

PAPEL DE LA RM-PERFUSIÓN EN EL SEGUIMIENTO POST-TRATAMIENTO DE GLIOMAS DE ALTO GRADO. RECIDIVA TUMORAL VS RADIONECCROSIS CEREBRAL.

Antonio Bermejo Bote (antonio.bermejob@salud-juntaex.es), Ramón Palacios Bote, Rocío Mora Monago, María Guadalupe Rueda Monago, María Rabelo Fernández, María Pérez Jaén, Pablo Rodríguez Vaquero, Antonio José Águila Gómez.

COMPLEJO HOSPITALARIO UNIVERSITARIO DE BADAJOZ, BADAJOZ.

ÍNDICE.

1) OBJETIVOS.

2) MATERIAL Y MÉTODO.

3) RESULTADOS.

4) DISCUSIÓN.

5) CONCLUSIONES.

6) LIMITACIONES.

7) BIBLIOGRAFÍA.

1) OBJETIVOS.

- La distinción entre radionecrosis cerebral y recurrencia tumoral en pacientes con gliomas de alto grado constituye un desafío diagnóstico.
- La RM convencional tiene un papel limitado en el diagnóstico diferencial entre ambas, y la biopsia quirúrgica es un método invasivo cruento.
- Técnicas avanzadas, como la RM perfusión o la espectroscopia por RM, se han postulado como útiles para diferenciar entre ambas.
- Nuestro objetivo es evaluar el papel de la RM-perfusión en la caracterización de recidivas tumorales en tumores cerebrales primarios tratados.

2) MATERIAL Y MÉTODO.

- Revisamos los casos de nuestro Hospital de pacientes diagnosticados de tumores cerebrales malignos confirmados histológicamente, que fueron sometidos a cirugía y posteriormente a tratamiento radioterápico +/- quimioterápico.
- Seleccionamos una muestra de 28 pacientes en los que, durante el seguimiento, se detectó la aparición de nuevos focos de captación en el lugar del tumor primitivo, los cuales fueron evaluados con RM-perfusión.
- El diagnóstico final de las lesiones examinadas se estableció mediante confirmación histológica o con seguimiento evolutivo.

2) MATERIAL Y MÉTODO.

a) RESONANCIA MAGNÉTICA:

Los estudios fueron realizados en dos equipos diferentes: *Philips Ingenia 1,5 T (fig. 1)* y *General Electric signa HDxt 1,5 T (fig. 2)*.

El protocolo utilizado fue el habitual de nuestro centro:

- Secuencias T1 3D.
- Secuencias T2 en los planos axial, coronal y sagital.
- Secuencias T2*, FLAIR y difusión en el plano axial.
- Secuencias T1 3D tras la administración de contraste paramagnético (Gd-BT-DO3A), y **estudio de perfusión cerebral (DSC, contraste dinámico por susceptibilidad T2*)**.



Fig. 1.

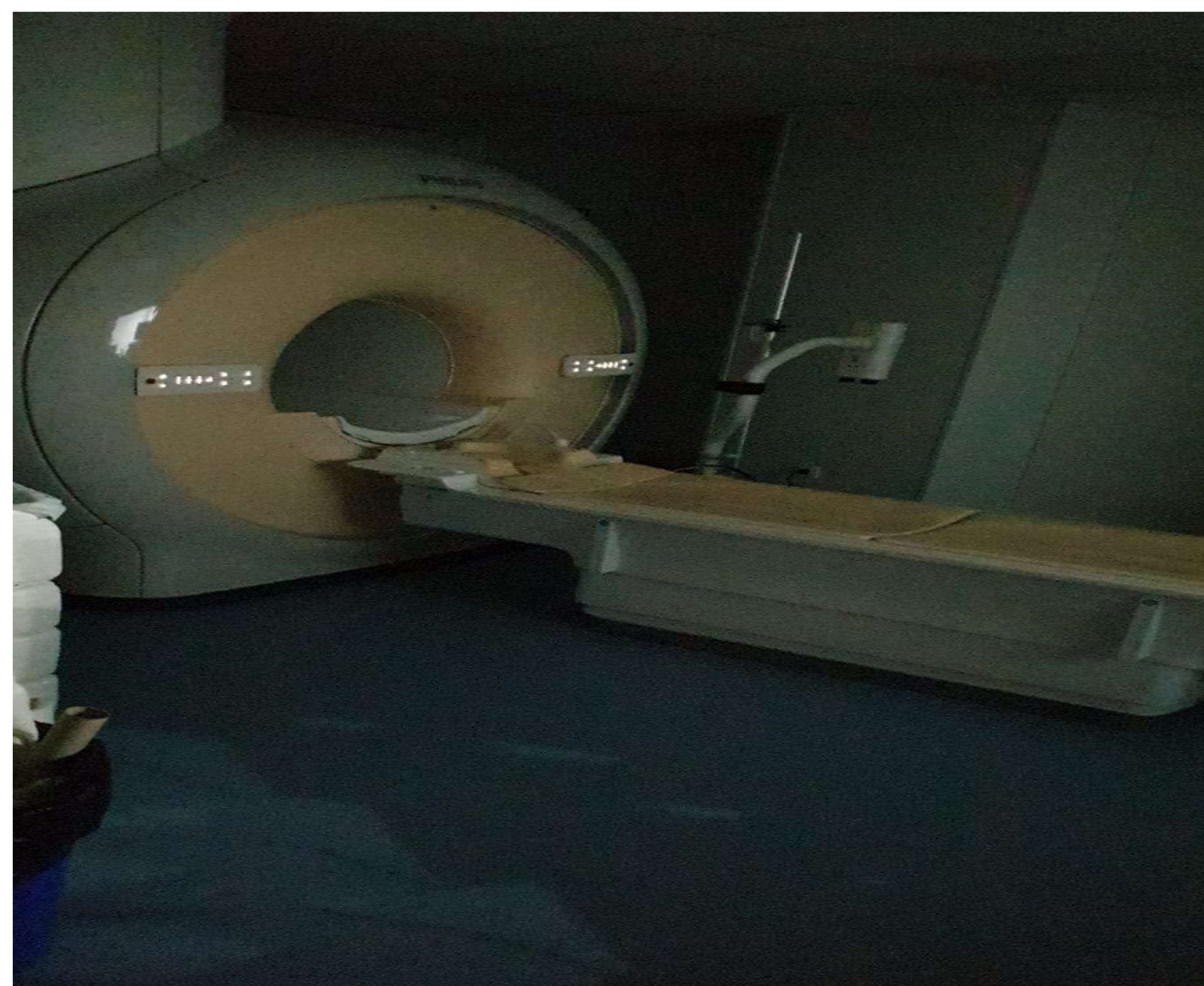


Fig. 2.

2) MATERIAL Y MÉTODO.

RM-PERFUSIÓN CEREBRAL:

- La RM perfusión comprende diferentes técnicas que permiten obtener información de la microvasculatura cerebral mediante la obtención de una serie de parámetros hemodinámicos.
- Existen distintos tipos de técnicas de perfusión cerebral con RM. El siguiente cuadro muestra un resumen comparativo entre las mismas (*fig. 3*).

<i>Fig. 3.</i>	DSC	DCE	ASL
Nomenclatura	Contraste Dinámico por Susceptibilidad	Contraste Dinámico por Realce	Etiquetado Arterial de Espines
Secuencia	T2*	T1	T1 con inversión
Trazador	Gadolinio iv.	Gadolinio iv.	Endógeno
Parámetros	TTM, FSC, <u>VSC</u>	Ktrans, Ve.	FSC

2) MATERIAL Y MÉTODO.

RM-PERFUSIÓN CEREBRAL:

- En nuestro estudio, todas las RM-perfusión fueron del tipo DSC (contraste dinámico por susceptibilidad) tras la administración de contraste paramagnético (Gd-BT-DO3A).
- Existen diferentes parámetros a evaluar, pero los fundamentales son el Tiempo de Tránsito Medio (TTM), Flujo Sanguíneo Cerebral (FSC) y Volumen Sanguíneo Cerebral (VSC).
 - TTM: diferencia de tiempo entre la entrada de sangre arterial y la salida venosa.
 - FSC: volumen de flujo sanguíneo por unidad de tiempo (ml/100g/min).
 - VSC: volumen de sangre por unidad de masa cerebral (ml/100g).
- La relación entre los mismos es la siguiente:
Flujo= Volumen / Tiempo. FSC = VSC/TMT.
- El parámetro fundamental a analizar en nuestro estudio es el **VOLUMEN SANGUÍNEO CEREBRAL relativo (VSCr).**

2) MATERIAL Y MÉTODO.

RM-PERFUSIÓN CEREBRAL:

- El VSCr se valora mediante la obtención de un post-procesado, con una imagen de color (mapas de VSCr) y curvas de relación señal / tiempo.
- Según la literatura, existen distintos valores de referencia de VSCr para distinguir entre radionecrosis cerebral y recidiva tumoral. La mayoría de los estudios señalan que valores de VSCr < 2 orientan a pseudoprogresión tumoral (radionecrosis cerebral), y valores de VSCr $> 2,5$ orientan a progresión tumoral.
- Cabe resaltar que el aumento del VSCr no tiene porqué visualizarse solamente en las zonas hipercaptantes del tumor, ya que se encuentra en relación con neoangiogénesis tumoral, y no con disrupción de la barrera hematoencefálica.
- Además, aunque no es objetivo de este estudio, el aumento del VSCr puede preceder en meses a la captación de contraste en recidivas tumorales.

2) MATERIAL Y MÉTODO.

b) ANÁLISIS HISTOLÓGICO.

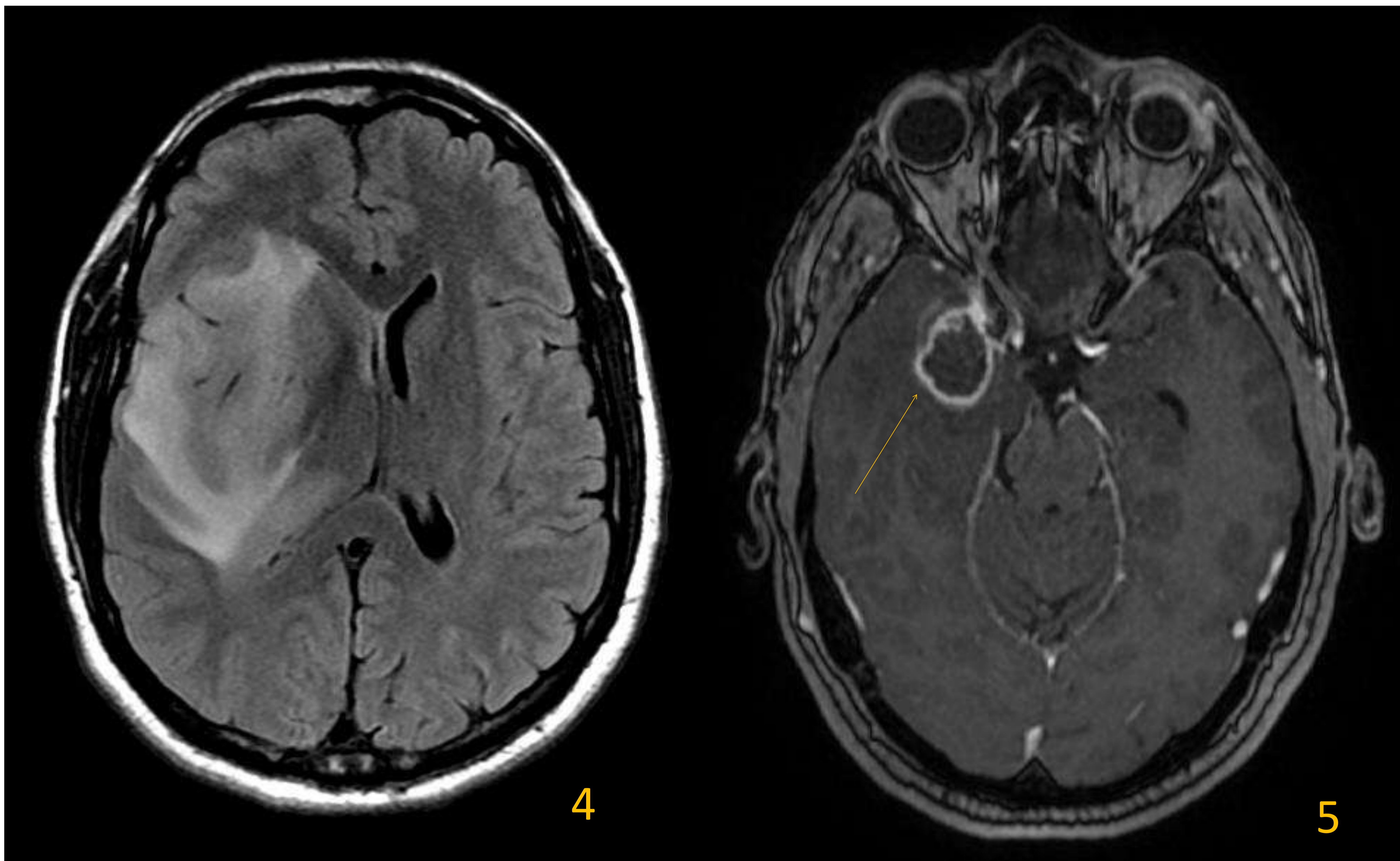
- Las muestras fueron analizadas por hasta cuatro anatomopatólogos distintos.
- Los resultados histológicos positivos de recidiva tumoral fueron considerados aquellos descritos como Gliomas de alto grado histológico (grados 3 y 4 de la OMS).

c) ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

- En la evaluación de los resultados, se estableció como lesiones sospechosas de recidiva tumoral, aquellas con valores de VSCr $> 2,5$ ml/100g, y sospechosas de necrosis por radiación aquellas con valores de VSCr < 2 ml/100g.
- El análisis se realizó mediante el programa *IBM SPSS Statistics Diagnostic Utility 22*.
- Un valor de $p < 0,05$ se consideró como estadísticamente significativo.

A continuación, se muestran ejemplos de 4 casos de nuestro estudio.

CASO 1.



Varón de 67 años con cefalea con criterios de alarma de 4 meses de evolución. Se realiza **RM craneal con secuencias convencionales** (fig. 4,5).

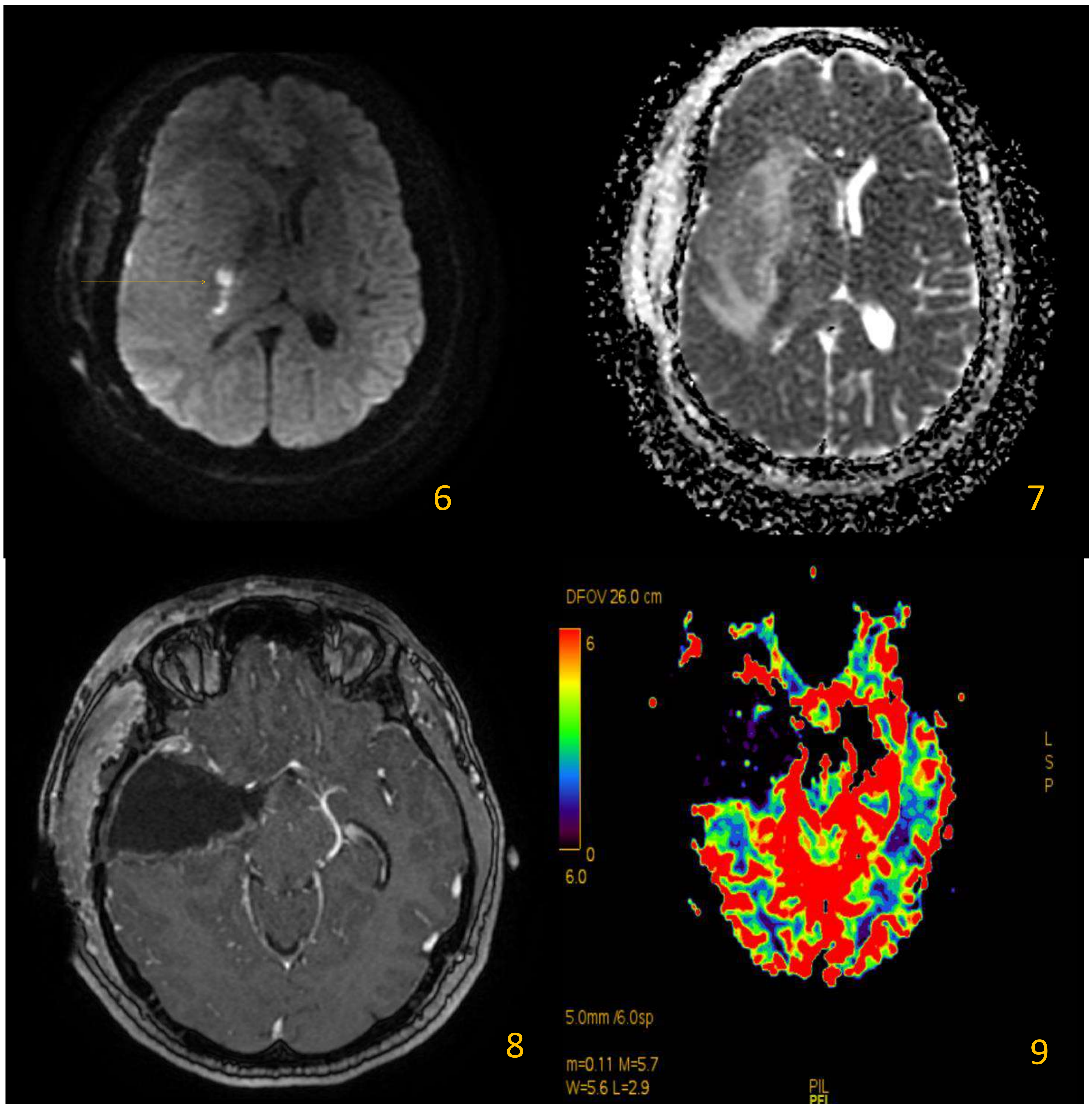
Fig. 4.: Secuencia FLAIR en el plano axial, donde se aprecia extensa área de edema vasogénico en hemisferio cerebral derecho, con efecto de masa sobre el ventrículo lateral derecho y leve desviación de la línea media hacia la izquierda.

Fig. 5.: Secuencia T1 en el plano axial tras la administración de contraste paramagnético (Gd-BT-DO3A) donde se aprecia una lesión nodular intraaxial en la región temporal anterior derecha, con realce en anillo (flecha naranja).

La lesión se extirpó quirúrgicamente, y el diagnóstico histológico fue de **«Glioma difuso astrocitario de alto grado histológico. Grado 4 de la OMS»**.

CASO 1.

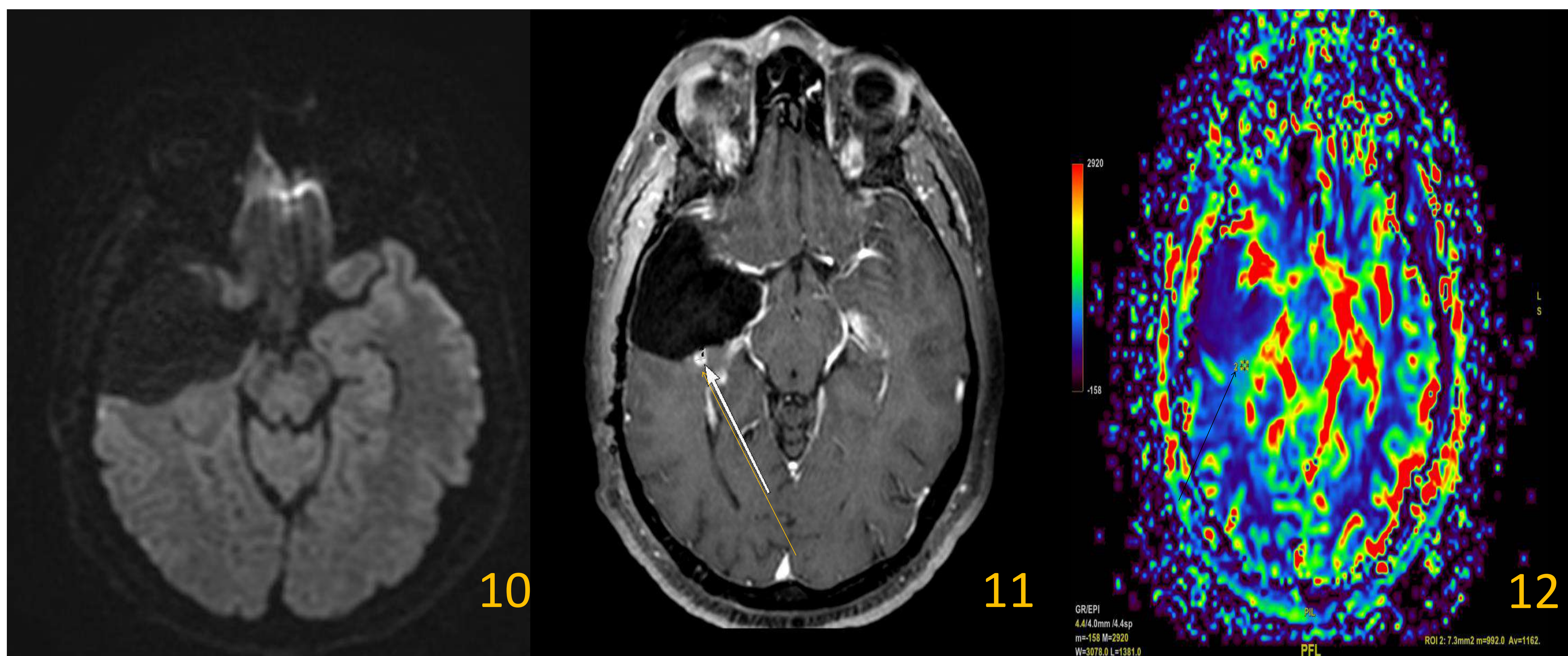
Se realizó **RM de control post-quirúrgico** a las 48 horas de la intervención, con secuencias convencionales y estudio de perfusión (*fig. 6-9, comentario sobre las mismas en la diapositiva siguiente*).



CASO 1.

Se observa una lesión hiperintensa en difusión (flecha naranja en *fig. 6*) con señal baja en el mapa ADC (*fig. 7*) en la región cápsulo-ganglionar derecha, en relación con lesión isquémica aguda en el contexto postquirúrgico. Además, se observa la cavidad postquirúrgica temporal derecha sin focos de realce con el contraste (*fig. 8*). En el estudio de perfusión (*fig. 9*) tampoco se observan focos con aumento del VSC que sugieran restos tumorales.

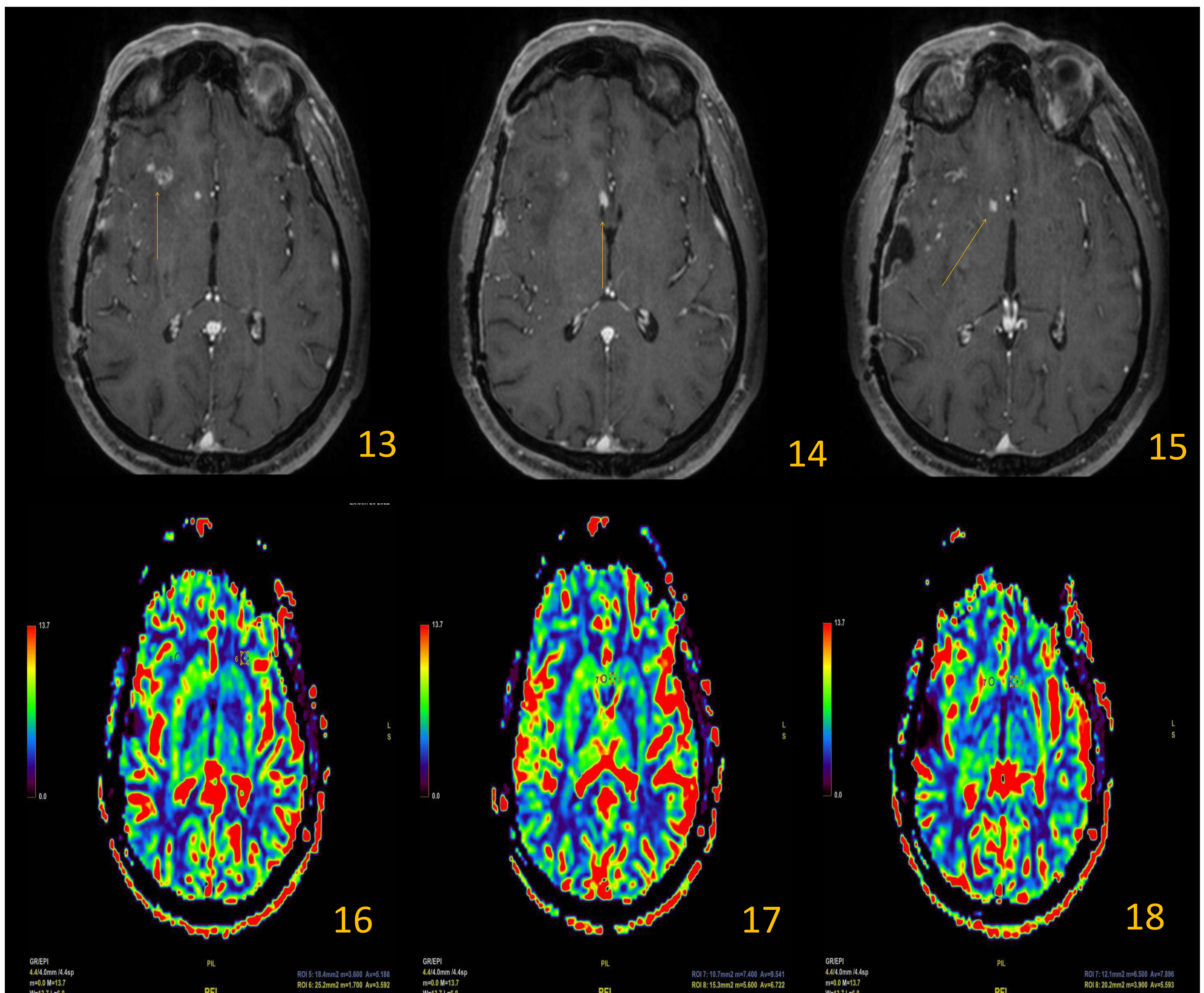
Tras recibir tratamiento Radioterápico y Quimioterapia concomitante se le realizó nueva **RM de control a los 3 meses del inicio del tratamiento** (*fig. 10-12*):



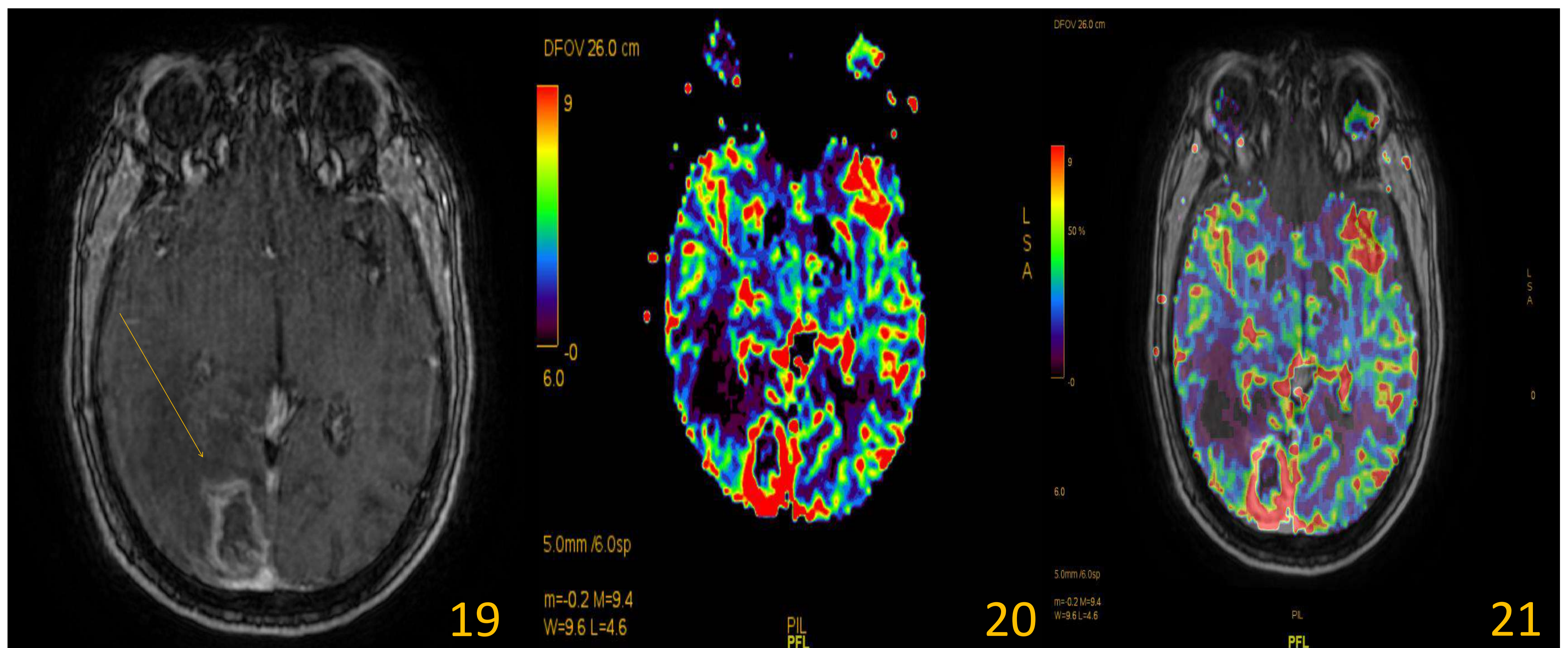
En el margen posterior de la cavidad postquirúrgica, se aprecia una pequeña lesión nodular hipercaptante (*fig. 11*, flecha naranja), que no se visualiza en secuencia de difusión (*fig. 10*), y que presenta aumento del VSC en el estudio de perfusión (*fig. 12*, flecha negra). Sugestiva de pequeño foco de recidiva tumoral. Se intervino y el diagnóstico AP fue de recidiva de **«Glioma difuso astrocitario de alto grado histológico. Grado 4 de la OMS»**.

CASO 1.

Se realizó RM de control postquirúrgica (no se muestran las imágenes), y posteriormente **RM de control a los 3 meses (6 meses desde el inicio del tratamiento)**, donde se aprecian varios focos hipercaptantes (flechas naranjas en *fig. 13, 14 y 15*), que en el estudio de perfusión (*fig. 16, 17 y 18*) muestran aumento del VSC, y también eran sugestivos de progresión de la enfermedad. El paciente siguió con tratamiento de inmunoterapia, y falleció a los 5 meses.

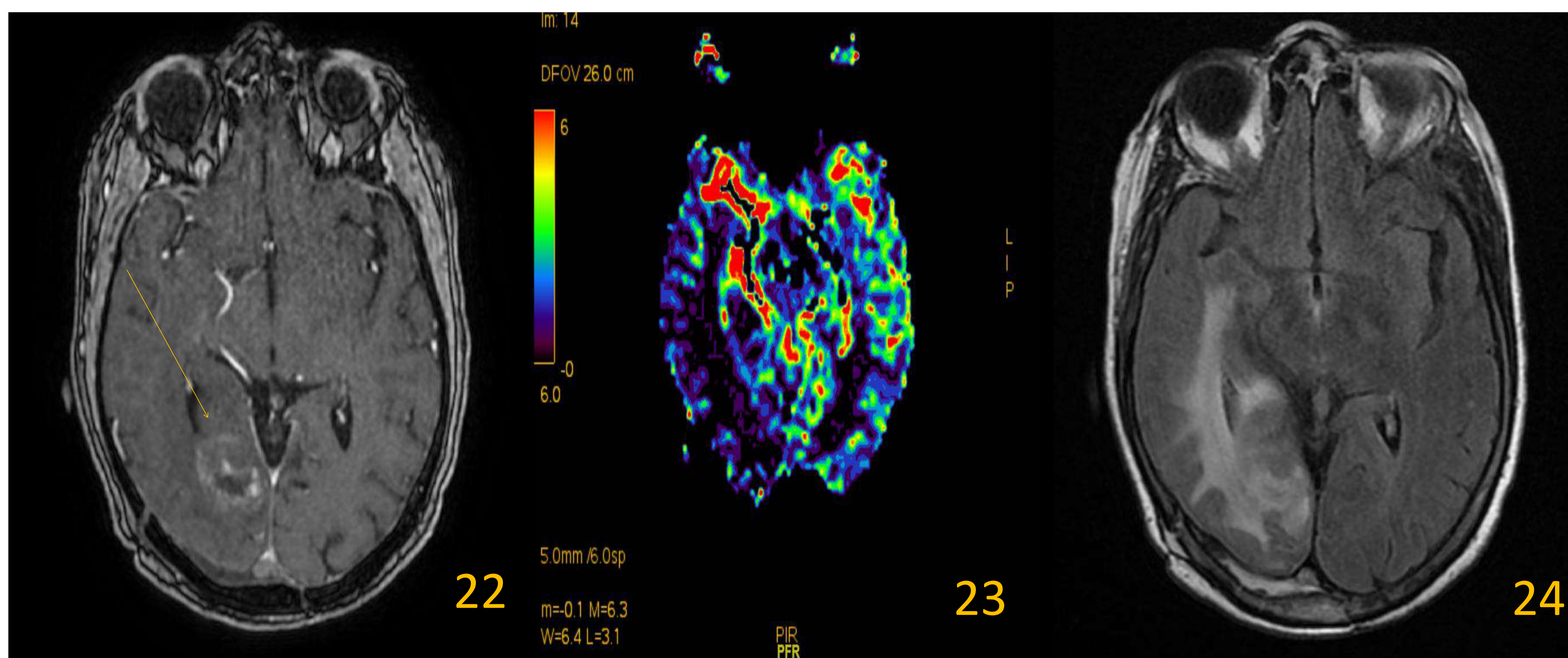


CASO 2.



Mujer de 54 años, con alteraciones visuales de 2 meses de evolución. Se realiza RM craneal, donde se observa una lesión intraaxial occipital derecha (flecha naranja), con realce en anillo (*fig. 19*), y marcado aumento del VSC (*fig. 20*) en la zona hipercaptante del tumor (*fig. 21*). Se intervino quirúrgicamente y el resultado AP fue de «Glioma difuso astrocitario de alto grado histológico. Grado 4 de la OMS». Se realizó RM de control postquirúrgica (no se muestran las imágenes), y a continuación se instauró tratamiento radioterápico.

CASO 2.

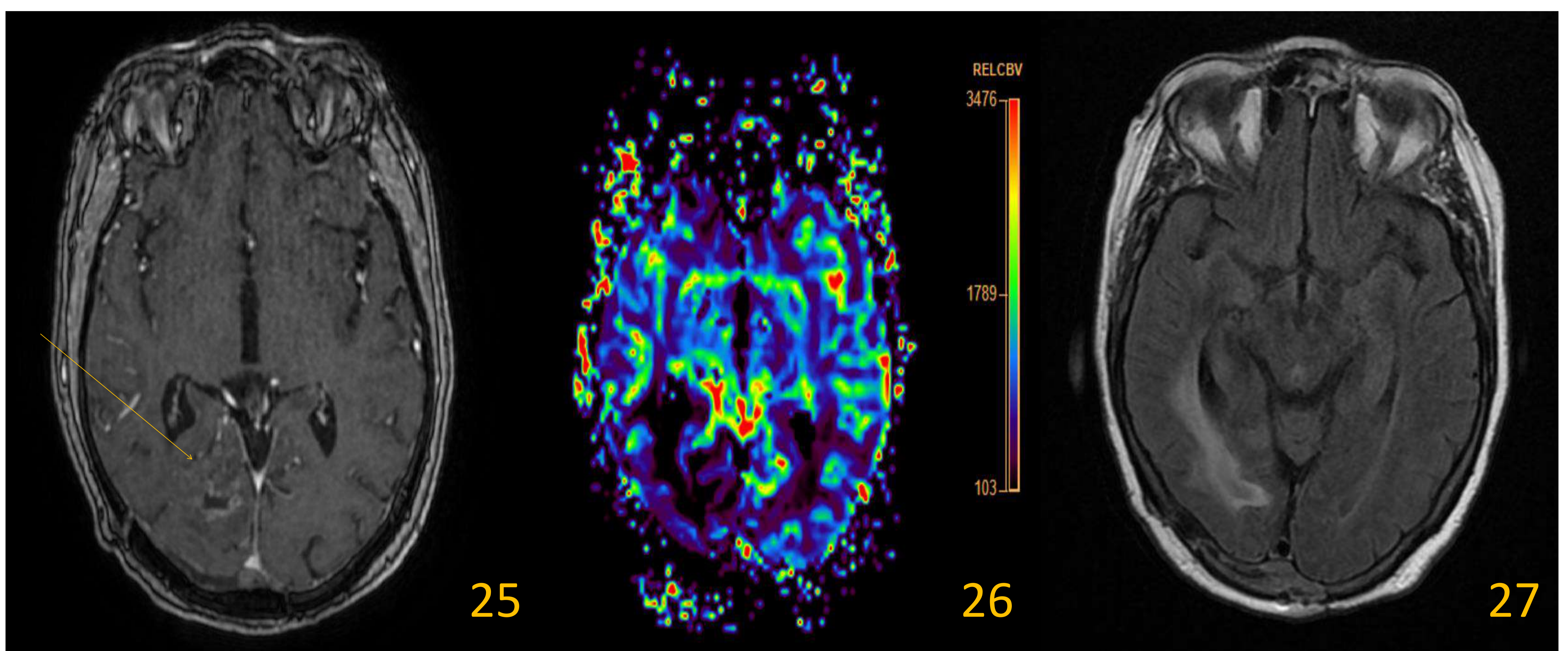


RM de control a los 3 meses de inicio del tratamiento, se aprecia un foco hipercaptante (flecha naranja en *fig. 22*), con VSC normal e incluso algo disminuido (*fig. 23*), en la región intervenida y radiada, además de una extensa área de edema en secuencia FLAIR (*fig. 24*) en la región temporo-occipital. Todo ello sugestivo de radionecrosis cerebral. Se decide control evolutivo.

A los 6 y 12 meses de inicio del tratamiento, se realizaron RM de control, donde los hallazgos eran similares a este estudio.

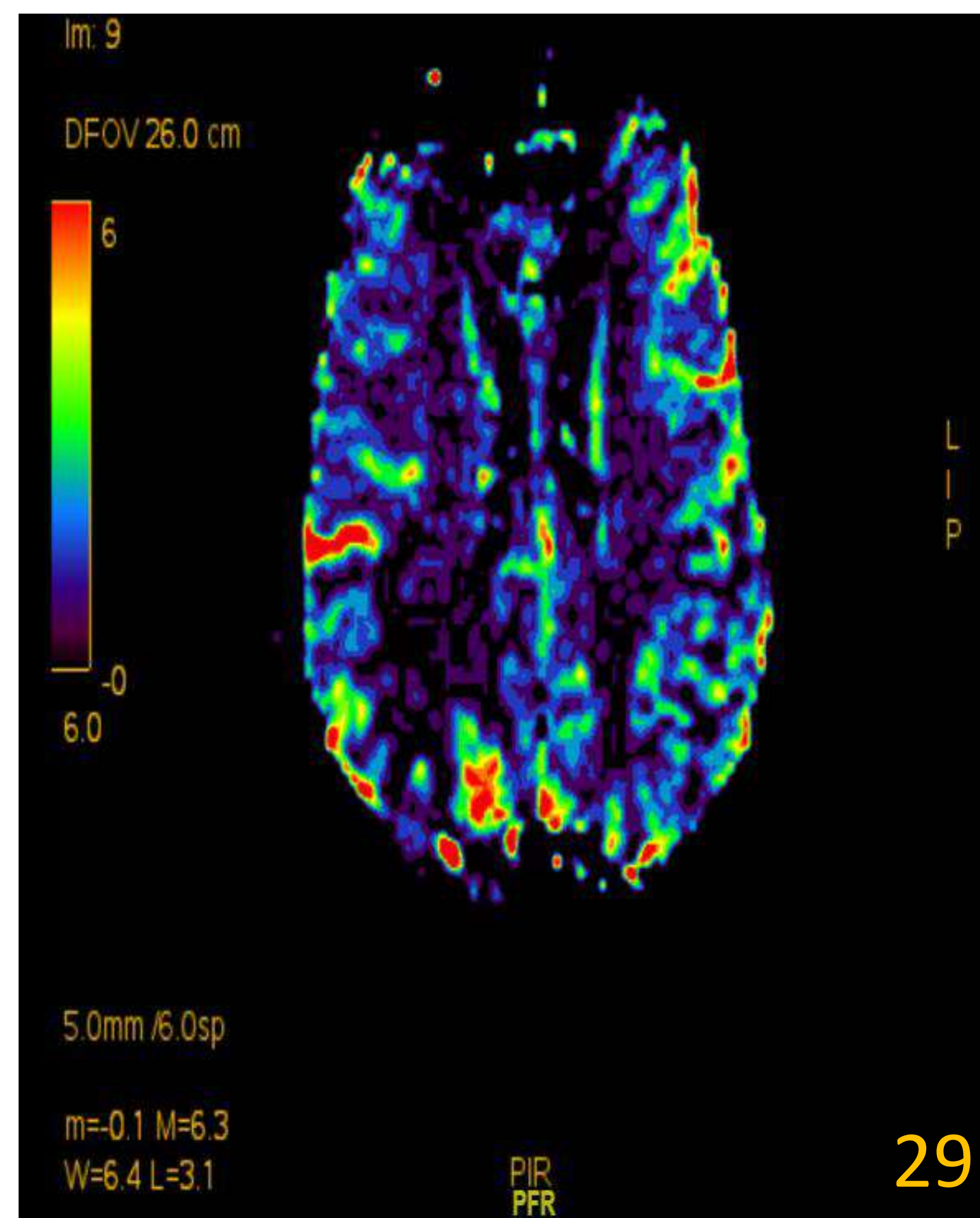
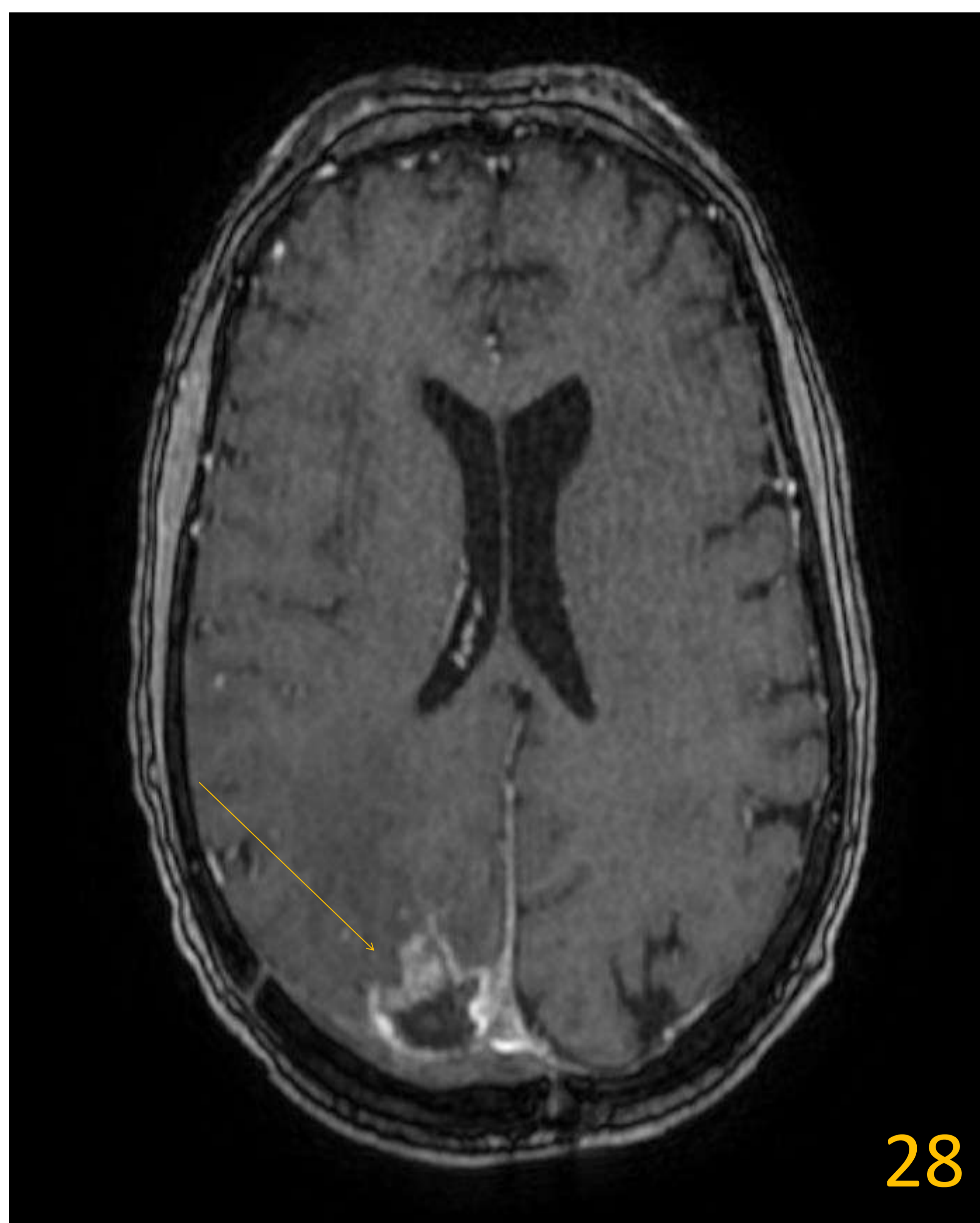
CASO 2.

A los 15 meses de inicio del tratamiento, se realizó RM de control, que se muestra a continuación:



La lesión hipercaptante visualizada en RM previa (flecha naranja, *fig. 25*), ha disminuido de tamaño y presenta valores de VSC normales e incluso disminuidos (*fig. 26*), así como el área de edema asociada (*fig. 27*). Por el comportamiento y evolución temporal, altamente sugestiva de radionecrosis.

CASO 2.

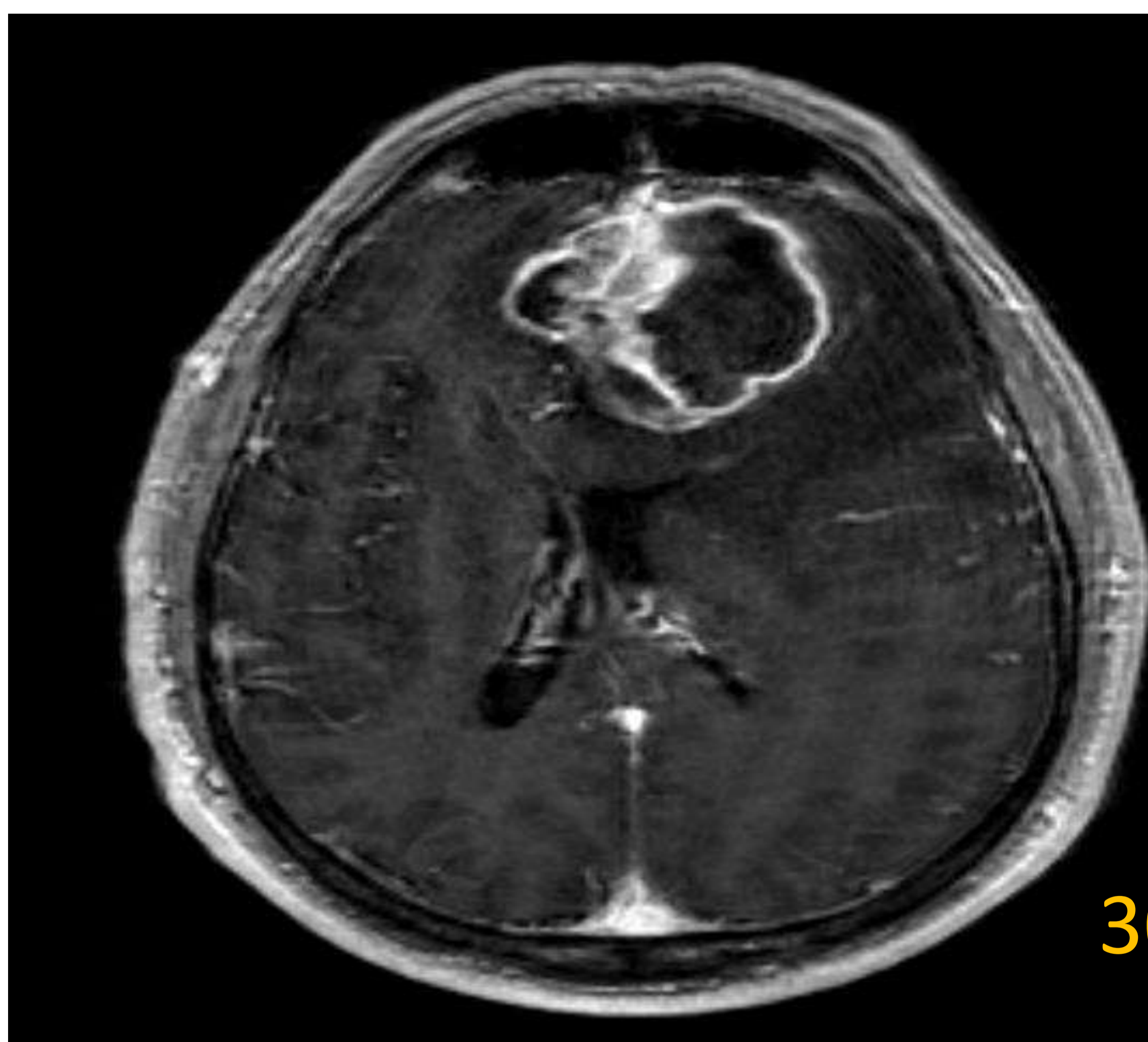


Además, craneal al lecho quirúrgico, se observó una lesión intraaxial en la región parietal de nueva aparición, hipercaptante (flecha naranja, *fig. 28*), con aumento del VSC (*fig. 29*), sugestiva de recidiva tumoral.

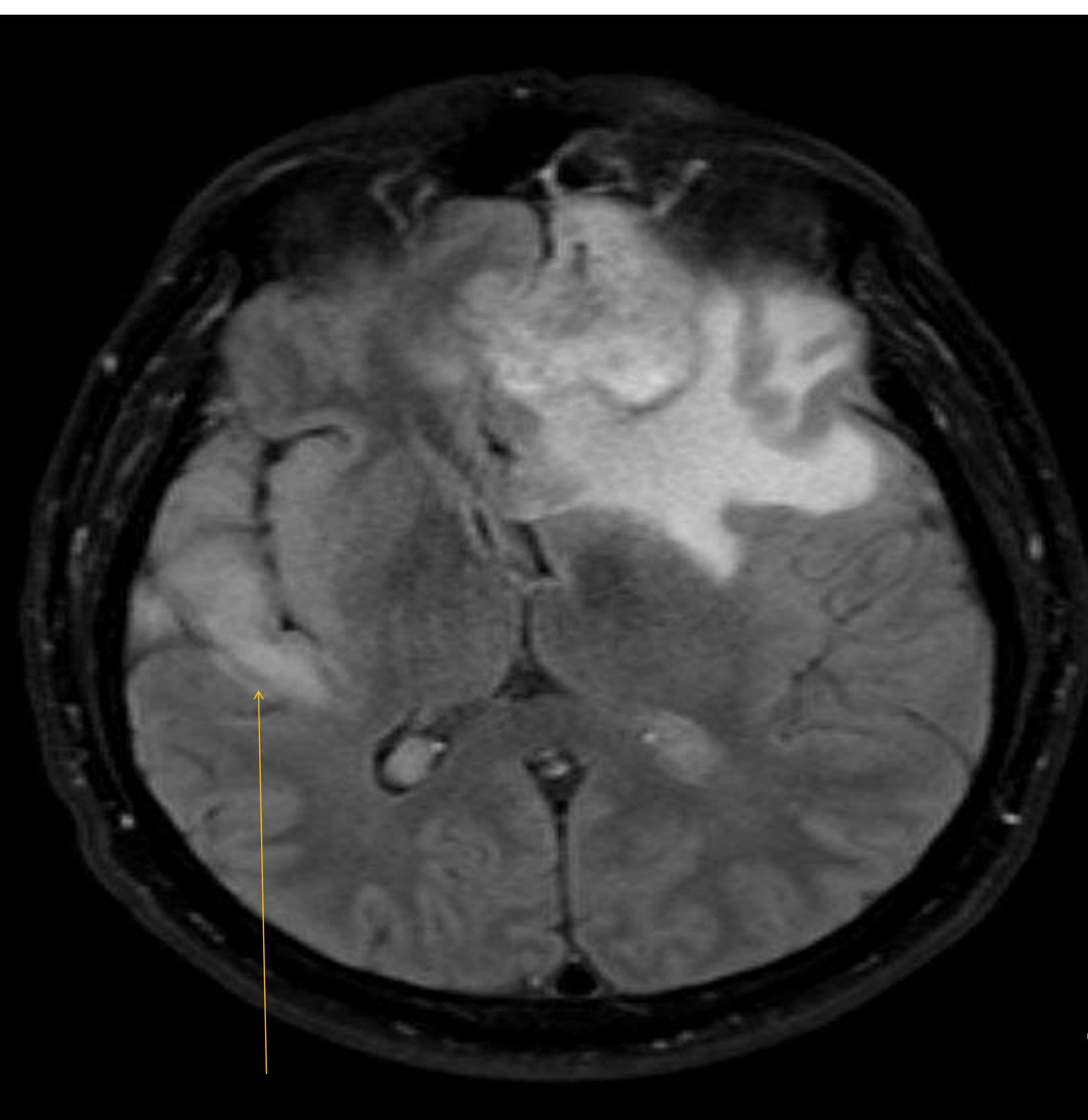
Se intervino quirúrgicamente, con diagnóstico AP de «Glioma difuso astrocitario de alto grado histológico. Grado 4 de la OMS».

También se tomó una muestra del foco hipercaptante sugestivo de radionecrosis, confirmándose el diagnóstico histológicamente.

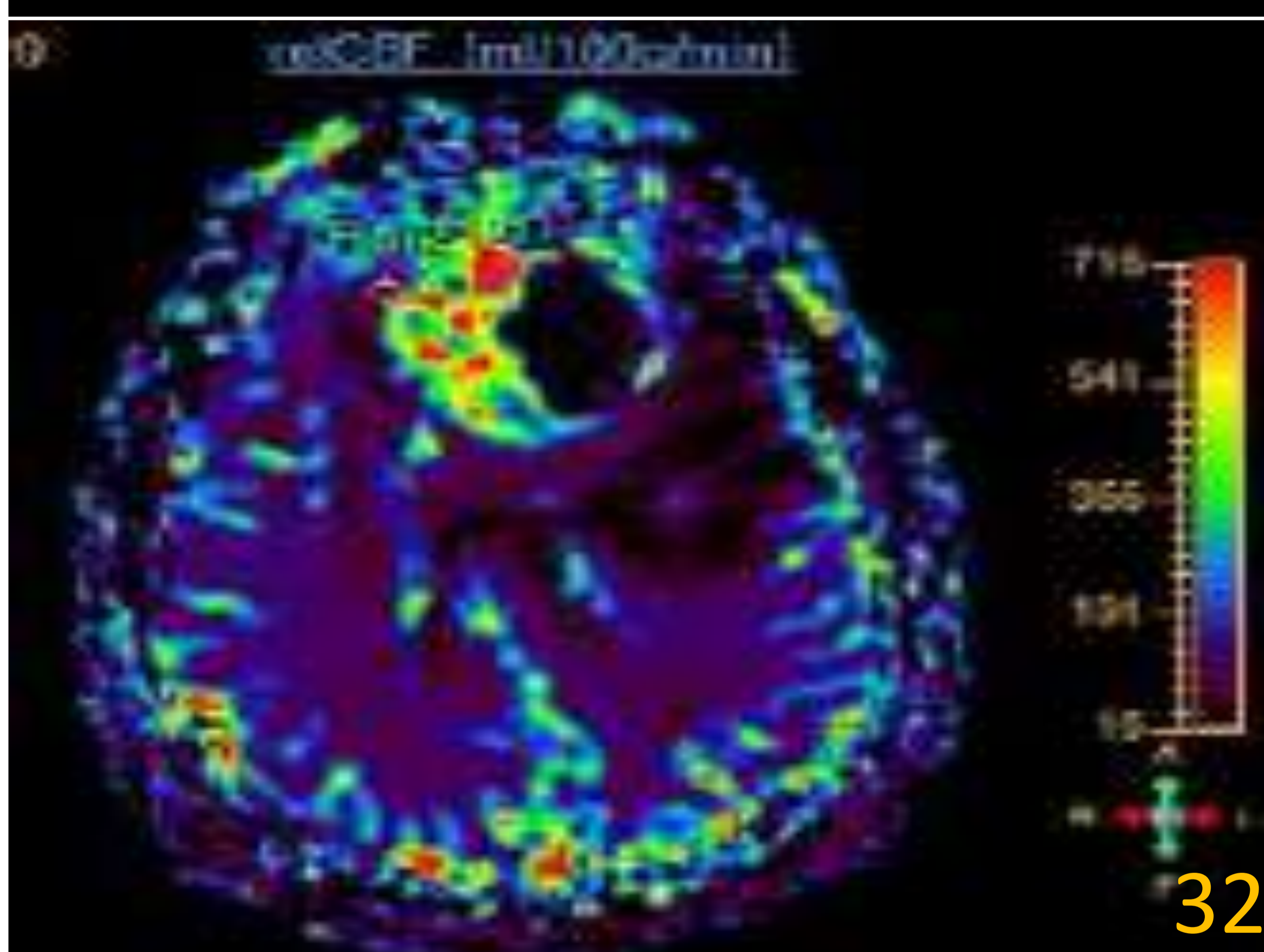
CASO 3.



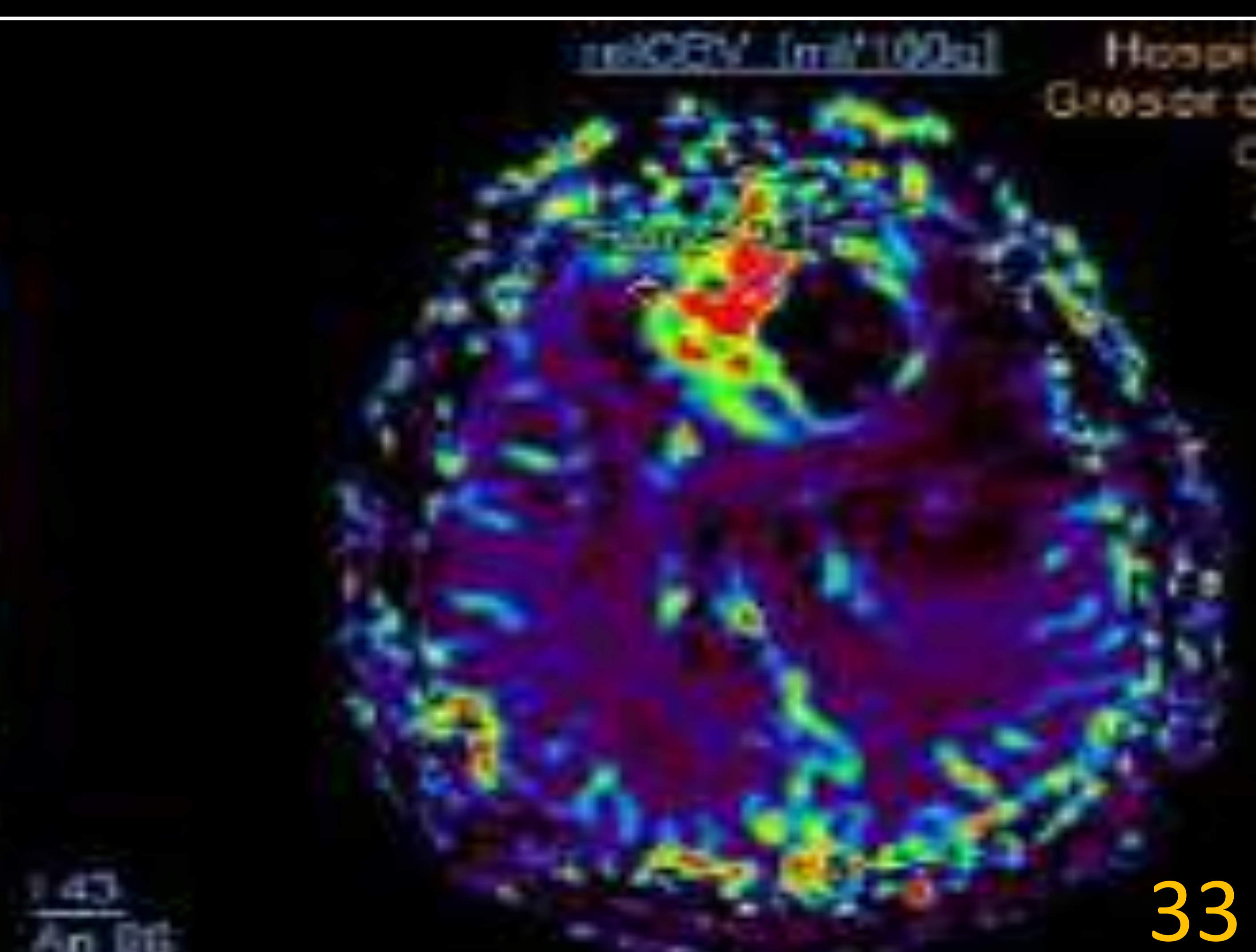
30



31



32



33

Visor de tablas - Manual AIF | Visor anatómico

Ubicación de píxeles

Fotog. paciente (mm): 29,9, -108,7, 100,6

Fotog. imagen: 14, 78

	Roi1	Roi2
relCBF (ml/100g/min):	685,79	123,49
relCBV (ml/100g):	108,52	17,00
MTT(s):	9,49	8,26
TTP (s):	28,94	27,42
T0 (s):	21,33	22,85
Retraso (s):	4,57	3,05
Área de ROI (mm²):	26,70	26,70

	Roi1 / Roi2
relCBF Ratio (%):	555,33
relCBV Ratio (%):	638,38

34



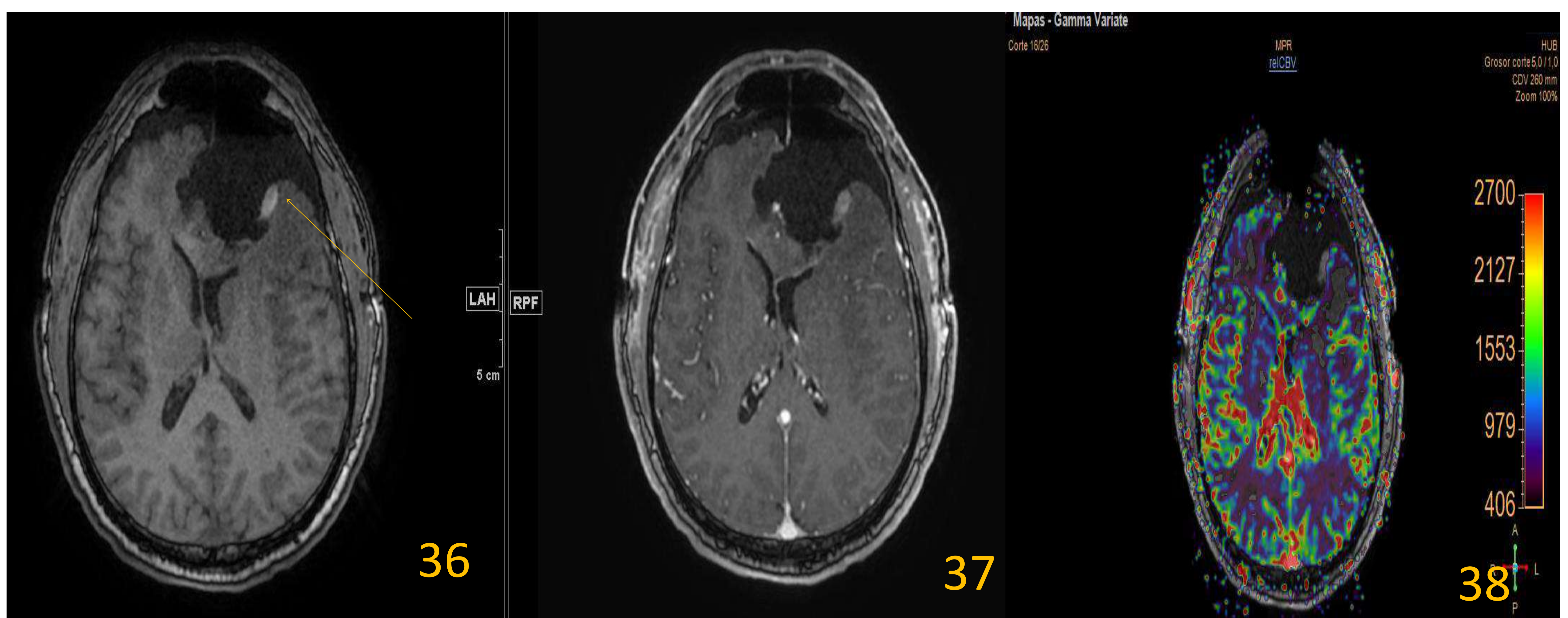
35

CASO 3.

Varón de 64 años, con cefalea y pérdida de fuerza de predominio en extremidades derechas de meses de evolución, que presenta alteraciones del comportamiento desde hace dos semanas. Se realiza TC craneal de urgencia, y se ingresa para estudio, realizándose RM craneal con secuencias habituales y estudio de perfusión. Se observa una lesión intraaxial frontal izquierda, que cruza la línea media y se extiende hacia el lóbulo frontal derecho, de gran tamaño, que presenta realce anular heterogéneo con el contraste (*fig. 30*), y presenta marcado aumento del VSC en el estudio de perfusión (*fig. 32-35*). Presentaba una extensa área de edema vasogénico asociada en secuencia FLAIR (*fig. 31*), con efecto de masa sobre el sistema ventricular y desplazamiento de la línea media hacia la derecha. Sospechosa de glioma de alto grado. Además se aprecia un área hiperintensa en FLAIR en la región tèmpero-insular derecha (flecha naranja en *fig. 31*), que sugería la presencia de un foco de menor grado tumoral.

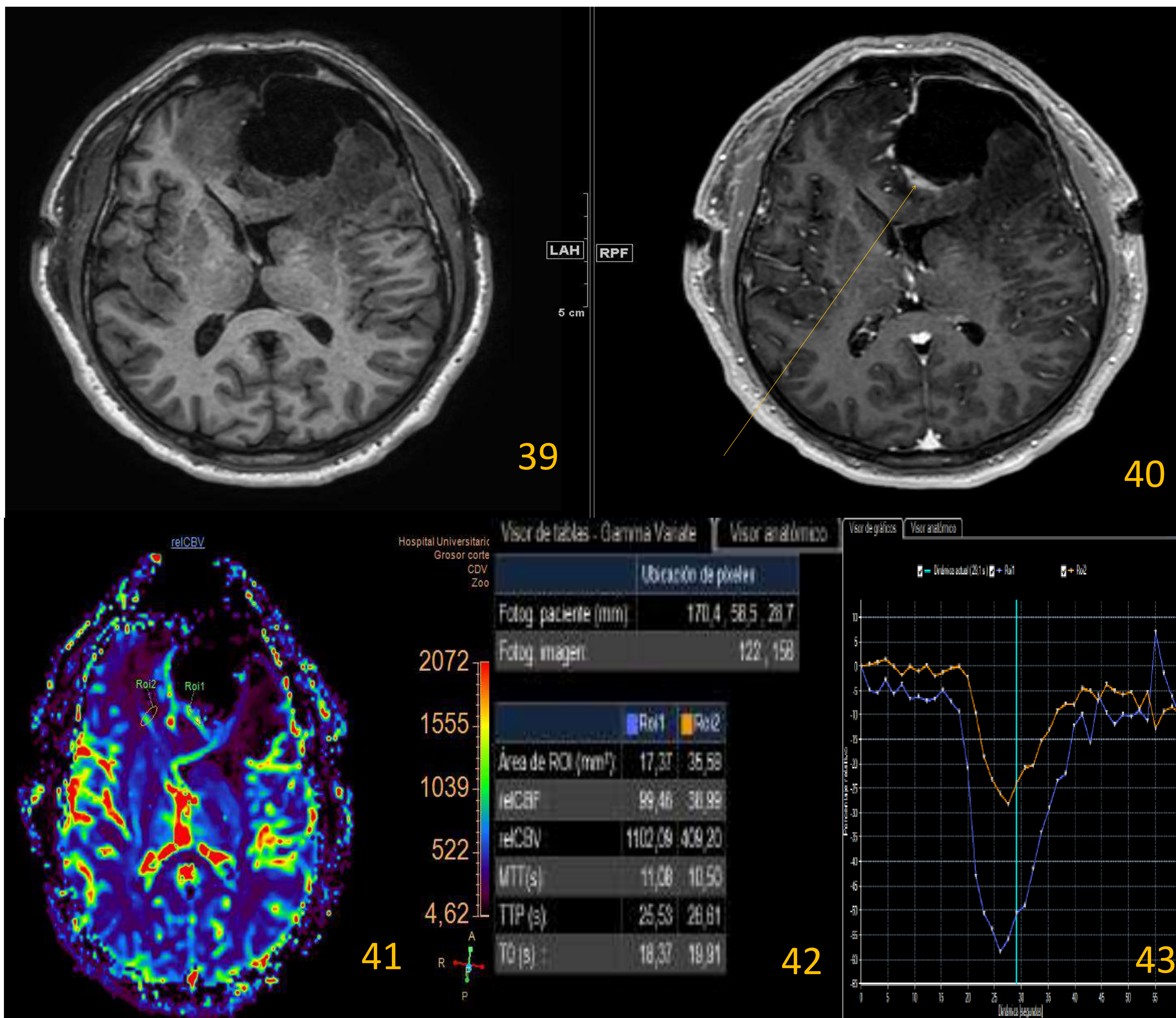
Se intervino, y el resultado AP fue de «Glioma difuso astrocitario de alto grado histológico. Grado 4 de la OMS».

A continuación, se realizó RM de control postquirúrgica a las 48 horas:



Se aprecia un foco hiperintenso en T1 en el margen izquierdo de la cavidad postquirúrgica (flecha naranja en *fig. 36*), que no realza con el contraste (*fig. 37*) ni presenta aumento del VSC (*fig. 38*), compatible con pequeño resto hemático.

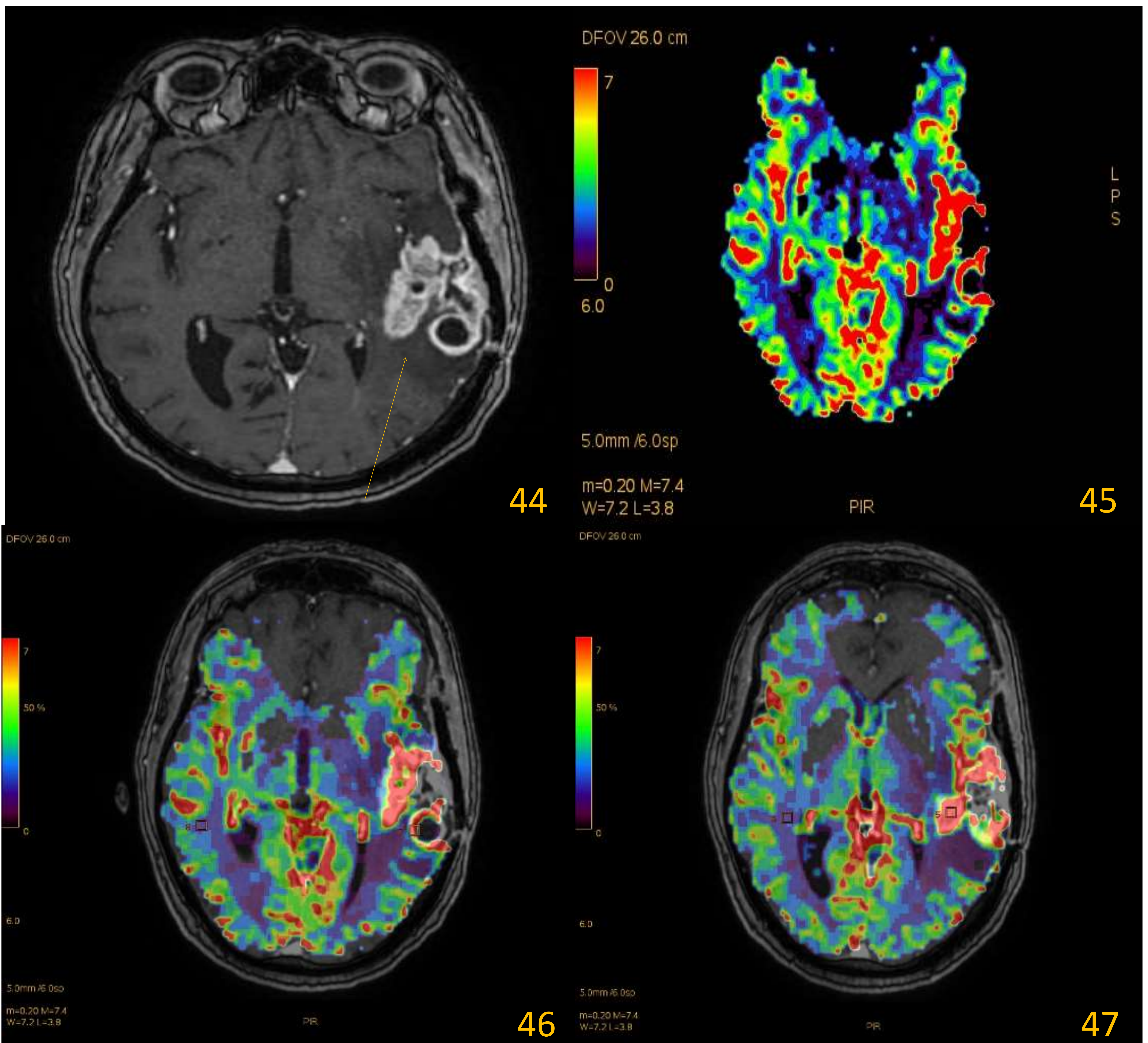
CASO 3.



RM de control a los 3 meses, donde se aprecia un foco de realce en el margen posterior de la cavidad (flecha naranja en *fig. 40*), no visualizado en RM postquirúrgica, y que presentaba aumento del VSC (*fig. 41-43*). Se decidió intervención quirúrgica, y se confirmó histológicamente el foco de recidiva tumoral.

CASO 4.

Varón de 65 años, que acude a Urgencias por episodio de primera crisis convulsiva. Se realiza TC craneal urgente, y ante los hallazgos, se ingresa para estudio. Se realiza **RM craneal** (Fig. 44-49, los comentarios de las imágenes se encuentran en la siguiente diapositiva).



CASO 4.

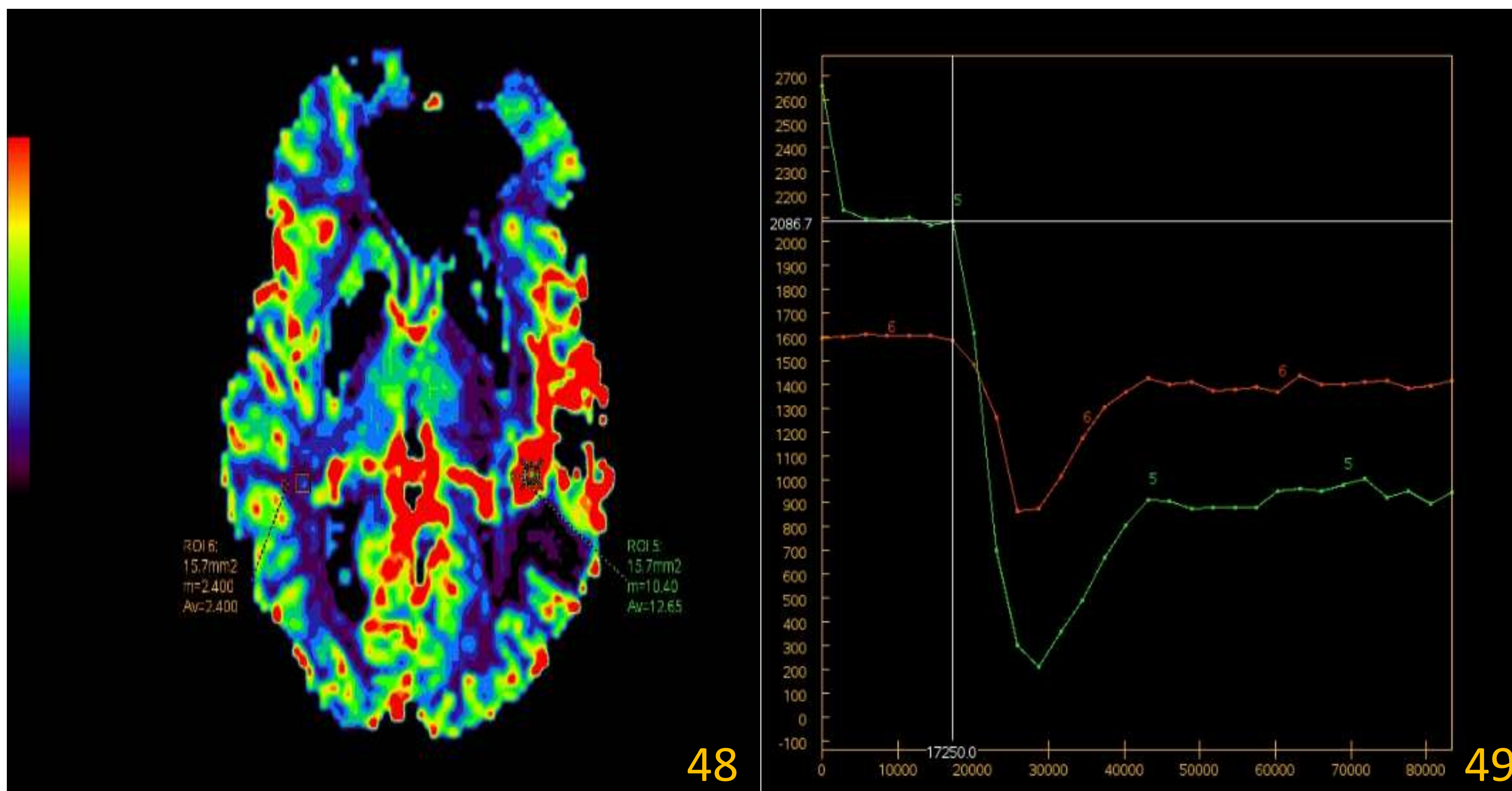


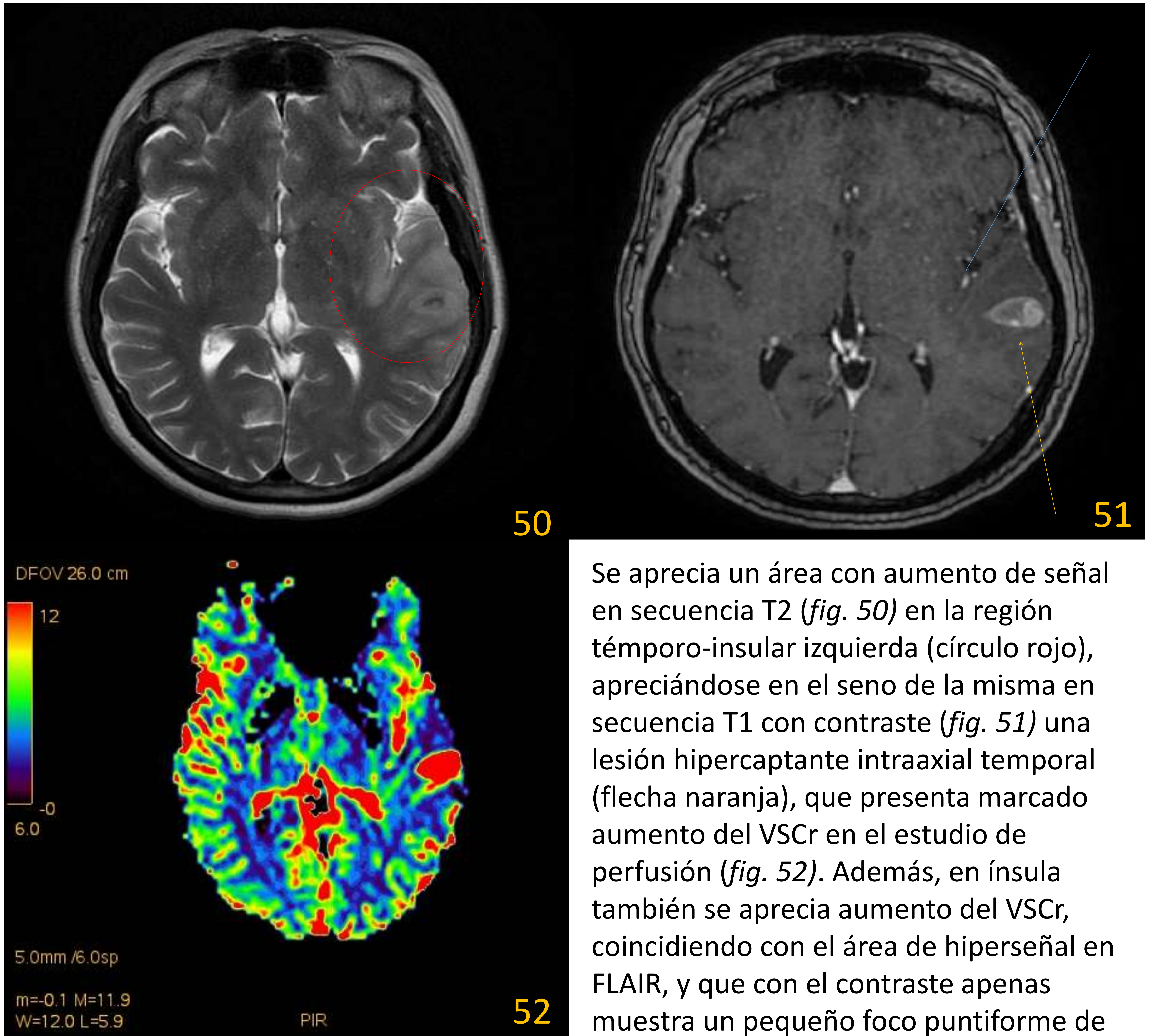
Fig. 44-49: En la región témporo-insular izquierda, se aprecia una lesión intraaxial de gran tamaño (flecha naranja), que presenta marcado realce con el contraste y engrosamiento dural asociado (*fig. 44*), y que en el estudio de perfusión (*fig. 45-49*) presenta un importante aumento del VSCr. El paciente se intervino quirúrgicamente, con aparente resección completa del tumor, y el resultado histológico de la lesión fue de «Glioma difuso astrocitario de alto grado histológico. Grado 4 de la OMS».

En la RM de control post-quirúrgica, no se detectaron restos tumorales.

A continuación, el paciente recibí tratamiento Radioterápico.

CASO 4.

A los 3 meses de finalizar el tratamiento Radioterápico, se realizó RM de control (*fig. 50-52*), que se muestra a continuación.



El paciente fue intervenido quirúrgicamente, con resultado AP de recidiva de «Glioma difuso astrocitario de alto grado histológico. Grado 4 de la OMS».

Se aprecia un área con aumento de señal en secuencia T2 (*fig. 50*) en la región tèmpero-insular izquierda (círculo rojo), apreciándose en el seno de la misma en secuencia T1 con contraste (*fig. 51*) una lesión hipercaptante intraaxial temporal (flecha naranja), que presenta marcado aumento del VSCr en el estudio de perfusión (*fig. 52*). Además, en ínsula también se aprecia aumento del VSCr, coincidiendo con el área de hiperseñal en FLAIR, y que con el contraste apenas muestra un pequeño foco puntiforme de realce (flecha azul). Esto sugiere también la presencia de infiltración tumoral, hecho que pone de manifiesto que, en ocasiones, el aumento de VSCr precede en el tiempo a la aparición de captación de contraste.

3) RESULTADOS.

Estudiamos a un total de 28 pacientes:

- 18 pacientes con sospecha de recidiva tumoral, en los que se realizó cirugía.
- 10 pacientes con sospecha de radionecrosis cerebral, en los que se realizó seguimiento +/- cirugía.

Pacientes con sospecha de recidiva tumoral (n=18):

- 14 pacientes con aumento del VSC, con resultado AP de recidiva tumoral en 13 pacientes, y negativo en 1 paciente.
- 4 pacientes con VSC normal, con resultado AP de recidiva tumoral en 1 paciente, y negativo en 3 pacientes.

Fig. 43: VSC aumentado ■ Positivos en AP
■ Negativos en AP

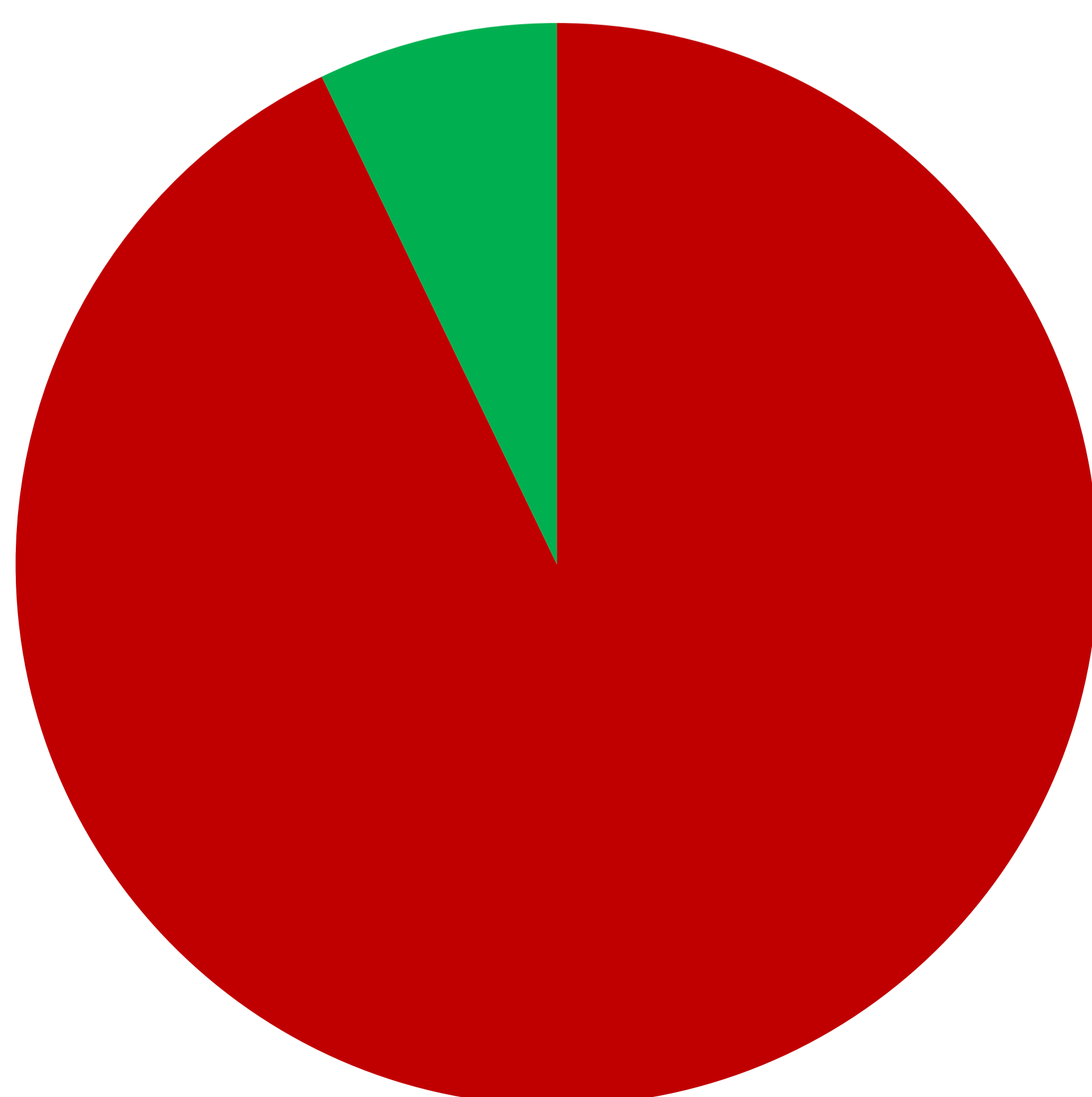
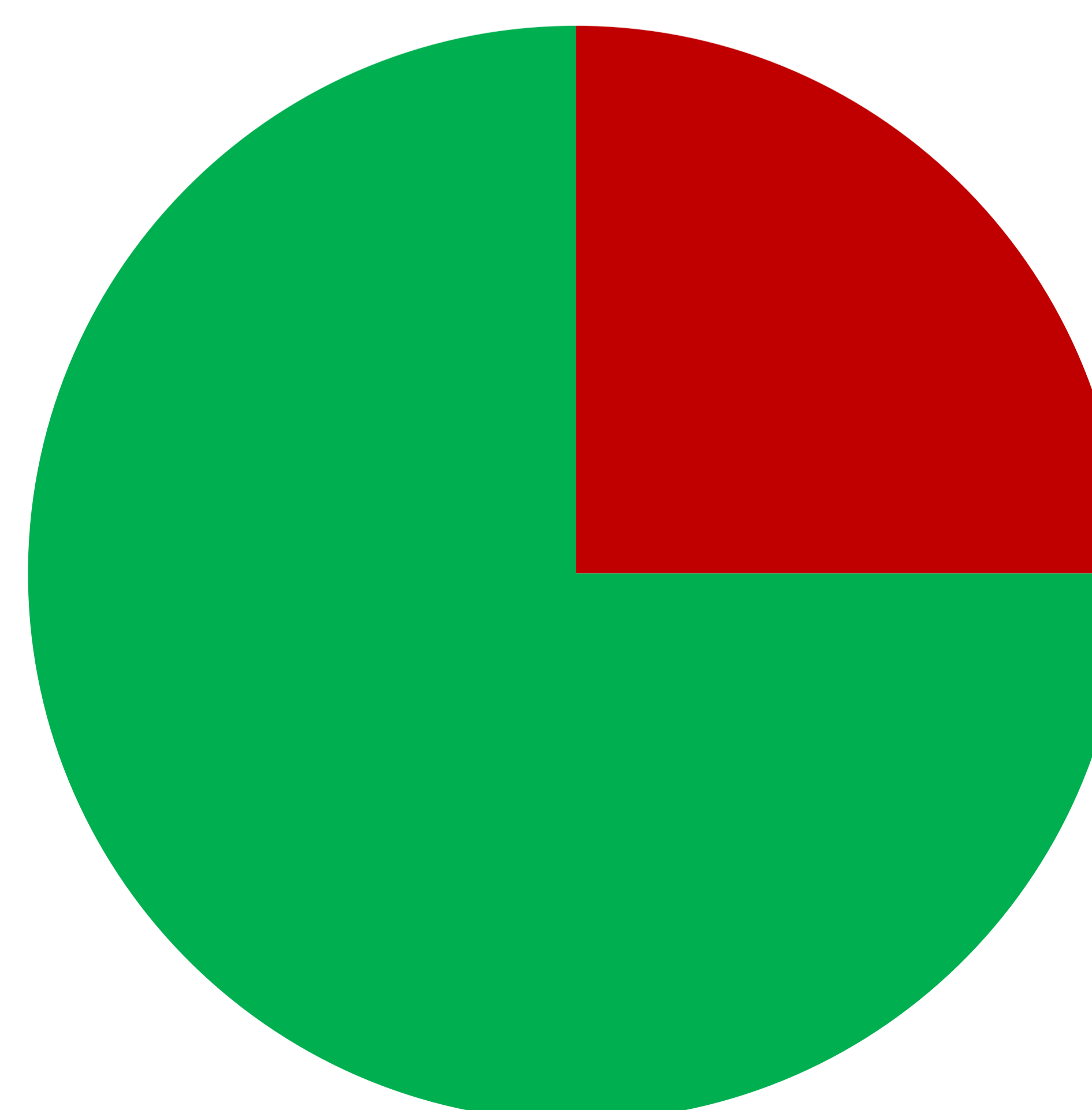


Fig. 44: VSC normal. ■ Positivos en AP
■ Negativos en AP

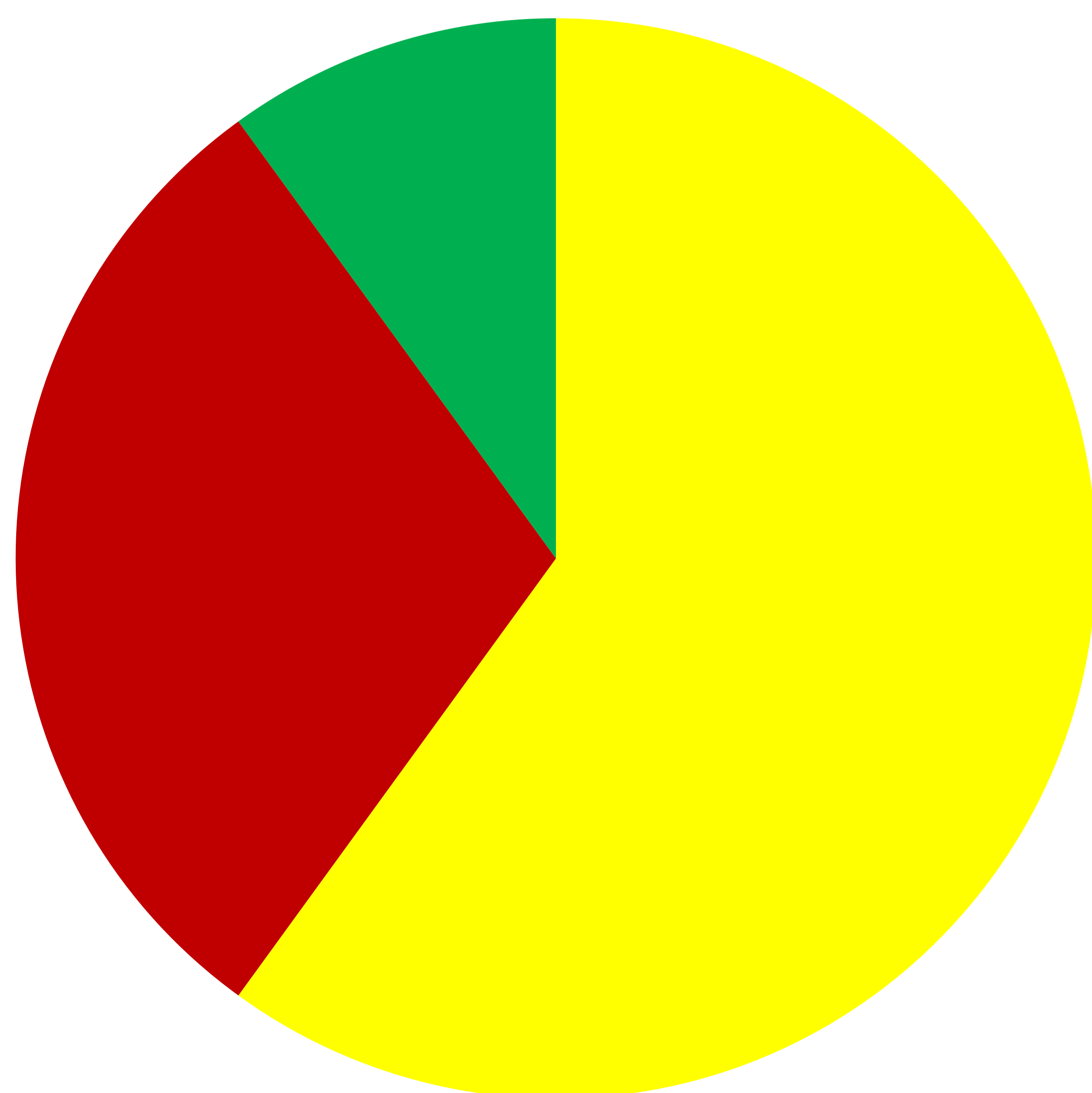


3) RESULTADOS.

Pacientes con sospecha de radionecrosis cerebral (n=10):

- 6 pacientes con seguimiento y desaparición, disminución o estabilidad de las lesiones.
- 2 pacientes con seguimiento y estabilidad de las lesiones, pero sospecha de recidiva pese a valores normales de VSC. 1 de ellos con resultado AP de recidiva tumoral, y otro con resultado AP de necrosis cerebral.
- 2 pacientes con seguimiento y aumento de tamaño de las lesiones, pese a valores normales de VSC. Los dos tuvieron resultado AP de recidiva tumoral.

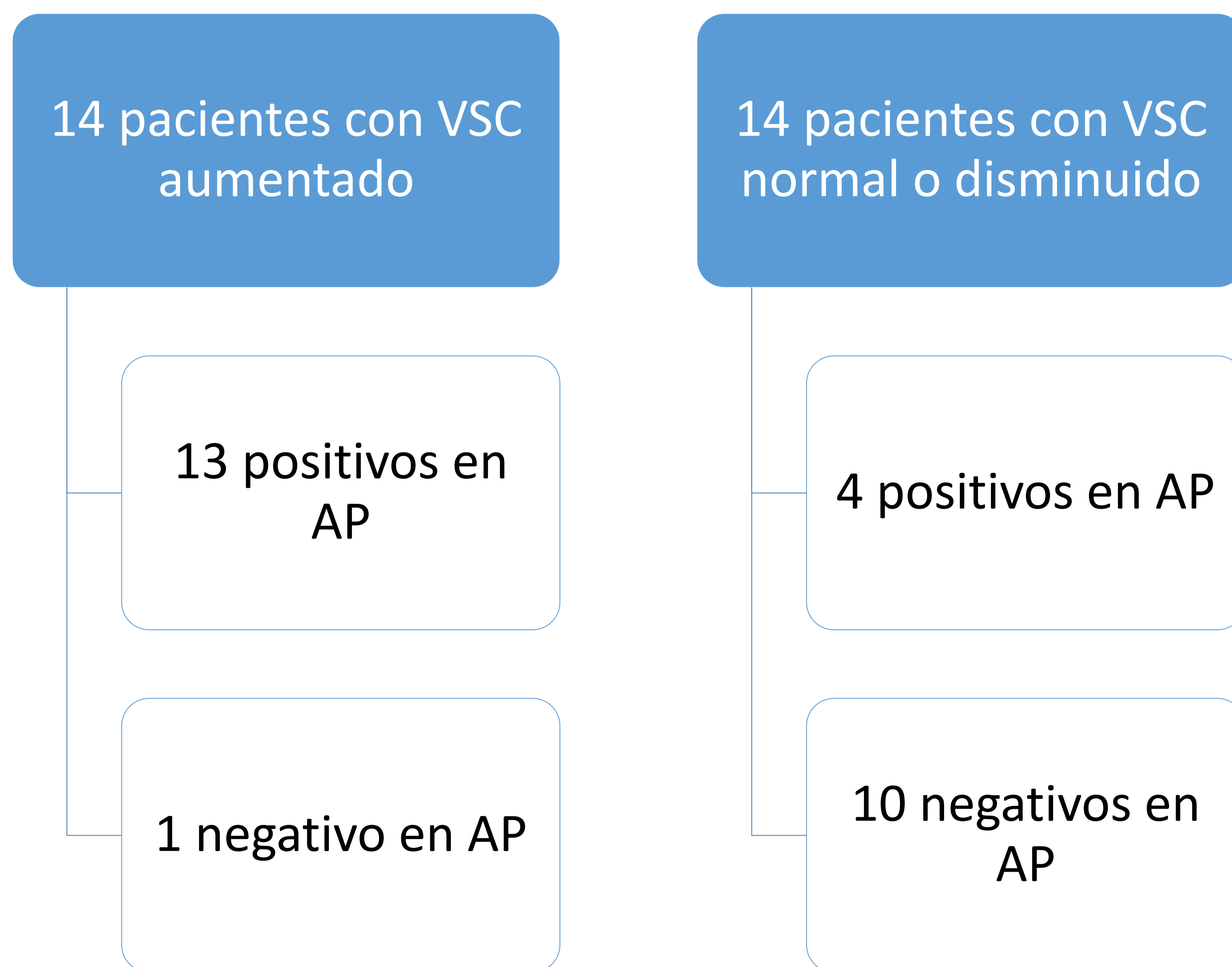
Fig. 45: VSC normal.



- Seguimiento solo con Dx. de Radionecrosis por hallazgos radiológicos y evolución temporal
- Seguimiento y Cirugía con AP +
- Seguimiento y Cirugía con AP -

3) RESULTADOS.

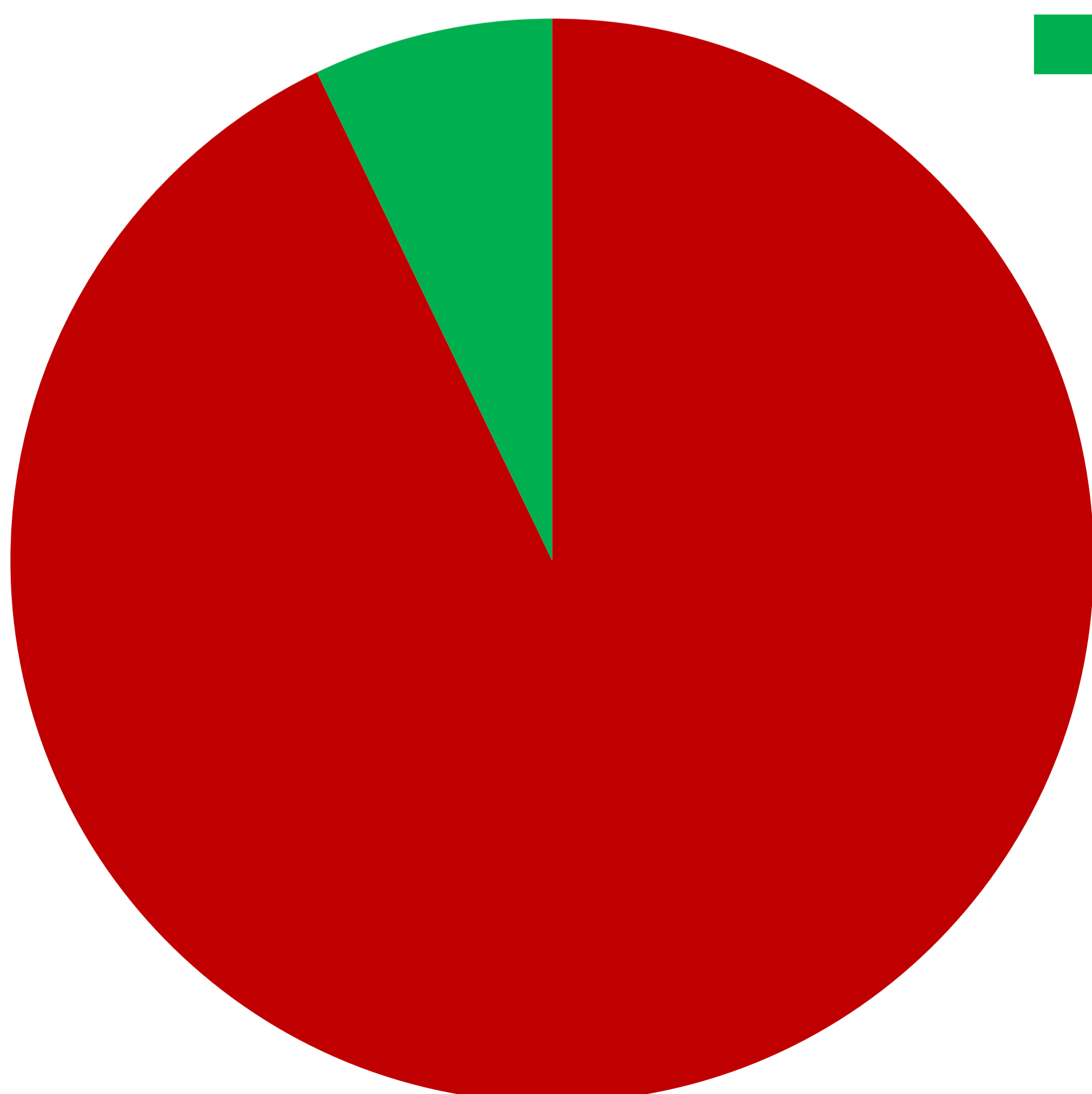
Con respecto al Volumen Sanguíneo Cerebral (VSC), independientemente de la sospecha clínica (Fig. 46-48).



VSC aumentado

■ Positivos en AP

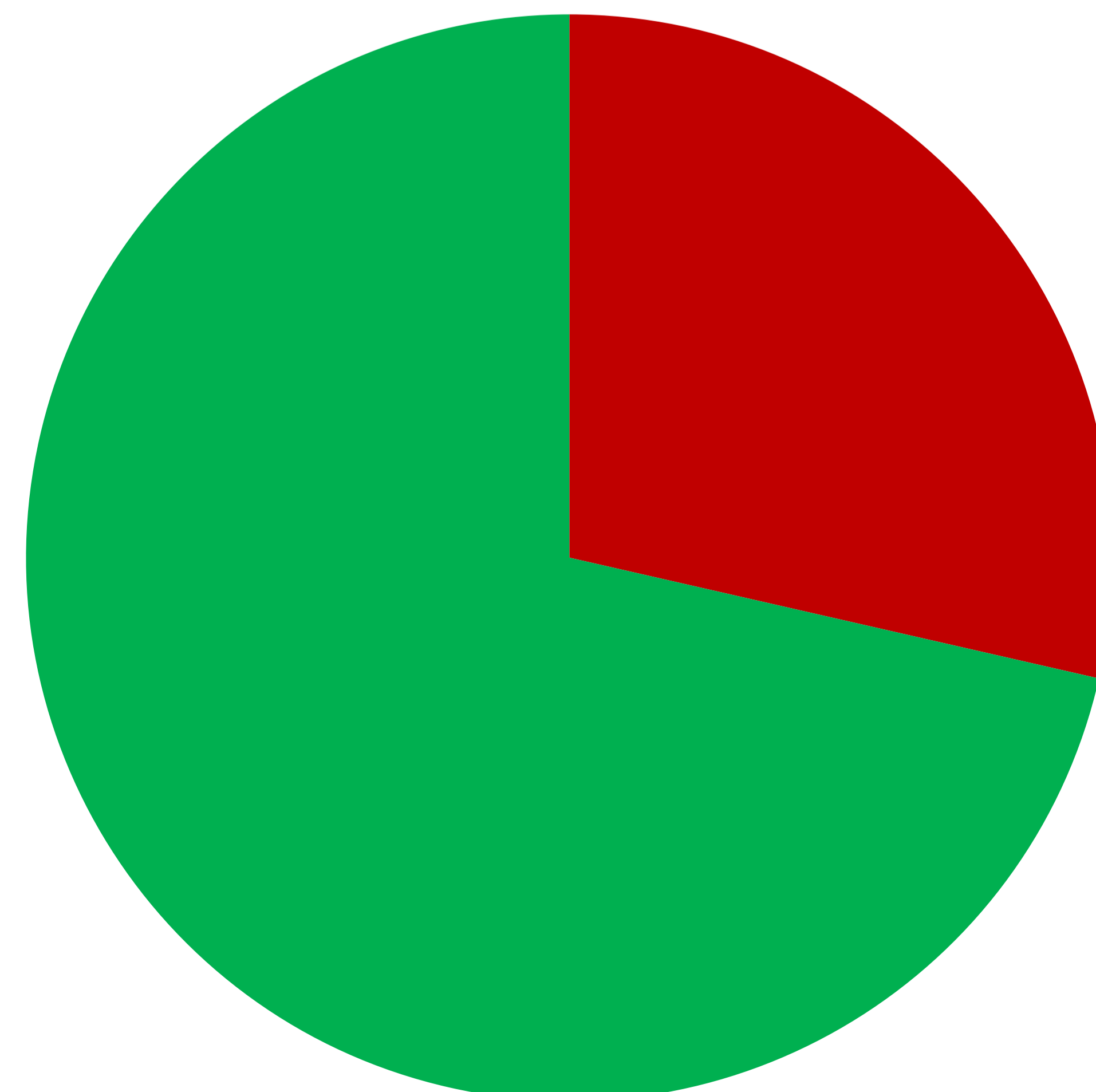
■ Negativos en AP



VSC normal.

■ Positivos en AP

■ Negativos en AP



4) DISCUSIÓN.

En nuestro estudio, de los 18 pacientes con sospecha de recidiva tumoral:

- Hasta un 92,85% de los pacientes que mostraban valores elevados de VSCr en el estudio de perfusión, presentaron un diagnóstico histológico compatible con la sospecha clínica.
- Tan solo un 25% de pacientes con valores normales de VSCr presentaron diagnóstico histológico similar.

Por otro lado, de los 10 pacientes con sospecha de radionecrosis cerebral y valores de VSCr normales en el estudio de perfusión, que fueron seguidos con RM de control a lo largo del tiempo:

- Un 60% presentó desaparición, disminución o estabilidad de las lesiones.
- Un 20% presentó estabilidad de las lesiones, y fueron intervenidos, con un 10% con resultado histológico de recidiva tumoral, y el otro 10% con resultado de necrosis por radiación.

4) DISCUSIÓN.

- Por último, un 20% presentó crecimiento de los focos hipercaptantes, pese a mantener valores normales de VSCr, y el resultado histológico post-quirúrgico fue de recidiva tumoral.
- Entre otros factores, esto puede ser debido a que, en ocasiones, existen cambios post-rádicos concomitantes con la infiltración tumoral, y estos cambios pueden observarse hasta 2 años después de finalizar el tratamiento; por tanto, puede haber disrupción de la barrera hematoencefálica, que ocasione un aumento de la captación del contraste, pero que no se acompañe de una neoangiogénesis tumoral suficiente como para ser detectada claramente en el estudio de perfusión cerebral.
- En resumen, en el estudio de perfusión, el parámetro VSCr como predictor de recidiva tumoral, presentó una sensibilidad del 76,47%, una especificidad del 90,90%, un valor predictivo positivo del 92,85%, y un valor predictivo negativo del 71,43%.
- Todo ello resultó estadísticamente significativo con un valor de «p» < 0,05.

5) CONCLUSIONES.

- La perfusión por RM es una técnica avanzada de RM, que es útil como complemento en el estudio de seguimiento de los gliomas de alto grado tratados mediante cirugía y radioterapia, y/o quimioterapia, para el diagnóstico diferencial entre recidiva tumoral y pseudoprogresión tumoral (radionecrosis cerebral).
- Esta técnica debe evaluarse dentro del contexto clínico adecuado del paciente, y a pesar de que en la gran mayoría de recidivas tumorales se aprecian valores elevados de VSCr en el estudio de perfusión, en caso de valores normales del mismo y sospecha clínica de progresión de la enfermedad, podría complementarse el estudio con otras técnicas de RM avanzada como la espectroscopia, e incluso proceder a la toma de biopsia o al tratamiento quirúrgico en caso de estar indicado, ya que como observamos en nuestro estudio y hemos comentado anteriormente, en ocasiones pueden verse recidivas tumorales pese a no presentar alteraciones en el estudio de perfusión cerebral.

6) LIMITACIONES.

- Los estudios fueron realizados en dos equipos distintos de RM, aunque en todos el estudio de perfusión cerebral fue del tipo DSC.
- Además, los estudios de seguimiento fueron informados por hasta 9 radiólogos distintos.
- El tamaño muestral fue pequeño (n=28), pese a que los resultados fueron estadísticamente significativos.
- Algunos pacientes con alta sospecha de recidiva tumoral y VSC normal, no fueron intervenidos y, por tanto, no pudo confirmarse la recidiva tumoral.
- Otros pacientes con sospecha de recidiva tumoral y VSC normal en seguimiento, fallecieron y tampoco pudo realizarse análisis histológico.

7) BIBLIOGRAFÍA.

- *Cha S. Perfusion MR imaging: basic principles and clinical applications. Magn Reson Imaging Clin N Am. 2003;11(3):403-413.*
- *Wu O, Ostergaard L, Sorensen AG. Technical aspects of perfusion-weighted imaging. Neuroimaging Clin N Am. 2005;15(3):623-xi.*
- *Bowerman JL, Ellingson BM, Jeyapalan S, et al. Longitudinal DSC-MRI for Distinguishing Tumor Recurrence from Pseudoprogression in Patients with a High-grade Glioma. Am J Clin Oncol. 2017 Jun;40(3):228-234.*
- *Ellingson BM, Chung C, Pope WB, et al. Pseudoprogression, Radionecrosis, Inflammation or True Tumor Progression? Challenges Associated with Glioblastoma Response Assessment in an Evolving Therapeutic Landscape. J Neurooncol. 2017 Sep;134(3):495-504.*