

UNIVERSIDAD RICARDO PALMA

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA



“Tumores primarios del sistema nervioso central: Valor diagnóstico de las técnicas de espectroscopía y perfusión por resonancia magnética y correlación con la anatomía patológica”.

TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE

MÉDICO CIRUJANO

BACHILLER Juana Luisa Nicoll Toscano

LIMA – PERÚ

2005

ASESORES

Dr. Arístides Andrés Capizzano

Médico Radiólogo del Servicio de Resonancia Magnética,

Hospital General de Agudos Juan Fernández.

Buenos Aires - Argentina

Ex Fellow de la Universidad de California en San Francisco, USA.

Docente Universitario, Universidad de Buenos Aires.

Dra. Rosa Cebrián Barreda

Médico Radiólogo del Hospital Edgardo Rebagliatti Martins

Lima -Perú

Docente Universitario de la Universidad Ricardo Palma.

A mi padre

Tabla de contenido

I.	RESUMEN	5
II.	INTRODUCCIÓN	9
	OBJETIVOS	11
	Objetivos Generales	11
	Objetivos Específicos.....	11
III.	MARCO TEORICO.....	13
IV.	MATERIALES Y METODOS	28
V.	RESULTADOS	35
VI.	DISCUSIÓN	50
VII.	CONCLUSIÓN.....	56
VIII.	BIBLIOGRAFIA	57
IX.	ANEXOS	63
	SECUENCIAS DE IMÁGENES	64

I. RESUMEN

Propósito: Determinar el valor diagnóstico de las técnicas de espectroscopía y perfusión por resonancia magnética en los tumores primarios de cerebro para diferenciar tumores de bajo y alto grado histológico, y para discriminar lesiones tumorales y pseudotumorales en correlación con la anatomía patológica.

Materiales y métodos: Entre junio y noviembre del 2004 se evaluó una serie consecutiva de 39 pacientes con diagnóstico clínico de tumores cerebrales primarios con protocolo dedicado de RMI. En un equipo Signa Echo Speed de 1,5 T se adquirieron las secuencias: FSE T2 axial (5mm), SE T1 axial (5mm), FLAIR coronal (5mm), difusión EPI SE axial (b=1200), espectroscopía voxel único (PRESS, TR/TE = 2000/144), perfusión EPI axial (10 mm) durante la inyección dinámica de 0,2 ml/kg de gadolinio EV, SE T1 axial, coronal y sagital. El diagnóstico final se obtuvo en 34 casos por biopsia quirúrgica o estereotáxica, y en los 5 casos restantes por seguimiento clínico y de imágenes.

Plan de análisis: Se utilizó el software SAS versión 9.0 para Windows (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) para realizar los cálculos estadísticos. Se usaron los tests de Wilcoxon, test exacto de Fisher, se calculó la curva de ROC y se determinó la sensibilidad y especificidad de las distintas técnicas de RMI.

Resultados: Las lesiones tumorales (alto y bajo grado) presentaron menor coeficiente de difusión aparente ($p=0.0448$) y mayor índice (co/cr) ($p=0.0047$) que las lesiones pseudotumorales. Los tumores de alto grado presentaron menor coeficiente de difusión aparente ($p=0.0404$), mayor índice colina/creatina (co/cr) ($p=0.0033$) y una tendencia a mayor flujo sanguíneo cerebral ($p=0.0832$) que los de bajo grado. La sensibilidad y especificidad de la Resonancia Magnética convencional para discriminar lesiones tumorales de pseudotumores fue de 0.97 y 1 respectivamente, mientras que para la discriminación de lesiones tumorales de alto y bajo grado fue de 0.82 y 0.93 respectivamente, con VPP:0.93 y VPN:0.81. La combinación de perfusión y

espectroscopía dio sensibilidad: 0.94, especificidad: 0.64, VPP: 0.75 y VPN: 0.90 para discriminar tumores de alto y bajo grado.

Conclusión: La combinación de la espectroscopía y la perfusión por resonancia magnética incrementó la sensibilidad y el valor predictivo negativo respecto de las imágenes convencionales en el diagnóstico preoperatorio de pacientes con tumores cerebrales.

Palabras Claves: Tumores primarios Cerebrales, Resonancia Magnética, Espectroscopia por resonancia magnética, Difusión, Perfusión, Anatomía Patológica.

ABSTRACT

Purpose: To determine the diagnostic value of spectroscopy and perfusion MR techniques in the diagnosis of primary brain neoplasms in order to differentiate low and high grade tumors, and for discriminating tumors and pseudotumors in correlation with pathology.

Materials and Methods: Between June and November 2004 a consecutive series of 39 patients with clinical diagnosis of primary brain neoplasms were evaluated with a dedicated MRI protocol. The following sequences were acquired in a 1.5 T Signa Echo Speed MR system: axial FSE T2 weighted (5 mm thick), axial SE T1 weighted (5 mm), coronal FLAIR (5 mm), axial diffusion weighted EPI SE (b value=1200), single voxel spectroscopy (PRESS, TR/TE=2000/144), axial SE perfusion weighted (10 mm) during the dynamic IV injection of 0.2 ml/kg gadolinium, followed by axial, coronal and sagittal SE T1. Final diagnosis was obtained in 34 cases by means of surgical or stereotaxic biopsy, whereas in the remaining 5 cases by clinical and imaging follow-up.

Analysis plan: The SAS version 9.0 software for Windows (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) was used for the statistical procedures. The Wilcoxon and Fisher exact tests were used, the receiver operating characteristics (ROC) curve was calculated, and sensitivity and specificity were determined for different MR techniques.

Results: The tumors (high and low grade) had lower apparent diffusion coefficient ($p=0.0448$) and higher Choline/Creatine index ($p=0.0047$) than pseudotumors. High grade tumors had lower apparent diffusion coefficient ($p=0.0404$), higher Choline/Creatine index ($p=0.0033$) and a trend to higher cerebral blood flow ($p=0.0832$) than low grade tumors. Sensitivity and specificity of conventional MR in discriminating tumors from pseudotumors was 0.97 and 1 respectively, whereas for discriminating high from low grade tumors the figures were 0.82 and 0.92 respectively, with PPV=0.93 and NPV=0.81. The combination of perfusion and spectroscopy reached sensitivity=0.94, specificity=0.64, PPV=0.75 and NPV=0.90 for discriminating high from low grade tumors.

Conclusion: The combination of magnetic resonance spectroscopy and perfusion increased sensitivity and negative predictive value in comparison with conventional MRI in the preoperative diagnosis of patients with primary brain neoplasms.

Keywords: Primary brain neoplasms, Magnetic resonance, Magnetic resonance spectroscopy, diffusion, perfusion, pathology.

II. INTRODUCCIÓN

Se estima que los tumores del sistema nervioso central (SNC) son responsables del 1.1% de todos los tumores malignos. Los tumores del SNC más frecuentes en los adultos son el glioblastoma multiforme (35 –40%), el meningioma (15- 20%) y el astrocitoma grados 1-3 (15-20%). En los niños los tumores del SNC están sólo detrás de la leucemia como cáncer más común; sin embargo los tumores encefálicos son actualmente la causa principal de mortalidad infantil relacionada con el cáncer. En los niños los tumores encefálicos más frecuentes son el meduloblastoma (20-25%), el astrocitoma cerebeloso (15-20%) y el glioma del tronco encefálico (10-15%) (17).

La incidencia de tumores primarios del SNC en niños y adultos estaría aumentando, aunque se debería al menos parcialmente a cambios en la detección, la comunicación o ambas. Hasta la fecha los estudios epidemiológicos realizados no han identificado de manera convincente factores de riesgo ambiental para los tumores del SNC en niños o adultos. La única excepción clara a ello es el desarrollo de tumores encefálicos como secuela de la irradiación craneana, y la infección por el HIV en el caso del linfoma (26).

Los tumores primarios del sistema nervioso central plantean serias dificultades en su diagnóstico y tratamiento. La anatomía patológica es el gold estándar diagnóstico de estas lesiones. Sin embargo, la naturaleza heterogénea de los gliomas hace que las muestras biópsicas (especialmente las obtenidas por método estereotáxico) sean a menudo no representativas del grado de la lesión.

La resonancia magnética (IRM) permite la evaluación no invasiva de los pacientes con tumores cerebrales. El estudio de resonancia magnética convencional es realmente una gran herramienta para la evaluación de tumores cerebrales, permite detectar con alta

sensibilidad diferentes tipos de lesiones de masa intracerebral (24), sin embargo La IRM convencional continúa teniendo importantes limitaciones en la evaluación de masas cerebrales. Estas limitaciones incluyen a distinguir fiablemente:

- Diferenciación de lesiones cerebrales tumorales y pseudotumorales,
- Tumores de alto grado con tumores de bajo grado de malignidad,
- Determinar límites exactos de extensión de tumor
- Discriminación entre tumor recurrente y necrosis post-radiación.

La transformación neoplásica implica alteraciones genéticas, metabólicas y funcionales. Recientes avances permiten obtener información bioquímica del encéfalo mediante *Espectroscopía* por Resonancia Magnética (ERM).

La ERM provee información bioquímica acerca de los cambios a nivel del metabolismo celular y molecular, mediante el estudio espectroscópico de metabolitos de las células cerebrales.

Desde aproximadamente 1990, diversas publicaciones han descrito que en las neoplasias cerebrales existen modificaciones en los niveles de colina (Co) y N- acetil aspartato (NAA), estos estudios sugieren que la RME podría ser útil para diferenciar lesiones neoplásicas de aquellas que simulan tumores (22). Por otro lado también han surgido nuevas técnicas que permiten evaluar la vasculatura cerebral: *Perfusión* por Resonancia Magnética. Se aplica también en el estudio de tumores porque informa sobre la angiogénesis que es una característica prominente de la proliferación neoplásica (46).

Distintos investigadores han propuesto que el empleo de las técnicas funcionales de RM (espectroscopia y perfusión) mejora significativamente el diagnóstico preoperatorio de los tumores cerebrales y el manejo de los pacientes (21).

Por todo lo mencionado anteriormente en el presente trabajo de investigación se quiere encontrar el valor diagnóstico de la espectroscopía y perfusión por resonancia magnética en los tumores cerebrales primarios; diferenciando lesiones tumorales de pseudotumorales, y tumores de alto grado histológico versus tumores de bajo grado histológico

correlacionando estos resultados con la anatomía patológica. Los resultados obtenidos podrían ayudar a mejorar la sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de tumores cerebrales de alto y bajo grado y pseudotumores. La información suministrada por las técnicas funcionales de RM asistirían en la selección de blancos de biopsia estereotáxica y en el seguimiento de pacientes tratados con cirugía y / o radioterapia. En estos últimos se plantea frecuentemente el diagnóstico diferencial de recidiva vs. radionecrosis, siendo las imágenes convencionales insuficientes para esta discriminación.

OBJETIVOS

Objetivos Generales

- Determinar el valor diagnóstico de la espectroscopía por resonancia magnética en pacientes con tumores cerebrales primarios y su correlación con la anatomía patológica.
- Determinar el valor diagnóstico de la perfusión por resonancia magnética en pacientes con tumores cerebrales primarios y su correlación con la anatomía patológica.

Objetivos Específicos

- Determinar la diferencia en los índices de espectroscopia, perfusión y difusión entre pacientes con tumores de alto y bajo grado.
- Determinar la diferencia en los índices de espectroscopia, perfusión y difusión entre pacientes con tumores y pseudotumores.

- Determinar la sensibilidad y especificidad de la combinación de espectroscopia y perfusión para diferenciar lesiones tumorales y pseudotumorales.
- Determinar la sensibilidad y especificidad de la combinación de espectroscopia y perfusión para diferenciar tumores de bajo y alto grado histológico.
- Determinar cuál es el valor agregado en el diagnóstico de la combinación de espectroscopia y perfusión respecto de la RM anatómica convencional.

III. MARCO TEORICO

Obtener imágenes exactas de los órganos internos sin recurrir a métodos invasivos es muy importante para el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento médico. En el año 2003 el premio Nóbel de Medicina que otorga la Academia de Karolinska, en Estocolmo (Suecia), ha recaído en dos investigadores: el estadounidense Paul Lauterbur de la universidad de Illinois en Urbana (Estados Unidos) y el británico Peter Mansfield de la universidad de Nottingham en el Reino Unido por sus aportes para el desarrollo de la resonancia magnética por imágenes. Sus trabajos han permitido desarrollar la imagen por resonancia magnética tal como la conocemos hoy.

Las primeras aplicaciones de esta técnica aparecieron al principio de la década de 1980 y desde entonces sus aplicaciones han ido creciendo. En 2002, se realizaron más de 60 millones de pruebas con resonancia magnética en todo el mundo.

La IRM es hoy la prueba más valiosa para obtener imágenes detalladas del cerebro y de la médula espinal. Casi todas las afecciones cerebrales conducen a una alteración en el contenido del agua, lo que se refleja en la imagen obtenida por resonancia magnética. Una diferencia en el contenido de agua menor del 1 por ciento ya es suficiente para detectar un cambio patológico.

Sin embargo las técnicas convencionales continúan teniendo importantes limitaciones en la evaluación de las masas tumorales intracerebrales. En particular, los cambios de señal y permeabilidad al contraste no son predictores del grado de agresividad histológica de una lesión tumoral. Lesiones pseudotumorales tales como la necrosis post irradiación producen imágenes convencionales indistinguibles de los tumores.

Utilizando los principios de la resonancia magnética puede obtenerse información bioquímica tisular mediante la técnica de espectroscopía. Los cambios espectrales son más específicos que las alteraciones de la señal poniendo de manifiesto un aumento de los fosfolípidos de colina en las lesiones tumorales (5). También puede obtenerse una estimación más precisa de los límites del tumor.

La técnica de perfusión por resonancia evalúa la densidad capilar, revelando el grado de angiogénesis que acompaña a las lesiones de alto grado histológico. El método provee información cualitativamente distinta al realce con el contraste que sólo informa permeabilidad de la barrera hematoencefálica (35).

Distintos estudios mostraron la complementariedad de las técnicas de espectroscopía y perfusión en la evaluación de las lesiones de masa cerebral (21).

ESPECTROSCOPIA POR RESONANCIA MAGNETICA

La espectroscopía por resonancia magnética (ERM) se basa en los mismos principios físicos de la resonancia por imágenes (IRM), es un método de análisis bioquímico establecido décadas antes que la IRM. En los últimos años, esta técnica ha ganado en forma paulatina la aceptación como método diagnóstico auxiliar en diversas enfermedades neurológicas.

La mayor parte de los estudios de ERM cerebral corresponden a la espectroscopía del protón (32). En el cerebro la inmensa mayoría de los protones está integrada en el agua y la grasa tisulares. Los químicos de interés biológico (típicamente moléculas de bajo peso molecular) se encuentran en concentraciones mucho menores (alrededor de 4 órdenes de magnitud menos) que el agua. La medición de sustancias de interés neuroquímico presentes en suficiente concentración se realiza a través de la determinación de la

frecuencia de precesión del hidrógeno en ERM (30). La baja sensibilidad *in vivo* es la principal limitante teórica del método.

La espectroscopía puede también estudiar otros núcleos (todo núcleo con spin nuclear) tales como el Fósforo-31 determinando ATP, fosfocreatina, fosfato inorgánico, y fosfoésteres, adicionalmente se puede medir el pH intracelular, observando el desvío químico del pico de señal del fosfato inorgánico.

El estudio de los protones en el cerebro humano mediante la ERM (la cual también se conoce como espectroscopía protónica por resonancia magnética) tiene tres ventajas fundamentales: la abundancia natural de los protones con momento magnético evita la necesidad de utilizar isótopos; la mayor disponibilidad de las secuencias en equipos de uso clínico y la alta sensibilidad del ^1H debido al gran rango giromagnético de los protones naturales.

Neuroespectroscopía

La neuroespectroscopía es la aplicación de la ERM en el tejido cerebral, generalmente se trata de la espectroscopía protónica (14).

Existe un número limitado de componentes que son detectados en el cerebro en forma rutinaria *in vivo* con el espectro de protones. Un espectro normal contiene señales de N-acetil aspartato (NAA), Creatina (Cr) y Colina (Co). El lactato no se detecta en condiciones normales en el cerebro humano debido a su baja concentración, no obstante, puede volverse detectable en condiciones patológicas que causan incremento en su concentración tales como isquemia cerebral o hipoxia cerebral (aunque puede no limitarse a estas condiciones). Otros metabolitos que se pueden detectar son el mioinositol (Mi), glutamato y glutamina (Glu) además de macromoléculas y lípidos (3).

Factores Físicos

Desde el punto de vista físico existen diferencias entre la IRM y la ERM. En general la ERM intenta detectar señales mucho más débiles que las obtenidas en IRM. En principio la IRM produce una imagen visual obtenida a partir de una señal de los protones de agua que se adquiere en presencia de un gradiente de campo magnético. Por el contrario, la ERM se basa en el desvío químico (Chemical Shift) que es el desplazamiento de la frecuencia de resonancia en función de la estructura molecular. En consecuencia, ofrece información química del tejido cerebral que se expresa por valores numéricos, obteniendo la señal a partir de metabolitos en bajas concentraciones.

El espectro que se obtiene en la ERM consta de una serie de picos relativamente estrechos, cuya área es proporcional al número de núcleos detectados en el tejido.

La resolución de los picos del espectro depende de varios factores físicos tales como:

- La homogeneidad del campo magnético externo
- El tiempo de relajación transversal (T2), cuanto más prolongado es el T2, más estrecho es el pico del espectro.
- Adecuada supresión de la señal del agua y de los lípidos (para la espectroscopía del protón).

Instrumentación

Para la ERM se utilizan los mismos instrumentos que para la IRM: imán, sintetizador de radio frecuencia, amplificador, receptor de radio frecuencia y ordenador. En la ERM la homogeneidad del campo debe ser superior a la que se requiere en la IRM para no perder información de la desviación química, y se requiere al menos de un equipo de 1.5 Tesla (T). Se necesita de un conjunto de *hardware* y *software* para visualizar los espectros, calcular la frecuencia de la desviación química y medir el área de los picos.

La ERM se efectúa mediante la realización de dos tipos de muestreo:

- a) para un voxel único (pequeño volumen cúbico de un área cerebral típicamente de 8 cm³)
- b) técnicas de multi voxel (grilla de espectros de un corte total del cerebro obteniendo análisis de varias regiones en forma simultánea) (28).

La realización de la ERM después de administrar gadolinio ha sido objeto de debate. Inicialmente se pensaba que esta sustancia paramagnética afectaba la resolución espectral. No obstante, Cousins (1997) corroboró que el gadolinio no causaba problema alguno para la realización de la espectroscopia, otros estudios también lo corroboraron (38). Otra controversia en la realización de la ERM fue en relación con el tiempo que llevaba a cabo realizarla (1 a 1.5 horas). Sin embargo con los nuevos procedimientos de imágenes rápidas, la realización de la IRM y la ERM se ajustan a la dinámica del trabajo clínico habitual, con un tiempo total para la espectroscopía de 6 minutos aproximadamente.

Interpretación de la ERM

Un método apropiado y simple para el diagnóstico en neuroespectroscopía consiste en definir cada metabolito en el espectro cerebral de H1 y determinar si se encuentra elevado o reducido con respecto a la creatina. Para definir los índices normales se debe tener en cuenta la edad del paciente al igual que el análisis comparativo con el hemisferio contralateral debido a la variabilidad de los niveles de los metabolitos por región anatómica.

El espectro en el recién nacido tiene diferencias importantes:

- a) Existe inversión en la altura de los picos del NAA, Co, Cr y mioinositol.
- b) El pico dominante es el mioinositol seguido de la colina.
- c) Antes del año de vida el NAA pasa a ser el pico dominante del espectro.

Metabolitos

1) N-acetil aspartato (NAA, pico 2.02 ppm) Es un marcador neuronal y sus concentraciones disminuyen en diferentes tipos de injurias cerebrales. La diferencia de concentración del NAA entre la sustancia gris y la sustancia blanca no son clínicamente significativas. El NAA se localiza en los somas neuronales y en los axones en la materia blanca. La disminución del NAA es indicación no específica de injuria neuronal.

2) Colina (Co, pico 3.22 ppm) En el pico de la Co contribuyen la fosforilcolina, glicerofosforilcolina y fosfatidilcolina. La Co forma parte de la membrana celular, su incremento refleja el aumento en la síntesis de membranas y del número de células tal como se observa en tumores, o bien catabolismo de membranas (desmielinización, etc)

3) Creatina (Cr, pico 3.02 ppm y 3.94 ppm) En el pico de Cr contribuyen la creatina y la fosfocreatina y en menor grado la lisina y el glutatión; es un buen estándar para comparar con otros metabolitos y tiene un rol importante en el mantenimiento de los sistemas dependientes de energía en las neuronas, es utilizada como reserva de los fosfatos de alta energía y además actúa como *buffer* en los reservorios de ATP - ADP.

4) Lactato (Lac, pico 1.33 ppm) Los niveles cerebrales de Lac son muy bajos o se encuentran ausentes. Su presencia indica que el mecanismo oxidativo de respiración celular es inadecuado y que está siendo reemplazado por la glucólisis anaeróbica. El Lac lo podemos encontrar como un doble pico a 1.33 ppm en lesiones hipóxicas y necrosis.

5) Mioinositol (MI, pico 3.56 ppm) Es un metabolito que se considera marcador de células gliales y cuya función sería la de regulación osmótica.

6) Glutamato y Glutamina (Glx) El glutamato es un neurotransmisor excitatorio que en los estudios in vivo es difícil separarlo de la glutamina (ambos picos se refieren como Glx) El pico de Glx se localiza entre 2.1 y 2.45 ppm. Aumenta en insuficiencia hepática a expensas de la glutamina.

7) Lípidos (Lip 0.9 a 1.33 ppm) se encuentra en necrosis y en desmielinización.

8)Aminoácidos (leucina, isoleucina, valina, 0.9ppm) indicadores de metabolismo bacteriano.

Entre las *patologías neurológicas* estudiadas con RME están las enfermedades neurodegenerativas, desmielinizantes, epilepsia, tumores, anoxia-isquemia, infección por HIV, metabopatías, (4, 6) etc. La señal de **NAA** como indicador de densidad celular específicamente neuronal es en teoría más sensible que los cambios atróficos y / o de señal en RMI en toda patología que afecte selectivamente el compartimiento neuronal (enfermedades degenerativas, etc.) y / o axónico (desmielinizantes, etc.).

El pico de **colina** está elevado en procesos proliferativos (tumores primarios o secundarios) debido al incremento en la síntesis de fosfolípidos de colina precursores de biomembranas (15). También se eleva la colina en las enfermedades desmielinizantes por el incremento de glicerofosfolípidos por degradación de la mielina.

La presencia del doblete de **ácido láctico** indica metabolismo anaeróbico en isquemias, mitocondriopatías, y necrobiosis tumoral. El **myo-inositol** es un marcador de células gliales que aumenta en la demencia de Alzheimer reflejando la gliosis subyacente. La **creatina y fosfocreatina** son intermediarios del metabolismo energético que se usan como referencia para la normalización de los otros picos.

NEUROQUIMICA “IN VIVO” DE LOS TUMORES CEREBRALES

- **Pérdida de NAA:** reemplazo del tejido normal
- **Disminución de creatina y P-creatina:** agotamiento energético
- **Incremento de Colina:** Síntesis de fosforilcolina y movilización de
- Glicerofosforilcolina por catabolismo de membranas.

- **Aumento de lactato:** anaerobiosis y necrosis.
- **Aumento de lípidos:** necrosis y respuesta terapéutica a la radioterapia.
- **Disminución de Mio-inositol:** indica mayor desdiferenciación tisular.

Existen en la actualidad dos tipos de opiniones en relación a la utilidad de la ERM:

La visión *conservadora* considera que la espectroscopía es un método en fase de investigación y que su valor clínico dependerá de su influencia en el tratamiento de los pacientes. La *contraparte* considera que la ERM tiene valor práctico evidente para el tratamiento de los enfermos neurológicos, además de que la consideran útil para evaluar la progresión de la enfermedad y la respuesta al tratamiento prescrito (50). A pesar de las diferentes opiniones, existe acuerdo general de que la ERM es una técnica en mejora continua que se considera promisoría en la investigación no invasiva del metabolismo cerebral *in vivo* tanto en condiciones normales como en enfermedades neurológicas agudas y crónicas.

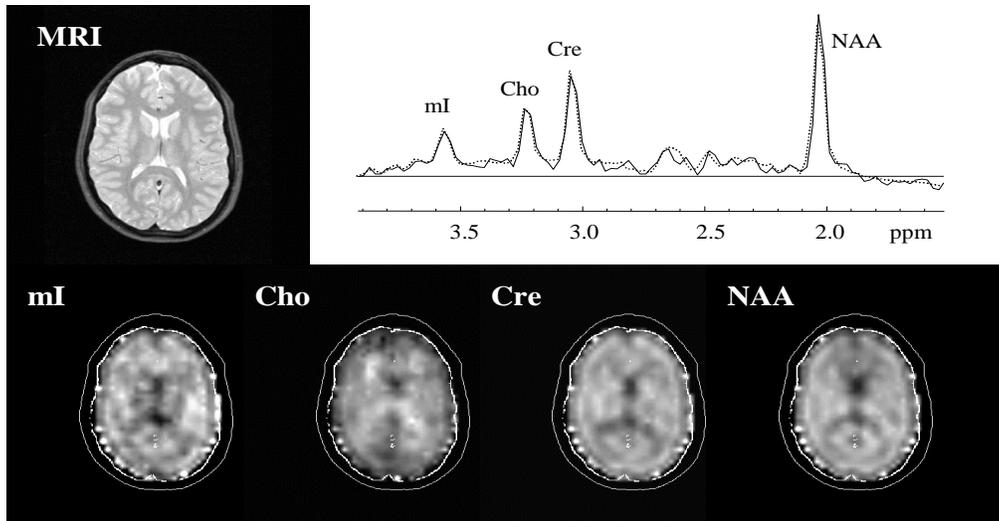


Fig. 1: Espectro protónico normal e imágenes metabólicas de Mioinositol (mI), Cholina (Cho) Creatina (Cre) y N-acetil aspartato (NAA)

PERFUSIÓN POR RESONANCIA MAGNÉTICA

La Perfusión por Resonancia Magnética (RM) está basada en el monitoreo dinámico del primer pasaje de un trazador no difusible: gadolinio (sustancia paramagnética, gadopentate dimeglumine) en la microcirculación cerebral.

Pueden usarse triple ($0.3 \text{ mm}^3/\text{kg}$) o doble dosis ($0.2 \text{ mm}^3/\text{kg}$) de contraste aplicado con bomba inyectora a 5 ml/seg. La inyección en bolo del gadolinio genera atenuación de la señal ponderada en $T2^*$. Esto se debe al efecto del agente paramagnético sobre la susceptibilidad magnética tisular, reduciendo el $T2^*$.

Con un TE largo de 80 para 100msec, el efecto de la susceptibilidad de un bolo de agente de contraste puede producir una disminución de la señal de hasta un 50%. (1, 9, 12).

El advenimiento de secuencias ultra rápidas en las técnicas de RM provee la resolución temporal necesaria (número de imágenes adquiridas por unidad de tiempo) para explorar los efectos $T2^*$ para el estudio de hemodinámica cerebral (40).

La Perfusión hace uso de una serie de imágenes ponderadas $T2^*$ adquiridas rápidamente para monitorear cambios en susceptibilidad magnética en el lecho vascular durante el primer paso de un bolo de material de contraste. Típicamente una técnica de adquisición ultra rápida multislice es usada para obtener imágenes antes, durante y después de la inyección del bolo de material de contraste (40, 43).

Como los cambios en la tasa de relajación $T2^*$ son linealmente proporcionales a la concentración de contraste en el tejido, este cálculo permite convertir la curva de señal / tiempo en una curva de concentración / tiempo. (**fig. 2**)

Para ello los cambios en la intensidad de señal (S) se convierten en cambios de la constante T2* según la fórmula: $(-\ln[S/S_0]/TE)$, donde S₀ es la señal de base. El mapa del Volumen sanguíneo cerebral relativo (CBVr) se generan a continuación en el software del equipo (Functool) integrando el área bajo la curva de concentración / tiempo voxel a voxel de la imagen en una escala de colores (31). Estos mapas de volumen sanguíneo cerebral relativo demuestran que la sustancia gris tiene mayor volumen sanguíneo que la sustancia blanca, tal como se conoce por datos fisiológicos.

Los gliomas de alto grado demuestran volumen sanguíneo cerebral (CBV) igual o mayor a la sustancia gris, reflejando la neovascularización (12, 25, 41, 44, 49).

Con software de postprocesamiento se determinan las variantes de tiempo de llegada del contraste (MTT) y del volumen sanguíneo (CBV) que permiten extrapolar el flujo sanguíneo cerebral (CBF):

$$\text{CBF (Flujo Sanguíneo Cerebral)} = \text{CBV} / \text{MTT}$$

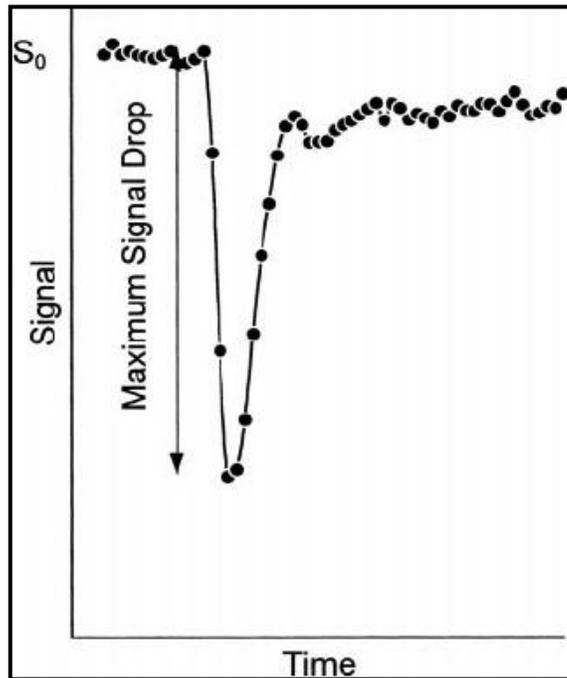


Figura 2: Curva señal / tiempo

APLICACIONES

1. Diferenciación entre radionecrosis y tumor recurrente:

Esta plantea un dilema porque ambas entidades pueden presentar similar apariencia en estudio de imágenes convencionales. Los márgenes de perfusión aportan información adicional al demostrar el mayor volumen sanguíneo del tejido neoplásico y su disminución en las áreas de necrosis (11).

2. Establecimiento del grado tumoral y guía de biopsia estereotáxica:

La naturaleza heterogénea de los tumores primarios produce con frecuencia errores de muestreo del material de biopsia estereotáxica que afecta negativamente las decisiones terapéuticas. Especialmente el patrón de realce con el contraste no es un indicador

altamente confiable del grado tumoral. Está bien establecido que la angiogénesis tumoral se asocia con mayor potencial maligno, lo que se refleja en la inclusión de la angiogénesis como criterio en la mayoría de las clasificaciones histológicas de grado tumoral (2, 7, 16, 17, 33).

Se ha demostrado una diferencia significativa de volumen sanguíneo cerebral relativo entre tumores de alto y de bajo grado. Los primeros exhiben típicamente mayores volumen sanguíneo cerebral relativo (CBVr).

3. Delineación de los márgenes tumorales:

Dada la naturaleza infiltrativa de los tumores cerebrales primarios (TCP), las imágenes convencionales incluyendo ponderación T2 y realce con gadolinio no reflejan siempre los límites de la lesión. Los tumores suelen tener sectores que no realzan con el contraste, y es además problemático discriminar el tejido tumoral del edema circundante. La técnica de perfusión permite detectar las porciones que no realzan de los tumores en virtud de su mayor volumen sanguíneo relativo. Esta información es relevante para la planificación terapéutica, neuroquirúrgica o radiante.

DIFUSIÓN POR RESONANCIA MAGNÉTICA

Se refiere a la movilidad de los protones del agua por la energía térmica. Esta puede moverse en cualquier dirección en los tres planos del espacio. En el cerebro existen numerosas barreras biológicas (membranas celulares, organelas, etc) que limitan la difusión. En la sustancia blanca es preferentemente a lo largo de los tractos de fibras. La orientación de estos tractos es muy variable en diferentes partes del cerebro, por lo tanto la difusión debe ser mensurada en múltiples direcciones, al menos en tres para ser diagnóstica.

Con respecto a las necesidades técnicas, el equipamiento de RM debe contar con secuencias ultrarrápidas y bobinas de gradientes potentes y rápidas en los tres planos para sensibilizar la señal a la difusión. A partir del procesamiento combinado de la imagen ponderada en difusión con una imagen convencional (para filtrar el efecto T2), se genera un mapa (ADC o Coeficiente de difusión aparente) donde la intensidad de cada píxel depende de la difusión local. Una teoría aceptada refiere la restricción de la difusión en el stroke al edema citotóxico. El agua extracelular, cuya difusión es irrestricta, ante el fracaso de la bomba Na / K se dirige intracelularmente resultando en restricción de la difusión. El ADC en cerebros isquémicos disminuye 50 % o más y este cambio puede ser medido 10 minutos luego de la oclusión arterial. De ésta manera la difusión por RM pueden visualizar las lesiones isquémicas antes que la RM convencional o TC.

Se ha observado que la densidad celular de las lesiones tumorales tienen una relación inversa con la difusión tisular: Lesiones altamente celulares (meduloblastoma, linfoma, etc) se asocian con bajo coeficiente de difusión aparente. Los tumores de bajo grado histológico tienen típicamente baja densidad celular y por ello se asocian con mayor difusibilidad (20,42,45).

HIPÓTESIS

1. Tumores vs. Pseudotumores

- Los tumores de alto grado tienen más realce con gadolinio y más necrosis que los pseudotumores
- Los tumores (alto y bajo grado histológico) tienen menos difusión que los pseudotumores.

- Los tumores (alto y bajo grado histológico) tienen mayor perfusión (CBVr) que los pseudotumores.
- Los tumores (alto y bajo grado histológico) tienen más colina / creatina (co/cr) que los pseudotumores.
- Los tumores (alto y bajo grado histológico) tienen más lactato que los pseudotumores.

2. Tumores de alto vs. bajo grado

- Los tumores de alto grado histológico tienen más realce con gadolinio y más necrosis que los tumores de bajo grado
- Los tumores de alto grado histológico tienen menos difusión que los tumores de bajo grado.
- Los tumores de alto grado histológico tienen mayor perfusión (CBVr) que los tumores de bajo grado
- Los tumores de alto grado histológico tienen más colina / creatina (co/cr) que los tumores de bajo grado.
- Los tumores de alto grado histológico tienen más lactato que los tumores de bajo grado.

3. Sensibilidad y especificidad

- La espectroscopía y la perfusión mejoran la sensibilidad y especificidad para diferenciar lesiones tumorales de lesiones pseudotumorales respecto de la resonancia magnética convencional.
- La espectroscopía y la perfusión mejoran la sensibilidad y especificidad para diferenciar tumores de alto y bajo grado histológico respecto de la resonancia magnética convencional.

IV. MATERIALES Y METODOS

Durante los meses de junio y noviembre del 2004, en el servicio de resonancia magnética del hospital Juan Agudos Fernández de Buenos Aires – Argentina, se realizó un estudio prospectivo, no experimental observacional, transversal que incluyó aquellos pacientes con sospecha de diagnóstico de tumor cerebral primario a los cuales se les realizó la resonancia magnética cerebral, la espectroscopía por resonancia Magnética, Difusión y Perfusión cerebral, con el diagnóstico final de la anatomía patológica o confirmación por seguimiento clínico y de imágenes. Nuestra muestra está representada por 39 pacientes a los que se les realizó el protocolo de estudio de Tumor cerebral y en 34 de ellos se obtuvo el resultado de la anatomía patológica por biopsia quirúrgica o estereotáxica, y en los 5 casos restantes por seguimiento clínico y de imágenes.

PROCESO: El paciente ingresa al servicio de resonancia magnética con la “ficha de solicitud” proporcionada por el médico que solicita el estudio, dicha ficha contiene datos de filiación y breve historia clínica. Previa firma del formulario de consentimiento informado, el paciente ingresa a la sala de realización del estudio de resonancia magnética.

El examen se realiza en un equipo Signa Echo Speed de 1,5 Tesla (T) y se adquieren las siguientes secuencias: FSE T2 axial (5mm), SE T1 axial (5mm), FLAIR coronal (5mm), **difusión** EPI SE axial (b= 0 y 1200), **espectroscopía** voxel único (PRESS, TR/TE = 2000/144), **perfusión** EPI axial (10 mm) durante la inyección dinámica de 0,2 ml/kg de gadolinio EV, SE T1 axial, coronal y sagital postcontraste.

El estudio completo del “protocolo de tumores” tiene una duración aproximada de 35 a 40 minutos.

Los parámetros seleccionados para la **espectroscopía**, permitieron obtener una línea de base relativamente plana para una determinación más confiable de la señal de cada

metabolito. Se optimizó la homogeneidad del campo magnético en cada caso usando una rutina de shimming automático. La supresión del agua se obtuvo con pulsos selectivos de desvío químico (CHESS Chemical shift selective). Se obtuvo un voxel único de volumen promedio 8cm^3 posicionado en la porción sólida de la lesión, con una secuencia de doble spin eco (PRESS) que optimiza la relación señal ruido.

INTERPRETACIÓN DE LAS IMÁGENES CONVENCIONALES: Las siguientes características de las imágenes fueron evaluadas: Señal en secuencias T1 y T2, realce con el gadolinio, presencia de necrosis, edema peritumoral, efecto de masa, hemorragia tumoral, sectores quísticos e infiltración meníngea. En base a estas características, y sin conocimiento de los resultados de espectroscopía, perfusión y anatomía patológica, se arribó a un diagnóstico presuntivo de lesión expansiva (de bajo o alto grado) o de lesión cicatrizal (postquirúrgica – post radioterapia).

PROCESAMIENTO DE LAS TÉCNICAS FUNCIONALES

Perfusión: En la estación de trabajo anexa al equipo de resonancia magnética se trabajó con el programa Functool, se cargaron las imágenes correspondientes a la secuencia de perfusión. Estas están compuestas por una serie de 60 imágenes consecutivas en cada una de los 6 cortes predeterminados, o sea un total de 360 imágenes con una resolución temporal de aproximadamente 2 seg. por imagen. Se utilizó el algoritmo de integración de realce negativo (negative enhancement integral) definiendo 3 imágenes antes y 3 después de la entrada del bolo de gadolinio en el tejido. Se usó el modo interpolado para definir la línea de base. Luego se computó el volumen sanguíneo cerebral (Cerebral Blood Volume CBV) píxel por píxel para obtener el mapa de perfusión. El valor del CBV es proporcional a la cantidad de gadolinio que ingresa en el primer paso por la circulación cerebral. A fin de normalizar el valor de CBV en cada caso, se tomó el valor correspondiente al máximo CBV de la lesión a estudiar y se lo dividió por el CBV de la posición simétrica del hemisferio contralateral. Esta técnica de procesamiento está referida en la literatura como *puntos calientes microvasculares* (37) (**figuras 5, 6**). El valor final se expresó como porcentaje del valor del tejido normal (Cerebral Blood Volume CBVr). Un valor mayor a 100 expresa aumento del volumen sanguíneo cerebral respecto del tejido normal, mientras que un valor menor de 100 expresa disminución de la perfusión.

Espectroscopía:

Usando el software anexo al equipo de resonancia, se obtuvieron automáticamente las integrales de las áreas de los picos de N acetil- aspartato (NAA 2.0ppm), creatina (Cr. 3.0ppm) y colina (Co.3.2ppm). En los casos en que se detectó ácido láctico (indicador de anaerobiosis) este apareció como un doble pico invertido en la frecuencia correspondiente a 1.33 ppm. Los espectros con baja relación señal ruido que no permitiera calcular la señal de los metabolitos fueron descartados.

Se utilizó la señal de creatina como estándar de referencia para la normalización de la señal, calculándose las relaciones Co / Cre y NAA / Cre. (**figuras 3, 4**).

Difusión:

En la estación de trabajo con el programa Functool, se obtuvo el mapa del Coeficiente de Difusión Aparente (ADC: Apparent Diffusion Coefficient) que es la representación gráfica de los valores de la difusibilidad del agua en cada píxel de la imagen. Para ello se adquirieron dos valores del coeficiente de difusión b por imagen: 0 (sin ponderar difusión) y 1200 seg / mm² (con alta ponderación de difusión). Con estos valores se extrapoló el ADC, que es la pendiente de la curva de señal vs. valor b. A fin de normalizar el valor de ADC en cada caso, se tomó el valor correspondiente a la lesión a estudiar y se lo dividió por el de la posición simétrica del hemisferio contralateral. El valor final se expresó como porcentaje del valor del tejido normal (Coeficiente de Difusión Aparente relativo: ADCr) (**figuras 8,9**). Un valor mayor de 100 expresa facilitación de la difusión (aumento de la difusibilidad del agua respecto del tejido normal), mientras que un valor menor de 100 expresa restricción de la difusión (menor difusibilidad del agua).

FIGURAS DE CASOS PROPIOS

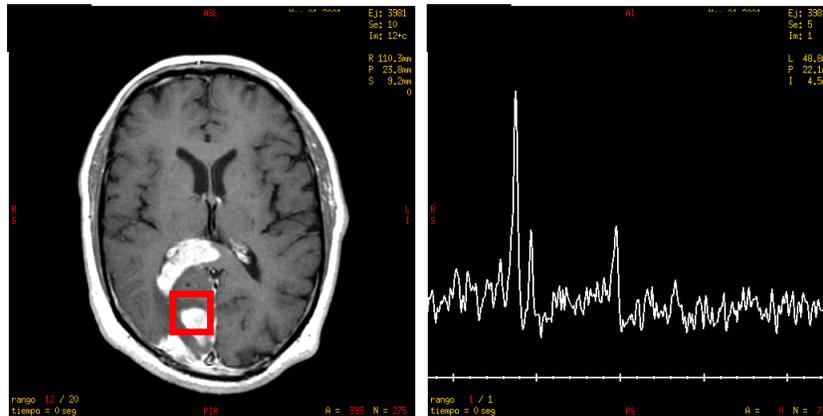


Figura 3: Imagen convencional T1 con gadolinio (izquierda) y espectroscopía con aumento de colina (derecha) en un caso de

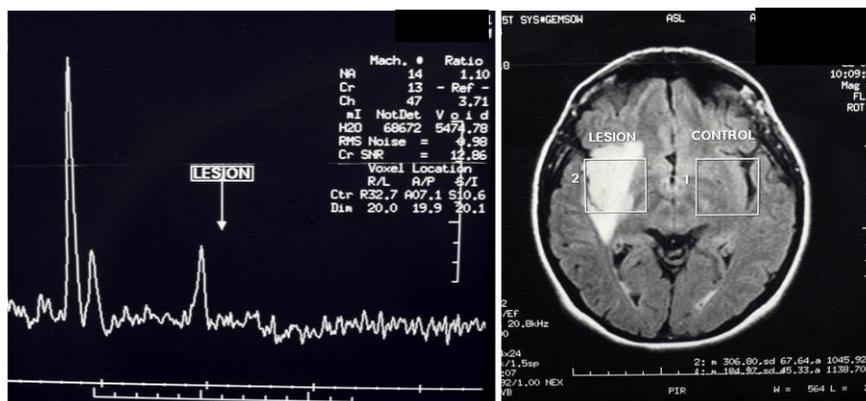


Figura 4: Oligodendroglioma grado A, (Daumas Duport) que muestra alta relación co/cre.

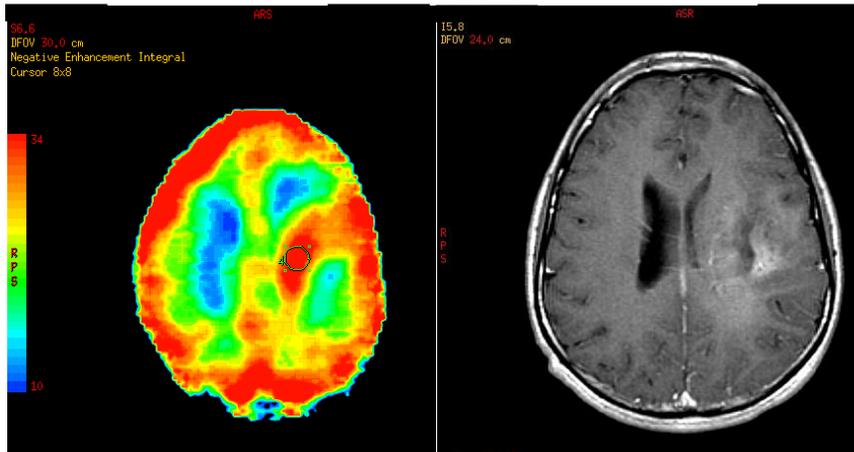


Figura 5: Tumor neuroectodérmico primitivo frontal izquierdo (alto grado). Imagen de perfusión con aumento del volumen sanguíneo (CBVr = 294) en el lado izquierdo y realce con el gadolinio en el T1

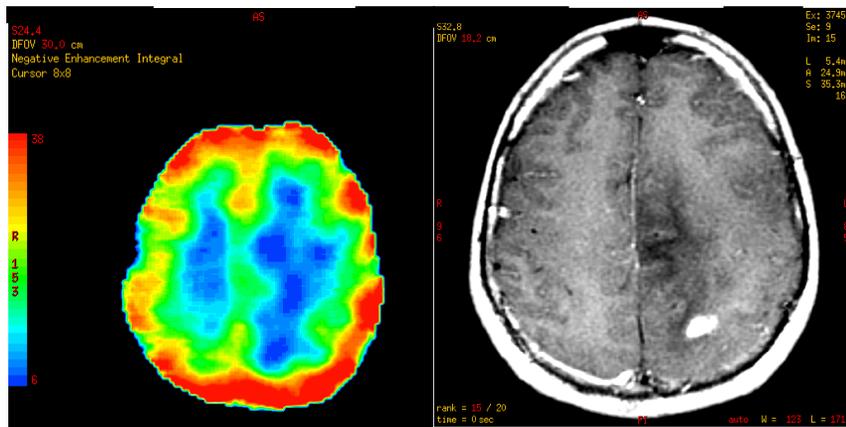


Figura 6: Oligoastrocitoma de bajo grado. Imagen de perfusión con disminución del volumen sanguíneo (CBVr = 70) en el lado izquierdo y foco de realce con el gadolinio en el T1 (derecha).

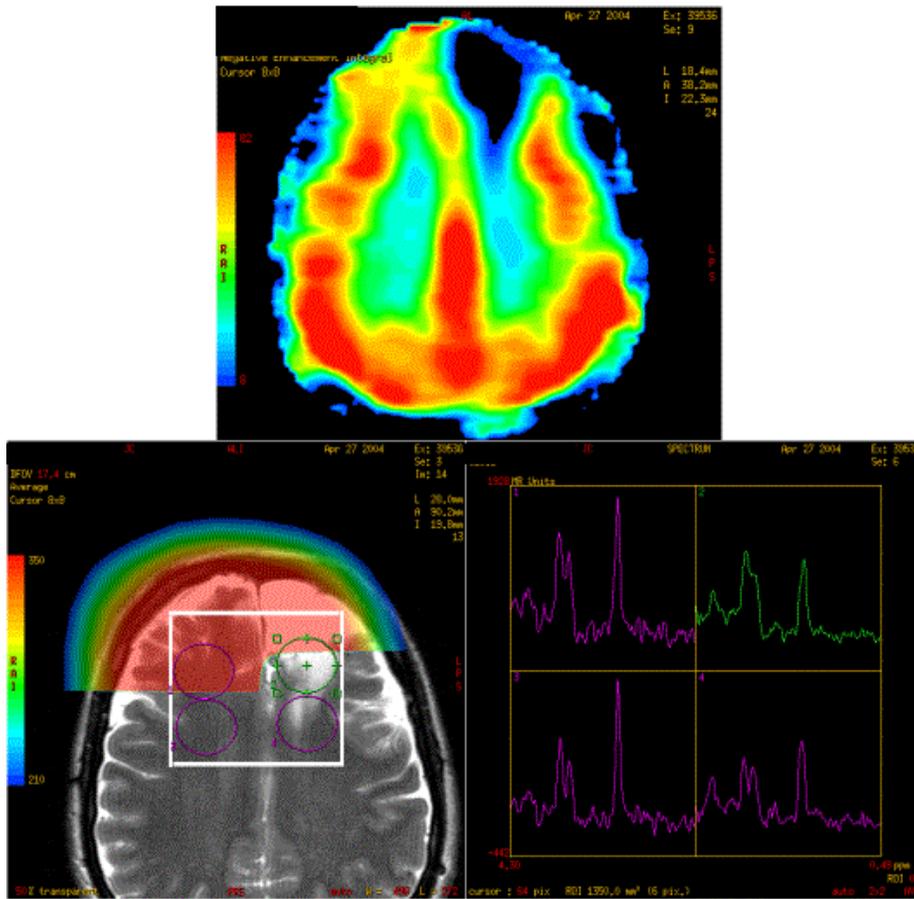


Figura 7: Control post operatorio alejado de oligodendroglioma A.
 Arriba: Imagen de perfusión con marcada disminución del CBVr.
 Abajo: Localizador T2 de espectroscopía multivoxel con caída de NAA sin aumento de colina en encefalomalacia postquirúrgica.

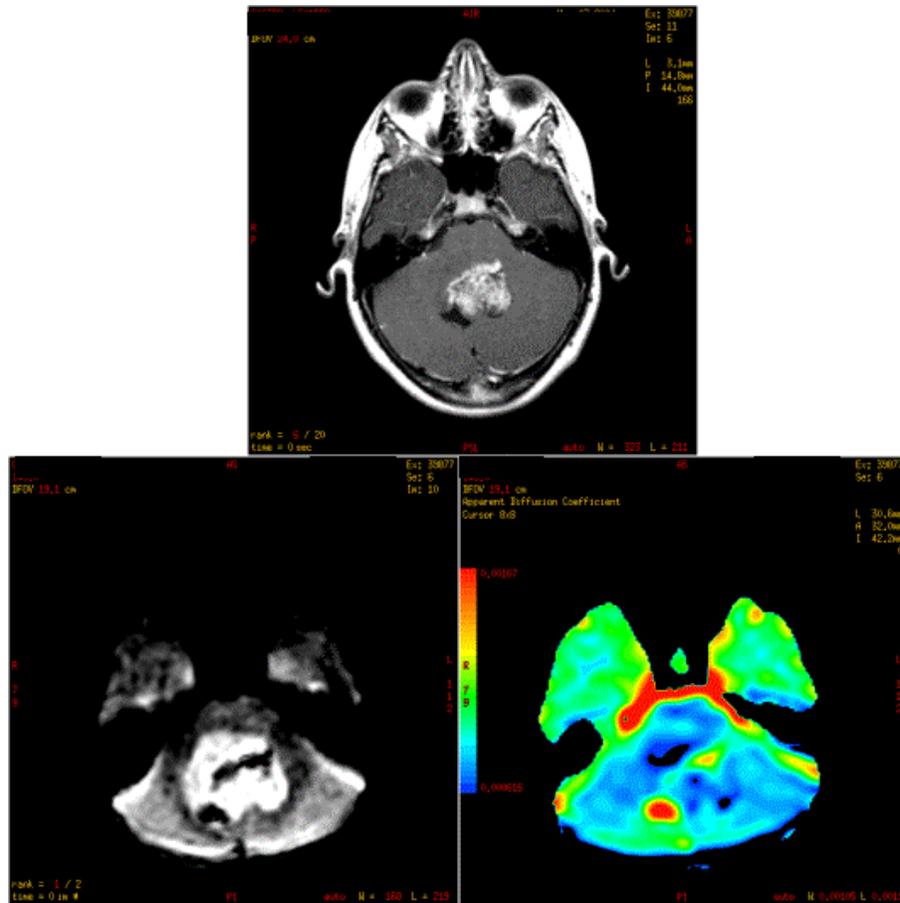


Figura 8: Linfoma de fosa posterior: Imagen T1 con realce con gadolinio (arriba). Abajo: Imagen cruda de difusión (izquierda) y mapa ADC (derecha) con restricción de la difusión (ADCr = 78,5)

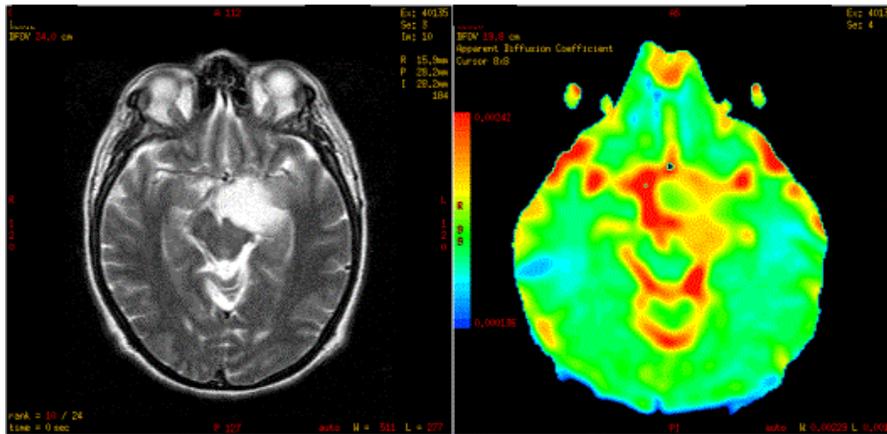


Figura 9: Glioma de bajo grado del uncus: Imagen T2 (izquierda) con señal homogéneamente hiperintensa. Mapa ADC (derecha) con facilitación de la difusión (ADCr = 142)

V. RESULTADOS

Plan de Análisis:

Se utilizó el equivalente no paramétrico del test de t (test de Wilcoxon) por no cumplirse los supuestos de igualdad de varianzas y normalidad de las muestras.

Se realizó también un análisis de frecuencia mediante el test de **chi cuadrado** en el caso de las variables dicotómicas tales como presencia de lactato, necrosis o gadolinio. Se reportaron los valores exactos del **test de Fisher** si más de la mitad de las celdas tuvieron valores esperados menores a cinco observaciones.

Se utilizó un error de tipo I (alfa) del 5% y se reportaron los valores p teniendo en cuenta tests a dos colas.

Se calculó la **curva de ROC** (receiver operating characteristic) para CBVr. A través de la misma se determinó el valor de corte de CBVr que minimiza dos tipos de errores: $C1 = 1 - (\text{sensibilidad} + \text{especificidad})/2$ y $C2 = \text{porcentaje de observaciones mal clasificadas} ((\text{falsos positivos} + \text{falsos negativos}) / \text{número de observaciones totales})$ (21). Para este estudio, el valor de CBVr que minimizó ambos errores coinciden. También se calculó la curva de ROC para Co/Cr y se determinó el valor de corte que minimiza los dos tipos de errores antes presentados. También para este estudio el valor de Co/Cr que minimiza los errores es el mismo para ambos. Una vez determinados los dos umbrales que minimizan los errores C1 y C2 se recalculo la curva de ROC teniendo en cuenta ambas técnicas a la vez. Ver tabla 5.

Se calcularon la sensibilidad, la especificidad, los valores predictivos positivos y negativos para la correcta identificación de pseudotumores a través de la resonancia magnética. Esto también se hizo para la identificación de tumores de alto grado y bajo grado. El gold estándar a utilizar fue el diagnóstico anatomopatológico o de seguimiento.

Por último se compararon la especificidad y sensibilidad para el diagnóstico diferencial de tumores obtenidos al realizar el diagnóstico a través de la resonancia o considerando los valores de CBVr y co/cr.

Se utilizó el software SAS versión 9.0 para Windows (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) para realizar todos los cálculos estadísticos.

Variables Demográficas: Del total de 39 pacientes estudiados, 14 fueron mujeres y 25 fueron varones, la edad media fue 31,9 años y el desvío estándar 19,7 años, con un rango entre 4 y 69 años. En 34 pacientes se dispuso del diagnóstico histopatológico por biopsia estereotáxica o quirúrgica, y en 5 pacientes el diagnóstico fue por seguimiento clínico e imagenológico. Los casos con diagnóstico patológico fueron divididos en grados I, II, III y IV según la OMS (28). Los grados I y II se agruparon como lesiones de bajo grado, y los grados III y IV como de alto grado.

En la tabla 1 se adjuntan los diagnósticos histopatológicos, la localización anatómica y la clasificación patológica a efectos del análisis.

Tabla 1:

DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO	LOCALIZACIÓN ANATÓMICA	CLASIFICACIÓN DE ANÁLISIS
glioma pontino	Pontino	T bajo grado
astrocitoma fibrilar G II oligolike	frontotemporal derecho	T bajo grado
astrocitoma G II	temporal derecho	T bajo grado
astrocitoma pilocítico	parietal derecho	T bajo grado
glioma bajo grado	Tálamo izquierdo	T bajo grado
glioma de bajo grado	Uncus izquierdo	T bajo grado
glioma difuso pineal	Frontotemporo insula tálamo lenticulado derecho	T bajo grado
glioma pontino	Pontino	T bajo grado
Gliomatosis oligolike	Bifronto talámico	T bajo grado
oligo recidiva	Esplenio	T bajo grado
oligoastrocitoma bajo grado	Hemisférico-caloso	T bajo grado
pineocitoma	III ventrículo	T bajo grado
residuo glioma de bajo grado	Frontal derecho	T bajo grado
residuo oligo-astrocitoma	Temporal izquierdo	T bajo grado
Astrocitoma G III	tálamo	T alto grado
astrocitoma gemistocítico G III	hemisférico	T alto grado
Glioblastoma multiforme	Frontotemporal izquierdo	T alto grado
Glioblastoma multiforme	Hemisférico	T alto grado
Glioblastoma multiforme	Cerebelo	T alto grado
Glioblastoma multiforme	Cerebelo	T alto grado
Glioblastoma multiforme	Frontotemporal talámico mesencéfalo bilateral	T alto grado
Glioblastoma multiforme	Temporal izquierdo	T alto grado
Glioblastoma multiforme	Frontal izquierdo	T alto grado
glioma alto grado	Bifrontal y tempoparietal izquierdo	T alto grado
glioma fibrilar G III	Frontal izquierdo	T alto grado
hemangiopericitoma	Frontal derecho	T alto grado
Linfoma	IV ventrículo y cerebelo	T alto grado

meduloblastoma	Cerebelo	T alto grado
meduloblastoma	Fronto-callosa y fosa posterior	T alto grado
oligo anaplásico G III	Tronco cerebral	T alto grado
oligo recidiva	Frontal derecho	T alto grado
Tumor neuroectodermico primitivo	Fronto insular temporal izquierdo	T alto grado
astrocitoma II secuela	Frontal izquierdo	pseudotumor
cicatriz oligo G II	Frontal izquierdo	pseudotumor
Cicatriz oligodendroglioma G II	Frontal izquierdo	pseudotumor
Hamartoma	Hipotálamo	pseudotumor
oligo A: radionecrosis	Temporo-insular derecho	pseudotumor
Oligodendroglioma resecado	Parietal derecho	pseudotumor
secuela post-op (meduloblastoma)	Hemisferio cerebeloso derecho	pseudotumor

Tumores vs. Pseudotumores.

Comparación de tumores de alto grado con lesiones pseudotumorales:

Los tumores de alto grado tienen más realce con gadolinio y más necrosis que los pseudotumores

Todos los tumores de alto grado (n=18) presentan realce con gadolinio mientras que ninguno de los pseudotumores (n=7) realza (test exacto de Fisher $p \leq 0.0001$). El 76.47% de los tumores de alto grado presentan necrosis mientras que ninguno de los pseudotumores la presentó ($p=0.0021$).

Los tumores (alto y bajo grado histológico) tienen menos difusión que los pseudotumores.

Los tumores de alto y bajo grado presentaron menor coeficiente de difusión aparente que las lesiones pseudotumorales (test de Wilcoxon $S=174.5$, $p=0.0448$).

Los tumores (alto y bajo grado histológico) tienen mayor perfusión (CBVr) que los pseudotumores.

No hay suficiente evidencia estadística para asegurar que los tumores presentan mayor perfusión que los pseudotumores ($S=88$, $p=0.3347$). Esto es consecuencia del bajo número de pseudotumores y de la alta variabilidad de los datos.

Los tumores (alto y bajo grado histológico) tienen más colina / creatina (co/cr) que los pseudotumores.

Los tumores presentaron mayor índice colina/creatina (co/cr) que los pseudotumores (test de Wilcoxon: $S=47.5$, $p=0.0047$).

Los tumores (alto y bajo grado histológico) tienen más lactato que los pseudotumores.

No hay evidencia suficiente para asegurar que los tumores presentan con más frecuencia lactato que los pseudotumores (test exacto de Fisher $p=0.1490$).

Comparación de tumores de alto y bajo grado

Los tumores de alto grado histológico tienen más realce con gadolinio y más necrosis que los tumores de bajo grado

El 50% de los tumores de bajo grado presentan realce con gadolinio mientras que todos los tumores de alto grado presentan realce (test exacto de Fisher $p=0.0010$). Ninguno de los

tumores de bajo grado presentan necrosis mientras que el 76.47% de los tumores de alto grado sí la presentan (test exacto de Fischer $p < 0.0001$).

Los tumores de alto grado histológico tienen menos difusión que los tumores de bajo grado.

Los tumores de alto grado presentaron menor coeficiente de difusión aparente que los de bajo grado (test de Wilcoxon $S=203$, $p=0.0404$).

Los tumores de alto grado histológico tienen mayor perfusión (CBVr) que los tumores de bajo grado

Se utilizó el test de Wilcoxon Se detectó una tendencia en la dirección de que los tumores de alto grado presentan mayor perfusión que los de bajo grado ($S=80$, $p=0.0832$).

Los tumores de alto grado histológico tienen más colina / creatina (co/cr) que los tumores de bajo grado.

Los tumores de alto grado presentaron mayor índice colina/creatina (co/cr) que los de bajo grado (test de Wilcoxon: $S=133$, $p=0.0033$).

Los tumores de alto grado histológico tienen más lactato que los tumores de bajo grado.

No hay suficiente evidencia para asegurar que los tumores de alto grado presentan lactato con mayor frecuencia que los tumores de bajo grado (test exacto de Fisher: $p=0.1378$).

Tabla 2:

Valores promedio y desvío estándar(SD) del coeficiente de Difusión aparente, volumen sanguíneo cerebral y relación colina / creatina.

	ADC		CBV		CO / CR	
	media	SD	media	SD	media	SD
Tumores de alto grado	116,75	55,05	154,93	106,02	4,14	2,03
Tumores de bajo grado	155,69	51,91	74,84	51,28	2,03	1,50
Pseudotumores	173,46	44,75	69,06	20,71	1,20	0,31

- Sensibilidad y especificidad

La espectroscopía y la perfusión mejoran la sensibilidad y especificidad para diferenciar lesiones tumorales de lesiones pseudotumorales respecto de la resonancia magnética convencional.

La tabla 3, con formato de 2 x 2, provee el detalle para calcular sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo y eficiencia de la RMI convencional para la discriminación tumores-pseudotumores.

TABLA 3

		Diagnóstico por Anatomía Patológica				
		<i>Tumor</i>	<i>Pseudotumor</i>	<i>Total</i>		
Diagnostico por RMI	<i>Tumor</i>	31	0	31	Sensibilidad =	0.97
	<i>Pseudotumor</i>	1	7	8	Especificidad =	1
	<i>Total</i>	32	7	39		
		VPP = 1	VPN = 0.87		Eficiencia	0.97

Nota: VPP = valor predictivo positivo, VPN = valor predictivo negativo

Dados los valores cuasi óptimos de sensibilidad y especificidad, valores predictivos y eficiencia obtenidos con la RMI convencional, probablemente consecuencia del bajo número de pseudotumores, consideramos improbable verificar esta hipótesis con este banco de datos.

La espectroscopía y la perfusión mejoran la sensibilidad y especificidad para diferenciar tumores de alto y bajo grado histológico respecto de la resonancia magnética convencional.

La tabla 4, con formato de 2 x 2, provee el detalle para calcular sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo y eficiencia de la RMI convencional para la discriminación de tumores de bajo y alto grado.

TABLA 4

Diagnostico por Anatomía Patológica		
<i>Alto Grado</i>	<i>Bajo Grado</i>	<i>Total</i>

Diagnostico por RMI	<i>Alto Grado</i>	14	1	15	Sensibilidad =	0.82
	<i>Bajo Grado</i>	3	13	16	Especificidad =	0.93
	<i>Total</i>	17	14	31		
		VPP = 0.93	VPN = 0.81		Eficiencia	0.87

Nota: Se eliminó un paciente con tumor de alto grado por presentar diagnóstico por RMI de pseudotumor (absceso), que no está incluido en las variables dicotómicas de este análisis.

TABLA 5

Cálculo del umbral para CBVr y para Co/Cr

Descripcion		Minimo Error C1	Minimo Error C2
Umbral para CBVr =	73.05	0.25	0.26
Umbral para Co/Cr =	2.46	0.20	0.23
Umbrales combinados		0.13	0.09

La tabla 6, con formato de 2 x 2, provee el detalle para calcular sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo y eficiencia de la combinación de perfusión (CBVr) y espectroscopía (Co/Cr) para la discriminación de tumores de bajo y alto grado.

TABLA 6

		Diagnostico por anatomía patológica				
		<i>Alto Grado</i>	<i>Bajo Grado</i>	<i>Total</i>		
Diagnostico por CBVr y Co/Cr	<i>Alto Grado</i>	15	5	20	Sensibilidad =	0.94
	<i>Bajo Grado</i>	1	9	10	Especificidad =	0.64
	<i>Total</i>	16	14	30		
		VPP = 0.75	VPN = 0.90		Eficiencia	0.77

Nota: Se eliminaron dos pacientes con tumor de alto grado: uno por presentar diagnóstico por RMI de pseudotumor (absceso), que no está incluido en las variables dicotómicas de este análisis. El otro por carecer de los valores de las variables estudiadas por dificultades técnicas.

Gráfico 1: Curva ROC para discriminación de tumores de bajo y alto grado con perfusión (en negro), espectroscopía (rojo) y la combinación de ambas (azul).

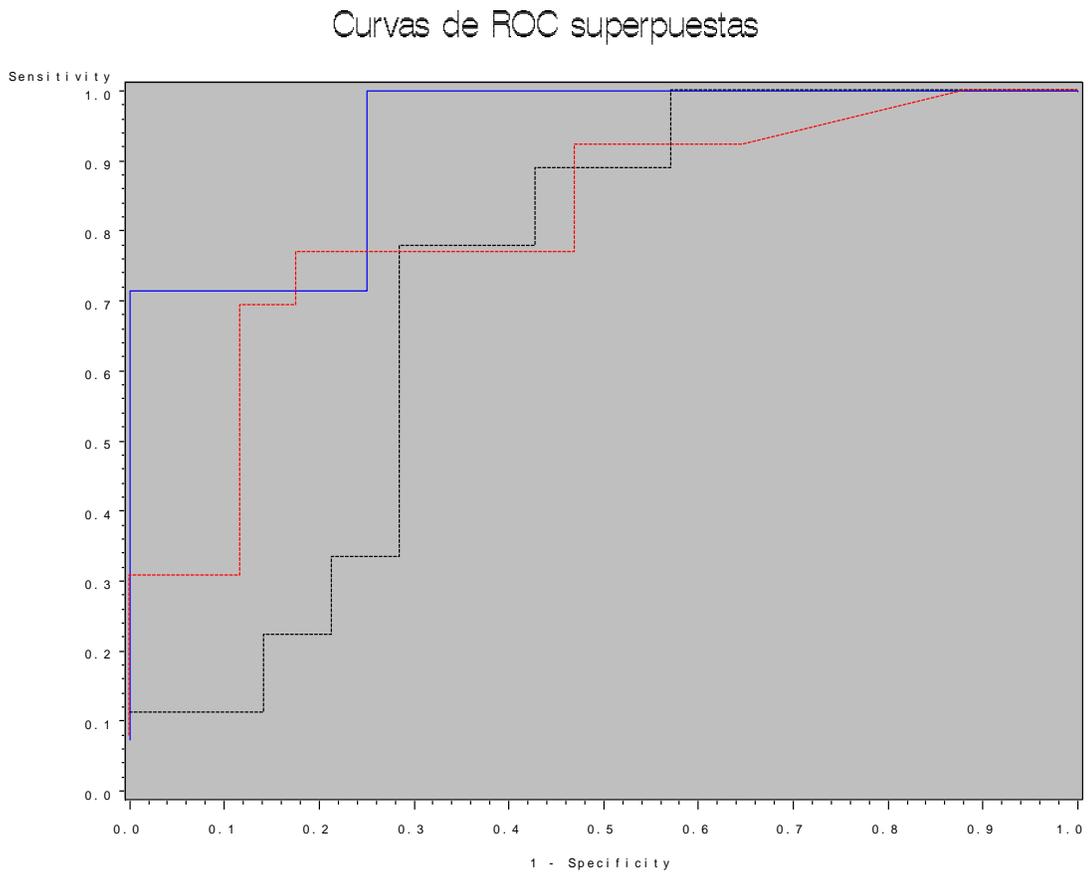


Gráfico 2: Valores medios del cociente colina / creatina y desvíos estandar para pseudotumores y para tumores de bajo y alto grado.

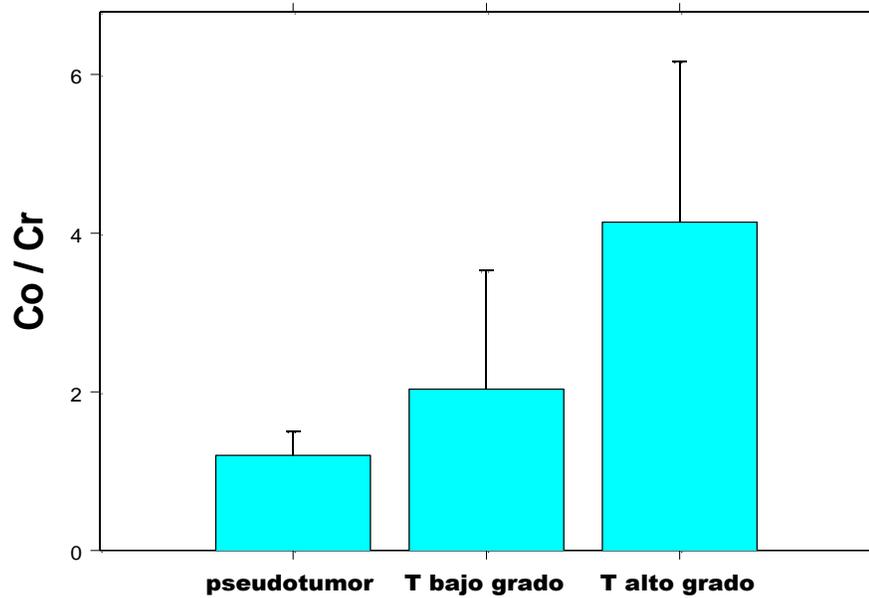


Gráfico 3: Valores medios de volumen sanguíneo cerebral relativo y desvíos estandar para pseudotumores y para tumores de bajo y alto grado

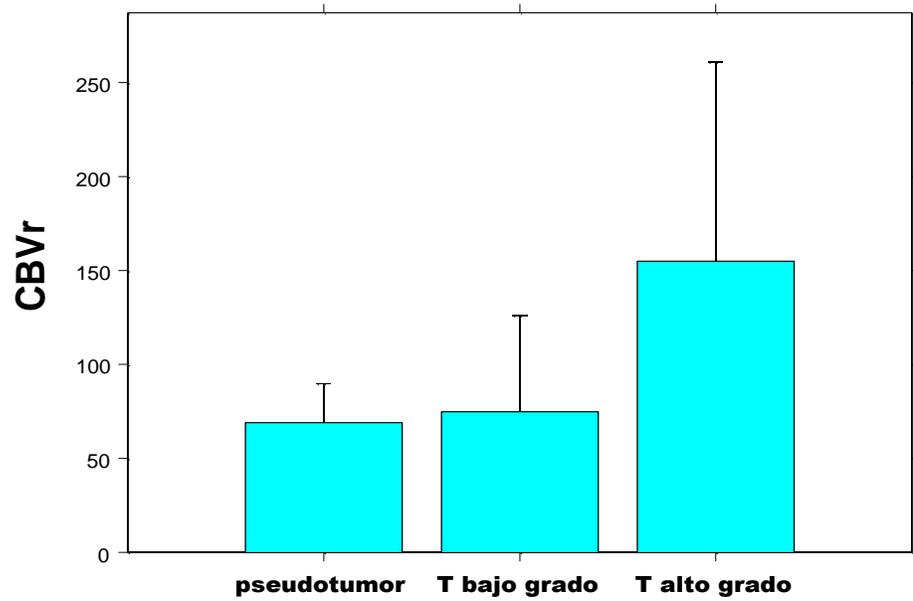
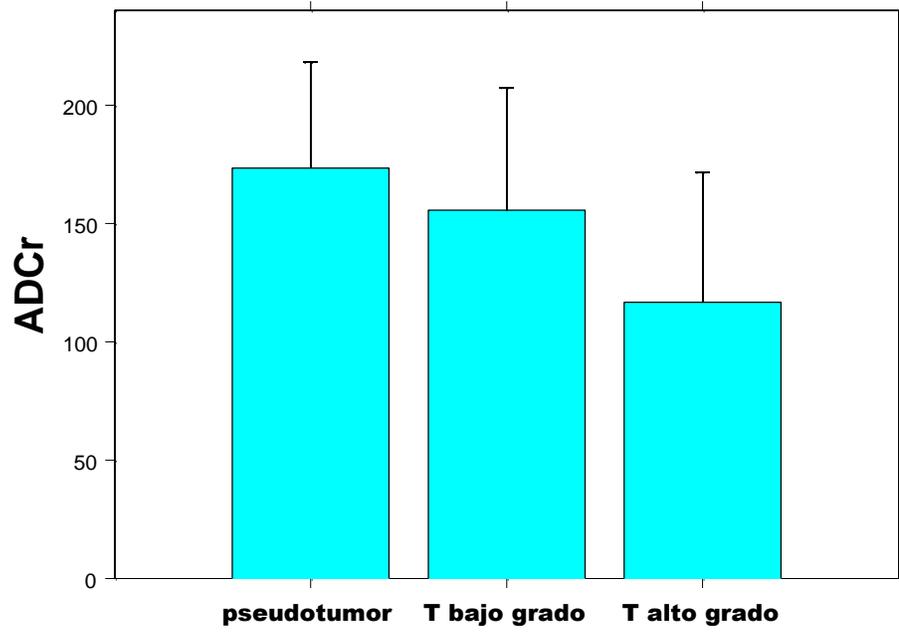


Gráfico 4: Valores medios de coeficiente de difusión aparente relativo y desvíos estandar para pseudotumores y para tumores de bajo y alto grado



VI. DISCUSIÓN

Se estudió una serie consecutiva de 39 pacientes con lesiones tumorales cerebrales primarias: 18 tumores de alto grado, 14 de bajo grado y 7 lesiones cicatrizales postquirúrgicas. Respecto de las imágenes de resonancia magnética convencional (RMI), se encontró que los tumores de alto grado presentan significativamente mayor realce con el gadolinio y necrosis que los tumores de bajo grado y las lesiones pseudotumorales.

Considerando las nuevas técnicas funcionales de resonancia magnética, el coeficiente de difusión aparente fue menor en el grupo de tumores respecto de los pseudotumores, y menor en los tumores de alto grado comparado con los de bajo grado, implicando menor difusibilidad del agua en las lesiones altamente celulares. En cuanto a la espectroscopía protónica, la relación colina/creatina fue significativamente mayor en lesiones tumorales respecto de las pseudotumorales y en los tumores de alto grado respecto de los de bajo grado. En cambio no se detectaron diferencias significativas en la distribución del ácido láctico dentro de los distintos grupos. El Volumen Sanguíneo Cerebral medido con la técnica de perfusión evidenció una clara tendencia a estar aumentado en los tumores de alto grado respecto de los de bajo grado, que no alcanzó el nivel de significación por el número insuficiente de pacientes y los métodos estadísticos estrictos utilizados.

La sensibilidad y especificidad de la Resonancia Magnética convencional para discriminar lesiones tumorales de pseudotumores fue de 0.97 y 1 respectivamente, mientras que para la discriminación de lesiones tumorales de alto y bajo grado fue de 0.82 y 0.93 respectivamente. La combinación de perfusión y espectroscopía mejoró la sensibilidad para discriminación de tumores de alto grado a 0.94.

Según la clasificación de la organización mundial de la salud (17) un astrocitoma es un tumor difusamente infiltrativo compuesto de astrocitos neoplásicos bien diferenciados. Un astrocitoma anaplásico presenta áreas focales o difusas de anaplasia definidas como hiper celularidad, pleomorfismo, atipia nuclear, mitosis, etc. La presencia de prominente proliferación vascular, necrosis o ambos es esencial para el diagnóstico de glioblastoma multiforme.

Las imágenes convencionales de RMI, incluyendo medio de contraste (gadolinio) proveen excelente descripción anatómica y morfológica de los gliomas. No obstante la clasificación y estadificación de estos tumores con secuencias convencionales son subóptimas, con valores reportados de sensibilidad para estadificación de gliomas entre 55.1% y 83.3% (8,18,19,27,48). La RMI evidencia características tales como realce con el contraste, edema perilesional, hemorragia, necrosis, efecto de masa, entre otras, que ayudan a caracterizar el grado y agresividad tumorales. Dean y colaboradores (8) determinó que la necrosis y el efecto de masa son los dos predictores más importantes de grado tumoral. Sin embargo, a menudo un glioma de alto grado puede confundirse por uno de bajo grado cuando tiene escasos edema, realce, necrosis y efecto de masa. Por otro lado, los tumores de bajo grado pueden demostrar estas características, por lo que pueden confundirse con tumores de alto grado (21).

En nuestra serie de pacientes, la totalidad de los tumores de alto grado demostró realce positivo con el gadolinio contra el 50% de los tumores de bajo grado y ninguna de las lesiones cicatrizales pseudotumorales, estableciendo una diferencia estadísticamente muy significativa. Se considera que la captación de contraste implica disrupción de la barrera hematoencefálica. Un estudio comparativo entre RMI preoperatoria y la histopatología incluyendo marcadores inmunohistoquímicos demostró una significativa correlación entre el realce con el gadolinio y la densidad microvascular y la tasa de proliferación celular (47).

Por otro lado, más del 76% de los tumores de alto grado presentaron signos radiológicos de necrosis, contra ninguno de los tumores de bajo grado ni los pseudotumores, diferencia

que fue estadísticamente significativa. De los 7 pacientes con diagnóstico histopatológico de glioblastoma multiforme todos presentaron necrosis macroscópica y realce con el gadolinio en la RMI preoperatoria. Sin embargo uno de los casos portadores de una importante área de licuefacción central en las imágenes fue interpretado como absceso cerebral (lesión pseudotumoral), mientras que la biopsia estereotáxica informó glioblastoma multiforme.

A pesar de la alta performance de la RMI persisten importantes dificultades en el diagnóstico radiológico y aún patológico de los tumores cerebrales. Un problema significativo es el del muestreo del material seleccionado para biopsia estereotáxica. Por ejemplo algunas lesiones consideradas como astrocitomas anaplásicos (OMS grado III) contienen áreas necróticas en el tejido no resecado, que hubieran indicado un diagnóstico de glioblastoma multiforme (OMS grado IV). El problema del muestreo se complica por la naturaleza heterogénea e infiltrativa de la mayoría de los tumores cerebrales primarios. También en el control post tratamiento de lesiones operadas e irradiadas se plantea frecuentemente el diagnóstico diferencial entre recidiva tumoral y radionecrosis. Ambas lesiones pueden presentar efecto de masa, edema y realce con el contraste, por lo que pueden ser indistinguibles con las imágenes convencionales de RM. Por estos motivos existe interés en el aprovechamiento de técnicas nuevas de resonancia magnética (difusión, espectroscopía, perfusión) que informan de distintos aspectos de la biología tumoral relevantes para mejorar el diagnóstico.

Las imágenes de resonancia magnética ponderadas en difusión se basan en la aplicación de fuertes gradientes que sensibilizan la señal a la difusibilidad de las moléculas de agua. Con estos datos se obtiene un mapa cerebral de la difusibilidad del agua conocido como mapa del Coeficiente de Difusión Aparente (ADC map). En los pacientes de nuestra serie obtuvimos una clara gradación de los valores de ADC donde el valor más bajo correspondió a los tumores de alto grado, la mayor difusibilidad se registró en las lesiones cicatrizales pseudotumorales, y los tumores de bajo grado tuvieron valores intermedios.

Estos hallazgos están de acuerdo con reportes anteriores que mostraron que los tumores con altas celularidad y relación núcleo citoplasmática (típicamente de alto grado) tienen menores valores de ADC que las lesiones de baja celularidad y las áreas quístico-necróticas (42). Nosotros encontramos en los tumores de alto grado una caída promedio del 25% en el valor del ADCr respecto de los tumores de bajo grado y del 36.4% respecto de los pseudotumores. No obstante, persiste una importante superposición de valores cuando se consideran los casos individuales.

La espectroscopía protónica por resonancia magnética (ERM) discrimina la señal de distintos metabolitos cerebrales por su frecuencia característica (desvío químico). En el estudio de los tumores cerebrales primarios ha habido especial interés en el pico espectral de colina (Co), que incluye distintos compuestos moleculares que contienen un grupo colina. Estos son básicamente fosfodiésteres (glicerofosforilcolina y glicerofosforiletanolamina) que aumentan en condiciones de catabolismo y desmielinización y fosfomonoésteres (fosforilcolina y fosforiletanolamina) que reflejan el anabolismo de biomembranas. Estos últimos son los responsables del aumento de colina observados en tumores cerebrales. En la serie aquí presentada los tumores de alto grado tuvieron una relación colina / creatina 3.2 veces mayor que las lesiones pseudotumorales y 1.88 veces mayor que los tumores de bajo grado, diferencia que en ambos casos fue estadísticamente significativa. Estos datos pueden interpretarse como secundarios a un mayor turnover de biomembranas en tumores con mayor grado histológico (21). La relación entre el marcador neuronal N-acetil-aspartato (NAA) y la colina es utilizada también porque combina la pérdida neuronal asociada a caída de NAA con el aumento de fosfolípidos reflejada por la Co (28). En coincidencia, nosotros encontramos un aumento de más de 4 veces entre NAA/Co de tumores de alto grado respecto de tumores de bajo grado (t test: $p=0.02$). Una excepción son los oligodendrogliomas que suelen tener mayor colina incluso que los glioblastomas independientemente del grado (ver caso de la figura 4). Por otro lado, ninguna lesión pseudotumoral presentó señal de ácido láctico, que es un marcador de hipoxia tisular y anaerobiosis. En cambio un 21% de los tumores de bajo grado y 53% de los de alto grado demostraron presencia de lactato, mostrando una

tendencia que si bien no alcanzó el umbral de significación sugiere que el lactato puede aportar información relevante para la estadificación tumoral. Los estudios publicados reportan gran variabilidad en la intensidad de señal de lactato y lípidos (28) –aparte de la variabilidad en los métodos utilizados-, lo que conspira contra la significación estadística de las diferencias encontradas.

La evaluación de la perfusión cerebral con técnica de susceptibilidad dinámica por resonancia magnética permite medir diversos parámetros fisiológicos de modo no invasivo. En el estudio de los tumores cerebrales el principal interés se concentra en el volumen sanguíneo cerebral (CBV), que describe la perfusión tisular en función de la densidad capilar y es relativamente sencillo de determinar (12)(ver métodos). Recientes trabajos (37) reconocen la asociación entre el volumen sanguíneo cerebral medido por RM y la angiogénesis tumoral, que a su vez es un criterio histológico para la estadificación tumoral. La técnica de perfusión utilizada consistente en una secuencia eco-planar spin eco es teóricamente menos sensible al efecto de influjo del gadolinio que las secuencias eco-planar gradiente de eco (12, 40, 43). Sin embargo la refocalización de la magnetización transversa en la secuencia spin eco (pulso de 180°) hace que el valor de perfusión obtenido pondere específicamente la microcirculación tisular y dé información más relacionada con las propiedades de los capilares que la secuencia gradiente de eco.

En la serie presentada detectamos en los tumores de alto grado un aumento de 2.24 veces de CBVr respecto de las lesiones pseudotumorales y de 2.07 veces respecto de los tumores de bajo grado. Sin embargo no se alcanzó el umbral de significación estadística debido al número insuficiente de pacientes y la alta dispersión de los valores reflejando los distintos tipos de tumores incluidos. De hecho si se hubiera considerado la prueba entre tumores de bajo y alto grado con una sola cola (en función de la hipótesis a priori) se hubiese alcanzado la significación. No obstante se prefiere mantener un criterio conservador y no modificar los criterios de análisis estadísticos en función de los resultados.

En cuanto a la clasificación de pacientes, la RMI convencional para la distinción de lesiones tumorales y pseudotumorales demostró sensibilidad, especificidad, valor

predictivo positivo, valor predictivo negativo, de 0.97, 1, 1, y 0.87 respectivamente con una eficiencia global de 0.97. Se interpreta que estos valores reflejan el bajo número de pacientes especialmente en la categoría de pseudotumores. Por este motivo se considera no evaluar la hipótesis de incremento de la eficiencia diagnóstica con las técnicas funcionales de RMI para lo que se necesitaría un mayor número de casos.

La RMI convencional discriminó tumores de alto y bajo grado con valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de 0.82, 0.93, 0.93, y 0.81 respectivamente con una eficiencia global de 0.87. Estos valores están en el rango superior de los reportados en la literatura (8,18,19,27,48). La evaluación de las imágenes estuvo a cargo de un neurorradiólogo experimentado que ponderó las siguientes características de las imágenes: presencia de realce con el gadolinio, patrón de realce, necrosis, efecto de masa, edema perilesional, patrón de señal en las distintas secuencias, límites de la lesión, y presencia de hemorragia y/o calcificación. La principal fuente de error fue la subestimación de tres tumores de alto grado como de bajo grado, mientras que sólo una de las lesiones de bajo grado fue ponderado como de alto grado en las imágenes.

De las técnicas funcionales de RMI sólo la combinación de perfusión y espectroscopía permitió mejorar la sensibilidad a 0.94 y el valor predictivo negativo a 0.90 en la distinción de tumores de alto y bajo grado. La especificidad en cambio disminuyó a 0.64 y el valor predictivo positivo a 0.75. Similares tendencias están descritas en la literatura (21).

Una posible explicación de la mejora en la sensibilidad es que la perfusión informa de la densidad microvascular, parámetro relevante para la estadificación histológica, mientras que el realce con el gadolinio en las imágenes convencionales refleja disrupción de la barrera hematoencefálica (18,19,37,49). La espectroscopía por su parte permite obtener una medida objetiva de los componentes de la señal de resonancia magnética que traducen los cambios bioquímicos que se corresponden con la progresiva desdiferenciación histológica. (4,10,13,15,22,27,28,29).

VII. CONCLUSIÓN

El diagnóstico preoperatorio y la clasificación del grado de malignidad de los tumores cerebrales primarios basados en resonancia magnética convencional tienen importantes limitaciones.

Las técnicas funcionales de resonancia magnética demuestran restricción de la difusión del agua, aumento de los fosfolípidos de colina e incremento del volumen sanguíneo microvascular en los tumores de alto grado respecto de los de bajo grado y en las lesiones tumorales respecto de las cicatrizales.

La combinación de la espectroscopia y perfusión por resonancia magnética incrementó la sensibilidad y el valor predictivo negativo en la distinción de tumores de alto y bajo grado histológico respecto de las imágenes convencionales.

La combinación de esta información con las técnicas morfológicas de RMI permite mejorar el diagnóstico preoperatorio no invasivo de las lesiones tumorales cerebrales primarias.

VIII. BIBLIOGRAFIA

1. Aksoy Fatma Gul, Michael H. Lev. Dynamic Contrast- Enhanced Brain Perfusion Imaging: Technique and Clinical application. Departamento de Radiology, Massachusetts General Hospital Boston. ISMRM Eleventh Scientific Meeting Toronto , Ontario, Canadá 2003.
2. Aronen Hj, Gazit Ie, Louis DN, et al. Cerebral blood Volume maps of gliomas: comparison with tumor grade and histologic findings. Radiology 1994;191(1): 41-51
3. Bradley Stark D W. Neuroespectroscopía en Resonancia Magnética. Cap. 72 Vol. III. Editorial Mosby, pp, 1595- 1635. USA. 2000.
4. Burtscher I.M. Holtas S. Proton Magnetic Resonance Spectroscopy in Brain Tumors: clinical applications. Neuradiology 2001, 43: 345-352
5. Burtscher Isabella Maria, Skagerberg Gunnar, Geijer Bo, Englund Elisabet. stahlberg Freddy and Holtas Stig. Proton Mr Spectroscopy and Preoperative Diagnostic Accuracy: An evaluation of Intracranial Mass Lesions Characterized by Stereotactic Biopsy Findings. AJNR 2000; 21:84-93.
6. Butzen J, Prost R, Chetty V, et al. Discrimination between neoplastic and non neoplastic brain lesions by use of proton MR spectroscopy: the limits of accuracy with a logistic regression model. AJNR Am J Neuroradiol 2000;21:1213–1219.
7. Dumas – Duport C. Histological grading of gliomas. Current Opinion in Neurology an Neurosurgery 1992;5: 924 – 31.
8. Dean BL, Drayer BP, Bird CR, et al. Gliomas: classification with MR imaging. Radiology 1990;174:411–415
9. Donahue KM, Krouwer HG, Rand SD, et al. Utility of simultaneously acquired gradient.echo and spin.echo cerebral blood volume and morphology maps in brain tumor patients. Magnetic Resonance in Medicine 2000; 43 (6): 845-53. .
10. Fountas Kostas N., Effie Z. Kapsalaki, Robert L. Vogel, Ioannis Fezoulidis, Joe Sam Robinson, Efstathios D. Gotsis Noninvasive Histologic Grading of Solid

- Astrocytomas Using Proton Magnetic Resonance Spectroscopy *Stereotact Funct Neurosurg.* 2004;82(2-3):90-7. Epub 2004 Mar 25.
11. Fuss M, Wenz F, Essig M, et al. Tumor angiogenesis of low-grade astrocytomas measured by dynamic susceptibility contrast-enhanced MRI (DSC-MRI) is predictive of local tumor control after radiation therapy. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2001; 51 (2): 478 – 82.
 12. Hannu J. Aronen, MD, PhD, Jussi Perkiö , MSc Dynamic susceptibility contrast MRI of gliomas *Neuroimag Clinics of North America* 12 (2002) 501– 523.
 13. Harting I, Jost G, Hacke N, Hartmann M. Magnetic resonance spectroscopy of brain tumours. *Nervenarzt.* 2004 Sep 2.
 14. Howe Franklyn A, Dphil. MR Spectroscopy of Brain Tumors and Masses. *Cancer Research UK, Biomedical. Magnetic Resonance St George's Hospital Medical School, London. ISMRM Eleventh Scientific Meeting Toronto , Ontario, Canadá* 2003.
 15. Hsu YY, Chang CN, Wie KJ, Lim KE, Hsu WC, Jung SM. Proton magnetic resonance spectroscopic imaging of cerebral gliomas: correlation of metabolite ratios with histopathologic grading. *Chang Gung Med J.* 2004 Jun;27(6):399-407.
 16. Jackson A, Cáncer A, Annesley-Williams D, et al. Abnormalities in the recirculation phase of contrast agent bolus passage in cerebral gliomas: comparison with relative blood volume and tumor grade. *AJBR Am J Neuroradiol* 2002;23(1): 7 – 14.
 17. Kleihues Paul, MD, David N. Louis et al. The WHO Classification of Tumors of the Nervous System *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology.* Vol. 61, No. 3 Copyright q 2002 pp. 215 - 225.
 18. Knopp Edmond EA, Cha Soonme, Glial Neoplasms: Dynamic contrast enhanced, T2* weighted MR Imaging *Neurosurgery* 1999, 211 (791-798).
 19. Kondziolka D, Lunsford LD, Martinez AJ. Unreliability of contemporary neurodiagnostic imaging in evaluating suspected adult supratentorial (low-grade) astrocytoma. *J Neurosurg* 1993;79:533–536.
 20. Korogi Yukonori, MD Dewen Yang. Cerebral Gliomas: Evaluation with Echo-planar Perfusion and Diffusion-weighted MR imaging. *Departamento de Radiology,*

Kumamoto University School of Medicine. ISMRM Eleventh Scientific Meeting Toronto , Ontario, Canadá 2003.

21. Law Meng, Stanley Yang, Hao Wang, James S. Babb, Glyn Johnson, Soonmee Cha, Edmond A. Knopp, and David Zagzag. Glioma Grading: Sensitivity, Specificity, and Predictive Values of Perfusion MR Imaging and Proton MR Spectroscopic Imaging Compared with Conventional MR Imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 24:1989–1998, November/December 2003.
22. Lee J, Yamaguchi T, Abe A, Shizukuishi K, Uemura H, Miyagi E, Sakata K, Inoue T. Clinical evaluation of choline measurement by proton MR spectroscopy in patients with malignant tumors. : *Radiat Med.* 2004 May-Jun;22(3):148-54.
23. Lev MH, Rosen BR. Clinical application of intracranial perfusion. MR imaging. *Neuroimaging Clin N Am* 1999, 9 (2): 309-331
24. Ludemann L, Hamm B, Zimmer C. Pharmacokinetic analysis of glioma compartments with dynamic Gd- DTPA- enhanced magnetic Resonance imaging. *Magn Reson Imaging* 2000; 18 (10): 1201-14.
25. Maeda M, Ithoh S, Kimura H, et al. Tumor vascularity in the brain: evaluation with dynamic susceptibility contrast MR imaging. *Radiology* 1993; 189: 233-8.
26. Micheli Federico, Martín A. Nogués, Jorge J. Asconapé. *Tratado de Neurología Clínica*, sección XXV 1404- 1430 Editorial Panamerica Buenos Aires 2002.
27. Moller-Hartmann W, Herminghaus S, Krings T, et al. Clinical application of proton magnetic resonance spectroscopy in the diagnosis of intracranial mass lesions. *Neuroradiology* 2002;44:371–381.
28. Nelson Sarah J., Tracy R. McKnight, Roland G. Henry. Characterization of untreated gliomas by magnetic resonance spectroscopic imaging *Neuroimag Clin N Am* 12 (2002) 599– 613.
29. Ogresta Fernando, San Román José, Marcelo Pietrani, Diego Elías. Espectroscopía por Resonancia Magnética. Su valor diagnóstico en lesiones cerebrales tumorales y pseudotumorales. *Rev. Argentina Radiología* 2004; 68:9.
30. Onofre Castillo Javier, Martínez Hector, Londoño Toro Orlando. La espectroscopía por Resonancia Magnética en el cerebro humano. Principios Básicos. *Revista México Neurocirugía*; 2002, 3(4) 207-210.

31. Perkiö J, Aronen HJ, Kangasmäki A, et al. Evaluation of four post processing methods for determination of cerebral blood volume and mean transit time by dynamic susceptibility contrast imaging. *Magnetic Resonance in Medicine* 2002;47:973 – 81.
32. Poptani H, Gupta RK, Roy R, et al. Characterization of intracranial mass lesions with in vivo proton MR spectroscopy. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995;16:1593–1603.
33. Provenzale JM, Wang Gr, Brenner T, et al. Comparison of permeability in high – grade and low grade brain tumors using dynamic susceptibility contrast MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 2002; 178(3): 711-6.
34. Roberts HC, Roberts TP, Brasch RC, et al. Quantitative measurement of microvascular permeability in human brain tumors achieved using dynamic contrast- enhanced MR imaging: correlation with histologic grade. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000; 21(5): 891-9.
35. Rosen BR, Belliveau JW, Vevea Jm, et al. Perfusion imaging with NMR contrast agents. *Magnetic Resonance in Medicine* 1990; 14:249-65.
36. Rosen BR, Belliveau JW, Vevea Jm, Susceptibility contrast imaging of cerebral blood volume: human experience. *Magnetic Resonance in Medicine* 1991; 22:293-9.
37. Schmainda Kathleen M, Rand Scott D., Joseph Allen M., Lund Rebecca, B. Doug Ward Arvind P. Pathak, John L. Ulmer, Michael A. Baddrudaja, and Hendrikus G. J. Krouwer. Characterization of a First-Pass Gradient-Echo Spin-Echo Method to Predict Brain Tumor Grade and Angiogenesis. *AJNR Am J Neuroradiol* 25:1524–1532, October 2004.
38. Smith JK, Kwock L, Castillo M. Effects of contrast material on single-volume proton MR spectroscopy. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000;21:1084–1089.
39. Sorensen AG, Tievsky AL, Ostergaard L, et al. Contrast agents in functional MR imaging, *J Magn Reson Imaging* 1997; (1): 47-51.
40. Speck O, Chang L, DeSilva et, al. Perfusion MRI of de human brain with dynamic susceptibility contrast: gradient.echo versul spin-echo techniques. *J Magn Reson Imaging* 2000; 12:381 – 7.

41. Sugahara T, Korogy y, Kochi M, et al. Correlation of MR imaging-determined cerebral blood volume maps with histologic and angiographic determination of vascularity of gliomas. *AJR Am Roentgenol* 1994; 171: 1479- 86.
42. Sugahara T, Korogi Y, Kochi M, et al Usefulness of diffusion.weighted MRI with echo –planar technique in the evaluation of cellularity in gliomas. *J Magn Reson* 1999; 9:53-60.
43. Sugahara T, Korogy y, Kochi M, et al. Perfusion. Sensitive MR imaging of gliomas: comparison between gradient-echo and spin –echo planar imaging techniques. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001; 22(7): 1306 – 15.
44. Sung Ki Cho, Dong Gyu Na, Jae Wook Ryoo, Hong Gee Roh, Chan Hong Moon, Hong Sik Byun, Jong Hyun Kim. Perfusion MR Imaging: Clinical Utility for the Differential diagnosis of Various Brain Tumors Korean. *Journal of radiology*; 2002 September; 3(3):171-179.
45. Stadnik Tadeusz W., Cristo Chaskis, Alex Michotte, Wael M. Shabana, Katrijn van Rompaey, Robert Luybaert,Lubos Budinsky, Vladimir Jellus, and Michel Osteaux. Diffusion-weighted MR Imaging of Intracerebral Masses:Comparison with Conventional MR Imaging and Histologic Findings. *AJNR Am J Neuroradiol* 22:969–976, May 2001.
46. Taylor JS, Tofts PS, Port R, et al. MR imaging of tumor microcirculation: promise for the new millennium. *J Magn Reson Imaging* 1999; 10(6): 903-907.
47. Tynninen, Aronen HJ Ruhala M, et al. MRI enhancement and microvascular density in gliomas: a correlation with tumor cell proliferation. *Invest radiol* 1999; 34:427–34.
48. Watanabe M, Tanaka R, Takeda N. Magnetic resonance imaging and histopathology of cerebral gliomas. *Neuroradiology* 1992;34: 463–469.
49. Wong Jimmie C, . Provenzale James M,. Petrella Jeffrey R. Perfusion MR imaging of Brain Neoplasms. *AJR* 2000; 174: 1147-1157.
50. Xiao juan Li,¹ Hua Jin,^{2,4} Ying Lu,^{2,3} Joonmi Oh,¹ Susan Chang⁵ and Sarah J. Nelson Identification of MRI and ¹H MRSI parameters that may predict survival for patients with malignant gliomas *NMR IN BIOMEDICINE NMR Biomed.* 2004;17:10–20.

IX. ANEXOS

PROTOCOLO DE RMI DE CEREBRO CON GADOLINIO

EN PACIENTES CON TUMORES PRIMARIOS

DEL HOSPITAL FERNÁNDEZ – Servicio de Resonancia Magnética

SECUENCIAS DE IMÁGENES

1. Localizador

2. TSE T2 axial de 5 mm asegurando cobertura desde el agujero magno
3. Axial T1 SE de 5 mm con pulso de transferencia magnética (MTC)
4. FLAIR coronal de 5 mm
5. GRE axial de 5 mm
6. Difusión EPI axial (5 mm)
7. Espectroscopía PRESS con voxel único de 2x2x2 cm en lesión sólida
8. TR/TE/adquisiciones = 2000/140/128

INYECTAR 2Mm/Kg. de gadolinio e.v.

9.

10. Perfusión EPI axial (10 mm)
11. Axial T1 SE de 5 mm con pulso de transferencia magnética (MTC)
12. Sagital T1 de 5 mm (SE convencional)
13. Coronal T1 de 5 mm (SE convencional)

Pacientes portadores de tumores cerebrales

(Protocolo de informe de RMI)

1. Tumores primarios:

- Caracterizar la lesión como de carácter expansivo (efecto de masa) y su naturaleza neoplásica.
- Carácter intra o extra-axial
- Definir límites y extensión (diámetros máximos en 3 planos)
- Determinar si la lesión es de carácter sólida-destruictiva (no es un término representativo) sería de bordes expansivos y sólida (tipo I), infiltrativa (tipo III) o mixta (tipo II) según Daumas Duport.

- Presencia de realce con el contraste, patrón del mismo y edema
 - Presencia de sectores quísticos y/o necróticos
 - Calcificaciones y hemorragia
 - Cambios espectrales: relación colina/creatina, caída de NAA/creatina, presencia de lactato y lípidos.
 - Infiltración meníngea
2. Metástasis: determinar su presencia y número
3. Pacientes operados de tumores primarios: Evaluación comparativa con estudios previos
- Residuo/recidiva de lesión sólida
 - Aumento/disminución de tamaño lesional
 - Efecto de masa - edema
 - Realce con contraste
 - Espectro: pico de colina, lípidos y lactato.

Tabla de informe para tumores primarios

Datos filiatorios del paciente: _____

Intra o extraaxial	
Diámetro anteroposterior	
Diámetro transverso	
Diámetro vertical	
Lóbulos implicados	
Lesión tipo (I, II o III)	
Edema	
Realce con Gd	
Patrón del realce	
Quistes	
Necrosis	
Hemorragia	
Calcificación	

Colina / Cr	
NAA / Cr	
Lactato	
Infiltración meníngea	

ESTIMADO PACIENTE: tenga la amabilidad de completar la TOTALIDAD de los datos que requiere este formulario. Es para su propio beneficio.

Su turno es para el día:/...../..... a la hora

Apellido y Nombre:

Edad:

Peso:

Domicilio:

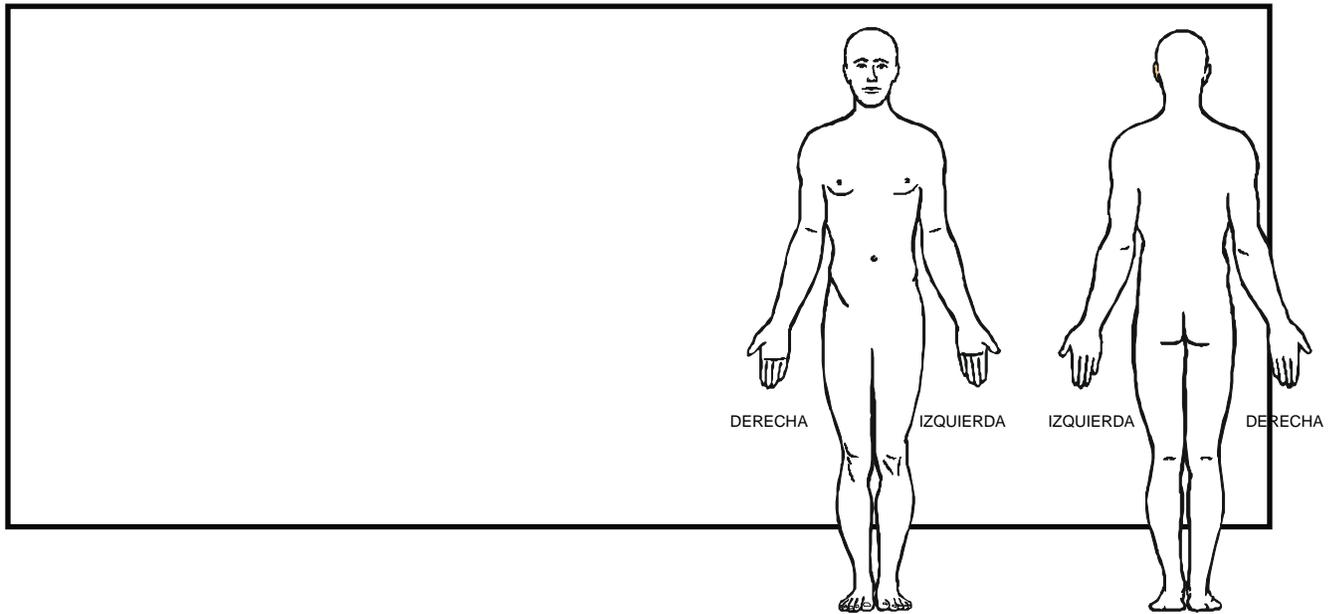
Teléfono:

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA RESONANCIA MAGNETICA

En los afiches ubicados en la sala de espera del Servicio se explica en qué consiste el estudio. Ahora le solicitamos que **conteste** el siguiente cuestionario antes de su ingreso a la Sala para la realización del estudio.

Recuerde que debido a la presencia de un importante campo magnético **no pueden ingresar la Sala en donde se realizará el estudio personas con Marcapasos Cardíacos, Neuroestimuladores, Fragmentos metálicos y alguna variedad de Prótesis**. Asimismo, es recomendable no ingresar con elementos que puedan ser afectados por el magnetismo reinante tales como tarjetas de crédito, cassettes o cintas previamente magnetizadas. El técnico que lo atienda le indicará dónde podrá dejar sus objetos personales.

1.- ¿Sabe Ud. por qué motivo su médico le ha ordenado la realización de este estudio? Por favor describa sus síntomas. Es MUY IMPORTANTE que Ud. complete este espacio



Marque en el gráfico la zona del dolor, si tuviera

2.- ¿Ha sido sometido a intervenciones quirúrgicas? En caso afirmativo sírvase indicar cuales (en lo posible la región, la causa y la fecha).

3.- ¿Ha recibido radioterapia ó tratamiento quimioterápico? En caso afirmativo, indique fecha

4.- ¿Posee en su cuerpo implantes de metal como productos de cirugías anteriores o fragmentos metálicos de algún tipo? En caso afirmativo, sírvase indicar cuales:

	SI	NO
Marcapasos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Neuroestimuladores	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Audífonos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Prótesis (dental, ósea u otras)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Clips, Stents o materiales quirúrgicos metálicos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Otros elementos metálicos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Declaro que:

He tenido la posibilidad de negarme a que se me realice el estudio de RM ahora como en cualquier momento durante su realización siendo mi consentimiento absoluta y totalmente revocable.

Que he leído o me ha sido leído esta autorización y consentimiento, y que todas mis dudas han sido aclaradas antes de firmar, que comprendo y estoy de acuerdo con todo lo anteriormente expuesto.

Firma del paciente o persona autorizada

Aclaración.....

Fecha:/...../.....

USO INTERNO
Técnico actuante:
.....