

# Tumores oligodendrogiales: correlación entre el genotipo tumoral e imágenes de perfusión por RM

Francisco J. Meli<sup>1</sup>, José Ingui<sup>1</sup>, Federico Badano<sup>1</sup>, Horacio Martinetto<sup>2</sup>, Gustavo Sevlever<sup>2</sup>, Alejandro Muggeri<sup>2</sup>, Blanca Diez<sup>3</sup>

## Resumen

**Objetivo:** realizar una evaluación retrospectiva respecto de la correlación entre la técnica de perfusión (PWI) por resonancia magnética (RM), el volumen sanguíneo cerebral relativo (VSCr) y el genotipo tumoral, en pacientes con neoplasias oligodendrogiales grado II.

**Materiales y métodos:** once pacientes (7 hombres y 4 mujeres), con un rango de edad entre los 28 y 64 años, con tumores oligodendrogiales (OD) grado II, fueron estudiados con RM convencional y PWI, con la finalidad de obtener un valor de VSCr.

Se realizó el análisis genético en todos los pacientes para evaluar el estado de los cromosomas 1p/19q.

**Resultados:** cinco pacientes con tumores ODs grado II (45%) presentaron un VSCr < 1,75 y ausencia de alteraciones en 1p/19q.

Tres pacientes tenían oligoastrocitomas (OA), 2 de ellos con alteraciones en 1p/19q y el restante con 1p/19q intacto. Dos de los pacientes con gliomas mixtos, uno con alteración en 1p/19q y el otro con 1p/19q intacto, presentaron un VSCr > 1,75, mientras que en el paciente restante con glioma mixto y delección en 1p/19q, el VSCr fue de < 1,75.

Dos pacientes con ODs grado II presentaron un VSCr > 1,75, uno con 1p/19q intacto y el restante con delección en 1p/19q.

El último paciente presentó un OD grado II con un VSCr < 1,75 y pérdida de 1p/19q.

**Conclusiones:** aproximadamente el 45% de los pacientes con los cromosomas 1p/19q intactos mostró un VSCr < 1,75, lo que sugiere una neoangiogénesis tumoral limitada.

Estos hallazgos podrían ser de utilidad para monitorear respuesta a agentes antiangiogénicos. Los estudios realizados en series mayores podrían proporcionar información valiosa antes de la cirugía y contribuir a un mejor manejo de estos pacientes.

**Palabras clave:** Genotipo tumoral. PWI. RMI. Tumores Cerebrales.

## Abstract

**Oligodendroglial tumors: correlation between tumor genotype and perfusion magnetic resonance imaging**

**Objective:** To perform a retrospective assessment of the correlation between perfusion MR imaging, relative cerebral blood volume (rCBV) and genotype in patients with grade II oligodendroglial neoplasms.

**Materials and methods:** Eleven patients (7 men and 4 women), age range: 28-64 years, with grade II oligodendroglial tumors (OD) were studied using conventional MR and perfusion MR imaging (rCBV). Genetic analysis was carried out in all patients to assess -1p/-19q genotype status.

**Results:** Five patients with grade II oligodendroglial tumors (45%) presented rCBV < 1.75 and intact 1p/19q. Three patients had mixed gliomas, two of them had deletion in 1p/19q, and the other presented intact 1p/19q. rCBV was > 1.75 in two patients and < 1.75 in the other patient.

Two patients with grade II oligodendroglioma had an rCBV > 1.75, one with intact 1p/19q, and the other with deletion. The last patient presented a grade II oligodendroglial tumor with rCBV < 1.75 and 1p/19q loss.

**Conclusions:** Approximately 45% of patients with intact 1p/19q showed rCBV < 1.75, suggesting limited tumor neoangiogenesis. These findings could be important for the antiangiogenic therapy follow-up. Studies in larger series could provide valuable information prior to surgery and contribute to a better management of these patients.

**Key words:** Brain tumors. MRI. PWI. Tumoral genotype.

## INTRODUCCIÓN

La perfusión (PWI) por RM es una técnica bien conocida para la evaluación de las neoplasias cerebrales de origen glial. El volumen sanguíneo cerebral relativo (VSCr) muestra una correlación directa entre el grado tumoral y los hallazgos histopatológicos rela-

cionados con la neoangiogénesis<sup>(1-4)</sup>.

La evidencia disponible apoya el concepto de que el VSCr podría predecir la evolución clínica de algunos tumores de origen glial, particularmente los tumores de bajo grado<sup>(1-5)</sup>, con más exactitud que las RM convencionales.

Los tumores oligodendrogiales (OD) representan

Instituto de Investigaciones Neurológicas Dr. Carrea (F.L.E.N.I.)

<sup>(1)</sup> Departamento de Diagnóstico por Imágenes

<sup>(2)</sup> Departamento de Patología y Biología Molecular

<sup>(3)</sup> Departamento de Neuro-oncología

Correspondencia: Francisco Meli: fmeli@fleni.org.ar

Departamento de Diagnóstico por Imágenes (F.L.E.N.I.)

TE: 5777-3200 int. 2920- Fax: 5777.3245

2325/45 Calle Montañeses – Código Postal 1428AQQ

Buenos Aires - Argentina

Recibido: diciembre 2010; aceptado: febrero 2011

Received: december 2010; accepted: february 2011

©SAR-FAARDIT

alrededor del 33% de todos los gliomas detectados en la edad adulta (6-8). Su evolución es más indolente y la supervivencia es más larga en comparación con los tumores astrocíticos de un grado histológico similar (Estadificación WHO).

Muchos autores sugieren que el análisis genético molecular puede ser la mejor manera de identificar la respuesta terapéutica en determinados subgrupos de tumores gliales (6,9).

La pérdida combinada de heterocigosidad en los brazos de los cromosomas 1p/19q es un evento temprano en la genética tumoral y un marcador típico de la histogénesis del desarrollo en los oligodendrogliomas, ya que se encuentra en alrededor del 90% de los casos y en más del 50% de los gliomas mixtos (oligoastrocitomas). La pérdida de 1p/19q se asocia con un período más prolongado libre de progresión (6-11) respecto a los oligodendrogliomas con 1p/19 intacto.

Algunos investigadores han observado una buena correlación entre PWI y la histología de los gliomas (2,13,14).

Sin embargo, hasta nuestro conocimiento sólo existe un informe publicado que describe la relación entre la PWI por RM y los subtipos moleculares de OD (14) y que subraya la influencia del VSCr en el resultado posterior a la terapéutica.

El objetivo de este trabajo fue evaluar retrospectivamente una pequeña muestra de pacientes con diagnóstico de OD grado II para confirmar si entre la PWI (VSCr) y el genotipo del tumor existe alguna correlación.

## MATERIALES Y MÉTODOS

### Pacientes

Se realizó un análisis retrospectivo de los datos obtenidos de pacientes con ODs grado II, a los que se

les realizaron RMs en nuestro centro entre junio de 2006 y julio de 2007.

Once pacientes (7 hombres, 4 mujeres, rango de edad: 28-64 años) fueron sometidos a RM convencional y PWI. Esta investigación fue debidamente aprobada por nuestro Consejo Interno de Revisión y el Comité Ético.

### Análisis de las imágenes

Los estudios se realizaron con un resonador de 1,5 Tesla (General Electric Medical Systems). Se obtuvieron las siguientes secuencias de pulso convencionales: Sagitales T1 Flair (TR 2000, TE 21.2/ef, TI 750, Nex 1), imágenes de Difusión en el plano axial, FLAIR axial (TR 11002, TE 133.5, Nex 2), Axiales T1 (TR 440, TE 16, Nex: 3), adquisiciones volumétricas (SPGR con IR)(TR 7.4, TE 2.4, TI 450, Nex 0.81), Axiales T2 (TR 4400, TE 117.9/ef, Nex 3), luego de administrar el contraste endovenoso.

Antes de esta última secuencia, se llevaron a cabo secuencia ecoplanares (EPI) con técnicas de PWI, a través de la lesión detectada en las imágenes convencionales ponderadas en T2 y FLAIR. Se obtuvieron diez cortes de 5 mm sin gap a lo largo de la neoplasia.

La dosis de contraste estándar (gadopentato de dimeglumina) utilizada fue de 0,1 mol/kg, administrada en bolo de forma manual y seguido de solución salina.

Se obtuvieron imágenes ponderadas en T2 \* (GRE) cada 2 segundos durante el primer pasaje de contraste a través del tejido cerebral (mayor resolución temporal).

El posproceso se llevó a cabo utilizando el software disponible comercialmente (Functool 2000, Sun Microsystems, GE Medical Systems).

Considerando la morfología y el tamaño de la lesión, se colocó una región de interés (ROI) en el tumor (Fig. 1) y otra de idénticas dimensiones en un

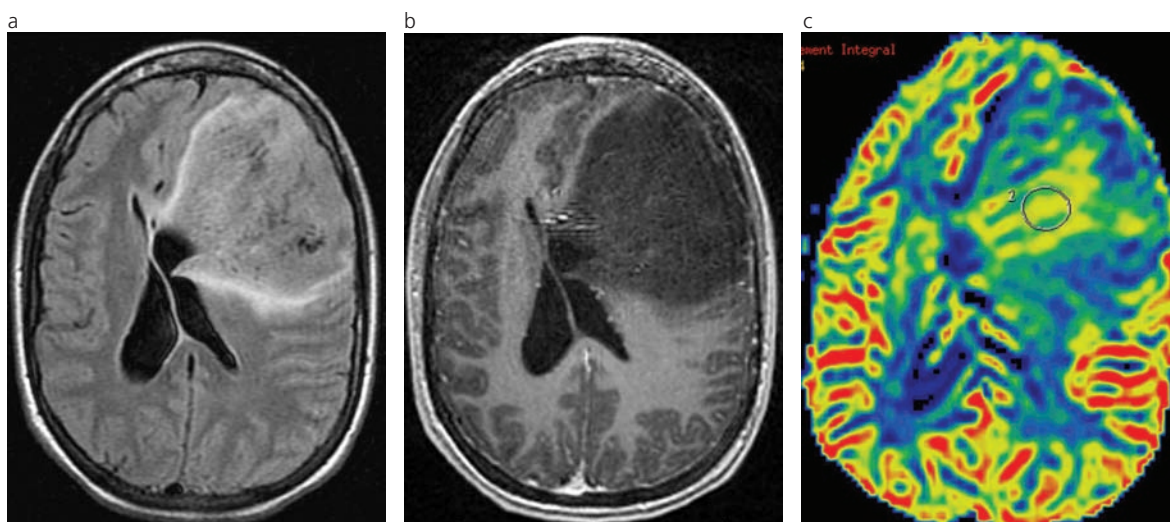


Fig. 1. RM de un Oligodendroglioma grado II en el lóbulo frontal izquierdo, con pérdida 1p/19q. (a) Secuencia F.L.A.I.R. que muestra una lesión expansiva frontal izquierda de bordes bien definidos y efecto de masa moderado. (b) Secuencia volumétrica axial ponderada en T1 SPGR. No hay realce tumoral luego de administrar el contraste endovenoso. (c) Mapa cualitativo color de secuencia hemodinámica de perfusión. El área circular muestra un importante incremento del rCBV intralésional en comparación con la región contralateral.

área homóloga en el hemisferio cerebral contralateral. Se obtuvieron mapas de color cualitativo, conocidos como "Negative Integral", equivalentes al VScR.

Se procedió a elegir el corte de 5 mm en el que se observó mayor intensidad de señal en la lesión (equivalente a un mayor VScR). El ROI se colocó sobre la sustancia gris y/o blanca, dependiendo de la localización del tumor.

Ningún ROI fue superior a los 40 mm<sup>2</sup>. Se obtuvieron 5 mediciones en cada una de las regiones previamente seleccionadas según la intensidad de señal y tomándose en cuenta la de mayor valor numérico.

Se evitaron las mediciones en áreas quísticas, áreas de necrosis, áreas de hemorragia y en las estructuras vasculares normales.

Dos neurorradiólogos con experiencia en este campo interpretaron los resultados en forma independiente y cegados a la histología de las neoplasias.

Por cada observación, los datos fueron expresados asignándoles un valor numérico relativo de VScR (promedio de los ROIs ubicados en la lesión / ROIs ubicados en el parénquima cerebral normal). Se fijó el punto de corte del VScR en 1,75 con el fin de diferenciar la angiogénesis en alto y bajo grado. Para ello, nos basamos en publicaciones anteriores<sup>(14)</sup> que habían revelado una diferencia cuantitativa entre los tumores de alto y bajo grado.

### Evaluación genética

La pérdida de heterocigosidad en 1p y 19q se analizó mediante la cuantificación de microsatélites mediante PCR en tiempo real (QuMA)<sup>(7,8)</sup>.

Se amplificaron los microsatélites representantes de las regiones comunes de deleciones en tumores oligodendrogiales.

En el caso de 1p, los marcadores D1S468 y D1S214 - incluyendo la región 1p36 regi- fueron estudiados. Con

la finalidad de determinar la pérdida combinada de heterocigosidad en 19q, se estudiaron los marcadores D19S596 y D19S408 incluyendo la región 19q13.3<sup>(16)</sup>.

Se utilizó el sistema Taqman (Applied Biosystems) con una sonda común y la siguiente secuencia: 5' FAM-TGTGTGTGTGTGTGTGTGTGT TAMRA-3'. Esta sonda reconoció la repetición CA de los microsatélites.

Se utilizaron el kit Taqman (Applied Biosystems) y las siguientes condiciones de amplificación: incubación a 50° C durante 2 minutos, a 95° C durante 10 minutos, y luego 40 ciclos incluyendo la incubación a 95° C durante 20 segundos, a 55° C durante 20 segundos y a 60° C por 45 segundos.

### RESULTADOS

La Tabla 1 muestra los resultados comparativos entre la histología tumoral, la presencia o ausencia de 1p/19q y los datos del rCBV. Los pacientes fueron agrupados en 4 categorías diferentes en base a dichos valores (Tabla 2).

Cinco de ellos (45%) con diagnóstico de OD grado II presentaron 1p/19q intacto y valores de VScR por debajo de 1,75 (Fig. 2).

Dos OD con un valor de VScR superior (2,19 y 3,19): uno con alteración en 1p/19q y el otro con 1p/19q intacto (Fig. 3).

Un caso de OD con VScR <1,75 mostró deleción en 1p/19q.

Dos de los 3 pacientes con diagnóstico de glioma mixto evidenciaron alteraciones en 1p/19q. De estos casos, 2 pacientes presentaron un VScR mayor a 1.75 (2.78 y 3.19 respectivamente) y el último caso mostró un VScR de 0,62.

En los estudios de imágenes (RM convencional y

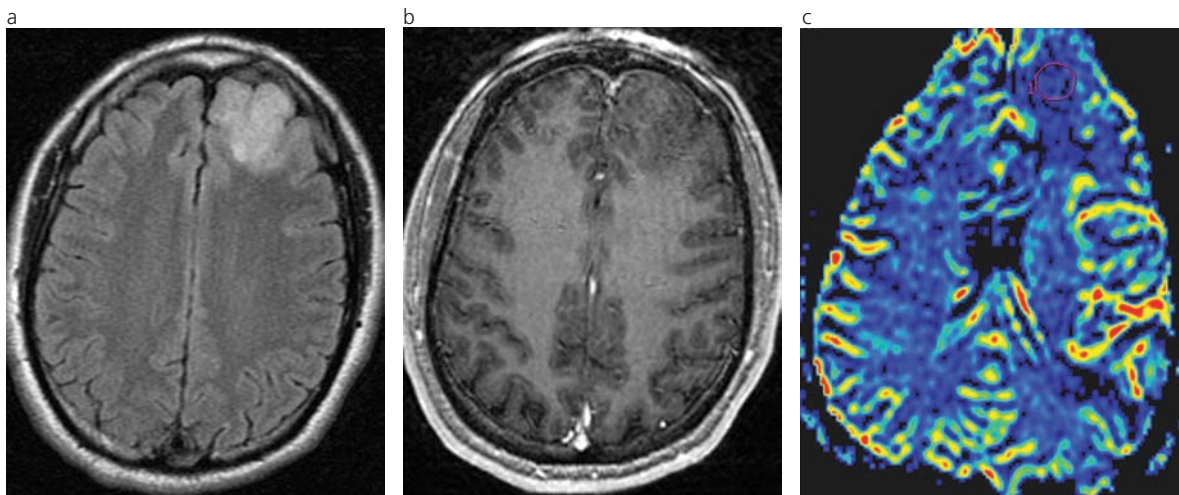


Fig. 2. RM de un oligodendroglioma grado II con valor de rCBV < 1.75 y estudio genético que reveló 1p/19q intacto. (a) Lesión tumoral hiperintensa en secuencia FLAIR ubicada en el lóbulo frontal izquierdo a nivel córtico-subcortical. (b) Secuencia volumétrica con reconstrucción axial ponderada en T1 SPGR luego de la inyección de gadolinio, en la que se muestra ausencia de realce tumoral. (c) Secuencia de perfusión en la que se evidencia una zona hipointensa, con bajo rCBV (círculo), coincidente con la lesión descrita en A.

**Tabla 1:** Correlación entre la histología del tumor, PWI y genotipo.

HISTOPATOLOGÍA	rCBV	GENOTIPO
OD	1.56	1p 19q
OD	0.55	1p 19q
OD	0.54	1p 19q
OD	1.60	1p 19q
OA	0.62	-1p 19q
OD	0.45	1p 19q
OD	1.53	-1p 19q
OA	2.78	-1p 19q
OD	2.19	1p 19q
OD	3.19	-1p 19q
OA	2,41	1p 19q

OA = oligoastrocitoma. 1p/19q = cromosoma intacto.  
-1p/19q = cromosoma con delección.

PWI) realizados hasta la fecha no hay evidencia de cambios clínicos.

**DISCUSIÓN**

Se encontró que 5 de nuestros pacientes (45%) con diagnóstico de OD grado II tenían valores de VSCr por debajo de 1,75 e intactos los cromosomas 1p/19q.

Jenskinson et al <sup>(14)</sup> reportaron resultados similares en su serie, aunque su valor de corte (1.59) para el

**Tabla 2:** Grupos de pacientes en base a los hallazgos de PWI, genotipo e histología tumoral.

PACIENTES (n°)	GENOTIPO (1p/19q)	rCBV	HISTOPATOLOGÍA
Cinco	Intacto	< 1.75	OD
Dos	Intacto	> 1.75	1 OD y 1 OA
Dos	Delección	< 1.75	1 OD y 1 OA
Dos	Delección	> 1.75	1 OD y 1 OA

OD = oligodendroglioma. OA = oligoastrocitoma.

VSCr fue ligeramente menor que el nuestro.

En varios reportes se pone de manifiesto un punto de corte para el VSCr de 1,75 para diferenciar entre tumores gliales de alto y bajo grado <sup>(2)</sup>. Sin embargo, otros autores con casuística específica en ODs están de acuerdo en que los valores de VSCr pueden ser similares, independientemente de su histología.

En relación con lo antedicho, en nuestra revisión hemos encontrado 3 casos de oligoastrocitomas (OA) con características histopatológicas de bajo grado. Dos de ellos presentaron un VSCr de más de 1,75. Creemos que el componente oligodendroglial podría haber jugado un papel importante en estos casos.

Jenkinson et al. <sup>(6)</sup> ha reportado anteriormente que las neoplasias oligodendrogiales exhibieron diferencias morfológicas en función de su genotipo particular. Los ODs de bajo grado que presentan bordes bien delimitados e intensidad de señal homogénea en secuencias T2 y FLAIR generalmente están asociados a ausencia de alteraciones en 1p 19q. Estos hallazgos concuerdan con las características observadas en

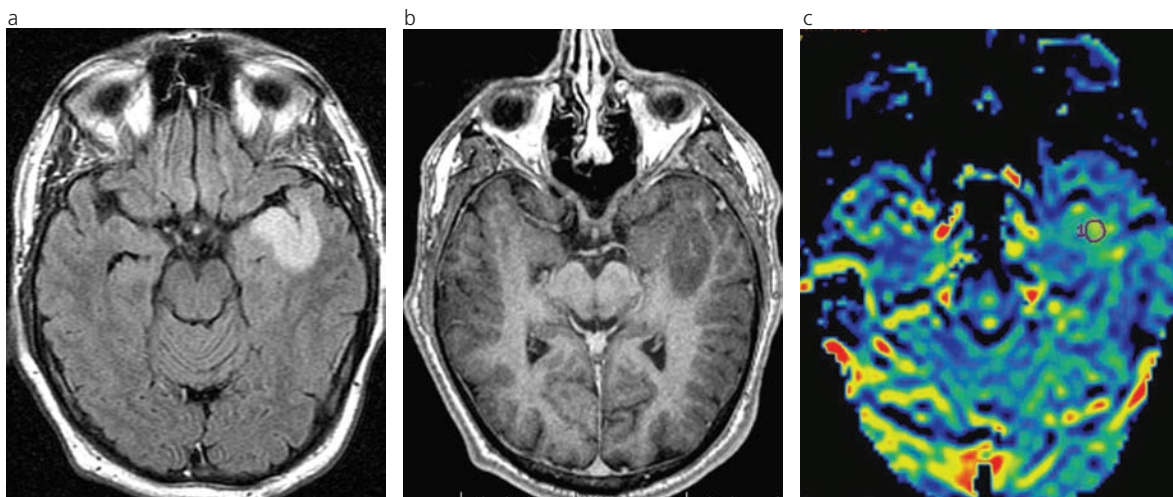


Fig. 3. RM de un oligodendroglioma grado II con un rCBV superior a 1.75 y delección en 1p/19q. (a) Lesión hiperintensa en secuencia FLAIR ubicada en el lóbulo temporal izquierdo. (b) Secuencia volumétrica con reconstrucción axial ponderada en T1 SPGR, en la que se observa el tumor, que no realza tras la administración del contraste endovenoso. (c) La secuencia de perfusión muestra un área con mayor intensidad de señal en relación al área homóloga en el hemisferio contralateral, lo que significa un mayor rCBV (círculo).

nuestros casos.

Se ha especulado al respecto, que ODs con valores de VSCr por debajo de 1,75 y hallazgos morfológicos sugestivos de neoplasias de bajo grado en los cuales 1p/19q no muestra alteraciones, están asociados a una menor formación de vasos (menor angiogénesis tumoral). Esto resulta de gran importancia en función del reciente advenimiento de tratamiento antiangiogénico en el manejo terapéutico de estos tumores, a los efectos de poseer mayores datos prequirúrgicos y monitorear el tratamiento posterior.

## CONCLUSIÓN

Nuestra investigación posee algunas limitaciones. En primer lugar, la muestra es pequeña para poder extraer conclusiones con valor estadístico. En segundo lugar, no se correlacionaron, en forma sistemática, los hallazgos de las RM convencionales con la PWI y el genotipo del tumor. Dicha correlación puede aportar más datos para hacer un diagnóstico más preciso antes de la operación. Sabemos que esto es vital para tomar decisiones y "predecir" el grado histológico, el cual ha sido el objetivo primordial hasta la fecha a fin de decidir si se debe realizar una biopsia (estereotáxica o no) o cirugía convencional con fines curativos y/o paliativos.

Sin embargo, creemos que con series más amplias y otros recursos disponibles en la actualidad con la RM (espectroscopía por ejemplo)<sup>(17)</sup>, sumado a seguimientos clínicos adecuados, incrementarán nuestro conocimiento sobre el comportamiento de los ODs en particular, y en los tumores cerebrales de origen glial en general.

Agradecimientos: a todos los técnicos radiólogos del servicio de Resonancia Magnética que colaboraron con la realización de los estudios.

## Bibliografía

- Law M, Young R, Babb J, Polack E, Johnson G. Histogram analysis versus region of interest analysis of dynamic susceptibility contrast perfusion MR imaging data in the grading of cerebral gliomas. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007; 761-6.
- Law M, Yang S, Wang H, et al. Glioma grading: sensitivity, specificity and predictive values of perfusion MR imaging and proton MR spectroscopy imaging compared with conventional MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003; 24 (10): 1989-98.
- Knopp EA, Cha S, Johnson G, et al. Glial neoplasm dynamic contrast enhanced T2\* weighted MR imaging. *Radiology* 1999; 211(3): 791-8.
- Cha S, Knopp EA, Johnson G, Wetzel SG, Litt AW, Zagzag D. Intracranial mass lesions: dynamic contrast-enhanced susceptibility-weighted echo-planar perfusion MR imaging. *Radiology* 2002; 223: 11-29.
- Law M, Oh S, Babb JS, et al. Low grade gliomas dynamic susceptibility weighted contrast-enhanced perfusion MR imaging. Prediction of patient clinical response. *Radiology* 2006; 238(2): 658-67.
- Jenkinson MD, du Plessis DG, Smith TS, Joyce KA, Warnke PC, Walker C. Histological growth patterns and genotype in oligodendrial tumors: correlation with MRI features. *Brain* 2006; 129: 1884-91.
- Engelhard HH, Stelea A, Cochran EJ. Oligodendrioglioma: pathology and molecular biology. *Surg Neurol* 2002; 58(2): 111-7.
- Perry A. Oligodendroglial neoplasm: current concepts, misconceptions, and folklore. *Adv Anat. Pathol* 2001; 8(4): 183-99.
- Cairncross JG, Macdonald DR. Successful chemotherapy for recurrent malignant oligodendroglioma. *Ann Neurol*. 1988; 23(4): 360-4.
- Bigner SH, Rasheed BK, Wilshire R, Mc Lendon RE. Morphologic and molecular genetic aspects of oligodendroglial neoplasm. *Neuro Oncol* 1999; 1(1): 52-60.
- Walker C, du Plessis DG, Joyce KA, et al. Molecular pathology and clinical characteristic of oligodendroglial neoplasm. *Ann Neurol* 2005; 57: 855-65.
- 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 oligodendroglioma. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004; 25(2): 214-21.
- Law M, Yang S, Babb JS, et al. Comparison of cerebral blood volume and molecular permeability from dynamic susceptibility contrast-enhanced perfusion MR imaging with glioma grade. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004; 25(5): 746-55.
- Jenkinson MD, Smith TS, Joyce KA, et al. Cerebral blood volume, genotype and chemosensitivity in oligodendroglial tumors. *Neuroradiology* 2006; 48 (10) : 703-13
- Nigro JM, Takahashi MA, Ginzinger DG, et al. Detection of 1p and 19q loss in oligodendroglioma by quantitative microsatellite analysis, a real-time quantitative polymerase chain reaction assay. *Am J Pathol* 2001;158 (4): 1253-62.
- Kim L, Glantz M. Chemotherapeutic options for primary brain tumors. *Curr Treat Options Oncol* 2006; 7(6): 467-78.
- Xu M, See SJ, Ng W, et al. Comparison of magnetic resonance spectroscopy and perfusion-weighted imaging in presurgical grading of oligodendroglial tumors. *Neurosurgery* 2005; 56(5): 919-26.