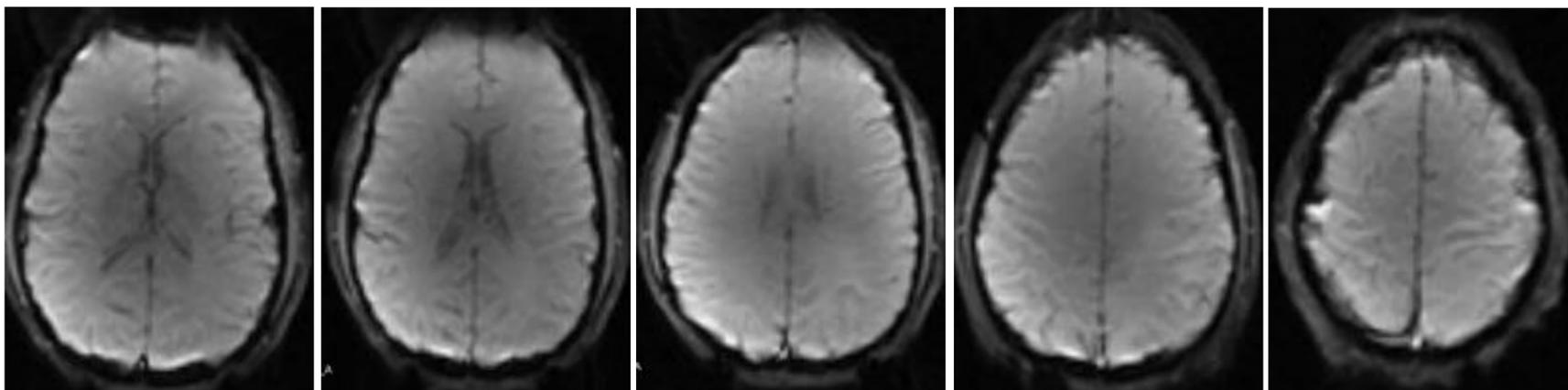
A. Hilario, L. Koren, E. Salvador, P. Martin, G. Ayala, A. Ramos
Servicio de Radiodiagnóstico. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid



OBJETIVOS

Los **gliomas difusos** son los tumores cerebrales primarios más frecuentes de la edad adulta. El grado tumoral de los gliomas, basado en la clasificación de la OMS 2016, es un importante factor pronóstico junto con los hallazgos clínicos y radiológicos. Los biomarcadores moleculares y genéticos de los gliomas también son factores pronósticos emergentes que predicen el comportamiento biológico de estos tumores.

La **perfusión T2*** (DSC) continúa siendo la técnica más utilizada en la gradación pre-quirúrgica de los gliomas, y el **volumen sanguíneo cerebral (CBV)** se ha identificado recientemente como un importante biomarcador pronóstico de supervivencia independiente del grado histológico.

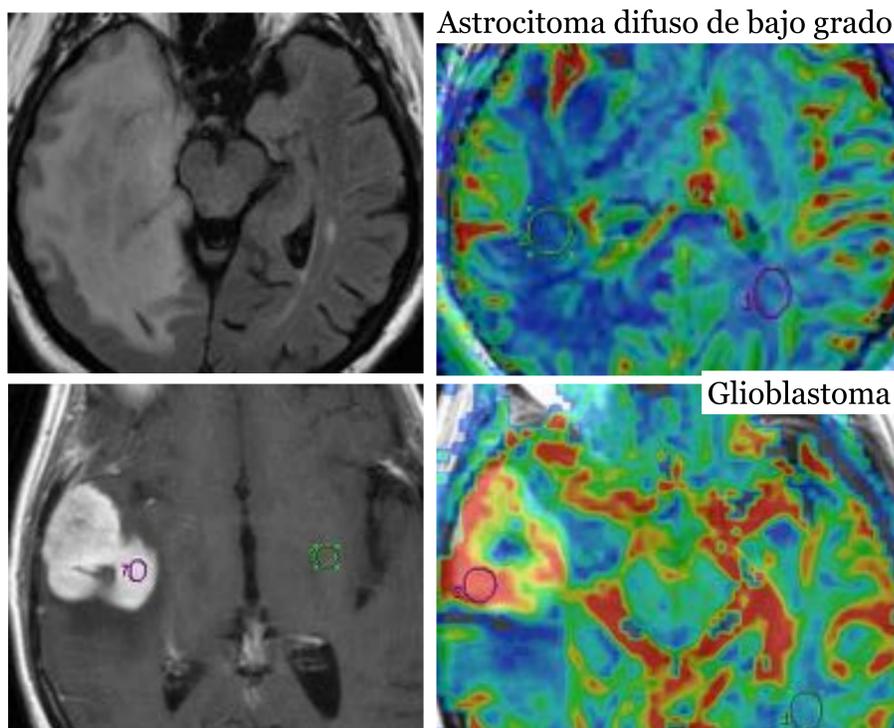


El primer paso del bolo de contraste (gadolinio) a través del tejido cerebral se monitoriza empleando secuencias potenciadas en T2 o T2*. El efecto de susceptibilidad del medio de contraste paramagnético produce una caída de la señal en una curva de intensidad de señal-tiempo. Entonces, la señal se convierte en una curva de concentración de contraste - tiempo.

Analizando los parámetros de perfusión T2*, la mayoría de los autores postulan que existen **diferencias significativas** en los valores de **volumen sanguíneo cerebral** entre los **gliomas de alto y bajo grado**.

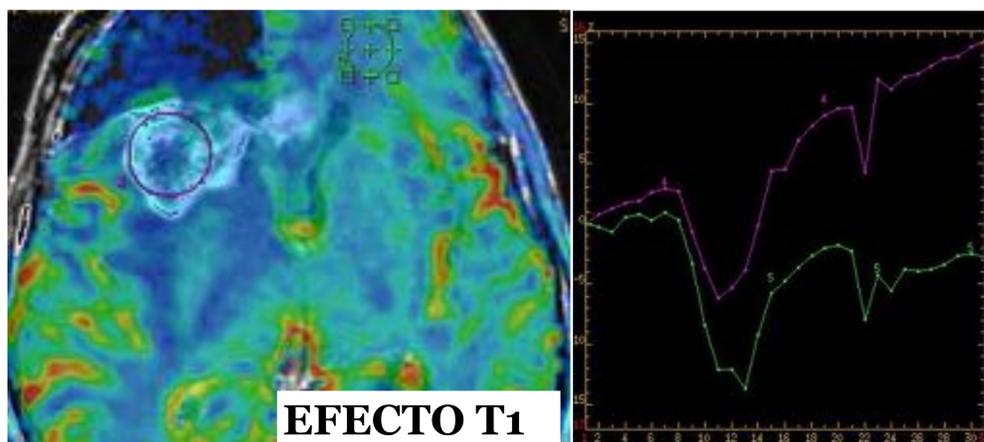
Sin embargo, los parámetros derivados de la perfusión eco de gradiente T2 pueden estar influenciados por el extravasado de contraste (**leakage**) de los vasos tumorales.

Debido a la rotura de la BHE podemos reconocer los siguientes artefactos:



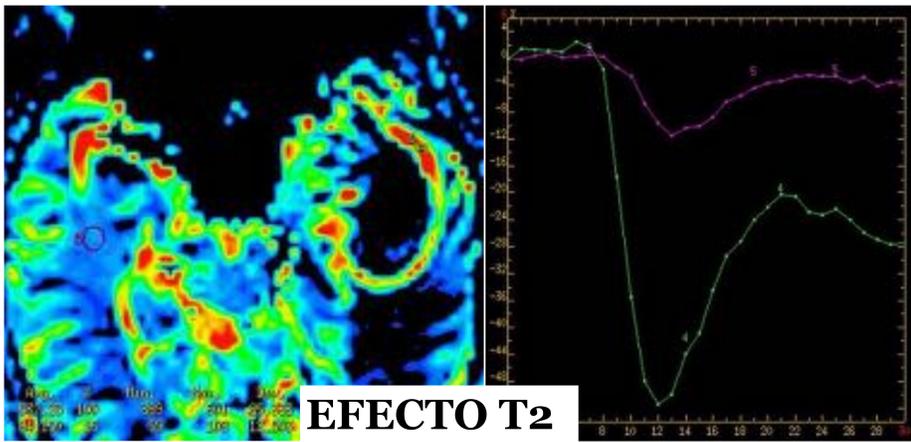
Astrocitoma difuso de bajo grado

Glioblastoma



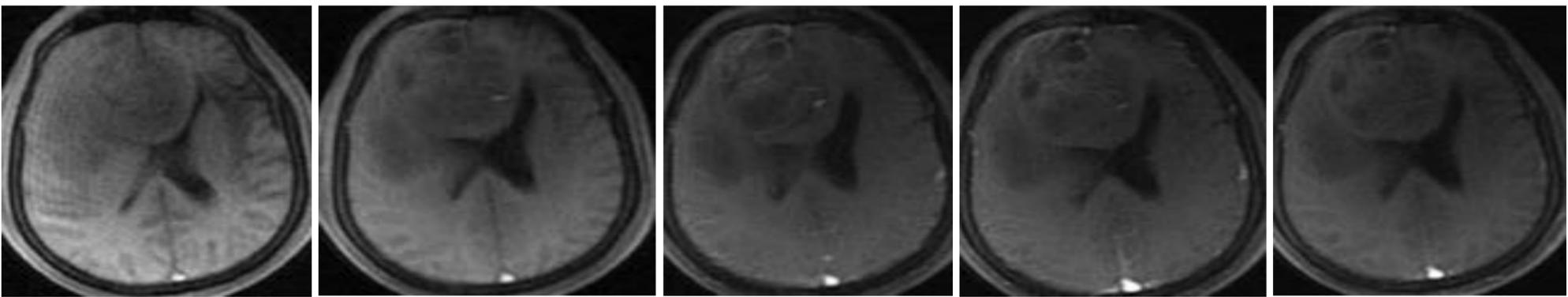
EFEECTO T1

Producido por la extravasación del contraste. La curva presenta una morfología que asciende por encima de la línea base (tras la caída inicial de la intensidad de señal por el paso intravascular del gadolinio). El algoritmo interpreta el área por encima de la línea base como CBV negativo, que se sustrae del área bajo la curva, lo que da lugar a una **subestimación del CBV**.



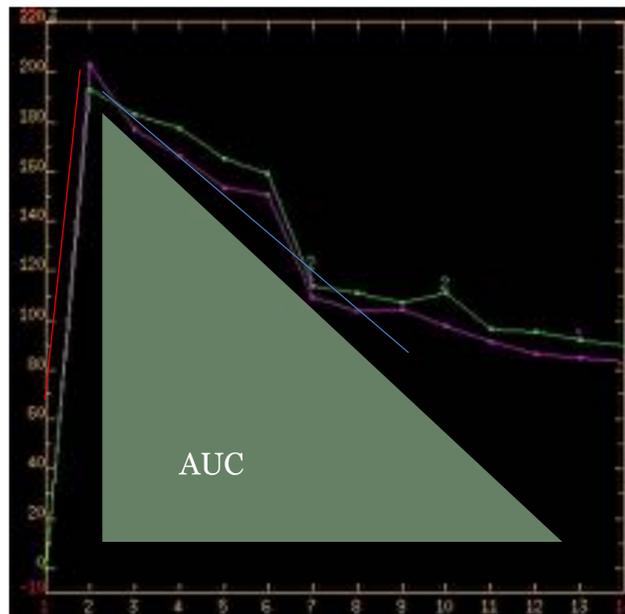
En el caso del efecto T2, habría una caída de la intensidad de señal, posterior a la causada por la llegada del contraste al parénquima cerebral. La curva no recupera la línea base, lo que resulta en una **sobreestimación del volumen sanguíneo cerebral**.

La **perfusión dinámica** ponderada en T1 (DCE) es una alternativa en la gradación pre-quirúrgica de los gliomas difusos proporcionando parámetros hemodinámicos como Ktrans, Ve y Vp que caracterizan el entorno microvascular.

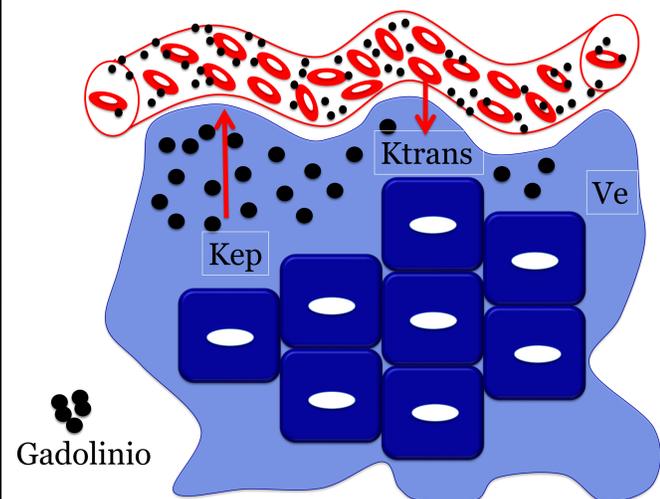


Analizamos imágenes ponderadas en T1 antes de la inyección del contraste y durante varios minutos después de la administración del mismo. Los principales parámetros que podemos obtener de la perfusión T1 son el **coeficiente de transferencia Ktrans** (permeabilidad capilar) y el **Ve** (tamaño del espacio extracelular).

Análisis semicuantitativo



Análisis cualitativo



Símbolo	Parámetro	Unidades
Ktrans	Constante de transferencia de volumen entre el plasma sanguíneo y el espacio extracelular extravascular (EES)	Min-1
Ve	Volumen de EES por unidad de volumen tisular	Ninguna (%)
Kep** (Ktrans/Ve)	Constante de velocidad entre EES y el plasma sanguíneo	Min-1
Vp	Volumen plasmático	Ninguna (%)

El parámetro de permeabilidad **K_{trans}**, al igual que el volumen sanguíneo cerebral, ha demostrado ser capaz de **diferenciar tumores de alto** y de **bajo grado**, y **predice el pronóstico** en los gliomas difusos

En la literatura hay pocos estudios publicados que comparen la utilidad de la perfusión T1 y T2* en la valoración pre-quirúrgica de los gliomas difusos. Aunque Law y cols. han descrito previamente una correlación débil pero positiva entre K_{trans} y CBV; no está clara la relación entre el leakage (extravasado de contraste) derivado de la perfusión T2* y los parámetros de permeabilidad obtenidos a partir de la perfusión T1. Además, a nuestro entender, la relación entre el estado molecular de los gliomas difusos y los parámetros de permeabilidad T1 y T2* no han sido ampliamente estudiados en la literatura

Los **objetivos** de nuestro trabajo son:

- ❑ Comparar los parámetros de permeabilidad obtenidos a partir de la perfusión T1 y T2*
- ❑ Evaluar la exactitud diagnóstica de los parámetros de permeabilidad a la hora de discriminar gliomas de alto y bajo grado
- ❑ Analizar la relación de los parámetros de permeabilidad con la supervivencia global (SG) y con la supervivencia libre de progresión (SLP)
- ❑ Estimar las diferencias en términos de permeabilidad de los gliomas de alto grado clasificados en función del estado molecular (mutación IDH, MGMT y ATRX)

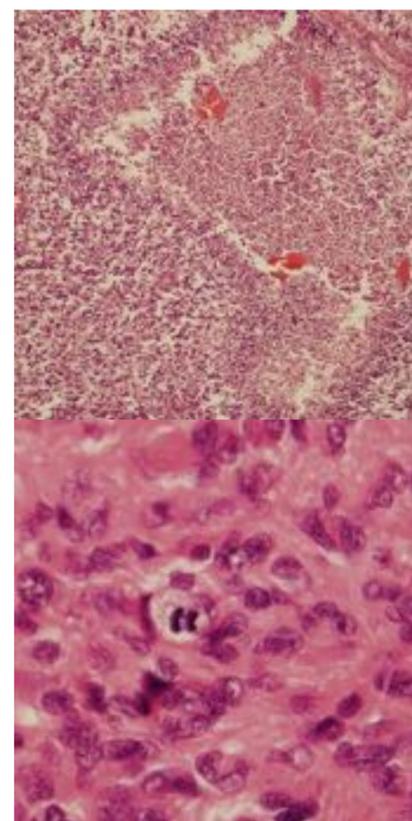
MATERIAL Y MÉTODOS

SELECCIÓN DE PACIENTES Y ANÁLISIS HISTOLÓGICO

Desde febrero de 2014 hasta julio de 2016, realizamos un estudio retrospectivo de **49 pacientes** con **gliomas difusos confirmados histológicamente**

Después de la resección quirúrgica o de la biopsia, dos neuropatólogos con experiencia proporcionaron el diagnóstico histológico utilizando la clasificación de la OMS 2007

Las muestras histológicas se clasificaron en gliomas de grados II, III y IV en función de la presencia de morfología celular astrocítica u oligodendrogial, densidad celular, atipia, actividad mitótica, proliferación vascular y necrosis. Los gliomas de alto grado también se subclasificaron desde el punto de vista molecular en función del estado IDH, MGMT y ATRX



ADQUISICIÓN DE IMÁGENES DE RM Y POST-PROCESO DE PERFUSIÓN T1 Y T2*

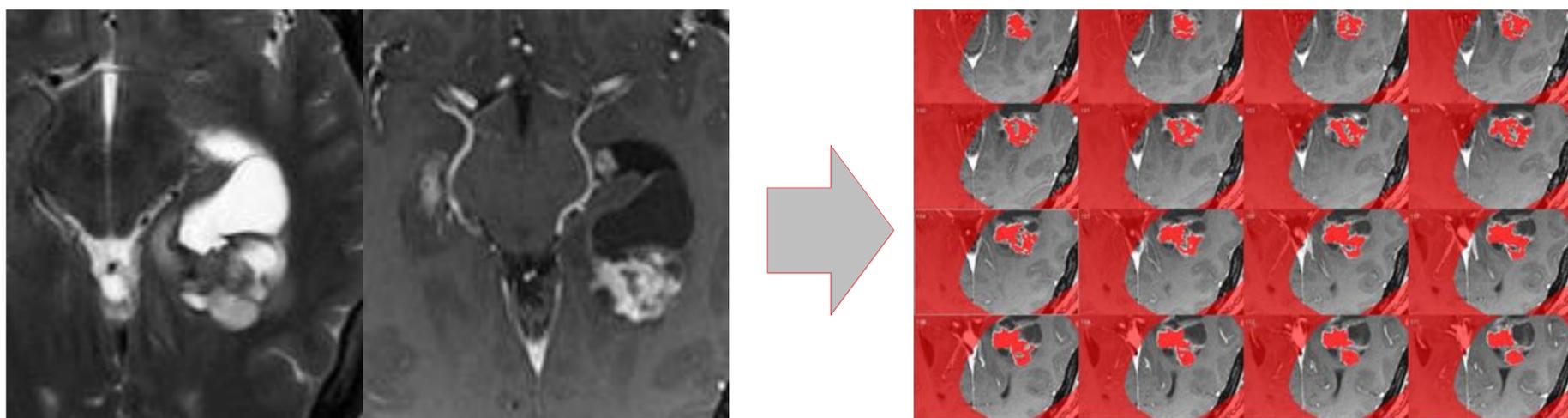
A todos los pacientes se les realizó el mismo protocolo de imagen en un equipo de 1.5 T (Signa Excite GE Healthcare, Milwaukee, Wisconsin) con una antena de 8 canales

El **protocolo de RM preoperatoria** incluye las siguientes secuencias:

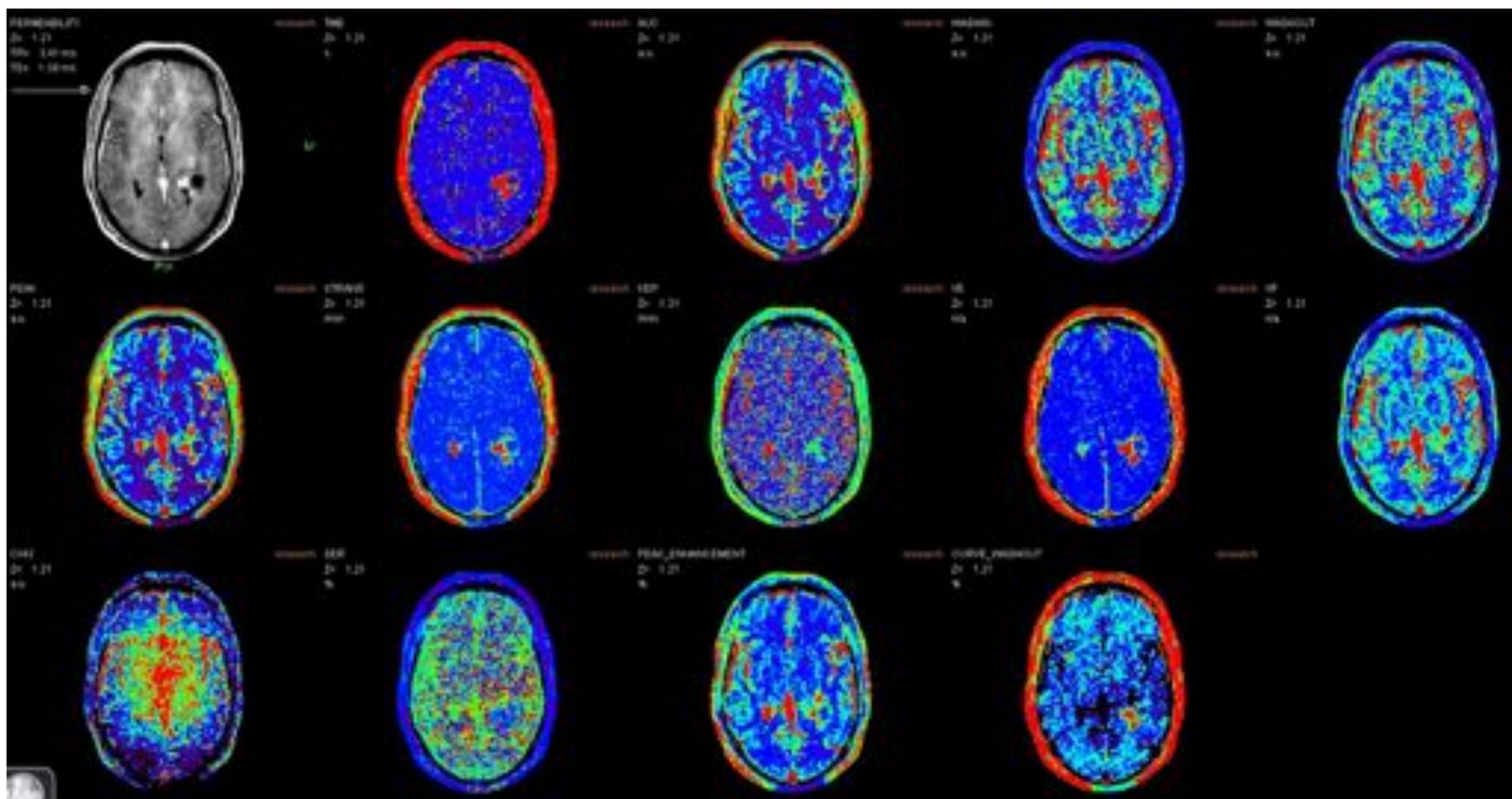
- 3D T1 FSPGR pre y post-contraste (TR 7; TE 2.2; grosor de corte 1.6mm, flip angle 12° y matriz de 320 x 320)
- FSE T2 (TR 4100; TE 85) y FLAIR (TR 8000, TE 120, TI 2000) en el plano axial, con cortes de 4mm con gap de 0.4mm, matriz de 320 x 256 y FOV 24 x 24
- DWI con técnica EPI con cortes contiguos de 4mm y valores de b= 0 y 1000 s/mm²
- Perfusión dinámica ponderada en T1 (TR/TE 3.1/1.4 ms, flip angle 15°, matriz 160 x 160 y grosor de corte 2.4 mm. Tras las primeras fases sin contraste, se adquieren 30 series de imágenes dinámicas tras la inyección de 5ml de gadobutrol a una velocidad de 3ml/s

- Perfusión eco de gradiente T2 que valora el primer paso del bolo de contraste (gadobutrol a una dosis de 0.1 mmol/kg). Los 5ml de la perfusión T1 se usan como precarga para disminuir los efectos derivados de la permeabilidad vascular en T2*. Se adquieren 40 fases con un intervalo de 0.2 s. Después de la perfusión gradiente se adquieren las imágenes 3D T1 FSPGR con contraste

El post-proceso de la secuencia volumétrica 3D T1 con contraste, así como de los estudios de perfusión T1 y T2* se realizó mediante el software Olea Sphere v2.3 (Olea Medical, La Ciotat, Francia)



La segmentación del tumor captante (excluyendo la necrosis macroscópica y los quistes) se realizó en cada uno de los cortes de la secuencia volumétrica 3D T1 en base a un método de segmentación semiautomático



Generamos los mapas paramétricos de Ktrans, Ve, Vp, Kep, CBV y CBV con corrección del leakage para cada uno de los pacientes

Esos mapas se calcularon después del registro automático de los parámetros de perfusión con las imágenes 3D T1 con contraste, que incluían los ROI del tumor segmentado previamente

Posteriormente, estimamos el leakage de la perfusión T2* en la RM preoperatoria de cada paciente restando el CBV y el CBV con corrección del leakage en base a la información obtenida de todos los ROI del tumor captante

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Todos los análisis estadísticos se realizaron utilizando el **software SPSS v.12** (Statistical Package for the Social Science, Chicago, IL)

Utilizando la correlación de Pearson se realizaron comparaciones de los valores medios de los parámetros de permeabilidad derivados de la perfusión T2* (leakage) y T1 (Ktrans, Ve, Vp y Kep). Se utilizó la prueba U de Mann-Whitney para comparar los diferentes parámetros de permeabilidad entre los tumores de alto y de bajo grado.

Empleamos el análisis de curvas ROC para determinar los parámetros de permeabilidad que mejor discriminan los gliomas de alto y de bajo grado. Obtuvimos el área bajo la curva (AUC) para indicar el grado de relación entre los parámetros de permeabilidad y el grado tumoral en los gliomas.

Las curvas de Kaplan-Meier y los modelos de regresión de Cox se construyeron para probar la relación de los parámetros de permeabilidad con la supervivencia (hazard ratios).

La prueba U de Mann-Whitney se empleó además para evaluar la relación de los parámetros derivados de la perfusión T1 y T2* con los biomarcadores moleculares.

Consideramos **estadísticamente significativo** un valor de **P<0.05**.

RESULTADOS

DATOS DEMOGRÁFICOS

Analizamos retrospectivamente un total de **49 pacientes** con gliomas difusos confirmados histológicamente.

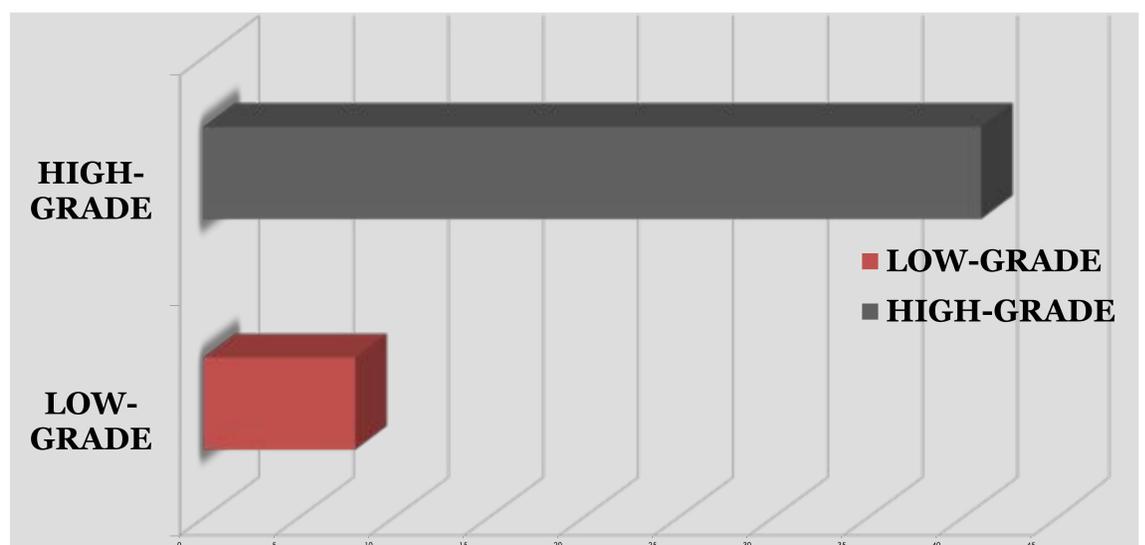
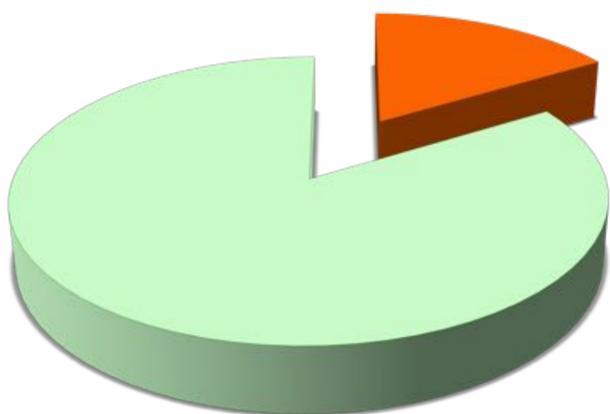
Incluimos 28 hombres y 21 mujeres con edades comprendidas entre los 16 y los 78 años.

Desde el punto de vista histológico los gliomas se clasificaron en **41 tumores de alto grado** y **8 tumores de bajo grado**.

En el grupo de los gliomas de alto grado, el 24% tenían mutación de IDH, el 32% tenían la metilación MGMT y el 12% de los pacientes tenían pérdida del ATRX.

El seguimiento medio de los pacientes fue de 15 meses.

■ LOW-GRADE ■ HIGH-GRADE



CORRELACIÓN ENTRE LOS PARÁMETROS DE PERMEABILIDAD DERIVADOS DE LA PERFUSIÓN T1 Y T2*

El parámetro leakage mostró una correlación significativa con Ktrans (R=0.310, P=0.030) y Vp (R=0.289, P=0.044). El parámetro Vp también presentó una correlación significativa con Ve (R=0.388, P=0.006). La correlación fue especialmente significativa entre Ktrans y Ve (R=0.727, P<0.001) y entre Ktrans y Kep (R=0.670, P<0.001).

		Leakage	K2	Ktrans	Ve	Vp	Kep	rCBV
Leakage	Coefficiente de correlación de Pearson	1	-0.279	0.310(*)	0.267	0.289(*)	0.226	0.712(**)
	Nivel de significación		0.052	0.030	0.063	0.044	0.118	<0.001
K2	Coefficiente de correlación de Pearson	-0.279	1	-0.126	-0.054	-0.204	-0.169	-0.359(*)
	Nivel de significación	0.052		0.387	0.713	0.160	0.245	0.011
Ktrans	Coefficiente de correlación de Pearson	0.310 (*)	-0.126	1	0.727 (**)	0.026	0.670(**)	0.227
	Nivel de significación	0.030	0.387		<0.001	0.858	<0.001	0.117

* correlación significativa p 0.05

** correlación significativa p 0.001

**Leakage mostró una correlación significativa con Ktrans y Vp
Ktrans se correlaciona significativamente con leakage, Ve y Kep**

		Leakage	K2	Ktrans	Ve	Vp	Kep	rCBV
Ve	Coefficiente de correlación de Pearson	0.267	-0.054	0.727)**	1	0.388(**)	0.118	0.173
	Nivel de significación	0.063	0.713	<0.001		0.006	0.420	0.234
Vp	Coefficiente de correlación de Pearson	0.289(*)	-0.204	0.026	0.388(**)	1	-0.229	0.314(*)
	Nivel de significación	0.044	0.160	0.858	0.006		0.114	0.028
Kep	Coefficiente de correlación de Pearson	0.226	-0.169	0.670(**)	0.118	-0.229	1	0.256
	Nivel de significación	0.118	0.245	<0.001	0.420	0.114		0.76

* correlación significativa p 0.05

** correlación significativa p 0.001

**Ve mostró una correlación lineal con Ktrans y Vp
Vp se correlacionó con el leakage, Ve y rCBV
Kep se asoció significativamente con Ktrans**

		Leakage	K2	Ktrans	Ve	Vp	Kep	rCBV
rCBV	Coefficiente de correlación de Pearson	0.712(**)	-0.359(*)	0.227	0.173	0.314(*)	0.256	1
	Nivel de significación	<0.001	0.011	0.117	0.234	0.028	0.076	

* correlación significativa p 0.05

** correlación significativa p 0.001

rCBV mostró una correlación lineal con leakage, K2 y Vp

EN RESUMEN.....

		Leakage	K2	Ktrans	Ve	Vp	Kep	rCBV
Leakage	Coefficiente de correlación de Pearson	1	-0.279	0.310(*)	0.267	0.289(*)	0.226	0.712(**)
	Nivel de significación		0.052	0.030	0.063	0.044	0.118	<0.001
Ktrans	Coefficiente de correlación de Pearson	0.310 (*)	-0.126	1	0.727 (**)	0.026	0.670(**)	0.227
	Nivel de significación	0.030	0.387		<0.001	0.858	<0.001	0.117

* correlación significativa p 0.05

** correlación significativa p 0.001

Leakage mostró una correlación lineal con Ktrans y Vp
Ktrans se correlacionó con Leakage, Ve y Vp

Vp correlación con rCBV
Ve correlación con Vp

	Leakage vs Ktrans	Leakage vs Vp	Ktrans vs Ve	Ktrans vs Kep	Ve vs Vp
Coefficiente de correlación de Pearson	0.310 (P=0.030)	0.289 (P=0.044)	0.727 (P<0.001)	0.670 (P<0.001)	0.388 (P=0.006)

Tabla 1. Resultados de la correlación realizada entre los parámetros de perfusión T1 y T2*

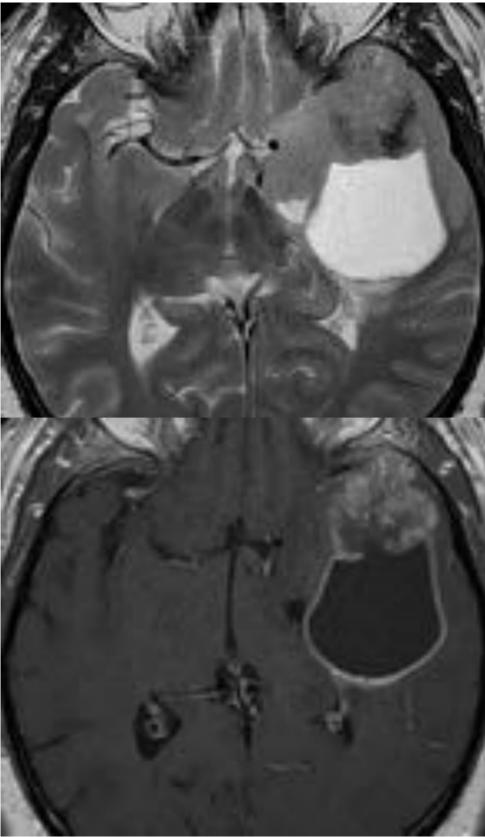
PRECISIÓN DE LOS PARÁMETROS DE PERMEABILIDAD DERIVADOS DE LA PERFUSIÓN T1 Y T2* EN FUNCIÓN DEL GRADO TUMORAL

Demostramos diferencias significativas en los valores de leakage (P=0.01), Ktrans (P=0.002), Vp (P=0.032) y Ve (P<0.001) entre los gliomas difusos de alto y de bajo grado

Los tumores de **alto grado** mostraron **valores más altos** de leakage (mediana 1.17; IQR 0.47-1.88), **Ktrans** (mediana 0.24; IQR 0.11-0.42), **Ve** (mediana 0.18; IQR 0.09-0.35) y **Vp** (mediana 0.08; IQR 0.05-0.11)

Por otro lado, los tumores de bajo grado mostraron valores más bajos de leakage (mediana 0.34; IQR -0.02-0.08), Ktrans (mediana 0.060; IQR 0.02-0.13), Ve (mediana 0.04; IQR 0.01-0.07) y Vp (mediana 0.035; IQR 0.03-0.08)

No hemos demostrado diferencias significativas en los valores de Kep entre los tumores de alto y de bajo grado



ENTRE LOS GLIOMAS DE ALTO Y DE BAJO GRADO

Diferencias significativas en los valores de:

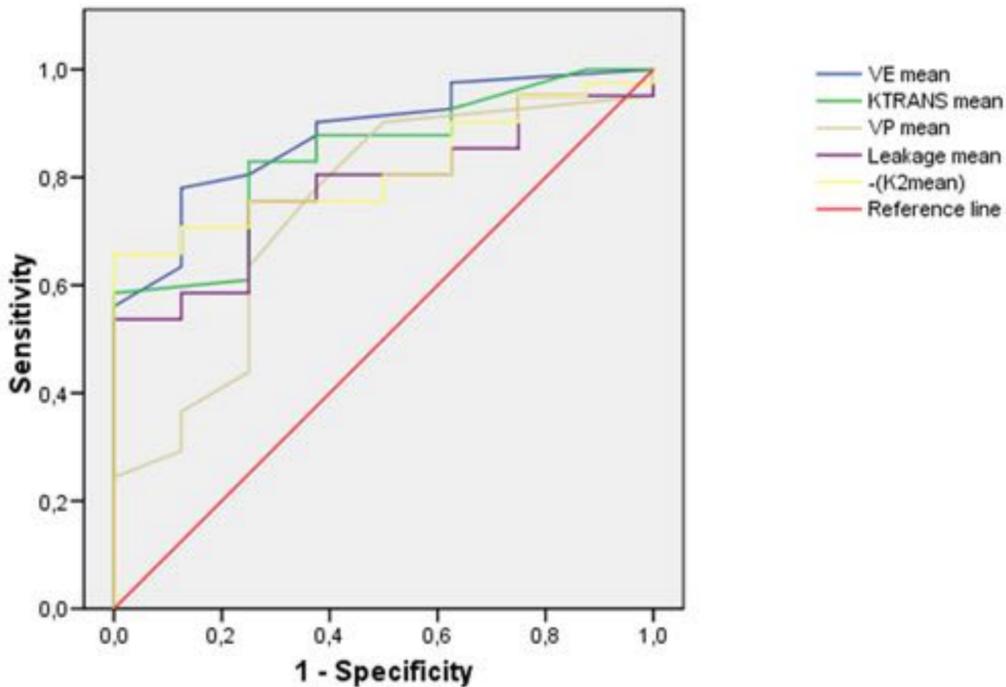
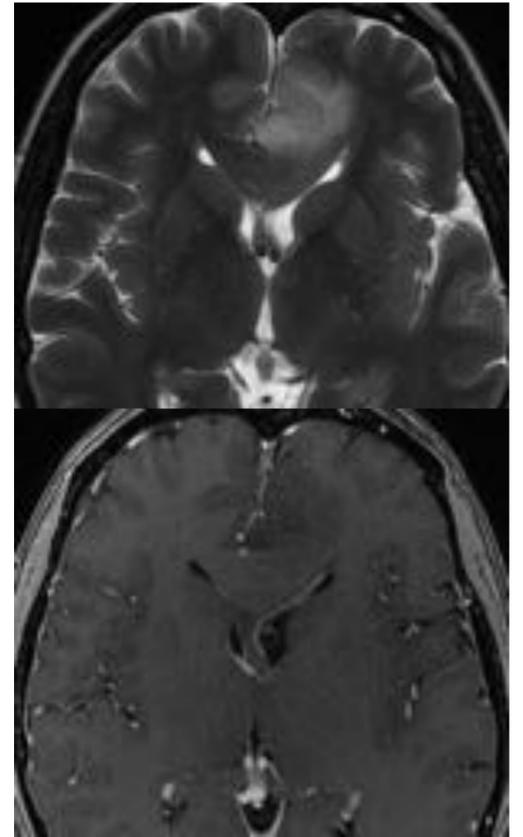
Leakage (P=0.011)

K2 (P=0.004)

Ktrans (P=0.002)

Vp (P=0.032)

Ve (P<0.001)



Analizamos las curvas ROC para evaluar la capacidad de la perfusión T1 y T2* como herramienta capaz de diferenciar los gliomas de alto y de bajo grado

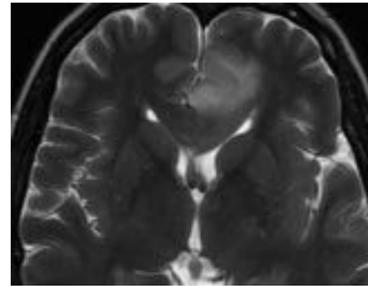
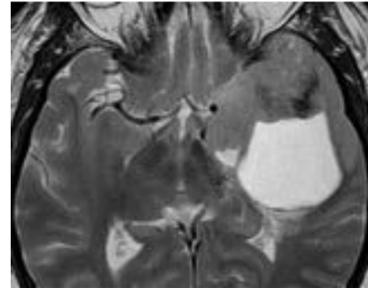
Demostramos el AUC más alto con los parámetros de permeabilidad Ktrans (AUC=0.838, IC95% 0.710-0.967, P=0.003) y Ve (AUC=0.878, IC95% 0.768-0.988, P=0.001)

En nuestra serie, el **valor umbral** de **0.075** para el parámetro de perfusión T1 **Ve** generó la mejor combinación de sensibilidad (80%), especificidad (75%), valor predictivo positivo (94.29%) y valor predictivo negativo (42.86%) al diferenciar los tumores de alto y de bajo grado

Parámetro	AUC	Valor de P	Intervalo de confianza del 95%
Leakage	0.780	0.13	0.642 – 0.919
K2	0.814	0.005	0.065 – 0.307
Ktrans	0.838	0.003	0.710 – 0.967
Ve	0.878	0.001	0.768 – 0.988
Vp	0.741	0.033	0.550 – 0.931

Tabla 2. Análisis de las curvas ROC de los parámetros de permeabilidad para discriminar entre gliomas de alto y de bajo grado

Variables	Área	Nivel de significación (p)	Intervalo de confianza del 95%	
			Límite Superior	Límite inferior
Leakage	0.780	0.11	0.642	0.919
K2	0.814	0.004	0.065	0.307
Ktrans	0.838	0.003	0.710	0.967
Ve	0.878	0.001	0.768	0.988
Vp	0.741	0.033	0.550	0.931



En las curvas ROC, el área bajo la curva indica la relación entre los parámetros de permeabilidad y el grado tumoral en los gliomas: cuanto más próximo a 1, mayor será la relación

IMPACTO DE LOS PARÁMETROS DE PERMEABILIDAD EN LA SUPERVIVENCIA

El **leakage** derivado de la perfusión T2* fue el **único parámetro de permeabilidad** que mostró una **influencia significativa** en la **supervivencia global** (P=0.006, HR 1.560, IC95% 1.137-2.164) y en la **supervivencia libre de progresión** (P=0.012, HR 1.432, IC95% 1.082-1.895)

SUPERVIVENCIA GLOBAL

Desde el momento del diagnóstico hasta la muerte o hasta el último seguimiento

SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN

Desde el diagnóstico hasta la progresión tumoral

En nuestra serie, incluyendo los tumores de alto y de bajo grado, la mediana de supervivencia global fue de 9 meses y la mediana de supervivencia libre de progresión fue de 6 meses

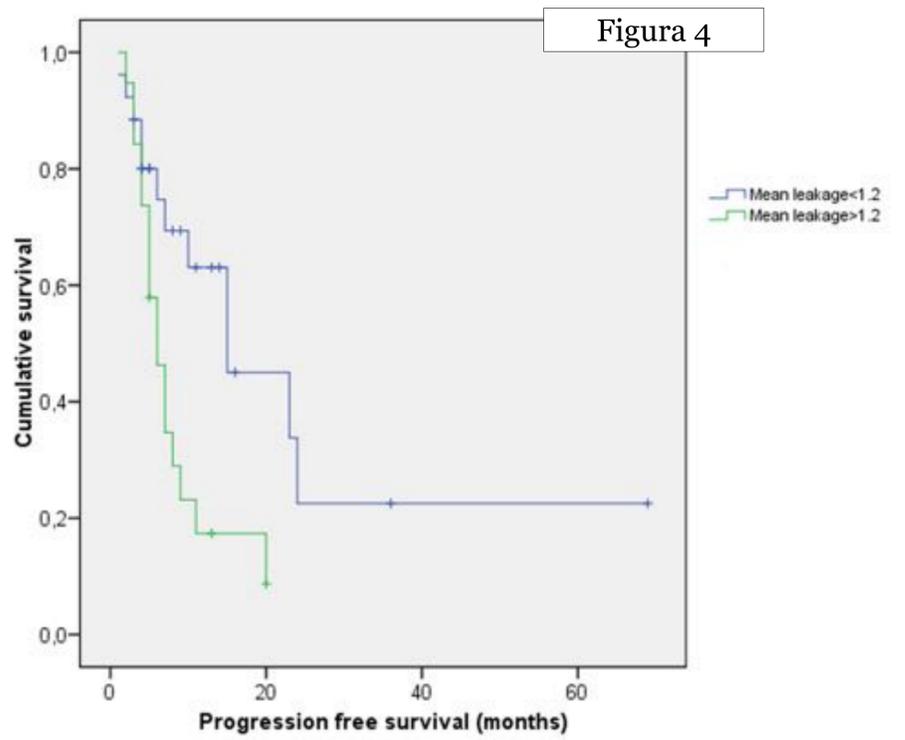
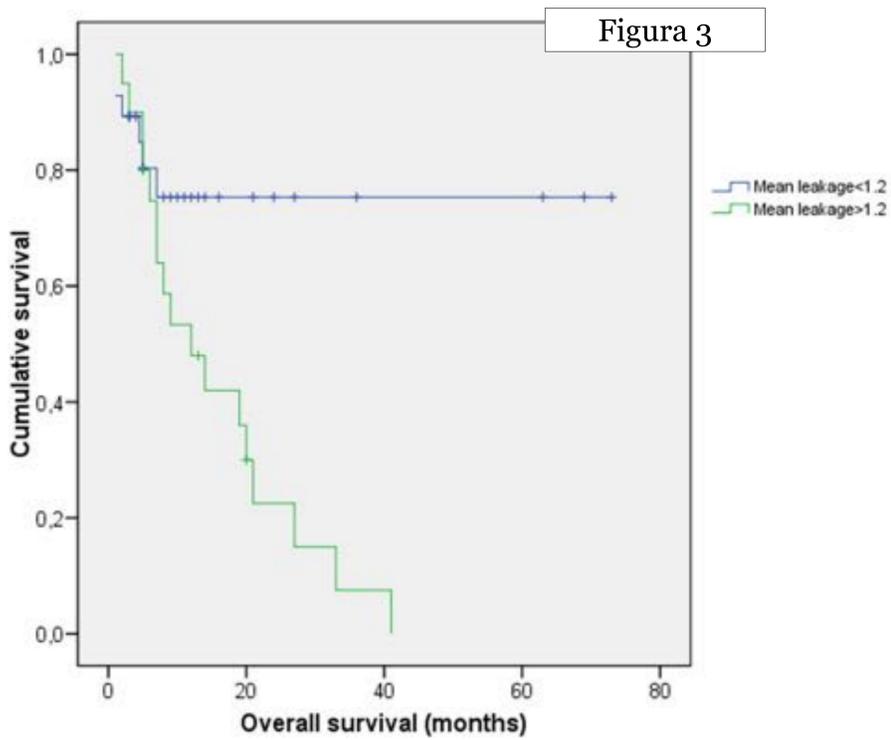
Para el análisis de Kaplan-Meier, generamos el valor umbral de 1.2 para el parámetro leakage utilizando las curvas ROC con el método de índice de Youden

Las estimaciones de supervivencia Kaplan-Meier indicaron que los pacientes con un valor medio de **leakage <1.2** tenían una **mayor supervivencia global** (Log-rank 8.789, P=0.003) y **supervivencia libre de progresión** (Log-rank 6.612, P=0.010)

El grupo de gliomas con valores de leakage >1.2 tuvieron una mediana de supervivencia global de 12 meses (CI95% 3.918-20.082) y una mediana de supervivencia libre de progresión de 6 meses (IC95% 4.028-7.792)

Los pacientes con valores de leakage <1.2 tuvieron una mediana de supervivencia libre de progresión de 15 meses (IC95% 3.470-26.530). Al final del seguimiento, los pacientes con valores de leakage inferiores a 1.2 no habían alcanzado la mediana de supervivencia global

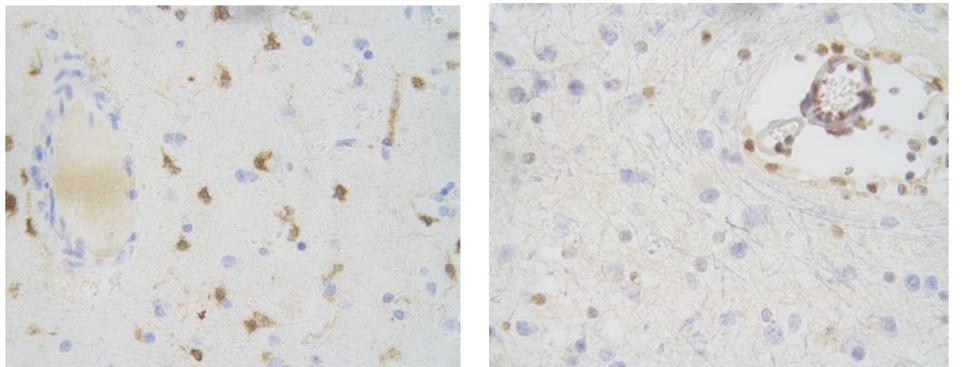
El resto de los parámetros de permeabilidad no mostraron una correlación significativa con la supervivencia



Las figuras 3 y 4 representan las **diferencias en supervivencia global y supervivencia libre de progresión** de los gliomas difusos clasificados en base al punto de corte de 1.2 para el leakage derivado de la perfusión T2*

DIFERENCIAS DE PERMEABILIDAD EN TUMORES DE ALTO GRADO CLASIFICADOS SEGÚN EL ESTADO MOLECULAR

Además, evaluamos las diferencias de los parámetros de permeabilidad derivados de la perfusión T1 y T2* en los tumores de alto grado clasificados en base a los biomarcadores moleculares IDH, ATRX y MGMT



En los gliomas de alto grado con mutación IDH y no mutados, encontramos diferencias significativas en los parámetros:

LEAKAGE (P=0.004)

IDH+ (n=10) Mediana Leakage 0.32
 IDH-(n=26) Mediana Leakage 1.46

KTRANS (P=0.028)

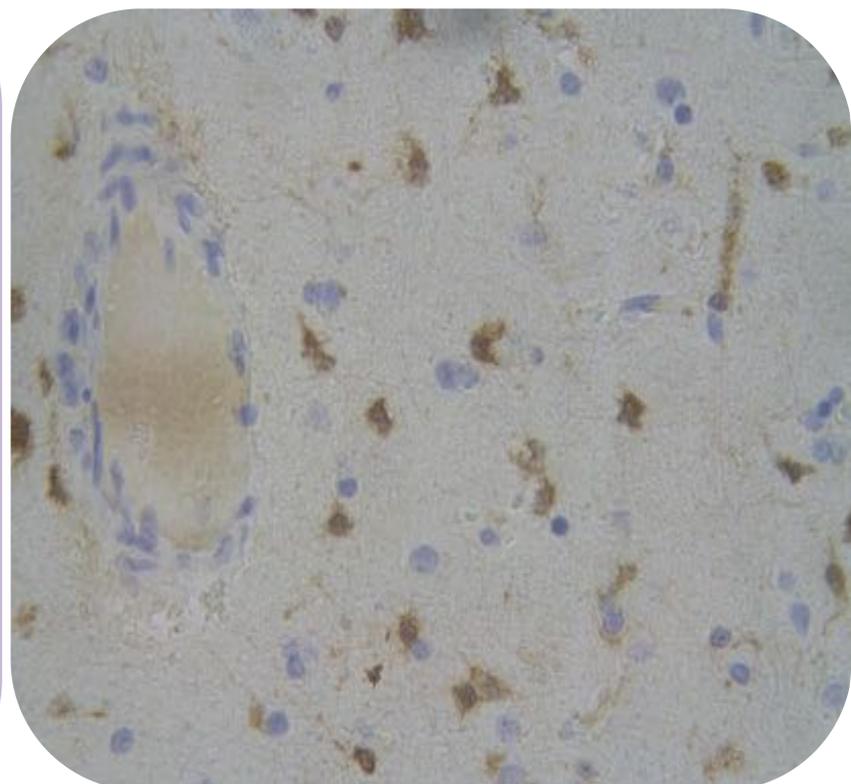
IDH+ (n=10) Mediana Ktrans 0.13
 IDH- (n=26) Mediana Ktrans 0.26

GLIOMAS DE ALTO GRADO CON MUTACIÓN

IDH



LEAKAGE Y KTRANS



Mutación IDH

En los gliomas de alto grado con pérdida de ATRX y tumores sin pérdida de ATRX, encontramos diferencias significativas en los parámetros:

LEAKAGE (P=0.005)

IDH+ (n=5) Mediana Leakage 0.12

IDH-(n=11) Mediana Leakage 0.69

Vp (P=0.027)

IDH+ (n=5) Mediana Vp 0.05

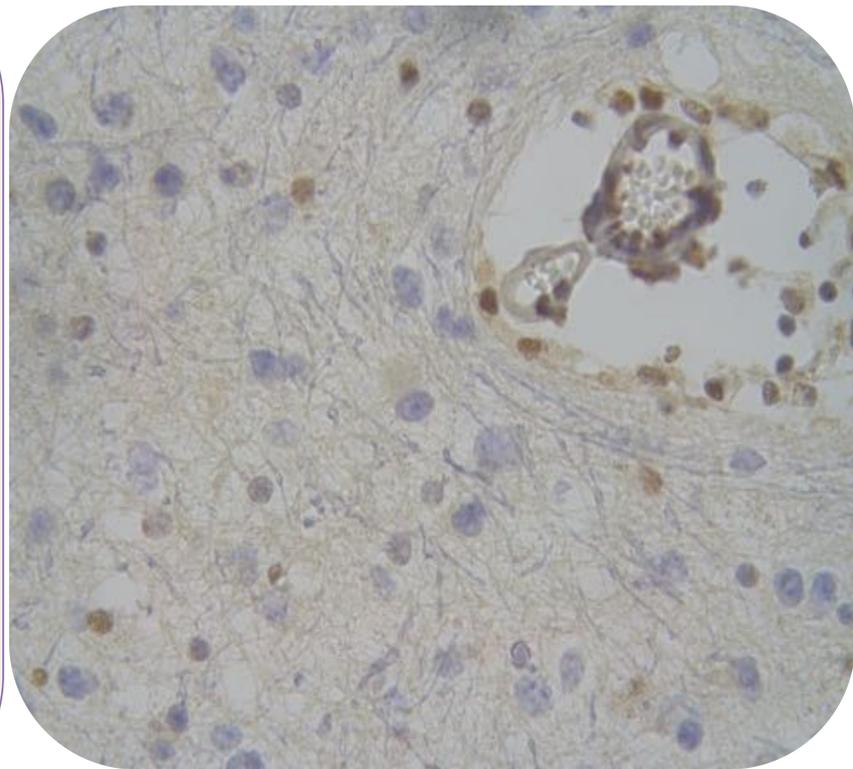
IDH- (n=1) Mediana Vp 0.1

GLIOMAS DE ALTO GRADO CON PÉRDIDA DE

ATRX



LEAKAGE Y VP



Pérdida de ATRX

En nuestra serie, en los tumores de alto grado clasificados en base a la **metilación MGMT no** hemos demostrado **diferencias significativas** en los **parámetros de permeabilidad T1 y T2***

EL LEAKAGE DERIVADO DE LA PERFUSIÓN T2* ES EL PARÁMETRO DE PERMEABILIDAD QUE MEJOR DISCRIMINA A LOS GLIOMAS DE ALTO GRADO CLASIFICADOS EN FUNCIÓN DEL ESTADO MOLECULAR IDH Y ATRX

CONCLUSIONES

- ✓ Hemos demostrado una correlación significativa entre los parámetros de permeabilidad LEAKAGE (T2*), KTRANS y VP (T1)
- ✓ Los parámetros de permeabilidad derivados de la perfusión T1 y T2* sirven como método no invasivo para determinar preoperatoriamente el grado tumoral en los gliomas difusos
- ✓ Los parámetros VE y KTRANS son los parámetros de permeabilidad que mejor discriminan entre los gliomas de alto y de bajo grado
- ✓ El LEAKAGE fue el único parámetro de permeabilidad que se relacionó significativamente con la supervivencia global y con la supervivencia libre de progresión; con una supervivencia más prolongada para los pacientes con valores de leakage <1.2
- ✓ El LEAKAGE también es el parámetro que mejor discrimina los gliomas de alto grado clasificados en base al estado molecular de IDH y ATRX

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mills SJ, Plessis D du, et al. Mitotic Activity in Glioblastoma Correlates with Estimated Extravascular Space Derived from Dynamic Contrast-Enhanced MR Imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2016;37:811-17
2. Nguyen TB, Cron GO, Mercier JF, et al. Preoperative Prognostic Value of Dynamic Contrast-Enhanced MRI-Derived Contrast Transfer Coefficient and Plasma Volume in Patients with Cerebral Gliomas. *AJNR Am J Neuroradiol* 2015;36:63-69
3. Choi YS, Kim DW, Lee SK, et al. The Added Prognostic Value of Preoperative Dynamic Contrast-Enhanced MRI Histogram Analysis in Patients with Glioblastoma: Analysis of Overall and Progression-Free Survival. *AJNR Am J Neuroradiol* 2015;36:2235-41
4. Hilario A, Ramos A, Perez-Nuñez A, et al. The added value of apparent diffusion coefficient to cerebral blood volumen in the preoperative grading of diffuse gliomas. *AJNR Am J Neuroradiol* 2012;33:701-7
5. Nguyen TB, Cron GO, Perdrizet K, et al. Comparison of the Diagnostic Accuracy of DSC- and Dynamic Contrast-Enhanced MRI in the Preoperative Grading of Astrocytomas. *AJNR Am J Neuroradiol* 2015;36:2017-22
6. Mills SJ, Patankar TA, Haroon HA, et al. Do cerebral blood volume and contrast transfer coefficient predict prognosis in human glioma? *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;27:853-58
7. Law M, Yang S, Babb JS, et al. Comparison of cerebral blood volume and vascular permeability from dynamic susceptibility contrast-enhanced perfusion MR imaging with glioma grade. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004;25:746-55
8. Skinner JT, Moots PL, Ayers GD, et al. On the Use of DSC-MRI for Measuring Vascular Permeability. *AJNR Am J Neuroradiol* 2016;37:80-87
9. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al. The 2007 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System. *Acta Neuropathol* 2007;114:97-109
10. Lacerda S, Law M. Magnetic resonance perfusion and permeability imaging in brain tumors. *Neuroimaging Clin N Am* 2009;19:527-57
11. Tofts PS, Brix G, Buckley DL, et al. Estimating kinetic parameters from dynamic contrast-enhanced T(1)-weighted MRI of a diffusible tracer: standardized quantities and symbols. *J Magn Reson Imaging* 1999;10:223-232
12. Hilario A, Sepulveda JM, Perez-Nuñez A, et al. A prognostic model based on preoperative MRI predicts overall survival in patients with diffuse gliomas. *AJNR Am J Neuroradiol* 2014;35(6):1096-102
13. Jia Z, Geng D, Xie T, et al. Quantitative analysis of neovascular permeability in glioma by dynamic contrast-enhanced MR imaging. *Journal of Clinical Neuroscience* 2012;19:820-23
14. Alcaide-Leon P, Pareto D, Martinez-Saez E, et al. Pixel-by-Pixel Comparison of Volume Transfer Constant and Estimates of Cerebral Blood Volume from Dynamic Contrast-Enhanced and Dynamic Susceptibility Contrast-Enhanced MR Imaging in High-Grade Gliomas. *AJNR Am J Neuroradiol* 2015;36(5):871-6
15. Zaharchuck G. Theoretical basis of hemodynamic MR imaging techniques to measure cerebral blood volume, cerebral blood flow, and permeability. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007;28:1850-58
16. Choi HS, Kim AH, Ahn SS, et al. Glioma grading capability: comparisons among parameters from dynamic contrast-enhanced MRI and ADC value on DWI. *Korean J Radiol* 2013;14(3):487-92
17. Szopa W, Burley TA, Kramer-Marek G, et al. Diagnostic and Therapeutic Biomarkers in Glioblastoma: Current Status and Future Perspectives. *BioMed Res Int* 2017 Feb 20. doi 10.1155/2017/8013575
18. Pekmezci M, Rice T, Molinaro AM, et al. Adult infiltrating gliomas with WHO 2016 integrated diagnosis: additional prognostic roles of ATRX and TERT. *Acta Neuropathol* 2017 Mar 2. doi 10.1007/s00401-017-1690-1
19. Eckel-Passow JE, Lachance DH, Molinaro AM. Glioma Groups Based on 1p/19q, IDH, and TERT Promoter Mutations in Tumors. *N Engl J Med* 2015;372:2499-2508
20. Ahn SS, Shin N-Y, Chang JH, et al. Prediction of methylguanine methyltransferase promoter methylation in glioblastoma using dynamic contrast-enhanced magnetic resonance and diffusion tensor imaging. *J Neurosurg* 2014;121:367-373

UTILIDAD DE LOS PARÁMETROS DE PERMEABILIDAD DERIVADOS DE LA PERFUSIÓN T₁ Y LA PERFUSIÓN T₂* EN LA EVALUACIÓN PRE-QUIRÚRGICA DE LOS GLIOMAS DIFUSOS

A. Hilario, L. Koren, E. Salvador, P. Martin, G. Ayala, A. Ramos
Servicio de Radiodiagnóstico. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

