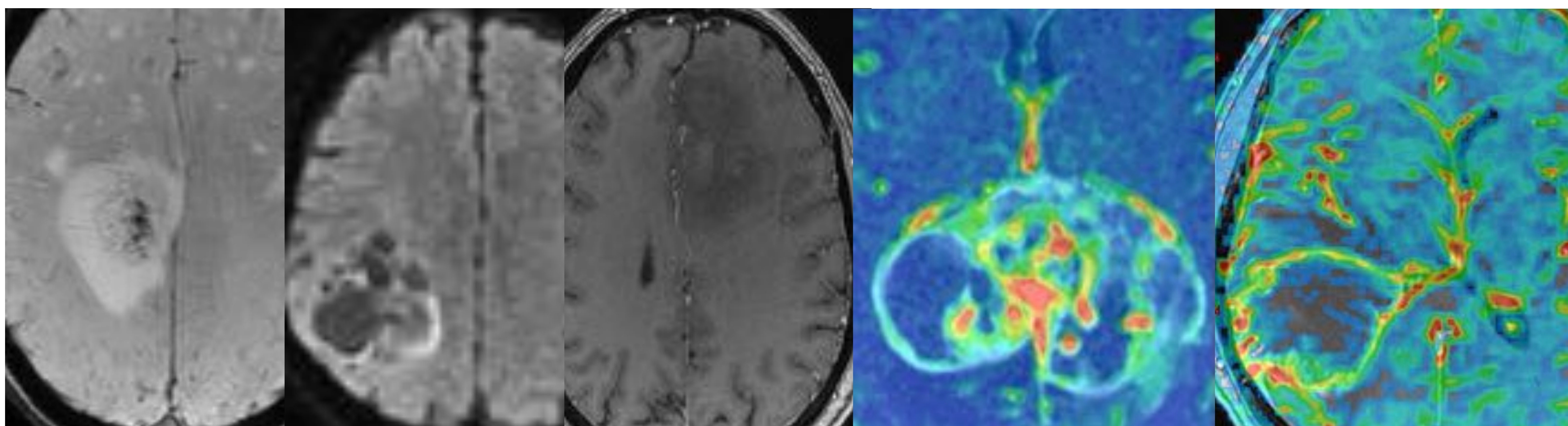




Diagnóstico pre-quirúrgico de los gliomas difusos: recomendaciones técnicas y utilidad de la RM multiparamétrica



*A. Hilario Barrio, E. Salvador Álvarez, P. Martín Medina,
A. Cárdenas del Carre, J. Romero Coronado, J.
Alonso Sánchez, A. Martínez de Aragón Calvo, A.
Ramos González*

Hospital Universitario 12 de Octubre
Madrid, Spain



Objetivos docentes

- Definir el protocolo básico de imagen en el diagnóstico tumoral pre-quirúrgico
- Diferenciar gliomas de alto y bajo grado en base a los hallazgos de RM convencional, DWI, SWI y RM perfusión
- Reconocer características radiológicas asociadas a diferentes patrones moleculares

Revisión del tema

¿Qué novedades aporta la nueva clasificación WHO 2021?

Cambios que afectan a la clasificación molecular

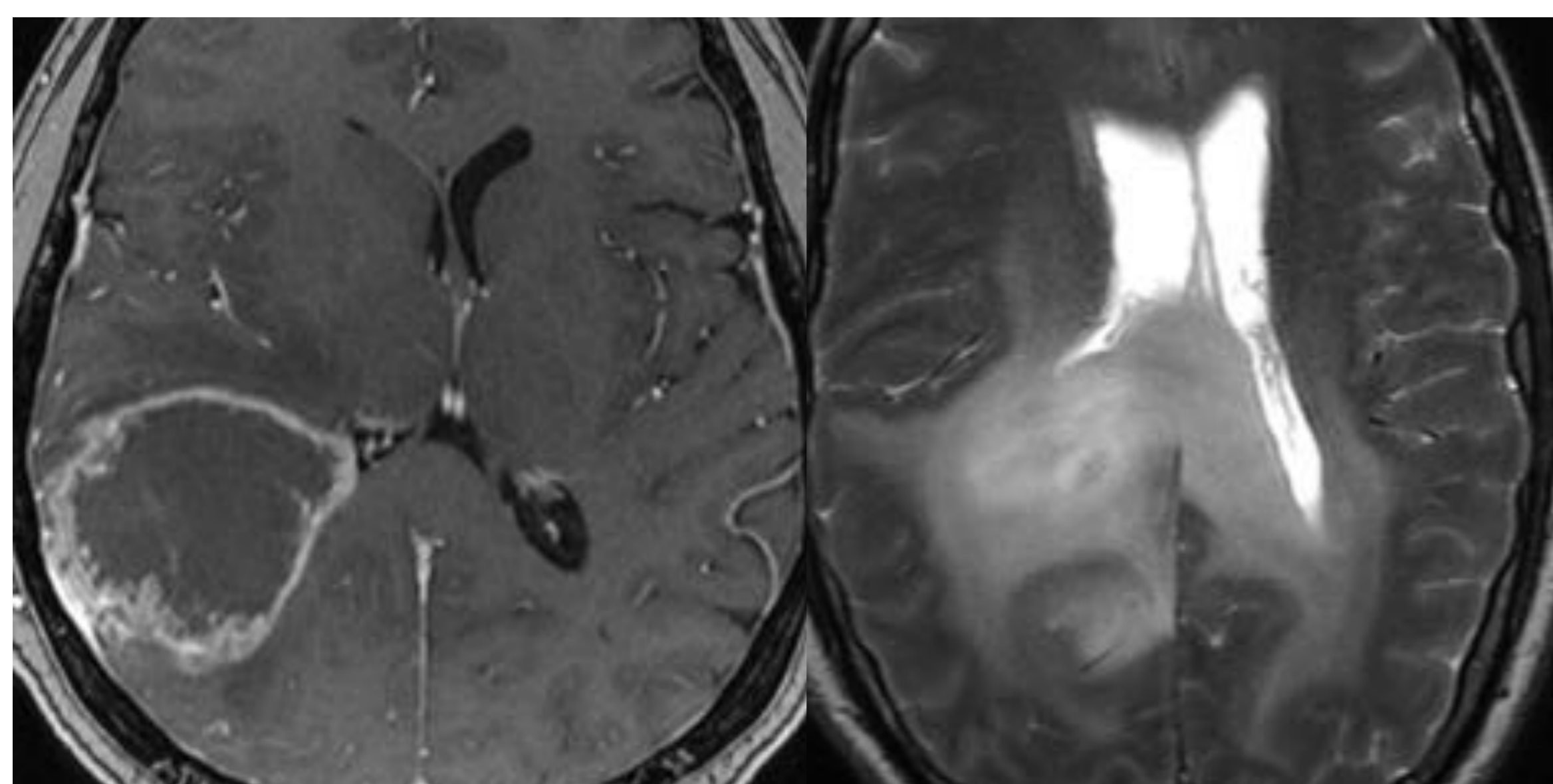
Gliomas difusos del adulto

ASTROCITOMA IDH mutado
Grados 2, 3 y 4

Deleción homocigota CDKN2A/B

WHO grado 4 incluso en ausencia de proliferación vascular o necrosis

ASTROCITOMA DIFUSO IDH wild-type



Para considerar glioblastoma en IDH wild-type: presencia de 1 o más de los siguientes parámetros histológicos o genéticos

1. Proliferación microvascular
2. Necrosis
3. Mutación promotor TERT
4. Amplificación gen EGFR
5. Ganancia del cromosoma 7p o pérdida del cromosoma 10p

Gliomas edad pediátrica

BAJO GRADO

- **Astrocitoma difuso, MYB o MYBL1-alterado**
- **Glioma angiocéntrico**
- **PLNTY: polymorphous low-grade neuroepithelial tumor of the Young**
- **Glioma difuso de bajo grado, vía MAPK alterada**

ALTO GRADO

- **Glioma difuso de línea media, H3K27-alterado**
- **Glioma difuso hemisférico, H3 G34-mutado**
- **Glioma difuso pediátrico de alto grado, H3 wild-type**
- **Glioma difuso pediátrico de alto grado, IDH wild-type**

Protocolo básico de imagen

- ✓ **Secuencia 3D T1 IR GRE pre-contraste**
- ✓ **Secuencia 2D o 3D FLAIR (voxel isotrópico)**
- ✓ **Secuencia 2D potenciada en T2 en el plano axial**
- ✓ **Secuencia de DWI axial con 3 direcciones no colineales**
- ✓ **Secuencia 3D T1 IR GRE post-contraste**

Máxima captación de contraste ocurre entre **4 y 8 minutos** tras su administración
SE RECOMIENDA: adquirir secuencias T2 tras el contraste y antes del 3D T1

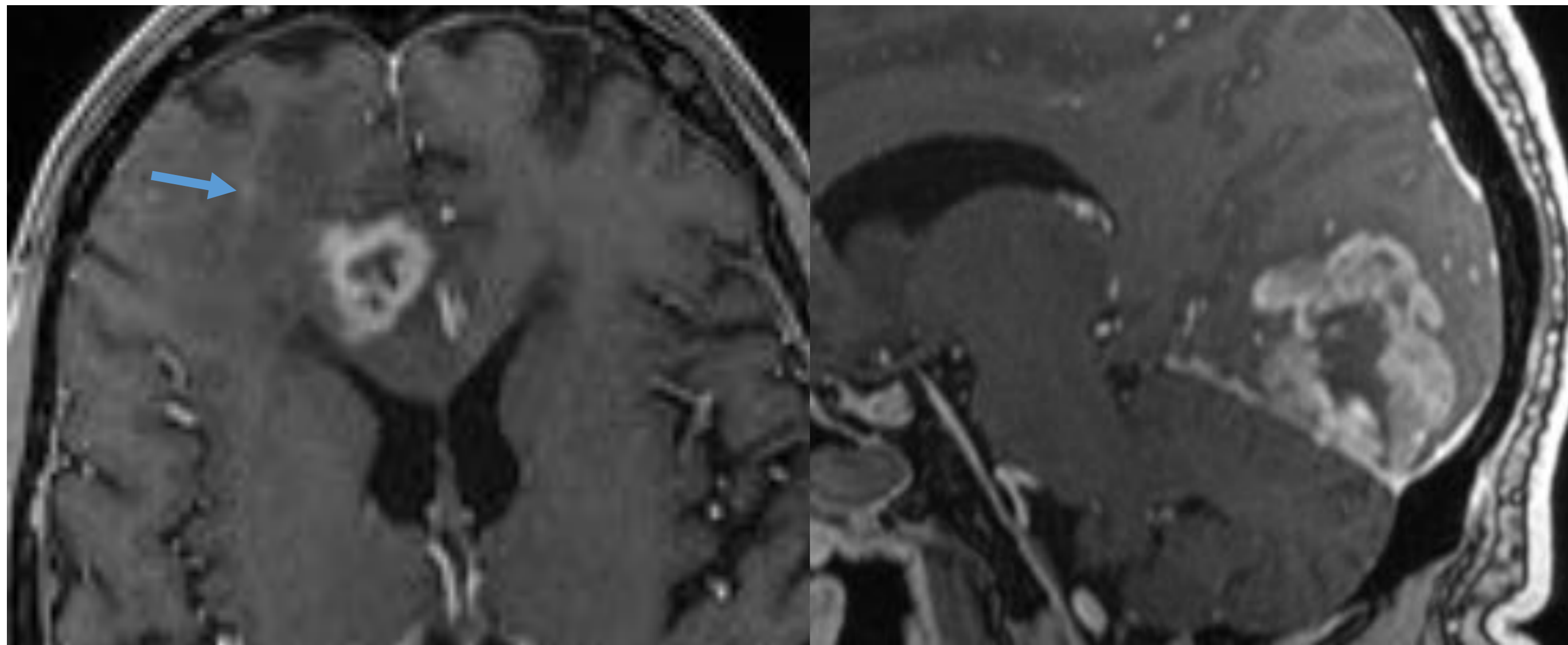
Secuencias GRE, con buena diferenciación sustancia gris-blanca, tienen como desventajas:

- Detectan un menor número de lesiones
- La hiperintensidad de señal de las estructuras vasculares limita la segmentación del tumor captante

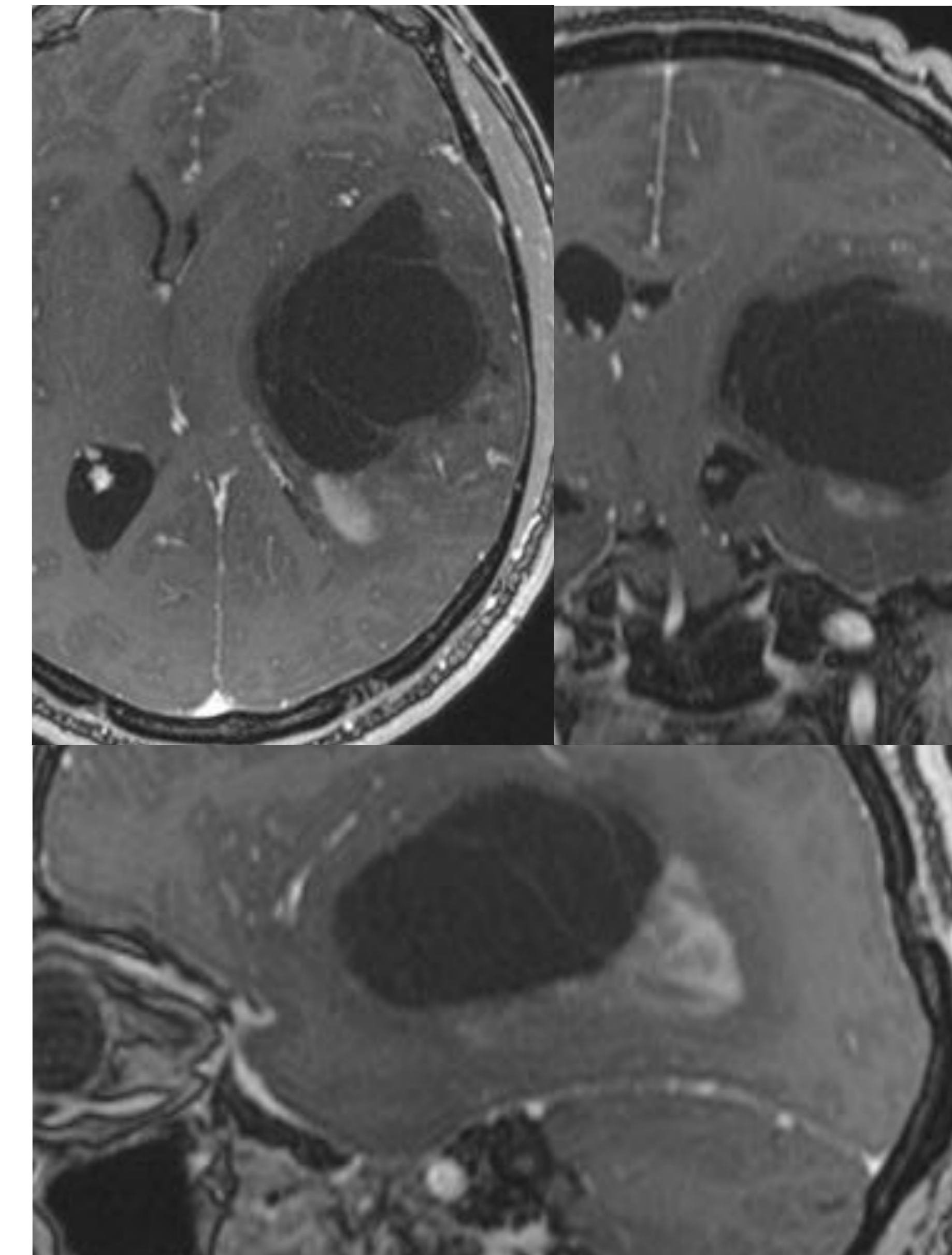
Alternativa: **secuencias TSE**, pero no disponibles en todos los equipos



Ventajas secuencias 3D T1 con contraste



Detección lesiones de pequeño tamaño
Cálculo del volumen tumoral
Reconstrucción en diferentes planos
Neuronavegación en quirófano



Las secuencias de **RM avanzada** complementan la información anatómica obtenida con RM convencional y aportan datos sobre:

Hemodinámica, celularidad y metabolismo tumoral
Subtipo tumoral y grado de agresividad

Sin embargo, **no hay protocolos uniformes y ninguna técnica está validada o integrada en los protocolos de diagnóstico y seguimiento tumoral**

RM convencional

1. Captación de contraste

No predice de forma aislada el **grado tumoral** en los gliomas difusos
Sólo refleja **disrupción de la barrera hematoencefálica**

ERA MOLECULAR

Características moleculares superiores a hallazgos histológicos en términos pronósticos

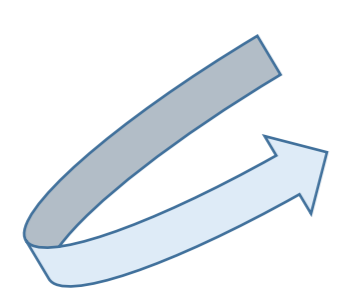
- ✓ Mayor proporción de **tumores no captantes en IDH mutados**
- ✓ Presencia o ausencia de captación no tiene potencial discriminatorio entre astrocitomas IDH mutados y oligodendrogliomas
- ✓ **Captación más frecuente en IDH wild-type**

Astrocitoma IDH wild-type con parámetros genéticos de alto grado
GBM MOLECULAR

Difícil de predecir radiológicamente por ausencia de captación

CAPTACIÓN DE CONTRASTE asociada a pronóstico en IDH mutado

NO en IDH wild-type



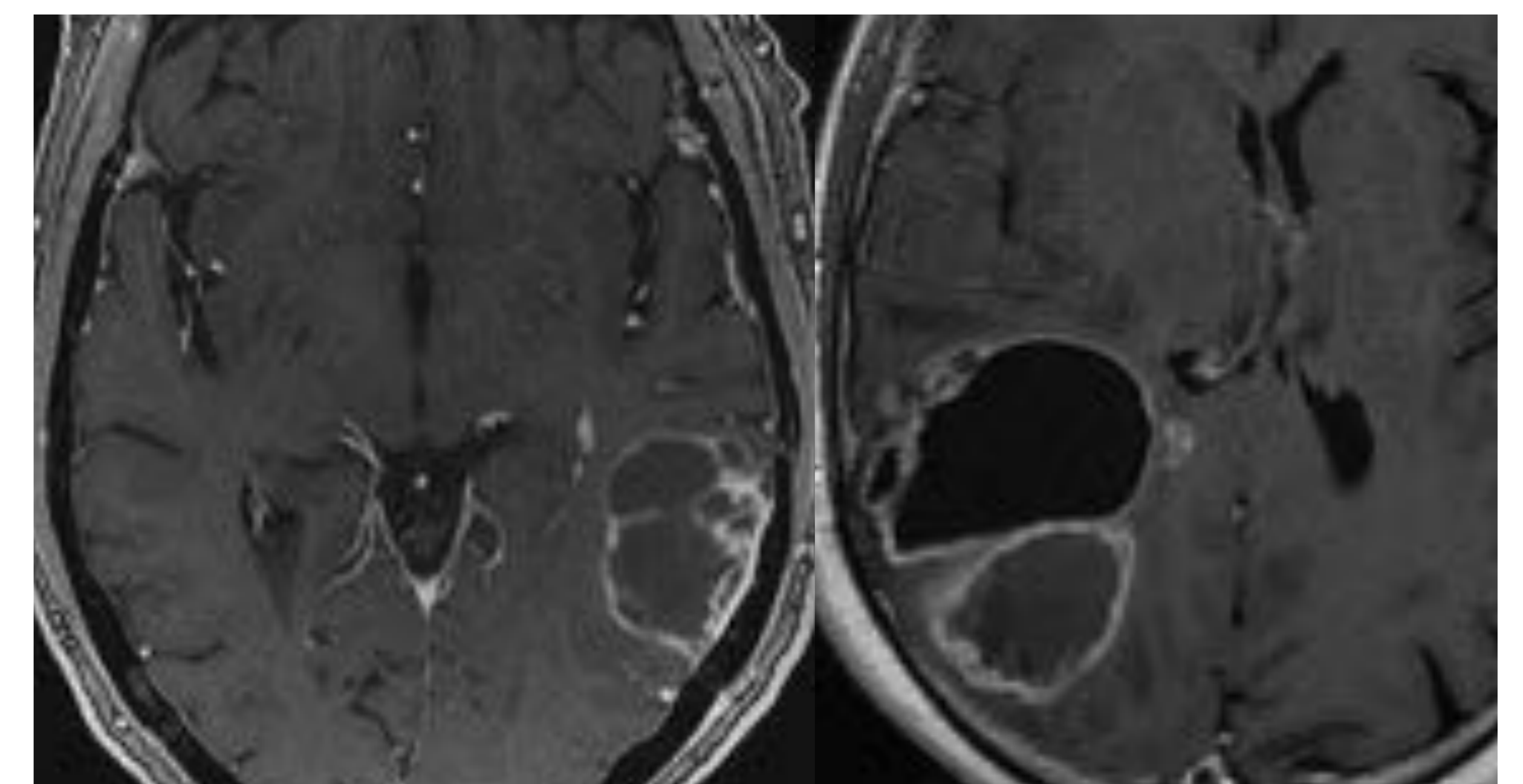
Ausencia de captación en **astrocitomas IDH wild-type** **NO** debe considerarse un **factor de buen pronóstico** y deben recibir tratamiento complementario

ERA PREMOLECULAR

1/3 glioblastomas no captantes
1/2 captación en bajo grado

Captación de contraste indicador de malignidad
Factor pronóstico relacionado con supervivencia global (WHO 2007)

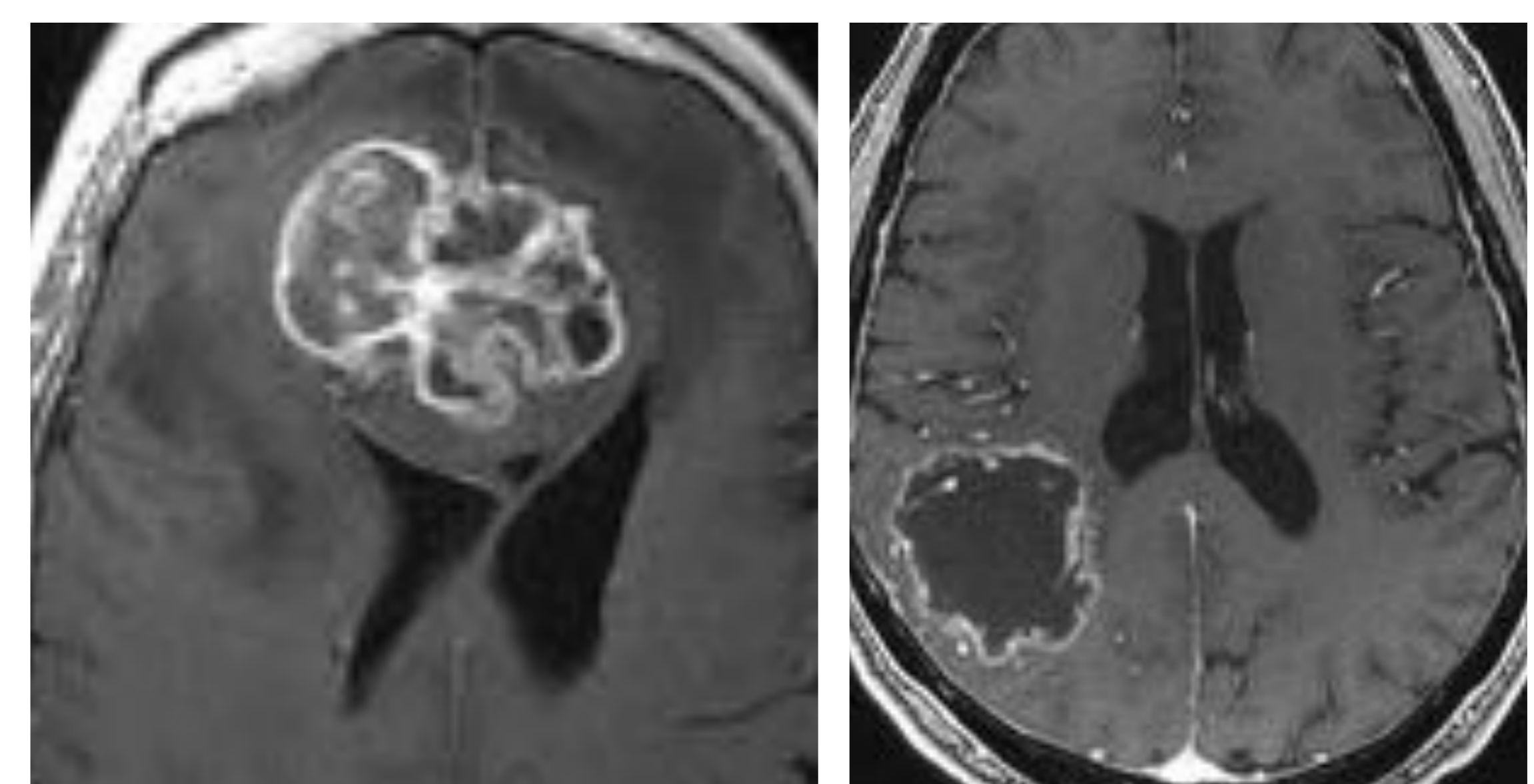
Captación en anillo hallazgo típico GBM



Supervivencias más prolongadas si no existe captación en la RM inicial

REGULARIDAD DE LA SUPERFICIE TUMORAL EN 3D T1+C PREDICTOR DE SUPERVIVENCIA EN GLIOBLASTOMAS

Tumores con superficie irregular (subtipos agresivos y con peor pronóstico) no se benefician de resección tumoral total o subtotal

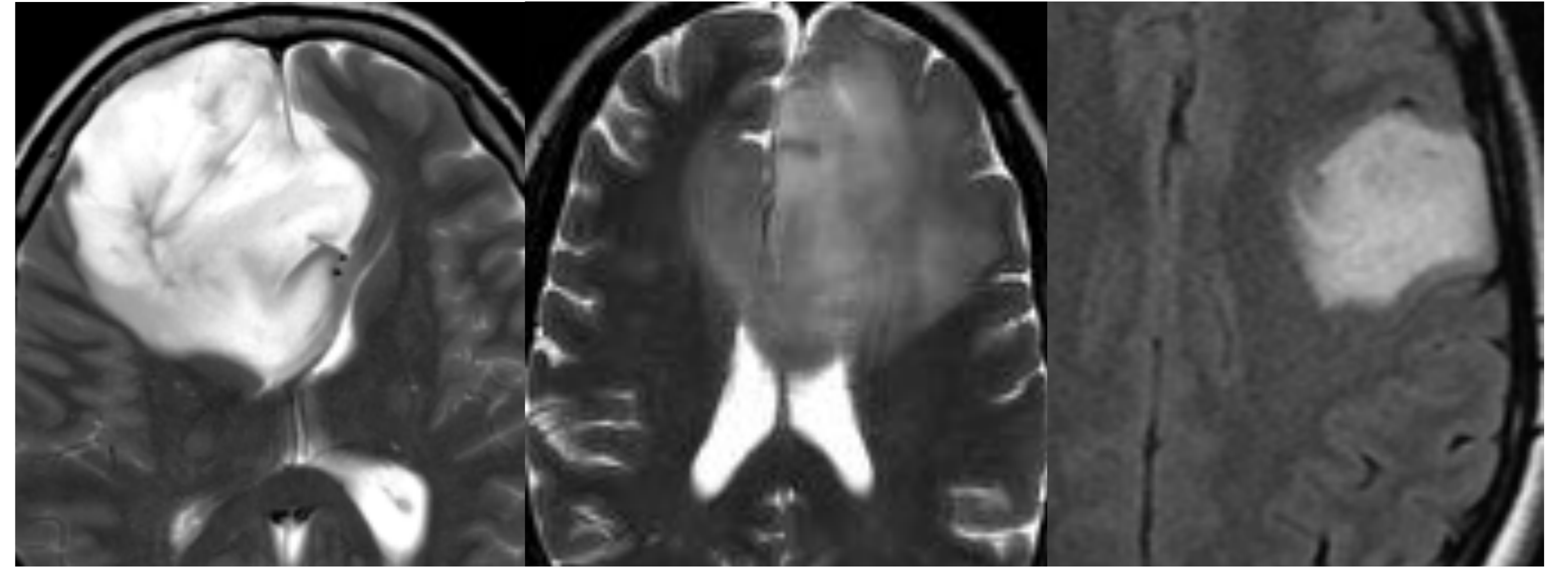




2. Mutación IDH

MEJOR PRONÓSTICO INDEPENDIEMENTE DEL GRADO HISTOLÓGICO

- ✓ *Márgenes bien definidos*
- ✓ *Grandes volúmenes tumorales*
- ✓ *Mayor volumen tumoral en T2 que en secuencias T1+C*

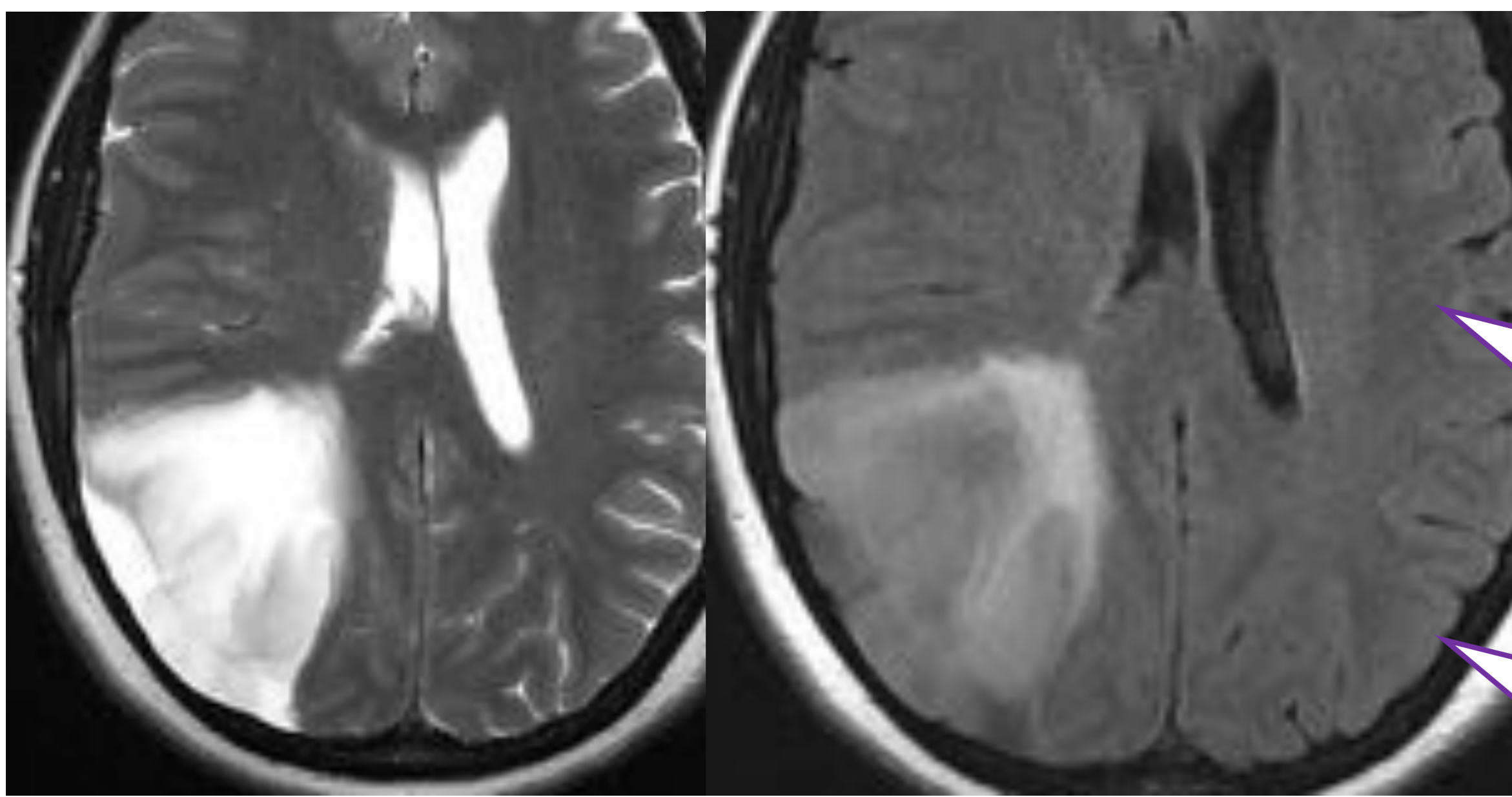


IDH wild-type mínimo 10 años mayores que IDH mutados
EDAD >45 años FACTOR PREDICTOR IDH WILD-TYPE

80-90% de los gliomas de bajo grado
 Fenotipo oligodendroglial mejor respuesta a RT y QT

Distribución **LOBAR**
 Patrón **UNILATERAL** de crecimiento
 Intensidad de señal homogénea
 Formaciones quísticas (codeleción 1p/19q)

MISMATCH T2/FLAIR

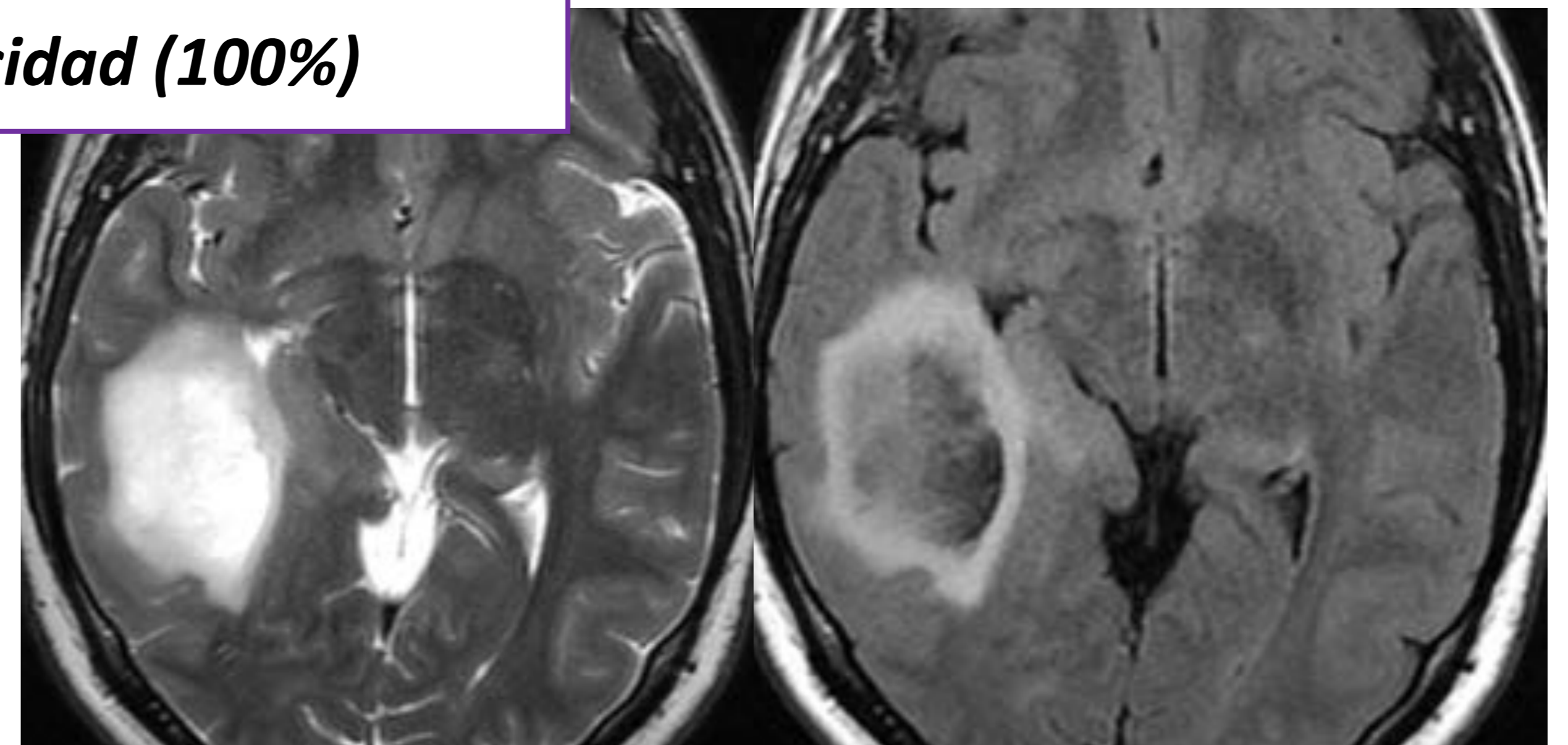


Secuencia T2: hiperintensidad de señal homogénea
Secuencia FLAIR: hiposeñal central con anillo periférico hiperintenso

Astrocitomas IDH mutados y sin codeleción 1p/19q

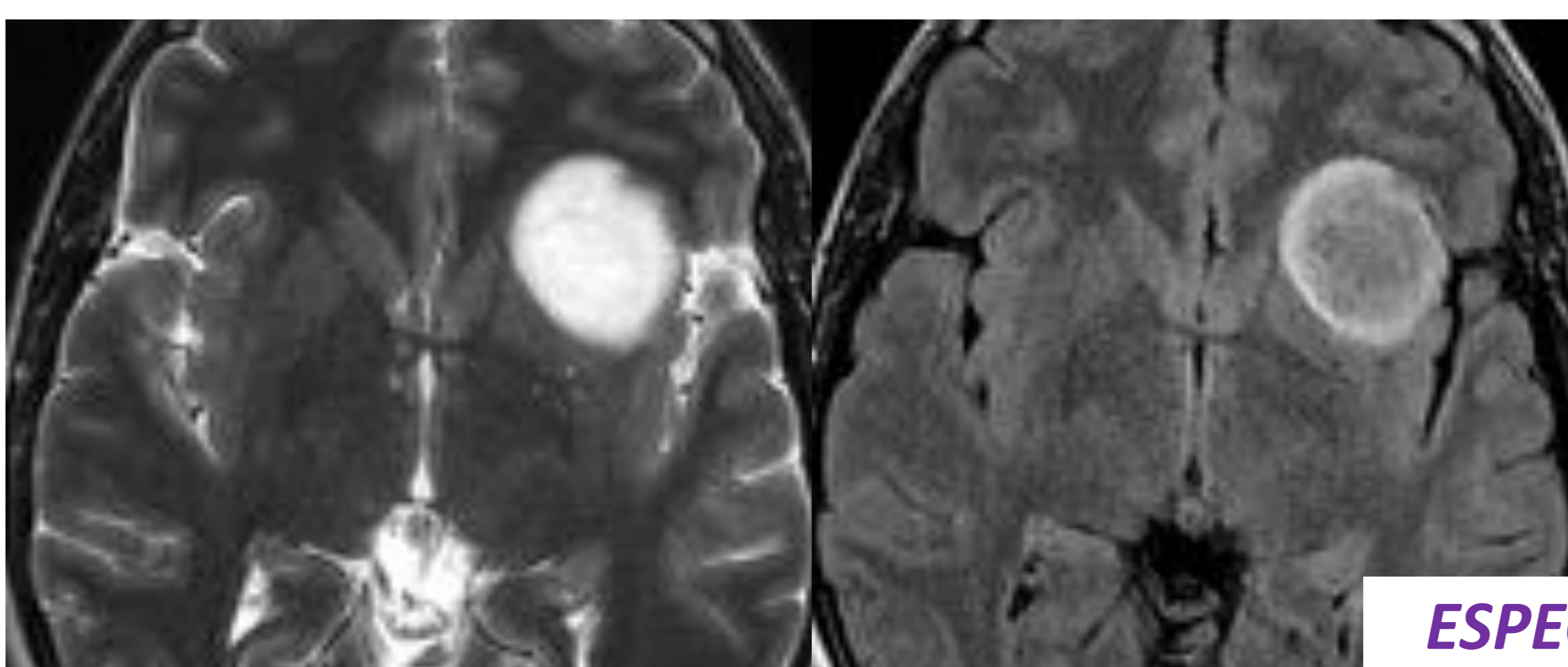
**Baja sensibilidad
 Alta especificidad (100%)**

Actitud quirúrgica más agresiva:
 pequeños restos pueden tener impacto negativo en supervivencia



Hallazgos adicionales:

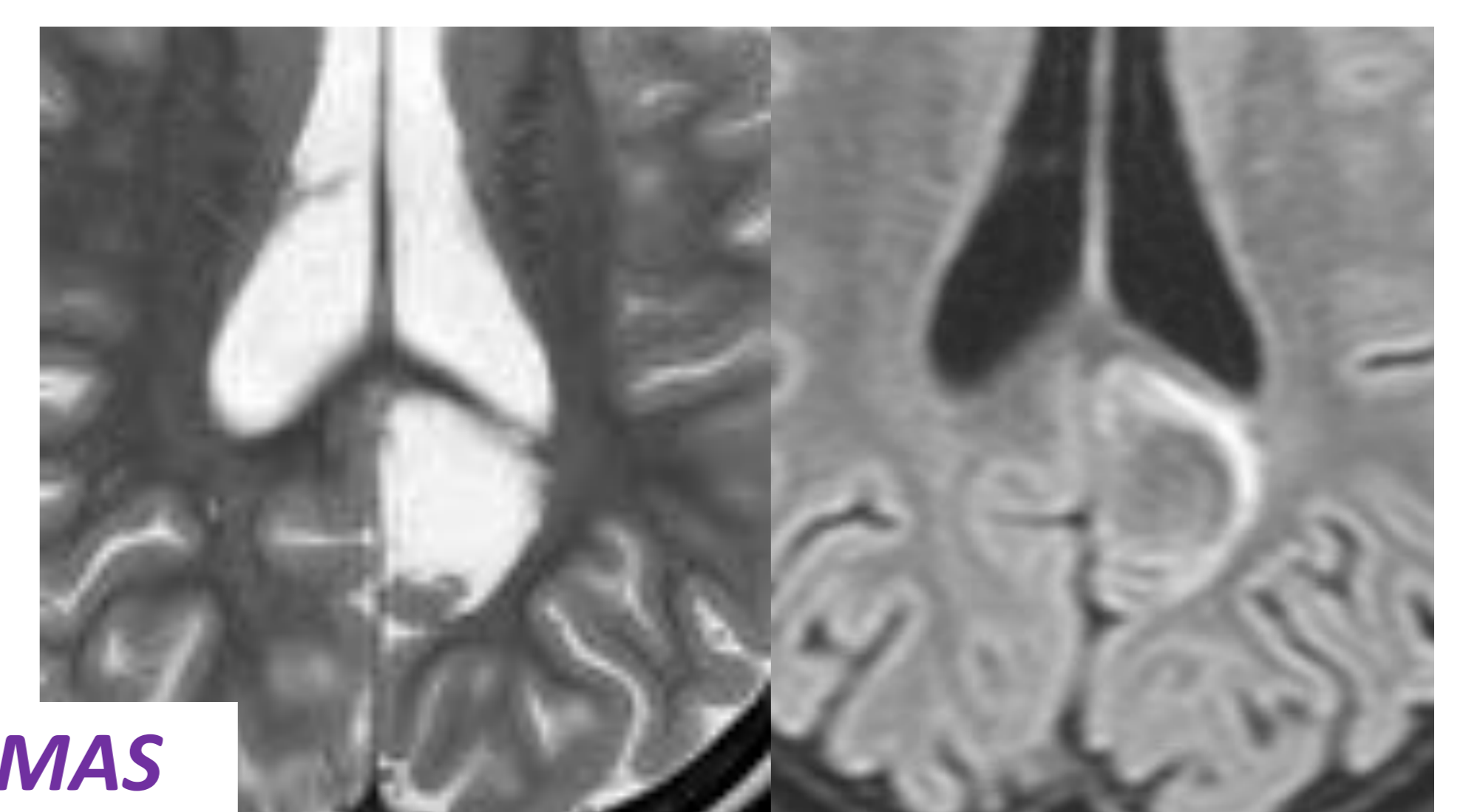
- ✓ Áreas quísticas y/o necróticas no deben considerarse áreas tumorales con supresión en FLAIR
- ✓ La hipointensidad de señal en FLAIR puede no ser homogénea
- ✓ En tumores corticales, la hiposeñal en T2 correspondiente al córtex no excluye el "signo del mismatch"



Combinación de 3 factores:

- ✓ Edad <40 años
- ✓ Tamaño tumoral >6 cm
- ✓ Mismatch T2/FLAIR

ESPECÍFICO DEL GRUPO DE ASTROCITOMAS



3. Localización del tumor

Raros los gliomas de bajo grado occipitales

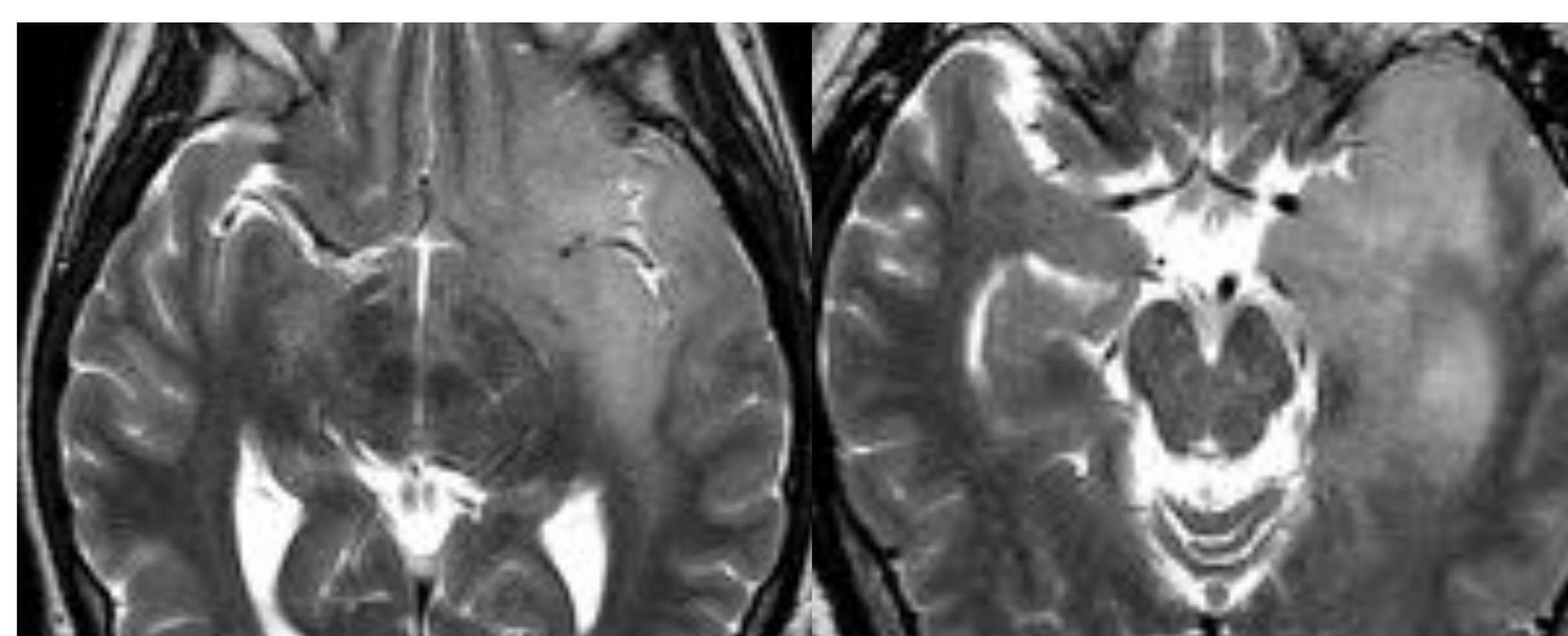
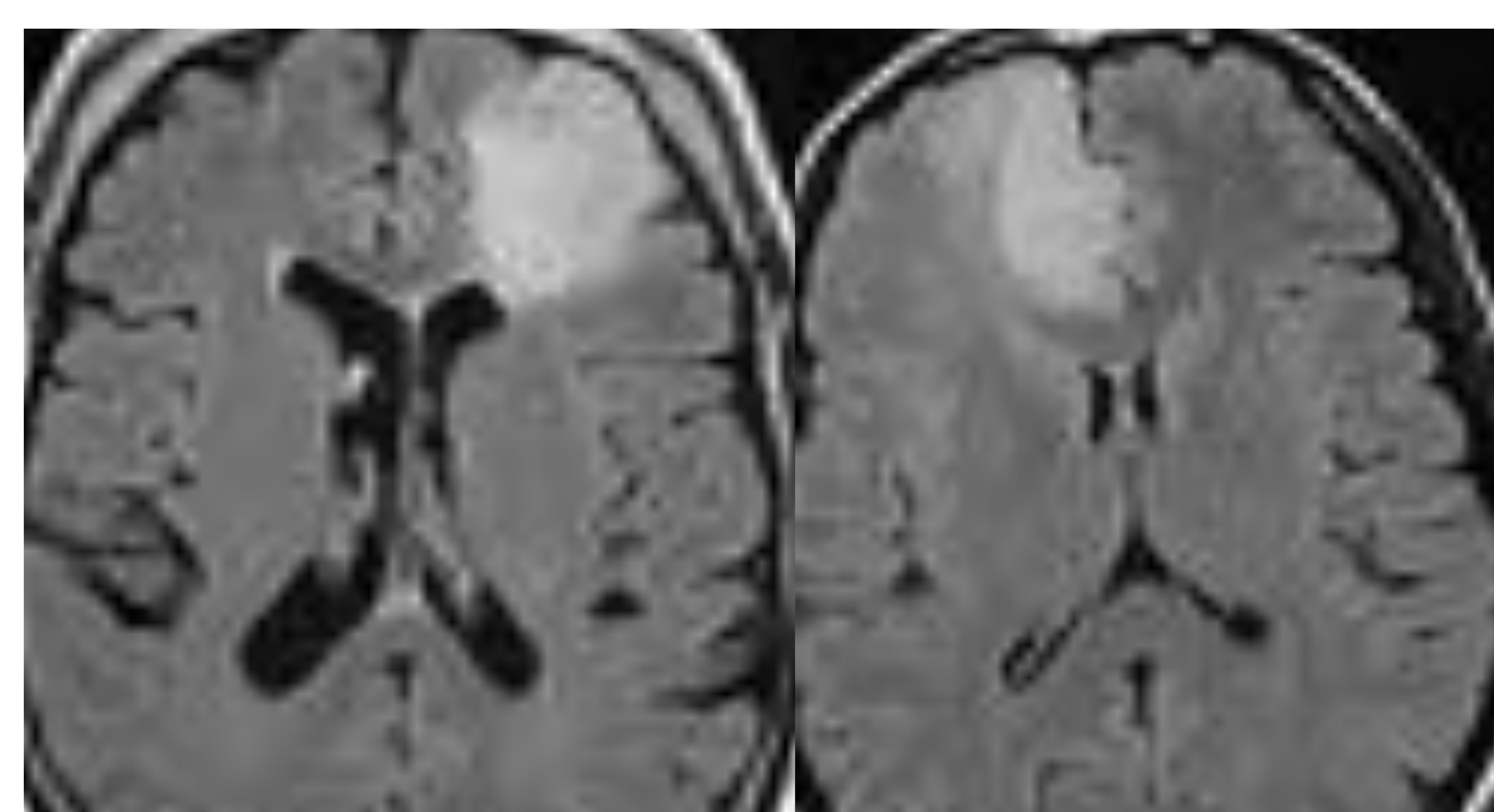
Factor pronóstico en GBM

IDH mutados

Localización preferentemente **frontal**

Tumores **temporoinsulares**
 +++ frecuente **IDH wild-type**

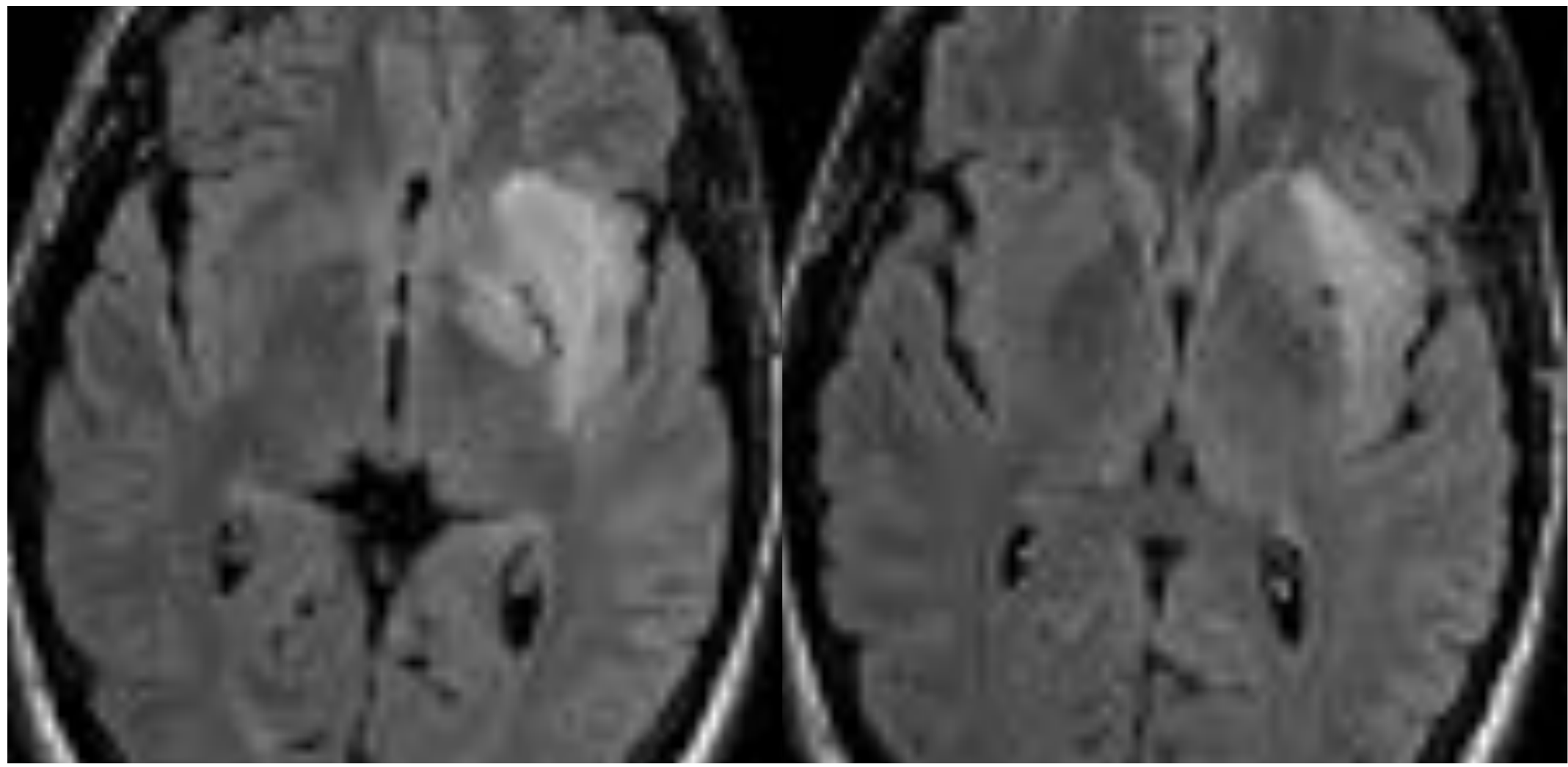
Localización superficial
 Resecciones tumorales más amplias y supervivencias más prolongadas



Localización profunda o en áreas elocuentes
 Biopsia y supervivencias más cortas

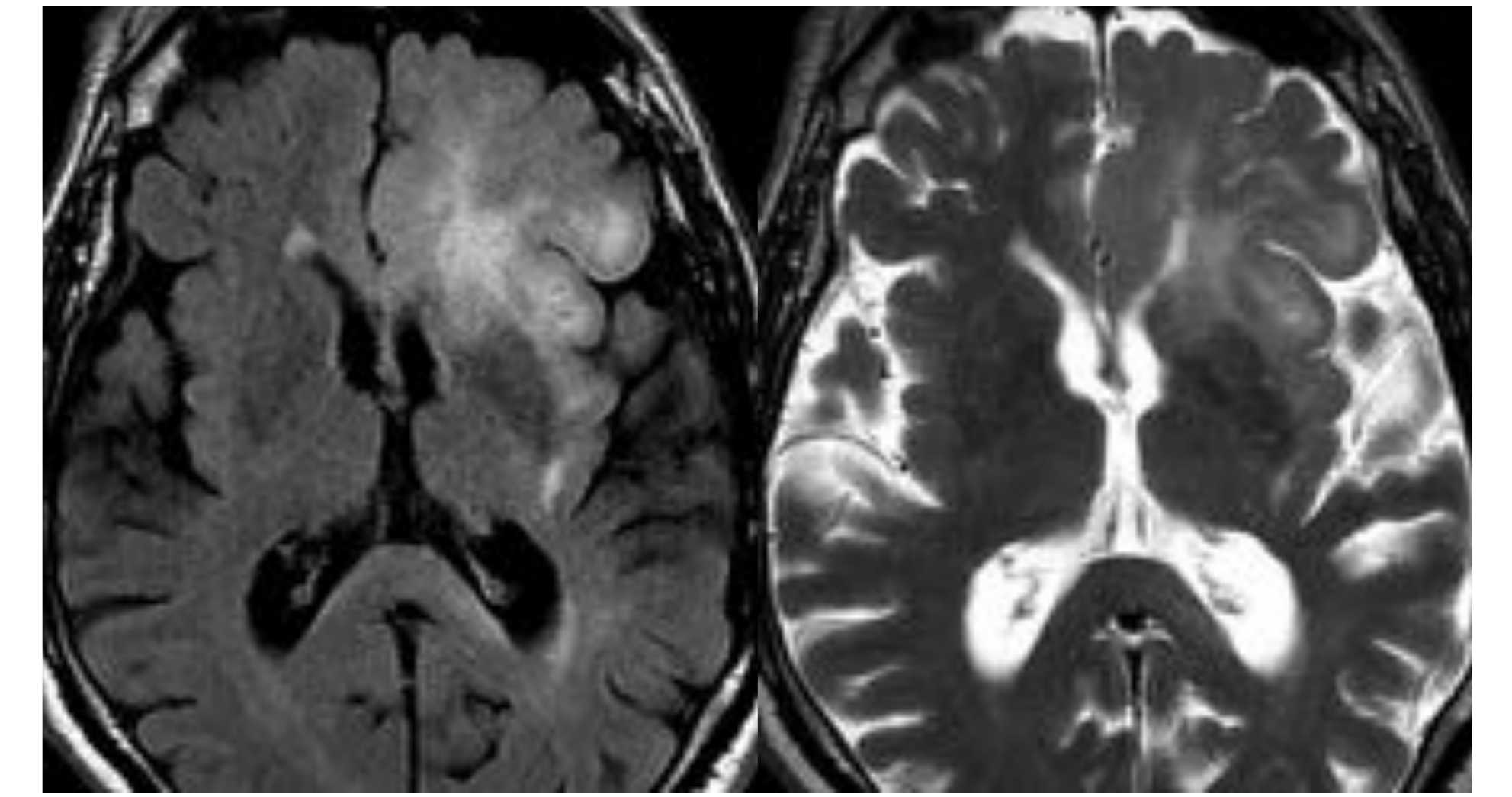


Afectación putaminal valor pronóstico en gliomas de bajo grado



Resección limitada de la invasión putaminal por su localización próxima a la cápsula interna y a las arterias lenticuloestriadas

Mutación IDH más frecuente en tumores que **NO invaden el putamen**

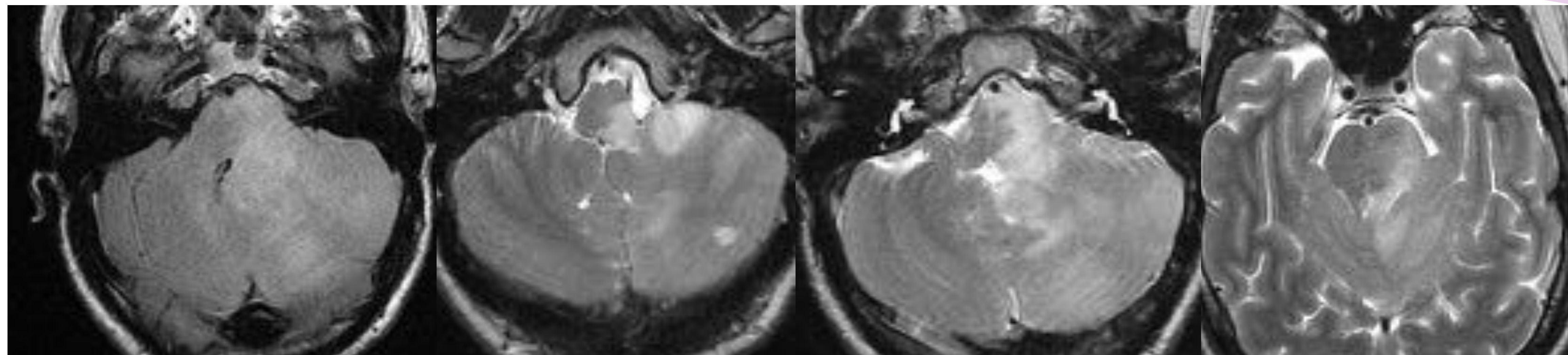


4. Gliomas difusos de línea media

Lesiones infiltrativas con diferenciación astrocitaria
Patrón difuso de crecimiento

Mutación histona H3K27

También pueden localizarse en III ventrículo, hipotálamo, cerebelo y región pineal



Localización en línea media

NIÑOS: tronco cerebral (glioma difuso intrínseco pontino)

ADULTOS: tálamo y médula

Mutación H3K27: alto grado, grado IV (WHO 2021)

Independientemente del grado histológico

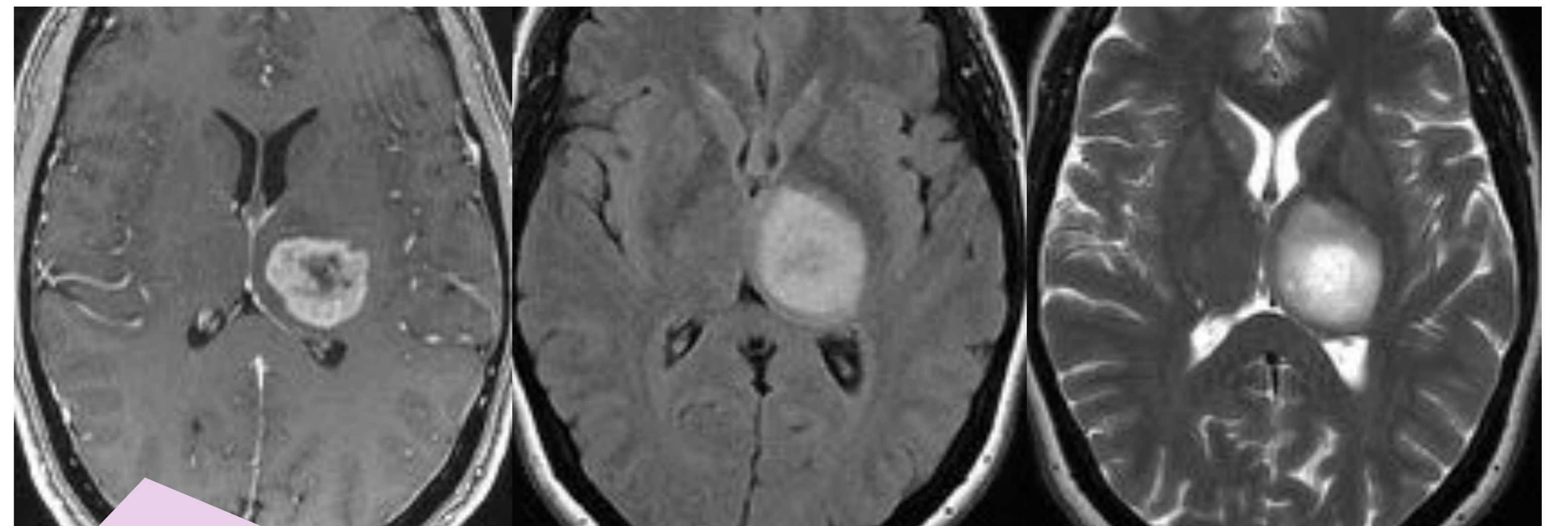
Mutación excluyente con IDH y amplificación EGFR

Asociado a sobreexpresión p53 y ATRX

Pueden asociar diseminación meníngea

Pacientes más jóvenes que IDH wild-type

Predominan en <40 años



Diferente pronóstico asociado a diferentes localizaciones

MAL PRONÓSTICO

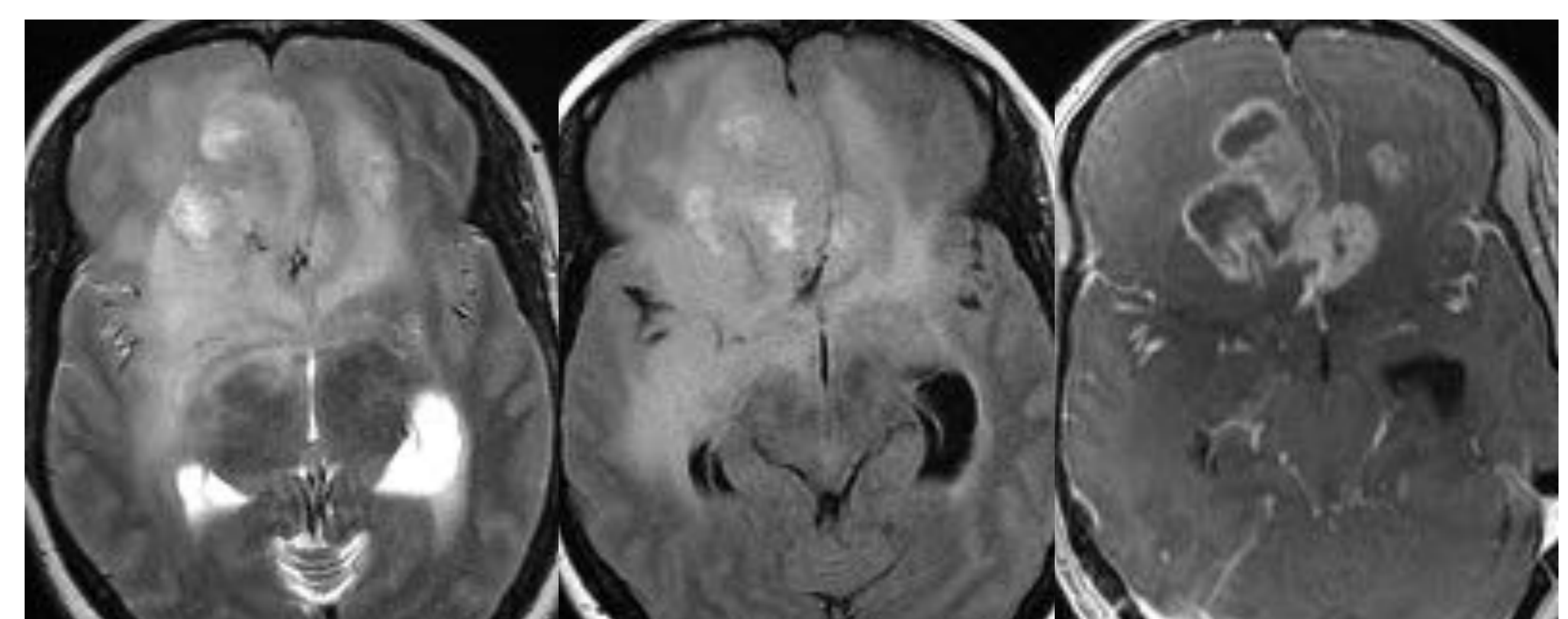
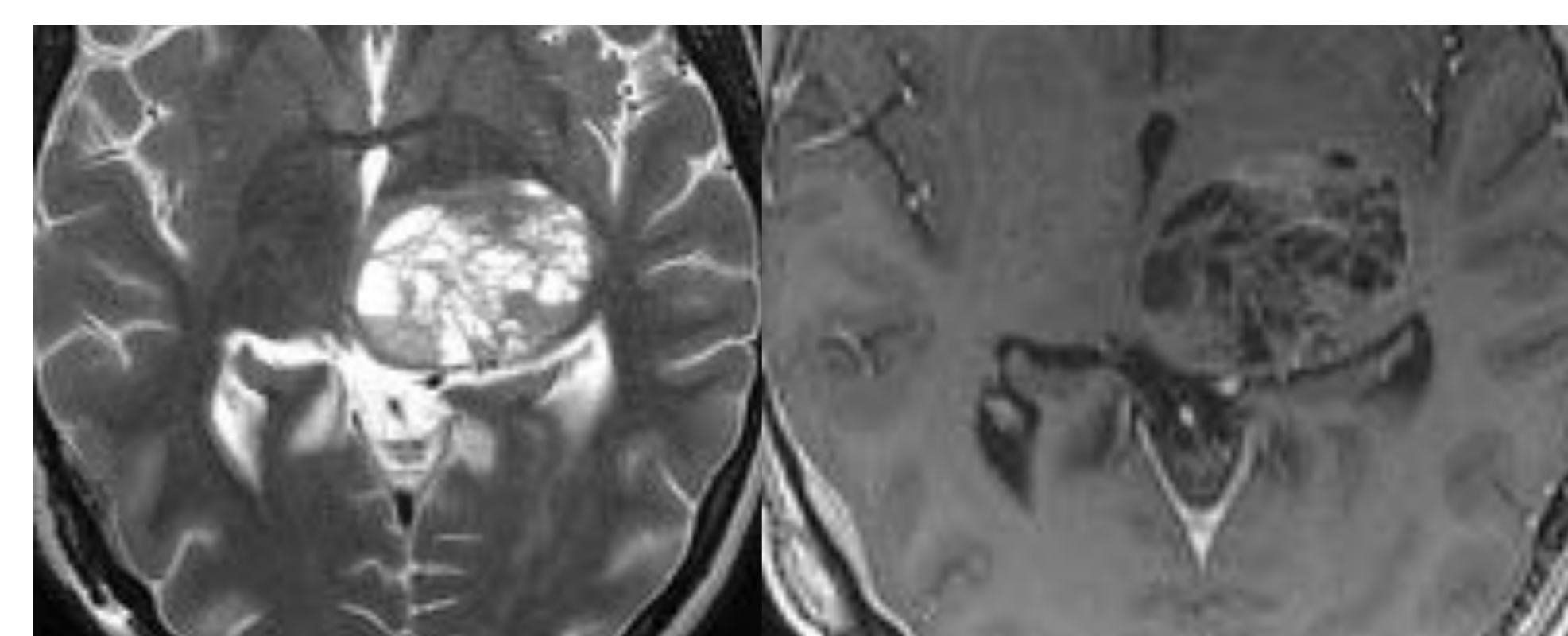
Supervivencias <2 años con tratamiento Qx+RT+QT

PEOR PRONÓSTICO en tumores infratentoriales (edad pediátrica)

NO en gliomas talámicos adulto

Diferentes grados y patrones de captación de contraste

- ✓ Tumores en **ADULTOS** localización más frecuente **TÁLAMO**
- ✓ Cuando afectan al **tronco** suelen tener una localización **posterior**
Lesiones puras del tronco **exofíticas**
- ✓ Lesiones cuerpo calloso en la **RODILLA**
- ✓ Localización hemisférica **RARA**
- ✓ **AFECTACIÓN DIFUSA BIHEMISFÉRICA** Afectación contigua de 3 ó más lóbulos, pero también 1 ó más de las estructuras tradicionales de línea media



IMPORTANTE!!!

Mutación histona H3 G34

Grado IV WHO 2021; edad pediátrica y adultos jóvenes
Tumores hemisféricos



"Bulky masses"

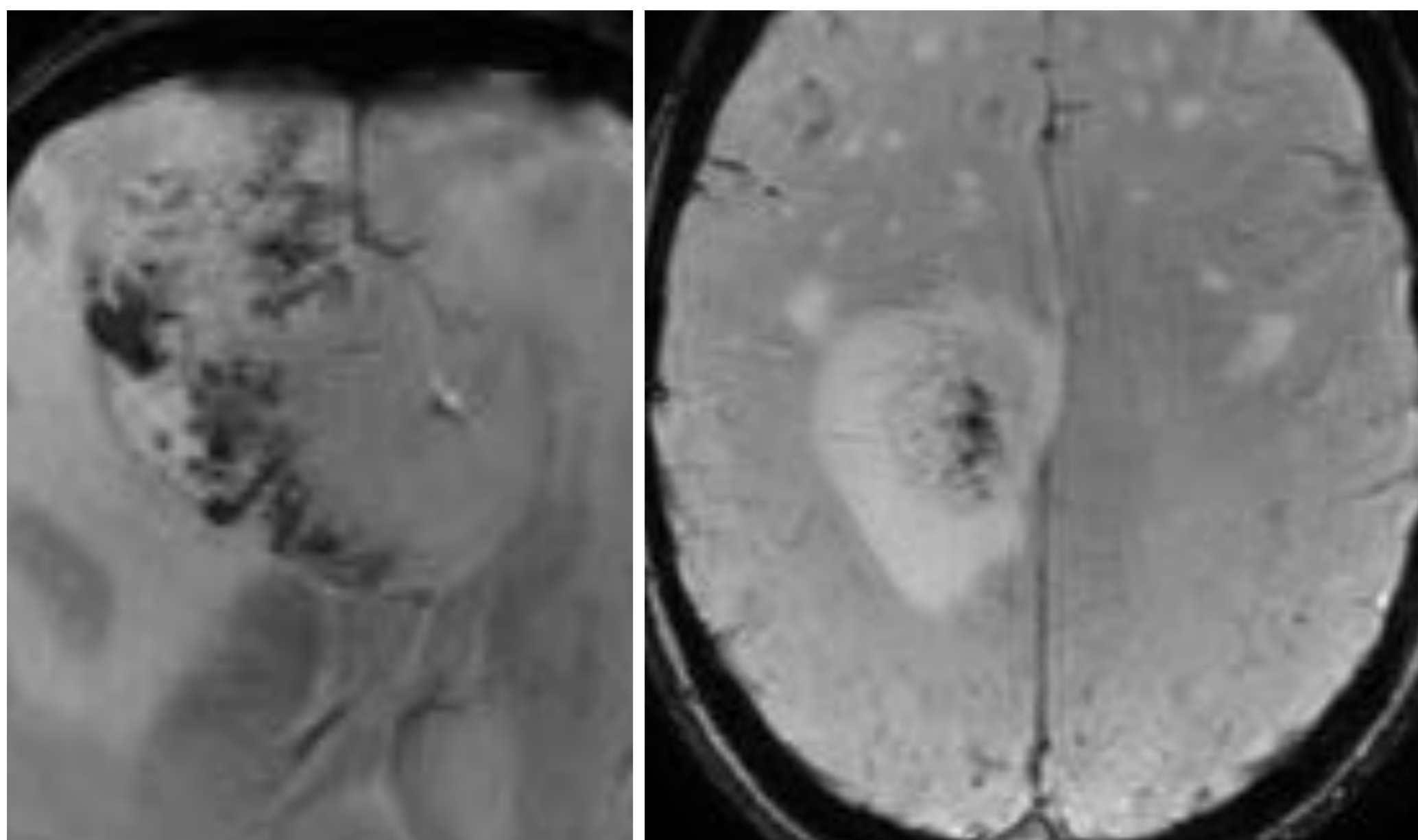
Localización frontal y parietal
Mayor frecuencia contacto con leptomeninges y superficie endimaria



¿Qué aportan las secuencias avanzadas de RM?

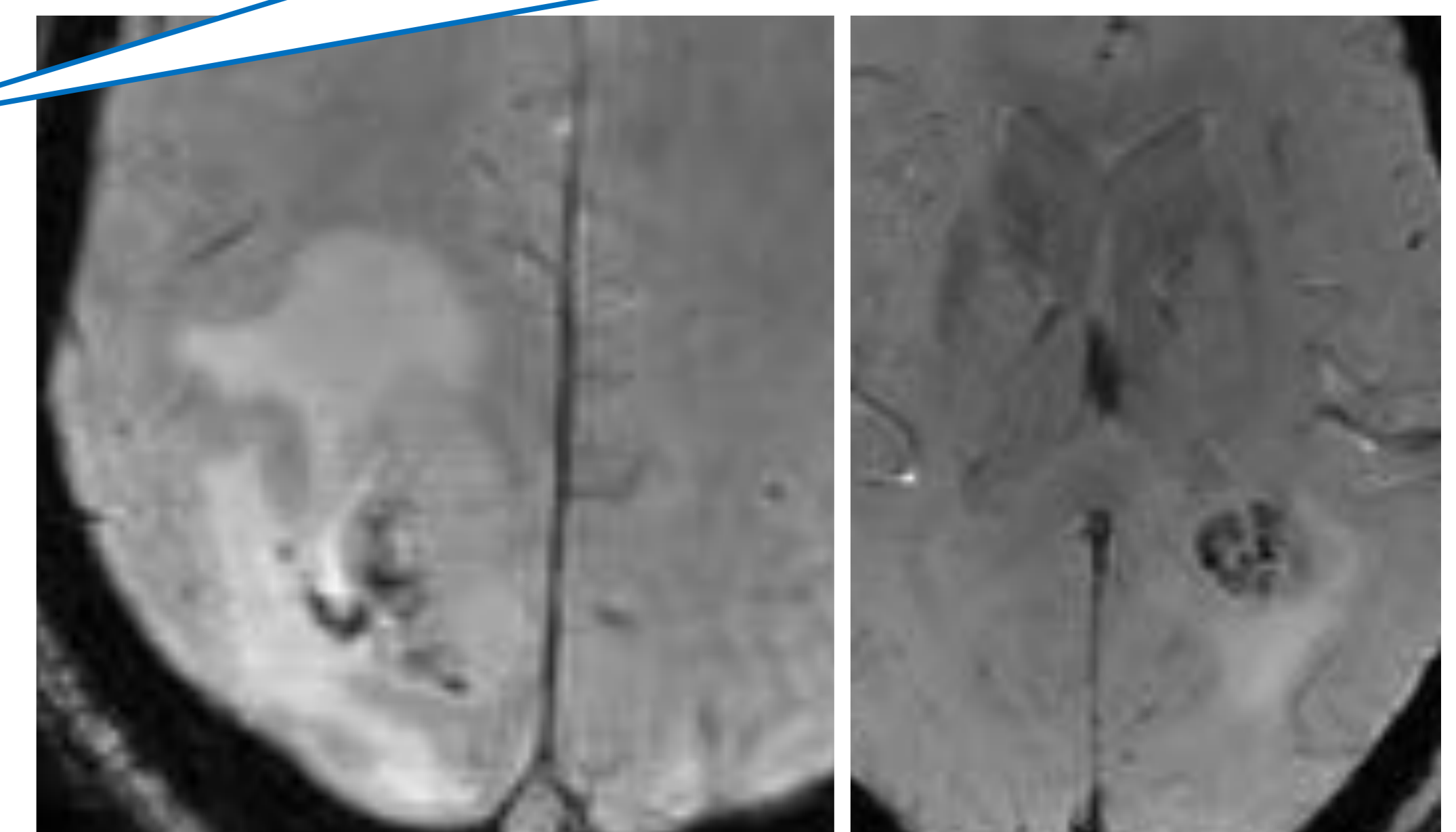
5. Susceptibilidad magnética

Aumento del grado de ITSS a medida que aumenta el grado tumoral



Intratumoral susceptibility signal (ITSS)

- ✓ Hemorragia intralesional (sangre venosa; Hb desoxigenada)
- ✓ Calcificación
- ✓ Neovascularización tumoral



Clasificación Park (AJNR 2009). Grados ITSS

Grado 0: no ITSS

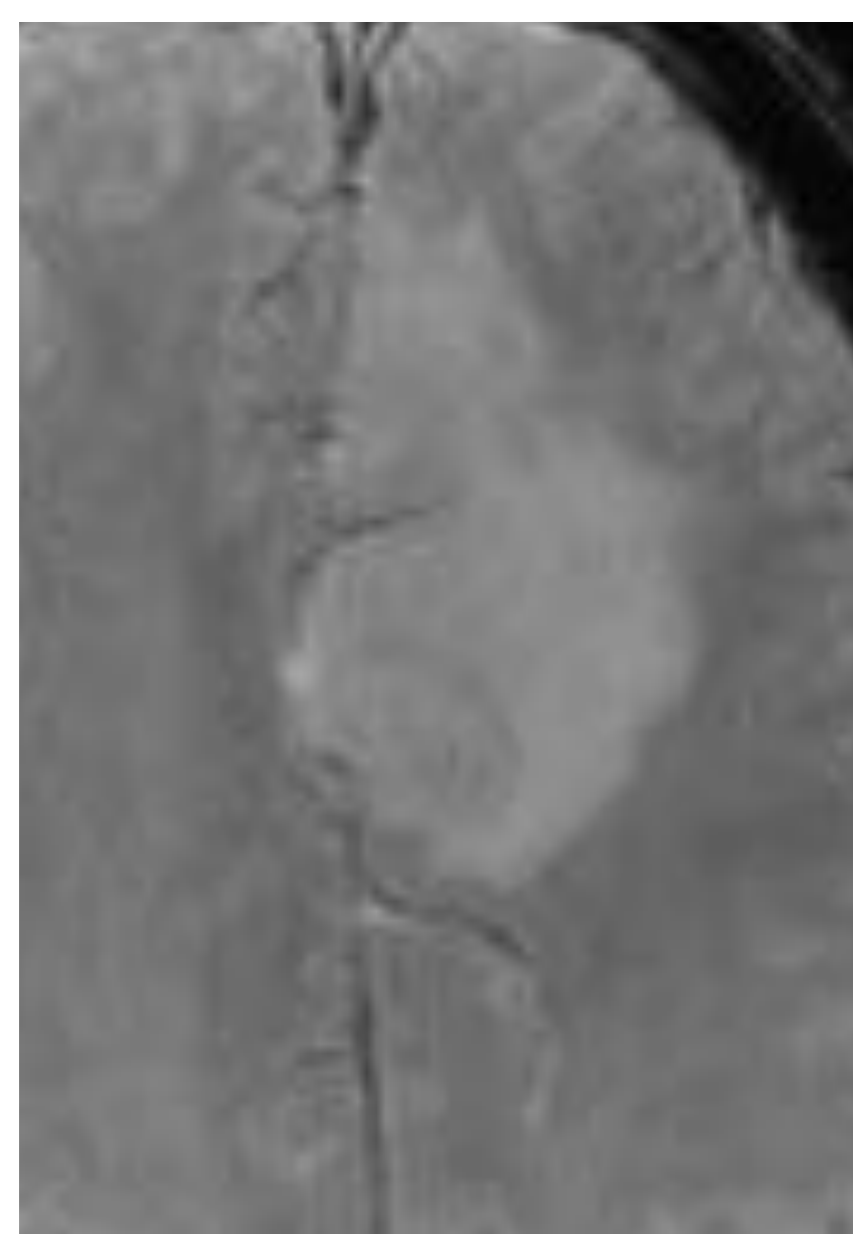
Grado 1: 1-5 dot-like or linear ITSS

Grado 2: 6-10 dot-like or fine linear ITSS

Grado 3: >11 dot-like or fine linear ITSS

Zonas de hiposeñal de morfología lineal o puntiforme, agrupadas o no que pueden verse dentro del tumor

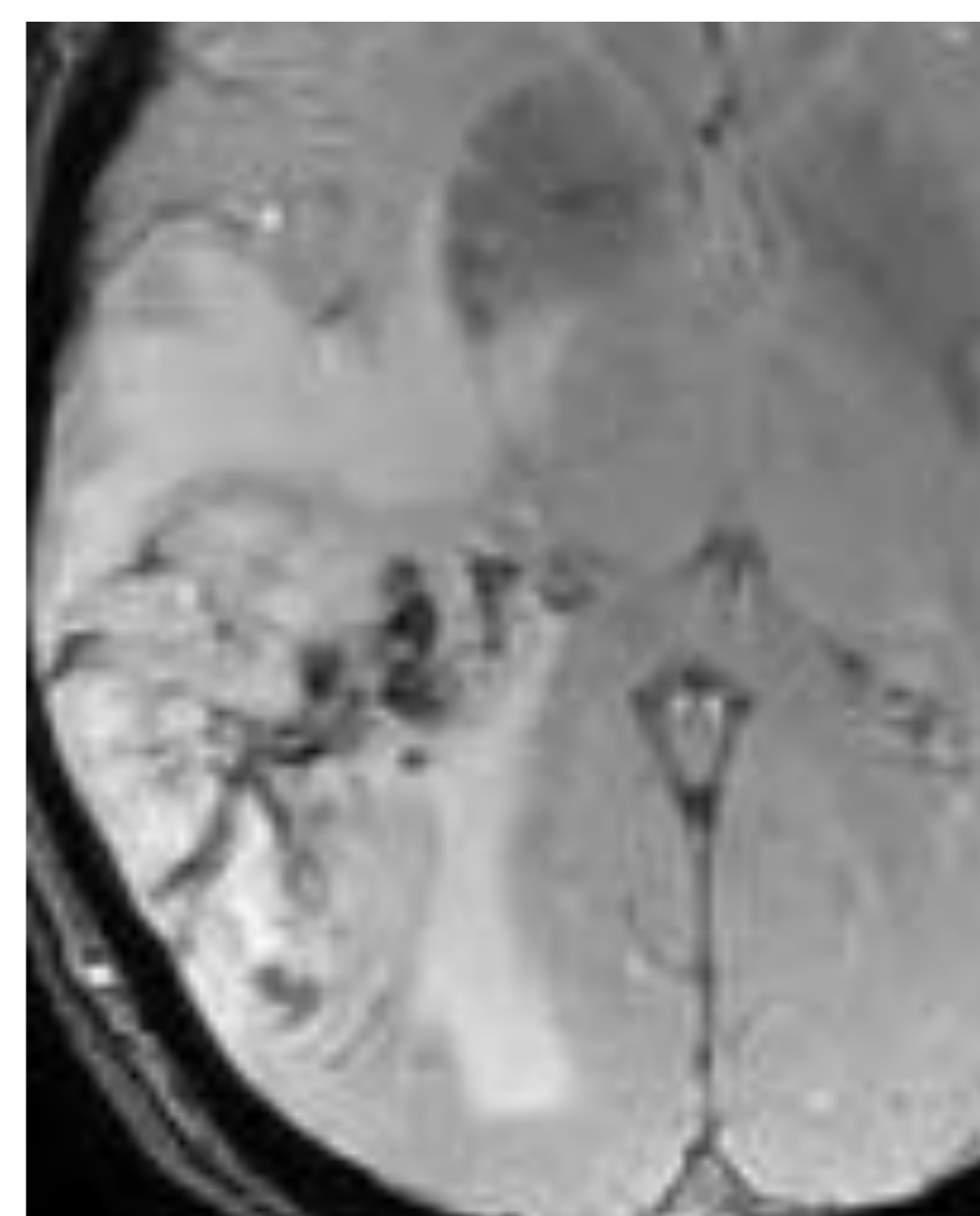
MÁS FRECUENTES: porción interna del anillo de captación de contraste del tumor



Mayor grado de ITSS en tumores de alto grado

Tumores de bajo grado asociación a ITSS grado 0

GBM ITSS grado III

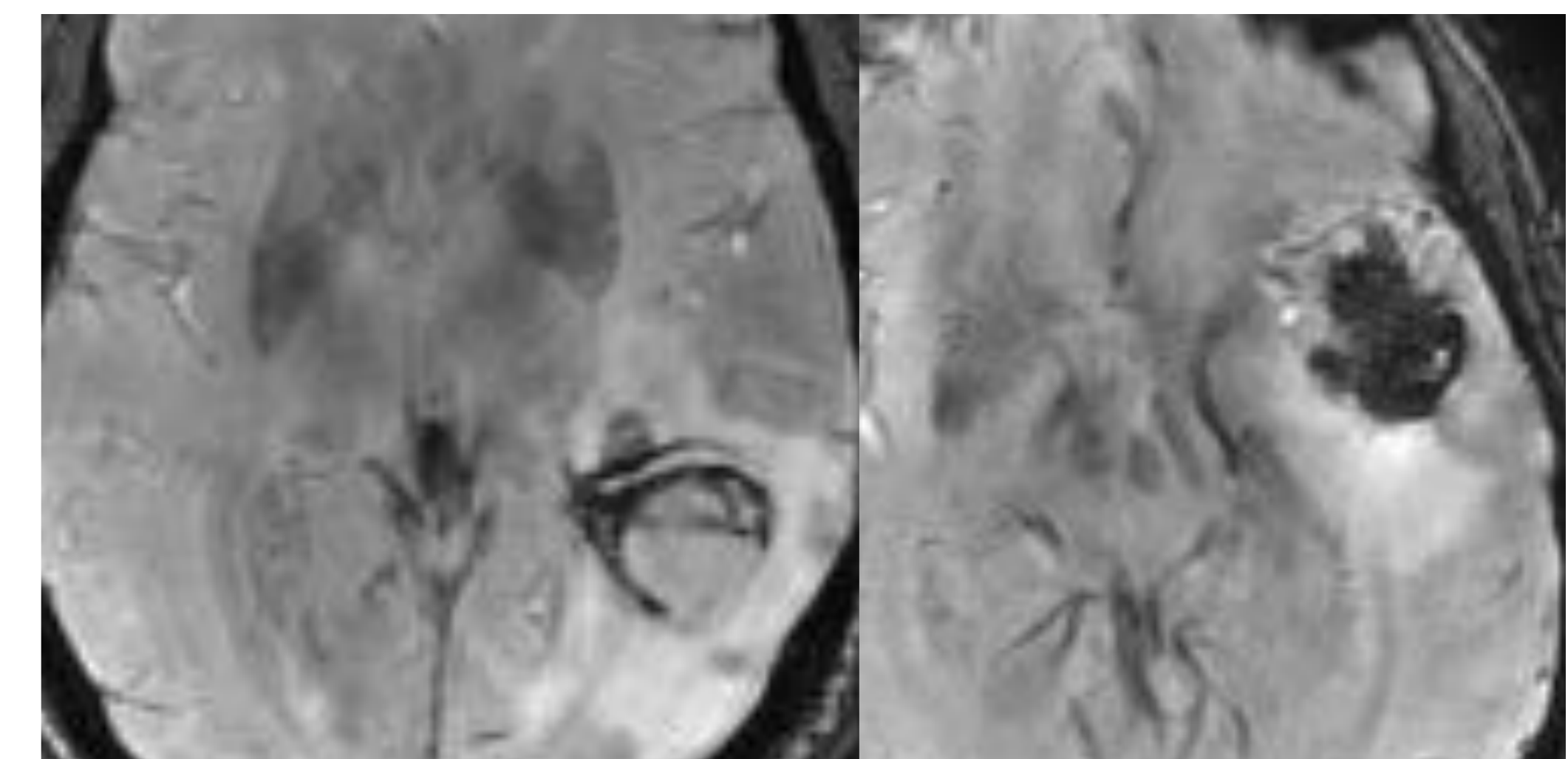


Malignidad tumor relacionada con angiogénesis
 Vasos neoformados con aumento de la permeabilidad; tendencia a rotura vascular y sangrado
A MAYOR GRADO TUMORAL MAYOR ANGIOGÉNESIS Y MAYOR PROPORCIÓN DE MICROHEMORRAGIAS

Patrón morfológico de ITSS relacionado con angiogénesis y necrosis (Park 2009)

ITSS lineales o puntiformes: vasos neoformados (aumento rCBV)

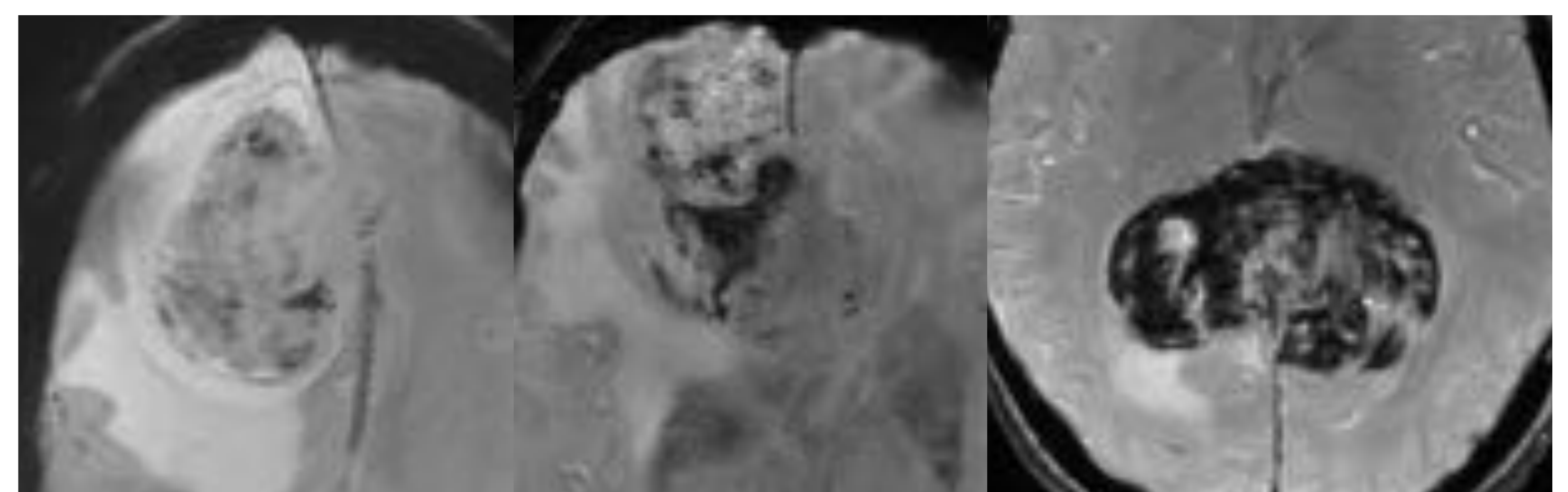
Áreas densas o conglomerados: microhemorragias y necrosis (no rCBV)



DIFERENTE PATRÓN DE ITSS Y SUPERVIVENCIA EN GBM CON AFECTACIÓN DE LA ZONA SUBVENTRICULAR

Glioblastomas que contactan con SVZ, reclutan células progenitoras, progresión más rápida y menor supervivencia

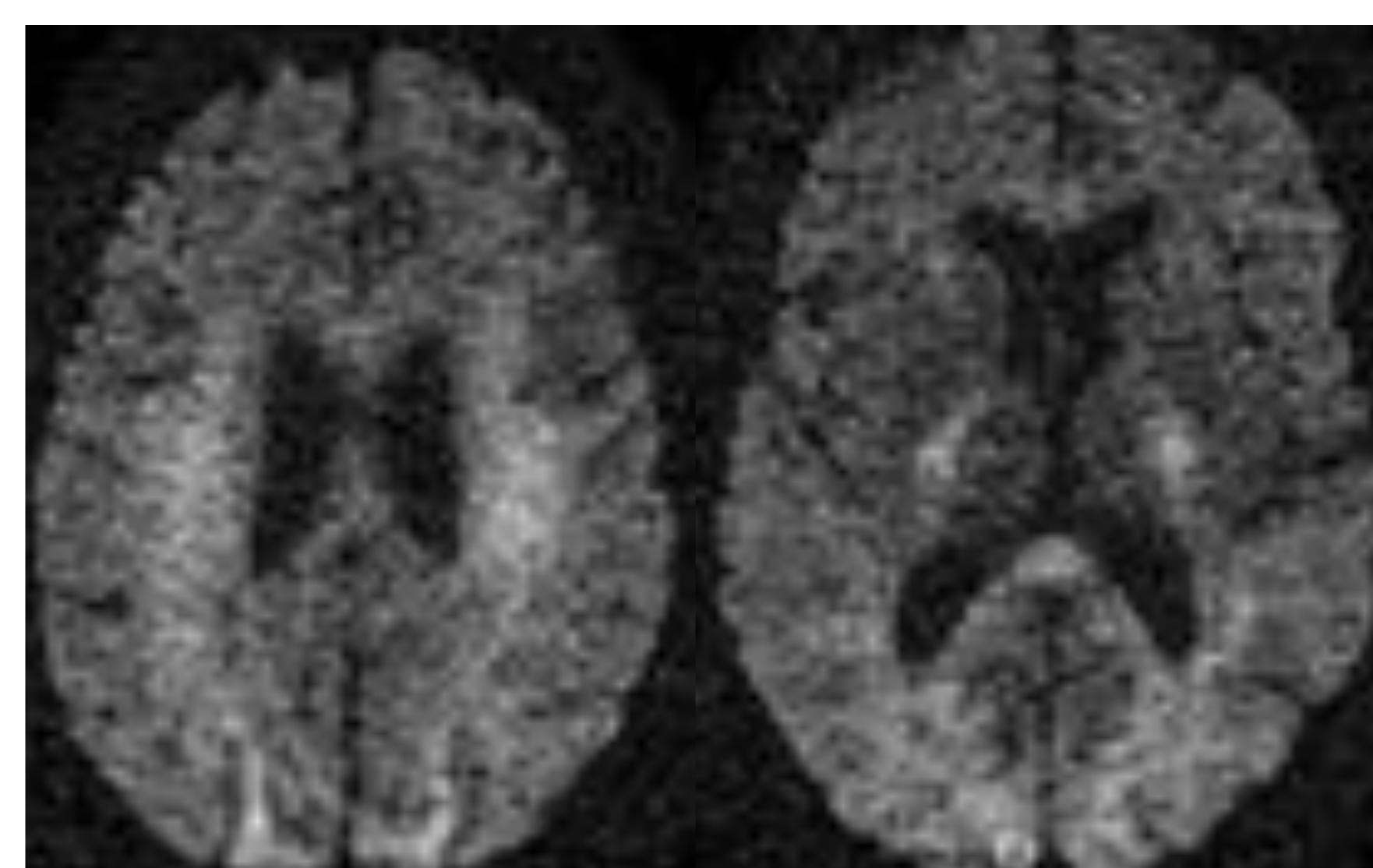
Zona subventricular: mayor frecuencia volúmenes tumorales más grandes y conglomerados ITSS (PEOR PRONÓSTICO)



6. Secuencia de difusión

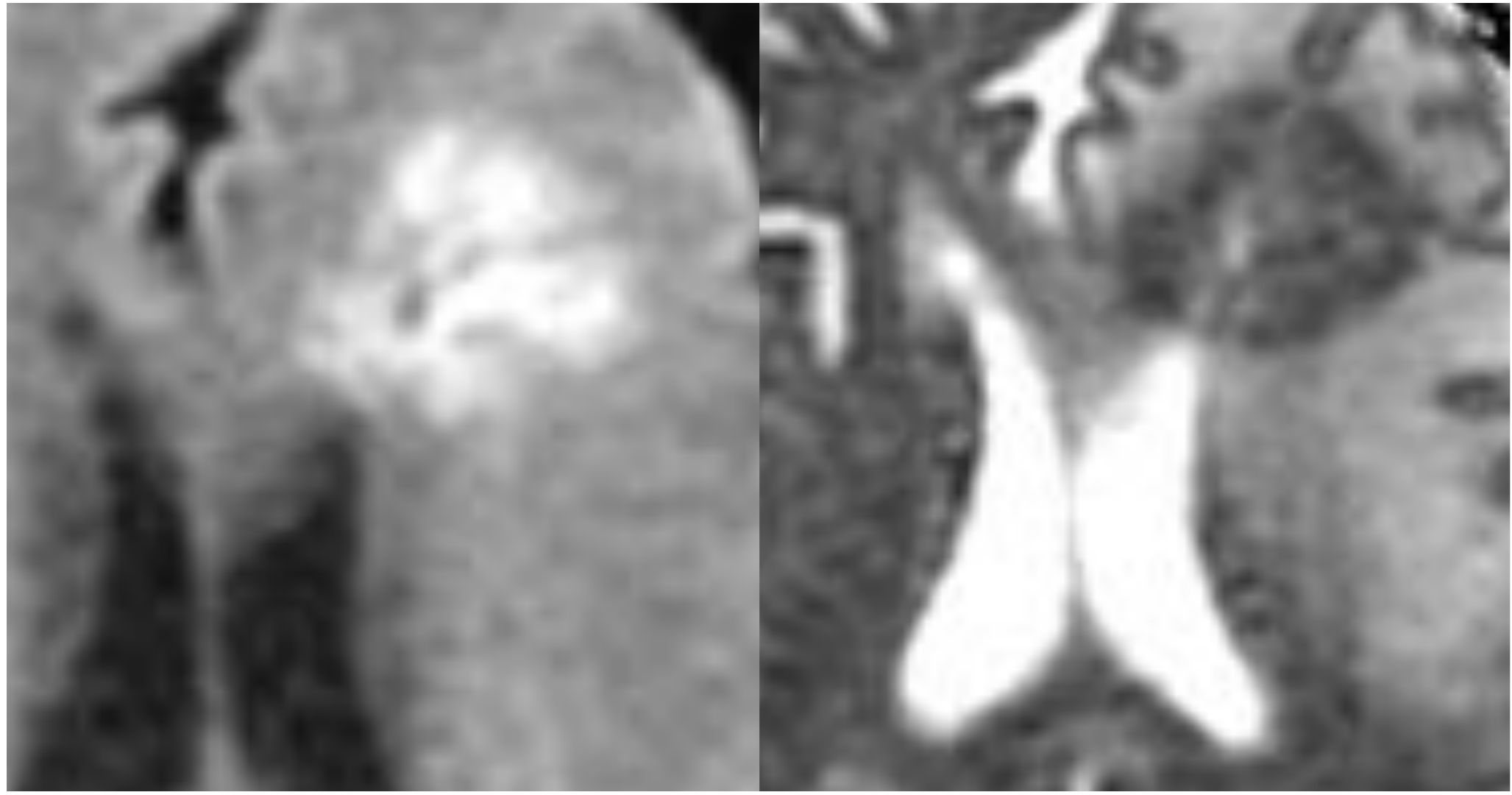
DWI con múltiples valores de b

MAPAS de ADC a partir de valores de b altos
 MEJOR BIOMARCADOR en la evaluación pre-quirúrgica de los gliomas y FACTOR PRONÓSTICO INDEPENDIENTE



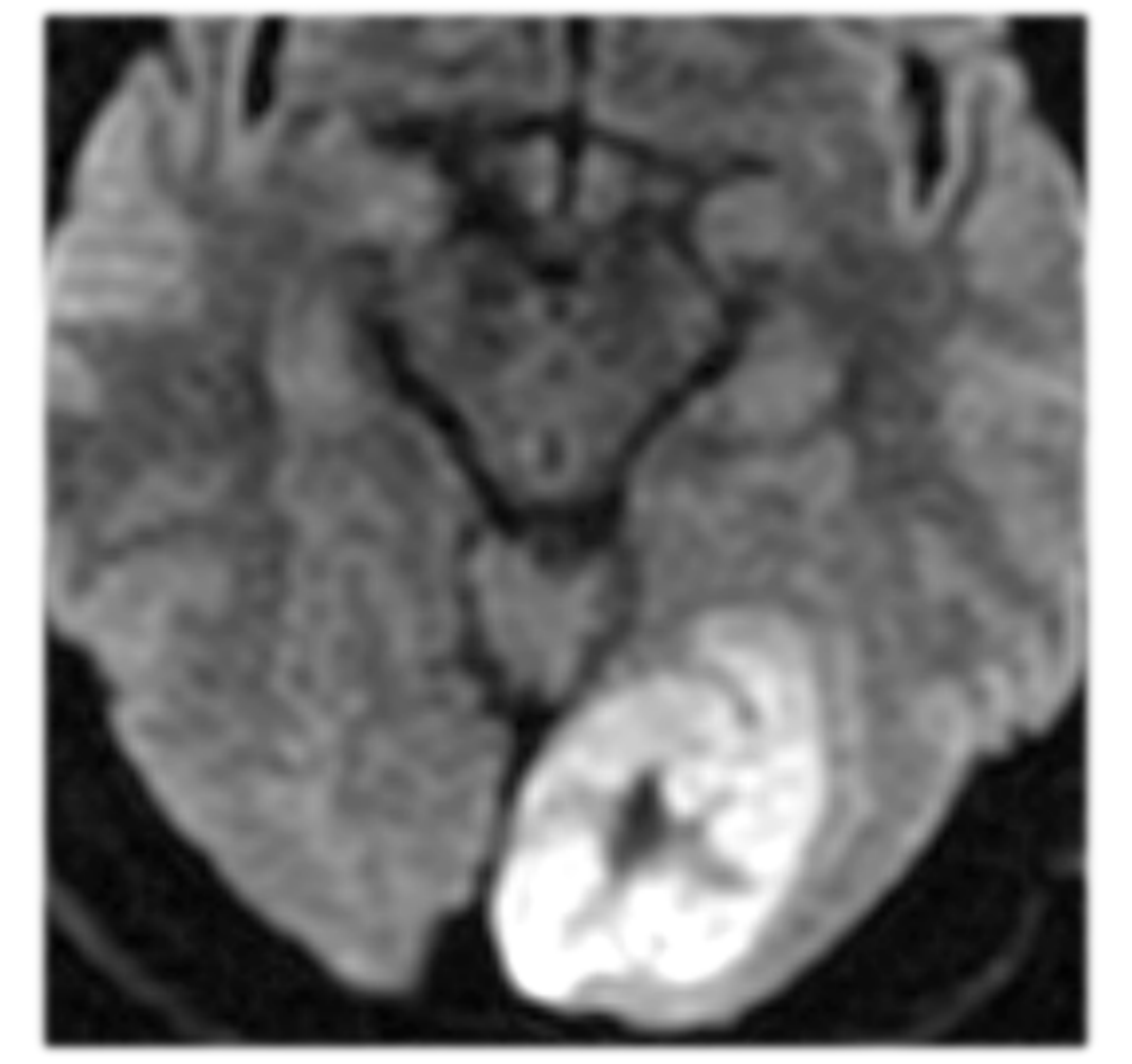
Equipos 1.5 T
 altos valores de b baja relación señal/ruido

Práctica clínica mapas ADC a partir de valores de b=1000 s/mm²

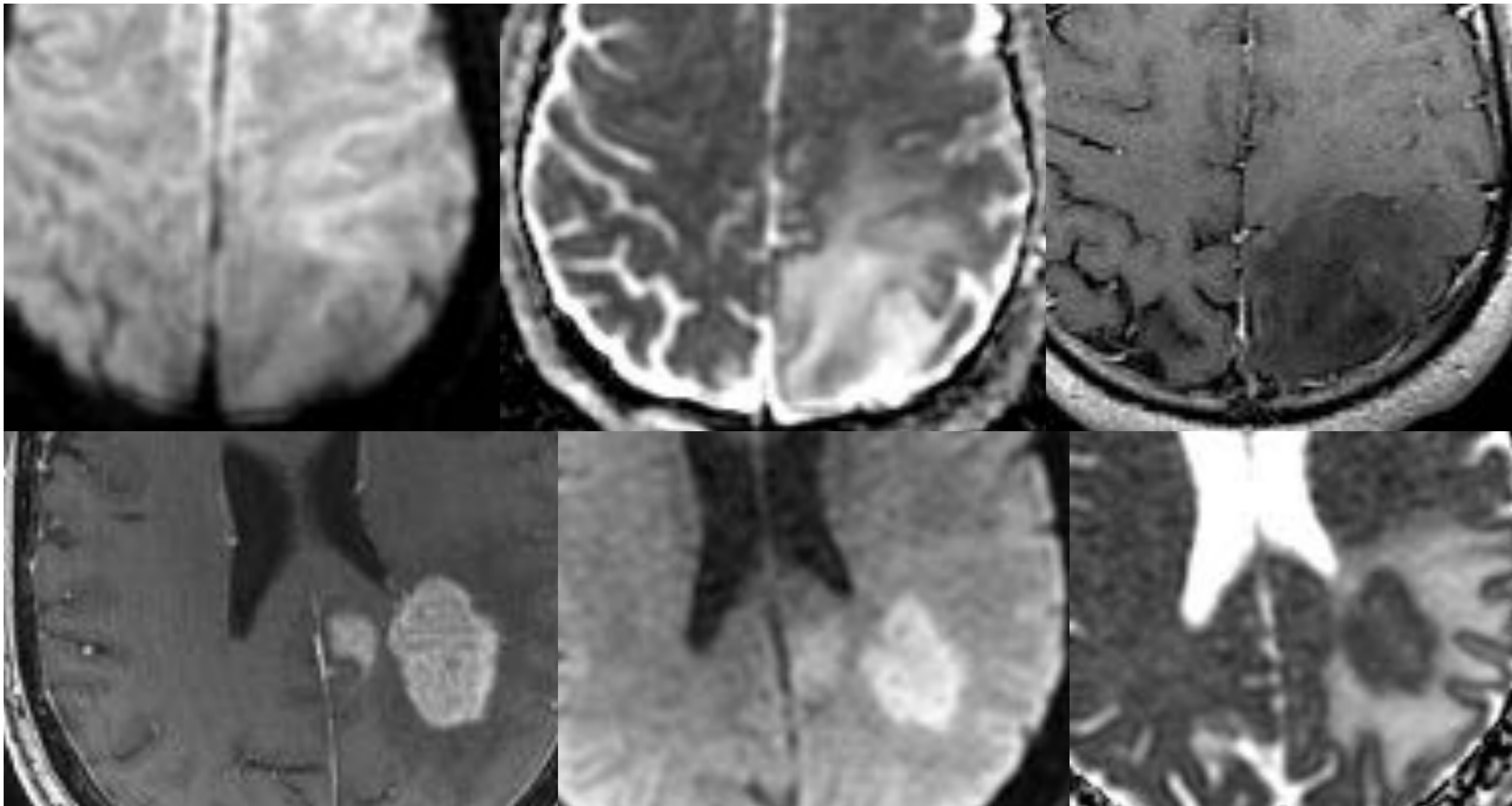


Coefficiente de difusión aparente

Celularidad y densidad tisular
Tortuosidad del espacio extracelular
Integridad de membranas extracelulares
Relación núcleo-citoplasma



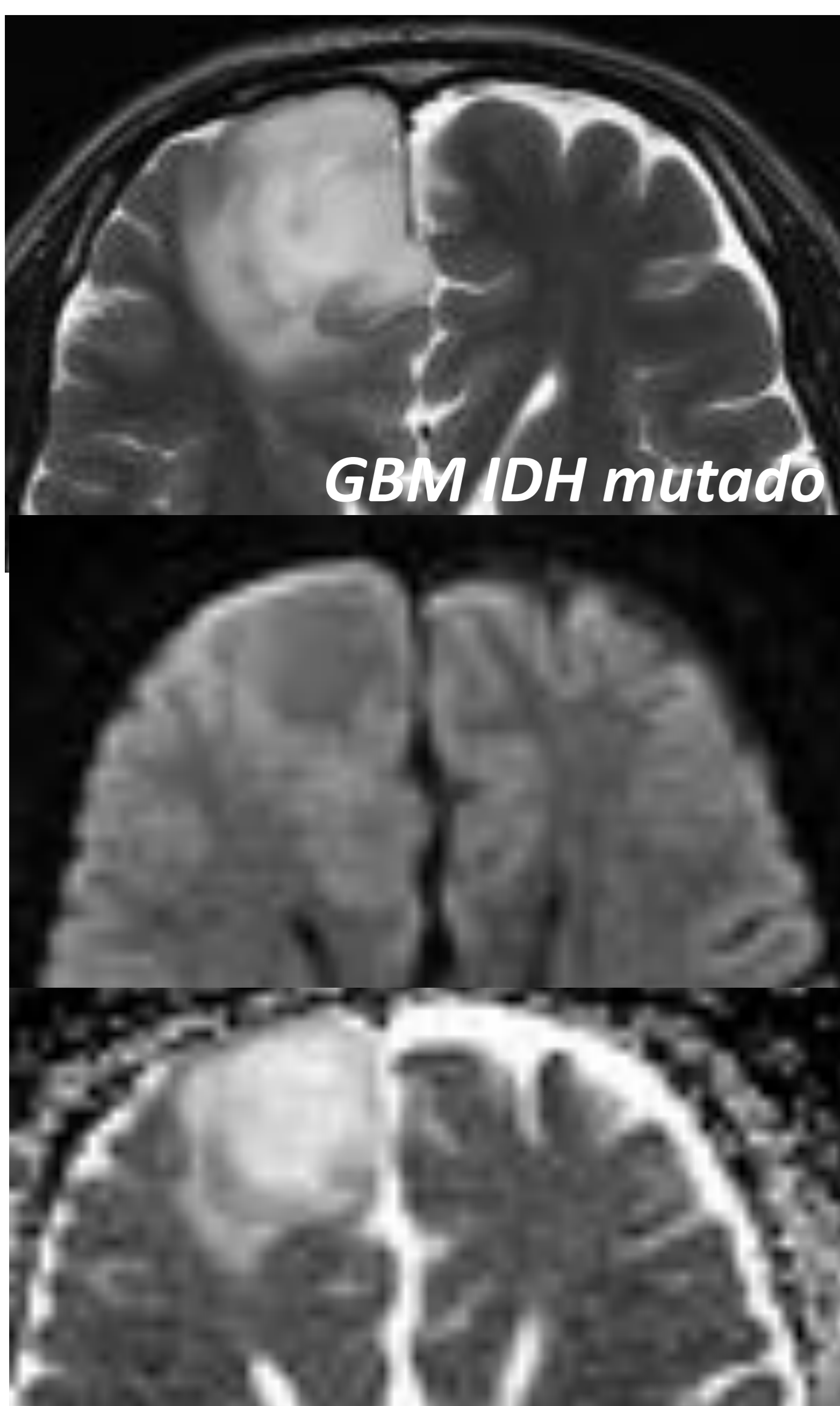
Diferencias significativas en Valores ADC entre gliomas de alto y bajo grado



Valores ADC min relación inversa con el grado tumoral en gliomas difusos



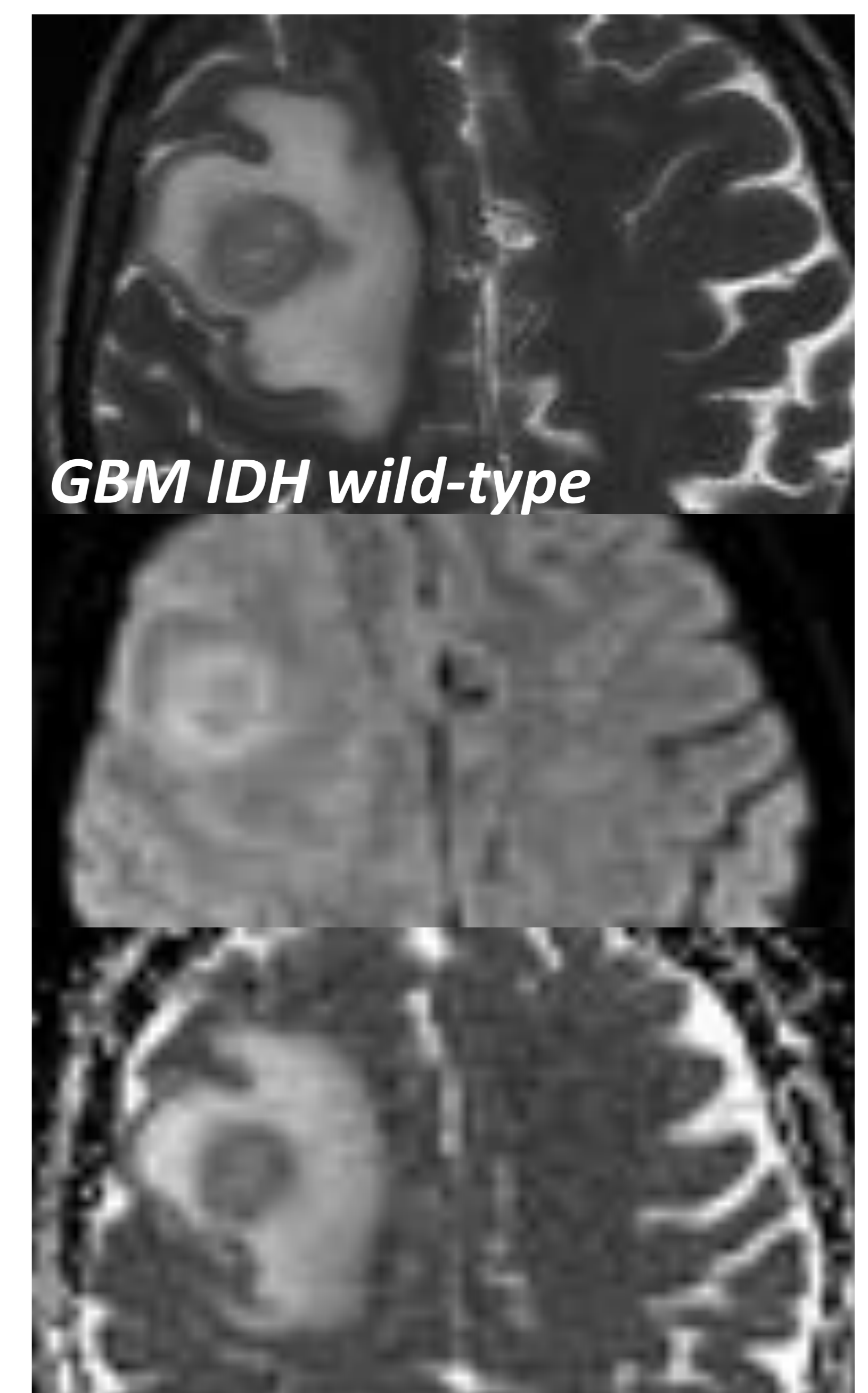
- ✓ **BAJOS VALORES de ADC** celularidad en tumores malignos
- ✓ Valores de ADC min representan focos de mayor grado en lesiones heterogéneas (IMP!! en BIOSPIAS ESTEREOTÁXICAS)
- ✓ Tumores de bajo grado celularidad y contenido de agua en espacio intersticial: **ALTOS VALORES ADC**
- ✓ Factor predictivo de supervivencia y **MARCADOR PRONÓSTICO**



MUTACIÓN IDH factor predictor BUEN PRONÓSTICO

Tumores IDH mutados menor grado de complejidad tisular, menor invasión estructuras anatómicas, menor celularidad y con poblaciones celulares más homogéneas

Valores ADC en gliomas con mutación IDH (sobre todo IDH+ Codeleción 1p/19q)



KURTOSIS
 Extensión de la secuencia de difusión
 Medida del grado de complejidad tisular

MK (mean kurtosis)
 Factor pronóstico independiente para diferenciar gliomas de alto y bajo grado

Kurtosis disminuida en tumores de bajo grado refleja un tejido relativamente homogéneo

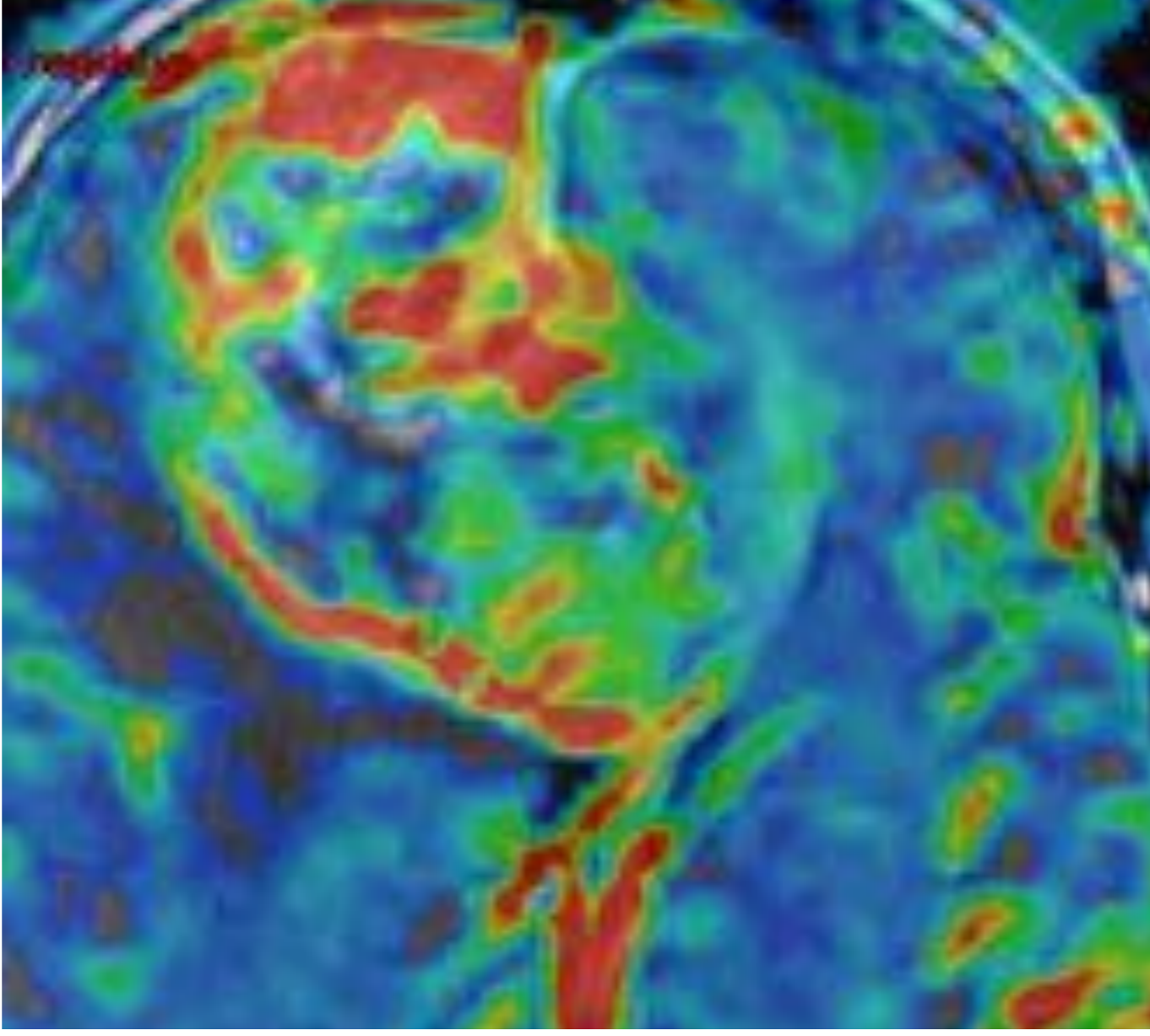
7. Secuencia de RM perfusión

Técnica +++ empleada en práctica clínica

↑ Resolución temporal

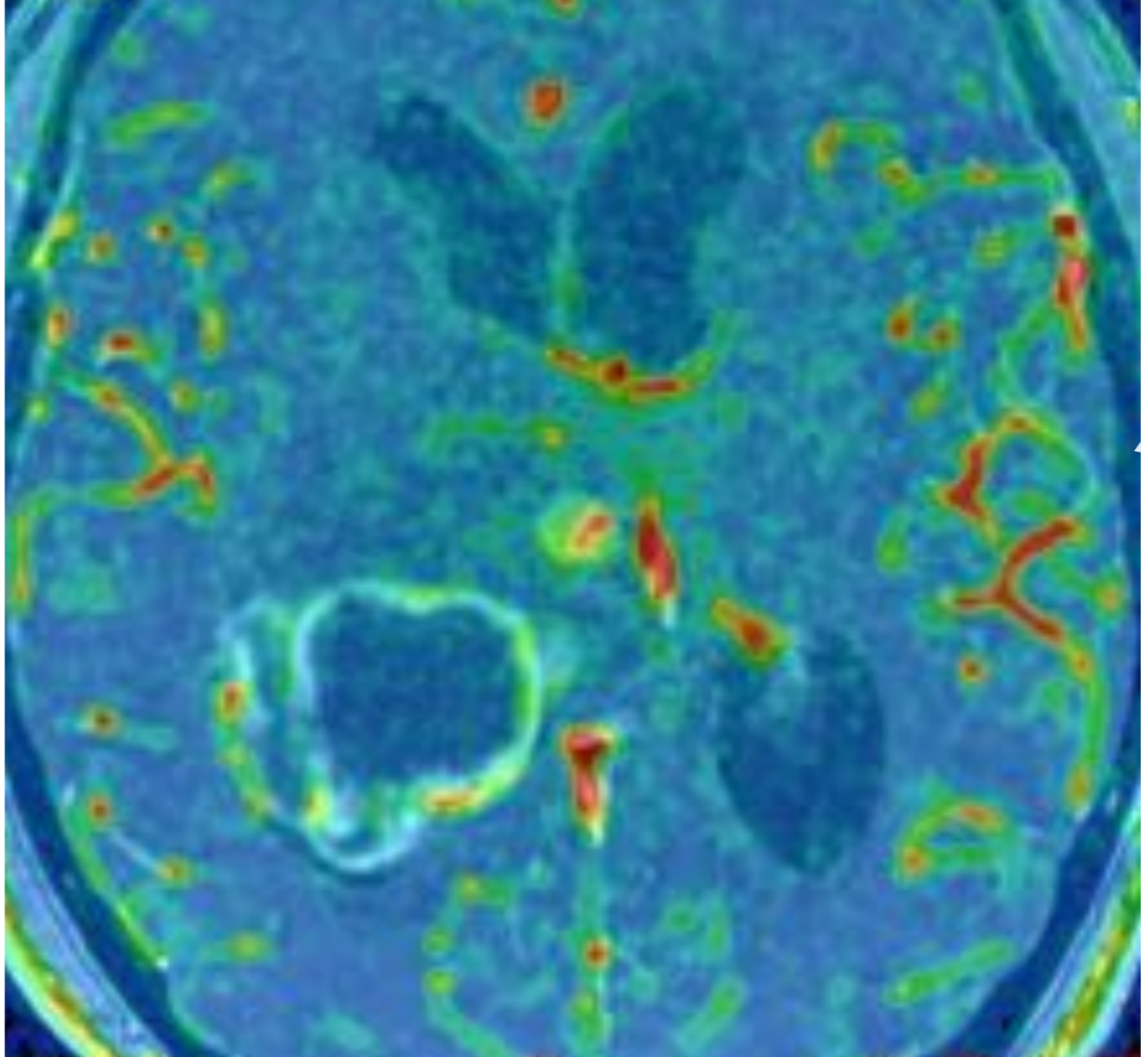
MUY SENSIBLE a artefactos de susceptibilidad magnética

Perfusión T2*



Proliferación microvacular

Perfusión T1



Permeabilidad vascular

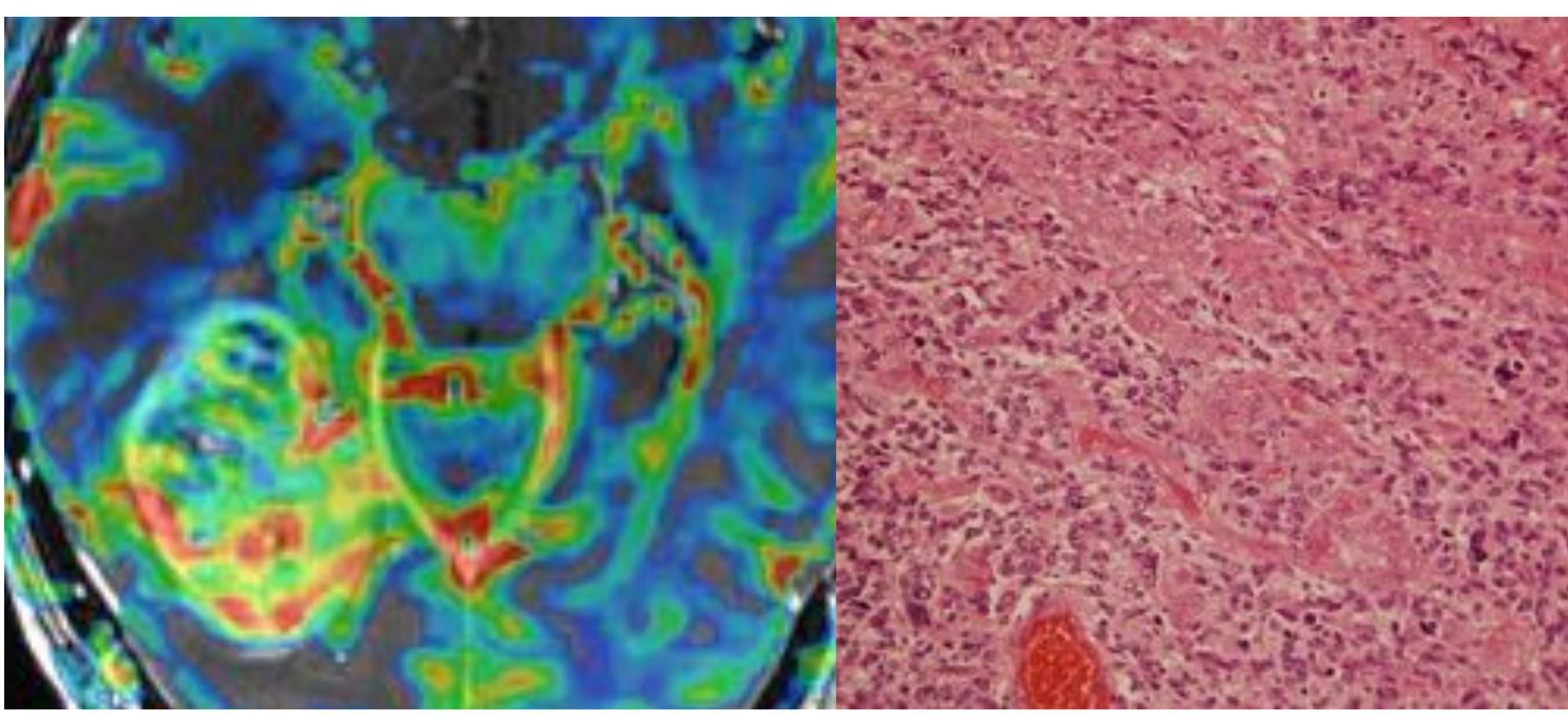
Tiempo de adquisición +++ prolongado

↑ Resolución espacial

Tumores con captación de contraste (rota la BHE)

MENOS SENSIBLE a artefactos de susceptibilidad magnética

Perfusión T2* (DSC)



Volumen sanguíneo cerebral

Neoangiogénesis tumoral

Vasos tumorales inmaduros y con membrana basal incompleta

La vascularización tumoral se correlaciona con el grado tumoral y de forma inversa con el pronóstico

Valores rCBV ↑ en gliomas de alto grado

Valores rCBV ↓ en gliomas de bajo grado

IMPORTANTE!!! corregir la extravasación de contraste por rotura BHE (efecto T1): pre-load

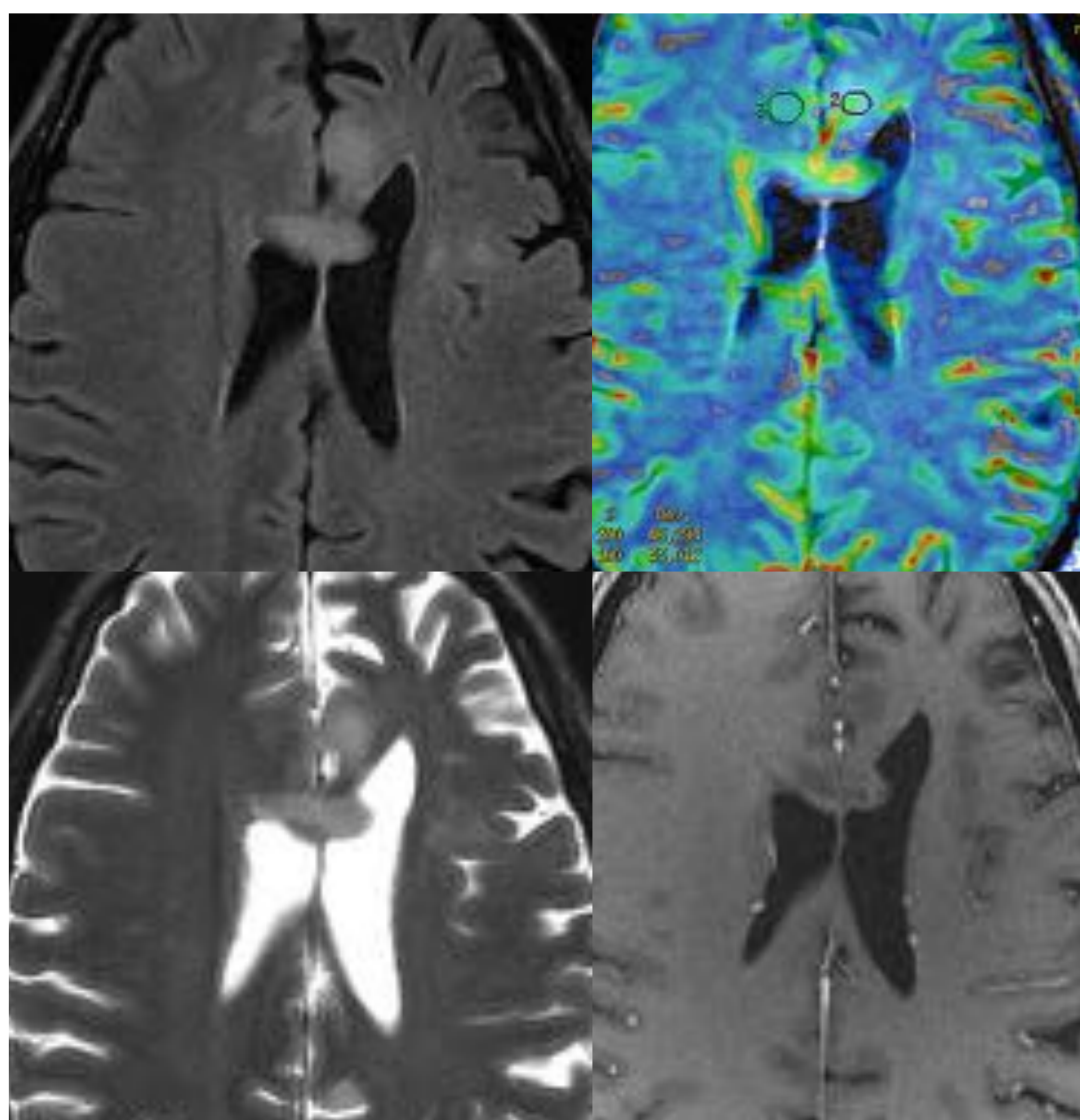
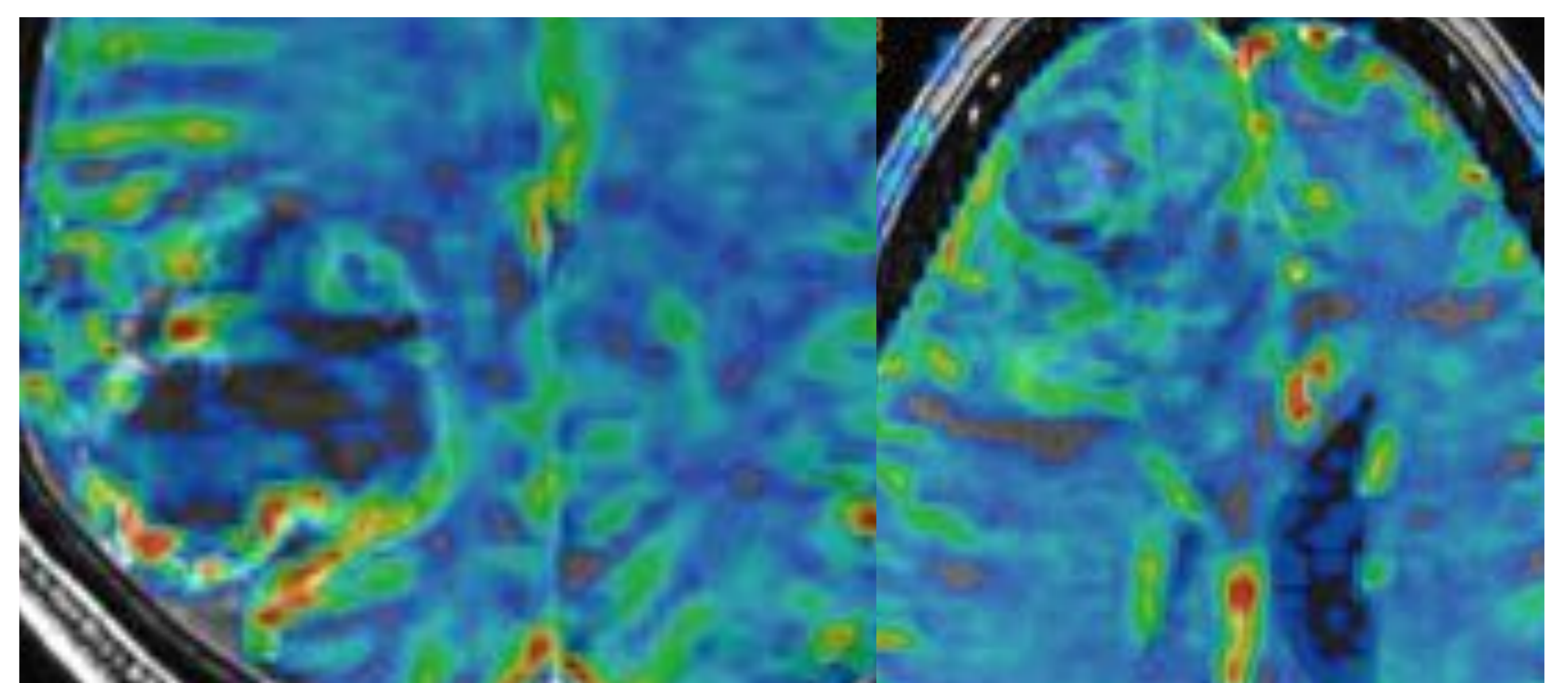
Correlación rCBV con grado tumoral, agresividad y densidad microvascular

Biomarcador en la gradación pre-quirúrgica de los gliomas difusos

Valor umbral 1.75

rCBV predice el tiempo a la progresión
Gliomas rCBV > 1.75 progresan antes

Valores ↓ rCBV correlación con SLP más prolongadas

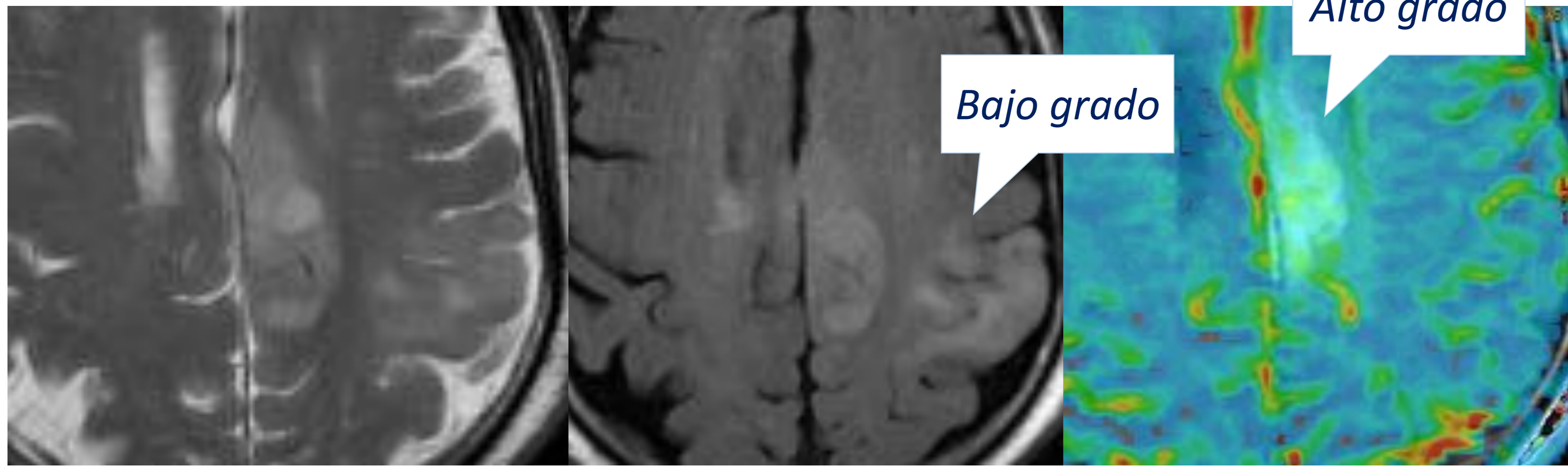


A diferencia de la captación de contraste, la perfusión T2* (DSC) es **independiente de la integridad de BHE** y define neoangiogénesis tumoral

Aumento rCBV puede preceder en 12 meses a la captación de contraste (glioma de bajo grado transformándose a alto grado)

OTROS DATOS que sugieren cambio de grado tumoral:

- ✓ Captación de contraste de nueva aparición
- ✓ Crecimiento > 3mm año
- ✓ Aumento gradual del rCBV (disminución del tiempo a la progresión)

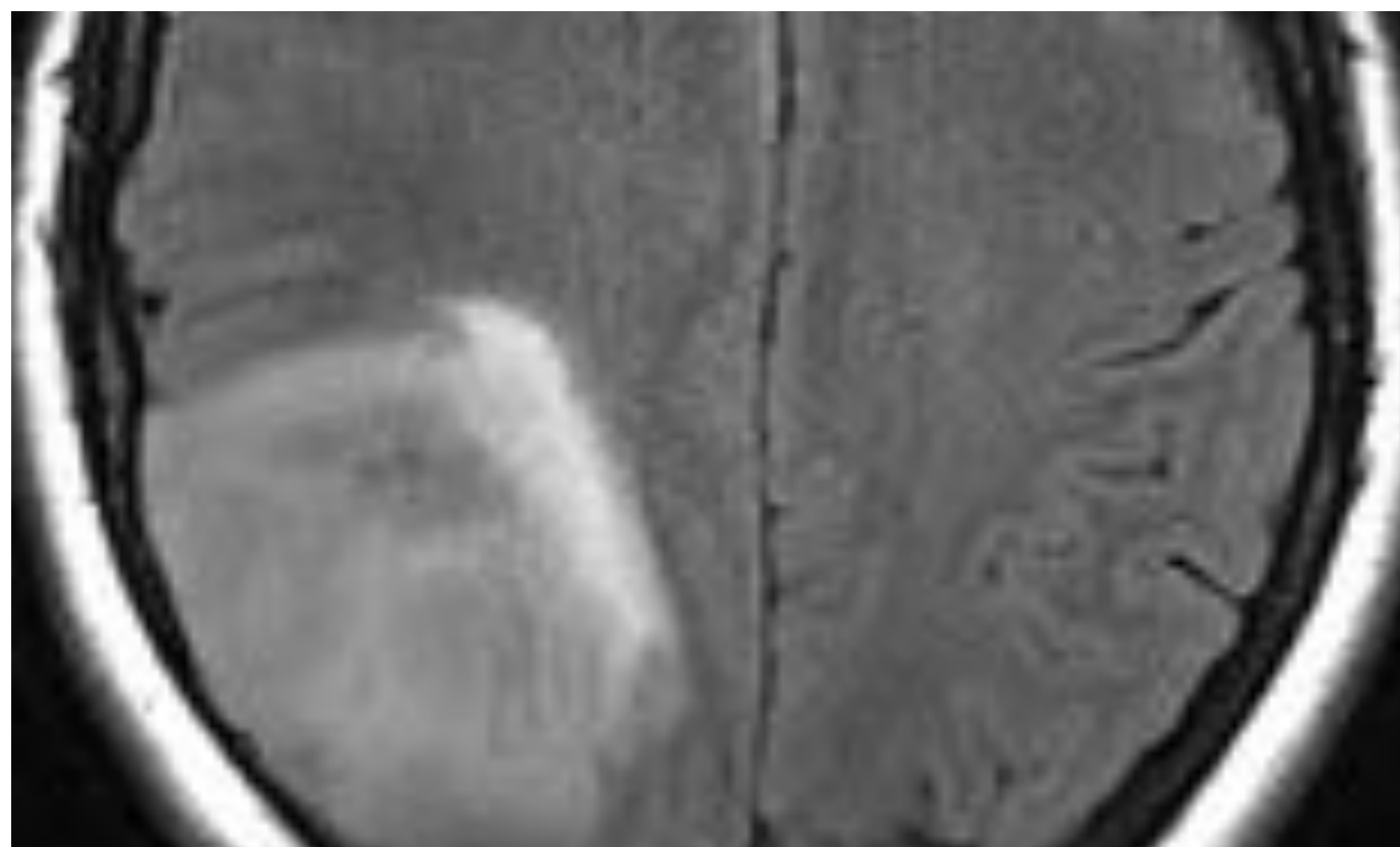


BIOPSIAS ESTEREOTÁXICAS

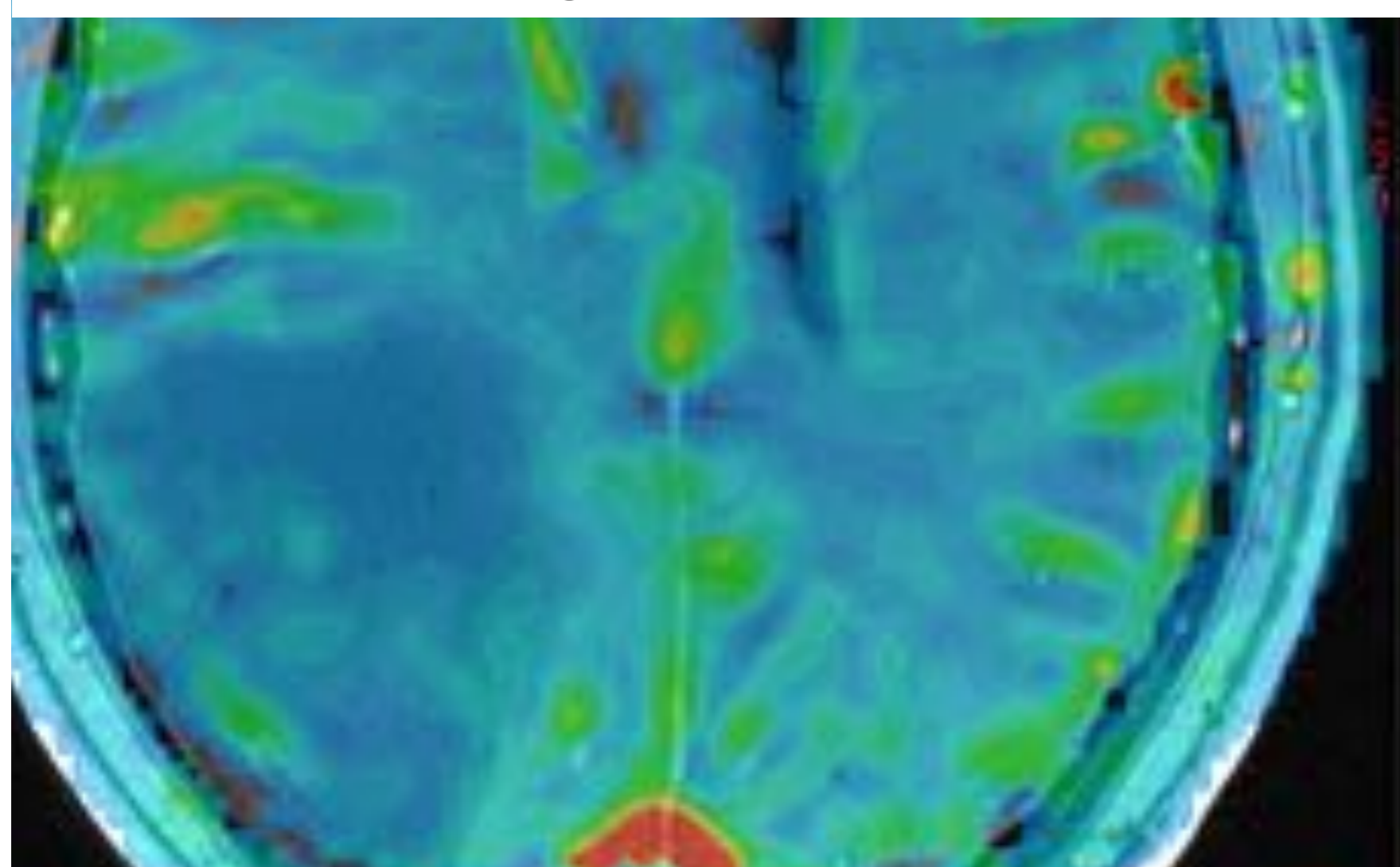
Selección áreas de mayor grado tumoral en tumores captantes y no captantes

Disrupción BHE responsable de la captación, pero puede no corresponder a la zona de mayor grado tumoral

Aumento rCBV: PEOR PRONÓSTICO



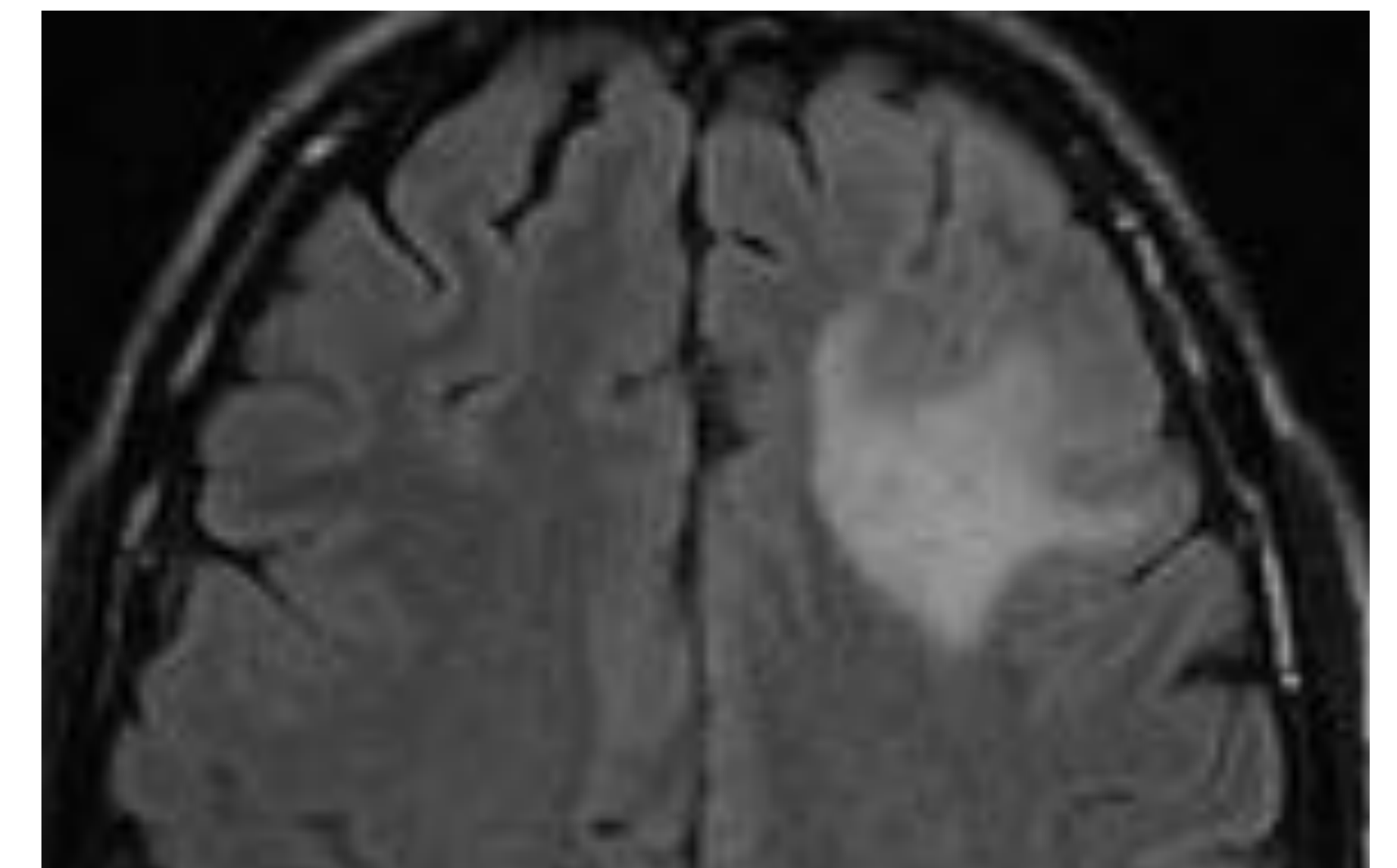
Astrocitoma grado III IDH mutado



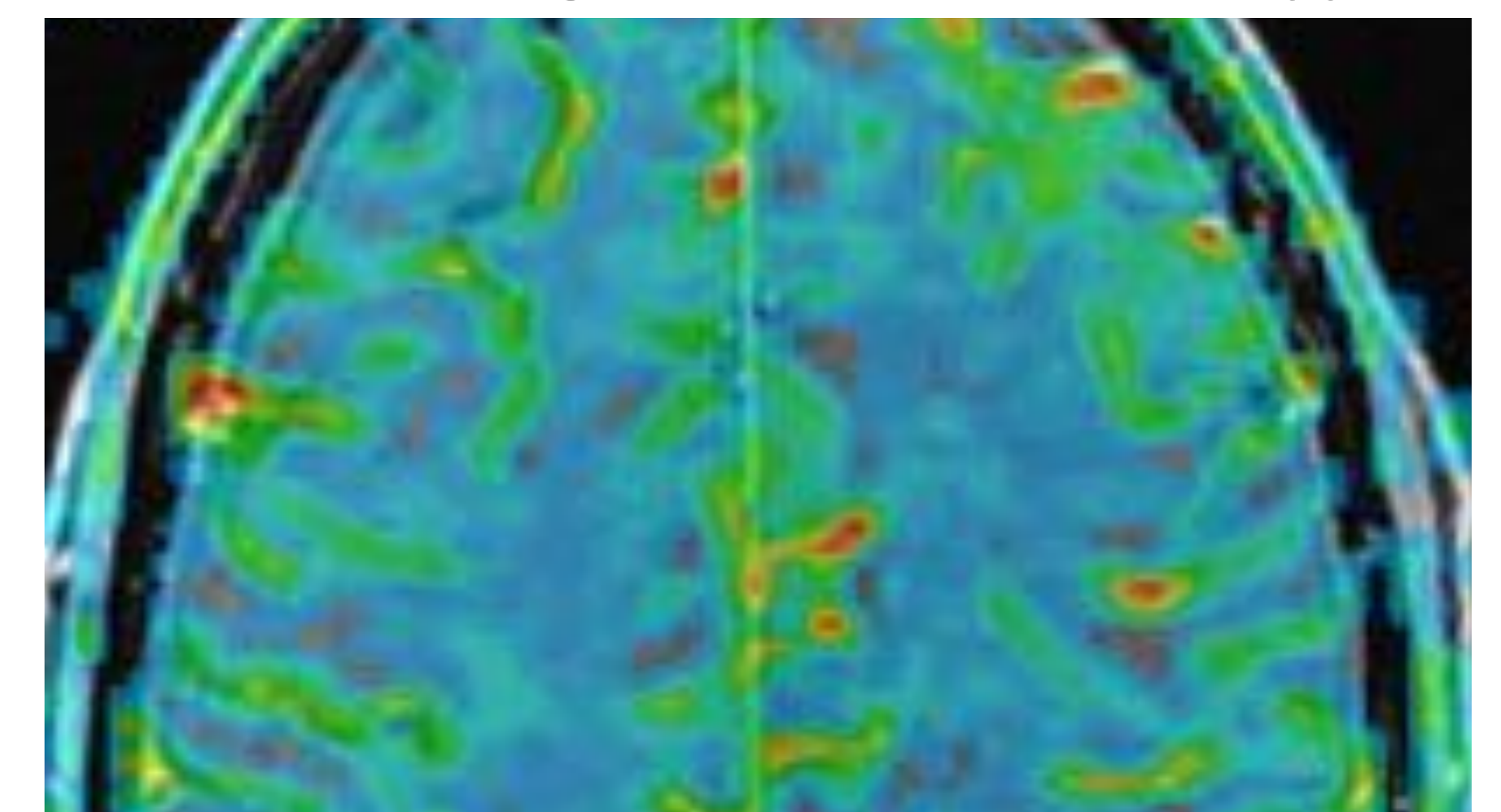
Valores rCBV en astrocitomas IDH wild-type son que en IDH mutados para el mismo grado tumoral

IDH

IDH wild-type valores más altos de perfusión independientemente del grado histológico



Astrocitoma grado III IDH wild-type



Perfusión T1 (DCE)

Permeabilidad vascular

- ✓ Gradación pre-quirúrgica
- ✓ Predecir supervivencia en gliomas difusos

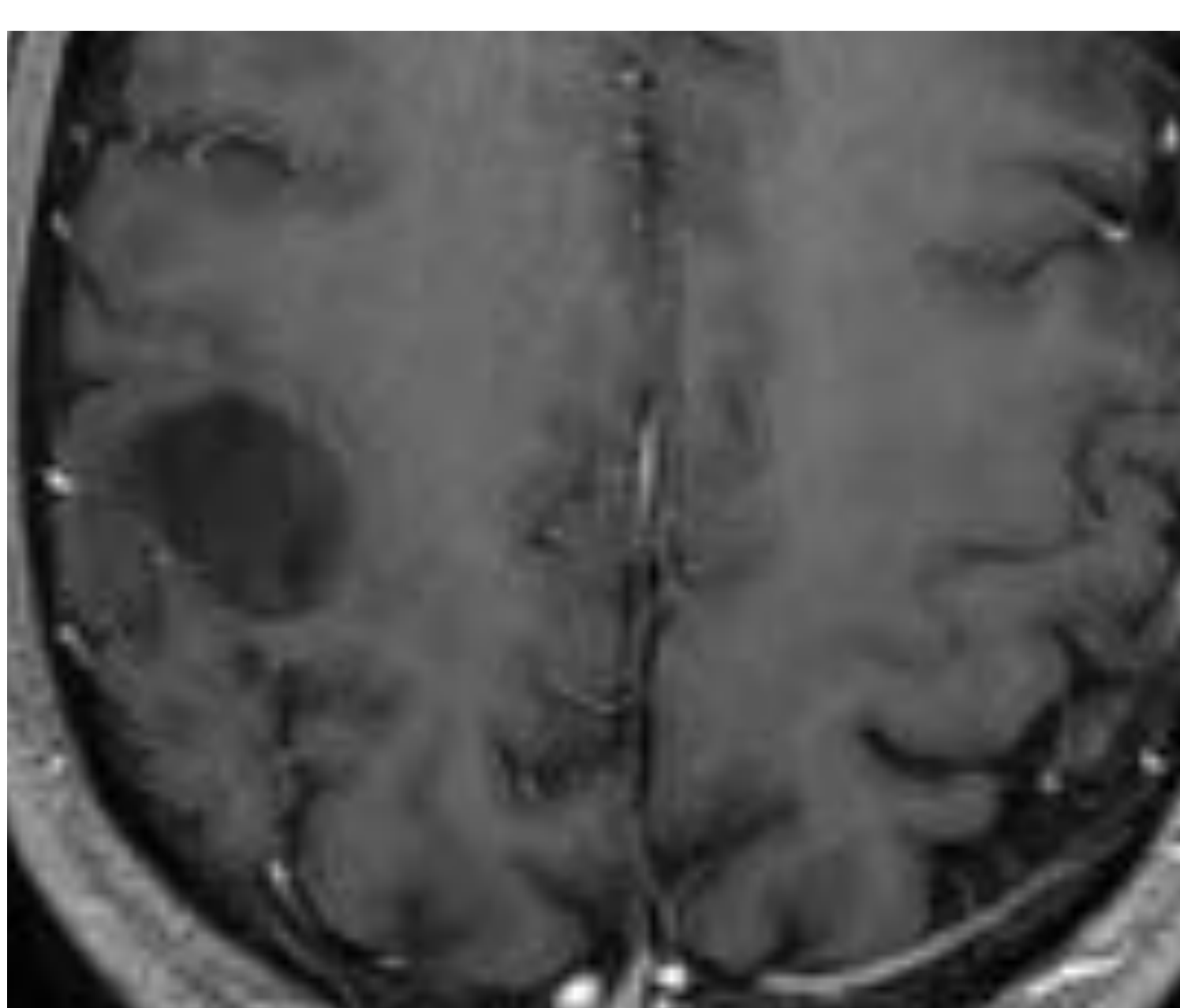
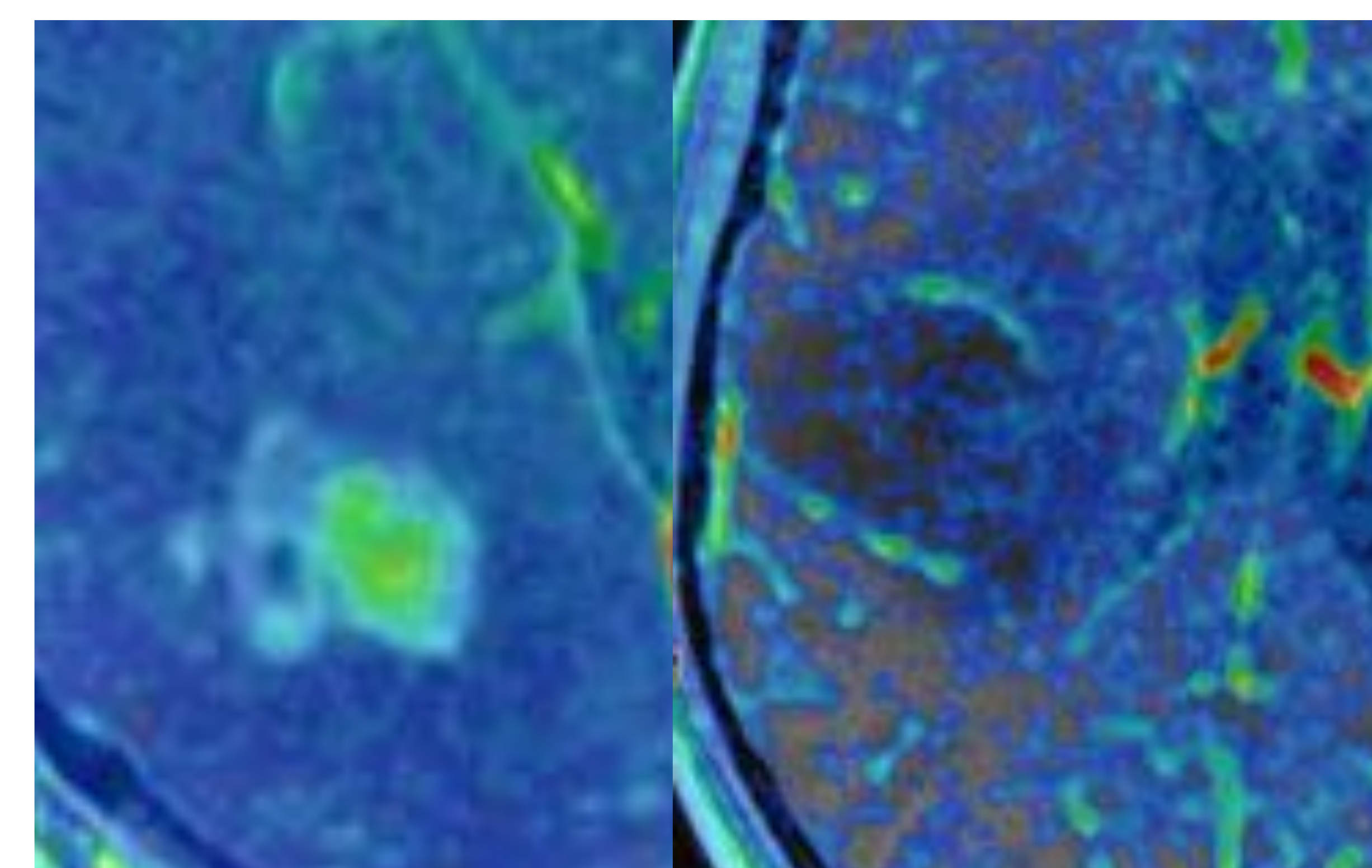
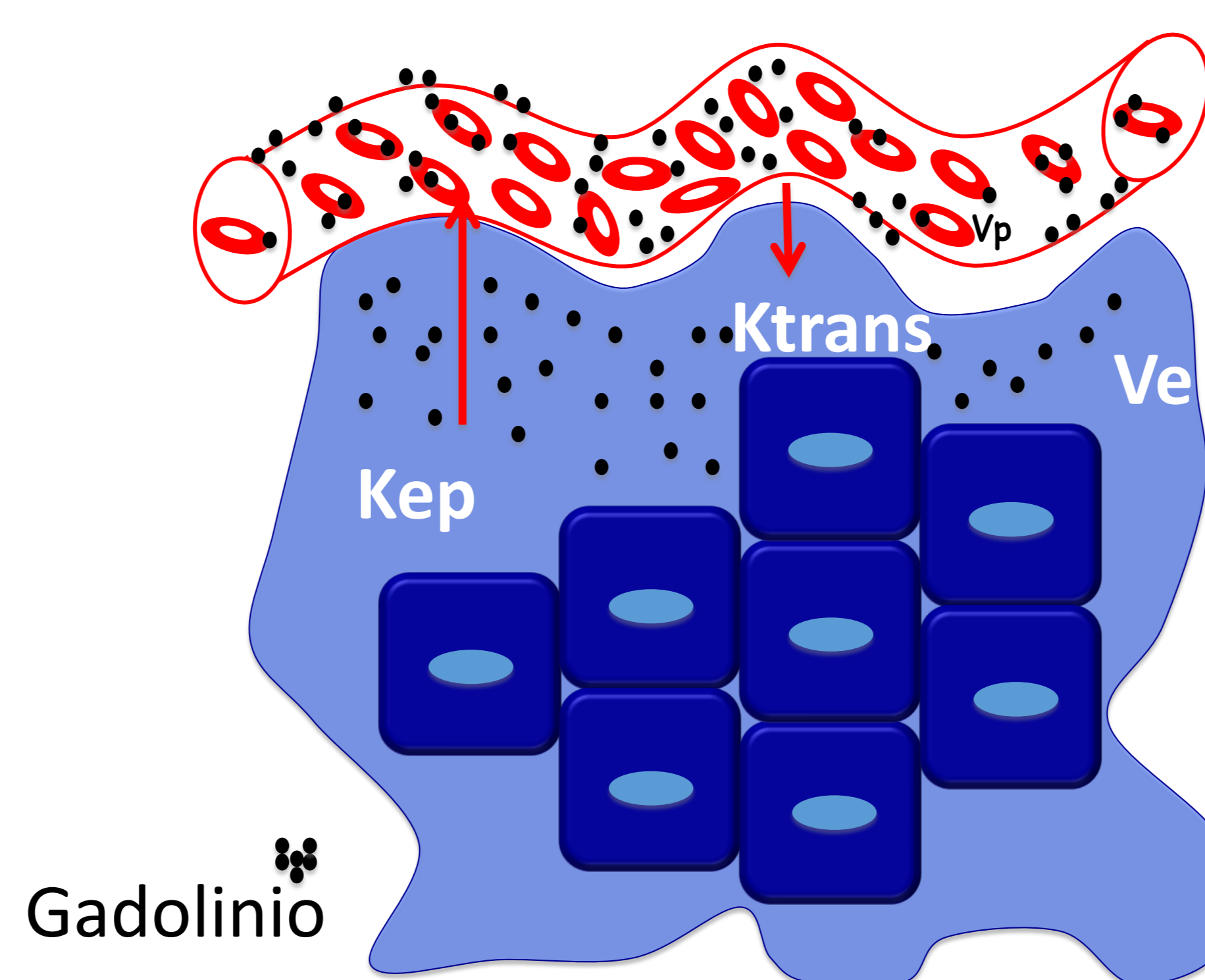
Neoangiogénesis tumoral

Vasos neoformados carecen de BHE y tienen aumento de la permeabilidad

Ktrans: marcador de permeabilidad; correlación con disrupción de BHE, agresividad y progresión tumoral

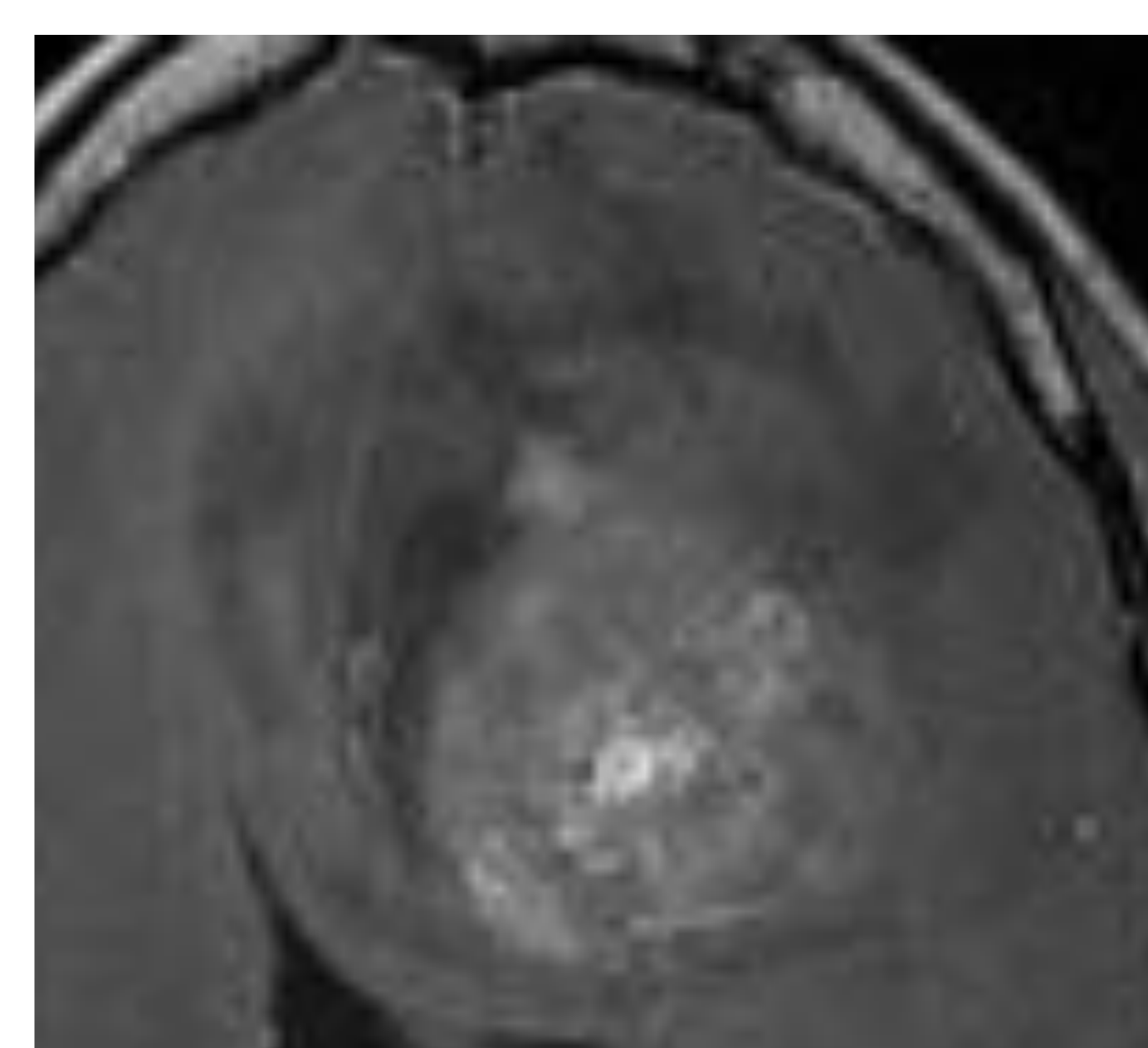
Vp: marcador de neoangiogénesis tumoral

Ve: potencial correlación con actividad mitótica



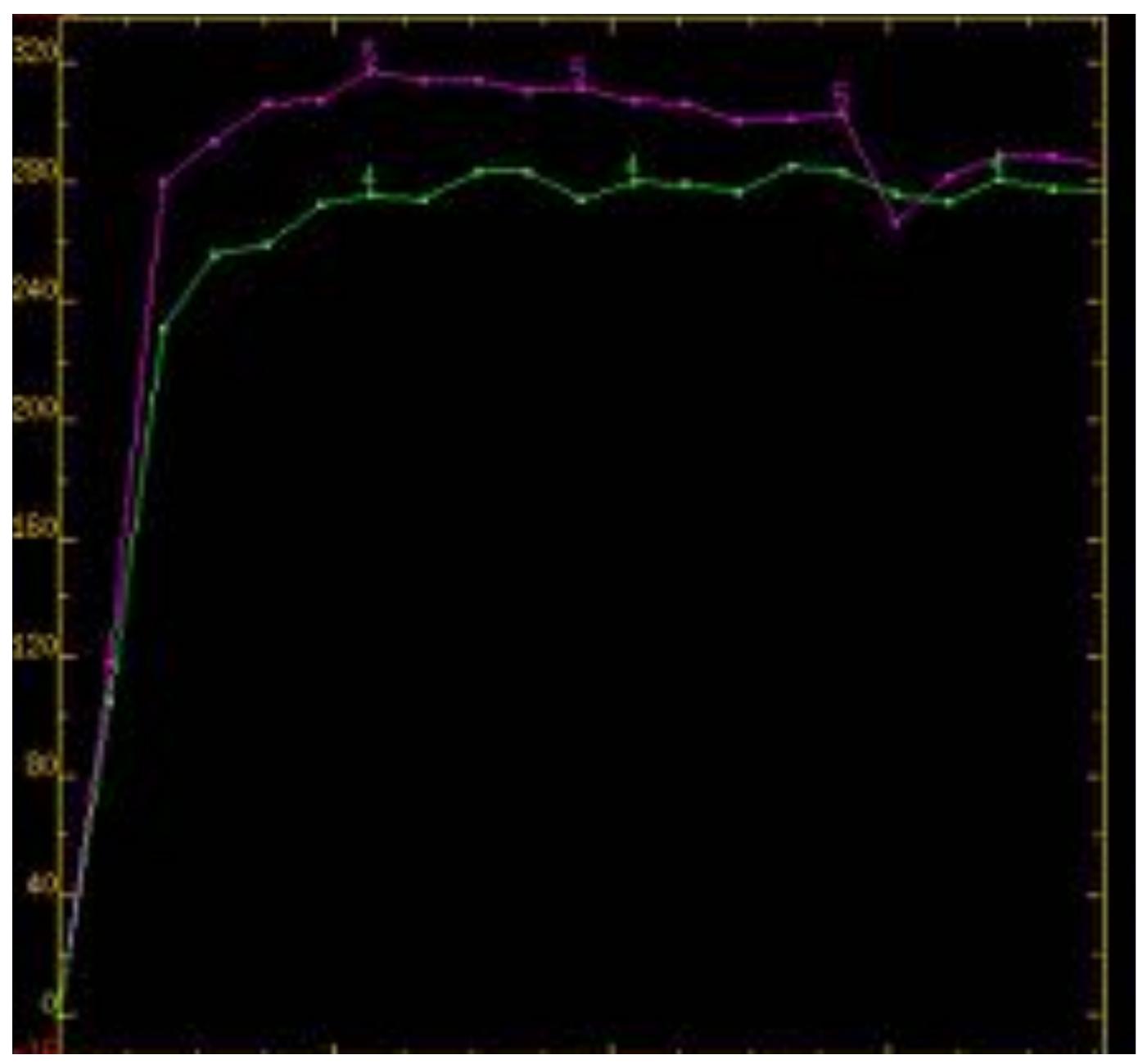
Gliomas de bajo grado

Vasos **SIN ROTURA BHE**, arquitectura similar al parénquima normal, **BAJA PERMEABILIDAD**



Gliomas de alto grado

Membrana basal incompleta, **ALTA PERMEABILIDAD** y extravasado de contraste al espacio extracelular

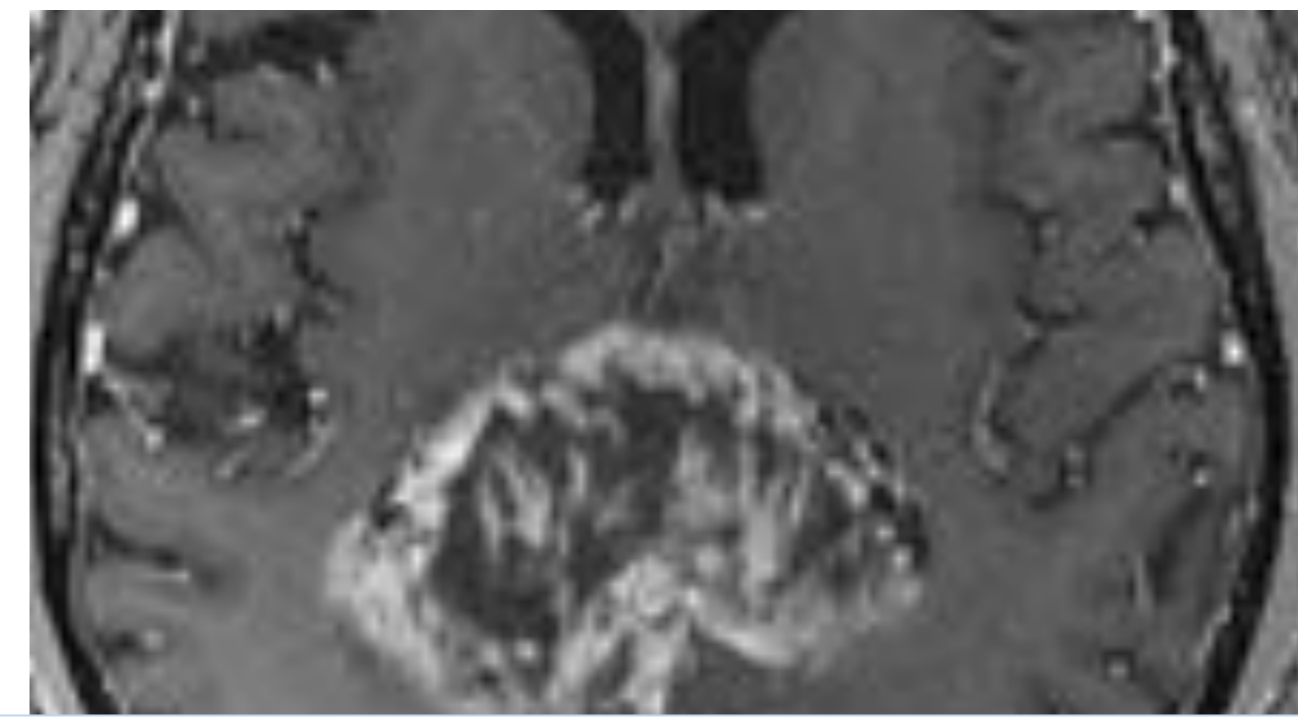


Análisis cuantitativo alta variabilidad
 Depende de:

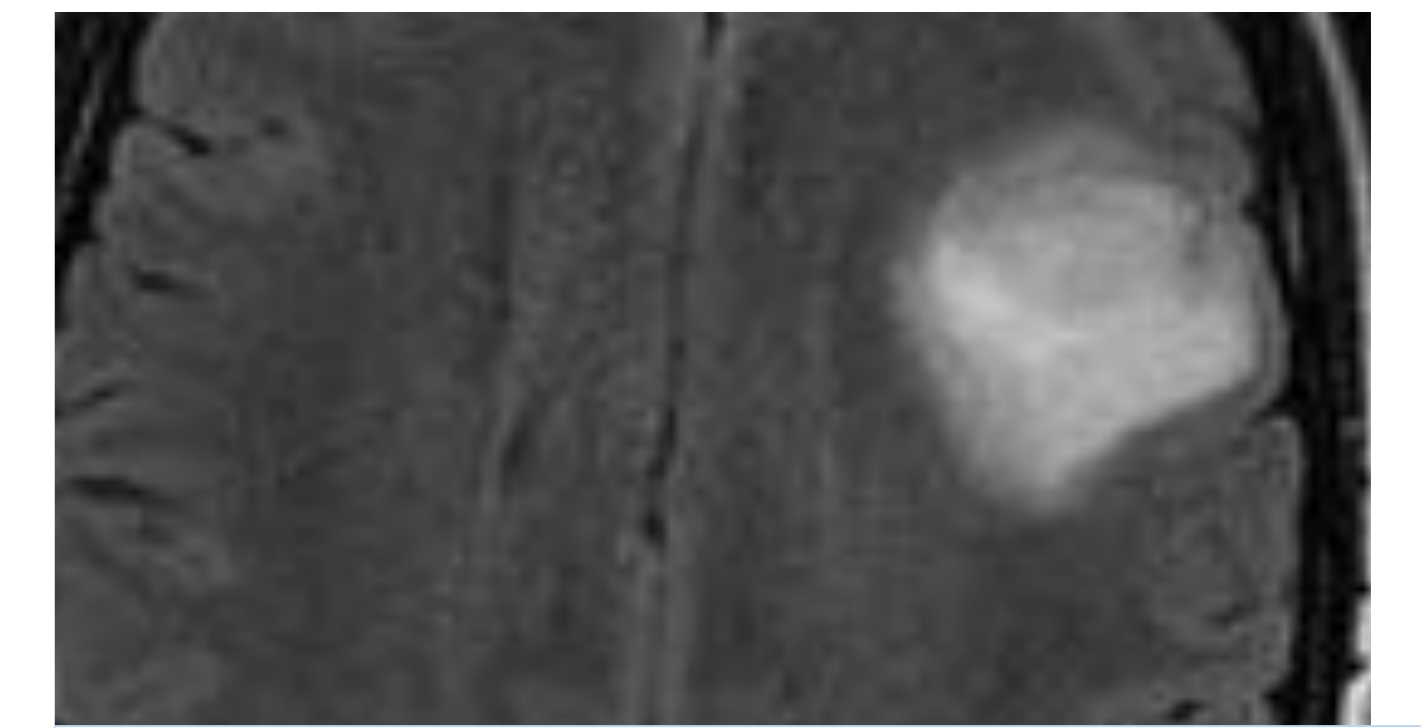
- ✓ Adquisición
- ✓ Post-proceso de la imagen

Análisis semicuantitativo

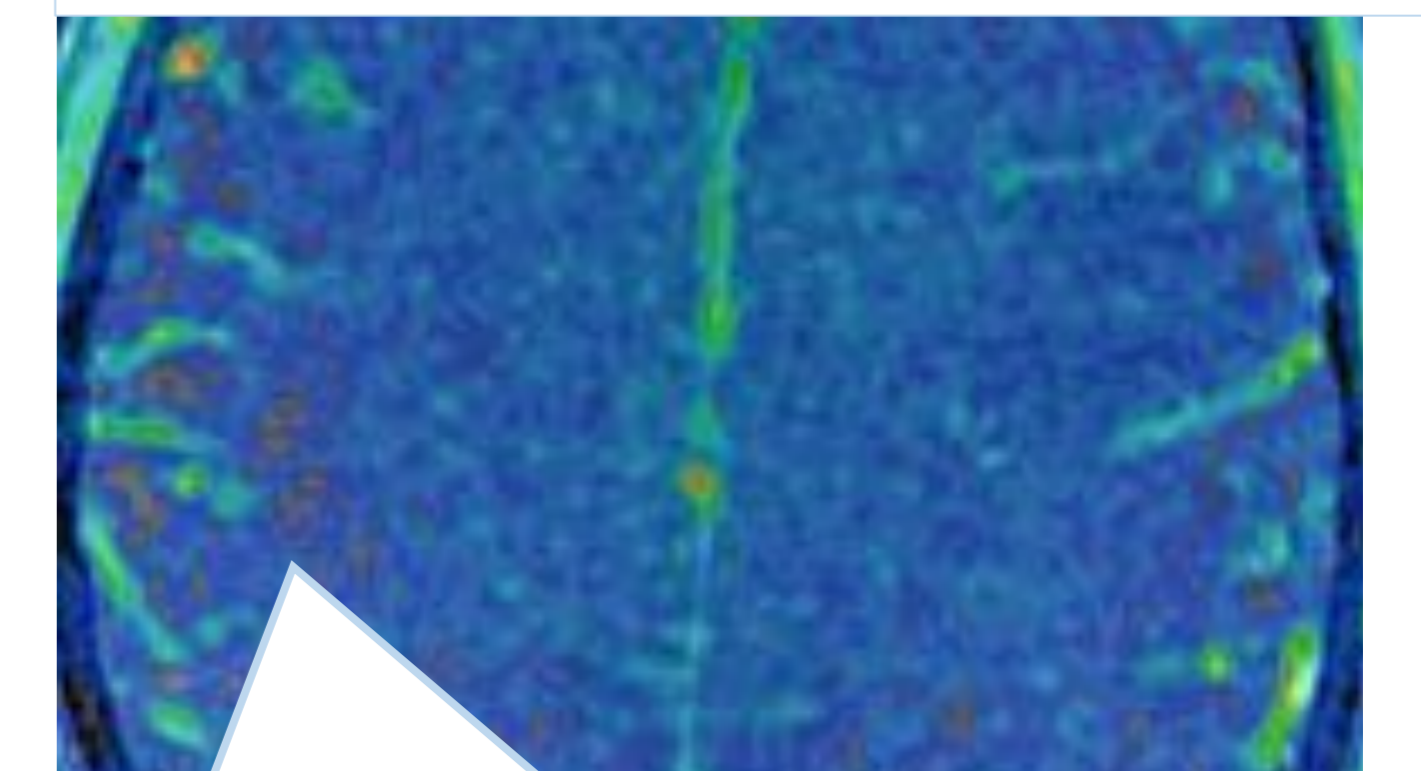
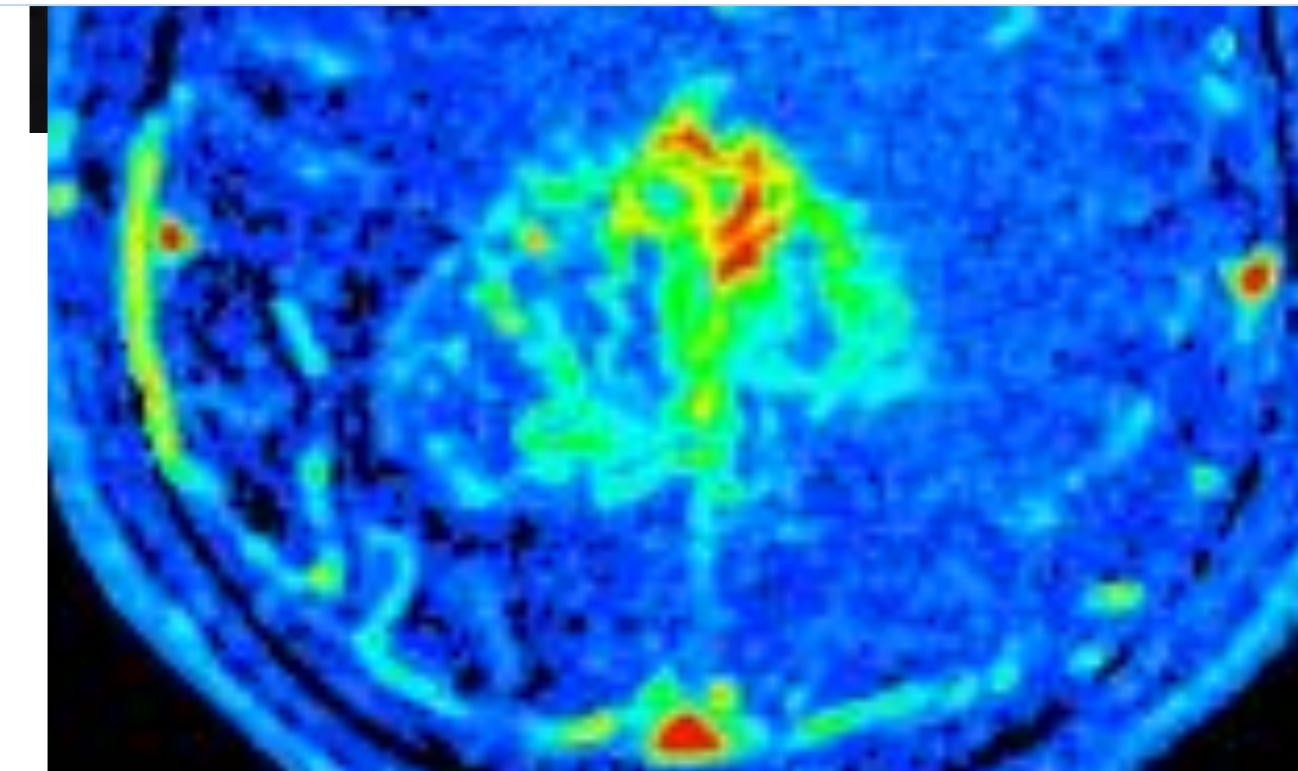
Morfología de la curva



Alto grado alta permeabilidad

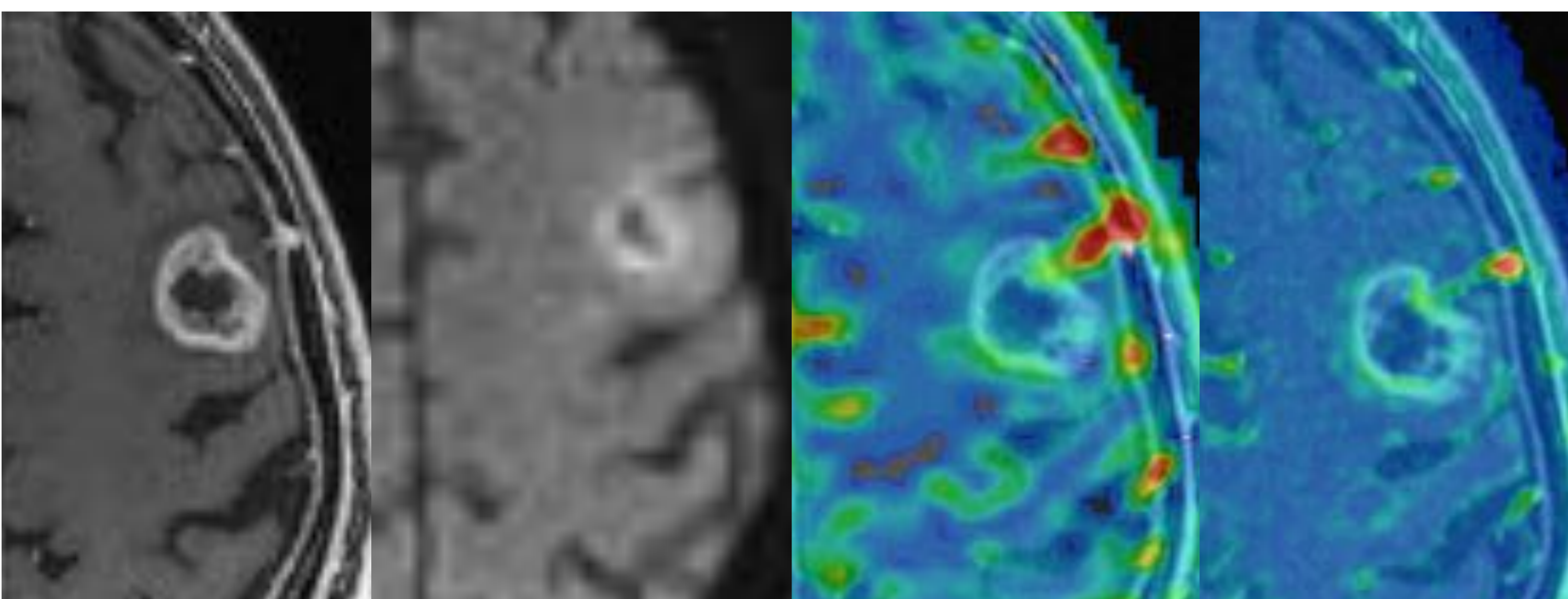


Bajo grado baja permeabilidad



Gliomas de bajo grado vasos tumorales compuestos por células endoteliales normales
BHE relativamente intacta

En resumen.....



A mayor grado tumoral en gliomas

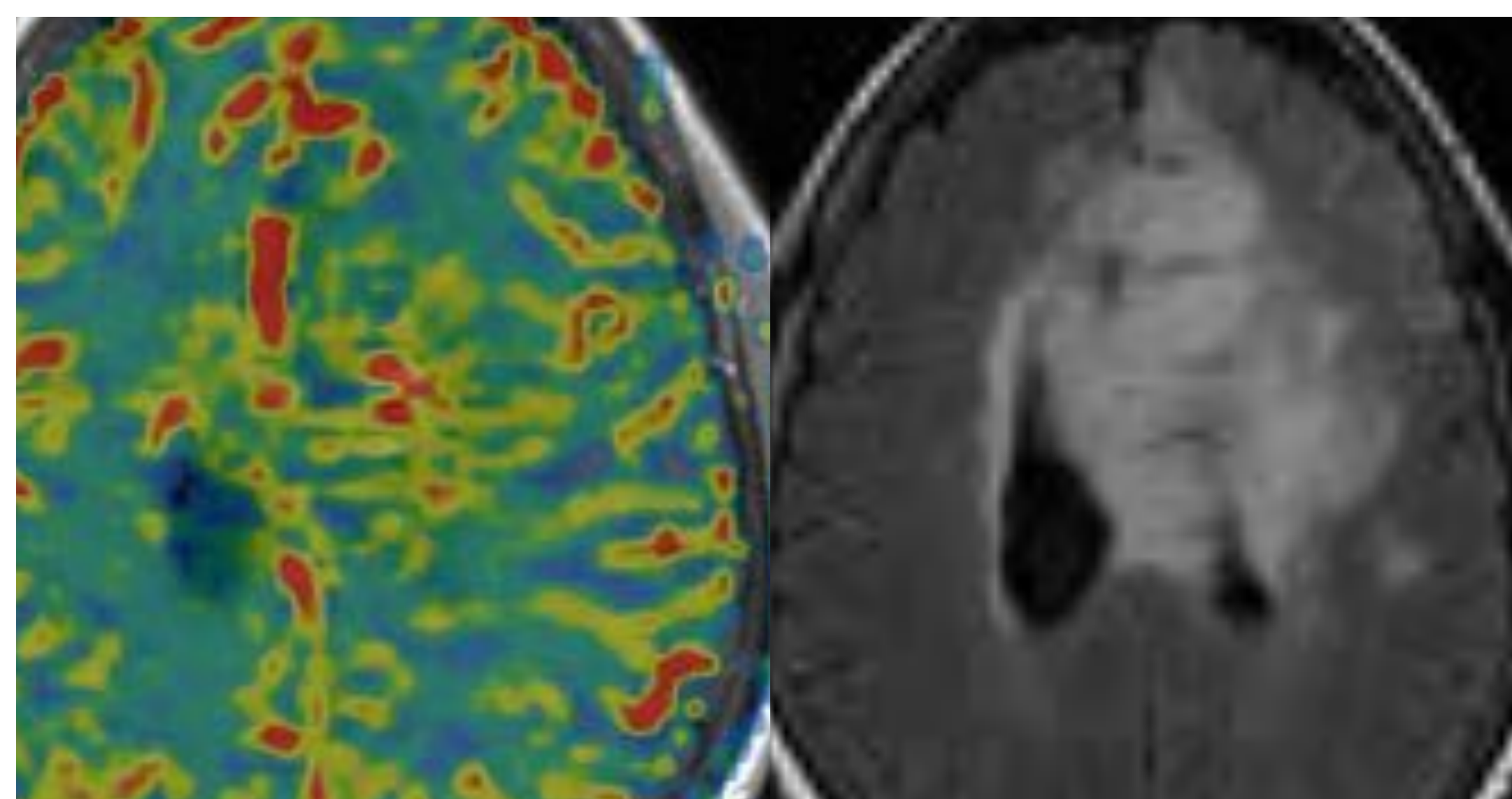


Parámetros relacionados entre sí:

- ✓ Correlación entre ITSS, rCBV y grado histológico
- ✓ Relación entre ITSS y Ktrans
- ✓ Relación inversa entre ITSS y ADC

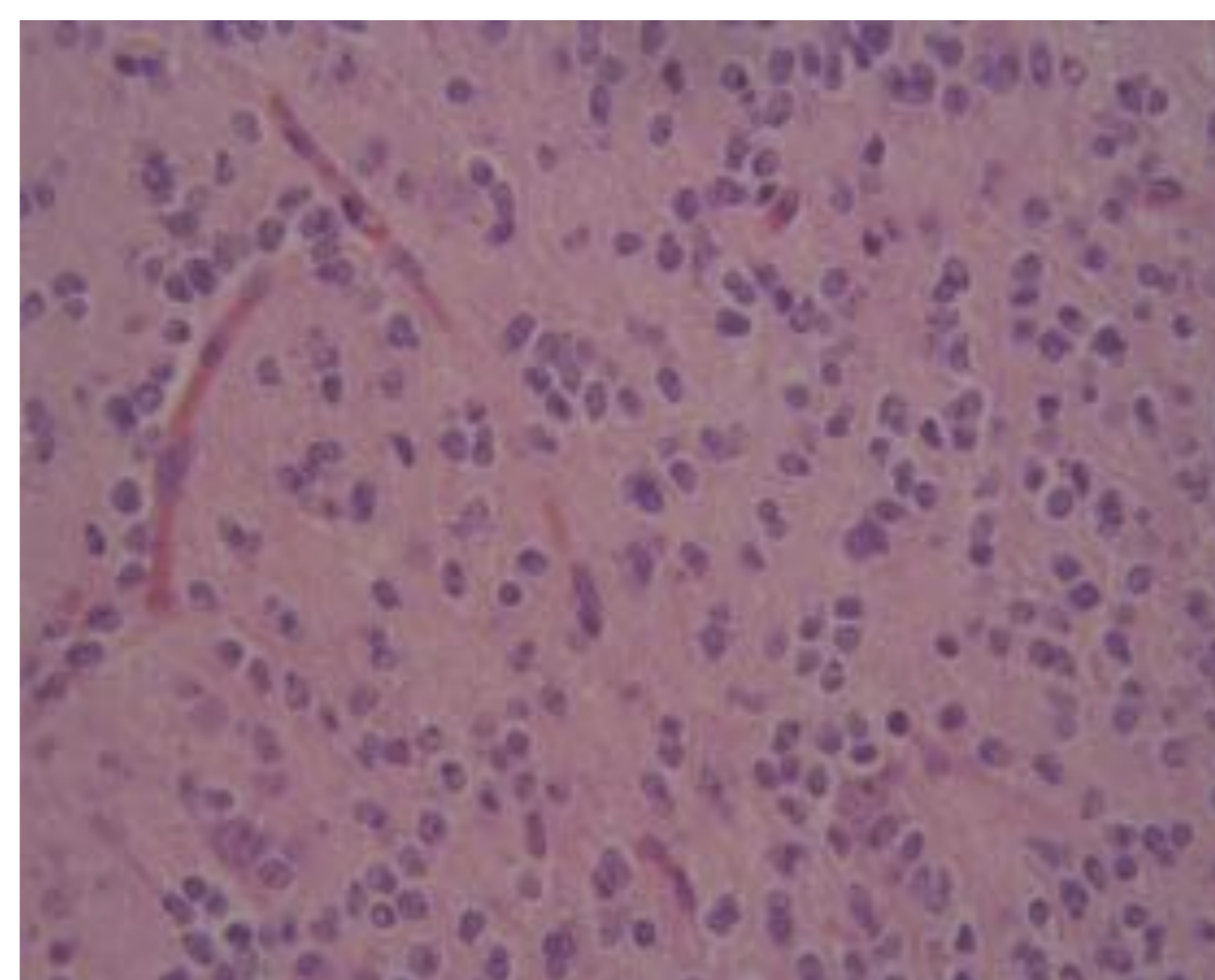
Alto grado
 ITSS (puntos y líneas): vasos permeables con aumento rCBV y Ktrans

Excepciones.....



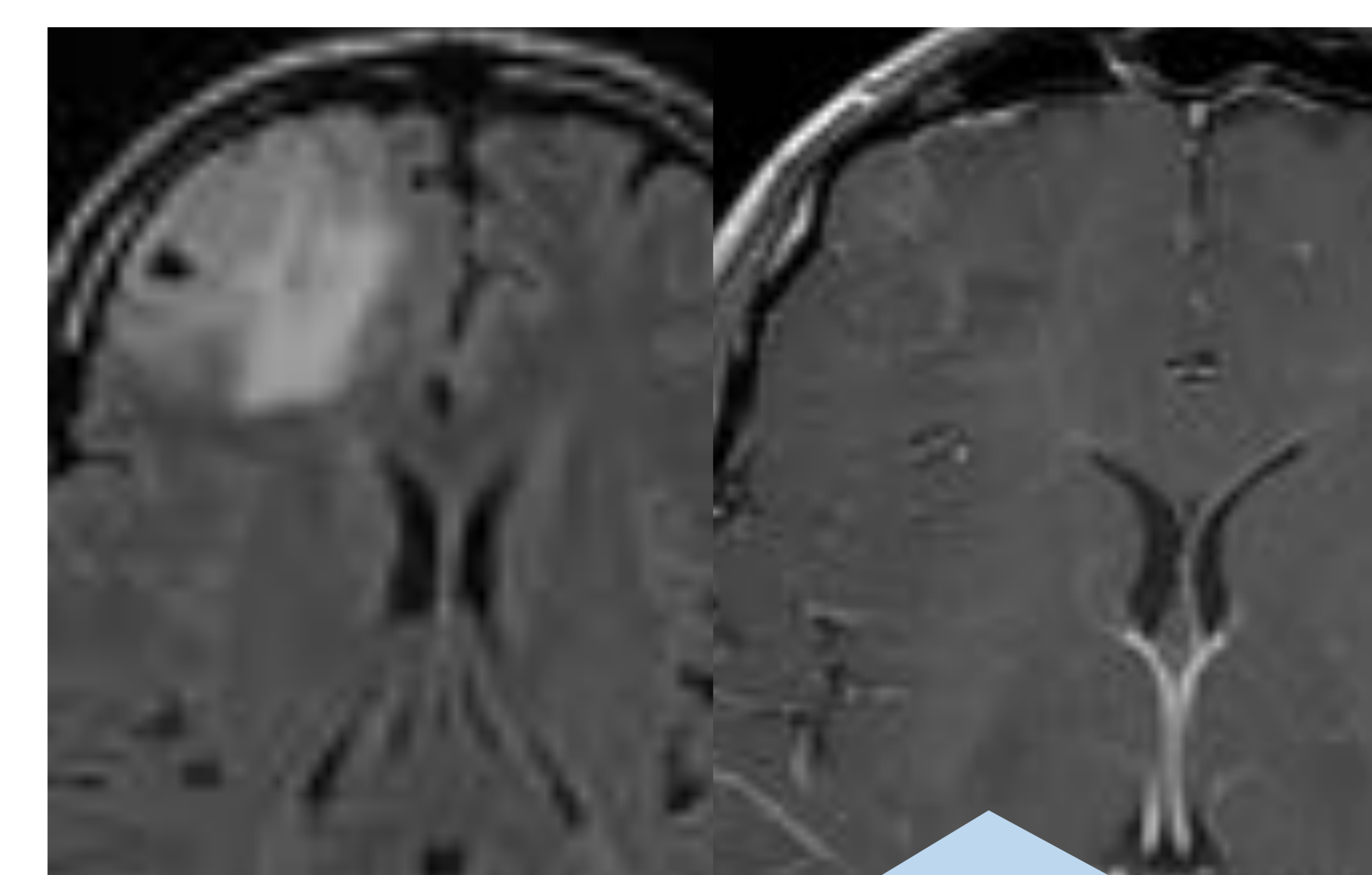
Grupo gliomas difusos con mutación IDH y codeleción 1p/19q OLIGODENDROGLIOMAS

Podremos encontrar valores medios o altos de ITSS en oligodendrogliomas de bajo grado (aumento de neovascularización como consecuencia de codeleción 1p/19q)



NO correspondencia entre ITSS y Ktrans

Aumento de estructuras vasculares no anómalas y sin aumento de la permeabilidad



CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS A FAVOR DE OLIGODENDROGLIOMAS

1. Afectación cortical
2. Calcificación
3. Señal más heterogénea (quistes intratumorales)
4. Tenue captación parcheada de contraste

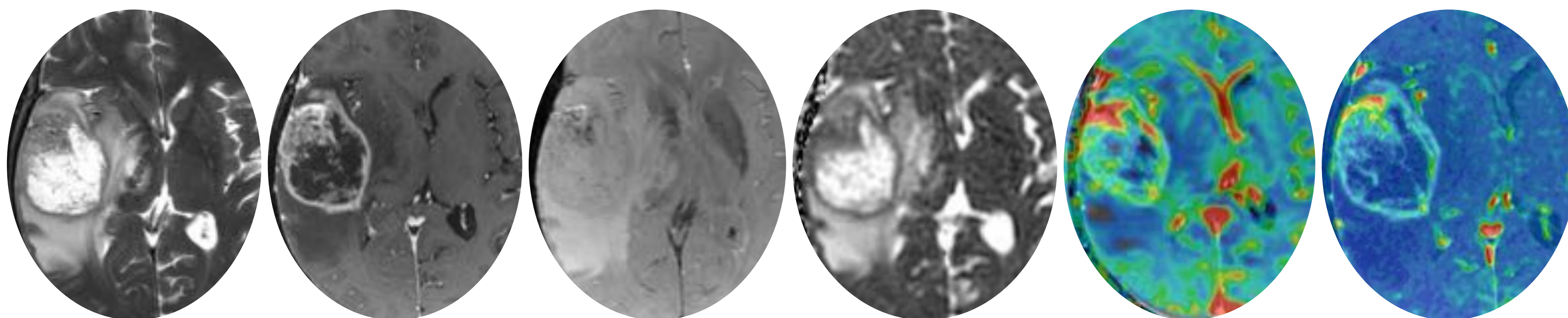
Altos valores rCBV independientemente del grado histológico

Pueden mostrar valores rCBV elevados a pesar de ser tumores de bajo grado

Parámetros perfusión T1 menos solapamiento entre tumores grado II y III



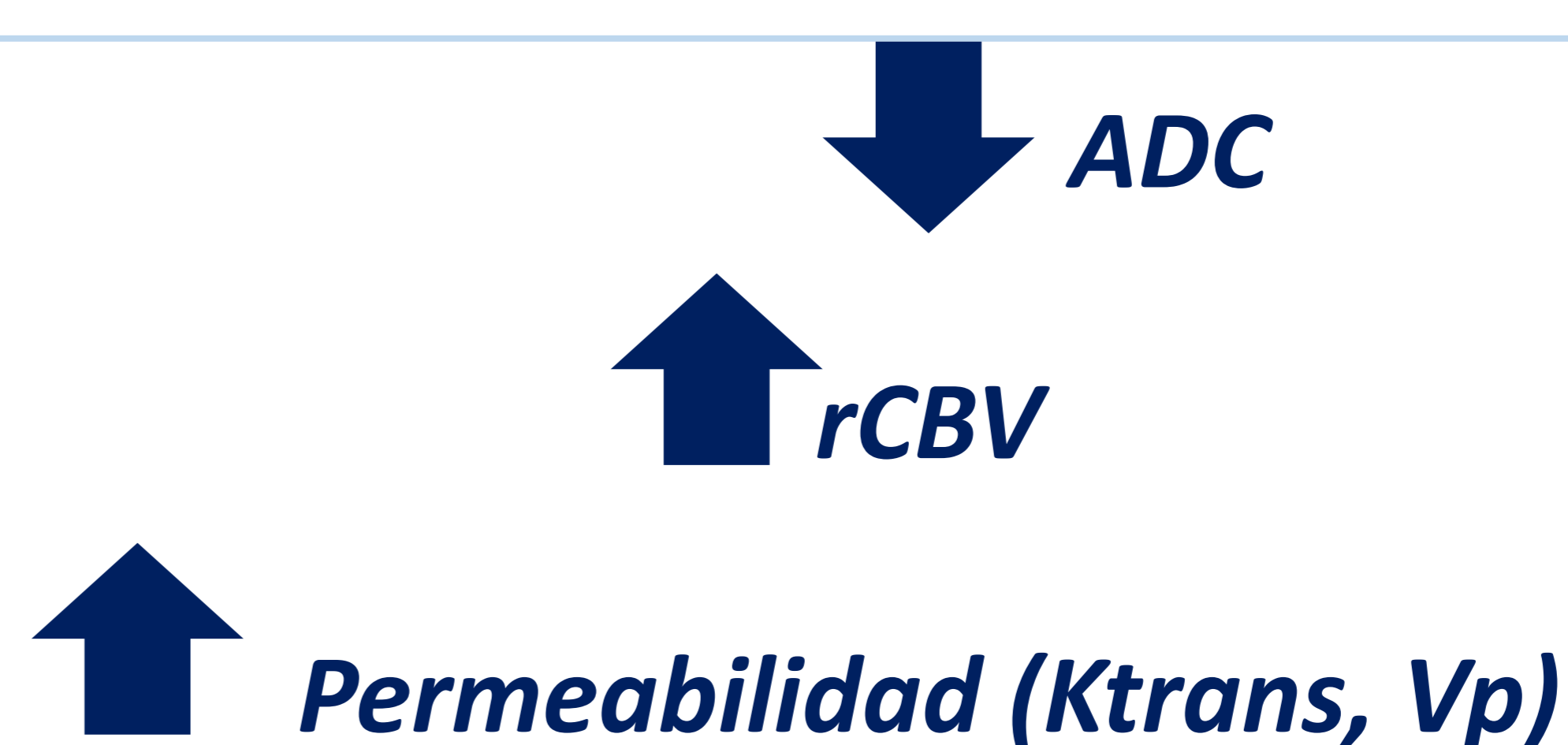
RM multiparamétrica



Combinación de SWI, ADC y parámetros de perfusión (DSC y DCE) mejoran la gradación pre-quirúrgica de los gliomas

rCBV y ADC
MARCADORES
PRONÓSTICOS
INDEPENDIENTES DEL
GRADO HISTOLÓGICO

PEOR PRONÓSTICO



ADC min $<0.799 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}^2$ supervivencias <1 año

Conclusiones

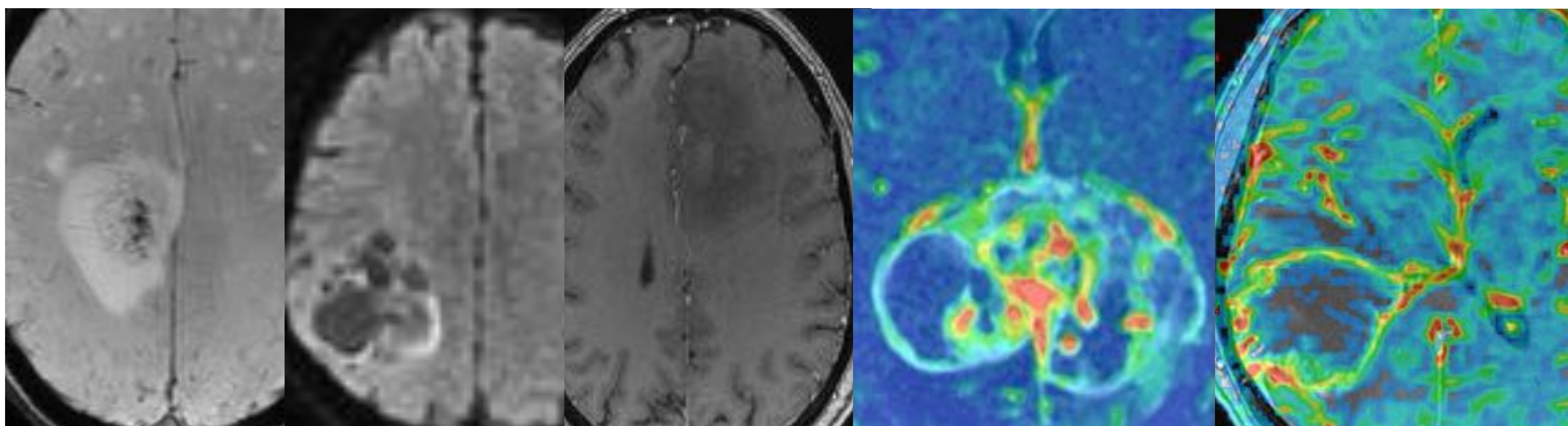
La combinación de secuencias convencionales y avanzadas permite: 1) diferenciar gliomas de alto y bajo grado, 2) definir patrones moleculares y 3) selecciones áreas de mayor grado tumoral en gliomas difusos.

Referencias

1. Thust S, Heiland S, Falini A, Jäger H, Waldman A, Sundgren P, et al. Glioma imaging in Europe: A Survey of 220 centers and recommendations for best clinical practice. *Eur Radiol.* 2018;28(8):3306-3317.
2. Hilario A, Sepulveda J, Perez-Nuñez A, Salvador E, Millan JM, Hernandez-Lain, 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.
3. Hilario A, Ramos A, Perez-Nuñez A, Salvador E, Millan JM, Lagares A, et al. The added value of apparent diffusion coefficient to cerebral blood volume in the preoperative grading of diffuse gliomas. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2012;33(4):701-7.
4. Perez-Beteta J, Molina-Garcia D, Ortiz-Alhambra J, Fernandez-Romero A, Luque B, Arregui E, et al. Tumor Surface Regularity at MR Imaging Predicts Survival and Response to Surgery in Patients with Glioblastoma. *Radiology* 2018;288(1):218-225.
5. Juratli T, Tummala S, Riedl A, Daubner D, Henning 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;141(2):327-335.
6. Johnson D, Guerin J, Giannini C, Morris J, Eckel L, Kaufmann T. 2016 Updates to the WHO Brain Tumor Classification System: What the Radiologist Needs to Know. *Radiographics* 2017;37(7):2164-2180.
7. 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;23(8):1231-1251.
8. Li X, Zhu Y, Kang H, Zhang Y, Liang H, Wang S, et al. Glioma grading by microvascular permeability parameters derived from dynamic contrast-enhanced MRI and intratumoral susceptibility signal on susceptibility weighted imaging. *Cancer Imaging* 2015;15(1):4.
9. Zhao J, Wang Y, Li X, Hu M, Li Z, Song Y, et al. Comparative analysis of the diffusion kurtosis imaging and diffusion tensor imaging in grading gliomas, predicting tumor cell proliferation and IDH-1 gene mutation status. *J Neurooncol.* 2019;141(1):195-203.
10. Anzalone N, Castellano A, Cadioli M, Conte GM, Cuccarini V, Bizzi A, et al. Brain Gliomas: Multicenter Standardized Assessment of Dynamic Contrast-enhanced and Dynamic Susceptibility Contrast MR Images. *Radiology* 2018;287(3):933-943.



Diagnóstico pre-quirúrgico de los gliomas difusos: recomendaciones técnicas y utilidad de la RM multiparamétrica



*A. Hilario Barrio, E. Salvador Álvarez, P. Martín Medina,
A. Cárdenas del Carre, J. Romero Coronado, J.
Alonso Sánchez, A. Martínez de Aragón Calvo, A.
Ramos González*

Hospital Universitario 12 de Octubre
Madrid, Spain