



# **UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"**

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL  
ESTADO (ISSSTE)**

"Tensor de Difusión en Resonancia Magnética Funcional para el diagnóstico diferencial de Gliomas de alto grado Vs Metástasis cerebrales utilizando Fracción de Anisotropía y Coeficiente de Difusión Aparente"

## **TESIS**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE MÉDICO ESPECIALISTA EN:  
IMAGENOLOGÍA DIAGNÓSTICA Y TERAPÉUTICA**

**PRESENTA:**

**LAURA ELENA BELLO LÓPEZ**

**TUTOR PRINCIPAL DE TESIS:  
DRA. BEATRIZ MARIANA NAVARRO ESTRADA  
CENTRO MÉDICO NACIONAL '20 DE NOVIEMBRE' ISSSTE**

**CIUDAD DE MÉXICO, JULIO 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.

---

**DRA. AURA ERAZO VALLE SOLIS**  
Subdirectora de Enseñanza e Investigación  
Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE

---

**DRA. JULITA DEL SOCORRO OROZCO VAZQUEZ**  
Profesor titular del curso de Imagenología Diagnóstica y Terapéutica  
Jefa del servicio de Imagenología Diagnóstica y Terapéutica  
Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE

---

**DRA. BEATRIZ MARIANA NAVARRO ESTRADA**  
Directora de Tesis  
Médico Adscrito al departamento de Neuroradiología  
Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE

---

**DRA. LAURA ELENA BELLO LOPEZ**  
Presentadora de Tesis  
Médico Residente de Imagenología Diagnóstica y Terapéutica.  
Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE

## **AGRADECIMIENTOS:**

Mamá:

Por ser mi guía, por siempre apoyarme de forma incondicional a nunca dejarme dar por vencida, por luchar conmigo todos estos años, por tus sabios consejos, por secar mis lágrimas cuando creía que todo estaba acabado y seguir creyendo en mí, por soñar conmigo y ser una madre ejemplar, por ser mi mejor amiga y siempre estar a mi lado. Por darme todo sin esperar nada a cambio, simplemente por ser la mejor mamá que Dios me pudo dar, Te quiero mucho mamá gracias por todo.

Armando:

Por ser un gran hermano, y un gran hombre por estar conmigo en las buenas y en las malas, porque sé que esto también te servirá para que no desistas en tu lucha, es difícil, pero no imposible, no permitas que nadie te diga que eres incapaz de hacerlo, conserva tu sueño y no dejes de salir a buscarlo, yo siempre estaré ahí para ti; te quiero mucho hermanito.

Daniel:

Por ser mi sueño, mi motor y mi guía, mi amor incondicional, por ser un hombre maravilloso que me ha dado todo lo que siempre soñé, por apoyarme, estar conmigo cuando más lo he necesitado, por los mejores años de mi vida y los que están por venir, por compartir este sueño a mi lado, y nunca dejar que deje de soñar, por ser mi otra mitad, por acompañarme en todas mis locuras, por enseñarme, por dejarme compartir contigo y ser parte de esta aventura, te amo con todo mi corazón.

Dra. Marianita:

Por ser parte de este sueño, por todo lo vivido, por el gran ser humano que es y un médico ejemplar; gracias por todas y cada una de sus enseñanzas, su paciencia y su dedicación, por su tiempo y consejos, pero sobre todo por ser una gran amiga, gracias por todo su apoyo.

## INDICE.

Título del proyecto	1
Índice	4
Resumen	5
Abreviaturas	6
Introducción	7-10
Antecedentes	10-15
Planteamiento del problema	15-16
Justificación	16
Hipótesis	16
Objetivo General	16
Objetivos particulares	16
Metodología de la Investigación	17-20
Prueba piloto (si es el caso)	21
Aspectos éticos	21-22
Consentimiento informado	
Conflicto de intereses	
Condiciones de bioseguridad	22
Recursos	22-24
Resultados esperados y productos entregables	24-39
Discusión	40
Conclusiones	40
Referencias bibliográficas	41-42

## **RESUMEN.**

Las neoplasias del sistema nervioso central se dividen en Primarias y Metastásicas. La más frecuente, es la de los “tumores del tejido neuroepitelial”, dentro de esta los Gliomas de alto grado. Las metástasis son tumores encefálicos secundarios que proceden de fuera del sistema nervioso central.<sup>3</sup> Los Gliomas de alto grado y los tumores metastásicos intraaxiales, ambos de similares características en imágenes por Resonancia Magnética convencional y a menudo con intensidad de señal heterogénea secundaria a necrosis, por lo que el análisis de las regiones peritumorales (edema peritumoral) puede llegar a ser más exacto que el análisis de la propia lesión.<sup>1</sup>

## **INTRODUCCION.**

La evaluación mediante Tensor de difusión y Fracción de Anisotropía ayudan a diferenciar este edema peritumoral que en el caso de metástasis dicho edema es agua pura sin elementos celulares, mientras que para los Gliomas de alto grado, contiene células tumorales que se han infiltrado en el área.

**PALABRAS CLAVE:** Resonancia Magnética, Coeficiente de Difusión Aparente, Fracción de Anisotropía.

**OBJETIVO:** Evaluar el coeficiente de difusión aparente y la fracción de anisotropía en los Gliomas de alto grado y Metástasis cerebrales.

**MATERIAL Y METODO:** La investigación se llevará a cabo en el Hospital “Centro Médico Nacional 20 Noviembre”. Se seleccionarán a los pacientes con Gliomas de alto grado y Metástasis con los criterios mencionados y con firma de consentimiento informado. Se realizará estudio de Resonancia Magnética en equipo de 3 Teslas Magnetom Verio de Siemens con las secuencias T1, T2, Flair, T1 con medio de contraste (Gadolinio 0.2mmol/kg) y Difusión, para evaluar las lesiones a través del coeficiente de difusión aparente y la fracción de anisotropía en la consola de trabajo del equipo mencionado. Posteriormente se recolectarán los datos en Excel y se realizará su análisis a través del sistema SPSS.

## **ABREVIATURAS.**

DTI	Imagen por Tensor de Difusión
MD	Difusividad Media
FA	Fracción de Anisotropía
RM	Resonancia magnética
OMS	Organización Mundial de la Salud
SNC	Sistema Nervioso Central
SBAS	Sustancia Blanca Aparentemente Sana
CDA	Coeficiente de Difusión Aparente
AA	Astrocitoma Anaplásico
GBM	Glioblastoma Multiforme
ROI	Región de Interés

## INTRODUCCION.

Las neoplasias del sistema nervioso central (SNC) se dividen en Primarias y Metastásicas. Las primarias se dividen a su vez en seis categorías principales:

1. Tumores del tejido neuroepitelial.
2. Tumores meníngeos
3. Tumores de los nervios craneales (y espinales)
4. Linfomas y tumores hematopoyéticos
5. Tumores de células germinales
6. Tumores de la región selar.<sup>4</sup>

La más grande, y por mucha diferencia, es la de los “tumores del tejido neuroepitelial”, dentro de esta los Gliomas de alto grado. Los Astrocitomas constituyen del 70-75% de los gliomas. El Astrocitoma Anaplásico (AA) es grado III de la OMS y el Glioblastoma Multiforme (GBM) es una neoplasia grado IV de la OMS. Todos los astrocitomas infiltrantes difusos tienen una tendencia inherente a la progresión maligna.<sup>3</sup>

Las metástasis son tumores encefálicos secundarios que proceden de fuera del SNC que se extienden al SNC generalmente por vía hematógena o por neoplasias primarias del SNC que se extienden desde un sitio hasta otro generalmente por extensión geográfica, es decir, a lo largo de los tractos de la Sustancia blanca.<sup>3</sup>

Los Gliomas de alto grado y los tumores metastásicos son de similares características en imágenes por Resonancia Magnética convencional y a menudo tienen una intensidad de señal heterogénea secundaria a la necrosis, por lo que el análisis de las regiones peritumorales (edema peritumoral) puede llegar a ser más exacto que el análisis de la propia lesión, a menudo tienen una intensidad de señal heterogénea secundaria a la necrosis, por lo que el análisis de las regiones peritumorales puede llegar a ser más exacto que el análisis de la propia lesión. Y debido a dicha heterogeneidad, las imágenes en tensor de difusión (DTI) obtenidas dentro del tumor pueden ser inexactas.<sup>1</sup>

Por desgracia las técnicas convencionales de RM no son capaces de detectar la invasión microscópica a tejidos circundantes; por lo que esta deficiencia hace que la planificación del tratamiento sea muy difícil.<sup>2</sup>

Afortunadamente, la mayoría de casos de Gliomas de alto grado así como los tumores Metastásicos están rodeadas por áreas de extenso edema en las imágenes ponderadas en T2, denominado edema vasogénico.<sup>1</sup>

En tumores metastásicos, este edema peritumoral es agua pura sin elementos celulares, mientras que para Gliomas de alto grado, este edema contiene células tumorales que se han infiltrado en esta área.<sup>1</sup>



El DTI puede ser capaz de detectar los cambios en la materia blanca en relación al contenido de agua y la infiltración tumoral que rodean a los gliomas malignos así como las metástasis que no son visibles en la RM convencional.<sup>2</sup>

Las neoplasias del sistema nervioso central (SNC) se dividen en Primarias y Metastásicas, siendo los gliomas los tumores cerebrales primarios más comunes. Su patrón infiltrante de rápido crecimiento significa que el diagnóstico es insuficiente con las técnicas de imagen convencional, por tanto los tratamientos ya existentes no ofrecen una cura a pesar de las grandes mejoras en la comprensión de su comportamiento, poco impacto se ha tenido en el mal pronóstico de estos tumores. Los intentos por desarrollar terapias específicas han fallado hasta ahora. Por lo que continúa existiendo una necesidad por mejorar las técnicas diagnósticas ya existentes.<sup>9</sup>

Los Gliomas de alto grado y los tumores metastásicos a menudo tienen una intensidad de señal heterogénea en las imágenes por resonancia magnética, secundaria a la necrosis, por lo que el análisis de las regiones peritumorales puede llegar a ser más exacto que el análisis de la propia lesión. Y debido a dicha heterogeneidad, las imágenes en tensor de difusión (DTI) obtenidas dentro del tumor pueden ser inexactas.<sup>1</sup>

El DTI puede ser capaz de detectar los cambios en la materia blanca en relación al contenido de agua y la infiltración tumoral que rodean a los gliomas malignos así como las metástasis que no son visibles en la RM convencional.<sup>2</sup>

En tumores metastásicos, este edema peritumoral es agua pura sin elementos celulares, mientras que para Gliomas de alto grado, este edema contiene células tumorales que se han infiltrado en esta área.<sup>1</sup>

Se están empleando nuevas técnicas complementarias en el estudio de RM para la realización de un diagnóstico adecuado, dentro de estas técnicas está el DTI que es la difusión libre, uniforme en todas las direcciones.<sup>9</sup> Que por definición se tiene como un proceso en el que las moléculas se mezclan mediante la acción de colisiones aleatorias entre ellas y con otras moléculas o estructuras.<sup>6</sup> Esto se conoce como difusión "isotrópica".<sup>9</sup>

De acuerdo con la ley de Fick, la difusión se produce también de una región de mayor concentración a una menor concentración. En los tejidos, hay una alta probabilidad de que las moléculas de agua interactúen con estructuras tales como membranas de las células, macromoléculas que reducen o impiden su movimiento.<sup>11</sup>

Si el agua se difunde en un ambiente que tiene barreras, la difusión no es uniforme. En ese caso, la movilidad relativa de las moléculas pierde la figura simétrica de la esfera, adoptando frecuentemente la de un elipsoide. Las barreras pueden ser muchas cosas, membranas celulares, axones, mielina, etc.; pero en el caso de la materia blanca la barrera principal es la membrana de mielina de los axones. Haces de axones forman una barrera contra la difusión perpendicular y abren paso a la difusión paralela a lo largo de la orientación de las fibras. Esto se conoce como difusión "anisotrópica".<sup>9</sup>

Isotropía por tanto significa uniformidad en todas las direcciones. Una gota de tinta colocado en el centro de una esfera llena de agua se extiende por todo el volumen, sin preferencia direccional. Si el mismo experimento es repetido en una esfera llena de gel uniforme la restricción se incrementa en comparación con conexión de agua, pero todavía es

isotrópico, como la restricción es la misma en todas las direcciones. Anisotropía implica que los cambios de propiedades con la dirección. Si un haz de paja de trigo con las fibras paralelas entre sí se coloca dentro de un vaso de agua, la tinta se enfrentará severa restricción en la dirección perpendicular a las fibras y facilitado a lo largo de las fibras. Este paquete es altamente anisótropo.<sup>11</sup>

En la Fracción de Anisotropía (FA) una medida de la anisotropía de la difusión que representa la proporción de la magnitud de la parte anisotrópica del tensor de difusión<sup>6</sup>, en este tipo de imagen los píxeles de sustancia blanca son brillantes debido a la direccionalidad de los tractos de fibras de la sustancia blanca. Las áreas oscuras correspondientes a las lesiones macroscópicas, indican una pérdida de FA y sugieren la presencia de una desorganización estructural de la sustancia blanca. La anisotropía se mide de varias maneras. Una de ellas es por una proporción conocida como "Fracción de Anisotropía" (FA). Una anisotropía de "0" corresponde a una esfera perfecta, y una anisotropía de valor 1 es la difusión linear ideal.<sup>9</sup>

Las alteraciones en estos valores dentro del tejido que rodea al tumor va a reflejar la combinación del incremento del contenido de agua y la infiltración tumoral por lo que podemos utilizarlos para diferenciar los gliomas de alto grado de las metástasis.<sup>1</sup>

La fracción de anisotropía (FA) es una variable numérica cuyos valores oscilan entre:

- 0 (máxima isotropía, tal como la observada en espacios subaracnoideos y ventrículos normales, donde el agua se moviliza libremente) y
- 1 (máxima anisotropía por restricción en el movimiento del agua tisular).<sup>1</sup>

Imagen por Tensor de Difusión (DTI) en RM ha sido propuesta como una herramienta atractiva no invasiva para evaluar el estado fisiológico y estructural en el tejido biológico midiendo el proceso de difusión de las moléculas de agua. En la sustancia blanca los mapas cuantitativos indican la integridad del tejido, y la tractografía identifica de forma macroscópica en tercera dimensión de la arquitectura de los tractos de fibras. Recientemente han sido introducidas aplicaciones clínicas del DTI para la evaluación de estructuras anatómicas y procesos patológicos.<sup>10</sup>

Los procesos patológicos (tumores, infartos, esclerosis múltiple) resultan en cambios en la difusión por algunas razones, tal como la pérdida de la organización de tejido o cambios en el espacio extracelular. Gliomas cerebrales no causan solo disrupción o desplazamiento de la estructura de la sustancia blanca, también ensanchan las fibras debido a la infiltración tumoral o edema.<sup>10</sup> En tumores metastásicos, este edema peritumoral es agua pura sin elementos celulares, mientras que para Gliomas, este edema contiene células tumorales que se han infiltrado en esta área.<sup>1</sup> La imagen por Tensor de Difusión permite la detección macroscópica de la difusión del agua anisotrópica debido a las estructuras alargadas tales como las fibras de Sustancia Blanca. La imagen por Tensor de difusión mide las diferencias en el desplazamiento de la difusión del agua. Mientras el valor de la Fracción de Anisotropía varían entre 0 (difusión isotrópica) y 1 (Anisotropía completa). Se debe comparar el FA en el tumor y el lado contralateral de apariencia normal.<sup>10,1</sup>

El tensor de difusión (DTI) nos da información sobre la integridad de la sustancia blanca cerebral in vivo. La fracción de anisotropía (FA) se utiliza como índice para describir la difusión anisotrópica. Actualmente esta técnica nos permite el análisis de la estructura e integridad de los diferentes tractos de la sustancia blanca mostrándonos la dirección de los tractos y haciendo posible un análisis cuantitativo de la integridad de la sustancia blanca. La difusibilidad del agua en la sustancia blanca es anisotrópica, limitada por factores micro y macroestructurales.<sup>7</sup>

La resonancia magnética (RM) por tensor de difusión (DTI) es sensible a los procesos patológicos que modifican la integridad tisular alterando las barreras al movimiento del agua molecular. El DTI determina a través de la generación de un esquema de código de colores la orientación de las fibras nerviosas.<sup>7</sup>

La difusibilidad media (DM) en tumores cerebrales es influenciada por la celularidad tumoral, edema intra o extracelular y necrosis tumoral. La difusibilidad media no depende directamente de la integridad de los tractos fibrosos de mielina. En contraste a la difusibilidad media, la FA depende de la restricción del movimiento de los protones de agua a lo largo de los tractos. Las células tumorales que cubren los tractos causan desplazamientos, desviación o disrupción de esos tractos.<sup>10</sup>

El mecanismo para la disminución de la FA en los tumores cerebrales aún no está claro. Algunos investigadores, han sugerido que la disminución de la FA está relacionada con un aumento en el espacio extracelular secundario a la destrucción de los tractos neuronales y las fibras. Otros investigadores proponen que FA baja está relacionada con una disminución en el espacio extracelular secundario a infiltración tumoral cuando se observó una relación negativa entre la FA y la celularidad tumoral.<sup>7,10</sup>

En contraste el ADC mide la magnitud del movimiento molecular de agua y no depende directamente en la integridad de los tractos de fibras mielinizadas, la FA depende de la restricción del movimiento del agua de protones a lo largo de los tractos de fibras mielinizadas. La evaluación de la anisotropía de difusión en el tejido del tumor es un tema complicado, que se ve afectada por la relación entre el espacio extracelular a intracelular, la vascularización, edema, microquistes, y la matriz extracelular. Por lo tanto, la FA puede servir como un criterio diagnóstico independiente cuando se combina con los resultados de la ADC, y mejorar más la precisión diagnóstica.(Primari cerebral linfoma).<sup>13</sup>

La imagen por Tensor de difusión (DTI) permite la identificación y caracterización de tractos de sustancia blanca de acuerdo con la dirección y el grado de la difusión del agua anisotrópico dentro de ellos. La cuantificación el grado de anisotropía en términos de métricos tales como la anisotropía fraccional (FA) ofrece una visión en desarrollo la sustancia blanca y la degradación (por ejemplo la presencia de infiltración neoplasia cerebral).<sup>12</sup>

## **ANTECEDENTES.**

Las neoplasias del sistema nervioso central (SNC) se dividen en Primarias y Metastásicas. Las primarias se dividen a su vez en seis categorías principales:

1. Tumores del tejido neuroepitelial.
2. Tumores meníngeos
3. Tumores de los nervios craneales (y espinales)
4. Linfomas y tumores hematopoyéticos
5. Tumores de células germinales
6. Tumores de la región selar.<sup>4</sup>

Esta categoría de tumores del tejido neuroepitelial es enorme y, por tanto, se subdivide en varios subtipos. El neurópilo está formado sobre todo por neuronas y células gliales. Existen varios subtipos de células gliales: astrocitos, oligodendrocitos, células endimarias y células endimarias modificadas que forman el plexo coroideo. Cada tipo celular da lugar a un tipo específico de “glioma”.<sup>3</sup>

La más grande, y por mucha diferencia, es la de los “tumores del tejido neuroepitelial”, que se subdivide en tumores astrocíticos, tumores oligodendrogiales, tumores oligoastrocíticos, endimales, tumores de los plexos coroideos y otros tipos de tumores neuroepiteliales<sup>4</sup>; dentro de esta los Astrocitomas son los más frecuentes constituyendo del 70-75% de los gliomas.<sup>3</sup>

Entre todos los gliomas, los astrocitomas son los más comunes, la OMS divide a los gliomas malignos de acuerdo a los siguientes criterios histopatológicos: (número de mitosis, presencia de necrosis, proliferación endotelial vascular, pleomorfismo nuclear y densidad celular).<sup>14</sup> Por lo que el Astrocitoma Anaplásico (AA) es grado III de la OMS y el Glioblastoma Multiforme (GBM) es una neoplasia grado IV de la OMS. Todos los astrocitomas infiltrantes difusos tienen una tendencia inherente a la progresión maligna.<sup>3,14</sup>

Entre las clasificaciones sobresalen: la de Kernohan (1949); y la de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Grado histológico (sistema de gradación de la OMS/WHO):

El criterio de gradación está basado en la anaplasia:

I	Astrocitoma pilocítico	
II	Astrocitoma difuso	Mínima hiper celularidad y anaplasia. Pocas o ninguna mitosis.
III	Astrocitoma anaplásico	Hiper celularidad moderada con anaplasia y mitosis frecuentes. Proliferación microvascular posible.
IV	Glioblastoma multiforme	Hallazgos de Astrocitoma anaplásico más necrosis.

El GBM y el Astrocitoma Anaplásico son los tumores cerebrales primarios más frecuentes del adulto, de muy mal pronóstico y con un rápido crecimiento, constituyen el 45-50% de los tumores de origen intracraneal.<sup>15</sup>

Astrocitoma Anaplásico también conocido como Astrocitoma grado III, astrocitoma maligno, astrocitoma de alto grado, se define como un tumor maligno infiltrante difuso con anaplasia focal o difusa y potencial proliferativo marcado. Su etiología es derivado de células precursoras para diferenciación astrocítica y generalmente evoluciona desde astrocitoma de grado bajo (difuso) (grado II de la OMS) hasta aproximadamente un 75%. La progresión desde astrocitoma de bajo grado (difuso) hasta AA se relaciona con múltiples alteraciones genéticas y en otras ocasiones nace *de novo*.<sup>3</sup>

El AA genéticamente tiene alta frecuencia de mutaciones *TP53* en más del 70% y *PDH* 17p de un 50-60%; que son genes reguladores del ciclo celular anormales y pérdida de heterocigosidad en los cromosoma 10q, 19q, 22q por eliminación de cromosoma 6q hasta en un 30%. Es un Astrocitoma biológicamente agresivo caracterizado por atipia cito lógica y actividad mitótica y tendencia intrínseca a progresión hacia GBM.<sup>3,19</sup>

Microscópicamente se caracteriza por celularidad aumentada, actividad mitótica incrementada, atipia nuclear definida, relación núcleo/citoplasma alta, alto pleomorfismo nuclear/citoplásmico, sin presencia de necrosis ni proliferación microvascular (presencia = grado IV), inmunohistoquímica: PAFG (+) frecuente KI-67 (MIB-1): el 5-10% (índice de proliferación) y puede tener componente de oligodendroglioma (oligoastrocitoma Anaplásico).<sup>3</sup>

Glioblastoma Multiforme también conocido como glioblastoma, astrocitoma grado IV, astrocitoma maligno, se define como Tumor astrocítico maligno con agrandamiento rápido caracterizado por necrosis y neovascularización, es el más común de todas las neoplasias intracraneales primarias. Su etiología es de dos tipos: primario (*de novo*) y secundario (degeneración de astrocitoma de grado más bajo), son distintos genéticamente, pero del mismo aspecto y se extiende mediante creación “de medio ambiente permisivo”. El GMB del tipo primario (*de novo*) se presenta en Pacientes mayores (media = 62 años), biológicamente es más agresivo, se desarrolla *de novo* (sin tumor de grado inferior preexistente), genéticamente tiene una amplificación, con expresión excesiva de *EGFR*, *MDM2* y mutación de *PTEN* hasta el 40% de los casos, con pérdida de heterocigosidad (PDH) cromosoma Op que representa > 90% de GBM.<sup>3,2,17</sup>

Metástasis Cerebrales también conocidas como tumores encefálicos secundarios (metástasis) proceden de Tumores fuera del SNC que se extienden al SNC generalmente por diseminación hematógena o, Tumores primarios del SNC que se extienden desde un sitio hasta otro generalmente extensión geográfica, es decir, a lo largo de tractos de la sustancia blanca. Tienen una diseminación hematógena desde neoplasias primaria sistémicas como Pulmón, mama, melanoma, las más comunes y un 10% son de fuente desconocida. Presentan una diseminación encéfalo-encéfalo desde neoplasia primaria del SNC; a lo largo de los tractos compactos de la Sustancia blanca y epéndimo, la diseminación en el LCR hasta la piamadre se puede extender después al parénquima a través de los espacios perivascuales.<sup>3,16</sup>

Genéticamente la formación de metástasis es un evento complejo, con frecuencia mediado por la inactivación de genes supresores tumorales y activación de protooncogenes. La Formación de metástasis específicas de órganos, los receptores específicos median la conexión y la infiltración de células tumorales circulantes en el SNC, las ganancias del cromosoma 17q (familia de genes *RHO*), 8q (*c-Myc*). Es común la expresión excesiva y la amplificación del gen *EGFR*.<sup>3,18</sup>

Las metástasis cerebrales representan hasta el 40 % de las neoplasias intracraneales, la mayoría de tipo supratentorial.<sup>14</sup>

Los tumores malignos tales como los gliomas de alto grado tienden a crecer de una manera típicamente infiltrante; invadiendo microscópicamente los tejidos circundantes, especialmente a tractos de la sustancia blanca, a varios centímetros del área afectada.<sup>2</sup> Los tumores metastásicos tienden a crecer de una manera expansiva, y típicamente desplazar los tejidos cerebrales circundantes en vez de invadirlos.<sup>1,2</sup>

La Resonancia Magnética desde su introducción en la práctica clínica se ha convertido en la exploración más intensamente utilizada para el estudio de la patología cerebral. Por lo tanto la apariencia de los tumores nos ayudará a observar los hallazgos que dependerán de su contraste tisular, de alteraciones fisiológicas y morfológicas como la disrupción de la Barrera Hematoencefálica (BHE), edema vasogénico, hemorragia, formaciones quísticas, fenómenos de herniación e hidrocefalia, que en conjunto ayudarán al diagnóstico diferencial.<sup>20</sup>

Los Gliomas de alto grado y los tumores metastásicos a menudo tienen una intensidad de señal heterogénea en las imágenes por resonancia magnética, secundaria a la necrosis, por lo que el análisis de las regiones peritumorales puede llegar a ser más exacto que el análisis de la propia lesión. Y debido a dicha heterogeneidad, las imágenes en tensor de difusión (DTI) obtenidas dentro del tumor pueden ser inexactas.<sup>1</sup>

El DTI puede ser capaz de detectar los cambios en la materia blanca en relación al contenido de agua y la infiltración tumoral que rodean a los gliomas malignos así como las metástasis que no son visibles en la RM convencional.<sup>2</sup>

En tumores metastásicos, este edema peritumoral es agua pura sin elementos celulares, mientras que para Gliomas de alto grado, este edema contiene células tumorales que se han infiltrado en esta área.<sup>1</sup>

Los estudios de imagen por RM tienen una importancia indiscutible, pero no se puede establecer en ocasiones el grado de malignidad tumoral, por lo que es necesario emplear técnicas de RM funcional para llegar a establecer el grado de malignidad de los gliomas. Los gliomas son conocidos por infiltrar el parénquima siguiendo trayectos vasculares en la sustancia blanca, mientras que las metástasis tienden a desplazarla. Esto puede no ser observado si no hay intensidad de señal anormal o reforzamiento en imágenes de RM. La ventaja de las técnicas de Resonancia Magnética en evaluar los Gliomas Cerebrales y las Metástasis es la capacidad para mostrar no solo la lesión completa, sino también el parénquima cerebral adyacente. El estudio convencional de RM con gadolinio es una útil herramienta en su clasificación. Provee excelente información anatómica y morfológica de los tumores.<sup>17,20</sup>

Las imágenes de RM dan información importante sobre el tipo de reforzamiento, presencia de edema, tumores focales y a distancia, hemorragia, necrosis, efecto de masa los cuales son todos de ayuda en la caracterización del tumor. El efecto de masa y la presencia de necrosis son dos importantes predictores acerca del grado del tumor. Sin embargo frecuentemente un tumor de alto grado puede ser erróneamente clasificado como de bajo grado cuando demuestra mínimo edema, cuando no hay reforzamiento, no hay necrosis y no hay efecto de masa. Por lo contrario tumores de bajo grado puede mostrar presencia de edema peritumoral, reforzamiento a la administración de contraste, necrosis central y efecto de masa y ser erróneamente clasificados como tumores de alto grado. Y aún existe mayor dificultad en lograr una diferenciación en los Astrocitomas de Alto Grado III (A. Anaplásico) y IV (Glioblastoma Multiforme), así como las Metástasis cerebrales por lo que se usan técnicas complementarias (DTI) para lograr un Diagnóstico más certero en la región peritumoral.<sup>14,17</sup>

#### VALORES DE LA DIFUSION DE TEJIDO PATOLOGICO Y NORMAL DEL CEREBRO

SITIO ANATOMICO	VALOR DE ADC mm/ms <sup>2</sup>
SB NORMAL	0.75 ± 0.014
SG PROFUNDA	0.75 ± 0.03
QUISTES/NECROSIS TUMORAL	2.7 ± 0.31
EDEMA VASOGENICO (PERITUMORAL)	1.3 ± 0.11
EDEMA PERITUMORAL (TUMOR GLIAL ALTO GRADO)	1.825 ± 0.115
EDEMA CITOTOXICO (ISQUEMIA)	1.04 ± 0.05
ABSCESO	0.65 ± 0.16
OMS GRADO I A. PILOCITICO	1.659 ± 0.260
OMS GRADO II A. DIFUSO	1.530 ± 0.148
OMS GRADO III A. ANAPLASICO	1.245 ± 0.153
OMS GRADO IV GBM	1.079 ± 0.154
OMS GRADO IV TNEP	0.835 ± 0.122
OMS GRADO IV MEDULOBLASTOMA	0.66 ± 0.15
CRANEOFARINGIOMA	1.572 ± 0.210
SCHWANOMA	1.384 ± 0.140
EPIDERMOIDE	1.263 ± 0.174
TUMOR DE CELULAS GERMINALES	1.189 ± 0.175
ADENOMA	1.121 ± 0.202

MENINGIOMA	1.036 ± 0.270
LINFOMA	0.725 ± 0.192
TUMOR METASTASICO	1.149 ± 0.192

LOCALIZACION DE LA MEDIDA	VALORES DE ADC
<b>SUSTANCIA GRIS CORTICAL SUPRATENTORIAL</b>	
LOBULO PARIETAL	0.71 ± 0.01
LOBULO FRONTAL	0.76 ± 0.01
LOBULO TEMPORAL	0.78 ± 0.01
LOBULO OCCIPITAL	0.74 ± 0.01
<b>SUSTANCIA BLANCA SUPRATENTORIAL</b>	
LOBULO PARIETAL	0.75 ± 0.01
LOBULO FRONTAL	0.78 ± 0.01
LOBULO TEMPORAL	0.77 ± 0.01
LOBULO OCCIPITAL	0.75 ± 0.01
<b>SUSTANCIA GRIS PROFUNDA</b>	
NUCLEO CAUDADO	0.75 ± 0.01
NUCLEO LENTICULAR	0.74 ± 0.01
TALAMO	0.78 ± 0.01
SUSTANCIA GRIS CEREBELOSA	0.72 ± 0.01
SUSTANCIA BLANCA CEREBELOSA	0.66 ± 0.004
PUENTE	0.68 ± 0.01

.....



## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En nuestro servicio de Radiología, los Gliomas de alto grado constituyen del 70-75% de las tumoraciones del sistema nervioso central. Y las metástasis representan hasta el 40%, la mayoría de ellas supratentoriales. La diferenciación entre Gliomas de alto grado y Metástasis cerebrales en ocasiones es difícil desde el punto de vista de Neuroimagen. Las características intratumorales, como el edema, la presencia de sangrado y necrosis en ocasiones no es posible identificar en forma adecuada, por lo que se requiere de diversas herramientas de neuroimagen estructural y funcional para poder diferenciarlos por lo que nos lleva a la siguiente pregunta:

¿Cuál es la diferencia entre los valores de la Fracción de Anisotropía y Coeficiente de Difusión Aparente por Imagen de Tensores de Difusión en Resonancia Magnética en pacientes con diagnóstico de Gliomas de alto grado y Metástasis cerebrales?

## JUSTIFICACIÓN.

Por imagen de Resonancia Magnética Convencional es difícil realizar un diagnóstico diferencial entre Gliomas de alto grado y Metástasis cerebrales, por sus características intratumorales como lo es el sangrado, el edema y necrosis, por lo que se realizan secuencias en Fracción de Anisotropía y Coeficiente de Difusión Aparente por Tensor de Difusión de imagen, secuencias funcionales para poder hacer un diagnóstico más certero.

## HIPÓTESIS.

Existe diferencia entre los valores de Fracción de Anisotropía y Coeficiente de Difusión Aparente por Tensor de Difusión de Imagen en Resonancia Magnética, como método radiológico más fidedigno que una Resonancia Magnética Convencional, para el diagnóstico de Gliomas de alto grado y Metástasis Cerebrales.

## OBJETIVO GENERAL.

Conocer la diferencia en los valores de Fracción de Anisotropía y Coeficiente de Difusión Aparente entre Gliomas de alto grado y metástasis cerebrales como un método de imagen para el diagnóstico diferencial entre ambas.

## OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

- Determinar las diferencias que existen de la Fracción de Anisotropía entre los Gliomas de alto Grado y Metástasis Cerebrales.

- Determinar las diferencias en el Coeficiente de Difusión Aparente entre los Gliomas de alto Grado y Metástasis Cerebrales.

## **METODOLOGIA DE LA INVESTIGACION**

### **Diseño y tipo de estudio.**

Estudio Observacional, Retrospectivo, Prospectivo y Transversal.

### **Población de estudio.**

Pacientes del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre con diagnóstico de Gliomas de Alto Grado y Metástasis cerebrales intraaxiales en quienes se realice resonancia magnética como abordaje diagnóstico.

### **Universo de trabajo.**

Será una muestra de estudios por RM en pacientes de Junio del 2014 hasta Junio 2015.

### **Tiempo de ejecución.**

5 meses.

## **ESQUEMA DE SELECCIÓN.**

### **Definición del grupo control.**

Se realizará un estudio comparativo pero ambos serán sometidos a medición, por lo que no existirá grupo control.

### **Definición del grupo a intervenir.**

Pacientes con diagnóstico de Gliomas de alto grado y Metástasis cerebrales intraaxiales sin antecedentes de tratamiento o quienes sean enviados para la realización de estudios de resonancia magnética.

### **Criterios de inclusión.**

- Estudios de pacientes Derechohabientes del ISSSTE atendidos en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.
- Estudios de pacientes con sospecha diagnóstica de Gliomas de alto grado y metástasis cerebrales por imagen y posterior corroboración con estudio histopatológico.
- Estudios de pacientes no sometidos a resección quirúrgica al momento de la realización del estudio.
- Estudios de pacientes sin haber recibido Radioterapia y/o Quimioterapia.
- Estudios de pacientes sin distinción de edad ni sexo.

### **Criterios de exclusión.**

- Estudios de pacientes en otro Hospital diferente al Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.
- Estudios de pacientes sin presencia de Glioma de alto grado o Metástasis.
- Estudios de pacientes con diagnóstico de Gliomas de alto grado o Metástasis cerebrales sin corroboración con estudio histopatológico.
- Estudios de pacientes con diagnóstico en estudio histopatológico diferente a Gliomas de alto grado o Metástasis cerebrales.
- Estudios de pacientes que hayan recibido Radioterapia o Quimioterapia previa.
- Estudios de pacientes que hayan sido sometidos a resección quirúrgica previa.

### **Criterios de eliminación.**

- Haber recibido Radioterapia o Quimioterapia previa a la realización del estudio.
- Rechazo del paciente a participar en el estudio.
- Estudios de pacientes sin comprobación por estudio histopatológico.
- Estudios de pacientes sin las secuencias de Difusión y Fracción de Anisotropía por Tensor de Difusión de imagen.
- Haber sido sometido a resección quirúrgica previa a la realización del estudio.

## **TIPO DE MUESTREO.**

### **Muestreo probabilístico.**

No aplica.

### **Muestreo no probabilístico.**

Se realizará un muestreo no probabilístico del tipo Discrecional.

### **Metodología para el cálculo del tamaño de la muestra y tamaño de la muestra.**

Será una muestra de pacientes con diagnóstico de Gliomas de alto grado y Metástasis cerebrales de Junio del 2014 a Junio del 2015.

### **Descripción operacional de las variables.**

#### Principales Variables:

TIPO DE TUMOR: VARIABLE INDEPENDIENTE.

- Corresponde a Gliomas de alto grado y Metástasis cerebrales.

#### **GLIOMAS DE ALTO GRADO**

- Definición conceptual: Son neoplasias del sistema nervioso central, surgen del tejido neuroepitelial, del tipo astrocítico maligno, dentro de estos el GBM y el Astrocitoma Anaplásico son los tumores cerebrales primarios más frecuentes del adulto, de muy mal pronóstico y con un rápido crecimiento, constituyen el 45-50% de los tumores de origen intracraneal.
- Definición operacional: **Astrocitoma Anaplásico** (Astrocitoma maligno infiltrante difuso con anaplasia focal o difusa y potencial proliferativo marcado, del tipo infiltrante que afecta predominantemente a la Sustancia blanca con intensificación variable, de localización en la región hemisférica, afectando comúnmente a los lóbulos frontales y temporales. En RM es isointenso a hipointenso, y puede afectar y expandir la corteza sobreyacente y presenta Ca++ y/o hemorragia). **Glioblastoma Multiforme** (tumor astrocítico maligno con crecimiento rápido caracterizado por necrosis y neovascularización, el más común de todas las neoplasias intracraneales primarias, corteza gruesa con intensificación irregular de tejido neoplásico alrededor de centro necrótico, el tumor cruza típicamente los tractos de Sb para afectar hemisferio contralateral. En RM es hipo e isointenso en T1 y hiperintenso y heterogéneo en T2. Tipo de medición: Variable cualitativas, continúa y se medirá como ausente o presente, de acuerdo a la observación de imágenes por RM y al resultado histopatológico.

#### **METÁSTASIS CEREBRALES**

- Definición conceptual: Tumores encefálicos secundarios (metástasis), que proceden fuera del SNC, que se extienden principalmente por vía hematogena generalmente por extensión geográfica, es decir, a lo largo de tractos de la Sb.
- Definición operacional: Lesión metastásica (una o varias) reforzada redonda en la interfase gris-blanca (zona fronteriza arterial), la mayoría de los tumores metastásicos son circunscritos/discretos, infiltrantes, esféricos- lineales, 50% son solitarios; el 20% tienen dos metástasis y 30% de los pacientes tienen tres o más. La intensidad de la señal de RM varía con la celularidad, relación núcleo/citoplasma y por la presencia/ausencia de hemorragia. Tipo de medición: Variable cualitativas, continúa y se medirá como ausente o presente, de acuerdo a la observación de imágenes por RM y al resultado histopatológico.

VALORES DE ADC Y FA: VALORES DEPENDIENTES AL TIPO DE TUMOR.

### **FRACCION DE ANISOTROPIA (FA)**

- Definición conceptual: Valor que representa el tipo de movimiento que prevalece o predomina, ya sea isotrópico o anisotrópico en una región dada de tejido. Es un índice cuantitativo para la anisotropía de difusión que se correlaciona con la integridad de la microestructura de los tractos de Sb mielinizados.
- Definición operacional: En este tipo de imagen los píxeles de sustancia blanca son brillantes debido a la direccionalidad de los tractos de fibras de la sustancia blanca. Las áreas oscuras correspondientes a las lesiones macroscópicas, indican una pérdida de FA y sugieren la presencia de una desorganización estructural de la sustancia blanca. La anisotropía se mide de varias maneras. Una de ellas es por una proporción conocida como "Fracción de Anisotropía" (FA). Una anisotropía de "0" corresponde a una esfera perfecta, y una anisotropía de valor 1 es la difusión lineal ideal. Variable cualitativa, continua y se medirá como ausente o presente, de acuerdo a las imágenes por RM medidas por ROIs en la periferia del tumor, y en el tumor en si y en la SBAS sana del hemisferio contralateral.

### **COEFICIENTE DE DIFUSION APARENTE (ADC)**

- Definición conceptual: Mide la magnitud del movimiento molecular de agua y no depende directamente en la integridad de los tractos de fibras mielinizadas.
- Definición operacional: El desplazamiento de esta molécula de agua recibe el nombre de coeficiente de difusión aparente. Variable cualitativa, continua y se medirá como ausente o presente, de acuerdo a las imágenes por RM medidas por ROIs en la periferia del tumor, y en el tumor en si y en la SBAS sana del hemisferio contralateral.

Variables de clasificación:

**GENERO:** Proceso de combinación y mezcla de rasgos genéticos a menudo dando por resultado la especialización de organismos en variedades femenina y masculina conocidas como sexo o género. Variable cualitativa, continua y se medirá en Femenino o Masculino.

**EDAD:** Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el día de hoy, edad del individuo en estudio. Variable cuantitativa, continua y se medirá en Años.

### **Técnicas y procedimientos a emplear.**

Se revisarán expedientes con diagnósticos histopatológicos de Gliomas de alto grado y metástasis cerebrales intraaxiales de Junio del 2014 a Junio 2015 y que cuenten con las

secuencias T1, T2 Flair, Difusión, T1+ Gadolinio, Coeficiente de difusión aparente y Fracción de anisotropía.

Las regiones de interés de 10 mm<sup>2</sup> (ROIs) serán colocadas en la periferia del tumor (área con mayor reforzamiento a la administración de medio de contraste), en el centro del tumor, en el área de edema adyacente al tumor, en el edema más periférico de la lesión, en la sustancia blanca aparentemente sana (SBAS) adyacente al tumor, y en la sustancia blanca aparentemente sana (SBAS) del hemisferio contralateral.

### **Procesamiento y análisis estadístico.**

Proceso con estación de trabajo de los valores obtenidos así como, recolección de dichos valores en tabla de Excel, realizar análisis de medidas de tendencia central y de dispersión de los valores obtenidos programa estadístico SPSS 16.00 para Windows, así como graficas de barras y comparativas entre los gliomas de alto grado y las metástasis, el corroborar el Diagnóstico con patología y publicar resultados de estudio. Se obtendrá el Valor Predictivo Positivo, Valor predictivo Negativo, Sensibilidad y Especificidad de dichas secuencias para el Diagnóstico diferencial entre Gliomas de alto grado y Metástasis cerebrales.

### **PRUEBA PILOTO (SI ES EL CASO).**

No se requiere prueba piloto.

### **ASPECTOS ÉTICOS.**

No aplica de acuerdo a los Artículos 16, 17 y 23 del CAPÍTULO I, TÍTULO SEGUNDO: De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, del REGLAMENTO de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. El presente proyecto es retrospectivo prospectivo, documental sin riesgo, que estrictamente no amerita del Consentimiento Informado.

Los investigadores confirmamos que la revisión de los antecedentes científicos del proyecto justifican su realización, que contamos con la capacidad para llevarlo a buen término, nos comprometemos a mantener un estándar científico elevado que permita obtener información útil para la sociedad, a salvaguardar la confidencialidad de los datos personales de los participantes en el estudio, pondremos el bienestar y la seguridad de los pacientes sujetos de investigación por encima de cualquier otro objetivo, y nos conduciremos de acuerdo a los estándares éticos aceptados nacional e internacionalmente según lo establecido por la Ley General de Salud, Las Pautas Éticas Internacionales Para la Investigación y Experimentación Biomédica en Seres Humanos de la OMS, así como la Declaración de Helsinki.

### **Consentimiento informado.**

No aplica.

### **Conflicto de intereses.**

Los investigadores declaran que no existen conflictos de interés.

### **CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD.**

No aplica, debido a que solo se realizará el análisis de los resultados de los estudios por imagen de RM y revisión de expedientes.

### **MATERIAL Y METODOS**

Para la realización del presente estudio se incluyeron pacientes adscritos en cualquier servicio del Hospital "Centro Médico Nacional 20 de Noviembre" del ISSSTE con diagnóstico de preestablecido de Gliomas de alto grado y Metástasis cerebrales confirmando su etiología a través de la consulta del expediente clínico quien presentara sintomatología neurológica y a quienes se les realizó estudio de Resonancia Magnética en el que se observaron datos de actividad tumoral parenquimatosa del sistema nervioso central supra y/o infratentorial.

A los pacientes seleccionados se les realizó estudio de Resonancia Magnética entre los meses de Junio 2014 a Junio 2015 con secuencias Eco Planares T1, T2, FLAIR, Eco de Gradiente, DWI, ADC, DTI, y T1 con medio de contraste paramagnético.

Se observaron las características morfológicas incluyendo la localización de la lesión, comportamiento en cada una de las secuencias presencia o ausencia de necrosis así como hemorragia y el patrón de reforzamiento tras la aplicación del material de contraste paramagnético.

La revisión de las secuencias de Difusión y Tensor de Difusión para la obtención de los valores cuantitativos de ADC y FA se realizaron en la estación de trabajo satélite del Resonador Magneton Superconductor de 3.0 Tesla, de Siemens Medical Engineering Group, Erlangel-Alemania, equipado con sistema de adquisición EPI en el área de Resonancia Magnética de nuestro servicio.

Todas las lesiones fueron valoradas de forma cuidadosa para evitar solapamiento estableciendo mediciones tanto para la Fracción de Anisotropía como para el coeficiente de Difusión Aparente de la siguiente manera:

- 1) En el centro del tumor.
- 2) Periferia del Tumor.
- 3) Edema del Tumor.
- 4) Sustancia blanca Adyacente al tumor.

5) Sustancia blanca contralateral.

Automáticamente, el equipo calcula los valores de FA y ADC en los vóxeles incluidos en el ROI y los presenta de forma numérica en una tabla. Estos datos se recolectaron en una hoja de recolección de datos para su posterior análisis estadístico mediante el programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) Versión 15.0 para Windows. Los valores de p menores de 0.05 fueron considerados estadísticamente significativos.

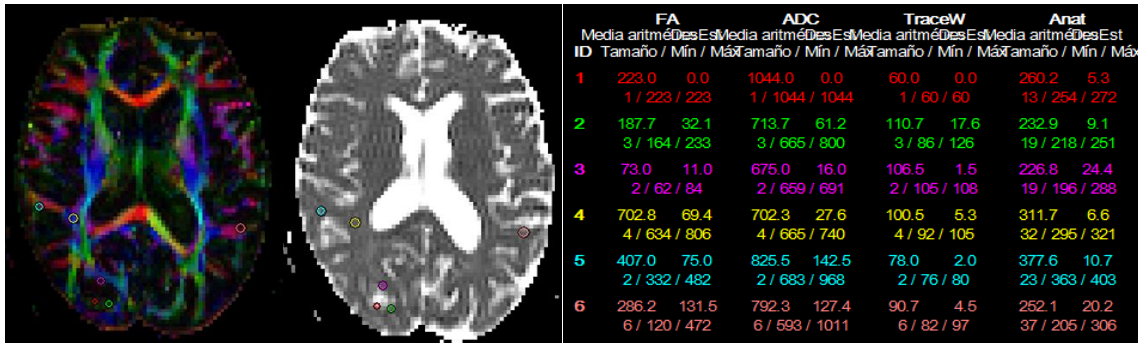


IMAGEN 1: Se muestran tres imágenes de una lesión de localización corticosubcortical occipital derecha en la que se observan las mediciones de la FA y ADC en un paciente femenino de 32 años de edad con Adenocarcinoma de Mama canalicular infiltrante observando en la tabla los resultados cuantitativos de los valores numéricos en cada uno de los sitios requeridos para realizar la evaluación de la lesión metastásica mencionada.

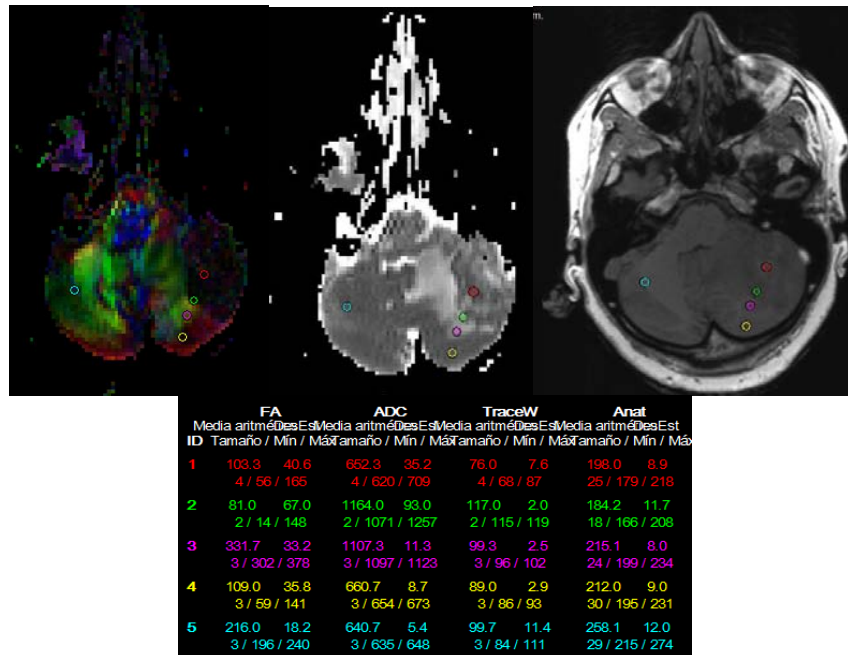
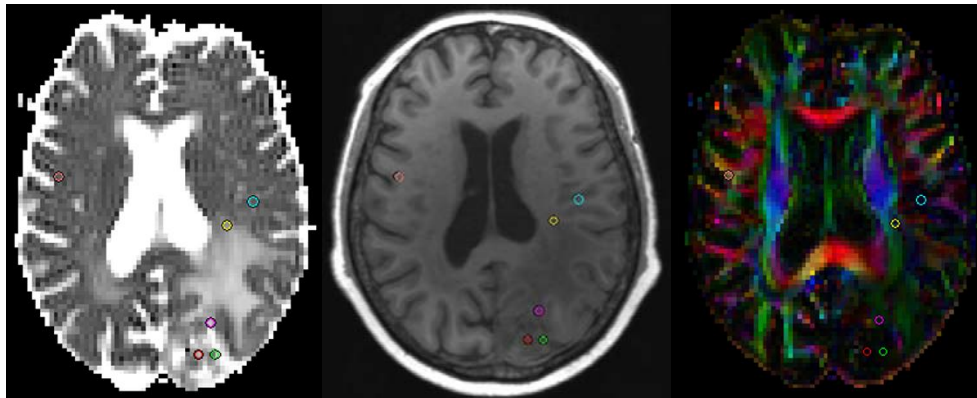


IMAGEN 2

Imágenes de Resonancia Magnética en DTI, ADC y T1 en adquisición axial en las se valoran las características cualitativas, como es el edema peritumoral así como tabla de recolección de datos en la que se muestran los resultados de las mediciones realizadas



de acuerdo a como se planeó con anterioridad en una paciente en paciente con Glioma de alto grado.

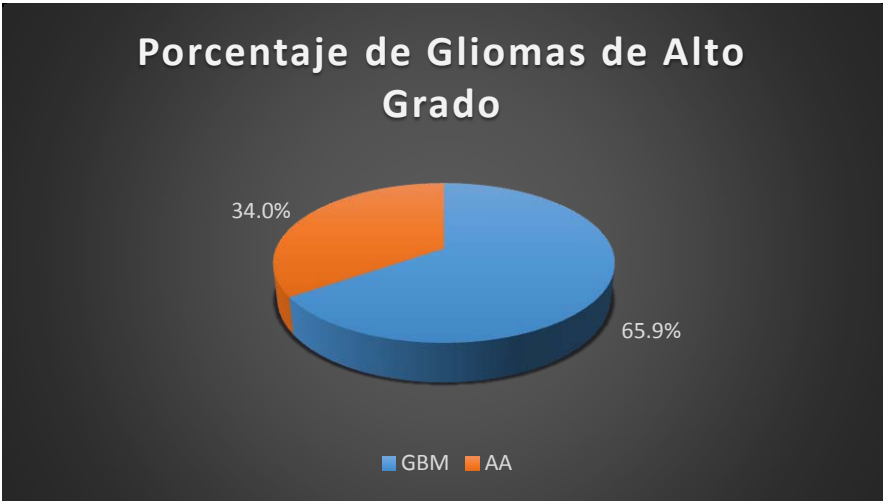


ID	FA		ADC		TraceW		Anis	
	Media aritmé	DesEst	Media aritmé	DesEst	Media aritmé	DesEst	Media aritmé	DesEst
	Tamaño / Min / Máx		Tamaño / Min / Máx		Tamaño / Min / Máx		Tamaño / Min / Máx	
1	60.5 2 / 42 / 79	18.5	1365.5 2 / 1282 / 1449	83.5	94.5 2 / 93 / 96	1.5	240.3 20 / 214 / 262	10.3
2	61.0 2 / 37 / 85	24.0	1237.5 2 / 891 / 1584	346.5	95.0 2 / 69 / 121	28.0	238.8 20 / 205 / 275	21.8
3	106.0 2 / 100 / 112	6.0	1459.0 2 / 1331 / 1587	128.0	106.0 2 / 100 / 112	6.0	222.4 21 / 203 / 253	13.6
4	225.0 2 / 213 / 237	12.0	1151.5 2 / 1121 / 1182	30.5	142.5 2 / 142 / 143	0.5	247.5 22 / 225 / 278	12.9
5	138.7 3 / 110 / 163	21.9	750.0 3 / 695 / 791	40.4	99.7 3 / 98 / 102	1.7	266.3 24 / 211 / 306	30.5
6	543.3 3 / 324 / 731	167.7	699.0 3 / 489 / 768	127.5	87.3 3 / 83 / 94	4.8	359.3 20 / 323 / 374	12.0

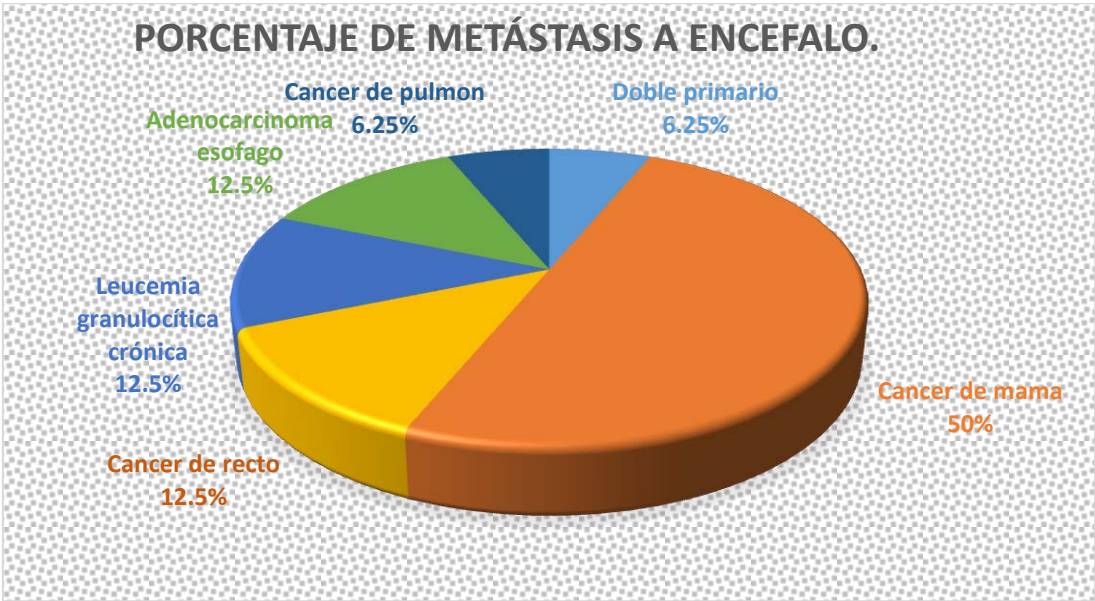
IMAGEN 3: Imágenes axiales de resonancia magnética en ADC, T1 y DTI en las cuales se observan las mediciones realizadas en parénquima de la región parietooccipital izquierda donde se observa borramiento de los surcos y las cisuras adyacentes con área de edema vasogénico y la afectación en la imagen de Tensor de difusión. Se agrega tabla con los resultados de las mediciones de FA y ADC.

## RESULTADOS

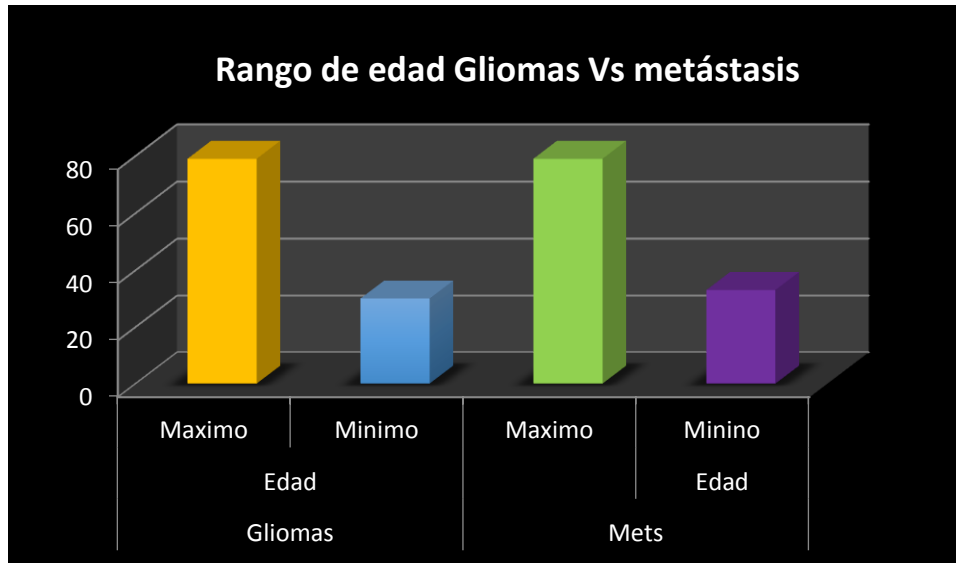
Se incluyeron en el presente estudio dos muestras poblacionales, la primera de ellas con un total de 47 pacientes con Diagnóstico de Glioma de alto grado de la OMS, 16 pacientes son Astrocitoma Anaplásico (Grado III), representa un 34.0 % de la muestra y 31 pacientes Glioblastoma Multiforme (Grado IV), con un 65.9 % del total poblacional de la primera muestra.



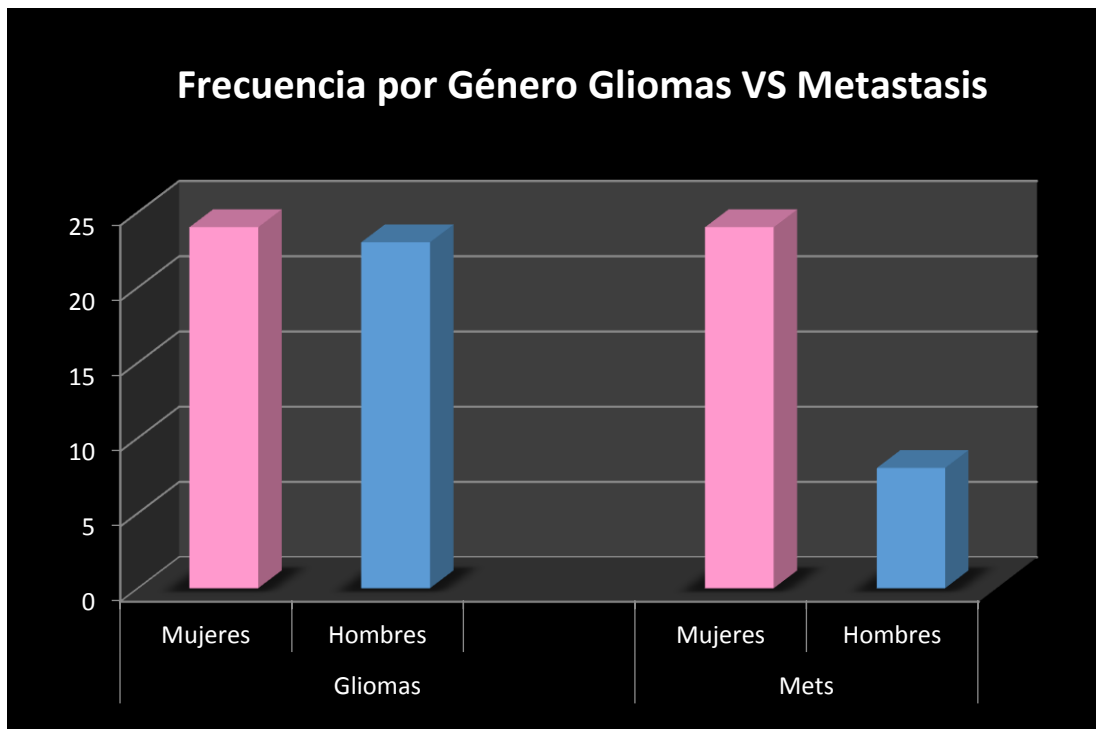
En la segunda muestra se obtuvieron un total de 32 pacientes con diagnóstico de Metástasis a Encéfalo de los cuales: 2 pacientes con Cáncer de doble primario (Linfoma de Hodking de mama y Carcinoma Epitelial de Ovario) con 6.25 %, 2 pacientes con Cáncer de Pulmón con el 6.25 %, 4 con Carcinoma de Esófago con 12.5 %, 4 con Leucemia Granulocítica Crónica con el 12.5 %, 4 con Cáncer de Recto con 12.5 %, y 16 pacientes con Cáncer de Mama los cuales representaron el mayor porcentaje de la muestra 50 %.



En cuanto a los pacientes con Gliomas el rango de edad fue amplio desde la 3ª hasta la 7ª década de la vida, con edades que oscilaron desde los 30 y los 79 años de vida. Para el segundo grupo de pacientes con Metástasis a Encéfalo se encontraron entre la 3ª y la 7ª décadas de la vida con edades que oscilaron entre los 33 y los 79 años de vida.



En cuanto a la Frecuencia por género, se observó mayor predominio de Gliomas en el sexo Femenino con un total de 24 y para el sexo Masculino de 23, siendo similar en cuanto a las Metástasis con un total de 24 para el sexo Femenino y 8 para el Masculino.



Al comparar las características observadas por imagen de las lesiones Metastásicas, estas mostraron necrosis en 24 de los 32 pacientes evaluados lo que corresponde con el 75 %, en cuanto a los Gliomas 43 de los 47 pacientes presentaron necrosis lo que representa el 91.4 %.

Tras la aplicación del medio de contraste intravenoso paramagnético las Metástasis no presentaron vascularidad periférica, no así los Gliomas de alto grado, los cuales presentan vascularidad periférica y central.

Se observó presencia de hemorragia en 20 de los 32 pacientes con metástasis correspondiendo con el 62.5 % y para los Gliomas se observó hemorragia en 33 de los 47 pacientes correspondiendo al 70.2 %.

El tipo de reforzamiento tras la aplicación de medio de contraste intravenoso paramagnético de las Metástasis a Encéfalo evaluadas fue de los siguientes tipos: 1) Intenso-heterogéneo para 4 pacientes 2) Intenso-homogéneo para 6 pacientes 3) Intenso-anular para 4 pacientes 4) Moderado-heterogéneo para 10 pacientes y 5) Moderado-anular para 8 pacientes.

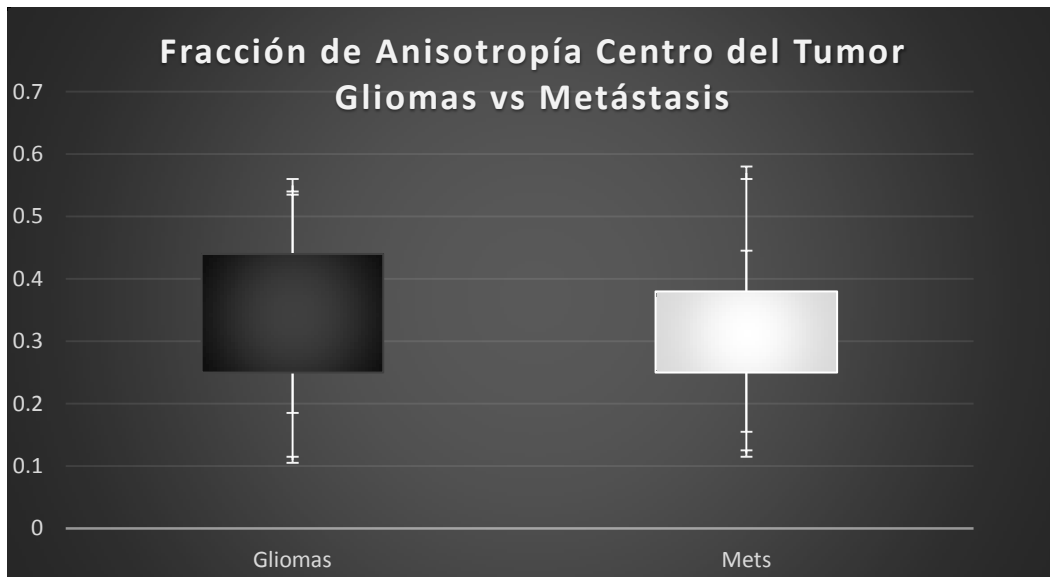
En los pacientes con Gliomas de alto grado se observaron los siguientes tipos de reforzamiento: 1) Intenso-heterogéneo para 12 pacientes 2) Intenso-homogéneo para 1 paciente 3) Intenso-anular para 1 paciente 4) Moderado-heterogéneo para 26 pacientes 5) Moderado-anular para 2 pacientes 6) Moderado-homogéneo para 1 paciente y 7) Sin Reforzamiento para 4 pacientes. Mostrando en ambas muestras un reforzamiento similar.

Se colocaron ROI en las lesiones de Gliomas de Alto Grado y Metástasis a Encéfalo en lugares específicos para todas las lesiones:

1. En el Centro de la lesión.
2. En la Periferia de la lesión.
3. En el Área de edema adyacente a la lesión.
4. En la Sustancia Blanca Aparentemente Sana adyacente a la lesión.
5. En la Sustancia Blanca Aparentemente Sana del hemisferio contralateral.

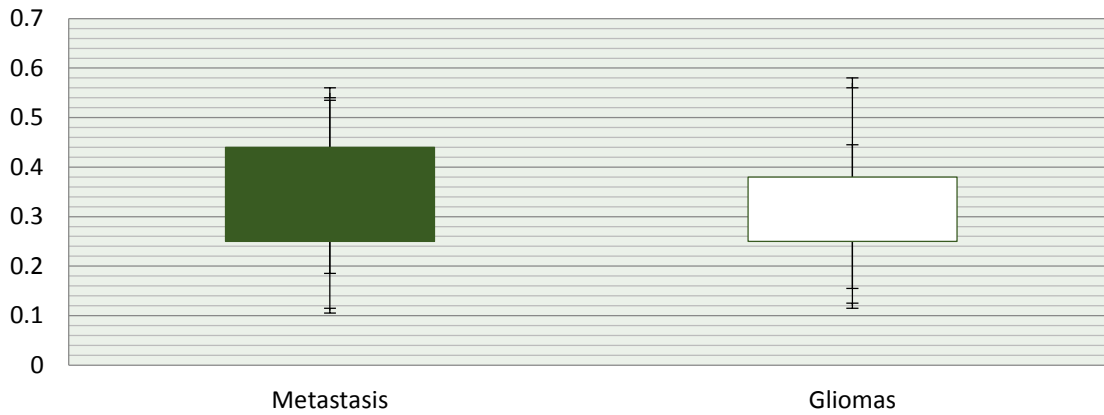
Obteniendo las mediciones tanto en la Fracción de Anisotropía como en el Coeficiente de Difusión Aparente de los sitios mencionados en la estación de trabajo del equipo de Resonancia Magnética SIEMENS 3.0 Teslas, en los que se obtuvieron los siguientes cálculos:

	GLIOMAS	METASTASIS
<b>PROMEDIO</b>	0.145362128	0.0971
<b>VALOR MAXIMO</b>	0.2715	0.166
<b>VALOR MINIMO</b>	0.083	0.043
<b>DESVIACION STANDARD</b>	0.026812168	0.033679688



FRACCION DE ANISOTROPIA PERIFERIA DEL TUMOR		
	GLIOMAS	METASTASIS
<b>PROMEDIO</b>	0.148061702	0.1578
<b>VALOR MAXIMO</b>	0.281	0.308
<b>VALOR MINIMO</b>	0.1051	0.7
<b>DESVIACION STANDARD</b>	0.026578271	0.068640625

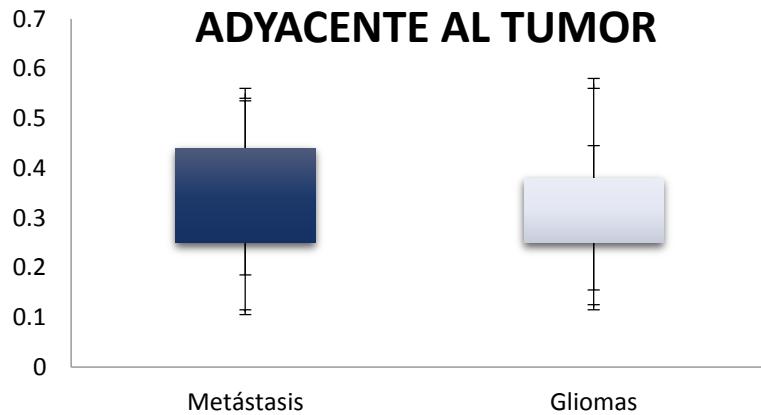
## Fracción de Anisotropía Peirférica del Tumor Gliomas vs Metástasis



### Fracción de Anisotropía Edema Adyacente al Tumor

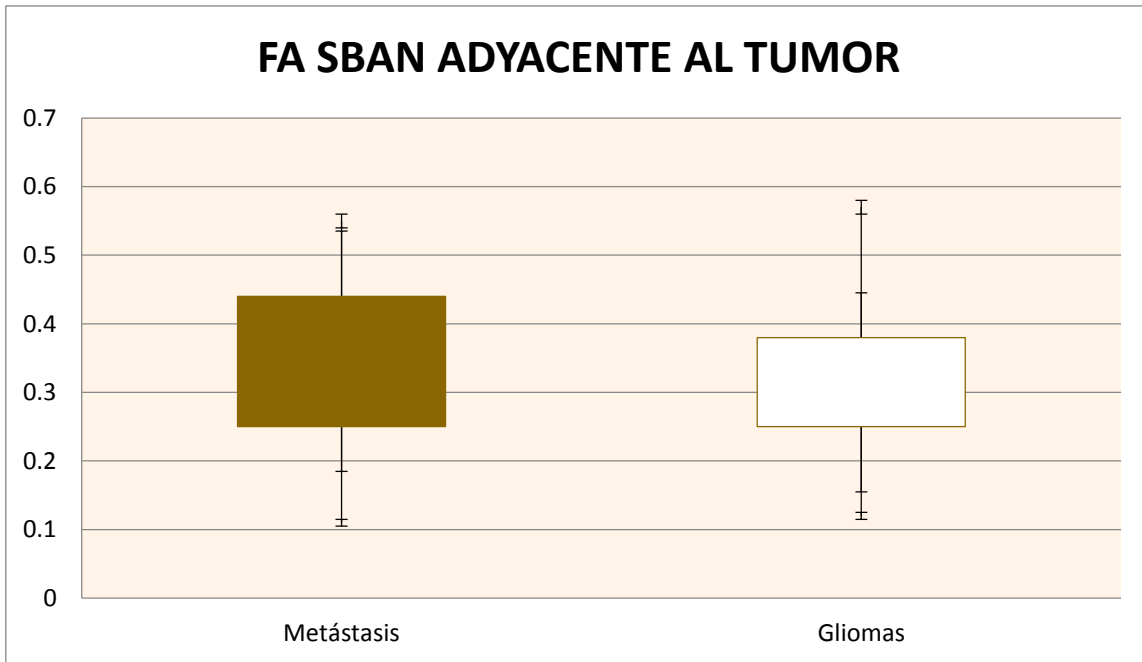
	GLIOMAS	METASTASIS
<b>PROMEDIO</b>	0.208411111	0.2576
<b>VALOR MAXIMO</b>	0.324	0.581
<b>VALOR MINIMO</b>	0.1075	0.146
<b>DESVIACION STANDARD</b>	0.03994716	0.07715625

## FRACCIÓN DE ANISOTROPÍA EDEMA ADYACENTE AL TUMOR

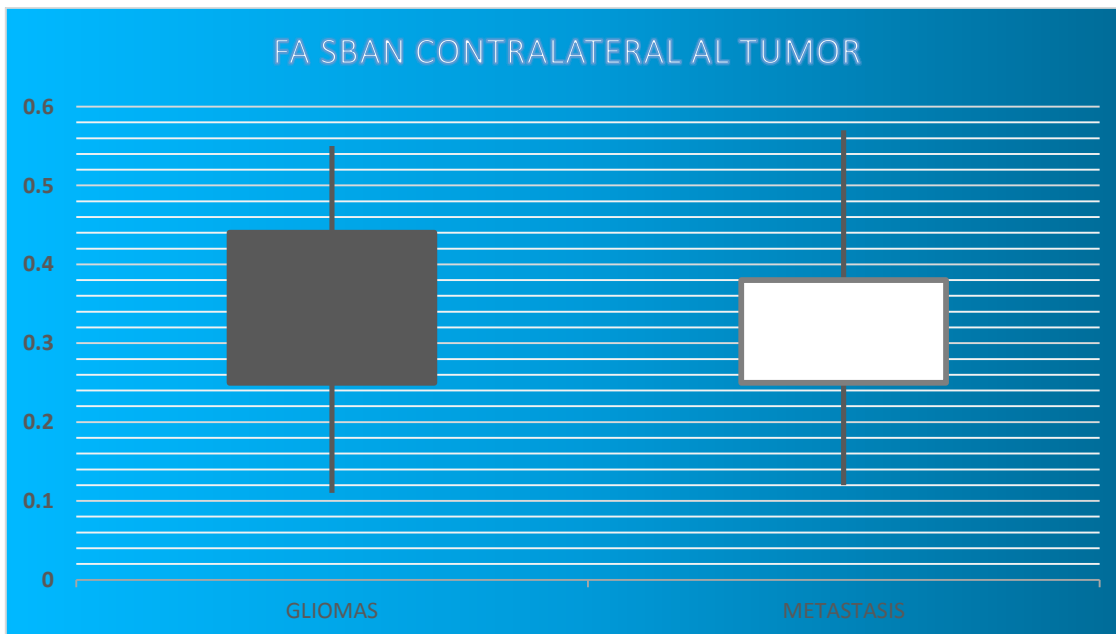


### FRACCION DE ANISOTROPIA SBAN ADYACENTE AL TUMOR

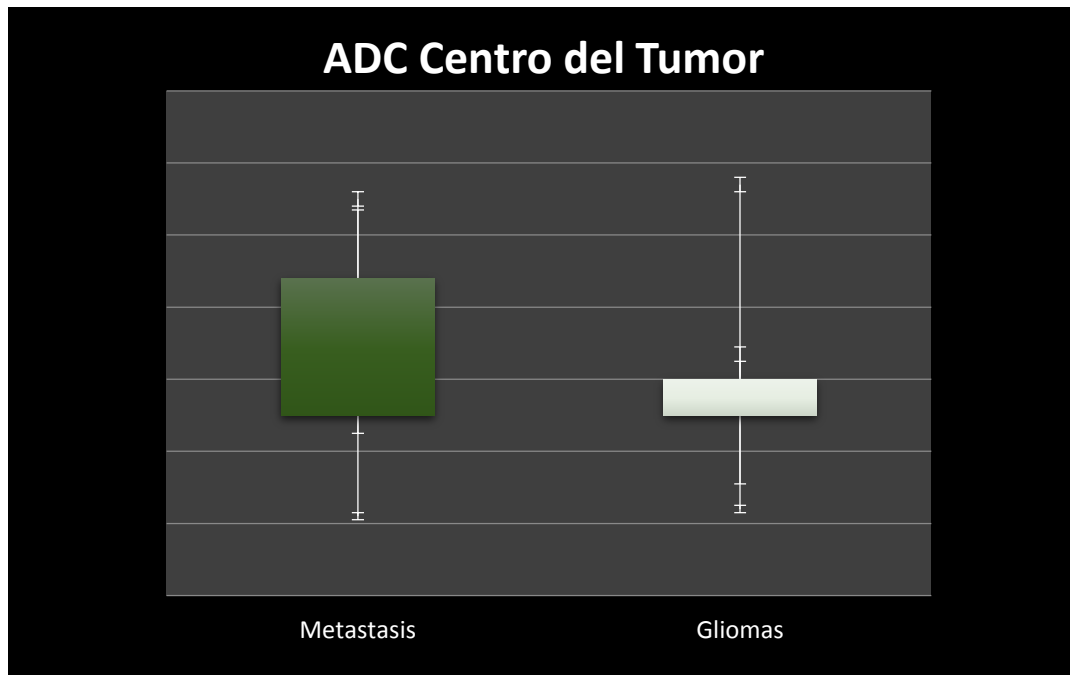
	GLIOMAS	METASTASIS
<b>PROMEDIO</b>	0.318963043	0.3516
<b>VALOR MAXIMO</b>	0.39	0.808
<b>VALOR MINIMO</b>	0.2281	0.124
<b>DESVIACION STANDARD</b>	0.034716824	0.134186667



FRACCION DE ANISOTROPIA SBAN CONTRALATERAL AL TUMOR		
	GLIOMAS	METASTASIS
<b>PROMEDIO</b>	0.480363478	0.3965
<b>VALOR MAXIMO</b>	0.7014	0.658
<b>VALOR MINIMO</b>	0.251	0.213
<b>DESVIACION STANDARD</b>	0.058101021	0.1085625

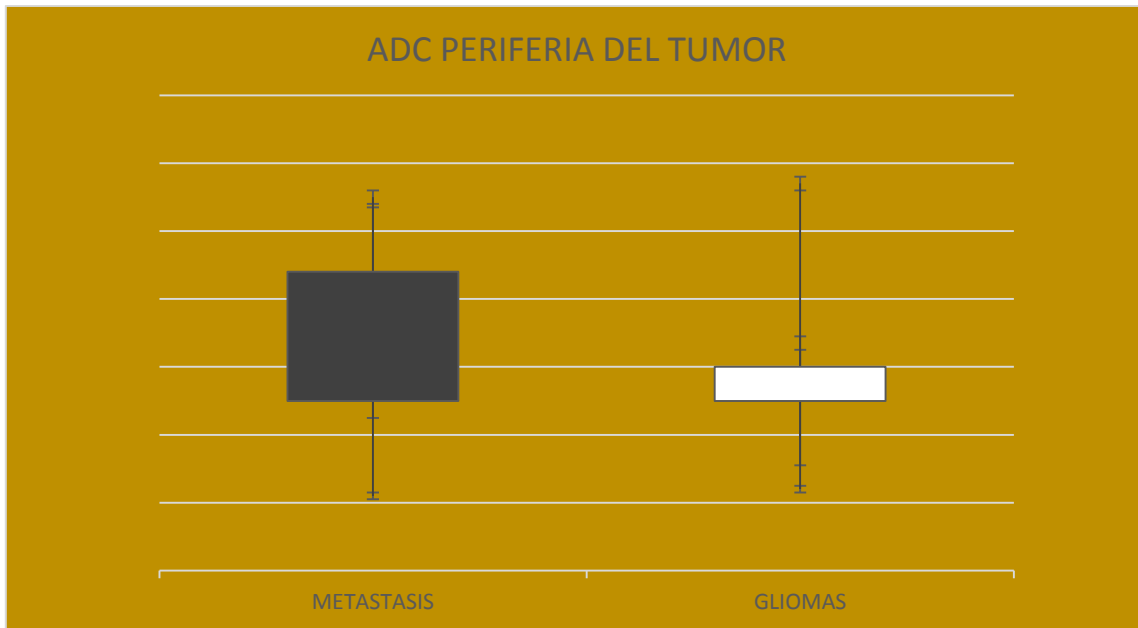


COEFICIENTE DE DIFUSION APARENTE CENTRO DEL TUMOR		
	GLIOMAS	METASTASIS
<b>PROMEDIO</b>	0.055082577	1.0104
<b>VALOR MAXIMO</b>	1.802	2.718
<b>VALOR MINIMO</b>	0.0010283	0.064
<b>DESVIACION STANDARD</b>	0.101865313	0.468921875

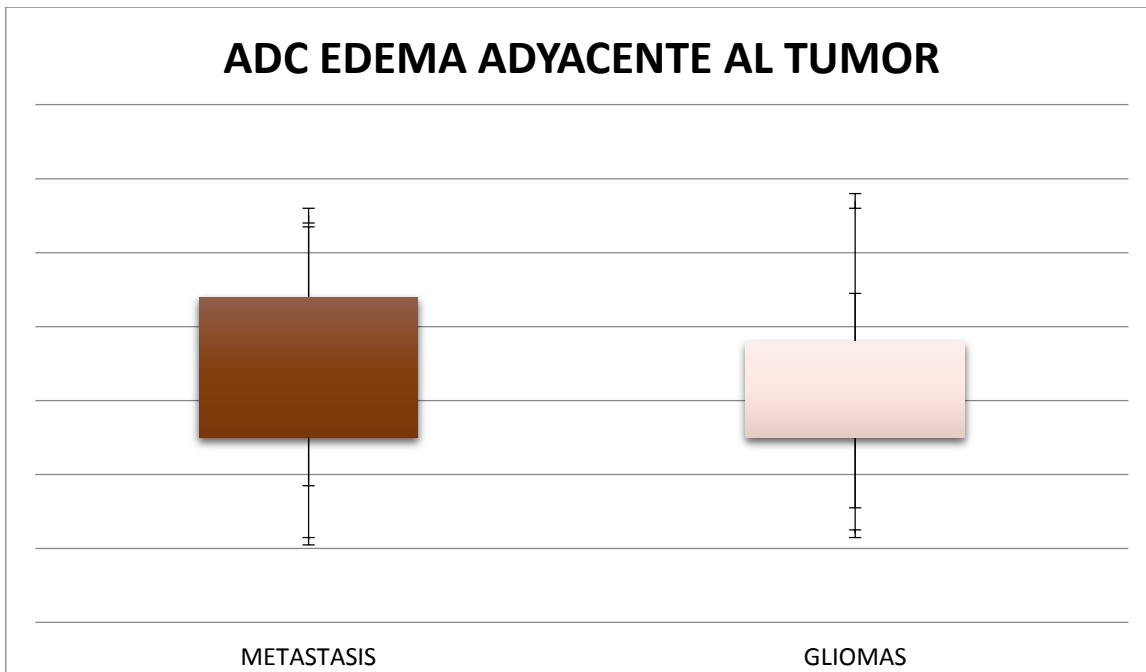


COEFICIENTE DE DIFUSION APARENTE PERIFERIA DEL TUMOR		
	GLIOMAS	METASTASIS
<b>PROMEDIO</b>	0.047308851	0.9371
<b>VALOR MAXIMO</b>	1.261	1.505
<b>VALOR MINIMO</b>	0.001029	0.58
<b>DESVIACION STANDARD</b>	0.086356694	0.2010625

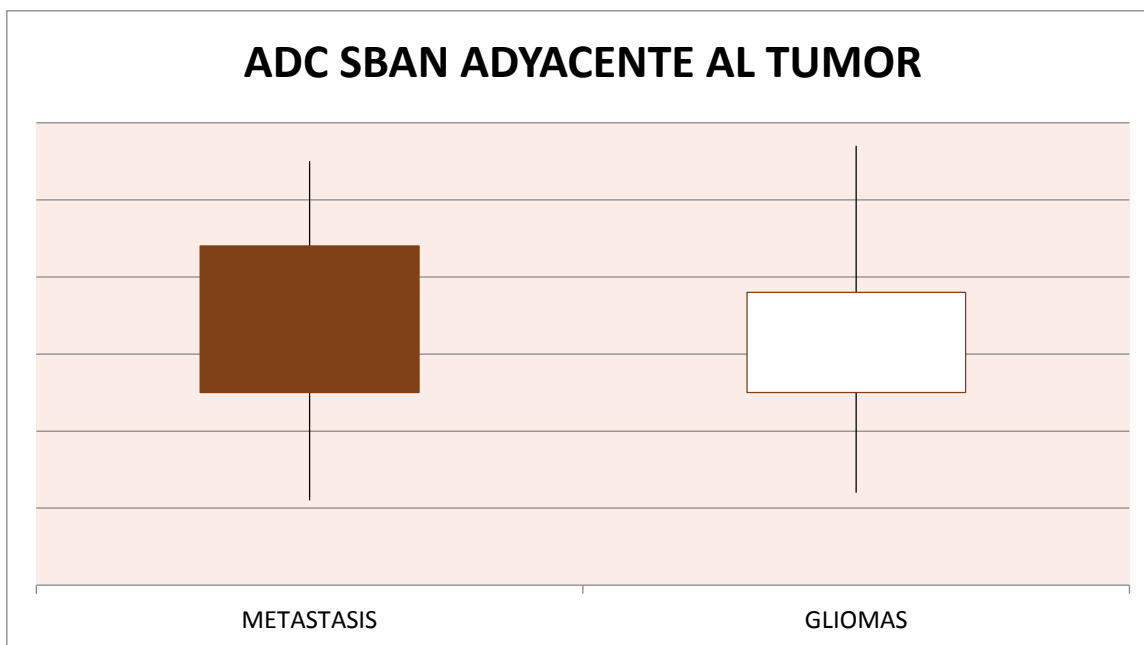




COEFICIENTE DE DIFUSION APARENTE EDEMA ADYACENTE AL TUMOR		
	GLIOMAS	METASTASIS
<b>PROMEDIO</b>	0.048024904	1.0466
<b>VALOR MAXIMO</b>	1.145	1.496
<b>VALOR MINIMO</b>	0.0010432	1.104
<b>DESVIACION STANDARD</b>	0.089444689	0.294375

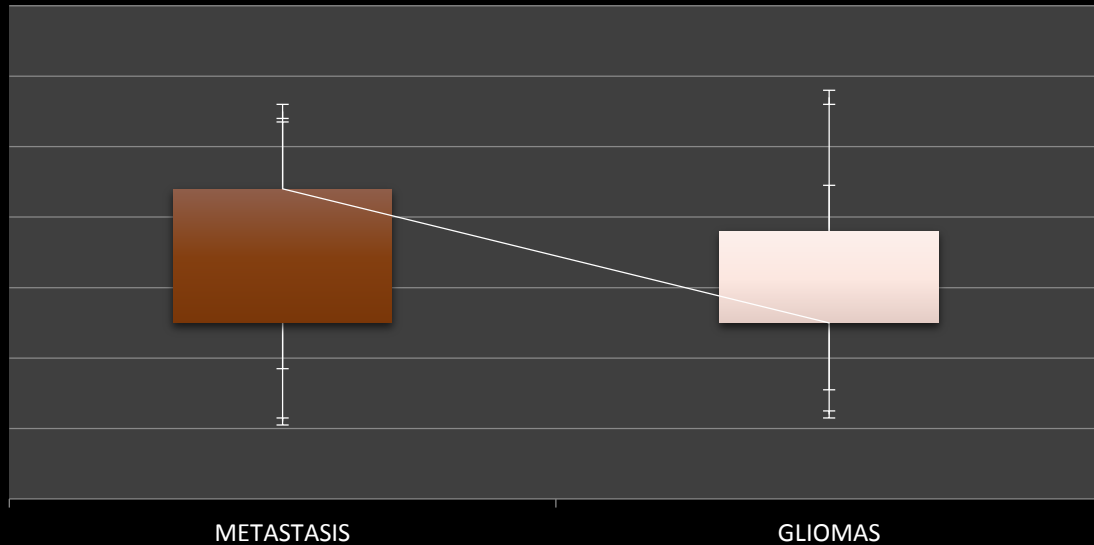


ADC SBAN ADYACENTE AL TUMOR		
	GLIOMAS	METASTASIS
<b>PROMEDIO</b>	0.030792681	0.8879
<b>VALOR MAXIMO</b>	0.712	1.527
<b>VALOR MINIMO</b>	0.0001015	0.626
<b>DESVIACION STANDARD</b>	0.030254957	0.18515625

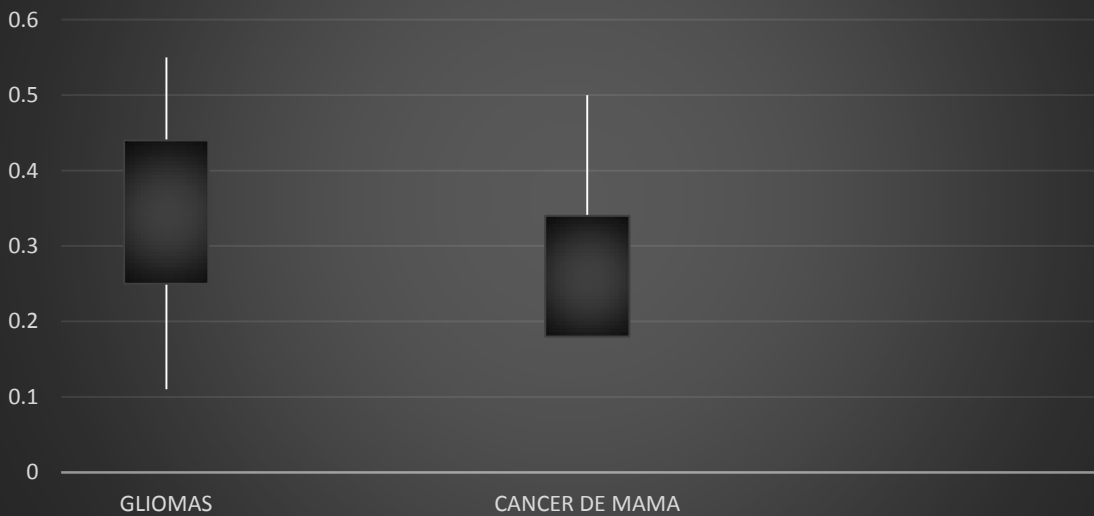


COEFICIENTE DE DIFUSION APARENTE SBAN CONTRALATERAL AL TUMOR		
	GLIOMAS	METASTASIS
<b>PROMEDIO</b>	0.029867873	0.7497
<b>VALOR MAXIMO</b>	0.705	1.101
<b>VALOR MINIMO</b>	0.0005354	0.532
<b>DESVIACION STANDARD</b>	0.055713373	0.087552344

## ADC SBAN CONTRALATERAL AL TUMOR



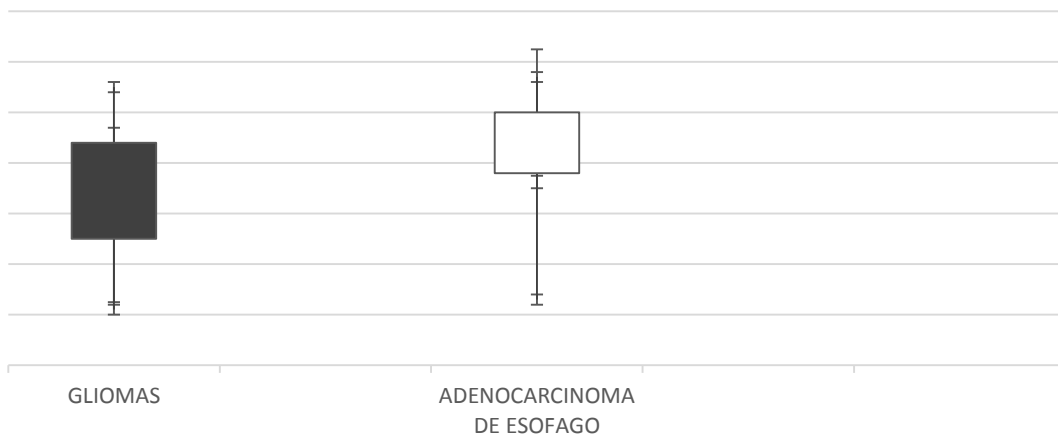
## Fraccion de Anisotropía en el centro del tumor



	GLIOMAS	CANCER DE MAMA
<b>PROMEDIO</b>	0.145664038	0.0971
<b>VALOR MAXIMO</b>	0.2715	0.166
<b>VALOR MINIMO</b>	0.083	0.043

**GRAFICO DE COTIZACION COMPARATIVO ENTRE GLIOMAS VS CA DE MAMA**

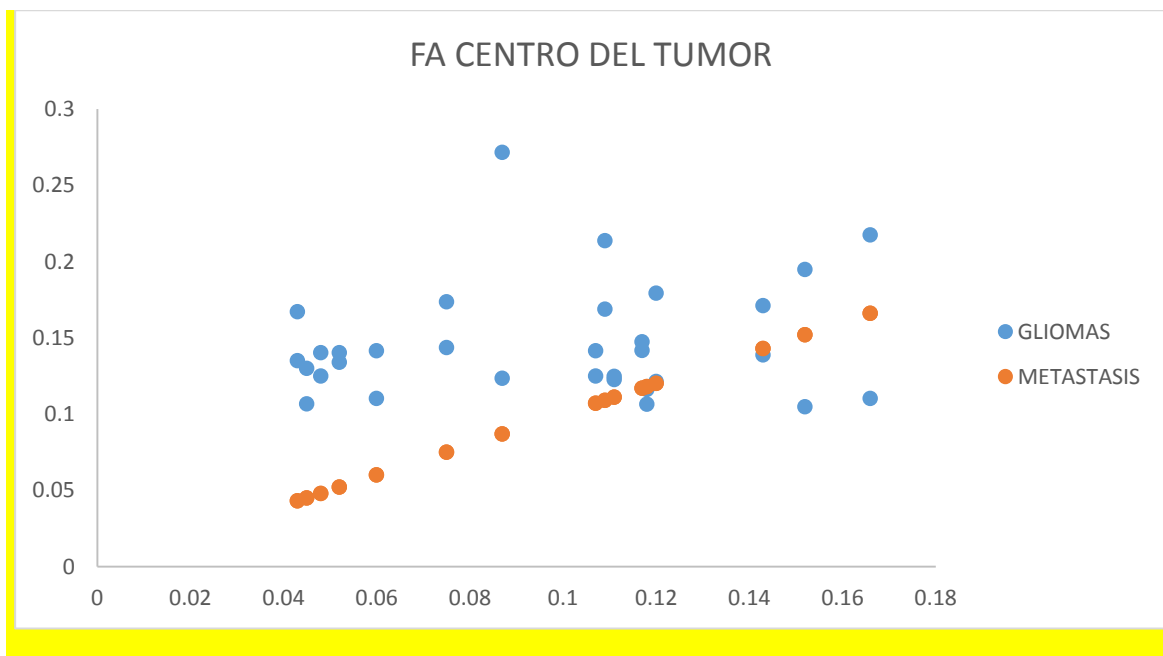
### FRACCIÓN DE ANISOTROPÍA EN EL CENTRO DEL TUMOR



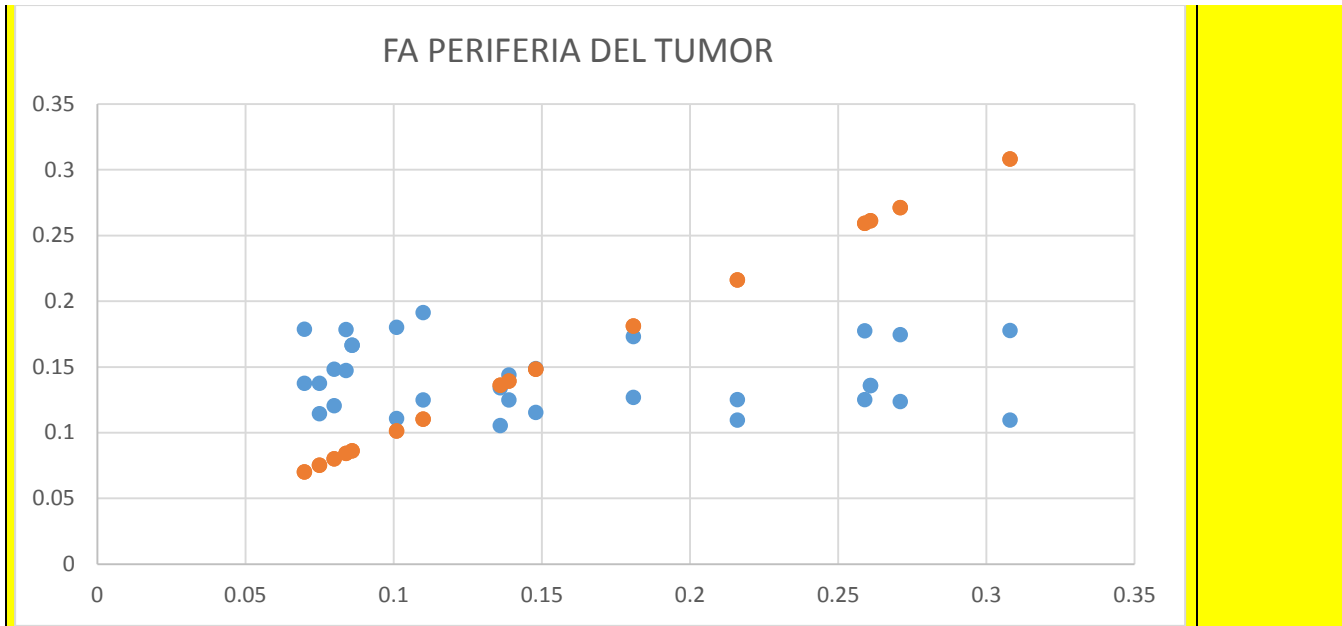
	GLIOMAS	ADENOCARCINOMA DE ESOFAGO
<b>PROMEDIO</b>	0.145664038	0.0971
<b>VALOR MAXIMO</b>	0.2715	0.166
<b>VALOR MINIMO</b>	0.083	0.043

### GRAFICOS DE DISPERSION EN FRACCION DE ANISOTROPIA

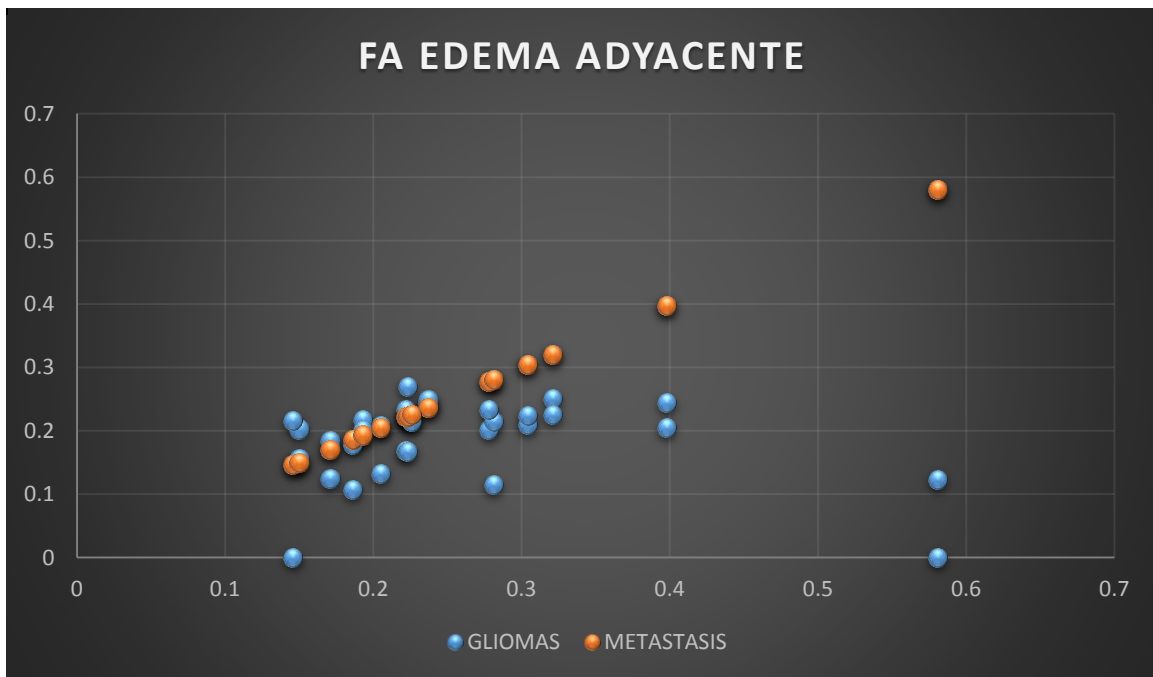
Medición en Fracción de Anisotropía colocando el ROI en el centro del Tumor en Gliomas de Alto Grado y Metástasis a Encéfalo.



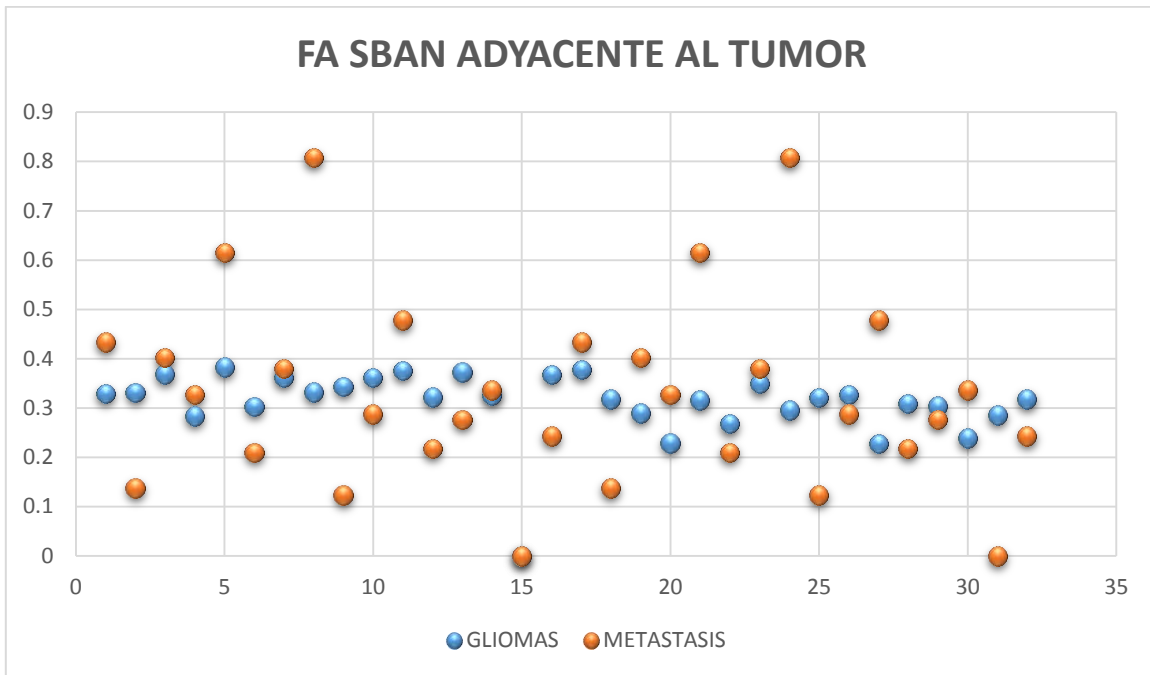
Medición en Fracción de Anisotropía colocando el ROI en la periferia del Tumor en Gliomas de Alto Grado y Metástasis a Encéfalo.



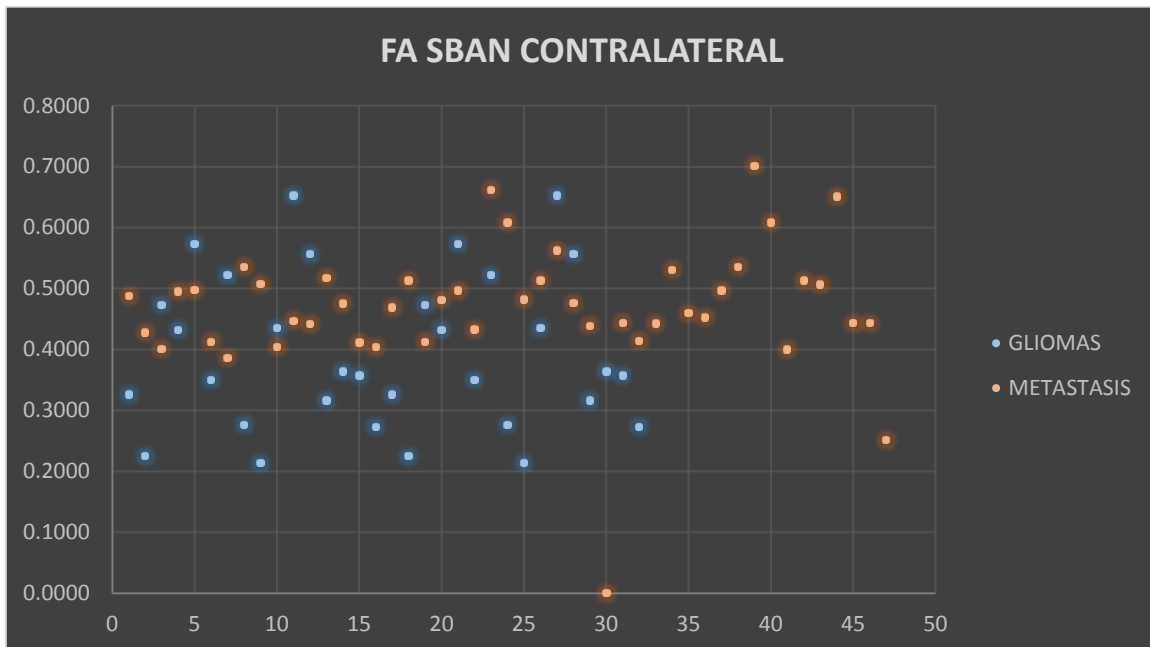
Medición en Fracción de Anisotropía colocando el ROI en el edema adyacente al Tumor en Gliomas de Alto Grado y Metástasis a Encéfalo.



Medición en Fracción de Anisotropía colocando el ROI en la SBAN adyacente al Tumor en Gliomas de Alto Grado y Metástasis a Encéfalo.

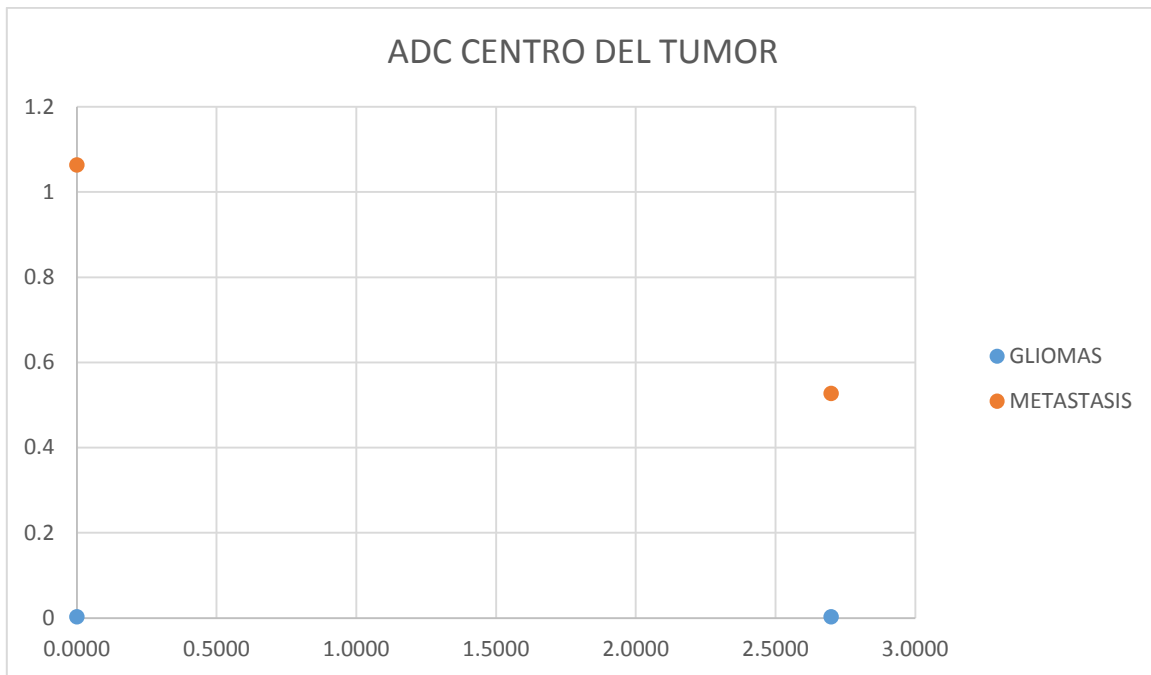


Medición en Fracción de Anisotropía colocando el ROI en la SBAN contralateral al Tumor en Gliomas de Alto Grado y Metástasis a Encéfalo.

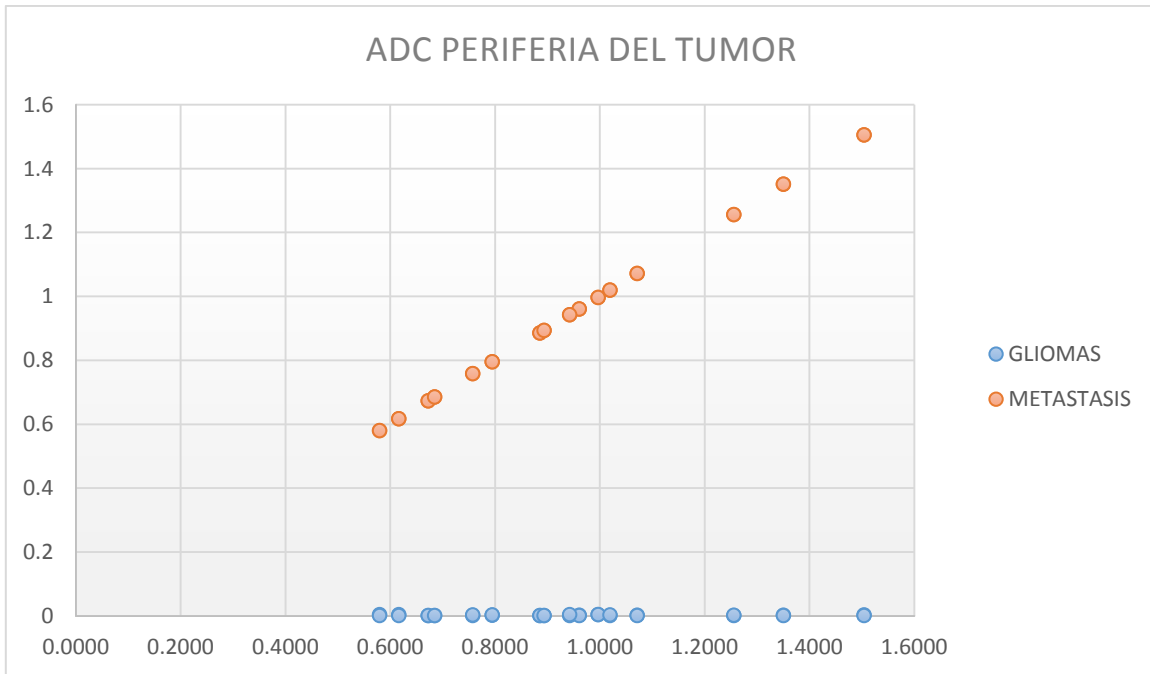


## GRAFICOS DE DISPERSION EN COEFICIENTE DE DIFUSIÓN APARENTE

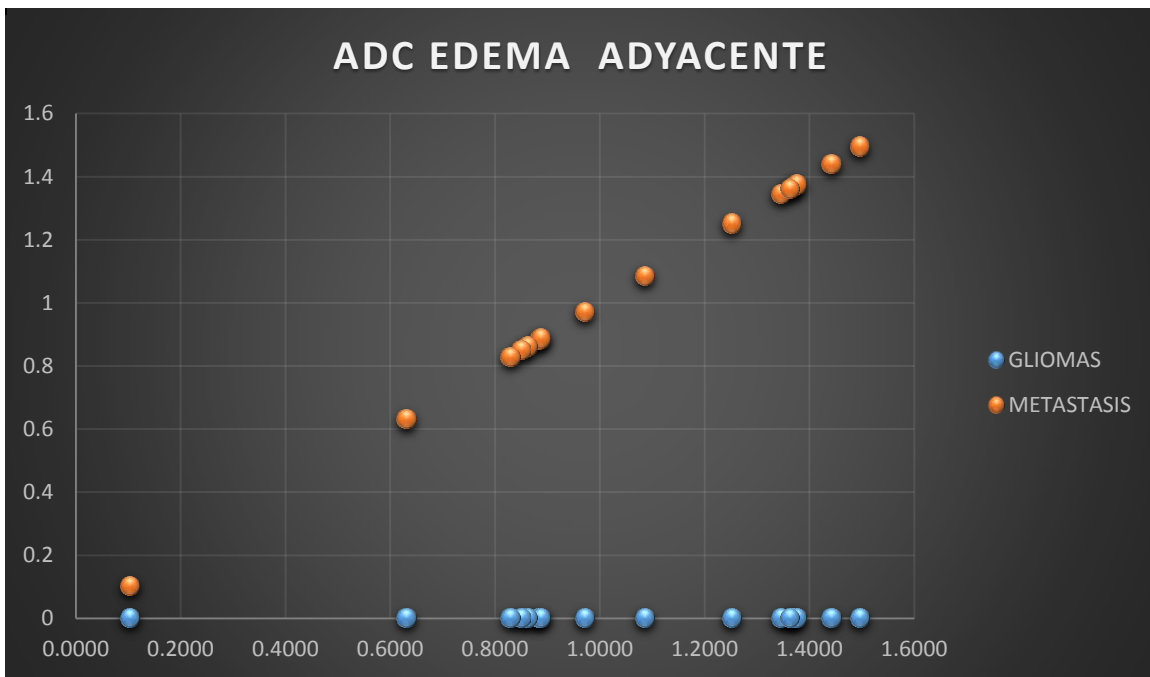
Medición en Coeficiente de Difusión Aparente colocando el ROI en el centro del Tumor en Gliomas de Alto Grado y Metástasis a Encéfalo.



Medición en Coeficiente de Difusión Aparente colocando el ROI en la periferia del Tumor en Gliomas de Alto Grado y Metástasis a Encéfalo.

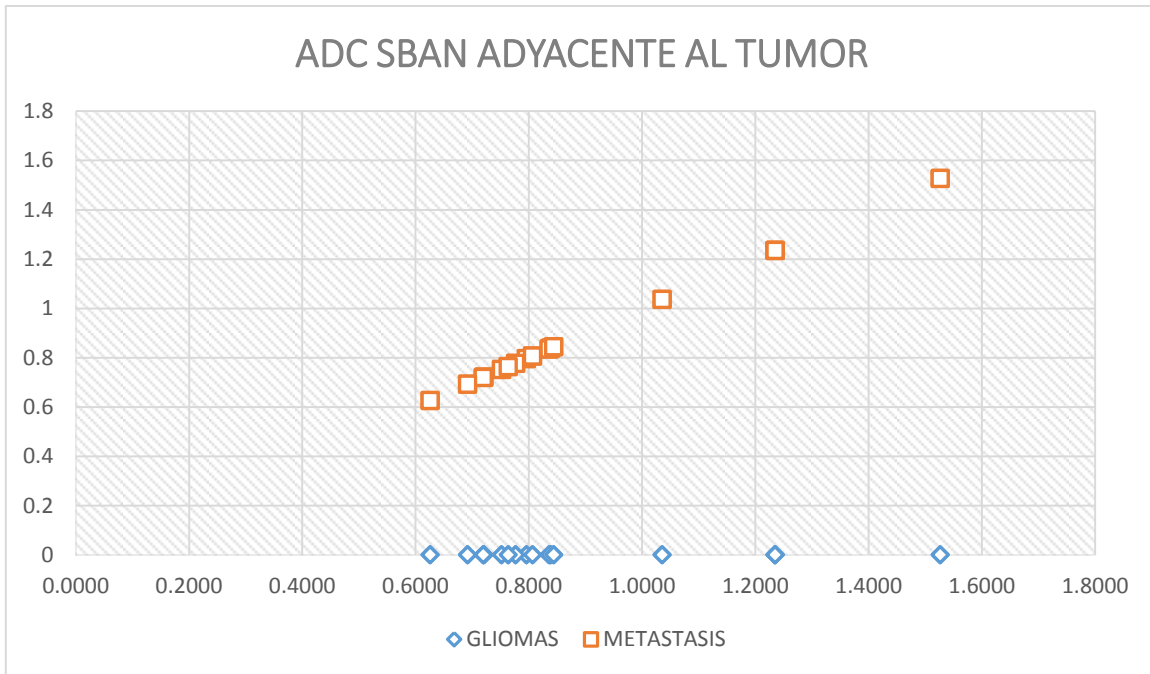


Medición en Coeficiente de Difusión Aparente colocando el ROI en el edema adyacente al Tumor en Gliomas de Alto Grado y Metástasis a Encéfalo.

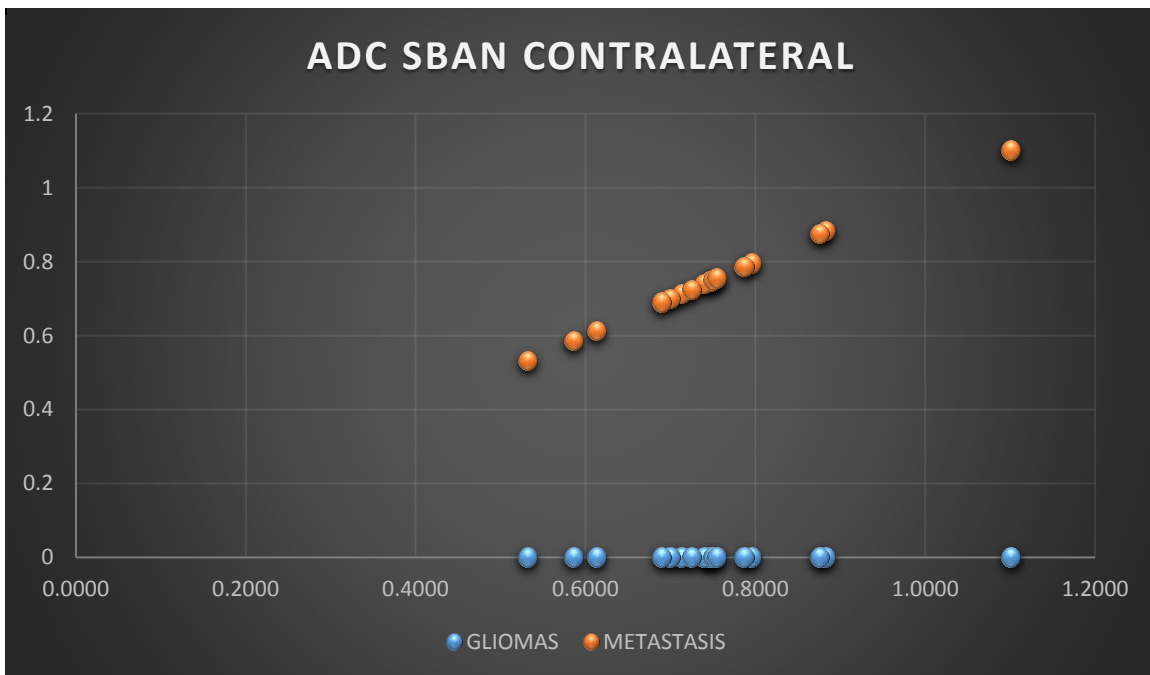


Medición en Coeficiente de Difusión Aparente colocando el ROI en la SBAN adyacente al Tumor en Gliomas de Alto Grado y Metástasis a Encéfalo.





Medición en Coeficiente de Difusión Aparente colocando el ROI en la SBAN contralateral al Tumor en Gliomas de Alto Grado y Metástasis a Encéfalo.



## **DISCUSION:**

Puede diferenciar Las secuencias de resonancia magnética que se realizan como rutina son el método más sensible para detectar tumores cerebrales. Sin embargo no es específico para determinar la naturaleza histológica de la mayoría de los tumores. La difusión entre tumor e infección y puede dar información acerca de la celularidad del tumor, ayudando en su caracterización y grado.

Gliomas: su intensidad de señal en difusión en variable y depende principalmente de los valores obtenidos en ADC. Algunos gliomas son hiperintenso en imágenes de difusión con ADC disminuido reflejando una reducción de volumen del espacio extracelular. Otros gliomas tienen uno o más o incrementado ADC y en la difusión con aumento de su intensidad de señal en relación a efecto T2. Se ha reportado que los gliomas de alto grado típicamente son hiperintenso en difusión con disminución en ADC.

La celularidad alta es probablemente el mayor determinante de la disminución de los valores de ADC tumores celulares de alto grado en ti. Otros estudios han correlacionando áreas de disminución de ADC y encontrado que esta asociado con incremento de la Cho en espectroscopia. Siendo la Cho un marcador de proliferación de membrana celular.

Otros estudios han reportado que las porciones que refuerzan tras la aplicación de contraste y el edema tumoral de metástasis tienen niveles más altos de ADC que los gliomas de alto grado. Muchas veces es complicado realizar la diferenciación entre metástasis y Gliomas de alto grado ya que algunos gliomas de alto grado también tiene alto ADC.

## **CONCLUSIONES:**

Concluimos que mediante la imagen convencional con secuencias de Difusión, Espectroscopía y perfusión, se aporta la información suficiente para el adecuado diagnóstico por imagen en los Gliomas de alto grado y Metástasis cerebrales en relación a las secuencias utilizadas en el presente estudio (Coeficiente de Difusión Aparente y Fracción de Anisotropía).

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. Stanley Lu et al. **Peritumoral Diffusion Tensor Imaging of High-Grade Gliomas and Metastatic Brain Tumors.** AJNR. May 2003.
2. W. Wang et al. **Diffusion Tensor Imaging in Glioblastoma Multiforme and Brain Metastases: The Role of  $p$ ,  $q$ ,  $L$ , and Fractional Anisotropy.** AJNR Am J Neuroradiology, Jan 2009.
3. Osborn et al. **Diagnóstico por Imagen del Cerebro.** Editorial Amarys-Marban. Segunda edición.
4. Louis DN, Ohgaki H. Wiestler OD. Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, Scheithauer BW, Kleihues P. **The 2007 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System** Acta Neuropathol (2007) 114:97-109.
5. Castillo Mauricio. **Neuroradiology the Core Curriculum.** Lippincott Williams and Wilkings.
6. Scott. **Atlas de Resonancia magnética cabeza y columna.** Tomo 1 y Tomo 2.
7. Mukherjee P et al. **Diffusion tensor imaging and tractography of human brain development.** Neuroimaging Clinic North America. 2006; 16.
8. Louis, Hiroko, et al. **The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System.** Acta Neuropathol (22007) 114:97-109.
9. Price S.J, et al. **Improved Delineation of Glioma Margins and Regions of Infiltration with the Use of Diffusion Tensor Imaging: An Image-Guided Biopsy Study.** AJNR Am Neuroradiol 27:1969-74. Octubre 2006.
10. Black PM. **Brain tumors. (first of two parts).** N Engl J Med 1991;324(21)1471-6.
11. Eduardo H.M.S.G. de Figueiredo, et al. **Basic Concepts of MR Imaging, Diffusion MR Imaging, and Diffusion Tensor Imaging.** Magn Reson Imaging Clin N Am 19 (2011). 2011 Published by Elsevier.
12. Elias R. Melhem, MD. Neuroimaging Clinics of North América. **Diffusion Imaging. Diffusion Tensor Brain Imaging and Tractography.** February 2002, Vol. 12, Number 1. 1-19.
13. Departments of Neuroradiology, Neurosurgery and Neuropathology, University of Hamburg, Germany. **Low-Grade and Anaplastic Gliomas: Differences in Architecture Evaluated with Diffusion – Tensor MR Imaging.** Radiology 2006; 239: 217-222.
14. Grossman and Yousem. **Neuroradiología.** Marbán.2007.97-172.
15. Daumas-Duport C, Scheithauer BW, O' Fallon J, Kelly P. **Grading of astrocytomas. A simple and reproducible method.** Cancer 1988;62:2152-65.

16. Mukherjee et al. **Diffusion Tensor MR Imaging and Fiber Tractography: Theoretic Underpinnings.** AJNR . 2008: 29.
17. S.Wang, Kim, et al. **Differentiation between Glioblastomas, Solitary Brain Metastases, and Primary cerebral lymphomas using Diffusion tensor and Dynamic susceptibility contrast-enhance MR imaging.** AJNR Am J Neuroradiol 32:507-14. Mar 2011.
18. C.H.Toh, et al. **Differentiation of brain abscesses from necrotic Glioblastomas and Cystic metastatic brain tumors with diffusion tensor imaging.** AJNR Am J Neuroradiol.oct 2011.
19. S.Cha. **Update on brain tumor imaging: from anatomy to physiology.** AJNR Am J Neuroradiol 27:475-87. Mar 2006.
20. Levin VA, Gutin PH, Leibel SA. **Neoplasms of the central nervous system.** En: Devita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. Cancer: principles and practice of oncology. Philadelphia: J.B. Lippincott, 1993:1679-737.
21. T. Moritani, S. Ekholm. **Diffusion-Weighted MR Imaging of the brain.** Springer.New York. 2005.