



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA
"DR. MANUEL VELASCO SUÁREZ"

**"PORCENTAJE DE RECUPERACIÓN DE SEÑAL EN PERFUSIÓN CEREBRAL
POR RESONANCIA MAGNÉTICA EN EL DIAGNÓSTICO DE LINFOMA
CEREBRAL PRIMARIO"**

**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE MÉDICO ESPECIALISTA EN
NEUROLOGIA**

PRESENTA:

DR. MICHEL SÁENZ FARRET

TUTOR DE TESIS:

DR. ALBERTO GONZÁLEZ AGUILAR

MÉXICO, DISTRITO FEDERAL AGOSTO 2013



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

DR. JUAN NICASIO ARRIADA MENDICOA
Director de Enseñanza

DR. FERNANDO ZERMEÑO POHLS
Profesor Titular del Curso de Neurología
Jefe del departamento de Neurología

Dr. ALBERTO GONZÁLEZ AGUILAR
Tutor
Médico Adscrito al Departamento de Neuroinmunoendocrinología
Investigador en Ciencias C

DR. MICHEL SÁENZ FARRET
Autor
Médico Residente de la especialidad de Neurología

AGRADECIMIENTOS

A mi Director de Tesis Dr. Alberto González Aguilar por el tiempo y esfuerzo invertidos en la realización de este trabajo y por sus enseñanzas en Neurooncología.

DEDICATORIA

A mi familia, para quienes no hay palabras suficientes que expresen el tesoro que es contar con su apoyo y cariño y saber que están dispuestos a todo en caso de necesitarlos.

ÍNDICE

Abreviaturas	6
Resumen en español	7
Resumen en inglés	9
Antecedentes	11
Planteamiento del Problema y Pregunta de Investigación	15
Hipótesis	16
Objetivos	17
Justificación	18
Metodología	19
Procedimientos	23
Análisis Estadístico	24
Consideraciones Éticas	25
Resultados	26
Discusión	37
Conclusiones	42
Perspectivas	43
Referencias Bibliográficas	44

1. ABREVIATURAS

LPSNC. Linfoma primario de sistema nervioso central.

GAG. Glioma de alto grado.

GBM. Glioblastoma Multiforme.

rCBV. Volumen sanguíneo cerebral relativo.

VPP. Valor predictivo positivo.

VPN. Valor predictivo negativo.

2. RESUMEN

PORCENTAJE DE RECUPERACIÓN DE SEÑAL EN PERFUSIÓN CEREBRAL POR RESONANCIA MAGNÉTICA EN EL DIAGNÓSTICO DE LINFOMA CEREBRAL PRIMARIO.

Antecedentes. El Linfoma primario de sistema nervioso central (LPSNC) es una patología poco frecuente, el gold estándar para el diagnóstico es el estudio histopatológico, sin embargo la biopsia constituye un riesgo. El estudio de Resonancia magnética (RM) en secuencia de perfusión ha evaluado el porcentaje de recuperación de señal el cual constituye un hallazgo sugestivo de LPSNC.

Objetivo. Determinar la precisión (sensibilidad, especificidad, valor predictivo negativo, valor predictivo positivo) del porcentaje de recuperación de señal en perfusión cerebral mediante RM para el diagnóstico de LPSNC.

Métodos. Estudio de prueba diagnóstica en pacientes con LPSNC, Gliomas de alto grado (GAG) y metástasis de sistema nervioso central (SNC) que contaran con estudio de RM preoperatoria con secuencia de perfusión.

Se calcularon medidas de tendencia central y porcentaje de recuperación de señal a los que se aplicaron pruebas de Kruskal-Wallis y U de Mann Whitney para encontrar diferencias entre grupos. Se realizó un análisis con curvas ROC para encontrar un punto de corte para el porcentaje de recuperación de señal que permitiera distinguir a los LCP de GAG y metástasis (sensibilidad y especificidad).

Resultados. Fueron incluidos 67 pacientes con diagnóstico histopatológico de LPSNC, GAG y metástasis de SNC (33, 24 y 10 respectivamente). Se encontraron diferencias estadísticamente significativas cuando se compararon las medias del porcentaje de recuperación de señal entre los grupos: LPSNC 154.09 ± 52.58 , GAG 91.37 ± 13.69 , metástasis 76.90 ± 16.77 ($p < 0.001$). El Punto de corte fue de 103 con el cual se obtuvieron una Sensibilidad de 93% y Especificidad de 94%. Valor predictivo positivo 91%, Valor predictivo negativo 93%.

Conclusiones. El porcentaje de recuperación de señal por perfusión cerebral constituye una prueba no invasiva con buena sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de LPSNC.

3. ABSTRACT

PERCENTAGE SIGNAL RECOVERY DERIVED FROM MAGNETIC RESONANCE BRAIN PERFUSION IN THE DIAGNOSIS OF PRIMARY CENTRAL NERVOUS SYSTEM LYMPHOMA.

Background. Primary central nervous system lymphoma (PCNSL) is an uncommon condition, the gold standard for diagnosis is histopathology, however biopsy is risky. The study of magnetic resonance (MR) brain perfusion has evaluated the percentage signal recovery which constitutes a finding suggestive of PCNSL.

Objective. To determine the accuracy (sensitivity, specificity, positive predictive value, negative, predictive value) of the percentage signal recovery from MRI brain perfusion for the diagnosis of PCNSL.

Methods. Study of diagnostic test in patients with PCNSL, High-grade gliomas (HGG) and nervous system metastases which counted with preoperative MRI study in perfusion sequence.

We calculated measures of central tendency and percentage signal recovery and applied the Kruskal-Wallis and Mann Whitney U tests to find differences between groups. We performed a ROC curve analysis to find a cutoff for the percentage signal recovery that would distinguish LCP GAG and metastasis (sensitivity and specificity).

Results. We included 67 patients with histopathological diagnosis of PCNSL, GAG and nervous system metastasis (33, 24 and 10 respectively). Statistically significant differences were found when compared the percentage signal recovery between groups: PCNSL 154.09 ± 52.58 , 91.37 ± 13.69 GAG, metastasis 76.90 ± 16.77 ($p < 0.001$). The cutoff point was 103 with which obtained a sensitivity of 93% and specificity of 94%, Positive predictive value 91%, Negative predictive value 93%.

Conclusions. The percentage signal recovery of MRI brain perfusion is a noninvasive test with good sensitivity and specificity for the diagnosis of PCNSL.

4. ANTECEDENTES

El Linfoma primario de Sistema Nervioso Central (LPSNC) fue descrito por primera vez por Bailey como un sarcoma perivascular, siendo en la mayoría de los casos un linfoma de células B¹. La incidencia es de 0.43:1, 000, 000 por año; misma que parece ir en aumento. LPSNC contribuye entre 1 y 6 % de los tumores malignos de SNC^{2,3}. En años recientes el aumento en el uso de quimioterapia y radioterapia ha aumentado la sobrevida de los pacientes, comparada con los resultados obtenidos solo con radioterapia^{4,5}.

La incidencia de LPSNC está aumentando en pacientes inmunocompetentes^{6,7,8}. En pacientes inmunocomprometidos (pacientes infectados con VIH) aumenta el riesgo de desarrollar LPSNC, sin embargo con la introducción en la década pasada de la terapia antirretroviral, la incidencia de LPSNC en pacientes con VIH ha descendido^{9,10}.

En los estudios de imagen, el LPSNC se manifiesta por lesiones únicas o múltiples, generalmente en la región peri-ventricular y éstas muestran diferentes patrones de reforzamiento con el medio de contraste. Sin embargo, aun cuando los estudios de imagen sean altamente sugestivos del diagnóstico, es necesaria la confirmación histológica. Debido al tamaño y la localización de la mayoría de las lesiones en la profundidad del parénquima cerebral, es innegable que el mejor método para obtener el diagnóstico es la biopsia por estereotaxia¹¹.

Por este método se reporta que las células neoplásicas son idénticas a las de los linfomas sistémicos. La mayoría son linfomas no Hodgkin de grado alto o

intermedio de malignidad, de distribución perivascular y con marcadores de superficie de linfocitos tipo B11. Excepcionalmente se han encontrado LPSNC originados a partir de células linfoides tipo T y casos de linfomas de bajo grado¹²

Macroscópicamente se asemejan a los gliomas de alto grado, pueden tener carácter infiltrativo y zonas necróticas. Microscópicamente están constituidos por masas de células linfoides densamente pobladas, especialmente en el centro del tumor donde incluso llega a desaparecer la estructura del parénquima cerebral. Las células linfoides se disponen típicamente alrededor de los vasos (disposición perivascular). Las células se asientan en los espacios de Virchow-Robin, donde separan las fibras de reticulina existentes a la vez que inducen la formación de nuevas fibras, dando lugar a múltiples anillos concéntricos de reticulina en los espacios perivascuales. Esta disposición se hace más evidente en la periferia del tumor, donde la densidad celular es menor. Aunque se trata de masas bien definidas, no es raro encontrar invasión tumoral más allá de los márgenes macroscópicos. La necrosis coagulativa se da con mayor frecuencia en los casos asociados a inmunodepresión¹³.

Sin embargo, la biopsia por estereotaxia puede presentar algunos inconvenientes ya que en ocasiones no es posible obtener la cantidad suficiente de tejido para realizar el diagnóstico correcto, además la mayoría de los pacientes con estas lesiones ya han sido tratados con esteroides antes de la intervención quirúrgica, medicamentos con efecto citotóxico en los linfomas cerebrales, generando una disminución en el tamaño o hasta desaparición del tumor. Este hecho no solo dificulta la toma de la biopsia si no el diagnóstico mismo del linfoma¹⁴.

Se han descrito previamente en numerosos reportes los hallazgos radiológicos encontrados en linfomas primarios de sistema nervioso central con técnicas de imagen como RM secuencias T1 y T2. La mayoría de los linfomas muestran hipo o isodensidad en la secuencia T1, e isodensidad variable en la secuencia T2 con reforzamiento. Los hallazgos de linfoma primario de sistema nervioso central en IRM pueden traslaparse con los datos encontrados en otros tumores intracraneales como los gliomas de alto grado, metástasis o meningiomas. Además el diagnóstico de LPSNC no es sencillo con la IRM convencional por lo que son utilizados otros métodos como (tensor de difusión de imagen), IRM con espectroscopia y tomografía por emisión de positrones-Fluorodesoxiglucosa (PET-FDG). Entre éstas la IRM con técnica de perfusión y el volumen cerebral relativo juegan un papel importante en el diagnóstico de linfomas cerebrales ^{14,15}.

IRM por perfusión del cerebro puede brindar información relacionada con el estado de atenuación de capilares y la microvasculatura. El linfoma también muestra un aumento en la curva tiempo-intensidad encima del valor inicial debido a fuga del material de contraste dentro del espacio intersticial, en contraste con la mayoría de otros tumores. Hartmann, Liao y Mangla han descrito el porcentaje de recuperación de la señal como una herramienta útil en la distinción del linfoma con otras lesiones del cerebro. La señal normal de recuperación representa la intensidad de señal que es recuperada al final de la (primera pasada de medio de contraste)¹⁵.

Normalmente hay una disminución inicial de la intensidad de la señal después de la administración del medio de contraste, observándose después el regreso de la señal a la línea de base. Existen reportes acerca de la recuperación de la señal en diferentes lesiones cerebrales (disminuida en lesiones metastásicas y recuperación alta en LPSNC). En el caso de Linfoma la curva de recuperación puede incluso sobrepasar la línea de base (overshoot). La recuperación puede ser influida por diferentes factores como son; fugas del medio de contraste, tamaño del espacio extravascular y tasa de flujo sanguíneo¹⁶. Con respecto a este último parámetro, los tumores primarios del Sistema Nervioso Central tienen mejor aporte sanguíneo que las metástasis y por tanto un flujo sanguíneo menor, los estudios en el tema han mostrado que el linfoma tiene un flujo sanguíneo de .90 ml/g/min en comparación con otros tumores y metástasis cerebrales que reportan valores de 1 ml/g/min¹⁷.

El reconocimiento de LPSNC por criterios de imagen se ha vuelto esencial para evitar el tratamiento con esteroides y facilitar los intentos de biopsia en lugar de la resección la cual no mejora el pronóstico. Sin embargo, algunos reportes recientes se han centrado en las características específicas de LPSNC en la IRM¹⁶.

Este trabajo busca demostrar el papel diagnóstico que juega la IRM mediante perfusión en el diagnóstico de LPSNC contra el método habitual histopatológico, buscando evaluar la eficacia, especificidad y valor de la IRM en el diagnóstico de LPSNC.

5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

En los estudios de imagen, el LPSNC se manifiesta por lesiones únicas o múltiples, generalmente en la región peri-ventricular y éstas muestran diferentes patrones de reforzamiento con el medio de contraste. Sin embargo, aun cuando los estudios de imagen sean altamente sugestivos del diagnóstico, es necesaria la confirmación histológica. Debido al tamaño y la localización de la mayoría de las lesiones en la profundidad del parénquima cerebral, es innegable que el mejor método para obtener el diagnóstico es la biopsia por estereotaxia. Sin embargo la mayoría de los pacientes son mayores de 60 años y presentan múltiples comorbilidades lo cual hace riesgoso realizar el procedimiento neuroquirúrgico. En años recientes se ha propuesto al porcentaje de recuperación de señal como altamente sensible y específico para el diagnóstico de LPSNC. En este caso constituiría una opción en quienes la biopsia constituya un riesgo o esté contraindicada.

¿Cuál es la precisión (sensibilidad, especificidad, valor predictivo negativo, valor predictivo positivo) del porcentaje de recuperación de señal en perfusión cerebral por resonancia magnética en el diagnóstico de linfoma cerebral primario?

6. HIPÓTESIS

Hipótesis de trabajo:

La precisión (sensibilidad, especificidad, valor predictivo negativo, valor predictivo positivo) del porcentaje de recuperación de señal en perfusión cerebral por resonancia magnética es adecuada para el diagnóstico de linfoma cerebral primario.

Hipótesis nula.

La precisión del porcentaje de recuperación de señal en perfusión cerebral por resonancia magnética no es adecuada para el diagnóstico de linfoma cerebral primario.

Hipótesis alterna

La precisión del porcentaje de recuperación de señal en perfusión cerebral por resonancia magnética es adecuada para el diagnóstico de linfoma cerebral primario.

7. OBJETIVOS

Primario

Determinar la precisión (sensibilidad, especificidad, Valor Predictivo Positivo, Valor Predictivo Negativo) del porcentaje de recuperación de señal en perfusión cerebral por resonancia magnética para el diagnóstico de linfoma cerebral primario.

Secundario:

Determinar el punto de corte del porcentaje de recuperación de señal en perfusión cerebral por resonancia magnética para lograr una adecuada sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de linfoma cerebral primario.

Determinar los valores de Volumen sanguíneo cerebral relativo (rCBV) en los tres grupos y el punto de corte para diferenciar entre los mismos.

8. JUSTIFICACIÓN

El linfoma cerebral primario es una enfermedad rara de la cual no se conoce su frecuencia en nuestra población, el gold estándar es el estudio histopatológico cerebral, ocular o de LCR, los cuales son métodos invasivos. La perfusión ha demostrado que puede tener alta sensibilidad y especificidad para diagnosticar esta patología. La utilidad de esta técnica no invasiva puede ser una alternativa para el diagnóstico en esta población la cual dos tercios está constituida por pacientes mayores de 60 años los cuales suelen contar con múltiples comorbilidades y en quienes el riesgo quirúrgico suele no ser el óptimo para realizar un estudio diagnóstico histopatológico, dicho método no invasivo sería una alternativa para el diagnóstico temprano con lo cual disminuiría la comorbilidad relacionada al procedimiento quirúrgico, el tiempo hospitalario de los pacientes y costos.

9. METODOLOGÍA

9.1 Área de estudio.

Se trata de un estudio de investigación clínica

9.2 Diseño del estudio

Estudio transversal, de valoración de una prueba diagnóstica.

9.3 Muestreo.

El cálculo de la muestra fue realizado con fórmula para diferencia de proporciones resultando 12 pacientes por grupo.

$$n = \left(\frac{z_{\alpha} + z_{\beta}}{p_1 - p_2} \right)^2 (p_1 q_1 + p_2 q_2)$$

9.4 Criterios de Selección

Criterios de inclusión

- Pacientes con diagnóstico histopatológico de linfoma cerebral primario, Glioma de alto grado y metástasis de SNC que cuenten con estudio de Neuroimagen preoperatorio con secuencia de perfusión.

Criterios de exclusión

- Pacientes sin reporte histopatológico
- Pacientes sin estudio de Neuroimagen preoperatorio.

Criterios de eliminación

- Pacientes con estudio de imagen que el estudio de perfusión no fuera evaluable
- Paciente con diagnóstico probable de lesión neoplásica intraxial con posterior confirmación histopatológica de otra neoplasia que no correspondiera a las estipuladas (LCP, Glioma de alto grado o Metástasis) o a un proceso de naturaleza diferente a la neoplásica.

9.5 Variables

	Definición Conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala
Sensibilidad	Probabilidad de que la prueba diagnóstica sea positiva en el caso de que el paciente tenga la enfermedad.	Probabilidad de que el fenómeno de overshoot esté presente en la pIRM dado que hay un diagnóstico histopatológico de linfoma.	Nominal	1.Presente 2.Ausente
Especificidad	Probabilidad de que la prueba diagnóstica resulte negativa dado que el paciente no tiene la enfermedad	Probabilidad de que el fenómeno de overshoot esté ausente en la pIRM dado que hay un diagnóstico histopatológico negativo para linfoma.	Nominal	1.Presente 2.Ausente

Valor predictivo positivo	Probabilidad de que el paciente tenga la enfermedad dado que la prueba diagnóstica fue positiva	Probabilidad de que el paciente tenga una diagnóstico histopatológico de linfoma cerebral dado que el fenómeno de overshoot está presente en la pIRM.	Nominal	1.Presente 2.Ausente
Valor predictivo negativo	Probabilidad de que el paciente no tenga la enfermedad dado que la prueba diagnóstica fue negativa.	Probabilidad de que el paciente tenga un diagnóstico histopatológico negativo para linfoma cerebral dado que el fenómeno de overshoot está ausente en la pIRM.	Nominal	1.Presente 2.Ausente

10. PROCEDIMIENTOS

Fueron incluidos pacientes secuenciales, que acudieron a los servicios de urgencias, consulta externa, u hospitalización de este INNN con diagnóstico histopatológico de linfoma cerebral primario, Glioma de alto grado y metástasis de sistema nervioso central.

A los pacientes les fue realizado un interrogatorio y una revisión del expediente clínico para recabar los datos demográficos. Fue realizada también Resonancia magnética con las secuencias estándar que se emplean en este Instituto para el diagnóstico de tumores cerebrales entre las que se encuentran: T1 FLAIR axial y coronal simple, T2 axial, T2 FLAIR axial, SPGR axial simple, SPGR axial +C, Difusión axial, Espectroscopía en la lesión, uni ó multivóxel, Perfusión, Eco de gradiente (GRE) y/o SWAN axial .

11. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Fue realizado con el software SPSS v.17 (Chicago IL ,EE.UU).

Se calcularon medidas de tendencia central para cada uno de los grupos (media y mediana), rCBV y porcentaje de recuperación de señal a los cuales se aplicaron pruebas estadísticas para encontrar las diferencias entre grupos a través de prueba de Kruskal-Wallis y U de Mann Whitney. Se realizó un análisis de curva ROC para encontrar un punto de corte para el porcentaje de recuperación de señal que permitiera distinguir a los LCP de GAG y metástasis (sensibilidad, especificidad, VPP y VPN)

Para el uso del porcentaje de recuperación de señal y su aplicabilidad se diseñó una prueba de concordancia kappa que consistió en mostrar el signo radiográfico “overshoot” que traduce un porcentaje de recuperación de señal alto el cual se mostró a diversos especialistas en medicina; médico general, residentes de medicina interna, residentes de Neurología, residentes de Neuroradiología y Médicos adscritos de Neuroradiología y Neurología. A cada uno de ellos se les mostró el signo redactando si se encuentra presente o ausente y con los datos obtenidos se realizó la prueba estadística.

Los resultados se consideraron significativos si la p es ≤ 0.05 .

12. CONSIDERACIONES ÉTICAS.

No existe ningún conflicto de interés, no es un estudio de intervención, fue solicitado consentimiento informado para la administración de medio de contraste como parte del protocolo de estudio de imagen en tumores cerebrales.

13.RESULTADOS

A la población incluida se le realizaron pruebas estadísticas para normalidad de distribución de la población mediante Kolgomorov-Smirnoff resultando una distribución no normal por lo cual fue utilizada estadística no paramétrica.

Durante un período de cuatro meses (abril- Julio 2013) fueron recabados los datos de los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión correspondiendo a un total de 67. La edad promedio fue de 58.8 años (IC 95% 55.663 - 62.075) y el 61 % de los individuos correspondió al sexo masculino. El 49%de los tumores correspondió a linfomas, el 35% a gliomas de alto grado y el 14% a metástasis de SNC (Tabla No 1).

Tabla 1. Promedios y rangos de edad y sexo de los pacientes de acuerdo a tipo de tumor.

	N	Edad (promedio)	Rango (años)	Sexo M/H
Linfoma	33 (49%)	59.5	35-82	11/22
Gliomas Alto grado	24 (35%)	59.5	24-86	10/14
Metástasis	10(14%)	55	45-80	5/5

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas cuando se compararon las medias del volumen cerebral relativo y porcentaje de recuperación de señal entre los grupos: rCBV linfoma 1.21 ± 0.39 , GAG 3.5 ± 2.40 , Metástasis SNC 1.39 ± 1.15 ($p < 0.001$), Porcentaje de recuperación señal linfoma 154.09 ± 52.58 , GAG 91.37 ± 13.69 , metástasis SNC 76.90 ± 16.77 ($p < 0.0001$) (Tabla 2 y Figura 1).

Tabla 2. Media y desviación estándar del volumen cerebral relativo y porcentaje de recuperación de señal en linfomas, gliomas de alto grado y metástasis SNC.

Parámetro	Tumor			p ^a
	Linfoma	Glioma	Metástasis	
	Media ± D. E.	Media ± D. E.	Media ± D. E.	
Volumen cerebral relativo	1.21±0.39	3.5±2.40	1.39± 1.15	<0.0001
Porcentaje de recuperación señal	154.09±52.58	91.37±13.69	76.90±16.77	<0.0001

a. Se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis usando un valor de significancia estadística de $p \leq 0.005$

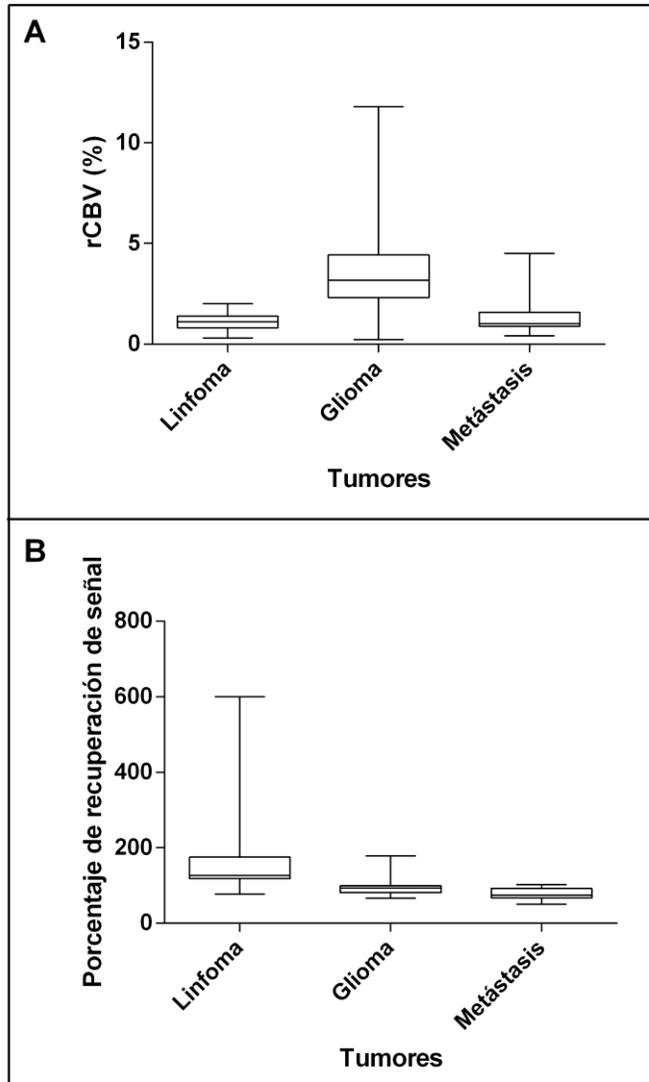


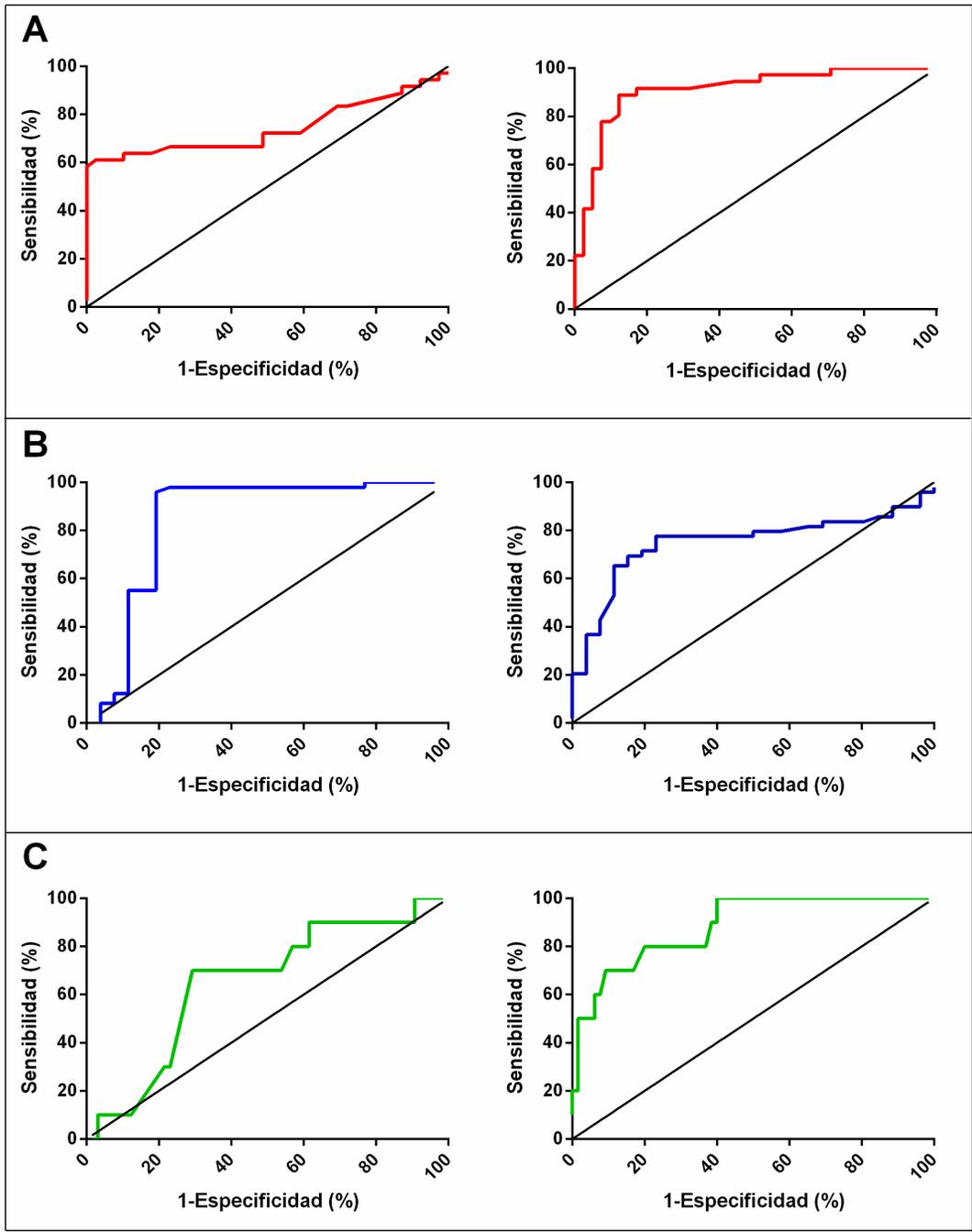
Figura 1. Gráficas de Cajas que muestran las medias de rCBV y porcentaje de recuperación de señal de linfoma, glioma de alto grado y metástasis SNC las cuales muestran diferencias estadísticamente significativas (<0.001).

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas cuando se compararon las medianas del volumen cerebral relativo y porcentaje de recuperación de señal entre los grupos rCBV linfoma 1.20, GAG 3.17, metástasis SNC 1.00 ($p < 0.0001$) porcentaje de recuperación señal linfoma 136.00, GAG 91.50, metástasis SNC 74.00 ($p < 0.0001$) (Tabla 3 y Figura 2).

Tabla 3. Mediana del volumen cerebral relativo y porcentaje de recuperación de señal e linfomas, gliomas de alto grado y metástasis SNC

Parámetro	Tumor			p ^a
	Linfoma Mediana	Glioma Mediana	Metástasis Mediana	
Volumen cerebral relativo	1.20	3.17	1.00	<0.0001
Porcentaje de recuperación señal	136.00	91.50	74.00	<0.0001

a. Se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis usando un valor de significancia estadística de $p \leq 0.005$



Volumen cerebral relativo

Porcentaje de recuperación de señal

Figura 2. Curvas ROC de linfoma, glioma y metástasis comparadas entre ellos mismos que muestran valores estadísticamente significativos ($p < 0.001$). A. Linfoma contra el resto, B. Glioma de alto grado contra el resto, C. Metástasis SNC contra el resto.

Los puntos de corte que mejor diferenciaron a los tres tipos de tumores se aprecian en la tabla 4. Se muestran también las áreas bajo la curva analizadas y los valores de p de las mismas (tablas 5 y 6).

Tabla 4. Puntos de corte de curvas ROC del Volumen sanguíneo cerebral relativo y Porcentaje de recuperación de señal.

	Punto de corte	Sensibilidad	Especificidad
Volumen cerebral relativo			
Linfoma	<1.75	64.00	96.00
Glioma	>1.8	83.30	95.34
Metástasis	<1.00	70.00	70.00
Porcentaje de recuperación de señal			
Linfoma	>102.00	93.40	94.2
Glioma	<98.500	91.06	79.07
Metástasis	<80.00	70.00	89.47

a. Se utilizó la prueba de χ^2 usando un valor de significancia estadística de $p \leq 0.005$

Tabla 5. Valores del área bajo la curva analizados.

	Área	IC 95%	p
Volumen cerebral relativo			
Linfoma	0.7439	0.6210-0.8669	0.0002
Glioma	0.8458	0.7521-0.9665	<0.0001
Metástasis	0.6508	0.4774-0.8241	0.1261
Porcentaje de recuperación de señal			
Linfoma	0.9106	0.8246- 0.9785	<0.0001
Glioma	0.7512	0.6379-0.8644	0.0003
Metástasis	0.8846	0.7834-0.9856	<0.0001

Tabla 6. Valores p para las diferencias de las curvas ROC.

	χ^2	p ^a
Volumen cerebral relativo		
Linfoma	8.5287	0.014
Glioma	11.2408	0.003
Metástasis	6.3777	0.004
Porcentaje de recuperación de señal		
Linfoma	13.1598	0.001
Glioma	8.7106	0.012
Metástasis	12.3717	<0.0001

- a. Se utilizó la prueba de χ^2 usando un valor de significancia estadística de $p \leq 0.005$

Los valores predictivos obtenidos fueron los siguientes: Valor predictivo positivo 91%, Valor predictivo negativo 93%.

La evaluación de los participantes se correlacionó con el patrón de referencia establecido, encontrándose aceptable en uno (.48), alta en uno (.74) y muy alta en cuatro (.87) (Tabla 7).

Tabla 7. Correlación del Porcentaje de recuperación de señal con respecto al patrón de referencia.

Evaluador	Rho Spearman	P
1	0.745	0.001
2	0.488	0.055
3	0.870	<0.001
4	0.870	<0.001
5	0.870	<0.001
6	0.870	<0.001

En cuanto al análisis de concordancia, los resultados reportan que fue alta en dos de los 6 evaluadores de la prueba (.71 y .74), muy alta en cuatro (.87) y baja sólo en una (.38) con diferencias estadísticamente significativas (Tabla 8).

Tabla 8. Concordancia del Porcentaje de recuperación de señal entre los evaluadores.

Evaluador	κ	P
1	0.714	0.003
2	0.385	0.050
3	0.862	<0.001
4	0.862	<0.001
5	0.862	<0.001
6	0.862	<0.001

14. DISCUSIÓN

Las neoplasias cerebrales representan el 2% de todos los cánceres siendo la patología metástasica diez veces más frecuente que las neoplasias primarias del Sistema Nervioso Central (SNC). Uno de los grandes retos de estas enfermedades es el diagnóstico, el cual es fundamental para la toma de decisiones ya que para la confirmación se necesita una muestra histopatológica mediante un procedimiento Neuroquirúrgico, el cual varía en relación a la sospecha siendo la resección extensa la estrategia más apropiada para los gliomas, extremadamente variable con las metástasis según el estadio de la enfermedad, tamaño, tipo de cáncer primario, etc. y biopsia en el caso de los LPSNC. Múltiples grupos se han dado a la tarea de buscar métodos menos invasivos y/o biomarcadores para facilitar el diagnóstico de cada una de estas entidades nosológicas tratando de beneficiar al paciente del procedimiento más apropiado para su enfermedad y someterlo al menor riesgo posible. Dentro de estos intentos para la diferenciación se encuentran la Medicina Nuclear, la biología Molecular y particularmente la Neuroimagen con las diferentes secuencias de difusión, espectroscopia y perfusión a través de los diferentes parámetros que evalúan cada una de estas técnicas sin embargo ninguna de ellas es específica para discriminar una de las otras patologías. Nuestro estudio pone de manifiesto la utilidad del porcentaje recuperación de señal para diferenciar las lesiones cerebrales malignas. Por otro lado, a pesar de que hay considerable superposición en las características de imagen por resonancia magnética de algunas de las lesiones intracraneales malignas más comunes, tales como Glioblastoma

Multiforme (GBM), metástasis, y linfoma, los estudios histológicos han mostrado diferencias considerables en la estructura de los capilares de esas lesiones¹⁸. El GBM se caracteriza por diversas características, incluyendo capilares glomeruloides, hiperplasia vascular simple y neocapilares y disrupción de Barrera hematoencefálica (BHE). Sin embargo, los capilares en lesiones metastásicas son similares en su estructura a los del cáncer sistémico primario y no tienen similitud con los capilares del cerebro. También tienen prominente fenestración capilar y ausencia de los componentes de BHE. Por otro lado, los linfomas, tienen características histopatológicas con patrón de crecimiento angiocéntrico. Las células tumorales de los linfomas forman múltiples capas gruesas alrededor de los vasos y también existe ensanchamiento del espacio perivascular. La neovascularización no es una característica prominente, aunque las anomalías vasculares, tales como invasión tumoral de las células endoteliales, incluso en la luz del vaso es vista a menudo. Estas diferencias vasculares son también el origen de la variabilidad de la perfusión, lo cual puede ayudar en la diferenciación de estas lesiones¹⁹. La importancia de la revascularización documentada a través la angiogénesis para el crecimiento tumoral ha dado lugar a un interés creciente en nuevas técnicas de imagen para evaluar la vascularización del tumor^{20, 21, 22}.

En los tumores cerebrales, la imagen de perfusión por RM propone medir el grado de angiogénesis tumoral y la permeabilidad capilar, dos de los cuales son importantes marcadores biológicos de malignidad, grado y el pronóstico. La vasculatura de los tumores cerebrales juega un papel crítico no solo aportando nutrientes y el oxígeno a las células tumorales, sino también proporcionando una

ruta para infiltración tumoral y un asa de retroalimentación complejo con hipoxia y necrosis tumoral^{23, 24, 25}.

Para estos propósitos, varios métodos de imagen por perfusión tratan de proveer marcadores subrogados de angiogénesis tumoral y permeabilidad capilar. El método más robusto y ampliamente utilizado es el volumen cerebral relativo que en ausencia de recirculación y fuga de material de contraste, es proporcional al área bajo la curva tiempo – concentración del agente de contraste. Debido a que estas características (recirculación y fuga de material de contraste), no son posibles son necesarias ciertas correcciones. El método más simple es estimar el final del bolo y calcular únicamente el área bajo el bolo. Esto sin embargo, resulta en una sobreestimación del CBV en áreas donde la BHE está dañada²⁶.

Alternativamente, habiendo estimado el inicio y al final del bolo, una línea de base puede ser substraída de bajo de la curva. El área bajo la curva concentración-tiempo corregida del agente de contraste es proporcional a la CBV y no permite una medida absoluta. Por lo tanto, es necesario expresar la medición relativa a un estándar de referencia, usualmente la sustancia blanca contralateral²⁷.

En la literatura los LPSNC demuestran bajo rCBV e intensidad característica de la curva de tiempo, lo cual está relacionado con una fuga masiva del medio de contraste en el espacio intersticial. Además, el rCBV máximo medido en el tejido tumoral, calculado como una tasa de la sustancia blanca contralateral, aparentemente normal es típicamente menor en linfomas que en otros tumores cerebrales. Este hallazgo característico puede ayudar a diferenciar GBM y metástasis de linfomas^{28,29}.

En nuestro estudio el LPSNC tuvo la media de rCBV más baja (1.21) seguida de metástasis SNC (1.39) y de GAG (3.53) y con respecto a la mediana el más bajo fue para metástasis SNC (1.00), seguido de LPSNC (1.20) y GAG (3.17), en ambas medidas las diferencias fueron significativas, al realizar las curvas ROC el punto de corte con mejor sensibilidad y especificidad fue de 1.8 para GAG (Se 83.30, Esp 95.34), el cual permitirá diferenciar entre este y linfoma o metástasis.

Recientemente fue descrito el porcentaje de recuperación de señal que se representa el porcentaje de señal que es recuperado después del paso del material de contraste con respecto a la línea de base en la perfusión cerebral por RM. En nuestro estudio las medias del porcentaje de recuperación de señal fueron altas en LPSNC (154), intermedias en GAG (91) y bajas en metástasis SNC (71), resultando estas diferencias estadísticamente significativas, el mejor punto de encontrado fue de 102 para linfoma con sensibilidad y especificidad adecuadas (Se 93%, Esp 94%), el cual permitirá diferenciar este de GAG y metástasis SNC. Estos resultados son compatibles con los reportados en un estudio previo si bien, los autores del mismo encontraron un punto de corte más alto³⁰.

Entre las fortalezas de este trabajo se encuentran que el diagnóstico de linfoma fue realizado por patólogos con experiencia en tumores cerebrales. También en este trabajo fue realizado un análisis de concordancia que demuestra que el porcentaje de recuperación de señal puede ser adecuadamente interpretado no solo por especialistas en neuroimagen sino por personal de las diferentes áreas médicas, dato que no había sido tomado en cuenta en otros estudios y que apoya la aplicabilidad y generalización de los resultados.

Entre las debilidades se encuentran el haber incluido solo pacientes con diagnóstico de neoplasia por lo cual en futuros estudios habrá que considerar también enfermedades desmielinizantes y procesos infecciosos de tal manera que podamos discernir si este método es también útil en la caracterización de otras lesiones cerebrales captantes de contraste en el estudio de imagen.

15. CONCLUSIONES

El porcentaje de recuperación de señal constituye un método con adecuada sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo para el diagnóstico de LPSNC.

Hubo buen acuerdo entre observadores de diferentes especialidades identificando la presencia del fenómeno de overshoot.

El Volumen sanguíneo cerebral relativo constituye un método con adecuada sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de gliomas de alto grado.

16.PERSPECTIVAS

El estudio de IRM perfusión al no necesitar de secuencias o procesamientos especiales permitirá que instituciones con infraestructura y equipos de resonancia magnética estándar puedan realizarlo y aplicarlo por lo que los principios de la angiogénesis para distinguir las lesiones neoplásicas es bastante reproducible, además el buen acuerdo entre observadores permitirá que facultativos con mínima experiencia en estudios de imagen puedan utilizar el porcentaje de recuperación de señal en el diagnóstico de linfoma cerebral primario, sin embargo sigue siendo un método no accesible para toda nuestra población, necesitamos seguir trabajando en un método alternativo que evalúe estos parámetros fisiológicos y que sea más bajo costo como lo puede ser la perfusión-TAC con la finalidad de poder generalizar este conocimiento y sobretodo seguir analizando este fenómeno para que aumente el poder estadístico y la experiencia de estos principios.

Al ser un método no invasivo tendrá indicación principal en los pacientes de edad mayor y/o con múltiples comorbilidades en quienes el procedimiento invasivo (biopsia) ponga en riesgo la vida o esté contraindicado.

17. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bailey P. Intracranial sarcomatous tumors of leptomeningeal origin. *Arch Surg* 1929;18:1359–1402.
2. Ling SM, Roach M III, Larson DA, et al. Radiotherapy of primary CNS lymphoma in patients with and without HIV. Ten years of treatment experience at the University of California San Francisco. *Cancer* 1994;73:2570–2582.
3. Jellinger KA, Paulus W. Primary CNS lymphomas—an update. *J Cancer Res Clin Oncol* 1992;119:7–27.
4. Guha Thakurta N, Damek D, Pollack C, et al. IV methotrexate as initial treatment for primary CNS lymphoma: response to therapy and quality of life of patients. *J Neurooncol* 1999; 43:259–268.
5. Herrlinger U, Schabet M, Brugger W, et al. Primary CNS lymphoma 1991–1997: outcome and late adverse effects after combined modality treatment. *Cancer* 2001;91:130–135.
6. Haldorsen IS, Krossnes BK, Aarseth JH, et al. Increasing incidence and continued dismal outcome of primary central nervous system lymphoma in Norway 1989–2003: time trends in a 15-year national survey. *Cancer* 2007;110:1803–14
7. Olson JE, Janney CA, Rao RD, et al. The continuing increase in the incidence of primary central nervous system non-Hodgkin lymphoma: a surveillance, epidemiology, and end results analysis. *Cancer* 2002;95:1504–

8. Cote TR, Manns A, Hardy CR, et al. Epidemiology of brain lymphoma among people with or without acquired immunodeficiency syndrome: AIDS/Cancer Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:675–79
9. Diamond C, Taylor TH, Aboumrad T, et al. Changes in acquired immunodeficiency syndrome-related non-Hodgkin lymphoma in the era of highly active antiretroviral therapy: incidence, presentation, treatment, and survival. *Cancer* 2006;106:128–35
10. Besson C, Goubar A, Gabarre J, et al. Changes in AIDS-related lymphoma since the era of highly active antiretroviral therapy. *Blood* 2001;98:2339–44
Sugahara T, Korogi Y, Shigematsu Y, et al.
11. Kleihues P, Cavenee WK. Tumours of the Nervous System. Pathology and Genetics. World Health Organization Classification of Tumours. IARC Press, Lyon, 2000; 198-203.
12. Shenkier TN, Blay JY, O'Neill BP, Poortmans P, Thiel E, Jahnke K et al. PCNSL of T-cell origin: a descriptive analysis from the international PCNSL collaborative group. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2233-2239.
13. Guinto G, Felix I, Arechiga N, Arteaga V, Kovacs K. PCNSL in immunocompetent patients. *Histol Histopathol* 2004; 19: 963-972
14. Perfusion-sensitive MRI of cerebral lymphomas: a preliminary report. *J Comput Assist Tomogr* 1999;23:232–7.
15. Hakyemez B, Erdogan C, Bolca N, Yildirim N, Gokalp G, Parlak M. Evaluation of different cerebral mass lesions by perfusion-weighted MR imaging. *J Magn Reson Imaging* 2006;24:817–24.

16. Roman Goldstein SM, Goldman DL, et al. MR of primary CNS lymphoma in immunologically normal patients. *AJNR Am J Neuroradiol* 1992;13:1207–1213.
17. Vaupel P, Kallinowski F, Okunieff P. Blood Flow, Oxygen and Nutrient Supply, and Metabolic Microenvironment of Human Tumors: A Review. *Cancer Res* 1989;49:6449-6465
18. Wesseling P, Ruitter DJ, Burger PC. Angiogenesis in brain tumors; pathobiological and clinical aspects. *J Neurooncol* 1997;32:253–65
19. Jinnouchi T, Shibata S, Fukushima M, et al. Ultrastructure of capillary permeability in human brain tumor. Part 6. Metastatic brain tumor with brain edema [in Japanese]. *No Shinkei Geka* 1988; 16:563–68.
20. Wu O, Ostergaard L, Sorensen AG. Technical aspects of perfusion-weighted imaging. *Neuroimaging Clin N Am* 2005;15:623–37, xi
21. Cianfoni A, Colosimo C, Basile M, et al. Brain perfusion CT: principles, technique and clinical applications. *Radiol Med* 2007;112:1225–43
22. Fainardi E, Di BF, Borrelli M, et al. Potential role of CT perfusion parameters in the identification of solitary intra-axial brain tumor grading. *Acta Neurochir Suppl* 2010;106:283–87
23. Plate KH, Risau W. Angiogenesis in malignant gliomas. *Glia* 1995;15:339–47
24. Wesseling P, Ruitter DJ, Burger PC. Angiogenesis in brain tumors; pathobiological and clinical aspects. *J Neurooncol* 1997;32:253–65

25. Zagzag D, Zhong H, Scalzitti JM, et al. Expression of hypoxia-inducible factor 1alpha in brain tumors: association with angiogenesis, invasion, and progression. *Cancer* 2000;88:2606–18
26. Zierler KL. Theoretical basis of indicator-dilution methods for measuring flow and volume. *Circ Res* 1962;10:393–407
27. Weisskoff R, Belliveau J, Kwong K, et al. Functional MR imaging of capillary hemodynamics. In: Potchen E, ed. *Magnetic resonance angiography: concepts and applications*. St Louis: Mosby;1993:473–84
28. Calli C, Kitis O, Yuntun N, et al. Perfusion and diffusion MR imaging in enhancing malignant cerebral tumors. *Eur J Radiol* 2006;58:394–403
29. Hakyemez B, Erdogan C, Bolca N, et al. Evaluation of different cerebral mass lesions by perfusion-weighted MR imaging. *J Magn Reson Imaging* 2006; 24:817–24
30. Mangla R, Kolar B, Zhu T, Zhong J, Almast J, Ekholm S. Percentage Signal Recovery Derived from MR Dynamic Susceptibility Contrast Imaging Is Useful to Differentiate Common Enhancing Malignant Lesions of the Brain. *Am J Neuroradiol*. 2011; 32: 1004-10