

37 Congreso
Nacional
CENTRO DE
CONVENCIONES
INTERNACIONALES

Barcelona
22/25
MAYO 2024

seram
Sociedad Española de Radiología Médica

FERM
FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE RADIOLOGÍA MÉDICA

RC | RADIOLEGS
DE CATALUNYA

Diagnóstico diferencial en glioblastoma: la experiencia en nuestro centro

Eva Taibo Giménez, Pablo Fernández Armendáriz,
Andrés Vega Chaves, Alejandro Manuel Díaz
García, José Luis Díaz Valiño

Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña
(CHUAC); A Coruña

Objetivos:

- Revisión retrospectiva de los pacientes con glioblastoma atendidos en nuestro centro en los últimos 5 años.
- Revisión de las características de imagen y diagnóstico diferencial típicos del glioblastoma.
- Análisis de los casos en los que existió discordancia anatomo-radiológica, identificación de las características de imagen confusoras y diagnósticos diferenciales más frecuentemente generados en base a las mismas.

Introducción:

El glioblastoma es el tumor cerebral primario con mayor incidencia en adultos, y su elevada agresividad así como la ausencia de tratamientos efectivos condicionan un pronóstico infausto.

En primer lugar repasaremos la clasificación actual y características de imagen típicas del glioblastoma, ya que su característica apariencia ha permitido que la RM se convierta en un pilar imprescindible para el diagnóstico.

Un diagnóstico certero y temprano es imprescindible para permitir un tratamiento adecuado (resección quirúrgica completa, radioterapia y quimioterapia – temozolamida – concomitantes), y aumentar así la esperanza de vida.

Introducción:

Taxonomía:

La clasificación de los tumores del sistema nervioso central globalmente aceptada es la realizada por la OMS. En su última revisión del año 2021 ha introducido modificaciones relevantes, dando mayor importancia a las características moleculares y a la gradación de los mismos. Este hecho ha condicionado una nueva definición del glioblastoma, siendo imprescindible para su diagnóstico la presencia de IDH-*wildtype* y separándolo por tanto de los demás gliomas del adulto con mutación del IDH.

En base a esta nueva clasificación, los gliomas requieren para su caracterización la determinación de la presencia o ausencia de la codeleción 1p/19q por método FISH (hibridación fluorescente *in situ*) y de mutaciones en la IDH (isocitrato deshidrogenasa); pasamos por tanto a un diagnóstico integrado con la anatomía patológica y con gran importancia de parámetros moleculares.

Como consecuencia de este cambio de paradigma deja de existir el glioblastoma IDH mutado, que pasa a clasificarse como astrocitoma grado 4. Otro cambio importante ha sido la división en tumores del adulto y pediátricos, enfatizando así las diferencias tanto biológicas como pronósticas en ambos grupos.

Introducción:

Taxonomía:

En resumen, los nuevos criterios diagnósticos de glioblastoma exigen todas las características siguientes:

- Presentación en paciente adulto
- Lesión tumoral astrocítica difusa
- IDH-*wildtype*
- Al menos una de las estas características histológicas/ moleculares:
 - Necrosis
 - Proliferación microvascular
 - Mutación del promotor de TERT
 - Amplificación del gen de EGFR
 - Trisomía del cromosoma 7 y monosomía del 10 (+7/-10)

En la siguiente tabla (*tabla 1*) se muestran la clasificación y principales características de imagen de los gliomas del adulto.

Introducción:

GLIOMAS			
	IDH - mutado		IDH - <i>wildtype</i>
Diagnóstico molecular	ATRX retenido	ATRX mutante o 1p/19q intacto +/- Mutación Tp53	Al menos una de las siguientes: - Necrosis - Proliferación microvascular - Mutación del promotor de TERT - Amplificación del gen de EGFR - Aneuploidía +7/-10
	Codelección 1p/19q		
	OLIGODENDROGLIOMA	ASTROCITOMA	GLIOBLASTOMA
Grado de malignidad	Bajo grado: OMS grados 2-3	Bajo grado: OMS grados 2-3 Alto grado: OMS grado 4	Alto grado: OMS grado 4
Localización	Supratentorial: frontal Cortico-subcortical	Supratentorial: frontal/ temporal	Supratentorial: temporal/ frontal
Media edad	40 años	30-50 años	60-70 años
TC	Calcificaciones 70-90% (giriformes altamente sugestivas) Remodelado calota	Hipodenso homogéneo Calcificaciones 20% (+ en bajo grado) Posible necrosis y hemorragia en alto grado	Hipodenso mal delimitado Edema vasogénico Hemorragia frecuente Calcificaciones raro
RM	Relativamente bien delimitados Hipointenso T1; Hiperintenso heterogéneo T2 Calcificación o microhemorragias en T2* Realce 50% (mayor grado)	Hipointenso T1; Hiperintenso T2 Signo T2-FLAIR mismatch Realce variable según grado	Señal mixta T1; Hiperintensa heterogénea T2 Hemorragias en T2* Intenso realce irregular periférico en anillo Frecuente multifocalidad Difusión con componente mixto: facilitada en áreas de necrosis y restricción en porciones sólidas rCBV elevado Espectroscopia: elevación Cho; disminución Cr y NAA

Tabla 1. Clasificación y características más relevantes de los gliomas del adulto

Introducción:

Diagnóstico por imagen:

El glioblastoma típico podría describirse como una masa encefálica intraparenquimatosa única de grandes dimensiones (dada la ausencia de síntomas en fases iniciales), heterogénea, con necrosis central (que puede suponer hasta el 80% del volumen total) y realce anular irregular periférico, rodeada por edema vasogénico. Es también habitual la presencia de microhemorragias y degeneración quística intratumoral.

Típicamente está centrada en la sustancia blanca supratentorial hemisférica (con especial predilección por el lóbulo temporal), aunque también es posible que aparezca en ganglios basales, cerebelo o incluso médula espinal. En algunas ocasiones es difícil determinar el origen preciso de la misma, dado su gran tamaño y la elevada frecuencia de extensión al córtex y al cuerpo calloso.

Además, en una menor proporción de casos se puede presentar como multifocal (<20%, si existe conexión entre las lesiones) o multicéntrico (2-5%, en caso de ser lesiones diferentes).

Introducción:

Diagnóstico por imagen:

Las características de imagen van a variar en función de la técnica empleada.

TC:

La TC es una técnica con bastantes limitaciones para el diagnóstico de glioblastoma, por lo que se debe completar el estudio con RM en todos los casos de sospecha del mismo.

Las características que nos harían sospechar la presencia de glioblastoma son:

- Masa irregular supratentorial hemisférica centrada en la sustancia blanca.
- Heterogénea: márgenes isodensos o hiperdensos, con centro hipodenso en relación con necrosis.
- Edema vasogénico circundante, habitualmente de abundante cuantía y que contribuye en gran medida al efecto masa generado.
- Hemorragia tumoral secundaria frecuente.
- En raras ocasiones puede presentar calcificaciones.

Introducción:

Diagnóstico por imagen:

RM:

La RM es el *gold standard* en el diagnóstico del glioblastoma y resulta totalmente imprescindible en su estudio. Las secuencias que debemos realizar y las características habituales en ellas son las siguientes:

- T1: masa hipointensa o isointensa con señal central heterogénea en relación con necrosis o hemorragia intratumoral.
- T2/FLAIR: hiperintensidad heterogénea de la masa e hiperintensidad de la sustancia blanca adyacente por edema vasogénico/infiltración tumoral asociada.
- T2*GRE/SWI: artefactos de susceptibilidad por la presencia de productos de degradación de la hemoglobina, calcificaciones o microvascularización.
- T1+C: intensa captación irregular periférica heterogénea con componente nodular y morfología en anillo.
- DWI/ADC: pueden no presentar restricción a la difusión o mostrar un componente mixto (difusión facilitada en las áreas de necrosis y restricción de la difusión en las porciones sólidas).
- Perfusión: elevación de rCBV, habitualmente > x2 respecto al parénquima cerebral sano.
- Espectroscopia: elevación de Cho y disminución de Cr y NAA.

Introducción:

En un intento de correlacionar nuestra experiencia con la literatura se ha realizado una revisión retrospectiva de los casos de glioblastoma atendidos en nuestro centro en los últimos 5 años.

De ellos, se han seleccionado 12 casos que presentan un diagnóstico radiológico complejo y en los que existió discordancia anatomo-radiológica. A propósito de los mismos, se revisa el diagnóstico diferencial habitual del glioblastoma así como los diagnósticos diferenciales más frecuentemente generados en nuestra experiencia.

Material y métodos:

Obtención de datos:

- A través del sistema de codificación de nuestro centro, se realiza una revisión retrospectiva de todos los pacientes atendidos en este desde el año 2018 al año 2022 (ambos inclusive) etiquetados como glioblastoma, obteniéndose una muestra inicial de 255 registros.
- Sobre estos se han aplicado como criterios de inclusión:
 - La realización RM cerebral para el diagnóstico
 - Confirmación histológica
- Esto resulta en una muestra total de 166 pacientes.
- Sobre los 166 pacientes seleccionados se reclutan datos epidemiológicos de sexo, edad al diagnóstico y al momento del fallecimiento, localización y lateralidad del tumor.

Material y métodos:

Análisis:

Nuestros resultados muestran una media de edad de 62 años al diagnóstico y una distribución de edades similar entre hombres y mujeres.

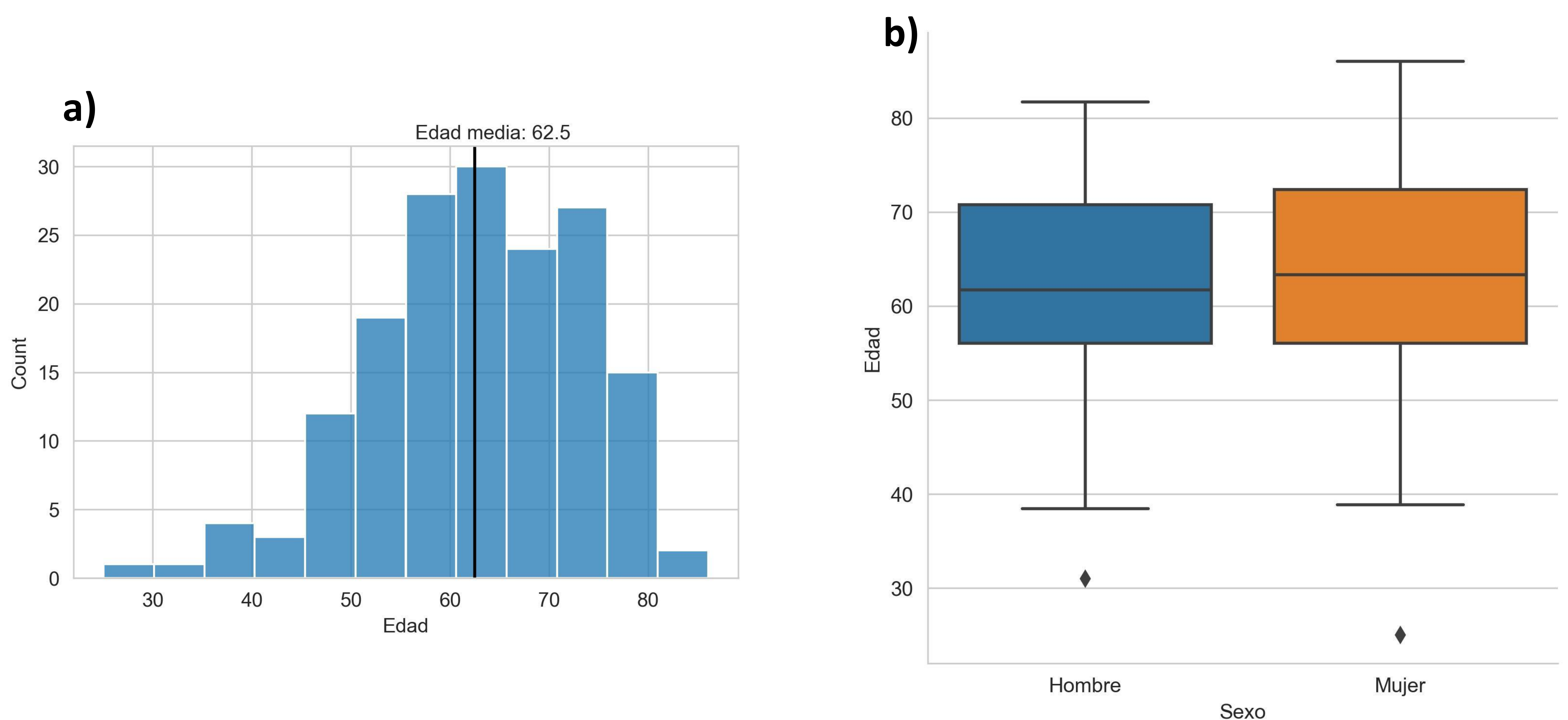


Figura 1: a) Histograma que muestra la distribución por edad de todos los casos, independientemente del sexo. b) Diagrama de caja que muestra la distribución por edad segregada por sexo.

Material y métodos:

Análisis:

Se encontró una incidencia mayor en varones (ratio varones/ mujeres de 1,48).

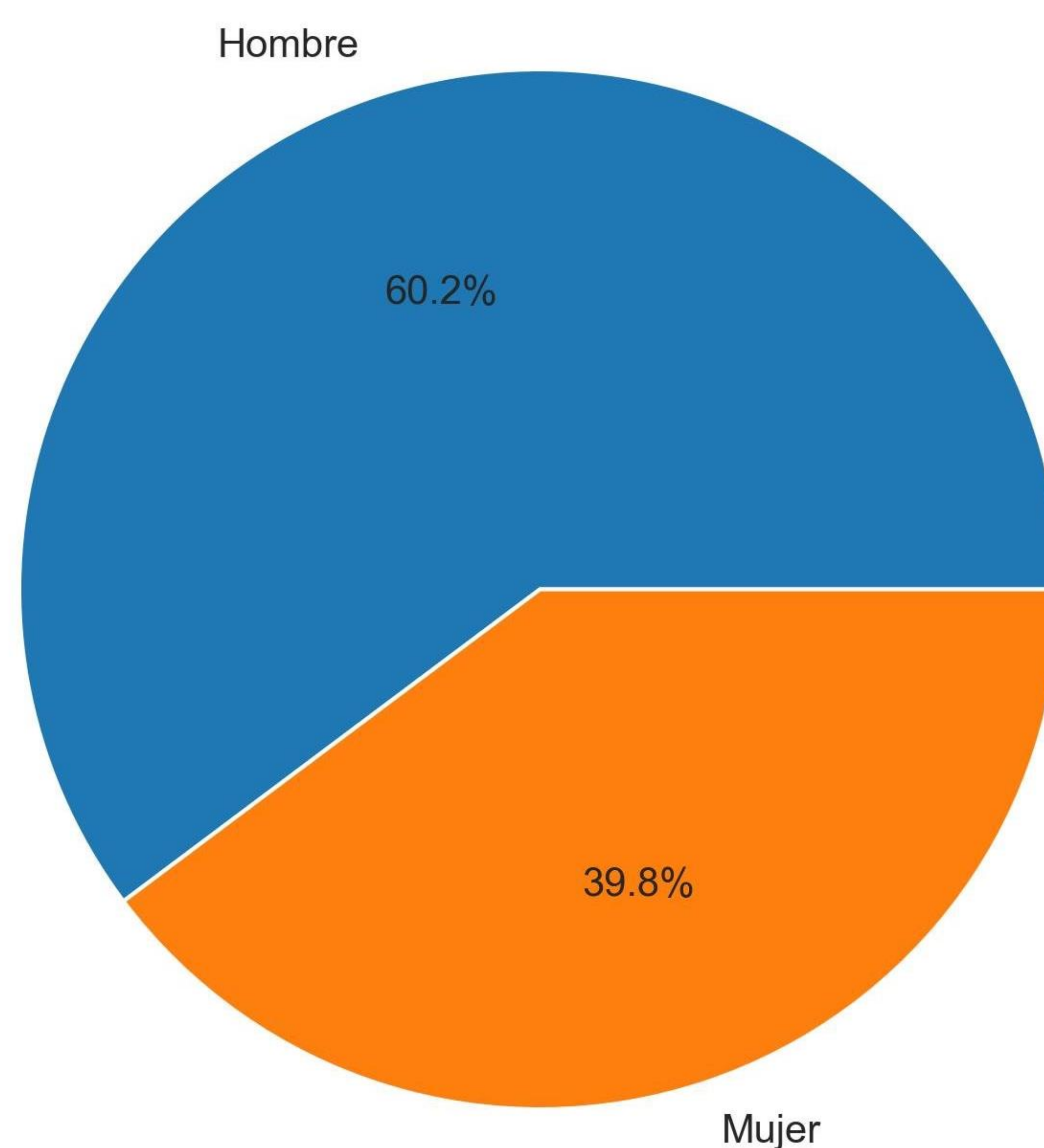


Figura 2. Diagrama sectorial de la distribución de la incidencia por sexo.

Material y métodos:

Análisis:

En cuanto a la localización central/ mayoritaria de los tumores; hemos observado un predominio en el lóbulo temporal, siendo el frontal el 2º más afectado, así como un discreto predominio del hemisferio derecho.

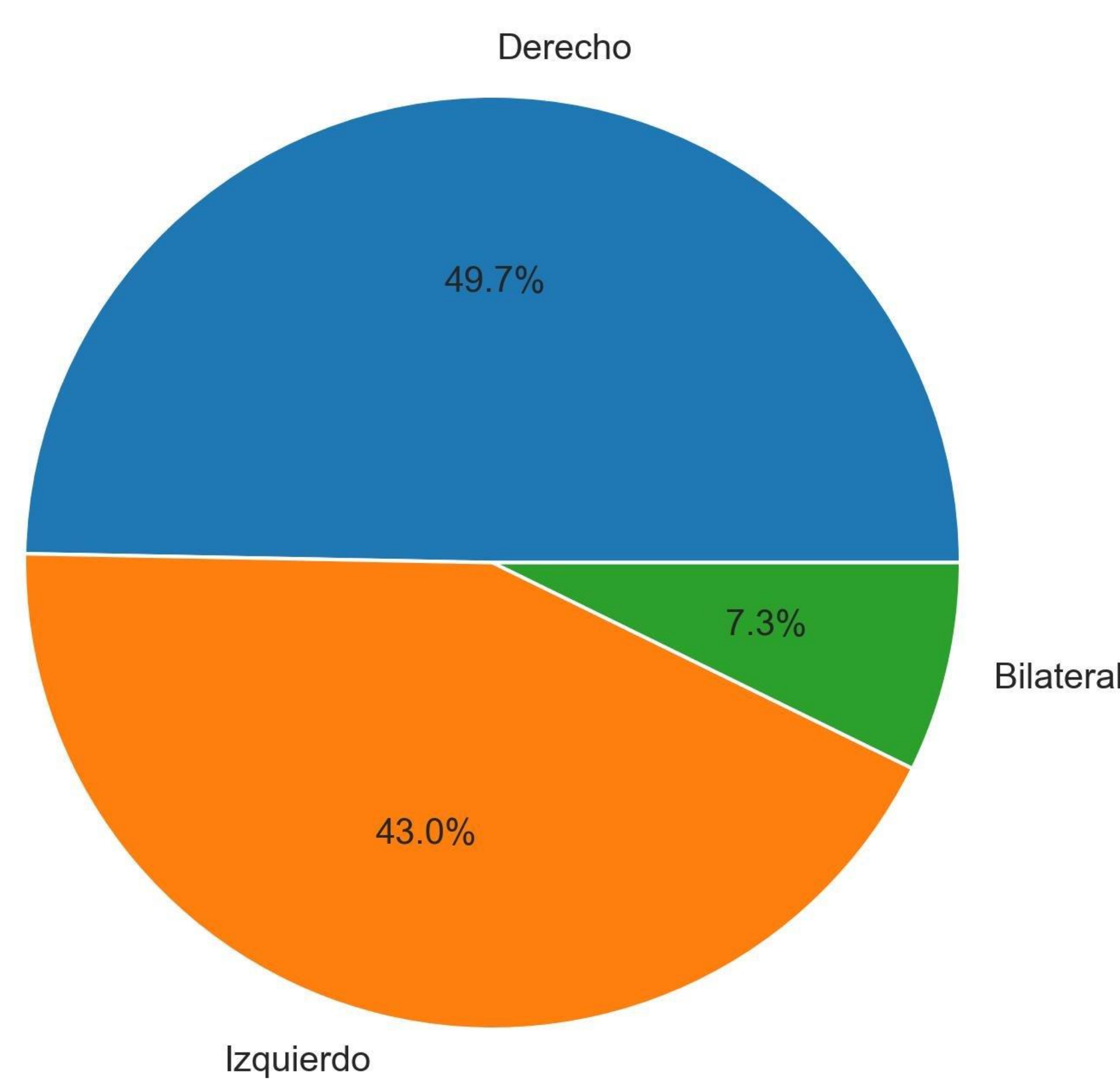


Figura3. Diagrama sectorial de la distribución de los tumores por hemisferios.

El análisis realizado se presenta de manera conjunta y más pormenorizada en la *tabla 2*, y los resultados obtenidos resultan congruentes con la literatura: predominio en el sexo masculino y pico de incidencia entre los 60-70 años.

Material y métodos:

Análisis:

Epidemiología	N= 166	
Sexo	Hombres: 99	Mujeres: 67
Media de edad	Al diagnóstico: 62 años	
	Al fallecimiento: 65 años	
Media de supervivencia	501 días = 16,4 meses	
Lateralidad	Derecha: 83	
	Izquierda: 72	
	Bilateral: 11	
Localización	Temporal: 67	
	Frontal: 49	
	Parietal: 33	
	Occipital: 6	
	Sustancia blanca y ganglios basales: 11	

Tabla 2. Resultados del análisis de los 166 casos de glioblastoma confirmados anatomopatológicamente que se han atendido en nuestro centro desde 2018 a 2022.

Material y métodos:

Análisis:

En cuanto a características morfológicas de imagen de las lesiones tumorales se han analizado: presencia de microhemorragias, presencia o ausencia de captación tras la administración de contraste, necrosis y edema/ infiltración peritumoral (definido como la presencia de hiperseñal en secuencias T2). Los resultados se presentan en la siguiente tabla (*tabla 3*).

Características de imagen	Captación	Necrosis	Edema/ infiltración peritumoral	Microhemorragias
Si	158	152	143	133
No	4	14	24	28
No disponible	4			5
Porcentaje	97,5%	91,5 %	85,5%	82,6%

Tabla 3. Análisis de la presencia/ ausencia de las características valoradas (captación, necrosis, edema o infiltración tumoral y microhemorragias) en el total de casos.

Material y métodos:

Análisis:

Las características típicas presentan una alta frecuencia, confirmando gran seguridad al diagnóstico cuando identificamos todas ellas; pero este hecho a su vez nos lleva a dudar del diagnóstico de glioblastoma en su ausencia.

De los 166 casos de glioblastoma confirmados por anatomía patológica, solamente 16 no habían sido sugeridos en el informe de RM cerebral realizado por un neurorradiólogo experto. De estos, se seleccionan 12 casos en los que las características morfológicas por imagen resultan complejas y se realiza un análisis exhaustivo para detectar cuales han sido los motivos que han conducido a sugerir diagnósticos alternativos.

Resultados:

El análisis de los 12 casos discordantes se presenta de forma pormenorizada en la *tabla 4*, y corona la ausencia de necrosis como el principal distractor, pues esta no estaba presente en un 66% de los casos (8 de los 12 analizados), lo cual supone un porcentaje significativamente mayor al 3,8 % (14 de los 166 casos) detectado en la población total a estudio.

Asimismo, la ausencia de microhemorragias se presenta en una proporción de casos idéntica y en casi todos ellos se ha asociado a la ausencia de necrosis. Cabe mencionar en este punto, tal como se reflejaba en la *tabla 3*, que en algunos estudios (principalmente los más antiguos), no se dispone de las secuencias específicas para su valoración, lo cual supone una limitación a tener en cuenta.

Otro de nuestros principales distractores ha resultado ser la presencia de calcificaciones. Si bien esta se describe en la literatura como muy rara, debemos recordar que es posible su existencia. En nuestra muestra se han detectado en tan solo 2 casos (1,2 %) y en ambos la orientación diagnóstica se ha dirigido a oligodendroglioma en base a la presencia de las mismas.

Resultados:

	Captación/re alce	Necrosis	Edema/ infiltración tumoral	Microhemo rragias	rCBV	Otras	Diagnóstico propuesto
1	Si	No	No	Si	5,5	Calcificación	Astrocitoma grado 3/ Oligodendroglioma
2	Si	Si	Si	Si	2		Oligodendroglioma
3	Si	No	Si	No	4		Astrocitoma grado 3
4	Si	No	Si	No	8		Oligodendroglioma
5	Si	Si	Si	No disponible	No disponible	Multicéntrico	Linfoma
6	No	No	No	No	No disponible		Astrocitoma de bajo grado
7	Si	No	No	No	4,2		Encefalitis /Astrocitoma de bajo grado
8	Si	No	Si	No	No		Glioma grado 3
9	Si	Si	Si	Si	No		Oligodendroglioma
10	Si	Si	No	No	6,6	Calcificación	Oligodendroglioma
11	Si	No	Si	No	3,8		Glioma grado 3
12	No	No	No	No	No		Encefalitis / Glioma de bajo grado

Tabla 4. Análisis de las características de imagen de los 12 casos en los que no ha existido adecuada correlación anátomo-radiológica.

Resultados:

Se presenta la proporción de hallazgos en las características valoradas en los casos seleccionados en contraposición a los casos que cumplen criterios clásicos (*tabla 5*).

	Captación	Necrosis	Edema/ infiltración peritumoral	Microhemorragias
Casos clásicos	96,1 %	96,8 %	88,2 %	83,8 %
Casos seleccionados	83,3 %	27,3 %	63,3 %	33,3 %
Total de casos	95,2 %	92,1 %	86,6 %	80,1 %

Tabla 5: Proporción de hallazgos en los casos normales en relación con los seleccionados.

Se ha realizado además una regresión logística binomial múltiple, que si bien presenta importantes limitaciones por el pequeño número de datos en el grupo seleccionado ($n=12$), obtiene *odds ratios* estadísticamente significativas al comparar la presencia de microhemorragias y necrosis entre el grupo de casos seleccionados y el control de casos que cumplen características típicas.

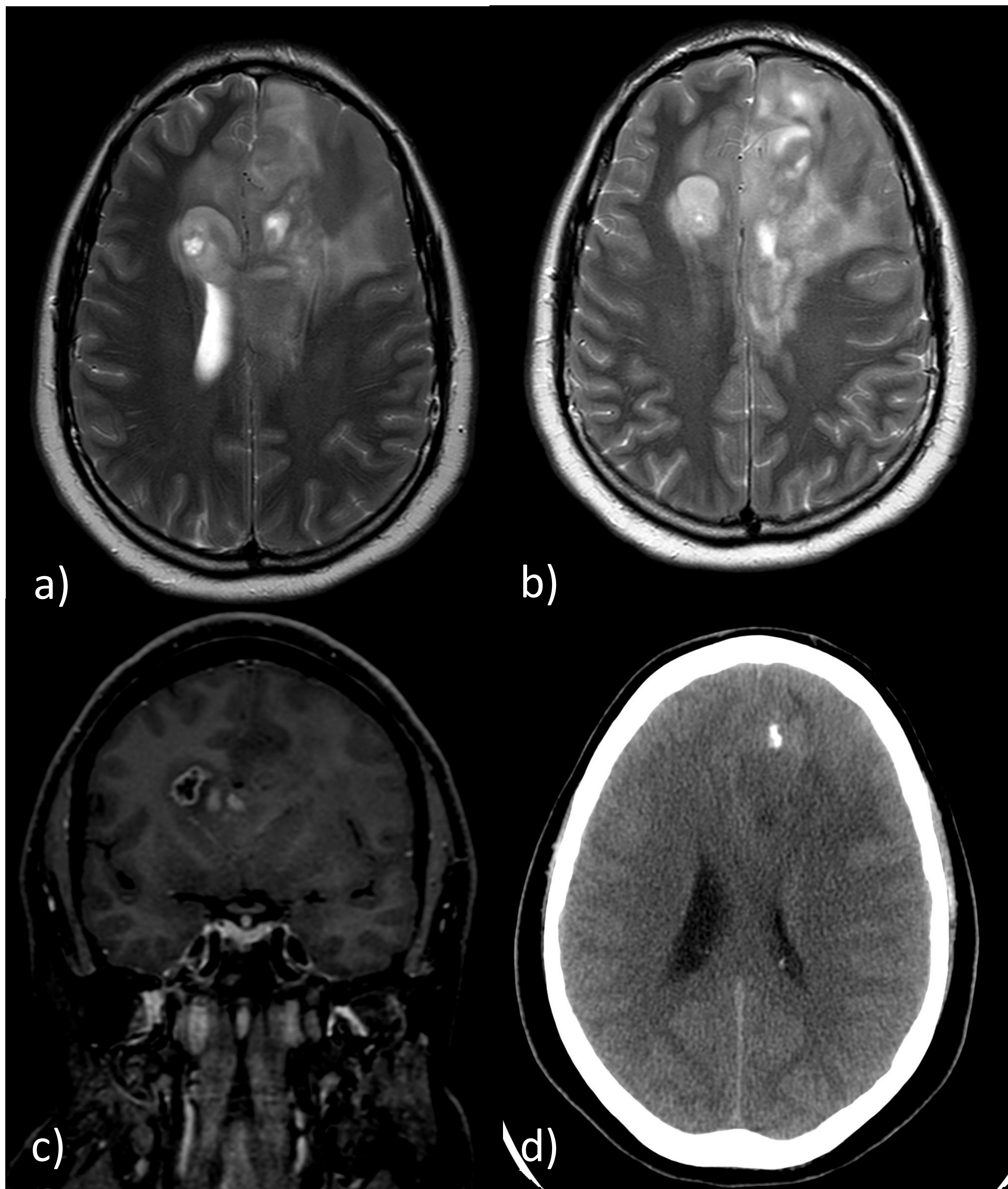
Resultados:

El realce tumoral tras la administración de gadolinio se posiciona como la característica de imagen más constante, apareciendo en la práctica totalidad de los mismos; únicamente no se ha detectado en 4 de los 166 casos (si bien cabe destacar que en otros 4 casos no se dispone de las secuencias específicas para su análisis); a pesar de lo cual no se han obtenido diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en el análisis de dicha característica.

Dos de los casos incluidos en esta selección además de la ausencia de realce tampoco mostraban necrosis ni microcalcificaciones, lo cual impide su diagnóstico certero en base a las características morfológicas de imagen.

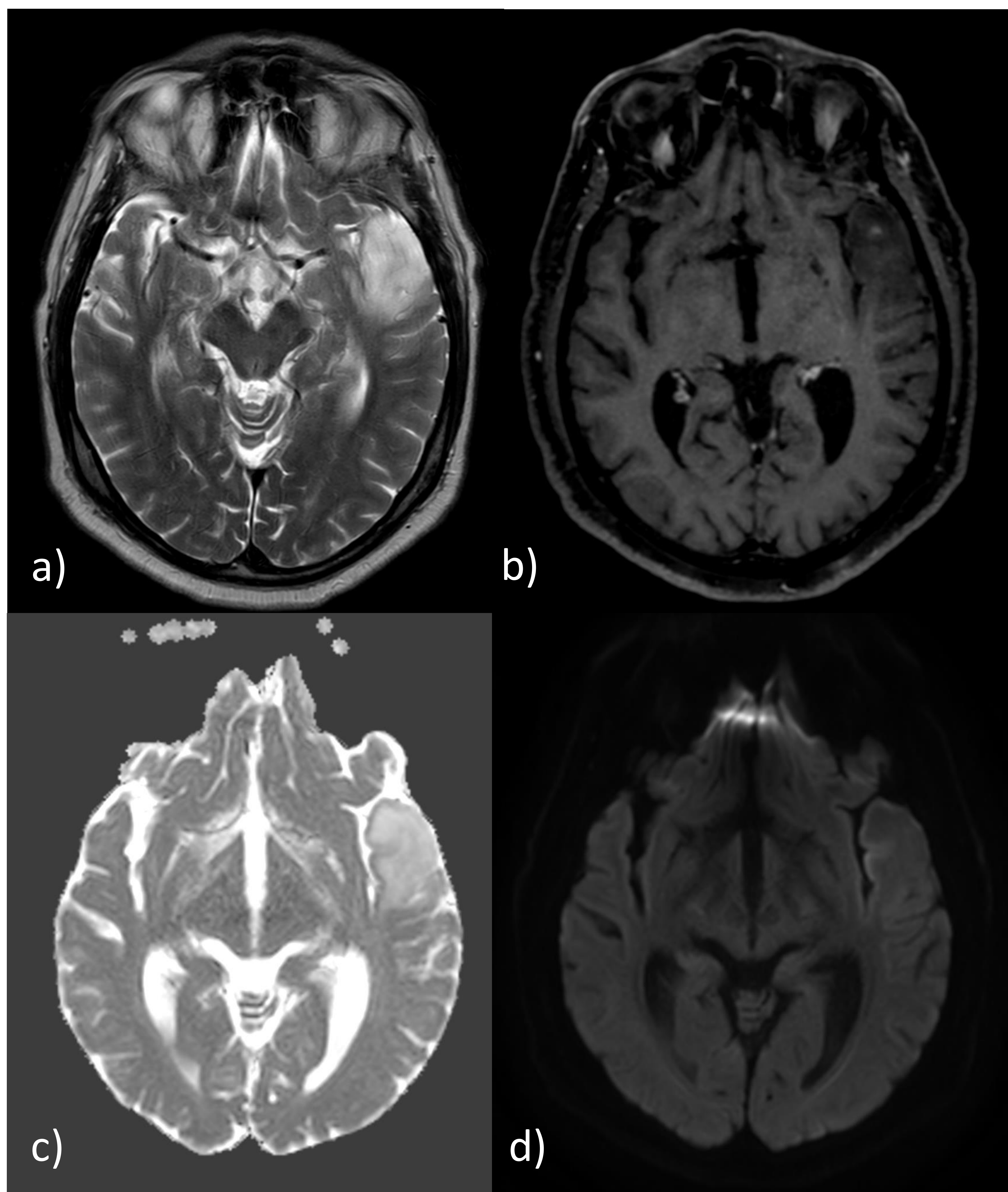
La variabilidad individual de los tumores origina limitaciones tanto en su diagnóstico como en su tratamiento. Es en este punto donde se espera que las nuevas técnicas de radiómica jueguen un papel importante, pues al permitir la detección de parámetros no objetivables por el ojo humano podrán servir de ayuda en casos complejos y contribuir en última instancia a dirigirnos hacia una medicina personalizada y de precisión.

Resultados:



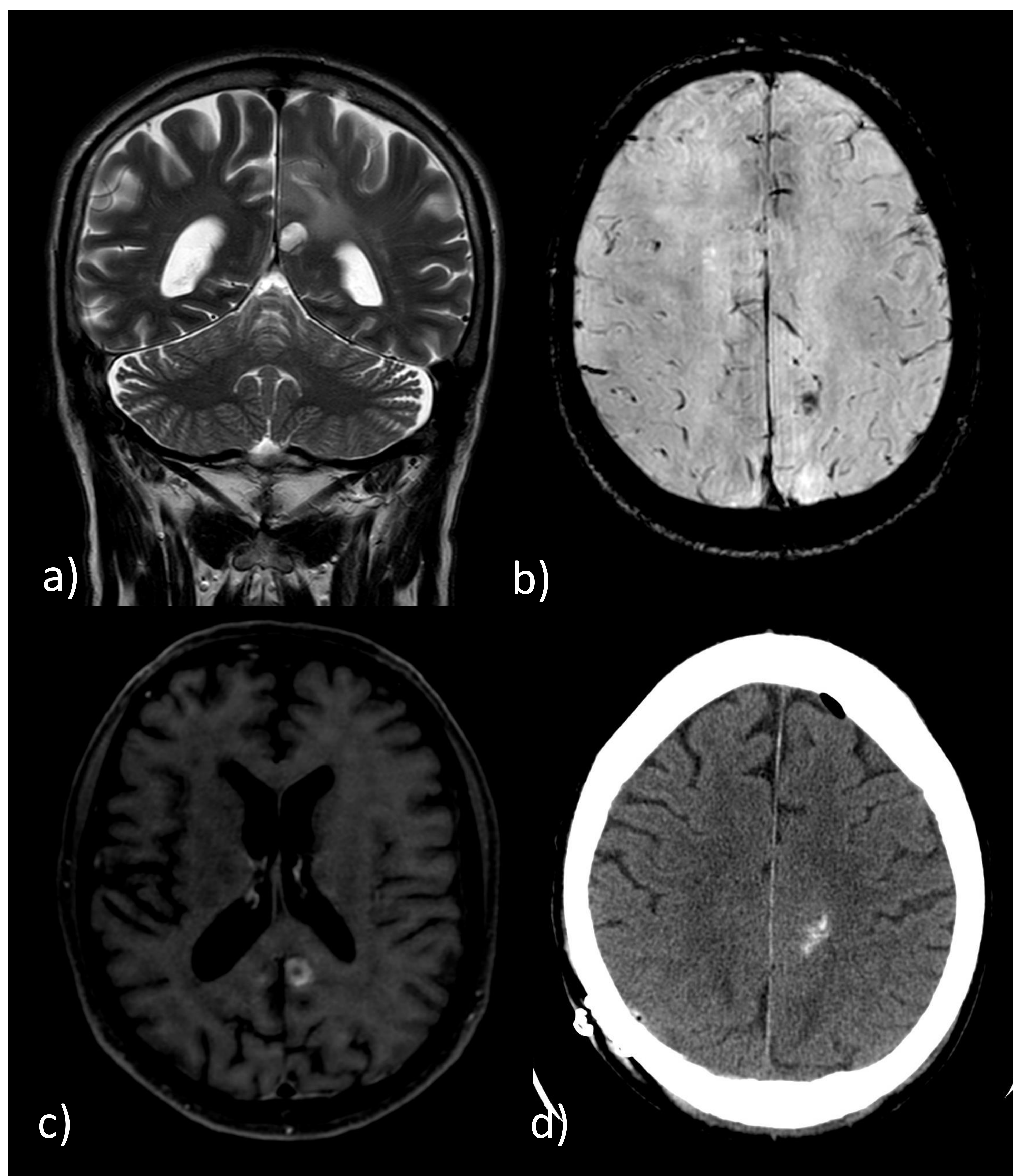
Caso 2: Glioblastoma frontal izquierdo con proyección al hemisferio contralateral a través de la rodilla del cuerpo caloso. a) y b) RM en secuencia potenciada en T2 FLAIR: hiperseñal perilesional compatible con edema/ infiltración peritumoral; c) RM tras inyección IV de gadolinio en reconstrucción coronal: lesión nodular con captación de contraste periférico irregular; d) TC sin contraste: calcificaciones en el seno de la lesión. Diagnóstico propuesto: oligodendroglioma

Resultados:



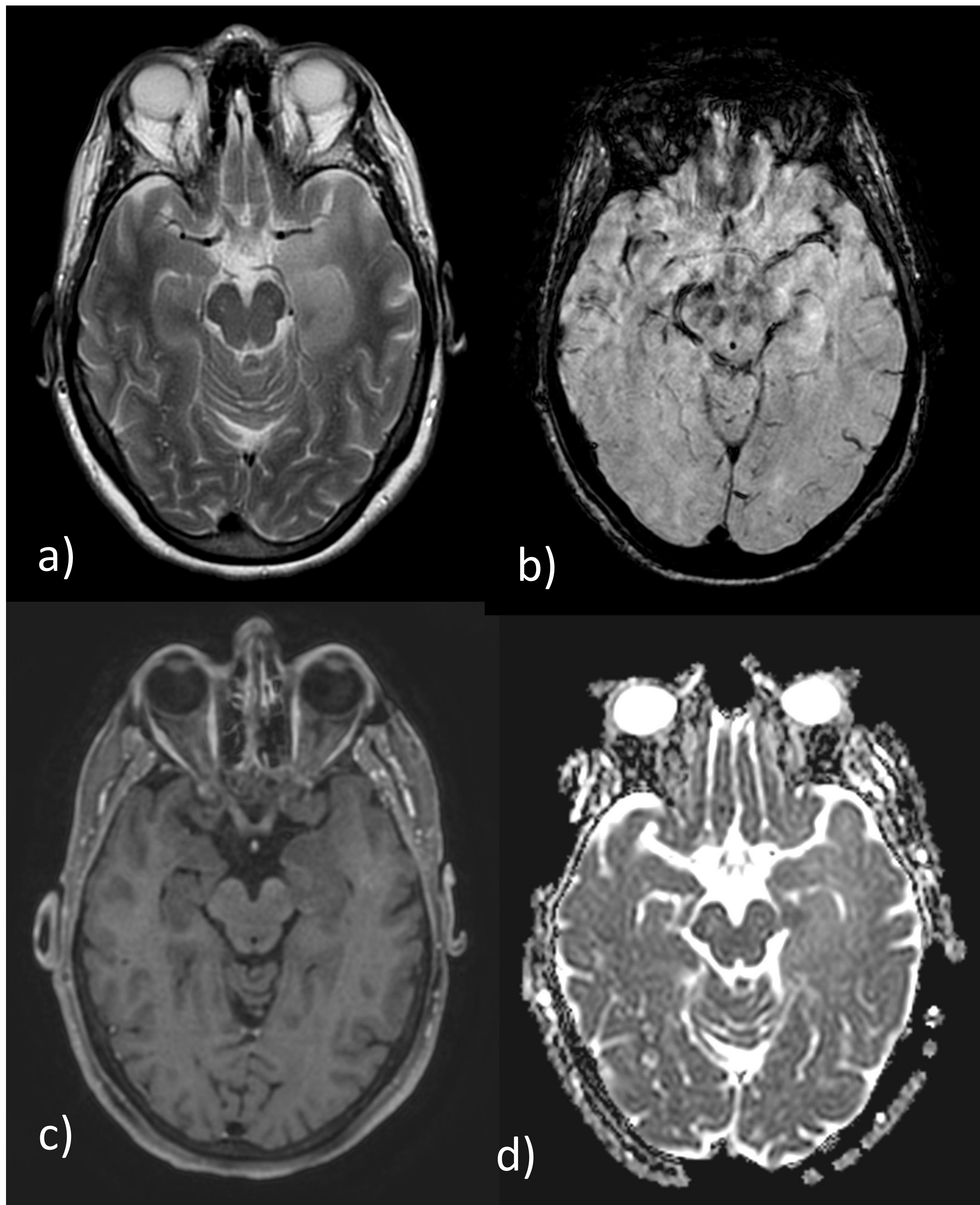
Caso 8: Glioblastoma temporal izquierdo. a) RM en secuencia potenciada en T2: lesión de aspecto infiltrativo corticosubcortical que compromete al giro temporal superior izquierdo, opérculo temporal y tercio posterior de la ínsula. b) RM tras inyección IV de gadolinio: tenues áreas de realce puntiforme. c) y d) Secuencias de ADC y b1000: difusión facilitada en la lesión. Diagnóstico propuesto: glioma grado 3.

Resultados:



Caso 10: Glioblastoma paracentral parietal izquierdo a) RM en secuencia potenciada en T2 en reconstrucción coronal: lesión infiltrativa cortico-subcortical paracentral izquierda con afectación de giros parietales posterosuperior y posteroinferior ipsilaterales. b) T2*: no se evidencian microhemorragias. c) RM tras inyección IV de gadolinio: foco de realce milimétrico de morfología anular. d) TC sin contraste: calcificaciones en el seno de la lesión. Diagnóstico propuesto: oligodendroglioma.

Resultados:



Caso 12: Glioblastoma temporal izquierdo a) RM en secuencia potenciada en T2: alteración de la señal y tumefacción cortico-subcortical de la región mesial del lóbulo temporal izquierdo, incluyendo afectación de amígdala e hipocampo b) T2*: no se evidencian microhemorragias c) RM tras inyección IV de gadolinio: no se visualizan áreas de realce d) ADC: difusión facilitada en la lesión. Diagnóstico propuesto: encefalitis o glioma de bajo grado.

Discusión:

Diagnóstico Diferencial:

El diagnóstico diferencial habitual del glioblastoma incluye las siguientes entidades:

Tumorales:

- Metástasis: pueden presentar características de imagen idénticas.
 - Suelen ser múltiples
 - Habitualmente están centradas en la sustancia gris o en la unión sustancia gris-sustancia blanca
- Astrocitoma, IDH-mutante, grados 3-4 de la OMS: puede ser indistinguible.
 - Pacientes más jóvenes
 - Habitualmente menos infiltrativos y con menor grado de necrosis
 - Un signo altamente sugestivo es la presencia del T2/FLAIR *mismatch*
- Oligodendroglioma grado 3 de la OMS: puede ser infiltrativo, lo cual dificultaría el diagnóstico diferencial por criterios de imagen.
 - Menos edema vasogénico
 - Calcificaciones más frecuentes
- Linfoma cerebral primario: debe tenerse especialmente en cuenta en los pacientes con inmunodeficiencia, donde puede presentar necrosis central.
 - Realce tras la administración de contraste homogéneo.
 - Restricción a la difusión

Discusión:

Diagnóstico Diferencial:

No tumorales:

- Absceso: puede ser difícil de distinguir de un glioblastoma con transformación hemorrágica, pues en ambos casos se presenta restricción a la difusión central.
 - Signo del doble anillo.
- Toxoplasmosis: se debe tener en cuenta especialmente en pacientes con inmunodeficiencia.
- Desmielinización tumefactiva:
 - Pacientes más jóvenes
 - Patrón de realce en anillo abierto.
- Vasculitis tumefactiva: puede presentar necrosis y microhemorragias en T2*
- Infarto subagudo: en estos casos la historia clínica puede ser imprescindible.
 - No presenta elevación de rCVB ni Colina.

Discusión:

La ausencia de necrosis y microhemorragias han resultado ser los distractores más frecuentes, llevando a plantear como principales diagnósticos diferenciales tumores de menor grado histológico (principalmente oligodendroglioma y astrocitoma) y procesos inflamatorios/infecciosos (encefalitis).

Asimismo, cabe recordar que, si bien muy infrecuente, la presencia de calcificaciones es posible en el glioblastoma. Esta característica ha resultado ser un fuerte distractor, llevando a sugerir el diagnóstico de oligodendroglioma en la totalidad de los casos en los que han aparecido a pesar de presentar estos las demás características de imagen típicas de glioblastoma.

Discusión:

Cabe destacar que en nuestra muestra se incluyen 6 casos anteriores al 2021 clasificados por anatomía patológica como glioblastomas, pero en los que se refleja mutación de IDH. Aunque actualmente no cumplirían criterios para el diagnóstico y deberían ser clasificados como astrocitomas de alto grado, se ha decidido mantenerlos en el análisis puesto que si lo hacían al momento del diagnóstico.

En estos no se han encontrado diferencias significativas en cuanto a las características de imagen analizadas, lo cual nos hace suponer que las modificaciones en la clasificación taxonómica de los tumores del sistema nervioso central realizadas en la última revisión de la OMS del 2021 podrían generar en lo sucesivo mayor número de discordancias anátomo-radiológicas, siendo estas difícilmente solventables.

Conclusiones:

El glioblastoma típico podría describirse como una masa intraparenquimatosa de grandes dimensiones, heterogénea (con necrosis central y relace periférico), y rodeada por edema vasogénico. Estas características de imagen típicas están presentes en la gran mayoría de los casos, lo cual ha permitido que la imagen (especialmente la RM) se convierta en una prueba imprescindible en su diagnóstico; pero a su vez, la ausencia de las mismas dificulta ampliamente el diagnóstico.

El diagnóstico diferencial típico más frecuente incluye las metástasis y otros gliomas difusos (oligodendroglioma y astrocitoma, principalmente el de alto grado). En nuestra experiencia, la ausencia de necrosis y microhemorragias han resultado ser los distractores más frecuentes, llevando a plantear como principales diagnósticos diferenciales tumores de menor grado histológico (oligodendroglioma y astrocitoma) y procesos inflamatorios/infecciosos (encefalitis).

Asimismo, cabe recordar que, si bien muy infrecuente, la presencia de calcificaciones es posible en el glioblastoma. Esta característica ha resultado ser un fuerte confusor, llevando a sugerir el diagnóstico de oligodendroglioma en la totalidad de los casos en los que han aparecido a pesar de presentar características de imagen compatibles con glioblastoma.

Referencias:

1. Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro-Oncology* [Internet]. 2021 Jun 29;23(8).
2. Osborn AG, Louis DN, Poussaint TY, Linscott LL, Salzman KL. The 2021 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: What Neuroradiologists Need to Know. *American journal of neuroradiology : AJNR* 2022 Jul;43(7):928-937.
3. Anne G. Osborn, Luke L. Linscott, Karen L. Salzman. *Osborn's Brain: Imaging, Pathology, and Anatomy* . Third Edition ed.: Elsevier LTD; 2023.
4. Johnson DR, Giannini C, Vaubel RA, Morris JM, Eckel LJ, Kaufmann TJ, et al. A Radiologist's Guide to the 2021 WHO Central Nervous System Tumor Classification: Part I—Key Concepts and the Spectrum of Diffuse Gliomas. *Radiology*. 2022 Sep;304(3):494–508.
5. Bapuraj JR, Perni K, Gomez-Hassan D, Srinivasan A. Imaging Surveillance of Gliomas: Role of Basic and Advanced Imaging Techniques. *Radiologic Clinics of North America* [Internet]. 2021 May 1 [cited 2024 Mar 3];59(3):395–407.