

Estudio comparativo entre meningiomas y gliomas mediante imagen por tensor de difusión

Alejandro Escobar Sandoval, Perla Salgado Lujambio

RESUMEN

Describir las técnicas funcionales de difusión y el tensor de difusión. Conocer tres de sus componentes, la fracción de anisotropía (FA), el mapa de color (MC) y la tractografía, valorar su utilidad en la evaluación prequirúrgica de gliomas y meningiomas.

Palabras clave: difusión, tensor de difusión, meningiomas, gliomas.

COMPARATIVE STUDY WITH DIFFUSION TECHNIC BETWEEN GLIOMAS AND MENINGIOMAS

ABSTRACT

Describe the functional techniques of diffusion and the tensor of diffusion and know the three components the function of anisotropy the color map and the tractography evaluating the presurgical plan in gliomas and meningiomas.

Key words: diffusion, tensor of diffusion, meningiomas, gliomas.

Las neoplasias intracraneales pueden originarse del encéfalo, meninges, glándula pituitaria del cráneo y tejido embrionario residual, la incidencia anual de tumores cerebrales primarios es de 5.9 casos por 100 mil habitantes y una prevalencia de 17 mil nuevos casos por año en los Estados Unidos de Norteamérica. Más del 50% son gliomas y 2/3 de estos son clínicamente agresivos. La Organización Mundial de la Salud clasifica a los gliomas en 4 grados del 1 al 4, de acuerdo a rasgos patológicos entre los que destacan, el pleomorfismo celular, la mitosis,

la proliferación endotelial, la atipia nuclear, la hiperplasia vascular y necrosis^{1,2}.

Los meningiomas son las neoplasias intracraneales primarias no gliales más frecuentes, en promedio entre el 14 y 25% de las lesiones diagnósticas en los Estados Unidos de Norteamérica, entre sus diferentes tipos histológicos tenemos a los meningoteliales, angioblasticos y trancionales, atípicos y malignos etcétera^{3,4}.

La secuencia de difusión, se basa en la difusión de moléculas de agua, que se mueven a través de trayectorias aleatorias (movimiento browniano). Esta secuencia consta en principios de dos componentes: difusión o ID y el mapa aparente de coeficiente de atenuación (ACD o ADC en inglés).

La técnica de difusión utiliza un par de pulsos extras de gradientes de campo magnético intensos para desfasar y subsecuentemente reenfazar los protones. Los de mayor tasa de difusión muestran una pérdida de coherencia de fase y una señal de RM débil, mientras que los protones con difusión restringida se reenfazarán y aparecerán con una señal más intensa⁵⁻⁷.

El tensor de difusión describe la magnitud y dirección de la movilidad del agua en los tejidos, en tres dimensiones.

El movimiento de los protones de agua entonces puede ser con igual magnitud y dirección en los diferentes planos (anisotrópico) o con distinta magnitud y dirección en estos, pero con predominio en una

Recibido: 9 enero 2007. Aceptado: 3 enero 2007.

Departamento de Neuroimagen. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Correspondencia: Perla Salgado Lujambio. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Insurgentes Sur #3877. Col. La Fama, 14269 México, D.F.

dirección (anisotrópico), esta última la utilizamos sobretodo para ver la patología tumoral, donde valoramos la localización de la lesión, tamaño y disposición de algunas fibras de la sustancia blanca (SB) adyacentes a la lesión.

En áreas normales donde existen barreras anatómicas, como en el caso de la SB, existirá un movimiento mayor de las moléculas de agua en un sentido que en los otros, si medimos esta trayectoria, obtendremos el tensor de difusión que tiene 3 componentes: la fracción de anisotropía (FA), mapas de anisotropía a color y la tractografía^{7,9}.

Los colores se obtuvieron para poder distinguir mejor la trayectoria de algunas fibras, como la córtico-espinal, visual y las que pasan por el cuerpo calloso; el color en sí, se determinó "al azar". Cuando las fibras son dorso-ventrales se observan de color azul, las latero-laterales se verán rojas y las fibras que son rostro-caudales se observan verdes y por último la tractografía que la imagen de estas fibras en tercera dimensión. Algunas de las indicaciones actuales de la difusión en lesiones tumorales serían: discriminación entre el tejido tumoral del edema adyacente.

Las porciones quísticas o necróticas del tumor en relación al parénquima cerebral normal se observan hipointensos en la imagen de difusión (ID) y tienen valores de ADC mayores, mientras que las áreas de los tejidos que se refuerzan en la RM convencional muestran alta intensidad de señal al utilizar la ID.

Los meningiomas malignos y atípicos tienden a ser hiperintensos en la ID y tener valores de ADC mayores que los del parénquima normal.

En la ID podemos diferenciar entre abscesos cerebrales y tumores necróticos, quísticos o quistes aracnoideos ya que en la ID, el contenido de pus del absceso mostrará marcada hiperintensidad mientras que las porciones necróticas o quísticas de los tumores cerebrales se observaran hipointensos.

Los quistes epidermoides y los aracnoideos también se pueden discriminar en base a las imágenes de difusión. En imágenes convencionales de eco-spin se observan ambos hipointensos en el T1 y T2. En la difusión, los quistes epidermoides muestran alta intensidad de señal, debido al movimiento restringido de protones que hay por la presencia de membranas de capas epiteliales densas mientras que los quistes aracnoides son hipointensos, debido al libre movimiento del agua^{9,10}.

La utilidad del tensor de difusión radica en establecer la existencia la alteración en la sustancia blanca o fibras de mielina por ejemplo en la esclerosis múltiple.

En lesiones tumorales, nos ayuda a ver si las fibras que rodean a la lesión tienen datos de infiltración neoplásica o están sólo desplazadas o destruidas o con edema, para ver la integridad de estas fibras, tanto del encéfalo como en la medula espinal, tenemos que estudiar el "índice de anisotropía".

Sin embargo, esta es una técnica "muy nueva" que maneja su reconstrucción con programas de computación especiales, por lo general estas reconstrucciones las hace un físico médico.

Sólo hasta este momento, podemos estudiar en forma parcial, el tracto o vía córtico-espinal. La vía óptica y fibras que atraviesan al cuerpo calloso^{10,11}.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

De acuerdo al registro semanal del Departamento de Resonancia Magnética del Instituto tenemos que un gran número de pacientes son enviados por semana con diagnóstico de gliomas o meningiomas para la realización de resonancia magnética de encéfalo, esto nos obliga a pensar en saber si hay o no utilidad de la imagen de tensor de difusión con la fracción de anisotropía, mapa de color y tractografía, para dichos tumores en su evaluación prequirúrgica.

¿Cuál es la utilidad en la evaluación prequirúrgica de la imagen de tensor de difusión con la medición de la fracción de anisotropía, el análisis del mapa de color y la tractografía, en gliomas y meningiomas, en pacientes a quienes se les realice resonancia magnética de encéfalo en el INNN en el periodo comprendido del 01 de julio al 31 de octubre del 2006.

HIPÓTESIS

La imagen del tensor de difusión, mediante cuantificación la fracción de anisotropía, el análisis del mapa de color y la tractografía, es de gran utilidad ya que proporciona una importante información prequirúrgica para valorar el estado estructural de las fibras de sustancia blanca, adyacentes a los procesos tumorales.

OBJETIVOS

Hacer estudio de alta resolución basado en imagen de tensor de difusión en pacientes con meningiomas y gliomas.

Usar la fracción de anisotropía resultante como parámetro cuantitativo de clasificación del estado estructural de las fibras de sustancia blanca peritumoral en gliomas y meningiomas.

Usar el mapa de color y la tractografía para valorar el estado estructural de las fibras de sustancia blanca peritumoral en gliomas y meningiomas

JUSTIFICACIÓN

En diferentes partes del mundo se realiza la imagen en tensor de difusión. El conocer su utilidad en neoplasias como lo son los meningiomas y los gliomas es de suma importancia, para conocer el estado estructural de las fibras de sustancia blanca adyacentes a los meningiomas y gliomas en su valoración prequirúrgica.

En México y en nuestro medio hospitalario no se tiene un estudio sobre la utilidad del tensor de difusión en dichos tumores, por lo tanto, es muy importante determinar su utilidad, ya que es de suma importancia conocer la certeza diagnóstica emitida por nuestro departamento, que permita una evaluación prequirúrgica y a su vez mejorar y marcar líneas de investigación científica para posteriores estudios de investigación clínica.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio prospectivo, transversal, descriptivo y cuantitativo. Todos los pacientes con diagnóstico de meningiomas y gliomas a quienes se les realice imagen por tensor de difusión en el Instituto, en el periodo comprendido del 1 de julio al 31 octubre del 2006.

Criterios de inclusión

- Diagnóstico de meningiomas y/o gliomas.
- De 16 a 65 años.
- De ambos géneros.
- Que acepten tratamiento quirúrgico y/o biopsia.
- Que cuenten con registro y diagnóstico histopatológico.

La distribución de probabilidad de t *student* se publicó por primera vez en 1908, en un artículo de W. S. Gosset. En esa época, Gosset era empleado de una cervecería irlandesa que desaprobaba la publicación de investigaciones de sus empleados.

Para evadir esta prohibición, publicó su trabajo en secreto bajo el nombre de "student". En consecuencia, la distribución t normalmente se llama distribución t de *student*, o simplemente distribución t . Para derivar la ecuación de esta distribución, Gosset supone que las muestras se seleccionan de una población normal. Aunque esto parecería una suposición muy restrictiva, se puede mostrar que las poblaciones no normales que poseen distribuciones en forma casi

de campana aún proporcionan valores de t que se aproximan muy de cerca a la distribución t .

La distribución t difiere de la de Z en que la varianza de t depende del tamaño de la muestra y siempre es mayor a uno. Únicamente cuando el tamaño de la muestra tiende a infinito las dos distribuciones serán las mismas.

Se acostumbra representar con el valor t por arriba del cual se encuentra una área igual a α . Como la distribución t es simétrica alrededor de una media de cero, tenemos $t_{1-\alpha} = -t_{\alpha}$; es decir, el valor t que deja un área de $1-\alpha$ a la derecha y por tanto un área de α a la izquierda, es igual al valor t negativo que deja una área de α en la cola derecha de la distribución. Esto es, $t_{0.95} = -t_{0.05}$, $t_{0.99} = t_{0.01}$, etcétera.

Se respetará la confidencialidad de los datos y el anonimato de los participantes respetando las buenas prácticas clínicas, los acuerdos de Helsinki y Tokio Japón, en octubre 1975 de la 18^a Asamblea Médica Mundial, por lo estipulado en nuestra ley general de salud y en la NOM referente a estudios de investigación en humanos, ya que el presente proyecto de investigación no interfiere en ninguno de estos códigos de ética internacionales como el de la Asamblea Médica Mundial de Venecia, Italia, octubre 1983 41^a Asamblea Médica Mundial Hong Kong, septiembre 1989 48^a Asamblea General Somerset West, Sudáfrica, octubre 1996 y la 52^a Asamblea General Edimburgo, Escocia, octubre 2000.

El procedimiento entra en la rutina de atención al paciente, no implica mayor riesgo del que el paciente está expuesto por sí mismo, a la realización del estudio de resonancia magnética para su diagnóstico y tratamiento adecuado.

RESULTADOS

Se estudiaron un total de 30 pacientes cuya edad promedio fue de 44 años con rangos que fueron de 20 a 68 años, de los cuales 16 (53%) fueron hombres y 14 (47%) mujeres, la distribución de edad y género se encuentra en la tabla 1.

Tabla 1. Distribución por edad y género.

Sexo	% de pacientes	Edad promedio	Rango de edad
Masculino	16(53%)	44 años	20 a 68 años
Femenino	14(47%)	42.5 años	24 a 61 años

A todos los pacientes se les realizó resonancia magnética con técnicas convencionales y tensor de difusión. De los 30 pacientes estudiados 12 (40%) correspondieron con gliomas y 18 (60%) con menin-

gliomas.

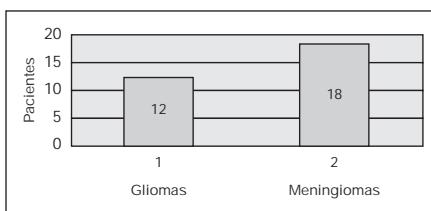
De los (12) gliomas de acuerdo a la evaluación del mapa de color y la tractografía 5 corresponden con patrón 1, 2 con patrón 2 a 3 y 5 con patrón 4, por lo que corresponde a los meningiomas (18) 11 con patrón 1, 2 con patrón 2 a 3 y 5 con patrón 4.

Del total de los gliomas (12) 8 fueron de alto grado y 4 de bajo grado.

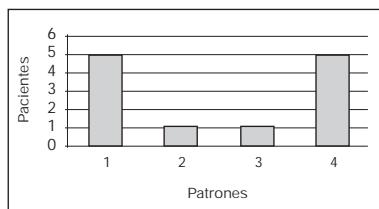
La distribución por grupos se muestra en la tabla número 2 y en las gráficas 1,2,3 y 4.

Tabla 2. Hallazgos de acuerdo al mapa de color y la tractografía

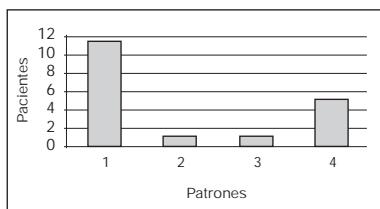
Tumor	Patrón 1	Patrón 2-3	Patrón 4	Total
Gliomas	5	2	5	12
Meningiomas	11	2	5	18
Total	16	4	10	30



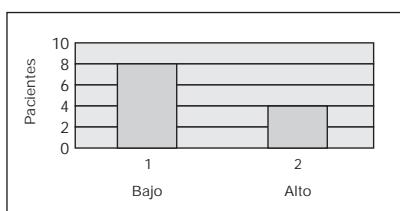
Gráfica 1. Demuestra el número de gliomas y meningiomas.



Gráfica 2. Demuestra los patrones en los gliomas.



Gráfica 3. Demuestra los patrones en los meningiomas



Gráfica 4. Demuestra el grado de los gliomas.

Los resultados de la cuantificación de la fracción de anisotropía (FA) en los gliomas tenemos en promedio en la porción sólida 0.159, con una desviación estándar (DE)(0.070) y en su control 0.350 con una DE (0.153) en la porción tumoral 0.187 con una DE (0.09) y en su control 0.359 con una DE (0.140). En los meningiomas el promedio en la porción sólida 0.209 con una DE (0.090) y en su control 0.411 con una DE (0.108), en la porción peritumoral de 0.256 con una DE (0.095) y su control 0.400 con una DE 0.090 (tabla 3,4 y gráficas 5,6,7 y 8).

Tabla 3. Gliomas.

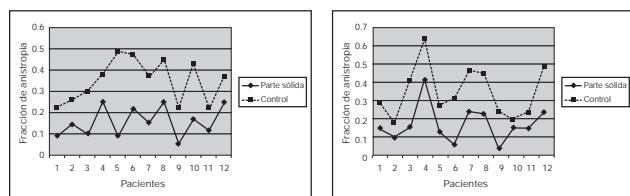
Parte sólida	Control	Peritumoral	Control
0.089	0.220	0.164	0.293
0.146	0.257	0.118	0.185
0.102	0.301	0.169	0.421
0.250	0.379	0.429	0.649
0.094	0.490	0.146	0.280
0.223	0.476	0.077	0.323
0.156	0.375	0.255	0.477
0.253	0.455	0.242	0.459
0.056	0.220	0.058	0.255
0.174	0.435	0.169	0.214
0.119	0.220	0.167	0.250
0.250	0.374	0.257	0.502
Prom 0.159	Prom 0.350	Prom 0.187	Prom 0.359
DE 0.07060968	DE 0.10314112	DE 0.09902659	DE 0.14072335

Tabla 4. Meningiomas.

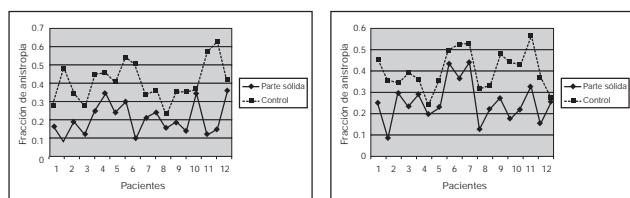
Parte sólida	Control	Peritumoral	Control
0.157	0.278	0.250	0.452
0.079	0.485	0.086	0.353
0.189	0.346	0.299	0.343
0.125	0.276	0.231	0.389
0.250	0.452	0.290	0.359
0.352	0.459	0.199	0.236
0.245	0.407	0.232	0.354
0.305	0.545	0.433	0.492
0.096	0.508	0.363	0.521
0.217	0.340	0.441	0.525
0.246	0.366	0.128	0.315
0.163	0.227	0.220	0.330
0.195	0.360	0.277	0.476
0.145	0.358	0.180	0.441
0.354	0.368	0.226	0.427
0.127	0.575	0.330	0.557
0.155	0.634	0.157	0.370
0.373	0.421	0.263	0.273
Prom 0.209	Prom 0.411	Prom 0.256	Prom 0.400
DE 0.09008101	DE 0.10890916	DE 0.09502377	DE 0.09058129

Prom= promedio de la fracción de anisotropía.

DE= desviación estándar.



Gráfica 5,6. Líneas de gliomas.



Gráficas 7,8. Líneas de meningiomas.

Con la aplicación de la *t de student*. En las porciones sólidas en ambos grupos de tumores no son mayores al 90% de límite confianza y en las porciones peritumorales al 95% de límite de confianza, que puede considerarse estadísticamente significativo.

Resultados de la cuantificación de la FA en gliomas y meningiomas, en la porción sólida y peritumoral, comparada con el hemisferio contralateral (control). La ROI se tomo de 60 mm^2 en promedio en todas las mediciones.

DISCUSIÓN

Hasta donde es nuestro conocimiento, esta es la serie más grande de tumores presentada, tanto de gliomas como de meningiomas mediante tensor de difusión y que se estudio tres de sus componentes, mapa de color, la tractografía de la fracción y anisotropía.

En lo que se refiere a la distribución por edad y género estamos dentro de lo publicado en la literatura mundial.

De acuerdo con la evaluación de mapa de color y la tractografía que es visual cualitativo, esta fue realizada por un neurorradiólogo y un radiólogo oncólogo en forma separada e independiente. Por lo que respecta a los gliomas 12 (100%) 5 con patrón tipo 1, que de acuerdo a 2 publicaciones internacionales corresponden con un desplazamiento de las fibras de sustancia blanca, 2 con patrón 2-3, se clasificaron en dicho patrón ya que no fue posible para los médicos diferenciar con claridad entre fibras edematizadas e infiltradas, y 5 con patrón 4 que corresponden con destrucción de las fibras de sustancia blanca adyacentes al tumor. Los gliomas son tumores intra-axiales

malignos en nuestro estudio de los 12 (100%) 8 (66%) de bajo grado y 4 (34%) de alto grado, los de bajo grado pueden explicar el patrón tipo 1 y quizás el patrón 2-3 y los de alto grado el patrón 4, cabe mencionar que ambos subtipos de gliomas tanto los de bajo grado como los de alto grado pueden condicionar edema peritumoral y este a su vez disminuye la anisotropía y esto condiciona la no visualización de los tractos de fibras de sustancia blanca independientemente de su estado estructural.

Los meningiomas 18 (100%) 11 (61%) corresponden con patrón 1, 2 (11%) con patrón 2-3 y 5 (28%) con patrón 4, la gran mayoría de los reportes de subtipos histológicos de meningiomas son, meningoteliales, transicionales, típicos y angioblasticos, es esperable por su naturaleza normalmente benigna de los meningiomas los patrones 1, no así los patrones 2,3 y 4, pero algunos pueden estar sufriendo cambio en su naturaleza benigna y esto pudiera explicar la presencia de los patrones 2-3 y 4, hay que considerar también el edema perilesional que es en la gran mayoría de estos patrones la causa de dicha visualización.

Debemos tener en cuenta que el procesamiento de la tractografía es operador dependiente y que en la gran mayoría de los casos de meningiomas y de algunos gliomas con patrones que pueden sugerir infiltración u/o destrucción de las fibras de sustancia blanca pueden existir un gran sesgo de acuerdo con la colocación de las ROI; asimismo, cabe remarcar la importancia del edema peritumoral como un factor preponderante para la disminución de la anisotropía y causar apreciación de dichos patrones destructivos.

Fue muy difícil para nosotros poder distinguir los patrones 2 y 3 en ambos grupos de tumores, ya que es prácticamente imposible decir si la fibra de sustancia blanca está edematizada o infiltrada, pero con algunos rasgos de un aparente engrosamiento y/o sutiles cambios estructurales de la fibra podemos mencionar dichos patrones.

De acuerdo a la cuantificación de la anisotropía fraccional, esta muy claro que tanto los meningiomas como los gliomas en sus porciones sólidas y en la región peritumoral disminuyen dicha fracción en comparación con su control que para efecto de nuestro estudio fue el hemisferio contralateral.

Es notorio en lo que respecta a los gliomas, estos disminuyen en promedio más la anisotropía fraccional en su porción sólida (0.159), que los meningiomas (0.209); asimismo, en sus regiones peritumorales, los gliomas tuvieron un promedio de (0.187) y los meningiomas (0.256).

Esta claro que son tumores de naturaleza diferente, pero con la aplicación de la *t de student*, en este estudio, la anisotropía fraccional no es estadísticamente significativa para poder diferenciar entre gliomas y meningiomas al menos en la porción sólida de los tumores. Esto pudiera tener algunas explicaciones, una de ellas puede ser que nuestro número de pacientes es relativamente pequeño, y la otra es el procesamiento de dicha cuantificación, colocación y variación automática de la ROI.

Los autores pensamos realizar la segunda parte de este estudio en un plazo no mayor de 6 meses de la evaluación por imagen a todos nuestros pacientes que hayan recibido tratamiento en una o más modalidades, con el objetivo de comparar las fibras de sustancia blanca pre y posterior a dicho tratamiento.

CONCLUSIÓN

La evaluación de los gliomas y meningiomas mediante la imagen por tensor de difusión con tres de sus componentes como lo son el mapa de color, la tractografía y la anisotropía fraccional son de utilidad para la planeación del tratamiento definitivo, principalmente el quirúrgico, ya que nos sugiere un panorama del estado estructural de las fibras de sustancia blanca adyacentes a dichas tumoraciones.

REFERENCIAS

1. Jemal A, Thomas A, Murray T, Thun M. Cancer statistics 2002. *CA Cancer J Clin* 2002; 52:23-47.
2. Daumas-Dupont C, Beuvon F, Varlet P. Gliomas: WHO and Sainte-Anne Hospital classifications. *Ann Pathol* 2000; 20:413-28.
3. Claus EL, Bondy Melissa M, Schildkraut Joellen. Epidemiology of intracranial meningioma. *Neurosurgery* 2005; 57:1088-95.
4. Christopher G, Filippi Mark A, Edgar Aziz M, Ulug. Appearance of meningiomas on diffusion-weighted images: correlating diffusion constants with histopathologic findings. *Am J Neuroradiol* 2001; 22:65-72.
5. Barboriak DP. Imaging of the brain tumor with diffusion tensor MR imaging. *Reson Imag Clin NAm* 2003; 11: 379-407.
6. Fumiuki Yamasaki, Kaoru Kurisu, Kenichi Satoh. Apparent diffusion coefficient of human brain tumors at MR imaging. *Radiology* 2005; 235:985-91.
7. Ryuta I. Diffusion tensor brain imaging and tractography neuroimag. *Clin NAm* 2002; 12:1-19.
8. Holodny A. Diffusion imaging in brain tumor neuroimag. *Clin NAm* 2002; 12: 107-24.
9. Okamoto K. Diffusion-weighted echo-planar imaging in the differential diagnosis of brain tumors and tumor-like conditions. *Euro Radiol* 2000; 10:1342-4.
10. Filippi CG. Appearance of meningiomas on diffusion-weighted images: correlating diffusion constants with histopathologic findings. *AJR* 2001; 22: 65-72.
11. Ducreux D. MR diffusion tensor imaging and fiber tracking in 5 spinal cord astrocytomas. *AJR* 2006; 27: 215-6.