



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA



DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
CURSO DE ESPECIALIZACION EN NEURORRADIOLOGIA
INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGIA Y NEUROCIROGIA
"MANUEL VELASCO SUAREZ"
DEPARTAMENTO DE NEUROIMAGEN

CAMBIOS POR RADIONECROSIS vs. TUMORES RECURRENTES:
DIFERENCIACION MEDIANTE IMÁGENES POTENCIADAS EN DIFUSION (DWI).

TESIS

PARA OBTENER EL TITULO DE
NEURORRADIOLOGO

PRESENTA:

DRA. ANA MARIA CORTES RUBIO.

TUTOR:

DR. ROGER CARRILLO MEZO

MÉXICO D.F.

2008



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.

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGIA Y NEUROCIRUGIA
"MANUEL VELASCO SUAREZ"

DR. RICARDO COLIN PIANA
DIRECTOR DE ENSEÑANZA
INN "MVS"

DR. JESUS RODRIGUEZ CARBAJAL
PROF. TITULAR DEL CURSO DE NEURORRADIOLOGIA
INN "MVS"

DR. ROGER CARRILLO MEZO
NEURORRADIOLOGO
INN "MVS"
TUTOR DE LA TESIS

TESIS DE NEURORRADIOLOGIA

TITULO:

CAMBIOS POR RADIONECROSIS vs. TUMORES RECURRENTES: DIFERENCIACION MEDIANTE IMÁGENES POTENCIADAS EN DIFUSION (DWI).

AUTOR:

Dra. Ana María Cortés Rubio

INSTITUCION:

Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez"

TUTOR:

Dr. Roger Carrillo Mezo
Neurorradiólogo. Departamento de Neuroimagen. INNN "MVS"

COAUTORES:

Dra. Perla Salgado Lujambio
Neurorradiólogo. Departamento de Neuroimagen. INNN "MVS"

Dr. Sergio Moreno Jiménez
Radio neuro cirujano. Departamento de Radio-neuro-cirugía. INNN "MVS"

Dr. Axayacalt Gutiérrez Aceves
Radio neuro cirujano. Departamento de Radio-neuro-cirugía. INNN "MVS"

AGRADECIMIENTOS

A Maximiliano por ser el motor de mi vida.

A Nelson por sus lecciones de vida, inagotable paciencia e inmenso amor.

A mis padres por su incondicional apoyo.

A mi maestro Roger Carrillo por compartirme su sabiduría.

A mis profesores, al Instituto.

A Dios.

INDICE

RESUMEN	1
ANTECEDENTES	2
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	9
HIPOTESIS	10
OBJETIVOS	11
JUSTIFICACION	12
METODOLOGIA	14
RESULTADOS	16
DISCUSION	22
CONCLUSIONES	25
REFERENCIAS	26

RESUMEN

Antecedentes y objetivos: La radionecrosis es uno de los efectos secundarios de la terapia de radiación en los gliomas de alto grado; las características imagenológicas entre ésta y la recidiva tumoral son similares y su adecuada diferenciación es crucial para determinar el pronóstico y tratamiento. Diversos métodos de imagen se han estudiado para lograr esta diferenciación, entre ellos la imagen de difusión por RM.

Material y métodos: Se evaluaron 32 pacientes con diagnóstico histopatológico de tumor glial con pruebas de PET-FDG con resultados positivo y negativo para recidiva tumoral que hayan sido sometidos a radioterapia. Se analizaron sus IRM postradioterapia, se determinaron los valores de ADC a partir de la secuencia de difusión en sitios tales como: el centro de la lesión; el sitio de reforzamiento con gadolinio y la zona de edema circundante.

Resultados: Del total de pacientes, 25 tenían recurrencia tumoral (78.5%) y 7 cambios postradioterapia (21.5%)

Al comparar los valores de ADC en el centro de la lesión entre el grupo de radionecrosis y recidiva con necrosis se encontró mínima significancia ($p=0.148$); en el sitio de reforzamiento entre los pacientes con radionecrosis y los pacientes con necrosis y recidiva tumoral los valores no fueron significativos ($p=0.934$). Entre el grupo de pacientes con cambios inflamatorios sin recidiva y cambios inflamatorios con recidiva el valor estadístico no fue significativo ($p=0.232$). Se compararon los valores de ADC en el sitio del edema circundante a la lesión entre el grupo de pacientes con radionecrosis y el grupo recidiva con necrosis encontrándose diferencias ligeramente significativas ($p=0.054$).

Conclusiones: Aunque estadísticamente no hubo diferencias altamente significativas, nosotros consideramos que la técnica de difusión por RM es una herramienta útil aunada a las otras técnicas de imagen para diferenciar entre la recurrencia tumoral y la necrosis postradioterapia.

ANTECEDENTES

Los tumores cerebrales figuran entre las principales causas de muerte en los adultos (1). El 80% de este tipo de tumores son oligodendrogliomas y astrocitomas con grados variables de malignidad. El glioma más frecuente y maligno es el glioblastoma multiforme (2,3) cuyo pronóstico a corto plazo sigue siendo malo a pesar de los avances tecnológicos en cuanto a su diagnóstico y tratamiento (4,5,6). No obstante, algunos de los factores asociados a la sobre vivencia elevada incluyen la combinación terapéutica de la quimioterapia y la radioterapia (7). El aumento de la sobrevivencia proporcionado por la radioterapia es del 100 al 150% (8,9), sin embargo su uso causa déficit neurológico en un 2-5% de los pacientes (10,11,12) y en ocasiones puede producir rediferenciación histológica, lo cual causa controversia de su uso en pacientes con gliomas de malignidad baja e intermedia (13,14).

La meta en los tratamientos con radiación ionizante es dirigir la mayor cantidad de radiación al tumor evitando que la dosis dirigida al parénquima cerebral normal rebase los límites de seguridad. La mejoría de las técnicas de radioterapia ha disminuido la aparición de complicaciones serias, pero sigue habiendo casos de necrosis cerebral (15). La latencia de radionecrosis puede acortarse si se sube la dosis administrada y los cambios histológicos iniciales consisten en pequeños focos de hemorragias capilares y aumento de la permeabilidad capilar, éstas lesiones se extienden rápidamente a regiones no irradiadas del tejido cerebral. En etapas tardías las lesiones post-radiación se caracterizan por la presencia de gliosis pronunciada, degeneración progresiva y esclerosis de los vasos adyacentes. Las neuronas son afectadas solamente de manera focal y secundaria; las meninges y sus vasos sanguíneos, así como las estructuras superficiales como la corteza se afecta con menor frecuencia (16). El tiempo de aparición de las lesiones va de meses a años después del tratamiento lo cual puede llevar a un diagnóstico erróneo de recurrencia del tumor original (17). Se ha propuesto que las alteraciones vasculares pueden ser un factor importante en la producción de necrosis tardía, la cual puede simular una recurrencia del tumor primario (18,19).

Los avances en neuroradiología e histopatología han ayudado a caracterizar la radionecrosis de manera más precisa, además de que algunas intervenciones podrían ayudar a su progresión

(20,21,22). La incidencia de radionecrosis va de 5 al 24% aproximadamente dependiendo de la serie, siendo mayor en los estudios basados en autopsias (22).

Los diversos mecanismos que pudieran contribuir a la neurotoxicidad inducida por la radiación incluyen daño vascular, daño a la sustancia blanca; alteraciones al sistema de enzimas de la fibrinólisis y mecanismos inmunológicos (23).

En la lesión aguda inducida por radiación existe una vasodilatación transitoria con cambios variables en la permeabilidad capilar que, en ocasiones, se manifiesta como edema vasogénico (24).

En las lesiones crónicas inducidas por radiación los hallazgos patológicos son: daño endotelial, ectasia vascular y telangiectásias, lo cual provoca aumento en la permeabilidad capilar y edema citotóxico y vasogénico. Existen cambios vasculares progresivos que incluyen engrosamiento de la pared del vaso por hialinización, con una trombosis resultante, infarto y necrosis (25).

Se sabe también que los oligodendrocitos de la sustancia blanca son extremadamente sensibles a la radiación y que su destrucción está asociada a desmielinización secundaria (25,26).

En relación a las alteraciones metabólicas se ha descrito disminución en la glucólisis con disminución en el consumo de glucosa que se correlaciona con la disminución de glucosa y oxígeno en los estudios de PET (27).

Las variantes de radionecrosis mejor descritas presentan dos patrones que son: en queso Suizo y en burbujas de jabón. El primero, se observa como alteración difusa de la sustancia blanca y la corteza adyacente que provoca reforzamiento de sus márgenes, entremezclado con focos de necrosis. El segundo es similar pero más pequeño (23).

La diferenciación radiológica de los efectos del tratamiento de neoplasias recurrentes o progresivas después de radioterapia es difícil. Las modalidades usadas para determinar lesiones anormales de tumores malignos incluyen CT, MR convencional y perfusión, espectroscopia, tomografía por emisión de positrones (PET), y tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT).

Durante los últimos 40 años, el estudio de tomografía por emisión de positrones (PET) ha dejado de ser una herramienta utilizada exclusivamente en investigación para convertirse en una modalidad de imagen con valor clínico. En la actualidad hay una amplia gama de equipos de PET que incluyen

sistemas de complejidad variable (28). De igual manera la radioquímica asociada al PET ha ido madurando durante los últimos 20 años.

Los cuatro radiotrazadores más utilizados en PET son: Fluoro-18, Carbono-11, Nitrógeno-13 y Oxígeno-15. Estos radionúclidos son isótopos de elementos que se encuentran comúnmente en los compuestos biológicos (carbono, nitrógeno y oxígeno) o sirven como un reemplazo isotérico para el hidrógeno. Los radiotrazadores más utilizados son el ^{11}C y ^{18}F , dado que su vida media es más larga que la de sus congéneres. En oncología el radiofármaco más utilizado es el F-18 fluorodesoxiglucosa (FDG) el cual es sintetizado de manera rutinaria utilizando fluoruro en una reacción de desplazamiento fluoro- por- alfil sulfonato $\text{S}_{\text{N}}2$. La elevada captura de FDG a nivel cerebral de manera normal hace que la interpretación de las imágenes sea difícil en algunos casos, esto llevo al desarrollo de nuevos radiofármacos cuya captura o localización se basara en el uso de una molécula diferente a la glucosa y que tuviera mecanismos diferentes. Esto es particularmente verdadero en aplicaciones oncológicas, en donde los trazadores de PET han sido desarrollados para seguir la síntesis de proteínas o de ácido desoxirribonucleico (DNA).

Se ha desarrollado gran cantidad de aminoácidos marcados con la intención de medir los índices de síntesis de proteínas utilizando PET (29), tales como [S-metil- ^{11}C]-L-metionina y [carboxi- ^{11}C]-L-metionina, los cuales han demostrado ser útiles para delimitar tejido tumoral (30). A pesar de que el número de radiotrazadores para PET está en el rango de los cientos, aún queda mucho trabajo por desarrollar y en México se cuenta en la actualidad solamente con FDG-glucosa.

Tsuyuguchi y colaboradores evaluaron la utilidad clínica del Met-PET para la diferenciación entre el glioma maligno recurrente (GMR) y necrosis post-radiación (NPR) después de radiocirugía estereotáctica. Estudiaron 11 pacientes con gliomas de grados III o IV, los cuales habían sido sometidos a radioterapia, concluyendo que el Met-PET es un estudio sensible y preciso para lograr la diferenciación (31).

Patronas y colaboradores reportaron los resultados preliminares después de evaluar cinco casos de pacientes con diagnóstico inicial de astrocitomas grado II, quienes posteriormente presentaron deterioro neurológico encontrando que el PET con FDG-glucosa fue útil para diferenciar los casos de

radionecrosis de los de recurrencia tumoral. Todos los casos fueron confirmados histológicamente mediante biopsia o autopsia (32).

Valk y colaboradores utilizaron PET con rubidio -82 (^{82}Rb) y fluorine-18-fluorodesoxiglucosa (^{18}FDG) para diagnosticar recurrencia de tumor activo y para diferenciar la lesión secundaria a radiación intersticial en gliomas malignos, encontrando que la naturaleza funcional del PET permite hacer la diferenciación que no se logra en los estudios anatómicos de neuroimagen (33).

Ricci y colaboradores concluyeron en su estudio que el PET FDG tiene una utilidad limitada para la diferenciación entre recurrencia tumoral y radionecrosis, encontrando que se pueden presentar tanto falsos positivos como falsos negativos que contribuyen a valores inaceptablemente bajos de sensibilidad y especificidad (34).

En otro estudio realizado por Thompson y colaboradores se concluyó que el PET FDG es insuficiente para diferenciar entre radionecrosis y progresión tumoral (35).

Se han realizado estudios para valorar la utilidad del PET ya sea con FDG o con Met para valorar el diagnóstico diferencial con resultados variables.

Chao y colaboradores hicieron una gran aportación al demostrar que al hacer un co-registro entre la IRM y el PET-FDG se mejora la sensibilidad, haciéndolo una herramienta útil para diferenciar entre radionecrosis y recurrencia de metástasis cerebrales (34).

La difusión por IRM es fundamentalmente diferente a las secuencias de T1 y T2 de la IRM. De hecho los principios físicos que subyacen a la difusión hacen que sea más fácil de entender. Las secuencias en T1 y T2 de IRM se basan en el tiempo que se tardan las moléculas en regresar a su estado original de reposo después de haber recibido una serie de excitaciones. La difusión de la IRM se basa en la habilidad para "pintar" visualmente la velocidad relativa a la cual las moléculas de agua difunden en el tejido. En el cerebro humano la difusión es mayor en los ventrículos donde hay pocas barreras para la difusión de las moléculas de agua. La difusión de las moléculas en el parénquima cerebral es significativamente más lenta debido a la presencia de varias estructuras como membranas y capas de mielina que impiden la translación de las moléculas de agua. De ésta manera los ventrículos aparecerán hipointensos respecto al parénquima cerebral (36,37).

La mayoría de estas lesiones, representadas generalmente por una masa sólida, hiperintensa con edema circundante, se localizan dentro o cercanas al sitio primario de la enfermedad y dentro del volumen irradiado. Las neoplasias recurrentes y las lesiones radioinducidas tienen un aspecto radiológico similar debido a alteraciones de la barrera hematoencefálica (38).

Los primeros en describir la imagen de resonancia por difusión fueron Steiskal y Tanner en 1965, en su reporte ellos utilizaron una secuencia de pulso de T2 con pulsos extra gradiente que eran de igual magnitud y en dirección opuesta (39) Esta secuencia permitía la medición del movimiento neto de agua en una dirección y a un tiempo. Para medir el índice de movimiento a lo largo de una dirección, por ejemplo una dirección x, estos dos gradientes extra son iguales en magnitud pero opuestos en dirección para todos los puntos en la misma localización X. Sin embargo, la fuerza de estos dos gradientes balanceados incrementa con la dirección X, por consiguiente, si una parte de tejido contiene agua que no tiene un movimiento neto en una dirección x, los dos gradientes balanceados se cancelan el uno al otro. La intensidad de la señal resultante de dicha parte es igual a su intensidad en una imagen obtenida con la misma secuencia sin gradientes de difusión. Sin embargo, si las moléculas de agua tienen un movimiento neto en una dirección x (Ej., aunadas a difusión), están sujetas al primer gradiente de pulso en una localización x y el segundo pulso a una localización diferente a esta localización. Los dos gradientes nos son iguales en magnitud y no pueden ser cancelados. La diferencia en la magnitud del gradiente de pulso es proporcional al desplazamiento neto en la dirección x que ocurre entre los dos gradientes de pulso, y el movimiento rápido de protones de agua experimenta un desfase neto más grande. La intensidad de señal resultante en la parte de tejido continente de protones en movimiento es igual a la intensidad de señal en una imagen T2 disminuida por una cantidad relativa a un índice de difusión.

La intensidad de señal de una parte de tejido es calculada: $S = S_0 \exp(-2b^2 D)$, donde S_0 es la intensidad de señal en el T2 (o $b = 0$ sec/mm²) imagen, la sensibilidad del factor de difusión b es igual a $\frac{g^2 G^2 d^2}{2}$ ($D = d/3$), y D es el coeficiente de difusión, g es el radio giro magnético. G es la magnitud d , d lo ancho de, y D el tiempo entre los dos gradientes de pulso de difusión.

De acuerdo con la ley de Fick, la difusión verdadera e el movimiento neto de moléculas aunada un gradiente de concertación, Con la imagen de resonancia magnética, el movimiento molecular aunado a la concentración de gradientes no puede ser diferenciado del movimiento molecular con los gradientes de presión, gradientes térmicos o interacciones térmicas (40) También con la imagen

de RM no corregimos la fracción de volumen disponible o incrementar la distancia entre dos vías tortuosas. Por consiguiente cuando estamos midiendo movimiento molecular con imagen por difusión, solo un Coeficiente de Difusión Aparente (ADC) puede ser calculado $S = S_0 \exp(-2b \text{ ADC})$

Con el desarrollo de gradientes de alta definición, la imagen de difusión puede ser desarrollada en un eco-planar en secuencia T2. Con esta secuencia se logra marcada disminución del tiempo de imagen y artefactos de movimiento y la incrementada sensibilidad a cambios de señal aunados al movimiento molecular, como resultado la secuencia de difusión se convierte en una secuencia factible de realizar clínicamente.

Dado que los valores ADC de la materia gris y blanca son similares, típicamente no hay contraste en la imagen exponencial o mapa ADC. El contraste entre la materia gris y blanca vista en la imagen de difusión es ligada con el contraste de T2. Este componente residual de T2 en la imagen de difusión hace importante visualizar tanto la imagen exponencial o ADC como la imagen de difusión. En lesiones agudas como el infarto, el T2 contrastado y los efectos de difusión pueden incrementar la imagen de difusión, Por consiguiente se ha encontrado que se identifican regiones de difusión disminuida con más calidad con las imágenes de difusión. Los mapas de ADC son usados para excluir el "T2 resaltado" como la causa de una señal de alta intensidad en las imágenes de difusión. La imagen exponencial y el mapeo ADC son útiles en detectar áreas de difusión incrementada que están enmascaradas por los efectos del T2 en la imagen de difusión.

La imagen potenciada en difusión (DWI) ha sido considerada como medio para definir y distinguir características morfológicas, incluyendo edema, necrosis, y tejido tumoral, midiendo diferencias en el coeficiente de difusión aparente (ADC) causadas por las alteraciones de la movilidad del protón del agua. Estas diferencias se piensa son el resultado de cambios en el equilibrio entre el agua intra y extracelular y los cambios en la estructura de ambos compartimientos.

Estudios neuro-oncológicos previos aplicaron esta técnica para evaluar la celularidad en gliomas y para determinar el grado del tumor no invasor. La intensidad de la señal y ADCs en tejido neoplásico, edema peritumoral, y tejido normal del cerebro se ha reportado para gliomas de bajo y alto grado, meningiomas, y metástasis cerebrales. Tejido cerebral necrótico del lóbulo temporal, luego de realizar radioterapia de carcinoma nasofaríngeo fue estudiado también con DWI. Los

valores reportados de ADC para las neoplasias gliales de alto grado varían a partir 1.1 a 1.37×10^{-3} mm/s². ADCs en edema peritumoral y necrosis del lóbulo temporal después de realizar radioterapia de carcinoma nasofaríngeo fueron reportados como 1.29 y 2.88×10^{-3} mm/s² en dos estudios, respectivamente (41).

Hein y colaboradores mostraron que el estudio de difusión es útil para diferenciar recurrencia de no recurrencia de un tumor. Ellos midieron los coeficientes de difusión aparente (ADC) por resonancia magnética para caracterizar y diferenciar las características morfológicas del edema, la necrosis y el tejido tumoral en pacientes con gliomas de alto grado ya tratados. Hicieron un estudio retrospectivo de 18 pacientes que presentaban áreas de reforzamiento con el contraste en las IRM. Midieron tanto los valores de ADC como los índices de ADC (ADC de lesión con reforzamiento a ADC de la sustancia blanca contralateral) y lo compararon contra el resultado del diagnóstico final. La recurrencia fue establecida ya sea por examen histopatológico o por el curso clínico de la enfermedad en combinación con los estudios de imagen (7 y 11 pacientes respectivamente). Los pacientes con recurrencia y no recurrencia pudieron diferenciarse utilizando las medidas de los valores de ADC así como los índices de ADC. Los índices de ADC en el grupo de recurrencia fueron significativamente menores a los del grupo de no recurrencia (36).

Chan y colaboradores demostraron que los ADC de las lesiones inducidas por radiación son significativamente mayores que las del parénquima cerebral normal (20).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Descritos los antecedentes, podemos hacer énfasis en la necesidad de estudiar las diferencias existentes entre la radionecrosis y una recurrencia tumoral con DWI para tener así una primera aproximación de la lesión antes de someter al paciente a otra técnica de imagen como lo es el PET o el SPECT.

Al existir diferencias histológicas claras entre la neoplasia recurrente y el parénquima cerebral alterado por el tratamiento agresivo, las neoplasias son representados por áreas de células viables con núcleos modificados y una red densa de procesos citoplasmáticos, mientras que la necrosis de post-tratamiento demuestra solamente una falta de células viables (42,43), los ADC's que se obtuvieron de los estudios ya realizados a pacientes en el INN y N son diferentes entre un tumor recurrente y una lesión por radionecrosis.

HÍPOTESIS

Hipótesis alterna: Los valores del ADC son menores en la radionecrosis que en la recurrencia tumoral. IRM de difusión y su correspondiente ADC es útil para la diferenciación entre recurrencia tumoral y radionecrosis en pacientes con tumores gliales previamente tratados.

OBJETIVOS

- Determinar si la secuencia de difusión es un método útil para diferenciar la radionecrosis de la recidiva tumoral.

JUSTIFICACIÓN

La frecuencia de recurrencia tumoral postradioterapia es del 38-63% a en los primeros 2 años (44), sin embargo este tratamiento no es inocuo y como principal efecto secundario se encuentra la radionecrosis con una incidencia de 5 al 24% aproximadamente dependiendo de la serie, siendo mayor en los estudios basados en autopsias. El tiempo de aparición de las lesiones va de meses a años después del tratamiento lo cual puede llevar a un diagnóstico erróneo de recurrencia del tumor original (45)

La diferenciación radiológica de los efectos del tratamiento de neoplasias recurrentes o progresivas después de radioterapia es difícil. El acercamiento terapéutico depende de esta correcta clasificación, y así, de la decisión sobre las medidas para tratar la lesión, de obtener un diagnóstico definido y de aumentar la supervivencia del paciente. Por tal motivo han surgido diversos estudios con la finalidad de encontrar el método idóneo para un diagnóstico más confiable. Recientemente Hein y cols., intentaron hacer la diferenciación entre estas dos entidades utilizando el método ADC con resultados exitosos. Otros autores han investigado el uso de otras modalidades para determinar lesiones anormales de tumores malignos incluyendo CT, MR convencional y perfusión, imagen por DSC-MR (dynamic susceptibility contrast-enhanced MR), espectroscopia, tomografía por emisión de positrones (PET), y tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT). Sin embargo cada una de ellas tiene una especificidad limitada por lo que solo han demostrado ser un apoyo diagnóstico.

A pesar de los diversos estudios, la biopsia se vuelve necesaria, y los resultados patológicos generalmente son opuestos al diagnóstico sugerido por el estudio imagenológico.

Ya mencionamos la dificultad que presenta lograr hacer esta diferenciación, debido principalmente a características compartidas que incluyen proximidad al sitio original del tumor; áreas de T2 prolongadas debido a las variaciones de edema vasogénico, de la gliosis y tipo de neoplasia; realce después de la administración de gadolinio; y diferentes grados de efecto de masa. Sin embargo, lo encontrado solo refleja el daño de la barrera hematoencefálica, un proceso que puede resultar tras irradiación, por daño endotelial de vasos cerebrales inducido por quimioterapia o por la pérdida de perfusión adecuada del tejido. El problema se hace más complejo cuando coexisten el tumor recurrente y la necrosis (46).

El lograr diferenciar recidiva tumoral de cambios por radioterapia mediante la secuencia de difusión por resonancia magnética es fundamental porque se trata de un método inocuo, no invasor y de rápida obtención. Reduciría costos y tiempo (47). Este estudio puede ser la base para la realización de nuevos estudios con esta misma técnica o bien para implementar la medición de la fracción de anisotropía (48).

METODOLOGÍA

DISEÑO

El presente estudio es transversal, comparativo, retrolectivo.

POBLACIÓN Y MUESTRA

En el archivo clínico se revisaron los expedientes de pacientes del INNN con el diagnóstico histopatológico glioma cerebral, se seleccionaron para este estudio aquellos que tenían pruebas de PET-FGD almacenadas en el archivo de radioneurocirugía con resultados positivo y negativo para recidiva tumoral de ambos géneros desde noviembre del 2004 hasta agosto del 2007 y que hayan sido sometidos a radioterapia.

Se consideró un PET-FDG positivo cuando posterior a la administración del radiofármaco se evidenciaron zonas metabólicamente activas, por lo tanto, de actividad tumoral (36).

El diagnóstico de recidiva tumoral por PET-FDG fue apoyado por otras técnicas de imagen como la perfusión y la espectroscopía; la evolución imagenológica y clínica en todos los pacientes.

Tanto en el sistema PACS como en los discos ópticos de almacenamiento de estudios se analizaron sus IRM pre y post radioterapia, así como sus seguimientos subsecuentes. En la estación de trabajo General Electric AW 4.2_04 a partir de la secuencia de difusión se determinaron los valores de ADC por medio de un ROI de 1 cm³ colocado en diversas zonas tales como: el centro de la lesión, la zona de mayor reforzamiento, la zona de edema circundante y en una zona de tejido sano.

CRITERIOS DE SELECCIÓN DEL ESTUDIO

Criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico histopatológico de glioma intracraneal.
- Pacientes que hayan recibido radioterapia como tratamiento adyuvante.
- Pacientes con estudio de RM completo pre y post-radioterapia.
- Pacientes con estudio de PET-FDG posterior a la radioterapia.

Criterios de exclusión:

- Pacientes sin diagnóstico histopatológico previo a la radioterapia.
- Pacientes sin estudio de PET-FDG.
- Pacientes con estudio de IRM incompleto.

VARIABLES

Variable	Def. conceptual	Def. operacional	Tipo
Género	Carácter genotípico que define el tipo sexual	Fenotipo sexual	Dicotómico Masculino Femenino
Edad	Número de años de vida del paciente	Número de años de vida del paciente hasta el momento del estudio	Cuantitativo continuo
Recidiva Tumoral	Presencia de actividad de células neoplásicas	Presencia de actividad neoplásica definida por el PET (respaldados por evolución clínica e imagenológica)	Dicotómico Presente Ausente
Radionecrosis	Presencia de cambios inflamatorios y necróticos	Presencia de necrosis e inflamación definidas por el PET (respaldados por evolución clínica e imagenológica)	Dicotómico Presente Ausente
ADC	Valores del mapa del Coeficiente de difusión aparente	Valores de difusión registrados por el ADC en las regiones de interés	Cuantitativo continuo

RESULTADOS

De un total de 32 pacientes, 20 eran hombres y 12 mujeres con edades comprendidas entre 16 y 63 años. 25 de ellos con recidiva tumoral postradioterapia (78.5%) y 7 con necrosis postradioterapia (21.5%).

Dado que no todas las lesiones tuvieron el mismo comportamiento por RM, el grupo de pacientes con cambios postradioterapia se subdividió en dos subgrupos: pacientes con radionecrosis y pacientes con solo cambios inflamatorios. El grupo de pacientes con recidiva tumoral se subdividió en dos grupos: pacientes con necrosis y pacientes con cambios inflamatorios. Los resultados se resumen en la tabla 1.

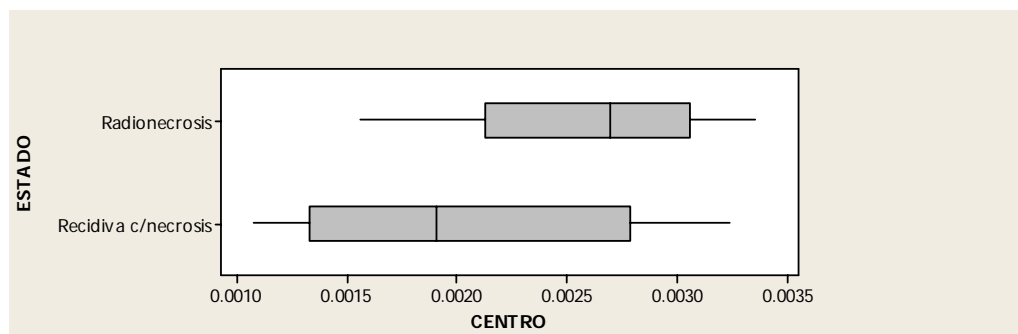
Tabla 1. Características de los grupos y sus frecuencias.

GRUPOS	SUBGRUPOS	<i>N</i>	%	Total <i>n</i>
Cambios postradioterapia	Radionecrosis	5	15	7
	Cambios inflamatorios	2	6.5	
Recidiva tumoral	Necrosis	18	54.5	25
	Cambios inflamatorios	7	24	

Se compararon los valores de ADC en los diferentes sitios entre los dos grupos. Cuando se compararon los valores de ADC entre el grupo de pacientes con cambios postradioterapia y el grupo de recidiva tumoral sin discriminar entre las diversas características de cada lesión, no se obtuvieron diferencias significativas. Por tal motivo se agregaron cuatro subgrupos: 1) pacientes con cambios postradioterapia caracterizados por *radionecrosis*; 2) pacientes con cambios postradioterapia con solo *cambios inflamatorios*; 3) pacientes con *recidiva tumoral con necrosis* concomitante y; 4) pacientes con *recidiva tumoral con cambios inflamatorios*.

Se realizó un análisis de varianza para evaluar los valores de ADC en los sitios estratégicos para cada grupo.

El valor de la media para el ADC del centro en la radionecrosis fue de 0.00260 mm/s² y para el grupo de necrosis con recidiva tumoral fue de 0.00203 mm/s². Al comparar los valores entre ambos grupos se encontró una mínima significancia (p=0.148).

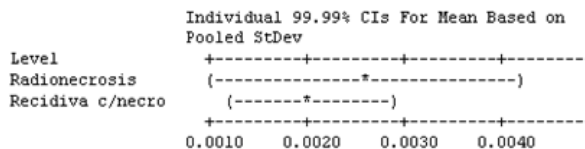


One-way ANOVA: CENTRO versus ESTADO

Source	DF	SS	MS	F	P
ESTADO	1	0.0000013	0.0000013	2.26	0.148
Error	20	0.0000111	0.0000006		
Total	21	0.0000124			

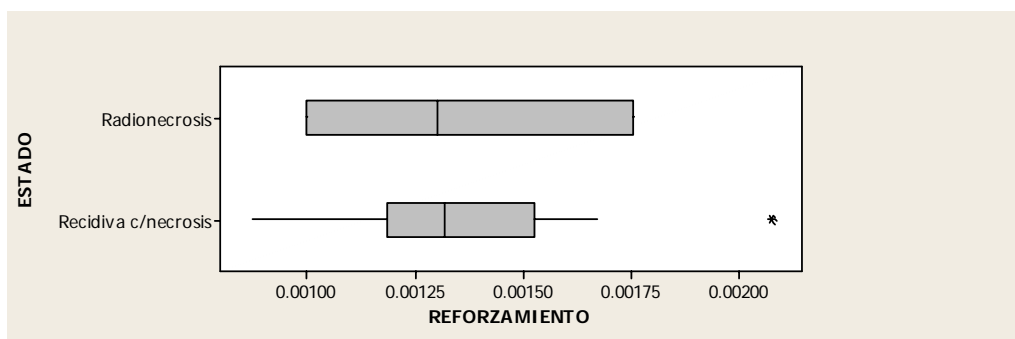
S = 0.0007460 R-Sq = 10.16% R-Sq(adj) = 5.67%

Level	N	Mean	StDev
Radionecrosis	5	0.0026080	0.0006486
Recidiva c/necro	17	0.0020371	0.0007685



Pooled StDev = 0.0007460

Al comparar los valores de ADC en el sitio de reforzamiento entre los pacientes con radionecrosis con los pacientes con necrosis y recidiva tumoral los valores no fueron significativos (p=0.934).

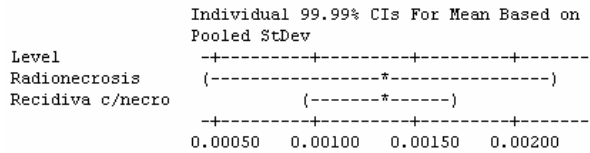


One-way ANOVA: REFORZAMIENTO versus ESTADO

Source	DF	SS	MS	F	P
ESTADO	1	0.0000000	0.0000000	0.01	0.934
Error	19	0.0000018	0.0000001		
Total	20	0.0000018			

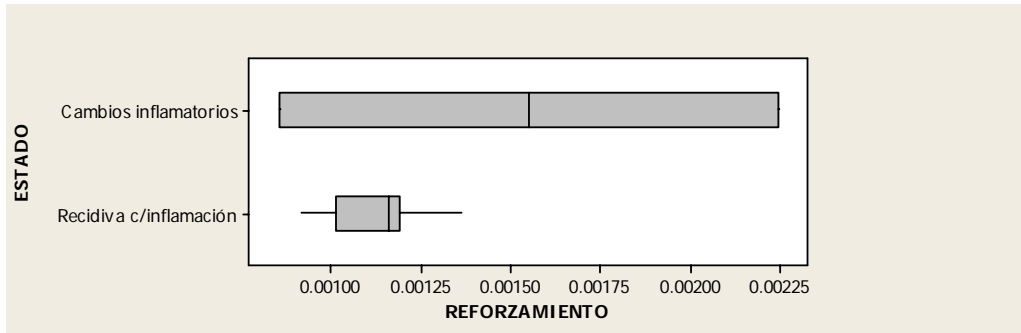
S = 0.0003098 R-Sq = 0.04% R-Sq(adj) = 0.00%

Level	N	Mean	StDev
Radionecrosis	3	0.0013483	0.0003798
Recidiva c/necro	18	0.0013321	0.0003005



Pooled StDev = 0.0003098

Entre el grupo de pacientes con cambios inflamatorios sin recidiva y cambios inflamatorios con recidiva el valor estadístico no fue significativo ($p=0.232$).

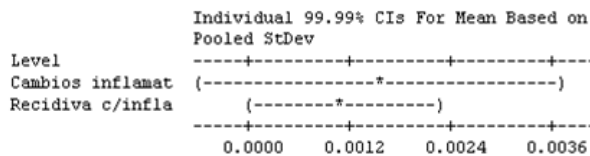


One-way ANOVA: REFORZAMIENTO versus ESTADO

Source	DF	SS	MS	F	P
ESTADO	1	0.0000003	0.0000003	1.71	0.232
Error	7	0.0000011	0.0000002		
Total	8	0.0000013			

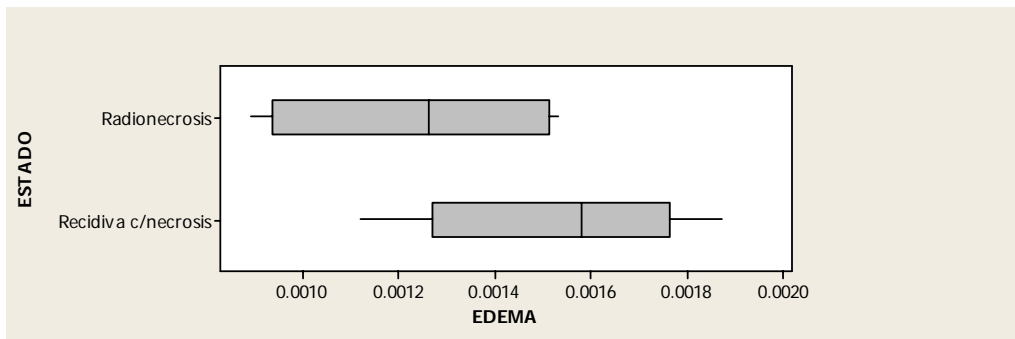
S = 0.0003924 R-Sq = 19.65% R-Sq(adj) = 8.18%

Level	N	Mean	StDev
Cambios inflammat	2	0.0015480	0.0009786
Recidiva c/infla	7	0.0011363	0.0001415



Pooled StDev = 0.0003924

Se compararon los valores de ADC en el sitio del edema circundante a la lesión entre el grupo de pacientes con radionecrosis y el grupo recidiva con necrosis sin diferencias significativas ($p=0.054$). No se compararon los grupos de pacientes con cambios inflamatorios sin recidiva con el grupo con cambios inflamatorios con recidiva tumoral ya que las muestras para cada uno era muy pequeña (2 y 7 respectivamente).

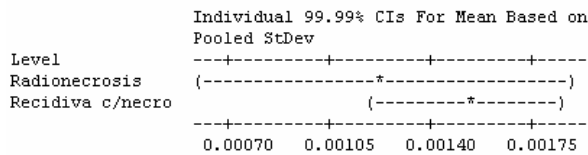


One-way ANOVA: EDEMA versus ESTADO

Source	DF	SS	MS	F	P
ESTADO	1	0.0000003	0.0000003	4.28	0.054
Error	17	0.0000011	0.0000001		
Total	18	0.0000014			

S = 0.0002558 R-Sq = 20.10% R-Sq(adj) = 15.40%

Level	N	Mean	StDev
Radionecrosis	4	0.0012350	0.0003052
Recidiva c/necro	15	0.0015327	0.0002439



Pooled StDev = 0.0002558

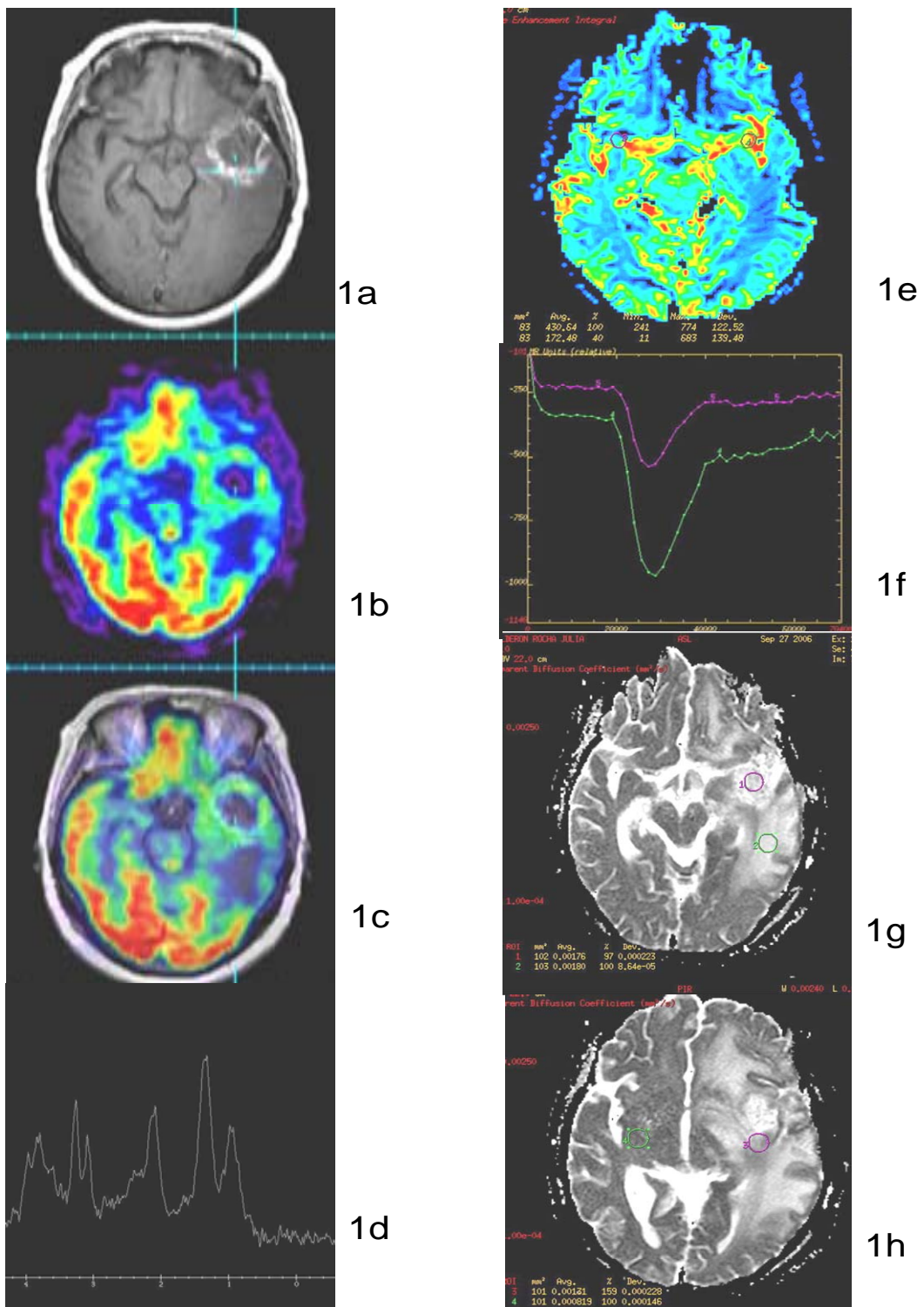


Figura 1. Paciente con recidiva postradioterapia de GBM temporal izquierdo; 1a) RM con gadolinio en la que se evidencia lesión con centro necrótico que refuerza periféricamente. 1b) PET-FDG con hipercaptación del radiofármaco en el sitio de la lesión descrita. 1c) fusión RM/PET-FDG en donde se corrobora el hipermetabolismo en el sitio de reforzamiento. 1d) imagen de espectro RM donde se encuentra una elevación de la colina. 1e y 1f) RM por perfusión con mapa de color y curva con con hiperperfluación de la lesión. 1g y 1h) Mapa de ADC con ROI's localizados en el centro de la lesión, sitio de reforzamiento, edema perilesional y tejido sano contralateral.

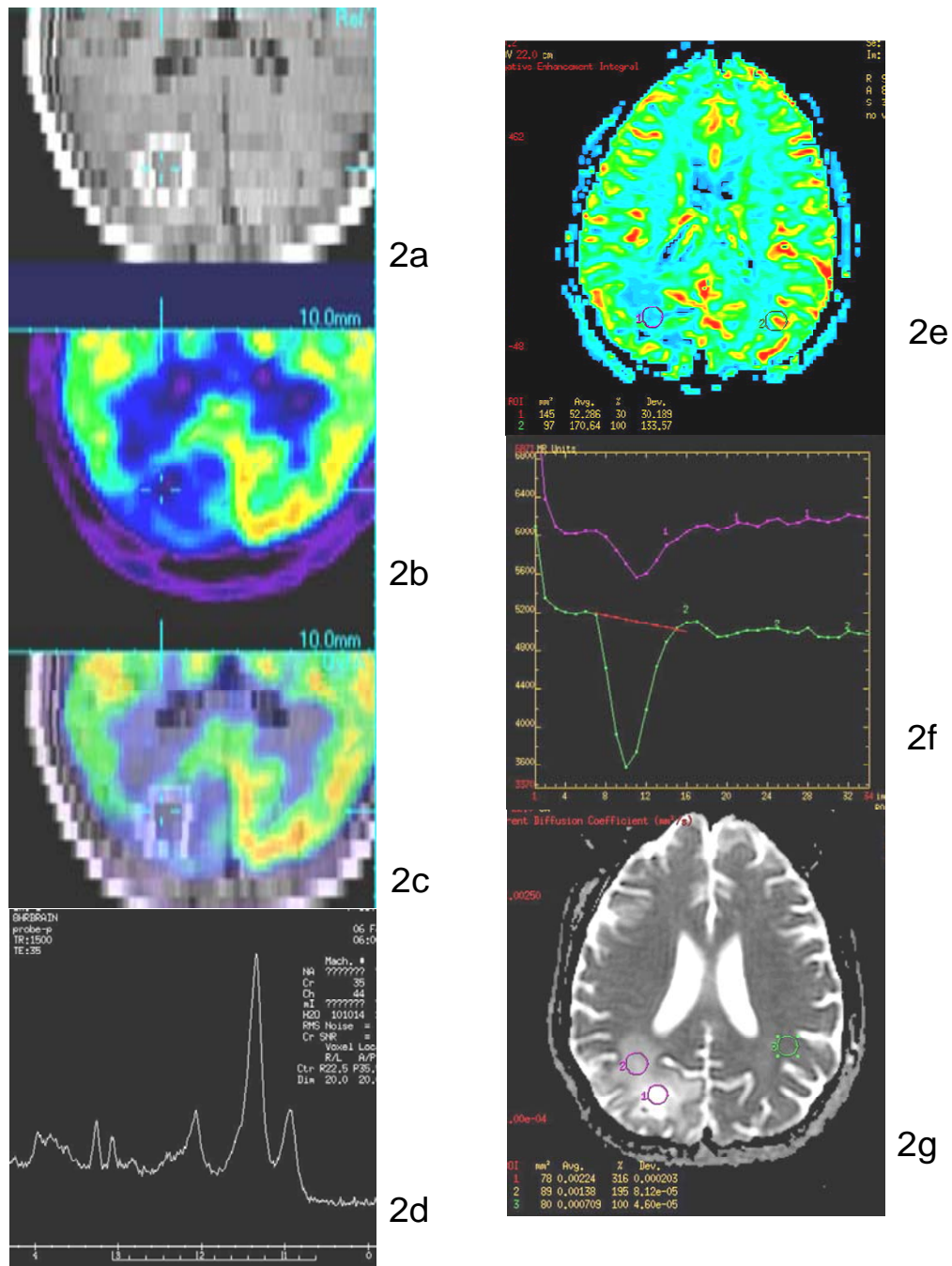


Figura 2. Paciente con cambios postradioterapia de oligoastrocitoma anaplasico parietal derecho; 2a) RM con gadolinio en la que se evidencia lesión que refuerza periféricamente. 2b) PET-FDG con sin evidencia de captación del radiofármaco en el sitio de la lesión descrita. 2c) fusión RM/PET-FDG en donde se corrobora el hipometabolismo en el sitio de reforzamiento. 2d) imagen de espectro RM donde se encuentra una elevación del pico de lactato. 2e y 2f) RM por perfusión con mapa de color y curva con hipoperfusión de la lesión. 2g) Mapa de ADC con ROI's localizados en el sitio de reforzamiento, edema perilesional y tejido sano contralateral.

DISCUSION

Una de las metas más importantes de la neurorradiología es la adecuada diferenciación entre una lesión tumoral de otra que es secundaria a la radioterapia ya que el acercamiento terapéutico depende de esta correcta clasificación, y así, de la decisión sobre las medidas para tratar la lesión, de obtener un diagnóstico definido y de aumentar la supervivencia del paciente.

El actual estudio examina el uso de la imagen de difusión (DWI) para la diferenciación entre la recidiva tumoral y los efectos inducidos por la radioterapia. La imagen de difusión utiliza gradientes de campo para hacer a la señal de RM sensible al movimiento de las moléculas de agua. La información proporcionada refleja la viabilidad y la estructura del tejido a nivel celular.

La capacidad de la imagen de difusión para sondear el entorno intracelular condujo a nuestra hipótesis que la imagen de difusión podría distinguir neoplasia de tejido no neoplásico. Los resultados de los estudios anteriores en los cuales los autores solo determinaron con la imagen de difusión en tumores gliales diversos valores del ADC debido a los distintos grados del tumor (47). Sin embargo ningún estudio investigó la capacidad de la imagen de difusión para discriminar el tumor recurrente de la necrosis inducida por el tratamiento, no fue sino hasta el estudio de Hein y cols., en donde se midió el ADC en la zona de realce después de la terapia en un grupo algo homogéneo de gliomas de alto grado tratados con radiación. Los valores previamente divulgados varían a partir de 1.1 a $1.3 \times 10^{-3} \text{ mm/s}^2$ para las neoplasias gliales de alto grado (48,49,50). El único estudio que usó un cociente de ADC como un parámetro cuantitativo en los gliomas de alto grado calculaba un cociente de ADC de $1.68 \pm 0.48 \times 10^{-3} \text{ mm/s}^2$ (48).

Para los tumores de cerebro, la celularidad juega un papel muy importante. Con una difusividad más alta en el espacio extracelular, el aumento en el espacio intracelular debido al tejido altamente celular contribuye a la disminución del ADC. Una celularidad más alta en la recidiva tumoral contribuiría a los valores más bajos de ADC (51). Así, el crecimiento de las células viables del tumor recurrente que se identificaban dentro del tejido que realzaba puede explicar las diferencias en los niveles del ADC entre los grupos en nuestro estudio aunque sin alta significancia estadística. Las diversas contribuciones de otros componentes (gliosis; necrosis; tejido fibroso de cicatrización o tejido de granulación) al ADC del parénquima cerebral después de la terapia no se han determinado

hasta ahora en valores absolutos. Nuestro estudio permite aproximar los valores de ADC para cada uno de estos cambios, encontrando principalmente en el centro de las lesiones y en el sitio de edema circundante valores de ADC con tendencias significativas.

Por esta razón, con este estudio podemos especular solamente sobre valores más altos de ADC en tejido que realza los cuales sean inducidos por la radiación debido a diferentes fracciones y por lo tanto influencias relativas de estos componentes en el ADC.

Los mecanismos exactos de lesión de la radiación todavía no se entienden totalmente. La influencia de múltiples variables, incluyendo la dosis total de la radiación, campo, número y tamaño de la fracción, la combinación de radiación y quimioterapia; el estado clínico o la edad del paciente, en los efectos inducidos por el tratamiento del cerebro es desconocida. Además, la época de la ocurrencia del tipo inmediato y retrasado de reacciones varía. Con la mayoría de nuestros pacientes cuyo seguimiento ha sido de un año después de la radioterapia terminada, la lesión vascular y el daño glial son mecanismos postulados para los efectos de la radiación en este tiempo, tal como lo postula Kumar en su estudio con gliomas malignos.

La evaluación estadística de nuestros datos no reveló una diferencia significativa en ADCs entre el grupo de pacientes con efectos del tratamiento y el grupo con la recidiva tumoral.

Hein sugiere según los resultados de su estudio usar un cociente de ADC que mejora sustancialmente la diferenciación entre los dos grupos de pacientes, siendo éste el mejor parámetro para distinguir las condiciones patológicas subyacentes responsables del realce con contraste de las lesiones, así como distinguir la recidiva tumoral de la necrosis postradioterapia. Usando este parámetro no había datos traslapados entre los grupos que dieron lugar a un límite de alarma para la diferenciación. Los cocientes por arriba de 1.62 del ADC ocurridos solamente en necrosis secundaria al tratamiento, y los cocientes del ADC más bajo que este umbral ocurrió solamente en la recidiva tumoral.

En nuestro estudio la prolongación del T2 fuera del sitio de la interrupción de la barrera hematocefálica intentó diferenciar entre la neoplasia recurrente y la necrosis inducida por radiación. Los valores de ADC en el sitio del edema peritumoral se ha estimado en otros estudios con valores que se extienden entre 1.29 y 1.42×10^{-3} mm/s² (52), muy semejantes a nuestros resultados (1.22 y

$1.53 \times 10^{-3} \text{ mm/s}^2$). Ningún dato sobre valores de ADC en esta región en el seguimiento de gliomas de alto grado tratados fue encontrado en la literatura.

Las limitaciones significativas de nuestro estudio eran una pequeña muestra de pacientes, la carencia de la confirmación histológica en todos los casos (aunque uno puede discutir que el curso clínico es un indicador tan confiable como el examen histológico), en vista de las dificultades para distinguir histológicamente entre los efectos pos tratamiento de la neoplasia recurrente, y el tejido en el cual ambos están presentes en proporciones que varían, y dificultades técnicas en correlacionar las regiones que realzaban anormalmente con la región correspondiente en los mapas del ADC. Aunque la confirmación histológica en este tipo de pacientes puede ser deseable, no siempre se realiza. En un acercamiento similar al de otros estudios publicados (53), utilizamos el curso clínico como indicador sustituto de la histología (en el grupo de no recurrencia se consideró en 15 meses).

La imagen de difusión (DWI) tiene muchas ventajas prácticas que hacen su uso una alternativa atractiva a otras modalidades de imagen. Es parte del protocolo estándar en muchas instituciones y no incurre en ningún costo adicional, además del uso de las secuencias rápidas (imagen eco planar) y con el software calculador del ADC integrado en el sitio de trabajo. La resolución espacial es suficiente para demarcar las lesiones y es superior a la del PET y de SPECT.

CONCLUSIONES

Aunque estadísticamente no hubo diferencias altamente significativas, nosotros consideramos que la técnica de difusión por RM es una herramienta útil aunada a las otras técnicas de imagen para diferenciar entre la recurrencia tumoral y la necrosis postradioterapia.

REFERENCIAS

1. Deorah S, Lynch CF, Sibenaller ZA y Ryken TC. **Trends in brain cancer incidence and survival in the United States: Surveillance, Epidemiology and End Results Program, 1973 to 2001.** Neurosurg Focus 20(4):E1, 2006.
2. Wrensch M, Minn Y, Chef T, Bondy M y Berger MS. **Epidemiology of primary brain tumors: current concepts and review of the literature.** Neuro-oncol 2002; 4(4):278-299.
3. Ohgaki H, Dessen P, Jourde B, Horstmann S, Nishikawa T, Di Patre PL, Burkhard C, Schuler D, Probst-Hensch NM; Maiorka PC, Baeza N, Pisan P, Yonekawa Y, Yasargil MG, Lutolf UM y Kleihues P. **Genetic pathways to glioblastoma: a population-based study.** Cancer Res 2004;64(19):6892-9.
4. Wara WM. **Radiation therapy of brain tumors.** Cancer 1985; 55:2291-8.
5. Kowalczyk A, McDonald RL, Amidel CH, Dohrmann III G, Ericsson RK, Hekmatpanah J y cols. **Quantitative imaging study of extent of surgical resection and prognosis of malignant astrocytomas.** Neurosurgery 1997; 41:1028-38.
6. Pérez Ortiz L, Rodríguez Ramos E, Figueredo Rodríguez R, Barroso García E. **Astrocitoma anaplásico y glioblastoma multiforme, factores que influyen en la supervivencia.** Rev Cubana C 2001;40(2): 87-91.
7. Hou LC, Veeravagu A, Hsu AR y Tse VCK. **Recurrent glioblastoma multiforme: a review of natural history and management options.** Neurosurg Focus 2006;20(4):E3.s.
8. Sheline GE. **Radiation therapy of brain tumors.** Cancer 1977; 39:873-881.
9. Walter MD, Green SB, Byar DP, y cols. **Randomized comparisons of radiotherapy and nitrosoureas for the treatment of malignant glioma after surgery.** N Engl J Med 1980;303:1323-1329.
10. Marks JE, Beglan RJ, Para SadSC, Blank WF. **Cerebral radionecrosis: incidence and risk in relation to dose, time, fractionation and volume.** Int J Radiat Oncol Biol Phys.1981;7:243-252.
11. Shapiro WR, **Treatment of neuroectodermal brain tumors.** Ann Neurol 1982; 12:231-237.
12. Halperin EC, Burger PC. **Conventional external beam radiotherapy for central nervous system malignancies.** Neurol Clin 1985; 3:867-882.
13. Imperato JP, Paleologos NA y Vick NA. **Effect of treatment on Long-Term Survivors with Malignant Astrocytomas.** Ann Neurol 1990; 28:818-822.
14. Szeifert GT, Masanger N, Brotchi J, Levivier M. **Morphological redifferentiation in a malignant astrocytic tumor after gamma knife radiosurgery.** J Neurosurg 202;97:627-630.
15. Pennybacker J y Russell DS. **Necrosis of the brain due to radiation therapy.** J Neurol Neurosurg Psychiat 1948; 11:183-198.
16. Russell DS, Wilson CW y Tansley K. **Experimental radionecrosis of the brain in rabbits.** J Neurol Neurosurg Psychiat 1949; 12:187-195.
17. Crompton MR y Layton DD. **Delayed Radio Necrosis of the Brain Following Therapeutic X-radiation of the Pituitary.** Brain 1961; 84:85-101.
18. Ghatak NR y White BE. **Delayed Radiation Necrosis of the Hypothalamus: Report of a Case Simulating Recurrent Craniopharyngioma.** Arch Neurol 1969; 21:425-430.
19. Eyster EF, Nielsen SL, Sheline GE y Wilson CB. **Cerebral radiation necrosis simulating a brain tumor.** J Neurosurg 1974; 39:267-271.
20. Chiang CS, McBride WH, Withers HR. **Radiation-induced astrocytic and microglial responses in mouse brain.** Radiother Oncol 1993; 29:60-68.

21. Pierre G, Mark G. **Brain Radiation Necrosis**. *Neurologist* 2003;9(4):180-188.
22. Marks JE, Baglan RJ, Prasad SC y Blank WF. **Cerebral radionecrosis: incidence and risk in relation to dose, time, fractionation and volume**. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981;7:243-252.
23. Kumar AJ, Leeds NE, Fuller GN, Van Tassel P, Maor MH, Sawaya RE y Levin VA. **Malignant gliomas: MR Imaging Spectrum of Radiation Therapy- and Chemotherapy-induced Necrosis of the brain after treatment**. *Radiology* 2000; 217:377-384.
24. Husain MM, García JH. **Cerebral "radiation necrosis": vascular and glial features**. *Acta Neuropatológica* 1976; 36:381-385.
25. Burger PC y Boyko OB. **The pathology of central nervous system radiation injury**. En Gutin PH, Leibe SA, Sheline GE eds. *Radiation injury to the nervous system*. New Cork: raven. 1991; 191-208.
26. Castel JC y Caille JM. **Imaging of radiated brain tumours: value of magnetic resonance imaging**. *J Neuroradiol* 1989; 16:81-132.
27. Di Chiro G, Oldfield E, Wright DC y cols. **Cerebral necrosis after radiotherapy and/or intraarterial chemotherapy for brain tumors: PET and neuropathologic studies**. *AJR Am J Roentgenol* 1988; 150:189-197.
28. Fahey FH. **Instrumentation in positron emission tomography**. *Neuroimag Clin N Am* 2003; 13:659-669.
29. Mason NS, Mathis CA. **Positron emission tomography radiochemistry**. *Neuroimag Clin N Am* 2003; 13:671-687.
30. Derlon JM, Petit-Taboue MC, Chapon F, Beaudouin V, Noel MH, Creveuil C, et al. **The in vivo metabolic pattern of low-grade brain gliomas: a positron emission tomography study using 18F-fluorodeoxyglucose and 11C-L-methionine**. *Neurosurgery* 1997; 40:276-88.
31. Tsuyuguchi N, Takami T, Sunada I, Iwai Y, Yamanaka K, Tanaka K, Nishikawa M, Ohata K, Torii K, Morino M, Nishio A, Hara M. **Methionine positron emission tomography for differentiation of recurrent brain tumor and radiation necrosis stereotactic radiosurgery in malignant glioma**. *Annals of Nuclear Medicine* 2004; 18:291-29.
32. Patronas NJ, Di Chiro G, Brooks Ra, De la Paz RL, Kornblith PL, SNT BH, Rizzoli HV, Kessler RM, Manning RG, Channing M, Wolf AP, O'Connor CM, Work in Progress: **[18F]Fluorodeoxyglucose and Positron Emission Tomography in the evaluation of radiation Necrosis of the brain**. *Radiology* 1982; 144:885-889.
33. Valk PE, Budinger TF, Levin VA, Silver P, Gutin PH, Doyle WK. **PET of malignant cerebral tumors after interstitial brachytherapy**. *J Neurosurg* 1988; 69:830-838.
34. Ricci PE, Karis JP, Heiserman JE, Fram EK, Bice AN, Drayer BP. **Differentiating Recurrent Tumor from radiation necrosis: Time for evaluation of Positron Emission Tomography**. *AJRN Am J Neuroradiol* 1998; 19:407-413.
35. Thompson TP, Lunsford LD, Kondziolka D. **Distinguishing recurrent Tumor and Radiation Necrosis with Positron Emission Tomography versus Stereotactic Biopsy**. *Stereotact Funct. Neurosurg* 1999. 73:9-14.
36. Hein P, Clifford E, Jeffrey D, et al. **Diffusion-Weighted imaging in the follow-up of treated high grade Gliomas: Tumor recurrence versus radiation injury**. *AJNR Am J Neuroradiology* 2004; 25:201-209
37. Chiaki A, Yukunori K, Mika K, Toshinori H, Yuji B, Keishi M, Masato K, Shoji M, Yasuyuki Y, et al. **Diffusion-Weighted imaging of radiation-induced brain injury for differentiation from tumor recurrence**. *AJNR Am J Neuroradiology* 2005; 26:1455-1460

38. Biousse V; Newman N, Hunter S, Hudgins P, et al. **Diffusion weighted imaging in radiation necrosis.** *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2003; 74: 382-384
39. Stejskal E, Tanner J. Spin diffusion measurements: spin echos in the presence of time-dependent field gradient. *J Chem Phys* 1965; 42:288–292.
40. Schaefer PW, Grant E, MD Gonzalez G. Diffusion-weighted MR Imaging of the Brain. *Radiology* 2000; 217:331–345
41. Tsui EY, Chan JH, Ramsey RG, et al. **Late temporal lobe necrosis in patients with nasopharyngeal carcinoma: evaluation with combined multi-section diffusion weighted and perfusion weighted MR imaging.** *Eur J Radiol* 2001;39:133–138
42. Brunberg JA, Chenevert TL, McKeever PE, et al. **In vivo MR determination of water diffusion coefficients and diffusion anisotropy: correlation with structural alteration in gliomas of the cerebral hemispheres.** *AJNR Am J Neuroradiol* 1995;16:361–371
43. Castillo M, Smith JK, Kwok L, Wilber K. **Apparent diffusion coefficients in the evaluation of high-grade cerebral gliomas.** *AJNR Am J Neuroradiol* 2001;22:60–64
44. Sugahara T, Korogi Y, Tomiguchi S, et al. **Posttherapeutic intraaxial brain tumor: the value of perfusion-sensitive contrast-enhanced MR imaging for differentiating tumor recurrence from nonneoplastic contrast-enhancing tissue.** *AJNR Am J Neuroradiology* 2000;21:901–909
45. Langleben DD, Segall GM. **PET in differentiation of recurrent brain tumor from radiation injury.** *J Nucl Med* 2000;41:1861–1867
46. Kono K, Inoue Y, Nakayama K, et al. **The role of diffusion weighted imaging in patients with brain tumors.** *AJNR Am J Neuroradiol* 2001;22:1081–1088
47. Sugahara T, Korogi Y, Kochi M, et al. **Usefulness of diffusion weighted imaging with echo-planar technique in the evaluation of cellularity in gliomas,** *J Magn Reson Imaging* 1999;9:53–60
48. Krabbe K, Gideon P, Wagn P, Hansen U, Thomsen C, Madsen F. **MR diffusion imaging of human intracranial tumours.** *Neuroradiology* 1997;39:483–489
49. Cha S, Knopp EA, Johnson G, et al. **Dynamic contrast-enhanced T2-weighted MR imaging of recurrent malignant gliomas treated with thalidomide and carboplatin.** *AJNR Am J Neuroradiol* 2000; 21 :881 –890
50. Schlemmer HP, Bachert P, Henze M, et al. **Differentiation of radiation necrosis from tumor progression using proton magnetic resonance spectroscopy.** *Neuroradiology* 2002; 44 :216 –222.
51. Mullins ME, Schaefer PW, Sorensen AG, et al. **CT and conventional and diffusion-weighted MR imaging in acute stroke: study in 691 patients at presentation to the emergency department.** *Radiology* 2002; 224 :353 –360
52. Stadnik TW, Chaskis C, Michotte A, et al. **Diffusion-weighted MR imaging of intracerebral masses: comparison with conventional MR imaging and histologic findings.** *AJNR Am J Neuroradiol* 2001; 22 :969 –976
53. Guo AC, Cummings TJ, Dash RC, Provenzale JM. **Lymphomas and high-grade astrocytomas: comparison of water diffusibility and histologic characteristics.** *Radiology* 2002; 224 :177 –183