



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
FACULTAD DE MEDICINA

CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"
ISSSTE

"ASTROCITOMA ANAPLÁSICO Y GLIOBLASTOMA MULTIFORME: DIFERENCIA
DE LOS VALORES DEL COEFICIENTE DE DIFUSIÓN APARENTE Y DE LA
FRACCIÓN DE ANISOTROPÍA POR IMAGEN DE TENSORES DE DIFUSIÓN EN
RESONANCIA MAGNÉTICA"

FOLIO:129.2013

TESIS DE POSTGRADO QUE PARA OBTENER EL TITULO DE MEDICO ESPECIALISTA EN:

IMAGENOLOGIA DIAGNOSTICA Y TERAPEUTICA

P R E S E N T A:

DR. DANIEL CARRILLO NOVIA

ASESOR DE TESIS:

DRA. BEATRIZ MARIANA NAVARRO ESTRADA

MÉXICO, D.F. JULIO DE 2013



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
FACULTAD DE MEDICINA

CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"
ISSSTE

"ASTROCITOMA ANAPLÁSICO Y GLIOBLASTOMA MULTIFORME: DIFERENCIA
DE LOS VALORES DEL COEFICIENTE DE DIFUSIÓN APARENTE Y DE LA
FRACCIÓN DE ANISOTROPÍA POR IMAGEN DE TENSORES DE DIFUSIÓN EN
RESONANCIA MAGNÉTICA"

FOLIO:129.2013

TESIS DE POSTGRADO QUE PARA OBTENER EL TITULO DE MEDICO ESPECIALISTA EN:

IMAGENOLOGIA DIAGNOSTICA Y TERAPEUTICA

P R E S E N T A:

DR. DANIEL CARRILLO NOVIA

ASESOR DE TESIS:

DRA. BEATRIZ MARIANA NAVARRO ESTRADA

MÉXICO, D.F. JULIO DE 2013

**ASTROCITOMA ANAPLÁSICO Y GLIOBLASTOMA
MULTIFORME: DIFERENCIA DE LOS VALORES DEL
COEFICIENTE DE DIFUSIÓN APARENTE Y DE LA FRACCIÓN
DE ANISOTROPÍA POR IMAGEN DE TENSORES DE DIFUSIÓN
EN RESONANCIA MAGNÉTICA.**

DRA. AURA A. ERAZO VALLE SOLIS
SUBDIRECTORA DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION
DEL CMN "20 DE NOVIEMBRE"

DRA. JULITA DEL SOCORRO OROZCO VAZQUEZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE IMAGENOLOGÍA DIAGNÓSTICA Y TERAPÉUTICA

DRA. BEATRIZ MARIANA NAVARRO ESTRADA
ASESOR DE TESIS MÉDICO ADSCRITO DEL DEPARTAMENTO DE NEURORADIOLOGÍA
DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE

DR. DANIEL CARRILLO NOVIA
MEDICO RESIDENTE DE IMAGENOLOGÍA DIAGNÓSTICA Y TERAPÉUTICA

AGRADECIMIENTOS

A mis padres

Por brindarme su incondicional apoyo, cariño y comprensión en todo momento, por ser mi ejemplo a seguir, mi guía y mi modelo como ser humano, por alentarme a seguir en el camino que elegí, por más difíciles que sean las circunstancias. Gracias por creer en mí y en mi sueño que muy pronto será realidad.

A mis hermanas

Porque la vida nos dios la oportunidad de crecer juntos por alguna razón, aunque hubo un tiempo en el que hemos estado alejados, siempre recuerdo esos momentos mágicos al jugar con ustedes, y no parar de reír hasta el llanto, también por todos estos años en los que hemos aprendido a querernos tal y como somos.

A Loris

Mi estrella cuya presencia en mi vida ha cambiado mi mundo por completo, gracias por la fe y la confianza depositada en mí, gracias por enseñarme que todos tenemos una segunda oportunidad, por impulsarme lograr mis sueños, eres una de las bendiciones más grandes que he recibido, gracias por ser mi ángel.

A la Dra. Beatriz Mariana Navarro Estrada

Por todo el tiempo dedicado a la elaboración de este trabajo, por todas sus enseñanzas, su paciencia, sus sabios consejos, por sabernos escuchar siempre, por ser un gran médico y un gran ser humano. También por ese regaño que sirvió para ser mejor. Por ser mi hit en la vida, un ejemplo a seguir. Por todos esos momentos tan agradables con todo el equipo de RM. Por todas esas deliciosas comidas, por cultivar en mí el gusto por la Neuroradiología y sobre todo por ser una gran amiga, Mil gracias por todo.

A mis Adscritos

Dra. Julita del Socorro Orozco, Dr. Mario Osorio, Dr. Mario Lemus, Dra. Beatriz González por todas sus enseñanzas durante la residencia.

A mis queridos Técnicos

A todos por apoyarme en todo lo necesario para la realización de este proyecto. Por hacerme sentir en familia y por sus enseñanzas. Gracias a Liz, Sergio y Berna por toda su ayuda y tiempo para poder realizar esta tesis. Y sobre todo gracias por brindarme su amistad.

ABREVIATURAS

A. A.	Astrocitoma anaplásico
ADC	Coefficiente de difusión aparente
DTI	Imagen por Tensor de Difusión
FA	Fracción de Anisotropia
GBM	Glioblastoma Multiforme
RM	Resonancia Magnética
ROI	Región de Interés
SBAS	Sustancia Blanca Aparentemente Sana

INDICE

CONTENIDO	No. Pág.
I. Resumen	9
II. Antecedentes	10
III. Introducción	13
IV. Planteamiento del problema	18
V. Hipótesis	19
VI. Objetivos	20
VII. Justificación	21
VIII. Metodología	22
IX. Resultados	26
X. Discusión	36
XI. Conclusión	36
XII. Bibliografía	37

I. RESUMEN

Los astrocitomas constituyen del 70-75% de los gliomas. Estos se pueden clasificar en astrocitoma pilocítico, astrocitoma fibrilar, astrocitoma anaplásico y glioblastoma multiforme. La diferenciación del Astrocitoma Anaplásico con el Glioblastoma Multiforme mediante imagen en ocasiones es difícil. La imagen por tensores de la difusión actualmente se ha utilizado para determinar la integridad de los tractos y poder realizar una planeación quirúrgica adecuada.

Sin embargo la información que nos puede aportar la fracción de la anisotropía y el coeficiente de difusión aparente no ha sido estudiado por lo que no se conoce la utilidad que puede tener para ayudar a diferenciar estos tumores. (1)

Proponemos estos métodos como una herramienta más para el diagnóstico diferencial.

Se realizó la determinación de los valores de FA y ADC en diferentes lugares de los tumores y del edema perilesional en un total de 50 pacientes con lo cual encontramos diferencias significativas entre estos valores en el edema periférico y SBAS adyacente.

Proponemos estos métodos como una herramienta adicional para el diagnóstico diferencial entre estas dos neoplasias, así como su difusión a otras instituciones.

II. ANTECEDENTES

Los tumores de origen astrocítico constituyen el más diverso y complejo grupo de tumores neurogliales. Su comportamiento clínico depende de varios factores, siendo las características histológicas una de las más reconocidas. En 1853 *Rudolf L.K. Virchow* (1851-1902) señaló la existencia de células derivadas del ectodermo y presentes en el sistema nervioso, a las que denominó neuroglías (del griego, neuron, nervio y glía, cemento). (1)

Multitud de funciones se le han reconocido a estas *células de sostén*, función protectora, secretora, aislante, partícipes del recambio nutricional entre la sangre y las neuronas, transportadoras de sustancias y fundamentalmente la propiedad en determinadas ocasiones, de reproducirse y crecer dando lugar a gliomas, los tumores más frecuentes del sistema nervioso central (SNC). (1)

Existen 2 tipos de astrocitos, los protoplasmáticos, de prolongaciones cortas y ubicados en la sustancia gris, entre las neuronas, y los fibrosos de prolongaciones largas, finas y rectas, limitados a la sustancia blanca. Los astrocitos en general, constituyen la mayoría de las células intraparenquimatosas del cerebro, de ahí que los astrocitomas constituyan del 70 al 75 % de los gliomas. (2)

Su clasificación en difusos y circunscritos, es una forma útil de valorar el pronóstico en los pacientes con este tipo de lesión. Los astrocitomas circunscritos infiltran sólo determinadas zonas del encéfalo e incluyen el astrocitoma pilocítico, el astrocitoma subependimario de células gigantes y el xantastrocitoma pleomórfico. El astrocitoma fibrilar, el astrocitoma anaplásico y el glioblastoma multiforme son lesiones difusas e infiltrantes. (2)

Los gliomas o tumores de estirpe glial, derivan de los astrocitos, oligodendroglia, o epéndimo, y se denominan astrocitomas, Oligodendrogliomas o ependimomas. Los tumores gliales primarios intraxiales más frecuentes son los Astrocitomas..

Durante muchos años, la clasificación de Kernohan, inspirada en la gradación de los Astrocitomas fue la más ampliamente aceptada. Sin embargo los progresos conseguidos en la caracterización morfológica y molecular de los gliomas en la última década, han generado nuevas clasificaciones que han tenido por objetivo adaptarse mejor. Todos estos sistemas son muy similares entre sí, pero se diferencian por detalles morfológicos muy sutiles que tiene una notable repercusión pronóstica y terapéutica del enfermo.(2)

Entre las clasificaciones sobresalen: la de Kernohan (1949); y la de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Grado histológico (sistema de gradación de la OMS/WHO):

El criterio de gradación está basado en la anaplasia:

I	Astrocitoma pilocítico	
II	Astrocitoma difuso	Mínima hiper celularidad y anaplasia. Pocas o ninguna mitosis.
III	Astrocitoma anaplásico	Hiper celularidad moderada con anaplasia y mitosis frecuentes. Proliferación microvascular posible.
IV	Glioblastoma multiforme	Hallazgos de Astrocitoma anaplásico más necrosis.

El GBM y el Astrocitoma Anaplásico son los tumores cerebrales primarios más frecuentes del adulto, de muy mal pronóstico y con un rápido crecimiento, constituyen el 45-50% de los tumores de origen intracraneal. (3)

Los Glioblastomas multiformes son los tumores cerebrales primarios más frecuentes y también los astrocitomas más malignos.

Los hallazgos histológicos asociados a estos tumores son:

- astrocitos gemistocíticos
- neovascularización con proliferación endotelial
- zonas de necrosis
- células en pseudoempalizada que rodean las áreas de necrosis

Los gliomas pueden contener una zona de necrosis quística central, pero también pueden estar asociados a quistes, incluso sin necrosis. Si bien los quistes pueden estar asociados a gliomas malignos, se asocian con mayor frecuencia a los astrocitomas pilocíticos. (3)

Los gliomas de alto grado se clasifican en grado tres y cuatro y según Kernohan el grado 3 presenta atipias celulares, mitosis y proliferación endotelial vascular. El grado 4 presentaría además necrosis. Según Daumas-Dauport el astrocitoma anaplásico presenta dos de estas características y el glioblastoma multiforme tres o cuatro de estos criterios. (3)

La Resonancia Magnética desde su introducción en la práctica clínica se ha convertido en la exploración más intensamente utilizada para el estudio de la patología cerebral, y en concreto, de los gliomas. Por lo tanto la apariencia de los tumores nos ayudará a observar los hallazgos que dependerán de su contraste tisular,

de alteraciones fisiológicas y morfológicas como la disrupción de la Barrera Hematoencefálica (BHE), edema vasogénico, hemorragia, formaciones quísticas, fenómenos de herniación e hidrocefalia, que en conjunto ayudarán al diagnóstico diferencial.(4)

Los estudios de imagen por RM tienen una importancia indiscutible, pero no se puede establecer en ocasiones el grado de malignidad tumoral, por lo que es necesario emplear técnicas de RM funcional para llegar a establecer el grado de malignidad de los gliomas astrocíticos. Se ha procurado un diagnóstico temprano del grado de Gliomas Astrocíticos con muchas dificultades pero con beneficios clínicos significativos. Los gliomas malignos son conocidos por infiltrar el parénquima siguiendo trayectos vasculares en la sustancia blanca. Esto puede no ser observado si no hay intensidad de señal anormal o reforzamiento en imágenes de RM. La ventaja de las técnicas de Resonancia Magnética en evaluar los Gliomas Cerebrales es la capacidad para mostrar no solo la lesión completa, sino también el parénquima cerebral adyacente. El estudio convencional de RM con gadolinio es una útil herramienta en la clasificación de los tumores cerebrales. Provee excelente información anatómica y morfológica de los tumores. Sin embargo a pesar de las secuencias y protocolos la clasificación y el grado de malignidad de los gliomas astrocíticos con imágenes convencionales de RM son algunas veces inseguros. (4)

Las imágenes de RM dan información importante sobre el tipo de reforzamiento, presencia de edema, tumores focales y a distancia, hemorragia, necrosis, efecto de masa los cuales son todos de ayuda en la caracterización del tumor y por lo tanto del Grado del Tumor. El efecto de masa y la presencia de necrosis son dos importantes predictores acerca del grado del tumor. Sin embargo frecuentemente un tumor de alto grado puede ser erróneamente clasificado como de bajo grado cuando demuestra mínimo edema, cuando no hay reforzamiento, no hay necrosis y no hay efecto de masa. Por lo contrario tumores de bajo grado puede mostrar presencia de edema peritumoral, reforzamiento a la administración de contraste, necrosis central y efecto de masa y ser erróneamente clasificados como tumores de alto grado. Y aún existe mayor dificultad en lograr una diferenciación en los Astrocitomas de Alto Grado III (A. Anaplásico) y IV (Glioblastoma Multiforme), por lo que se usan técnicas complementarias (DTI) para lograr un Diagnóstico más certero. El *Astrocitoma Anaplásico* es un tumor astrocítico de tipo fibrilar, el cual es intermedio en diferenciación entre un astrocitoma difuso y un glioblastoma multiforme. Cerca del 80 y el 90 % de los astrocitomas invasivos tienen cambios anaplásicos. Son tumores que ocurren fundamentalmente en los hemisferios cerebrales y cuando se localizan en el diencefalo, vías ópticas o tallo cerebral producen síndromes especiales. Este tumor puede originarse de novo, o más frecuentemente por la transformación maligna de un astrocitoma bien diferenciado. (5)

Macroscópicamente las lesiones se ven como masas discernibles, generalmente endurecidas. La corteza comprometida es firme, pálida y con aplanamiento de las circunvoluciones. Microscópicamente existe moderada hiper celularidad, pleomorfismo nuclear y celular, hiper cromatismo y algunas mitosis. No hay proliferación vascular exagerada ni necrosis. Para *Burger* la presencia de necrosis en un astrocitoma difuso es indicativo de un glioblastoma multiforme. En el sistema de *Daumas-Duport* un tumor que muestre necrosis y sólo una de las otras variables, usualmente atipia citológica, representa un grado 3. (2)

El *Glioblastoma Multiforme* Es un tumor difusamente infiltrante y pobremente diferenciado del tejido neural normal. En la actualidad se considera como el grado de malignidad extremo de continuidad de los tumores astrocíticos. Usualmente se origina en la sustancia blanca, y la denominación de multiforme está dada por la heterogeneidad que lo caracteriza bajo visión microscópica. En el glioblastoma multiforme de novo existe pérdida de heterocigosidad del cromosoma 10 y amplificación del gen del factor de crecimiento epidérmico (EGF), sin alteración del gen de la p53. La mutación de este gen asociado a pérdida de la heterocigosidad del cromosoma 17p, 9q, 13q ó 19q es observado en el proceso de progresión anaplásica de un glioma de bajo grado a glioblastoma multiforme, transición que termina con amplificación de los genes del EGF. (6)

Muchos patólogos han tomado como norma la presencia de necrosis intratumoral en las neoplasias astrocíticas para establecer el diagnóstico de glioblastoma multiforme. Dos nuevos sistemas de clasificación por grados han argumentado que el diagnóstico de este tipo de tumor puede ser hecho sin la presencia necesaria de focos de necrosis, primero la inclusión del astrocitoma grado 4 del sistema de *Daumas-Duport* et al. y segundo la nueva revisión de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1993. En la clasificación de la OMS es posible llamarlo glioblastoma multiforme cuando el tumor contiene proliferación endotelial, y en el sistema de *Daumas-Duport* cuando están presentes 3 criterios histológicos: atipia nuclear, mitosis y proliferación endotelial. De esta forma para estos autores, la necrosis tumoral no se considera esencial para el diagnóstico de este tipo de tumor. No así para *Burger* y *Nelson* que siempre han considerado la presencia de necrosis como un factor importante para diferenciar el glioblastoma multiforme del astrocitoma anaplásico. (2)

Se están empleando nuevas técnicas complementarias en el estudio de RM para la realización de un diagnóstico adecuado, dentro de éstas técnicas esta el *DTI* que es la difusión libre, uniforme en todas las direcciones. Esto se conoce como difusión "isotrópica". Si el agua se difunde en un ambiente que tiene barreras, la difusión no es uniforme. En ese caso, la movilidad relativa de las moléculas pierde la figura simétrica

de la esfera, adoptando frecuentemente la de un elipsoide. Las barreras pueden ser muchas cosas, membranas celulares, axones, mielina, etc.; pero en el caso de la materia blanca la barrera principal es la membrana de mielina de los axones. Haces de axones forman una barrera contra la difusión perpendicular y abren paso a la difusión paralela a lo largo de la orientación de las fibras. Esto se conoce como difusión "anisotrópica". (7)

En la Fracción de Anisotropía (FA) en este tipo de imagen los píxeles de sustancia blanca son brillantes debido a la direccionalidad de los tractos de fibras de la sustancia blanca. Las áreas oscuras correspondientes a las lesiones macroscópicas, indican una pérdida de FA y sugieren la presencia de una desorganización estructural de la sustancia blanca. La anisotropía se mide de varias maneras. Una de ellas es por una proporción conocida como "Fracción de Anisotropía" (FA). Una anisotropía de "0" corresponde a una esfera perfecta, y una anisotropía de valor 1 es la difusión linear ideal. (7)

Imagen por Tensor de Difusión (DTI) en RM ha sido propuesta como una herramienta atractiva no invasiva para evaluar el estado fisiológico y estructural en el tejido biológico midiendo el proceso de difusión de las moléculas de agua. En la sustancia blanca los mapas cuantitativos indican la integridad del tejido, y la tractografía identifica de forma macroscópica en tercera dimensión de la arquitectura de los tractos de fibras. Recientemente han sido introducidas aplicaciones clínicas del DTI para la evaluación de estructuras anatómicas y procesos patológicos. (8)

Los procesos patológicos (tumores, infartos, esclerosis múltiple) resultan en cambios en la difusión por algunas razones, tal como la pérdida de la organización de tejido o cambios en el espacio extracelular. Gliomas cerebrales no causan solo disrupción o desplazamiento de la estructura de la sustancia blanca, también ensanchan las fibras debido a la infiltración tumoral o edema. La imagen por Tensor de Difusión permite la detección macroscópica de la difusión del agua anisotrópica debido a las estructuras alargadas tales como las fibras de Sustancia Blanca. La imagen por Tensor de difusión mide las diferencias en el desplazamiento de la difusión del agua. Mientras el valor de la Fracción de Anisotropía varían entre 0 (difusión isotrópica) y 1 (Anisotropía completa). Se debe comparar el FA en el tumor y el lado contralateral de apariencia normal. (8)

La difusibilidad media en tumores cerebrales es influenciada por la celularidad tumoral, edema intra o extracelular y necrosis tumoral. La difusibilidad media no depende directamente de la integridad de los tractos fibrosos de mielina. En contraste a la difusibilidad media, el FA depende de la restricción del movimiento de los protones de agua a lo largo de los tractos. Las células tumorales que cubren los tractos causan desplazamientos, desviación o disrupción de esos tractos.(8)

En la Fracción de Anisotropía (FA) en este tipo de imagen los píxeles de sustancia blanca son brillantes debido a la direccionalidad de los tractos de fibras de la sustancia blanca. Las áreas oscuras correspondientes a las lesiones macroscópicas, indican una pérdida de FA y sugieren la presencia de una desorganización estructural de la sustancia blanca. La anisotropía se mide de varias maneras. Una de ellas es por una proporción conocida como "Fracción de Anisotropía" (FA). Una anisotropía de "0" corresponde a una esfera perfecta, y una anisotropía de valor 1 es la difusión lineal ideal.(10)

Imagen por Tensor de Difusión (DTI) en RM ha sido propuesta como una herramienta atractiva no invasiva para evaluar el estado fisiológico y estructural en el tejido biológico midiendo el proceso de difusión de las moléculas de agua. En la sustancia blanca los mapas cuantitativos indican la integridad del tejido, y la tractografía identifica de forma macroscópica en tercera dimensión de la arquitectura de los tractos de fibras. Recientemente han sido introducidas aplicaciones clínicas del DTI para la evaluación de estructuras anatómicas y procesos patológicos.(10)

La imagen por Tensor de Difusión (DTI) proporciona un medio sensible para detectar alteraciones en la integridad de las estructuras de la sustancia blanca.

La Anisotropía Fraccional (FA) es un índice cuantitativo para la anisotropía de difusión que se correlaciona con la integridad de la microestructura de los tractos de mielinizados. La FA disminuye en una amplia gama de patologías intracraneales incluyendo los tumores cerebrales. (11)

El mecanismo para la disminución de la FA en los tumores cerebrales aún no está claro. Algunos investigadores, han sugerido que la disminución de la FA está relacionada con un aumento en el espacio extracelular secundario a la destrucción de los tractos neuronales y las fibras. Otros investigadores proponen que FA baja está relacionada con una disminución en el espacio extracelular secundario a infiltración tumoral cuando se observó una relación negativa entre la FA y la celularidad tumoral. (9)

En contraste el ADC mide la magnitud del movimiento molecular de agua y no depende directamente en la integridad de los tractos de fibras mielinizadas, la FA depende de la restricción del movimiento del agua de protones a lo largo de los tractos de fibras mielinizadas. La evaluación de la anisotropía de difusión en el tejido del tumor es un tema complicado, que se ve afectada por la relación entre el espacio extracelular a intracelular, la vascularización, edema, microquistes, y la matriz extracelular. Por lo tanto, la FA puede servir como un criterio diagnóstico independiente cuando se combina con los resultados de la ADC, y mejorar más la precisión diagnóstica.(Primari cerebral linfoma). (14)

La imagen por Tensor de difusión (DTI) permite la identificación y caracterización de tractos de sustancia blanca de acuerdo con la dirección y el grado de la difusión del agua anisotrópico dentro de ellos. La cuantificación el grado de anisotropía en términos de métricos tales como la anisotropía fraccional (FA) ofrece una visión en desarrollo la sustancia blanca y la degradación (por ejemplo la presencia de infiltración neoplasia cerebral).(11)

Varios estudios previos han identificado las características de la difusión y, en particular del FA, como medidas para distinguir las lesiones infiltrativas de los que causan desplazamiento y la distorsión anatómica. Por ejemplo, Lu et al evaluó DTI de edema peritumoral, se puede utilizar para diferenciar lesiones intraaxiales de extraaxiales, metástasis de los gliomas, y gliomas de alto grado de gliomas de bajo grado. (12)

Provenzale et al (11) retrospectivamente midió el coeficiente de difusión aparente (ADC), y FA de hiperintensidades peritumorales de sustancia blanca y sustancia blanca normal en lesiones infiltrativas de gliomas de alto grado y meningiomas.

FA y ADC se correlacionan inversamente para los patrones de 1-3 pero falló para discriminar edema de la infiltración tumoral. En la ausencia de masa o desplazamiento, el tumor infiltrante fue encontrado por producir cambios de dirección del tensor que no fueron observados con edema vasogénico. (11)

Beppu et al investigó la correlación entre los cambios de la FA en el tumor y los índices patológicos en los pacientes neuroquirúrgicos. En 19 pacientes con glioblastoma antes de la biopsia, las diferencias en los valores de FA entre las regiones cerebrales normales y las lesiones tumorales mostraron una significación estadística.. La FA resulto por lo tanto ser un buen predictor de atenuación celular y actividad de proliferación en este grupo de tumores. (13)

VALORES DE LA DIFUSION DE TEJIDO PATOLOGICO Y NORMAL DEL CEREBRO

SITIO ANATOMICO	VALOR DE ADC mm ² /ms ²
SB NORMAL	0.75 ± 0.014
SG PROFUNDA	0.75 ± 0.03
QUISTES/NECROSIS TUMORAL	2.7 ± 0.31
EDEMA VASOGENICO (PERITUMORAL)	1.3 ± 0.11
EDEMA PERITUMORAL (TUMOR GLIAL ALTO GRADO)	1.825 ± 0.115
EDEMA CITOTOXICO (ISQUEMIA)	1.04 ± 0.05
ABSCESO	0.65 ± 0.16
OMS GRADO I A. PILOCITICO	1.659 ± 0.260
OMS GRADO II A. DIFUSO	1.530 ± 0.148
OMS GRADO III A. ANAPLASICO	1.245 ± 0.153

OMS GRADO IV GBM	1.079 ± 0.154
OMS GRADO IV TNEP	0.835 ± 0.122
OMS GRADO IV MEDULOBLASTOMA	0.66 ± 0.15
CRANEOFARINGIOMA	1.572 ± 0.210
SCHWANOMA	1.384 ± 0.140
EPIDERMOIDE	1.263 ± 0.174
TUMOR DE CELULAS GERMINALES	1.189 ± 0.175
ADENOMA	1.121 ± 0.202
MENINGIOMA	1.036 ± 0.270
LINFOMA	0.725 ± 0.192
TUMOR METASTASICO	1.149 ± 0.192

(14)

LOCALIZACION DE LA MEDIDA	VALORES DE ADC
SUSTANCIA GRIS CORTICAL SUPRATENTORIAL	
LOBULO PARIETAL	0.71 ± 0.01
LOBULO FRONTAL	0.76 ± 0.01
LOBULO TEMPORAL	0.78 ± 0.01
LOBULO OCCIPITAL	0.74 ± 0.01
SUSTANCIA BLANCA SUPRATENTORIAL	
LOBULO PARIETAL	0.75 ± 0.01
LOBULO FRONTAL	0.78 ± 0.01
LOBULO TEMPORAL	0.77 ± 0.01
LOBULO OCCIPITAL	0.75 ± 0.01
SUSTANCIA GRIS PROFUNDA	
NUCLEO CAUDADO	0.75 ± 0.01
NUCLEO LENTICULAR	0.74 ± 0.01
TALAMO	0.78 ± 0.01
SUSTANCIA GRIS CEREBELOSA	0.72 ± 0.01
SUSTANCIA BLANCA CEREBELOSA	0.66 ± 0.004
PUENTE	0.68 ± 0.01

(14)

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Existirá diferencia entre los valores del Coeficiente de Difusión Aparente y de la Fracción de Anisotropía por Imagen de Tensores de Difusión en RM en pacientes con diagnóstico de Astrocitoma Anaplásico y Glioblastoma Multiforme?

IV. HIPOTESIS

Hipotesis 1. Existe una diferencia entre los valores del Coeficiente de Difusión Aparente y de la Fracción de Anisotropía por Tensor de Difusión de Imagen en Resonancia Magnética, como método radiológico más fidedigno que una Resonancia Magnética Convencional, para el diagnóstico de Astrocitoma Anaplásico y Glioblastoma Multiforme.

Hipótesis 0. No hay diferencia entre los valores del Coeficiente Aparente de Difusión y de la Fracción de Anisotropía por Tensor de Difusión de Imagen en Resonancia Magnética, como método radiológico más fidedigno que una Resonancia Magnética Convencional, para el diagnóstico de Astrocitoma Anaplásico y Glioblastoma Multiforme.

V. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Analizar los valores en las diferencias de fracción de anisotropía entre los Astrocitomas Anaplásicos y los Glioblastomas Multiformes como un método de imagen para el diagnóstico diferencial entre estas dos neoplasias

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Determinar las diferencias de la fracción de anisotropía entre los Astrocitomas Anaplásicos y los Glioblastomas Multiformes.
- Determinar las diferencias del coeficiente aparente de difusión entre estos tumores

VI. JUSTIFICACION

Los astrocitomas constituyen del 70-75% de los gliomas.

La diferenciación del Astrocitoma Anaplásico con el Glioblastoma Multiforme es difícil desde el punto de vista de Neuroimagen, ya que por las características intratumorales, el edema, la presencia de sangrado y necrosis no es posible identificar en forma adecuada por lo que se requiere de diversas herramientas de neuroimagen estructural y funcional para poder diferenciar estos grados de astrocitoma.

Actualmente la resonancia magnética funcional con sus diferentes métodos como son la difusión, la espectroscopia y la perfusión prometen ser herramientas fundamentales para este diagnóstico. La imagen por tensores de la difusión actualmente se ha utilizado para determinar la integridad de los tractos y poder realizar una planeación quirúrgica adecuada.

Sin embargo la información que nos puede aportar la fracción de la anisotropía y la tasa de la misma no ha sido estudiada si puede ayudar a diferenciar estos tumores.

VII. METODOLOGIA

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Fue una muestra consecutiva de pacientes de enero del 2010 a enero del 2012.

DEFINICION DE LAS UNIDADES DE OBSERVACION

Estudio Prospectivo, transversal, cuasiexperimental, retrolectivo y prolectivo. Fue un estudio cuasiexperimental al decidir medir la variable con el Tensor de difusión de Imagen y con las siguientes secuencias: T1, T2, Flair, Difusión y T1 con medio de contraste (gadolinio 0.1 mmol/Kg.). Las imágenes de DTI se realizarán en plano axial en imágenes eco-planar utilizando los siguientes parámetros: TR, ms/TE ms; 8600/91; gradientes de difusión de 25 direcciones; b=0; 1000 s/mm²; FOV, 192 x 192 mm; tamaño matriz, 128 x 128; grosor corte, 3 mm; un total de 40 cortes. Para minimizar artefactos se utiliza SCIC (Surface Correction Intensity Coil). Las regiones de interés (ROIs) fueron colocadas en la periferia del tumor (área con mayor reforzamiento a la administración de medio de contraste), en el centro del tumor, en el área de edema adyacente al tumor, en el edema más periférico de la lesión, en la sustancia blanca aparentemente sana (SBAS) adyacente al tumor, y en la sustancia blanca aparentemente sana (SBAS) del hemisferio contralateral.

DEFINICION DEL GRUPO CONTROL

Se realizó un estudio comparativo pero ambos fueron sometidos a medición, por lo que no existió grupo control.

CRITERIOS DE INCLUSION

- Derechohabientes del ISSSTE
- Paciente con sospecha de Astrocitoma de alto grado por imagen y posterior corroboración con estudio histopatológico.
- No haber sido sometido a resección quirúrgica al momento de la realización del estudio
- No haber recibido Radio y/o Quimioterapia.
- Atendidos en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre
- No se hará distinción de edad y sexo.
- Contar con consentimiento informado.

CRITERIOS DE EXCLUSION

- Contraindicación para realización de Resonancia Magnética por tatuajes, marcapasos, lente intraocular, neuroestimuladores.
- Pacientes No derechohabientes del ISSSTE
- Atendidos en otro Hospital diferente al Centro Médico Nacional 20 de Noviembre
- Paciente sin sospecha de Glioma astrocítico de alto grado por imagen
- Paciente con sospecha de Glioma Astrocítico de alto grado por imagen que no tenga corroboración con estudio histopatológico
- Haber sido sometido a resección quirúrgica antes de la realización del estudio.
- Haber recibido Radio y/o quimioterapia

CRITERIOS DE ELIMINACION

- Tumor no compatible con glioma de alto grado.
- Paciente sin comprobación por Biopsia y Patología.
- Rechazo del paciente a participar en el estudio.
- Pacientes con estudio de Resonancia Magnética sin secuencias de Difusión y Fracción de Anisotropía por tensor de Difusión de Imagen.
- Haber sido sometido a resección quirúrgica antes de la realización del estudio.
- Haber recibido Radio y/o quimioterapia

DEFINICION DE VARIABLES Y UNIDADES DE MEDIDA

Se realizó estudio de RM en pacientes con sospecha clínica de Glioma de alto grado, con obtención de imágenes en equipo de RM de 3.0 Teslas Siemens, con secuencias: T1, T2, Flair, Difusión y T1 con medio de contraste I.V. (gadolinio 0.1 mmol/Kg). Fracción de Anisotropía y Coeficiente de Difusión Aparente por Tensor de Difusión de Imagen.

La Fracción de Anisotropía es un índice cuantitativo, continuo que se correlaciona con la integridad de los tractos neuronales mielinizados.

El Coeficiente Aparente de Difusión mide la magnitud del movimiento molecular de agua. Índice cuantitativo, continuo.

Se obtuvo la Fracción de Anisotropía y el Coeficiente Aparente de Difusión en los sitios antes mencionados para el Diagnóstico diferencial entre Glioblastoma Multiforme y Astrocitoma Anaplasico.

Fracción de Anisotropía y Coeficiente Aparente de Difusión, rango ($\times 10^{-3}$ mm/ms²)

SITIO ANATOMICO	VALOR DE ADC mm/ms ²
SB NORMAL	0.75 \pm 0.014
SG PROFUNDA	0.75 \pm 0.03
EDEMA PERITUMORAL (TUMOR GLIAL ALTO GRADO)	1.825 \pm 0.115

SELECCIÓN DE LAS FUENTES METODOS, TECNICAS Y PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCION DE INFORMACION.

Las regiones de interés (ROIs) fueron colocadas en la periferia del tumor (área con mayor reforzamiento a la administración de medio de contraste), en el centro del tumor, en el área de edema adyacente al tumor, en el edema más periférico de la lesión, en la sustancia blanca aparentemente sana (SBAS) adyacente al tumor, y en la sustancia blanca aparentemente sana (SBAS) del hemisferio contralateral.

Se proceso con estación de trabajo de los valores obtenidos así como, recolección de dichos valores en tabla de Excel, se realizó análisis de los valores obtenidos con programa SPSS, así como graficas de dispersión y comparativas entre estas dos

neoplasias, se corroboró el Diagnóstico con histopatología. Se obtuvo el Valor Predictivo Positivo, Valor predictivo Negativo, Sensibilidad y Especificidad de dichas secuencias para el Diagnóstico diferencial entre Glioblastoma Multiforme y Astrocitoma Anaplasico.

CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD

En el estudio se utilizó medio de contraste Gadolinio intravenoso calculado a 0.1 mmol/Kg de peso, en cantidad es el mismo que se utiliza para una Resonancia Magnética Habitual.

RECURSOS HUMANOS

Personal técnico del área de Resonancia Técnico Radiólogo: Bernabé Sánchez Rodríguez. Recepción del paciente, llevarlo a canalizar a Enfermería, posicionar al paciente dentro del Resonador, conectar la antena de cerebro de 32 canales e ingresar los datos del paciente al equipo.

Médico Adscrito de Neuroradiología: Dra. Beatriz Mariana Navarro Estrada. Análisis de las imágenes obtenidas, definir las características por imagen del tumor, dar orden para realización de las secuencias ADC y FA para el protocolo de estudio, análisis de las variables, asesor de Tesis.

Residente de Imagenología Diagnóstica y Terapéutica: Dr. Daniel Carrillo Novia. Selección de pacientes, explicar de forma detallada el protocolo de estudio al paciente para obtener su consentimiento informado, Grabar estudio en CD, Análisis de datos y variables obtenidas en estación de trabajo durante este estudio, presentar informe final y publicación de trabajo.

RECURSOS MATERIALES.

Equipo de Resonancia Magnética de 3.0 Teslas. Estación de trabajo y software para procesar DTI y FA, Computadora con PACS, memoria USB, torre de 100 discos para guardar estudios.

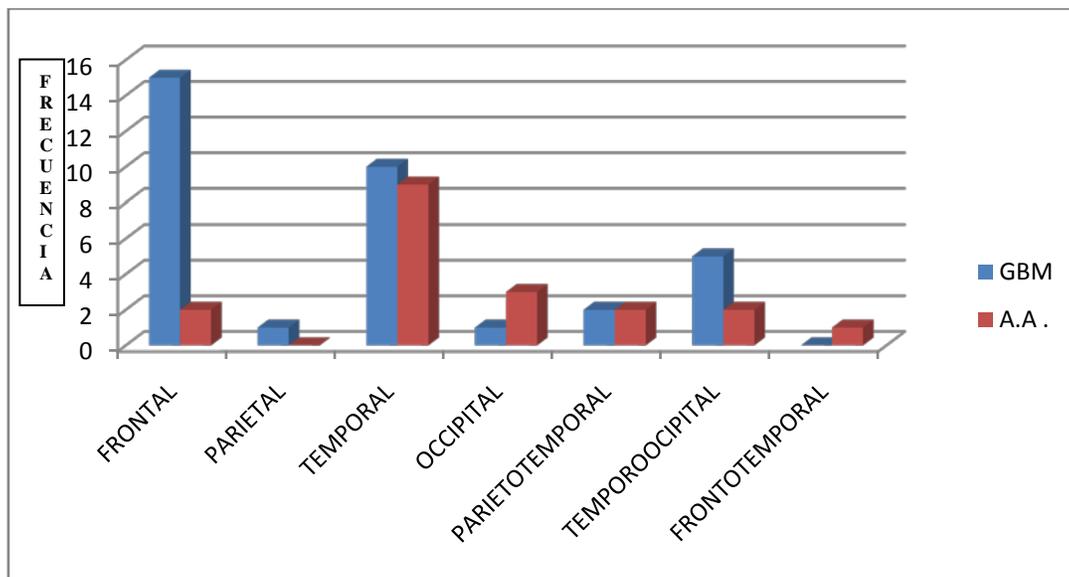
VIII. RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio las mediciones de la Fracción de Anisotropía y del Coeficiente de Difusión Aparente con ROI (región de interes) de 33 mm² para todas las localizaciones. Se realizaron las mediciones en 50 pacientes, 25 mujeres y 25 hombres, de los cuales; 19 con diagnóstico de Astrocitoma Anaplásico (10 mujeres y 9 hombres) y 31 con diagnóstico de Glioblastoma Multiforme (13 mujeres y 18 hombres), con un promedio de edad de 49 años en GBM y en Astrocitoma anaplásico de 43 años.

En los tumores de Astrocitoma anaplásico 8 pacientes presentaron sangrado y en los de Glioblastoma Multiforme 30 presentaron sangrado.

Presentaron necrosis 30 tumores de GBM y 16 de A. A.

Se obtuvo que las localizaciones de A. A. tuvieron mayor frecuencia en los lóbulos Temporooccipital, Parietal y Frontal; y los GBM se encontraron en lóbulo Frontal, Frontoparietal y Temporal.



Se colocaron ROIS en las lesiones de GBM y A. A. en lugares específicos para todas las lesiones:

1. Periferia en el área de mayor reforzamiento a la administración de medio de contraste
2. En el centro de la lesión
3. En el área de edema mas adyacente a la lesión
4. En el edema más periférico a la lesión
5. En la SBAS adyacente a la lesión, tanto en el Factor de Anisotropía como en el Coeficiente de Difusión Aparente
6. SBAS del hemisferio contralateral.

Obteniendo como resultados en el DTI de los pacientes con GBM y A. A. en la periferia de la lesión, en el centro de la lesión y en el edema adyacente a la lesión, lo siguiente:

DTI (FA). PERIFERIA, CENTRO Y EDEMA ADYACENTE DE LA LESIÓN

DTI	Diagnóstico	N	Promedio	Desviación Standard	Media
Centro del Tumor	GBM	31	0.142880645	0.031870343	0.139699205
	A. A.	19	0.151801579	0.036053924	0.1484245
Periferia del tumor	GBM	31	0.144480645	0.026328406	0.142234655
	A. A.	19	0.140142105	0.024887169	0.138161787
Edema adyacente	GBM	31	0.17425625	0.04310865	0.174415835
	A. A.	19	0.242722222	0.025064776	0.241465407

En la obtención de las medidas del edema periférico por DTI se obtuvieron los resultados en los grupos estudiados de GBM y A. A. lo siguiente:

DTI. EDEMA PERIFERICO A LA LESION

Diagnóstico	Promedio	N	Desviación Std.	Mínimo	Máximo
A. A.	0.243057895	19	0.022344532	0.2021	0.2766
GBM	0.182526667	31	0.050364635	0.1011	0.2634

DTI. SBAS ADYACENTE A LA LESION

Diagnóstico	Promedio	N	Desviación Std.
A. A.	0.320247	19	0.046933
GBM	0.316136	31	0.043141

DTI. SBAS DEL HEMISFERIO CONTRALATERAL

Diagnóstico	Promedio	N	Desviación Std.	Mínimo	Máximo
GBM	0.473003	31	0.050765	0.3867	0.6081
A.A.	0.501222	19	0.103373	0.3137	0.7014

Los resultados obtenidos por ADC con las mismas localizaciones del ROI en los dos grupos de pacientes de GBM y A. A. fueron los siguientes:

ADC. PERIFERIA, CENTRO Y EDEMA ADYACENTE A LA LESION

ADC	Diagnóstico	N	Promedio	Desviación Std.	Media
Centro del Tumor	GBM	31	0.002068674	0.000390076	0.002029551
	A.A.	19	0.001590232	0.000369315	0.001550156
Periferia del Tumor	GBM	31	0.001436077	0.000253443	0.00141499
	A.A.	19	0.003484737	0.000578462	0.003433915
Edema Adyacente	GBM	31	0.00132249	0.000263013	0.001298769
	A.A.	19	0.001296468	0.000185	0.00128429

ADC. EDEMA PERIFERICO A LA LESION

Diagnóstico	N	Promedio	Desviación Std.	Mínimo	Máximo
A. A.	19	0.001109842	0.000265285	0.0001187	0.001541
GBM	31	0.001106348	0.000242759	0.0001198	0.001917

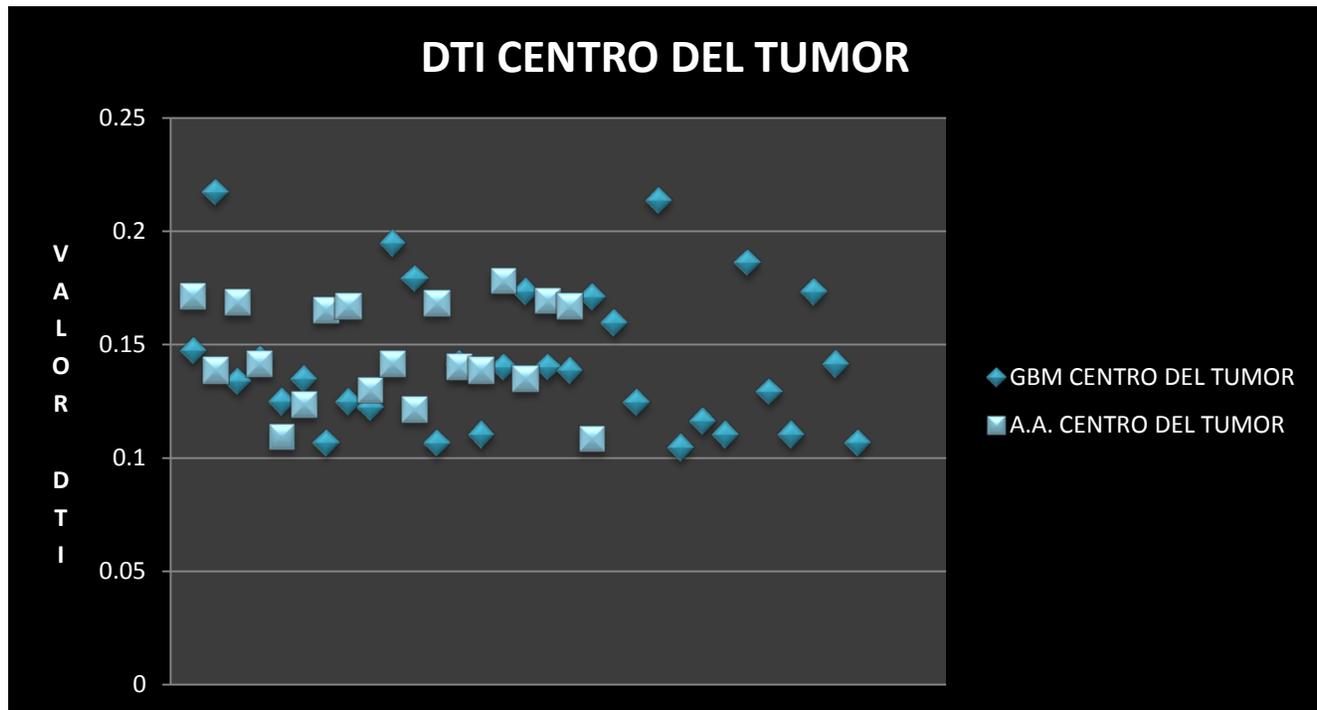
ADC. SBAS ADYACENTE A LA LESION

Diagnóstico	N	Promedio	Desviación Std.	Media
A. A.	19	0.001296468	0.000185	0.00128429
GBM	31	0.000682058	0.000246963	0.000592705

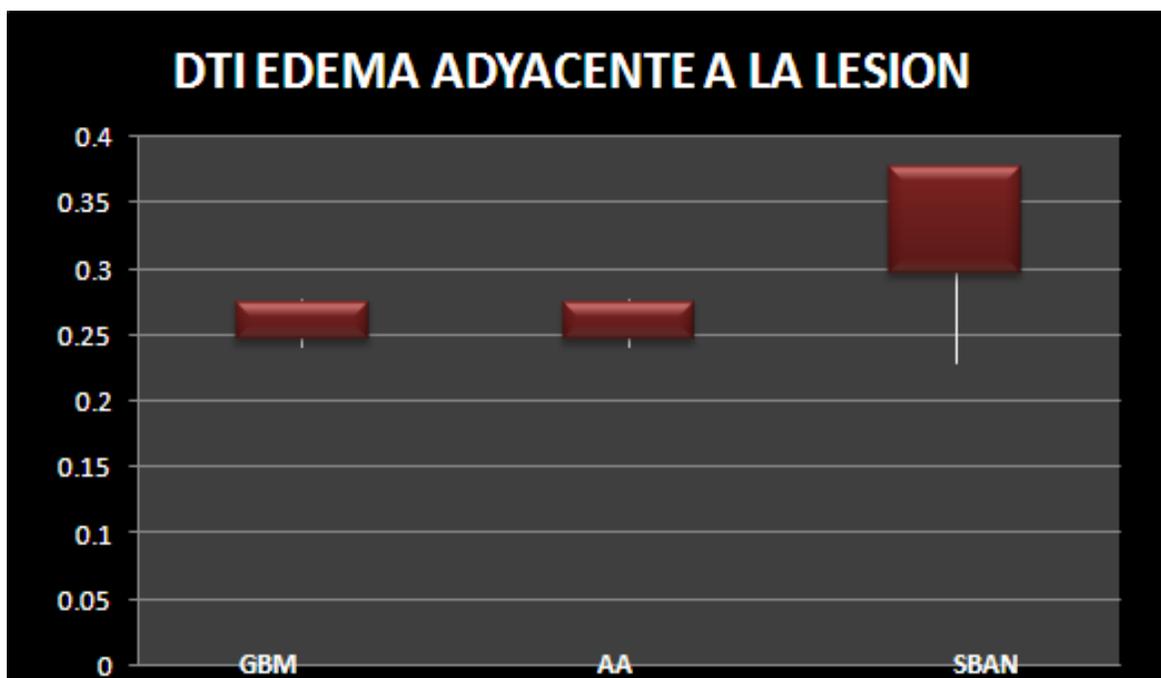
ADC. SBAS DEL HEMISFERIO CONTRALATERAL

Diagnóstico	N	Promedio	Desviación Std.	Mínimo	Máximo
GBM	31	0.000801397	8.7664505	0.0006341	0.0009969
A.A.	19	0.000739254	0.000116953	0.0005354	0.000915

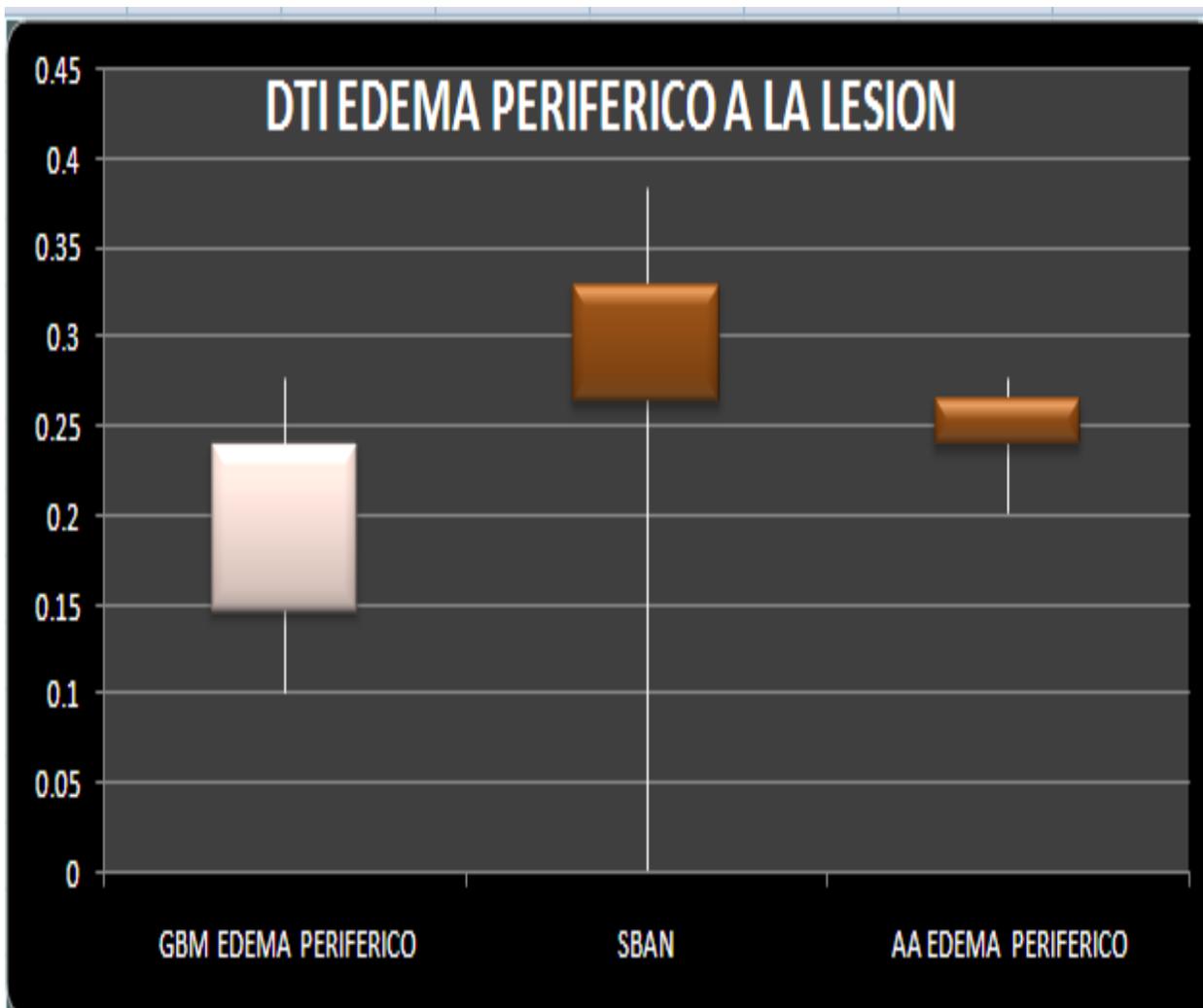
Gráfica 1: DTI Centro del tumor.



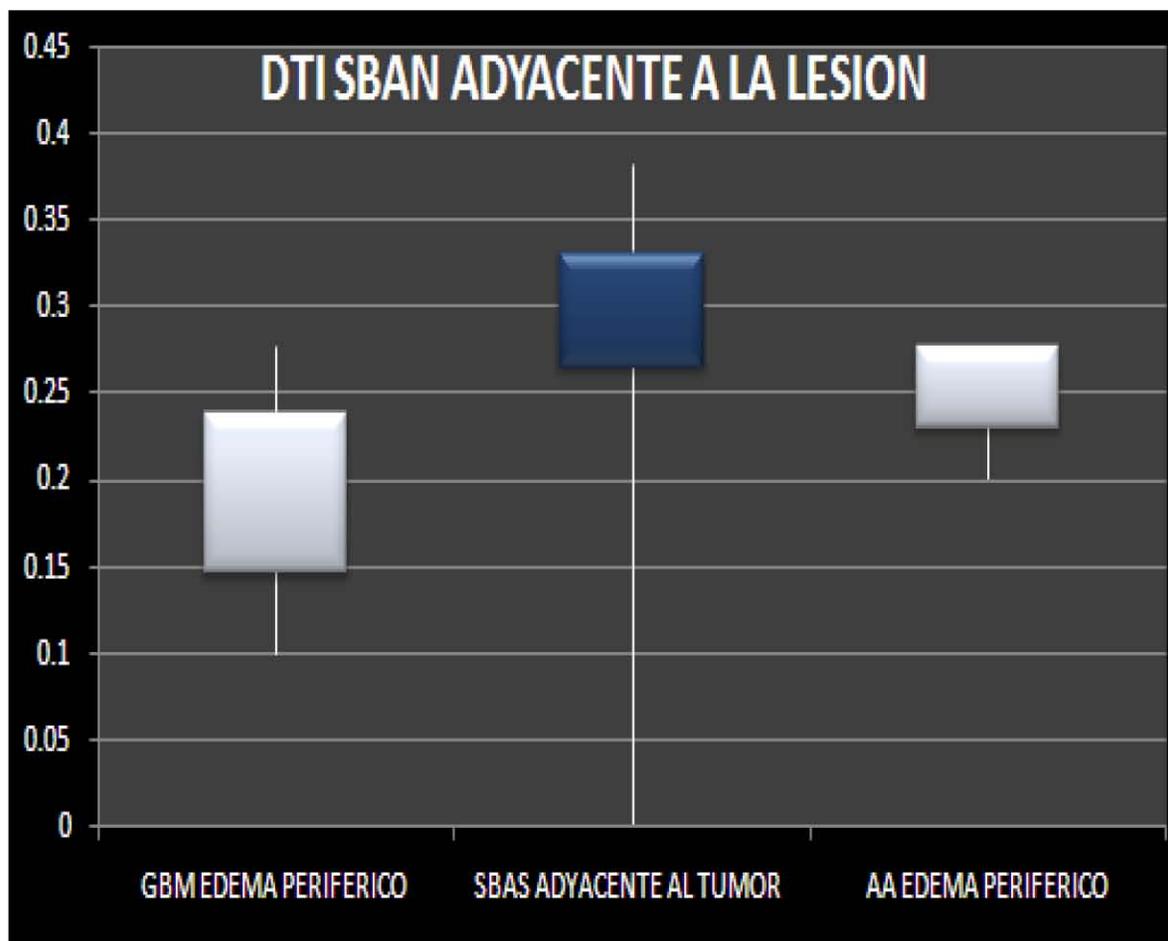
GRAFICA 2 Edema adyacente a la lesión



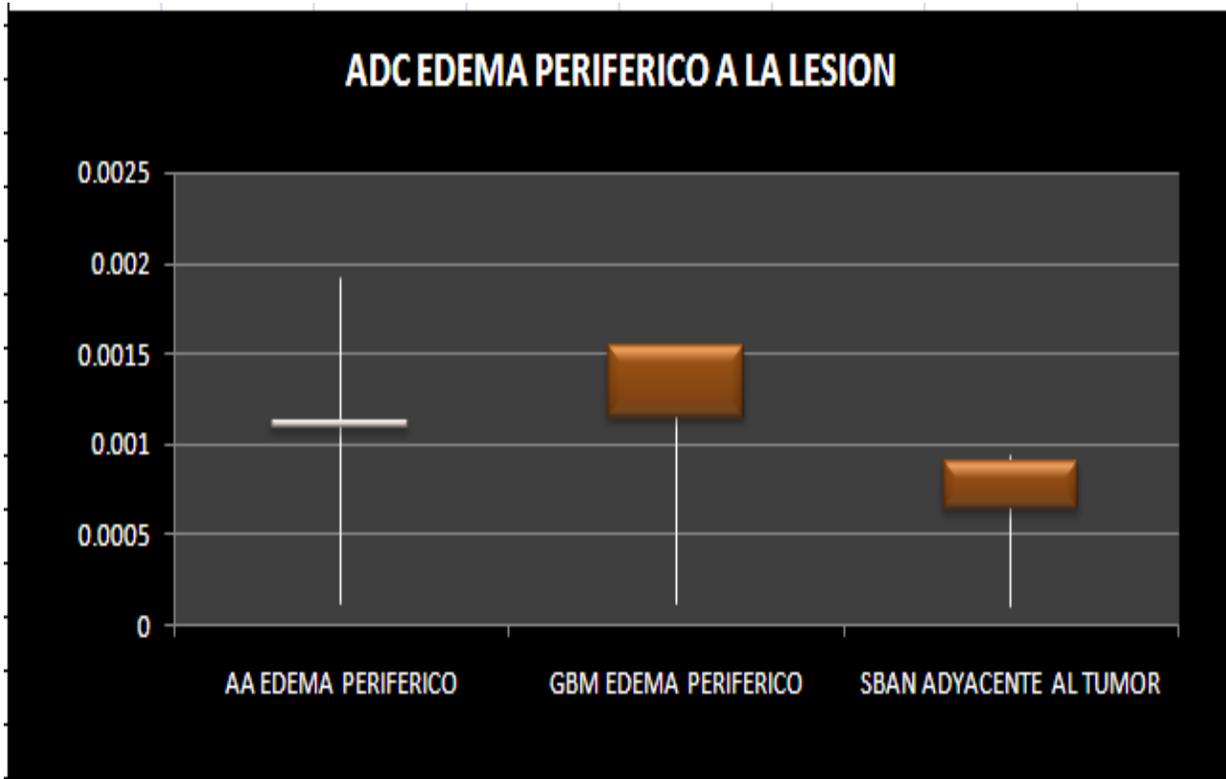
Gráfica 3 : DTI Edema periférico a la lesión.



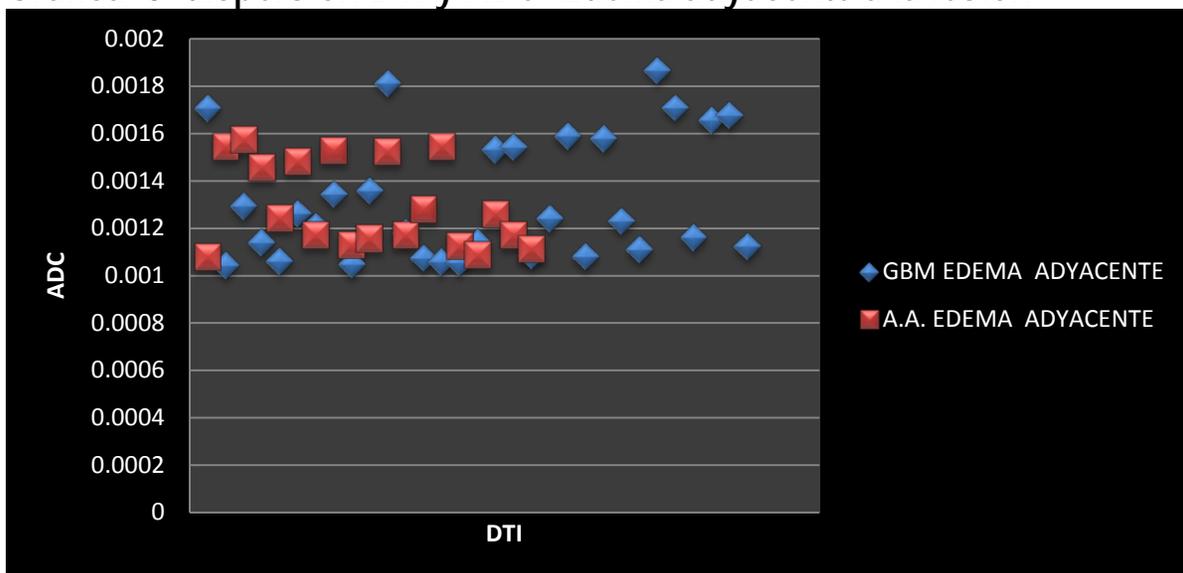
Gráfica 4: DTI SBAN adyacente a la lesión.



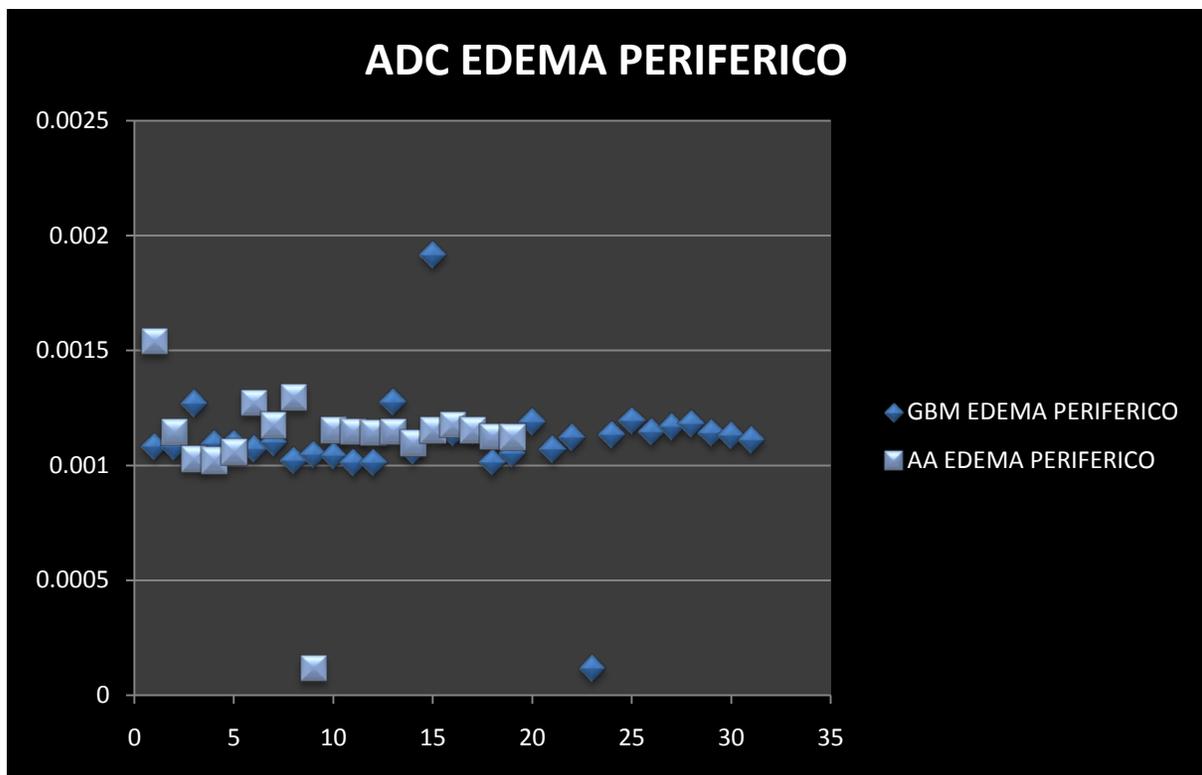
Gráfica 7: ADC Edema periférico a la lesión.



Gráfica 8 dispersión DTI y ADC. Edema adyacente a la lesión



Gráfica 9 dispersión DTI y ADC. Edema periférico a la lesión



IX. DISCUSIÓN.

En nuestro estudio realizado encontramos un valor promedio de Fracción de Anisotropía de 0.501222 en la SBAS contralateral y de 0.000739254 en el Coeficiente Aparente de difusión.

Encontramos una diferencia importante y muy significativa en los valores medidos en el edema periférico a la lesión ya que el GBM con un promedio de 0.1444800645 en Fracción de Anisotropía y un mayor Coeficiente Aparente de Difusión, con un promedio de 0.001106348.

Otra diferencia radica en la sustancia blanca aparentemente sana adyacente a la lesión tumoral, pero su diferencia solo se vio en los valores de Coeficiente Aparente de difusión con un promedio de 0.000682058 para el GBM, en comparación con el A. A. que fue de 0.00129646, por lo cual podemos inferir que a mayor grado de malignidad del tumor mayor es su coeficiente aparente de difusión.

En el estudio obtuvimos valores de Fracción de Anisotropía en GBM para el centro del tumor de 0.1428, para la periferia de 0.1444.

En México no se encontraron estudios sobre la diferenciación de Astrocitomas Anaplásicos y GBM por estos métodos funcionales.

X. CONCLUSIONES

Nosotros concluimos que mediante los valores del Fracción de Anisotropía en el edema periférico y la Sustancia Blanca Aparentemente Sana adyacente al tumor puede diferenciar entre Astrocitomas Anaplásicos y Glioblastomas Multiformes y que con el Coeficiente Aparente de Difusión solo podemos encontrar una tendencia en los diferentes sitios.

El presente estudio se considera el primero en nuestra institución, para identificar los parámetros de la Fracción de Anisotropía y el coeficiente Aparente de Difusión en pacientes con Glioblastoma Multiforme y Astrocitoma Anaplasico, sugerimos como parte del protocolo de rutina para el diagnóstico de A. A. o GBM se continúe con la realización de las secuencias de Difusión (DTI y ADC) en el Centro Medico Nacional 20 de Noviembre, así como su difusión a otras instituciones para poder utilizar estas herramientas diagnosticas en este tipo de patologías en beneficio del paciente.

XIII. BIBLIOGRAFIA

1. Rosenfeld MR, Gutin PH, Dalmau J. **Aspectos prácticos en el diagnóstico y tratamiento de los gliomas cerebrales.** *Neurología* 1999;14(3):11-21
2. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, Scheithauer BW, Kleihues P **The 2007 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System** *Acta Neuropathol* (2007) 114:97-109.
3. Dumas-Duport C, Scheithauer BW, O' Fallon J, Kelly P. **Grading of astrocytomas. A simple and reproducible method.** *Cancer* 1988;62:2152-65.
4. Levin VA, Gutin PH, Leibel SA. **Neoplasms of the central nervous system.** En: Devita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer: principles and practice of oncology.* Philadelphia: J.B. Lippincott, 1993:1679-737.
5. Dean BL, Drayer BP, Bird CR, et al. **Gliomas: classification with MR imaging:** *Radiology* 1990; 174:411-415
6. Nelson JS, Tsukada Y, Schoenfeld D, Fulling K, Lamarche J, Peress N. **Necrosis as a prognostic criterion in malignant supratentorial, astrocytic gliomas.** *Cancer* 1983;52(3):550-4.
7. Burger PC, Vogel S, Green SB, Strike TA. **Glioblastoma multiforme and astrocitoma anaplásico.** Pathologic criteria and prognostic implications. *Cancer* 1985;56:1106-11.
8. Black PM. Brain tumors. (first of two parts). *N Engl J Med* 1991;324(21)1471-6.
9. Rosenfeld MR, Dalmau J. **Tumores cerebrales primarios: realidad y bases moleculares de futuros tratamientos.** *Neurología* 1997;12(5):185-96.
10. Burger PC, Scheithauer BW. **Tumors of the central nervous system.** En: Atlas of tumor pathology. Washington D.C. Armed Forces Institutes of Pathology, 1994:25-161.
11. Elias R. Melhem, MD. **Neuroimaging Clinics of North América. Diffusion Imaging.** Diffusion Tensor Brain Imaging and Tractography. February 2002, Vol. 12, Number 1. 1-19.
12. Brian J. Jellison, Aaron S Field. **Diffusion Tensor Imaging of Cerebral White Matter, a pictorial review of physics, Fiber Tract Anatomy and Tumor Imaging Patterns.** *AJNR AM J Neuroradiol* 25: 356-369, March 2004.
13. Andres Stadlbauer. **Gliomas: histopatologica Evaluation of Changs in Directionality and Magnitude of Water Diffusion at Diffusion-Tensor MR imaging.** *Radiology* 2006: 240: 803-810.
14. Departments of Neuroradiology, Neurosurgery an Neuropathology, University of Hamburg, Germany. **Low-Grade and Anaplastic Gliomas: Differences in Architecture Evaluated with Diffusion – Tensor MR Imaging.** *Radiology* 2006; 239: 217-222.
15. From Depts of Neurosurgery and Radiology , Graduate School of Biomedical Sciences, Hiroshima Univ, **Apparent Diffusion Coefficient of Human Brain Tumors at MR Imaging** Yamasaki et al, *Radiology* 2006; 986-991.