



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA**

**INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA
"MANUEL VELASCO SUÁREZ"**

**FRACCIÓN DE ANISOTROPÍA MAS ALLÁ DE LOS BORDES
TUMORALES EN GLIOMAS DE BAJO Y ALTO GRADO**

TESIS

para optar por el grado de:
Médico Especialista en Neurorradiología

Presenta:

Dra. Mariana Mercado Flores

Tutor de tesis:

Dra. Josefina Sandoval Paredes

México, Distrito Federal, Agosto del 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

DR. PABLO LEÓN ORTÍZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA
Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía
“Manuel Velasco Suárez”

DR. JESÚS TABOADA BARAJAS
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEURORRADIOLOGÍA
Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía
“Manuel Velasco Suárez”

DRA. JOSEFINA SANDOVAL PAREDES
MÉDICO ADSCRITO DE NEURORRADIOLOGÍA
Tutor de Tesis
Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía
“Manuel Velasco Suárez”

AGRADECIMIENTOS

A mi familia por el apoyo incondicional, paciencia y cariño.

A ti amor por estar siempre y ser el motor para cumplir esta meta.

A mis compañeros y amigos por haber hecho de esta experiencia una de las mejores.

A mis maestros por su dedicación y enseñanzas.

ÍNDICE

| | |
|---------------------------------|----|
| Resumen..... | 1 |
| Introducción..... | 3 |
| Marco Teórico..... | 7 |
| Planteamiento del problema..... | 19 |
| Hipótesis..... | 20 |
| Objetivos..... | 21 |
| Justificación..... | 22 |
| Metodología..... | 24 |
| Resultados..... | 29 |
| Discusión..... | 39 |
| Conclusiones..... | 47 |
| Anexos1.Figuras..... | 48 |
| Bibliografía..... | 52 |

GLOSARIO

Anaplásico: es aquel cuyas células están poco diferenciadas o indiferenciadas, lo cual indica en general que su comportamiento es maligno, es decir tiene la capacidad de extenderse localmente a los tejidos vecinos y de diseminarse a otros órganos. Se considera que mientras más grande y menos diferenciado sea un tumor, más probabilidades tiene de producir metástasis.

Anisotropía. La difusión de agua en los tejidos cerebrales es medida por medio de secuencias por tensor de difusión en el resonador magnético. Cuando la difusión es igual en todas las direcciones, la isotropía, se define como una falta de barrera que modifique la difusión del agua; cuando existe una barrera, la difusión sigue los ejes de dichas barreras, a esto se denomina anisotropía. El grado de anisotropía fraccional depende de la integridad estructural de las membranas y fibras axonales. Mide los cambios en la difusión de agua medida por el tensor de difusión en la resonancia magnética.

Astrocitoma: grupo de neoplasias intracraneales primarias del sistema nervioso central que aparece en el parénquima cerebral y que rara vez produce metástasis a otros tejidos. La célula predominante en estos tumores deriva de los astrocitos y constituyen aproximadamente un 80% de los tumores neuroepiteliales.

Difusión: La difusión molecular es el movimiento de las moléculas de los componentes de una mezcla producida por la diferencia de concentración existente en el sistema. La difusión de las moléculas se produce en la dirección necesaria para eliminar el gradiente de concentración. Si se mantiene el gradiente añadiendo continuamente material nuevo a la región de la alta concentración y eliminándolo de la región de baja concentración, la difusión será continua.

Sustancia blanca: es una parte del sistema nervioso central compuesta de fibras nerviosas mielinizadas (cubiertas de mielina). Las fibras nerviosas contienen sobre todo muchos axones (un axón es la parte de la neurona encargada de la transmisión de información a otra célula nerviosa).

Tensor de difusión: El tensor de difusión es una técnica no invasiva realizada por medio de la resonancia magnética aplicando en un volumen de sustancia blanca una simulación de difusión y comparándolo en la misma zona en tres dimensiones, así definiendo las barreras que no permiten la difusión del agua, delimitando los esquemas de tractos cerebrales.

RESUMEN

Título del Estudio: Fracción de Anisotropía, mas allá de los bordes tumorales en gliomas de bajo y alto grado.

Objetivo: Describir de forma retrospectiva el valor de la Fracción de Anisotropía en la sustancia blanca peri tumoral en pacientes con tumores gliales de bajo y alto grado.

Material y Métodos: Se evaluaron 80 pacientes con diagnóstico histopatológico de neoplasias gliales, 39 de bajo grado y 41 de alto grado, los cuales contaban con estudio de imagen de RM previo a la resección total o parcial del tumor. La RM cuenta con secuencias convencionales y con secuencia de tensor de difusión (DTI), posteriormente se calculó la fracción de anisotropía (FA) con la colocación de ROIs, uno a nivel del tejido tumoral, tres en la sustancia blanca perilesional obteniendo un promedio de estos tres, el quinto ROI en la sustancia blanca no afectada ipsilateral a la localización del tumor y el sexto ROI en la sustancia blanca normal contralateral.

Resultados: En nuestro estudio se encontró diferencias al comparar como el área del tumor y la sustancia blanca perilesional con la sustancia blanca no afectada ipsilateral y contralateral de todos los tumores al análisis intra paciente. Al comparar de forma general los gliomas de alto y bajo grado no encontramos diferencia significativa en el valor de la FA en el tejido tumoral. Si hubo diferencia significativa de la FA en las áreas evaluadas entre tumores de grados subsecuentes. Los tumores de bajo grado (I y II) presentaron mayor variabilidad en los valores obtenidos de fracción de anisotropía de todas las regiones, que los tumores de alto grado (III y IV).

Conclusión: El tensor de difusión con la técnica de fracción de anisotropía se propone como una técnica funcional avanzada en proporcionar información micro estructural sobre la integridad de las fibras de sustancia blanca. La disminución de la fracción de anisotropía de la sustancia blanca adyacente al tumor nos muestra que existe una gran probabilidad de infiltración celular perilesional.

INTRODUCCIÓN

Los tumores gliales son las neoplasias primarias de SNC mas frecuentes en adultos, siendo el glioblastoma multiforme el mas común. La graduación de las neoplasias gliales otorgada por la Organización Mundial de la Salud va desde grado I y II (bajo grado) y grado III y IV (alto grado).¹ Esta estadificación es importante ya que de esta depende el manejo médico, quirúrgico y/o radioterapéutico, así como el pronóstico y respuesta a los tratamientos para cada caso.

Una de las diferencias entre los tumores gliales y otras neoplasia cerebrales es el tipo de infiltración, ya sea en gliomas de bajo y alto grado, considerando en la mayoría de los casos que los tumores de alto grado son mas infiltrantes y recurrentes.⁶ Otros elementos a considerar en las neoplasias intracraneales es el tipo de edema asociado a cada lesión. Se sabe que las metástasis cerebrales el edema perilesional que presentan es en su mayoría sólo agua, siendo éste el edema vasogénico. En los tumores gliales sobretodo los de alto grado presentan edema perilesional de tipo infiltrativo ya que no solo contiene agua sino es el resultado de una cascada de reacciones enzimáticas y celulares.⁹

Los estudios de RM proporcionan gran información sobre la estructura y localización de los tumores intracraneales, siendo el estudio de imagen que aporta mayor información para el diagnóstico, planeación y pronóstico del paciente. Con las secuencias convencionales de RM claramente podemos distinguir entre diversas patologías, en el caso de neoplasias hay características bien establecidas en cada una de ellas para su diagnóstico. Tales como tamaño, relación con estructuras adyacentes, efecto de masa, intensidades de sus diferentes áreas, hemorragia, necrosis, quistes, porciones sólidas, tipos de realce, edema asociado, éstas como características principales. Estos hallazgos son fácilmente observados en las diferentes tipos de secuencias de RM, como los son: quistes y necrosis en las secuencias dependientes de T2, hemorragia en T1 y T2 eco de gradiente, tipos de realce en T1 contrastado y el edema en la secuencia de Flair y difusión.¹³ Los tumores de alto grado presentan mayor efecto de masa, necrosis, quistes, hemorragia y edema mas que los de bajo grado. Sin embargo éstas características a veces son compartidas entre los diferentes grados histológicos, resultando complicado su diagnóstico por imagen.

A pesar de los avances en neuroimagen las secuencias estructurales no proporcionan información adicional necesaria, tal es por eso que se hace uso de las secuencias funcionales de RM. En el caso de las neoplasias de origen glial es importante conocer debido a su comportamiento si existe lesión mas allá de los bordes tumorales, que tan afectada esta la sustancia blanca adyacente y/o la

distante, esto con el fin de planeación quirúrgica, radioterapéutica, vigilar seguimiento y/o recurrencia.

La secuencia ponderada en difusión proporciona información acerca del movimiento de los protones, en un ambiente sin alteraciones este movimiento tendrá direccionalidad aleatoria, en cambio si existe alteración que permite que estas moléculas estén restringidas en movimiento esto se traducirá en la imagen de difusión como hiperintensidad e hipointensidad en el mapa de coeficiente de difusión aparente que ésta última proporciona información cuantitativa sobre la difusibilidad molecular.²⁰ El tensor de difusión es otra secuencia con las mismas aplicaciones físicas de la difusión sin embargo esta además nos proporciona información sobre la dirección y magnitud del movimiento. Dentro de la secuencia de tensor de difusión se encuentran la tractografía que aporta información cualitativa sobre las fibras, la difusibilidad media (MD) y la fracción de anisotropía (FA) que estas aportan información cuantitativa. La fracción de anisotropía es la mas utilizada en la practica clínica, ya que permite obtener información micro estructural de forma indirecta de las fibras de sustancia blanca que no pueden ser evaluadas por ninguna secuencia de la RM estructural.

Diversos estudios han reportado que el edema perilesional de neoplasias gliales en especial los de alto grado como glioblastoma no solo corresponde a edema como es visto en las secuencias especialmente las dependientes de T2.²⁸

El tensor de difusión con la fracción de anisotropía se propone como herramienta útil para diferenciar entre edema perilesional de tipo vasogénico y el edema de tipo infiltrativo. Además de proporcionar información mas allá de los bordes de tumores, como en los tumores de tipo gliales que tienen características de diseminación a través de las fibras de sustancia blanca. Con esta secuencia podemos evaluar la sustancia blanca perilesional como la sustancia blanca distante a la lesión.³⁵ Puede resultar muy útil en el tratamiento de éstas neoplasias, ya que se pudieran establecer los límites adecuadas y con mayor certeza para su resección, esto con el fin de obtener menor recurrencia tumoral, además de utilidad en el tratamiento adyuvante o neo adyuvante con radioterapia reduciendo los campos de radiación para producir menor neurotoxicidad como consecuencia a esta terapéutica.³⁶

MARCO TEÓRICO

Los tumores gliales constituyen 40% de todos los tumores primarios del sistema nervioso central. A nivel mundial, la incidencia anual es estimada a ser de 1.5 a 1.8 por 100,000 habitantes. Representa el 1.9% de las neoplasias malignas. ¹ En 2008 la incidencia en México para los tumores primarios del sistema nervioso central fue de 2,998 casos representando el 2.3% de los casos. ² En nuestra Institución los tumores de encéfalo son la principal causa de morbi-mortalidad. ³

En los últimos años se ha reportado en diversas publicaciones un incremento en la incidencia de tumores intracraneales malignos. Algunos autores consideran que estos incrementos son secundarios a una mayor exposición a cancerígenos o a la pérdida o disminución de factores protectores, hasta se ha mencionado que la exposición a carcinógenos *in útero* o posnatalmente pueden ser determinantes en la etiología de las neoplasias en el niño. Sin embargo, para otros autores el incremento en la incidencia es a consecuencia de una mejor tecnología en los métodos de imagen y a la mayor cobertura de atención a la salud para la población. ⁴

La Organización Mundial de la Salud clasifica los gliomas de bajo grado, considera a los gliomas grado I y grado II. Las lesiones grado I tienen bajo potencial proliferativo, con la posibilidad de cura con una cirugía solamente. Las lesiones grado II son neoplasias que afectan la sustancia blanca, a menudo recurrentes y pueden progresar a mayor grado de malignidad. Los gliomas de alto grado (astrocitoma anaplásico grado III y el glioblastoma multiforme grado IV) son los tumores primarios del sistema nervioso central más comunes en los adultos, representando el 7% y 54% respectivamente. Son neoplasias infiltrantes con mayor grado de destrucción a los tejidos adyacentes, ya que tienen su vía de diseminación a través de los tractos de sustancia blanca.⁵

La presencia de un tumor intracraneal ocasiona un aumento en las presiones, generando cambios en la intensidad en la señal de RM en el tejido adyacente especialmente en las secuencias dependientes de T2, asignándole el término de edema vasogénico. Sin embargo además de los cambios y aumentos de presiones hacia el tejido adyacente, éstas hiperintensidades también son producidas por factores en donde las células tumorales liberan una cascada de reacciones bioquímicas que culminan con el aumento de líquido extracelular y otro factor es la infiltración celular que producen los tumores gliales.⁶

Los tumores cerebrales malignos como el astrocitoma anaplásico y el glioblastoma multiforme tienen un patrón de crecimiento de tipo infiltrativo y comúnmente invaden los tejidos adyacentes.⁷

Actualmente se sabe que los márgenes de los tumores se extienden microscópicamente centímetros mas allá de lo que radiológicamente se ve.

Los tumores infiltrantes están rodeados por extensas áreas de edema, el cual puede ser observado en las secuencia de T2. Esta transición de los bordes del tumor y el edema adyacente es ambigua. En las lesiones metastásicas el edema perilesional se piensa que consiste en sólo agua, el cual oscurece los bordes del tumor. Sin embargo en los tumores infiltrantes como el glioblastoma multiforme, el edema perilesional contiene células tumorales que se diseminan junto con el edema.⁸

El edema es el resultado de la disfunción de la barrera hematoencefálica y frecuentemente causa alteraciones clínicas significativas en los pacientes con tumores cerebrales. A pesar de la importancia clínica del edema tumoral, solo unos cuantos estudios se han enfocado en el diagnóstico y el manejo del edema asociado a los tumores cerebrales.⁹

El edema cerebral se define como el incremento de la cantidad de agua contenida en el parénquima cerebral. Desde el punto de vista fisiopatológico el edema se clasifica de forma general en edema citotóxico y edema vasogénico (Klatzo, 1994). El edema citotóxico es comúnmente el resultado de trastorno metabólico o hipoxia en el evento isquémico. Se caracteriza por aumento del liquido intracelular o hinchazón de las células gliales, neuronales y endoteliales. El edema vasogénico está asociado típicamente con los tumores cerebrales y trauma y este es el resultado de aumento del liquido en el espacio extracelular del cerebro debido a la incompetencia de la barrera hematoencefálica.¹⁰

El edema en los tumores cerebrales se extiende de forma primaria en la sustancia blanca y tiende a seguir las fibras de estos tractos, más que una diseminación de tipo esférica. Algunos estudios han demostrado que la recurrencia de tumores en pacientes con glioblastomas multiformes, se presenta de forma en la que se encontraba el edema peri tumoral inicial o pre quirúrgico más que en el sitio original del tumor. (Hartmann et al, 1998).

En estudios con animales se demostró que la mayor cantidad de fluido intersticial resultante de la diseminación del edema peritumoral era paralelo a los tractos de las fibras de sustancia blanca. (Geer and Grossman, 1997).¹¹

La evaluación histológica de los astrocitomas es complicada debido a las limitaciones inherentes del sistema de graduación. Es por eso que existe la necesidad de mejorar el sistema de clasificación en los tumores cerebrales, en donde se pueda valorar y tomar en cuenta la presentación clínica y la imagen con el fin de guiar la terapéutica y la evaluación a la respuesta en el tratamiento.

Los marcadores tumorales biológicos derivados de la neuroimagen son muy prometedoras para llenar ese papel ya que proporcionan información novedosa en las diferencias biológicas entre dos tumores del mismo tipo y grado que responden drásticamente de forma diferente a la terapia.¹²

Por RM se han descrito diversas características como predictores de pronóstico de los tumores astrocíticos tales como el efecto de masa, la definición de los bordes, edema, heterogeneidad del tumor, formación de necrosis o quistes y si cruzan la línea media.¹³

Los gliomas de bajo grado son neoplasias que usualmente son homogéneos sin áreas de necrosis, la presencia de hemorragia, edema y áreas de realce con el medio de contraste son poco frecuentes en su presentación. Por el contrario los gliomas de alto grado se presentan mas heterogéneos, con áreas de necrosis, sangrado, mayor edema, mayor efecto de masa y mayor realce posterior a la administración de contraste, el cuales se presenta de forma mas irregular¹⁴. Sin embargo existen formas de presentaciones atípicas en donde los tumores de alto grado tienen apariencia de bajo grado, es por eso que la presencia de hemorragia, necrosis, quistes, mayor edema y realce irregular, no siempre son específicas para diferenciar entre bajo y alto grado.¹⁵

Estas características son observadas en la secuencias convencionales de RM tales como el efecto de masa visto en las secuencias de T1 como en T2, el edema mejor observado en la secuencia de T2 y Flair, la hemorragia o depósitos de hemosiderina con la secuencia de T2 gradiente, la necrosis y quistes en la secuencia de T2.¹⁶

El papel de la neuroimagen de pacientes con tumores cerebrales ya no se compone simplemente en la evaluación de la anormalidad estructural ni en la identificación de complicaciones relacionadas con el tumor. Las técnicas funcionales de la Resonancia Magnética han mostrado ser una herramienta muy útil en el diagnóstico, tratamiento y pronóstico de los pacientes.¹⁷

Transicionalmente se han incorporado evaluaciones funcionales, hemodinámicas, metabólicas, celulares y alteraciones en la cito arquitectura de los tumores, por lo que actualmente la función de la neuroimagen se ha convertido en una herramienta de diagnóstico integral que permite la caracterización de la morfología, así como alteraciones biológicas y metabólicas para el diagnóstico del grado tumoral y para supervisar y evaluar la respuesta al tratamiento y pronóstico del paciente.¹⁸

El uso de la secuencia de difusión por RM ha tenido un gran impacto significativo para la evaluación por imagen de diversas patologías, ya que es fácilmente ejecutable en las unidades eco-planar y eco-spin, sobre todo por su gran sensibilidad a las alteraciones en el movimiento aleatorio (browniano) de las moléculas de agua de una región estudiada. Éste se halla sustancialmente alterado en las enfermedades que ocasionan cambios en la viscosidad de los fluidos dentro o alrededor de las células o cambios en los componentes de membrana.¹⁹

La imagen ponderada en difusión se ha utilizado para evaluar los tumores cerebrales y aunque ha tenido un éxito limitado como una herramienta de pronóstico definitiva, sus autores sugieren que en ciertas configuraciones puede aumentar tanto la sensibilidad y especificidad de la RM.²⁰

La señal de difusión obtenida en tejidos se obtiene a partir de movimiento molecular en tres compartimientos: espacio extracelular, espacio intracelular y espacio intravascular. De estos tres compartimientos, es este último el que muestra una mayor difusión, dada por el flujo sanguíneo o perfusión. Por esta razón, por ejemplo, tumores con importante vascularización muestran alta señal en difusión. El grado de restricción a la difusión es inversamente proporcional a la celularidad tisular y a la integridad de las membranas. Así, los tejidos que (especialmente tumorales) tienen restricción a la difusión es que son celularmente densos.²¹ (Figura 1 y 2).

Dado que el tamaño típico de un voxel es de unos pocos milímetros cúbicos, la difusión analiza un efecto que representa la distribución estadística del movimiento browniano de las moléculas de agua y proporciona datos únicos sobre la organización estructural de los tejidos a nivel microscópico.²²

El movimiento de las moléculas de agua se ve afectada por los componentes del tejido diferentes (las paredes celulares, membranas, órganos intracelulares, macromoléculas). Estas interactúan en el cerebro a través de distancias de

micras o de decenas de micras, con los componentes del tejido microscópicos como las membranas celulares, la mielina y las macromoléculas.

La difusión molecular puede ser valorada con las técnicas de RM con secuencias ultrarrápidas sensibilizadas con el movimiento. En particular, la ponderación de la difusión es a menudo combinada con secuencias eco de espín del eco-planar.²³

La imagen ponderada en difusión se ha utilizado para evaluar los tumores cerebrales y aunque ha tenido un éxito limitado como una herramienta de pronóstico definitiva, sus autores sugieren que en ciertas configuraciones puede aumentar tanto la sensibilidad y especificidad de la RM.²⁴

En varias publicaciones recientes las imágenes de difusión han sido propuestas como un nuevo mecanismo para producir contraste en la demarcación de diferentes tumores cerebrales. Los mapas del coeficiente de difusión aparente en los tumores cerebrales parece también proporcionar información útil sobre los detalles estructurales de los tumores. Según estos informes el edema peri tumoral, el realce de lesiones sólidas, áreas sólidas necrosadas que no realzan posterior a la administración de material de contraste y lesiones quísticas se puede reconocer en los mapas de coeficiente de difusión aparente.

Dado que esta secuencia proporciona información cuantitativa sobre la fisiología del tumor a escala macroscópica, la técnica se muestra como promesa para ayudar al tratamiento guiado por imagen, especialmente en tumores de alto grado. Sin embargo, la utilidad clínica de esta técnica para evaluar el grado del tumor aún no se ha establecido.²⁵

Otra técnica dependiente de la difusibilidad moleculares el Tensor de Difusión, ésta técnica proporciona información sobre la magnitud del movimiento de la dirección de las moléculas de agua como el coeficiente de difusión aparente e información sobre la dirección del movimiento de los protones. Las primeras descripciones de esta técnica están desde principios de los años setentas, sin embargo en 1990 LeBihan y su grupo las aplicaron a las técnicas de RM. Un año después de estos reportes se realizaron las primeras imágenes de tractografía de sustancia blanca.^{22, 26}

La diferencia entre las secuencias de difusión y el tensor de difusión radica en que en la primera evalúa el movimiento molecular en todas las direcciones y la segunda evalúa el movimiento en múltiples direcciones representados por vectores con magnitud y dirección para investigar la microestructura del parénquima cerebral.²⁷

En el agua pura o en el líquido cefalorraquídeo la difusión de los protones es en todas direcciones y por lo tanto no presenta restricción en el movimiento y esto se manifiesta como movimiento isotrópico (Figura 3). En el tejido organizado como lo son los tractos de sustancia blanca existe movimiento de moléculas de agua que siguen direcciones paralelas a estas fibras y a esto se le conoce movimiento anisotrópico (Figura 4).²⁸

El modelo de distribución matemático Gaussiano representado en forma tridimensional en la difusión está basado de tres a seis vectores, sin embargo para la aplicación clínica del tensor de difusión es necesario más de seis vectores o direcciones. El tensor de difusión es caracterizado por “valores eigen” (λ_1, λ_2 y λ_3), que describen la longitud de los tres ejes representados en un elipse y sus correspondientes “vectores eigen” (ϵ_1, ϵ_2 y ϵ_3) que describen la orientación de los ejes en el espacio.

Los vectores eigen proporcionan información sobre la dirección de la difusión máxima en un determinado voxel (vector longitudinal ϵ_1) y es la base para la tractografía en 3D.²⁹

De los valores eigen existen varios parámetros a medir como la difusibilidad media (MD) y la fracción de anisotropía (FA) que esta última es la más usada, la cual al ser calculada proporciona un valor normalizado dependiendo el grado de anisotropía (0 = isotrópico y 1 = anisotrópico). Por lo tanto en el cerebro normal o intacto la sustancia blanca va a presentar valores cercanos a 1, en

comparación cuando hay alteración se las fibras la sustancia blanca presentara valores cercanos a 0.³⁰

Debido a las características del tensor de difusión y la información que proporciona, sobre todo por su forma cuantitativa como lo es la fracción de anisotropía, se han realizado estudios y trabajos en donde se hace referencia al uso de esta secuencia para caracterizar diferentes patologías, como en los gliomas para su graduación per se, diferenciar entre lesiones extra axiales como metástasis y meningiomas entre neoplasias gliales, que en la mayoría de los casos son las lesiones más frecuentes y difícil de diferenciar entre ellas, sin embargo diversos estudios han presentado resultados mixtos.³¹

Dada la utilidad sobre la evaluación de la integridad de las fibras de sustancia blanca, el uso de la fracción de anisotropía ha ido ganando terreno en las diferentes patologías que afectan la sustancia blanca, como es el caso de las neoplasias gliales, esto con el fin de proporcionar información adicional al tratante sea cual sea su tratamiento médico, quirúrgico o radioterapia, ya que el resto de las secuencias estructurales como el resto de las funcionales no caracterizan de forma adecuada este tejido.³²

Es por eso que esta secuencia se propone como herramienta útil en la información de la sustancia blanca en diversas patologías, sobre todo en las neoplasias que están asociadas a edema perilesional en donde se ha podido

describir diferencias entre si es sólo edema vasogénico o si se trata de edema de tipo infiltrativo.³³

La fracción de anisotropía es prometedora ya que aportaría información en cuanto a la diseminación y/o recurrencia de los tumores gliales sobre todo los de alto grado, ya que se han reportado estudios donde existe alteración de la fracción de anisotropía en regiones aún distantes al tumor, que nos hablaría de infiltración micro estructural y que con las secuencias de RM convencionales éstas alteraciones no puede ser vistas ni evaluadas.³⁴

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La RM estructural proporciona información útil sobre la morfología de las neoplasias gliales, sin embargo no aporta información de la microestructura de éstos y del tejido adyacente. Las diversas técnicas de RM funcional con sus diversas secuencias y aplicaciones han venido a aportar mayor utilidad e información en el diagnóstico, graduación, seguimiento y pronóstico en los pacientes con éstas patologías.

Con las secuencias convencionales de RM es difícil evaluar si existe o no alteración micro estructural sobre los tejidos adyacentes al tumor, sobre todo diferenciar si se trata de solo edema perilesional o si es edema de tipo infiltrativo y que tan infiltrado está la sustancia blanca adyacente y distante al tumor. El tensor de difusión con la medición de la fracción de anisotropía por sus características y propiedades físicas, proporcionan información sobre la micro estructura de los tractos de sustancia blanca. Esto cobra importancia para el tratamiento quirúrgico y radioterapéutico, así como el seguimiento y pronóstico del paciente.

Se propone el uso de esta secuencia como protocolaria en pacientes con sospecha diagnóstica y/o diagnóstico confirmado de neoplasias cerebrales, sobre todo las de tipo glial, con el fin de aportar información adicional sobre el tejido adyacente.

HIPÓTESIS

Hipótesis de trabajo

La fracción de anisotropía permite diferenciar el tipo de infiltración peri tumoral en gliomas de bajo y alto grado.

Hipótesis nula

La fracción de anisotropía no permite diferenciar el tipo de infiltración peri tumoral en el gliomas de bajo y alto grado.

OBJETIVOS

General

Describir de forma retrospectiva el valor de la Fracción de Anisotropía en la sustancia blanca peri tumoral en pacientes con tumores gliales de bajo y alto grado.

Específico

- a) Cuantificar la fracción de anisotropía (FA) en el centro del tumor.
- b) Cuantificar la fracción de anisotropía (FA) en la sustancia blanca peri tumoral.
- c) Cuantificar la fracción de anisotropía (FA) en la sustancia blanca normal ipsilateral
- d) Cuantificar la fracción de anisotropía (FA) en la sustancia blanca normal contralateral.
- e) Determinar la correlación de la fracción de anisotropía (FA) en la sustancia blanca peri tumoral y la sustancia blanca normal contralateral.
- f) Determinar la correlación de la fracción de anisotropía (FA) en la sustancia blanca normal ipsilateral y la sustancia blanca normal contralateral.
- g) Determinar la fracción de anisotropía (FA) en los tumores y sustancia blanca peri tumoral, sustancia blanca normal ipsilateral y contralateral en los diferentes tipos histológico.

JUSTIFICACIÓN

Los gliomas son la principal causa de los tumores primarios del SNC, lo que representa 40-50% de los casos y el 2-3% de todos los tipos de cáncer.⁹

A pesar de los recientes avances en las técnicas de resección de neurocirugía y las terapias adyuvantes, la supervivencia media para los pacientes diagnosticados con tumores cerebrales infiltrantes sigue siendo pobre.¹⁰

Este tipo de tumores tienen un patrón de crecimiento e infiltración a través de las fibras de los tractos de sustancia blanca, con destrucción de éstas sobre todo en los gliomas de alto grado. La RM convencional no puede diferenciar las alteraciones micro estructurales. El tensor de difusión (DTI) con la cuantificación de la Fracción de Anisotropía pueden proporcionar información útil y adicional sobre el tejido adyacente peri tumoral.

Existen diversos estudios que se han enfocado en las características propias de los tumores gliales como su microestructura utilizando estas técnicas de DTI, para la graduación de éstos y su diferenciación con otros tumores primarios extra axiales, como metástasis. Así mismo se ha estudiado con estas mismas técnicas, las diferencias del edema peri tumoral de los gliomas de alto grado y otros tumores no gliales. La diferencia de nuestro trabajo radica en describir los hallazgos del uso del DTI mas allá del tumor, es decir en la sustancia blanca

adyacente al tumor, la sustancia blanca normal ipsilateral y del lado contralateral y saber si existen diferencias entre éstas en los tumores gliales de bajo y alto grado, con el fin de proporcionar información adicional al médico tratante sobre si existe o no infiltración peri tumoral, para la mejor planeación quirúrgica o radioterapéutica. Además de agregar información sobre la sustancia blanca distante a la lesión.

Nuestro objetivo principal no es evaluar la fracción de anisotropía para diferenciar el grado tumoral per se, sino evaluar la sustancia blanca adyacente al tumor.

METODOLOGÍA

Diseño

Estudio descriptivo, transversal, retrospectivo.

Población y muestra

Pacientes con diagnóstico histopatológico de tumor glial (grado I, II, III y IV) de enero de 2012 a marzo de 2014, que cuenten con estudio de RM con secuencias convencionales y tensor de difusión, previo a toma de biopsia y/o resección quirúrgica.

Criterios de selección del estudio

Criterios de inclusión

- Pacientes con diagnóstico histopatológico de neoplasia glial otorgado por el Servicio de Neuropatología del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez”.
- Pacientes con estudio de imagen de RM en el equipo de 3T (HDxt-Y, General Electric) realizada en nuestra Institución, que cuenten con secuencias convencionales y tensor de difusión.

- Pacientes que cuenten con RM con éstas secuencias previo a la resección completa o parcial del tumor, ya que esto distorsiona y altera la arquitectura a evaluar.

Criterios de exclusión

- Pacientes que no cuenten con diagnóstico histopatológico definitivo de neoplasia glial.
- Pacientes que no cuenten con estudio de imagen de RM en el equipo de 3T (HDxt-Y, General Electric) del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez”.
- Estudio de RM de ésta Institución que no tenga secuencia de tensor de difusión.
- Pacientes que presenten RM con tensor de difusión y secuencias convencionales y que al momento del estudio ya hayan sido operados con resección completa o parcial del tumor.

Material y Métodos

Se obtuvo una muestra total de 200 pacientes con diagnóstico histopatológico definitivo de neoplasia glial, en el tiempo comprendido entre enero de 2012 a marzo de 2014. Se incluyeron 80 pacientes que tienen estudio de imagen de RM en el equipo de 3T (HDxt-Y, General Electric), previo a la resección total o parcial de la lesión, además de que el estudio de RM contaba con las secuencias convencionales y con secuencia de tensor de difusión. Las edades

de estos pacientes van de los 14 a 74 años como mínima y máxima respectivamente, (media de 41.3).

La recolección de datos se obtuvo en un tiempo comprendido entre marzo a junio de 2015 por los Departamentos de Neuropatología y Neuroimagen.

Por el departamento de Neuroimagen se evaluaron los tumores de manera estructural y funcional de aquellos pacientes con neoplasia glial, con el siguiente protocolo de adquisición de imágenes: equipo de RM 3T (HDxt-Y, General Electric), con antena convencional para cerebro (8 canales). Se adquiere una imagen potenciada en T1, para obtener una referencia anatómica de alta resolución (3D-SPGR, TE= 13 ms, TR= 5.6 ms, tamaño de matriz= 224 x 224, grosor de corte= 1.2 mm).

Imágenes potenciadas en T2 (spin echo, TE= 130 ms, TR= 6734 ms, Tren de ecos= 21, tamaño de matriz= 512 x 512, fase de FOV= 0.75, FOV= 24 cm, grosor de corte= 3mm, espaciamiento= 0.5 mm.

Por último se realizaron imágenes volumétricas en sagital FLAIR CUBE, TR= 6200 ms, Tren de ecos= 160, tamaño de matriz= 224 x 224 mm, fase FOV=1, FOV= 22 cm, grosor de corte= 2 mm, Imágenes= 128.

Para la secuencia contrastada se utilizó gadolinio como medio de contraste Multihance 10ml (gadobenato dimeglumine 529mg/ml) Bracco Diagnostics Inc. Singen Germany; utilizando de 0.1 - 0.2 mL/kg de peso.

La secuencia de difusión se adquirió con parámetros de (6000/98.9), grosor de corte de 5mm, intervalo de intercepción de 1.5mm, campo de visión de 24 x 24, matriz de 128 x 128, ancho de banda de 80kHz, duración de la difusión de gradientes de 31ms, separación de gradientes 42ms, con dirección en los tres plano ortogonales. Valor de $b=1000$ como constante.

La adquisición del tensor de difusión (spin echo EPI, TR: 10150 ms, TE: 84.1 ms, tamaño de matriz: 128 x 128, grosor de corte de 2.6 mm); con gradientes de difusión en 25 direcciones no paralelas ($b=800\text{mm}^2/\text{s}$), con un promedio de 43 imágenes.

Tiempo de adquisición total de 45-60min.

Una vez identificada la lesión se procesó en la estación de trabajo (Advantage Windows versión 4.5, General Electric) y la secuencia de tensor de difusión fue procesada con el software comercial (FuncTool, GE Healthcare) para la obtención de la fracción de anisotropía.

Para estandarizar las condiciones de análisis se colocaron seis regiones circulares de interés (ROIs) con medidas que van en rangos de 10 a 40mm^2 , las cuales fueron colocadas por el mismo neurorradiólogo evaluador en seis regiones diferentes de la lesión. El primer ROI se colocó en el tumor, en el área de predominio sólida y con mayor realce de material de contraste, el segundo, tercer y cuarto ROIs se colocaron en las áreas adyacentes, obteniendo un promedio de estas tres, el quinto ROI se colocó en la sustancia blanca no afectada, ipsilateral en donde se encontró el tumor y el sexto ROI en la sustancia

blanca no afectada del lado contralateral a la lesión. Se evitaron las áreas de sustancia gris, áreas quísticas, de necrosis, de sangrado y de líquido cefalorraquídeo. (Figura 5)

Los datos obtenidos se recolectaron en fichas de registro. Éstos datos se vaciaron en una hoja de un programa de cálculo Excel (Microsoft Excel 14.0.0) y posteriormente se realizó el análisis estadístico (Statview 5.01 para Windows), utilizando ANOVA y prueba F de Fisher como pruebas paramétricas para el análisis de varianza y distribución.

RESULTADOS

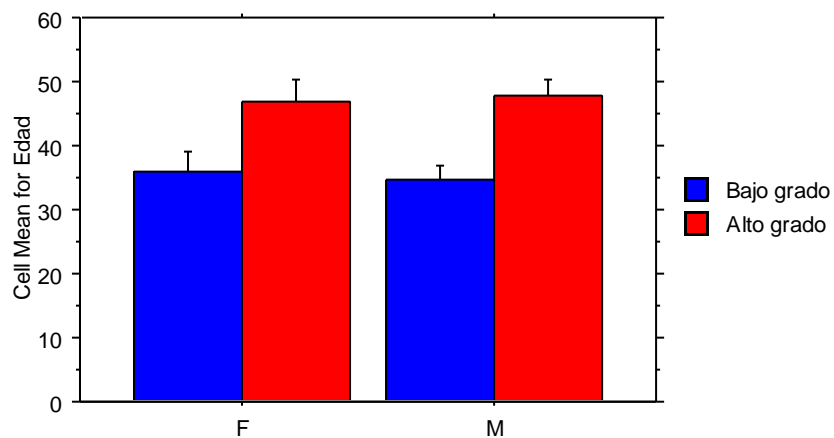
Se obtuvo un total de 80 pacientes con diagnóstico histopatológico definitivo otorgado por el departamento de Neuropatología de neoplasia glial, los cuales 39 pacientes presentaron diagnóstico de tumores bajo grado (19 femeninos y 20 masculinos) y 41 tumores de alto grado (22 femeninos y 18 masculinos), con edades que van de los 14 a los 74 años con una media de 41.3 años. De los tumores de bajo grado, se obtuvieron 5 pacientes con diagnóstico de astrocitoma pilocítico, 22 pacientes con astrocitoma difuso (10 astrocitomas de la variedad fibrilar y 12 astrocitomas gemistocíticos) y 12 pacientes con diagnóstico de oligoastrocitomas. De los tumores de alto grado 6 pacientes con diagnóstico de oligoastrocitoma anaplásico, 15 con astrocitomas anaplásicos y 20 pacientes con glioblastoma multiforme.

En algunos casos, sobre todo en las neoplasias de alto grado, se encontró de forma subjetiva en la fracción de anisotropía una pequeña área de hipodensidad mayor en comparación con la secuencia convencional de T2 en cuanto al edema presente perilesional, esto representaría que existe afección mas allá de la que se observa en las secuencias convencionales.

La distribución del número de casos, sexo y edad de cada uno se representan en la (Tabla 1). Tanto en los pacientes femeninos como masculinos los tumores de bajo grado representan la menor edad, mientras que en los tumores de alto grado masculinos y femeninos son los de mayor edad. (Gráfica 1)

| | Casos | Sexo | Promedio | EDAD | | |
|--------------|-----------|------|--------------|---------------|-----------|-----------|
| | | | | Desv estándar | Minimum | Maximum |
| AD | 9 | F | 34.11 | 8.74 | 25 | 53 |
| AD | 13 | M | 32.08 | 8.29 | 18 | 47 |
| AP | 4 | F | 24.00 | 8.68 | 14 | 35 |
| AP | 1 | M | 23.00 | . | 23 | 23 |
| OA | 6 | F | 46.83 | 12.19 | 34 | 68 |
| OA | 6 | M | 41.83 | 11.96 | 31 | 62 |
| OAA | 4 | F | 40.25 | 18.96 | 18 | 57 |
| OAA | 2 | M | 45.00 | 7.07 | 40 | 50 |
| GBM | 10 | F | 48.00 | 18.08 | 17 | 73 |
| GBM | 10 | M | 51.80 | 13.56 | 28 | 74 |
| AA | 8 | F | 48.50 | 13.68 | 36 | 72 |
| AA | 7 | M | 42.57 | 8.02 | 32 | 53 |
| Total | 80 | | 41.38 | 14.16 | 14 | 74 |

Tabla 1. Distribución por tipo histológico, número de casos y sexo.



Gráfica 1. Distribución por grado de tumor y sexo.

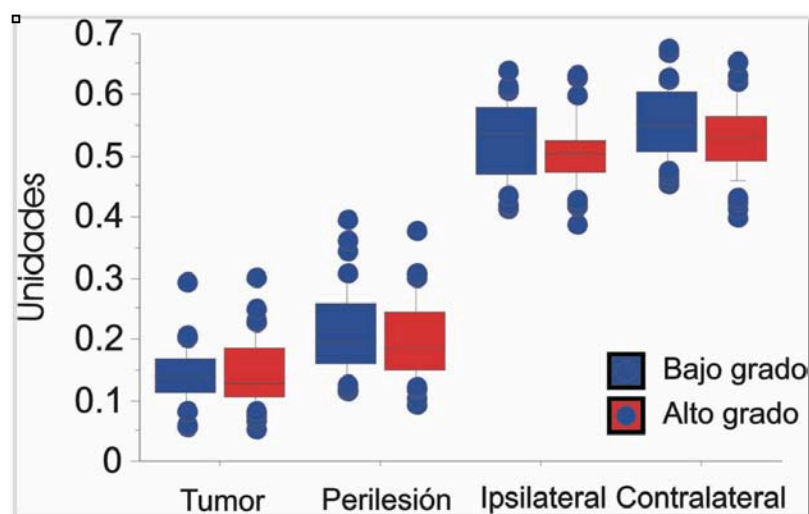
El paciente con la menor edad fue de un astrocitoma pilocítico y el de mayor edad fue de un glioblastoma multiforme. Sin embargo también se encontró un paciente de 17 años con diagnóstico de glioblastoma multiforme, considerando que estos tumores de alto grado suelen tener una presentación de edad mas común mayor a los 40 años, se podría pensar que la aparición del tumor en este paciente es de presentación de novo, sin embargo esto no ha sido confirmado. La localización de la mayoría de los tumores evaluados fueron a nivel supratentorial tanto en bajo como alto grado, con una predilección izquierda y en la región frontal y parietal. Un tumor tuvo una localización infratentorial a nivel de tallo de predominio en puente con diagnóstico de astrocitoma difuso.

Se obtuvieron los resultados de la cuantificación de la fracción de anisotropía en cada tumor de bajo y alto grado en sus diferentes tipos histológicos, con la colocación de ROIs en las diferentes regiones.

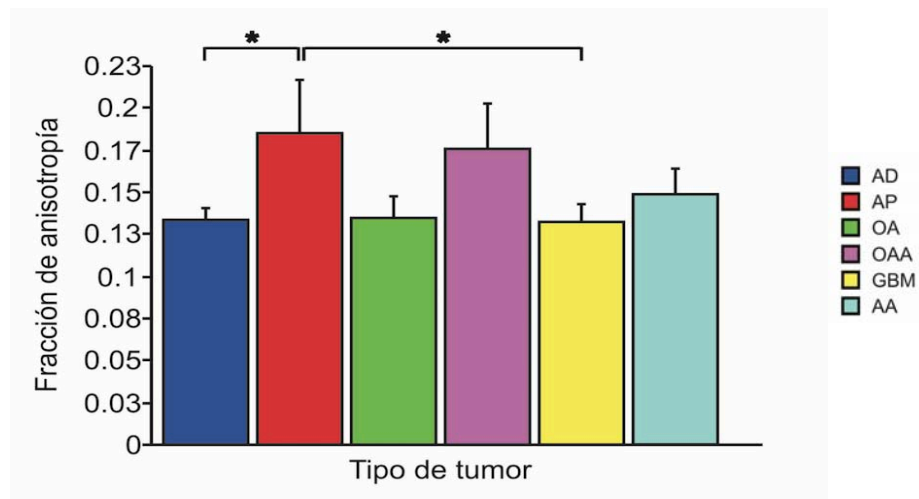
El primer ROI se colocó en el área de cada tumor con mayor realce con el medio de contraste, basándonos en la secuencia SPGR contrastada. Los tumores que no presentaron realce significativo como algunos tumores de bajo grado, específicamente 6 astrocitomas difusos, se les colocó el ROI en la porción mas sólida del tumor.

La medida de la fracción de anisotropía mas baja en el área de los tumores fue de un astrocitoma anaplásico con valor de $0.056 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. La medida de fracción de anisotropía mas elevada fue de un oligoastrocitoma anaplásico con valor de $0.301 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$.

Las otras medidas evaluadas fueron de las tres áreas adyacentes al tumor, incluyendo el edema perilesional y las otras dos adyacente al edema, obteniendo un promedio de estas tres, encontrando el valor mas bajo en un oligoastrocitoma anaplásico con medida de $0.112 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ y el valor mas elevado en un oligoastrocitoma con medida de $0.516 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. En cuanto al valor de la fracción de anisotropía obtenido de la sustancia blanca no afectada ipsilateral al tumor el valor mas bajo fue de oligoastrocitoma anaplásico con medida de $0.390 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ y el valor mas alto fue de un astrocitoma fibrilar con $0.643 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. El valor de la fracción de anisotropía de la sustancia blanca no afectada del lado contralateral al tumor, la medida mas baja fue de un oligoastrocitoma anaplásico con $0.401 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ y el valor mas elevado fue de un astrocitoma difuso con $0.678 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. Con esto, podemos decir que los oligoastrocitomas anaplásicos son los tumores que se presentaron con mayor frecuencia con los valores extremos de fracción de anisotropía de forma específica. (Gráfica 2)



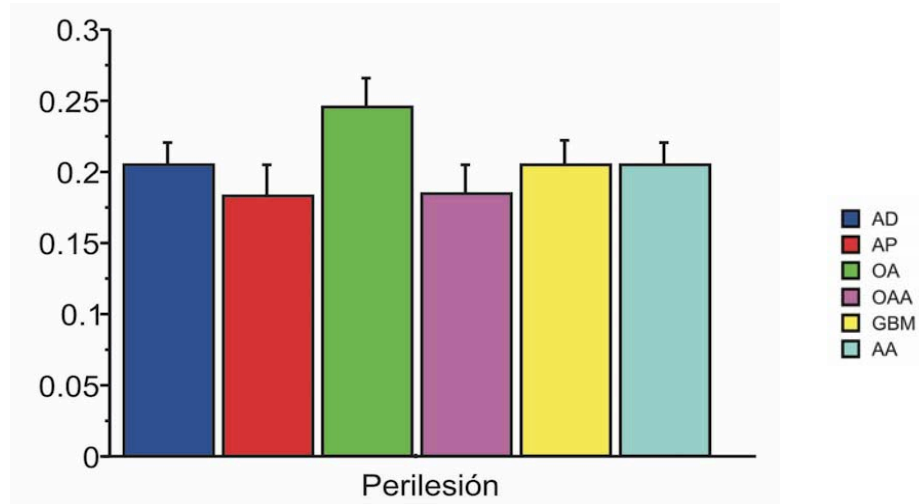
Gráfica 2. Box-plot. Muestra la distribución de los valores de FA en los tumores de bajo y alto grado en las diferentes áreas evaluadas.



Gráfica 3. Muestra la distribución de la FA en los diferentes tipos de tumor.
 *Diferencia significativa de AP y AD, AP y GBM.

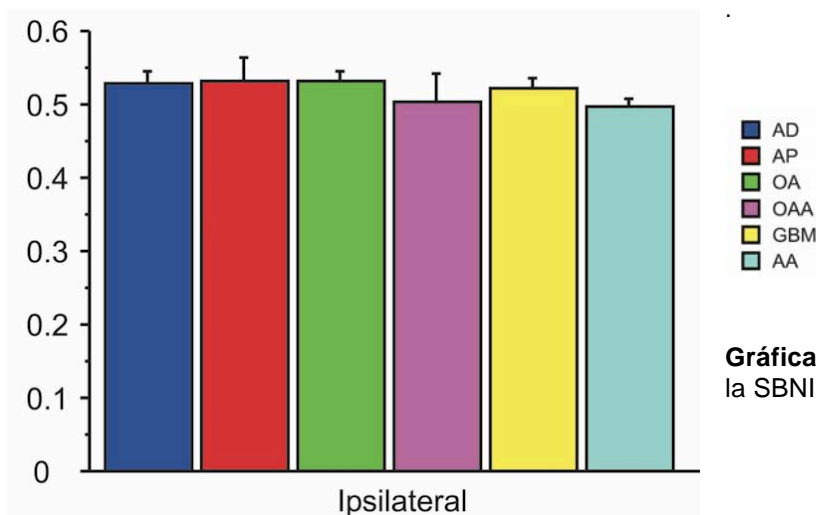
De forma general se comparó la fracción de anisotropía en el tejido de todos los tipos de tumores, tanto los de bajo como los de alto grado, mostrando diferencia significativa entre el astrocitoma pilocítico y el astrocitoma difuso con una diferencia media de (-0.051) ($p = 0.418$) y entre el astrocitoma pilocítico y el glioblastoma multiforme con una diferencia media de (0.053) ($p = 0.036$). El resto de los tumores no mostró diferencias significativas en la medición de la fracción de anisotropía en el área del tumor. Lo que es de llamar la atención es que el astrocitoma pilocítico se presenta dentro de las neoplasias gliales como grado I, siendo este el de comportamiento mas benigno y el GBM el de comportamiento mas agresivo. (Gráfica 3)

El valor promedio de la fracción de anisotropía obtenido de las tres regiones adyacentes al tumor, en los diferentes tipos de neoplasias no mostraron diferencias significativas entre ellos. (Gráfica 4).



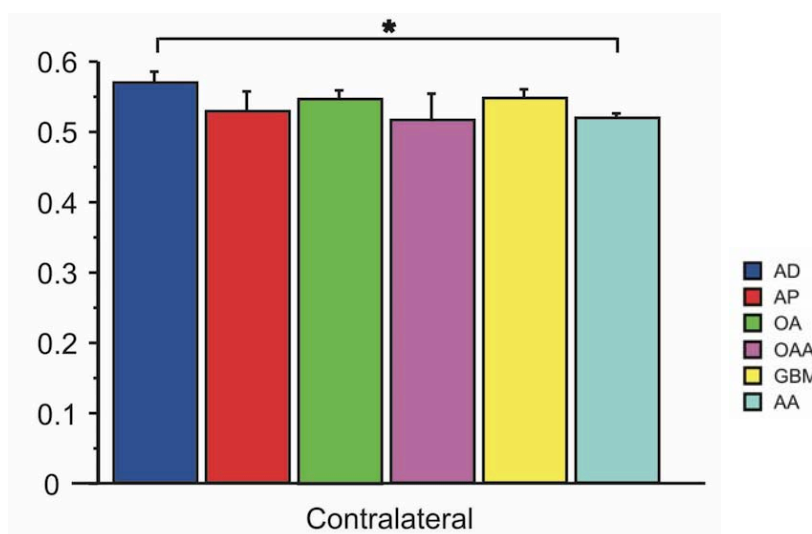
Gráfica 4. Distribución del valor promedio de la FA en el área adyacente al tumor o perilesional, en los diferentes tipos de neoplasias.

La fracción de anisotropía obtenida de la sustancia blanca no afectada localizada en el mismo lado del tumor no presentó diferencias significativas entre todas las neoplasias. (Gráfica 5)



Gráfica 5. Distribución de la FA de la SBNI en los tipos de tumor

Los valores obtenidos de la fracción de anisotropía de la sustancia blanca no afectada del lado contralateral a la localización del tumor, en todas las neoplasias en general, presentaron diferencias significativas solo entre el astrocitoma difuso y el astrocitoma anaplásico con una diferencia media de (0.051) ($p = 0.010$). (Gráfica 6)



Gráfica 6 Distribución de FA en la SBNC en los tipos de tumor.
*Diferencia significativa entre AD y AA

De forma general se valoró y se comparó la fracción de anisotropía entre los gliomas de bajo y alto grado en el área del tumor, el promedio de las medida del área perilesional, la sustancia blanca normal ipsilateral y de la sustancia blanca normal del lado contralateral. No se encontraron diferencias significativas en la comparación de los valores obtenidos de la fracción de anisotropía entre los tumores de bajo y alto grado en las siguientes regiones comparadas: en el área del tumor comparado con el área perilesional y el área perilesional comparada con el área de la sustancia blanca no afectada del lado ipsilateral. (Tabla 2 y 3).

| Tipo de tumor | Mean Diff. | Crit. Diff | P-Value |
|---------------|------------|------------|---------|
| AD, AP | 0.049 | 0.081 | 0.2293 |
| AD, OA | -0.001 | 0.059 | 0.9776 |
| AD, OAA | 0.067 | 0.075 | 0.0803 |
| AD, GBM | 0.005 | 0.05 | 0.8425 |
| AD, AA | 0.045 | 0.055 | 0.1052 |
| AP, OA | -0.05 | 0.087 | 0.255 |
| AP, OAA | 0.018 | 0.099 | 0.7222 |
| AP, GBM | -0.044 | 0.082 | 0.2846 |
| AP, AA | -0.004 | 0.084 | 0.9212 |
| OA, OAA | 0.068 | 0.082 | 0.1025 |
| OA, GBM | 0.006 | 0.06 | 0.8448 |
| OA, AA | 0.046 | 0.063 | 0.1529 |
| OAA, GBM | -0.062 | 0.076 | 0.1091 |
| OAA, AA | -0.022 | 0.079 | 0.5816 |
| GBM, AA | 0.04 | 0.056 | 0.1576 |

Tabla 2 Fisher's PLSD en área de tumor-periles
Significance Level: 5 %

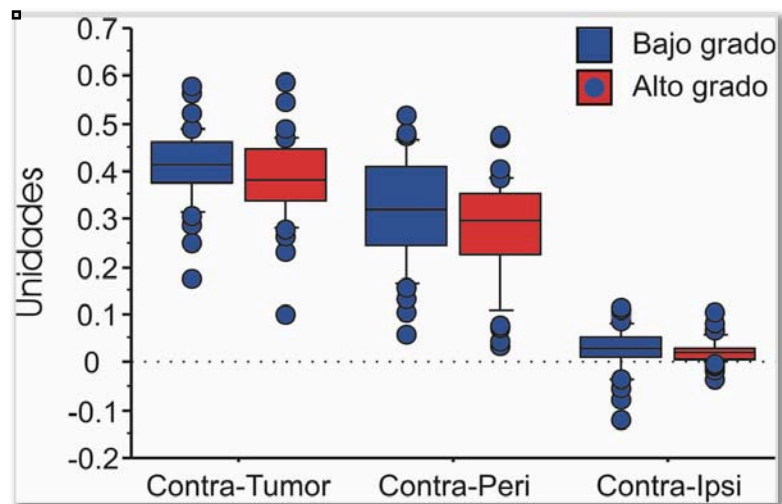
| Tipos de Tumor | Mean Dif | Crit. Diff | P-Value |
|----------------|----------|------------|---------|
| AD, AP | -0.024 | 0.079 | 0.5531 |
| AD, OA | 0.039 | 0.057 | 0.1731 |
| AD, OAA | 0.005 | 0.073 | 0.8966 |
| AD, GBM | 0.007 | 0.049 | 0.7708 |
| AD, AA | 0.031 | 0.053 | 0.2436 |
| AP, OA | 0.063 | 0.085 | 0.1426 |
| AP, OAA | 0.028 | 0.096 | 0.5592 |
| AP, GBM | 0.031 | 0.079 | 0.4431 |
| AP, AA | 0.055 | 0.082 | 0.1863 |
| OA, OAA | -0.035 | 0.079 | 0.3886 |
| OA, GBM | -0.032 | 0.058 | 0.2729 |
| OA, AA | -0.008 | 0.062 | 0.7968 |
| OAA, GBM | 0.002 | 0.074 | 0.9483 |
| OAA, AA | 0.027 | 0.077 | 0.492 |
| GBM, AA | 0.024 | 0.054 | 0.3775 |

Tabla 3 Fisher's PLSD en área de periles-SBNI
Significance Level: 5 %

Se encontró diferencias significativas de la sustancia blanca no afectada del lado contralateral al tumor con el área del tumor de forma específica con los siguientes tumores: cuando se comparó astrocitoma pilocítico con astrocitoma difuso se obtuvo una diferencia media de (0.091) ($p = 0.024$), astrocitoma difuso con oligoastrocitoma anaplásico diferencia media de (0.094) ($p = 0.012$) y el astrocitoma difuso con el astrocitoma anaplásico con una diferencia media de (0.066) ($p = 0.016$). El resto de los tumores sin diferencias significativas al comparar entre éstas áreas.

En la comparación intertumores de la sustancia blanca no afectada del lado contralateral al tumor con el área perilesional se obtuvo sólo diferencias entre el astrocitoma difuso con el oligoastrocitoma con una diferencia media de (0.082) ($p = 0.040$) y el astrocitoma difuso con el astrocitoma anaplásico diferencia media de (0.096) ($p= 0.010$).

Cuando se comparo la sustancia blanca normal de lado contralateral al tumor con la sustancia blanca normal ipsilateral al tumor se observo diferencia solo entre el astrocitoma pilocítico con el astrocitoma difuso con una diferencia media de (0.042) ($p = 0.020$).



Gráfica 7.Box-plot que muestra la distribución de los tumores de bajo y alto grado cuando se compara la SBNC con el área del tumor, área perilesional y SBNI.

Como se había mencionado antes la sustancia blanca normal contralateral al tumor se tomó como el grupo control, por eso es que la comparación de las diferentes regiones con ésta es de gran importancia. (Gráfica 7).

Entre los gliomas de bajo y alto grado de forma general no hubo diferencia significativa en el análisis entre el tejido tumoral con la sustancia blanca normal contralateral tampoco entre la sustancia blanca normal contralateral con el área perilesional, ni en la sustancia blanca normal contralateral con la sustancia blanca ipsilateral, esto con un análisis dirigido en los tipos de tumor.

Entre los valores obtenidos del área de la región tumoral comparado con la sustancia blanca perilesional no hubo diferencias, esto con un análisis de forma general en todos los tipos de tumores. En el tejido tumoral comparada con la sustancia blanca no afectada tanto ipsilateral como contralateral si se encontró diferencias.

En la sustancia blanca normal contralateral e ipsilateral no hubo diferencia entre los gliomas de bajo y alto grado, sin embargo se encontró gran diferencia con una amplia distribución comparándose con la sustancia blanca normal contralateral con el área del tumor, así como en el área perilesional.

Existe una diferencia marcada en los valores del tejido no afectado o sano en comparación con las áreas de tejido afectado como lo son el área del tejido tumoral y el área perilesional.

DISCUSIÓN

Los tumores de origen gliales son la principal neoplasia primaria del SNC en adultos. Siendo el glioblastoma multiforme el mas frecuente en la población adulta, este tiene a su vez el peor pronóstico y una pobre sobrevida a pesar de los avances en tratamientos. ¹

Los estudios de neuroimagen en especial la RM se convierte en el principal método para el estudio de estas neoplasias. Sin embargo en algunos casos aun resulta complicado la diferenciación por imagen entre los diferentes tipos y grados histológicos de estas neoplasias. Aún que se han establecido características por RM convencional de la presentación de cada uno de los tipos tumorales, algunos comparten características similares, por lo que resulta difícil establecer un diagnostico por imagen. Las técnicas de RM funcional en la con sus diferentes secuencias han venido proporcionando desde los años noventas un soporte para la RM convencional. Se han realizado múltiples estudios para la caracterización de los diferentes tipos de neoplasias gliales tales como la técnica de perfusión, difusión, tensor de difusión, espectroscopia las cuales presentan una utilidad sumamente importante en la confirmación del tipo glial. Cabe señalar que a pesar de los muchos estudios y trabajos realizados en la evaluación de las neoplasias gliales solo unos cuantos se han enfocado en el tejido adyacente a la lesión.

Esto toma relevancia al momento de elegir el tratamiento adecuado para el paciente es decir, de forma quirúrgica conocer el grado y tipo de infiltración de la sustancia blanca adyacente al tumor, esto con el fin de una mejor resección; y de la forma radioterapéutica conocer la extensión del tumor para abarcar de la mejor forma posible los campos para la radioterapia, con el fin de provocar menor neurotoxicidad al tejido sano.

El grado de infiltración celular al tejido adyacente no es posible determinarlo solo por el tipo histológico o por los hallazgos intraoperatorios. Es por eso que el grado de desarrollo que esta teniendo la neuroimagen ha recibido mucha atención. Se han hecho muchos intentos en tratar de definir de forma precisa los bordes de los tumores. Por ejemplo las secuencias potencias en T1, T1 contrastado y T2 se usan para caracterizar el tumor y sus bordes, la secuencia de Flair es la mas sensible para describir el edema perilesional. Sin embrago estas secuencias no proporcionan la información adecuada de la infiltración del tumor, por lo que se limitan solo a la capacidad estructural de las lesiones.³²

(Figura 6)

El tensor de difusión es una técnica que puede proporcionar esta información, tanto de forma cualitativa como cuantitativa. El principio físico de la difusión, que consiste en representar el movimiento de las moléculas de agua en un ambiente sin barreras o restricciones y en múltiples direcciones (movimiento Browniano). A este movimiento se le llama isotrópico y un ejemplo de este es el movimiento

que ocurre en el líquido cefalorraquídeo. Por el contrario, al movimiento que presenta restricción en algunas direcciones se le llama anisotrópico, un ejemplo es el que se presenta en las fibras de sustancia blanca del cerebro.³⁷

Las fibras de los axones son estructuras tubulares que mantienen una direccionalidad dependiendo la organización de estas, la difusión se comporta de manera diferente, por ejemplo el cuerpo calloso y los tractos cortico espinales son el grupo de fibras con mas organización y agrupación por lo que en estas existe mayor anisotropía.³⁸

La secuencia de difusión difiere del tensor de difusión en varios aspectos, uno es que la difusión mide la magnitud del movimiento de los protones en solo tres planos ortogonales, mientras que el tensor de difusión mide la magnitud y la direccionalidad del movimiento molecular utilizando como mínimo seis planos ortogonales.³⁹

Las técnicas mas usadas dependientes del tensor de difusión son la difusibilidad media que es similar al coeficiente de difusión aparente, la fracción de anisotropía que es cuantitativa y la tractografía que es una técnica cualitativa en 3D. El componente del tensor de difusión en el cerebro normal es la anisotropía, otorgando un valor de $FA=0$ en un ambiente isotrópico y $FA=1$ en un ambiente anisotrópico, este producto final se obtiene matemáticamente y esta representado en imagen por el mapa de fracción de anisotropía el cual se utiliza

mas frecuentemente en escala de grises, siendo lo mas hipo intenso = isotrópico y lo mas hiper intenso = anisotrópico. ⁴⁰

El tensor de difusión se puede utilizar con la medición de la fracción de anisotropía para valorar las porciones quísticas, sólidas y las que presentan mayor realce de los tumores, así como de la sustancia blanca adyacente a la lesión como la que está distante. Se ha visto que los tumores intracraneales cambian la organización de la sustancia blanca. ⁴¹

Las neoplasias gliales presentan un tipo de infiltración a través de las fibras de sustancia blanca, los de alto grado tienen mayor grado de invasión a las estructuras adyacentes. ⁹

Algunos tipos de estudios se han interesado en las diferencias de la fracción de anisotropía en los tejidos tumorales y han demostrado que existe asociación entre el daño de la sustancia blanca adyacente y los valores disminuidos de la fracción de anisotropía. En nuestro trabajo el valor mas bajo de fracción de anisotropía del tejido tumoral fue de un astrocitoma anaplásico, la fracción de anisotropía mas baja en la sustancia blanca adyacente al tumor fue de un oligoastrocitoma anaplásico, así como de la sustancia blanca normal ipsilateral y contralateral. En la sustancia blanca perilesional el valor de la fracción de anisotropía mas elevado fue de un astrocitoma difuso.

Existe la necesidad de saber si el edema que esta adyacente a la lesión es puramente edema o si es infiltración. Existen reportes de estudios entre gliomas y meningiomas dónde se ha visto que el edema producido por éstas lesiones extra axiales se trata de edema vasogénico y presentan valores de fracción de anisotropía mayores comparados con la fracción de anisotropía del edema adyacente a las neoplasias gliales, que nos pudiera hablar de infiltración.⁴²

En nuestro estudio no encontramos diferencias en los valores de la fracción de anisotropía en el tejido tumoral entre gliomas de bajo grado y los de alto grado al compararlos de forma general. Sin embargo si hubo diferencias al análisis entre los tipos de tumores encontrando diferencia significativa entre el astrocitoma pilocítico y el astrocitoma difuso ($p= 0.041$) y el astrocitoma pilocítico con el GBM con una mayor diferencia de ($p= 0.036$), esto es interesante ya que el astrocitoma pilocítico es grado I, en tanto que el astrocitoma difuso corresponde a grado II, por lo que podemos asumir que existe diferencias entre los grados subsecuentes de estas neoplasias. Además a mayor grado de diferencia de un tipo histológico a otro existirá mayor diferencia significativa en el valor de la fracción de anisotropía. Las neoplasias gliales tanto los astrocitomas grado II, III y IV son de tipo infiltrativo, siendo el III y IV los que presentan mayor afección a tejido adyacente. Por lo tanto dependiendo la naturaleza del tumor habrá diferencias en la fracción de anisotropía.

Otra hipótesis que arrojó nuestro estudio fue que la fracción de anisotropía del área perilesional aún que no mostró diferencia estadísticamente significativa entre los tumores, si hubo diferencias entre un grado tumoral a otro, en este

caso los astrocitomas pilocítico con los oligoastrocitomas y los oligoastrocitomas con los oligoastrocitomas anaplásicos, corroborando la hipótesis anterior.

Al realizar el análisis intrapaciente, aumentó la precisión de los resultados anteriores, encontrando cuatro diferencias significativas comparando la sustancia blanca no afectada del lado contralateral y el área del tumor donde el astrocitoma difuso aparece como común denominador, fortaleciendo el resultado.

En algunos casos se encontró mayor afección con la fracción de anisotropía comparada con la secuencia convencional T2, sobre todo en los gliomas de alto grado. Lo que supone que esta técnica provee mayor información sobre el tejido afectado y que no se puede ver por secuencias convencionales.

Como en otros estudios realizados, nosotros valoramos la sustancia blanca no afectada del lado ipsilateral al tumor y la del lado contralateral, esta última se tomaría como el grupo control. En la sustancia blanca no afectada contralateral se obtuvieron los valores mas elevados de fracción de anisotropía y comparada con la sustancia blanca ipsilateral no hubo diferencias significativas entre ellas de forma general entre los gliomas de bajo y alto grado.

El valor de la fracción de anisotropía se incrementa conforme se aleja del tumor, esto pudiera corresponder a la tendencia del grado de infiltración celular y la transición con la sustancia blanca no afectada.

El valor de fracción de anisotropía en sustancia blanca perilesional no mostró diferencia entre los tumores de bajo y alto grado de forma general, sin embargo comparando todos los tipos de tumores entre si hubo diferencia en la sustancia blanca perilesional entre los astrocitomas difusos y los astrocitomas anaplásico. Entre la sustancia blanca perilesional y la sustancia blanca no afectada contralateral se encontró diferencia significativa entre el astrocitoma difuso con el oligoastrocitoma ($p= 0.040$), siendo la primera vez en el análisis que hubo diferencias entre dos gliomas del mismo grado, entre los astrocitomas difuso con los astrocitomas anaplásicos ($p= 0.010$) con una mayor diferencia en esta ultima, siguiendo la misma tendencia que lo anterior.

Como se mostro anteriormente en la grafica 2 de boxplot, existe una amplia variabilidad gran variabilidad en la distribución de las variables por la presencia de los valores extremos de algunos tumores. También se observó que hay mayor variación en los tumores de bajo grado en todas las regiones evaluadas, sobre todo en la sustancia blanca no afectada ipsilateral y contralateral en comparación con los de alto grado que se presentaron mas estables.

Los valores de las medias de la sustancia blanca no afectada tanto ipsilateral como contralateral son mayores que las medias de las regiones del tumor y sustancia blanca perilesional.

En nuestros estudio se encontró que si existe diferencia significativa al comparar la sustancia blanca no afectada con el área el tumor y sustancia blanca perilesional.

Seria importante realizar un estudio con el uso de esta técnica de RM como mapa para los tipos de tratamiento tanto quirúrgico como radioterapéutico.

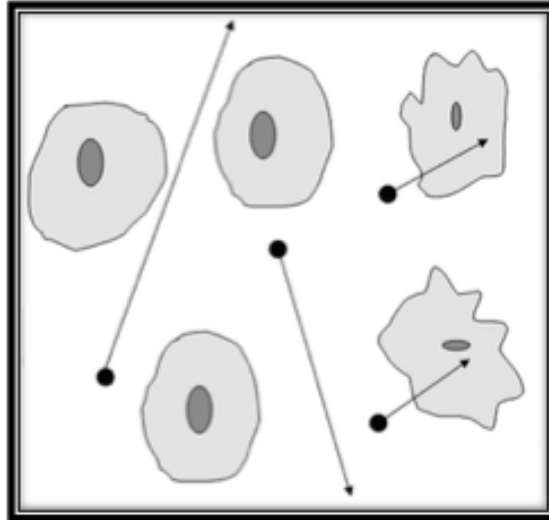
Existen limitaciones en nuestro estudio a pesar del número representativo de muestra, no tuvimos información si los pacientes habían recibido tratamiento médico con esteroides al momento del estudio de RM, ya que se ha visto que alteran de manera significativa el edema cerebral y no sabemos si esto pudiera estar relacionado con la variación de los valores. Otra limitación fue la colocación de manera subjetiva de los ROIs, ya que esto pudiera representar la forma no reproducible de la técnica, sin embargo a pesar de estas limitaciones se obtuvieron resultados similares a los encontrados en otros estudios.

CONCLUSIÓN

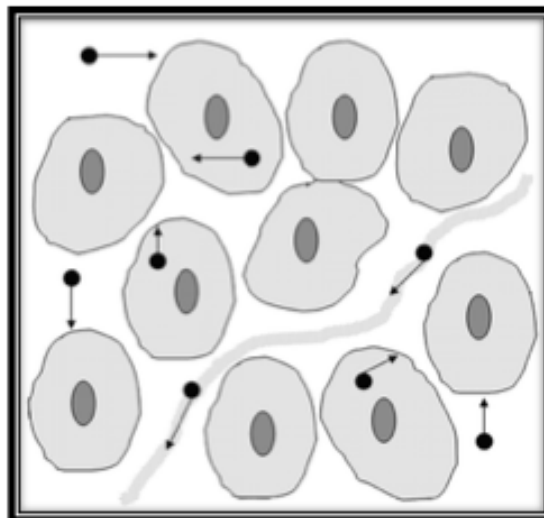
El tensor de difusión con la técnica de fracción de anisotropía se propone como una técnica funcional avanzada en proporcionar información micro estructural sobre la integridad de las fibras de sustancia blanca. Esto toma importancia en las neoplasias gliales considerando el tipo de infiltración que presentan. La disminución de la fracción de anisotropía de la sustancia blanca adyacente al tumor nos muestra que existe una gran probabilidad de infiltración celular perilesional. Aun que de forma general no se encontraron diferencias significativas, si se observo diferencias estadísticamente significativas entre tumores gliales de grados subsecuentes.

Además se corrobora que con esta técnica podemos ver mayor afección de sustancia blanca que la observada con las secuencias convencionales.

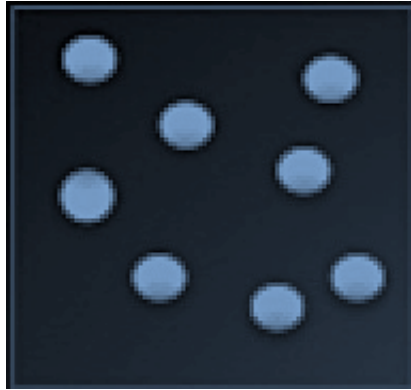
ANEXO 1. FIGURAS



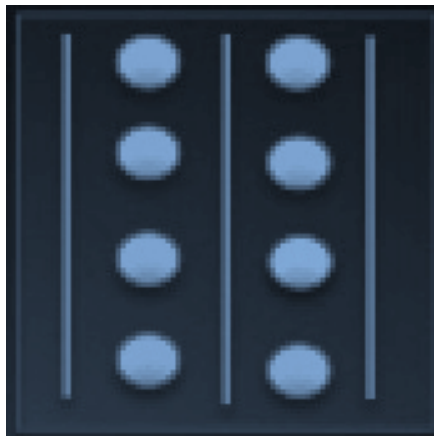
- **Fig. 1.** Mayor facilidad del movimiento aleatorio entre las moléculas de agua, "Sin restricción en la Difusión." Esquemático por menor cantidad de células y alteración en las membranas. (Adaptado de Dow Mu AJR 2007)



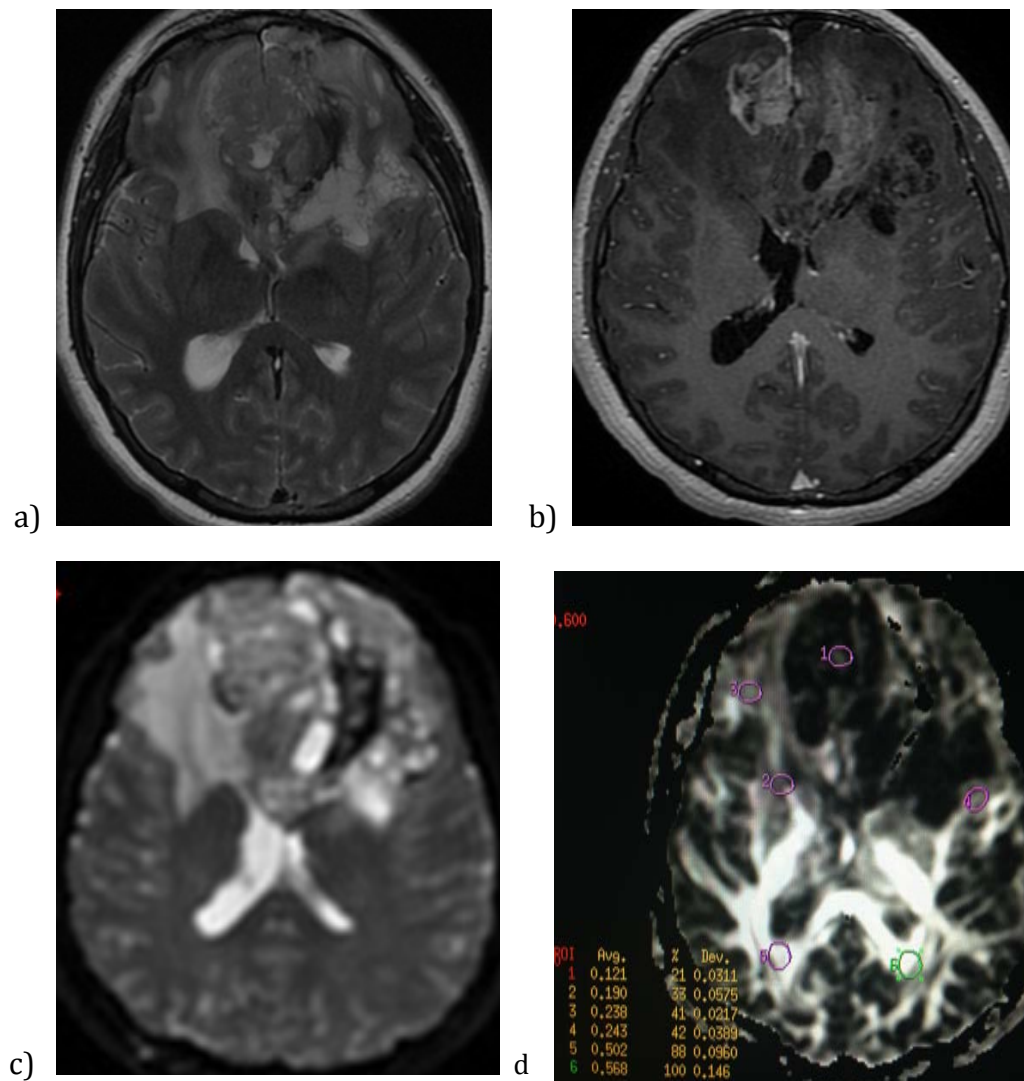
- **Fig 2.** Disminución del movimiento aleatorio de las moléculas de agua, "Restricción en la Difusión". Esquemático por aumento en la cantidad de células y membranas celulares normales. (Adaptado de Dow Mu AJR 2007)



□ **Figura 3.** Esquema del movimiento molecular libre (isotrópico)

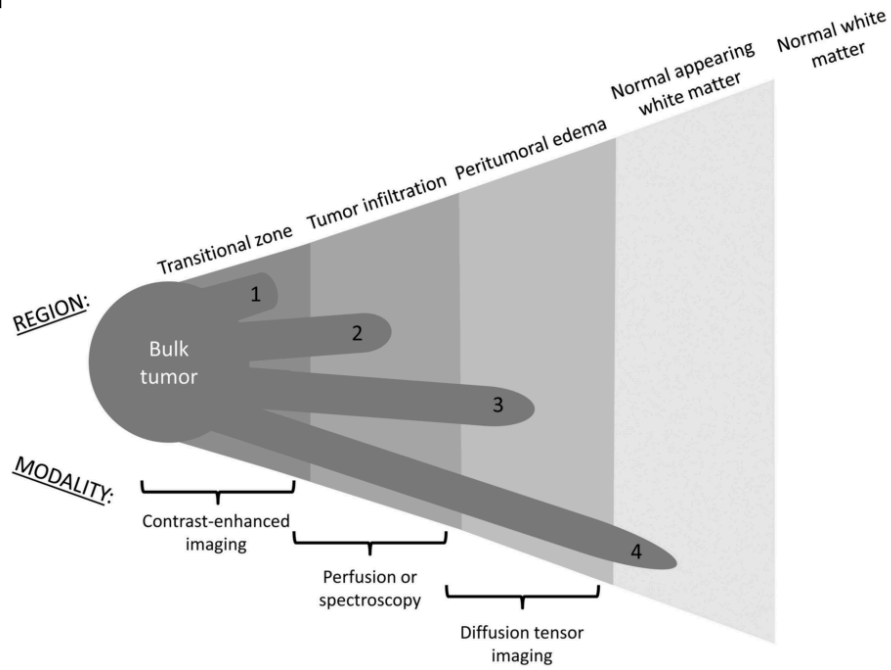


□ **Figura 4.** Esquema del movimiento molecular con barreras (anisotrópico)



□ **Figura 5.** GBM frontal. a) T2 axial, b) SPGR+c axial, c) DTI, d) Fracción de Anisotropía FA, con ROIs.

□



□

Fig 6. Esquema que muestra las áreas del tumor y las regiones adyacentes y las diferentes secuencias de RM con las que se pueden evaluar. (AJNR Am J Neuroradiol 35:439–44 Mar 2014)

BIBLIOGRAFÍA

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A, et al. Cancer Statics, 2013. Cancer J Clinic 2013; 63: 11-30
2. INEGI 2012. Estadísticas de mortalidad. Cubos dinámicos y CONAPO 2012. Proyecciones de la Población de México 2010-2050.
3. Informe anual 1a. Sesión Ordinaria 2011, INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA MANUEL VELASCO SUÁREZ
4. Ahsan H, Neugut AL, Bruce JN. Tds rnincidence of primary malignant brain tumorsin USA, 1981-1990. Inter J Epidemiol 1995;24:1078-85.
5. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al. The 2007 WHO classification of tumors of the central nervous system. Acta Neuropathol. 2007; 2:97-109.
6. Stanley U, Ahn D, Johnson G, Law M, Zagzag D, & Grossman, R. I. (2004). Diffusion-tensor MR imaging of intracranial neoplasia and associated peritumoral edema: introduction of the tumor infiltration index. Radiology, 232(1), 221–228.
7. Johnson P, Hunt S, Drayer B. Human cerebral gliomas: correlation of postmortem MRimaging and neuropathologic findings. Radiology 1989;170:211–17

8. Kelly P, Daumas-Duport C, Kispert D, et al. Imaging-based stereotaxic serial biopsies in untreated intracranial glial neoplasms. *J Neurosurg* 1987;66:865–74 5.
9. Ito U, Tomita H, Tone O et al. (1990b). Formation and resolution of White matter oedema in various types of brain tumors. *Acta Neurochir* 51: 149-151.
10. Platten M, Wick W, Blood-brain barrier and brain edema. *Clinical Neurology* 2012; 104: 53-62.
11. Geer CP, Grossman SA (1997) Interstitial fluid flow along white matter tracts: A potentially important mechanism for the dissemination of primary brain tumors. *Journal of Neuro-Oncology* 32: 193–201.
12. Cha, S. (2006). Update on brain tumor imaging: from anatomy to physiology. *American Journal of Neuroradiology*, 27(3), 475–487.
13. Dean, B. L., Drayer, B. P., Bird, C. R., Flom, R. a, Hodak, J. a, Coons, S. W., & Carey, R. G. (1990). Gliomas: classification with MR imaging. *Radiology*, 174(2), 411–415.
14. Osborn AG. Astrocytomas and other glial neoplasms. In: Patterson AS, ed. *Diagnostic Neuroradiology*. St. Louis: Mosby; 1994:529–78
15. Okamoto K, Ito J, Takahashi N, et al. MRI of high-grade astrocytic tumors: early appearance and evolution. *Neuroradiology* 2002;44:395–402
16. Castillo, M. (2014). History and Evolution of Brain Tumor Imaging : Insights through, 273(2), 111–125.

17. Lee, S.K. (2012). Diffusion Tensor and Perfusion Imaging of Brain Tumors in High-Field MR Imaging. *Neuroimaging Clinics of North America*, 22(2), 123–134.
18. Tien RD, Flesberg GJ, Friedman H, Brown M, MacFall J. MR imaging of high-grade cerebral gliomas: value of diffusion weighted echoplanar pulse sequences. *AJR Am J Roentgenol* 1994;162:671–677
19. Murakami R, Hiarir T, Sugahara T, et al. Grading astrocytic tumors by using apparent diffusion coefficient parameters: superiority of a one- versus two-parameter pilot method. *Radiology* 2009;251:838–45
20. Kono K, Inoue Y, Nakayama K, The Role of Diffusion-weighted Imaging in Patients with Brain Tumors, *AJNR Am J Neuroradiol* July 2001;22:1081–1088.
21. Tien RD, Flesberg GJ, Friedman H, Brown M, MacFall J. MR imaging of high-grade cerebral gliomas: value of diffusion weighted echoplanar pulse sequences. *AJR Am J Roentgenol* 1994;162:671–677
22. Le Bihan D, Bretón E, Lallemand D, Aubin ML, Vignaud J, Laval-Jeantet M. Separation of diffusion and perfusion in intravoxel incoherent motion MR imaging. *Radiology* 1988; 168(2): 497-505.
23. Celso Hygino da Cruz Jr.; Emerson L. Gasparetto; Roberto C. Domingues; Romeu C. Domingues, Diffusion-Weighted MR Imaging in Brain Tumor. *CDPI e Multi-Imagem Ressonância Magnética* 154: 78-86, 2003

24. Kono, K., Inoue, Y., Nakayama, K., Shakudo, M., Morino, M., Ohata, K., Yamada, R. (2001). The role of diffusion-weighted imaging in patients with brain tumors. *AJNR. American Journal of Neuroradiology*, 22(6), 1081–8.
25. Dow-Mu K, Collins D, Diffusion-Weighted MRI in the Body: Applications and Challenges in Oncology, *AJR*:188, June 2007
26. Douek P, Turner R, Pekar J, Patronas N, Le Bihan D. MR color mapping of myelin fiber orientation. *J Comput Assist Tomogr* 1991;15(6):923–929. 67.
27. Huston, J. M., & Field, A. S. (2013). Clinical Applications of Diffusion Tensor Imaging. *Magnetic Resonance Imaging Clinics of North America*, 21(2), 279–298
28. Hagmann, P., & Jonasson, L. (2006). Understanding diffusion mr imaging techniques: From scalar diffusion-weighted imaging to diffusion tensor imaging and beyond. *Radiographics: A Review Publication of the Radiological Society of North America, Inc*, 26, 205–223.
29. Basser PJ, Mattiello J, LeBihan D: Estimation of the effective self-diffusion tensor from the NMR spin echo. *J Magn Reson B* 103:247-254, 1994.
30. Basser PJ, Pierpaoli C. Microstructural and physiological features of tissues elucidated by quantitative diffusion tensor MRI. *J Magn Reson B* 1996;111: 209–19.

31. Ma, L., & Song, Z. J. (2013). Differentiation between low-grade and high-grade glioma using combined diffusion tensor imaging metrics. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 115(12), 2489–2495.
32. Deng, Z., Yan, Y., Zhong, D., Yang, G., Tang, W., Lü, F, Liu, B (2010). Quantitative analysis of glioma cell invasion by diffusion tensor imaging. *Journal of Clinical Neuroscience*, 17(12), 1530–1536.
33. Provenzale, J. M., McGraw, P., Mhatre, P., Guo, A. C., & Delong, D. (2004). Peritumoral brain regions in gliomas and meningiomas: investigation with isotropic diffusion-weighted MR imaging and diffusion-tensor MR imaging. *Radiology*, 232(2), 451–460.
34. Price, S. J., Burnet, N. G., Donovan, T., Green, H. a L., Peña, a., Antoun, N. M., ... Gillard, J. H. (2003). Diffusion tensor imaging of brain tumours at 3 T: A potential tool for assessing white matter tract invasion? *Clinical Radiology*, 58(6), 455–462.
35. Zolal, A., Hejcl, A., Malucelli, A., Novakova, M., Vachata, P., Bartos, R., ... Sames, M. (2013). Distant white-matter diffusion changes caused by tumor growth. *Journal of Neuroradiology*, 40(2), 71–80.
36. Ferda, J., Kastner, J., Mukensnabl, P., Choc, M., Horemužová, J., Ferdová, E., & Kreuzberg, B. (2010). Diffusion tensor magnetic resonance imaging of glial brain tumors. *European Journal of Radiology*, 74(3), 428–436.
37. Hajnal JV, Doran M, Hall AS, et al. MR imaging of anisotropically restricted diffusion of water in the nervous system: technical,

anatomic and pathologic considerations. *J Comput Assist Tomogr* 1991;15:1–18.

38. Stadlbauer A, Nimsy C, Gruber S, et al. Changes in fiber integrity, diffusivity, and metabolism of the pyramidal tract adjacent to gliomas: a quantitative diffusion tensor fiber tracking and MR spectroscopic imaging study. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007;28(3):462–9
39. Pierpaoli C, Basser PJ. Toward a quantitative assessment of diffusion anisotropy. *Magn Reson Med* 1996;36:893–906.
40. Basser PJ, Pierpaoli C. Microstructural and physiological features of tissues elucidated by quantitative-diffusion-tensor MRI. *J Magn Reson B* 1996;111: 209–19
41. Sinha S, Bastin ME, Whittle IR, Wardlaw JM. Diffusion tensor MR imaging of high-grade cerebral gliomas. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002;23(4):520–7.
42. De Belder, F. E., Oot, A. R., Van Hecke, W., Venstermans, C., Menovsky, T., Van Marck, V., ... Parizel, P. M. (2012). Diffusion Tensor Imaging Provides an Insight Into the Microstructure of Meningiomas, High-Grade Gliomas, and Peritumoral Edema. *Journal of Computer Assisted Tomography*, 36(5), 577–582.

