

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA - IGNACIO CHÁVEZ
GRUPO C.T. SCANNER

**“Estado del arte y experiencia en una corte transversal del ADC en
imagen de Difusión por Resonancia Magnética en Meningiomas
atípicos y malignos”**

TESIS PROFESIONAL
PARA OPTAR POR EL GRADO DE ESPECIALIZACIÓN MÉDICA EN:
IMAGENOLÓGÍA DIAGNÓSTICA Y TERAPÉUTICA

PRESENTA:
CESAR NICOLAS CRISTANCHO ROJAS

Dr. Juan Verdejo París

Director de Enseñanza
Instituto Nacional de Cardiología
“Ignacio Chávez”

Dr. José Luis Criales Cortés

Profesor Titular del Curso
Imagenología Diagnóstica y Terapéutica
C.T. Scanner - UNAM

CIUDAD DE MÉXICO, 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

DR. JUAN VERDEJO PARÍS
DIRECTOR DE ENSEÑANZA
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA – IGNACIO CHÁVEZ

DR. JOSÉ LUIS CRIALES CORTÉS
PROFESOR TITULAR Y ASESOR DE TESIS

CIUDAD DE MÉXICO, 2016

Tabla de Contenidos

• Tabla de Contenidos -----	3
• Introducción y antecedentes -----	4
• Material y métodos -----	9
○ Imágenes de resonancia magnética (RM) y su procesamiento-----	10
○ Análisis estadístico -----	11
• Resultados-----	12
○ Descriptivos -----	12
• Discusión-----	15
• Conclusiones-----	17
• Bibliografía-----	19
• Anexos-----	22
○ Tabla de evidencia -----	22

Introducción y antecedentes

Los meningiomas son las neoplasias extra-axiales más frecuentes del sistema nervioso central (SNC), con una incidencia del 24-30% de los tumores cerebrales diagnosticados al año (2.6 por 100.000 habitantes)(1). Este tipo de tumores tienen una larga latencia, hasta de 20-30 años (2), y la prevalencia de la enfermedad subclínica es del 2,8% de la población general según lo sugerido por los estudios de autopsia (3, 4).

La población comúnmente afectada son adultos mayores con un pico de incidencia entre la 6ª y 7ª décadas de vida, con predominio en mujeres con una razón de 1.7 por cada hombre, por lo que se ha teorizado e investigado el influjo hormonal como factor de riesgo, aunque hasta el momento no hay pruebas definitivas (2, 5); en cambio se ha encontrado mayor incidencia de meningiomas atípicos y malignos en hombres (1,2,6).

En niños son menos prevalentes pero hay un mayor porcentaje de malignidad y se asocian con síndromes como Neurofibromatosis tipo II, el cual presenta mutaciones en el gen NF-2 en el brazo largo del cromosoma 22 (22q12) (7).

Las altas dosis de exposición a radiación ionizante también han sido establecidas como factor de riesgo para meningiomas; las dosis bajas también pueden aumentar el riesgo, pero los tipos y los rangos de estas radiaciones aún son controvertidos o poco evidenciados (8). En comparación con los tumores gliales, los meningiomas han sido relativamente poco estudiados en cuanto a su etiología y factores de riesgo (2).

La gradación histológica es un método de caracterización que pronostica el comportamiento biológico y es el factor más relevante para la supervivencia libre de progresión de una neoplasia, entre ellas los meningiomas (9). Dentro del contexto clínico específico, el grado del tumor es un factor clave en la elección terapéutica como el uso de radiación adyuvante y quimioterapia (1).

Los meningiomas cuenta con un origen dual: mesenquimal y epitelial, de lo que depende su heterogeneidad clínica, biológica y genética.

Cuenta con 22 subtipos histológicos, la Organización Mundial de la Salud (OMS) los clasifica teniendo en cuenta estos subtipos y de acuerdo a combinaciones específicas de parámetros morfológicos como el índice de mitosis, grado de invasión, necrosis, hiper celularidad, radio núcleo/citoplasma, presencia de macronucleolos, formación de células pequeñas entre otras. En la tabla 1 se presentan la criterios de clasificación de los meningiomas de acuerdo a la OMS (1, 10):

Tipo	Prevalencia mundial	Características	Índice de mitosis (# por 10 campos microscópicos de visión)	Tipos histológicos
Benignos (grado I)	80 - 90%	No presentan invasión de las estructuras óseas o del parénquima encefálico	< a 4 (0.08 ± 0.05)	Meningotelial, Fibroblástico, Transicional (mixto), Psamomatoso, Angiomatoso, Microcítico, Secretor, Linfoplasmocítico y Metaplasico
Atípicos (grado II):	4 - 7%	Presentan algún grado de invasión y zonas de necrosis	4 y 10 mx10c (4.8 ± 0.9)	Atípicos, Células claras y Cordoides
Malignos (grado III)	1 - 2%	Francamente anaplásicos con	20 mx10c (19 ± 4.1)	Anaplásicos, Rabdoide y Papilar

Tabla 1: Criterios de clasificación de los meningiomas según la OMS (1)

Se han reportado hasta cinco "tipos" de meningiomas de acuerdo al análisis de expresión génica, que en los últimos tiempos se han asociado con recurrencia e histología maligna (11). Investigaciones han observado que el índice de antígeno nuclear Ki-67 (anticuerpo MIB-1) tiene una fuerte correlación con los radios de crecimiento, evidenciados por imagen, y con la recurrencia tumoral puesto que solo se presenta durante las fases de mitosis activa. Además este índice presenta relación directamente proporcional con el grado histológico siendo de: 0 a 30% en benignos, 3 a 35% en atípicos y 5 a 58% en malignos (1, 12).

Estudios observacionales han demostrado que la combinación entre los índice de Ki-67, índice de mitosis y la invasión de estructuras (cerebro y/u óseas) son factores confiables para la predicción prequirúrgica de morbilidad y progresión de la enfermedad con el consecuente seguimiento que esto implica (5, 6,12).

Las lesiones de grado I (OMS) generalmente incluyen tumores con bajo potencial proliferativo y tasa de recurrencia que varía del 7 al 25%, tienen la posibilidad de curación después de la resección quirúrgica aislada teniendo en cuenta la extensión de la misma según la escala de Simpson (1, 14, 15). Las lesiones de grado II son generalmente de naturaleza infiltrante a pesar de la actividad proliferativa de bajo nivel, tienen mayor tasa de recurrencia que es del 29-52% y son propensos a desdiferenciarse con una supervivencia de más de 5 años. La designación de grado III se reserva para las lesiones con evidencia histológica de malignidad incluyendo atipia nuclear y la actividad mitótica enérgica lo que implica mayor gravedad clínica e índice de metástasis; presentan una supervivencia de 2 a 3 años con una tasa de recurrencia del 50-94%, la cirugía y terapia multimodal agresivas son necesarias en el abordaje terapéutico inicial para mejorar su pronóstico (1, 14).

Entre los estudios primordiales en el abordaje de estas neoplasias en la práctica clínica se encuentra la Resonancia Magnética (RM), que es un método de diagnóstico por imagen (no invasivo) con múltiples secuencias para la caracterización anatómica, morfológica e histológica.

La secuencia de difusión evalúa el movimiento Browniano de las moléculas de agua utilizando gradientes de pulso pares (de difusión) de igual magnitud que se añaden a una secuencia de Eco-planar (T2W): después del pulso de radiofrecuencia inicial (90°) va el primer gradiente de difusión (de desfase o cambio de fase), seguido del segundo pulso (180°) y por último un segundo gradiente (refase). Si hay movimiento de protones del agua (desplazamiento o difusión), los gradientes causan un desfase dinámico de los núcleos y los que cambiaron de posición no pueden ser refasados con el otro pulso, lo que se traduce en la pérdida de la señal proporcional al promedio de difusión (13, 16). Básicamente todas las imágenes clínicas en secuencia de difusión se realizan por el método antes descrito y esencialmente no tiene relación con la codificación espacial utilizada para la adquisición de datos ni el tiempo de eco (TE) (17).

La sensibilidad de las imágenes a la difusión de las moléculas varía de acuerdo con el valor del factor b, el cual depende de: la amplitud (G),

duración (δ) e intervalo de tiempo entre los gradientes pares (Δ), como se muestra en la figura 1.

$$b = (\gamma \cdot G \cdot \delta)^2 [\Delta - \delta/3] \quad (12)$$

Figura 1. Factor b

Donde, γ = radio giromagnético del hidrógeno, inversamente proporcional a la magnitud del campo magnético.

El mapa del coeficiente aparente de difusión (ADC) se basa en un análisis cuantitativo que también depende de los valores de b; el cálculo o mapa ADC (expresado en mm²/s e independiente del poder del campo magnético) se obtiene en cada vóxel a través de un ajuste exponencial con base en la intensidad de señal resultante (en escala logarítmica) y los valores b tal como se observa en la figura 2 (15):

$$\text{ADC} = \log [(S_0/S_1)/(b_1-b_0)]$$

Figura 2. Cálculo del coeficiente aparente de difusión

La imagen de difusión se compara con este mapa para un análisis correcto de los hallazgos y así evitar falsos positivos debido a lo que se conoce como “efecto T2”.

El movimiento de las moléculas de agua puede estar limitado por las restricciones físicas (tamaño celular, radio núcleo/citoplasma y densidad celular), físico-químicas (viscosidad y temperatura) e influenciado por la perfusión (13, 18). Por ejemplo, en el tejido cerebral normal el agua se distribuye un 80% en el espacio intracelular y el restante esta en el extracelular; se cree que el ADC se modifica como resultado de los cambios en el equilibrio acuoso y volumen de estos compartimientos (18, 19), siendo de menor magnitud en el espacio intracelular y por lo tanto inversamente proporcional a su aumento, como en un tejido hiper celular (14, 19, 20).

En la práctica, los ensayos basados en diferentes parámetros de adquisición de las secuencias de difusión han encontrado que los valores de ADC son estables con TE menores a 200 mseg, Tiempos de Repetición (TR) mayores a 2000 mseg y se recomienda un valor de $b \geq 100\text{-}300$ mm²/s para evitar el influjo de la perfusión (13, 20).

Se han visto diferencias estadísticamente significativas entre los valores de ADC en función de los sistemas de antenas, proveedores e intensidades de campo utilizados para su adquisición, con razones de variabilidad de 3 a 9% comparando 1,5 y 3 T y tan alta como de 7% entre equipos 1.5 T de diferentes fabricantes (9, 21).

Dentro de la literatura revisada también se encontró una asociación entre el valor de ADC y el grado histológico de las neoformaciones, se afirma que es un biomarcador debido a que un valor bajo refleja el probable comportamiento biológico maligno de diversas neoplasias, entre ellas los meningiomas. Sin embargo en la literatura los estudios de meningiomas cuentan con un grupo pequeño del subtipo maligno y generalmente estos son englobados junto con los atípicos.

No solo puede llegar a ser útil para distinguir los grados histológicos del meningioma, sino que también ayuda en el diagnóstico diferencial con otras neoplasias extra-axiales menos frecuentes como en el caso del hemangiopericitoma como encontraron Liu y colaboradores, el cual tiene un MinADC más alto que el meningioma (22). Pavlisa y Yamasaki encontraron que los valores de ADC de los Schwannomas son más altos con respecto a los del meningioma (23, 24). En lesiones parasillares el mismo estudio de Yamasaki encontró que el Craneofaringioma tiene valores de ADC más altos que el meningioma, en tanto, entre el meningioma y tumores de células germinales o con los adenomas hipofisarios no hubo diferencias significativas (25).

El Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez de México (INNN) es un centro de referencia a nivel nacional para las neoplasias del sistema nervioso central, contando entre sus archivos clínicos con una alta prevalencia de meningiomas malignos o de alto grado (OMS II y III).

El objetivo de este estudio transversal fue medir y determinar los valores medios de ADC en meningiomas atípicos y malignos. Como objetivo secundario se buscó identificar si hay diferencias significativas entre estos valores y su utilidad en la distinción prequirúrgica por imagen de estos subtipos.

Además, se realizó una revisión narrativa como actualización el tema.

Material y métodos

Se realizó un estudio observacional de tipo transversal retrospectivo en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez de México (INNN). El método para la recolección de datos fue retrolectivo entre el periodo de enero de 2011 a julio 2015.

Se incluyeron pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de meningiomas grado II o III en el archivo de patología, de acuerdo a los criterios de clasificación de la OMS, y que contaban con estudio de RM incluyendo secuencia de Difusión en el sistema de archivo de imágenes digitales del INNN. Se excluyeron a aquellos pacientes con meningiomas del subtipo benigno por patología, pacientes que no contaban con secuencias de difusión en el archivo de imagen clínica y/o pacientes con lesión no medible.

Se realizó una búsqueda sistemática sobre este tema en bases de datos y motores de búsqueda: MEDLINE (PubMed), EMBASE (Ovid), LILACS (Bireme), ISI Web of Science, EBSCO, ELSEVIER y ProQuest. Se dio especial interés a la búsqueda de fuentes afines al área como: Radiology, Radiology clinics of North America, AJR, European Radiology, Radiographic.

- ***Imágenes de resonancia magnética (RM) y su procesamiento***

Los estudios de imagen se realizaron según el protocolo del departamento, obtenidos en dos equipos de escáner clínico: un resonador con magneto de 1.5 Tesla (Signa Excite HD; GE Medical Systems, Milwaukee, WI, USA) con una antena de cabeza polarizada circularmente de 8 canales, el segundo equipo de 3 T (Signa HDxt; GE Medical Systems, Milwaukee, WI, USA) igualmente con antena de cabeza de 8 canales. El protocolo estándar de adquisición incluye como mínimo imágenes en los tres planos de las diferentes secuencias de pulso (T1, FLAIR, T2, T2*, ADC/DWI, etc.), además de imágenes en cortes finos en T1 sin y con Gadolinio.

El protocolo de difusión (DW) se llevó a cabo mediante el uso de una secuencia de T2 Eco-planar precontraste con los siguientes

parámetros: TR de 5000 a 9000 ms, TE de 80 a 100 ms, codificación de gradiente de difusión en tres direcciones ortogonales (x, y, z), valores de b de 0 y 1000 (mm²/s) y tamaño de la matriz 256 x 256 con 5 mm de grosor de corte sin espacio.

Las imágenes diagnósticas se transfirieron a una estación de trabajo (Advantage Workstation 4,5; GE Medical Systems), revisadas y procesadas en la herramienta Functool por un Neurorradiólogo y dos residentes de imagen (con 4 y 5 años de experiencia) midiendo los valores de ADC.

Las constantes de difusión promedio se calcularon a partir de las regiones de interés (ROI) dentro de la masa tumoral utilizando un tamaño de vóxel entre 30 y 60 mm², localizado manualmente en la zona más hipointensa del tumor en el mapa de ADC, la que teóricamente corresponde a la zona de mayor celularidad por lo tanto la que refleja el tipo histológico del meningioma como se demuestra en la figura 1:

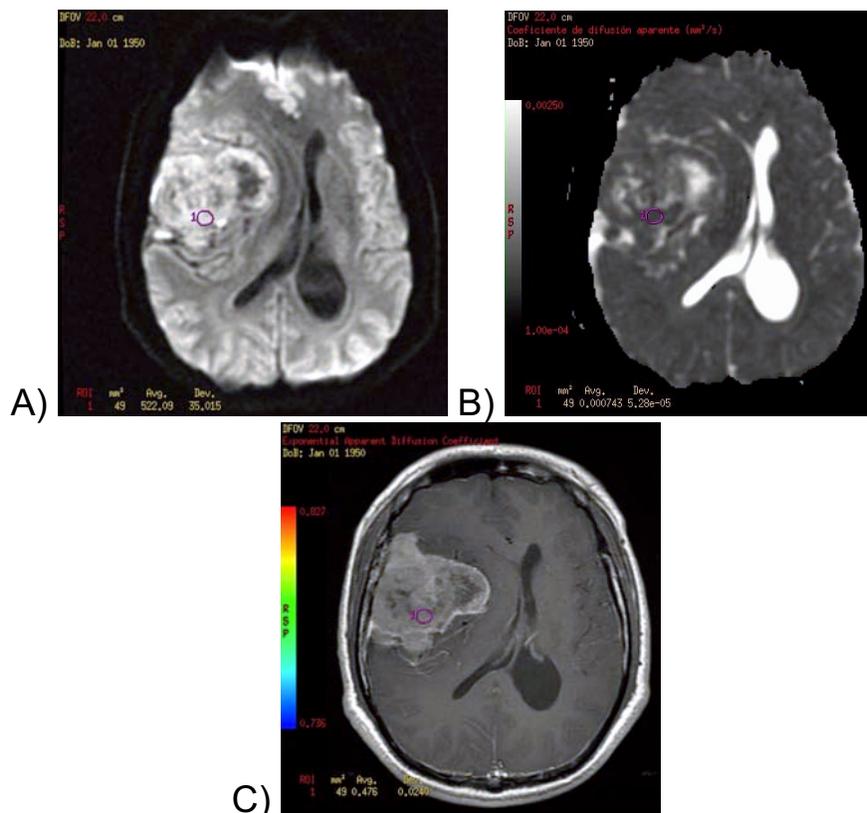


Figura 3: Imágenes de RM en plano axial de Paciente masculino: A) DWI, B) ADC y C) T1 postcontraste. Muestran una lesión extra-axial de intensidad de señal heterogénea y efecto de masa sobre el parénquima adyacente. El ROI

ubicado en la zona más hipointensa del ADC muestra valores bajos que correlacionó con grado III en la histología de la pieza patológica.

Los archivos de patología fueron interpretados por neuropatólogos reportando el tipo histológico del meningioma y las características microscópicas para su clasificación.

- **Análisis estadístico:**

Se utilizó el software para análisis de datos estadísticos SPSS versión 22.0. El valor original del ADC se expresa multiplicado por factor de 10^3 para facilitar su análisis e interpretación.

Se presentan los datos descriptivos del ADC según el diagnóstico de meningioma y las Tesla del equipo de resonancia utilizado.

Se aplicó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para evaluar la distribución de los datos y se establecieron diferencias de medias de acuerdo a esta distribución utilizando U de Mann-Whitney.

Resultados

Descriptivos

En el periodo entre enero del 2011 a julio del 2015 se reportaron un total de 871 casos de meningiomas en el instituto, de los cuales el 22.2 % (n=237) fueron meningiomas de alto grado y el 68.8% se presentaron en mujeres (n=600).

El grupo de edad entre 41 a 60 años tuvo la mayor prevalencia con un 45.6% (n=398), en el grupo entre 20 a 40 la prevalencia fue de 27.3% (n=238), en mayores de 60 años de 23.7% (n=207) y en menores de 20 años fue la menor con el 3.2% (n=28).

Posterior a la búsqueda se identificaron 84 pacientes (hombres=43 y mujeres=41): El 79% (n=67) de la muestra presentó diagnóstico histológico compatible con meningiomas atípicos y el 20.2% (n=17) restante con meningiomas malignos. En la tabla 2 se resumen los datos descriptivos del ADC de acuerdo al diagnóstico:

Tabla 2. Descripción del ADC de acuerdo al diagnóstico.

Diagnóstico de meningioma	Valor de ADC (10^{-3} mm ² /s)				
	Media	Desviación estándar	Mediana	Percentil 25	Percentil 75
Atípico (n=67)	0.820	0.150	0.792	0.724	0.859
Maligno (n=17)	0.770	0.125	0.794	0.669	0.853

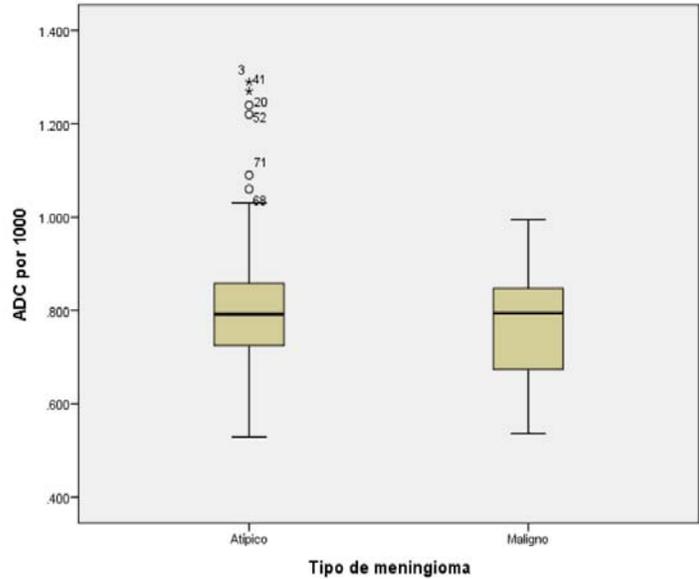
El 65% (n=55) de la muestra tenían imágenes de RM con un equipo de 1.5 Tesla y la muestra restante con equipo de 3 Tesla. En la tabla 3 se resumen los datos descriptivos del ADC de acuerdo al Teslaje del equipo utilizado en las imágenes de los pacientes:

Tabla 3. Descripción del ADC, agrupado por las Tesla del magneto utilizado .

Tesla del equipo para RM	Valor de ADC (10^{-3} mm ² /s)				
	Media	Desviación estándar	Mediana	Percentil 25	Percentil 75
1.5 (n=55)	0.798	0.135	0.774	0.712	0.855
Atípico (n=45)	0.802	0.138	0.774	0.717	0.856
Maligno (n=10)	0.782	0.125	0.769	0.671	0.873
3.0 (n=29)	0.832	0.166	0.811	0.735	0.876
Atípico (n=22)	0.858	0.170	0.821	0.742	0.927
Maligno (n=7)	0.752	0.132	0.794	0.609	0.860

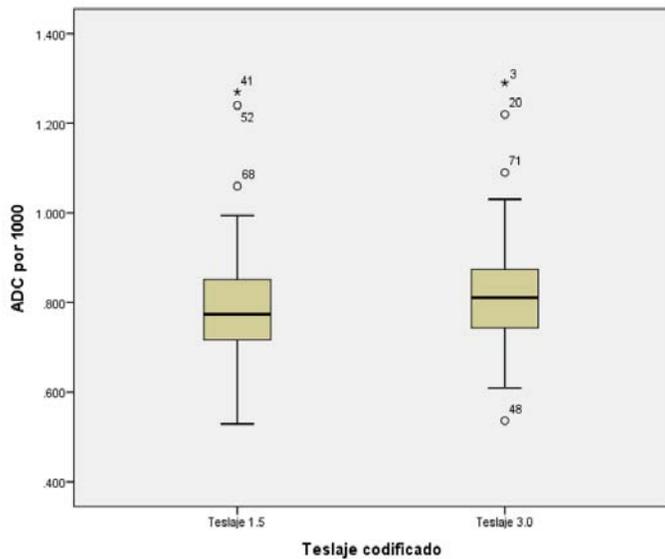
La prueba de Kolmogorov-Smirnov determinó la distribución no paramétrica del conjunto de datos, por lo que se utilizó la prueba de U de Mann-Whitney para evaluar diferencias entre grupos considerando significativo un valor de $p < 0.05$.

No hubo diferencias significativas del valor de ADC de acuerdo al diagnóstico de meningioma ($p=0.336$), ni en los valores de ADC de todos los meningiomas de acuerdo al tipo de equipo (Tesla) utilizado ($p=0.249$). En la gráfica 1 se observa la distribución del ADC según el diagnóstico de meningioma:



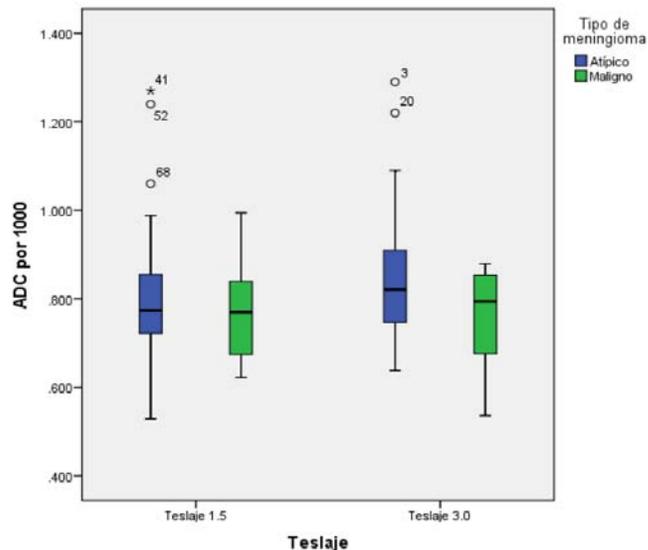
Gráfica 1. Distribución del ADC de acuerdo el tipo de meningioma ($p=0.336$).

En la gráfica 2 se observa la distribución del ADC según el teslaje utilizado:



Gráfica 2. Distribución del ADC de acuerdo a las Tesla del magneto utilizado ($p=0.249$).

Al desagregar los grupos para comparar los tipos de meningiomas, separándolos según el Teslaje del equipo utilizado para medir el ADC, tampoco se observaron diferencias significativas, en 1.5 T ($p=0.570$) y 3.0 T ($p=0.354$). En la gráfica 3 se observa la distribución del ADC de acuerdo al diagnóstico de meningioma agrupado según el equipo utilizado.



Gráfica 3. Distribución del ADC según el diagnóstico de meningioma agrupado por resonancia con equipo de 1.5 T (p=0.570) y 3.0 T (p=0.354).

Discusión

Los resultados de nuestro estudio no mostraron diferencias estadísticamente significativas de los valores de ADC entre meningiomas atípicos y malignos, ni en los grupos totales ni tampoco al separarlos por la fuerza del campo magnético del equipo utilizado para la adquisición de imágenes. Esta serie es una de las más grandes en cuanto al número de pacientes con meningiomas malignos de los estudios que conocemos.

Se hace notar que varios de los valores de ADC medidos estuvieron fuera de rango, especialmente en el grupo de meningiomas atípicos, situación que pudo deberse a su heterogeneidad histológica o al sesgo de medición.

Los valores medios de ADC reportados en nuestro estudio son similares a los reportados por otros autores en estos subtipos de meningiomas y más bajos a los encontrados en los reportes de meningiomas benignos. Nagar (25), Santelli (26) y Sanverdi (27) tampoco encontraron valores estadísticamente significativos en el ADC de los meningiomas atípicos versus los malignos.

Algunos estudios de la literatura revisada no demostraron que la medición preoperatoria de ADC sea indicativa del subtipo histológico de meningiomas (23, 24, 26, 27, 28); en contraste otros encontraron que en meningiomas atípicos (Grado II, OMS) y anaplásicos (Grado III, OMS) los valores de ADC fueron menores en comparación con ciertos subtipos de meningiomas benignos (25, 29, 30, 31, 32, 33, 34). Aunque los subtipos malignos (Grado II y III OMS) tienen un valor inferior de ADC, también se han reportado valores bajos de ADC en meningiomas benignos, por lo que algunos autores sugieren que este marcador no es útil para discriminarlos (22).

Inicialmente, Nagar (25) propuso un punto de corte de ADC de $0.8 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ para diferenciar entre meningiomas benignos y malignos (sensibilidad de 96% y especificidad de 82%); posteriormente Yin (32) estableció un punto de corte de $0.7 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ con una menor sensibilidad (26%). Recientemente, Surov (34) propuso un punto de corte de $0.85 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ para mejorar la sensibilidad, aunque el valor predictivo positivo es de 33%.

Al igual que en nuestro estudio Gupta y colaboradores (30), no encontraron diferencias en los valores de ADC medidos en los meningiomas benignos y atípicos en equipos de diferente teslaje (1.5 y 3T).

En los estudios a nuestro alcance, se observan limitaciones por el escaso número de meningiomas malignos incluidos, por lo que esta trabajo aporta valores de referencia de ADC para el análisis de estos subtipos debido a nuestro tamaño de población.

Se requieren más estudios de buen diseño que consideren un mayor tamaño de muestra y que incluyan grupos representativos de todos los tipos de meningioma con el fin de de obtener resultados robustos (19). Se propone que para estudios posteriores se mejoren los criterios de selección: para la clasificación de los meningiomas se sugiere que se hagan criterios más rigurosos en los parámetros histológicos de clasificación y así disponer de mejor asociación con la imagen: además de clasificarlos basándose en los subtipos histológicos, deberían tenerse en cuenta el índice de mitosis, el índice de Ki-67 y características de anaplasia (pleomorfismo y macronucleolos); factores

que han demostrado relación con la recurrencia y mortalidad (1, 6, 9, 12, 17).

También se deben uniformar los factores técnicos de la adquisición, basándose en criterios teóricos para mejor valoración y constatación de la real utilidad del ADC: por ejemplo la zona donde tendría que ir el ROI sería la cualitativamente de mayor restricción (más hipointensa en ADC y más hiperintensa en DWI) puesto que refleja la celularidad y las características histológicas de malignidad, no en las regiones de mínima restricción que pueden estar presentes sin importar el grado histológico.

El valor del índice b puede aumentarse como en el estudio de Watanabe y colaboradores (36), con valores de b de 4000 mm²/s (3T), quienes encontraron mejor correlación con estas especificaciones del ADC y los distintos grados de meningioma, logrando así diferenciar los atípicos de malignos.

También podría incluirse en los protocolos varios índices útiles de difusión que derivan en técnicas avanzadas como el transfer de difusión (DTI), una forma más sofisticada de DWI que permite la evaluación de la direccionalidad así como la magnitud de la difusión del agua y en la cual se han encontrado correlaciones con las características patológicas (35, 36).

Se considera que los diferentes parámetros utilizados para la adquisición de la imagen de difusión fue una de las limitaciones técnicas de nuestro estudio, aunque según lo reportado en la literatura, se utilizaron parámetros que no afectaron significativamente la cuantificación del ADC. Otra limitante fue el método para la selección de pacientes, ya que estuvo determinado por la disponibilidad de estudios de imagen, además de las características intrínsecas de la población atendida en este Instituto.

Conclusiones:

La media de valores de ADC medidos en pacientes con diagnóstico de meningiomas atípicos (Grado II OMS) fue de 0.820×10^{-3} mm²/s (+/- 0.150) y con diagnóstico malignos (Grado III OMS) de 0.770×10^{-3} mm²/s (+/- 0.125). Al comparar estos dos grupos no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas, sin embargo comparándolos con la literatura que disponemos nuestros valores

medios de ADC son similares a los reportados por otros autores en subtipos malignos y más bajos a los encontrados en los benignos.

Llama la atención la variabilidad en el ADC en el grupo de meningiomas atípicos, lo que refleja su heterogeneidad, encontrando valores que se solapan tanto con los grupos benignos como los malignos.

Finalmente se sugiere que esta característica de imagen haga parte de un análisis multiparamétrico en el diagnóstico y clasificación de estas neoplasias.

Bibliografía:

1. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK. WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System. Albany, NY, World Health Organization Publications Center 2007.
2. Wiemels J, Wrensch M, Claus E B. Epidemiology and etiology of meningioma. *J Neurooncol* 2010; 99:307–314.
3. Vernooij MW, Ikram MA, Tanghe HL, Vincent AJ, Hofman A, Krestin GP, Niessen WJ, et al. Incidental findings on brain MRI in the general population. *N Engl J Med* 2007; 357:1821–1828.
4. Krampla W, Newrkla S, Pfisterer W, Jungwirth S, Fischer P, Leitha T, et al. Frequency and risk factors for meningioma in clinically healthy 75-year-old patients: results of the Transdanube Ageing Study (VITA). *J Cancer* 2004; 100:1208–1212.
5. Takahashi JA, Ueba T, Hashimoto N, Nakashima Y, Katsuki N. The combination of mitotic and Ki-67 indices as a useful method for predicting short-term recurrence of meningiomas. *Surgical Neurology* 2004; 61 (2):149-155.
6. Vranic A, Popovic M, Cör A, Prestor B, Pizem J. Mitotic count, brain invasion, and location are independent predictors of recurrence-free survival in primary atypical and malignant meningiomas: a study of 86 patients. *J Neurosurgery* 2010;67(4):1124-32.
7. Riemenschneider MJ, Perry A, Reifenberger G. Histological classification and molecular genetics of meningiomas. *The Lancet Neurology* 2006;5(12):1045–54.
8. Sadetzki S, Modan B, Chetrit A, Freedman L. An iatrogenic epidemic of benign meningioma. *Am J Epidemiol* 2000; 151:266–272.
9. Tsujita N, Kai N, Fujita Y, Hiai Y, Hirai T, Kitajima M, et al. Interimager variability in ADC measurement of the human brain. *R. Magn Reson Med Sci* 2014;13(2):81-7.
10. John H. Rees, Meningeal Neoplasms, Chapter 30. Thomas P. Naidich, Mauricio Castillo, Soonmee Cha, James G. Smirniotopoulos; *Imaging of the Brain*. 2013 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc.
11. Lee Y, Liu J, Patel S, Cloughesy T, Lai A, Farooqi H, et al. Genomic landscape of meningiomas. *Brain Pathol* 2010; 20:751–762.
12. Roser F, Samii M, Ostertag H, Bellinzona M. The Ki-67 proliferation antigen in meningiomas. Experience in 600 cases. *Acta Neurochirurgica* 2004; 146 (1):37-44.
13. Maier SE, Sun Y and Mulkern RV. Diffusion imaging of brain tumors. *NMR Biomed* 2010; 23: 849–864.
14. Sughrue ME, Sanai N, Shangari G, Parsa AT, Berger MS, McDermott MW. Outcome and survival following primary and repeat surgery for World Health Organization grade III meningiomas. *J Neurosurg* 2010; 113: 202-209.
15. Sughrue ME, Kane AJ, Shangari G, Rutkowski MJ, McDermott MW, Berger MS, et al. The relevance of Simpson grade i and ii resection in modern neurosurgical treatment of World Health Organization grade i meningiomas. *J Neurosurg* 2010; 113: 1020-1035.

16. Hagmann P, Jonasson L, Maeder P, Thiran JP, Wedeen VJ, and Meuli R. Understanding diffusion MR imaging techniques: from scalar diffusion-weighted imaging to diffusion tensor imaging and beyond. *Radiographics* 2006; 26 (1): S205–S223.
17. Ahualli J. Aspectos generales de las secuencias de difusión de imagen en resonancia magnética. *Revista Argentina de Radiología* 2007; 74 (3): 227-237.
18. Yamasaki F, Sugiyama K and Kurisu K. Brain Tumors: Apparent Diffusion Coefficient at Magnetic Resonance Imaging. Chapter 22, Volume 8 of the series *Methods of Cancer Diagnosis, Therapy and Prognosis* pp 279-296.
19. Hsu EW, Aiken NR, and Blackband SJ. Nuclear magnetic resonance microscopy of single neurons under hypotonic perturbation. *Am. J. Physiol.* 1996; 271:C1895–C1900.
20. Akio O, Hayakawaa K, Miyatib T, Maeda F. Imaging parameter effects in apparent diffusion coefficient determination of magnetic resonance imaging. *European Journal of Radiology* 2009; (77) 1: 185-188.
21. Sasaki M, Yamada K, Watanabe Y, Matsui M, Ida M, Fujiwara S, et al. Variability in absolute apparent diffusion coefficient values across different platforms may be substantial: a multivendor, multi-institutional comparison study. *Radiology* 2008; 249(2):624–30.
22. Liu G, Chen ZY, Ma L, Lou X, Li SJ, Wang YL. Intracranial hemangiopericytoma: MR imaging findings and diagnostic usefulness of minimum ADC values. *J Magn Reson Imaging* 2013; 38(5): 1146–1151.
23. Pavlisa G, Rados M, Pazanin L, Padovan RS, Ozretic D. Characteristics of typical and atypical meningiomas on ADC maps with respect to schwannomas. *Clin Imaging* 2008; 32(1): 22–27.
24. Yamasaki F, Kurisu K, Satoh K, Arita K, Sugiyama K, Ohtaki M, et al. Apparent diffusion coefficient of human brain tumors at MR imaging. *Radiology* 2005; 235 :985–991.
25. Nagar VA, Ye JR, Ng WH, Chan YH, Hui F, Lee CK, Lim CC. Diffusion-weighted MR imaging: diagnosing atypical or malignant meningiomas and detecting tumor dedifferentiation. *AJNR* 2008; 29:1147–1152.
26. Santelli L, Ramondo G, Puppa DA, et al. Diffusion-weighted imaging does not predict histological grading in meningiomas. *Acta Neurochir (Wien)* 2010; 152(8):1315–1319.
27. Sanverdi SE, Ozgen B, Oguz KK, Mut M, Dolgun A, Soylemezoglu F, et al. Is diffusion-weighted imaging useful in grading and differentiating histopathological subtypes of meningiomas?. *Eur J Radiol* 2012; 81(9): 2389–2395.
28. Kono K, Inoue Y, Nakayama K, Shakudo M, Morino, M, Ohata K, et al. The role of diffusion weighted imaging in patients with brain tumors. *Am. J. Neuroradiol* 2001; 22 :1081–1088.
29. Filippi CG, Edgar MA, Ulug AM, Prowda JC, Heier LA, and Zimmerman RD. Appearance of meningiomas on diffusion weighted images: correlating diffusion constants with histopathologic findings. *Am. J. Neuroradiol* 2001; 22: 65–72.
30. Gupta A, Prabhu S, Sureka J, Chacko G. Role of diffusion weighted MRI in differentiating typical from atypical meningiomas at 1.5 and 3T MRI. *The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine* 2013; 44: 635–640.

31. Hakyemez B, Yildirim N, Gokalp G, Erdogan C, Parlak M. The contribution of diffusion-weighted MR imaging to distinguishing typical from atypical meningiomas. *Neuroradiology* 2006; 48:513–520.
32. Yin B, Liu L, Zhang BY, Li YX, Li Y, Geng DY. Correlating apparent diffusion coefficients with histopathologic findings on meningiomas. *Eur J Radiol* 2012; 81(12):4050–6.
33. Tang Y, Dundamadappa SK, Thangasamy S, Flood T, Moser R, Smith T, et al. Correlation of apparent diffusion coefficient with Ki-67 proliferation index in grading meningioma. *AJR Am J Roentgenol* 2014; 202(6): 1303–1308.
34. Surov A, Gottschling S, Mawrin C, Prell J, Spielmann R, Wienke A, Fiedler E. Diffusion-Weighted Imaging in Meningioma: Prediction of Tumor Grade and Association with Histopathological Parameters. *Transl Oncol* 2015; 8(6): 517–523.
35. Toh CH, Castillo M, Wong AM, Wei KC, Wong HF, Ng SH, et al. Differentiation between classic and atypical meningiomas with use of diffusion tensor imaging. *AJNR* 2008; 29:1630–1635.
36. Wang S, Kim S, Zhang Y, et al. Determination of grade and subtype of meningiomas by using histogram analysis of diffusion-tensor imaging metrics. *Radiology* 2012; 262:584–592.
37. Soonmee Cha, *Dynamic Functional and Physiological Techniques*, Chapter 2. Thomas P. Naidich, Mauricio Castillo, Soonmee Cha, James G. Smirniotopoulos; *Imaging of the Brain*. 2013 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc.
38. Pierpaoli C, Basser PJ. Toward a quantitative assessment of diffusion anisotropy. *Magn Reson Med*. 1996 Dec;36(6):893-906.
39. Watanabe Y, Yamasaki F, Kajiwara Y, Takayasu T, Nosaka R, Akiyama Y, et al. Preoperative histological grading of meningiomas using apparent diffusion coefficient at 3T MRI. *Eur J Radiol* 2013;82(4):658–63.

Anexos

Tabla de evidencia

Autor/año de publicación/ lugar	Tipo de diseño	Población (n)	Objetivo principal (Meningiomas Benignos: B, Atípicos: A y Malignos)	ADC medio x 10 ³ (mm ² /s) en meningiomas ± desviación estándar			
				Benignos	Atípicos	Malignos	P
Filippi G. 2001 USA	Observacional prospectivo	17 pacientes (B=13, A=3 y M=1)	Determinar si los valores de ADC se correlacionan con la intensidad de señal de los meningiomas y distinguir entre B y M	1.03 ± 0.29	0.53 ± 0.12	0.4	0.00029
Yamasaki F. 2005 Japón	Observacional retrospectivo	275 pacientes	Determinar si el ADC/DWI puede usarse para diferenciar tumores cerebrales.	1.036 ± 0.27	0.887 ± 0.083	0.829	> 0.05
Hakyemez 2006 Turquía	Observacional Prospectivo	39 pacientes (B=32 y A= 6 y M=1)	Determinar los valores de ADC en resonancia con 1.5 T	1.17 ± 0.21	0.75 ± 0.21		0.001
Nagar V. A. 2007 Singapur	Observacional retrospectivo	48 pacientes (A y M=25 y B=23)	Utilidad del ADC en diferenciar los meningiomas M de B	0.88 ± 0.08	0.66 ± 0.13		0.0001
Pavlis G. 2008 Croacia	Observacional prospectivo	41 sujetos (B=21, A=5)	Establecer la diferencias de ADC entre meningiomas B y A, y con Schwannomas	0.939 ± 0.059	0.91.7 ± 0.087		> 0.05
Satinelli L. 2010 Italia	Observacional retrospectivo	102 pacientes (B=79, A=22 y M= 1)	Verificar la utilidad de la DWI/ADC para diferenciar meningiomas B, A y M.	0.964 ± 0.192	0.8 – 1.14	0.89	0.3
					0.923 ± 0.085		
Bo Yin 2012 China	Observacional retrospectivo	138 pacientes (B=106, A=19 y M= 13)	Si el ADC puede correlacionarse con hallazgos patológicos y diferenciar A de M	0.97 ± 0.21	0.92 ± 0.17	0.75 ± 0.11	0.03
					0.85 ± 0.17		
Sanverdi S. 2012 Turquía	Observacional retrospectivo	177 pacientes (B=135. A= 37 y M=5)	Determinar si los valores de ADC pueden diferenciar apropiadamente los grados de meningiomas	0.99 ± 0.4	0.84 ± 0.1	0.84 ± 0.1	> 0.05
Gupta A. 2013 India	Observacional retrospectivo	94 pacientes (B= 66, A=28)	Determinar los valores de ADC en resonancia con 1.5 T y 3 T de meningiomas y su diferenciación	0.82 ± 0.12	0.68 ± 0.12	X	0.0001
Watanabe Y. 2013 Japón	Observacional retrospectivo	77 pacientes (B=42, A=32 y M=4)	Determinar sin un ADC con valores de b de 4000 mm ² /s (3T) discrimina el grado del tumor	0.913 ± 0.163	0.796 ± 0.139	0.645 ± 0.059	0.0222

Yi Tang 2014 USA	Observacional Retrospectivo	68 piezas patológicas de meningiomas (B=46, A=20 y M=2)	Determinar si los valores de ADC pueden diferenciar entre benigno y maligno, la correlación entre el ADC y el Ki-67 y	0.84 ± 0.083	0.75 ± 0.03	0.0495
Surov A. 2015 Alemania	Observacional retrospectivo	49 meningiomas (B=42, A=6 y M=1)	Analizar la posibilidad de diferenciar meningiomas B y A/M por imagen con DWI/ADC	0.94 ± 0.2	0.8	0.006