

Universidad de Valencia

Facultad de Medicina y Odontología.

Programa de Doctorado 260P Radiología y Medicina Física.



Titulo de la Tesis

DESARROLLO DE UNA ESTRATEGIA DIAGNÓSTICA
POR RESONANCIA MAGNÉTICA MULTIMODAL PARA
TUMORES CEREBRALES.

Tesis Doctoral

Presentada por JOSÉ LUIS LEÓN GUIJARRO.

Dirigida por:

Dr. Bernardo Celda Muñoz.

Dr. Joaquín Gil Romero.

Dr. Daniel Monleón Salvadó.

Valencia, 2015

Dr. Bernardo Celda, Catedrático de Química y Física.
Departamento de Química y Física de la Universidad de
Valencia.

Dr. Joaquin Gil Romero. Profesor Asociado Universitario de
Radiología del Departamento de Medicina de la Facultad de
Medicina y Odontología de la Universidad de Valencia.

Dr. Daniel Monleón Salvadó, Doctor en Química por la
Universidad de Valencia. Investigador Ramón y Cajal en
Fundación Investigación del Hospital Clínico Universitario de
Valencia

CERTIFICAN

Que el trabajo titulado " Desarrollo de una estrategia diagnóstica
por resonancia magnética multimodal para tumores cerebrales".
presentado por D. José Luis León Guijarro, para optar al grado
de Doctor por la Universitat de València ha sido realizado bajo
nuestra dirección.

Y para que así conste, firmo el presente certificado en Valencia
a del 2015.

Firmado:

Firmado:

Firmado:

Agradecimientos.

Esta tesis va dedicada en primer lugar a mis padres, José y Maria, por todo el amor que siempre me ofrecieron y todo su apoyo y sacrificio para que estudiara aquella profesión que desde niño deseé hacer.

A mi mujer Consuelo Muñoz Samper, por animarme día a día a llegar al final y creer en mí desde el principio apartando las dudas que me pudieran surgir.

A mis hijos Angel y Alicia, que hacen que cada día sea especial siendo un estímulo diario en mi vida.

Quiero expresar mi agradecimiento a todas aquellas personas que de alguna manera me han ayudado en la elaboración de esta tesis.

Al personal de la unidad de Resonancia Magnética del Hospital Clínico Universitario de Valencia, especialmente a mis compañeros, Dr. D. Roberto Aliaga, Dr. D. Salvador Campos y Dr. D. José Soler por su apoyo y porqué es un privilegio trabajar con ellos. A Elisabet Cañellas por su desinteresada colaboración en este trabajo.

A los directores de esta tesis, los doctores, Don Bernardo Celda Muñoz, Don Daniel Monleón Salvadó y Don Joaquín Gil Romero por su implicación total y desde el inicio en este proyecto, por su continuo estímulo para llegar hasta el final y apoyo en todo momento.

Mi especial agradecimiento al Dr. D. Francisco J Santonja Gómez al que conocí para la realización de este trabajo y se ha convertido en un amigo, por su implicación desinteresada y porqué sin cuya colaboración este trabajo no presentaría el resultado final tal y como se muestra.

A todos los que me han ayudado y no he sido capaz de recordar en estos agradecimientos, por su doble mérito de ayudarme pasando desapercibidos.

En especial, a todos aquellos pacientes que sufren este tipo de patología, ojalá este trabajo ayudará aunque fuera un poquito a mejorar el diagnóstico y la atención que requieren.

| | |
|--|----|
| LISTA DE ABREVIATURAS | 14 |
| LISTA DE TABLAS | 17 |
| LISTA DE FIGURAS | 20 |
| RESUMEN | 25 |
| SUMMARY | 27 |
| 1.INTRODUCCIÓN | 29 |
| 1.1. Clasificación de los Tumores del SNC..... | 38 |
| 1.2. Sistema de grados de la OMS de los tumores del SNC..... | 40 |
| 1.3. Conocimientos previos antes de realizar este estudio..... | 47 |
| 1.4. Contribución de esta investigación al progreso en el manejo clínico del tumor del SNC..... | 51 |
| 2. HIPÓTESIS DE TRABAJO.INTERÉS DE LA TESIS ...55 | |
| 2.1. Objetivos generales..... | 56 |
| 2.2. Objetivos específicos..... | 58 |
| 3. METODOLOGÍA | 61 |
| 3.1. Resonancia Magnética..... | 61 |
| 3.1.1.Fundamentos de la Resonancia Magnética..... | 62 |
| 3.1.2.Espacio-k. Formación de la imagen en RM..... | 67 |

| | |
|---|-----|
| 3.2. Espectroscopía por Resonancia Magnética..... | 74 |
| 3.2.1. Introducción..... | 74 |
| 3.2.2. Principios básicos.Similitudes de la espectroscopía con la imagen por resonancia magnética..... | 76 |
| 3.2.3. Desplazamiento químico..... | 78 |
| 3.2.4. Asignación de Resonancias..... | 81 |
| 3.2.5. Interpretación de niveles metabólicos..... | 85 |
| 3.2.6. Adquisición espectral..... | 95 |
| 3.2.7. Espectroscopía localizada: adquisición de volumen Único..... | 101 |
| 3.2.8. Espectroscopía localizada: adquisición de volumen múltiple o imagen espectroscópica..... | 103 |
| 3.2.9. Análisis espectral: cuantificación de metabolitos..... | 109 |
| 3.2.10.Aplicaciones de la espectroscopía en el estudio de Tumores cerebrales intraxiales..... | 111 |
| 1.Interés..... | 112 |
| 2. Limitaciones en la correlación entre ERM y la | |

| | |
|---|------|
| Anatomía patológica..... | 113 |
| 3. Diferenciación parénquima cerebral normal vs parénquima tumoral | 115. |
| 4. Tumores gliales. Diferenciación del grado tumoral..... | 118 |
| 5. Metástasis..... | 121 |
| 6. Linfoma..... | 123 |
| 7. Neurocitoma extraventricular..... | 124 |
| 8. Abscesos..... | 125 |
| 3.2.11. Papel de la espectroscopía guiando la biopsia..... | 127 |
| 3.2.12. Monitorización tras tratamiento..... | 129 |
| 3.3. Perfusión cerebral mediante técnicas de susceptibilidad magnética: Técnicas y aplicaciones..... | 134 |
| 3.3.1. Introducción..... | 134 |
| 3.3.2. Consideraciones técnicas..... | 136 |
| 3.3.3. Secuencias empleadas en la imagen de susceptibilidad magnética dinámica ponderada en T2..... | 139 |

| | |
|---|-----|
| 3.3.4. Parámetros calculados mediante la perfusión por resonancia magnética:VSC, FSC, TTM, TP,Tmáx... | 143 |
| 3.3.5. Dificultades y artefactos. Limitaciones técnicas: | |
| Artefactos, inconvenientes y limitaciones..... | 148 |
| 3.3.6. Aplicaciones Clínicas..... | 154 |
| 3.3.6.1. Determinación del grado tumoral..... | 157 |
| 3.3.6.2. Diferenciación del grado histológico..... | 160 |
| 3.3.6.3. Diferenciación entre tumor primario y Metástasis..... | 161 |
| 3.3.6.4. Diferenciación con lesiones no neoplásicas. | |
| LTD:lesiones tumefactivas desmielinizante.... | 163 |
| 3.3.6.5. Seguimiento y monitorización tras Tratamiento..... | 164 |
| 3.4 Difusión por RM..... | 167 |
| 3.4.1. Introducción..... | 167 |
| 3.4.2. Movimiento Browniano..... | 168 |
| 3.4.3. Barreras al movimiento..... | 170 |
| 3.4.4. Consideraciones técnicas..... | 174 |

| | |
|--|------------|
| 3.4.5. Procesado de la imagen..... | 175 |
| 3.4.6. Dificultades técnica..... | 176 |
| 3.4.7. Aplicaciones Clínicas..... | 177 |
| 4.MATERIAL Y MÉTODOS | 183 |
| 4.1 Protocolo de las técnicas de diagnóstico utilizadas..... | 187 |
| 4.1.1. Protocolo Morfológico..... | 187 |
| 4.1.2. Protocolo de la secuencia de Difusión..... | 193 |
| 4.1.3 Protocolo de la secuencia de Perfusión..... | 193 |
| 4.1.4. Protocolo de la secuencia de Espectroscopía..... | 196 |
| 4.2. Análisis de Variables..... | 198 |
| 4.2.1. Análisis de variables previa al estudio de imagen..... | 198 |
| 4.2.2. Análisis de variables durante el estudio de imagen mediante Resonancia Multimodal..... | 200 |
| 4.2.3. Análisis de variables durante el seguimiento de tumores tratados con bevacizumab..... | 201 |
| 4.3. Estrategia diagnóstica..... | 207 |

| | |
|---|------------|
| 4.4 Metodología para el tratamiento estadístico de la información..... | 218 |
| 5.Resultados..... | 223 |
| 5.1.Detección de los factores que determinan la existencia de tumor..... | 223 |
| 5.2. Detección de los factores que determinan la existencia de tumor estirpe gliar..... | 228 |
| 5.3. Detección de los factores que determinan el tumor gliar de alto grado | 236 |
| 5.4. Detección de los factores que determinan el tumor Metástasis..... | 256 |
| 5.5. Detección de los factores que determinan el tumor Linfoma..... | 268 |
| 5.6. Validación del diagnóstico a partir de los predictores Detectados..... | 283 |
| 5.6.1. Objetivo..... | 283 |
| 5.6.2. Resultados..... | 283 |
| 5.6.2.1. Tumor Glial de bajo grado..... | 283 |

| | |
|--|------------|
| 5.6.2.2. Tumor Glial de alto grado..... | 290 |
| 5.6.2.3. Tumor Metástasis..... | 295 |
| 5.6.2.4. Tumor Linfoma..... | 303 |
| 5.7. Análisis estadístico de los tumores tratados con BVZ.... | 304 |
| 5.7.1. Objetivos..... | 305 |
| 5.7.2. Resultados..... | 308 |
| 6. Discusión..... | 325 |
| 6.1. Diseño, extensión e impacto del estudio..... | 327 |
| 6.1.1. Influencia del campo magnético..... | 328 |
| 6.1.2. Parámetros óptimos para las medidas de difusión..... | 331 |
| 6.1.3. Detección de la infiltración peritumoral..... | 336 |
| 6.1.4. Valor de protocolos optimizados en los estudios de perfusión cerebral..... | 342 |
| 6.1.5. Valor añadido de la estrategia propuesta en la precisión diagnóstica diferencial de las masas cerebrales intraxiales..... | 343 |
| 7. Conclusiones..... | 350 |
| 8. Bibliografía..... | 355 |

LISTA DE ABREVIATURAS

AA: Astrocitoma anplásico.

ADC: Coeficiente de difusión aparente. (Aparent Difusion Coeficient.)

Auto Center Freq: Centro de frecuencia automática.

BHE: barrera hematoencefálica.

Bw: Ancho de banda.

BVZ: Bevacizumad.

CDA: Coeficiente de difusión aparente.

CHAID(CHI-SQUARED. Detección automática de la interacción.

COL: Colina.

CPT-11: Irinotecan.

CRT: Creatina total.

CSI: Chemical shift imaging. Imagen por desplazamiento químico.

DWI: Imagen potenciada en Difusión.

ECOG: Eastern cooperative oncologic group. Grupo oncológico cooperativo del este.

EE: Enfermedad estable.

EG: Eco de gradiente.

EPI: Imagen eco-planar.

ERM: Espectroscopía por Resonancia Magnética.

ETL: Longitud de tren de eco.

ES: Eco de espin.

ESTEAM: Stimulated echo acquisition made. Adquisición por eco estimulado.

FAE: Función arterial de entrada.

FLAIR: Fluid Attenuated Inversion Recovery.

Flow Comp Dirección: Dirección componente de flujo.

FSC: Flujo sanguíneo cerebral.

SNC: Sistema nervioso central.

GBM: Glioblastoma Multiforme.

INO: Mioinositol.

IRM: Imagen por Resonancia Magnética.

LPSNC: Linfoma primario del sistema nervioso central.

Loc per Slabs: Localización por bloque.

NAA: N-acetil aspartato.

NEX: Número de señales adquiridas.

OMS: Organización mundial de la salud.

PE: Progresión de enfermedad.

PMR: Perfusión por Resonancia Magnética.

PRESS: Point resolved spectroscopy. Espectroscopía, resolución del punto.

RANO: Response Assessment in Neuro-Oncology Working Group. Grupo de trabajo de Neurooncología para verificación de respuesta.

RC: Respuesta completa.

RF: Radiofrecuencia

RM: Resonancia magnética.

RP: Respuesta parcial.

SNR: Relación de señal a ruido.

SVS: Single voxel spectroscopy. Espectroscopía de voxel único.

TE: Tiempo de eco.

Tmax: Tiempo máximo.

TP: Tiempo de pico.

TR: Tiempo de repetición.

TTM: Tiempo de tránsito medio.

VDI: Volumen de interés.

VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana.

VSC: Volumen sanguíneo cerebral.

VSCr: Volumen de sangre cerebral relativo.

LISTA DE TABLAS

Tabla1. Clasificación de los tumores del SNC según la OMS (2007).

Tabla 2.Valores relativos T1,T2 y apariencia.

Tabla 3. Escala Delta. Localización de los principales metabolitos en espectroscopia.

Tabla 4. Datos demográficos.

Tabla 5. Número de lesiones.

Tabla 6. Localización de las lesiones.

Tabla 7. Protocolos del estudio .

Tabla 8. Variables con relación significativa entre tener o no tener tumor .

Tabla 9. Variables con relación significativa con tumor glial y no glial.

Tabla 10. Análisis de regresión logística para variables COL/NAA y Perfusión (Min y Max).

Tabla 11. Resultado porcentual del análisis de regresión logística de la variable COL/NAA.

Tabla12.Clasificación de los tumores en gliales de alto y bajo grado.

Tabla13.Variables con relación significativa con la presencia del tumor metástasis.

Tabla 14. Analisis de regresión logística, sobre las variables predictoras de metástasis.

Tabla 15. Muestra la probabilidad de metástasis en función de necrosis y/o infiltración.

Tabla16.Resultado del análisis de regresión logística en las metástasis.

Tabla17.Variables con relación significativa con la presencia de Linfoma.

Tabla 18.Variables con relación significativa con la presencia de tumor Linfoma (incluyendo a Linfoma con los tumores de alto grado).

Tabla19. Analisis de regresión logística para el Linfoma.

Tabla 20. Probabilidad de Tumor Linfoma en función de los valores de perfusión y la existencia o no de necrosis.

Tabla 21.Variables con capacidad predictiva para el diagnóstico de Linfoma.

Tabla 22. Clasificación del tumor de bajo grado . Validación con el diagnóstico por IRM.

Tabla 23. Clasificación del tumor de bajo grado.Validación con el diagnóstico por Anatomía Patológica.

Tabla 24. Clasificación del Tumor de alto grado.Validación con el diagnóstico por IRM.

Tabla 25. Clasificación del tumor de alto grado. Validación con el diagnóstico por Anatomía Patológica.

Tabla 26. Clasificación del tumor metástasis.Validación con el diagnóstico por IRM.

Tabla 27. Clasificación del tumor metástasis. Validación con el

diagnóstico por Anatomía Patológica.

Tabla 28. Factores predictivos de la mejoría clínica tras tratamiento con BVZ.

Tabla 29. Estimación del modelo logístico.

Tabla 30. Valor pronóstico de mejoría clínica en función del valor de perfusión

Tabla 31. Porcentaje de acierto en la predicción.

Tabla 32. Factores predictivos de supervivencia.

Tabla 33. Factores predictivos de supervivencia tras BVZ.

Tabla 34. Efectos secundarios tras tratamiento con BVZ.

LISTA DE FIGURAS.

Figura 1 Anatomía patológica del Astrocitoma anaplásico:Atipia celular.

Figura 2. Anatomía patológica del AA: Mitosis.

Figura 3. Anatomía patológica del AA: proliferación microvascular.

Figura 4. Anatomía patológica del AA: necrosis.

Figura 5. El aporte de energía hace que protones en estado paralelo pasen a antiparalelo, igualándose el número de protones paralelos y antiparalelos.

Figura 6. Curva T1

Figura 7. Curva de tejidos potenciados en T1.

Figura 8. Curva T2 y de tejidos potenciada en T2.

Figura 9. Imagen cerebral en plano sagital potenciada en T1 y en T2.

Figura 10. Espacio-k.

Fig. 11. Centro del espacio-k.

Fig 12. Espacio-k, variación de la imagen según la frecuencia.

Fig 13. Transformada de Fourier.

Fig. 14. Absorción de onda electromagnética .

Fig 15. Desplazamiento químico.

Fig 16. Espectroscopía mediante RM. Influencia del TE.

- Fig 17. Metabolitos más importantes en espectroscopía.
- Fig18. Selección del VDI.Volumen de interés.
- Fig 19. Matriz o rejilla de espectros obtenida mediante CSI-2D.
- Fig 20. Matriz o rejilla de espectro multivoxel en un tumor glial de alto grado y tejido adyacente.
- Fig21. Espectroscopía GBM. Voxel único.
- Fig22. Espectroscopía en las metástasis. Multivoxel.
- Fig.23. Espectroscopía del Absceso aerobio.
- Fig24. Espectroscopía del Absceso anaerobio
- Fig25. Gradación de tumores mediante espectroscopía. Ejemplo 1.
- Fig26.Gradación de tumores mediante espectroscopía. Ejemplo 2.
- Fig27. Modelo cinético para la perfusión por susceptibilidad magnética T2*
- Fig.28. Ejemplo de obtención de mapas paramétricos de color de volumen sanguíneo cerebral (VSC), tiempo de tránsito medio (TTM) y flujo sanguíneo cerebral (FSC).
- Fig29.Curva de Perfusión .
- Fig30. Alteración de la BHE, repercusión en las curvas de perfusión.
- Fig31. Ejemplo de efecto de fuga T1 en el estudio de PRM debido a la susceptibilidad magnética del contraste.
- Fig32. Ejemplo de fuga T2 en un estudio PRM, debido a la susceptibilidad magnética del contraste.
- Fig33. Pefusión y grado tumoral.

Fig34. Perfusión en el Linfoma Cerebral.

Fig.35. Perfusión en LTD.

Fig36. Perfusión tras tratamiento. Progresión de enfermedad.

Fig37. Perfusión tras tratamiento. Radionecrosis.

Fig38. Coeficiente de difusión aparente, CDA.

Fig39. Representación de la anisotropía en el SNC.

Fig 40. Tumores con bajo CDA y alta celularidad.

Fig 41. Valor predictivo del CDA.

Fig 42. Algoritmo diagnóstico de las lesiones intraxiales.

Fig43. Arbol de decisión para el diagnóstico de tumor gliar.

Fig.44 Resultado del análisis CHAID para variables que diferencian entre tumor glial de alto y bajo grado.

Fig 45. Caso clinico: Astrocitoma de bajo grado.

Fig 46. Caso clínico: Astricitoma anaplásico.

Fig 47. Caso clínico: Glioblastoma Multiforme.

Fig 48. Resultado del análisis CHAID para variables que diferencian entre tumor glial de alto y metástasis.

Fig 49. Caso clínico: Metástasis.

Fig 50. Arbol de decisión para establecer las variables con mayor asociación con el Linfoma.

Fig 51. Caso clínico de Linfoma.

Fig 52. Análisis de segmentación para validación con el diagnóstico por IRM. Variable dependiente: Bajo grado.

Fig 53. Análisis de segmentación para validación con el diagnóstico realizado por anatomía patológica. Variable dependiente: Bajo grado.

Fig 54. Análisis de segmentación para validación con el diagnóstico por IRM. Variable dependiente: Alto grado.

Fig 55. Análisis de segmentación para validación con el diagnóstico por anatomía patológica: Alto grado.

Fig 56. Análisis de segmentación para validación con el diagnóstico por IRM. Variable dependiente: Metástasis.

Fig 57. Análisis de segmentación para validación con el diagnóstico por anatomía patológica. Variable dependiente: Metástasis.

Fig 58. DWI contraste con el incremento del valor b en un paciente de 61 años con GBM. Comparación con el incremento del valor b.

RESUMEN

Esta Tesis estudia el uso combinado de las imágenes morfológicas obtenidas en los estudios de Resonancia Magnética para el diagnóstico de los tumores cerebrales con las nuevas técnicas que incluyen a la espectroscopía, perfusión y difusión cerebral por resonancia magnética. Estas técnicas tienen valor de biomarcadores, en cuanto son cuantificables, facilitan el diagnóstico precoz del tumor cerebral, su gradación, respuesta y seguimiento tras las medidas terapéuticas empleadas.

A este uso combinado lo llamamos Resonancia Multimodal, cuyo fin es incrementar la precisión diagnóstica de los tumores del SNC y su monitorización tras tratamiento.

Esta tesis sigue una estrategia diagnóstica que aumenta la precisión en el diagnóstico diferencial de las masas cerebrales demostrándose la utilidad del árbol de decisión empleado. En todos los casos se obtuvieron valores con significación estadística $p < 0,05$ para las variables definidas.

Se determina cual es la variable más importante para predecir y caracterizar al tumor de bajo grado, alto grado o metástasis,

demostrándose que la variable infiltración peritumoral, es un biomarcador metabólico diferencial entre tumor de alto y bajo grado y entre tumor primario y metástasis.

Estadísticamente el biomarcador infiltración peritumoral permite diferenciar:

- 1- Tumores de bajo grado con Sensibilidad del 93% y Especificidad del 94.4%.
- 2- Tumor de alto grado, con Sensibilidad de: 94,3% y Especificidad de 86.1%.
- 3- Metástasis: con Sensibilidad del 90% y Especificidad de 99%.

Se demuestra además, como la resonancia multimodal es básica en el seguimiento tras tratamiento, diferenciando entre respuesta completa, parcial, enfermedad estable o recidiva, y entre tumor y radionecrosis.

SUMMARY

This doctoral thesis studies combined the use of morphological images as obtained in magnetic resonance imaging (MRI) examinations for cerebral tumor diagnosis with new techniques such as spectroscopy, perfusion and cerebral diffusion.

This techniques have biomarker value, as they are quantifiable and make early diagnosis, classification/staging, response to treatment and follow-up easier.

This combined use of examinations is called Multimodal Magnetic Resonance, which aim is to increase diagnostic accuracy of tumors of the central nervous system (CNS) and their monitorization/follow-up after therapy.

This thesis follows a diagnostical strategy which increases the precision in the differential diagnosis of cerebral tumors proving the usefulness of the employed decision tree.

Statistical significance (p-valuee of less than 0.05) was attained in all cases .

The variable "Peritumoral Infiltration" is a differential metabolic biomarker between high grade and low grade tumor, as well as between primary tumor and metastasis and proven to be the most important variable to define the tumor as low grade, high grade or metastasis.

Statistically the biomarker Peritumoral infiltration makes it possible to discern:

- 1- Low grade tumors with 93% sensitivity and 94.4% specificity.
- 2- High grade tumors with 94.3% sensitivity and 86.1% specificity.
- 3- Metastasis with 90% sensitivity and 99% specificity.

It is moreover proven how multimodal MR is essential in the tumor follow-up after therapy, discriminating between complete response, partial response, stable disease or relapse, as well as between tumor and radionecrosis.

1-INTRODUCCIÓN.

El interés por el estudio de los tumores del Sistema Nervioso Central (SNC) se ha renovado durante la última década, por varias razones:

- 1- La incidencia de los tumores del SNC, presenta una tendencia a incrementarse debido a una mayor longevidad de la población.
- 2- La implantación casi universal de la Resonancia Magnética (RM) ha influido en esta tendencia, lo que significaría que lo que realmente ha aumentado es el número de casos diagnosticados. Esta mejora en las técnicas de imagen también puede ser la responsable del incremento de pacientes sin estudio histológico.
- 3- Debido al desarrollo de nuevos tratamientos, radioterapia y quimioterapia, cuya aplicación en la práctica clínica habitual se ha traducido en una mejoría significativa de la supervivencia de algunos grupos de pacientes afectados. En los próximos años, cabe esperar una mejoría en la supervivencia como consecuencia de la aplicación sistemática de los nuevos progresos diagnósticos y terapéuticos.

La sociedad americana del cáncer (American Cancer Society), en su revista Cancer publicó en 2008 el resultado del trabajo llevado a cabo por un importante número de epidemiólogos en donde se detalla la incidencia de estos tumores. La incidencia anual de los tumores malignos del SNC es de 3.7 por 100.000 en hombres y de 2.6 por 100.000 en mujeres. En países con un mayor grado de desarrollo, la ratio se modifica y la incidencia es de 5.8 por 100.000 en hombres y 4.1 por 100.000 en mujeres.(1)

Aproximadamente 21.810 individuos (18.780 hombres y 10.030 mujeres) fueron diagnosticados de tumor primario maligno del SNC durante 2008 en Estados Unidos (1). La incidencia de tumores malignos y no malignos en Estados Unidos es de 16.5 por 100.000 por año. Los hombres tienen ratios superiores en tumores malignos, mientras que las mujeres tienen un incremento de la ratio de tumores primarios no malignos, como el meningioma.(1)

En España, las tasas de incidencia oscilan entre 5.70 y el 9.63 en hombres y entre 4.71 y 6.95 en mujeres, según datos publicados en la página web de la Sociedad española de Oncología en referencia a datos del 2013.

En cuanto a la edad de presentación, los tumores muestran una distribución bimodal, con un pico en la edad pediátrica y un aumento progresivo de la incidencia en los adultos, hasta alcanzar su máximo en la sexta y la séptima década de la vida.

Mediante la generalización de los estudios morfológicos con RM se ha incrementado el diagnóstico del tumor del SNC, su localización intra o extraxial, supra o infratentorial. La resonancia magnética permite una mejor caracterización de la lesión que otras técnicas (podemos conocer si la lesión presenta sangrado, calcio o contiene melanina, diferenciar entre el componente sólido, quístico o necrosis en el tumor), dada la capacidad de discriminación tisular de la RM .

Con los estudios morfológicos mediante RM delimitamos muy bien la extensión y volumen del tumor dada la propiedad multiplanar que tiene esta técnica. Con la administración del contraste, facilitamos el diagnóstico diferencial con lesiones pseudotumorales, y en lesiones tumorales diferenciamos mejor entre las de mayor o menor agresividad. Asimismo, ayuda en la caracterización de la lesión diferenciando lesiones sólidas de quísticas y dentro de un mismo tumor diferenciando las zonas de necrosis en los tumores más agresivos. La RM juega un papel

destacado y fundamental en el seguimiento de la lesión una vez ha sido intervenida y tratada, informándonos de si existe respuesta o por desgracia progresión de la enfermedad.

Sin embargo, a pesar del incremento y la precisión del diagnóstico obtenido con el uso generalizado de la RM en el diagnóstico de los tumores del SNC, no será posible en un 20 a un 30% de los casos diferenciar entre un tumor de bajo y alto grado, problema fundamental en el diagnóstico de los tumores del SNC pues modifica toda la estrategia del tratamiento a seguir (2). Los tumores de bajo grado I y II según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) requieren tratamiento quirúrgico que puede llegar a ser curativo y si es necesario se complementa el tratamiento mediante radioterapia. Los tumores de alto grado, III y IV de la OMS, necesitarán incorporar quimioterapia y nuevos tratamientos como los antiangiogénicos.

De aquí surge la necesidad de incrementar la precisión diagnóstica, la necesidad de determinar el grado del tumor. Si hubiera que resumir en pocas palabras lo más sobresaliente de los últimos avances en técnicas diagnósticas de imagen

neurorradiológica, seguramente entre ellas estarían los términos cuantificación y automatismo .

La imagen diagnóstica se basa clásicamente en el análisis cualitativo de imágenes radiológicas, pero la llegada de la tomografía computarizada (TC), ya introdujo en su día la cuantificación de unidades de densidad (UH) y posteriormente la RM la cuantificación de los tiempos de relajación T1 y T2. A pesar de ello, el diagnóstico se ha basado en el análisis cualitativo de la morfología y las características del contraste propios de cada técnica, si bien a medida que se han incorporado avances que permiten identificar alteraciones más sutiles, la cuantificación se ha ido haciendo más necesaria. Por lo tanto, es fundamental que el proceso de cuantificación sea fácil y rápido para que sea eficiente y la automatización del proceso es un factor determinante.(3)

Las llamadas técnicas avanzadas, se han ido incorporando a la rutina gracias a la automatización del post-proceso como ocurre con estudios funcionales y metabólicos mediante difusión, perfusión y espectroscopía. La cuantificación y el post-proceso automático se han hecho imprescindibles. De esta forma es frecuente en la práctica clínica utilizar medidas cuantitativas

tales como: coeficiente aparente de difusión , volumen y flujo sanguíneo cerebral, relación COL/NAA etc..., para el diagnóstico, caracterización y seguimiento de los tumores del SNC.(3)

Mediante la espectroscopía por RM obtenemos datos cuantificables del metabolismo celular. Con la perfusión por RM, obtenemos información de la microcirculación, cuantificando el volumen de sangre, flujo y permeabilidad de los vasos. Mediante la Difusión por RM estudiando la estructura tisular y cuantificando la densidad celular. (4)

Estas tecnologías son investigadas actualmente como posibles biomarcadores tanto en su uso para el diagnóstico y caracterización precoz del tumor, también en el establecimiento del grado del tumor, y para el pronóstico de los resultados y respuesta a las terapia empleadas controlando la eficacia terapéutica. (4)

Un biomarcador de imagen se puede definir como una característica extraída de las imágenes adquiridas de un sujeto, que puede medirse de forma objetiva y que se comporta como

un indicador de un proceso biológico normal, una enfermedad o una respuesta a una intervención terapéutica. (5)

Si bien, antes que se pueda hablar de biomarcadores, serán necesarios procesos de validación y cuantificación a través de numerosos estudios científicos y clínicos, de ahí el interés de trabajos como esta tesis.

De esta manera los avances en imagen diagnóstica están protagonizados por la introducción de nuevos parámetros tanto estructurales como funcionales que añaden valor a los estudios convencionales, pero otro de los factores que están contribuyendo al avance en neurorradiología es la introducción en el entorno clínico de equipos de RM de alto campo magnético, 3 Tesla. La ganancia en la relación señal/ruido y los cambios en los tiempos T1 y T2 que aportan estos equipos de alto campo posibilitan por un lado la rapidez necesaria para poder implementar nuevas secuencias sobre el estudio básico sin aumentar el tiempo del estudio de forma exagerada, y por otro aumentan la fiabilidad de las medidas y permiten utilizar dosis de contraste menores.

Todo ello sin olvidar la mejoría general en la calidad de las imagen que de por si aumentan la información en los estudios estructurales de alta resolución, especialmente con secuencias T2. (3)

Esta mejora en la calidad de la imagen obtenida con los equipos de alta resolución de 3 Tesla combinada con las nuevas secuencias de neurorradiología avanzada; espectroscopía, difusión y perfusión que se han desarrollado en los últimos años complementando la información morfológica obtenida por la resonancia convencional, tendrán como objetivo incrementar la precisión diagnóstica caracterizando mejor el tumor.

Estas técnicas de difusión, perfusión y espectroscopía, permiten utilizar medidas cuantitativas como el CDA, VSCr, la relación COL/NAA adquiriendo el valor de biomarcadores ganando en precisión y disminuyendo el factor subjetivo del observador. Además, el proceso de cuantificación desarrollado no es complicado, siendo fácil y rápido para volverse eficiente.

Las técnicas convencionales han demostrado ser poco específicas mostrando una exactitud de clasificación de los

tumores del SNC del 74% y ofreciendo limitada información de la fisiología tumoral. (2)

Con el uso de las técnicas metabólicas de espectroscopía y funcionales de perfusión y difusión en la evaluación de los tumores cerebrales tratamos de incrementar la especificidad diagnóstica, determinación del grado histológico, planificación y monitorización postoperatoria, con la ventaja de que son técnicas cuyos resultados se pueden cuantificar. El uso conjunto de las mismas, siguiendo una estrategia diagnóstica ha permitido obtener resultados que incrementan la precisión diagnóstica cuando se compara con trabajos en los que o bien se usan de forma separada o falta alguna de ellas. Con el uso de las tres técnicas mediante una estrategia diagnóstica adecuada se puede alcanzar una precisión diagnóstica de un 85 a 90% en la caracterización de los tumores cerebrales. (5).

La clasificación de los tumores del SNC de la OMS del 2007, es la utilizada como referencia en este trabajo, veremos como correlacionamos los criterios anatomopatológicos de gradación tumoral con las técnicas avanzadas de espectroscopia, perfusión y difusión utilizadas.

1.1 Clasificación Tumores del Sistema Nervioso Central.
(OMS 2007).Tabla1.

| | |
|---|--|
| <p>TUMORES DEL TEJIDO NEUROEPITELIAL</p> <p>Tumores Astrocitarios</p> <p>Astrocitoma Pilocítico</p> <p>Astrocitoma Pilomixoide</p> <p>Astrocitoma Subependimal de células gigantes</p> <p>Xantastrocitoma Pleomorfo</p> <p>Astrocitoma Fibrilar</p> <p>Astrocitoma Gemistocítico</p> <p>Astrocitoma Protoplásmico</p> <p>Astrocitoma Anaplásico</p> <p>Glioblastoma</p> <p>Glioblastoma de Células Gigantes</p> <p>Gliosarcoma</p> <p>Gliomaosis Cerebri</p> <p>Tumores Oligodendrogiales</p> <p>Oligodendroglioma</p> <p>Oligodendroglioma Anaplásico</p> <p>Tumores Oligoastrocitarios</p> <p>Oligoastrocitoma</p> <p>Oligoastrocitoma Anaplásico</p> | <p>TUMORES MIXTOS</p> <p>Ganglioglioma</p> <p>Gangliocitoma</p> <p>TUMORES DE PARES CRANEALES Y PARAESPINALES</p> <p>Schwannoma</p> <p>Celular</p> <p>Plexiforme</p> <p>Melanocítico</p> <p>TUMORES DE LAS MENINGES</p> <p>Tumores de las células Meningoteliales</p> <p>Meningioma:</p> <p>Meningotelial</p> <p>Fibroblástico</p> <p>Transicional</p> <p>Psamomatoso</p> <p>Angiomatoso</p> <p>Microquístico</p> <p>Secretor</p> <p>Rico en linfoplasmas</p> <p>Metaplásico</p> <p>Coroide</p> <p>De células claras</p> <p>Atípico</p> <p>Papilar</p> <p>Rabdoide</p> <p>Anaplásico</p> |
|---|--|

Tabla 1.Continuación

| | |
|--|---|
| <p>Tumores Ependimarios Subependimoma Ependimoma Mixopapilar Ependimoma: Celular Papilar De células claras Tenicítico Ependimoma anaplásico</p> | <p>TUMORES DE LA REGIÓN SELAR Craneofaringioma: Adamantimomatoso Papilar TUMORES METÁSTASIS</p> |
|--|---|

El grupo más numeroso es el de los tumores neuroepiteliales

Distribución de los tumores neuroepiteliales por histología:

Astrocitarios 23,1%(70,5% GB)

Oligodendrogiales 2.9%

(OD+OA)

Gliomas malignos NOS 2.2%

Ependimarios 1.8%

Neuronaes y mixtos glioneuronaes 1.4%

Embrionarios/PNET/Meduloblastoma 1.1%

Plexos coroiideos 0.3%

Pineales 0.2%

Otros 0.1%

Los gliomas representan el 80% de los tumores primarios malignos del SNC.

CeBTRUS (Marzo, 2012). Primary Brain Tumors in the United States Statistical Report 2004-2008.

1.2.Sistema de grados de la OMS de los tumores del SNC.

La OMS establece un sistema de grados en la clasificación de los tumores, diferenciando entre tumores de menor a mayor grado de agresividad. Los criterios histológicos en los que se basa son el grado de atipia celular, el porcentaje de mitosis celular en la muestra estudiada, la existencia de proliferación celular y la existencia de necrosis.

Desde un punto de vista clínico la malignidad biológica del tumor vendrá determinada por la rapidez de crecimiento, la existencia de necrosis tumoral, hemorragia, extensión local y diseminación: aracnoidea, linfática o hematogena.

La malignidad histológica vendrá determinada por la atipia celular, la mitosis, la infiltración tisular, edema, multifocalidad. También por la existencia de necrosis y cambios vasculares:

angiogénesis y la alteración o no de la barrera hematoencefálica (BHE).

La gravedad del tumor, el tipo de tratamiento a emplear, la respuesta o no al mismo y el tiempo de supervivencia medio dependerá del grado del tumor, desde la posibilidad de curación en los tumores de bajo grado, con exéresis completa tras cirugía con o sin radioterapia, a la necesidad de añadir quimioterapia y nuevos agentes terapéuticos como los antiangiogénicos en los tumores de alto grado que responden escasamente al tratamiento y tienen un tiempo de supervivencia medio menor.

Los estudios morfológicos mediante resonancia junto a las técnicas especiales de Espectroscopía por RM, Perfusión por RM y Difusión por RM, pueden seguir este patrón de grados como veremos a continuación, pero de forma incruenta:

Grado I: Lesiones con bajo potencial proliferativo, crecimiento expansivo y posibilidad de cura tras resección quirúrgica.

Grado II: lesiones por lo general infiltrativas, aunque tienen bajo potencial proliferativo suelen recaer tras su extirpación. Algunos de estos tumores de grado II muestran tendencia a progresar a grados mayores de malignidad.

Grado III: lesiones con evidencia histológica de malignidad, incluyendo atipía nuclear e intensa actividad mitótica.

Grado IV: Lesiones citológicamente malignas, mitóticamente activas con tendencia a la necrosis y evolución rápida, tanto pre como postoperatoria.

Los criterios comunes histológicos para establecer el grado tumoral en gliomas se basaran según la OMS:

- La atipia nuclear. Fig1.
- Mitosis. Fig 2.
- Proliferación microvascular. Fig 3.
- Necrosis. Fig 4.

Estos criterios van a tener un significado diferente, según la tipificación histológica del tumor.

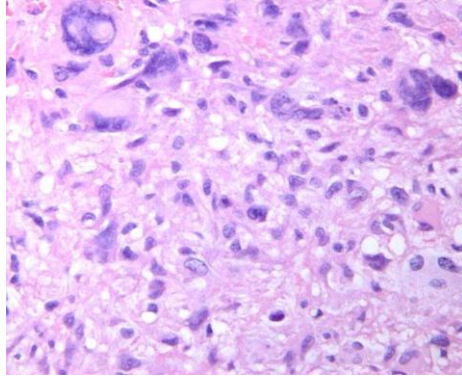


Figura 1. Anatomía patológica del Astrocitoma anaplásico: Atipia celular. Como vemos en la figura, en la atipia nuclear existe variación en la forma o tamaño nuclear que suele acompañarse de hiperchromasia. Tomado de M. García Villanueva.

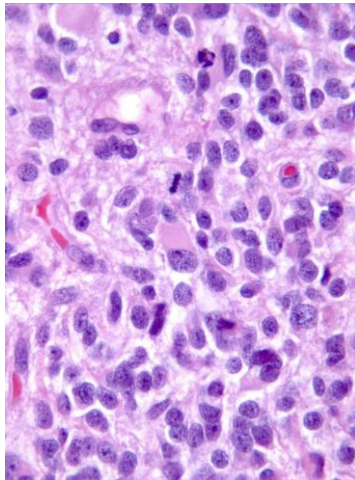


Figura 2. Anatomía patológica del Astrocitoma anaplásico: Mitosis. El aumento de la actividad proliferativa conlleva por lo general un aumento de densidad celular que se puede detectar en la secuencias de difusión de IRM. Tomado de M. García Villanueva.

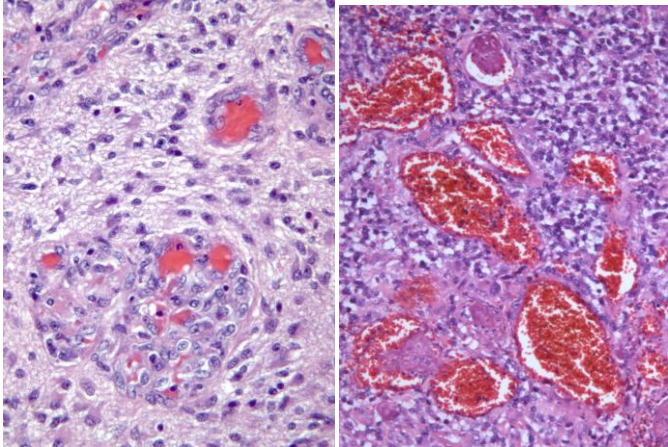


Figura 3. Anatomía patológica del Glioma de alto grado: proliferación vascular. El aumento de la vascularización en general , se detecta en la perfusión por RM, determinando el volumen de sangre cerebral, que está aumentada en los gliomas de alto grado. Tomado de M. García Vilanueva.

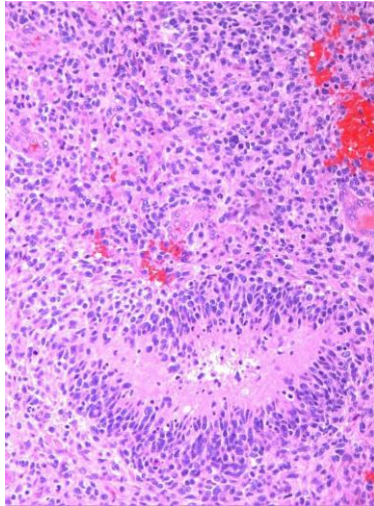


Fig.4. Anatomía patológica del Tumor de alto grado:Necrosis.
La necrosis es característica de los tumores de alto grado, se detecta muy bien por resonancia, con el estudio morfológico y tras contraste.También se diferencia mediante espectroscopía y perfusión del tejido no necrótico. Tomado de M. García

El Glioblastoma Multiforme y el Astrocitoma Anaplásico son entidades neoplásicas del Sistema nervioso Central que se presentan en adultos, con una alta agresividad biológica y clínica constituyendo formas neoplásicas definidas en los grados III y IV.

Estas neoplasias son altamente resistentes a los distintos tratamientos evolucionando hacia la muerte en corto periodo de tiempo. El crecimiento de estos tumores está ligado a un proceso

de crecimiento vascular, angiogénesis inducida, que suple las necesidades de las células neoplásicas. Este proceso de angiogénesis inducida es esencial y necesario para el crecimiento tumoral produciendo alteraciones morfológicas y funcionales de la microvascularización que conlleva importantes desajustes en el flujo vascular y la permeabilidad del endotelio provocando alteración temporal y funcionalmente heterogénea con severa repercusión biopatológica (hipoxia, trombosis, necrosis, edema) y clínica (hipertensión endocraneal).

La relevancia de estos factores, en particular el edema, en la situación general del paciente y en su capacidad de respuesta a las acciones terapéuticas es fundamental debido a su directa relación con la hipertensión endocraneal y con la pérdida de la función neurológica. Los tumores de bajo grado tendrán un comportamiento diferente y la respuesta al tratamiento también lo será.

El resultado obtenido en la serie más amplia de tumores intervenidos y biopsiados (5000 consecutivas biopsias de 4589 pacientes), da como resultado: la masa intraxial más común es de alto grado de las neoplasias primarias (36% de los casos), de bajo grado de las neoplasias primarias (33% de los casos),

metástasis (8%), linfomas (5%), desmielinizantes, inflamatorias (3%), infartos (2%), y abscesos (1%). (1).

1.3 Conocimientos previos antes de realizar este estudio.

En los últimos años han aparecido nuevas técnicas en resonancia magnética, que aportan información metabólica (espectroscopía) y funcional (perfusión y difusión), y con su aparición numerosas publicaciones y estudios contando la experiencia de su uso y aportando resultados que incrementaban la precisión diagnóstica no solo en el diagnóstico entre lesión tumoral y enfermedad no tumoral del SNC, sino también en la gradación de los tumores.

La mayoría de estudios publicados proporcionan resultados con la utilización separada de las tres técnicas diagnósticas, espectroscopía, perfusión o difusión, sólo unos pocos estudios (6, 7, 8, 9) tienen resultados que sugieren que la combinación de las pruebas puede proporcionar una diferenciación más fiable.

En 2007 aparece un estudio que utilizaba las tres técnicas y trataba de establecer un algoritmo o estrategia diagnóstica combinando los datos morfológicos con la información

obtenida, metabólica y funcional, mediante la espectroscopía, perfusión y difusión.(10).

Este será el estudio que tomaremos como referencia en nuestra tesis. Durante cinco años evaluaron a 40 pacientes con sospecha de tumor cerebral, utilizando una estrategia diagnóstica que incorporaba las tres técnicas, espectroscopia, perfusión y difusión, a los hallazgos morfológicos sin y tras contraste obtenidos.

El número de pacientes inicialmente era mayor, pero en muchos casos faltaba alguna de las tres técnicas, o se habían cometido errores de procedimiento, sólo 40 casos presentaban la batería de pruebas completa. Estos pacientes procedían de varios centros, con diferentes equipos de resonancia, y los resultados fueron evaluados por un grupo de neuroradiólogos experimentados (cinco años de experiencia). A pesar de estas limitaciones, (escaso número de pacientes, heterogeneidad de los equipos de RM, en unos casos eran equipos de Siemens, en otros de General Electric), la estrategia diagnóstica de utilizar las tres técnicas junto a los datos puramente morfológicos de la resonancia convencional aumentaba la especificidad diagnóstica

notablemente y aún era más precisa cuando se combinaba con datos clínicos.

Las imágenes convencionales por IRM demostraron una sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de 72,5, 65,8, 60,1 y 44,1% respectivamente en la determinación del grado tumoral. Combinando la perfusión cerebral y las ratios COL/Cr y COL/NAA, se obtuvo una sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de 93,3, 60, 87,5 y 75% respectivamente. (10)

Este trabajo ha sido tomado como referencia hasta nuestros días. Revisando la literatura publicada hasta 2014, encontramos referencias al mismo en numerosos artículos originales y en trabajos de revisión, insitiendo en la necesidad de una utilización integrada de las técnicas diagnósticas por imagen combinando los estudios morfológicos de la RM con los estudios metabólicos y funcionales, lo que hemos llamado como resonancia multimodal.

En un estudio realizado en el 2009 (11), con 143 pacientes con glioma de nuevo diagnóstico mediante resonancia Multimodal,

realizándose espectroscopía, perfusión y difusión antes de comenzado el tratamiento, el análisis de los resultados obtenidos sugería que este enfoque multimodal, con técnicas de análisis adecuadas, podría identificar con precisión tumores de diferente grado, y por lo tanto ser usados para guiar las opciones de tratamiento. Pero no hacía referencia a otros tumores intraxiales del SNC como son el Linfoma, ni a las metástasis, cosa que si ocurre en esta tesis.

Pero la mayoría de los trabajos aparecidos han seguido inciendo en el uso de una u otra técnica aislada, bien sea la espectroscopía, perfusión o difusión por separado, mejorándolas o demostrando de nuevo la utilidad de cada una de ellas pero sin integrarlas, como es el publicado en 2010 en las Clínicas Norteamericanas de Neuroimagen, en este caso incidiendo, aunque citando al algoritmo diagnóstico publicado en 200, en la espectroscopía (12,13).

Otros trabajos lo hacían, incidiendo en el uso del coeficiente de difusión aparente en la diferenciación entre alto y bajo grado, sin utilizar el manejo integrado de la resonancia multimodal. (14).

1.4. Contribución de esta investigación al progreso en el manejo clínico del tumor del SNC.

Esta tesis toma como referencia estos estudios, aplicando una estrategia diagnóstica similar pero intentando responder a cuestiones nuevas como el valor de la infiltración más allá de los límites de la lesión delimitada bien por el realce tras contraste o por los cambios de señal en la secuencia T2 y Flair.

A diferencia de lo publicado hasta ahora, mi trabajo aporta un número elevado de pacientes (134 casos), superior al utilizado en el artículo de referencia publicado en 2007 (citado en la mayor parte de los trabajos y revisiones posteriores).

Todos han sido estudiados en el mismo centro dando así una mayor homogeneidad, con el mismo protocolo de adquisición de las diferentes secuencias, mejorando en especial la secuencia de perfusión como veremos en los siguientes apartados, dando un mayor uso y valor a los datos obtenidos por espectroscopía multivoxel para un mejor barrido y caracterización de los tumores, dada la heterogeneidad de los mismos (en el estudio de referencia en ocasiones utilizan voxel-único, en ocasiones

multivoxel), en nuestro trabajo combinamos los resultados obtenidos de la información del voxel-único y multivoxel.

Todos los datos, espectroscopía, perfusión y difusión han sido obtenidos y analizados en el mismo equipo y estación de trabajo, a diferencia de los anteriores estudios publicados hasta la fecha que incorporaban las tres técnicas.

El análisis lo realizaba el mismo radiólogo con una experiencia de 12 años en Neuroradiología y en el uso de las tres técnicas y que es el autor de esta tesis.

La prueba de referencia era la anatomía patológica realizada en nuestro hospital.

En aquellos casos, que no tuvieron resultado anatomopatológico se consideraron los datos clínicos, evolución y controles por imagen para confirmar o no el diagnóstico inicial.

Los resultados se discutían en el comité de tumores del Hospital en el que participan, Radioterapeutas, Anatomopatólogos, Neurocirujanos, Oncólogos, Neurólogos y Neuroradiólogo.

En este comité analizamos la historia clínica del paciente, localización y características morfológicas del tumor mediante

el TAC cerebral de inicio, y la IRM (Imagen por Resonancia Magnética).

Se describía el estudio metabólico realizado (espectroscopía) y sus resultados junto al estudio de Difusión y Perfusión, definiendo las características del tumor, diferenciando el edema y la infiltración si la había. Tras discutir el caso se decidía la actitud terapéutica y de seguimiento.

El equipo de resonancia magnética utilizado era un equipo de 3 Teslas con ventaja diagnóstica evidente sobre los equipos de 1.5 Tesla usados en la mayoría de los estudios publicados, al aplicar un campo magnético mayor, obteniendo mejores imágenes, sobre todo en las imágenes T2 que permitía una mejor caracterización de la lesión y del límite de la misma, así como combinando con la imagen FLAIR, diferenciar el tumor del edema perilesional. Todo lo anteriormente permitió una mayor discusión y homogenización de los resultados que en otros estudios publicados.

La solidez del estudio y su sistemática permitieron un análisis estadístico más completo que lo publicado hasta la fecha.

2.Hipótesis de trabajo. Interés de la tesis.

El uso de las nuevas técnicas diagnóstica avanzadas en IRM, lo que llamamos Resonancia Multimodal con espectroscopía, perfusión y difusión, permiten desarrollar una estrategia en el diagnóstico diferencial de las masas cerebrales integrando el estudio convencional morfológico, realizado con un equipo de alto campo de 3 Tesla que mejora la calidad de la imagen diagnóstica, junto con la información metabólica y funcional que nos proporciona, así incrementamos la precisión diagnóstica al comparar retrospectivamente los resultados obtenidos con los hallazgos histológicos alcanzados.

Estas técnicas tienen valor de biomarcadores, en cuanto son cuantificables, facilitan el diagnóstico precoz del tumor cerebral, su gradación y su respuesta y seguimiento tras las medidas terapéuticas empleadas.

Otro valor añadido de esta tesis, ha sido el rigor estadístico que aparece reflejado en el uso de los criterios de validez habituales que en todo trabajo científico se han de mostrar, como son la sensibilidad, especificidad y el valor predictivo que cuantifican la capacidad de una prueba. La solidez del trabajo, el elevado

número de pacientes, la sistemática en la recogida de datos y homogeneidad de las pruebas ha permitido realizar un estudio estadístico riguroso empleándose contrastes estadísticos no paramétricos, (Test de Mann-Whitney-Wilcoxon y contraste Chi cuadrado de independencia de variables), y también modelos multivariantes (regresión logística y CHAID).

2.1. Objetivos generales.

Esta Tesis estudia el uso combinado de las imágenes morfológicas obtenidas en los estudios de Resonancia magnética de alto campo con equipo de 3 Tesla para el diagnóstico de los tumores cerebrales intraxiales con las nuevas técnicas por resonancia que han aparecido en los últimos años y que incluyen a la espectroscopía por resonancia, la perfusión cerebral por resonancia magnética y la difusión cerebral por resonancia magnética. Al uso combinado de estas técnicas llamamos Resonancia Multimodal, su finalidad es incrementar la precisión diagnóstica de los tumores del SNC y mejorar la monitorización en el seguimiento de los tumores tras tratamiento.

Propuesta: Desarrollar y retrospectivamente determinar la exactitud de la estrategia diagnóstica basada en la IRM para el diagnóstico diferencial de las masas intraxiales del cerebro, con los hallazgos histológicos y el diagnóstico clínico como patrón de referencia.

La diferenciación de las neoplasias cerebrales de las masas no neoplásicas utilizando técnicas convencionales, TC o RM, es con frecuencia difícil, en muchos casos requieren biopsia o seguimiento para su diagnóstico. La aparición de la RM de difusión, la espectroscopía por RM y la perfusión con RM, puede mejorar la precisión diagnóstica de la TC y RM convencional.(9,10)

La integración de la información para el diagnóstico a partir de diversas técnicas de RMI proporcionará una diferenciación más fiable de las masas cerebrales intraxiales. El uso conjunto de la RM convencional y las técnicas avanzadas de RM mejora la precisión diagnóstica.(9, 10)

2.2.Objetivos específicos

2.2.1. El conocimiento y características de los tumores cerebrales mediante las secuencias descritas aumenta la precisión en el diagnóstico diferencial entre tumores y lesiones pseudotumorales o no tumores, como es el caso de las lesiones tumefactivas desmielinizantes, encefalitis y abscesos.

2.2.2. Aplicar un algoritmo diagnóstico, combinando los hallazgos obtenidos del estudio morfológico, y del estudio metabólico y funcional mediante espectroscopía, perfusión y difusión: RM multimodal.

2.2.3. Diferenciar entre tumor de alto grado y de bajo grado, especialmente en los tumores gliales: Astrocitoma Anaplásico grado III, del Tumor glial de bajo grado.

2.2.4. Diferenciar tumores primarios de tumores secundarios (metástasis). Las metástasis cerebrales únicas, presentan una morfología y comportamiento tras la administración de contraste semejante a los tumores gliales de alto grado, no diferenciable únicamente por estudio morfológico.

2.2.5. Delimitar las áreas de alto grado de las de bajo grado en el caso del Astrocitoma Anaplásico y Glioblastoma para orientar la toma de muestras durante la biopsia que permitirá una mayor fiabilidad de las pruebas histológicas.

2.2.6. Correlacionar los resultados obtenidos mediante el algoritmo diagnóstico con los resultados histológicos siendo esta la referencia en el diagnóstico de tumores cerebrales.

2.2.7. Diferenciar durante el seguimiento de las lesiones diagnosticadas y tratadas, entre resto tumoral, recidiva y radionecrosis, de cara a la estrategia terapéutica.

2.2.8. Estudiar la utilidad de la resonancia magnética (RM) en la evaluación de los resultados del tratamiento con bevacizumab (BVZ) en los gliomas cerebrales .

2.2.9. Intentar determinar si existe algún factor pronóstico que ayude a predecir la respuesta al tratamiento con este fármaco antiangiogénico.

2.2.10. Evaluar los resultados clínicos y la seguridad del tratamiento con antiangiogénicos.

3.METODOLOGÍA.

3.1 RESONANCIA MAGNÉTICA.

En 1946 Felix Block(15) y Edward Purcell(16) en Stanford y Harvard, descubrieron, de manera independiente, el fenómeno de resonancia magnética por el cual fueron galardonados con el Premio Nóbel de Física en 1952. Posteriormente, en 1971, Raymond Damadian (17) mostró como los tiempos de relajación nuclear magnética de tejidos y tumores eran diferentes, lo que hizo que la RM fuese utilizada para el diagnóstico de enfermedades. En los años 70 se obtuvieron, por primera vez, imágenes a partir del fenómeno de RM. En nuestros días, la resonancia magnética por imagen es una de las principales herramientas de diagnóstico clínico. No utiliza radiación ionizante, consigue imágenes con mejor caracterización tisular que otras técnicas de diagnóstico por imagen y permite obtener imágenes de cualquier plano.

3.1.1. Fundamentos de la Resonancia Magnética.

En la naturaleza existen ciertos elementos cuyos núcleos tienen la propiedad de espín nuclear. Estos elementos están presentes en ciertas moléculas y éstas, a su vez, en la materia. Gracias al fenómeno de la RM podemos detectar dichas moléculas, con los citados núcleos de elementos, entre la materia. Cuando dichos núcleos se exponen a un intenso campo magnético estático (campo magnético principal), precisan a una determinada frecuencia, la llamada frecuencia de Larmor, situándose en dos posibles estados Paralelo (mínima Energía) y Antiparalelo (mayor Energía) al campo magnético, la mayor parte está en estado de mínima energía.



Fig5. Propiedad de espín nuclear: El aporte de energía hace que protones en estado paralelo pasen a antiparalelo, igualándose el número de protones paralelos y antiparalelos. Tomado del Atlas de tecnología Resonancia Magnética de Javier Lafuente.

Si excitamos con un campo magnético externo de radiofrecuencia (RF), más concretamente con un pulso, a la frecuencia de Larmor, los núcleos pasan del estado de baja energía al de alta. Fig5.

Una vez cesado el campo externo de RF, los núcleos (siguen en el campo magnético estático) vuelven a su estado inicial de energía (relajación) emitiendo la energía sobrante en forma de onda electromagnética de RF que decae de modo exponencial con una velocidad que está en función de dos factores, la composición del tejido que rodea a dichos núcleos y el valor del espín. El primer factor está relacionado con la relajación longitudinal (paralela a la dirección del campo magnético estático) y se define como T1. Fig 6 y 7.

El segundo factor se correlaciona con la relajación transversal (perpendicular a la dirección del campo magnético estático) y se conoce como T2. Fig 8.

Según el momento de adquisición de la señal de relajación producida por la onda electromagnética de RF (el llamado tiempo de eco) se potenciará más la diferencia en T1 o en T2 de los tejidos.

Este fenómeno se debe a que, por su composición, cada tejido produce una señal de relajación diferente al pasar del estado de excitación al de relajación. Las características anteriormente descritas, hacen que se puedan obtener imágenes con diferentes contrastes de intensidad entre tejidos.(18)

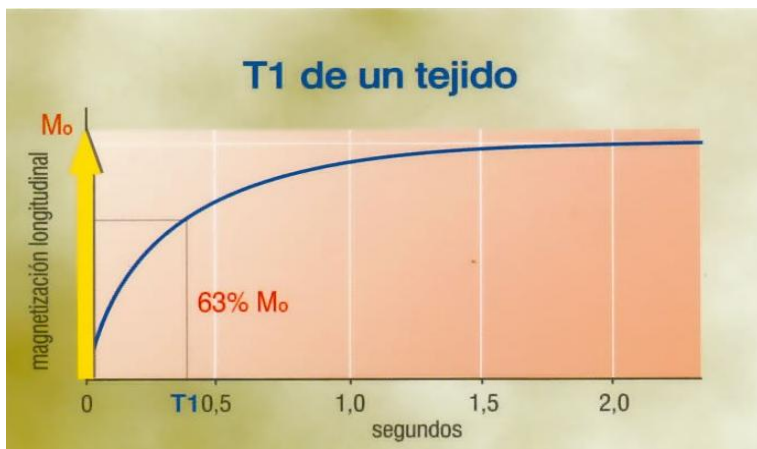


Fig 6. Tiempo de relajación T1. Tomado del Atlas de tecnología Resonancia Magnética de Javier Lafuente.

El T1 de un tejido se define como el tiempo que tarda en recuperarse el 63% de su magnetización longitudinal. El 27% restante tarda en recuperarse aproximadamente 5 veces más.

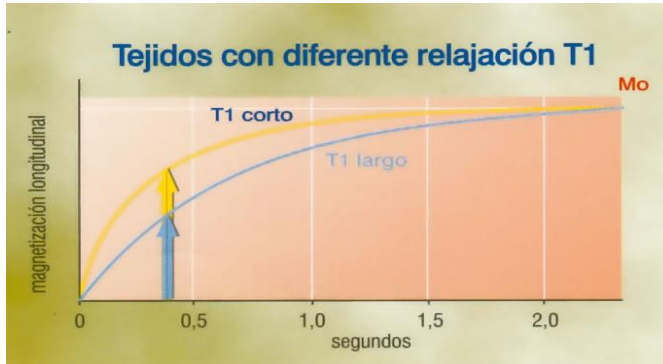


Fig 7. Tejidos con diferente T1. Tomado del Atlas de tecnología Resonancia Magnética de Javier Lafuente. La curva en amarillo representa un tejido con un T1 más corto que la curva azul claro.

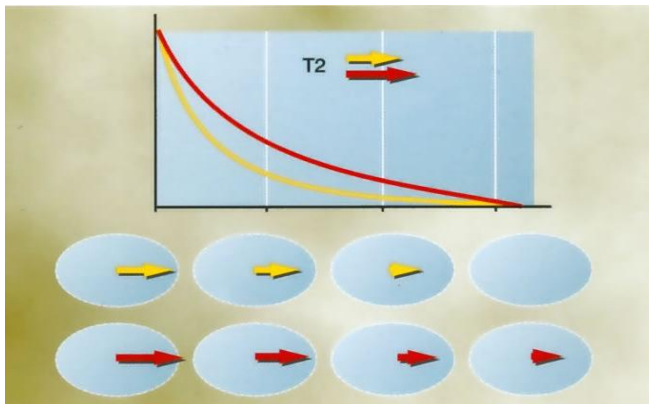


Fig 8. Curvas de relajación transversal T2. Tomado del Atlas de tecnología Resonancia Magnética de Javier Lafuente.

El tejido representado por la curva roja tiene un T2 más largo (lento), que el tejido amarillo. El T2 de un tejido corresponde al

punto donde la curva ha perdido un 63% de su valor original.
Fig8.

Imagen potenciada en T1 y T2.



Fig 9. Imagen potenciada en T2(derecha) y T1 (izquierda).

Tabla 2. Valores T1, T2 y apariencia.

| Tejido | T1 | T2 |
|-------------------------|------------------|-------------------|
| Grasa y Piel | Corto/Blanco | Largo/Blanco |
| Hueso | Muy corto/Negro | Muy corto/Negro |
| Materia Gris | Largo/Gris | Largo/Gris |
| Materia Blanca | Corto/Blanco | Largo/Gris oscuro |
| Líquido Cefalorraquídeo | Muy largo/Oscuro | Muy largo/Blanco |

En la Figura 9, se observa cómo en la imagen potenciada en T1 aparece la materia blanca más intensa que la materia gris y el

líquido cefalorraquídeo se ve negro, mientras que en la potenciada en T2 la materia blanca aparece menos brillante, la materia gris un poco más brillante y el líquido cefalorraquídeo muy brillante. Como podemos observar, cada tipo de tejido puede tener un determinado rango de valores de T1 y de T2

Gracias a la variación espacial controlada del campo magnético principal podemos codificar espacialmente las señales emitidas por los núcleos de los tejidos. Para conseguir esto, debemos aplicar un gradiente de campo magnético en cada una de las tres dimensiones del espacio.

Una vez recibidas las señales emitidas por un cierto espesor de tejido, aplicamos la transformada inversa de Fourier en dos dimensiones y utilizando la información sobre frecuencias espaciales de la imagen (espacio-k), obtenemos la imagen deseada.

3.1.2. El espacio-k, formación de la imagen en RM.

Lo que determina la diferencia entre la resonancia magnética (RM) y otras modalidades de imagen médica es que el radiólogo tiene completo control sobre la forma de adquirir los datos y

cómo éstos pueden manipularse para adquirir la imagen final. Podemos modificar la resolución, el tamaño del campo de visión, el contraste, la velocidad de la adquisición, la influencia de los artefactos y demás parámetros que intervienen en la obtención de la imagen final. El artífice de este control se llama espacio K, y no es más que la matriz de datos sin procesar obtenida a la salida del equipo de RM antes de la aplicación de la transformada de Fourier, la cual proveerá de la imagen final reconstruida. El espacio K consta de una malla de coordenadas k_x y k_y . A estas coordenadas se les llama frecuencia espacial, y tienen un valor que viene expresado en ciclos por cm (ciclos/cm) y una intensidad de señal representada por un nivel de gris. (19)

En imagen convencional, cada línea del espacio-k se rellena después de un pulso de excitación. Cada vez que se mide la señal de resonancia magnética (RM), se aplica el gradiente de codificación de frecuencia. Ello induce un nivel de desplazamiento horizontal en el espacio-k, así se rellena una línea horizontal de dicho espacio-k. Antes de la siguiente medida se aplicará el gradiente de codificación de fase, eso induce un desplazamiento vertical en el espacio-k.

La próxima vez que se aplique el gradiente de codificación de frecuencia, se estará adquiriendo una línea horizontal distinta. Este proceso se repite hasta llenar el espacio-k. (19)

Cada imagen tiene su propio conjunto de datos en el espacio-k, una imagen de 256×256 requiere un conjunto de 256×256 datos en el espacio-k. Sin embargo la información, de cada pixel de la imagen vendrá codificada en todos y cada uno de los puntos del espacio-k, y viceversa, cada punto del espacio-k contiene información de todos y cada uno de los pixeles de la imagen. El espacio-k y su imagen asociada están relacionados mediante la transformada de Fourier bidimensional o TF 2D. Los datos del espacio-k se reparten sobre una superficie 2D, en cuyo centro se sitúan las bajas frecuencias, y en cuyos extremos o periferia se sitúa las altas frecuencias.(19)Fig 10.

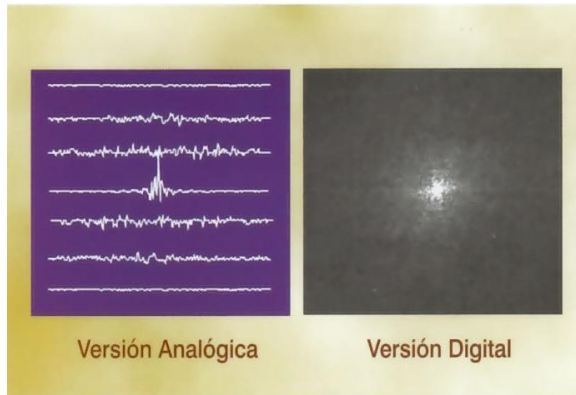


Fig 10. Espacio-k. Tomado del Atlas de tecnología Resonancia Magnética de Javier Lafuente.

La información obtenida tras cada ciclo (TR) en forma de señal de eco (codificación de fase más codificación de frecuencia) está almacenada en una matriz de datos del ordenador en un orden determiando. Ese es el espacio-k.

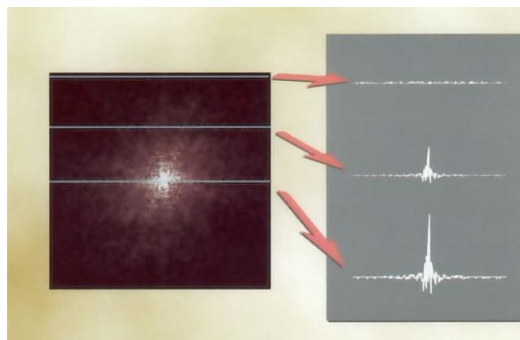


Fig11. Centro del espacio-k. Tomado del Atlas de tecnología Resonancia Magnética de Javier Lafuente.

Al igual que los píxeles de una imagen se representan asociados a un cierto tono gris, los píxeles del espacio-k también se representan asociados a un tono gris. En la Fig 11, los valores más altos del eco se representan en blanco y los más bajos en negro. El centro del espacio-k es la parte más brillante porque corresponde a la porción central de cada eco, que es la más intensa.

En la figura de la derecha se pueden ver con detalles los ecos correspondientes a tres líneas del espacio-k, el eco que forma la línea central es muy intenso, muy blanco. Los extremos de todos los ecos tiene siempre valores muy bajos, por eso todo el perímetro del espacio-k es oscuro. (18)

Las bajas frecuencias, centro, del espacio-k tiene la información correspondiente a la forma general de la imagen. Se considera que muestran el contenido o el contraste de la imagen.

Contrariamente las altas frecuencias del espacio-k, periferia, son las encargadas de representar los detalles más finos, así como el borde de los objetos. La distribución en altas o bajas frecuencias espaciales dentro de un espacio-k vendrá determinada por el contenido de la imagen asociada y su número de pequeños objetos y detalles. (18,19). Fig12.

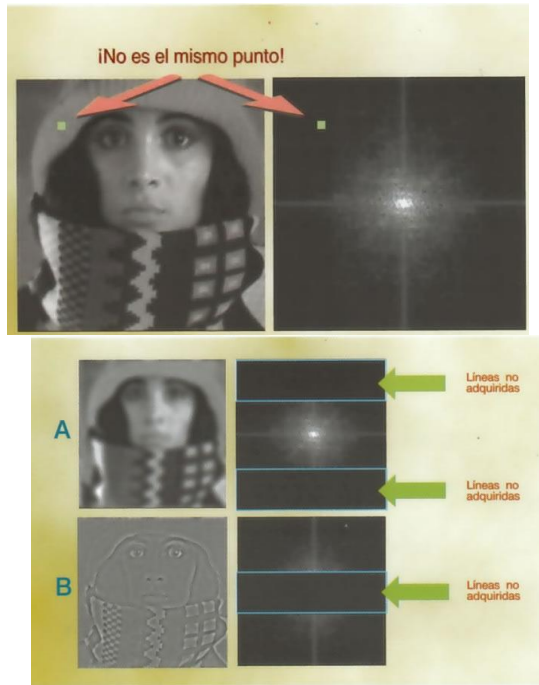


Fig12. Espacio-k completo.

Al suprimir las líneas periféricas del espacio-k se pierde detalle(A). Si se suprimen las líneas centrales, se pierde contraste pero se mantiene el detalle.Pierde señal(B). Tomado del Atlas de tecnología Resonancia Magnética de Javier Lafuente.

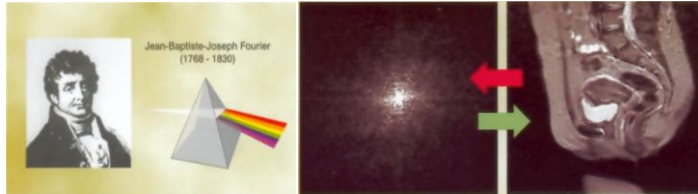


Fig13.Transformada de Fourier. Tomado del Atlas de Tecnología Resonancia Magnética. Javier La Fuente.

Fourier descubrió un método matemático que permite descomponer una señal complicada en los diferentes componentes sencillos que lo forman. En RMI, la labor de la transformada de Fourier, (Fig 13) es convertir la información del espacio-k (expresada en coordenadas de frecuencia) a información de la imagen, expresada en coordenadas espaciales); de una manera muy simple, pasa Hertzios a centímetro y viceversa. Tanto la imagen como el espacio-k tienen la misma información, aunque expresada en forma diferente. Cada imagen tiene su espacio-k y cada espacio-k tiene su imagen. Todo el espacio-k, se transforma en toda la imagen, como ocurre en la imagen e la derecha de la figura 13 que corresponde a la columna lumbar y pelvis. (18)

El objetivo principal de la IRM es la obtención de imágenes de calidad suficiente para producir un diagnóstico adecuado.

La calidad de la imagen vendrá determinada por cuatro características: contraste, resolución espacial, relación señal-ruido (RSR) y ausencia de artefactos.

La calidad de una imagen se obtiene a costa de un elevado tiempo de adquisición, pero en la mayoría de los casos un tiempo de adquisición corto será esencial.

El tiempo de adquisición, la resolución espacial y el RSR, están matemáticamente relacionados entre sí y con un mismo parámetro: el tamaño de la matriz de datos . Así un incremento de la matriz inducirá una mejora en la resolución espacial, pero una reducción de la SRS al disminuir el tamaño del voxel, a la par que el tiempo de adquisición aumentará ya que habrá que adquirir un mayor número de datos.(18,19)

3.2 Espectroscopía por Resonancia Magnética.

3.2.1. Introducción.

El fenómeno de la resonancia magnética (RM), descubierto a mediados de la década de los cuarenta desarrolló una aplicación muy útil: la espectroscopía por ERM. Con esta técnica es posible estudiar moléculas en disolución, y obtener así datos sobre sus

estructuras, concentraciones, o su participación en reacciones químicas. (20)

La construcción de equipos de RM, con imanes lo suficientemente grandes y estables para albergar en su interior pacientes, permitió extender esta aplicación espectroscópica desde las moléculas in vitro a las moléculas in vivo.

Los planteamientos de la espectroscopía in vivo son los mismos que la espectroscopía in vitro, el estudio y cuantificación de moléculas en disolución: sólo que in vivo se trata de ese tipo especial de disoluciones coloidales que en realidad somos los seres vivos. (20)

La resonancia de espectroscopía, se basa fundamentalmente en la ERM de protón. En ERM esos protones son los de compuestos químicos disueltos en el medio acuoso tisular, dónde desempeñan funciones metabólicas concretas, de ahí su nombre genérico de metabolitos.

Obtenemos información metabólica de forma no invasiva y sin necesidad de recurrir a agentes exógenos. La limitación más importante es la baja concentración de dichos metabolitos y la sensibilidad de la RM.

Esta información metabólica no alcanzará nunca el grado de detalle que proporciona el análisis de laboratorio de una muestra de tejido biopsiado, pero frente a esta aproximación cruenta el análisis bioquímico no invasivo que proporciona la ERM debe ser considerado como primera opción diagnóstica cuando se trata de estudiar el sistema nervioso central. La espectroscopía obtiene una fotografía bioquímica de un determinado volumen de cerebro.(20)

3.2.2 Principios Básicos. Similitudes de la espectroscopía con la imagen por resonancia magnética.

El principio fundamental de la ERM es el mismo que el de la IRM; al introducir en un campo magnético una muestra que contenga núcleos magnéticos, estos sufrirán la acción de aquél y empezarán a oscilar con un peculiar movimiento conocido como precesión de Larmor. Los núcleos de hidrógeno o protones, además de ser magnéticos son muy abundantes en los organismos vivos en razón de su alto contenido en agua. Por ello, son los principales candidatos para generar la señal de RM.

La peculiar oscilación o precesión de los protones se produce a una frecuencia directamente proporcional a la intensidad del

campo magnético, a razón de 42.58 millones de oscilaciones por segundo (42.58 MHz) por cada tesla. Así, si el campo magnético del equipo de RM es de 1.5 Tesla, la frecuencia de oscilación será de 63,87 MHz y de 127,74 MHz en el de 3.0 Teslas.(20)

Una forma de saber que los protones oscilan con esas frecuencias es sometiendo a un espécimen biológico dentro del imán, a la acción de radiación electromagnética de longitud de onda similar a las ondas de radio. Si la frecuencia de esas ondas es igual a la de la oscilación nuclear (resonancia), se producirá su absorción por parte de los núcleos, por el contrario si por ejemplo para un imán de 1.5 Teslas empleamos ondas de 50MHz, estas atravesaran la muestra sin ser absorbidas. La absorción o no de las ondas de radio pueden quedar representadas en el diagrama de la figura 14, este es el espectro de RM de protón correspondiente al espécimen biológico colocado dentro del imán, en él esta sólo representado la contribución de los protones del agua, que son, con diferencia (aproximadamente unas 10000 veces más concentrada), los más abundantes en cualquier muestra o espécimen biológico.

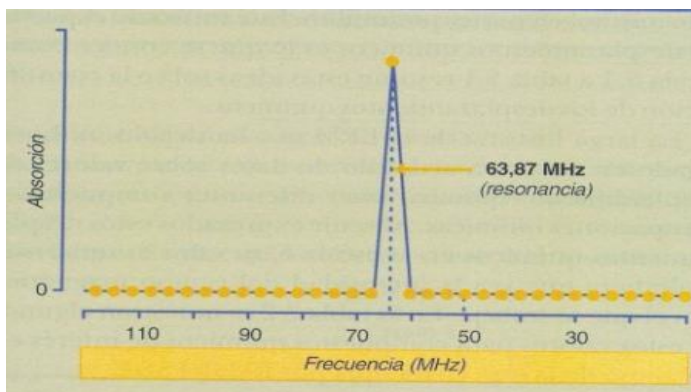


Fig 14. Absorción de onda electromagnética. Tomado de J.M. García Segura

En este espectro, aparte de la frecuencia a la que se produce la resonancia (y por tanto la absorción) de los protones del H_2O , podemos conocer (a partir de la intensidad del pico espectral), la cantidad de radiación absorbida. Estrictamente hablando, esa intensidad se cuantifica a partir del área del pico.

3.2.3 Desplazamiento químico: concepto fundamental en la espectroscopía por resonancia magnética.

La ERM más utilizada es la del núcleo del hidrógeno. La técnica se basa en las diferencias mínimas que se encuentran en las frecuencias de resonancias de los núcleos de hidrógeno

dependiendo de su entorno, por ejemplo la frecuencia de resonancia del hidrógeno que forma parte de los grupos OH del anillo bencénico del metabolito mioinositol es diferente a la del hidrógeno del grupo metilo en el N-acetil-aspartato por lo que estos compuestos pueden visualizarse en lugares distintos del espectro y con picos distintos según su cantidad. A este fenómeno se le denomina desplazamiento químico o chemical shif. (20)

Los núcleos de hidrógeno se encuentran parcialmente protegidos del campo magnético por los electrones que les rodean.

El resultado de esa protección o apantallamiento es que el campo magnético que les afecta de manera efectiva es menor que el del imán. En consecuencia, la oscilación nuclear de un imán de 1.5 Teslas se producirá a una frecuencia inferior a 63.87 MHz.(20)

Nos referimos a cambios en la frecuencia de precesión nuclear del orden del 0.00066%, o lo que es lo mismo, de tan sólo 6,6 partes por millón (ppm).(20)

Estas mínimas influencias del entorno electrónico de los protones sobre sus frecuencias de oscilación constituyen el

fundamento de la técnica, que por tanto, es muy sensible a eventuales problemas con la homogeneidad del campo magnético.

La intensidad del campo magnético del imán debe mantenerse en estos límites de precisión en el seno de la muestra, de lo contrario, si diferentes puntos de la muestra se ven sometidos a intensidades del campo que difieran por encima de estos niveles (campo magnético poco uniforme u homogéneo), fracasará cualquier intento de apreciar diferencias introducidas por los entornos electrónicos. Cuanto mayor sea la densidad electrónica en las inmediaciones del núcleo, menor será su frecuencia de resonancia y viceversa. Puesto que la densidades electrónicas vienen dadas por la particular estructura química de cada molécula, se entiende que los desplazamientos espectrales se engloben bajo la denominación de desplazamiento químico.

Por razones históricas se acepta como frecuencia de referencia a la que se asigna un desplazamiento químico de 0 a la del compuesto tetrametilsilano (TMS) (18,20).

La cuantificación del desplazamiento químico se puede realizar mediante unidades absolutas Hz, pero no es recomendable, ya

que los valores de desplazamiento químico variarían en relación directa con la intensidad del campo magnético aplicado.

Por ello, los desplazamientos químicos se expresan en una escala relativa; por ejemplo, como porcentajes de la frecuencia de referencia, dividiendo por la frecuencia del campo magnético principal. En lugar de trabajar en tantos por ciento se prefiere trabajar en tantos por millón, o lo que es lo mismo en partes por millón.(20)

3.2.4. Asignación de resonancias.

En resumen, el entorno molecular (estructura electrónica y otros núcleos) crea un campo magnético local (diferente para cada molécula) que hace que los núcleos de H de cada molécula precesen a una frecuencia ligeramente diferente que los H del agua. La diferencia entre la frecuencia de precesión de un protón de un compuesto o metabolito y la frecuencia de precesión de un protón de agua se denomina desplazamiento químico. Cada compuesto tiene un desplazamiento químico fijo que, si se mide en Hz, depende del campo magnético principal y si se mide en partes por millón es independiente del campo B_0 .

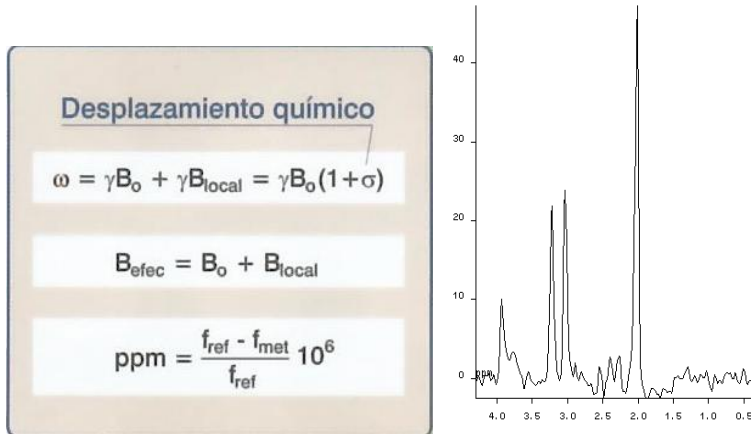


Fig 15. Desplazamiento Químico.Tomado de Javier La Fuente.

El desplazamiento químico se calcula como indica la fórmula de la figura 15, y como vemos una espectro de RM es un gráfico (intensidad frente a frecuencia, Hz o ppm) del número de núcleos de diferentes entornos magnéticos en diferentes compuetos.

En la tabla 3, vemos los metabolitos usados habitualmente, en los estudios por espectroscopía.

Tabla 3: Metabolitos detectables en el cerebro normal y en los tumores cerebrales, localización de los principales metabolitos.

Tomado de C. Majos

| Metabolito | Abreviatura | Localización (p.p.m.) |
|-------------------|-------------|-----------------------|
| Lactato | Lact | 1.35 |
| Alanina | Ala | 1.47 |
| Acetato | Ac | 1.92 |
| Nacetil aspartato | NAA | 2.02 |
| Glutamato | Glx | 2.10 |
| Glutamina | Glx | 2.14 |
| Glutamato | Glx | 2.35 |
| Succinato | Succ | 2.42 |
| Glutamina | Glx | 2.46 |
| Nacetil aspartato | NAA | 2.50 |
| Creatina | CRT | 3.03 |
| Colina | COL | 3.20 |
| Scyllo-Inositol | sI | 3.35 |
| Taurina | Tau | 3.43 |
| Colina | COL | 3.52 |
| Myo-Inositol | INO | 3.52 |
| Glicina | Gly | 3.55 |
| Glutamato | Glx | 3.77 |
| Glutamina | Glx | 3.78 |
| Alanina | Ala | 3.79 |
| Creatina | CRT | 3.93 |

Cada metabolito, al igual que los tejidos, tiene su T1 y T2, por lo tanto el TE de la secuencia influye en el espectro obtenido como vemos en la figura 16.

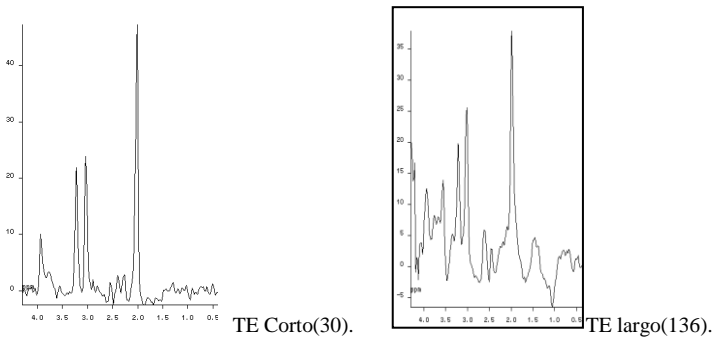
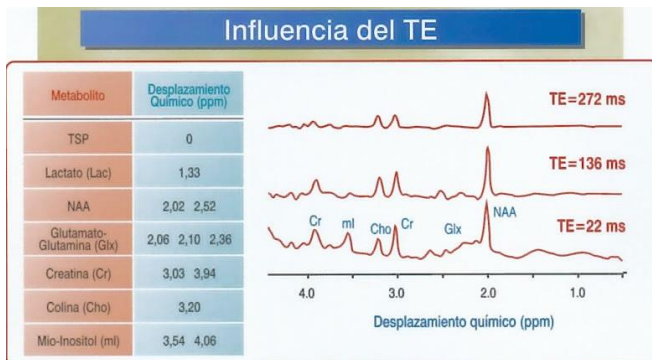


Fig. 16. Espectroscopía mediante RM. Se observa como el TE afecta la intensidad de los metabolitos de modo distinto según su tamaño. Tomado de J.La Fuente.

Con TE largos (>136 ms) se evitan conflictos con los gradientes, corrientes “eddy”, pero desafortunadamente no permiten ver metabolitos con TE corto , como lípidos, y producen espectros con baja relación señal ruido.

3.2.5. Interpretación de los niveles metabólicos.

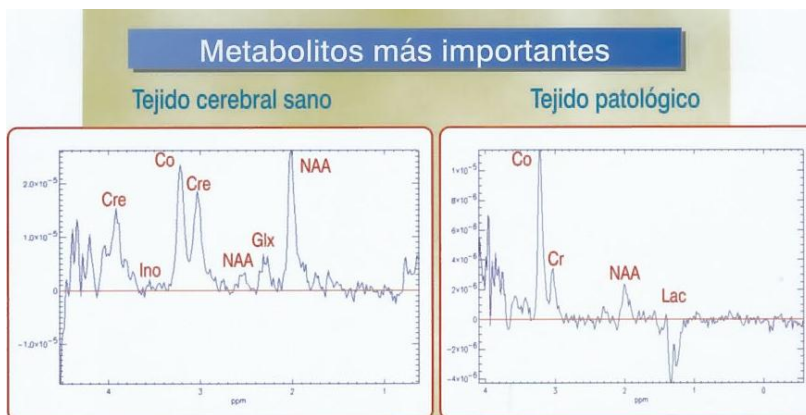


Fig 17. Metabolitos más importantes en el tejido cerebral sano y en el patológico. Tomado de J. La Fuente. Atlas de Tecnología de RM.

La señal más prominente de los espectros mostrados, volumen único específico del cerebro, es la correspondiente al grupo metilo CH₃ del N-acetil-aspartato (NAA), que se produce a 2,02 ppm. Fig 17

Este metabolito es de los aminoácidos más abundantes del parénquima cerebral. Su papel bioquímico exacto no se conoce, habiéndose propuesto que puede actuar como osmorregulador y/o donador de grupos acetilo. Este metabolito se localiza exclusivamente en cuerpos y axones neuronales, y no está presente en la glía.

Diversos estudios sugieren que estos compuestos están presentes de manera específica en la neurona del cerebro de personas adultas y niños, y que sería un marcador específico neuronal (20)

Esto hace que la ERM sea, en la actualidad, la única técnica que permite obtener, de forma no invasiva, información acerca de integridad o daño neuronal, independientemente del estado glial.

Así, la obtención de espectros del parénquima cerebral en los que el pico de NAA se encuentra disminuido indicará muerte neuronal o daño axonal. Una disminución de NAA se ha observado en enfermedades que presentan pérdida de neuronas o axones (demencia, placas antiguas de Esclerosis Múltiple, isquemia, Esclerosis Mesial, tumores especialmente cuando son de origen extraxial).(20)

En ocasiones, cuando la disminución del pico de NAA es leve o moderada, el seguimiento de los pacientes con evolución clínica favorable puede revelar cierto grado de restauración del NAA hacia niveles de normalidad. En tal caso o se ha producido la regeneración axonal o bien la pérdida neuronal sospechada no era tal, sino una disfunción neuronal reversible relacionada con el papel de regulación osmótica que se le atribuye al NAA. Sin embargo, cuando el NAA está drásticamente reducido o llega a ser indetectable, no cabe esperar evoluciones favorables hacia situaciones menos patológicas.(20)

El pico espectral a 3,02 ppm engloba las contribuciones del metilo de la creatina (CRT ó Cr) y de su forma fosforilada, fosfocreatina. Fig 17

Estos compuestos también contribuyen a un segundo pico espectral a 3,93 ppm, debido a sus protones metilénicos. Por su mayor intensidad y separación respecto a cualquier contribución del agua el pico a 3,02 ppm es el que suele centrar la atención, refiriéndose a él como pico de Cr total (creatina +fosfocreatina).

La Cr total se encuentra en equilibrio de interconversión rápida. Esta es una reacción bioquímica esencial, que se produce tanto

en las células gliales como neuronales y que da cuenta de la movilización o almacenamiento de fosfatos de alta energía, a través del adenosin trifosfato (ATP). Por tanto, el pico espectral de la Cr puede ser tomado como marcador del metabolismo o estado energético (21).

Muchos autores utilizan la intensidad de este pico espectral como referencia interna pues la señal de CRT es más constante (menores fluctuaciones) que la de los otros picos espectrales en diferentes localizaciones cerebrales.

En cualquier caso, la utilización de CRT como referencia interna ha de ser tomada con cuidado, ya que determinadas patologías (p.ej., tumores, abscesos, etc...) pueden alterar los niveles del par creatina/fosfocreatina. (22,23)

Disminuye en tumores cerebrales, ya sea por existencia de un bajo nivel energético o, en el caso de tumores secundarios, por originarse de células que no tiene este compuesto. (24)

El pico a 3,21 ppm está generado por distintos metabolitos con agrupaciones de Colina (CLO ó Cho) en su molécula; de ahí que este pico se asigne a compuestos que contienen colina. Fig 17

En comparación con el resto de picos espectrales analizados, el de COL destaca por ser generado por nueve protones metílicos equivalentes; los picos individuales de los otros metabolitos en el espectro se deben como mucho a tres protones, por tanto, cualquier posible alteración metabólica en que se vean implicados los compuestos que contiene colina, se verá amplificada por un factor de 9 en el correspondiente espectro.

Desde este punto de vista, se puede afirmar que el pico de COL puede ser más intenso a T2 similares (como mínimo 3 veces más) que el resto de picos espectrales, a la hora de poner de manifiesto alteraciones en los niveles de los respectivos metabolitos. (16)

Sus derivados como la fosforilcolina y la glicerofosforilcolina, actúan como precursores de membranas y/o productos de degradación de membrana.

En consecuencia, cuando el metabolismo de membranas se encuentra incrementado, en su vertiente anabólica o catabólica, se producen incrementos proporcionales en la señal espectroscópica de COL.

Así en cuanto a la vertiente anabólica, la tasa incrementada de síntesis membranal asociada a procesos proliferativos, aumenta la señal espectroscópica de COL que se asocia a los tumores cerebrales. (25)

En la misma línea cabe interpretar, el incremento de señal de COL en casos de gliosis, como por ejemplo la astrocitosis reactiva que se acompaña de pérdida neuronal en regiones epileptógenas (26). También cuando se produce un aumento en la degradación membranal, como es el caso de los procesos desmielinizantes, se detectan aumentos de señal COL. (27-28)

La detección de un pico elevado de COL es un hallazgo, por tanto, inespecífico presente en múltiples patologías cerebrales teniendo en cuenta la relevancia de las membranas biológicas en el SNC. Este hecho, no le resta valor diagnóstico, más bien al contrario, se trata de un hallazgo que proporciona una elevada sensibilidad con vistas a diagnosticar la existencia de anomalías metabólicas, estando presente como biomarcador en otros tipos de cáncer: mama, próstata, útero...

La señal del mioinositol (INO ó mI, 3,56 ppm), Fig 17, constituye la tercera/cuarta señal más intensa en los espectros

obtenidos con TE corto (30-35 ms) del parénquima cerebral sano; los espectros de TE largo (136 o 288 ms) no muestran esta señal, debido a su directa dependencia con T2 y el tiempo de eco usado.

La importancia de la detección del INO radica en su valor como marcador espectroscópico específico de glía (29). En concreto los niveles de este metabolito son muy elevados en astrocitos, dónde ejerce un papel de osmorregulador, esto es, asegura el equilibrio osmótico con el medio, preservando el volumen celular.

De ahí la importancia de obtener espectros con TE (tiempo de eco) corto, pues que así tendremos información neuronal y axonal con el pico de NAA y glial con la espectroscopia de INO.

A 3,56 ppm encontramos el pico de Glicina (Gly), Fig 17, su señal se superpone a la del INO.

Se ha descrito aumentada en los glioblastomas multiformes y también en el Neurocitoma extraventricular.

No obstante, la diferenciación de T2 entre Mioinositol y la Glicina permite observar a TE largos sólo Glicina y no Mioinositol.

A 0,9 y 1,3 encontramos el pico de lípidos y/o macromoléculas, que originan resonancias relativamente anchas que son debidas a los grupos metil y metileno, respectivamente de la cadena de ácidos grasos y/o fracciones de proteínas. Pueden originar otras señales menores entre 2-2,5 y 5-6 ppm. Se han relacionado con la presencia de necrosis y se proponen como criterio de malignidad, sobre todo si aparecen en espectros registrados con un TE largo.

El lactato (Lac), es un metabolito cuyo perfil espectroscópico no resulta destacable en el SNC normal. En condiciones aeróbicas normales se encuentra por debajo del nivel de detección de la ERM ($> 0,5$ mM). Sin embargo, en situaciones patológicas de anaerobiosis, (infarto, hipoxia) sus niveles pueden elevarse hasta concentraciones de 10 mM, resultando entonces fácilmente detectable; por el pico de sus protones metílicos a 1,33 ppm (22).

Será necesario que se alcancen concentraciones tan patológicas como 10mM, para que resulte detectable apareciendo un pico con su típica apariencia de doblete, como consecuencia del fenómeno de acoplamiento, así como por su inversión al registrar los espectros con TE largo (136 ms).

Bajo condiciones normales, el SNC consume cantidades considerables de glucosa y de oxígeno, a partir de las cuales obtiene el ATP necesario para atender fundamentalmente el mantenimiento de los potenciales de membrana.

Del 10 al 15% de la glucosa total consumida no resulta oxidada, sino transformada anaeróticamente, vía glucólisis en Lactato, el cual es normalmente eliminado por el flujo venoso. Todo ello resulta en la ausencia de contribuciones detectables de Lactato en los espectros de protón de SNC sano.

Sin embargo, en situaciones de isquemia/hipoxia, la detención de la fosforilación oxidativa por falta de oxígeno, hace que la insuficiente producción de ATP de la glucólisis anaerobia cobre más importancia, con lo que ello implica de producción incrementada de Lactato. Lo mismo ocurre en las enfermedades mitocondriales cuando la fosforilación oxidativa se encuentra

comprometida. En estos casos, también la glucólisis anaerobia pasa a desempeñar un papel más o menos predominante en el metabolismo energético.

Hay otras situaciones en las que el pico de lactato resulta detectable sin que impliquen una causa isquémica o hipóxica. En el caso de actividades metabólicas incrementadas, como por ejemplo durante la elevada actividad neuronal en la zona epileptógena en el transcurso de una crisis. En estas situaciones, suele ocurrir que la fosforilación oxidativa no es capaz de atender con la suficiente rapidez las demandas energéticas incrementadas, dando lugar a la glucólisis anaerobia como recurso que, aunque ineficaz en cuanto al aprovechamiento de la glucosa, llega a tener la rapidez requerida. Algo similar llega a observarse en los tumores más activos, en los cuales, incluso bajo condiciones aerobias, es frecuente encontrar la glucólisis incrementada generando niveles elevados de lactato.

La mayor parte de las patologías del SNC no se caracterizan por la presencia de marcadores bioquímicos específicos y singulares de ellas; al menos no a concentraciones lo suficientemente altas como para que resulten detectables espectroscópicamente.(16)

Los metabolitos obtenidos mediante ERM no son definitivamente diferentes entre las distintas patologías, en particular en el SNC. No obstante una evaluación cuantitativa detallada, puede permitir una diferenciación, en algunos casos con elevada sensibilidad y especificidad, entre distintas lesiones del SNC, valga como ejemplo las diferencias metabólicas tan significativas entre abscesos, quistes y tumores gliales.

Si bien la ERM no es todo lo específica que desearíamos, es técnica muy útil para el diagnóstico neurorradiológico. Esta utilidad diagnóstica puede ser incluso superior cuando se trata de evaluar la evolución de una patología, de la que se dispone, por ejemplo del registro previo a la terapia y del posterior seguimiento tras tratamiento.

3.2.6 Adquisición espectral.

La concentración de protones del agua tisular, es muy superior a la de cualquier metabolito disuelto en ella. Así, el H₂O del espécimen sería la única responsable de el espectro de RM de una muestra biológica que mostraría exclusivamente la intensa señal del disolvente acuoso, ocultando cualquier contribución espectral de los solutos. Si esto fuera así, la aplicación de ERM

sólo nos permitiría cuantificaciones del contenido acuoso, para la caracterización bioquímica de las muestras en estudio es necesario la supresión de la señal del agua siendo este uno de los requisitos previos en ERM de protón in vivo. Conseguida ésta, aflorará información de los solutos, en forma de picos espectrales. Idealmente cada soluto estará representado en el espectro resultante tras la supresión del agua por uno o varios picos, los cuales podrán identificarse como atribuibles a éste por su posición en la escala de frecuencias en ppm.

La intensidad de estos picos ha de servir para conocer la concentración de los respectivos solutos en la disolución. Los espectros resultantes in vivo sólo tendrán contribuciones de los metabolitos mayoritarios cuyas concentraciones tisulares se encuentren superiores o iguales a 0,5 mM a 1,5-3 mM (13), evitando obtener espectros tan complejos que resultarían de escasa utilidad si pensamos en la enorme diversidad de compuestos con protones presentes en los tejidos vivos.

Por otra parte, en el caso de la espectroscopía de protón, el solapamiento de los espectros puede verse complicado por una limitación inherente a este núcleo magnético. Se trata del reducido intervalo de desplazamientos químicos en el que se

producen los picos espectrales. Dicho intervalo va generalmente desde la 0 ppm a las 10 ppm, si bien la mayor parte de las veces la atención, en espectros in vivo, se centrará en el intervalo reducido 0-4 ppm. Estas cifras revelan las exigentes demandas de homogeneidad magnética que impone la realización de una exploración mediante ERM.(16)

La instalación de RM, debe de disponer de un campo magnético homogéneo en el interior del imán. El cuerpo humano es una fuente importante de distorsiones magnéticas, pero la mayor parte de ellas no alcanza la intensidad suficiente como para comprometer el grado de homogeneidad magnética requerido en IRM. No ocurre lo mismo en ERM, que resulta imposible si no se corrigen las distorsiones magnéticas introducidas por el sujeto.

Para ello, se provocarán distorsiones o correcciones locales del campo magnético contrarias a las ocasionadas por el paciente, de forma que estas queden compensadas. Estas correcciones se aplicaran sobre un volumen reducido, a expensas de que otras regiones del campo magnético pierdan homogeneidad. Se generan mediante electroimanes por los que se hace circular

corrientes de mayor o menor intensidad, en función del grado de corrección necesario.

A la optimización de la homogeneidad del campo magnético , se le llama “shimming” que será más fácil de realizar cuanto más pequeño sea el volumen que se pretende estudiar espectroscópicamente: volumen de interés (VDI).

A veces es imposible corregir todas las inhomogeneidades de la muestra, esto ocurre en localizaciones próximas a interfase tejido-aire, (por ejemplo senos paranasales, peñasco etc...), presentan cambios de susceptibilidad magnética tan drásticos que resultan imposibles de evitar. Lo mismo ocurre, si el sujeto lleva implantes metálicos (prótesis dentales), la distorsión creada puede proyectarse a regiones muy alejadas.

También ocurre cuando el volumen de interés contiene una elevada concentración de especies paramagnéticas, generadoras de grandes fluctuaciones en la magnetización local (presencia de sangre, acumulación de depósitos de hierro.).

Se tiene que aceptar que determinadas localizaciones cerebrales y patologías, resulten inabordables espectroscópicamente por la imposibilidad de compensar o contrarrestar los artefactos de

señal generados. La homogenización magnética del volumen de interés se suele llevar a cabo controlando la anchura del pico de H₂O presente en el espectro de dicho volumen.(17)

En teoría, si la homogeneidad magnética fuera perfecta, el pico de agua tendría una anchura que sólo dependería del tiempo de relajación T₂ (de forma inversamente proporcional). En la práctica, el hecho de que el campo magnético sea ligeramente distinto en los diversos puntos del volumen de interés se traducirá en que las diferentes moléculas del agua tendrán sus protones procesando a frecuencias ligeramente distintas. El resultado será un pico espectral formado por diminutos picos espectrales de frecuencias más o menos dispersas. Se trata de conseguir que esta dispersión se reduzca al máximo posible buscando la situación ideal de que todas las moléculas del agua generen su señal a la misma frecuencia (el mismo campo afectando a todas), es decir que el pico espectral del agua sea lo más estrecho posible(29).

Con este objeto, bien de forma manual o automática, se irá modificando las corrientes de las bobinas o electroimanes de “shimming”, hasta que se alcance la mínima anchura posible del pico de agua. Esta se suele medir a la mitad de la altura de

dicho pico, y se expresa en Hz. En un equipo de 1.5 Tesla, un valor de 6Hz o menor es equivalente a afirmar que la homogeneidad magnética alcanzada en el volumen de interés es menor que 0.1 ppm, con lo que resultará procedente continuar con el resto de la adquisición espectroscópica.

Valores superiores a 8 Hz, difícilmente permitirán obtener espectros con un valor diagnóstico aceptable. En tales casos se habrá que mejorar el “shimming” o si ello no es posible, habrá que variar la localización del VDI, con el fin de alejarlo de posiciones tan heterogéneas magnéticamente.(16)

La obtención de picos de agua estrechos facilita y hace más eficaz el paso siguiente, el de la supresión del agua.

El método más frecuentemente empleado es el de preirradiación de la muestra con uno o varios pulsos de radiofrecuencia selectivos para el desplazamiento químico (CHESS: chemical shift selective saturation).

Se trata de emplear ondas de radio que sólo actúen sobre una porción reducida de valores de desplazamiento químico, en concreto los del agua (4.75 más menos 0,50 ppm). Si el pico del agua del VDI es estrecho, se puede asegurar su supresión; por el

contrario, si es ancho, habrá contribuciones de agua fuera de dicho intervalo que no resultarán afectadas por pulsos CHESS y, por tanto, quedarán sin suprimir.(29)

En resumen: el primer objetivo de la ERM es desechar la información bioquímica que se encuentra debajo del pico del agua. Ello obliga a restringir el ámbito de observación a regiones espaciales concretas, para conseguir lo que podría llamarse una biopsia virtual de ellas.

De no mediar esta restricción espacial, el resultado espectral carecerá de valor debido a la heterogeneidad espacial, en términos metabólicos, de los tejidos biológicos. Surge así la necesidad de la ERM localizada.

3.2.7 .Espectroscopía localizada: adquisición de volumen único.

El objetivo de la ERM localizada es adquirir espectros que procedan de un volumen bien definido, en cuanto a posición y tamaño, dentro del sujeto en estudio. El interés de dicho volumen estará motivado por encontrarse en él una lesión, o bien porque corresponda a una región anatómica que suscite

sospechas, a pesar de que su apariencia en la imagen pueda ser normal.

Los métodos de localización espacial que se han impuesto por sus mayores ventajas en la aplicación in vivo de la ERM de protón son la espectroscopía de volumen único (SVS: single voxel spectroscopy) mediante técnica de ecos estimulados (STEAM, stimulated echo acquisition made), o de doble eco spin (PRESS, point resolved spectroscopy). Fig 18

Ambos métodos seleccionan el VDI (volumen de interés) como el elemento de volumen que resulta de la intersección de tres planos de cortes ortogonales. La posición de estos tres planos es la que da cuenta, de la posición del VDI, y sus espesores los que determinan las dimensiones de este.

Esta forma de seleccionar el VDI justifica que su geometría haya de ser rectangular. Como en IRM, la selección de un plano de corte se lleva a cabo aplicando un pulso selectivo de radiofrecuencia junto a un gradiente del campo perpendicular a dicho plano.

Al definir el VDI como la intersección de tres planos de corte aplicaremos sucesivamente tres pulsos de radiofrecuencia, cada

uno de ellos junto con un gradiente en cada una de las tres direcciones del espacio (G_x, G_y, G_z). (16)

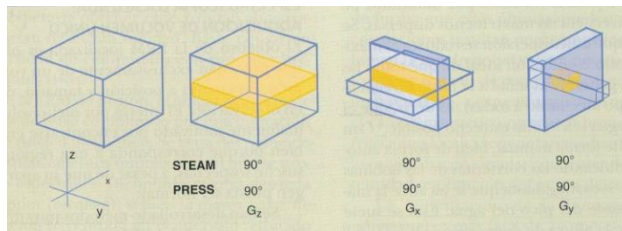


Fig 18. Selección del volumen de interés mediante uso combinado de pulsos selectivos de radiofrecuencia y gradientes del campo magnético. Tomado de J. M. García Segura.

3.2.8. Espectroscopía localizada: adquisición de volumen múltiple o imagen espectroscópica.

Este tipo de exploración se conoce como imagen de desplazamiento químico (CSI, chemical shift imaging). Bajo esta denominación se hace referencia a una modalidad de la ERM cuyos datos finales suelen representarse, no como curvas espectrales, sino como imágenes. La idea subyacente es similar a la de la IRM. En una imagen convencional de RM, cada pixel

expresa (en tono de grises) la intensidad de señal del agua o grasa (ponderadas en T1 y/o T2) de un punto concreto de la anatomía bajo estudio. Voxel es la región anatómica mínima que resulta representada en un pixel de la imagen.

En IRM un voxel típico puede tener un tamaño de 0.005 ml. Este es un volumen muy pequeño si se compara con la VDI usuales en espectroscopía localizada de volumen único (p. ej, 4ml).

En la modalidad de imagen espectroscópica, se pretende igualmente subdividir una región anatómica de interés en voxeles imaginarios, que tengan finalmente representación como pixeles de una imagen. Cada uno de esos voxeles dará lugar a un espectro de RM, de ahí que la modalidad se conozca también como espectroscopía multi-voxel.

Obviamente, ya no será posible en imagen espectroscópica trabajar con vóxeles tan pequeños como los de la IRM convencional, ya que el interés espectroscópico no será la abundante agua tisular, sino los metabolitos en ella disueltos. En consecuencia, la resolución espacial de las imágenes

espectroscópicas será mucho menor que las de las imágenes convencionales de RM.

Así, en condiciones normales, el tamaño de los vóxeles en las imágenes espectroscópicas del parénquima cerebral es de 1ml.

Este inconveniente, se ve sobradamente compensado por la ventaja que supone obtener mediante CSI información bioquímica de múltiples localizaciones espaciales. Desde este punto de vista, podría parecer que la imagen espectroscópica o CSI habrá de ser la modalidad de elección cuando se pretenda realizar una exploración espectroscópica. Aunque no se podrá conseguir con CSI una homogeneidad magnética global tan optimizada como la que resulta posible en un VDI pequeño, definido mediante SVS.(16)

Ello es equivalente a afirmar, que en SVS, los espectros presentarán picos más estrechos y, por tanto, mejor resueltos y con mayor relación señal/ruido que en CSI, además de conseguir mejores supresiones de señal de agua. En definitiva, los espectros resultantes con SVS siempre serán de mejor calidad que los de CSI.(16)

A la hora de elegir entre SVS o CSI, habrá que tomar en consideración cual es el objetivo último de la espectroscopía: si lo que se necesita es la mejor caracterización metabólica de una lesión focal o de una porción reducida del parénquima, la SVS será sin duda, la más indicada. Por el contrario, si lo que se requiere, es evidenciar heterogeneidades espaciales en el metabolismo del parénquima cerebral o bien delimitar espacialmente las anomalías metabólicas asociadas a una lesión, lo procedente sería una exploración mediante CSI. En el caso de tumores con gran heterogeneidad de señal, con áreas de alto y bajo grado como el GBM, el multivoxel será ideal, así como en la valoración de la infiltración peritumoral, más allá de los límites establecidos por el realce tras contraste o la alteración de la señal en la IRM, en las secuencias FLAIR y T2.

La matriz de espectros resultantes de una adquisición multivóxel o CSI puede representarse tal cual, sabiendo que cada espectro individual corresponde a unas coordenadas físicas concretas, por ello, tiene sentido representar la matriz de espectros superpuesta sobre el corte anatómico empleado para la prescripción gráfica de la adquisición CSI (figura 19), de esta forma se dispondrá de

una útil correlación entre hechos anatómicos y metabólicos o espectrales.

En resumen: se pueden adquirir espectros cerebrales con técnicas uni o multivoxel. La técnica univoxel tiene la ventaja de una localización espacial más explícita, una mayor homogeneidad, mejor supresión del agua y menor tiempo de adquisición, pero sólo se puede obtener un espectro por cada adquisición de datos. La técnica multivoxel tiene la ventaja de obtener múltiples espectros simultáneamente durante una adquisición de datos, es útil para evaluar una mayor área cerebral o lesional, aunque la resolución espectral es más reducida y presenta mayor contaminación del voxel.

En numerosos centros la técnica de voxel único es aún la más reproducible (4-7), sin embargo como se verá en nuestro trabajo es fundamental el uso de la técnica multivoxel, a la hora de enfrentarnos a un tumor donde hay diferentes áreas de agresividad y de histología como es el Glioblastoma multiforme (Figura 20), también porque con la técnica multivoxel podremos delimitar la extensión e infiltración tumoral, en ausencia de alteración de la barrera hematoencefálica

En nuestro trabajo, combinamos tiempo de eco corto de 30 y tiempo de eco largo de 136 en el primer estudio de diagnóstico y de caracterización, en el seguimiento unicamente necesitamos el tiempo de eco largo pues nos será suficiente para valorar la respuesta al tratamiento.

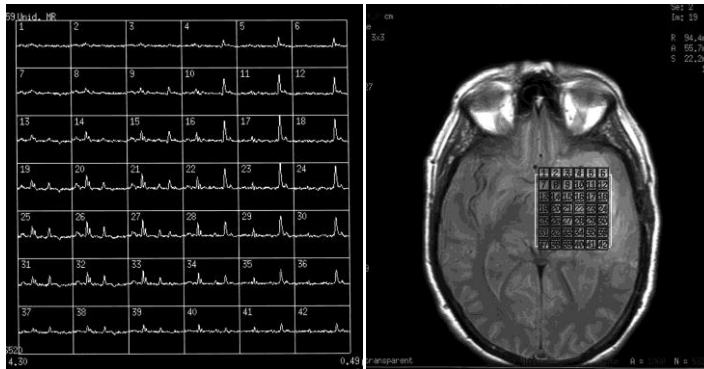


Fig19.Matriz o rejilla de espectros obtenidamediante CSI-2D.

Este cálculo se realiza de forma automática por las propias rutinas informáticas que incorporan los programas de procesamiento espectral convencionales.

El resultado de cuantificar un metabolito a partir del área de su pico espectral ha de ser un número que exprese su concentración en VDI. Al igual que la RMI, la cuantificación de los espectros in vivo resulta compleja. No obstante, existen diversas metodologías que permiten una cuantificación parcialmente absoluta, por ejemplo, milimoles del metabolito por mililitro (mmol/ml), o milimoles por gramo de tejido(mmol/gr). De forma práctica y con mejor utilidad se evalúan cocientes espectroscópicos tomando como valor de referencia la Creatina o el NAA o la relación COL/NAA.

Se comparan los cocientes espectroscópicos en las diferentes áreas del parénquima cerebral a estudiar y se obtendrán valores relativos.

3.2.10. Aplicaciones de la espectroscopía en el diagnóstico de los tumores cerebrales intraxiales.

El objetivo principal de la ERM será mejorar la sensibilidad y especificidad en el diagnóstico.

Las ventajas de la ERM consisten en:

- Obtener un mejor diagnóstico diferencial que utilizando sólo RM morfológica.
- Diferenciar el grado del tumor, su agresividad y su bioquímica.
- Orientar la biopsia mejorando el resultado de la cirugía determinando si existe exéresis completa o persiste resto tumoral.
- Monitorización de la respuesta tumoral a los tratamientos no quirúrgicos antes de su regresión y de la recidiva precoz en los casos operados.
- Diferenciar la pseudoprogresión y pseudorespuesta tras el tratamiento (Radioterapia, Quimioterapia y Antiangiogénicos).

El desarrollo de las técnicas de ERM para su utilización “in vivo”, añade una información bioquímica que combinada con la información morfológica que aporta la IRM, mejora la precisión diagnóstica en el estudio de las masas cerebrales.

Hoy en día, formando parte del protocolo, los estudios de ERM se añaden a los estudios de RM morfológica convencional sin grandes inconvenientes convirtiéndose en esenciales y prácticos en el diagnóstico y seguimiento tras tratamiento de los tumores cerebrales.

1. Interés:

En el diagnóstico de los tumores del SNC, necesitamos que el diagnóstico sea lo más preciso posible. La espectroscopía tiene como objetivo establecer un diagnóstico de las masas cerebrales con una exactitud entre 30 y 90% dependiendo del tipo del tumor (30,31,33).

La anatomía patológica (AP) sigue siendo la prueba de referencia para determinar el diagnóstico definitivo, por lo que la biopsia del tumor sigue siendo necesaria. No obstante, la mortalidad descrita en la realización de biopsias es del 1.7% (32,33).

En un estudio de 550 pacientes a los que se practicó biopsia esterotáctica, Yu y col.(30) encontraron que un 8% presentaban procesos inflamatorios o abscesos, un 2.2% presentaban otro tipo de lesiones, un 3.4% fueron biopsias no diagnósticas, y un 8% padecieron complicaciones. Un método no invasivo, como lo es la ERM, evitará biopsias en procesos no tumorales o tumores poco accesibles que serían tratados con radioquimioterapia y no con resección quirúrgica.(33)

2. Limitaciones en la correlación entre ERM y anatomía patológica:

La AP es la prueba de referencia para el diagnóstico de los tumores cerebrales, los resultados de la ERM tiene que tener en cuenta su correlación con la AP. Todo lo que dificulte o altere esta correlación, sea derivada de la AP o de la ERM, afectará negativamente en los resultados atribuidos en la ERM. Estas limitaciones explicarán las discrepancias entre estudios, según la técnica utilizada para la ERM (posicionamiento del voxel, imágenes de referencia pre o post-contraste, técnica de voxel único o multivoxel) y para la AP (biopsia esterotáctica, resección parcial, resección total).(33).

Limitaciones a considerar:

Los tumores del SNC son muy heterogéneos y su espectro aporta información de diferentes áreas del tumor: células tumorales viables con mayor densidad celular, áreas de necrosis, áreas quísticas, tejido normal, tejido infiltrado peritumoral. En un tumor pueden coexistir células de diferente grado tumoral. El espectro de un voxel de determinado volumen (1cm^3 - 8cm^3) nos dará el espectro promedio de ese volumen, mientras que el diagnóstico de AP considerará el mayor grado detectado en la muestra, aunque represente únicamente una pequeña proporción del voxel (33,34,35)

El diagnóstico histopatológico de una pequeña muestra del tumor obtenida por estereotaxia puede no ser representativa de la totalidad del tumor. No se trata de una limitación de la ERM sino de la técnica quirúrgica y/o de la AP pero condicionará un diagnóstico por ERM diferente del anatomopatológico, que será considerado incorrecto.(33)

Por lo anteriormente expuesto, se entiende la necesidad del uso de la espectroscopia multivoxel, que permitirá obtener información de los diferentes compartimentos del tejido, diferenciar las áreas de necrosis, edema vasogénico de

infiltrativo y la zona de mayor densidad celular dirigiendo la biopsia en esta dirección. Delimitará mejor los límites del tumor, la existencia de infiltración peritumoral o no y establecerá comparación con el tejido cerebral contralateral a la lesión no afectado, superando las limitaciones del voxel único.

3. Diferenciación entre parénquima cerebral normal y tumor.

La ERM ha demostrado ser útil para distinguir entre parénquima cerebral normal y tumores cerebrales (19,33,36,37,38).

Las principales características ampliamente difundidas y conocidas en los tumores cerebrales son: descenso de NAA, descenso de CRT, aumento de COL, aumento de Gly/mI (dependiendo de la agresividad), presencia de Lact, aumento de Glx y presencia de resonancia de lípidos en diferentes proporciones. (33,39,40,41,42,43,44,45).

El descenso de NAA expresaría la reducción o ausencia de neuronas y axones en la mayoría de tumores.

La disminución de CRT puede producirse en tumores, y se ha asociado a un estatus de baja energía, o al origen celular de tumores metastásicos en células que no contienen CRT.

La elevación de COL es un hallazgo constante en tumores. Se ha justificado por la proliferación de membranas celulares.

El Lactato aparecería en áreas quísticas y necróticas, o a partir de sobreproducción en tumores con elevada glicolisis y activación de la vía anaerobia. Los lípidos se han asociado a áreas de necrosis. De todos modos, el papel de estos metabolitos en el diagnóstico de una lesión tumoral debe ser valorado con precaución y nunca de forma aislada con respecto al estudio morfológico.

En un estudio realizado con 241 pacientes con sospecha de neoplasia, 6 de los que mostraron un patrón de ERM tumoral resultaron corresponder a astrogliosis reactiva en la AP. (33,46) Se sugiere que el aumento de COL, sería consecuencia de la proliferación de elementos celulares del sistema inmune y astroglia.

A pesar de que los cambios espectroscópicos asociados a gliosis son una moderada elevación de Gly/INO, existirá elevación de COL, con moderada reducción de NAA, por tanto una gliosis reactiva severa puede llevar a cambios que pueden ser confundidos con un tumor de bajo grado (33,47). Después de la primera semana de evolución, las lesiones isquémicas se pueden confundir con tumores con ERM.(33,48) Un tercer motivo de falso positivo pueden ser algunas formas pseudotumorales de EM (33,49,50,51).

La elevación de COL puede verse en otros tipos de lesiones no tumorales o inflamatorias, siendo el caso de las lesiones desmielinizantes, que pueden llegar a tener un espectro parecido de Colina que un tumor de alto grado, siendo la principal diferencia la disminución significativamente mayor del NAA en el caso de los gliomas, por eso la importancia del conocimiento del coeficiente COL/NAA y no quedarse sólo con la espectro individual de la COL.

4. Tumores gliales. Diferenciación del grado tumoral.

Los hallazgos habituales encontrados en los astrocitomas incluyen una reducción del NAA, moderada reducción de los niveles de CRT y elevación de COL. Numerosos estudios han analizado la capacidad de la ERM para distinguir entre diferentes grados tumorales en astrocitomas y han propuesto diferentes marcadores:

1-El incremento del pico de colina se relaciona con el grado tumoral. En múltiples trabajos se ha afirmado correlación directa entre el área de COL y el grado tumoral en tumores astrocíticos, (33,52,53,54,55) es un hecho prevalente que los niveles de COL en astrocitomas anaplásico son mayores que en astrocitoma de bajo grado, pero diversos estudios han encontrado niveles de COL menores en glioblastomas que en astrocitomas anaplásicos (33,52,56). Esto es debido a predominio en el voxel, de áreas necróticas sobre áreas celulares proliferativas. Este error se evita con un análisis de espectroscopia multivoxel que diferencia entre las áreas de mayor densidad celular y evita las áreas de necrosis. Si sólo utilizamos espectroscopía de voxel único, puede estar contaminado por la necrosis y obtendremos datos erróneos. También la localización más específica del volumen

único en el área de proliferación celular, puede mostrar una concentración elevada de COL y no poner de manifiesto la presencia de necrosis

2- Papel del lactato en la gradación de tumores.

El lactato que habitualmente no se detecta en el encéfalo, se acumula en los quistes, los tejidos necróticos o los tumores activos por elevado grado de glucólisis (de glucosa a lactato).

También se ha señalado la presencia del lactato como indicador de alto grado tumoral (33,38,52,53,57,58,59). La razón del aumento de lactato con el grado tumoral sería que el aumento de la actividad metabólica desplazaría el metabolismo celular hacia la vía anaerobia, provocando depósito de lactato.

3. Papel de los lípidos en la gradación de tumores.

Los lípidos se han relacionado con áreas de necrosis, y por tanto se encontraría en tumores de alto grado tumoral.(33,52,60)

Son indicadores de alto grado tumoral y están en general presentes en glioblastomas. Se han descrito en diferentes proporciones en astrocitomas anaplásicos. La elevación marcada puede ser una característica del linfoma primario cerebral.(33)

4. Papel del Mioinositol y la Glicina en la gradación de tumores. Estos compuestos resuenan aproximadamente en la misma posición del espectro (3.55-3,56ppm), de manera que no es posible diferenciarlos únicamente por su posición. Se ha descrito un incremento de Mioinositol con el grado tumoral, en tumores de bajo grado estará más elevado que en el tumor glial de alto grado (61,62,63,64). Estudios in vitro han detectado un aumento de la cantidad de glicina en glioblastoma (62,64). Con respecto a estos marcadores, existe una significativa superposición entre grados tumorales. La cantidad de Glicina se puede estimar a partir de la señal a 3,55-3,65 ppm con TE largo (TE >130 ms), debido a la diferencia del T2 entre INO y Glicina.

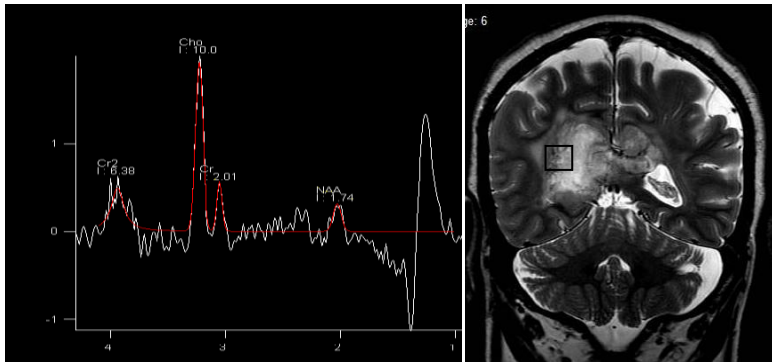


Fig 21. Curva de espectroscopía de Glioblastoma multiforme.Voxel único TE:136. Confirmado por Anatomía Patológica.

En la figura 21 se muestra un espectro patológica de un paciente con tumor de alto grado, con marcado ascenso de Colina, descenso de los picos de creatina y NAA y la aparición de un pico de Lipidos y Lactatos(inversión del pico de Lactatos).

5. Metástasis.

En presencia de una lesión única es clínicamente importante distinguir entre tumor cerebral primario y secundario. Esta diferenciación es frecuentemente difícil sin histología. La mayoría de las metástasis muestran moderada a marcada reducción de NAA, reducción de CRT (la disminución de CRT total es un hallazgo tumoral inconstante). En el caso de las metástasis, la explicación es debida a que los tumores primitivos no contienen creatina cinasa. Estos hallazgos son idénticos a los de algunos astrocitomas. Existe también como en los tumores del alto grado, incremento de Lipidos y COL.

Frecuentemente las metástasis pueden contener lípidos y lactato, al igual que ocurre con los tumores gliales de alto grado, atribuido a la presencia de áreas de necrosis intratumoral (33,65,66,67).

El estudio de los patrones espectrales en base la origen del tumor primario no ha detectado diferencias significativas (33,67).

Diferentes hallazgos propuestos para diferenciar metástasis y glioblastoma por diferentes grupos, no han sido confirmados: aumento de Glx en metástasis (33,68), aumento de la relación Lip 1.3/Lip 0.9 en metástasis (33,61), ausencia de CRT en metástasis. Se ha sugerido ausencia de NAA como característico de metástasis, dado que este tumor se origina fuera del cerebro. La mayoría de trabajos no han encontrado reproductibilidad de este hallazgo.

La demostración de infiltración peritumoral será la clave en el diagnóstico diferencial entre metástasis única y tumor glial de alto grado, al no existir en la metástasis, siendo el edema que le rodea edema vasogénico a diferencia del tumor glial rodeado de edema infiltrativo tumoral. De ahí la importancia de realizar de nuevo espectroscopia multivoxel que diferencia y caracteriza los diferentes compartimentos de la lesión, sin las limitaciones de la espectroscopia de voxel único. Fig22

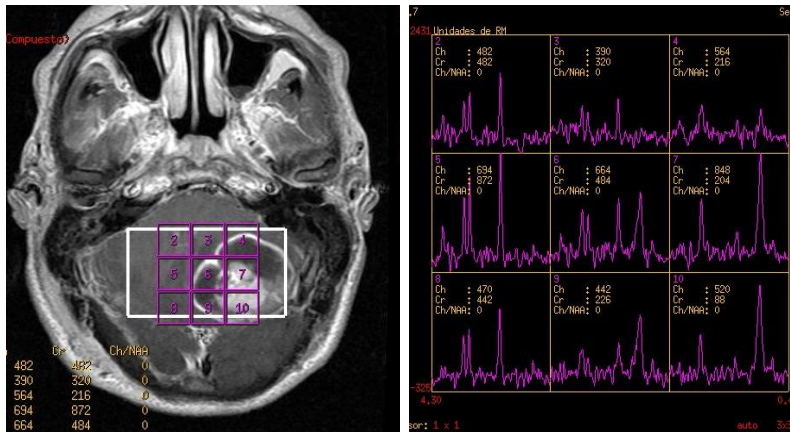


Fig22.Varón 65 años Espectroscopia de la metástasis. Análisis Multivoxel demuestra la ausencia de infiltración peritumoral. Confirmada mediante Anatomía Patológica.

6. Linfoma.

El Linfoma primario del sistema nervioso central, es una variante del Linfoma no Hodgkin extranodal, limitado al cerebro, médula espinal, ojo y meninges.

El Linfoma, se desarrolla tanto en paciente inmunocompetentes como en inmunodeprimidos.

En su mayor parte son Linfomas B de células grandes (90-95%). La espectroscopía presenta descenso marcado de NAA, elevado pico de Colina y marcada elevación de Lipidos y Lactatos.(33)

En pacientes inmunodeprimidos, el diagnóstico diferencial será con el absceso por Toxoplasma en el caso de los paciente VIH, jugando la espectroscopía un papel de suma importancia al poder diferenciar entre Linfoma con perfil tumoral en la adquisición de la espectroscopía y el absceso del Toxoplasma en dónde habrá elevación del pico de Lipidos y Lactatos pero no habrá elevación significativa del espectro de la Colina, por no tratarse de una espectro tumoral.(69)

7. Neurocitoma extraventricular.

Es un tumor poco frecuente, con un comportamiento en general similar al del Neurocitoma intraventricular, aunque se ha descrito comportamiento atípico y agresivo en ocasiones. En nuestra serie tras diagnosticar tres casos, su comportamiento fue agresivo.

El estudio de espectroscopia del Neurocitoma extraventricular, presenta como características elevación de Colina, descenso de Creatina y de NAA, siendo significativo la existencia de un pico de Glycina a 3.35 ppm que no esta presente en otros tumores, realizándose la adquisición de la espectroscopíaa con TE corto (TE 30).

Este pico puede ayudar a diferenciar este tipo de tumor con otros tumores similares en características morfológicas y localización como el Oligoastrocitoma en donde no aparecerá.(70)

8. Absceso cerebral.

En el caso de los abscesos, la espectroscopía si presenta un perfil característico que permite diferenciarlo de un tumor. Los metabolitos que aparecen en el absceso son diferentes a los habituales de los tumores, hay presencia de Succinato(Suc) y de Acetato(Acet). No hay NAA, Colina ni Creatina aunque si hay presencia de Lipidos y Lactato.

ABSCESO

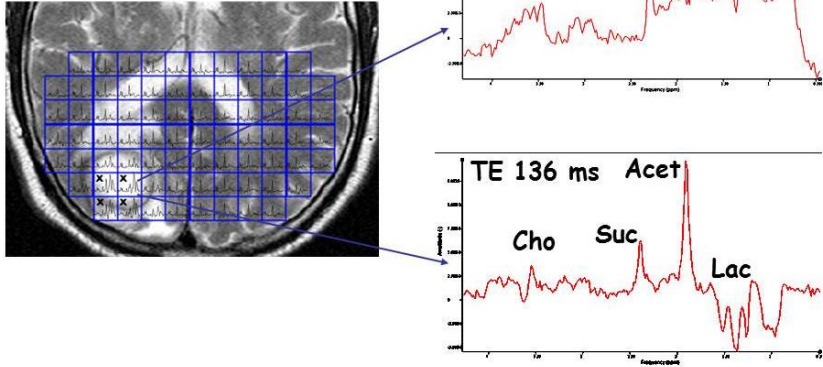


Fig 23. Espectroscopía con voxel único TE 31, de Absceso aerobio. Tomado de B. Celda.

En el caso de los abscesos anaerobios, los espectros de la lesión presentan alteraciones que consisten en desaparición de los metabolitos típicos del tejido cerebral (NAA, Creatina, Colina, mio-Inositol) y la aparición e las resonancias de Acetato, Lactato, Alanina, y Aminoácidos Citosólicos.

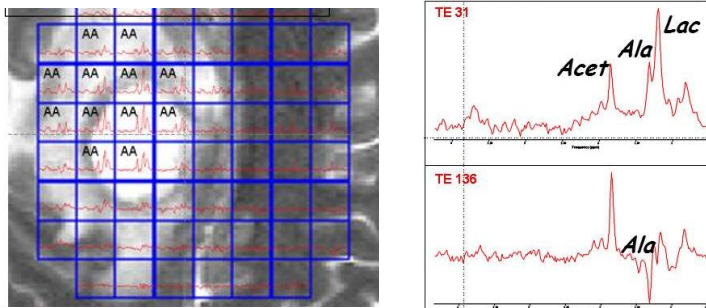


Fig 24. Imagen de espectroscopía multivoxel, con TE 31 y TE 136, el perfil metabólico es similar al absceso de la figura anterior, pero no hay Succinato (Suc), pero hay Alanina (Ala). No hay infiltración de las regiones adyacentes. Tomado de B.Celda.

3.2.11. Papel de la espectroscopía guiando la biopsia quirúrgica.

En tumores infiltrativos, la actividad del tumor se puede demostrar mediante la espectroscopía, más allá de las áreas que realzan tras contraste el estudio convencional. El área de la anomalía metabólica determinada por la espectroscopía puede exceder el área de alteración de señal en secuencias Flair y T2, por todo ello la espectroscopía define mejor que las imágenes convencionales de Resonancia, la extensión tumoral. (71).

Como ya se ha explicado, la Colina se correlaciona bien con la densidad celular del tumor y con el grado de infiltración de tejido cerebral. Podemos definir los límites tumorales con el mapa metabólico y los niveles elevados de colina que la espectroscopía en su adquisición de multivoxel nos ofrece, de ahí la necesidad de su aplicación.

La presencia de elevación en la relación COL/NAA en áreas de normal apariencia de la sustancia blanca en la adquisición realizada indicará la presencia de células tumorales como signos precoz de infiltración tumoral, siendo esta otra utilidad de la espectroscopia en el estudio tumoral. (72).

La biopsia no siempre es realizada en el área de mayor celularidad del tumor y por ello podemos obtener falsos resultados, subestimando el grado de la lesión tumoral. El área de mayor captación de la lesión, no necesariamente será el área de mayor actividad tumoral, el realce tras contraste indica alteración de barrera hematoencefálica (secundaria a cirugía, radioterapia o recidiva tumoral) y no necesariamente actividad tumoral. También sabemos que en la heterogeneidad del área de infiltración del tumor de alto grado hay focos de bajo grado que si son biopsiados darán un falso resultado diagnóstico.

Lo ideal es que los tejidos con mayor angiogénesis, permeabilidad vascular y de mayor actividad metabólica tumoral sean los seleccionados para biopsiar.

El papel de la espectroscopía como guía de la biopsia será reconocer las áreas con una mayor relación COL/NAA, que indicará que el objetivo elegido para la biospsia será el más adecuado.(73) Regiones con bajo nivel de Colina y NAA pueden indicar radionecrosis, astrogliosis, infiltración por macrófagos y tejido mixto.

En el seguimiento de tumores de bajo grado, la espectroscopia nos alertará de la transformación a lesión de alto grado antes que los cambios morfológicos basando en un incremento en la relación COL/NAA, de ahí el papel en el control y seguimiento mediante espectroscopía en los tumores de bajo grado.(74)

3.2.12. Monitorización tras tratamiento.

Una cuestión importante en el seguimiento de los tumores intervenidos y tratados será la diferenciación entre recidiva o tumor recurrente y radionecrosis tras radioterapia, especialmente cuando aparecen en el estudio morfológico nuevas áreas de realce tras la administración de contraste.

Típicamente existirá un aumento de intensidad de señal en la secuencia T2 y realce tras la administración de contraste en el tejido de radionecrosis, dificultando y haciendo indistinguible el diagnóstico diferencial con tejido tumoral recurrente, progresión tumoral o pseudoprogresión (incremento de edema transitorio con efecto masa y realce tras contraste que se resuelve con el tiempo). En ocasiones tras radioterapia, áreas de realce tras contraste contienen tejido residual y recurrente tumoral y también tejido no tumoral afectado con cambios de señal tras radioterapia.

En los estudios convencionales de Resonancia, la evaluación de la respuesta a tratamiento y su categorización en enfermedad estable, respuesta (respuesta parcial) y no respuesta (progresión) está basada predominantemente en los cambios del volumen tumoral, criterios RANO. La espectroscopía puede distinguir cambios metabólicos en el seno del tumor y del área tratada antes que los cambios de volumen. Permite diferenciar entre tejido tumoral recurrente y cambios tisulares tras radiación y radionecrosis evitando una nueva intervención cruenta como es la realización de una nueva biopsia.

La disminución significativa de los niveles de Colina y de Creatina sugieren radionecrosis. El tejido necrosado también induce la elevación de lípidos y lactatos. Sin embargo, el incremento de Colina, de la relación COL/CRT y COL/NAA sugiere recurrencia tumoral. Muchos estudios han encontrado que la ratio COL/CRT o COL/NAA es significativamente superior en el tumor recurrente o residual que en el tejido de radionecrosis. Siendo la relación Colina/NAA la que mejor diferencia entre resto o tumor recurrente versus radionecrosis con una sensibilidad de 85% y especificidad de un 69%. Si se compara con los resultados tras biopsia no existen diferencias significativas entre los dos métodos. (75,76,77).

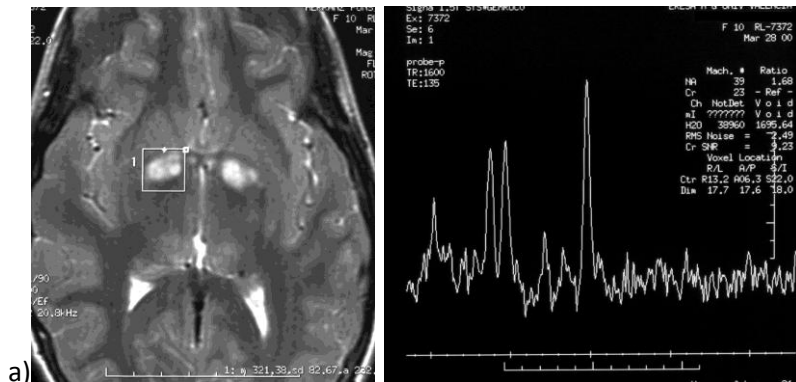
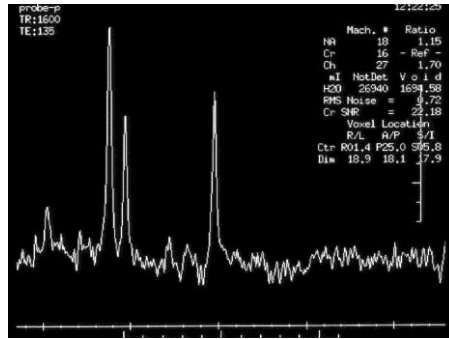
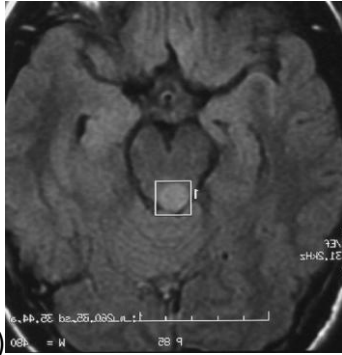
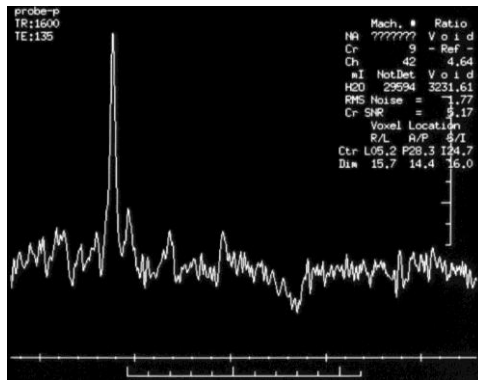
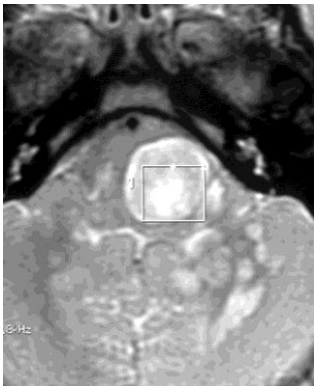


Fig25..Aplicación de la espectroscopía en la gradación de los tumores.Ejemplo 1. a) Lesión benigna , hamartoma: espectroscopia con perfil de normalidad.



b) Incremento en la relación Colina/NAA en astrocitoma de bajo grado



c) tumor de alto grado. Máximo aumento en la relación Colina/NAA.

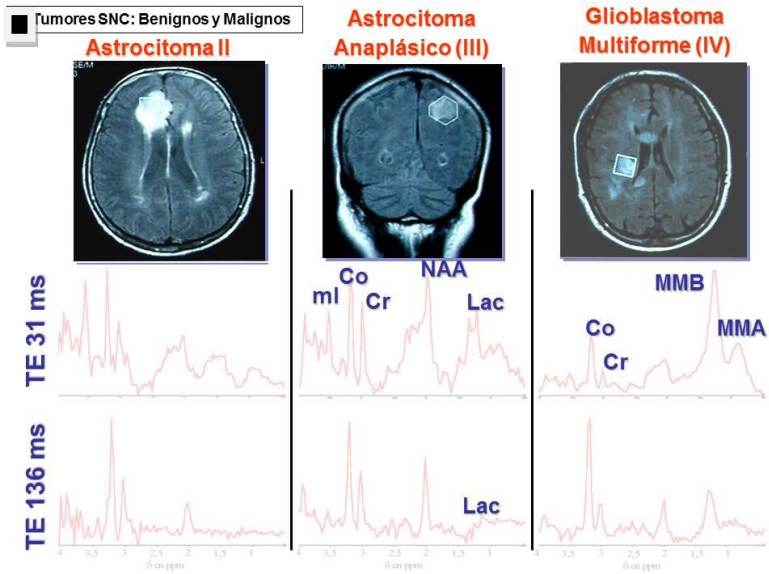


Fig 26. Gradación entre tumores benignos a malignos por espectroscopía, ejemplo 2, con secuencias de voxel único con TE 31 y TE 136. Tomado de B.Celda.

En la figura 26 vemos como hay un descenso progresivo de los valores de NAA, a medida que el grado de agresividad del tumor es mayor, mientras que por el contrario existe un incremento del pico de colina y la aparición de picos de lípidos y lactatos en los tumores de mayor agresividad.

3.3.PERFUSIÓN CEREBRAL MEDIANTE TÉCNICAS DE SUSCEPTIBILIDAD MAGNÉTICA:TÉCNICAS Y APLICACIONES.

3.3.1 Introducción.

La adquisición de imágenes tras el uso de técnicas con administración dinámica de contraste (DCE imaging) mediante RM da información hemodinámica cerebral que complementa la información anatómica del estudio convencional de RM. A lo largo de este trabajo nos referiremos a esta técnica como perfusión por Resonancia Magnética (PFR).

La perfusión por resonancia magnética informa de la microvasculatura cerebral basándose en los cambios de señal consecuencia del paso intravascular de un trazador. La perfusión cerebral de contraste aprovecha los cambios de señal que acompañan al paso de un agente de contraste paramagnético a través del sistema vacular cerebral aportando información del volumen y flujo sanguíneo, y calcula cuantitativamente el volumen sanguíneo cerebral que refleja la microvascularización y la angiogénesis. (77)

En los estudios de PMR valoramos diferentes cuestiones técnicas: la secuencia empleada, la dosis y la velocidad de inyección de contraste. También, la posibilidad de cometer errores debidos a la fuga de contraste por alteración de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica.

En la imagen de perfusión por RM (PRM) los parámetros microcirculatorios tisulares comúnmente valorados serán: el volumen sanguíneo cerebral (VSC), el flujo sanguíneo cerebral (FSC), el tiempo de tránsito medio (TTM), el tiempo al pico (TP), o el tiempo máximo (Tmax). (78)

3.3.2. Consideraciones Técnicas:

Modalidades de perfusión por resonancia magnética. Imagen por susceptibilidad magnética dinámica ponderada en T2*.

Se dispone de tres técnicas para realizar estudios de PRM: La primera de ellas y la más utilizada es la imagen de perfusión ponderada en T2* , siendo más sensibles que las de Espin-eco, pero más propensas a artefactos de susceptibilidad magnética, sobretodo en zonas próximas al hueso y aire: fosa posterior, lóbulo temporal), la segunda de las técnicas de perfusión sería la

perfusión dinámica ponderada en T1 y por último las técnicas sin contraste "Arterial Spin Labeling".(78)

Los tres métodos se basan en los cambios de señal que acompañan el paso de trazador por el sistema cardiovascular. Este trazador podrá ser endógeno (agua) o exógeno (quelatos de gadolinio). (77)

La técnica más empleada es la imagen de susceptibilidad magnética potenciada en T2*(eco de gradiente), debido a su facilidad de adquisición y de interpretación de los resultados.

También y por estas razones es la utilizada en en esta tesis.

Se basa en la propiedad paramagnética de los contrastes de gadolinio a su paso por el sistema cerebrovascular al causar una caída de intensidad de señal T2, fundamentalmente T2*, debido al cambio de la susceptibilidad magnética local. (77,79,80)

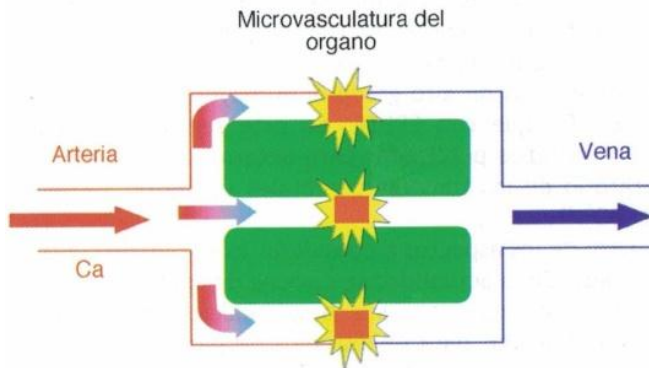


Fig 27. Modelo cinético para la perfusión por susceptibilidad magnética T2*. Tomado de J. A. Guzmán de Villoria.

Como se ve en la figura 27, el trazador (contraste de gadolinio) llega al parénquima cerebral en una concentración descrita por la función arterial de entrada $Ca(t)$ y difunde a través de la microvasculatura. El agente paramagnético en el interior de estos vasos produce campos magnéticos locales en el tejido circundante ocasionando un desfase en las moléculas del agua y la pérdida de la señal en las secuencias potenciadas en T2*(77). El quelato de gadolinio intravenoso es un un trazador que no atraviesa o difunde desde el lecho vascular al parénquima cerebral. Su permanencia en el espacio vascular ocasiona que el efecto dominante sea el de susceptibilidad magnética. (77,80)

Ha quedado probado que existe una relación lineal entre la concentración del agente de contraste y el porcentaje de cambio de señal T2. (79,80)

De esta forma, la concentración de contraste es proporcional a los cambios en la constante de relajación ($R2^*$), según la ecuación : $DR2^*=(\ln[S(t)/So])/TE$

Siendo: S(t) es la intensidad de señal en relación con el tiempo, So la intensidad de señal precontraste, TE es el tiempo de eco, y $R2^*$ es el cambio en la constante R2, que se asume proporcional a la concentración del agente de contraste .

Queda probado que la disminución de $T2^*$ durante el paso del contraste genera una curva de concentración de contraste en tejido-tiempo, sobre la que se pueden calcular diferentes parámetros.(80)

En la práctica lo que se hace es calcular la ratio de la zona tumoral con un tejido estándar normal que normalmente será la sustancia blanca contralateral.

3.3.3 Secuencias empleadas en la imagen de susceptibilidad magnética dinámica ponderada en T2*.

Las secuencias utilizadas tendrán buena resolución temporal, las imágenes de una serie dinámica se adquieren en un tiempo próximo a un segundo (80,88). Si la adquisición fuera más prolongada se obtendrían mediciones poco exactas mediante las curvas de intensidad-tiempo. Esta es la razón por la que la mayoría de estudios utilizan secuencias de imagen eco-planar (EPI), que pueden generar aproximadamente 10 imágenes de resonancia magnética por segundo en cada serie. (78,80)

Para medir el flujo sanguíneo cerebral se adquieren múltiples imágenes de varios planos del parénquima cerebral en intervalos de aproximadamente de 1s, antes, durante y después de la inyección del agente de contraste por vía endovenosa (vena antecubital con vía 20-22 gauss y a razón de 5ml/s durante 2s). (77)

La elección entre secuencias de eco de gradiente (EG) o de eco de espín (SE), dependerá de la relación señal/ruido, la dosis de contraste o el tamaño de los vasos que se desea valorar .

Las secuencias de EG tienen mejor relación señal-ruido, mayor cambio de señal en función de la concentración del agente de contraste y un comportamiento lineal a grandes concentraciones. (80,81)

Aunque proporcionan información para todos los tamaños de los vasos, presentan una mayor sensibilidad para grandes vasos. Los cambios de señal se incrementan con el diámetro del vaso hasta alcanzar una meseta y permanecen independientes del diámetro del mismo para valores superiores a 3-4 microm.(80,82)

Las secuencias SE son muy sensibles en la valoración de vasos capilares de muy pequeño tamaño con un pico de cambio de señal para vasos de 1-2 microm.(80,83)

La mayoría de los estudios publicados señalan la superioridad de las secuencias EG para la valoración mediante perfusión por RM de los tumores cerebrales (80,82,83). Sugahara et al (82) demuestran que las ratios máximas de VSC relativo (rVSC) en los gliomas de alto grado son mayores con las secuencias EPI-EG que con EPI-SE. La mayoría de los estudios publicados para determinar el grado de los tumores cerebrales utilizaron secuencias T2* EG (80-82,83).

Tras la revisión de lo publicado y por ser la técnica que habitualmente se emplea en nuestro centro fue la secuencia de EG la técnica de perfusión que utilizamos en esta tesis.

En lo referente al tipo de contraste utilizado, se utilizan contrastes basados en gadolinio.

Como diferencia con el contraste convencional 0,5mol/L, el gadobutrol 1.0 mol/L (GD-BT-DO3A, Gadovist), presenta una concentración dos veces mayor, permitiendo administrar la misma cantidad de gadolinio con una menor cantidad de volumen del bolo de contraste que con el contraste convencional consiguiendo una geometría más adecuada del bolo de contraste, con un pico más afilado y un aumento más rápido de la concentración de gadolinio en sangre en el primer paso. (80,84)

Otro contraste también especialmente útil en la PRM es el gadobenato de dimeglumina (Multihance), que presenta unos valores de relajatividad T1 y T2 en sangre dos veces superior, debido a la débil y transitoria interacción del quelato Gd-BOPTA con las proteínas séricas. (80,85)

La dosis estándar del gadobenato de dimeglumina y del gadobutrol permite un descenso de señal similar, de aproximadamente el 30% siendo mayor que la caída obtenida con los agentes de contraste convencionales. Tanto con el gadobenato de dimeglumina como con el gadobutrol pueden obtenerse mapas de alta calidad para la cuantificación del VSC y del FSC, pero sin que existan diferencias significativas entre los mismos. En trabajos que han empleado dosis de 0,3mmol/kg, frente a 0.1 mmol/kg, tanto de gadobutrol como de gadobenato de dimeglumina, no se ha demostrado beneficio clínico.(80,85)

El procesado de la imagen se realiza en una estación de trabajo con programas desarrollados por la casa comercial. Durante el primer paso del bolo del agente de contraste se obtiene una gráfica que muestra cambios de señal en el tiempo en 1 pixel.

La variación de señal en cada voxel es proporcional al volumen sanguíneo del voxel

Se pueden obtener zonas de interés tanto en la parte tumoral como en la sustancia blanca el hemisferio contralateral y conseguir cifras de volumen cerebral relativo, mediante la fórmula:

$$DR2^* = (\ln[S(t)/S_0])$$

siendo S(t) la intensidad de señal en el tiempo, S₀, la intensidad de señal precontraste, y la TE, el tiempo de eco.

Debe calcularse la ratio de la zona tumoral con un tejido estándar normal que suele ser la sustancia blanca contralateral.

3.3.4 Parámetros calculados mediante la perfusión por resonancia magnética : VSC, FSC, TTM, TP, y T_{máx}.

El VSC es el volumen total de sangre que contiene una determinada zona del cerebro y se mide en ml de sangre por 100 gramos de tejido cerebral (ml/100g). El FSC es el volumen de sangre atravesando una determinada zona cerebral por unidad de tiempo, en mililitros de sangre por 100 gramos de tejido por minuto (ml/100g/min). EL TTM representa el tiempo medio que emplea la sangre desde la entrada arterial hasta la salida venosa, medida en segundos.(79,80)

Estos parámetros se relacionan entre si a través de la fórmula

$$TTM = VSC/FSC.$$

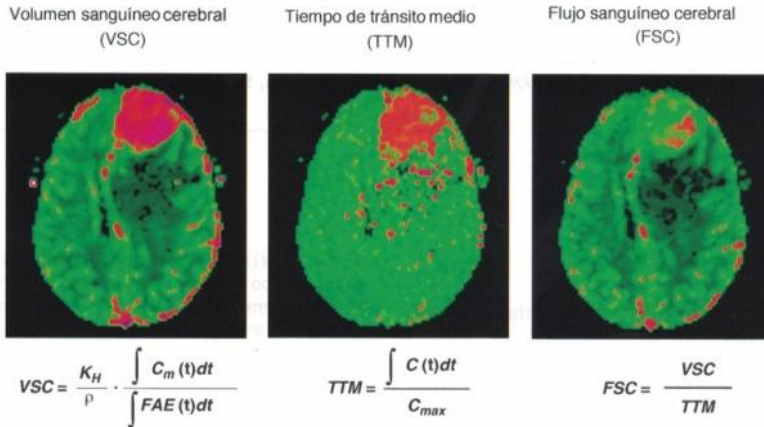


Fig 28. Mapas paramétricos de color. Tomado de J. A. Guzmán de Villoria.

En la figura 28, Villoria presenta un ejemplo de la obtención de mapas paramétricos de color de volumen sanguíneo cerebral (VSC), tiempo de tránsito medio (TTM) y flujo sanguíneo cerebral (FSC) a partir de la función arterial de entrada. Los valores obtenidos son absolutos y la escala de color se ajusta a estos resultados (en rojo valores superiores y en verde o azul valores inferiores).

Para el calculo de FSC y del TTM es necesario el conocimiento de la función arterial de entrada (FAE).

Esta función representa la concentración de agente de contraste en el aporte arterial que irriga un tejido, en función del tiempo.

Así pues, conociendo la FAE y mediante un algoritmo de convolución pueden crearse mapas cerebrales de FSC y de TTM. (79,80)

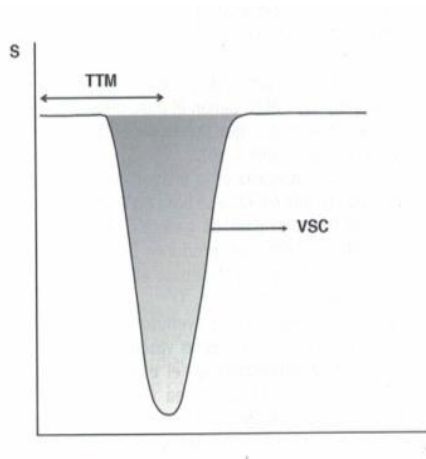


Fig 29. Curva de perfusión. Tomado de J. A. Guzmán de Villoria.

Forma de cálculo de los valores de los parámetros de perfusión a partir de la curva de caída de señal(S), con respecto al tiempo (t) en las imágenes dinámicas de T2*. El área bajo la curva representa el volumen de sangre cerebral VSC. El tiempo de tránsito medio (TTM) es aquel transcurrido desde la inyección del trazador hasta que alcanza la anchura media de la curva. El

flujo sanguíneo cerebral (FSC) se define como el cociente entre VSC y TTM. Mediante este método no es necesario el cálculo de la función arterial de entrada, pero los valores obtenidos son relativos con respecto a un área de referencia.(80)

En el caso del VSC los cálculos pueden simplificarse de forma que pueden determinarse el VSCr calculando el área bajo la curva de concentración-tiempo obtenida a partir de la curva intensidad-tiempo para cada voxel (79,80).

El VSCr es una medida relativa haciendo innecesaria el cálculo de la FAE para su determinación, aunque es cuantitativamente menos exacto al no tener en cuenta circunstancias que cambian, como la arquitectura vascular subyacente, el gasto cardíaco o las condiciones de inyección de contraste. (70,80)

En la mayor parte de los artículos publicados, los valores de VSCr se comparan con el tejido contralateral generalmente con la sustancia blanca del lado contralateral a la lesión. En algunas publicaciones se utilizan como región de referencia una zona homóloga del lado sano contralateral siendo excepcional utilizar la sustancia gris para este proceso(77,78,79,80,81,86).

Los mapas de color del VSC son buenos indicadores de las regiones hipervasculares, pero los valores calculados pixel a pixel poseen una pobre relación señal/ruido. Por ello, es preferible calcular los VSC definiendo regiones de interés (ROI) en las zonas de máximo valor de este parámetro.(78,80)

En nuestro trabajo obteníamos entre cinco y diez regiones de interés (ROI) caracterizando las diferentes áreas del tumor, diferenciando los focos de necrosis, los de mayor densidad celular, el edema vasogénico diferenciándolo del edema tumoral, obteniendo el VSCr de cada área.

El TP corresponde al tiempo que pasa desde el inicio de la inyección del contraste hasta que se consigue el máximo cambio de señal. Este cálculo puede obtenerse con la curva señal/tiempo conseguida con la imagen de susceptibilidad magnética sin necesidad del conocimiento de la FAE. El $T_{m\acute{a}x}$ constituye una estimación del TP tras una convolución con la FAE. (80,87,88)

3.3.5. Dificultades y artefactos. Limitaciones técnicas: Artefactos, Inconvenientes y limitaciones.

Las secuencias de eco de gradiente son muy sensibles a las estructuras de las lesiones que producen heterogeneidad del campo magnético como la sangre, calcio, melanina, metales o lesiones cercanas al hueso y aire (fosa cerebral media). Para reducir esta heterogeneidad se puede reducir el espesor de los cortes y se puede aumentar el intervalo entre ellos. Por otra parte, el cálculo del volumen sanguíneo cerebral relativo puede ser inexacto en lesiones como el GBM y meningiomas donde está afectada o no existe la BHE. Otro inconveniente es que las medidas de volumen sanguíneo cerebral relativo no son cuantificaciones absolutas del volumen sanguíneo. (87)

Otra causa de error es un bajo gasto cardiaco o una baja velocidad de inyección, debido a una insuficiente concentración del agente de contraste, esto impide conseguir el cambio de señal necesario que genere mapas de perfusión adecuados.(81)

Hay que considerar que tasas inferiores a 3ml/s ocasionan una subestimación de los valores de VSC, mientras que valores superiores 5ml/seg no muestran beneficios para la determinación

de este parámetro. Tras una revisión de la literatura publicada, en la mayoría de los artículos se emplean tasas de inyección entre 3-5 ml/s siendo el límite de velocidad empleado de 6ml/s. (80,82,89,90,91,92)

Otro artefacto común es consecuencia de la alteración de la barrera hematoencefálica (BHE). En teoría la PRM ponderada en T2* considera que el contraste permanece en la vasculatura. En el uso diario sabemos que esta premisa no es válida, tampoco lo es la relación lineal asumida entre la concentración y la caída de señal.

Cuando aumenta la permeabilidad de la BHE aparecen los efectos de fuga tanto T1 como T2 ó T2* como fuente de error en la cuantificación de los parámetros de perfusión. (80,93)

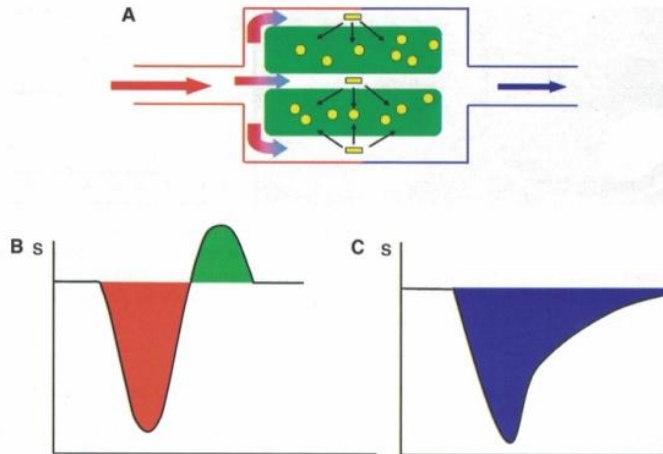


Fig 30. Perfusión y alteración de BHE. Tomado de J.A. Guzmán de Villoria.

En la figura 30 podemos ver:

A) Cuando hay una alteración de la permeabilidad de la BHE se produce paso de contraste desde los vasos hacia el intersticio. B) Debido a este fenómeno se puede producir un efecto de fuga T1 que se traduce en un aumento de la señal (S) después de un periodo de disminución. C) También puede existir un efecto T2 que causa una caída de señal añadida a la que existe por la llegada del bolo del trazador al parénquima de forma que sobrestima el valor del volumen sanguíneo cerebral.

El efecto fuga T1 adicional, debido a que los contrastes de gadolinio tienen efecto T1, está causado por la extravasación del material de contraste y se identifica como un aumento de señal por encima de la línea basal tras la caída inicial (80,94) Fig 31

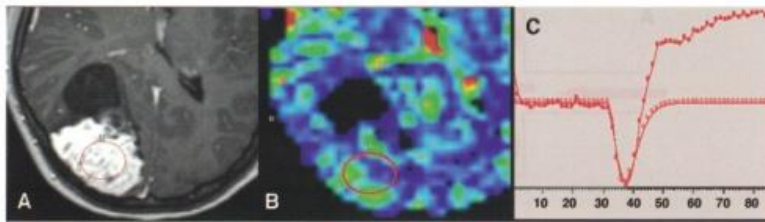


Figura 31. Ejemplo de efecto de fuga en el estudio de PRM debido a la susceptibilidad magnética del contraste. A) Imagen potenciada en T1 con gadolinio en un meningioma parietal con intenso realce del componente solido. B) Se identifica un aumento moderado del VSC en el mapa paramétrico de color. C) la curva de perfusión muestra un aumento de señal por encima de la línea basal tras la caída inicial, debida al efecto T1 del gadolinio por la extravasación del mismo al intersticio.

El área por encima de la línea base es interpretada por el algoritmo como volumen sanguíneo negativo y se sustrae del área por debajo de la línea de base causada por la señal $T2^*(2)$ lo que provoca una subestimación del VSC (81,94). Tomado de J. A. Guzmán de Villoria.

El efecto fuga T2, causará una caída de señal de forma adicional y posterior a la ocasionada por la llegada al parénquima cerebral

del bolo de contraste. En este caso existirá una sobreestimación de VSC (80,93). Fig 32.

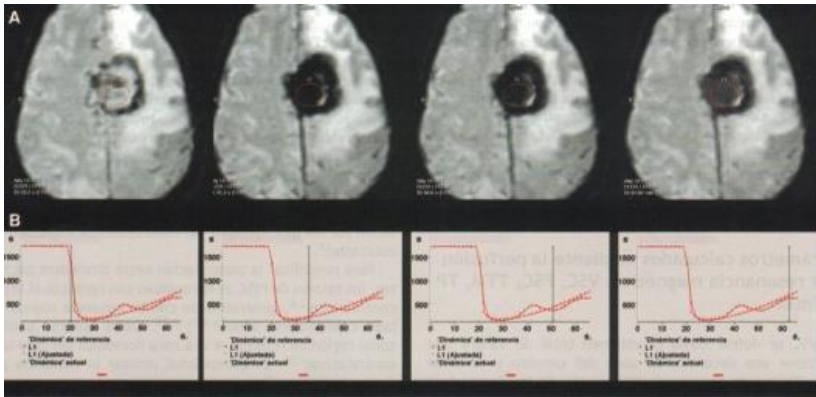


Fig 32. Ejemplo de fuga T2 en un estudio PRM, debido a la susceptibilidad magnética del contraste . A) las imágenes axiales de perfusión `por RM EPI potenciada en T2* representan el mismo plano en imágenes dinámicas sucesivas. B) Curva de perfusión con el indicador de la imagen dinámica correspondiente . Debido al efecto T2 por fuga de contraste se identifica una prolongación de la caída de señal en la neoplasia tras el primer paso de contraste por la microvasculatura cerebral. Este efecto se traduce en las imágenes EPI T2* por una marcada hipointensidad de la tumoración en todas las imágenes obtenidas tras la llegada del contraste. Tomado de J.A. Guzman de Villoria.

Existen varias formas para reolver y evitar estas causas de error consecuencia del efecto T1 o T2 (93), como son la utilización de

contraste con doble concentración, como el caso de gadobutrol 1.0mol/L, permiten un menor volumen de contraste frente al contraste habitual o estándar 0.5mol/L. De esta forma también será menor la cantidad de contraste extravasado por alteración de la BHE.(80)

Otra forma de compensar el efecto de la fuga de contraste es administrando la mitad de la dosis total de contraste entre 5 a 10 minutos antes de la administración del resto del bolo, con objeto de presaturar el intersticio y así elevar la línea base antes de la adquisición de la secuencia, siendo un método muy útil para reducir los efectos T1(80,8193).

Ete fue el método que utilizamos en nuestro trabajo, de forma sistemática en todos los casos estudiados.

Otro problema añadido y a tener en cuenta es que en la cuantificación de los parámetros de perfusión existe una falta de estandarización en la adquisición y en el postprocesado de datos pues existen distintos algoritmos de convolución empleados con los software convencionales proporcionados por las casas comerciales.(93,95)

En nuestro trabajo, todo el análisis se realizó con el mismo método de adquisición, idéntico contraste y la estación de trabajo para el análisis fue la misma.

Los mapas paramétricos de color se emplean para el análisis visual, de forma previa a la valoración de las gráficas derivadas de las curvas volumen tiempo, después se obtiene el VSCr comparando el tejido afecto y la sustancia blanca contralateral.

3.3.6. Aplicaciones clínicas.

La PRM en los estudios oncológicos en general y de los tumores del SNC en particular, se basa en el incremento de las demandas metabólicas consecuencia del crecimiento muy rápido de las células tumorales y el aumento del recambio celular.

La hipoxia e hipoglucemia producidas estimulan la actividad angiogénica mediante la producción de citoquinas, existiendo en una mayor proporción de vasos inmaduros (angiogénesis tumoral) con un incremento patológico de la permeabilidad. (80,96,97,98)

Esta neoangiogénesis puede cuantificarse mediante PRM, y además el grado de angiogénesis permitirá valorar la agresividad

biológica de las neoplasias intracraneales, tal como se vió cuando se explico el sistema de grados de la OMS.

Las medidas de volumen de sangre cerebral relativo han mostrado correlación con los datos de la angiografía convencional e histológica como lo demuestran los trabajos publicados. (80,89,99)

Hay que tener en cuenta que no siempre el aumento de vascularización tumoral indica malignidad, siendo la principal excepción los tumores extraxiales (papilomas del plexo coroideo, neurinomas o meningiomas que son de base tumores muy vascularizados) y el hemangioblastoma que es un tumor intraxial benigno también muestra unos valores de VSC muy elevados. Esto ocurre por tratarse de tumores muy perfundidos, puesto que estos tumores están formados por abundantes capilares (78,96,98,100).

También es importante destacar, pues es motivo en general de confusión por parte de los clínicos e incluso radiólogos no especializados en neuroradiología, que pueden verse zonas en el tumor con aumento de perfusión que no se correlacionan necesariamente con áreas de realce en la imagen por RM en las

secuencias potenciadas en T1 (78,79,101). Las zonas de captación en las secuencias T1 indican áreas de alteración de permeabilidad de BHE, y este hecho es trascendental pues si nos guiáramos únicamente por las características morfológicas en resonancia realizada cometeríamos el error de diagnosticarlas como zonas de bajo grado o de edema cuando en realidad son focos de alto grado, porque no hay realce tras la administración de contraste siendo esto necesario conocerlo de cara al tratamiento y, área de resección quirúrgica o biopsia.

Es de gran valor, que la perfusión diferencie entre zonas de alto y bajo grado aunque no exista realce tras la administración del contraste.

En pacientes que reciben terapias antitumorales, la perfusión será un método no invasivo eficaz para ver cambios en el volumen sanguíneo cerebral relativo durante el tratamiento y puede usarse como monitorización de la eficacia terapéutica, sin necesidad de nuevas biopsias con el peligro que estas añaden en un paciente tratado e intervenido previamente.

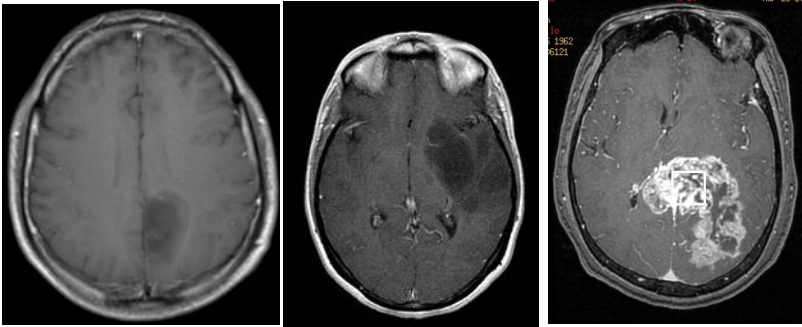
3.3.6.1.Determinación del grado tumoral, agresividad, de los Gliomas.

La determinación del grado de agresividad de los tumores cerebrales es de gran importancia puesto que en la mayoría de los casos, los tumores de alto grado III y IV de la OMS y las metástasis cerebrales necesitan además de la cirugía tratamiento complementario con quimioterapia más radioterapia y los nuevos fármacos antiangiogénicos, mientras que los tumores de bajo grado (I y II), la cirugía puede ser curativa en el grado I añadiéndose la radioterapia tras la extirpación quirúrgica en el grado II. El grado tumoral se relaciona con el pronóstico de la enfermedad, el tiempo de supervivencia es significativamente menor en los tumores de alto grado (102,103,104).

La mayoría de los artículos publicados acerca de la determinación del grado tumoral se basan en los gliomas. En los gliomas de alto grado es fundamental la proliferación vascular para determinar la malignidad y la supervivencia, así como determinar el pronóstico y la terapia. Varios estudios han encontrado correlación estadística significativa entre el volumen sanguíneo cerebral relativo en el tumor y vascularización tumoral determinada mediante angiografía convencional. Los

astrocitomas de bajo grado tienen un significativo descenso de volumen sanguíneo cerebral relativo con respecto a los de los astrocitomas anaplásicos o glioblastomas. Los astrocitomas anaplásicos tienden a tener un volumen sanguíneo cerebral relativo más alto que los astrocitomas de bajo grado, pero más bajo que los glioblastomas (105). Esto permite dirigir la biopsia estereotáxica en el lugar de mayor volumen cerebral relativo del tumor y para disminuir la tasa de errores de la histología en gliomas de alto grado debido a la heterogeneidad del tumor. Hacemos mapas de perfusión con el fin de seleccionar la zona de biopsia, esto es particularmente interesante en tumores que no captan contraste e incrementamos la confianza cuando utilizamos esta técnica junto con la espectroscopía multivoxel permitiendo mapear la totalidad el tumor a estudiar. Los valores de VSC son significativamente superiores en los tumores de alto grado.

En los estudios publicados las regiones de interés (ROI) VSCr variaban desde 1,16 a 3.9 con sensibilidades y especificidades en la gradación tumoral que variaba entre 100 -72,5% y 96,8-55% respectivamente. (9,11,18,23,24,50).



Astrocitoma de bajo grado Astrocitoma anaplasico Glioblastoma

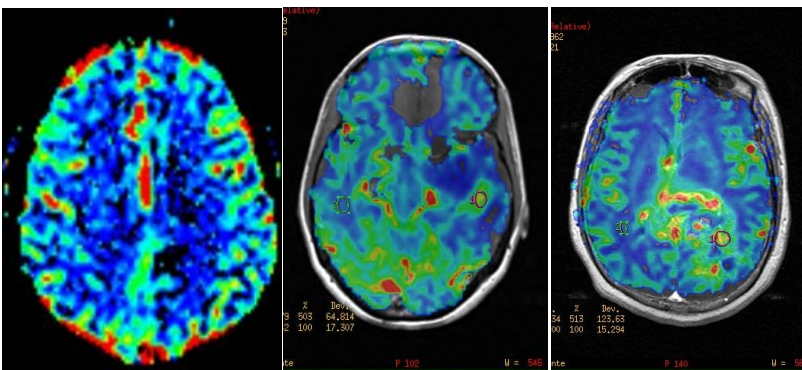


Fig 33. Perfusión y grado tumoral. Incremento de perfusión con el grado tumoral.

En el caso de los oligodendrogliomas aparece una dificultad añadida presentando elevación de VSC independientemente del grado de agresividad. Una proporción de oligodendrogliomas de bajo grado tienen valores elevados, superiores a los astrocitomas

difuso de bajo grado, debido a que presentan una densa red de capilares, incluidos los de bajo grado (102,106,107,108,109)

3.3.6.2. Diferenciación del tipo histológico tumoral.

Los estudios de perfusión cerebral proporcionan información útil para diferenciación de los tipos histológicos tumorales.

Los Linfomas presentan una relativa disminución de los valores de VSC a pesar de la agresividad histológica, con respecto a los tumores gliales de alto grado. La causa de ello constituye un hecho muy destacado y que hay que conocer, se explica porque los linfomas presentan un patrón de infiltración angiocéntrico dónde las células tumorales forman capas concéntricas perivasculares sin que la neovascularización sea un hallazgo predominante.

No obstante, los valores de la VSCr pueden estar elevados en más de un 25% de los casos y en cualquier caso estarán elevados con respecto a los tumores de bajo grado y las lesiones tumefactivas desmielinizantes. (80,100, 110,111,112,113)

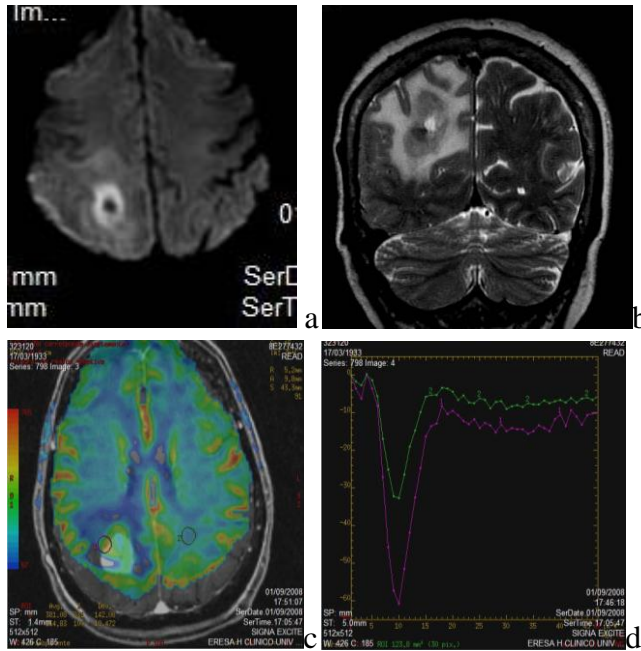


Fig 34. Perfusión en Linfoma cerebral.Tumor parietal derecho con restricción de difusión en a. En d, los valores de VSC del tumor son superiores a los de la sustancia blanca contralateral. Confirmado por Anatomía Patológica.

3.3.6.3.Diferenciación entre tumor primario y metástasis.

Los estudios de perfusión permiten la diferenciación entre tumor primario glial de alto grado y metástasis cerebral.

Las metástasis se extienden al SNC por vía hematogéna induciendo neovascularización, estos capilares neoformados son

similares a los gliomas malignos, pudiendo obtenerse valores de VSCr similares entre tumor primario de alto grado y metástasis.

Sin embargo se han encontrado diferencias significativas en los valores VSC en el edema peritumoral dado que estos valores se encuentran significativamente elevados en los gliomas con respecto a las metástasis (114).

En las metástasis, el edema vasogénico acompañante esta constituido por una fuga de agua de los capilares ya que las células tumorales no están fuera de la masa neoplásica. Este liquido que migra desde el sistema vascular destruye la microcirculación y disminuye el flujo sanguíneo cerebral. Sin embargo, en los gliomas las células tumorales están presentes en el edema peritumoral, por tanto esta zona de vascularización está relativamente preservada. (114)

El edema de los gliomas de alto grado es infiltrativo mientras que el de las metástasis es vasogénico.

Es el mismo principio utilizado mediante la espectroscopia, el área perilesional infiltrado presenta un incremento en la relación COL/NAA que no ocurre en la metástasis.

La combinación de ambas técnicas facilita el diagnóstico diferencial.

3.3.6.4 Diferenciación con lesiones no neoplásicas. LTD: lesiones tumefactivas desmielinizante.

La PRM proporciona información para la diferenciación con lesiones que en RM morfológica simulan lesiones tumorales, como es el caso, de las Lesiones tumefactivas desmielinizantes (LTD), que presentan efecto masa, realce tras contraste y pueden presentar necrosis o quistes de forma similar a tumores agresivos. (115)

Cha et al (115) demuestran que las LTD tienen valores de VSCr inferiores, de forma significativa, a los encontrados en los gliomas de alto grado, e incluso en los Linfomas. En su serie, ninguna lesión presenta un valor superior a VSCr >2, esto es lógico pues no hay angiogénesis tumoral. Además y como elemento diferenciador y muy útil para el diagnóstico, estas lesiones presentan venas que atraviesan las lesiones en su recorrido dirigidas hacia el margen de los ventrículos laterales, identificándose en el estudio de perfusión como estructuras vasculares en las imágenes dinámicas potenciadas en T2*.

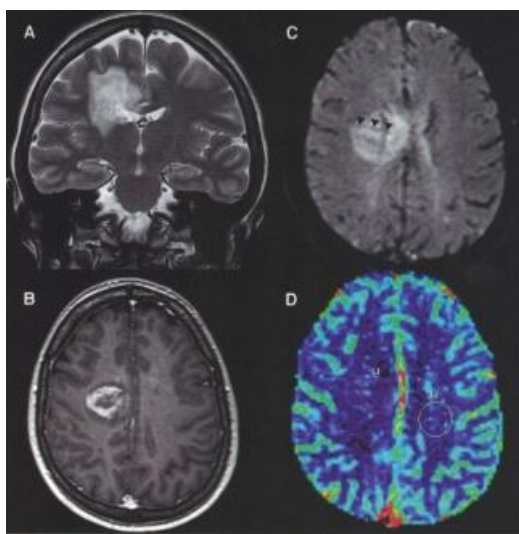


Fig 35. Perfusión en LTD. En el mapa paramétrico de color, el VSC en la lesión periventricular derecha es similar al encontrado en el centro semioval izquierdo. Tomado de J.A. guzman de Villoria.

3.3.6.5 Seguimiento y monitorización postratamiento.

La diferenciación entre necrosis postradiación y recidiva tumoral presenta implicaciones terapéuticas, normalmente son indistinguibles clínica y radiológicamente. Desde un punto de vista patológico, sin embargo son diferentes, aunque la patogenia de la radionecrosis no esta clara, presenta un daño

extenso endotelial y necrosis fibrinoide, mientras que la recidiva se caracteriza por una proliferación vascular.

Los mapas de perfusión serán fundamentales para diferenciar las dos entidades.

En la radionecrosis se observa una disminución del volumen sanguíneo cerebral relativo (116).

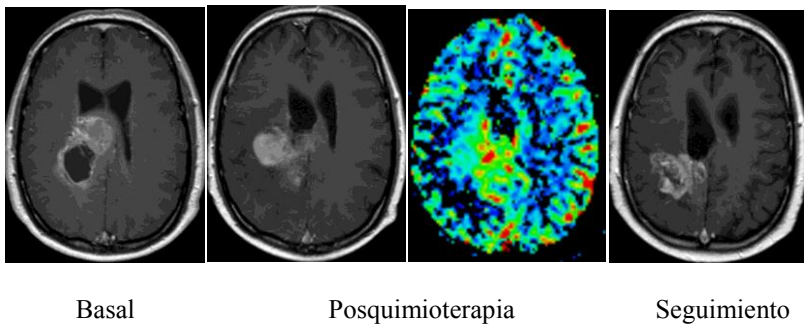


Fig 36. Perfusión tras tratamiento. Progresión. El incremento de color en el mapa paramétrico indica actividad tumoral persistente como se demuestra en el control de seguimiento psoterior.

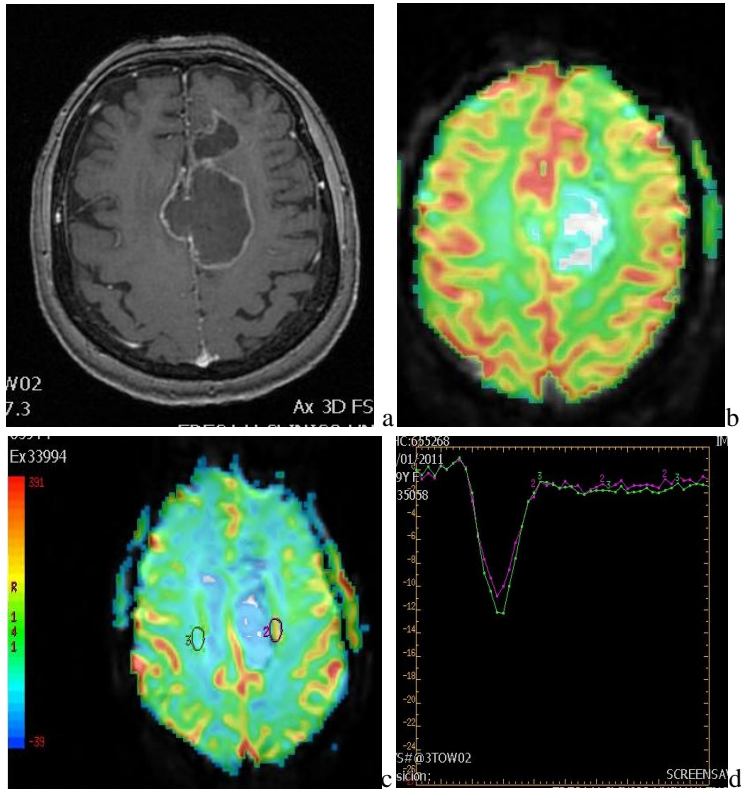


Fig 37. Perfusión tras tratamiento: En a, Radionecrosis en secuencia T1 con contraste. El mapa paramétrico de color, b y c, es claramente inferior al de la sustancia blanca copntralateral como signo de ausencia de angiogénesis.En d, la curva de perfusión no muestra incremento del VSCr, con respecto al parénquima contralateral, en las áreas mejor perfundidas periféricas.

3.4.DIFUSIÓN.

3.4.1 Introducción

La imagen potenciada en difusión (DWI) adquirida mediante RM es un método de adquisición de imágenes con EPI que evalúa el movimiento microscópico de las moléculas del agua.

Normalmente este movimiento es desorganizado (aleatorio) y se le denomina movimiento browniano.

En el cerebro, el contraste de las imágenes de difusión depende principalmente de las moléculas de agua localizadas en el espacio extracelular.(122)

La difusión expresa el movimiento aleatorio microscópico de las moléculas en un medio líquido asociado a un comportamiento técnicamente inducido.

Las secuencias de resonancia magnética RM potenciadas en difusión visualizan esta propiedad debido a la pérdida de la intensidad de señal de las moléculas en movimiento (117).

Para obtener imágenes de difusión es necesario utilizar gradientes magnéticos especiales para aumentar la sensibilidad a los movimientos microscópicos.

En general, se establecen dos modelos principales de difusión :

En la difusión isotrópica las moléculas se mueven en todas las direcciones por igual (p.ej., la del líquido cefalorraquídeo en los ventrículos).

En la difusión anisotrópica el movimiento está parcial o totalmente restringido, siendo mayor en una dirección que en otra (p. ej., la de la sustancia blanca).

3.4.2 Movimiento Browniano.

La base física de las imágenes potenciadas en difusión radica en la sensibilidad natural de la RM para captar y cuantificar el movimiento de las moléculas de agua. Este movimiento es aleatorio y se conoce como movimiento browniano en honor a su descubridor en 1827, Robert Brown. Las moléculas que experimentan este tipo de desplazamiento describen una ruta caótica, debido a los choques continuos con las partículas del medio en el que se encuentran, donde la velocidad es proporcional a la temperatura del sistema.

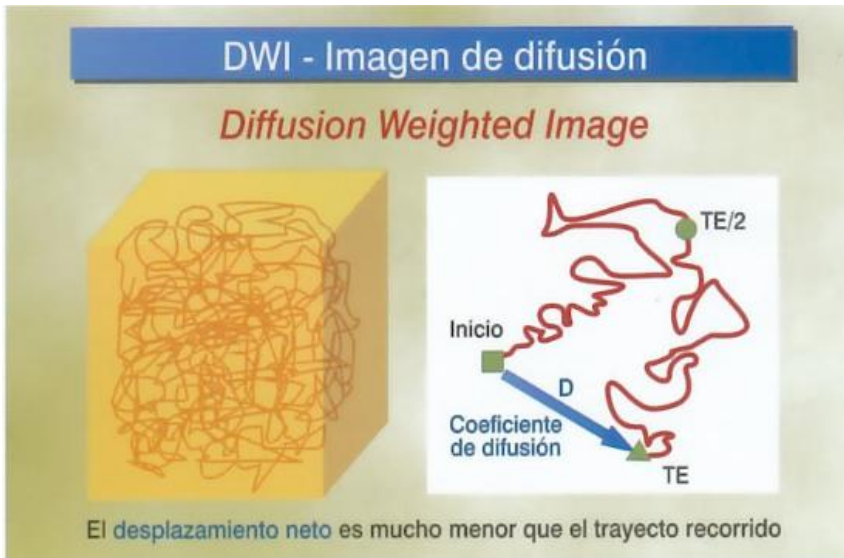


Fig 38. El CDA (mm^2/s), es la medida de este desplazamiento neto por unidad de tiempo. Tomado del Atlas de RM de J. La Fuente.

Pese a que el desplazamiento inducido por una sólo partícula no resulta apreciable, el choque de una gran cantidad de ellas si produce un desplazamiento globalmente significativo, pudiendo cuantificarse gracias a las aportaciones en 1905 de Alber Eintein (118).

De esta forma, aunque la naturaleza caótica del movimiento haga impredecible la dirección de su desplazamiento, es posible calcular la distancia recorrida por la partícula durante un intervalo temporal t .

Esta distancia se conoce como desplazamiento medio y se obtiene a partir de la ecuación: $R=\sqrt{6Dt}$.

D= coeficiente de difusión de la molécula (dependiente de la temperatura) y t= intervalo de tiempo durante le cual la particula se desplaza.

3.4.3 Barreras al movimiento.

El sistema nervioso central tiene unas barreras físicas que influyen en la cuantificación de la difusión. Cuando el desplazamiento de las moléculas queda limitado, su difusión depende de la dirección y no puede expresarse mediante un valor escalar, este fenómeno introduce un concepto esencial en la difusión: la anisotropía. Cuando en un sistema físico, una partícula experimenta un movimiento browniano aleatorio y el medio en el que se encuentra no contiene barreras, la partícula se moverá libremente en todas las direcciones, es decir la probabilidad de que se mueva en una u otra dirección es la misma. En estos casos se dice que la difusión es isotrópica. Sin embargo si en un medio, existen barreras físicas (p,eje., un axón) la partícula pierde libertad de movimiento y no puede

desplazarse por igual en todas las direcciones. En este caso la difusión está restringida y se le denomina anisotropía(Fig 31).

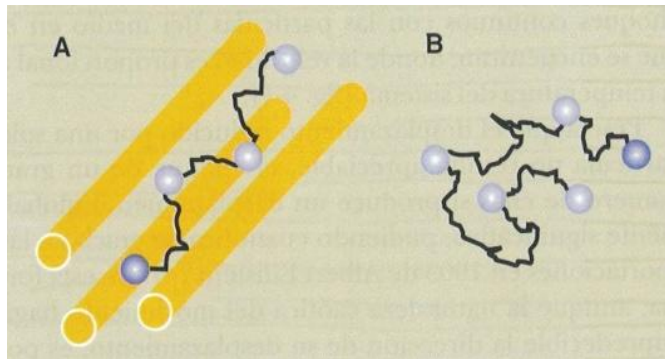


Fig 39. Representación de la Anisotropía en el SNC. Tomado de neuroimagen, de F. Maestú.

La difusión del agua en el parénquima cerebral es menor que la del agua en el LCR, ya que las moléculas deben moverse tortuosamente alrededor de las contenciones presentadas por las fibras, organelas, macromoléculas y membranas axonales. En la sustancia blanca cerebral, los axones mielinizados están alineados longitudinalmente y hacen que la difusión, respecto a los axones, sea más paralela que perpendicular, puesto que las moléculas tienen que atravesar un menor número de obstáculos en la dirección paralela.

Debido a la estructura microscópica del cerebro, la difusión aquí es anisotrópica por lo que se deben obtener medidas en diferentes direcciones para obtener información de la anisotropía de la difusión de los tejidos y construir un mapa de difusión completo DTI.(119).

Es importante resaltar que en los tejidos histológicos el coeficiente de difusión no es la única causa de movimiento molecular, ya que también existe una aportación por la perfusión cerebral debida a la microcirculación sanguínea en la red capilar, por ello se ha propuesto el término de coeficiente de difusión aparente.

Desde un punto de vista teórico, las imágenes potenciadas en difusión se corresponden con una imagen T2 atenuada.

El grado de atenuación está determinado por una ley exponencial, tomando como variables de entrada el factor de potenciación b escogido y el coeficiente de difusión aparente en cada una de las unidades de volumen (voxeles).

La selección de un factor b adecuado, tiene por tanto, una influencia decisiva en las imágenes resultantes, ya que este determina el grado de potenciación en la difusión y constituye

en si mismo una descripción del tipo de secuencia empleada. Calculándose a partir de la ecuación propuesta por Le Bihan en 1986(120):

$$b = \gamma^2 G^2 d^2 (\Delta - d/3)$$

A nivel intuitivo el factor b determina inversamente cuanta contribución tiene la imagen final obtenida durante la secuencia RM de difusión.

Debido a que la intensidad en cada voxel no sólo depende del movimiento de las moléculas de agua , sino que además presenta una contribución debida al contraste T2 proporcionado por el propio tejido, se necesita disponer de una imagen no potenciada en difusión $b=0$ s/mm², para realizar adecuadamente los cálculos paramétricos. En este sentido, uno de los problemas comunes en la aplicación de los mapas paramétricos de difusión lo constituye el llamado efecto brillo por T2 (121). Este fenómeno se produce cuando el brillo de una determinada región de la imagen no está provocada por un bloqueo en la difusión sino por una excesiva contribución del T2 local.

3.4.4.Consideraciones técnicas.

Para generar una imagen de difusión el aparato de resonancia aplica un gradiente magnético en una determinada dirección espacial que sirve para realinear las moléculas de agua estacionarias, haciendo que estas emitan una señal. Por el contrario, los cambios causados por las moléculas en movimiento impiden el realiniamiento con la pérdida de señal consiguiente.

Así tras la aplicación de gradientes sensibles a la difusión, el agua normalmente en movimiento se evidencia como una pérdida en la intensidad de señal, y se observa un incremento en la intensidad de señal en aquellas regiones en las que las moléculas de agua permanecen estacionarias(123,124). La cantidad de señal en la imagen depende de la fuerza de gradiente de difusión aplicada y el parámetro que refleja la duración y la fuerza del gradiente se denomina valor b.

El fenómeno que traduce una preponderancia direccional del agua en movimiento se denomina anisotropía. La anisotropía es mayor cuando se mide perpendicular a la dirección en la cual se aplica la gradiente de difusión; así, dependiendo de la dirección

de los tractos de sustancia blanca y de la gradiente de difusión, podremos tener un aumento normal en intensidad de señal. Para evitar confundir este aumento de señal con uno patológico se adquieren imágenes con gradientes de difusión aplicadas en tres planos del espacio x,y,z , y estas se combinan en una sólo imagen de difusión denominada isotrópica en la cual el aumento de intensidad de la señal se deberá considerar patológica.

3.4.5. Procesado de la imagen.

Al igual que en otros ámbitos de la imagen médica, un aspecto crucial cuando se adquiere las DWI es la optimización de la relación señal/ruido por unidad de tiempo. Una vez ajustada la resolución espacial necesaria (en las tres direcciones del espacio) y la lectura del espacio- k , se suele recurrir para mejorar la señal a la repetición de la secuencia un número determinado de veces para promediar y reducir el impacto del ruido aleatorio, permitiendo así que todo el posproceso se realice a partir de datos más fiables a costa de aumentar considerablemente la duración de la secuencia.

Para cuantificar el grado de movimiento del agua es necesario procesar las imágenes de difusión y obtener mapas del

denominado coeficiente de difusión aparente (CDA). Para medir el CDA debemos tener imágenes con dos o más valores b . Algunas instituciones utilizan tres valores de b (0, 500, y 1000 s/mm^2).

Al contrario de las imágenes de difusión anisotrópicas o isotrópicas las zonas con restricción del movimiento del agua tendrán valores más bajos de CDA y aparecerán como áreas de baja intensidad de señal en estos mapas.

3.4.6. Dificultades y limitaciones técnicas.

Al igual que las imágenes de perfusión, las de difusión pueden verse degradadas por artefactos. Los artefactos más prominentes se deben a efectos de susceptibilidad magnética y se ven en las interfase entre hueso, aire y cerebro, como en las zonas del peñasco , del temporal o frontal basal. El hierro contenido en los hematomas y las calcificaciones producen importantes artefactos también. Las secuencias de imágenes eco planares (EPI echo planar imaging) son sensibles a los artefactos de susceptibilidad magnética producidas por las interfaces tisulares (aire-hueso-parénquima). Un buen método para minimizar este artefacto es

utilizar bobinas de cabeza multielemento que permitan aplicar técnicas de aceleración en paralelo.

Estas lecturas disminuyen el tiempo de adquisición y también los artefactos de susceptibilidad paramagnética, mejorando considerablemente la calidad final de la imagen.

3.4.7. Aplicaciones clínicas.

La enfermedad neuronal que inicialmente mayor interés ha despertado en los estudios de difusión es la isquemia, constituye su aplicación más conocida aplicación. Pero también en otras patologías del SNC resulta muy útil. En los tumores, la alta celularidad bloquea la difusión, también en los abscesos debido a la viscosidad de su contenido necrótico.

El principal uso de las imágenes de difusión en la práctica clínica en el neurodiagnóstico de los tumores del SNC reside en discriminar tumores, de aquellas masas no neoplásicas con características similares en las secuencias convencionales, como tumores necróticos frente a abscesos, tumores epidermoides frente a quistes aracnoideos, o linfomas frente a GBM y toxoplasmosis.

En relación con las lesiones con captación en anillo con un centro que puede corresponder a necrosis o absceso, las imágenes de difusión muestran hiperintensidad de señal con valores de CDA bajos cuando el contenido es de alta viscosidad como el pus, en cambio muestran hipointensidad de señal con valores de CDA altos cuando se trata de necrosis tumoral, debido al contenido menos denso y fluido, que permite una mayor movilidad de las moléculas del agua. (125,126)

En el caso de los tumores epidermoides y los quistes aracnoides, los cuales tiene prácticamente el mismo comportamiento de señal en las ecuencias convencionales, la difusión muestra características similares al LCR, para los quistes aracnoideos (hipointensidad de señal), mientras que para los tumores epidermoides, que en teoría son sólidos, muestra mayor intensidad de señal que el LCR(127).

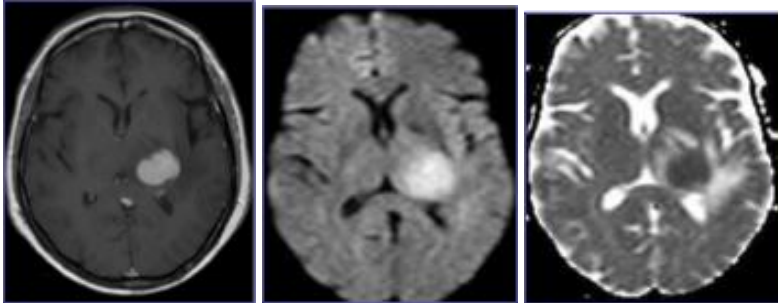
En estas patologías, la ERM presenta perfiles metabólicos con biomarcadores específicos, incluso para distinguir abscesos aerobios y anaerobios o quistes.

Distinguir entre toxoplasmosis y linfoma cerebral en los pacientes VIH es difícil pero clínicamente muy importante.

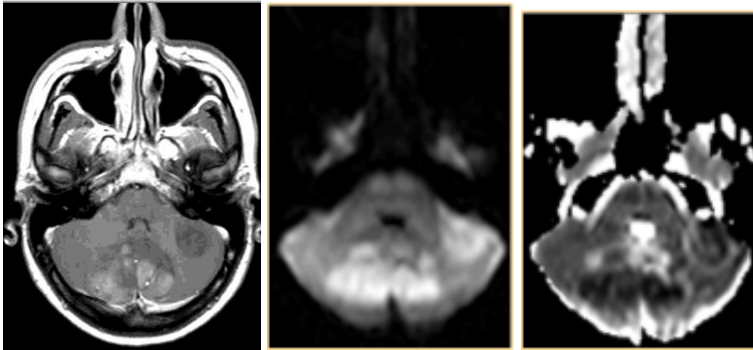
La difusión ha mostrado ser útil, con valores de difusión mayores (mayor CDA), en el caso de la toxoplasmosis comparando con los linfomas.

Aunque se encuentra alguna superposición en los valores CDA, Camacho et al, han mostrado que un valor mayor a 1.6 estuvo fuertemente asociado a toxoplasmosis.(128)

La difusión se utiliza también para discriminar la histología y el grado tumoral (la alta celularidad) tumoral presenta valores de CDA bajos, figura 40, (129-130), discriminar la recurrencia tumoral de la necrosis por radiación (133), discriminar edema peritumoral de la infiltración tumoral(131-132). También en la monitorización de la respuesta tumoral a la quimioterapia(134-135).



a) LINFOMA.



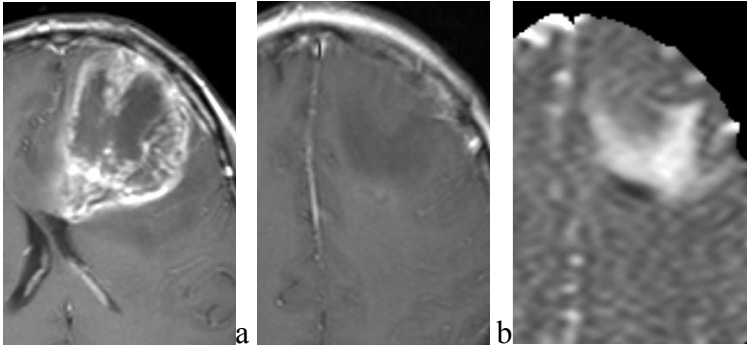
b) MEDULOBLASTOMA.

T1+GD

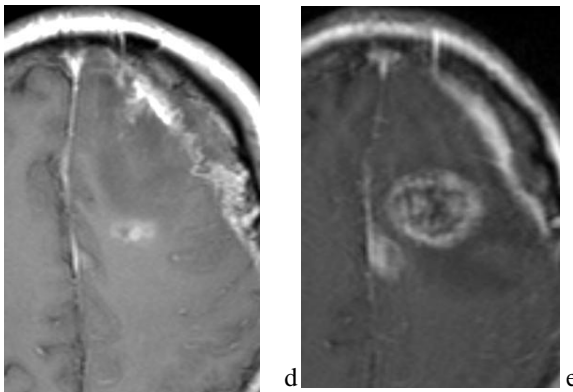
DWI

ADC

Fig40. Tumores con bajo CDA y alta celularidad. La alta celularidad, aumento de densidad celular como causa de restricción del agua libre extracelular. En tumores como el Linfoma y el Meduloblastoma causan restricción de difusión.



T1+Gd al diagnóstico (a), en localización superior al foco de captación (b), pequeño foco de restricción de difusión(c).



d) 4 días tras cirugía , e) 2 meses postcirugía.

Aparece captación en el foco de restricción de la difusión en el estudio inicial.

Fig41. Valor predictivo del CDA. La existencia de focos de restricción de difusión en un tumor de alto grado es factor predictivo de mala evolución, predice áreas que evolucionaran a focos con relace tras contraste en la evolución posterior del tumor. En 67/208 (32%) de glioblastomas encuentra focos de DWI +.

En 27/67(40%) no se asocian a focos de captación en una mediana de tres meses. Atribuye el CDA+ a: alta celularidad o a focos de isquemia relativa. Tomado de A.Gupta, , AJNR AM J Neuroradiol 32:1301-06; Aug 2011.

4. MATERIAL Y MÉTODOS.

El objetivo principal es demostrar que el uso integrado de la Resonancia Magnética Multimodal (espectroscopía, perfusión y difusión) incrementa la precisión del diagnóstico de los tumores intraxiales del SNC.

Nuestro estudio, en cuanto evaluación de pruebas diagnósticas es un estudio descriptivo y transversal. Se evaluaron los resultados obtenidos teniendo como prueba de referencia los resultados de la anatomía patológica.

En todos los casos obtenemos un diagnóstico de confirmación, en la mayor parte de los casos era anatomopatológico, cuando no se pudo realizar se llegó al diagnóstico bien por datos clínicos o por pruebas de laboratorio, que confirmaban o no el resultado obtenido por nuestro algoritmo diagnóstico mediante la Resonancia Multimodal.

Este estudio fue realizado en el Hospital Clínico Universitario de Valencia durante los años 2008 a 2011. Las pruebas fueron solicitadas desde el servicio de Neurocirugía, Neurología, Oncología y Medicina Interna.

La estrategia diagnóstica empleada es utilizada de forma habitual y practica en el diagnóstico y caracterización de las masas cerebrales intraxiales en nuestro centro.

Se trabaja con los 134 pacientes registrados en la base de datos (54 mujeres, 80 hombres, con una edad media de 58,2 años).

Tabla 4. Datos demográficos.

| Sexo | Varón | Mujer |
|---------------------|-------------|------------|
| Edad Media | 57,2 años | 54 años |
| Rango | 22-82 años | 28-80 años |
| Desviación estandar | 55.58±19.68 | 60,35±1.86 |

Tabla5.Número de lesiones.

| Número de Lesiones | Única | Múltiples |
|--------------------|----------|-----------|
| | 114(85%) | 24(15%) |

En el 85% de los casos los pacientes presentaban una única lesión al diagnóstico, en un 15% las lesiones eran múltiples o multicéntricas, incluidas las lesiones infiltrativas que afectaban más de un lóbulo. También se describió la localización de las lesiones, en que lóbulo era localizado, si existía afectación de más de un lóbulo y si las lesiones eran supra o infratentoriales.

El lóbulo que más se encontró afectado fue el lóbulo frontal; en un 37.7% de los casos, la lesión asentaba en el mismo. En un 13,4% de los casos eran varios los lóbulos afectados.

Tabla 6. Localización de las lesiones.

| | |
|-----------------------------|------------|
| Localización Cerebral | 134 casos |
| Frontal | 50(37.7%) |
| Temporal | 22(16.4%) |
| Parietal | 23(17.16%) |
| Occipital | 7(5.2%) |
| Núcleos de la base | 11(8.2%) |
| Infratentorial | 3(2.2%) |
| Múltiples Lobulos afectados | 18(13.4%) |

En todos los casos se obtuvo consentimiento informado para la realización del estudio. Las solicitudes procedían, en su mayoría, de diferentes servicios del Hospital Clínico Universitario de Valencia, especialmente del servicio de Neurocirugía del Hospital. También, en algún caso procedían de otros hospitales comarcales, por ser nuestro hospital centro de referencia neuroquirúrgica.

Se anonimizaron los datos de identificación de los pacientes para la elaboración del estudio y su tratamiento estadístico.

Se siguió el protocolo de la ley oficial de protección de datos descrita en el Real Decreto 1720/2007. Dentro del estudio multicéntrico eTUMOR(EPWI-LSHC-2004-503094), en el que participamos, el estudio fue autorizado con fecha del 27-9-2007 por el comité ético del Hospital Clínico Universitario de Valencia.

El resultado de las pruebas de imagen quedan archivadas en un sistema PACs del Hospital Clínico Universitario de Valencia para consulta y revisión.

Se utilizó la estadística bayesiana para el análisis estadístico. Todos los casos se estudiaron en el Hospital Clínico

Universitario de Valencia. Todos los estudios se llevaron a cabo con el mismo protocolo diagnóstico.

4.1. Protocolos de las técnicas de diagnóstico utilizadas.

4.1.1 Protocolo Morfológico.

Se realizaron en un equipo de resonancia de GE Medical Sytems, Milwaukee de 3 Tesla:

Tabla 7. Tabla de Protocolos Morofológicos.

| | | | |
|----------------------|--------------|------------------|-------|
| Sagital T1 | 20 cortes | 2'28" | |
| Plano | Oblicuo | Modo | 2D |
| Sec. de Pulso | Eco de Espin | Opcion Imagen | VBw |
| TE | Minimum | TR | 620 |
| FLIP Angulo | - | ETL | - |
| Tiempo Inversión | - | BW | 31.25 |
| Frecuencia | 512 | Fase | 224 |
| Dirección Frecuencia | S/I | Auto Center Freq | Water |
| | | Flow Comp direct | - |
| FOV(campo de visión) | 240 mm | Espesor de corte | 5mm |
| Frecuencia | 512 | Fase | 224 |
| NEX | 1 | Fase FoV | 1 |
| Espacio entre corte | 1,5mm | | |

Continuación Tabla 7. Tabla de Protocolos.

| | | | |
|----------------------|-----------|--------------------|----------------------|
| Axial FLAIR | 20 cortes | 2'24" | |
| Plano | Oblicuo | Modo | 2D |
| Secuencia de Pulso | T2 FLAIR | Opciones de Imagen | VBw,TRF,Fast ZIP 512 |
| TE | 150 | TR | 10000 |
| Angulo FLIP | - | ETL | - |
| Tiempo Inversión | 2250 msec | Bw | 62.50 |
| Frecuencia | 384 | Fase | 256 |
| NEX | 2 | Fase FOV | - |
| Dirección Frecuencia | A/P | Auto centro Frec. | Agua |
| | | Autoshim | On |
| FOV | 220 | Espesor de corte | 5,5mm |
| Espacio entre corte | 1,5mm | | |

Continuación de Tabla 7. Tabla de Protocolos.

| | | | |
|-----------------------------------|---------------|---------------------|------------|
| AXIAL GRADIENTE T2 | 20 cortes | 1'39" | |
| Plano | Oblicuo | Modo | 2D |
| Pulso Sec. | Gradient Echo | Imagen opcion | FC, ZIP512 |
| TE | 150 | TR | 800 |
| Flip angulo | 20 | ETL | - |
| Inversion tiemp | - | Bw | 31,25 |
| Frecuencia | 256 | Fase | 160 |
| NEX | 1 | Fase FOV | 0,75 |
| Frec Dir | A/P | Auto Center Freq | Water |
| | | Autoshim | On |
| FOV | 22 | Espesor de corte | 5,5mm |
| Espacio entre corte | 1,5mm | | |

Continuación de Tabla 7.Tabla de Protocolos.

| | | | |
|------------------------|-----------|------------------------|---------------------------------------|
| Axial T2 | 20 cortes | 3'17" | |
| Plano | Oblicuo | Modo | 2D |
| Pulso Sec. | Spin Echo | Imagen opción | FC, VBw, EDR, TRF, Fast, ZIP512 |
| TE | 102 | TR | 4800 |
| Flip angulo | - | ETL | 20 |
| Inversion tiempo | - | Bw | 31,25 |
| | | | |
| Frecuencia | 512 | Fase | 256 |
| NEX | 4 | Fase FOV | 0,75 |
| Frec Dir | S/I | Auto Center Freq | Water |
| | | Flow Comp Direction | Slice |
| | | Autoshim | Off |
| FOV | 220 | Espesor de corte | 3,5mm |
| Espacio entre corte | 1mm | | |

Continuación de Tabla 7. Tabla de Protocolos.

Administración de media dosis de contraste previo a la secuencia de perfusión.

| | | | |
|-----------------------------|--|------------------|----------|
| AXIAL PW GRE-EPI | 10 cortes | 1'37" | Shots: 1 |
| Plano | Axial | Mode | 2D |
| Pulse Sec | Gradient Echo | Imagen ocction | Mph, EPI |
| TE | Minimum | TR | 1900 |
| Flip angulo | 60 | ETL | - |
| Inversion tiempo | - | Bw | - |
| Multifase Screen | 51 Fases por intervalo de localización | | |
| Frecuencia | 128 | Fase | 128 |
| NEX | 1 | Fase FOV | 1 |
| Frec Dir | R/L | Auto Center Freq | Water |
| | | Autoshim | Off |
| | | Fase correct | On |
| FOV | 26 | Espesor de corte | 5mm |
| Espacio entre corte | 1mm | | |

Las secuencias con contraste fueron obtenidas tras la administracion de 0.1 mmol de gadolininio: Gadobenate Dimeglumine (Multihance de BRACCO imaging) por

kilogramo de peso. Se utilizó una antena de recepción y emisión cabeza de ocho canales .

Cuando aumenta la permeabilidad de la BHE aparecen los efectos de fuga tanto T1 como T2 ó T2* como fuente de error en la cuantificación de los parámetros de perfusión, como se explico durante la descripción de la secuencia de perfusión por RM, para evitarlo administramos la mitad de la dosis total de contraste previo a la adquisición de la secuencia de perfusión.

Continuación de Tabla 7. Tabla de Protocolos.

| AXIAL 3D NAVEGADOR | | 8"12" | |
|---------------------------|----------|---------------------|---------------------|
| Plano | Axial | Modo | 3D |
| Pulso Sec. | SPGR | Imagen opcion | VBw, EDR, Fast, IrP |
| TE | Min Full | Tiempo Prep. | 500 |
| Flip angulo | 20 | ETL | - |
| Inversion tiempo | - | Bw | 15,63 |
| Frecuencia | 256 | Fase | 256 |
| NEX | 1 | Fase FOV | 0,75 |
| Frec Dir | A/P | Auto Center Freq | Water |
| | | Autoshim | On |
| FOV | 280 | Espacio entre corte | 1,4mm |
| Locs por slabs | 128 | | |

4.1.2. Protocolo de la secuencia de Difusión.

En todos los pacientes, se utilizó una secuencia de imagen de difusión por MR con el mismo equipo de RM de 3.0 -Tesla (10 000/118; campo de visión FOV 300 mm; grosor de corte 5 mm; Numero de señal adquirida una, con valor b difusión gradiente de 0 y 3000 sec/mm² y con tres planos ortogonales en las direcciones (x,y,z). El postproceso para obtener el mapa de CDA (coeficiente de difusión aparente) fue obtenido usando un software estándar en la estación de trabajo (FuncTool, version 8; GE Medical Systems).

El valor del CDA (expresado en $\times 10^{-3}$ mm²/ seg) se obtuvo del análisis de cinco a diez regiones de interés (ROIs) en parénquima cerebral eligiéndose el valor mínimo de CDA. Cada ROI era inferior a 20 mm² de tamaño. Y su limite superior se determina por el tamaño de la zona homogénea específica de la lesión, independientemente de si esa parte era sólido o quística.

4.1.3 Protocolo de la secuencia de Perfusión.

Estudio dinámico con contraste con secuencia eco de espín, eco-planar de disparo único.

Las imágenes fueron adquiridas tras la administración previa de 0.1-mmol/kg de gadolininio: Gadobenate Dimeglumine

(Multihance) para reducir el efecto de la fuga del material de contraste debido a la alteración de barrera hematoencefálica de los tumores y tras esperar cinco minutos se administra una nueva dosis de 0.1mmol/kg durante 10 segundos, mediante inyección de contraste con bomba de perfusión a 5ml por segundo.

Se obtuvieron diez secciones englobando la lesión a estudio (2000/75; FOV de 240 mm; espesor 5–10 mm; NEX una).

El procesamiento fue obtenido empleando un programa en la estación de trabajo (Func-Tool, version 8; GE Medical Systems).

Se obtuvieron mapas de color de volumen de sangre cerebral y a partir de estas, las curvas de realce integral negativa, se obtuvieron de cinco a diez ROIs (regiones de interés) incluyendo las diferentes áreas de la lesión (sólidas, necróticas, quísticas etc...) y periféricas, fuera de la zona con alteración de barrera hematoencefálica que realizaba con contraste, allí donde existía alteración de señal en secuencias de T2 y FLAIR sin realce tras contraste diferenciando entre edema vasogénico y tumoral y fuera de las áreas con alteración de señal en T2 y FLAIR. El volumen relativo se obtuvo comparando con el

volumen obtenido en sustancia blanca de parénquima no afectado.

Cada ROI fue inferior a 20 mm^2 de tamaño, Y su límite superior se determina por el tamaño de la zona homogénea específica de la lesión, independientemente si esa parte era sólido o quística.

Registramos el valor máximo y mínimo del VSCr.

El análisis de los datos en el estudio de perfusión se hace de dos modos:

a) Análisis visual modo cine .

En las cuales las áreas normalmente más perfundidas, como la sustancia gris y los tumores de alto grado (debido al proceso de angiogénesis tumoral) experimentan una caída en la señal por el paso del contraste.

Las zonas normalmente menos perfundidas, sólo utilizan una pequeña cantidad de gadolinio y por lo tanto es una zona de leve hiperseñal, comparativamente a la zona contraria.

b) Análisis cuantitativo de las curvas señal-tiempo, en las cuales es posible medir mediante el estudio comparativo de las áreas de interés (ROI) distintas características de la curva: VSCr (volumen sanguíneo cerebral relativo), TTP

(tiempo máximo de tránsito), MTT (tiempo de tránsito medio), siendo de todos estos parámetros el volumen relativo de sangre regional el parámetro de mayor interés y el que utilizaremos como parámetro de angiogénesis tumoral en la caracterización de las lesiones de alto grado a partir de 1,76.

4.1.4 Secuencia de Espectroscopía.

Se siguió el protocolo de trabajo desarrollado dentro del proyecto europeo eTumour (EPWI-LSHC-2004-503094), en el que participamos activamente.

La relación COL/NAA ratio fue obtenida en todas las lesiones realzaran o no tras contraste, mediante espectroscopía single-voxel con TE de 30 y con espectroscopia Multivoxel con TE de 136.

El uso del multivoxel fue fundamental para obtener un mapa completo de la lesión, diferenciando las zonas de captación, edema, infiltración determinadas con las secuencias T2 y FLAIR. Así como se obtuvieron espectroscopías de las zonas de parénquima fuera del área de captación y fuera de los límites determinadas por los focos de alteración de señal visibles en la secuencia FLAIR y T2.

Continuación Tabla 7. Tablas de Protocolos: Secuencias de Espectroscopía. Protocolo.

1. Multivoxel 8'40''

| | | | |
|----------------|---------|----------------|----------|
| Plano | Axial | Antena | Cabeza |
| Modo | MRS | Op imag | EDR |
| Pulso Seq | Probe-P | PSD name | Probe SI |
| FOV Freq | 16 | FOV Fase | 16 |
| Dir. Freq. | A>P | NEX | 1 |
| Autocenter Frq | Agua | Auto shim | On |
| TE | 136 | TR | 2000 |
| FOV | 24 | Voxel grosor | 10 |
| Espacio | 10 | Locs por slabs | 1 |

2. Voxel único 30 5'40''

| | | | |
|----------------|---------|----------------|--------|
| Plano | Axial | Antena | Cabeza |
| Modo | MRS | Op imag. | EDR |
| Pulso Seq | Probe-P | PSD name | - |
| FOV Freq | 1 | FOV Fase | 1 |
| Dir. Freq. | A>P | NEX | 8 |
| Autocenter Frq | Agua | Autoshim | Off |
| TE | 30 | TR | 2000 |
| FOV | 24 | Voxel grosor | 20 |
| Espacio | 20 | Locs por slabs | 1 |

3. Voxel único 136 8'40'' (optativo).

| | | | |
|----------------|---------|----------------|--------|
| Plano | Axial | Antena | Cabeza |
| Modo | MRS | Op imag | EDR |
| Pulso Seq | Probe-P | PSD name | - |
| FOV Freq | 1 | FOV Fase | 1 |
| Dir Frq | A>P | NEX | 8 |
| Autocenter Frq | Agua | Autoshim | off |
| TE | 136 | TR | 2000 |
| FOV | 24 | Voxel grosor | 20 |
| Espacio | 20 | Locs por slabs | 1 |

La secuencia completa del protocolo sería la siguiente:

- 1- Secuencias morfológicas sin contraste potenciadas en T1, T2, Gradiente, FLAIR.
- 2- Estudio metabólico mediante la secuencia de Difusión B:3000.
- 3- Estudio metabólico mediante secuencia de Perfusión.
- 4- Estudio 3D para Neuronavegador.
- 5- Estudio metabólico mediante espectroscopía con secuencia de voxel único con TE 30 y Secuencia multivoxel con TE 136. La secuencia de voxel único con TE 136 quedaba como opcional, si con las dos anteriores no se caracterizaba adecuadamente la lesión.

4.2.Análisis de Variables.

4.2.1Análisis de variables previa al estudio de imagen .

-Sexo

-Edad

-Estado clínico del paciente. Sintoma inicial que desencadena la exploración clínica neurológica y la petición y realización de la prueba diagnóstica por imagen:

El síntoma inicial es la primera manifestación que presentó el paciente. Se pueden diferenciar cinco grupos de síntomas:

- a) Hipertensión endocraneal, manifestada como cefaleas, en algún paciente con vómito en escopetazo.
- b) Déficit neurológico focal: hemiplejia, hemiparesia, parestesias, disfasia, afasia motora y sensitiva. Inestabilidad para la marcha, disartria, etc...
- c) Crisis comiciales: crisis tónico-clónicas, crisis parciales motoras, crisis parciales secundariamente generalizadas. Crisis parciales sensoriales, ausencias.
- d) Síndrome constitucional. Astenia, anorexia y pérdida de peso.
- e) Cambio de carácter. Labilidad emocional.

También se revisaron otras pruebas de imagen realizadas previas al estudio por imagen de RM multimodal, concretamente si se realizó TC previo; útil para determinar la presencia o ausencia de calcio y la existencia de sangre.

4.2.2 Análisis de variables durante el estudio de imagen mediante Resonancia Multimodal.

-Localización de la lesión.

-Número de lesiones.

-Necrosis.

-Tipo de realce de la lesión tras contraste: homogéneo, en anillo o ausencia de contraste.

-Espectroscopía: relación COL/NAA de la lesión.

-Espectroscopía : presencia de Lípidos y lactatos.

-Perfusión: cálculo del volumen relativo cerebral en la lesión comparándolo con el del parénquima no afectado. Se obtiene el valor máximo y el mínimo.

-Difusión. Cálculo del Coeficiente de Difusión aparente.

-Infiltración perilesional: determinada por la relación COL/NAA fuera de la lesión.

4.2.3. Análisis de variables durante el seguimiento de tumores tratados con bevacizumad.

- la edad.
- grado de resección.
- grado histológico.
- tiempo de supervivencia desde el diagnóstico y tras tratamiento.
- los valores de perfusión, difusión y espectroscopia en RM antes y después de tratamiento con Bevacizumab (tratamiento antiangiogénico).
- el grado funcional y de calidad de vida del paciente en la escala ECOG pre y post-tratamiento (si hubo o no mejoría clínica).

Para valorar la situación clínica del paciente utilizamos la Escala ECOG ("Eastern cooperative oncologic group").

ECOG 0: El paciente se encuentra totalmente asintomático y es capaz de realizar un trabajo y actividades normales de la vida diaria.

ECOG 1: El paciente presenta síntomas que le impiden realizar trabajos áridos, aunque se desempeña normalmente en sus actividades cotidianas y en trabajos ligeros. El paciente sólo permanece en la cama durante las horas de sueño nocturno.

ECOG 2: El paciente no es capaz de desempeñar ningún trabajo, se encuentra con síntomas que le obligan a permanecer en la cama durante varias horas al día, además de las de la noche, pero que no superan el 50% del día. El individuo satisface la mayoría de sus necesidades personales sólo.

ECOG 3: El paciente necesita estar encamado más de la mitad del día por la presencia de síntomas. Necesita ayuda para la mayoría de las actividades de la vida diaria como por ejemplo el vestirse.

ECOG 4: El paciente permanece encamado el 100% del día y necesita ayuda para todas las actividades de la vida diaria, como por ejemplo la higiene corporal, la movilización en la cama e incluso la alimentación.

ECOG 5: El paciente está moribundo o morirá en horas.

-si hubo pseudorespuesta, respuesta parcial o completa o progresión según RM según criterios RANO.(Response Assessment in Neuro-Oncology Working Group).

Tienen en cuenta:

- Tamaño y estado de las lesiones que captan contraste.
- Aparición de nuevas lesiones.
- Tamaño y estado de las lesiones que no captan contraste y son apreciables en las secuencias T2/FLAIR
- Estado clínico del paciente y si hay mejoría o empeoramiento

Las dosis de corticoides que está tomando el paciente.

En función de los criterios RANO distinguimos:

A-Respuesta completa (RC)

Requiere que se cumplan todas y cada una de las siguientes condiciones:

- 1) Desaparición de todas las lesiones que captan contraste, tanto medibles como no medibles, durante más de cuatro semanas
- 2) No se aprecian nuevas lesiones
- 3) Estabilidad o desaparición de las lesiones no captantes en T2/FLAIR
- 4) Estabilidad o mejoría clínica.
- 5) El paciente no debe tomar corticoesteroides (excepto si se requieren como terapia sustitutiva de una hipofunción suprarrenal). Si no se realiza una RM de confirmación a las cuatro semanas, la respuesta debe considerarse sólo como enfermedad estable y no como RC.

B-Respuesta parcial (RP)

Requiere que se cumplan todas y cada una de las siguientes condiciones:

- 1) Reducción $\geq 50\%$ en la suma de los productos transversos máximos de las lesiones medibles respecto al estudio basal durante más de 4 semanas
- 2) No aparición de nuevas lesiones

- 3) Estabilidad o mejoría del área no captante en T2/FLAIR
- 4) Estabilidad o mejoría clínica
- 5) Dosis de corticoides iguales o menores que en el estudio basal. Si no se realiza una RM de confirmación cuatro semanas después, la respuesta debe considerarse sólo como enfermedad estable y no como RP.

C-Enfermedad Estable (EE)

Se considera EE si no se cumplen los criterios de RC, RP o progresión, requiriendo las siguientes condiciones:

- 1) Estabilidad de las lesiones sin realce en T2/FLAIR
- 2) Dosis iguales o menores de corticoesteroides comparando con el estudio basal
- 3) Estabilidad o mejoría clínica. En el caso en que se hayan aumentado las dosis de corticoides por la aparición o empeoramiento de síntomas y no haya un empeoramiento en la neuroimagen, se debe realizar un seguimiento con RM cada 4 semanas. Si finalmente se objetiva una progresión radiológica,

se debe considerar como EE la última evaluación con dosis de corticoides iguales o inferiores a la dosis en la situación basal.

D-Progresión (PE)

Se requiere la presencia de alguna de las siguientes condiciones:

- 1) Aumento $\geq 25\%$ en la suma de los productos perpendiculares de las lesiones que captan contraste (SPD), con dosis de corticoides estables o en aumento, respecto al estudio NADIR.
- 2) Aumento significativo de las lesiones sin realce en T2/FLAIR con dosis de corticoides estables o en aumento, respecto al estudio NADIR.
- 3) Aparición de nuevas lesiones respecto al estudio NADIR.
- 4) Aumento del tamaño de las lesiones no medibles respecto al estudio NADIR.
- 5) Deterioro clínico no atribuible a otras causas que no sea la propia progresión tumoral o a un cambio en las dosis de los corticoides. Si no se realiza la evaluación programada debido a un deterioro grave o fallecimiento, también se considerará que ha existido una PE.

4.3. Estrategia diagnóstica.

Fundamentada en la estrategia utilizada por el grupo de Al-Okaili RN publicada en Radiology en 2007.(10)

La estrategia diagnóstica desarrollada en el análisis de las masa intraxiales cerebrales, tenía los siguientes objetivos :

1. Diferenciar tumores de bajo grado de tumores de alto grado.
2. Neoplasias cerebrales intraxiales de lesiones no neoplásicas.
3. Tumores de alto grado y linfomas de otros tumores cerebrales y entre ellos.
4. Tumores de alto grado y Linfomas.
5. Diferenciar entre tumores de alto grado y metástasis.

Se desarrolla una estrategia del diagnóstico por imagen de RM multimodal, al combinar el estudio morfológico con las técnicas metabólicas de la espectroscopía y funcionales de la perfusión y difusión.

Sobre la base de nuestra experiencia y la revisión de la literatura proponemos una estrategia diagnóstica basada en la imagen para la diferenciación entre neoplasia cerebral de enfermedad no neoplásica, tumor de alto grado frente a tumor de bajo grado, tumor de alto grado frente a linfoma, y tumor de alto grado frente a metástasis. (136,137,138).

La estrategia contiene varias preguntas que requieren respuesta tras la información obtenida mediante las pruebas multimodales de RM.

1ª pregunta: ¿las lesiones realzan en la RM magnética convencional tras la administración de contraste?.

El principal objetivo de esta pregunta será diferenciar lesiones de bajo grado y encefalitis de abscesos, linfomas, y tumores de alto grado, porque estos junto a las lesiones tumefactivas desmielinizantes y las metástasis generalmente realzan tras la administración del medio de contraste intravenoso. (139,140)

El realce tras la administración de contraste de la lesión refleja la alteración de la barrera hematoencefálica, por tanto es un hecho inespecífico, es útil para la detección de la lesión pero poco específica para la clasificación de la misma.(139).

Problemas: Los tumores gliales de grado III de la clasificación de la OMS, son tumores de alto grado y generalmente realzan poco tras contraste o no realzan, en otras ocasiones el paciente ha recibido tratamiento con corticoides que puede normalizar la BHE y el realce ser muy sutil quedando enmascarado, por lo que el realce o no de las lesiones no resolverá esta duda diagnóstica transcendental para el posterior manejo de la lesión.

2ª pregunta: ¿en la lesión que realza tras el contraste cual es el resultado de la imagen ponderada en Difusión RM, esta facilitada o restringida?.

El primer objetivo de esta cuestión es diferenciar entre Linfoma de lesión tumefactiva y desmielinizante. El CDA es inversamente proporcional a la densidad celular (141), valores altos de CDA significan difusión facilitada.

Aunque no hay un corte o umbral universalmente aceptado del valor de difusión para establecer cuando esta facilitada o no, se establece este umbral en $1.1 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$, tras un metanálisis realizado de diferentes publicaciones realizadas en diferentes centros. (138).

La difusión esta usualmente facilitada en la enfermedad tumefactiva desmielinizante y en las neoplasias primarias pero no en los abscesos y en los Linfomas en donde aparece restringida.(138-139)

3ª pregunta: ¿Si la difusión no esta facilitada, esta reducida, hay realce en anillo de la lesión? El objetivo de esta cuestión será diferenciar los linfomas, que presentan falta de realce en anillo si el paciente es inmunocompetente y antes de recibir terapia a diferencia de los abscesos y de los tumores de alto grado que presentan necrosis central y realce en anillo habitualmente. (142).

La necrosis no realza tras contraste, presenta hipointensidad de señal T1 y aumento de señal en T2, no restringe difusión y presenta captación en anillo del tejido que lo rodea.

4ª pregunta: ¿Estando facilitada la difusión, hay incremento de perfusión?

El objetivo de esta cuestión será diferenciar entre tumor de alto grado y metástasis, de la LTDs y de los abscesos. Los tumores de alto grado y las metástasis presentan elevación del VSCr, comparando con las lesiones tumefactivas desmielinizantes, los

abscesos y los tumores de bajo grado. Esto es muy probablemente debido a la diferencia en la inducción de la angiogénesis (11,139,143,144)

El umbral aceptado para determinar aumento de perfusión y discriminar entre entidades es de, VSCr superior a 1.76 y este valor es aceptado porque en una cohorte de casos de LTD el máximo valor de VSCr en la LTD fue 1.76 (115).

5ª pregunta: ¿Si la difusión está facilitada y hay incremento de la perfusión, existe infiltración periférica a la lesión?

La diferenciación entre tumor cerebral primario y secundario se ha abordado en numerosos estudios y publicaciones con el uso de la espectroscopía, perfusión o difusión (9,63,115,145).

El CDA, la fracción de anisotropía, la perfusión tienen una capacidad débil discriminatoria en comparación con la espectroscopia.

A diferencia de los tumores de alto grado, las metástasis no tienden a infiltrar el parénquima que las rodea (145, 146,147).

Por tanto, si interrogamos mediante la espectroscopía y perfusión, el tejido que rodea el tumor determinaremos si existe

infiltración y diferenciaremos entre tumor primario y metástasis, siendo la espectroscopía más eficaz que la determinación o la medida de realce tisular (145,146,147). El incremento del pico de colina es atribuido a la aceleración en la renovación o recambio de membrana celular (9,63,115,145, 146,147).

En los tumores de alto grado hay incremento en el pico de COL y descenso del pico de NAA, como signo de infiltración peritumoral. Aceptamos como umbral una ratio de 1 en la relación COL /NAA Así se muestra una precisión de un 100% en la discriminación entre tumor primario de secundario en un estudio (142) .

Necesitamos utilizar dentro de las secuencias de espectroscopía la secuencia multivoxel que permite barrer e interrogar el tejido neoplásico y el tejido que le rodea para demostrar si hay o no infiltración.

6ª pregunta: ¿Si existe restricción de difusión y necrosis, esta o no la perfusión incrementada.?

El objetivo de esta cuestión será diferenciar entre tumor de alto grado con necrosis central y realce en anillo del absceso, que tiene un perfil metabólico específico y diferente al glial pero que

por imagen pueden ser similares. Pero como los tumores de alto grado inducen angiogénesis y presentan incremento del metabolismo con la elevación del VSCr (11,144,148), permitirán establecer el diagnóstico diferencial entre ambos.

Como ya hemos explicado anteriormente, tomamos como umbral de angiogénesis aumentada el valor relativo de 1.76 sugerido por Law y colaboradores(11).

7ª pregunta: ¿existe elevación de la ratio COL/NAA?.

Basándonos en los diferentes publicaciones en donde se obtenían las ratio COL/NAA en encefalitis, LTDs y gliomas (9,63,145,146,147,149,150,) usamos un valor COL/NAA obtenido en la lesión igual o superior a 2.2 para diferenciar entre tumores de alto grado, de lesiones tumefactivas desmielinizantes, encefalitis, y tumores gliales de bajo grado. Este valor fue aceptado tras evaluar más de 232 estudios publicados en donde se valoraba la ratio obtenida entre COL/NAA en tumores de alto grado, LTDs, encefalitis (9, 51,145, 147, 149,150). Los trastornos de la migración neuronal y los hamartomas en la esclerosis tuberosa no fueron incluidos, ya que estas patologías se suelen ver en niños.

Los tumores con un no como respuesta a esta cuestión plantean un reto en el diagnóstico por imagen y clínico, siendo necesario la realización de nuevos controles para seguimiento de su evolución o biopsia para una definitiva discriminación.

8ª pregunta. Si la perfusión está incrementada?.

La perfusión ha demostrado una gran precisión diagnóstica en la gradación de los tumores cerebrales (9,11,149,150,151,152).

Tomamos como umbral el valor relativo, VSCr de 1.76 sugerido por Law et al (9).

9ª Pregunta. ¿Si la espectroscopía y/o la perfusión están elevadas y/o la difusión está restringida fuera de los límites de la lesión?

Si demostramos infiltración fuera de los límites de la tumoración definida por los cambios de señal en el Flair y T2, y las áreas de realce tras contraste con objetivo de diagnosticar el tumor de alto grado frente al tumor de bajo grado bien delimitado. También permitirá diferenciar los focos de alto y bajo grado de la tumoración multicéntrica y multiforme propia de los tumores de alto grado para orientar mejor y dirigir la biopsia.

6.4. Evaluación de la estrategia diagnóstica propuesta.

Todos los estudios se realizaron en el Hospital Clínico Universitario de Valencia, las imágenes quedaron almacenadas en un Pacs de Aghfa, con la posibilidad de ulteriores revisiones. Se recogieron casos durante tres años, de 2008 a 2011. Todos los estudios se realizaron en el mismo equipo de resonancia, 3 Tesla de General Electric y la interpretación de los estudios con elaboración posterior de un informe fue realizado por el mismo radiólogo, con una experiencia en neuroradiología en dicho hospital de 14 años.

En la Figura 42 podemos ver el algoritmo diagnóstico utilizado y que daba respuestas a las diferentes preguntas diagnósticas planteadas. Se siguió en todos los casos.

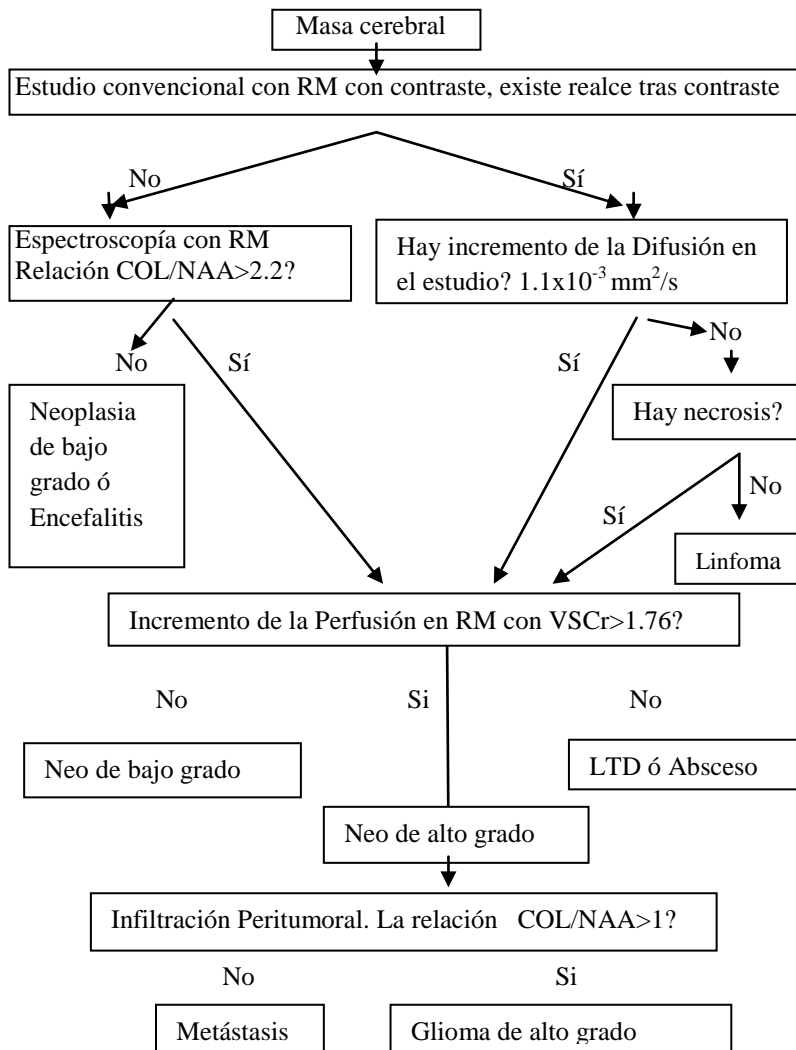


Fig42. Algoritmo diagnóstico de las lesiones intraxiales. (10).

Como limitaciones de nuestro estudio, quedaron excluidos del mismo los tumores extraxiales, pacientes inmunodeprimidos diagnosticados de VIH, los pacientes que llevaban tratamiento con corticoides y los pacientes con menos de 20 años porque los tumores pediátricos presentan un comportamiento en la imagen diferente con respecto al tumor del adulto.

Por ejemplo el Astrocitoma grado I del niño tiene realce intenso tras contraste, incremento de perfusión y marcada elevación en la relación COL/NAA.(153).

Otras limitaciones del estudio: El hecho de que todo el estudio fuera realizado por un Neuroradiólogo tiene como ventaja la sistematización del trabajo y la homogenización del mismo, pero también por sí mismo es una limitación. Lo mismo ocurre con el hecho de que siempre se utilizó el mismo equipo y sistemas de informáticos de reconstrucción en los estudio de Perfusión, Espectroscopía y Difusión, que al ser homogéneos favorecen la posterior interpretación y permiten un riguroso y potente análisis estadístico pero que por otra parte pueden no ser exportables a otros equipos de trabajo.

4.4 Metodología para el tratamiento estadístico de la información.

Basándonos en los nodos anteriormente explicados y el algoritmo utilizado mediante resonancia multimodal, obtuve la base de datos en Excel, comparando el diagnóstico tumoral obtenido con el resultado anatómico patológico que es la prueba de referencia para el diagnóstico.

El tratamiento de datos realizado se basa, por una parte, en la descripción de las variables, y por otra en la realización de contrastes de hipótesis. (154,155,156,157,158,159)

La sistemática de la recogida de los datos, (en todos los estudios se siguió el mismo protocolo y procedimiento, todos los estudios se realizaron en el mismo equipo de resonancia y por el mismo neuroradiólogo) junto al elevado número de pacientes permitió realizar un estudio estadístico más completo y riguroso como veremos en datos y resultados a los aportados en los diferentes estudios publicados en la literatura revisada.

Para la descripción de las variables, estas fueron clasificadas como:

1. Variables numéricas. Su descripción se efectúa a través del cálculo de medidas de tendencia central o de posición como la media aritmética y medidas de dispersión como la desviación típica. Se ha escogido estos parámetros (media aritmética y desviación típica) por su respectiva importancia dentro del grupo de medidas al que pertenecen.

Los datos de nuestras variables no están agrupados, de esta forma la media aritmética es una buena medida de posición; este parámetro presenta la ventaja de que intervienen todos los datos de la distribución. Esta medida de tendencia central aparece acompañada de una medida de dispersión, la desviación típica, cuya finalidad es estudiar hasta que punto, dada nuestra distribución de frecuencias, la medida de tendencia central es representativa como síntesis de toda la información de la distribución.

2. Variables categóricas o cualitativas. En este caso, su descripción se realiza por medio de frecuencias absolutas (número de casos) y relativas (porcentajes).

Como hipótesis de trabajo, se considera que los posibles predictores de los tumores estudiados son: espectro relación COL/NAA, Difusión, Perfusión MIN, Perfusión MAX, presencia de sangre, infiltración (relación COL/NAA), captación lesión y Necrosis.

Aunque, para la detección de las variables que definitivamente definirán las distintas tipologías de los tumores, se trabaja con modelos lineales generalizados (regresión logística) y con árboles de segmentación jerárquica (análisis CHAID), para la selección definitiva de las variables predictoras (de la lista citada anteriormente), que formarán parte del análisis de regresión logística y del análisis CHAID, se utilizan los test no paramétricos Chi-cuadrado y Mann-Whitney.

Se han empleado por tanto, los siguientes contrastes estadísticos no paramétricos :

1-Test Mann-Whitney-Wilcoxon para muestras independientes este test permite contrastar la homogeneidad de una variable numérica en dos muestras independientes provenientes de la misma población y no necesariamente del mismo tamaño.

2-Contraste Chi-cuadrado de independencia de variables. Este test se utiliza para el análisis de la posible asociación, o dependencia, entre variables cualitativas o categóricas. La comprobación de la posible dependencia de las variables se realiza comparando las frecuencias observadas con las que habría esperar bajo el supuesto de independencia (esperadas).

Se han empleado también modelos multivariantes (regresión logística y CHAID):

1-El modelo de regresión logística es un procedimiento por medio del cual se intenta analizar las relaciones de asociación entre una variable dependiente dicotómica Y (binaria o dummy) y una o varias variables independientes (regresoras o predictoras) X_n cuantitativas o categóricas, todo ello a fin de lograr los siguientes objetivos:

Determinar la existencia o ausencia de relación entre una o más variables independientes y la variable dependiente; medir la magnitud de dicha relación y estimar o predecir la probabilidad de que se produzca (o no) el suceso definido por la variable dependiente en función de los valores que adopten las variables independientes.

1- La técnica CHAID (CHI-SQUARED Automatic Interaction Detection).

Es una técnica de segmentación jerárquica incluida dentro de los métodos multivariantes de dependencia, puesto que hace distinción entre variables explicativas y variables a explicar. Esta técnica requiere una variable dependiente categórica y varias variables independientes o predictoras que, combinadas, permiten identificar segmentos.

Se considerarán, como posibles predictores de la tipología del tumor, las variables que, en el análisis bivariante con los test no paramétricos, presenten un p-valor menor que 0,05.

El nivel de significación aceptado ha sido del 95%, y del 99% en algunos casos. De esta manera, si el p-valor asociado al contraste es menor de 0.05 (ó 0.01 para el caso del 99%), se aceptará la significatividad del contraste (rechazo de la hipótesis nula). El análisis de datos se ha realizado con SPSS v. 20.

5.Resultados.

5.1 Detección de los factores que determinan la existencia de tumor.

Con los criterios diagnósticos empleados se estudiaron 134 pacientes registrados en la base de datos (54 mujeres, 80 hombres, con una edad media de 58,2 con un rango entre 20 y 86 años).

De ellos, 123 pacientes presentaban tumor, con 78 tumores de alto grado, 20 tumores de bajo grado, 5 linfomas, 20 metástasis, y 11 pacientes que no presentaban tumor y que fueron diagnosticados de abscesos 3 pacientes, 1 LTD, 3 encefalitis, 1 quiste glioneural, 2 hematomas lobares y 1 infarto cerebral pseudotumoral.

Todos los casos fueron confirmados tras histología excepto 2 abscesos, 1 LTDs y tres metástasis.

¿Cómo se confirmó el diagnóstico derivado del nuestro algoritmo diagnóstico utilizado en los pacientes sin anatomía patológica?.

El diagnóstico de los abscesos no biopsiados se confirmó basándose en datos de laboratorio (leucocitosis, VSG elevada, proteína C reactiva elevada), respuesta positiva a los antibióticos

y hallazgos típicos en las pruebas de imagen (realce anular en la imagen potenciada en T1, hipointensidad del anillo separando la lesión del edema que la rodea en la secuencia potenciada en T2). Restricción de difusión con hipointensidad de señal en el mapa CDA. Ausencia de angiogénesis tumoral en el estudio de perfusión, sin incremento del VSCr, y espectro característica y específica del absceso, sin elevación de Colina, sin presencia significativa de NAA, ni Creatina, y presencia de Alanina, Succinato y lactato.

En el caso de tres metástasis que no fueron intervenidas, el diagnóstico se basó en la presencia de un tumor primario y la aparición de lesiones secundarias en su seguimiento.

En el caso de las lesiones tumefactivas (LTD), fueron diagnosticadas basandose en la presencia de focalidad neurológica (dos o más episodios con duración de más de 24h y con menos de 1 mes de diferencia y presencia de lesiones en sustancia blanca. En estos casos no existía incremento del VSCr en el estudio de perfusión, la relación Colina/NAA fue siempre inferior a 2.2 presentaban además restricción de difusión.

El quiste glioneural presenta señal característica de quiste en las diferentes secuencias, con hipointensidad de señal en las secuencias potenciadas en T1 e hiperintensidad en T2 sin

capsula ni restricción de difusión, ausencia en espectro de características tumorales y la ausencia de incremento de volumen relativo de sangre cerebral en el estudio de perfusión. Ausencia por tanto de angiogénesis tumoral.

En los casos de hematoma intralobar e infarto pseudotumoral, las características morfológicas de infarto con afectación de un territorio vascular, con ausencia de espectroscopía con perfil tumoral, (ausencia elevación de Colina sobre Nacetilaspartato). Ausencia de angiogénesis tumoral en el estudio de perfusión (falta de incremento del VSCr).

En el caso del infarto la existencia de restricción de difusión típica del infarto agudo.

La presencia de sangre se observa en los estudios morfológicos por un acortamiento del T1 y susceptibilidad paramagnética en la secuencia de gradiente T2*. Por supuesto, se hicieron controles evolutivos que demostraron la evolución natural del coágulo en el caso de los hematomas y la evolución a la cronicidad del infarto, descartándose lesiones subyacentes.

En la tabla 8, están presentes las variables relacionadas con la presencia o no de tumor. En este análisis, sólo se han podido analizar la posible relación de las variables que presentan

registros en los pacientes con y sin tumor (sangre, captación de lesión y necrosis). No aparecen recogidos los valores individuales de difusión, espectroscopia y perfusión, pero en los once casos en dónde se descarto tumor, la perfusión presentaba un VSCr <1.76 , la espectroscopia basándose en el cociente Cho/NAA < 2.2 .

Existía restricción de difusión en los abscesos, encefalitis y lesiones tumefactivas desmielinizantes.

La tabla 8, está basada únicamente en criterios morfológicos. Como se ve, las tres variables analizadas (morfológicas) tienen relación con la presencia del tumor.

Tabla 8: Variables con relación significativa de tener o no tener tumor.

| | Tumor (n=123) | No tumor (n=11) | p-valor |
|--|------------------|--------------------|----------------------|
| Espectro relación COL/NAA | - | - | - |
| Difusión | - | - | - |
| Perfusión MIN | - | - | - |
| Perfusión MAX | - | - | - |
| Sangre | | | 0,00 ^{3**} |
| Sí | 97,6% (81) | 2,4% (2) | |
| No | 82,4% (42) | 17,6% (9) | |
| Infiltración relación COL/NAA | - | - | - |
| <1 | | | |
| >1 | | | |
| Captación Lesión | | | 0,051 ³ |
| Sí | 93,8% (105) | 81,0% (17) | |
| NO | 6,2% (7) | 19,0% (4) | |
| Necrosis | | | 0,003 ^{3**} |
| Sí | 96,8% (92) | 3,2% (3) | |
| No | 81,6% (31) | 18,4% (7) | |
| (número de pacientes) | | | |
| ¹ media±desviación típica | | | |
| ² Test de Mann-Whitney | | | |
| ³ Test Chi-cuadrado | | | |
| * Significatividad al 95% (p-valor<0,05). | | | |
| ** Significatividad al 99% (p-valor<0,01). | | | |

Desde un punto del diagnóstico la presencia de sangre, necrosis junto a realce anular de contraste se relaciona con agresividad de la lesión y presencia de tumor, así como la relación $COL/NAA > 2.2$ y el $VSCr > 1.76$.

5.2. Detección de los factores que determinan la existencia de tumor estirpe glial.

Se trabaja con los 123 pacientes, es decir descartados los casos en los que no se trataba de tumor, se realizó el estudio sobre el conjunto de casos con diagnóstico de tumor cerebral.

La tabla 9 muestra que las variables Perfusión (MIN y MAX) e Infiltración relación COL/NAA están asociadas a la presencia de tumor estirpe gliar. En los tres casos, el p-valor asociado a los contrastes no paramétricos realizados es menor que 0,05.

Tabla 9: Variables con relación significativa de tumor glial y no glial.

| | Sí (n=95) | No (n=28) | p-valor |
|--|------------------------|-----------------|--------------------------|
| Espectro relación COL/NAA | 2,83±1,33 ¹ | 2,61±1,38 | 0,232 ² |
| Difusión | 0,0011±0,0020 | 0,00074±0,00045 | 0,062 ² |
| Perfusión MIN | 272,82±109,69 | 223,11±72,07 | 0,011 ^{2*} |
| Perfusión MAX | 461,56±246,68 | 360,78±178,22 | 0,041 ^{2*} |
| Sangre | | | 0,269 ³ |
| | Sí 80,2% (65) | 19,8% (16) | |
| | No 71,4% (30) | 28,6% (12) | |
| Infiltración relación COL/NAA | | | 0,000 ³ ** |
| | <1 36,1% (13) | 63,9% (23) | |
| | <1 94,3% (82) | 5,7% (5) | |
| | >1 | | |
| Captación Lesión | | | 0,237 |
| | Sí 75,2% (79) | 24,8% (26) | |
| | NO 88,2% (15) | 11,8% (2) | |
| Necrosis | | | 0,640 |
| | Sí 78,3% (72) | 21,7% (20) | |
| | No 74,2% (23) | 25,8% (8) | |
| (número de pacientes) ¹ media±desviación típica ² Test de Mann-Whitney ³ Test Chi-cuadrado * Significatividad al 95% (p-valor<0,05). ** Significatividad al 99% (p-valor<0,01). | | | |

Una vez conocidas las variables asociadas a la presencia de tumor de estirpe glial ,Perfusión MIN y MAX, e Infiltración basada en la relación COL/NAA, junto a Difusión, que presenta

un $p\text{-valor}=0,06<0.1$, se aplica el análisis de segmentación jerárquica (análisis CHAID).

Este análisis ayudará a determinar, de todas las variables que presentan relación con la existencia del tumor ($p\text{-valor}<0.05$, en la tabla anterior), las más determinantes, es decir, las que presentan una relación mayor con la presencia del tumor glial.

Como se ve el gráfico siguiente, (Figura 43), la variable que presenta más relación con la presencia del tumor estirpe gliar es Infiltración relación COL/NAA, pues es la primera variable que aparece en la segmentación (en el árbol) y eso significa que es la más importante.

Después, con un grado menor de importancia para la determinación de este tipo de tumor, está la Perfusión. Como se puede observar, la variable Difusión (también considerada en el análisis) no aparece en el gráfico.

Este detalle no dice que la variable Difusión no presenta ninguna relación con la presencia de este tipo de tumor. Su $p\text{-valor}$ (0.06) ya nos apuntaba en esta dirección. Lo que se busca es determinar cual es la variable que más relación tiene con la presencia de tumor glial.

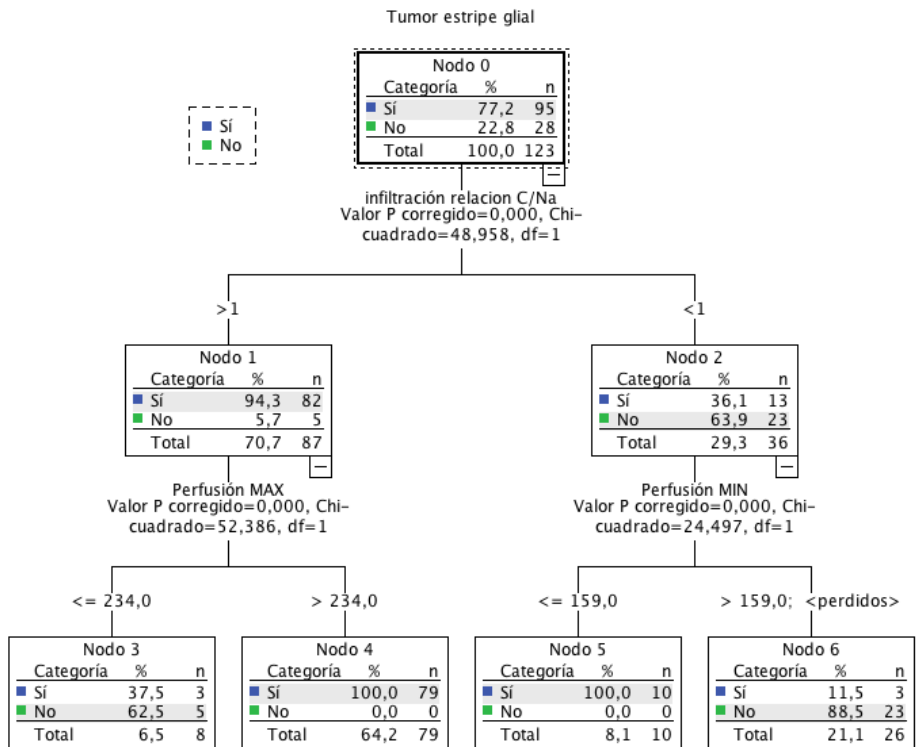


Fig 43. Arbol de decisión para el diagnóstico de tumor glial.

En el que se demuestra que la variable que presenta más relación con la presencia del tumor estripe glial es Infiltración relación COL/NAA.

Por tanto, de un total de 95 tumores gliales la infiltración era

mayor a 1 en 94% de los casos (82 casos), y además en estos tumores con infiltración >1, en este grupo el valor de perfusión VSCr era > de 2.34,(valor alto de perfusión), en 79 casos, siendo todos ellos tumores de alto grado .

Tabla 10. Análisis de regresión logística para variables COL/NAA y Perfusión (Min y Max).

| | CoeficienteB | E.T.Desviación estandar | Estadístico de Wald | gl | p- valor | OR | I.C. 95% para OR | |
|---|--------------|----------------------------|------------------------|----|-------------|--------|------------------|----------|
| | | | | | | | Inferior | Superior |
| Infiltración relación COL/NAA (<1) | 3,368 | 0,577 | 34,102 | 1 | 0,000 | 29,015 | 9,370 | 89,852 |
| Constante | -2,797 | 0,461 | 36,875 | 1 | 0,000 | 0,061 | | |

Explicación de la Tabla 10: Para completar este análisis, y con el ánimo de cuantificar el grado de importancia que tiene la variable Infiltración relación COL/NAA, se realiza un análisis de regresión logística. La siguiente tabla muestra los resultados conseguidos. En este análisis, sólo se considera como factor predictivo de la presencia del tumor glial, la variable Infiltración

relación COL/NAA. También se hizo el análisis considerando, además de la Infiltración, la perfusión (MIN y MAX). Los resultados fueron muy similares.

La estimación del modelo de regresión logística permite definir una expresión para cuantificar la probabilidad de que exista un tumor de tipo estirpe gliar a partir de la Infiltración relación Cho/NAA (la variable que más influye en la presencia de este tipo de tumor).

Esta expresión es:

$$\Pr(\text{tumor tipo estirpegliar})=1 - \frac{\text{Exp}(-2,797+3,368*\text{Infiltración}(<1))}{1+\text{Exp}(-2,797+3,368*\text{Infiltración}(<1))}$$

La variable Infiltración(<1) será igual a 1 si el paciente presenta una infiltración <1. En caso de que le paciente presente una infiltración >1, esta variable será igual a cero.

Veamos un ejemplo. Supongamos un paciente con infiltración <1, entonces podemos decir que la probabilidad de que tenga un tumor de tipo estirpe gliar es igual a

$$\Pr(\text{tumor tipo estirpe gliar})= 1 - \frac{\text{Exp}(-2,797+3,368*1)}{1+\text{Exp}(-2,797+3,368*1)}=0,36.$$

En el caso de que el paciente tenga una infiltración relación Col/NAA >1, entonces la probabilidad de que tenga un tumor tipo estirpe gliar es igual a

$$\Pr(\text{tumor tipo estirpe gliar}) = 1 - \frac{\text{Exp}(-2,797)}{1 + \text{Exp}(-2,797)} = 0,94.$$

Tabla 11. Resultado porcentual del análisis de regresión logística de la variable COL/NAA.

| | Observado | | Pronosticado | | |
|---------------------|-----------|----|---------------------|------|---------------------|
| | | | Tumor estirpe gliar | | Porcentaje correcto |
| | | | Sí | No | |
| Tumor estirpe gliar | Sí | 82 | 13 | 86,3 | |
| | No | 5 | 23 | 82,1 | |
| Porcentaje global | | | | 85,4 | |

Explicación Tabla 11: En el análisis de regresión logística, el test chi-cuadrado sobre la significatividad de los coeficientes, presenta un p-valor de 0,00. Además, la prueba de Hosmer-Lemeshow tiene asociado un p-valor mayor que 0,05. Por lo tanto, podemos afirmar que la variable Infiltración relación

COL/NAA tiene una buena capacidad predictiva sobre la presencia de este tipo de tumor, hecho que se corrobora en la tabla. Como se ve, el porcentaje de acierto (de la presencia de este tipo de tumor a partir del conocimiento de la variable infiltración relación COL/NAA) es aproximadamente del 85%.

A partir de los datos reflejados en la tabla 11 se puede calcular los valores predictivos, la sensibilidad y especificidad de la prueba.:

Valor predictivo positivo: (82/95) 86.3% probabilidad de que el paciente resultado positivo de la prueba tenga un tumor de estirpe glial.

Valor predictivo negativo: (23/28) 82.1% probabilidad que con un resultado negativo de la prueba, el paciente no tenga un tumor de estirpe glial.

Sensibilidad: (82/89) 92.1%. Probabilidad de que el paciente con tumor glial, lo tenga.

Especificidad: (23/36) 64%. Probabilidad de que el paciente teniendo un tumor no glial sea diagnosticado como tumor no glial.

En resumen utilizando la variable infiltración tumoral, función de la relación COL/NAA se obtiene una sensibilidad del 92%, una especificidad de 64%, comprobándose un valor predictivo negativo de 82,1% y positivo de 86,3%.

Es decir, que ante un tumor cerebral, valores de perfusión elevados y presencia de infiltración del tejido adyacente al tumor demostrado mediante espectroscopía, basándose en la relación COL/NAA>1, aportan una mayor confianza diagnóstica en establecer el diagnóstico de la lesión tumoral como tumor de estirpe glial. Y que de entre las dos variables, la infiltración se determina como la de mayor valor predictivo

5.3. Detección de los factores que determinan el tumor gliar de alto grado.

En este caso, se trabaja con los 98 pacientes que presentan código (sí alto/no alto) .

Como se ha hecho en el punto anterior, la tabla 12, muestra las variables que presentan alguna asociación con la presencia de tumor glial de grado alto. Después se verá, con el árbol de segmentación, cuál de ellas es la más importante a la hora de predecir el tumor glial de grado alto.(154)

En este caso no se ha trabajado con la regresión logística por no cumplirse sus condiciones de validación. No se cumplía que el test chi-cuadrado sobre la significatividad de los coeficientes, presentan un p-valor de 0.00. Además, la prueba de Hosmer-Lemeshow tiene asociado un p valor de 0,05.(154).

Tabla 12. Variables con relación significativa entre tumor gliales de alto y bajo grado.

| | Tumor gliar alto grado (n=78) | Tumor gliar bajo grado (n=20) | p-valor |
|---|-------------------------------------|-------------------------------------|----------------------|
| Espectro relación COL/NAA | 3,00±1,34 ¹ | 1,92±0,89 | 0,000 ^{2**} |
| Difusión | 0,00103±0,00219 | 0,00151±0,00140 | 0,000 ^{2**} |
| Perfusión MIN | 292,31±104,60 | 180,32±77,22 | 0,000 ^{2**} |
| Perfusión MAX | 514,59±224,90 | 204,89±167,51 | 0,000 ^{2**} |
| Sangre | | | 0,000 ^{3**} |
| Sí | 93,8% (61) | 6,2% (4) | |
| No | 51,5% (17) | 48,5% (16) | |
| Infiltración relación COL/NAA <1 >1 | 0,0% (0) 95,1% (78) | 100,0% (16) 4,9% (4) | 0,000 ^{3**} |
| Captación Lesión | | | 0,000 ^{3**} |
| Sí | 90,0% (72) | 10,0% (8) | |
| NO | 35,3% (6) | 64,7% (11) | |
| Necrosis | | | 0,000 ^{3**} |
| Sí | 93,1% (67) | 6,9% (5) | |
| No | 42,3% (11) | 57,7% (15) | |
| (n:número de pacientes) ¹ media±desviación típica ² Test de Mann-Whitney ³ Test Chi-cuadrado * Significatividad al 95% (p-valor<0,05). ** Significatividad al 99% (p-valor<0,01). | | | |

Como se ve en la tabla 12, todas las variables que a priori se consideraban relacionadas (ver lista de variables en el punto de metodología) con la existencia de tumor glial de grado alto presentan una relación estadísticamente significativa. En todos los caso, se obtiene un p-valor menor que 0,01.

Se confirma así los resultados de los estudios recogidos, en dónde la perfusión con valores superiores a $VSCr > 1.76$, la espectroscopía con una relación $COL/NAA > 2.2$, y la restricción de difusión: CDA (coeficiente de difusión aparente) por debajo de $1,03 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$, estaría en relación con tumor de alto grado, permitiendo la diferenciación, con gran transcendencia para el posterior manejo del tumor entre tumor de alto y bajo grado.

Hasta aquí se confirma lo publicado, necesario para establecer el diagnóstico, es decir cuanto más agresivo es un tumor glial, mayor es el incremento del volumen relativo de sangre cerebral en la lesión que se relaciona directamente con el incremento de microcirculación por incremento de la perfusión como consecuencia de la angiogénesis tumoral, que como es sabido por anatomía patológica es mayor en los tumores de alto grado con respecto a los tumores de bajo grado.

La relación COL/NAA también estará aumentada a su máxima expresión en los tumores de alto grado, pues el recambio celular expresado por el incremento de la Colina será mucho mayor en un tumor agresivo, es el caso de los tumores gliales de alto grado, con respecto a los tumores gliales de bajo grado, en dónde el incremento en la relación COL/ NAA es menor.

No obstante en este estudio además del valor de COL/NAA >2.2 aporta como parámetro singular y no considerado hasta este momento, la infiltración como un biomarcador metabólico diferencial entre bajo y alto grado en tumores gliales que son los más frecuentes.

Por último el valor del CDA (coeficiente de difusión aparente), demuestra que existe mayor restricción de difusión en los tumores de alto grado, en los focos de la lesión en dónde hay mayor densidad celular que es lo que demuestra la secuencia de difusión, a diferencia de los tumores de bajo grado en dónde la densidad celular es inferior.

Pero llegados a este punto, ¿que aporta esta tesis con respecto a lo publicado hasta el momento, una vez hecho el diagnóstico con las técnicas funcionales y metabólicas descritas? Determinar cual es la variable más decisiva entre las señaladas.

Para ver cuál de ellas es la más importante, se realizó un análisis de segmentación jerárquica (análisis CHAID). Los resultados de este análisis se muestran en el gráfico siguiente. Fig 44.

Como se puede apreciar, también en este caso, la variable Infiltración relación COL/NAA es la más importante a la hora de determinar la existencia de tumor gliar de alto grado. Las otras variables también consideradas en el análisis CHAID, las de la tabla anterior, Tabla 12, en presencia de la variable Infiltración, son menos importantes a la hora de determinar la existencia de un tumor gliar de alto grado; por eso no aparecen en el gráfico.

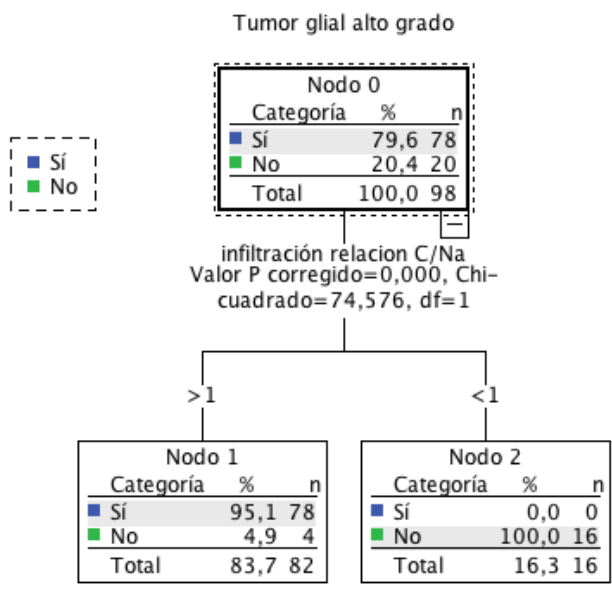


Fig 44. Resultado del análisis CHAID para variables que diferencian entre tumor glial de alto y bajo grado.

Como se observa en el gráfico, el hecho de tener una infiltración relación COL/NAA >1 está asociado a la presencia de un tumor glial (ver apartado anterior) y además de grado alto.

Los 78 casos de tumor de grado alto se presentan con una infiltración >1. Tan sólo 4 pacientes que tenía una infiltración >1 tienen el tumor de grado bajo.

Es decir, la existencia de infiltración peritumoral es un factor que no sólo se relaciona con tumor glial si no que además en presencia de infiltración la confianza en diagnosticar que se trate de un tumor de alto grado aumentará.

Será fundamental por lo tanto no sólo analizar las características del tumor sino también analizar de forma precisa si existe infiltración peritumoral, puesto que si esto es demostrable la confianza en el diagnóstico de tumor de alto grado es mayor.

CASOS CLÍNICOS:

Com ejemplo de los resultados analizados y discutido en las tablas previas, se mostraran ejemplos de tres casos clínicos, Astrocitoma de bajo grado (Figura 45), Astrocitoma anaplásico (Figura 46) y Glioblastoma multiforme(figura 47).

ASTROCIOMA DE BAJO GRADO

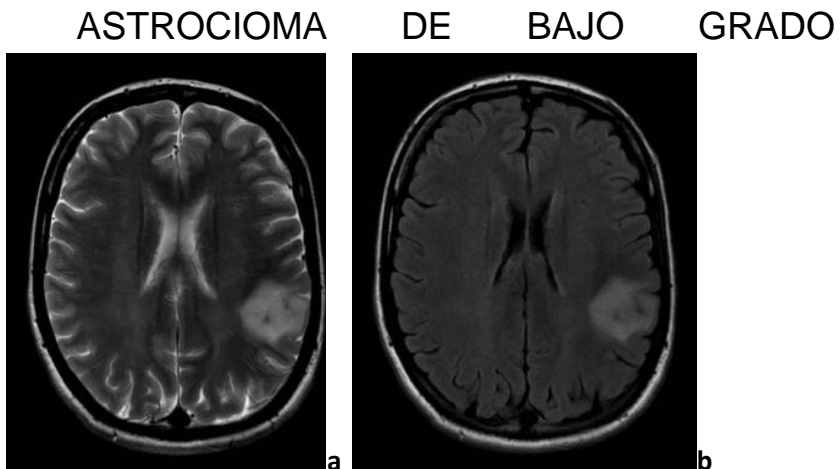


Fig 45. Astrocitoma de bajo grado.

Tumor parietal izquierdo bien delimitado, con hiperintensidad de señal en T2 (a) y Flair y sin edema perilesional (b).

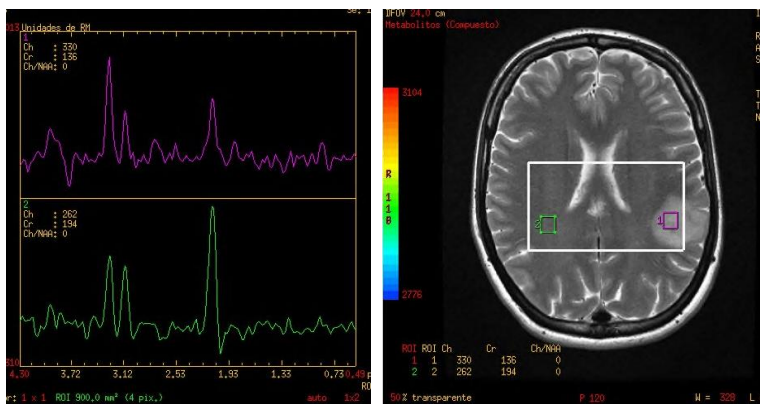


Fig. 45 continuación. Espectroscopía voxel múltiple. Perfil tumoral de bajo grado. Relación COL/NAA < 2.2

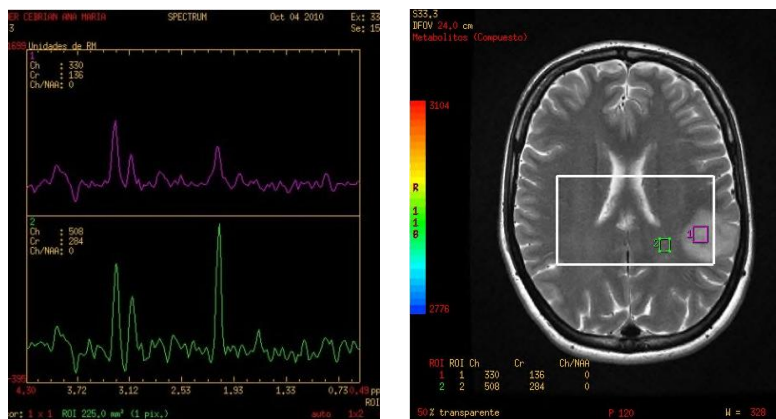


Fig.45 continuación. Ausencia de infiltración peritumoral en espectro multivoxel.

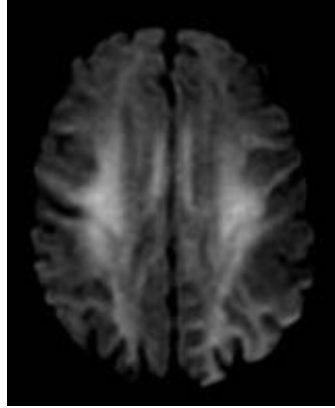


Fig 45 continuación Difusión:ausencia de restricción de difusión.

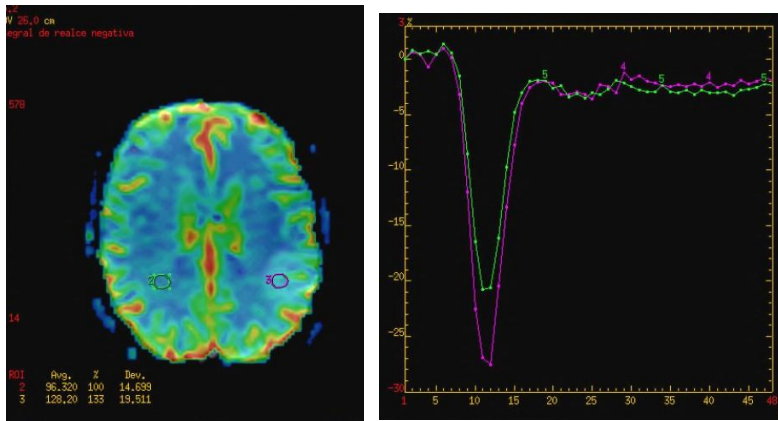


Fig 45 continuación. Perfusión de tumor de bajo grado.VSCr < 1.76.

ASTROCITOMA ANAPLÁSICO.

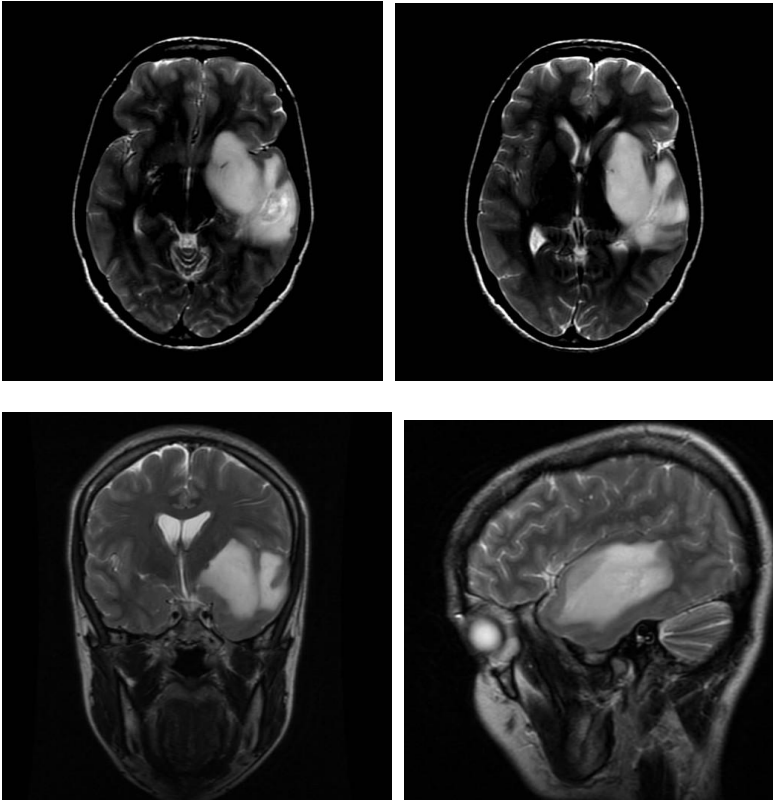


Fig 46. Astrocitoma Anaplásico. Grado III de la OMS.
Tumor infiltrativo temporal y perisilviano, no hay necrosis.
Secuencia T2, planos axiales, sagital y coronal.

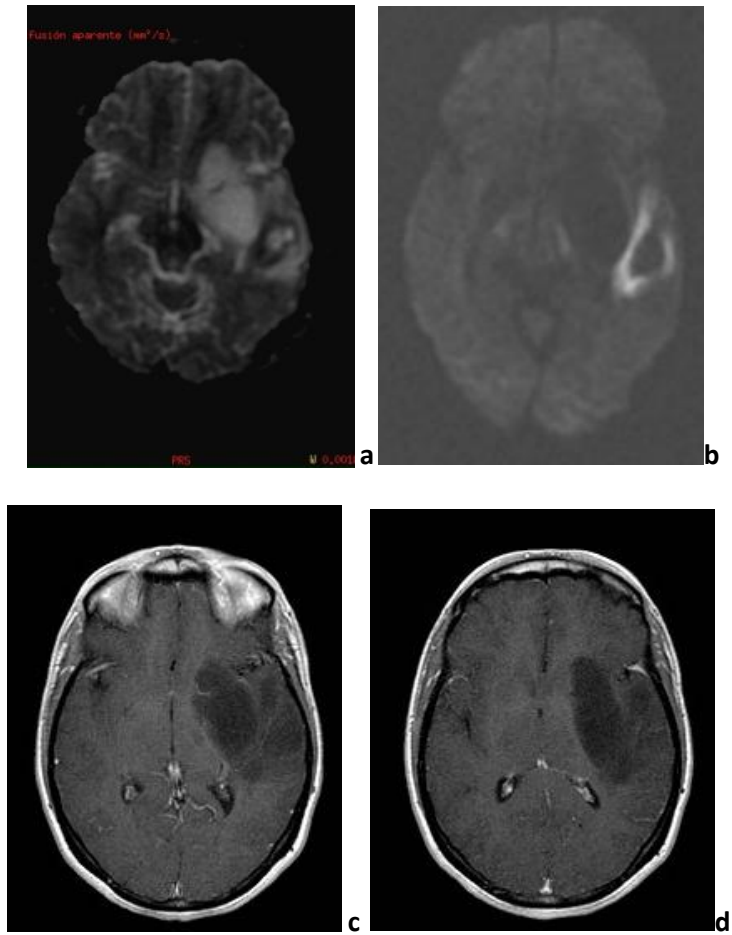


Fig 46 continuación. En a y b se demuestra la existencia de restricción de difusión con hiperintensidad de señal anular a la lesión en la imagen isotrópica (b) y con caída de la señal en el mapa CDA(a). En c y d secuencia axial con contraste, ausencia de realce.

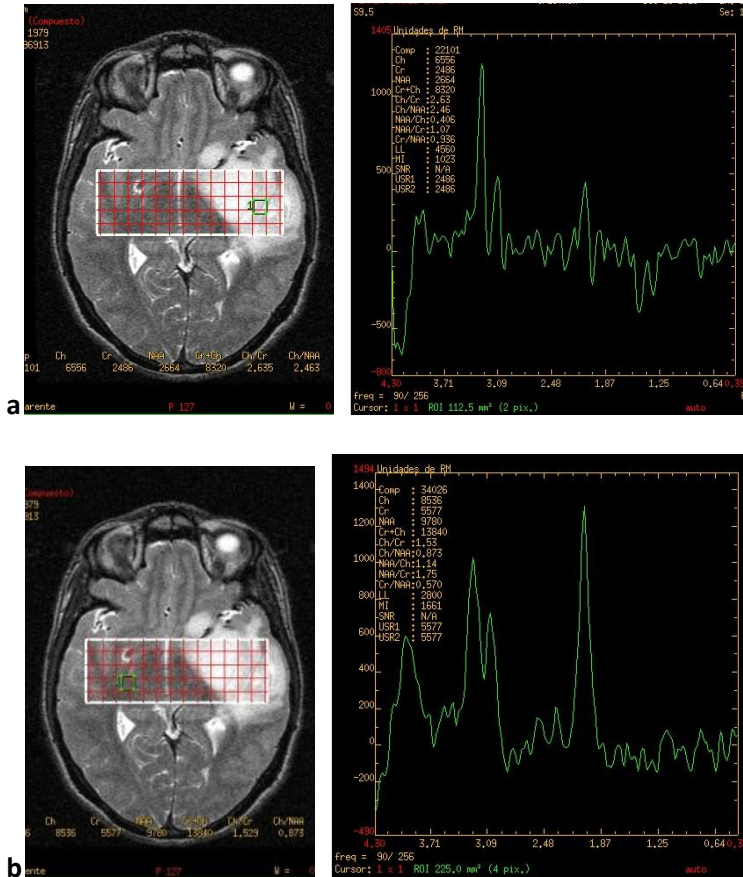


Fig 46 continuación. Estudio multivoxel, con perfil tumoral de alto grado en el epicentro de la lesión COL>2.2 (a) y comparativamente la espectroscopia en el hemisferio contralateral con perfil metabólico dentro de la normalidad(b).

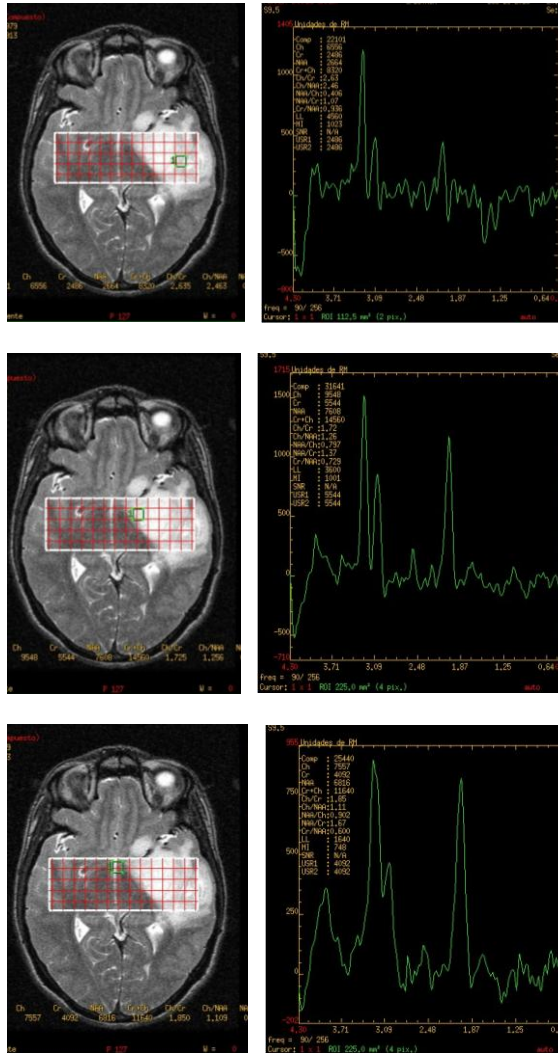
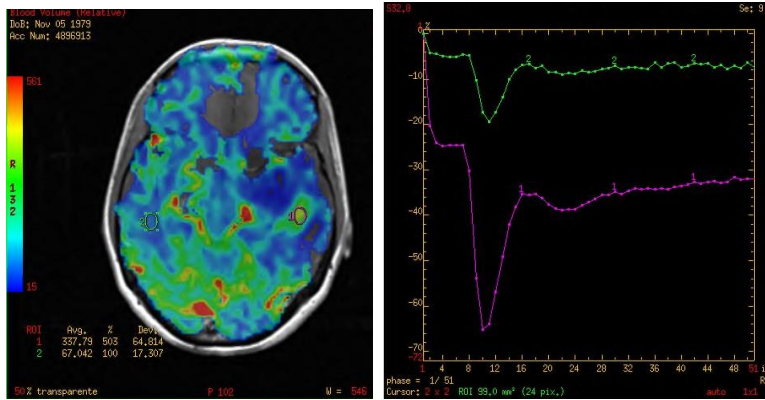
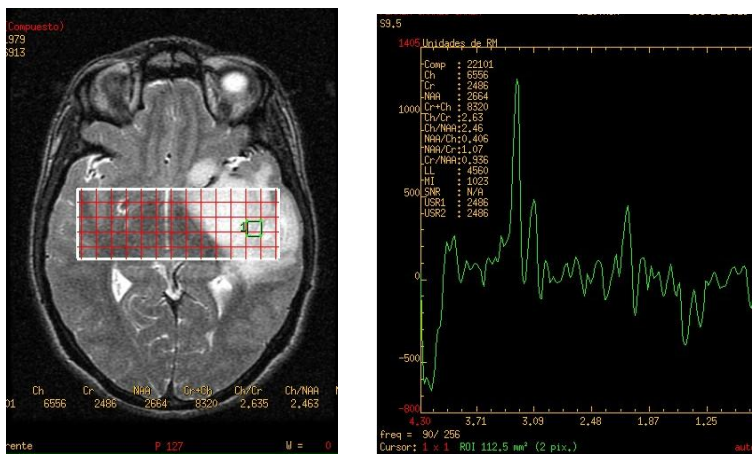


Figura 46 continuación. El multivoxel permite realizar un barrido de la lesión diferenciando las áreas de mayor de las de menor agresividad. En tejido peritumoral demuestra existencia de infiltración con elevación en la relación COL/NAA > 1 .



a



b

Fig 46.continuación. Perfil tumoral de alto grado VSCr>1.76. El foco de mayor perfusión (a), coincide con el perfil tumoral de mayor agresividad en el estudio metabólico de la espectroscopia (b).

GLIOBLASTOMA MULTIFORME.

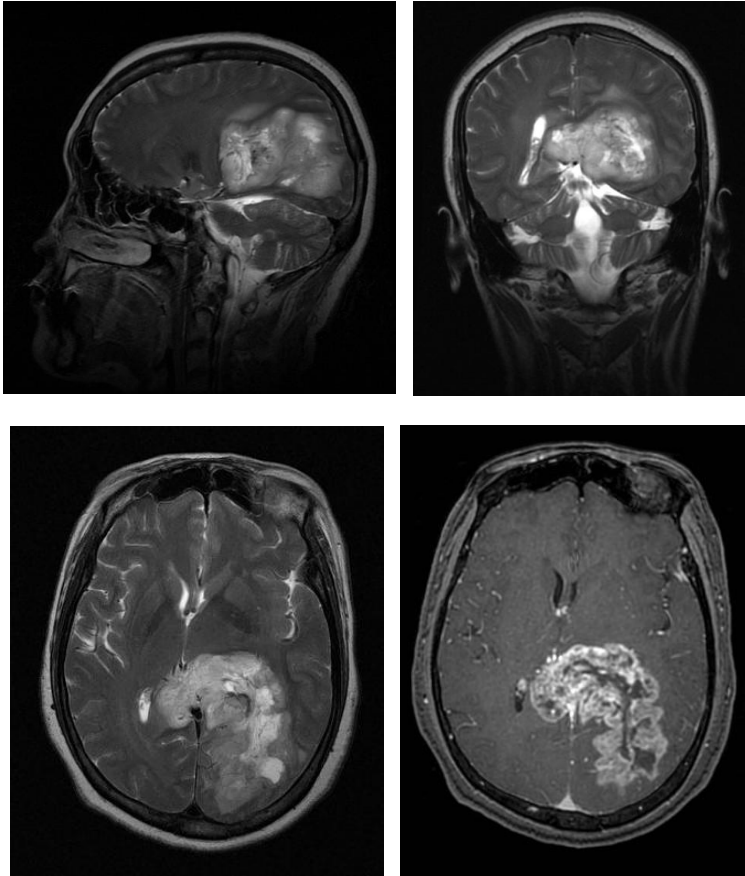


Fig 47. Estudio morfológico del GBM, infiltración, necrosis, edema y realce heterogéneo de carácter periférico.

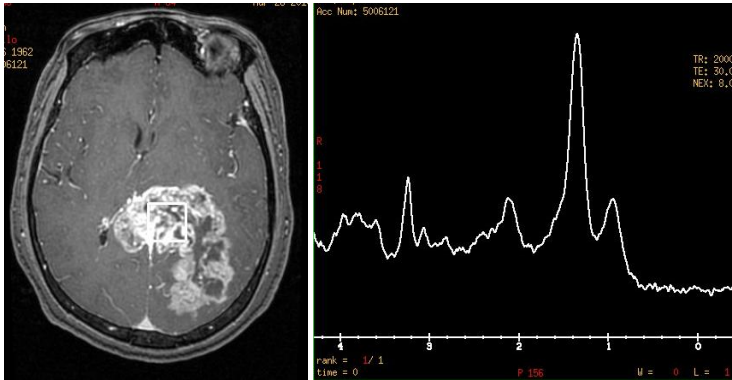


Fig 47 continuación. Espectroscopia con volumen único con TE corto 30. Gran pico de Lipidos y aumento de Colina respecto a NAA. Relación COI/NAA>2.2. Predominio del pico de Lipidos y Lactatos.

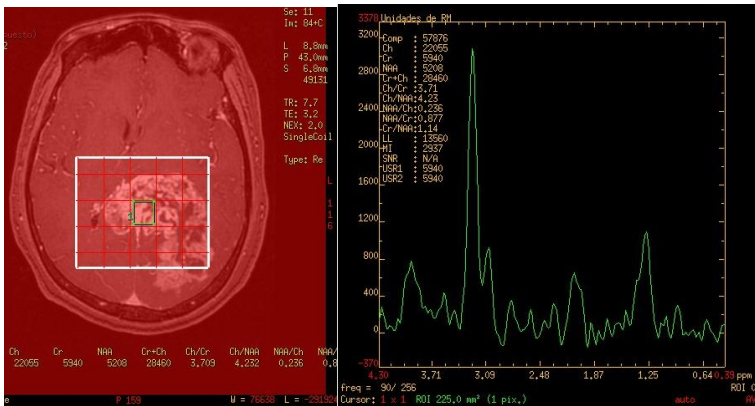


Fig 47 continuación. Estudio espectroscopia multivoxel. Se barren diferentes áreas del tumor y el edema perilesional. La relación COL/NAA>2.2 en el tumor.

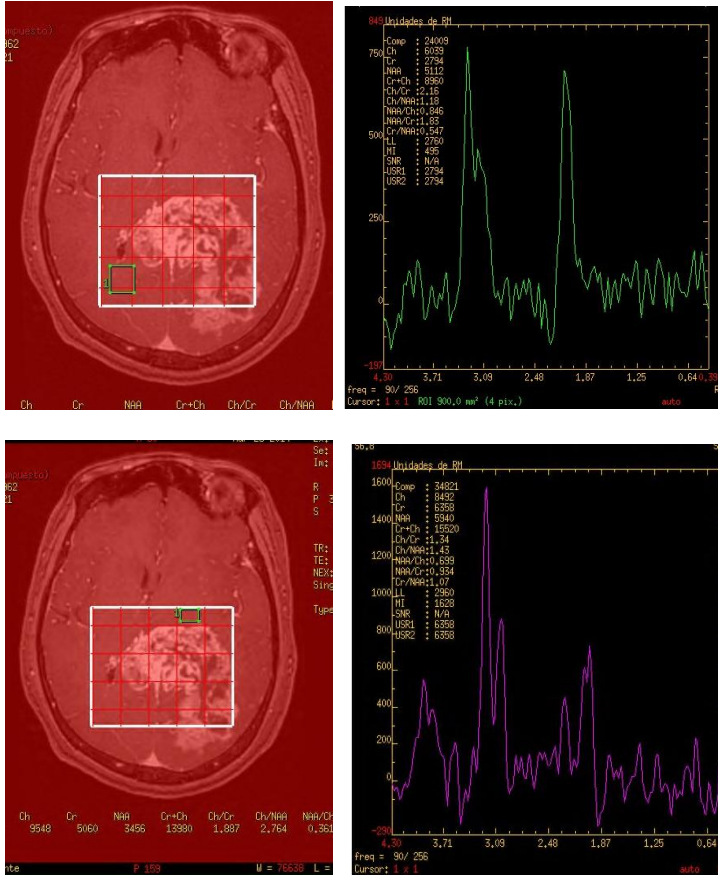


Fig 47 continuación. La relación COL/NAA>1 en el edema perilesional: infiltración.

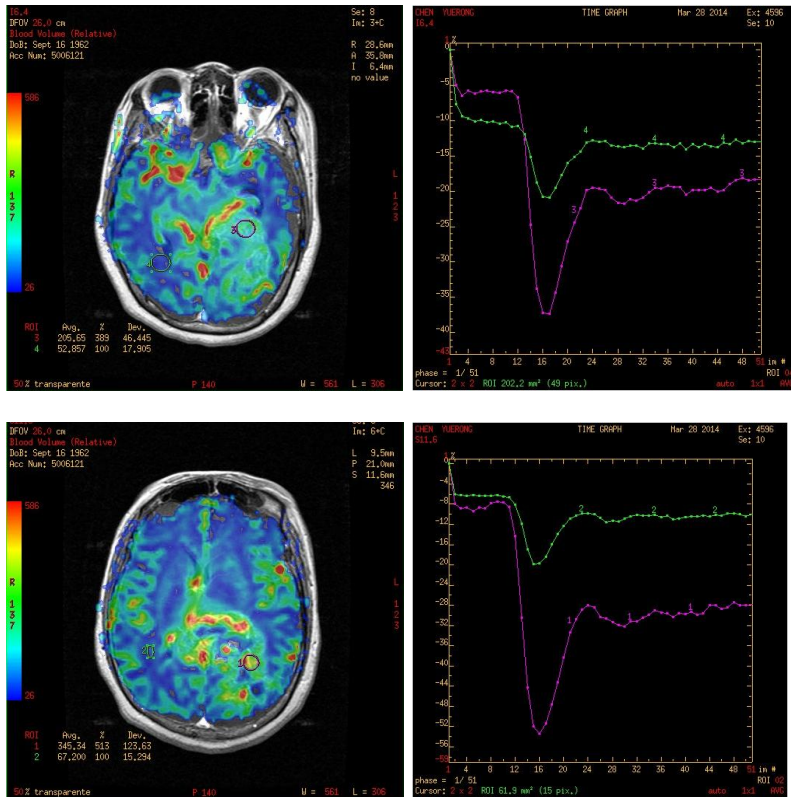


Fig 47 continuación. Perfusión: mapa de color con incremento del mismo en los focos de mayor agresividad, se correlacionan con incremento del VSCr>1.76.

5.4.Detección de los factores que diferencian el tumor metástasis.

Para la detección de la metástasis, se trabaja con los 123 pacientes

La siguiente tabla,(tabla 13) muestra las variables que presentan relación con la presencia del tumor metástasis.

Como se puede apreciar, a partir del p-valor asociado a cada uno de los contrastes no paramétrico realizados, las variable que presentan relación con la presencia de tumor metástasis son Difusión, Perfusión (MIN y MAX), Infiltración relación COL/NAA, Captación de la lesión y Necrosis.

En todos los casos, el p-valor asociado es menor que 0,05.

De nuevo la variable con poder discriminatorio más elevado, valor de p más bajo ($p < 0,000$), es la infiltración a partir de la relación COL/NAA.

Tabla13. Variables con relación significativa con la presencia del tumor metástasis.

| | Tumor metástasis (n=20) | No tumor metástasis (n=103) | p-valor |
|--|-------------------------------|--------------------------------|----------------------|
| Espectro relación COL/NAAA | 2,61±1,26 ¹ | 2,81±1,36 | 0,502 ² |
| Difusión | 0,00068±0,00041 | 0,00109±0,00201 | 0,043 ^{2*} |
| Perfusión MIN | 244,53±72,30 | 264,93±109,24 | 0,459 ² |
| Perfusión MAX | 419,21±178,31 | 442,77±246,09 | 0,912 ² |
| Sangre | | | 0,930 ³ |
| | Sí 16,0% (13) No 16,7% (7) | 84,0% (68) 83,3% (35) | |
| Infiltración relación C/NA | | | 0,000 ^{3**} |
| | <1 52,8% (19) >1 1,1% (1) | 47,2% (17) 98,9% (86) | |
| Captación Lesión | | | 0,049 ^{3*} |
| | Sí 19,0% (20) NO 0,0% (0) | 81,0% (85) 100,0% (17) | |
| Necrosis | | | 0,023 ^{3*} |
| | Sí 20,7% (19) No 3,2% (1) | 79,3% (73) 96,8% (30) | |
| (número de pacientes) | | | |
| ¹ media±desviación típica | | | |
| ² Test de Mann-Whitney | | | |
| ³ Test Chi-cuadrado | | | |
| * Significatividad al 95% (p-valor<0,05). | | | |
| ** Significatividad al 99% (p-valor<0,01). | | | |

La relación COL/NAA no discrimina entre estas dos lesiones tan agresivas, ya que presentaban valores similares.

Después de este primer análisis bivariante, y como se ha hecho en los casos anteriores, se realiza un análisis de segmentación jerárquica, un análisis CHAID.

Como se ha indicado anteriormente, este análisis nos dirá qué variables son las que presentan más relación con la presencia de tumores tipo metástasis.

En el siguiente gráfico, (Fig 48), se comprueba que la infiltración, basada en la relación COL/NAA, y en menor medida la presencia de necrosis y la perfusión MIN, son las variables que presentan un mayor grado de asociación con la presencia de tumor tipo metástasis.

El resto de variables, en presencia de estas últimas, pierden su importancia; por eso no aparecen en el gráfico.

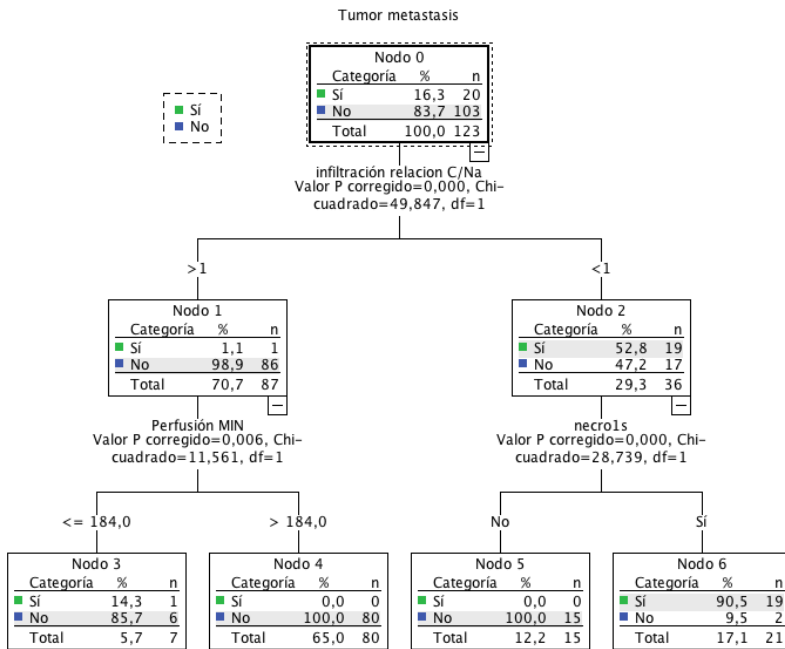


Fig 48. Resultado del análisis CHAID para variables que diferencian entre tumor glial de alto y metástasis.

La infiltración relación COL/NAA, y en menor medida la presencia de necrosis y la perfusión MIN, son las variables que presentan un mayor grado de asociación con la presencia de tumor tipo metástasis.

Una vez detectadas las variables que presentan una mayor relación con la presencia de tumor tipo metástasis, se cuantifica esta relación a partir de un análisis de regresión logística. La estimación del modelo de regresión logística se presenta en la tabla 14. Como se ve, tan sólo se ha considerado, como variables predictoras, la infiltración relación COL/NAA y la presencia de necrosis. Se ha comprobado que la perfusión MIN, en presencia de infiltración relación COL/NAA y la presencia de necrosis, pierde su capacidad predictiva (p-valor del test de Wald > 0,05).

Tabla 14. Analisis de regresión logística, sobre las variables predictoras de metástasis.

| | B | E.T. | Wald | g | p-valor | OR | I.C. 95% para OR | |
|----------------------------|------------|-------|--------|---|---------|----------|------------------|----------|
| | | | | | | | Inferior | Superior |
| Infiltración. COL/NAA (<1) | - 6,044 | 1,184 | 26,077 | 1 | 0,000 | 0,002 | 0,000 | 0,024 |
| Necrosis (Si) | - 4,435 | 1,207 | 13,493 | 1 | 0,000 | 0,012 | 0,001 | 0,126 |
| Constante | 8,686 | 1,570 | 30,622 | 1 | 0,000 | 5919,500 | | |

De la misma manera que se ha visto antes, la estimación del modelo de regresión logística nos permite conocer una expresión para calcular la probabilidad de que exista una metástasis a partir las variables infiltración relación COL/NAA y necrosis.

Esta expresión es:

$$\Pr(\text{tumor metástasis}) = 1 - \frac{\text{Exp}(8,686 - 4,435 * \text{Necrosis} - 6,044 * \text{Infiltracion} < 1)}{1 + \text{Exp}(8,686 - 4,435 * \text{Necrosis} - 6,044 * \text{Infiltracion} < 1)}$$

Así, un paciente que presente necrosis (necrosis=1, en la expresión anterior) y un valor de infiltración <1 (infiltración <1=1, en la expresión anterior), tendrá una probabilidad de tener metástasis de

$$\Pr(\text{tumor metástasis}) = 1 - \frac{\text{Exp}(8,686 - 4,435 * 1 - 6,044 * 1)}{1 + \text{Exp}(8,686 - 4,435 * 1 - 6,044 * 1)} = 0,85$$

Tabla 15. La siguiente tabla muestra la probabilidad de metástasis en cada uno de los escenarios:

| Necrosis | Infiltración <1 | Probabilidad |
|----------|-----------------|--------------|
| Sí | Sí | 0,85 |
| Sí | No | 0,01 |
| No | Sí | 0,06 |
| No | No | 0,00 |

En el análisis de regresión logística que se ha realizado, el test chi-cuadrado, sobre la significatividad de los coeficientes presenta un p-valor de 0,00. Además, la prueba de Hosmer-Lemeshow tiene asociado un p-valor mayor que 0,05. Por lo tanto, podemos afirmar que la variable Infiltración relación COL/NAA y la presencia de necrosis tienen una buena capacidad predictiva sobre la presencia de este tipo de tumor, hecho que se corrobora en la tabla siguiente. Tabla 16.

Como se ve, el porcentaje de acierto, de la presencia de este tipo de tumor a partir del conocimiento de la variable infiltración relación COL/NAA y la presencia de necrosis es aproximadamente del 85%.

Estos resultados son los esperados, al igual que en otras publicaciones, el tumor metastásico no tiene un origen primario

en el SNC, por lo tanto inicialmente no debe existir infiltración peritumoral. Morfológicamente puede ser indistinguible de un tumor de alto grado, presentara características morfológicas de agresividad, necrosis, hemorragia, realce anular periférico, esto lo hace indistinguible de un tumor glial de alto grado.

Si recurrimos a las técnicas metabólicas y funcionales de la Resonancia multimodal, presentará también características de tumor de alto grado, con incremento del volumen relativo de sangre cerebral, incremento en la relación COL/NAA alta, y puede también sobre todo en su cápsula presentar restricción de la difusión, o si se trata de metástasis con alta densidad celular, restricción de difusión de la lesión, pero lo que no tendrá en la mayor parte de los casos es infiltración peritumoral, a diferencia de los tumores de alto grado.

Tabla 16. Resultado del análisis de regresión logística en las metástasis.

| Observado | | Pronosticado | | |
|-------------------|----|------------------|-----|---------------------|
| | | Tumor metastasis | | Porcentaje correcto |
| | | Sí | No | |
| Tumor metastasis | Sí | 19 | 1 | 95,0 |
| | No | 2 | 101 | 98,1 |
| Porcentaje global | | | | 97,6 |

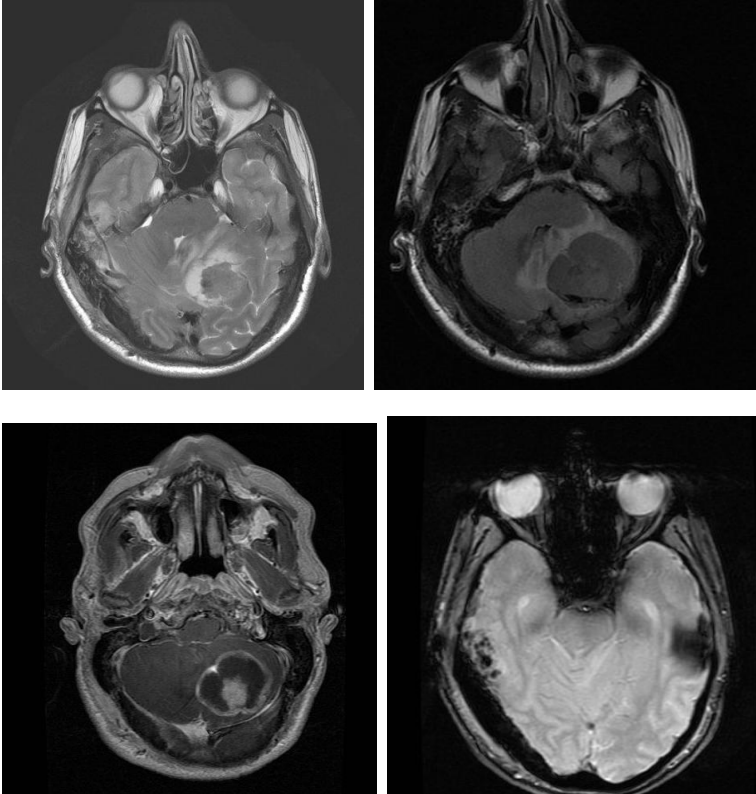
A partir de los datos obtenidos en la Tabla 16, podemos calcular el valor predictivo, la sensibilidad y especificidad:

Valor predictivo positivo(19/20): es 95%, Valor predictivo negativo:(101/103) es de 98% Sensibilidad:(19/21) será de 90%. Especificidad: (101/102) es de 99%.

En resumen, utilizando la variable infiltración en función de la relación COL/NAA, para diferenciar la metástasis del tumor primario cerebral obtendremos valores superiores al 90%.

A modo de ejemplo en la Fig 49 se muestran las características y resultados en la metástasis.

Tumor Metástasis.



Fig, 49. Metástasis.

Estudio morfológico mediante secuencias potenciadas en T2 (a), FLAIR (b), secuencia T1 con contraste (c) y Gradiente T2 (d). Tumor con necrosis central y realce periférico

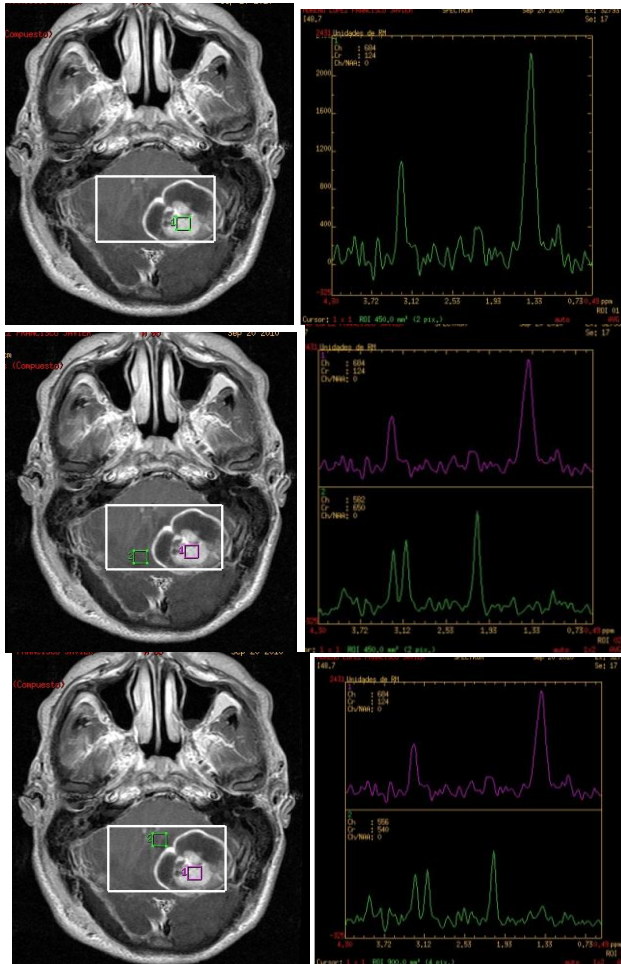


Fig 49 continuación. El estudio multivoxel demuestra la ausencia de infiltración peritumoral. Fuera del tumor, en diferentes focos, no hay incremento en la relación COL/NAA.

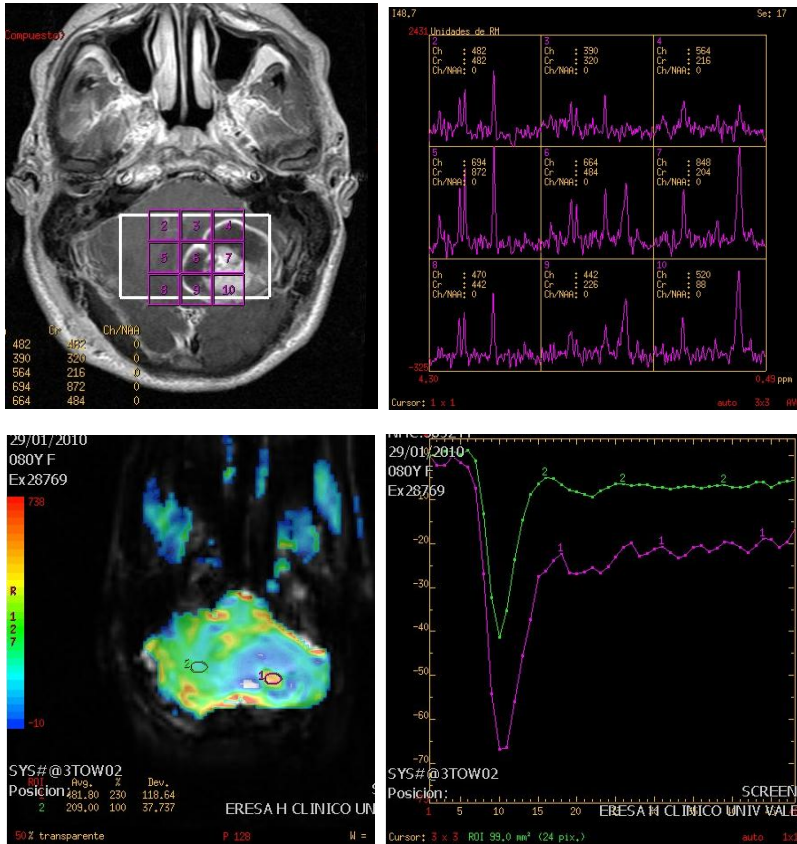


Fig 49 continuación. La espectroscopía y perfusión demuestran perfil tumoral agresivo de la lesión pero ausencia de infiltración peritumoral.

5. 5. Factores predictivos de la existencia de tumor Linfoma.

Se trabaja con 123 pacientes. La tabla 17 muestra las variables que tienen relación con la presencia de Linfoma. Como se ve, éstas son: Difusión, Perfusión (Min y Max), y Necrosis. Sus p-valores asociados son menores que 0,05.

Tabla 17. Variables con relación significativa con la presencia de Linfoma.

| | Tumor linfoma (n=5) | No tumor linfoma (n=128) | p-valor |
|--|-----------------------------|-----------------------------|----------------------|
| Espectro relación COL/NAA | 3,16±2,01 | 2,76±1,32 | 0,913 ² |
| Difusión | 0,00053±0,00024 | 0,00105±0,00189 | 0,048 ^{2*} |
| Perfusión MIN | 159,40±36,17 | 266,14±104,09 | 0,005 ^{2**} |
| Perfusión MAX | 226,40±36,69 | 448,24±236,95 | 0,012 ^{2*} |
| Sangre | | | 0,778 ³ |
| | Sí 3,7% (3) No 4,8% (2) | 96,3% (78) 95,2% (40) | |
| Infiltración relación COL/NAA | | | 0,642 ³ |
| | <1 2,8% (1) >1 4,6% (4) | 97,2% (35) 95,4% (83) | |
| Captación Lesión | | | 0,358 ³ |
| | Sí 4,8% (5) NO 0,0% (0) | 95,2% (100) 100,0% (17) | |
| Necrosis | | | 0,004 ^{3**} |
| | Sí 1,1% (1) No 12,9% (4) | 98,9% (91) 87,1% (27) | |
| (número de pacientes) | | | |
| ¹ media±desviación típica | | | |
| ² Test de Mann-Whitney | | | |
| ³ Test Chi-cuadrado | | | |
| * Significatividad al 95% (p-valor<0,05). | | | |
| ** Significatividad al 99% (p-valor<0,01). | | | |

Al tener las muestras tan poco equilibradas, 5 pacientes con linfoma y 128 sin linfoma, no se puede realizar el estudio multivariante (regresión logística y análisis CHAID). Por esta razón se repitió el análisis estadístico incluyendo al Linfoma en el grupo de los tumores de alto grado, dado que es un tumor agresivo, con mala evolución, recidivante y con mal pronóstico.

Se valoran los factores predictivos de la existencia de tumor linfoma, incluyéndolo en el grupo de los tumores de alto grado de la OMS, para incluir un número mayor de casos y lograr una mayor consistencia estadística.

Se trabaja con los 83 pacientes que tienen tumor estirpe de alto grado. La tabla 18 indica que las variables Perfusión (Min y Max), infiltración relación COL/NAA y Necrosis presentan relación significativa con la presencia del tumor linfoma. En los cuatro casos, el p-valor asociado al contraste no paramétrico realizado es menor que 0,01.

Tabla18. Variables con relación significativa con la presencia de tumor Linfoma.

| | Tumor linfoma (n=5) | No tumor linfoma (n=78) | p-valor |
|--|--------------------------|----------------------------|-----------------------|
| Espectro relación COL/NAA | 3,160±2,015 ¹ | 3,009±1,344 | 0,745 ² |
| Difusión | 0,000534±0,000240 | 0,00103±0,002196 | 0,089 ² |
| Perfusión MIN | 159,40±36,17 | 292,31±104,60 | 0,000 ^{2***} |
| Perfusión MAX | 226,40±36,69 | 514,59±224,90 | 0,000 ^{2***} |
| Sangre | | | 0,348 ³ |
| Sí | 4,7% (3) | 95,3% (61) | |
| No | 10,5% (2) | 89,5% (17) | |
| Infiltración relación COL/NAA | | | 0,000 ^{3***} |
| <1 | 100,0% (1) | 0,0% (0) | |
| >1 | 4,9% (4) | 95,1% (78) | |
| Captación Lesión | | | 0,520 ³ |
| Sí | 6,5% (5) | 93,5% (72) | |
| NO | 0,0% (0) | 100,0% (6) | |
| Necrosis | | | 0,000 ^{3***} |
| Sí | 1,5% (1) | 98,5% (67) | |
| No | 26,7% (4) | 73,3% (11) | |
| (número de pacientes) | | | |
| ¹ media±desviación típica | | | |
| ² Test de Mann-Whitney | | | |
| ³ Test Chi-cuadrado | | | |
| * Significatividad al 95% (p-valor<0,05). | | | |
| ** Significatividad al 99% (p-valor<0,01). | | | |

Como se ha hecho en los otros apartados del estudio, se realiza un análisis CHAID para ver qué variable (de las que presentan relación con el linfoma) es la más importante, es decir, con el

análisis CHAID se detecta qué variable tiene más relación con la presencia de tumor linfoma.

Para realizar este análisis CHAID, se consideran las variables que presentan relación con el presencia del tumor linfoma (Perfusión -Min y Max-, infiltración relación COL/NAA y Necrosis) y también la variable Difusión, ya que el p-valor asociado a ésta última es menor que 0,1.

Como se puede ver en el siguiente gráfico,(Fig 50), la variable que presenta más asociación con la presencia del tumor linfoma es la Perfusión MIN, después (con menos importancia) la presencia de Necrosis. Como se puede comprobar, cuatro de los cinco pacientes con linfoma presenta un valor de Perfusión MIN por debajo de 188.

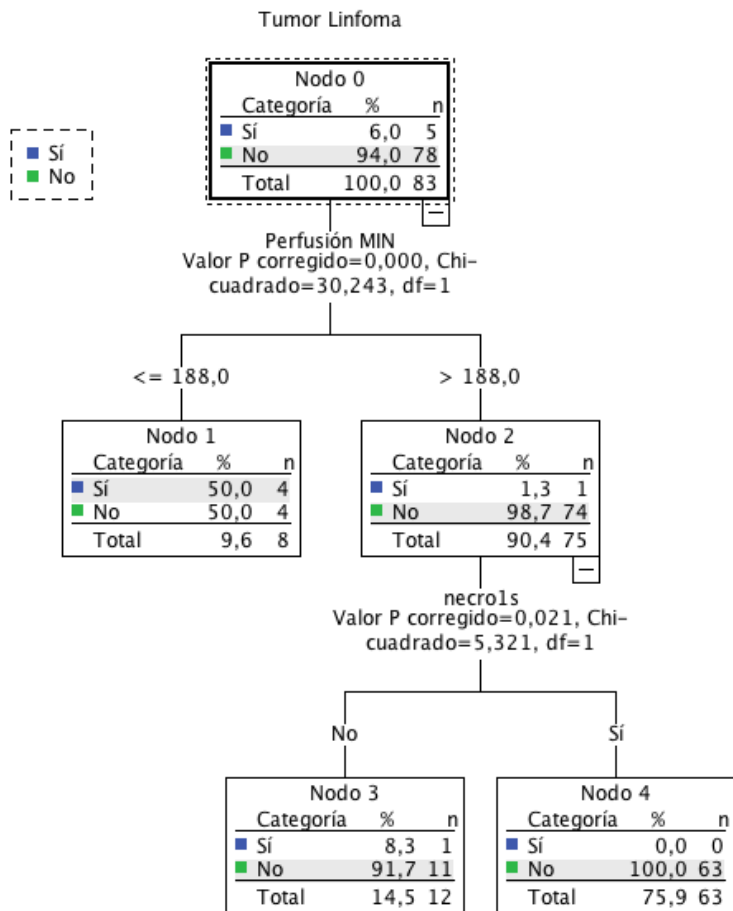


Fig50. Arbol de decisión para establecer las variables con mayor asociación con el Linfoma.

Después de conocer las variables que más influyen en la presencia del tumor linfoma, realizamos (a partir de éstas) un análisis de regresión logística, se recogen en la tabla 19. Este análisis permitirá cuantificar la probabilidad de que un paciente tenga un tumor linfoma teniendo en cuenta (las variables que presentan mayor asociación con la presencia del linfoma) sus valor de Perfusión MIN y la presencia, o no, de Necrosis.

Tabla 19. Analisis de regresión logística para el Linfoma.

| | B | E.T. | Wald | gl | Sig. | OR | I.C. 95% para OR | |
|---------------|------------|-------|-------|----|------|--------|------------------|----------|
| | | | | | | | Inferior | Superior |
| PERFUSIÓNMIN | 0,027 | 0,011 | 6,063 | 1 | ,014 | 1,027 | 1,005 | 1,049 |
| Necrosis (Sí) | 3,745 | 1,646 | 5,176 | 1 | ,023 | 42,305 | 1,680 | 1065,315 |
| Constante | - 4,820 | 2,321 | 4,315 | 1 | ,038 | 0,008 | | |

La estimación del modelo de regresión logística (tabla anterior) nos permite definir la siguiente expresión:

$$\Pr(\text{tumorlinfoma}) = 1 - \frac{\text{Exp}(-4,82 + 0,027 * \text{PerfusiónMIN} + 3,745 * \text{Necrosis})}{1 + \text{Exp}(-4,82 + 0,027 * \text{PerfusiónMIN} + 3,745 * \text{Necrosis})}$$

La variable Perfusión MIN es el valor mínimo de Perfusión que presenta el paciente en cuestión (valor numérico) y Necrosis es una variable que será igual a 1, si el paciente tiene necrosis, y 0, si no la tiene.

La tabla 20 muestra valores de esta probabilidad para determinados escenarios.

Tabla 20. Probabilidad de Tumor Linfoma en función de los valores de perfusión y la existencia o no de necrosis.

| PerfusiónMIn | Necrosis | Probabilidad LINFOMA |
|--------------|----------|----------------------|
| 80 | No | 0,934624667 |
| 100 | No | 0,89283193 |
| 150 | No | 0,683520894 |
| 190 | No | 0,423114739 |
| 200 | No | 0,358932594 |
| 80 | Sí | 0,25256098 |
| 100 | Sí | 0,164516463 |
| 150 | Sí | 0,048568154 |
| 190 | Sí | 0,017040082 |
| 200 | Sí | 0,013060711 |

Como se puede comprobar, las mayores probabilidades (que señalan la existencia de tumor linfoma) se presentan con valores de la Perfusión MIN menores que 188 y ausencia de Necrosis.

En el análisis de regresión logística, el test chi-cuadrado sobre la significatividad de los coeficientes, presenta un p-valor de 0,00.

Además, la prueba de Hosmer-Lemeshow tiene asociado un p-valor mayor que 0,05. Por lo tanto, se puede afirmar que las variables Perfusión Min y Necrosis tiene cierta capacidad predictiva para detectar la presencia de este tipo de tumor (linfoma), hecho que se corrobora en la tabla siguiente.

Tabla 21. Variables con capacidad predictiva para el diagnóstico de Linfoma.

| Observado | | Pronosticado | | |
|-------------------|----|---------------|----|---------------------|
| | | Tumor Linfoma | | Porcentaje correcto |
| | | Sí | No | |
| Tumor Linfoma | Sí | 3 | 2 | 60,0 |
| | No | 1 | 77 | 98,7 |
| Porcentaje global | | | | 96,4 |

Valor predictivo positivo(3/5): 60% valor predictivo negativo:
 (77/79) 98% Sensibilidad : (3/4) 75% Especificidad:(77/79)
 97%

En resumen: En el diagnóstico del Linfoma obtenemos una sensibilidad del 75% con una especificidad del 97% , un valor predictivo negativo de 98% y un valor predictivo positivo de 60%

Como se ve, el porcentaje de acierto (de la presencia de este tipo de tumor a partir del conocimiento de la existencia de Necrosis y del valor de Perfusión MIN) es sólo de 60%.

La explicación es el escaso número de casos que tuvimos, pero lo que si se precisó al igual que estudios anteriormente publicados es que existía restricción de difusión en la totalidad de los tumores como signo de tumor de alta densidad celular, como valor diferenciador de otros tumores agresivos y de alto grado .

Añadido a la falta de necrosis y al incremento del valor de la perfusión siempre en valores inferiores al incremento del volumen relativo cerebral de los tumores gliales de alto grado, la existencia de un tumor con alta densidad celular, captación homogénea tras contraste, ausencia de necrosis, presencia de restricción de difusión e incremento del volumen relativo se sangre cerebral orientará al diagnóstico de tumor Linfoma, como

ocurrió en esta tesis, tras comprobar el resultado de la anatomía patológica.

En la literatura científica y en el trabajo de referencia, el comportamiento del tumor en relación con la difusión es fundamental en el establecimiento del diagnóstico del Linfoma.

En este estudio, el CDA de los tumores diagnosticados como Linfomas, era de $0.534 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{seg}$, a diferencia de los tumores gliales de alto grado donde el CDA era superior a $1 \times 10^{-3}/\text{mm}^2$, es decir nuestros datos no se diferenciaban con lo publicado.

El Linfoma por ser un tumor de alta densidad celular tiene mayor restricción de difusión y de forma homogénea con respecto a los tumores de alto grado que como también tiene focos de mayor densidad celular, aunque predomina el componente de necrosis, pueden tener focos con restricción de la difusión pero no tan alta ni tan homogénea como en el caso de los Linfomas.

No se obtuvo significación estadística, en relación con la difusión, en nuestro estudio probablemente por el escaso número

de linfomas en la muestra, con lo cual había un gran desequilibrio con respecto al resto de tumores .

Pero basándose en la restricción de difusión medida con el coeficiente de difusión aparente, en tumores que realizaban de forma homogénea sin necrosis, y con valores de perfusión aumentados con respecto a los tumores de bajo grado pero inferiores a los tumores de alto grado, como se puede ver en las tablas anteriores, se obtiene un acierto o correlación completa con el diagnóstico anatomopatológico.

En la Figura 51 se incluye, a modo de ejemplo, los resultados de Resonancia Magnética para un caso de Linfoma.

LINFOMA

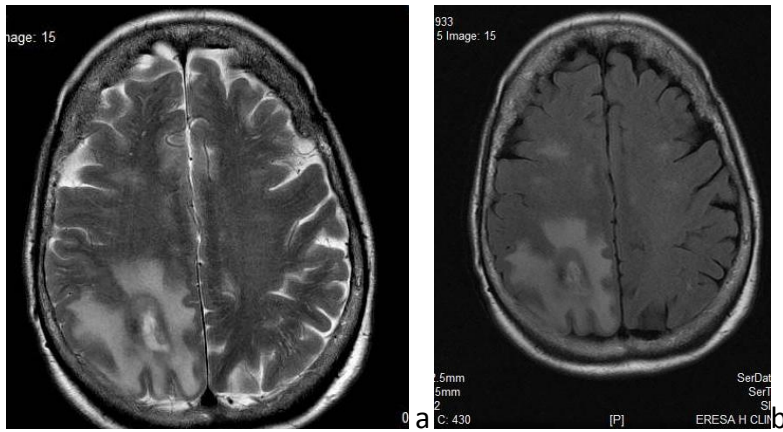


Fig.51. Secuencias T2 y FLAIR (a y b), lesión ocupante de espacio parietal derecha, con amplio edema perilesional.

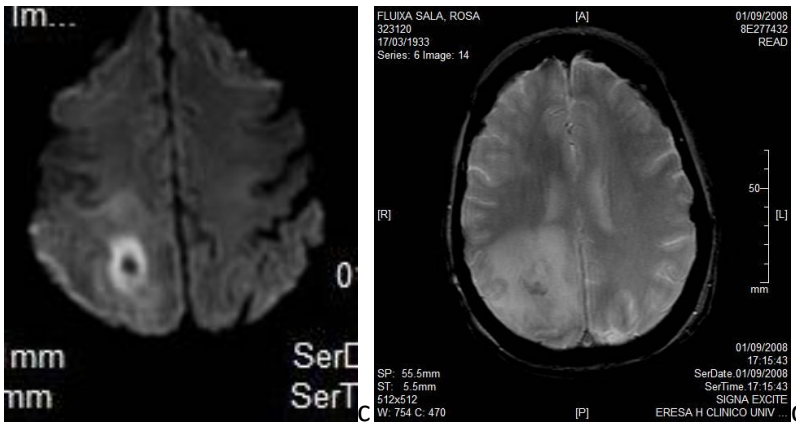


Fig 51 continuación. En imagen c, el nódulo presenta restricción de la difusión en la imagen Isotrópica de DWI, en d secuencia de gradiente se observa mínimo foco puntiforme de sangre intralesional.

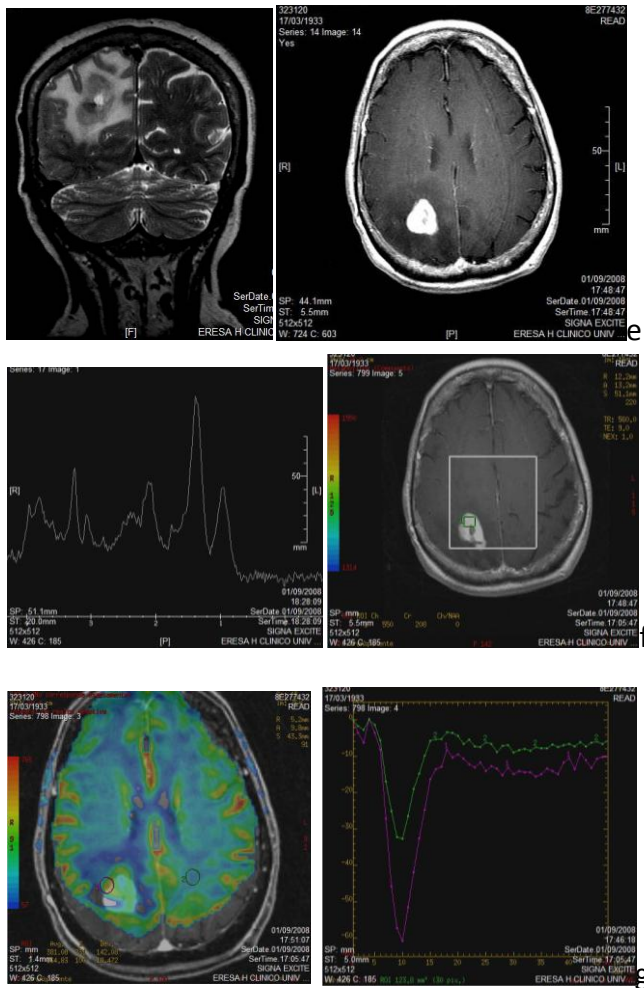


Fig 51 continuación. vIntenso realce tras contraste.(e). Espectroscopia presenta perfil tumoral de alto grado. Presencia de Lipidos y Lactatos. Relación COL/NAA>2.2.(f) Perfusión tumoral de lesión de alto grado. VSCr>1.7 pero inferior al del tumor glial de alto grado que presenta valores superiores.(g)

5.6. Validación del diagnóstico a partir de los predictores detectados.

5.6.1 Objetivo:

En este apartado se presenta el análisis estadístico efectuado para validar el diagnóstico realizado a partir de las variables predictivas detectadas (ver apartado anterior). Se analizará si el diagnóstico efectuado con los predictores detectados está en consonancia con el diagnóstico conseguido por radiología y también por anatomía patológica. De esta manera, en caso de tener este acuerdo, se justificará un procedimiento de diagnóstico alternativo.

5.6.2. Resultados:

5.6.2.1 Tumor gliar de bajo grado.

Considerando las variables infiltración COL/NAA y necrosis, como variables predictoras del tumor da bajo grado, se verá ahora si el diagnostico realizado con estas dos variables (infiltración relación COL/NAA y necrosis) es similar al realizado con radiología y con anatomía patológica.

A.1.Comparación con el diagnóstico realizado con radiología

El gráfico siguiente (Fig 52) y su tabla de clasificación (22), conseguidos a partir de un análisis de segmentación CHAID, indica que la presencia de tumor de bajo grado (diagnosticado con radiología) está asociado a un valor de Infiltración <1 sin presencia de necrosis. Además, indica que en un 96,7% de los casos, el diagnóstico efectuado con radiología y con el valor de infiltración, y necrosis, es el mismo (ver tabla de clasificación).

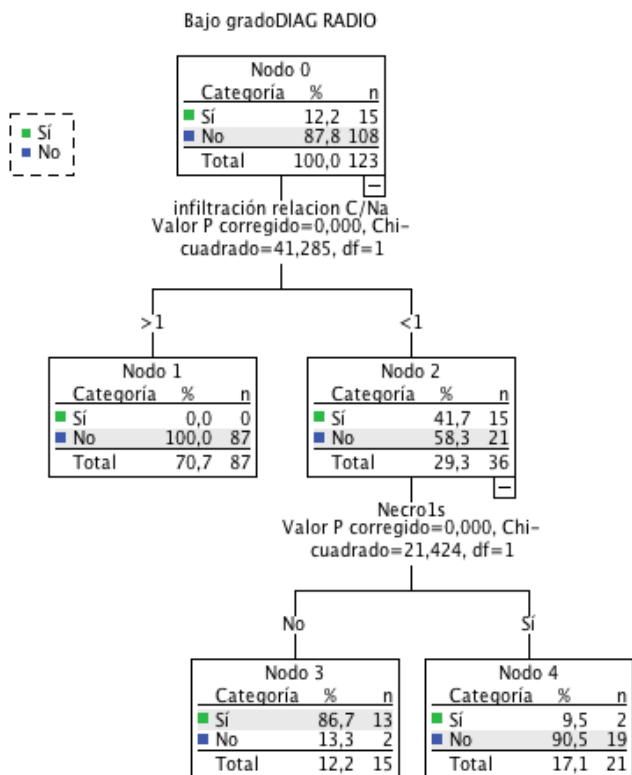


Fig 52. Analisis de segmentación para validación con el diagnóstico por IRM.Variable dependiente: Bajo grado.

Validación realizada a partir de las variables predictivas detectadas para el tumor de bajo grado con el diagnóstico por imagen realizado.

En la tabla 22 se recoge el análisis comparativo entre los resultados de radiología y del conjunto de técnicas (metabólicas, funcionales) propuestas.

Tabla 22. Clasificación del tumor de bajo grado. Validación con el diagnóstico por Imagen.

| Observado | Pronosticado | | |
|-------------------|--------------|-------|---------------------|
| | Sí | No | Porcentaje correcto |
| Sí | 13 | 2 | 86,7% |
| No | 2 | 106 | 98,1% |
| Porcentaje global | 12,2% | 87,8% | 96,7% |

Variable dependiente: Bajo grado DIAG RADIOLÓGICO. A partir de los datos recogidos obtenemos los siguientes resultados.

Valor predictivo positivo: (13/15) es de 86,7%, valor predictivo negativo: (106/108) será de 98.1%. Sensibilidad: (13/15) es de 86,7% Especificidad: (106/108): será de 98.1 %.

A.2. Comparación con el diagnóstico realizado con anatomía patológica

En este caso, también se hace un análisis de segmentación. Como se puede comprobar con los resultados conseguidos (ver gráfico 53 y tabla 23), el porcentaje de coincidencia entre el diagnóstico efectuado con anatomía patológica y el efectuado con el valor de infiltración, y necrosis, es muy elevado. En el 94,3% de los casos coincide el diagnóstico efectuado con anatomía patológica y el realizado con el valor de infiltración y la presencia (o no) de necrosis.

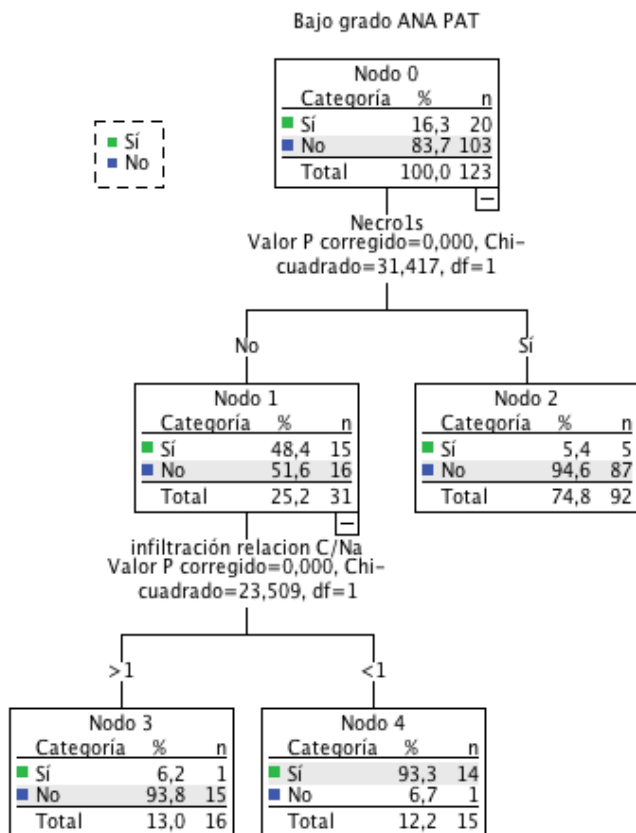


Fig 53. Análisis de segmentación para validación con el diagnóstico realizado por anatomía patológica. Variable dependiente :Bajo grado.

Tabla 23. Clasificación del tumor de bajo grado. Validación con el diagnóstico por Anatomía Patológica.

Variable dependiente: Bajo grado ANA PAT

| Observado | Pronosticado | | |
|-------------------|--------------|-------|---------------------|
| | Sí | No | Porcentaje correcto |
| Sí | 14 | 6 | 70,0% |
| No | 1 | 102 | 99,0% |
| Porcentaje global | 12,2% | 87,8% | 94,3% |

En este caso, de la tabla 19 se comprueba que el Valor predictivo positivo: (14/20) es de 70%, Valor predictivo negativo: (102/103) será de 99%, Sensibilidad: (14/15) 93% y Especificidad: (108/102) 94.4%. Los valores predictivos negativo, sensibilidad y especificidad son > 90%.

6.2.2. Tumor gliar de alto grado.

Por el estudio de los factores predictivos que permitieron diagnosticar un tumor glial de alto grado, se sabe que la infiltración relación COL/NAA es un factor determinante (ver análisis anterior). Se verá ahora si el diagnóstico realizado con esta variable (infiltración relación COL/NAA) es similar al realizado con radiología y con anatomía patológico

A.1 Comparación con el diagnóstico realizado con radiología

El gráfico siguiente (Fig 54) y su tabla de clasificación tabla 24, conseguidos a partir de un análisis de segmentación CHAID, nos indican que en un 91,9% de los casos, el diagnóstico efectuado con radiología y con el valor de infiltración son coincidentes (ver tabla de clasificación)

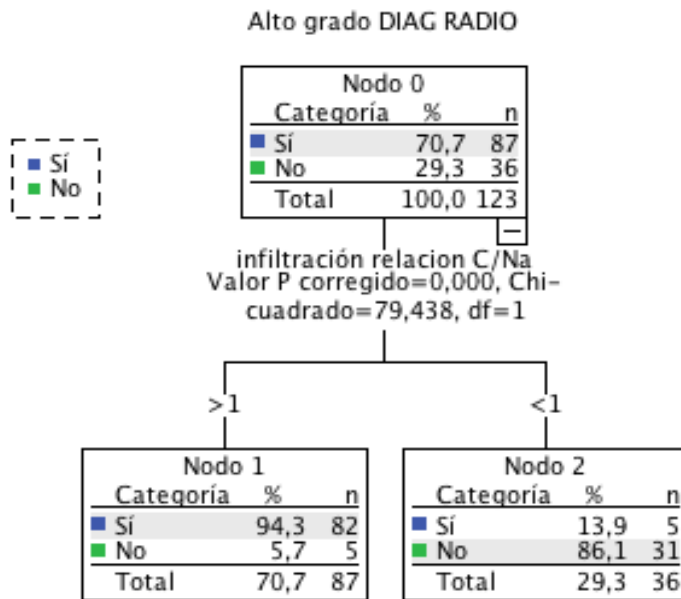


Fig 54. Analisis de segmentación para validación con el diagnóstico por IRM. Variable dependiente: Alto grado.

Tabla 24. Clasificación del tumor de Alto grado. Validación con el diagnóstico por IRM.

| Observado con radiología | Pronosticado con valor infiltración | | |
|--------------------------|-------------------------------------|-------|---------------------|
| | Sí | No | Porcentaje correcto |
| Sí | 82 | 5 | 94,3% |
| No | 5 | 31 | 86,1% |
| Porcentaje global | 70,7% | 29,3% | 91,9% |

Variable dependiente: Alto grado. Nos permite obtener los siguientes resultados:

Valor predictivo positivo: (82/87) 94.2%, valor predictivo negativo: (31/36) 86.1%. Sensibilidad: (82/87) 94,3% Especificidad (31/36): 86.1%

En la caracterización de un tumor de alto grado, la herramienta radiológica más eficaz es la infiltración peritumoral, es decir el tumor no se limita a la lesión definida por el realce tras el contraste y las alteraciones de señal en secuencias FLAIR y T2. Si se demuestra que fuera de esta delimitación existe infiltración tumoral, la probabilidad de que estemos ante un tumor de alto grado será mayor.

A.2.Comparación con el diagnóstico realizado con anatomía patológica

En este caso, también se hace un análisis de segmentación. Como se puede comprobar con los resultados conseguidos (ver gráfico y tabla siguientes), el porcentaje de coincidencia entre el diagnóstico efectuado con anatomía patológica y el efectuado con el valor de infiltración es muy grande. En el 92,7% de los casos coincide el diagnóstico efectuado con un método y el otro.

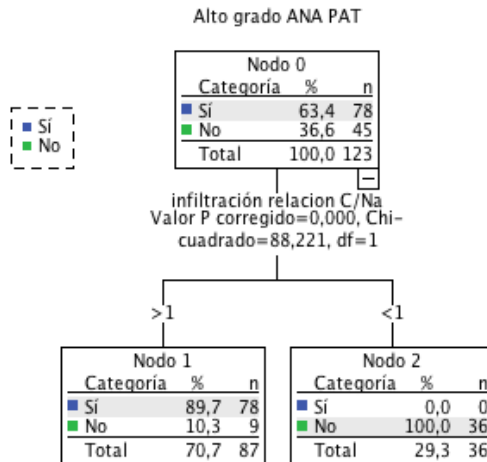


Fig 55. Analisis de segmentación para validación con el diagnóstico por anatomía patológica.Variable dependiente: Alto grado.

Tabla 25. Clasificación del tumor de Alto grado. Validación con el diagnóstico por Anatomía Patológica.

| Observado con anatomía patológica | Pronosticado con valor infiltración | | |
|-----------------------------------|-------------------------------------|-------|---------------------|
| | Sí | No | Porcentaje correcto |
| Sí | 78 | 0 | 100,0% |
| No | 9 | 36 | 80,0% |
| Porcentaje global | 70,7% | 29,3% | 92,7% |

De la tabla 25 se deducen los siguientes resultados:

Valor predictivo positivo (78/78) 100%, Valor predictivo negativo (36/45) 80%. Sensibilidad (78/87) 89,6% y una especificidad de 100%

Es decir, que frente al estudio anatomopatológico que es la prueba de referencia en el diagnóstico tumoral hasta la fecha, se demuestra que en el diagnóstico de los tumores de alto grado se dispone de herramientas similares con una coincidencia de resultados superiores al 90%, utilizando la infiltración peritumoral como factor diagnóstico del tumor de alto grado,

demostrando esta infiltración mediante la espectroscopia, en base a la relación COL/NAA > 1 .

En esta tesis, en base a lo publicado como se se explicó en el apartado de material y métodos, se ha utilizado la espectroscopía como la prueba de más valor en el diagnóstico de la infiltración, pero mediante perfusión y difusión se podría establecer también.

El valor añadido de esta investigación se centra en la elevada probabilidad $> 90\%$ de la variable infiltración COL/NAA para la diferenciación de tumor de alto grado.

5.6.2.3 Tumor metástasis.

En el estudio previo, se detectó que el valor de la infiltración < 1 , junto con la presencia de necrosis, permite diagnosticar la presencia del tumor metástasis. Se verá ahora el grado de coincidencia del diagnóstico efectuado con estas dos variables predictoras y los realizados con radiología y anatomía patológica. Este análisis comparativo también se ha realizado con un análisis CHAID.

A.1.Comparación con el diagnóstico realizado con radiología

El árbol de segmentación conseguido, junto con la tabla de clasificación, demuestran que el diagnóstico efectuado con el valor de infiltración <1 , y la presencia de necrosis, tiene unos resultados muy similares a los conseguidos con radiología. Como se puede comprobar, los diagnósticos coinciden en el 94,3% de los casos.

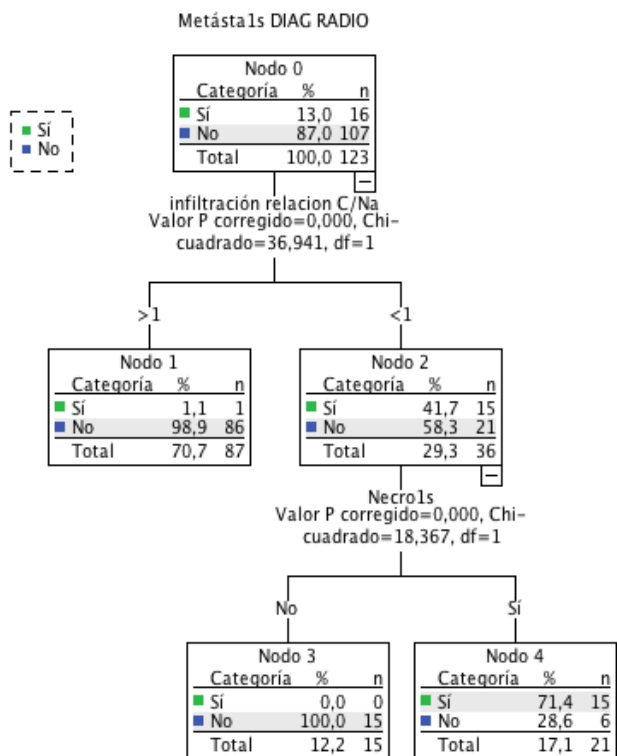


Fig 56. Analisis de segmentación para validación con el diagnóstico por IRM. Variable dependiente: Metástasis.

Tabla 26. Clasificación del tumor de Metástasis. Validación con el diagnóstico por IRM.

| Observado con radiología | Pronosticado con infiltración y necrosis | | |
|--------------------------|--|-------|---------------------|
| | Sí | No | Porcentaje correcto |
| Sí | 15 | 1 | 93,8% |
| No | 6 | 101 | 94,4% |
| Porcentaje global | 17,1% | 82,9% | 94,3% |

Variable dependiente: Metástasis DIAG RADIO.

Valor predictivo positivo: (15/16) de 93.8% .Valor predictivo negativo:(101/107) será de 94.4%. Sensibilidad 15/21 es de 71% y la Especificidad:101/102 es de 99%.

A.2.Comparación con el diagnóstico realizado con anatomía patológica

También existe una similitud considerable entre el diagnóstico efectuado con infiltración <1, y la presencia de necrosis, y el realizado con anatomía patológica. Como se puede comprobar con los resultados obtenidos, el porcentaje de coincidencia de los dos diagnósticos es del 97,6% (ver tabla de clasificación 27).

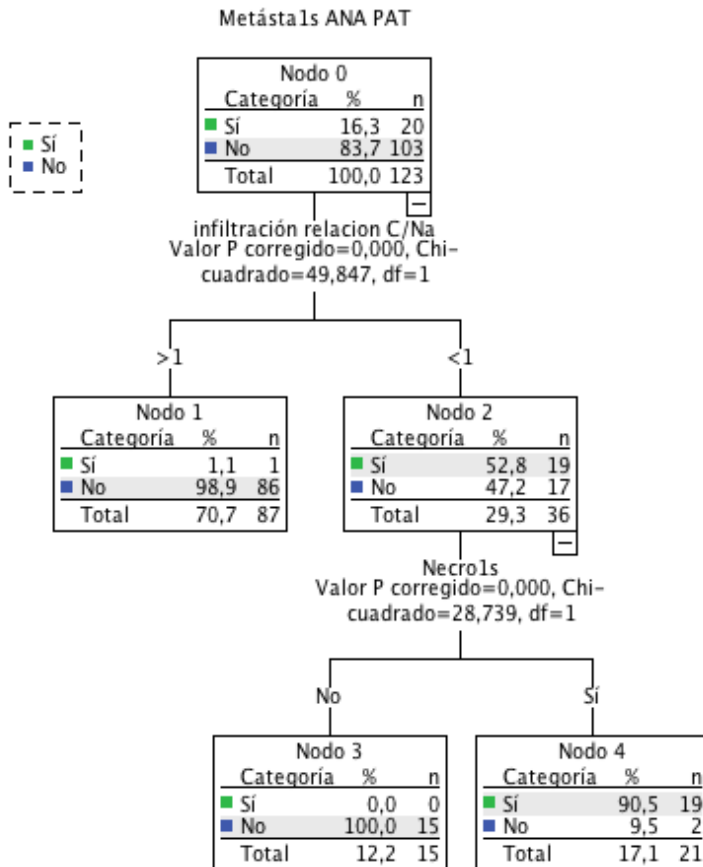


Fig.57. Analisis de segmentación para validación con el diagnóstico por anatomía patológica. Variable dependiente: Metástasis.

Tabla27. Clasificación del tumor de Metástasis. Validación con el diagnóstico por Anatomía Patológica

| Observado con anatomía patológica | Pronosticado con infiltración y necrosis | | |
|-----------------------------------|--|-------|---------------------|
| | Sí | No | Porcentaje correcto |
| Sí | 19 | 1 | 95,0% |
| No | 2 | 101 | 98,1% |
| Porcentaje global | 17,1% | 82,9% | 97,6% |

Variable dependiente: Metástasis ANA PAT

Valor predictivo positivo:(19/20) de 95% Valor predictivo negativo: (101/103) será 98,1%. Sensibilidad: (19/21) es de 90%, y la Especificidad: (101/102) será de 99%

La demostración de infiltración tumoral en un tumor con necrosis y realce periférico, es clave en la diferenciación entre tumor glial de alto grado y metástasis.

En numerosos casos, el estado del paciente o la localización tumoral imposibilitan la realización de la biopsia, además de no ser una técnica inocua con complicaciones asociadas. Con este trabajo se demuestra que se dispone de una alternativa con una sensibilidad y especificidad superior al 90% en los diagnósticos de tumor de alto grado y metástasis, pudiendo, al menos inicialmente en aquellos casos donde la biopsia es un problema, sustituir esta prueba diagnóstica por una técnica inocua sin complicaciones asociadas y con posibilidad de estudiar la totalidad del tumor como es la resonancia.

Quizá en un futuro, con una mayor casuística de casos y series estudiadas incluso pueda utilizarse como primera técnica diagnóstica sin realización de la anatomía patológica en casos donde la biopsia tenga un alto riesgo de complicación, como sería en pacientes con edad avanzada, localización tumoral de difícil acceso con complicaciones asociadas, o aquellos tumores tan extensos que sea imposible su exéresis completa. De la misma manera en el seguimiento de los mismos, evitaríamos nuevas biopsias.

5.6.2.4 Tumor linfoma

En este caso, y utilizando los pacientes de la base de datos proporcionada y el análisis comparativo entre los diagnósticos señalan una discordancia total entre ellos. Por lo tanto, el diagnóstico propuesto (a partir de perfusión MIN y necrosis) no se puede considerar como equivalente ¿La causa? Los pocos pacientes que presentan linfoma de casos de la muestra, por lo que había un grn desequilibrio con respecto al resto de tumores. Este detalle, supone un importante hándicap.

Pero como ya se indicó anteriormente, la alta correlación entre el diagnóstico mediante RM multimodal y la Anatomía patológica quedó demostrada, al presentar como características del tumor Linfoma : la alta densidad celular demostrada por la restricción homogénea de la difusión, el realce homogéneo tras contraste, la ausencia de necrosis y el incremento del volumen relativo de sangre cerebral en el estudio de perfusión.

Así se realizó en este estudio y la coincidencia con el diagnóstico anatomopatológico obtenido posteriormente fue confirmado en todos los casos.

5.7. Analisis estadístico del seguimiento de tumores tratados con BVZ.

El último de los objetivos propuestos en esta tesis era demostrar el valor de la Resonancia magnética junto a las secuencias de espectroscopia, perfusión y difusión en la evaluación de los resultados del tratamiento con antiangiogénicos (Bevacizumab) en los gliomas cerebrales y buscar respuesta a la siguiente cuestión: ¿ Existe algún factor pronóstico para predecir la respuesta al tratamiento?

La mediana de supervivencia del glioblastoma multiforme tras tratamiento estándar (Cirugía+Radioterapia+Quimioterapia) es de 15 meses .

No existe una terapia estándar para las recurrencias donde la mediana de supervivencia tras su aparición es de **3 a 9 meses**.

El tratamiento con antiangiogénicos (Bevacizumab) es una opción nueva y atractiva en el tratamiento de los Glioblastomas multiformes rebeldes a los tratamientos habituales, pues estos tumores están densamente vascularizados.

El Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado contra el factor de crecimiento del endotelio vascular, se ha

desarrollado y utilizado en este sentido en diversos estudios, series de pacientes con GBM recurrente y ensayos clínicos tipo II.

El Bevacizumab ha demostrado disminuir el edema peritumoral y reducir la dosis de corticoesteroides necesaria en estos pacientes. Además ha demostrado efectividad en diferentes estudios con controles históricos.

Combinado o no con el CPT-11 (IRINOTECAN) o con otros agentes, con un grado de respuesta entre 28.2% y el 37.8 %. Son necesarios ensayos clínicos randomizados en fase III y IV para conocer la verdadera utilidad de este tratamiento.

5.7.1. Objetivos.

Los objetivos que se habían planteado en esta tesis al respecto eran

- 1- realizar un estudio sobre la utilidad de la resonancia magnética (RM) en la evaluación de los resultados del tratamiento con bevacizumab (BVZ) en los gliomas cerebrales.

- 2- Intentar determinar si existe algún factor pronóstico que ayude a predecir la respuesta al tratamiento con este fármaco antiangiogénico.
- 3- Evaluar los resultados clínicos y la seguridad del tratamiento.

Se realizó estudio prospectivo de una serie de 28 pacientes de 36 (14 hombres y 14 mujeres, edad media 50 años) con tumores cerebrales tratados con BVZ (la mayoría en segunda línea en recidivas tras seguir el protocolo de Stupp). Se excluyeron 8 pacientes por no tener la RM realizada tras comenzar tratamiento, la mayoría de ellos por su estado clínico.

Se realizó una RM con secuencias de perfusión, difusión y espectroscopia antes del tratamiento y tras dos ciclos terapéuticos tras cuatro semanas.

En el análisis estadístico se valoraron:

- la edad.
- grado de resección.
- grado histológico.

- tiempo de supervivencia desde el diagnóstico y tras tratamiento.
- los valores de perfusión, difusión y espectroscopia en RM antes y después de tratamiento con bevacizumab.
- el grado funcional y de calidad de vida del paciente en la escala ECOG pre y post-tratamiento (si hubo o no mejoría clínica).
- si hubo pseudorespuesta, respuesta parcial o completa o progresión según RM (según criterios RANO).

Response Assessment in Neuro-Oncology Working Group

-Para valorar la situación clínica del paciente se utilizó la Escala ecog (Eastern cooperative oncologic group).

5.7.2. Resultados.

A. Factores predictivos de la mejoría clínica.

El 60,7% mejoró tras el tratamiento con BVZ.

Tabla. 28 Factores predictivos de la mejoría clínica tras BVZ.

| | Mejora clínica | No mejora clínica | p-valor |
|--------------------------|------------------------|--------------------------|-------------------|
| Edad | 51,8±15,3 ¹ | 48,5±11,5 | 0,74 ³ |
| Género | | | 0,24 ⁴ |
| % Mujeres | 41,2% (7) ² | 63,6% (7) | |
| Grado resecciónQX | | | 0,85 ⁴ |
| Subtotal | 29,4% (5) | 36,4% (4) | |
| Completa | 52,9% (9) | 36,4% (4) | |
| Biopsia | 11,8% (2) | 18,2% (2) | |
| Parcial | 5,9% (1) | 9,1% (1) | |
| Grado del Tumor | | | 0,48 ⁴ |
| Grado 3 | 41,2% (7) | 54,5% (6) | |
| Grado 4 | 58,8% (10) | 45,5% (5) | |

| Cont. Tabla 28 | | | |
|---------------------------|---------------|---------------|-------------------|
| ECOG pre BVZ | | | |
| 1 | 29,4% (5) | 9,1% (1) | 0,20 ⁴ |
| 2 | 41,2% (7) | 81,8% (9) | |
| 3 | 23,5% (4) | 9,1% (1) | |
| 4 | 5,9% (1) | 0,0% (-) | |
| ECOG post BVZ | | | |
| 0 | 17,6% (3) | 18,2% (2) | 0,71 ⁴ |
| 1 | 47,1% (8) | 45,5% (5) | |
| 2 | 17,6% (3) | 36,4% (5) | |
| 3 | 5,9 % (1) | 0,0% (-) | |
| 4 | 5,9% (1) | 0,0% (-) | |
| 5 | 5,9% (1) | 0,0% (-) | |
| Espectro Recidiva | 2,4±0,4 | 2,2±0,5 | 0,30 ³ |
| Difusión Recidiva | 0,0018±0,0006 | 0,0021±0,0009 | 0,28 ³ |
| Perfusión Recidiva | 419,3±182,6 | 391,2±149,3 | 0,85 ³ |
| Espectro tras BVZ | 2,0±0,5 | 2,3±0,4 | 0,05 ³ |
| Difusión tras BVZ | 0,0016±0,0006 | 0,0016±0,0006 | 0,89 ³ |

| | | | |
|--|-------------|-------------|---------------------------|
| Cont. Tabla 28 | | | |
| Perfusión tras BVZ | 161,5±91,7 | 351,4±186,8 | 0,00^{3**} |
| Pseudorespuesta | | | 0,08 ⁴ |
| Sí | 23,5% (4) | 0,0% (-) | |
| No | 76,5% (13) | 100,0% (11) | |
| Progresión | | | 0,00^{4**} |
| Sí | 23,5% (4) | 100,0% (11) | |
| No | 76,5% (13) | 0,0% (-) | |
| Respuesta parcial | | | 0,00^{4**} |
| Sí | 76,5% (13) | 0,0% (0) | |
| No | 23,5% (4) | 100,0% (11) | |
| Respuesta completa | | | 0,99 ⁴ |
| Sí | 0,0% (-) | 0,0% (-) | |
| No | 100,0% (17) | 100,0% (11) | |
| ¹ media±desviación típica. ² (número de pacientes). ³ Test Mann-Whitney [1]. ⁴ Test Chi-cuadrado [1]. ** Significatividad al 99% (p-valor<0,01). | | | |

Se observa que las variables Perfusión tras BVZ, Progresión y Respuesta parcial presentan relación estadística significativa con la mejoría clínica. En todos los casos, el p-valor asociado al test no paramétrico realizado es menor que 0,01.

Para analizar la capacidad predictiva de estas variables (sobre la mejoría clínica) estimamos un modelo de regresión logística [155]. En la definición de este modelo, se empieza considerando la variable Perfusión tras BVZ como el único predictor de la. Los resultados de la estimación se presentan en la Tabla 29.

Tabla 29. Estimación del modelo logístico

| | B | E.T. | Wald | gl | Sig. | Exp(B) |
|--------------------|--------|-------|-------|----|------|--------|
| Perfusión tras BVZ | 0,011 | 0,004 | 6,510 | 1 | ,011 | 1,011 |
| Constante | -2,960 | 1,064 | 7,736 | 1 | ,005 | 0,052 |

Con la estimación conseguida, se puede definir una expresión que permite conocer la probabilidad de tener mejoría clínica a partir del valor de la Perfusión tras BVZ. La expresión es la siguiente:

$$\text{Pr(Mejoría)}=1-\frac{e^{-2,960+0,011*Perfusión_tras_BVZ}}{1+e^{-2,960+0,011*Perfusión_tras_BVZ}} \quad (154)$$

Si se analiza la expresión anterior, se observa (Tabla 30) que para valores de Perfusión tras BVZ menores de 250, se puede pronosticar que existirá mejoría. Se comprueba que en estos casos la probabilidad de tener mejoría es mayor que 0,5.

Tabla 30. Pronóstico de mejoría en función del valor de perfusión.

| Perfusión tras BVZ | Probabilidad Mejoría |
|--------------------|----------------------|
| 400 | 0,19 |
| 350 | 0,29 |
| 300 | 0,42 |
| 250 | 0,55 |
| 200 | 0,68 |
| 150 | 0,79 |
| 100 | 0,87 |
| 50 | 0,92 |

La Tabla 31, señala la capacidad predictiva que tiene la variable Perfusión tras BVZ sobre la mejoría clínica. Como se comprueba, con el valor de la Perfusión tras BVZ, se puede pronosticar la mejoría clínica con una tasa promedio de aciertos del 78,6%.

Tabla 31. Porcentaje de acierto en la predicción

| Observado | Pronosticado | | | Porcentaje correcto |
|-------------------|----------------|----|------|---------------------|
| | Mejora clínica | | | |
| | Sí | No | | |
| Mejora clínica Sí | 15 | 2 | 88,2 | |
| Mejora clínica No | 4 | 7 | 63,6 | |
| Porcentaje global | | | 78,6 | |

Valor predictivo positivo: (15/19) de 88,2%, Valor predictivo negativo: (7/11) es de 63,6%. Sensibilidad: (15/19), será de 80% y la Especificidad: (7/9) será de 77,7%.

En el análisis del modelo logístico estimado, el test Chi-cuadrado, sobre la significatividad de los coeficientes, presenta un p-valor<0.01 (Chi-cuadrado= 10,92; p-valor=0.00). Además, la prueba de Hosmer-Lemeshow también tiene un p-valor adecuado (p-valor=0,93>0.01) para darle validez a nuestro modelo, es decir, a la expresión de la probabilidad conseguida. (154).

Después de estimar el modelo logístico con la variable predictiva Perfusión tras BVZ, se han añadido (paso a paso, es decir, una y después la otra) las otras dos variables (Progresión y Respuesta parcial) que presentan asociación con la mejoría. Con ello, se quiere comprobar si aumenta la capacidad predictiva de la Perfusión tras BVZ. En ningún de los dos caso, ni con la participación de la variable Progresión (además de la Perfusión tras BVZ), ni con la de Respuesta parcial (además de la Perfusión tras BVZ), se ha conseguido mejorar la capacidad predictiva de la Perfusión tras BVZ.

B. Factores predictivos de la supervivencia.

La media de supervivencia de los 28 casos (Grados III-IV) fue de 29.32 meses con una mediana de 25 meses.

La media de supervivencia tras BVZ fue de 11.6 meses con una mediana de 9 meses.

La media de supervivencia de los casos de Grado IV fue de 23.8 meses con una mediana de 22 meses.

La media de supervivencia de los casos de Grado IV tras BVZ fue de 12.6 meses con una mediana de 11 meses

Tabla 32. Factores predictivos de supervivencia.

| | Supervivencia total (meses) | p-valor |
|---------------------------|---------------------------------------|---------------------------|
| Edad | -0,57 ¹ | 0,00 ^{**} |
| Género | | 0,91 ³ |
| Mujeres | 43,0±56,8 ² | |
| Hombres | 44,6±35,5 | |
| Grado resección QX | | 0,10 ⁴ |
| Subtotal | 60,7±69,0 | |
| Completa | 32,7±29,0 | |
| Biopsia | 19,0±10,7 | |
| Parcial | 89,0±1,4 | |
| Grado del Tumor | | 0,01 ^{*3} |
| Grado 3 | 66,23±60,3 | |
| Grado 4 | 24,4±15,9 | |
| | | |

| | | |
|------------------------------|--------------------|-------------------|
| <u>Cont. Tabla 32</u> | 38,0±43,3 | 0,61 ⁴ |
| ECOG pre BVZ | 49,4±54,6 | |
| 1 | 32,2±31,1 | |
| 2 | 47,0±0,0 | |
| 3 | | |
| 4 | | |
| ECOG post BVZ | | 0,40 ⁴ |
| 0 | 47,0±49,3 | |
| 1 | 43,0±28,8 | |
| 2 | 53,4±78,2 | |
| 3 | 9,0±0,0 | |
| 4 | 13,0±0,0 | |
| 5 | 36,0±0,0 | |
| Espectro Recidiva | -0,10 ¹ | 0,58 |
| Difusión Recidiva | 0,18 ¹ | 0,33 |
| Perfusión Recidiva | -0,23 ¹ | 0,23 |
| Espectro tras BVZ | 0,20 ¹ | 0,29 |
| Difusión tras BVZ | 0,22 ¹ | 0,24 |
| Perfusión tras BVZ | 0,17 ¹ | 0,36 |

| <u>Cont. Tabla 32</u> | | | |
|--|----|------------|-------------------|
| Pseudorespuesta | Sí | 36,7±7,8 | 0,29 ³ |
| | No | 45,0±50,6 | |
| Progresión | Sí | 48,8±54,9 | 0,29 ³ |
| | No | 38,0±36,9 | |
| Respuesta parcial | Sí | 38,0±36,9 | 0,29 ³ |
| | No | 48,8±54,9 | |
| Respuesta completa | Sí | - | - |
| | No | 43,82±46,9 | |
| ¹ Coeficiente de correlación. ² Media±desviación típica. ³ Test de Mann-Whitney. ⁴ Test de Kruskal-Wallis. ** Significatividad al 99% (p-valor<0,01). * Significatividad al 95% (p-valor<0,05). | | | |

Además, de la edad del paciente y el grado de tumor, no se observa ninguna otra variable relacionada con la supervivencia total.

B. Factores predictivos de la supervivencia tras BVZ

Tabla33. Factores predictivos de la supervivencia tras BVZ

| | Supervivencia tras BVZ (meses) | p-valor |
|------------------------|---|-------------------|
| Edad | -0,19 ¹ | 0,32 |
| Género | | 0,28 ³ |
| Mujeres | 9,9±8,3 ² | |
| Hombres | 11,2±6,4 | |
| Grado del Tumor | | 0,33 ³ |
| Grado 3 | 12,6±9,0 | |
| Grado 4 | 8,7±5,0 | |
| ECOG pre BVZ | | 0,29 ⁴ |
| 1 | 14,0±10,0 | |

| <u>Cont. Tabla 33</u> | | |
|------------------------------|----|--------------------|
| | 2 | 9,7±6,8 |
| | 3 | 7,4±3,3 |
| | 4 | 19,0±0,0 |
| ECOG post BVZ | | 0,09 ⁴ |
| | 0 | 11,6±12,0 |
| | 1 | 13,3±6,5 |
| | 2 | 7,2±2,7 |
| | 3 | 2,0±0,0 |
| | 4 | 3,0±0,0 |
| | 5 | 8,0±0,0 |
| Espectro Recidiva | | 0,00 ¹ |
| Difusión Recidiva | | -0,39 ¹ |
| Perfusión Recidiva | | -0,04 ¹ |
| Espectro tras BVZ | | 0,03 ¹ |
| Difusión tras BVZ | | 0,00 ¹ |
| Perfusión tras BVZ | | 0,07 ¹ |
| Pseudorespuesta | | 0,18 ³ |
| | Sí | 13,0±4,6 |

| Cont. Tabla 33 | | |
|--|----------|-------------------|
| No | 10,1±7,7 | |
| Progresión | | |
| Sí | 8,8±4,7 | 0,44 ³ |
| No | 12,5±9,3 | |
| Respuesta parcial | | |
| Sí | 12,5±9,3 | 0,44 ³ |
| No | 8,8±4,7 | |
| Respuesta completa | | - |
| Sí | - | |
| No | 10,5±7,3 | |
| ¹ Coeficiente de correlación [1]. ² Media±desviación típica. ³ Test de Mann-Whitney. ⁴ Test de Kruskal-Wallis [1]. ** Significatividad al 99% (p-valor<0,01). * Significatividad al 95% (p-valor<0,05). | | |

No se observa ninguna variable relacionada con la supervivencia después de BVZ.

Tabla 34. Resultados de efectos secundarios BVZ+CPT-11

| | | |
|--------------------------|----|--------|
| Diarrea | 12 | 42% |
| Astenia | 8 | 28.6% |
| Plaquetopenia | 6 | 21.4% |
| Epistaxis | 5 | 17.8% |
| Leucopenia | 5 | 17.8 % |
| Aumento LDH | 4 | 14.3% |
| Náuseas y vómitos | 4 | 14.3% |
| HTA | 3 | 10.7% |
| Anorexia | 2 | 7.4% |
| Neumonía | 2 | 7.4% |
| Mucositis y gingivitis | 2 | 7.4% |
| Hematuria | 1 | 3.6% |
| Estreñimiento | 1 | 3.6% |
| Gingivorragia | 1 | 3.6% |
| Edema | 1 | 3.6% |
| Anemia | 1 | 3.6% |
| Herpes zoster | 1 | 3.6% |
| Empiema pleural | 1 | 3.6% |
| Erupción cutánea | 1 | 3.6% |

En 8 (28,6%) pacientes no hubo efectos secundarios.

A lo largo del tiempo, en la mayoría de los casos los efectos secundarios no impidieron continuar con el tratamiento por ser leves en la mayoría de los casos.

Hay que tener en cuenta que muchos pacientes estaban en tratamiento con corticoides o lo habían recibido anteriormente en tiempo y dosis considerables.

6.Discusión.

Del total de tumores diagnosticados mediante el análisis de RM multimodal como tumor de alto grado, únicamente en cuatro casos no se realizó histología, bien por la extensión del tumor, por la edad del paciente y el estado del mismo que lo impedía.

En todos ellos se realizó seguimiento con RM multimodal y el comportamiento de los mismos en el tiempo fue de tumor de alto grado, con exitus en breve plazo a pesar del tratamiento adecuado. En el resto hubo correlación con el diagnóstico anatomopatológico.

Dónde hubo discrepancias, como era de esperar, fue en el diagnóstico entre tumor de alto y bajo grado. En cinco casos el diagnóstico mediante la estrategia diagnóstica utilizada fue de tumor de alto grado, mientras que el histológico fue de tumor de bajo grado. De los cinco casos, el seguimiento demostró que en tres de ellos, la evolución se correspondió con tumores de alto grado.

La explicación a esta discrepancia entre el diagnóstico radiológico y el histológico viene derivada que en todos ellos se trataba de tumores inhomogéneos y extensos, que no pudieron ser resecados en su totalidad porque la anatomía patológica es

dependiente de la muestra enviada, a veces insuficiente, a veces procedente de áreas de edema o de bajo grado en tumores de alto grado multiformes con gran inhomogeneidad en los mismos.

De ahí, una de las ventajas que tiene el uso de la RM multimodal al poder analizar la totalidad del tumor a diferencia de la histología que es dependiente de la muestra enviada.

En dos de los casos, sin embargo, el error fue radiológico: en ambos el resultado de la anatomía patológica fue de Oligodendroglioma. En ambos, la perfusión se mostraba aumentada, característica de los tumores de alto grado.

Pero los Oligodendrogliomas, que son tumores de bajo grado, son una excepción pues pueden presentarse con perfusión aumentada (80,91,92), al tener una mayor vascularización tumoral procedente del cortex cerebral.

EL comportamiento y evolución de estos tumores, que fueron completamente resecaos, fue de lesiones de bajo grado.

Ante la discrepancia obtenida en estos dos casos, se volvió a reevaluar el estudio diagnóstico que demostró que la difusión no mostraba áreas de restricción o de baja intensidad en el mapa CDA y que en la espectroscopía no se obtenía un perfil tumoral de alto grado.

Habrá que considerar, en los casos de discrepancia entre perfusi3n, espectroscopía y difusi3n, en lesiones corticales con características de tumor Oligodendroglioma esta posibilidad para no cometer errores.

De todas formas, hay que subrayar la discrepancia en los resultados entre pat3logos cuando se evalúan muestras de este tipo de tumor, Oligodendroglioma. En el estudio europeo y multic3ntrico, en el que participamos, de eTUMOUR la discrepancia llegaba a valores superiores al 33%. En algunos casos, estas discrepancias eran totales entre tres pat3logos diferentes.

6.1.Diseño, extensi3n e impacto del estudio.

En este apartado de la discusi3n se da respuesta a los siguiente interrogantes:   en que se diferencia este trabajo de lo publicado hasta ahora?,  que aporta en la mejora del diagn3stico y seguimiento de los tumores cerebrales?.

Las diferencias con el estudio de referencia utilizado como base inicial de esta tesis (10) y con la mayoría de los estudios publicados en la literatura, son las siguientes:

6.1.1. Influencia del campo magnético.

En este trabajo se utilizó un equipo de 3 Tesla, más potente que los equipos de 1.5 del estudio de referencia. Los equipos de 3Tesla, permiten obtener secuencias con mejor relación señal/ruido tanto en las secuencias morfológicas como en las de espectroscopia y perfusión.

A medida que incrementamos la intensidad del campo magnético se incrementa la señal obtenida.

Con el incremento de la intensidad del campo magnético se incrementa la intensidad de señal, teóricamente al doble en una resonancia de 3Tesla comparativamente con un equipo de 1.5 Tesla. (señal/ruido directamente proporcional a B_0).

Esto permite obtener imágenes más precisas y con un menor tiempo de adquisición.(159).

Dada la relación entre la frecuencia de precesión de Larmor y el campo aplicado expresado en la ecuación, incrementándose la frecuencia de precesión de Larmor de 63.9 MHz en 1.5Tesla a 127MHz en los equipos de 3Tesla.

Ecuación de Larmor: $\omega = \gamma \times B_0$

Cuando se pasa de utilizar equipos de 1.5 tesla a equipos de 3Tesla, se mejora la resolución temporal, se puede disminuir el número de adquisiciones, manteniendo la relación señal/ruido y disminuir de esta manera el tiempo de adquisición de las secuencias, acortando la duración de la exploración.

Esto será importante dado la larga duración de la prueba y el estado general clínico de estos pacientes, en ocasiones es necesario realizar la prueba bajo sedación-anestesia.

Si disminuye el tiempo de la prueba se mejorará la calidad de la misma, pues los pacientes difícilmente aguantan estudios de tan larga duración.

Por otro lado al aumentar la relación señal/ruido, mejora la resolución espacial, pudiendo pasar por ejemplo de una resolución de 512 Matrix en 1.5 Tesla a 1024 Matrix en 3Tesla. (159).

La mejoría en la resolución espacial permitirá valorar mejor las estructuras anatómicas, distinguir pequeñas lesiones que podrían pasar desapercibidas, caracterizar mejor las diferentes áreas del tumor, (diferenciar mejor entre, necrosis, edema vasogénico y lesión), delimitando mejor los límites de la tumoración, todo ello sin aumentar el tiempo de exploración, incluso acortándolo.

Es decir, que al obtener imágenes con una mayor resolución podemos valorar estructuras más pequeñas y con un mayor detalle.

Otro de los beneficios que se obtienen utilizando equipos de 3Tesla, es la potenciación del contraste intravenoso, que será mayor. Esto es debido, a que el equipo de 3Tesla alarga el tiempo de relajación de la secuencia T1, como el contraste con gadolinio lo acorta, el contraste en las imágenes obtenidas en un equipo de 3Tesla será mayor que en un equipo de 1.5 Tesla.

Es muy útil para identificar las áreas de tumor con alteración de barrera hematoencefálica, podremos identificar más focos de captación de contraste y con una mayor intensidad de señal, también es muy útil en una mejor delimitación del tumor.

Sobre la base de estas consideraciones teóricas, se realizó un ensayo comparativo intraindividual de pacientes con lesiones cerebrales demostrándose como mejoraba en los equipos de 3 Tesla el contraste de las lesiones con un mayor realce y contraste las imágenes obtenidas en el equipo de 1,5 Tesla, incluso utilizándose la mitad de la dosis estándar.(161)

Es decir que se obtiene mejores imágenes, mayor realce de las lesiones pudiendo utilizar menor dosis de contraste pudiendo disminuir los costes del estudio.

Así en estudios con perfusión se puede reducir hasta un cuarto la dosis que se debería usar en equipos de 1.5 Tesla para obtener la misma resolución de la secuencia

El aumento de la sensibilidad a los agentes de contraste debido al mayor acortamiento del T1 en la imagen 3.0 T puede ayudar a reducir los costos del estudio. Esto puede compensar en parte los mayores costos del sistema de RM de alto campo.(162)

6.1.2. Parámetros óptimos para las medidas de difusión.

En la secuencia de difusión empleamos un valor b:3000, es decir mayor gradiente y por lo tanto mayor potencia para dicha secuencia de difusión, a diferencia del estudio de referencia y en otros muchos trabajos realizados donde el valor b utilizado era de 1000.(163)

El coeficiente de difusión aparente es inversamente proporcional a la densidad celular de las lesiones, permitiendo determinar los focos de mayor grado en las lesiones tumorales, siendo este dato muy valioso en la caracterización y gradación de los tumores y en el seguimiento tras el tratamiento en la diferenciación de los

fenómenos de pseudoprogresión y pseudorespuesta y en la diferenciación entre tumor y radionecrosis tras tratamiento.

Los procesos con alta celularidad tienen una difusión restringida, lo que se muestra con alta señal en la imagen isotrópica de difusión y bajo valor en el mapa CDA. Sin embargo los gliomas de bajo grado, con menor densidad celular presentarán menor restricción en la difusión, por lo que tendrán baja señal en la imagen isotrópica de difusión y alta señal en el mapa CDA.

Es importante tener en cuenta que la imagen isotrópica no debe interpretarse sin el mapa CDA, ya que si la potenciación en difusión no es muy alta, lo que es habitual en los protocolos clínicos que suelen emplear un valor b de 1000, puede predominar la influencia de una alta señal en T2 (“T2-shinning-trough”) que provoque un aumento de señal en la imagen isotrópica a pesar de que la difusión esté aumentada (CDA aumentado). Esto se resolvió en este estudio, aumentando el valor B a 3000, así el artefacto o efecto “T2-shinning-trough” desaparece y la imagen isotrópica es hipointensa, si bien hay que decir que los mapas CDA no están afectados por la

señal T2, por lo que son similares tanto si se emplea un valor b de 1000 ó 3000.

En este estudio, en todos los pacientes se empleó el valor b de 3000 y se obtuvo siempre el mapa CDA.

En los equipos de 1.5 Tesla también se puede incrementar el valor b de la difusión pero con menor relación señal ruido y por tanto con mayor artefacto que en los equipos de 3Tesla. Numerosos estudios demuestran que los valores bajos de CDA se relacionan negativamente con el pronóstico.(164-167)

Es necesario saber que en los pacientes que han sido tratados con antiangiogénicos, como el bevacizumab, el efecto del fármaco puede llegar a normalizar los valores de la perfusión. En aquellos casos en dónde además, los valores relativos de COL/NAA sean pocos significativos y no resulten útiles para determinar persistencia o recidiva del tumor, será fundamental estudiar si existe o no restricción de difusión para determinar si hay respuesta tumoral al tratamiento.

La existencia de restricción en el CDA, indicará actividad tumoral, como expresión de alta densidad celular.

La determinación del CDA durante la valoración de la respuesta al tratamiento con antiangiogénicos en este trabajo, permitió diferenciar entre respuesta y pseudorespuesta.

En la figura, Fig 58 (163) se estudia la variación de la señal entre la sustancia gris y la señal del tumor, de forma que con valores de b inferiores a 2000, la señal de la sustancia gris es mayor que la señal del tumor, a medida que incrementamos el valor de difusión b por encima de 2000, especialmente con valores de 3000, la señal en la imagen isotrópica será mayor en el tumor con respecto a la sustancia gris, y en la cuantificación del CDA, habrá una caída de señal medible como signo de alta densidad celular en la lesión. A medida que aumentamos el valor b de la difusión eliminamos la contaminación por efecto T2 en la lesión en la imagen isotrópica desapareciendo con valores b de 3000.

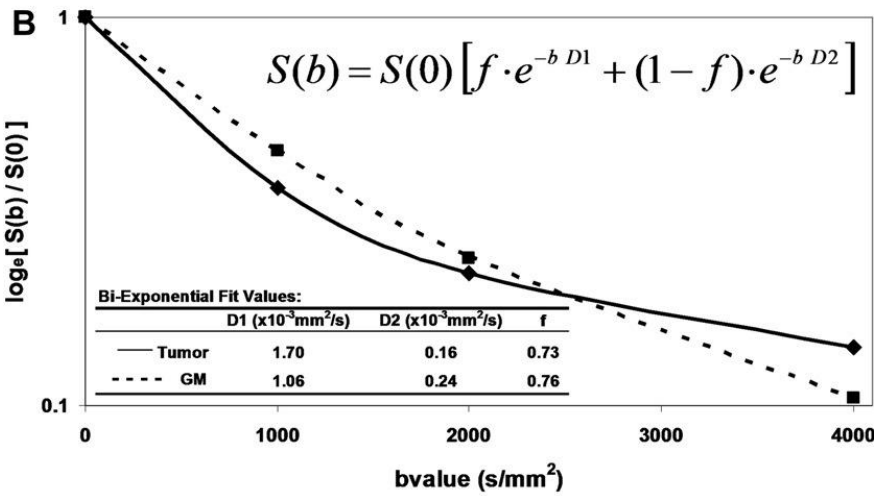
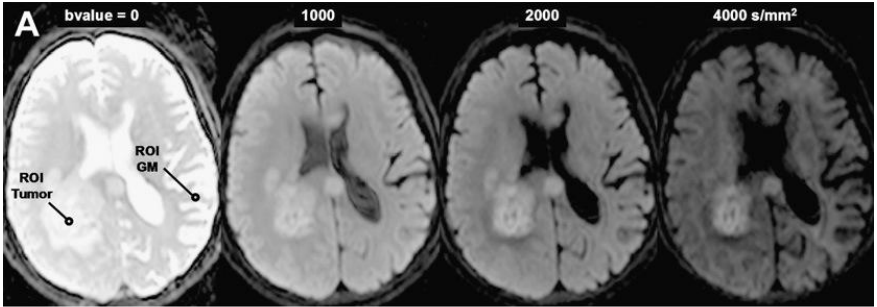


Fig 58. DWI contraste con el incremento del valor B en paciente de 61 años con GBM. Comparación con el incremento del valor B. (163)

6.1.3. Detección de la Infiltración peritumoral.

En este estudio se realizó siempre espectroscopía de volumen único y multivoxel, para la caracterización metabólica de cada tumor, tomando como referencia el método aplicado en el estudio multicéntrico que formó parte del proyecto europeo FP-VI e-TUMOUR .

Las adquisiciones se realizaron en un equipo de 3 Tesla.

La espectroscopía realizada en este equipo tiene como ventaja una mayor resolución derivada de un campo magnético mayor, esta mayor resolución permite obtener una mayor precisión en la obtención de la espectroscopia y medición de los diferentes metabolitos tanto en el volumen único como en el multivoxel y además obtener la secuencia en menor tiempo de adquisición, lo cual es muy importante pues son secuencias que requieren mucho tiempo para su adquisición.(160).

La ganancia en la relación señal/ruido en los equipos de 3 Tesla, justifica el uso de voxels más pequeños traduciéndose esto en una cuantificación mejorada de los metabolitos, especialmente para la creatina adyacente y los picos de colina.(160)

En otros trabajos publicados, en especial el trabajo que utilizamos de referencia se utilizaba la espectroscopía de voxel

único en aquellos tumores que no tenían alteración de barrera hematoencefálica reservándose la espectroscopía multivoxel para los casos en los que si la había.(10).

En gran parte de los trabajos publicados, se ha utilizado con mayor frecuencia la espectroscopía de volumen único, basándose en que tiene una mayor homogeneidad en la adquisición con respecto al multivoxel como se explico en la introducción de estas técnicas, sin embargo en este trabajo siempre se realizó volumen único y multivoxel en el diagnóstico inicial del tumor y multivoxel en el seguimiento. (10)

El multivoxel es fundamental en la caracterización del tumor, al abarcar toda la extensión del tumor permite estudiar las diferentes áreas que puede presentar el mismo; la necrosis, las zonas de mayor densidad celular, el edema, el parénquima infiltrado periférico a la lesión. Todo ello será fundamental en la gradación del tumor y en el posterior seguimiento pudiendo diferenciar en este caso entre radionecrosis y tumor activo.

Esto no se puede realizar con el volumen único, cuya curva queda limitada aun pequeño foco del tumor.

La generalización del uso del multivoxel en la gradación tumoral, señalando las diferentes áreas de mayor o menor grado dentro de los tumores gliales multicentricos y multiformes

caracteriza las diferentes regiones del tumor y guía la biopsia evitando falsos diagnósticos histológicos, aumentando la precisión del diagnóstico anatomopatológico al dirigir la obtención de la muestra hacia las zonas de mayor densidad celular y agresividad del tumor y evitando nuevas biopsias en el seguimiento tumoral al permitir diferenciar entre la existencia de radionecrosis y actividad tumoral.

Al generalizar su uso en esta tesis, se ganó en precisión diagnóstica con respecto a otros trabajos publicados en la literatura e incluso con respecto al trabajo de referencia empleado en donde no siempre se usaban las adquisiciones con multivoxel.

La infiltración peritumoral, se determina con la variable Infiltración COL/NAA, cuando esta relación era > 1 , se consideraba que el parénquima fuera de los límites del tumor, determinado por la existencia de realce tras contraste o cambios de señal en secuencia FLAIR y T2, estaba infiltrado. Ello, permitió diferenciar también entre el edema vasogénico o inflamatorio del edema tumoral infiltrativo, siendo este dato fundamental en el diagnóstico como vemos en este trabajo.

Una de las contribuciones más singulares de esta tesis y no propuesta en la bibliografía ha sido determinar gracias al estudio estadístico realizado, mediante análisis de segmentación jerárquica, cual era la variable más importante a la hora de predecir y diferenciar entre tumor glial de alto grado y de bajo grado, siendo la variable infiltración peritumoral la más valiosa utilizándose como biomarcador metabólico diferenciando entre tumor de alto y bajo grado y diferenciando tumor primario de tumor metastásico.

De manera que con sólo la utilización de este biomarcador, Infiltración COL/NAA, en el diagnóstico del tumor de bajo grado tras validación con el diagnóstico por Anatomía Patológica, se obtuvo una sensibilidad y especificidad del 93 y 94,4% con un valor predictivo negativo del 99%.

Con la variable Infiltración peritumoral COL/NAA >1 , en el diagnóstico de tumor de alto grado tras validación con el diagnóstico por Anatomía Patológica, se consiguió una sensibilidad del 89,6% y una especificidad del 100% con un Valor predictivo positivo del 100% y negativo del 80%.

En el caso de las metástasis, la sensibilidad obtenida con este biomarcador de infiltración peritumoral era del 90% con una

especificidad del 99% y un valor predictivo positivo del 95% y del negativo del 98.1%.

Es decir, disponemos de una herramienta, un biomarcador metabólico, incruento, que se aproxima a los resultados obtenidos por la prueba de referencia, la Anatomía Patológica, y superior al resto de variables diagnósticas utilizadas, como se ha demostrado en el análisis de resultados tras la realización de los análisis de segmentación jerárquica (Análisis CHAID) y análisis de regresión logística empleados. A partir de la variable Infiltración peritumoral, con relación COL/NAA $<$ a 1, en tumores que morfológicamente son indistinguibles, tumor de alto grado versus metástasis, la probabilidad de que se trate de metástasis será de un 85%.

La utilización del equipo de 3 Tesla, también beneficia esta decisión al disminuir el tiempo de adquisición de las secuencias de espectroscopia, no se penalizaba en tiempo el hecho de realizar las dos adquisiciones en cada caso problema.

En resumen, dado que una consideración clave en los tumores cerebrales es su inhomogeneidad metabólica, el espectro varía entre áreas de necrosis y áreas de crecimiento tumoral activo, así como entre el edema tumoral vasogénico del infiltrado peritumoral en el tejido circundante (¿qué es es edema

vasogénico y que es edema tumoral?) (160,168,169), la espectroscopía multivoxel es necesaria en la evaluación y posterior seguimiento de los tumores cerebrales tras tratamiento y no se debe prescindir de ella en el estudio tumoral.

Esta tesis demuestra que es una ventaja con respecto a los estudios reflejados en la literatura que prescinden total o parcialmente de su utilización, como era el caso del estudio de referencia, en donde sólo se usa el multivoxel si existe alteración de barrera hematoencefálica tras contraste.

Otro de los papeles fundamentales en este trabajo fue en su utilización como guía para el neurocirujano a la hora de plantear su actitud quirúrgica al ayudarlo en la obtención de representativas muestra de tejido tumoral para la histología y la resección quirúrgica, mediante la identificación de regiones con actividad tumoral. Esta información también fue determinante a la hora de planificar la terapéutica con radioterapia así como ayudar a diferenciar entre tumor residual o recurrente y diferenciar la radionecrosis del tumor recurrente.(160,168,169)

Todos estos puntos eran discutidos en el comité de tumores cerebrales del hospital en donde se desarrolló este trabajo, siendo el papel del neuroradiólogo fundamental por lo anteriormente expuesto.

6.1.4. Valor de protocolos optimizados en los estudios de perfusión cerebral.

Con respecto a la perfusión, hay que explicar la necesidad de utilizar una dosis de contraste previa a la adquisición de la secuencia de perfusión misma con el resto de contraste para evitar el fenómeno de fuga que se produce por la alteración de la BHE, que lógicamente esta afectada en los tumores de alto grado. Si no se tiene en cuenta este fenómeno, pueden quedar áreas llamadas agujeros negros sin contraste y no valorables dentro del estudio.

Esto se evitó, mediante la administración de una dosis previa de contraste, que era la mitad del total de la dosis administrada y utilizando un contraste como es el Multihance que permite administrar doble concentración.

Se dividió la dosis total a administrar, primero la mitad de la dosis total de contraste, obteniéndose inmediatamente una secuencia morfológica y posteriormente la secuencia de perfusión con la dosis restante .

En muchos estudios no se realiza este método para impregnar el parénquima con contraste previamente a la secuencia de

perfusión con el resultado de infravalorar áreas tumorales de alto grado.(160,170)

Además con RM de 3 Tesla, se aumenta la susceptibilidad paramagnética consiguiendo un mayor acortamiento del T2, traduciéndose en una mayor eficacia en el uso de los medios de contraste con gadolinio cuando se utilizan secuencias de gradiente, que es la más habitualmente utilizada y que como se explicó anteriormente fue la elegida para la realización de la secuencia de perfusión en este trabajo.

También estudios realizados para la optimización de las dosis de contraste utilizadas, demuestran que en los equipos de 3Tesla se pueden reducir a la mitad o hasta un cuarto la dosis de contraste estándar utilizada en los equipos de 1.5 Tesla sin perjudicar o disminuir la eficacia de los resultados.(170,171)

6.1.5 Valor añadido de la estrategia propuesta en la precisión diagnóstica diferencial de las masas cerebrales intraxiales.

La estrategia propuesta utilizada y comprobada en esta tesis incrementa la precisión diagnóstica en el diagnóstico diferencial de las masas cerebrales intraxiales.

En estudios realizados se muestran resultados utilizando las técnicas diagnósticas aisladas, sólo en pocos estudios se utilizan combinadas. (6,7,8,9). Cualquier estrategia propuesta, requiere la validación basado en un amplio y heterogéneo grupo de pacientes.

El estudio del artículo de referencia (10), se realizó durante un período de cinco años, sólo 40 pacientes evaluados habían sido objeto de todos los estudios necesario para completar la estrategia de Resonancia Multimodal a pesar de que dicha institución es un hospital terciario de una densamente poblada área metropolitana, solo esos cuarenta casos habían sido estudiados mediante espectroscopía, perfusión y difusión.

En muchos centros no se cuenta con la tecnología necesaria para la realización del estudio.

A pesar de esta limitación, la estrategia aumenta la especificidad diagnóstica notablemente, y resultará probablemente más exacto cuando se combina con datos clínicos. El rendimiento de la estrategia del artículo de referencia parece ser mejor que la del COL/NAA en relación en el estudio de Butzen et al (172), que obtuvieron una sensibilidad del 79% y especificidad del 77%.

Rand et al (173) informaron una alta precisión diagnóstica (83%) con Rm y espectroscopía sola, pero que era todavía menor que con la estrategia multimodal de referencia (90%).

La estrategia funcionó mejor de lo que cualquier método único para distinguir alto grado de los tumores de bajo grado.

La sensibilidad de la RM convencional varía de 55% a 83%, siendo menor que la sensibilidad de la estrategia del artículo de referencia (88%) (10,11,174,175)

El rendimiento de la perfusión con RM también parece ser menor que el rendimiento de la estrategia de referencia (95% de sensibilidad y el 57,5% de especificidad frente a 88% y 100%, respectivamente, en este estudio) (9).

Law et al (9) utiliza una combinación de parámetros, tales como VSCr, COL/CRT relación, y COL/NAA relación, para obtener buena diferenciación de los gliomas (93,3% de sensibilidad y especificidad del 60%), pero la diferenciación era aún menor que con la estrategia de referencia.

En el artículo, detallan que tenían muy pocos casos de Linfoma, pero el estudio era útil en su diferenciación.

Los resultados iniciales sugieren que intraaxial masas cerebrales se pueden diferenciar con un 85% - 90% de precisión mediante

el uso de la propuesta de diagnóstico de la RM multimodal, según el estudio de referencia.

La integración del estudio convencional y funcional mediante IRM, permite establecer una estrategia fiable en el diagnóstico diferencial de las masas cerebrales, fundamentalmente en la distinción entre tumores de alto y bajo grado, en el diagnóstico diferencial entre tumor primario y secundario (metástasis), así como en el seguimiento tras la confirmación histológica y el tratamiento diferenciando entre recidiva tumoral o radionecrosis. Asimismo, la delimitación de la extensión tumoral puede aportar información útil para el acto quirúrgico y/o tratamiento mediante radioterapia.

Los estudios convencionales que únicamente utilizan el estudio morfológico obtienen una sensibilidad en el diagnóstico diferencial entre tumores de alto grado y bajo grado de un 55% a un 85%, mientras la combinación del análisis morfológico y funcional eleva este porcentaje a un 90% a 100%.

En esta tesis ha quedado demostrado como el uso de la RM multimodal mejora los resultados, la solidez del estudio estadístico lo respalda. Se ha demostrado la utilidad del árbol de decisión empleado, algoritmo diagnóstico.

En los diferentes apartados se han descrito descrito primero las variables con mayor relación estadística asociadas a la presencia de tumor glial o no glial, a tumor de alto o bajo grado, a tumor linfoma y a tumor metastásico. Aquellas variables con $p < 0.05$ con significación estadística.

En una segunda etapa, se han establecido las variables más determinantes mediante análisis de segmentación jerárquica.

El siguiente paso, ha sido a través de la realización de análisis de regresión logística, cuantificar el grado de importancia de la variable más determinante y definir una expresión para cuantificar la probabilidad de diagnosticar con ella en cada uno de los problemas planteados.

Se ha realizado estudio de validación con el resultado de la prueba de referencia que es la anatomía patológica con unos resultados mejorando los expuestos en los estudios morfológicos con RM y que se equiparan con los estudios con RM multimodal publicados.

Así en el caso del diagnóstico de tumor de bajo grado los resultados obtenidos son: Valor predictivo positivo 70%, con un Valor predictivo negativo de 99%, una Sensibilidad del 93% y

una Especificidad del 94.4%.

En el diagnóstico de tumor de alto grado: se ha comprobado un valor predictivo positivo de 94.2%, con un valor predictivo negativo de 86.1%. Se ha obtenido una Sensibilidad de: 94,3% y una Especificidad de 86.1%.

En el estudio de referencia de Riyadh N. Al-Okaili (10), los resultados obtenidos eran similares, y en algún punto estadístico inferiores, la sensibilidad, especificidad, el valor predictivo positivo y el negativo eran respectivamente de 88, 100, 91, 86% . En otros trabajos, como el descrito por Law et al (9), los resultados eran inferiores con una sensibilidad de 93,3% y especificidad del 60%.

Desde luego, los resultados han sido mejores que los descritos en el estudio de Butzen et al (172) y de Rand et al(173), descritos anteriormente.

Pero como valor añadido de esta tesis, es que además se ha determinado la variable más importante a la hora de predecir el tumor gliar de bajo o alto grado, con un biomarcador metabólico como es la Infiltración peritumoral.

En el diagnóstico de las metástasis: se ha obtenido un valor predictivo positivo del 95% con valor predictivo negativo de 98,1%, con una sensibilidad del 90% y una especificidad de 99%. Riyadh N. Al-Okaili (10), no aporta resultados estadísticos, probablemente debido al escaso número de casos.

La solidez del estudio estadístico en esta tesis, es superior respecto a los trabajos anteriormente publicados que utilizaban la Resonancia Multimodal, al obtener tablas que muestran las variables con mayor asociación en el diagnóstico del tumor problema, la realización de arboles de segmentación para determinar la variable más importante o de más valor y la realización de análisis de regresión logística para obtener la probabilidad de establecer el diagnóstico correcto.

Este análisis estadístico tan riguroso y extenso ha sido posible gracias a la sistemática del estudio empleado que ha permitido determinar las variables con mayor confianza diagnóstica para establecer el diagnóstico y de entre ellas la variable más valiosa que lo determina con mayor poder predictivo. Esa variable, ha sido la Infiltración del tejido peritumoral, como se ha demostrado en el análisis estadístico realizado y como contribución singular de esta tesis.

7- Conclusiones.

A la luz de los resultados y en base a los objetivos primarios y secundarios planteados podemos concluir que:

1-La Resonancia Multimodal entendida como la integración del estudio morfológico convencional mediante RM con las nuevas secuencias que aportan información metabólica (espectroscopía) y funcional (perfusión y difusión), permite establecer una estrategia diagnóstica que aumenta la precisión en el diagnóstico diferencial de las masas cerebrales.

2-El protocolo de RM multimodal propuesto, incrementa la confianza diagnóstica en la distinción entre tumores de alto grado y bajo grado. Se han determinado las variables que presentan asociación con la presencia de tumor glial, tumor glial de alto y bajo grado y metástasis. Se ha demostrado la utilidad del árbol de decisión, algoritmo. En todos los casos se obtuvieron valores con significación estadística $p < 0,05$ para las variables definidas.

3-Además de verificar la utilidad del algoritmo diagnóstico mediante Resonancia Multimodal, al hacer análisis de segmentación jerárquica y análisis de regresión logística hemos

determinado cual es la variable más importante a la hora de predecir y caracterizar al tumor, como de bajo, alto o metástasis. Por primera vez se ha demostrado que la variable infiltración peritumoral, es un biomarcador metabólico diferencial entre tumor de alto y bajo grado y entre tumor primario y metástasis.

4-Para los linfomas, el algoritmo diagnóstico resultó muy útil, pues basándonos en la restricción de la difusión cuantificada con el CDA, en tumores que realizaban de forma homogénea sin necrosis y con valores de perfusión aumentados con respecto a los tumores de bajo grado pero inferiores a los tumores de alto grado, como el GBM, obteniéndose una correlación completa con el diagnóstico anatomopatológico. El estudio estadístico, no obstante, quedó limitado por el escaso número de Linfomas de la muestra por lo que había un gran desequilibrio con respecto al resto de tumores. Se obtuvo una sensibilidad del 75% con una especificidad del 97%, un valor predictivo positivo del 98% y un valor predictivo positivo del 60%.

5. Estadísticamente el biomarcador infiltración peritumoral permite diferenciar:

i) Tumores de bajo grado con los siguientes valores: valor predictivo positivo 70%, valor predictivo negativo de 99%, con una Sensibilidad del 93% y una Especificidad del 94.4%.

ii) En el diagnóstico de tumor de alto grado: se ha obtenido un valor predictivo positivo de 94.2%, con un valor predictivo negativo de 86.1%. Se ha obtenido una Sensibilidad de: 94,3% y una Especificidad de 86.1%.

iii) En el diagnóstico de las metástasis: se ha obtenido un valor predictivo positivo del 95% con valor predictivo negativo de 98,1%, con una sensibilidad del 90% y una especificidad de 99%.

6- Esta tesis demuestra, siendo esta una de las contribuciones más singulares e importantes de la misma y no propuesta en la bibliografía, que disponemos de un biomarcador metabólico incruento que permite caracterizar los tumores gliales en alto o bajo grado, así como diferenciar entre tumor primario y metastásico, con una validez que se aproxima aunque no la sustituye a la de la prueba de referencia empleada en la

actualidad, la Anatomía Patológica, pudiéndose plantear su uso como primera opción diagnóstica y de seguimiento cuando el riesgo de iatrogenia severa de la biopsia diagnóstica sea elevado y peligroso su empleo.

7-La mejor delimitación de la extensión del tumor y de las diferentes características del mismo mejoran el rendimiento de la biopsia, al ir dirigida al foco de mayor densidad celular, favorece la cirugía con el objetivo de extirpar la totalidad o la mayor parte del tumor y delimita mejor el área a irradiar al diferenciar entre edema vasogénico de edema infiltrativo o tumoral.

8- Se ha demostrado que la espectroscopía multivoxel es necesaria para la caracterización, extensión y definición de la infiltración del tumor dada la inhomogeneidad de los tumores gliales de alto grado.

9-La Resonancia Multimodal es básica en el seguimiento tras tratamiento, al diferenciar entre respuesta completa, parcial, enfermedad estable o recidiva, y al diferenciar entre tumor y radionecrosis.

10-La terapia combinada de bevacizumab y CPT-11 puede ofrecer una alternativa de tratamiento en pacientes con tumores gliales de alto grado recurrentes o resistentes a terapia convencional.

11-El BVZ puede mejorar clínicamente a los pacientes con tumores cerebrales recidivados pero en nuestra serie no se ha demostrado un aumento significativo de la supervivencia. Hay que tener en cuenta el escaso número de pacientes seguidos, habría que ampliar el tamaño de la muestra para tener resultados más concluyentes.

12-La secuencia de perfusión de RM es de todas las técnicas empleadas la más útil para valorar la respuesta al tratamiento con BVZ.

13-La Resonancia Magnética con sus diferentes secuencias puede informar junto con el estado clínico del paciente, del grado de respuesta al tratamiento y constituye una herramienta indispensable en el seguimiento de los pacientes con tumores gliales de alto grado.

BIBLIOGRAFIA

1. Brain tumor epidemiology: Consensus from the Brain Tumor Epidemiology Consortium, Cancer volumen 113,issue Supement 7, pages 1953-1968. 1 October 2008, Bondy et al; 2008).
2. N.fayed-Miguel, H. Morales-Ramos, P.J. Modrego-Pardo. Resonancia magnética con espectroscopia, perfusión y difusión cerebral en el diagnóstico de los tumores cerebrales. Rev Neurol 2006;42(12):735-742.
3. J. Alvarez-Linera Prado. Avances en neurorradiología diagnóstica .Radiología. Vol. 52-Extraordinario 2- Diciembre 2010 (36-45).
- 4.Bradford A. Moffat, Craig J Galbán, and Alnawaz Rehemtulla. Advanced MRI: Translation from animal to human in brain tumor research. Neuroimaging Clinics of North America, vol 19-number 4, November 2009 (517-526).
- 5.L. Martí Bonmatí, A. Alberich-Bayarri, G.Garcia-Martí, R Sanz Requena, C. Perez Castillo, JM. Carot Sierra y J.V. Manjón Herrera.Biomarcadores de imagen , imagen cuantitativa y bioingeniería. Radiología.2012; 54 (3):269-276.
6. Bulakbasi N, Kocaoglu M, Ors F, Tayfun C,Ucoz T. Combination of single-voxel proton MR spectroscopy and apparent diffusion coefficient calculation in the evaluation of common brain tumors. AJNR Am J Neuroradiol 2003;24:225–233.
7. Tsui EY, Leung WH, Chan JH, Cheung YK, Ng SH. Tumefactive demyelinating lesions by combined perfusion-weighted and diffusion weighted imaging. Comput Med Imaging Graph 2002;26:343–346.
8. Chan JH, Tsui EY, Chau LF, et al. Discrimination of an infected brain tumor from a cerebral abscess by combined MR perfusion and diffusion imaging. Comput Med Imaging Graph 2002;26:19–23.

9. Law M, Yang S, Wang H, et al. 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* 2003;24:1989–1998.
10. Al-Okaili RN, Krejza J, Woo JH, Wolf RL, O'Rourke DM, Judy KD, Poptani H, Melhem ER. Intraxial brain masses: MR imaging-based diagnostic strategy, initial experience. *Radiology*. 2007 May;243(2):539-50.
11. Chang SM, Nelson S, Vandenberg S, et al. Integration of preoperative anatomic and metabolic physiologic imaging of new diagnosed glioma. *J Neurooncol*. 2009.
12. Horska A, Barker PB, et al. Imaging of brain tumors: MR spectroscopy and metabolic imaging. *Neuroimaging Clin N Am*. 2010 Aug;293-310.
13. Oz G, Alger JR, Barker PB, Bartha R, Bizzi A, Boesoch C, et al. Clinical proton MR spectroscopy in central nervous system disorders. *Radiology* 2014 Mar; 270(3); 658-79.
14. Kwee TC, Galbán CJ, Tsien C, Junck L, Sundgren PC, Ivanevic MK, Jhonson TD, Meyer CR, Rehemtulla A, Ross BD, Chenevert TL. *J Magn Reso Imaging* 2010 Mar;31(3):531-7.
15. Bloch F, Hansen W.W, Packard M.E. Nuclear induction. s.l.: Physical Review, 1946.69(127)pp.474-485.
16. Purcell E.M., Torrey H.C., Pound R.V. Resonance absorption by nuclear magnetic moments in a solid. s.l.: Physical Review, 1946.69,pp.37-38.
17. Damadian R. Tumor detection by nuclear magnetic resonance s.l.: Science, 1971.171,pp1151-1153.
18. Lafuente J. Atlas de Tecnología de la Resonancia Magnética. Mallinckrodt, 2002:77-99.
19. Moratal-Perez D, Martí-Bonmatí L, Brummers Marijijm E, Millet Roig J, catells F. Surcando el espacio-k para mejorar la imagen por resonancia magnética. *Radiología* 2004;46 (3), 133-50.

20. Garcia Segura, Viaño Lopez, Neuroimagen Técnicas y procesos cognitivos, capitulo 3:espectroscopia ;pag 65-98.2008 Elsevier Doyma S.L
21. Erecinska M, Silver IA. ATP and brain function. *J Cereb Blood Flow Metab.*1989;9:2-19.
22. Fulham MJ, Bizzi A, Dietz MJ, Shih HH, Raman R, Sobering GS, et al. Mapping of brain tumor metabolites with proton MR spectroscopy imaging: Clinical relevance. *Radiology* ,1992;185:675-86.
23. Dujin JH, Matson GB, Maudsley AA, Hugg JW, Weiner MW. Human brain infarction: Proton MR spectroscopy. *radiology.*1992;711-8.
24. Ishimaru H, Morikawa M, Iwanaga S, Kaminogo M, Ochi M, Hayashi K. Differentiation between high-grade glioma and metastatic brain tumor using single-voxel proton MR spectroscopy. *Eur Radiol* 2001; 11: 1784-1791.
25. Demaerel P. In vivo localized single-voxel proton magnetic resonance spectroscopy of intracranial tumors. *Int J Neuroradiology.*1997;3:94-110.
26. Connelly A, Jackson GD, Duncan JS, King MD, Gadian DG. Magnetic resonance spectroscopy in temporal lobe epilepsy. *neurology.*1994;44:1411-7.
27. Davie CA, Hawkins CP, Barker GJ, Brennan A, Tofts PS, Miller DH, et al. detection of myelin breakdown products by proton magnetic resonance spectroscopy. *Lancet* 1993;341:360-1.
28. Koopmans RA, Li DBK, Zhu G, Allen PS, Penn A, Paty DW. Magnetic resonance spectroscopy of multiple sclerosis: in vivo detection of myelin breakdown products. *Lancet* 1993;341:631-2.
29. Brand A, Richter-Landsberg C, Leibfritz D. Multinuclear NMR studies on the energy metabolism of glial and neuronal cells. *Dev Neurosci.*1993;15:289-98.
29. Garcia-Segura JM. Espectroscopia in vivo por Resonancia Magnética Nuclear. Madrid: Eudema Universidad, Manuales (grupo Anaya);1991.

30. Yu X, Liu Z, Tian Z, et al. Stereotactic biopsy for intracranial spaceoccupying lesions: clinical analysis of 550 cases. *Stereotact Funct Neurosurg* 2000; 75: 103-108.
31. Alesch F, Pappaterra J, Tratting S, Koos WT. The role of stereotactic biopsy in radiosurgery. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 1995; 63: 20-24.
32. Bernstein M, Parrent AG. Complications of CT-guided stereotactic biopsy of intra-axial brain lesions. *J Neurosurg* 1994; 81: 165-168
33. Majós Torró C. Espectroscopia por Resonancia Magnética de Protón en el diagnóstico de tumores cerebrales. Tesis doctoral. Universidad de Barcelona. Facultad de medicina. Programa de doctorado de Radiología Diagnóstica y Terapéutica. Bienio 1997-1999.
34. Ott D, Henning J, Ernst T. Human brain tumors: assessment with in vitro proton MR spectroscopy. *Radiology* 1993; 186: 745-752.
35. Paulus W, Pfeiffer J. Intratumoral histologic heterogeneity of gliomas. A quantitative study. *Cancer* 1989; 64: 442-447.
36. Bruhn H, Frahm J, Gyngell ML, et al. Noninvasive differentiation of tumors with use of localized H-1 MR spectroscopy in vivo: Initial experience in patients with cerebral tumors. *Radiology* 1989; 17: 541-548.
37. Gill SS, Thomas DG, Van Bruggen N, et al. Proton MR spectroscopy of intracranial tumors: In vivo and in vitro studies. *JCAT* 1990; 14: 497-504.
38. Luyten PR, Marien AJH, Heindel W, et al. Metabolic imaging of patients with intracranial tumors: H-1 MR spectroscopic imaging and PET. *Radiology* 1990; 176: 791-799.
39. Wilken B, Dechent P, Herms J, et al. Quantitative proton magnetic resonance spectroscopy of focal brain lesions. *Pediatr Neurol* 2000; 23: 22-31.
40. Negendank WG, Sauter R, Brown TR, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy in patients with glial tumors: a multicenter study. *J Neurosurg* 1996; 84: 449-458.

41. Majós C, Cucurella G, Aguilera C, Coll S, Pons LC. Intraventricular meningiomas: MR imaging and MR spectroscopic findings in two cases. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999; 20: 882-885.
42. Rand SD, Prost D, Haughton V, et al. Accuracy of single-voxel proton MR spectroscopy in distinguishing neoplastic from nonneoplastic brain lesions. *AJNR Am J Neuroradiol* 1997; 18: 1695-1704.
43. Chang L, Mc Bride D, Miller BL, et al. Localized in vivo ¹H magnetic resonance spectroscopy and in vitro analyses of heterogeneous brain tumors. *J Neuroimaging* 1995; 5: 157-163.
44. McBride DQ, Miller BL, Nikas DL, et al. Analysis of brain tumors using ¹H magnetic resonance spectroscopy. *Surg Neurol* 1995; 44: 137-144.
45. Ursenius JP, Kauppinen RA, Vainio PA, et al. Quantitative metabolite patterns of human brain tumors: detection by ¹H NMR spectroscopy in vivo and in vitro. *JCAT* 1994; 18: 705-713.
46. Krouwer HGJ, Kin TA, Rand SD, et al. Single-voxel proton MR spectroscopy of nonneoplastic brain lesions suggestive of a neoplasm. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998; 19: 1695-1703.
47. Cecil KM, Jones BV. Magnetic resonance spectroscopy of the pediatric brain. *Top Magn Reson Imag* 2001; 12: 435-452.
48. Murphy M, Loosemore A, Clifton AG, et al. The contribution of proton magnetic resonance spectroscopy (¹H MRS) to clinical brain tumour diagnosis. *Br J Neurosurg* 2002; 16: 329-334.
49. Davie CA, Hawkins CP, Barker GJ, et al. Serial proton magnetic resonance spectroscopy in acute multiple sclerosis lesions. *Brain* 1994; 117: 49-58.
50. Law M, Meltzer DE, Cha S. Spectroscopic magnetic resonance imaging of a tumefactive demyelinating lesion. *Neuroradiology* 2002; 44: 986-989.
51. Saindane AM, Cha S, Law M, Xue X, Knopp EA, Zagzag D. Proton MR spectroscopy of tumefactive demyelinating lesions. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002; 23: 1378-1386.

52. Castillo M, Kwock L. Proton MR spectroscopy of common brain tumors. *Neuroimaging Clin North Am* 1998; 8: 733-752.
53. Meyerand ME, Pipas JM, Mamourian A, Tosteson TD, Dunn JF. Classification of biopsy-confirmed brain tumors using single-voxel MR spectroscopy. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999; 20: 117-123.
54. Fountas KN, Kapsalaki EZ, Gotsis SD, et al. In vivo proton magnetic resonance spectroscopy of brain tumors. *Stereotact Funct Neurosurg* 2000; 74: 83-94.
55. Tedeschi G, Lundbom N, Raman R, et al. Increased choline signal coinciding with malignant degeneration of cerebral gliomas: a serial proton magnetic resonance spectroscopy imaging study. *J Neurosurg* 1997; 87: 516-24.
56. Dowling C, Bollen AW, Noworolski SM, et al. Preoperative proton MR spectroscopy imaging of brain tumors: correlation with histopathologic analysis of resection specimens. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001; 22: 604-612.
57. Bulakbasi N, Kocaoglu M, Ors F, Tayfun C, Ucoz T. Combination of single voxel proton MR spectroscopy and apparent diffusion coefficient calculation in the evaluation of common brain tumors. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003; 24: 225-233.
58. Tien RD, Lai PH, Smith JS, et al. Single-voxel proton brain spectroscopy exam (PROBE/SV) in patients with primary brain tumors. *AJR Am J Roentgenol* 1996; 167: 201-209.
59. van del Knaap MS, van der Grond J, van Rijen PC, et al. Age-dependent changes in localized proton and phosphorous MR spectroscopy of the brain. *Radiology* 1990; 176: 509-515.
60. Kaminogo M, Ishimaru H, Morikawa M, et al. Diagnostic potential of short echo time MR spectroscopy of gliomas with single-voxel and point resolved spatially localised proton spectroscopy of brain. *Neuroradiology* 2001; 43: 353-363.

61. Howe FA, Barton SJ, Cudlip SA. Metabolic profiles of human brain tumors using quantitative in vivo ¹H magnetic resonance spectroscopy. *Magn Reson Med* 2003; 49: 223-232.
62. Roda JM, Pascual JM, Carceller F, et al. Nonhistological diagnosis of human cerebral tumors by ¹H magnetic resonance spectroscopy and amino acid analysis. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 3983-3993.
63. Castillo M, Smith JK, Kwok L. Correlation of myo-inositol levels and grading of cerebral astrocytomas. *Am J Neuroradiol* 2000; 21: 1645-1649.
64. Carpinelli G, Carapella CM, Palombi L, Raus L, Caroli F, Podo F. Differentiation of glioblastoma multiforme from astrocytomas by in vitro ¹H MRS analysis of human brain tumors. *Anticancer Res* 1996; 16: 1559-1564.
65. Sijens PE, Levendag PC, Vecht CJ, van Dijk P, Oudkerk M. ¹H MRS spectroscopy detection of lipids and lactate in metastatic brain tumors. *NMR in Biomed* 1996; 9: 65-71.
66. Sijens PE, Knopp MV, Brunetti A, et al. ¹H MR spectroscopy in patients with metastatic brain tumors: a multicenter study. *Magn Reson Med* 1995; 33: 818-826.
67. Sijens PE, Knopp MV, Brunetti A, et al. ¹H MR spectroscopy in patients with metastatic brain tumors: a multicenter study. *Magn Reson Med* 1995; 33: 818-826.
68. Cho YD, Choi GH, Lee SP, Kim JK. ¹H-MRS metabolic patterns for distinguishing between meningiomas and other brain tumors. *Magnetic Resonance Imaging* 2003; 21: 663-672.
69. Koeller KK et al. Primary central nervous system lymphoma: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics*. 17(6): 1497-526, 1997.
70. Moller-Hartmann W, Krings T, Brunn A, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy of neurocytoma outside the ventricular region—case report and review of the literature. *Neuroradiology* 2002; 44: 230-34.

71. Poussaint TY. Pediatric brain tumors. In:Newton HB, Jolesz FA, editors. Handbook of neuro-oncology neuroimaging. New York: Academic Press; 2008. p. 469–84.
- 72.Kallenberg K, Bock HC, Helms G. Untreated glioblastoma multiforme: increased myo-inositol and glutamine levels in the contralateral cerebral hemisphere at proton MR spectroscopy. Radiology 2009;253(3):805–12.
73. Rabinov JD, Lee PL, Barker FG, et al. In vivo 3-T MR spectroscopy in the distinction of recurrent glioma versus radiation effects: initial experience.Radiology 2002;225:871–9.
74. Smith EA, Carlos RC, Junck LR, et al. Developing a clinical decision model: MR spectroscopy to differentiate between recurrent tumor and radiation change in patients with new contrast enhancing lesions. AJR Am J Roentgenol 2009;192:W45–52.
75. Weybright P, Sundgren PC, Maly P, et al. Differentiation between brain tumor recurrence and radiation injury using MR spectroscopy. AJR Am J Roentgenol 2005;185:1471
76. Elias AE, Carlos RC, Smith EA, et al. MR spectroscopy using normalized and non-normalized metabolite ratios for differentiating recurrent brain tumor from radiation injury. Acad Radiol 2011;18:1101–8.
77. Petrella J, Provenzale JM.MR perfusión imaging of the brain:techniques and applications .AJR Am J Roentgenol 2000; 175:207-19.
78. ChaS,Knopp EA, Johnson G, Wetzel SG, Litt AW, Zagzag D. Intracranial mass lesions:dynamic contrast-enhanced susceptibility-weighted echo-planar perfusion MRimaging. Radiology. 2002;223:11---29.
79. Cha S. Perfusion MR imaging: basic principles and clinical applications. Magn Reson Imaging Clin N Am. 2003;11:403---13.
80. Guzmán de Villoria J.A., Fernandez Garcia P, Mateos Pérez J.M., Desco M.Estudio de la Perfusión cerebral mediante técnicas de susceptibilidad magnética : técnicas y aplicaciones. Radiología 2012; 54(3):208-220.

81. Wu O, Ostergaard L, Sorensen AG. Technical aspects of perfusion-weighted imaging. *Neuroimaging Clin N Am*. 2005; 15:623-637 .
82. Sugahara T, Korogi Y, Kochi M, Ushio Y, Takahashi M. Perfusion-sensitive MR imaging of gliomas: comparison between gradient-echo and spin-echo echo-planar imaging techniques. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2001;22:1306---15.
83. Uematsu H, Matsuda T, Takahashi M, Inoue H, Hayashi K, Yamada H, et al. Susceptibility-induced changes in signal intensity from spin-echo versus gradient-echo sequences. *Clin Imaging*. 2002;26:367---70.
84. Tombach B, Benner T, Reimer P, Schuierer G, Fallenberg EM, Geens V, et al. Do highly concentrated gadolinium chelates improve MR brain perfusion imaging? Intraindividually controlled randomized crossover concentration comparison study of 0.5 Versus 1.0 mol/L gadobutrol. *Radiology*. 2003;226: 880---8 .
85. Essig M, Lodemann KP, Le-Huu M, Bruning R, Kirchin M, Reith W. Intraindividual comparison of gadobenate dime-glumine and gadobutrol for cerebral magnetic resonance perfusion imaging at 1.5 T. *Invest Radiol*. 2006;41:256---63.
86. Chaskis C, Stadnik T, Michotte A, Van Rompaey K, D'Haens J. Prognostic value of perfusion-weighted imaging in brain glioma: a prospective study. *Acta Neurochir (Wien)*. 2006;148:277---85.
87. Nasel C, Azizi A, Veintimilla A, Mallek R, Schindler E. A standardized method of generating time-to-peak perfusion maps in dynamic-susceptibility contrast-enhanced MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2000;21:1195---8.
88. Wechsler LR. Imaging evaluation of acute ischemic stroke. *Stroke*. 2011;42:S12---5.
89. van Osch MJ, Vonken EJ, Viergever MA, van der Grond J, Bakker CJ. Measuring the arterial input function with gradient echo sequences. *Magn Reson Med*. 2003;49:1067-76.

90. Law M, Young R, Babb J, Pollack E, Johnson G. Histogram analysis versus region of interest analysis of dynamic susceptibility contrast perfusion MR imaging data in the grading of cerebral gliomas. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2007;28:761---6.
91. Emblem KE, Scheie D, Due-Tonnessen P, Nedregaard B, Nome T, Hald JK, et al. Histogram analysis of MR imaging-derived cerebral blood volume maps: combined glioma grading and identification of low-grade oligodendroglial subtypes. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2008;29:1664---70.
92. Shin JH, Lee HK, Kwun BD, Kim JS, Kang W, Choi CG, et al. Using relative cerebral blood flow and volume to evaluate the histopathologic grade of cerebral gliomas: preliminary results. *AJR Am J Roentgenol.* 2002;179:783---9
93. Paulson ES, Schmainda KM. Comparison of dynamic susceptibility-weighted contrast enhanced MR methods: recommendations for measuring relative cerebral blood volume in brain tumors. *Radiology.* 2008;249:601-613.
94. Wong JC, Provenzale JM, Petrella JR. Perfusion MR imaging of brain neoplasms. *AJR Am J Roentgenol.* 2000;174:1147-57.
95. Pomper MG, Port JD. New techniques in MR imaging of brain tumors. *Man Reson imaging Clin N Am.* 2000;8:691-713.
96. Covarrubias DJ, Rosen BR, Lev MH. Dynamic magnetic resonance perfusion imaging of brain tumors. *Oncologist.* 2004;9:528-37.
97. Jackson A, Kassner A, Annesley-Williams D, Reid H, Zhu XP, Li KL. Abnormalities in the recirculation phase of contrast agent bolus passage in cerebral gliomas: comparison with relative blood volume and tumor grade. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2002;23:7-14.
98. Uematsu H, Maeda M, Sadato N, Matsuda T, Ishimori Y, Koshimoto Y, et al. Vascular permeability: quantitative measurement with double echodynamic MR imaging theory and clinical application. *Radiology.* 2000;214:912-7.

99. Lupo JM, Cha S, Chang SM, Nelson SJ. Dynamic susceptibility weighted perfusion imaging of high-grade gliomas: characterization of spatial heterogeneity. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2005;26:1446-54.
100. Hakyemez B, Erdogan C, Bolca N, Yildirim N, Gokalp G, Parlak M. Evaluation of different cerebral mass lesions by perfusion-weighted MR imaging. *J Magn Reson Imaging* 2006;24:817-24.
101. Knopp EA, Cha S, Johnson G, Mazumdar A, Golfinos JG, Zagzag D, et al. Glial neoplasms: dynamic contrast-enhanced T2* weighted MR imaging. *Radiology* 1999;211:791-8.
102. Law M, Young R, Babb J, Rad M, Sasaki T, Zagzag D, et al. Comparing perfusion metrics obtained from a single compartment versus pharmacokinetic modeling methods using dynamic susceptibility contrast-enhanced perfusion MR imaging with glioma grade. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2006;27:1975-82.
103. Senft C, Hattingen E, Pilatus U, Franz K, Schanzer A, Lanfermann H, et al. Diagnostic value of proton magnetic resonance spectroscopy in the non-invasive grading of solid gliomas: comparison of maximum and mean choline values. *Neurosurgery.* 2009; 65:908-13.
104. Laws ER, Parney IF, Huang W, Anderson F, Morris AM, Asher A, et al. Survival following surgery and prognostic factors for recently diagnosed malignant glioma: data from the Glioma Outcomes Project. *J Neurosurg.* 2003; 99:467-73.
105. Arvinda HR, Kasavadas C, Sarma PS, Thomas B, Rabhakrishnan W, Gupta AK, et al. Gliomas grading: sensitivity, specificity, positive and negative predictive values of diffusion and perfusion imaging. *J Neurooncol.* 2009; 94:87-96.
106. Sadeghi N, Salmon I, Tang BN, Denolin V, Levivier M, Wikler D, et al. Correlation between dynamic susceptibility contrast perfusion MRI and methionine metabolism in brain gliomas: preliminary results. *J Magn Reson Imaging.* 2006; 24:989-94.

107. Lev MH, Ozsunar Y , Henson JW, Rasheed AA, Barest GD, Harsh GR, et al. Glial tumor grading and outcome prediction using dynamic spin-echo MR susceptibility mapping compared with conventional contrast enhanced MR; confounding effect of elevated rCBV of oligodendrogliomas(corrected). *AJNR Am J Neuroradiol*,2004;25:214-21.
108. Cha S, Tihn T, Crawford F, Fischbein NJ, Chang S, Bollen A, et al. Differentiation of low grade oligodendrogliomas from low grade astrocytomas by using quantitative blood-volume measurements derived from dynamic susceptibility contrast-enhanced MR imaging . *AJNR Am J Neuroradiol*.2005; 26 :266-73.
109. Xu M, See SJ, Ng WH, Arul E, Back MF, Yeo TT, et al. Comparison of magnetic resonance spectroscopy and perfusion weighted imaging un presurgical grading of oligodendroglial tumors . *Neurosurgery*. 2005; 919-26.
110. Rollin N, Guyolat J, Streichenberger N, Honnorat J, Tran Minh VA, Cotton F. Clinical relevance of diffusion and perfusion magnetic resonance imaging in assessing intra-axial brain tumors. *Neuroradiology*.
111. Sugahara T, Korogi Y, Hiral T, Ikushima I, Liang L, et al, perfusion sensitive MRI of cerebral Lymphomas : a preliminary report . *J Comput Assist Tomogr*. 1999;23:232-7.
112. Lee IH, Kim HJ, Kim KH, Jeon P, Byun HS. Analysis of perfusion weighted image of CNS Lymphoma. *Eur J Radiol*.2010;76:48-51.
113. Louis DN, Ohgaky H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouveta A, et al. The 2007 WHO classification of tumors of the central nervous system. *Acta Neuropathologica* ,2007;114: 97-109.
114. Hakyemez B, Erdogan C, Gokalp G, Dusak A, Parlak M. Solitary metastases and high grade gliomas : radiological differentiation by morphometric analysis and perfusion weighted MRI . *Clin radiol*, 2010; 65:15-20-
115. Cha S, Pierce S, Knoop EA, Johnson G, Yang C, Ton A, et al. Dynamic contrast enhanced T2* weighted MR imaging of tumefactive demyelinating lesions . *AJNR Am J Neuroradiol*.2001; 22: 1109-16.

116. Sugahara T, Korogi Y, Tomiguchi S, Shigematsu Y, Ikushima I, Kira T, et al. Posttherapeutic intraaxial brain tumor: the value of perfusion-sensitive contrast-enhanced MR imaging for differentiating tumor recurrence from nonneoplastic contrast-enhancing tissue. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000; 21: 901-9. 2006;48:150-9.
117. Moseley M, Cohen Y, Mintorovich J, Asgari H, Wendland M, Tsurda J, et al. Diffusion weighted MR imaging of anisotropic water diffusion in cat central nervous system. *Radiology* 1990;176:439-445.
118. Einstein A, Über die von der molekularkinetischen theorie der Wärme geforderte Bewegung von in ruhenden Flüssigkeiten suspendierten Teilchen. *Annalen der Physik* 1905,17.549-60.
119. Pierpaoli G, Jezzard P, Basser Pj, Barnett A, Di Chiro G. Diffusion tensor MR imaging of the human brain. *Radiology* 1996;201:637-48.
120. LeBihan D, Breton E, Lallemand D, Grenier P, Cabanis E, Laval-Jeantet M. MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders. *Radiology*.1986; 161:401-7.
121. Geijer B, Sundgren PC, Lindgren A, Brockstedt S, Stahlberg F, Hotas S. The value of b required to avoid T2 shine-through from old lacunar infarcts in diffusion weighted imaging. *Neuroradiology* ;2001;43:511-17.
122. Castillo M, Mukherji SK. Diffusion-weighted imaging in the evaluation of intracranial lesions. *Semin Ultrasound CT MR* 2000; 21: 405-16.
123. Moritani T, Shrier DA, Numaguchi Y, Takase Y, Takahashi C, Wang HZ, et al. Diffusion-weighted echo-planar MR imaging: clinical applications and pitfalls, a pictorial essay. *Clin Imaging* 2000; 24: 181-92.
124. Schaefer P, Grant E, Gonzales G. Diffusion-weighted MR imaging of the brain. *Radiology* 2000; 217: 331-45.
125. Ebisu T, Tanaka C, Umeda M, Kitamura M, Naruse S, Higuchi T, et al. Discrimination of brain abscess from necrotic or cystic tumors by diffusion-weighted echo planar imaging. *Magn Reson Imaging* 1996; 14:1113-6.

126. Okamoto K, Ito J, Ishikawa K, Sakai K, Tokiguchi S. Diffusion-weighted echo-planar MR imaging in differential diagnosis of brain tumors and tumor-like conditions. *Eur Radiol* 2000; 10: 1342-50.
127. Dutt SN, Mirza S, Chavda SV, Irving RM. Radiologic differentiation of intracranial epidermoids from arachnoid cysts. *Otol Neurotol* 2002;23: 84-92.
128. Camacho DL, Smith JK, Castillo M. Differentiation of toxoplasmosis and lymphoma in AIDS patients by using apparent diffusion coefficients. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003; 24: 633-7.
129. Bulakbasi N, Guvenc I, Onguru O, Erdogan E, Tayfun C, Ucoz T. The added value of the apparent diffusion coefficient calculation to magnetic resonance imaging in the differentiation and grading of malignant brain tumors. *J Comput Assist Tomogr* 2004; 28: 735-46.
130. Guo AC, Cummings TJ, Dash RC, Provenzale JM. Lymphomas and high-grade astrocytomas: comparison of water diffusibility and histologic characteristics. *Radiology* 2002; 224: 177-83.
131. Sinha S, Bastin ME, Whittle IR, Wardlaw JM. Diffusion tensor MR imaging of high-grade cerebral gliomas. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002;23: 520-7.
132. Provenzale JM, McGraw P, Mhatre P, Guo AC, Delong D. Peritumoral brain regions in gliomas and meningiomas: investigation with isotropic diffusion-weighted MR imaging and diffusion-tensor MR imaging. *Radiology* 2004; 232: 451-60.
133. Hein PA, Eskey CJ, Dunn JF, Hug EB. Diffusion-weighted imaging in the follow-up of treated high-grade gliomas: tumor recurrence versus radiation injury. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004; 25: 201-9.
134. Chenevert TL, Meyer CR, Moffat BA, Rehemtulla A, Mukherji SK, Gebarski SS, et al. Diffusion MRI: a new strategy for assessment of cancer therapeutic efficacy. *Mol Imaging* 2002; 1: 336-43.
135. Ross BD, Moffat BA, Lawrence TS, Mukherji SK, Gebarski SS, Quint DJ, et al. Evaluation of cancer therapy using diffusion magnetic resonance imaging. *Mol Cancer Ther* 2003; 2: 581-7.

136. Tilgner J, Herr M, Ostertag C, Volk B. Validation of intraoperative diagnoses using smear preparations from stereotactic brain biopsies: intraoperative versus final diagnosis-influence of clinical factors. *Neurosurgery* 2005; 56(2)-263.
137. Riyadh N. Al-okaili, MD, Jaroslaw Krejza, MD, PHD, Sumei Wang, MD, Jhon H. Woo, MD, Elias R Melhem, MD, PHD. Advanced MR Imaging Techniques in the diagnosis of intraxial brain tumors in adults. *Radiographics* 2006; 26:S173-S189.
138. Al-Okaili RN, Krejza J, Woo JH, Wolf RL, O'Rourke DM, Judy KD, Poptani H, Melhem ER. Intraxial brain masses: MR imaging-based diagnostic strategy, initial experience. *Radiology*. 2007 May; 243(2):539-50.
139. Runge VM, Muroff LR, Jinkins JR. Central nervous system; review of clinical use of contrast media. *Top Magn Reson Imaging* 2001; 12:231-263.
140. Watanabe M, Tanaka R, Takeda N. Magnetic resonance imaging and histopathology of cerebral gliomas. *Neuroradiology* 1992; 34:463-469.
141. Lai PH, Ho JT, Chen WL, et al. Brain abscess and necrotic brain tumor: discrimination with proton MR spectroscopy and diffusion weighted imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002; 23:1369-1377.
142. Buhning U, Herrlinger U, Krings T, Thiex R, Weller M, Kuker W. MRI features of primary central nervous system lymphomas at presentation. *Neurology* 2001; 57:393-402.
143. Tsui EY, Leung WH, Chan JH, Cheung YK. Tumefactive demyelinating lesions by combined perfusion weighted and diffusion weighted imaging. *Comput Med Imaging Graph* 2002; 26:343-346.
144. Chan JH, Tsui EY, Chau LF, et al. Discrimination of an infected brain tumor from a cerebral abscess by combined MR perfusion and diffusion imaging. *Comput Med Imaging Graph* 2002; 26:19-23.

145. Chiang IC, Kuo YT, Lu CY, et al. Distinction between high-grade gliomas and solitary metastases using peritumoral 3T magnetic resonance spectroscopy, difusión and perfusión imaging .neuro radiology 2004;46:619-627.
146. Burtscher IM, Skagerber G, Geijer B , Englund E, Stahlberg F, Holtas S,. Proton MR spectroscopy and preoperative diagnostic accuracy: an evaluation of intracranial mass lesions characterized by stereotactic biopsy findings. AJNR Am J Neuroradiology 2000;21:84-93.
147. Fan G, Sun B, Wu Z, Guo Q, Guo Y,. In vivo single-voxel proton MR spectroscopy in the differentiation of high-grade gliomas and solitary metastases. Clin Radiol 2004;59:77-85.
148. Holmes Tm, Petrella JR, Provenzale JM. Original report: distinction between cerebral abscesses and high-grade neoplasms by dynamic susceptibility contrast perfusion MRI. AJR AM Roentgenol 2004;183:1247-1252.
149. Bulakbasi N, Kocaoglu M, Ors F, tayfun C, Ucoz T. Combination of single-voxel proton MR spectroscopy and apparent diffusion coefficient calculation in the evaluation of common brain tumors. AJNR Am J Neuroradiol 2003;24:225-233.
150. Poptani H, Gupta BK, Gupta K et al. Characterization of intracranial lesions with in vivo proton MR spectroscopy .AJNR Am J Neuroradiol 1995, 16:1593-1603.
151. Shimizu H, Kumabe T, Toninaga T, et al. Noninvasive evaluation of malignancy of brain tumors with proton MR spectroscopy .AJNR Am J Neuroradiol 1996;17:737-747.
152. Vuori K, Kankaanranta L, Hakkinen AM, et al. Low-grade gliomas and focal cortical developmental malformations: differentiation with proton MR spectroscopy. Radiology 2004;230:703-708.

153. Hwang JH, Egnaczyk GF, Ballard E, Dunn RS, Holland SK, Ball Jr WS. Proton MR spectroscopy characteristics of pediatric pilocytic astrocytomas. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998;19:353-540.
154. R.V. Hogg, J.W. McKean and A.T. Craig. *Introduction to Mathematical Statistics*. Pearson, 2005.
155. D.G. Kleinbaum and M. Klein. *Logistic Regression*. Springer, 2010.
156. S. Tufféry. *Data Mining and Statistics for Decision Making*. Wiley, 2008. Referencia para los árboles de decisión, que se han utilizado en los análisis utilizados en esta tesis.
157. Perez C. *Técnicas estadísticas con SPSS*. Madrid:Prentice Hall;2001.
158. Samuels ML, Witmer JA, Schaffner A. *Fundamentos de la estadística para las ciencias de la vida*. Madrid : Pearson;2012.
159. Argimon Pallas JM, Jimenez Villa J. *Métodos de Investigación Clínica y Epidemiológica*. 4ª Edición. Elsevier. 2013.
160. Winfried A Willinek and Christiane K. Kuhl. 3T. Neuroimaging Technical Considerations and Clinical Applications. *Neuroimaging Clinics* Volume 16, Number 2, May 2006, 217-228.
161. Krautmacher C, Willinek WA, Tschampa HJ, et al . Brain tumors: full and half dose contrast enhanced MR imaging at 3.0T compared 1.5T, initial experience. *Radiology* 2005;237(3):1014-9.
162. Manka C, Traber F, Gieseke J, et al. Three-dimensional dynamic susceptibility-weighted perfusion MR imaging 3.0 Tesla: feasibility and contrast agent dose. *Radiology* 2005;234(3):869-77.
163. Thomas L. Chenevert and Brian D. Ross. Diffusion imaging for Therapy Response Assessment of Brain Tumor. *Neuroimaging Clinics*. Vol 19,4, November 2009, 559-572.
164. Clark CA, Le Bihan D. Water diffusion compartmentation and anisotropy at high b value in the human brain. *Magn Reson Med* 2000;44(6):852-9.

165. Le Bihan D, The wet mind : water and functional neuroimaging. *Phys Med Biol* 2007;52(7):57-90
166. Mulkern RV, Gudbjartsson H, Westin CF, et al .Multicomponent apparent diffusion coefficients in human brain. *NMR Biomed* 1999;12(1)51-62.
167. Mulkern RV, Haker SJ, Maier SE. On high b diffusion imaging in the human brain : ruminations and experimental insights. *Magn Reson Imaging* 2009;27(8)1151-62.
168. Ulrike Dydak and Michael Scar. MR Spectroscopy and Spectroscopy Imaging: Comparing 3.0T versus 1.5 T. vol 16, number 2, Mayo 2006, 269-284.
169. Alena horska and Peter B. Barker. imaging of Brain Tumor: MR Spectroscopy and Metabolic Imaging. *Neuroimaging Clinics* .Vol 20, number 3, August 2010, 293-310.
170. Saulo Lacerda and Meng Law. Magnetic Resonance Perfusion and Permeability Imaging in Brain Tumors. *Neuroimaging Clinics* .Vol 19, Number 4, November 2009. 527-558.
171. Gerard Thompson, Samantha Jane Mills, Stavros Michael Stivaros and Alan Jackson. *Neuroimaging Clinics* Vol 20 Number 3. August 2010.
172. Butzen J, Prost R, Chetty V, et al. Discrimination between neoplastic and nonneoplastic 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.
173. Rand SD, Prost R, Haugthon V, et al. Accuracy of single-voxel proton MR spectroscopy in distinguishing neoplastic from nonneoplastic brain lesions. *AJNR AM Neuroradiol* 1997; 18: 1695-1704.
174. Dean BL, Drayer BP, Bird CR, et al. Gliomas : Classification with MR imaging . *Radiology* 1990; 174::411-415.
175. 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.

