



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA
FACULTAD DE MEDICINA

TRABAJO ACADÉMICO PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN RADIOLOGÍA

“CARACTERÍSTICAS IMAGENOLÓGICAS EN RESONANCIA
MAGNÉTICA DE PREDICCIÓN DE RECURRENCIA DE
GLIOBLASTOMA EN PACIENTES TRATADOS EN
ONCOSALUD”

Autor: Ana María Posada Arango

Asesor: Dr. Jorge Luis Guerrero Gil

LIMA-PERÚ

2019

I. RESUMEN

Los gliomas son los tumores malignos primarios más frecuentes del cerebro y de estos el más común en adultos es el glioblastoma (GBM), el más agresivo de este tipo de tumores, con una supervivencia de 12 a 18 meses y menor de 10 % a 5 años. La resonancia magnética (RM) se considera el estudio de elección para el diagnóstico, seguimiento y determinación de respuesta al tratamiento. Siendo fundamental la adecuada interpretación de las imágenes por parte del radiólogo para definir la respuesta tumoral al tratamiento que permita guiar intervenciones subyacentes oportunas que pueden impactar en supervivencia y calidad de vida del paciente. El estándar de tratamiento del GBM es la resección quirúrgica máxima segura, seguida por radioterapia y quimioterapia con temozolamida, encontrándose que en una gran proporción de pacientes este tratamiento adyuvante mencionado incrementa la captación de sustancia de contraste en el lecho quirúrgico, aumenta el tamaño del tejido residual e incluso conlleva a la aparición de nuevo tejido de apariencia tumoral, hallazgos que simulan progresión de la enfermedad y dificultan la interpretación de las imágenes, este fenómeno es conocido como pseudoprogresión, ocurre en el 20 a 30 % de los casos de pacientes tratados con quimio-radioterapia, es más frecuente en los 3 primeros meses pero que pueden persistir hasta los 6 meses posterior al término del tratamiento, retardando los diagnósticos de recurrencia y la toma de decisiones respecto a tratamientos de rescate para estos casos.

Palabras Clave: Glioblastoma, resonancia magnética, recurrencia.

II. INTRODUCCIÓN

Se calcula que aproximadamente 75.000 nuevos casos de tumores cerebrales primarios son diagnosticados en estados unidos cada año (1). En el Perú, según Globocan, en 2012 se diagnosticaron 1525 casos nuevos y se estima que esta cifra aumente a 1835 para el 2020 (2). Los gliomas son los tumores malignos primarios más frecuentes del cerebro y de estos el más común en adultos es el glioblastoma multiforme (GBM), el más agresivo de este tipo de tumores, con una sobrevida de 12 a 18 meses y menor de 10 % a 5 años (3-5), aunque puede presentarse a cualquier edad, la edad media es a los 64 años, siendo ligeramente más frecuente en los hombres con una relación de 1.6: 1 (H: M) (5).

El GBM puede clasificarse en dos grupos: primario y secundario. Siendo los primarios como su nombre lo indica aquellos que se presentan de Novo, representan el 90 %, son más frecuentes en personas mayores y tienen un peor pronóstico; los secundarios son aquellos que se originan en gliomas de un grado más bajo y son más frecuentes en personas jóvenes (1, 6).

Los gliomas son tumores infiltrantes con límites imprecisos, aún más difíciles de definir con exactitud por el edema peritumoral, mostrándose ambos en las secuencias T2 con alta señal. El glioblastoma crece rápidamente gracias a que induce formación de nuevos vasos para mantener el aporte de oxígeno y nutrientes, así mismo altera la permeabilidad de la barrera hematoencefalica (BHE), es por estos motivos que muestran mayor captación de la sustancia de contraste que los tumores de bajo grado (6-,8).

Respecto al tratamiento del GBM, el estándar es la resección quirúrgica máxima segura, es decir, sacar el mayor volumen tumoral posible, pero sin afectar tejido encefálico de importancia vital o que cause alguna discapacidad, con la finalidad de lograr aliviar el efecto de masa y obtener muestra suficiente para estudios histopatológicos y moleculares, seguida por tratamiento adyuvante con quimio-radioterapia la cual se inicia 4 a 5 semanas luego de la cirugía (9,10). Los esquemas típicamente usados son radioterapia externa a dosis de 60 Gy, dividido en 30 fracciones, con un duración de 6 semanas, aunque en pacientes seleccionados pueden darse esquemas hipofraccionados (dando dosis mayores de radiación en menor número de sesiones) y quimioterapia con temozolamida (a dosis de 75mg/m²/día concurrente con la radioterapia) seguido por seis ciclos de quimioterapia secuencial con el mismo fármaco (150-200 mg/m²/día, durante 5 días, repitiendo cada 28 días) (5).

Cuando el GBM recurre la sobrevida global es muy pobre, aproximadamente 6 a 10 meses, en estos pacientes la quimioterapia de salvataje no tiene beneficio.

En el 2009 la FDA (US Food and Drug Administration) aprobó el uso de Bevacizumab en GBM recurrente, un anticuerpo monoclonal que bloquea la neoangiogénesis tumoral, mediante la inhibición del factor de crecimiento vascular (VEGF), por lo cual reduce la vascularidad del tumor y por tanto su crecimiento (11).

En cuanto a los protocolos de imágenes para la evaluación de GBM, la RM brinda una mejor caracterización del tejido intracraneal y mayor resolución de contraste comparado con otro tipo de imágenes, permitiendo lograr una medición más precisa del tamaño tumoral, ayuda gracias a las diferencias de señal a diferenciar la sustancia gris y blanca, el líquido cefalorraquídeo, el edema, la captación tumoral de contraste, la hemorragia, la grasa, la sangre y las calcificaciones, es por todo esto que se considera el estudio de elección(5,12,13). La adquisición de imágenes debe hacerse en equipo de 1.5 o 3 Teslas (14), con grosor de corte menor o igual a 5 mm y las secuencias mínimas recomendadas son: T1 volumétrico pre y post

contraste, axial T2/ FLAIR (Fluid attenuated inversión recovery) axiales, difusión en cortes axiales (15).

Adicionalmente las técnicas avanzadas en RM, que están basadas en la adquisición de información, a partir de la fisiopatología del tumor son necesarias para mejorar la precisión diagnóstica en el seguimiento de los tumores cerebrales, siendo la perfusión la técnica de imagen más usada para diferenciar la pseudoprogresión de la progresión.

La espectroscopia parece ser menos adecuada para la aplicación universal y seguimiento rutinario de tumores cerebrales, sin embargo, la precisión diagnóstica se potencia, siendo mayor al 90 % cuando se combina el uso de la difusión, la perfusión y la espectroscopia (6,16, 17).

Debe usarse la misma técnica de imagen en todos los momentos establecidos en el seguimiento, siendo ideal como se ha mencionado la RM.

Las medidas se hacen en el plano axial, el tamaño mínimo del tumor debería ser mayor o igual a 2 veces el grosor de corte (así con un protocolo habitual de imagen potenciada en T1, con grosor de corte de 5 mm, el tamaño mínimo del tumor debería ser 10 mm). Las dosis de contraste deben ser las mismas para todos los exámenes durante el seguimiento y el tiempo entre la inyección y la adquisición de las imágenes debe estar normalizado y no debe variar entre los estudios que se le realicen al paciente (8).

Existen momentos específicos en los cuales las imágenes diagnósticas deben ser tomadas, para esto se debe tener en cuenta que una RM inicial al momento del diagnóstico es necesaria como base para evaluar la extensión de la enfermedad, determinar la posibilidad de reseccabilidad, realizar el planeamiento quirúrgico, el planeamiento de tratamiento con radioterapia y adicionalmente poder comparar con las imágenes postquirúrgicas (18,19). En las primeras 24 a 48 horas posterior a la cirugía deberá realizarse una nueva RM, con el fin de evitar confusiones con productos de sangrado agudo, inflamación e infarto. Las imágenes nodulares, captadoras de contraste que posean características similares al tumor previo a la cirugía, típicamente representan tumor residual, mientras que la presencia de una captación lisa alrededor del lecho operatorio es un hallazgo esperable por el tejido de granulación en las imágenes postquirúrgicas, otro hallazgo que puede encontrarse de manera frecuente alrededor del lecho operatorio son áreas de restricción a la difusión, que usualmente corresponden a áreas de infarto (8,17), las cuales hasta en el 50 % de los casos muestran captación de contraste que puede persistir hasta por 2 semanas luego de la cirugía, por lo cual deben ser evaluadas con cautela para evitar confundirlas con tejido tumoral captador de contraste, así, las áreas de realce que además muestren restricción a la difusión y que correspondan a las mismas áreas que en el estudio de RM postquirúrgico inmediato restringían pero no captaban contraste, serán áreas que corresponden a infarto subagudo o cambios reactivos y no a tejido tumoral(5,13).

La recurrencia tumoral puede presentarse hasta en un 30 % de casos, en el periodo de 4 a 5 semanas que transcurren entre la cirugía y el inicio de la terapia adyuvante, previo al inicio de la cual debe tomarse el siguiente estudio de RM que servirá como estudio basal, en este la progresión de enfermedad se identificara como áreas nuevas de captación de contraste que muestren altos niveles de perfusión, adicionalmente este estudio permitirá diferenciar la pseudoprogresión, de progresión temprana con pobre respuesta al tratamiento adyuvante, en los estudios posteriores (20).

Posteriormente y durante la duración del tratamiento adyuvante deberá realizarse el seguimiento con RM, permitiendo un espacio de tiempo entre la adquisición de los estudios que permita determinar la respuesta al tratamiento, este rango debe ser como mínimo de 4 semanas, y en el caso de GBM típicamente es de 8 a 12 semanas, salvo que se presente alguna condición clínica en el paciente que amerite evaluación imagenológica antes de estos intervalos de tiempo (21, 22).

El bevacizumab, como se mencionó antes es un agente antiangiogénico, indicado en recurrencia de GBM, este anticuerpo monoclonal logra respuesta radiológica objetiva hasta en el 25 a 60 % de pacientes con recidiva de GBM, asimismo es usado en otros escenarios como en pacientes no candidatos a manejo quirúrgico, en manejo del edema por progresión tumoral y en radionecrosis. Es importante anotar que la respuesta radiológica a medicamentos antiangiogénicos debe evaluarse con cuidado, ya que estos causan una disminución en la captación de la sustancia de contraste principalmente en los primeros días de su administración, sin embargo, esta respuesta aparente, está dada en parte a la disminución que produce en la permeabilidad de la BHE y no a una respuesta tumoral real, este fenómeno se conoce como Pseudorespuesta (8).

Existen algunos términos radiológicos respecto a los hallazgos relacionados al tratamiento los cuales se mencionan a continuación:

Pseudoprogresión: Crecimiento o aparición de Novo de un área de captación de contraste, visualizada tempranamente (considerándose hasta 6 meses) luego de finalizar el tratamiento con radioterapia, aunque también se ha evidenciado en tratamientos con inmunoterapia, en ausencia de crecimiento tumoral real, el cual se resuelve de forma espontánea (6, 23). Para hablar de pseudoprogresión es indispensable que no existan hallazgos que sean típicos de progresión fuera de la zona de tratamiento con radioterapia, ni pruebas anatomo-patológicas que confirmen la presencia de tumor activo (24). La pseudoprogresión puede ser la combinación de la necrosis inducida por el tratamiento, infartos postquirúrgicos, cambios postictales, entre otros y se presenta hasta en el 30 % de los pacientes tratados con quimio-radioterapia. Muchos estudios sugieren un mejor pronóstico en pacientes con pseudoprogresión (6), reportándose una mayor sobrevida libre de enfermedad y una mediana de supervivencia de 28 meses, en comparación con 12 meses para los pacientes sin pseudoprogresión (16).

Radionecrosis: Es el daño permanente del tejido inducido por el tratamiento con radioterapia con una frecuencia del 5 al 25%, condicionado por el daño vascular que conlleva a inflamación local del tejido, inicialmente visualizado como áreas tratadas con edema en las secuencias potenciadas en T2 (FLAIR) y/o captación de contraste y que resultan posteriormente en áreas de hialinización vascular, franca necrosis y gliosis. La radionecrosis se presenta alrededor de los 6 meses hasta años luego del tratamiento y es más frecuente en pacientes tratados con radiocirugía (25,26).

Pseudorespuesta: Disminución significativa de la captación de contraste, dentro de los dos primeros días de inicio del tratamiento antiangiogénico, como el bevacizumab, generando una apariencia radiológica de respuesta que se relaciona con la disminución de la neovascularización del tumor por el fármaco y una estabilización de la permeabilidad de la BHE, mas no a una ausencia real de tumor viable (19, 27,28). Es importante anotar que para referirse a “pseudorespuesta” deberá haberse repetido la RM a las 4 semanas o más para evaluar respuesta (24). Al igual que la pseudoprogresión la pseudorespuesta se ha relacionado con una mejoría en la sobrevida libre de progresión (29).

Las características morfológicas en RM de la recurrencia y progresión de los tumores cerebrales incluyen: captación de contraste, incremento de tamaño de la lesión, efecto de masa, edema vasogénico. Sin embargo, estas características son similares en la radionecrosis y en la pseudoprogresión. Asimismo, la utilidad de la captación de sustancia de contraste para determinar progresión en pacientes que han recibido tratamiento antiangiogénico es cuestionado, dado los falsos negativos que producen estos fármacos (30-36).

Sin embargo, se encontró que características morfológicas como conversión de una zona de no captación en una de captación, captación periventricular de reciente aparición, captación en con patrón en queso suizo o pompas de jabón, favorecen el diagnóstico de radionecrosis por encima de progresión. Mientras que el encontrar áreas nuevas de captación por fuera del área de tratamiento que recibió el 80 % de la dosis en radioterapia, aparición de lesiones que comprometan el cuerpo calloso o de múltiples lesiones que atraviesen o no la línea media y a nivel subependimario favorecen el diagnóstico de progresión en el caso de los gliomas (36-42).

En cuanto a las imágenes avanzadas en RM tenemos los estudios de difusión y perfusión. La difusión (DWI) es una secuencia de adquisición de imágenes de RM sensible al desplazamiento microscópico de las moléculas de agua entre las células, a medida que las celularidad aumentan como ocurre en los tumores, el espacio extracelular disminuye restringiendo el movimiento de las moléculas de agua, por lo cual este método permite evaluar la densidad celular tumoral. En la práctica clínica su adquisición es rápida (menos de 1 minuto) y se cuantifica mediante el coeficiente de difusión aparente (ADC) que puede medirse para cada punto de la imagen automáticamente, mediante la colocación de un ROI; el ADC se correlaciona inversamente con la densidad celular, es decir, a mayor densidad celular, menor ADC, por lo cual el valor del ADC es un criterio útil en la evaluación de la progresión tumoral y de la respuesta al tratamiento. Sin embargo, hay varios factores que confunden las interpretaciones de esta técnica en los gliomas de alto grado, ya que tanto en estos tumores, como en el edema peri tumoral y en la necrosis el valor de ADC aumenta (32), por lo cual debe ser evaluado con cuidado para evitar confusiones y tomándose en cuenta que el ADC es significativamente menor en recurrencia tumoral que en los casos de radionecrosis y en respuesta al tratamiento (36,37).

Por su parte la perfusión tiene adquiere importancia dadas las limitaciones de las imágenes estructurales de RM para diferenciar la pseudoprogresión de la progresión real y basándose en el hecho que las imágenes que permiten obtener información a partir de la fisiopatología del tumor son más precisas para establecer esta diferencia que solo la visualización de cambios morfológicos inespecíficos (24), se ha dado mayor valor al rol de las imágenes de perfusión las cuales reflejan las condiciones hemodinámicas del cerebro. Existen varias técnicas, la más usada se fundamenta en secuencias potenciadas en T2* adquiridas durante la administración de un bolo de gadolinio a alta velocidad (~ 5 cc/segundo) (30), registrando la información de la pérdida de señal generada por el efecto de susceptibilidad cuando el contraste paramagnético sale del espacio intravascular, lo cual se representa en una curva de intensidad de señal vs tiempo, este método permite calcular diferentes parámetros relativos a la perfusión cerebral, de estos el más usado es el volumen sanguíneo cerebral CBV.

La perfusión tiene la capacidad de medir tanto la neoangiogenesis como la permeabilidad vascular, las cuales son determinantes críticas en el grado tumoral y el pronóstico, permitiendo además el monitoreo de las lesiones. Asimismo, parece servir como un marcador

del grado tumoral, dado que se ha demostrado en múltiples estudios su correlación con la actividad mitótica y la vascularidad tumoral (31, 33).

Aunque las áreas no captadoras de contraste se dejan a un lado muchas veces en la evaluación de imágenes postquirúrgicas, hay estudios que sugieren que la información proporcionada por el análisis de áreas no captadoras de contraste con bajo ADC que muestran para esas áreas los niveles más altos de perfusión mediante CBV, es valiosa para identificar subregiones que podrían ser los responsables de falla en la respuesta al tratamiento con quimio y radioterapia, y por ende de la recurrencia de enfermedad, se necesitan más estudios que respalden estos hallazgos y que evalúen si es que habría beneficio entonces de dar boost adicional de radiación a estas áreas o ser susceptibles de resección quirúrgica (27).

El GBM es el tumor cerebral primario más frecuente en adultos representando el 78% de estos en nuestra institución. Debido a su naturaleza infiltrativa estos tumores presentan una alta tasa de recurrencia que en muchos casos no logra ser diagnosticada tempranamente debido a la dificultad que se tiene de detectar y diferenciar tempranamente en estudios de imágenes de RM. Los cambios post-tratamiento conocidos como pseudoprogresión y radionecrosis, que se evidencian en RM en los 6 primeros meses luego de terminar la concurrencia con quimio-radioterapia, son factores confusores ya que son difíciles de diferenciar de la recurrencia real, representando un reto para el radiólogo. El identificar características imagenológicas en RM que permitan predecir la recurrencia de glioblastoma tempranamente, permitiría poder guiar a los médicos tratantes, a tomar las mejores conductas terapéuticas como reintervenciones quirúrgicas, reirradiaciones y cambios en los esquemas de quimioterapia, de manera oportuna, en el momento en el cual estas aún pueden impactar el control local de la enfermedad y por ende prolongar la supervivencia y mejorar la calidad de vida de los pacientes. Así mismo se lograría establecer un protocolo de adquisición e interpretación de imágenes de RM en el servicio de radiología de Oncosalud que permita un seguimiento más eficiente en los pacientes con glioblastoma. Si bien hay estudios que sirvieron como base para este proyecto, en nuestro país no se cuenta con un estudio que haya evaluado de manera similar estos aspectos, por lo que se propone esta investigación novedosa para nuestro medio.

III. OBJETIVOS

III.1 Objetivo general:

Identificar características imagenológicas en resonancia magnética que permitan predecir la recurrencia del glioblastoma en pacientes atendidos en Oncosalud.

III.2 Objetivos secundarios:

Describir los patrones morfocinéticos del tejido cerebral en el sitio donde se presenta la recurrencia de glioblastoma, en imágenes de resonancia magnética realizadas en los primeros 6 meses luego de finalizado el tratamiento con quimio-radioterapia.

Determinar los valores de ADC cuantitativo relacionados con la predicción de recurrencia de glioblastoma en imágenes de resonancia magnética realizadas en los primeros 6 meses luego de finalizado el tratamiento con quimio-radioterapia.

Describir si existe presencia o no de perfusión en el tejido cerebral en el sitio donde se presenta la recurrencia de glioblastoma, en imágenes de resonancia magnética realizadas en los primeros 6 meses luego de finalizado el tratamiento con quimio-radioterapia.

IV. HIPOTESIS

Debido al diseño descriptivo del estudio, no hay un planteamiento de hipótesis.

V. MATERIALES Y METODOS

V.1. Diseño del estudio: Se trata de un estudio retrospectivo, observacional, descriptivo y serie de casos.

Se revisará el estudio de RM tomado posterior a 6 meses de término del tratamiento adyuvante que demuestran la recurrencia mediante captación de sustancia de contraste en el lecho quirúrgico y confirmada mediante estudio anatómo-patológico. Luego se realizará un análisis retrospectivo de las resonancias magnéticas tomadas entre el primer y sexto mes luego del tratamiento concurrente con quimio-radioterapia para evaluar las características morfocinéticas, de perfusión y de difusión en el lugar donde se presentó de la recurrencia.

V.2. Población: Pacientes con diagnóstico de recurrencia de glioblastoma, atendidos en Oncosalud entre el 1 de enero de 2014 y el 1 de octubre de 2018. (N=197).

V.2.1. Criterios de selección

Criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico inicial anatómo-patológico de glioblastoma con resección tumoral máxima segura seguido de tratamiento adyuvante con radioterapia más temozolamida.
- Pacientes que presentaron diagnóstico de recurrencia durante el seguimiento, definido como lesión con captación de contraste en el lecho quirúrgico en la RM tomada en Oncosalud posterior al sexto mes de término del tratamiento adyuvante concurrente con quimio-radioterapia y confirmado mediante estudio anatómo-patológico.
- Pacientes que tengan estudios de resonancia magnética prequirúrgica y dentro de las 48 horas post cirugía, asimismo estudio de resonancia magnética tomada en Oncosalud que incluya perfusión y difusión tomadas con periodicidad de al menos cada 3 meses, entre el primer y sexto mes luego de terminada el tratamiento concurrente con quimioterapia y radioterapia.

Criterios de exclusión:

- Pacientes que no cuenten con estudios de resonancia magnética y/o perfusión en el momento precisado en los criterios de inclusión.
- Pacientes que no tengan estudio anatómo-patológico concluyente de glioblastoma de inicio y al momento de la recurrencia.
- Pacientes que no tuvieron resección tumoral total demostrable mediante la comparación de estudios de imágenes de RM.
- Pacientes que recibieron tratamiento adyuvante diferente a radioterapia y quimioterapia con temozolamida.

- Pacientes con captaciones de contraste en el lecho quirúrgico que sugieran pseudoprogresión, radionecrosis o ambos.

V.3. Muestra:

Debido a las características del estudio y a que esta patología es poco frecuente se realizará un muestreo no probabilístico por conveniencia. Se incluirán en el estudio a todos los casos con GBM diagnosticados en el periodo entre el 1 de enero de 2014 y el 1 de octubre de 2018, que cumplen con los criterios de selección. Se identificaron 197 casos.

V.4. Definición operacional de variables:

En el siguiente cuadro se muestra la operacionalización de las variables del estudio.

MATRIZ DE OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES:

Variable	Definición Conceptual	Definición operacional	Dimensión	Indicador	Unidad de medida	Escala	Categorías
Edad				Años	Cualitativa	Categórica	<ul style="list-style-type: none"> • Menor de 15 años • De 16 a 30 años • De 31 a 45 años • De 46 a 60 años • Mayor de 60 años
Síntomas				Cefalea	Cualitativa	Dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> • Si • No
				Nauseas	Cualitativa	Dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> • Si • No
				Vómito	Cualitativa	Dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> • Si • No
				Inestabilidad	Cualitativa	Dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> • Si • No
				Convulsiones	Cualitativa	Dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> • Si • No
				Mareo	Cualitativa	Dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> • Si • No
				Alteraciones visuales	Cualitativa	Dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> • Si • No
				Alteraciones auditivas	Cualitativa	Dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> • Si • No
				Alteraciones motoras	Cualitativa	Dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> • Si • No
				Alteraciones sensitivas	Cualitativa	Dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> • Si • No
				Alteraciones en el lenguaje	Cualitativa	Dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> • Si • No
				Ninguna.	Cualitativa	Dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> • Si • No
Características imagenológicas	Es la representación morfológica del comportamiento cinético en la difusión y perfusión de la lesión en estudios imagenológicos	Características morfológicas, cinéticas de difusión y perfusión de la lesión cerebral evaluadas mediante estudios de resonancia magnética	Características morfológicas	Ubicación de la lesión	Cualitativa	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> • Lóbulo frontal • Lóbulo parietal • Lóbulo temporal • Núcleos de la base • Tálamo • Tronco encefálico • Cerebelo
				Tamaño de la lesión	Cualitativa	Categórica	<ul style="list-style-type: none"> • Menor de 2 cm • De 2.1 a 4 cm • De 4.1 a 6 cm • Mayor de 6 cm
				Intensidad en la secuencia FLAIR	Cualitativa	Ordinal	<ul style="list-style-type: none"> • Hiperintenso • Isointenso • Hipointenso
			Características cinéticas	Patron de captación del contraste	Cualitativa	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> • Homogéneo • Heterogéneo • Anular • Pompas de jabón • Difusa peri ventricular
			Difusión	Restrición	Cualitativa	Dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> • Si • No
				ADC	Cualitativa	Categórica	<ul style="list-style-type: none"> • Menor de 0.001 • De 0.001 a 0.002 • De 0.002 a 0.003 • De 0.003 a 0.004 • Mayor de 0.004
			Perfusión		Cualitativa	Dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> • Presente • Ausente

V.5 Procedimientos y técnicas:

Los datos relacionados con las características clínicas de los pacientes se obtendrán de las Historias clínicas.

Los datos relacionados con las imágenes se obtendrán de la revisión por parte de un radiólogo experto en Oncología y resonancia magnética con más de 10 años de experiencia de nuestra institución, de las imágenes de resonancia magnética realizadas en Oncosalud, las cuales se encuentran almacenadas en el sistema IMPAX del servicio de radiología. Los datos se colectarán en una ficha de datos previamente elaborada en Microsoft Office Excel (anexo).

En la ficha de recolección de datos se incluirán las mismas variables, correspondientes a los tres momentos definidos a continuación:

- Pretratamiento: Antes de la cirugía.
- Que anteceden a la recurrencia: entre el primer y sexto mes luego de terminado el tratamiento concurrente con quimio radioterapia.
- Al momento de la recurrencia: cuando se evidencia una nueva lesión cerebral confirmada como recurrencia.

V.6. Plan de análisis de datos

Los datos serán procesados por un especialista en estadística utilizando el software SPSS v.24.

Análisis descriptivo de las características de los pacientes se presentarán usando las medidas de tendencia central y frecuencias relativas y absolutas. Las características de los pacientes de acuerdo al tiempo de evaluación de las imágenes de RM (al momento del diagnóstico, previo a la recurrencia y al momento de la recurrencia), serán comparados usando la prueba de Chi-cuadrado para las variables categóricas y la prueba ANOVA para las variables cuantitativas.

Se utilizará el modelo de regresión logística para evaluar las características imagenológicas asociadas a la recurrencia. Un valor $p < 0.05$ será considerado estadísticamente significativo.

VI. CONSIDERACIONES ETICAS

La presente investigación deberá ser evaluada y aprobada por el Comité Institucional de Ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia asimismo por la Dirección Científica y Académica de ONCOSALUD.

No se requerirá de consentimiento informado por ser un estudio retrospectivo en el que se utilizarán historias clínicas e informes radiológicos. Únicamente se hará uso de los datos obtenidos de la investigación y rigiéndose por lo establecido en la Declaración de Helsinki, en este estudio se protegerá la integridad, confidencialidad e información de las personas

que participaran de la investigación; en consideración a ello no se tomará la información personal del paciente, del médico tratante, ni del médico radiólogo.
Se usará sistema de codificación.

VII. REFERENCIAS:

1. **Statistical report: Primary brain tumors in the United States**, 2000-2004 Central Brain Tumor Registry of the United States (Base de datos en línea), (Fecha de acceso 16 Octubre 2018), URL disponible en: <http://www.cbtrus.org/reports/2007-2008/2007report.pdf>, Statistical report: Primary brain tumors in the United States, 2000-2004 Central Brain Tumor Registry of the United States, (Base de datos en línea), (Fecha de acceso 16 Octubre 2018), URL disponible en: <http://www.cbtrus.org/reports/2007-2008/2007report.pdf>
2. **International Association of Cancer Registries (IARC)** (Base de datos en línea), (Fecha de acceso 16 Octubre 2018), URL disponible en: http://globocan.iarc.fr/Pages/burden_sel.aspx
3. **Erpolat OP**, Akmansu M, Goksel F, Bora H, Yaman E, Büyükberber S. Outcome of newly diagnosed glioblastoma patients treated by radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide: a long-term analysis. *Tumori* 2009;95(2):191–197.
4. **Koshy M**, Villano JL, Dolecek TA, et al. Improved survival time trends for glioblastoma using the SEER 17 population-based registries. *J Neurooncol* 2012;107:207–212.
5. **Mohamad Bazerbashi and Diana Gomez-Hassan**, Response Assessment in Treated Brain Tumors: The Fundamentals, *Seminars in Roentgenology*, doi:10.1053/j.ro.2017.11.004
6. **Stefanie C. Thust**, et al; Pseudoprogression of Brain Tumors, *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 2018;00:000–000. DOI: 10.1002/jmri.26171.
7. **Eisele S**, et al; Assessment of Brain Tumor Response: RANO and Its Offspring; *Curr. Treat. Options in Oncol.* (2016) 17:35 DOI 10.1007/s11864-016-0413-5
8. **Sociedad Española de Neuro- oncología. SENR**. Criterios de respuesta de los tumores cerebrales. Diciembre 2011. States (Base de datos en línea), (Fecha de acceso 16 Octubre 2018), URL disponible en: https://www.senr.org/wp-content/uploads/.../Criterios_respuesta_Neuroon2011.pdf
9. **Derek R. Johnson**, et al. 2016 Updates to the WHO Brain Tumor Classification System: What the Radiologist Needs to Know. *RadioGraphics* 2017; 37:2164–2180 <https://doi.org/10.1148/rg.2017170037>
10. **Omuro A**, DeAngelis LM. Glioblastoma and other malignant gliomas; A clinical review. *JAMA*. 310(17):1842-1850. 2013. Doi:10.1001/jama.2013.280319
11. **Dunn-Pirio A. and Vlahovic G**. Immunotherapy Approaches in the Treatment of Malignant Brain Tumors. *Cancer*. Marzo 2016 : 734- 750.
12. **Lily L. Wang**, et al. 2016 Updates to the WHO Brain Tumor Classification System: What the Radiologist Needs to Know. *RadioGraphics* 2014; 34:702–721
13. **Wang LL**, Leach JL, Breneman JC, McPherson CM, and Gaskill-Shipley MF. Critical role of imaging in the neurosurgical and radiotherapeutic management of brain tumors. *RadioGraphics* 34:3, 702-721, 2014.
14. **Tselikas L**, Souillard-Scemama R, Naggara O, et al. Imaging of gliomas at 1.5 and 3 Tesla - A comparative study. *Neuro-Oncology* 17(6):895-900, 2015. doi:10.1093/neuonc/nou332.
15. **Ellingson BM**, Bendszus M, Boxerman J, et al. Consensus recommendations for a standardized Brain Tumor Imaging Protocol in clinical trials. *Neuro-Oncology* 17(9):1188- 1198, 2015. doi:10.1093/neuonc/nov095.
16. **Van Mieghem E**, Wozniak A, Geussens Y, Menten J, De Vleeschouwer S, Van Calenbergh F, Sciot R, Van Gool S, Bechter OE, Demaerel P, Wilms G, Clement PM (2013) Defining pseudoprogression in glioblastoma multiforme. *Eur J Neurol* 20:1335– 1341.
17. **Matusue E**, Fink JR, Rockhill JK, Ogawa T, Maravilla KR. Distinction between glioma progression and post-radiation change by combined physiologic MR imaging. *Neuroradiology* 2010;52:297–306.

18. **Reardon DA**, Ballman KV, Buckner JC, Chang SM, Ellingson BM. Impact of imaging measurements on response assessment in glioblastoma clinical trials. *Neuro Oncol* 2014;16(Suppl 7):vii24–35.
19. **Wen PY**, Macdonald DR, Reardon DA, et al. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group. *J. Clin. Onc* 28(11):1963–1972, 2010.
20. **Farace P**, Amelio D, Ricciardi GK, Zoccatelli G, et al. Early MRI changes in glioblastoma in the period between surgery and adjuvant therapy. *Neuro Oncol.* 2012; doi:10.1007/s11060-012-0997-y.
21. **Weller M**, van den Bent M, Hopkins K et al., European Association for Neuro-Oncology (EANO) task force on malignant glioma. EANO guideline for the diagnosis and treatment of anaplastic gliomas and glioblastoma. *Lancet Oncol* 15(9):e395-403, 2014.
22. **JW Henson**, S Ulmer, GJ Harris: Brain tumor imaging in clinical trials *Am J Neuroradiol* 29: 419– 424, 2008.
23. **Taal W**, Brandsma D, de Bruin HG, et al. The incidence of pseudoprogression in a cohort of malignant glioma patients treated with chemo-radiation with temozolomide. *J Clin Oncol* 2007;25(18_suppl): 2009–2009.
24. **Huang R**, Weng P. Response Assessment in Neuro-Oncology Criteria and Clinical Endpoints. *Magn Reson Imaging Clin N Am.* 2016 Nov;24(4):705-718. doi: 10.1016/j.mric.2016.06.003. Epub 2016 Sep 14.
25. **Ruben JD**, Dally M, Bailey M, Smith R, McLean CA, Fedele P. Cerebral radiation necrosis: incidence, outcomes, and risk factors with emphasis on radiation parameters and chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:499–508.
26. **Rahmathulla G**, Marko NF, Weil RJ. Cerebral radiation necrosis: a review of the pathobiology, diagnosis and management considerations. *J Clin Neurosci* 2013;20:485–502.
27. **N. Boonzaier**, et al. Multiparametric MR Imaging of Diffusion and Perfusion in Contrast-enhancing and Non enhancing Components in Patients with Glioblastoma *Radiology: Volume 000: Number 0; 0-11.* 2017
28. **Hygino da Cruz LC**, Rodriguez I, Domingues RC, Gasparetto EL, Sorensen AG. Pseudoprogression and pseudoresponse: imaging challenges in the assessment of posttreatment glioma. *AJNR Am J Neuroradiol*, 32(11), 1978-1985 (2011).
29. **Gilbert MR**, Dignam J, Won M, et al. RTOG 0825: phase III double-blind placebo controlled trial evaluating bevacizumab (Bev) in patients (Pts) with newly diagnosed glioblastoma (GBM). *J Clin Oncol.* 2013;31(suppl):1
30. **Shiroishi MS**, Habibi M, Rajderkar D, et al. Perfusion and permeability MR imaging of gliomas. *Technol Cancer Res Treat.* 2011;10:59–71.
31. **Elizabeth Tong**, MD, Leo Sugrue, MD, PhD, and Max Wintermark. Understanding the Neurophysiology and Quantification of Brain Perfusion. *Topics in Magnetic Resonance Imaging*, Volume 26, Number 2, April 2017 (pag 57-65).
32. **C. Okuma**, R. Fernandez. Evaluación de gliomas por técnicas avanzadas de resonancia manetica. *Rev. Med. Cli. Condes-* 2017; 28(3) 360- 377.
33. **Lev MH**, Ozsunar Y, Henson JW, et al. Glial tumor grading and outcome prediction using dynamic spin-echo MR susceptibility mapping compared with conventional contrast-enhanced MR: confounding effect of elevated rCBV of oligodendrogliomas [corrected]. *AJNR* 2004;25:214–221.
34. **McKnight TR**. Proton magnetic resonance spectroscopic evaluation of brain tumor metabolism. *Semin Oncol.* 2004; 31(5):605–617.
35. **Kim h.** et al. which combination of MR imaging Modalities Is Best for Predicting Recurrent Glioblastoma? Study of Diagnostic Accuracy and Reproducibility. *Radiology: Volume 273: Number 3—December* 2014.
36. **J. Rajan**, et al. Treatment induced necrosis versus recurrent/progressing brain tumor: going beyond the boundaries of conventional morphologic imaging. *J Neurooncol* (2010) 100:17–29 DOI 10.1007/s11060-010-0139-3

37. **Mullins ME**, Barest GD, Schaefer PW, Hochberg FH, Gonzalez RG, Lev MH (2005) Radiation necrosis versus glioma recurrence: conventional MR imaging clues to diagnosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 26:1967–1972.
38. **Nihashi T**, Dahabreh IJ, Terasawa T. PET in the clinical management of glioma: evidence map. *AJR Am J Roentgenol.* 2013; 200(6):W654–W660.
39. **Hutterer** et al.: Multimodal response assessment of antiangiogenic therapies in HGG. *Neuro-Oncology* 17(6), 784- 800, 2015
40. **Chao ST**, Suh JH, Raja S, Lee SY, Barnett G (2001) The sensitivity and specificity of FDG PET in distinguishing recurrent brain tumor from radionecrosis in patients treated with stereotactic radiosurgery. *Int J Cancer* 96:191–197
41. **Sharma M**, Gopalan R, Vogelbaum MA. Updated response assessment criteria for high grade glioma: beyond the MacDonald criteria. *Chin Clin Oncol* 6(4):37, 2017. doi: 10.21037/cco.2017.06.26.
42. **Eisenhauer EA**, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45:228-2

VIII. PRESUPUESTO:

Recurso	Costos
Honorarios de dos médicos radiólogos que analizaran las imágenes de RM	USD 600
Honorarios Estadista	USD 100
Materiales de escritorio y papelería	USD 20
Servicio de internet	USD 89
Servicio de luz	USD 30
Total	USD 839

Los costos serán autofinanciados por el investigador.

IX. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

IX.1. Duración total del trabajo de investigación: 9 Meses.

IX.2. Etapas del Plan del Trabajo:

1. Revisión bibliográfica.
2. Elaboración y aprobación del proyecto.
3. Selección de pacientes.
4. Recolección de datos
5. Análisis de resultados.
6. Elaboración del Informe Final.

IX.9.3. PROGRAMACIÓN:

FECHA ACTIVIDAD	Febrero 2019	Marzo 2019	Abril 2019	Mayo 2019	Junio 2019	Julio 2019	Agosto 2019	Septiembre 2019	Octubre 2019
Revisión bibliográfica	■								
Elaboración y Aprobación del Proyecto		■	■	■					
Selección de pacientes.					■				
Recolección de Datos						■	■		
Análisis de Resultados								■	
Elaboración del Informe Final									■

