



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN NEURORRADIOLOGÍA
INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIROLOGÍA
"DR. MANUEL VELASCO SUÁREZ"
DEPARTAMENTO DE NEUROIMAGEN.

COMPARACIÓN DE LOS VALORES DE COEFICIENTE DE DIFUSIÓN APARENTE
ENTRE EL LINFOMA Y EL GLIOBLASTOMA MULTIFORME

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN NEURORRADIOLOGÍA

PRESENTA:
DR. RAÚL FERNANDO VÁSQUEZ MONTES

ASERSOR: DR. ROGER CARRILLO MEZO



M É X I C O , D . F

2 0 0 9



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 Colín Piana

Director de Enseñanza

INNN "MVS"

Dr. Jesús Rodríguez Carvajal

Profesor Titular de la especialidad de

Neurorradiología

INNN "MVS"

Dr. Roger Carrillo Mezo

Neurorradiólogo INNN "MVS"

Tutor de la tesis

Dr. Raúl Vásquez Montes

Autor

TESIS DE NEURORRADIOLOGÍA

TITULO:

“Comparación de los Valores de Coeficiente de Difusión Aparente entre el Linfoma y el Glioblastoma Multiforme. ”

AUTOR:

Dr. Raúl Fernando Vásquez Montes.

INSTITUCIÓN:

Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Dr. Manuel Velasco Suárez”
(INNN “MVS”).

TUTOR:

Dr. Roger Carrillo Mezo
Neurorradiólogo, Departamento de Neuroimagen, INNN “MVS”.

COAUTORES:

Dr. Ramón Gutiérrez Alvarado

Neurorradiólogo, Departamento de Neuroimagen, INNN "MVS".

Dr. Citlatepetl Salinas Lara

Departamento de Neuropatología, INNN "MVS".

Dra. Mariana Navarro

Medico residente Neurorradiología INNN "MVS".

AGRADECIMIENTOS

A Dios por darme la vida y la oportunidad de cumplir mis sueños.

A mi familia por su apoyo incondicional.

A mis maestros de Neurorradiología, en especial al Dr. Carrillo por compartir sus conocimientos.

A mis compañeros residentes.

A los técnicos radiólogos por brindarme su amistad y apoyo.

Dr. Raúl Vásquez Montes

ABREVIATURAS

CDA	Coefficiente de Difusión Aparente
GBM	Glioblastoma Multiforme
INNN	Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía
OMS	Organización Mundial de la Salud
RM	Resonancia Magnética
ROI	Region of interest (Por siglas en inglés)
SBAS	Sustancia Blanca Aparentemente Sana

INDICE

RESUMEN	7
INTRODUCCIÓN	8
ANTECEDENTES	9
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	11
HIPÓTESIS	12
OBJETIVOS	13
JUSTIFICACIÓN	14
METODOLOGÍA	15
RESULTADOS	17
DISCUSIÓN	18
CONCLUSIÓN	19
TABLAS Y GRÁFICOS	20
CASOS	24
REFERENCIAS	25
ANEXOS	27

RESUMEN

Introducción. El GBM es la neoplasia cerebral primaria mas frecuente en el adulto siendo el 15% de las neoplasias intracraneales. El Linfoma primario del sistema nervioso central constituye el 1% de los tumores primarios del cerebro. Existen muchas semejanzas por imagen entre estos tumores dificultando el diagnóstico. El trabajo pretendió evaluar la utilidad de la medición del coeficiente de difusión aparente (CDA) para la diferenciación del linfoma y del GBM siendo importante ya que estos presentan pronóstico, sobrevida y manejo diferente.

Objetivo. Describir las diferencias de los valores de coeficiente de difusión aparente entre el Linfoma cerebral primario y el Glioblastoma multiforme.

Metodología. Es un estudio transversal comparativo retrolectivo y prolectivo. Se estudiaron dos grupos de 10 pacientes con el diagnóstico de Linfoma cerebral y de Glioblastoma Multiforme confirmado por patología. En el análisis estadístico se evaluaron los valores medios de cada ROI, así como los índices con respecto a la SBAS del CDA fueron calculadas. Se compararon las zonas de mayor reforzamiento del Linfoma y del GBM y la correspondiente área de sustancia blanca contralateral aparentemente sana utilizando t-Test. Los valores de punto de corte de los valores de CDA y del índice de CDA para distinguir Linfomas de GBM se determinaron con al análisis de la curva ROC. Para el análisis se utilizo el programa SPSS Smart Viewer 12.0.0 y se consideraron valores de P de 0.05 para indicar diferencias estadísticamente significativas.

Resultados. Los valores de las medias de CDA (mm^2/s) son de 0.000798 para el linfoma y de 0.0011455 para el GBM, por mayor celularidad del Linfoma en comparación con el GBM con una diferencia estadísticamente significativa ($P = 0.01$). Los valores del CDA (mm^2/s) entre Linfoma y la sustancia blanca contralateral aparentemente sana son similares y no hay diferencias estadísticamente significativas con valor de 0.000798 para Linfoma y 0.000768 para la sustancia blanca contralateral aparentemente sana. Entre el GBM y la sustancia blanca contralateral aparentemente sana existe una marcada diferencia entre las medias del CDA (mm^2/s) con valores de 0.0011455 para GBM y de 0.000768 para la sustancia blanca contralateral aparentemente sana.

Conclusión. El GBM presentó valores mas altos del CDA con respecto al Linfoma y a la SBAS y puede estar explicado por una mayor cantidad de líquido intersticial intratumoral y esto nos permitió diferenciar un Linfoma de un GBM.

INTRODUCCIÓN

En los estudios de biopsias cerebrales las masas intraxiales más frecuentes fueron las neoplasias primarias de alto grado(36%), neoplasias primarias de bajo grado(33%), metástasis(8%), linfoma(5%), alteraciones inflamatorias y desmielinizantes(3%), infartos(2%) y abscesos(1%).^(12, 13) Existen muchas semejanzas por imagen entre el Linfoma primario cerebral y el Glioblastoma Multiforme.

En los estudios de RM las neoplasias primarias de origen glial presentan por espectroscopia elevación de los picos de lípidos, lactato, colina y mioinositol con reducción del NAA. En las imágenes por perfusión se observa un aumento del volumen sanguíneo tumoral. En imágenes potenciadas por difusión el CDA es inversamente proporcional a la densidad celular probablemente por la tortuosidad del espacio intersticial resultando en la limitación del movimiento del agua, generalmente el CDA en las neoplasias de alto grado es menor que en las de bajo grado, aunque este dato de manera única no es suficiente para predecir el grado tumoral.

El Linfoma primario cerebral se asocia comúnmente al Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA). En imagen la espectroscopia demuestra picos elevados de lípidos, lactato y colina con reducción de NAA. En el caso de Linfoma en pacientes con SIDA existe una elevación leve a moderada de los picos de lípidos y lactato así como una elevación significativa de colina con disminución en los picos de NAA, creatina y mioinositol. Por perfusión hay aumento del volumen sanguíneo tumoral pero suele ser en menor proporción que el Glioblastoma Multiforme.⁽¹⁴⁾ En las imágenes potenciadas en difusión el linfoma presenta valores reducidos de CDA debido a su celularidad, esto puede llegar a diferenciarlo de alguna manera de los tumores gliales.^(17, 18, 19)

La difusión en RM describe la dirección del movimiento de las moléculas de agua en los diferentes tejidos. La Fracción de Anisotropía (FA) mide la restricción de la difusión de las partículas de agua y se relaciona con la integridad de las fibras de mielina. En los tumores cerebrales y en el edema periférico existen cambios en el FA. En los tumores de alto grado los tractos de fibras se encuentran destruidos en su mayoría. Las imágenes de tensor de difusión presenta variaciones dependiendo de las características histológicas y la celularidad de un tumor. El linfoma es más celular⁽¹⁵⁾ que el Glioblastoma Multiforme, por lo tanto las características de difusión entre ambos son diferentes y esto nos permitiría diferenciar por imagen entre ambos tumores. Existen estudios que demuestran diferencias entre el FA del Linfoma (0.140) y el GBM (0.229) así como el CDA ($\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$) (0.630) y (0.963) respectivamente.^(16, 20)

ANTECEDENTES

El Glioblastoma multiforme (GBM) es la neoplasia cerebral primaria más frecuente en el adulto, representa el 50%-60% de los tumores astrocíticos y el 15% de las neoplasias intracraneales, está clasificado como grado IV de la OMS. (1) Aparecen en cualquier parte del cerebro, pero son más frecuentes en lóbulos temporales (31%), parietales (24%), frontales (23%) y suelen respetar los lóbulos occipitales (2), en niños es más frecuente en el tallo y el cerebelo. Los GBM infiltran agresivamente los alrededores. La mayoría de los casos se diagnostican en pacientes mayores de 50 años. Con el pico de incidencia en la sexta década de la vida, son raros en menores de 30 años. (2). El pronóstico de estos tumores es malo con una supervivencia media de 8 a 12 meses. (3) Son masas grandes, irregulares pero aparentemente bien circunscritas, suelen presentar necrosis central, hemorragia e hipervascularización. Presenta efecto de masa y edema extenso de la sustancia blanca. Por RM muestra marcada heterogeneidad intratumoral, sitios de hemorragia, necrosis. Estos cambios son más evidentes en imágenes potenciadas en T2, la mayoría captan contraste intravenoso con patrón heterogéneo, realce en anillo grueso, irregular que rodea las zonas necróticas. El manejo se basa en cirugía y radioterapia sin ser curativa, el uso de quimioterapia es controversial. (4)

El Linfoma primario del sistema nervioso central constituye el 1% de los tumores primarios del cerebro pero ha aumentado su incidencia debido al virus VIH así como en la población inmunocompetente. El pico de incidencia en pacientes sin SIDA es la sexta década de la vida, con una media de supervivencia de 12 meses. Son masas mal definidas con bordes irregulares. Los hallazgos por imagen incluye masas que afectan la sustancia gris profunda, las regiones periventriculares y el cuerpo calloso, el edema es menor que los gliomas primarios. La hemorragia es poco frecuente. Son isointensos a la sustancia gris en secuencias spin eco, pudiendo ser marcadamente hiperintensos en secuencias T2 y FLAIR, capta contraste de forma intensa y homogénea, pero las lesiones necróticas suelen reforzar en anillo especialmente en pacientes inmunocomprometidos. El Linfoma es sensible a radioterapia (5, 6) cuando se ofrece sola presenta una sobrevida de 12-14 meses (7) y junto a quimioterapia (metotrexate) es de 20 a 40 meses. (8, 9)

La imagen por difusión en cerebro se utilizó por primera vez al inicio de 1990 para la evaluación de ataques isquémicos agudos, posteriormente han existido muchos avances brindando nuevas aplicaciones para la difusión, estas incluyen infecciones, masas, trauma y diferenciación entre edema vasogénico y citotóxico. (21) Además el uso del tensor de difusión (DTI) y la tractografía han permitido estudiar la sustancia blanca de manera no invasiva.

La difusión también se le conoce como "movimiento Browniano" y se refiere al movimiento molecular microscópico aleatorizado debido al calor. Clínicamente la difusión identifica el movimiento de las moléculas en un medio que consiste en su mayoría de agua. La difusión se mide en unidades de milímetros cuadrado por segundo, correlaciona el desplazamiento de la molécula sobre un área observada en un tiempo, a valores mayores representan una mayor movilidad de las moléculas hídricas. (10) Los tiempos de difusión utilizados son 10-50ms que corresponde a un desplazamiento molecular promedio de 10µm. Una secuencia de difusión se realiza añadiendo gradientes de difusión sensibilizados basados en secuencias T2 en spin-eco, los cuales se aplican antes y después de un pulso de 180° a lo largo de una misma dirección en el eje (Stejskal-Tanner difusión). (11) El movimiento molecular resulta de la pérdida de la intensidad de señal debido a un refasamiento incompleto de los espines de las moléculas de agua que cambian de posición entre y

durante la aplicación de los gradientes de difusión sensibilizados. El CDA es la constante de difusión que se mide clínicamente, tomando en cuenta que la difusión in-vivo no puede separarse de las otras fuentes de agua. La sensibilidad a los procesos celulares es lo que nos permite detectar la isquemia cerebral aguda, la diferenciación entre edema citotóxico y vasogénico, lesión axonal posterior a trauma, caracterización de la celularidad de los tumores cerebrales, diferenciar entre metástasis y gliomas así como entre absceso y tumor.

En la difusión isotrópica la movilidad de las moléculas es igual en todas direcciones. En el cerebro humano la difusión isotrópica se encuentra en el LCR, excepto en los agujeros de Monro y el acueducto. En la difusión anisotrópica la movilidad molecular no es igual en todas direcciones. En la sustancia blanca con fibras fuertemente compactadas se presenta un desplazamiento de agua perpendicular a la dirección de las fibras.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Existirá diferencia entre los valores de CDA entre el Glioblastoma Multiforme y el Linfoma?

HIPÓTESIS:

Los valores de los coeficientes de difusión aparente (CDA) son menores en el Linfoma cerebral primario con relación al Glioblastoma Multiforme.

OBJETIVOS

- Medir el coeficiente de difusión aparente en el Linfoma primario cerebral.
- Medir el coeficiente de difusión aparente en el Glioblastoma Multiforme.
- Medir el coeficiente de difusión aparente de la Sustancia blanca aparentemente sana.
- Determinar las diferencias de los valores de coeficiente de difusión aparente para diferenciar el Linfoma cerebral primario y el Glioblastoma multiforme.

JUSTIFICACIÓN

El Linfoma primario cerebral y el GBM tienen hallazgos similares en imagen, dificultando el diagnóstico preciso de estas dos patologías, las cuales presentan pronóstico y manejo diferente.

Existen pocos estudios que describan claramente una característica específica por imagen entre estas dos neoplasias. Toh y cols. presentan un estudio donde mediante la medición del CDA de las lesiones se logran identificar diferencias significativas entre ambos tumores. Actualmente en México no existen estudios sobre este tema que permitan al Neurorradiólogo apoyarse para brindar un diagnóstico más preciso.

El lograr diferenciar el Linfoma y el GBM mediante la utilización de la secuencia de difusión con medición de CDA por RM es muy importante ya que se trata de un método inocuo, no invasor y de rápida obtención que permitirá al médico tratante valorar el pronóstico del paciente y brindar un manejo más apropiado. Este estudio puede ser la base para la realización de nuevos estudios con esta misma técnica o bien para la implementación de otras mediciones como la fracción de anisotropía.

METODOLOGÍA Y METODOS

Pacientes

Para la realización de este estudio se obtuvo la aprobación del Comité de Investigación del Hospital Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez". Se trata de un estudio transversal comparativo retrolectivo y prolectivo.

Se estudiaron dos grupos de 10 pacientes con el diagnóstico de Linfoma cerebral y de Glioblastoma Multiforme confirmado por patología. Ninguno de estos pacientes había recibido manejo médico esteroideo, radioterapia, quimioterapia ni realización de biopsias previas a la resonancia magnética. Se reclutaron a los pacientes en forma consecutiva, primero en forma retrolectiva si contaban con la secuencia de Difusión y a quienes ya se les realizó diagnóstico de GBM y Linfoma revisando los expedientes en el archivo de patología del INNN desde el año 2005 hasta el año 2008, también se incluyeron pacientes que acudieron al servicio de Resonancia Magnética que por imagen se determinó la posibilidad de GBM o Linfoma y que posteriormente se comprobó la patología con estudios histológicos.

Se utilizaron los siguientes criterios:

-CRITERIOS DE INCLUSION

Paciente con diagnóstico de Linfoma por estudio histopatológico

No haber sido sometido a resección quirúrgica al momento de la realización del estudio

No haber recibido Radioterapia ni quimioterapia

- CRITERIOS DE EXCLUSION

Que no acepte participar en el trabajo de investigación

Haber sido sometido a resección quirúrgica antes de la realización del estudio

Haber recibido Radioterapia y/o quimioterapia

- CRITERIOS DE ELIMINACION

Paciente claustrofóbico

Estudio incompleto

A los pacientes seleccionados se les realizó Resonancia Magnética estructural convencional con difusión y se midieron los valores de coeficiente de difusión aparente.

A estos pacientes previo carta de consentimiento informado firmado, se realizaron secuencias potenciadas en T1, T2, FLAIR, Difusión y T1 con medio de contraste (Gadolinio 0.1 mmol/kg) utilizando un equipo de Resonancia Magnética de 3T GE HDX Signa. Para minimizar artefactos se utiliza SCIC (Surface Correction Intensity Coil).

Posteriormente se realizó el posprocesamiento de los valores de CDA mediante la colocación manual de ROI's de 5mm de diámetro situados en las zonas de mayor reforzamiento, en la periferia de la lesión, en el centro de la lesión y en la sustancia blanca contralateral aparentemente sana esto se realizó utilizando estaciones de trabajo con el software Functool de Advantage Workstation 4.3 de General Electric, calculando los valores con el siguiente algoritmo:

$$ADC = \bar{\lambda} = \frac{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3}{3}$$

En el análisis estadístico se evaluaron los valores medios de cada ROI, así como los índices de CDA fueron calculadas. Se compararon las zonas de mayor reforzamiento del Linfoma y del GBM y la correspondiente área de sustancia blanca contralateral aparentemente sana utilizando T-Test. Los valores de punto de corte de los valores de CDA y de los índices de CDA para distinguir los Linfomas de los GBMs se determinaron con el análisis de la curva ROC, la cual también fue de utilidad para calcular los valores del área bajo la curva. Para el análisis se utilizó el programa SPSS Smart Viewer 12.0.0 y se consideraron valores de P de 0.05 para indicar diferencias estadísticamente significativas.

RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio 20 pacientes dividido en dos grupos de 10 pacientes con el diagnóstico de Linfoma cerebral confirmado por patología (5 hombres y 5 mujeres; edad media, 54.7 años; rango, 16-78 años) y 10 pacientes con diagnóstico comprobado por patología de Glioblastoma Multiforme (10 hombres y 0 mujeres; edad media, 49.7 años; rango, 30-72 años). (Tabla 1).

Existen diferencias de los valores de las medias de CDA (mm^2/s) entre Linfoma y GBM. Los valores son de 0.000798 (rango, 0.000645-0.000922) para el linfoma y de 0.0011455 (rango, 0.000767-0.00181) para el GBM con una diferencia estadísticamente significativa ($P = 0.01$). (Tabla 2).

Los valores del CDA (mm^2/s) entre Linfoma y la sustancia blanca contralateral aparentemente sana son similares y no hay diferencias estadísticamente significativas con valor de 0.000798 (rango, 0.000645-0.000922) para Linfoma y 0.000768 (rango, 0.0007000-0.0009290) para la sustancia blanca contralateral aparentemente sana con ($P = 0.43$). (Tabla 3).

Entre el GBM y la sustancia blanca contralateral aparentemente sana existe una marcada diferencia entre las medias del CDA (mm^2/s) con valores de 0.0011455 (rango, 0.000767-0.00181) para GBM y de 0.000768 (rango, 0.0007000-0.0009290) para la sustancia blanca contralateral aparentemente sana con ($P = 0.006$). (Tabla 4). Lo que significa que existe menor celularidad y restricción de la difusión en GBM en relación a la sustancia blanca sana contralateral.

Los cambios en la zona de necrosis y de edema no fueron significativos entre los dos tumores por lo que no se describen en el presente estudio.

CURVA ROC

Con los valores absolutos del CDA de la zona de mayor reforzamiento de los tumores y con una sensibilidad y especificidad del 80% encontramos un punto de corte de $0.000875\text{mm}^2/\text{s}$, con lo cual podemos inferir que si la zona de mayor reforzamiento de un tumor es mayor a este valor es posible que se trate de un GBM y si el valor es menor es posible de que se trate de un Linfoma. (Tabla 5) (Fig.1)

Se obtuvieron índices entre la zona de mayor reforzamiento de cada uno de los tumores y la sustancia blanca aparentemente sana y con ellos se realizó una curva ROC y encontramos que con una sensibilidad del 80% y una especificidad del 100% se obtuvo un punto de corte aproximado de 1.3025, con lo cual podemos encontrar que los tumores con índices mayores a 1.3025 pueden corresponder a GBM y con índices menores pueden corresponder a Linfoma. (Tabla6) (Fig.2).

DISCUSIÓN

Existen muchas similitudes por imagen entre el GBM y el Linfoma primario cerebral que dificultan la adecuada diferenciación entre ambos y con esto retrasan el manejo más apropiado y eficiente.

Semejante a lo descrito por Toh y cols, en nuestro estudio encontramos que existe mayor celularidad del Linfoma en relación al GBM demostrado por la mayor restricción de la difusión con diferencias en las medias de los valores de CDA entre ambos tumores con valores de 0.000798 mm²/s para el Linfoma y de 0.0011455 mm²/s para el GBM con una diferencia estadísticamente significativa.

Los valores del ADC entre Linfoma y la sustancia blanca contralateral aparentemente sana son similares y no hay diferencias estadísticamente significativas con valor de 0.000798mm²/s para Linfoma y 0.000768 mm²/s para la sustancia blanca contralateral aparentemente sana nuestros resultados difirieron de los de Toh y cols. Y esto pudiera explicarse posiblemente por la variedad celular de nuestros Linfomas.

Entre el GBM y la sustancia blanca contralateral aparentemente sana existe una marcada diferencia entre las medias del CDA con valores de 0.0011455 mm²/s para GBM y de 0.000768 mm²/s para la sustancia blanca contralateral aparentemente sana lo que significa que existe menor celularidad y restricción de la difusión en GBM en relación a la sustancia blanca sana contralateral.

Mediante la valoración de la curva ROC podemos sugerir un punto de corte de .000875 mm²/s como una ayuda para poder diferenciar un GBM que tenga un valor mayor o un Linfoma con un valor menor.

En México no se encontraron estudios sobre la utilidad de los valores de CDA para la diferenciación entre GBM y Linfoma, sin embargo, los resultados obtenidos en el presente estudio donde se observa una diferencia significativa en los valores de CDA entre ambos tumores nos permite tomar en consideración el uso de esta secuencia como herramienta para intentar diferenciar el GBM del Linfoma y así brindar un diagnóstico mas preciso. Por lo anterior proponemos realizar la continuación de este estudio tratando de recolectar mayor cantidad de pacientes y con eso corroborar los resultados obtenidos en el estudio actual.

CONCLUSIÓN

Nosotros consideramos que la técnica de difusión por RM con el procesamiento de CDA en el área de mayor reforzamiento tumoral es una herramienta útil y complementaria a las técnicas estructurales y otras técnicas funcionales de imagen para diferenciar entre GBM y Linfoma primario cerebral.

TABLAS Y GRÁFICAS

	TUMOR	Cases					
		Valid		Missing		Total	
		N	Percent	N	Percent	N	Percent
RELREF	GBM	10	100.0%	0	.0%	10	100.0%
	LINFOMA	10	100.0%	0	.0%	10	100.0%

Tabla 1. Distribución según tipo de lesión.

	TUMOR	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
REFORZAMIENTO	LINFOMA	10	.0007980000	.00010363504	.00003277228
	GBM	10	.0011455000	.00033715847	.00010661887

Tabla 2. La media de los valores de CDA en el área de mayor reforzamiento tumoral en el Linfoma y el GBM, observándose valores más altos en el GBM.

	TUMOR	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
REFORZAMIENTO	LINFOMA	10	.0007980000	.00010363504	.00003277228
	SBAS	20	.0007688500	.00006501682	.00001453820

Tabla 3. Diferencias en los valores medios de CDA entre Linfoma en el área de mayor reforzamiento tumoral y sustancia blanca aparentemente sana (SBAS).

	TUMOR	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
REFORZAMIENTO	GBM	10	.0011455000	.00033715847	.00010661887
	SBAS	20	.0007688500	.00006501682	.00001453820

Tabla 4. Valores medios de CDA en el área de mayor reforzamiento tumoral en el GBM y en la sustancia blanca aparentemente sana (SBAS).

Curva ROC para valores de CDA

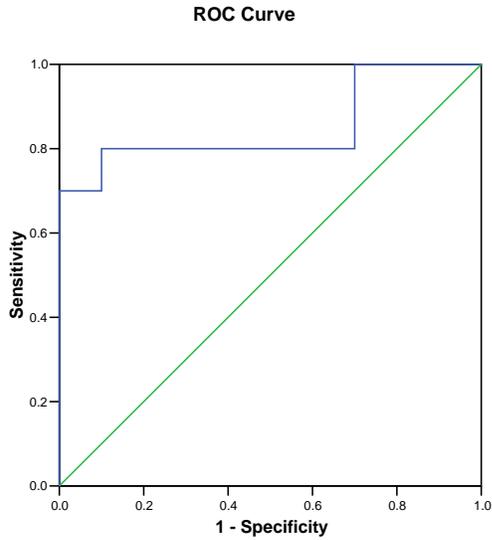
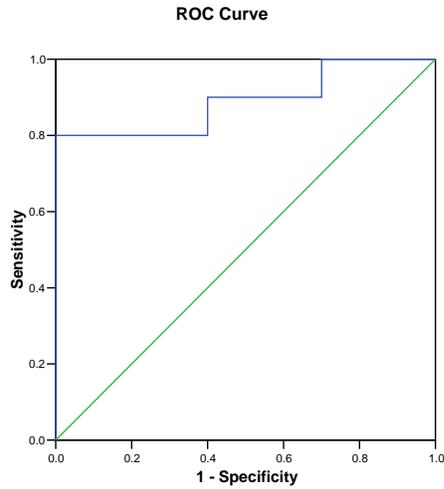


Fig. 1. Área bajo la curva de valores absolutos de CDA.

Test Result Variable(s): MAYOR

Positive if Greater Than or Equal To(a)	Sensitivity	1 - Specificity
.000000000	1.000	1.000
.000650000	1.000	.900
.000660000	1.000	.800
.000716000	1.000	.700
.000767500	.900	.700
.000786000	.800	.700
.000813500	.800	.600
.000839000	.800	.500
.000858000	.800	.400
.000867500	.800	.300
<u>.000875000</u>	<u>.800</u>	<u>.200</u>
.000895000	.800	.100
.000918000	.700	.100
.000924000	.700	.000
.000973000	.600	.000
.001060000	.500	.000
.001210000	.400	.000
.001360000	.300	.000
.001415000	.200	.000
.001620000	.100	.000
1.000000000	.000	.000

Tabla 5. Valores absolutos de CDA con un punto de corte de 0.000875 con especificidad y sensibilidad de 80%.
Curva ROC de índices



Test Result Variable(s): RELREF

Área
.890

Fig. 2. Índices de reforzamiento con área bajo la curva de .890.

Positive if Greater Than or Equal To(a)	Sensitivity	1 - Specificity
-.246000000	1.000	1.000
.840000000	1.000	.900
.933000000	1.000	.800
.944000000	1.000	.700
.949000000	.900	.700
.976500000	.900	.600
1.011000000	.900	.500
1.041000000	.900	.400
1.082500000	.800	.400
1.115000000	.800	.300
1.133000000	.800	.200
1.186500000	.800	.100
<u>1.302500000</u>	<u>.800</u>	<u>.000</u>
1.378000000	.700	.000
1.468500000	.600	.000
1.609500000	.500	.000
1.718500000	.400	.000
1.798500000	.300	.000
1.831000000	.200	.000
2.139500000	.100	.000
3.445000000	.000	.000

Tabla 6. Índices de mayor reforzamiento entre los tumores y la SBAS con un punto de corte de 1.302 con sensibilidad de 80% y especificidad de 100%.

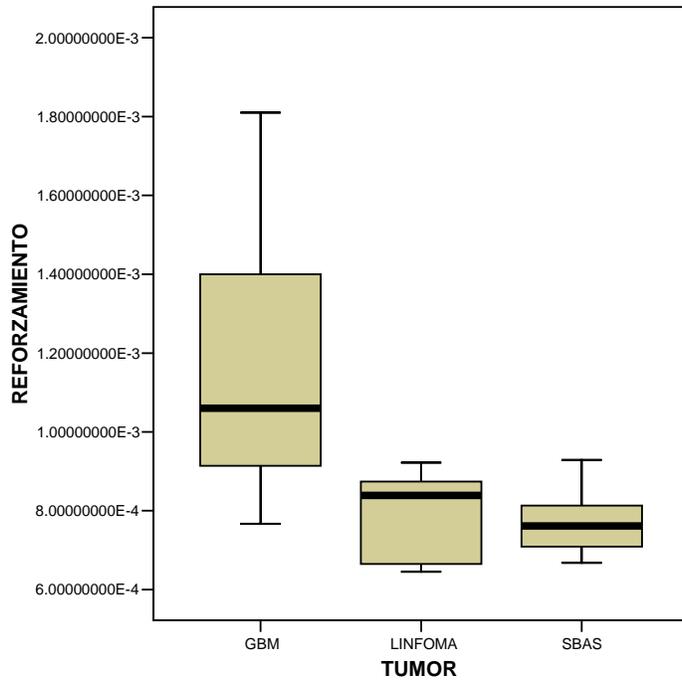


Fig. 3. Gráfica de mayor reforzamiento entre los tumores y valores de SBAS.

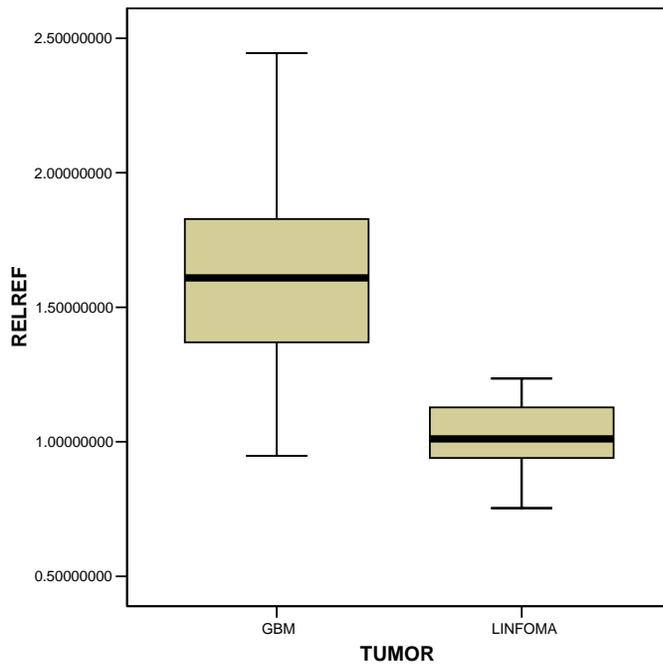
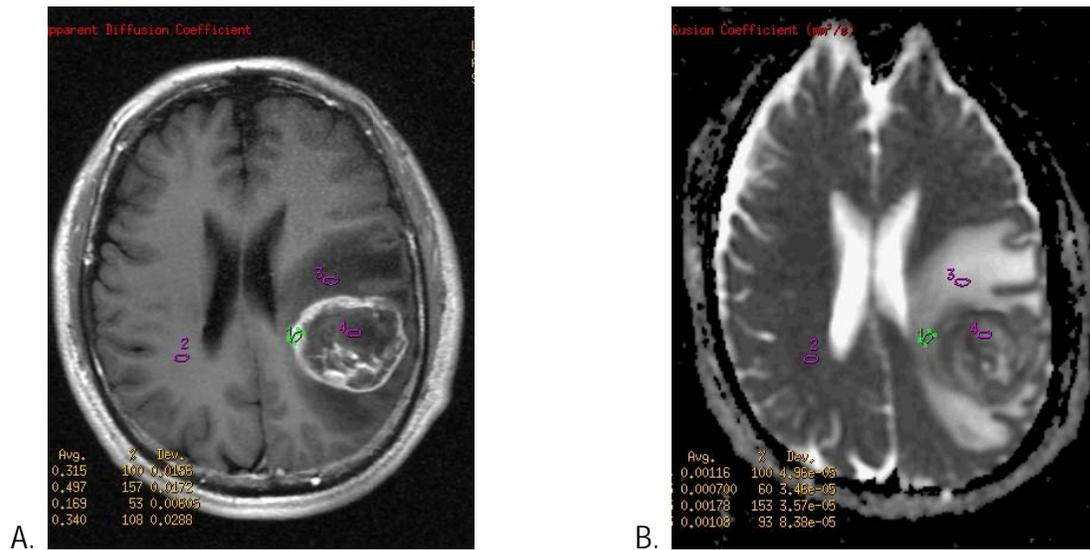


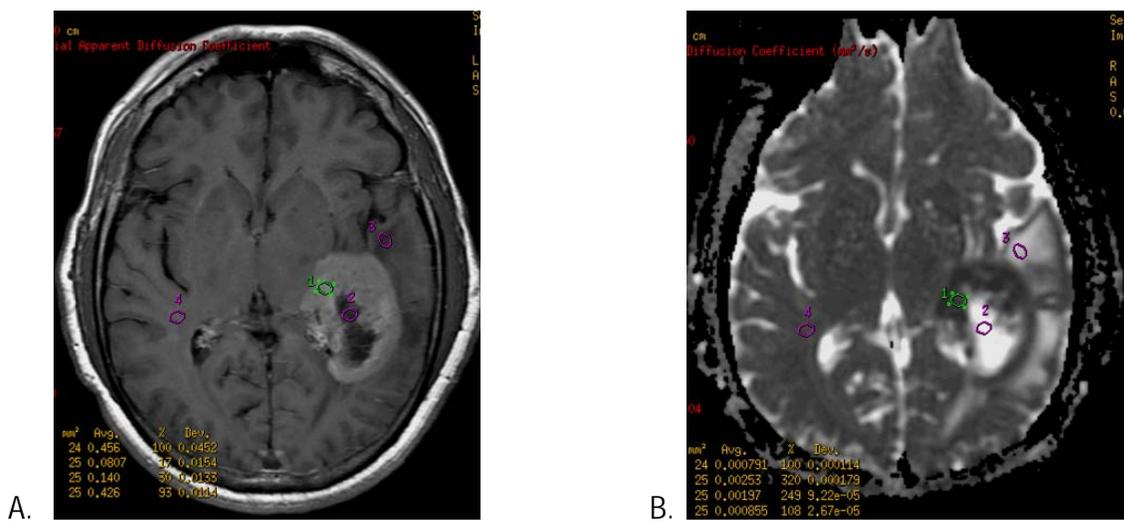
Fig. 4. Gráfica de mayor reforzamiento de GBM y

Linfoma.

CASOS



Caso 1. Medición de ADC en Masculino de 47 años con GBM comprobado por patología, ROI's a nivel del área de mayor reforzamiento, zona central, periferia de la lesión y sustancia blanca aparentemente sana. A. T1 con medio de contraste. B. Coeficiente de difusión aparente.



Caso 2. Masculino de 48 años de edad con Linfoma comprobado por patología. A. T1 con contraste. B. Secuencia de coeficiente de difusión aparente con mediciones en área de mayor reforzamiento, zona central, periferia y sustancia blanca aparentemente sana.

REFERENCIAS

1. Castillo M, Scatliff JH, Bouldin TW, et al: Intracranial astrocytoma, AJNR 13: 1609-1616, 1992.
2. Grossman R, Yousem D., Neoplasias del cerebro, Neuroradiologia 2nd.ed. , 139-142, 2007
3. Castillo M , Tumores Intracraniales, Neuroradiologia 1a ed. , 154-156, 2004
4. Reardon D, Rich J, Friedman H, Bigner D:Recent Advances in the Treatment of Malignant Astrocytoma *Journal of Clinical Oncology*, Vol 24, No 8 (March 10), 2006: pp. 1253-1265
5. Lawrence T, Buckner J, Lang F: CNS Malignancies: At Last, Real Progress *Journal of Clinical Oncology*, Vol 24, No 8 (March 10), 2006: pp. 1225-1227
6. Batchelor T, Loeffler JS: Primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 24:1281-1288, 2006
7. Abrey LE, DeAngelis LM, Yahalom J: Long-term survival in primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 16: 859-863, 1998
8. Lauren E. Abrey, Joachim Yahalom, Lisa M. DeAngelis *Treatment for primary cns Lymphoma: The next step. Journal of Clinical Oncology*, Vol 18, Issue 17 (September), 2000: 3144-3150
9. 12-Glass J, Gruber ML, Cher L, et al: Preirradiation methotrexate chemotherapy of primary central nervous system lymphoma: Long-term outcome. *J Neurosurg* 81: 188-195, 1994
10. Thomsen C, Henriksen O, Ring P. In vivo measurement of water self diffusion in the human brain by magnetic resonance imaging. *Acta Radio* 1987;28:353-61
11. Mukjerjee P, Berman J, Diffusion Tensor MR Imaging and Fiber Tractography: Theoretic Underpinning. *AJNR* 2008; 29: 632-41
12. Riyadh N. Al-Okaili, MD, Jaroslaw Krejza, MD, PhD², Sumei Wang, MD, John H. Woo *Advanced MR Imaging Techniques in the Diagnosis of Intraaxial Brain Tumors in Adults*¹
RadioGraphics 2006; 26:S173-S189
13. Tilgner J, Herr M, Ostertag C, Volk B. Validation of intraoperative diagnoses using smear preparations from stereotactic brain biopsies: intraoperative versus final diagnosis—influence of clinical factors. *Neurosurgery* 2005;56(2):257-263.
14. Hartmann M, Heiland S, Harting I, et al. Distinguishing of primary cerebral lymphoma from high-grade glioma with perfusion-weighted magnetic resonance imaging. *Neurosci Lett* 2003;338(2): 119-122.

15. Camacho DL, Smith JK, Castillo M. Differentiation of toxoplasmosis and lymphoma in AIDS patients by using apparent diffusion coefficients. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003;24(4):633–637.
16. Toh C, Castillo M, Primary Cerebral Lymphoma and Glioblastoma Multiforme: Differences in Diffusion Characteristics Evaluated With Diffusion Tensor Imaging. *AJNR* 2008; 29: 471-75
17. Guo AC, Cummings TJ, Dash RC, et al. Lymphomas and high-grade astrocytomas: comparison of water diffusibility and histologic characteristics. *Radiology* 2002;224:177–83
18. Yamasaki F, Kurisu K, Satoh K, et al. Apparent diffusion coefficient of human brain tumors at MR imaging. *Radiology* 2005;235:985–91
19. Sugahara T, Korogi Y, Kochi M, et al. Usefulness of diffusion-weighted MRI with echo-planar technique in the evaluation of cellularity in gliomas. *J Magn Reson Imaging* 1999;9:53–60
20. Kono K, Inoue Y, Nakayama K, et al. *The role of diffusion-weighted imaging in patients with brain tumors. AJNR Am J Neuroradiol* 2001;22:1081–88
21. Le Bihan D, Mangin J-F, Poupon C, et al. Diffusion tensor imaging: concepts and applications. *J Magn Reson Imaging* 2001;13:534–46



ANEXO 1

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGIA Y NEUROCIRUGIA MANUEL VELASCO SUAREZ

Protocolo:

Comparación de la Difusión entre Linfoma y Glioblastoma Multiforme

Para su diagnóstico su médico solicitó al departamento de Resonancia Magnética la realización de un estudio estructural con o sin medio de contraste, que se realiza en forma de rutina a todos los pacientes con el diagnóstico referido, nosotros le queremos proponer agregar una secuencia mas que se llama imagen por tensores de la difusión, que es un método nuevo y similar a los empleados en el estudio convencional y que ya ha sido utilizado en otras investigaciones así como en el trabajo clínico de rutina en nuestra institución y no se ha referido mediante trabajos de investigación que sea dañino para el ser humano, con este trabajo nosotros queremos definir en una forma mas clara las características de su enfermedad y con ello poder aumentar nuestra certeza diagnóstica en pacientes futuros. De antemano se le aclara que de no aceptar participar como paciente en este trabajo de investigación, esto no repercutirá en la atención que usted va a recibir en nuestro servicio y en nuestra institución.

DEPARTAMENTO DE NEUROIMAGEN

CARTA CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PROTOCOLO DE INVESTIGACION

Fecha: _____

No. De exp.: _____

Procedencia: _____

EL (LA) QUE SUSCRIBE

NOMBRE COMPLETO DEL PACIENTE

CON DOMICILIO EN

DOMICILIO COMPLETO (CALLE, COLONIA, C.P., DELEGACION O MUNICIPIO Y ESTADO)

TELEFONO: _____

ACEPTO VOLUNTARIAMENTE PARTICIPAR EN EL PROTOCOLO DE INVESTIGACION REALIZADO POR EL DEPARTAMENTO DE NEUROIMAGEN. EXPRESO MI CONSENTIMIENTO Y EN CONSECUENCIA AUTORIZO AL PERSONAL MEDICO PARA QUE LOS RESULTADOS DE MI ESTUDIO SEA USADO EN PUBLICACIONES CONSERVANDO MI ANONIMATO

HE PODIDO HACER PREGUNTAS SOBRE EL ESTUDIO Y HE RECIBIDO SUFICIENTE INFORMACIÓN SOBRE EL ESTUDIO. COMPRENDO QUE MI PARTICIPACIÓN ES VOLUNTARIA.

ATENTAMENTE

NOMBRE COMPLETO DEL PACIENTE O RESPONSABLE LEGAL, CON IDENTIFICACION OFICIAL
TESTIGO POR EL PACIENTE

INVESTIGADO RPRINCIPAL

NOMBRE Y FIRMA

NOMBRE, FIRMA Y TELEFONO