

Neuro-oncología

Pronóstico de los pacientes con neoplasias astrocíticas basado en la segmentación de las lesiones por resonancia magnética y su correlación con Ki67, índice neutrófilos/linfocitos, plaquetas/linfocitos y monocitos/linfocitos

Informe preliminar

De la Cruz J. Residente de Neurocirugía, Universidad de Antioquia. Correo: jonathandlc14@gmail.com

Patiño MA. Residente de Neurocirugía, Universidad de Antioquia. Correo: manuelpatinomd@gmail.com

Toro A. Residente de Neurocirugía, Universidad de Antioquia.

Castrillón JG. PhD(c) TUM, Programador Biomédico, grupo de investigación IATM.

Giraldo N. Estudiante de medicina, Universidad de Antioquia.

Sepúlveda M. Estudiante de bioingeniería, Universidad de Antioquia.

Arango JC. Neuropatólogo, servicio de Patología Universidad de Antioquia. Correo: jucav47@hotmail.com

Resumen: Los tumores primarios malignos más frecuentes en el sistema nervioso central son los derivados de las células astrocíticas. Luego de la clasificación del 2016 de la OMS para dichas entidades, la caracterización idónea de los mismos es por medio la realización de pruebas moleculares, las cuales nos dan una idea más detallada del comportamiento y la agresividad de estas entidades. En nuestro medio, dichos estudios no se realizan de rutina en todos los pacientes, pudiendo incurrirse en un diagnóstico “a medias”. Parte del manejo ideal se basa en los resultados de dichos test, incurriendo nosotros en conductas no acordes a las guías internacionales. Queremos así, ante la no disponibilidad de dichas pruebas, evaluar otras alternativas, de rutina y ampliamente disponibles, para esclarecer el comportamiento de dichos tumores y acceder al pronóstico. Nos enfocamos en el estudio de la segmentación tumoral, el índice neutrófilos/linfocitos, neutrófilos/plaquetas

y linfocitos/monocitos, KI67 y sobrevida de los pacientes. Los análisis antes mencionados hablan en trabajos individuales de pronóstico, sobrevida y respuesta a los tratamientos, como lo hacen las pruebas moleculares. Por ende, describimos en el presente artículo su importancia, lo relevante a la fecha y exponemos algunos resultados preliminares de nuestra investigación.

INTRODUCCIÓN

No contamos actualmente en el medio con los recursos necesarios para realizar la caracterización molecular adecuada de todos los tumores astrocíticos diagnosticados en la población. Estas van desde el estado de metilación del ADN, pasando por el estado de la IDH y delección del gen 1p/19q, llegando a “minucias moleculares” entre otras pruebas. Se ha visto que la clasificación molecular y el manejo oncodirigido son el futuro del tratamien-

to de los tumores astrocíticos, permitiendo definir una terapéutica a la medida.

Es así como pretendemos realizar una caracterización “no molecular” que, de igual medida y ajustada a nuestro contexto actual, nos permita enmarcar el comportamiento tumoral, su agresividad, estabilidad pronóstico, defina la respuesta a los manejos, nos permita entender estas neoplasias, incentive futuros proyectos, y porque no, modifique los paradigmas actuales sobre los cuales se viene realizando el estudio de este tipo de padecimiento.

Existe un enorme distanciamiento entre el estudio y entendimiento de las pruebas moleculares de nuestro medio respecto al de otros países, pero no así el estudio por IRM. Buscamos dar un valor agregado a las imágenes y el análisis que se haga de éstas, correlacionándolas con valores de inmunohistoquímica, estados inflamatorios sistémicos abanderados por los índices celulares y la sobrevida final de los pacientes.

PANORAMA ACTUAL

A medida que la población envejece y los avances tecnológicos se masifican para la adecuada atención de los pacientes, acontecen dos grandes fenómenos, uno, se diagnostican más entidades en estadios precoces, y dos, se pueden realizar intervenciones en igual lapso de tiempo que propendan por una adecuada recuperación.

Obviamente el anterior es un postulado hipotético razonable, pero cabe preguntarse ¿qué tanto impacto estamos teniendo en este respecto? Las ayudas diagnósticas basadas en imágenes son un claro reflejo de cómo los avances han llevado los diagnósticos de la medicina moderna a niveles nunca antes imaginados, caracterizando enfermedades de todos los tipos, robusteciendo el arsenal diagnóstico y agudizando los algoritmos de manejo.

Con el aumento de la calidad y sobrevida de las personas, se hacen prevalentes enfermedades cróni-

cas y/o adquiridas, propias de grupos etarios de mayores de 50 años. Según el Ministerio de Salud en su Análisis de Situación de Salud (ASIS) Colombia 2016, las neoplasias son una de las tres primeras causas de muerte en Colombia. Entre los años 2005 y 2013, las principales causas de mortalidad se debieron a tumores malignos de los órganos digestivos y del peritoneo (15,03% del total de muertes por neoplasias), tumor maligno del estómago (13,13%), y en tercer lugar el grupo de los tumores malignos de otras localizaciones y de las no especificadas (14,58% de la mortalidad)¹.

El Instituto Nacional de Cancerología de Bogotá reporta que, la incidencia de los tumores del sistema nervioso central (SNC) en Colombia es de 2-19 casos por 100.000 habitantes/año. Según el Instituto de Cancerología de Medellín, la proporción de tumores cerebrales es similar en hombres y mujeres; el 42% de los pacientes tienen 40 años o menos y el 50% se encuentra en un grado de malignidad avanzada al diagnóstico^{2, 3, 4}.

La incidencia de los tumores cerebrales a nivel mundial es de 3,5 casos por cada 100.000 habitantes con una mortalidad de 2,6 casos por cada 100.000 habitantes. En estados Unidos es de 10-17 casos por cada 100.000 habitantes/año, relacionando el aumento de su prevalencia con la edad en forma constante hasta los 75-84 años, representando allí la tercera causa de mortalidad por cáncer^{4, 5, 6}.

Antiguamente y a groso modo, la Organización Mundial de la Salud (OMS) y otras instituciones realizaban una clasificación según el grado de malignidad de las neoplasias cerebrales. Diferenciaban así los grados bajos (astrocitoma pilocítico y difuso) y los altos (astrocitoma anaplásico y glioblastoma). Esta diferenciación permitía instaurar manejos basados en la observación, con una intervención quirúrgica/oncológica según el análisis inicial. A la fecha, la clasificación de la estirpe astrocítica a evolucionado haciéndose más profunda, dando cuenta de la histología, el grado de malignidad, el comportamiento y característica moleculares basados en la

presencia de delección del gen 1p/19q, estado de la isocitrato deshidrogenasa (IDH), el promotor de la metilación del O6-metilguanina DNA metil transferasa (MGMT) y otros más detallados.

Ésto ha permitido conocer más de cerca estos tumores, dando tratamientos quimioterapéuticos a la medida de sus comportamientos, pero lastimosamente en nuestro medio, este es el eslabón perdido, quedando detenidos en el tiempo y dando manejos aun basados en las antiguas clasificaciones.

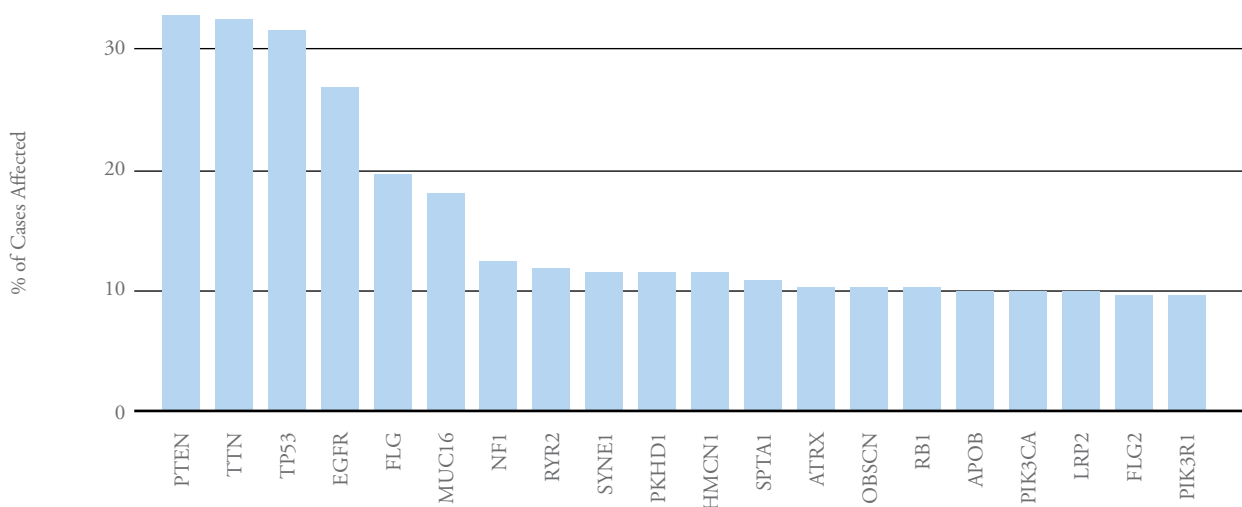
MARCO TEÓRICO

El término glioma se refiere a los tumores que tienen características histológicas similares a las células gliales (astrocitos, oligodendrocitos y ependimocitos), siendo los tumores astrocíticos más del 50% de los tumores primarios del SNC⁴. El tumor primario maligno más frecuente es el glioblastoma, IDH salvaje (90% de los casos, 10% IDH mutante).

Característicamente, los tumores astrocíticos se componen de células con núcleos hipercromáticos alargados o irregulares y citoplasma eosinófilo, de proteína fibrilar glial ácida (PFGA). En contraste, los oligodendrogliomas tienen núcleos redondea-

dos, a menudo con halos perinucleares, calcificación y vasos sanguíneos delicados y ramificados. Todos estos tumores pueden tener una heterogeneidad regional significativa, clasificándose según las áreas de anaplasia que posean⁷. Clásicamente, a medida que los tumores aumentan su grado histológico, se observan características adicionales de malignidad.

Uno de los grandes cambios se dio a partir del año 2014 luego de la publicación de la Sociedad Internacional de Neuropatología⁸ y del año 2016 tras la actualización de la clasificación de los tumores del SNC de la OMS, donde los gliomas se clasifican no sólo en función de su apariencia histopatológica, sino también por medio de parámetros moleculares bien establecidos⁷. El pilar de la clasificación sigue siendo la microscopía óptica, ayudada por las pruebas de inmunohistoquímica, pruebas genéticas moleculares y rara vez por la microscopía electrónica. Más recientemente, gracias a iniciativas en el estudio tumoral como la TCGA (The Cancer Genome Atlas), se sabe de subgrupos de gliomas según su perfil genético/molecular, donde los genes más afectados en gliomas de alto grado son el TTN, TP53, PTEN, EGFR, MUC16, FLG, SYNE1, NF1, todos estos con un paso en las vías de señalización implicadas en la génesis tumoral.



Mutaciones más frecuentes en gliomas de alto grado. Tomado de TCGA, <https://cancergenome.nih.gov>²⁷.

Las mutaciones en la IDH1 y IDH2 son una característica definitoria de la mayoría de los tumores astrocíticos y oligodendrogiales difusos de grado II y III de la OMS y confieren un pronóstico significativamente mejor en comparación con los tumores con IDH-tipo salvaje. La tinción de IHQ para la forma mutante más común de IDH1 (R132) se debe realizar en todos los especímenes de glioma difuso con fines de diagnóstico. Solo un 10% de las mutaciones en IDH1 y todas las mutaciones de IDH2 no serán identificadas utilizando este anticuerpo, pero pueden detectarse usando enfoques de secuenciación de ADN. Estas mutaciones se encuentran principalmente en pacientes menores de 55 años de edad⁹.

Las mutaciones sin sentido en el gen TP53 están presentes en la gran mayoría de los astrocitomas con IDH-mutante. Sin embargo, la inmunopositividad para la p53 mutante no es totalmente sensible a la mutación específica de TP53, y la pérdida de la expresión de ATRX puede ser un marcador más confiable de diferenciación astrocítica.

Las alteraciones del BRAF caracterizan subconjuntos específicos de gliomas (fusión KIAA1549-BRAF, fusión RELA) que también son usadas para la identificación y caracterización de los tumores gliales^{7, 9, 10, 11}.

Vemos como el diagnóstico molecular es una herramienta de caracterización tumoral con capacidad no solo pronóstica, sino también con injerencia en cuanto a que tratamientos pueden surtir mayor efecto en uno u otro tumor, influenciando así los manejos a proporcionar.

Lastimosamente, la nueva clasificación de la OMS para los tumores del SNC también contempla la posibilidad de realizar un diagnóstico “incompleto”, por lo que acuñó el sufijo NOS, el cual se puede anteponer a los diferentes tumores de origen glial. Significa que no contamos con un diagnóstico histopatológico y molecular completo, y es en esta categoría donde rotulamos a nuestros

pacientes, dada la falta de dichos estudios en el medio.

Tanto las IRM, pruebas de inmunohistoquímica (puntualmente el KI67) y las pruebas hematológicas son llevadas rutinariamente a cabo en los pacientes con tumores del SNC, pudiendo ser una herramienta más de clasificación y que podrían permitir igualmente influir la toma de decisiones.

Se reconoce que los resultados en pacientes con cáncer no están determinados únicamente por las características del tumor. En la última década, se ha vuelto cada vez más evidente que la inflamación asociada al cáncer es un factor determinante de la progresión y la supervivencia^{12, 13}. En particular, se ha demostrado que la respuesta del huésped en forma de inflamación sistémica predice de forma independiente el resultado. La base de esto no está del todo clara, sin embargo, una marcada respuesta inflamatoria sistémica se asocia con importantes factores relacionados con el paciente, como el deterioro nutricional, funcional e inmunológico.

En los últimos años se ha estudiado la respuesta inflamatoria y su uso potencial en la estratificación de pacientes con cáncer. De hecho, se ha observado la evolución de un sistema de puntuación pronóstica ya validado, el Glasgow Prognostic Score (GPS) basado en la combinación de proteínas de fase aguda que proporciona información pronóstica objetiva y confiable para cánceres operables e inoperables, independiente de los factores intrínsecos moleculares del tumor¹⁴.

También está bien establecido que la respuesta inflamatoria sistémica está asociada con alteraciones en los glóbulos blancos circulantes, específicamente la presencia de neutrofilia con relativa linfocitopenia. De manera similar al GPS, muchos grupos han investigado el valor de los componentes hematológicos de la respuesta inflamatoria sistémica para su uso en la predicción del resultado y han informado de que los componentes individuales de la respuesta, el recuento diferencial de

glóbulos blancos, específicamente los recuentos de neutrófilos y linfocitos, puede tener utilidad clínica para predecir la supervivencia. Hasta ahora la combinación de estos componentes hematológicos como la relación neutrófilos/linfocitos (RNL), ha demostrado tener un valor pronóstico en una variedad de cánceres, entre ellos el colorrectal, gástrico, esofágico, pancreático, hepático, urológico y ginecológico¹⁵.

Varios estudios exponen como el índice de neutrófilos/linfocitos (RNL) en pacientes con cáncer tiene un valor pronóstico, se ha asociado con la supervivencia libre de enfermedad y global, respuesta al tratamiento y recidiva, con un umbral elegido que puede variar de 3 a 5¹⁵.

El mecanismo que vincula el tumor y la biología del anfitrión sigue siendo poco clara, sin embargo, los estudios recientes han propuesto que los mediadores potenciales que ligan esta interacción son las citocinas proinflamatorias (IL-1ra, IL-6, IL-7, IL-8, IL-12, MCP-1 y PDGFBB)^{15, 16, 17} en el plasma de pacientes con una RNL elevada. La observación permite inferir que estas citoquinas proinflamatorias pueden establecer y perpetuar un microambiente tumoral que favorece el comportamiento agresivo del tumor. Estos datos ofrecen una visión única de los mecanismos que subyacen a una RNL elevada.

Los marcadores inflamatorios de igual manera, se han asociado con el pronóstico de los pacientes con diagnóstico de glioblastoma, siendo reconocida la RNL como un factor pronóstico^{18, 19, 20, 21}.

Se ha visto en este campo como una RNL pre-tratamiento ≥ 4 se asocia a una infiltración elevada de neutrófilos y baja de linfocitos T CD3. Se sabe por estudio previos que la por parte de los neutrófilos juega un papel importante en la estimulación del crecimiento tumoral, angiogénesis y metástasis. En los gliomas, existe una correlación positiva entre el grado tumoral y el grado de infiltración por neutrófilos²¹.

El Ki67 es un antígeno monoclonal descubierto en 1983 por Gerdes, presente en las células proliferantes y ausente en las que se encuentran en reposo. El antígeno Ki67 reconoce una proteína expresada en todas las fases del ciclo celular excepto en las fases G0 y fases tempranas de G1 (justamente en las que se expresan las células de los tumores que se consideran con más baja proliferación celular y por ende menor agresividad). En consecuencia, los tumores que expresan el antígeno Ki67 son tumores con alta proliferación celular, agresivos e invasores, comparados con aquellos con nula o baja expresión.

Para determinar el patrón de expresión del Ki67 bajo el microscopio, se considera una reacción positiva aquella donde la célula muestra un núcleo intensamente teñido de marrón, utilizando en su interpretación escalas semicuantitativas²²:

- Mínima: <10 % de células positivas.
- Moderada: entre 10 y 50 % de células positivas.
- Alta: >50 % de células positivas.

SEGMENTACIÓN TUMORAL

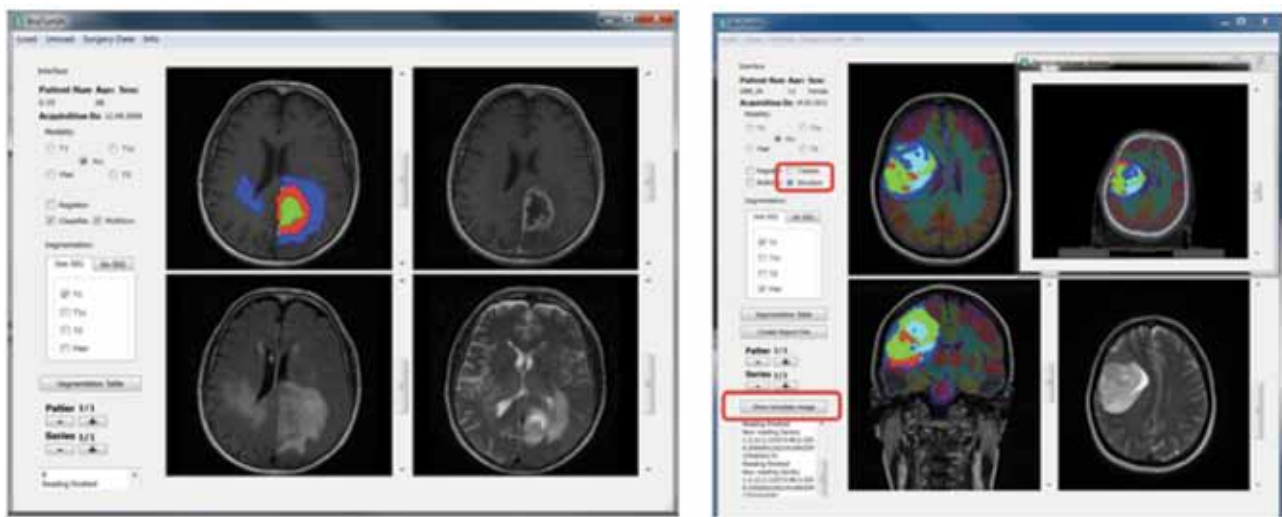
La segmentación de los tumores del SNC consiste en separar los diferentes tejidos tumorales (tumor sólido o quístico, edema, necrosis, realce, etc.) de los tejidos cerebrales normales. Para hacerlo, se han propuesto tanto métodos semiautomáticos como totalmente automáticos. En los últimos años se han dado grandes avances en el campo de la segmentación de tumores del SNC, propendiendo por un adecuado diagnóstico, clasificación, ayudando ésto en la toma de decisiones.

Hasta ahora, las IRM se han correlacionado con el resultado histopatológico final llegando en a tener gran precisión, pero por lo visto en los avances de la caracterización molecular y genética, puestos sobre la mesa en la nueva clasificación tumoral de la OMS ¿qué tanta correlación puede existir entre estas pruebas y las neuroimagenes?

Hay grupos que utilizan las IRM para caracterizar morfológicamente los tumores astrocíticos según el grado de hiper e hipointensidad en las imágenes, el área tumoral, compromiso de sustancia gris y blanca, presencia de edema, bordes de la lesión, necrosis, etc²³. Un ejemplo, es el sistema informático REMBRANDT (Repository of Molecular Brain Neoplasia Data)²⁴, el cual logra integrar información genética, patológica e imaginológica de cualquier tumor astrocítico. Esta plataforma se integra con otras bases de datos como GenBank, UCSC golden path datasets y Biocarta pathways con el fin que los médicos e investigadores de diferentes instituciones puedan encontrar patrones significativos

que permitan una mejor caracterización de las lesiones.

El software empleado en este estudio es “BraTumIA”. Está diseñado para el análisis de imágenes de gliomas a partir de secuencias de IRM. Esta herramienta permite segmentar automáticamente el tumor incluyendo, sus sub-compartimientos, además de las estructuras subcorticales sanas aledañas al tumor. Para ello, BraTumIA requiere cuatro secuencias de RM diferentes: T1, T1contrastado, T2 y FLAIR; con lo cual arroja información volumétrica sobre el tumor y sus sub-compartimientos: tejido necrótico, tejido tumoral activo, tejido no tumoral y edema.



Tomado de: <http://istb-software.unibe.ch/bratumia/MIA/BraTumIA.html>

El procesamiento de las IRM inicia con la extracción del cráneo con el fin de generar una máscara del cerebro. Posteriormente todas las imágenes se registran conjuntamente para garantizar la correspondencia voxel a voxel entre las diferentes secuencias en las IRM. Luego se realiza una segmentación de los tejidos sanos y tumorales utilizando un registro deformable de un atlas aplicado a las imágenes del paciente; con lo que se produce un mapa de etiquetas y la información cuantitativa sobre los volúmenes obtenidos.

DISEÑO METODOLÓGICO

Previo aval de aceptación por el servicio de Neurocirugía de la Universidad de Antioquia, IATM y comité de ética de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia, se procedió con la investigación

En el estudio fueron incluidos todos los pacientes vivos o fallecidos secundariamente a un tumor astrocítico de alto grado (III-IV) en la clasificación de la OMS, diagnosticados entre los años 2009 y 2017, cuyos reportes de patología se encontraron

en el Departamento de Patología de la Universidad de Antioquia. Los pacientes seleccionados contaron con IRM realizadas en Instituto de Alta Tecnología Médica (IATM) y un hemoleucograma al momento del diagnóstico inicial.

Se excluyeron aquellos con manejo oncológico previo, presencia de recidiva tumoral, uso de esteroides al momento del diagnóstico, presencia de un proceso infeccioso concurrente, otros tumores al momento del diagnóstico y datos insuficientes para el análisis. Se excluyeron aquellos que no consintieron la participación en el estudio (ellos o sus familias).

El análisis de variables se está realizando con el software SPSS de IBM®, aplicando un análisis de correlación de Spearman para las diferentes variables obtenidas de las IRM, índice N/L, P/L, L/M, valor de KI67 y tiempo de sobrevida.

Comparación de rangos medios con el test de Mann Whitney para los grupos de pacientes con INL <3 vs >3, para las variables obtenidas con las IRM-segmentación.

Comparación de rangos medios con test de Mann Whitney para los grupos de pacientes con KI67 <50 vs >50, para las variables obtenidas con las IRM-segmentación.

Análisis de regresión múltiple, utilizando las variables de las IRM-segmentación, INL, KI67 como variables explicativas, para predecir el tiempo de sobrevida.

Análisis de componentes principales para conocer peso de las diferentes variables y cómo influyen estas en la sobrevida de los pacientes.

RESULTADOS PRELIMINARES

Se evaluó una cohorte retrospectiva de 147 pacientes, donde por ahora 28 de ellos (tabla 1) cuentan con la mayoría de los datos a analizar. Se tuvieron en cuenta el sexo, la edad, las relaciones L/M y N/L, KI67, sobrevida en meses, % de resección, tratamiento recibido e IK. La histología tumoral y la localización más frecuente se detalla en la tabla 2.

Con un número muy bajo de pacientes, tuvieron significancia estadística en cuanto a sobrevida el porcentaje de resección [HR 0.988 (IC95% 0.977-0.998, p 0.022)], índice L/M [HR 1,022 (IC95% 1.004-1.040, p 0.016)], grado de resección [HR 3.52 (IC95% 1.637-7.567, p 0.001)], tratamiento recibido [HR 1.293 (IC95% 1.161-1.441, p 0.000)]. Los mismos intervalos de confianza hablan del bajo número de pacientes para emitir un enunciado válido. Respecto a los índices, solamente la relación L/M tuvo significancia, con un IC estrecho. Se comportaría de manera hipotética como un factor de riesgo (aumenta del riesgo 0.022 veces). En el análisis multivariado y tomando en cuenta la segmentación tumoral (tabla 3), los valores no son estadísticamente significativos, pero se espera dado el comportamiento, que el realce tumoral en las secuencias T1 + c EMS adquiera un papel preponderante, ya que por ahora atraviesa la unidad.

Datos clínicos										
Paciente	Sexo	Edad	Relación L/M	Relacion N/L	Ki67	Sobrevida (meses)	Cirugía	% resec.	Tratam.	IK
1	1	66	1,4	2,45	1	2	B. Estereotaxica	NA		80
2	1	68	5	2,54	40	12	Reseccion	80		80
3	0	20	3	18,3	15	7	Reseccion	85	Si	60
4	0	13	2,4	6,7	60	15	Reseccion	80	Si	60
5	0	55	6	3,9	60		Reseccion	90		70
6	1	66	2,7	5,1	60	4	Reseccion	80	No	50
7	1	62	2,1	3,2	60	9	Reseccion	70	Si	70
8	0	54	3,3	2,1	5	18	B. Estereotaxica	NA		100
9	0	60	4,3	3	60	7	Reseccion	80	Si	70
10	0	54	1	2,8	15	18	Reseccion	80	Si	70
11	1	21	1,2	2	40	28	Reseccion	70		90
12	1	44	3,4	2	Sin dato	13,5	Reseccion	80	Si	70
13	1	75	5,3	8,3	10	3	Resección parcial	70		60
14	1	39	4,5	6,6	Sin dato	46	Reseccion	90	Si	100
15	0	72	3,1	5,25	15	7,5	Resección parcial	70	No	70
16	0	31	3	1,5	2	36	Reseccion	95	No	60
17	0	50	4	2,3	62	6,5	Resección parcial	80	Si	100%
18	0	46	5,1	4,1	80	0,1	Resección parcial	70	No	100%
19	1	32	3,7	2,6	80	0,5	Resección parcial	60	No	60%
20	0	56	4,8	12,6	30	1,5	Resección parcial	60	Si	50%
21	1	17	3,1	2,5	20	16,5	B. Abierta	NA	Si	70%
22	0	63	2,5	3,4	20	1,5	Resección	90%	No	70%
23	1	67	6,5	12	10	4	Resección	95%	Si	70%
24	1	60	3,6	2,5	50	5	Resección	90%	No	100
25	1	47	3,1	2,5	50	4	Resección	80%	Si	70
26	1	61	6,9	3,1	50	3	B. Estereotaxica	NA	No	50%
27	1	36	4,7	3,7	sin dato		Resección	90%	No	50%
28	1	56	4,2	0,86	40	8	Resección	95%	Si	80%

Tabla 1. características y variables de 28 pacientes con imagen de resonancia magnética.

Localización	Diagnóstico					Total
	GBM	Astrocitoma anaplásico	XA Anaplásico	Oligoastrocitoma Anaplásico	Oligodendroglioma Anaplásico	
Frontal D	19	4	0	0	0	30
Frontal I	19	2	0	5	1	30
Temporal D	11	2	0	0	0	13
Temporal I	10	8	1	0	0	19
Parietal D	10	2	0	1	0	13
Parietal I	6	0	0	1	0	7
Occipital	2	1	0	0	0	3
Gangliobasal D	1	1	0	1	0	3
Gangliobasal I	2	0	0	1	0	3
Cerebelo D	1	2	0	0	0	3
Cerebelo I	3	0	0	0	0	3
Otros	22	5	2	0	0	29
Total	106	27	3	9	1	146

Tabla 2. histología y localización tumoral.

Paciente	Necrosis	Edema	No Realza	Realza
1	5,9	58,9	0,6	34,7
2	0,0	97,4	0,7	1,9
3	18,0	67,6	3,8	10,6
4	21,9	30,3	11,7	36,1
5	13,5	57,5	0,3	28,7
6	0,0	88,8	1,1	10,1
7	2,7	87,8	1,4	8,1
8	1,3	79,7	1,8	17,2
9	34,6	63,0	0,0	2,4
10	1,4	62,4	4,6	31,6
11	0,0	98,7	0,0	1,3
12	23,2	64,0	0,5	12,3
13	13,3	62,3	5,7	18,7
14	8,2	66,1	16,1	9,6
15	6,6	87,2	1,2	5,0
16	21,4	55,3	0,1	23,3
17	4,1	76,8	2,7	16,5
18	30,9	69,0	0,0	0,1
19	7,7	52,8	2,0	37,5
20	21,7	46,7	2,2	29,3
21	4,0	93,4	0,1	2,5
22	8,3	37,6	4,5	49,6
23	5,3	91,0	0,4	3,2
24	8,4	71,0	0,8	19,7
25	18,6	64,7	0,2	16,6
26	15,1	54,9	5,0	25,1
27	13,1	71,8	1,7	13,4
28	30,8	69	0	0,137

Tabla 3. Secuenciación tumoral por IRM. Valores expresados en porcentajes.

CONCLUSIONES

El anterior es un análisis preliminar, con tan solo 28 pacientes. Se espera con los resultados finales de un mayor número de pacientes, después de concluir el estudio que se encuentra en curso por parte del Servicio de Patología y Neurocirugía de la Universidad de Antioquia, y el IATM en Medellín, se pueda llegar a conclusiones con significancia estadística. Por ahora, el porcentaje de resección, grado tumoral, el índice M/L y el grado de realce tumoral parecen tener una tendencia. En cuanto a aporte, ya es sabido que varios de ellos tienen que ver con el pronóstico y la sobrevida. Quisiéramos con dicho estudio, influir más en factores o decisiones prequirúrgicas, al igual que buscamos identificar si existen factores que se puedan correlacionar con la sobrevida y porque no, con la caracterización molecular.

AGRADECIMIENTOS

A la Asociación Colombiana de Neurocirugía, por permitir el espacio académico para que los residentes de las diferentes universidades se integren y expongan sus conocimientos y los trabajos que se encuentran desarrollando los diferentes servicios.

Al profesor y neurocirujano Rodrigo Díaz Posada, por la prudencia, paciencia, conocimiento y amistad que nos brinda en todos los momentos de nuestra formación, y por el tiempo dedicado a la asociación y al desarrollo de esta revista. Fue el IX Encuentro de Neurocirujanos en Formación un espacio más para resaltar su labor y acompañamiento.

A la Universidad de Antioquia y al IATM por proporcionar los elementos necesarios para el desarrollo de este proyecto, aun en curso.

BIBLIOGRAFÍA

1. Análisis de situación de salud (ASIS) Colombia, 2016. Dirección de Epidemiología y Demografía. Bogotá, noviembre de 2016 © Ministerio de Salud y Protección Social. <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/ED/PSP/asis-colombia-2016.pdf>
2. Anuario estadístico 2008, instituto Nacional de cancerología; 2009. issN: 1909-8995. <http://www.cancer.gov.co/documentos/anuario%20estaditico/2008/anuario2008.pdf>. Fecha de acceso: 6 Feb 2012.
3. Alvarán L, Gómez La, aguirre dc, Ortiz Ld. caracterización neuropsicológica de pacientes con glioma tratados en el instituto de cancerología de Medellín. *acta Neurol colomb* 2008;24(1):13- 23.
4. Caracterización de los tumores cerebrales en un Hospital Universitario de Pereira, Colombia: un estudio retrospectivo. Páez AM, Burbano NM, Merchancano CL, Erazo NJ, Muñoz AB. *Rev. Méd. Risaralda* 2013; 19 (2):120-125.
5. American Brain tumor association, Facts & statistics; 2011. <http://www.abta.org/sitefiles/pdflibrary/aBta-Factsandstatistics2011-FiNaL.pdf>. Fecha de acceso: 6 Feb 2012.
6. International agency for research of cancer, World Health Organization, GLOBOCaN; estimated cancer incidence, Mortality, Prevalence and disability-adjusted life years (daLYs) Worldwide in 2008.
7. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System, Revised 4th Edition, Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK (Eds), IARC, Lyon 2016.
8. International Society of Neuropathology--Haarlem consensus guidelines for nervous system tumor classification and grading. Louis DN, Perry A, Burger P, et al. *Brain Pathol* 2014; 24:429.
9. Classification and pathologic diagnosis of gliomas. Louis DN, Schiff D, Batchelor T. UptoDate, last updated: Apr 13, 2017.
10. Schindler G, Capper D, Meyer J, et al. Analysis of BRAF V600E mutation in 1,320 nervous system tumors reveals high mutation frequencies in pleomorphic xanthoastrocytoma, ganglioglioma and extra-cerebellar pilocytic astrocytoma. *Acta Neuropathol* 2011; 121:397.
11. Dougherty MJ, Santi M, Brose MS, et al. Activating mutations in BRAF characterize a spectrum of pediatric low-grade gliomas. *Neuro Oncol* 2010; 12:621.
12. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000;100(1):57-70.
13. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011;144(5):646-74.
14. McMillan DC. The systemic inflammation-based Glasgow Prognostic Score: A decade of experience in patients with cancer. *Cancer Treatment Reviews* 2012, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ctrv.2012.08.003>
15. The systemic inflammation-based neutrophil-lymphocyte ratio: experience in patients with cancer. Guthrie GJ, et al. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 88 (2013) 218-230. <http://dx.doi.org/10.1016/j.critrevonc.2013.03.010>

16. Motomura T, Shirabe K, Mano Y, Muto J, Toshima T, Umemoto Y, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio reflects hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation via inflammatory microenvironment. *Journal of Hepatology* 2013;58(1):58-64.
17. Kantola T, Klintrup K, Vayrynen JP, Vornanen J, Bloigu R, Karhu T, et al. Stage-dependent alterations of the serum cytokine pattern in colorectal carcinoma. *British Journal of Cancer* 2012;107(10): 1729.
18. Preoperative neutrophil-lymphocyte count ratio helps predict the grade of glial tumor – A pilot study. Zadora P, et al. *neurologia i neurochirurgia polska* 49 (2015) 41-44. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pjnns.2014.12.006>.
19. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with glioblastoma. Alexiou GA. *J Neurooncol*. Springer Science+Business Media New York 2013. DOI 10.1007/s11060-013-1240-1.
20. The Neutrophil Lymphocyte Ratio in Patients with Glioblastoma Multiforme. Balta S. *J Neurooncol* (2014) 117:195-196 DOI 10.1007/s11060-013-1355-4.
21. Pre-treatment neutrophil-to-lymphocyte ratio is associated with neutrophil and T-cell infiltration and predicts clinical outcome in patients with glioblastoma. Han S, et al. *BMC Cancer* (2015) 15:617 DOI 10.1186/s12885-015-1629-7.
22. Sobrevida de los pacientes con astrocitoma de alto grado que expresan el antígeno Ki67, atendidos en un hospital de pediatría. Lopez E, Sepulveda AC. *Gac Méd*, vol. 146 No. 2, 2010.
23. Cancer Imaging Archive, «REMBRANDT», 2016. [En línea]. Disponible en: <https://wiki.cancerimagingarchive.net/display/Public/REMBRANDT>. [Último acceso: 15-Abr-2017].
24. S. Madhavan, J.-C. Zenklusen, Y. Kotliarov, H. Sahni, H. Fine y K. Buetow, «Rembrandt: Helping Personalized Medicine Become a Reality Through Integrative Translational Research.» *Molecular cancer research : MCR.*, vol. 7, n° 2, pp. 157-167, 2009.
25. N. Porz, S. Bauer, A. Pica, P. Schucht, J. Beck, R. K. Verma, J. Slotboom, M. Reyes y R. Wiest, «Multi-Modal Glioblastoma Segmentation: Man versus Machine,» 07-May-2014. [En línea]. Disponible en: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0096873>.
26. Cancer Genome Atlas Research Network, Brat DJ, Verhaak RG, et al. Comprehensive, Integrative Genomic Analysis of Diffuse Lower-Grade Gliomas. *N Engl J Med* 2015; 372:2481.
27. The Cancer Genome Atlas (TCGA): <https://cancergenome.nih.gov>.