

## Utilidad de la resonancia magnética avanzada para la aproximación diagnóstica preoperatoria en gliomas

### Usefulness of advanced magnetic resonance for the preoperative diagnostic approach in gliomas

Franco Rinaudo Marini<sup>1</sup> , Francisco Pueyrredón<sup>1</sup>, Daniel Velázquez Quintar<sup>1</sup>, Javier Campana<sup>1</sup>, Federico Garavaglia<sup>1</sup> , Enrique Herrera<sup>1</sup>.

1. Sanatorio Allende. Servicio de Neurocirugía

Correspondencia: Federico Garavaglia email: rinaudomarini@gmail.com

#### Resumen

**INTRODUCCIÓN:** Los tumores cerebrales son lesiones de gran diversidad histológica y genética, de ellos los gliomas son el grupo más frecuente. Los avances imagenológicos enfocados en la resonancia magnética avanzada y funcional, así como la categorización genética han permitido mejorar el enfoque terapéutico de estos pacientes, pero sin cambios significativos en el pronóstico.

**OBJETIVO:** Reconocer la capacidad de la Espectroscopía, Perfusión y Difusión para el diagnóstico preoperatorio sobre las características histopatológicas e inmunohistoquímicas de las lesiones ocupantes de espacio de origen glial.

**MATERIAL Y MÉTODO:** Se aplicaron técnicas de resonancia magnética avanzada (Espectroscopia - Perfusión - Difusión) a los pacientes con lesiones ocupantes de espacio en SNC con diagnóstico histopatológico de gliomas. Se correlacionaron estos resultados con el análisis histopatológico e inmunohistoquímico de las piezas quirúrgicas. Se revisó la asociación de estos índices imagenológicos (Índice Cho/Cr-Cho/NAA-NAA/Cr-DWI-rCVB) con la histología y la inmunohistoquímica en relación al índice de replicación celular de estas lesiones (anticuerpo KI 67)

**RESULTADOS:** Se evidenció una relación entre aumento de índices de espectroscopia (Cho/Cr y Cho/NAA) e índices de difusión (DWI) y su relación con KI67/MIB1 en tumores de alto grado.

**DISCUSIÓN:** Si bien los resultados no pueden probarse de forma estadística debido al tamaño de la muestra se puede evidenciar asociación entre hallazgos imagenológicos preoperatorios con características genéticas tumorales de forma preoperatoria.

**CONCLUSION:** Las técnicas imagenológicas han avanzado en forma significativa en las últimas décadas, pero poco se ha logrado influir en el pronóstico de pacientes con lesiones gliales del SNC. La posibilidad de conocer en una etapa preoperatoria de las características histológicas e inmunohistoquímicas de los tumores primarios del SNC podría ser de gran ayuda en el abordaje interdisciplinario de estas lesiones.

**Palabras claves:** Gliomas, Neuroimágenes, Resonancia Magnética, Sistema Nervioso Central, Ki 67.

#### Abstract

**INTRODUCTION:** Brain tumors are lesions of great histological and genetic diversity, of which gliomas are the most frequent group. Imaging advances focused on advanced and functional magnetic resonance imaging, as well as genetic categorization, have made it possible to improve the therapeutic approach for

these patients, but without significant changes in prognosis.

**OBJECTIVE:** To recognize the capacity of Spectroscopy, Perfusion and Diffusion for the preoperative diagnosis of the histopathological and immunohistochemical characteristics of space-occupying lesions of glial origin

**MATERIAL AND METHODS:** Advanced magnetic resonance techniques (Spectroscopy - Perfusion - Diffusion) were applied to patients with space-occupying lesions in the CNS with a histopathological diagnosis of gliomas. These results were correlated with the histopathological and immunohistochemical analysis of the surgical specimens. The association of these imaging *pág. 2* indices (Cho/Cr-Cho/NAA-NAA/Cr-DWI-rCBV Index) with histology and immunohistochemistry in relation to the cell replication index of these lesions (KI 67 antibody) was reviewed.

**RESULTS:** A relationship was found between increased spectroscopy indices (Cho/Cr and Cho/NAA) and diffusion indices (DWI) and their relationship with KI67/MIB1 and high-grade tumors.

**DISCUSSION:** Although the results cannot be statistically proven due to the size of the sample, an association between preoperative imaging findings with preoperative tumor genetic characteristics can be evidenced.

**CONCLUSION:** Imaging techniques have advanced significantly in recent decades, but little has been achieved in influencing the prognosis of patients with glial lesions of the CNS. The possibility of knowing in a preoperative stage the histological and immunohistochemical characteristics of primary CNS tumors could be of great help in the approach.

**Keywords:** Gliomas, Neuroimaging, Magnetic Resonance Imaging, central nervous system, cell proliferation.

## Introducción

Las lesiones ocupantes de espacio dentro del sistema nervioso central (SNC) son un importante problema de salud y representan en muchas oportunidades un desafío imagenológico. Los métodos de imágenes juegan un rol elemental en el manejo de los tumores intracerebrales. La Resonancia Magnética (RM) en particular ha surgido como la modalidad más frecuentemente utilizada para la evaluación de estas lesiones<sup>1,2,3</sup>.

El mayor desafío diagnóstico es evaluar y diferenciar de forma no invasiva entre las distintas lesiones intra-axiales logrando así una mejor planificación postoperatoria. La integración entre la información anatómica suministrada por la RM convencional y las técnicas avanzadas puede ayudar a optimizar la clasificación y aumentar la certeza diagnóstica. Entre estas técnicas avanzadas de RM están las más utilizadas con las imágenes en perfusión (PW-MRI), difusión (DW-MRI) y la espectroscopia por RM (MRS).

La Espectroscopia por RM (MRS) es un instrumento que permite reconocer moléculas y características biofísicas específicas de un tejido. Con este método se genera un espectro que provee información detallada acerca de las vías metabólicas y sus alteraciones<sup>4</sup>. Esto ha hecho que la MRS se convierta en una técnica con gran aplicación en la clínica<sup>5</sup>.

El N-Acetil Aspartato (NAA), creatina (Cr) y colina (Cho) son los metabolitos cerebrales más

importantes capaces de producir una señal en la MRS. El NAA es un marcador neuronal el cual se encuentra típicamente disminuido en los tumores cerebrales. El Cr es un derivado del metabolismo energético y su valor es considerado constante. La Cho se relaciona con la proliferación celular y el recambio de membranas, algo frecuente en contexto de enfermedades proliferativas como los tumores. Otros componentes importantes son los lípidos (Lip) y el lactato (Lac), relacionados con la presencia de necrosis y metabolismo anaeróbico respectivamente. El aumento de estos metabolitos se observa en metástasis y tumores de alto grado.

Dado que los valores de Cho y NAA se alteran ante procesos proliferativos la relación entre ellos (Índice Cho/NAA) así como con la Cr (Cho/Cr - Cr/NAA) es de gran utilidad para caracterizar las distintas lesiones ocupantes de espacio dentro del sistema nervioso central<sup>6-9</sup>. La Perfusion por RM (PW-MRI) es un método que tiene la capacidad de proveer información sobre la dinámica vascular. Estas técnicas aplicadas al estudio de lesiones en el sistema nervioso permiten definir de manera cualitativa y cuantitativa la microvasculatura de una región determinada del cerebro y de esta forma ayudar al diagnóstico y clasificación de los tumores<sup>10</sup>.

Varios estudios han demostrado que el aumento del Flujo Sanguíneo Cerebral relativo (Relative Cerebral Blood Flow o rCBV) se correlaciona con un mayor grado de angiogénesis y por lo

tanto de mayor agresividad, esto lo convierte en un potencial biomarcador imagenológico para el diagnóstico diferencial de distintas lesiones dentro del SNC, así como también clasificar el grado tumoral<sup>11,12</sup>.

La Difusión en RM (DWI) es un método que permite obtener información respecto al movimiento de las partículas de agua entre las células. Se puede calcular un valor llamado coeficiente aparente de difusión (Apparent Diffusion Coefficient o ADC) el cual es inversamente proporcional a la densidad celular. De esta forma se puede valorar la densidad celular de un tejido determinado. Se interpreta que cuando mayor celularidad tenga un tejido menor será la capacidad de las moléculas de agua de moverse y por ende el tejido tendrá una restricción en la difusión (ADC bajo). Se ha visto que los tumores de alto grado presentan valores de ADC inferiores a las lesiones de bajo grado. Además, ciertas lesiones como los abscesos tienen un comportamiento particular en esta secuencia lo que permite mayor certeza en su diagnóstico<sup>13-15</sup>. Algunos estudios han sugerido sobre el valor de pronóstico preoperatorio que tiene el ADC en el manejo de gliomas<sup>16</sup>.

De esta forma se puede comprender que los métodos de RM avanzados aportan importante información respecto a las características metabólicas de las lesiones del SNC, de esta forma se convierten en elementos de gran utilidad clínica que permiten obtener información respecto a la etiología de las mismas y así ser de gran ayuda para el manejo integral.

## Objetivo

Reconocer la capacidad de la Espectroscopía, Perfusión y Difusión para el diagnóstico preoperatorio sobre las características histopatológicas e inmunohistoquímicas de las lesiones ocupantes de espacio de origen glial.

### Objetivo Secundario

- Reconocer las características demográficas de las lesiones de origen glial
- Caracterizar los hallazgos imagenológicos de las lesiones gliales en RMN convencional
- Reconocer la utilidad de las técnicas de RMN avanzada en predecir el valor de KI67
- Reconocer la capacidad de las técnicas de RMN avanzada en predecir el diagnóstico histológico preoperatorio de las lesiones gliales del SNC
- Facilitar la categorización preoperatoria de pacientes con lesiones gliales del SNC a fin de poder planificar abordajes terapéuticos según el riesgo de cada paciente.

## Materiales y métodos

Se realizó un estudio descriptivo, prospectivo y analítico. Para la realización del mismo fueron reclutados todos los pacientes con lesiones ocupantes de espacio en el sistema nervioso central en quienes, previo a cualquier estudio invasivo de diagnóstico histológico, se haya realizado una resonancia magnética de cerebro con espectroscopía, perfusión y difusión. Además, los pacientes debían contar con material de anatomía patológica de dicha lesión que incluya estudio inmunohistoquímico (Anticuerpo KI67/MIB 1). Se incluyeron a todos los pacientes mayores de 16 años ingresados desde el 1 de enero de 2020 hasta el 15 de noviembre de 2020 en nuestra institución. Se tomó como criterio de inclusión que la imagen se haya realizado en nuestra institución y haya sido valorada por el Servicio de Diagnóstico por Imágenes. Todas las muestras de anatomía patológica fueron analizadas por patólogos especialistas en lesiones del sistema nervioso central.

Para llevar a cabo la resonancia se utilizaron secuencias volumétricas T1 con posterior reconstrucción multiplanar de 3mm- Se-T1 en el plano sagital, secuencias sin techo-T1, F.S.E. T2, FLAIR y Difusión en el plano axial y secuencia F.S.E. T2 en el plano coronal, con cortes de 5 mm de espesor a nivel de todo el cerebro. Se completó el examen con inyección de Gadolinio con secuencias volumétricas T1 y posterior Reconstrucción Multiplanar. Se realizaron además Espectroscopía con secuencias PRESS, con Protón de Hidrógeno, de tipo multi voxel. Tras la inyección de gadolinio se realizaron secuencias de perfusión. Se tomaron en consideraciones sólo las lesiones de origen glial (Astrocitoma Pilocítico, Oligodendroglioma, Astrocitoma, Astrocitoma Anaplásico, Glioblastoma) y se comparan los hallazgos imagenológicos con los resultados de anatomía patológica, con especial énfasis en la asociación de las técnicas avanzadas de RMN con los resultados de la inmunohistoquímica.

### Análisis estadístico

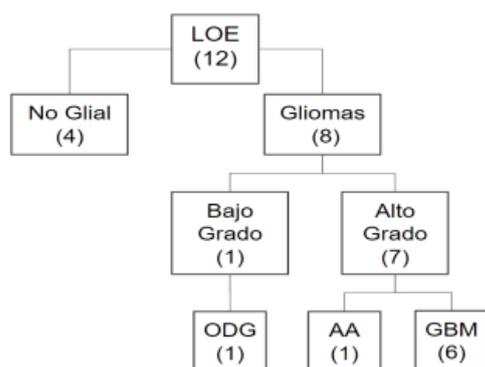
Para la realización de este trabajo se utilizaron métodos estadísticos descriptivos mediante el uso del software estadístico r Medic ("Mangeaud A, Elías Panigo DH. 2018 R-Medic. Un programa de análisis estadístico sencillo e intuitivo. Revista Methodo 3 (1) 18-22.")

## Aspectos éticos

Se respetó la Declaración de Helsinki 2013 y la Legislación Nacional vigente (ANMAT “Guía de buenas prácticas clínicas en investigación de salud”, Ley Provincial n° 9694 y la Ley 25.326 de Habeas Data.

## Resultados

El total de pacientes ingresados en nuestro servicio por lesiones ocupantes de espacio que contarán con estudios de RMN avanzada fue de 12 (Figura 1) de los cuales 8 corresponden a lesiones de origen glial, 2 metástasis, 1 meningioma y 1 linfoma. De los 8 pacientes que presentaron lesiones de origen glial 6 fueron Glioblastomas Multiforme (WHO IV) 1 fue Astrocitoma Anaplásico (WHO III) y 1 Oligodendroglioma (WHO II) con valores de Ki 67/MIB1 que oscilaron entre 5 y 20%<sup>17</sup>.



**Figura 1.** Distribución de Lesiones ocupantes de espacio (LOE: Lesión Ocupante de espacio ODG: Oligodendroglioma AA: Astrocitoma Anaplásico GBM: Glioblastoma Multiforme)

De estos pacientes 7 presentaron estudio de espectroscopia y perfusión mientras que uno presentaba solamente estudio de perfusión el cual solo se utilizó para el estudio de perfusión y difusión.

La población se conformó de 5 hombres y 3 mujeres con edad entre 47 y 73 años.

Respecto a los hallazgos de RMN convencional (Tabla 1) 7 lesiones presentaban captación de contraste 6 en forma de anillo y 1 homogénea, la lesión diagnosticada como oligodendroglioma no presentaba refuerzo post-contraste. La localización más habitual fue el lóbulo frontal el cual se encontraba afectado en 5 pacientes, en los 2 restantes la ubicación fue temporal y un paciente presentó lesiones multifocales. La presencia de edema vasogénico cerebral solo se encontró en lesiones de alto grado.

Paciente	Histopatología	Localización	Contraste	Edema	Ki 67	Cho/Cr	Cho/NAA	NAA/Cr	rCVB	DWI
1	GBM	Temporal Izquierda	Si (Anillo)	No	20	2,71	3,50	0,76	2,73	Si
2	ODG	Frontal Izquierda	No	No	5	1,68	2	0,83	2,78	No
3	AA	Multifocal/Hemisferio derecho	Si (Anillo)	Si	10	3,17	2,78	1,14	6,0	Si
4	GBM	Frontal Derecho	Si (Anillo)	Si	20	-	-	-	5	Si
5	GBM	Frontal Bilateral	Si (Anillo)	Si	15	2,18	4,31	0,50	3,67	Si
6	GBM	Frontal Derecho	Si (Anillo)	Si	15	2,60	3,90	0,88	8,2	No
7	GBM	Frontal Izquierda	Si (Anillo)	Si	15	2,50	2,60	0,9	4,28	Si
8	GBM	Temporal Izquierda	Si (Homogenea)	Si	10	8,3	12,5	0,6	1,98	Si

**Tabla 1.** Distribución de paciente según histología, inmunohistoquímica y RM avanzada.

GBM: Glioblastoma Multiforme AA: Astrocitoma Anaplásico ODG: Oligodendroglioma.

Respecto a RMN avanzada se realizó análisis de los índices Cho/Cr, Cho/NAA, NAA/Cr, DWI y RCVB.

Dentro de este estudio se pudo categorizar a los pacientes según los valores de Cho/Cr y Cho/NAA en contra de los valores del Ki 67 (Tabla 2). Aquí se pudo evidenciar que un valor de Cho/Cr

>1.7 y un valor de Cho/NAA >2 se correlacionan con KI67 10% o mayor (p 0.14 y 0.15 respectivamente) ya que el 100% los pacientes con valores de Cho/Cr >1.7 y Cho/NAA >2 presentaron gliomas de alto grado y valores de KI 67 de 10% o mayor (6/6).

Pacientes	Índice Cho/Cr	Índice Cho/NAA	KI 67 (%)
1	2,7	3,5	20
2	1,68	2	5
3	3,17	2,78	10
4	2,18	4,31	15
5	2,6	3,9	15
6	2,5	2,6	15
7	8,3	12,5	10

**Tabla 2.** Correlación entre resultados de espectroscopia y expresión de KI67.

Además, se pudo comprobar que la presencia de restricción a la difusión (DWI) acompañaba a las lesiones de alto grado (p 0.3). Respecto al valor de rCVB e Índice NAA/Cr no fue evidente una relación directa entre ambas variables con la genética tumoral.

## Discusión

Ante estos hallazgos podemos verificar que existe una correlación entre los hallazgos imagenológicos preoperatorios en espectroscopia y difusión con los resultados de histopatología e inmunohistoquímica. Se puede verificar que la presencia de valores altos de estos índices se relaciona con mayor grado tumoral y mayor tasa de replicación celular lo cual se asemeja a lo descrito por otros autores<sup>8-10</sup>. De nuestra población el 100% (6/6) de los pacientes que presentaban índice de Cho/Cr y Cho/NAA mayores a 1.7 y 2 respectivamente recibieron diagnóstico histopatológico de gliomas de alto grado (Astrocitoma Anaplásico y

Glioblastoma) con mutación del KI67 en >10% de las células (valores entre 10-20%). Debido a la baja población de esta cohorte los resultados no son estadísticamente significativos, aunque creemos que el seguimiento de este trabajo en los años venideros podrá confirmar estos hallazgos preliminares. Esta aproximación al diagnóstico genético pre operatorio presenta gran utilidad terapéutica dentro de la Neuro oncología ya que permitirá categorizar a los pacientes según el riesgo y por tanto sería fundamental a la hora de definir la agresividad de un tratamiento como puede ser la cirugía radical.

## Conclusión

Las técnicas imagenológicas han avanzado en forma significativa en las últimas décadas, pero poco se ha logrado influir en el pronóstico de pacientes con lesiones gliales del SNC. La posibilidad de conocer en una etapa preoperatoria de las características histológicas e inmunohistoquímicas de los tumores primarios del SNC podría ser de gran ayuda para definir el tipo de tratamiento que se puede ofrecer a un paciente en relación al tipo de neoplasia.

Creemos que este trabajo puede aportar información preliminar sobre la utilidad de las técnicas de RMN avanzada en la planificación preoperatoria, así como de la agresividad quirúrgica y las expectativas para mejorar la capacidad pronóstica y la aproximación al paciente.

## Bibliografía

1. Riyadh IN, Al-Okaili, MD, et al. Advanced MR Imaging Techniques in the Diagnosis of Intraaxial Brain Tumors in Adults. *RadioGraphics* 2006; 26: S173–S189
2. Tilgner J, Herr M, Ostertag C, Volk B. Validation of intraoperative diagnoses using smearpreparations from stereotactic brain biopsies: intraoperative versus final diagnosis— influence of clinical factors. *Neurosurgery* 2005;56(2):257–263.
3. Perez-Cruet MJ, Adelman L, Anderson M, Roth PA, Ritter AM, Saris SC. CT-guided stereotactic biopsy of nonenhancing brain lesions. *Stereotact Funct Neurosurg* 1993;61(3):105–117.
4. Van der Graaf, M. (2010). In vivo magnetic resonance spectroscopy: basic methodology and clinical applications. *Eur Biophys J* 39(4),527–540.
5. Loeffler, R., Sauter, R., Kolem, H., Haase, A., & von Kienlin, M. (1998). Localized spectroscopy from anatomically matched compartments: improved sensitivity and localization for cardiac 31P MRS in humans. *J Magn Reson* 134(2), 287–299.
6. Drost, D. J., Riddle, W. R., & Clarke, G. D. (2002). Proton magnetic resonance spectroscopy in the brain: report of AAPM MR TaskGroup 9. *Med Phys* 29(9), 2177–2197
7. Nelson, S. J., Vigneron, D. B., & Dillon, W. P. (1999). Serial evaluation of patients with brain tumors using volume MRI and 3D 1H MRSI. *NMR Biomed* 12(3), 123–138.
8. Brandao, L. A., & Castillo, M. (2013). Adult brain tumors: clinical applications of magnetic resonance spectroscopy. *Neuroimaging Clin N Am* 23(3), 527–555.
9. Herminghaus, S., Dierks, T., & Pilatus, U., et al. (2003). Determination of histopathological tumor grade in neuroepithelial brain tumors by using spectral pattern analysis of in vivo spectroscopic data. *J Neurosurg* 98(1), 74–81.
10. Junfeng Z., Heng L., et al. Clinical Applications of Contrast-Enhanced Perfusion MRI Techniques in Gliomas: Recent Advances and Current Challenges. *Contrast Media & Molecular Imaging*. (2017).
11. A. C. M. Maia Jr., S. M. F. Malheiros, A. J. Da Rocha et al., “MR cerebral blood volume maps correlated with vascular endothelial growth factor expression and tumor grade in nonenhancing gliomas,” *American Journal of Neuroradiology*, vol. 26, no. 4, pp.777–783, 2005.
12. M. Law, S. Yang, J. S. Babb et al., “Comparison of cerebral blood volume and vascular permeability from dynamic susceptibility contrast-enhanced perfusion MR imaging with glioma grade,” *American Journal of Neuroradiology*, vol. 25, no. 5, pp. 746–755, 2004.

13. Bulakbasi N, Guvenc I, Onguru O, Erdogan E, Tayfun C, Ucoz T. The added value of the apparent diffusion coefficient calculation to magnetic resonance imaging in the differentiation and grading of malignant brain tumors. *J Comput Assist Tomogr* 2004;28(6):735–746.
14. Gauvain KM, McKinstry RC, Mukherjee P, et al. Evaluating pediatric brain tumor cellularity with diffusion-tensor imaging. *AJR Am J Roentgenol* 2001;177(2):449–454.
15. Lam WW, Poon WS, Metreweli C. Diffusion MR imaging in glioma: does it have any role in the preoperative determination of grading of glioma? *Clin Radiol* 2002;57(3):219–225.
16. Higano S, Yun X, Kumabe T, Watanabe M, Mugikura S, Umetsu A, Sato A, Yamada T and Takahashi S: Malignant astrocytic tumors: Clinical importance of apparent diffusion coefficient in prediction of grade and prognosis. *Radiology* 241: 839-846, 2006.
17. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, Ohgaki H, Wiestler OD, Kleihues P, Ellison DW. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol.* 2016 Jun;131(6):803-20. doi: 10.1007/s00401-016-1545-1. Epub 2016 May 9. PMID: 27157931. doi: 10.1007/s00401-016-1545-1. Epub 2016 May 9. PMID: 27157931.

