

Expertos Invitados

TUMORES FIBROSOS SOLITARIOS DE PLEURA



Columnista Experto de SIIC
Dr. José M. Galbis Caravajal

Médico Consultor de Cirugía Torácica. Campo de especialización: Cirugía Oncológica del Tórax., Alzira, España

Introducción

Los tumores fibrosos pleurales (TFP) son lesiones infrecuentes. La mayoría derivan de la pleura y sólo el 7.5% son intraparenquimatosos. Generalmente son asintomáticos, con un crecimiento intratorácico lento que provoca compresión de estructuras vecinas.

El diagnóstico de sospecha se realiza mediante estudio radiológico, confirmándose mediante estudio histológico de las muestras remitidas por punción aspiración con aguja fina (PAAF) o tras el análisis de la pieza quirúrgica.

La resección del tumor suele asociarse a una curación completa, con un bajo índice de recidiva si la exéresis es completa a escala microscópica.

Recuerdo histórico y nomenclatura

La primera descripción de un tumor primario de pleura fue realizada por Lieutaud en 1767. Sin embargo, no fue hasta 1870 cuando Wagner¹ realizó la primera descripción histológica de un tumor derivado del endotelio de los linfáticos pleurales.

En 1931, Klemperer² publicó la primera descripción de los tumores fibrosos de pleura, estableciendo una dicotomía entre difusos y localizados. Se asumió entonces que la forma difusa derivaba de las células mesoteliales, mientras que la forma localizada procedía del submesotelio. La forma difusa³ (mesotelioma maligno) representa el 75%-90% de los casos, y es clara su relación con la exposición al asbesto. La forma localizada (TFP) representa el 17% de todas las lesiones benignas intratorácicas.⁴

Desde entonces, en la literatura se describieron poco más de 800 casos.⁵ Su histogénesis, origen de discusión (mesoteliales/fibroblastos submesoteliales), es el motivo por el que ha recibido múltiples denominaciones (tabla 1). En las dos últimas décadas su origen mesenquimal fue puesto de manifiesto mediante estudios inmunohistoquímicos, al comprobarse su negatividad para citoqueratinas y positividad para CD34.

Tabla 1. Denominaciones recibidas por los tumores fibrosos pleurales en la literatura médica

Mesotelioma local fibroso
Fibroma subpleural o pleural
Fibromixoma subpleural o pleural
Fibrosarcoma
Fibroma submesotelial
Fibroma subseroso
Mesotelioma localizado
Mesotelioma fibroso localizado
Mesotelioma solitario fibroso
Tumor localizado fibroso

Clínica

Son tumores con una distribución por igual entre ambos sexos, con un pico de incidencia entre la quinta y la octava décadas de la vida,⁶ aunque han sido descritos desde los 5 hasta los 87 años. La mayoría de los casos son asintomáticos.⁷ Los síntomas descritos en algunos pacientes son: tos, dolor torácico, disnea y derrame pleural. Rara vez se presentan con hemoptisis, fiebre o neumonitis.

Su presencia se ha asociado a una serie de síndromes paraneoplásicos⁸ como la osteoartropatía hipertrófica pulmonar, la existencia de dedos en palillo de tambor o hipoglucemias refractarias⁹ (tabla 2). La resección del tumor produce rápida desaparición de la hipoglucemia refractaria y de los síntomas derivados de la osteoartropatía hipertrófica, si existían previamente.

Tabla 2. Síndromes para neoplásico relacionados con los TFP.

Signos clínicos	Incidencia (%)	Síndrome para neoplásico	Causa
Osteoartropatía pulmonar hipertrófica	20	Pierre Marie Bamberg	Producción tumoral de ácido hialurónico
Dedos en palillo de tambor	10	-	Factor de crecimiento hepatocytic
Hipoglucemias refractarias	4	Doegge Potter	Secreción factor II insulina - like

Anatomía patológica

Mientras que la mayor parte de los benignos se caracterizan por ser pedunculados y de pequeño tamaño, los malignos son tumores mayores de 10 cm y su crecimiento deriva de la pleura parietal, diafragmática o mediastínica.¹⁰

Estudio macroscópico

Se presentan como masas lobuladas con una fina cápsula cubierta por una red vascular.¹¹ Son frecuentes las adherencias firmes entre la pleura visceral y parietal y la superficie tumoral. La presencia de áreas necróticas y hemorrágicas es más frecuente en las degeneraciones malignas.

Estudio microscópico

Citología:

Los casos benignos muestran mayor grado de cohesión celular, sin actividad mitótica. En los casos de malignidad se visualizan figuras mitóticas junto a atipias nucleares. La necrosis puede aparecer en ambos casos.¹²

Histológico:

Se caracterizan por una proliferación de células alargadas en huso interrelacionadas con tejido conectivo (figura 1). Es frecuente la alternancia de zonas de hipocelularidad con otras de hipercelularidad. Los signos histológicos de malignidad (propuestos por England y col.¹³) aparecen en la tabla 3.

Figura 1

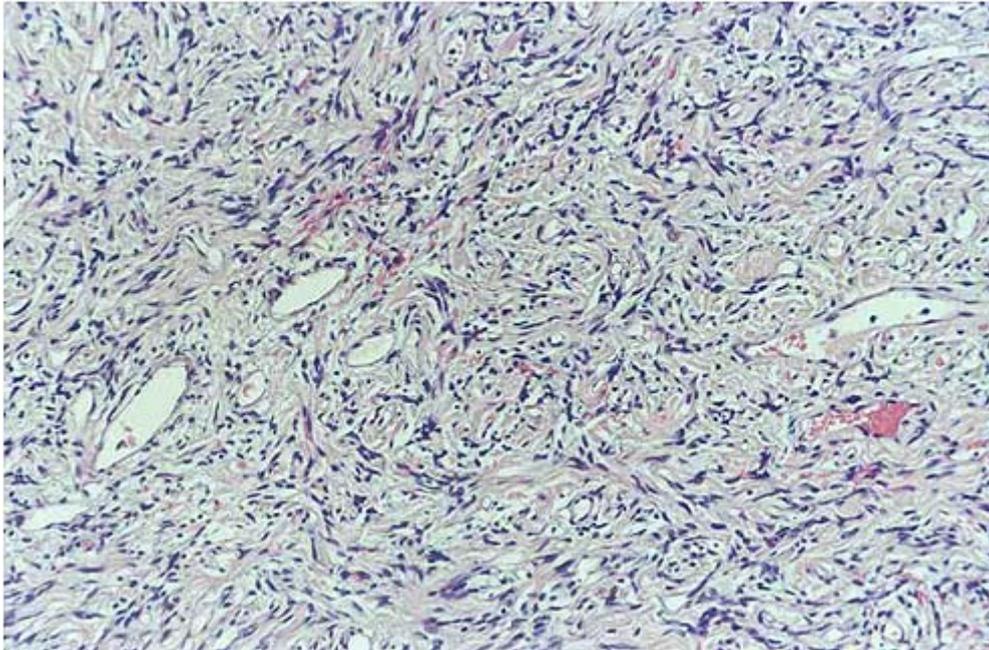


Figura 1. Hematoxilina-Eosina. Células fusocelulares entremezcladas con un estroma colagenizado, sugestivo de tumor fibroso.

Tabla 3. Criterios histológicos de malignidad (Tomado de England¹³ y col).

• ≥ 4 mitosis x 10 campos de gran aumento
• invasión vascular
• atipia nuclear
• marcado pleomorfismo celular
• presencia de necrosis

Estudio inmunohistoquímico

Es de particular utilidad para distinguir los TFP de otros tumores como los sarcomas o mesoteliomas, ya que todos ellos presentan un patrón histológico semejante. Los TFP son positivos para vimentina y negativos para queratina, además de ser positivos para CD34 en la mayoría de casos.^{14,15} Ocasionalmente, los TFP malignos pueden ser negativos para CD34 y en ellos es de gran utilidad el estudio de la expresión del protooncogén bcl-2 para confirmar el diagnóstico. En la tabla 4 se exponen las características inmunohistoquímicas que permiten el diagnóstico diferencial con los tumores que puedan ofrecer dudas desde el punto de vista histológico.

Tabla 4. Inmunohistoquímica de los TFP en comparación con otros tumores.

	Vimentina	Queratina	CEA	CD34	CD99	Bcl-2
TFP	+	-	-	+	+	+
Mesotelioma	-	+	+/-	-	-	-
Fibrosarcoma	+	-	-	-	-	+/-
Sarcoma sinovial	+	+/-	+/-	-	+/-	+
Histiocitoma fibroso	+	-	+/-	-	+/-	+/-

Leyenda: CEA: antígeno carcino embrionario

Análisis citogenético

Los TFP muestran una serie de alteraciones citogenéticas que sirven para ayudar a diferenciarlos de mesoteliomas y sarcomas, como las trisomías 8 o 21.¹⁶ Estas y otras alteraciones son más frecuentes en tumores de gran tamaño, lo que sugiere que los cambios genéticos intervienen en los factores de crecimiento tumoral.

La presencia del gen p53 se ha relacionado con malignidad¹⁷ y la presencia de celularidad Ki67¹⁸ positiva es mayor en los TFP malignos frente a aquellos benignos (30% *versus* 1%).

Radiología

En la radiografía de tórax son visibles como masas bien circunscritas¹⁹ (figura 2), localizadas en áreas periféricas pulmonares, adyacentes a la pared del tórax, que pueden sufrir "desplazamientos"²⁰ de su posición en sucesivos controles.

Figura 2



Figura 2.

Radiografía posteroanterior de tórax donde se aprecia masa de contornos bien definidos en contacto con diafragma derecho. Diagnóstico definitivo: tumor fibroso pleural.

La tomografía axial computarizada (TAC) muestra una masa de densidad homogénea (figura 3). La resonancia magnética demuestra la existencia de una masa pleural bien definida con variabilidad en la intensidad²¹ de las señales debido al componente fibroso y necrótico que pueda existir.

Figura 3



Figura 3. Imagen de TAC donde se aprecia tumor de contornos precisos y localización intrapulmonar. Diagnóstico definitivo: tumor fibroso pleural.

Dichas imágenes no permiten diferenciar la forma benigna de la maligna²² e incluso muchas veces es difícil distinguir los TFP de otros tumores del mediastino o pared torácica²³ sólo mediante iconografía. Aunque se trata de lesiones únicas, se ha descrito algún caso de masas sincrónicas²⁴ en el mismo hemotórax, ambas con diagnóstico de TFP.

El uso de otras técnicas como la tomografía por emisión de positrones (PET) utilizando el marcador ¹⁸F-FDG ha sido poco estudiado en los tumores pleurales y utilizado para descartar malignidad, aunque complementado con biopsia de la lesión.²⁵

La realización de punción diagnóstica (PAAF) guiada por TAC es objeto de continuo debate, con defensores²⁶ y detractores^{4,27} y conclusiones que apuntan a una y otra actitud.

Diagnóstico

Como hemos comentado, son tumores por lo general asintomáticos, descubiertos en una radiografía de tórax. Dichos hallazgos permiten establecer un diagnóstico de sospecha, que puede ser corroborado con la realización de una PAAF guiada por TAC. Esta prueba es de ayuda en el diagnóstico de lesiones periféricas de fácil acceso a la punción, aunque no se realiza de forma sistemática por todos los autores.²⁸

Es recomendable la práctica de una broncoscopia²⁹ previa a la cirugía, que permita descartar lesiones endobronquiales existentes.

Clasificación y factores pronósticos

De Perrot⁵ publicó una clasificación de los TFP (tabla 5) en función de indicadores morfológicos e histológicos. Estos datos confirman los publicados por England y col.,¹³ que demostraron la recurrencia de la enfermedad en el 60% de los tumores sésiles histológicamente malignos, en el 19% de los pediculados histológicamente malignos y en el 2% de los benignos.

Tabla 5. Clasificación de los tumores fibrosos de pleura (tomado de Perrot³)

Estadio 0	Tumor pedunculado sin signos de malignidad
Estadio I	Tumor sesil sin signos de malignidad
Estadio II	Tumor pedunculado sin signos histológicos de malignidad
Estadio III	Tumor sesil con signos histológicos de malignidad
Estadio IV	Múltiples sincrónicos tumores metastásicos

Aunque el tamaño superior a 10 cm se asocia a un mayor porcentaje de degeneración maligna,³⁰ los hallazgos histológicos de malignidad son el principal indicador de la mala evolución de la patología.³¹

Tratamiento

El tratamiento de elección, tanto para las formas benignas como malignas, es la resección en bloque. Se recomienda un margen de seguridad^{5,32} de 2 cm de tejido sano en la resección. Los tumores pedunculados pueden ser extirpados con seguridad con una resección en cuña del parénquima pulmonar adyacente.

Ello puede hacerse por toracotomía o empleando cirugía videotoracoscópica (CVT).³³ Esta última es una técnica segura para reseccionar tumores pedunculados dependientes de la pleura visceral,^{27,34} (figura 4) aunque se recomienda para tumores de un tamaño inferior a los 5 cm.²² Deben extremarse los cuidados al proceder a la extracción de la pieza quirúrgica por los puertos de la toracoscopia, ya que se describió algún caso de recurrencia en dichos lugares.³⁵

Figura 4

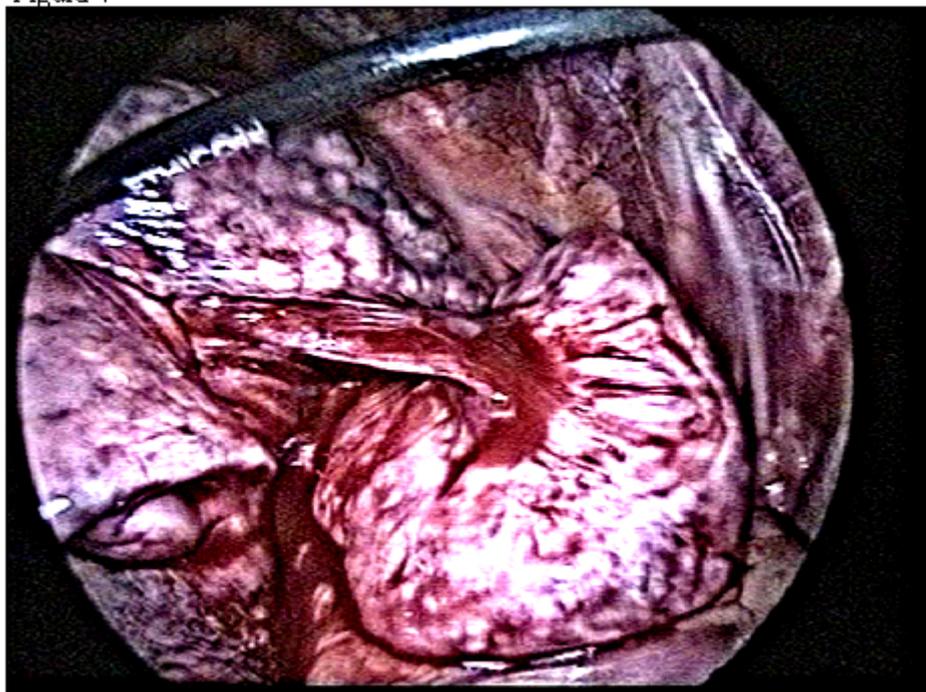


Figura 4. Imagen de cirugía videotoracoscópica de un tumor pediculado fibroso dependiente de pleura visceral.

Ocasionalmente, la existencia de tumores sésiles, la presencia de importantes adherencias vascularizadas o la topografía intraparenquimatosa de las lesiones hacen necesaria la resección reglada³⁶ en forma de lobectomía o neumonectomía. La invasión de la pleura parietal hace precisa su resección e incluso la de la pared en contacto con el tumor si dicha pleura muestra signos de invasión.

Es conveniente la solicitud de informes patológicos intraoperatorios para descartar la existencia de márgenes afectados y/o de malignidad, los que precisarían una cirugía de mayor agresividad. En los casos de recurrencia de la lesión tras el tratamiento, nuevamente la cirugía se plantea como el

tratamiento de elección.²²

Ocasionalmente se ha utilizado quimioterapia y radioterapia adyuvante, aunque no hay datos que corroboren el beneficio de estos tratamientos^{4,37} ni en las formas de presentación más agresivas. Otros tratamientos como la terapia fotodinámica o la braquiterapia, utilizadas en el mesotelioma maligno, se emplearon en raras ocasiones en los TFP no resecaados en su totalidad, aunque con escasos resultados.²⁸

Seguimiento

El mejor factor pronóstico es la completa resección tumoral.^{13,27} Sin embargo, con dependencia de las características histológicas, inmunohistoquímicas y macroscópicas del tumor,³⁸ pueden establecerse un índice de recurrencia o progresión de enfermedad.

El mayor riesgo de recidiva lo presentan los tumores malignos sésiles, luego los pedunculados y, por último, los benignos pedunculados y sésiles (tabla 6).

Tabla 6. Índice de recurrencia del tumor según sus características

Características del tumor	Posibilidad de recurrencia
Maligno sesil	63%
Maligno pediculado	14%
Benigno sesil	8%
Benigno pediculado	2%

Los casos publicados de recidiva de la enfermedad generalmente se dan en los primeros 24 meses de la cirugía. Por ello es prioritario el control adecuado mediante radiología³⁹ (radiografía tórax y TAC) en ese período para el diagnóstico precoz.

En caso de recurrencia de la enfermedad la mayoría se presenta en el mismo hemitórax, aunque se han descrito metastásis en hígado, cerebro, bazo, peritoneo, suprarrenales y tracto gastrointestinal.¹³

Experiencia personal

El autor publicó un estudio³⁴ donde comentaba la experiencia con este tipo de patología. En él se incluían 10 pacientes (tabla 7) diagnosticados y tratados en un período de 54 meses. Ningún paciente refirió exposición al asbesto.

La distribución por sexos fue de 8 varones y 2 mujeres, con una edad media de 58.6 años (rango 33-76 años). En 2 pacientes se descubrió el tumor por la aparición de síntomas: dolor pleurítico inespecífico en un paciente y aumento progresivo de disnea en otro. En 1 caso coincidió con derrame pleural ipsilateral. A todos los pacientes se les realizó estudio radiológico y TAC, al igual que broncoscopia. Se practicó PAAF en 7 pacientes, sin obtener un diagnóstico concluyente en ningún caso.

Tabla 7. Características de los pacientes de la serie citada³⁴

Nº	sexo	edad	Localización	síntomas	PAAF	cirugía	Tamaño (cm)	Seguimiento (meses)	supervivencia
1	V	68	PLP	NO	SI	TOR	6	54	SI
2	M	73	PLP	NO	SI	TOR	7	35	SI
3	M	70	PLV	NO	NO	CVT	8	26	SI
4	V	33	PLV	NO	NO	CVT	5	18	SI
5	V	35	PLV	NO	NO	CVT	7	23	SI
6	V	38	PLV	NO	SI	CVT	4	7	SI
7	V	76	PLP	SI	SI	TOR	15	6	NO
8	V	75	PAREN	SI	SI	TOR	15	37	SI
9	V	50	PLV	NO	SI	TOR	8	15	SI
10	V	68	PLP	NO	SI	TOR	8	18	SI

Leyenda: V: varón; M: mujer; PLV: pleural visceral; PLP: pleura parietal; PAREN: intraparenquimatosa; TOR: toracotomía; CVT: cirugía video toracoscópica.

Se realizó cirugía de resección en todos los casos. Histológicamente fueron clasificados como benignos/malignos, sobre la base de los criterios de England.¹³

Se practicaron 6 toracotomías posterolaterales y 4 CVT, efectuando resección atípica en 9 ocasiones y, en el caso de localización intraparenquimatosa, una lobectomía inferior derecha. Se practicó cirugía con resección completa y márgenes microscópicamente libres tras el estudio anatomopatológico

Macroscópicamente se trataba de tumores redondos u ovoideos, encapsulados y dependientes de la pleura visceral por un pedículo, de pleura parietal o intraparenquimatosa en 1 caso. El tamaño tumoral osciló entre 4 y 15 cm, con un diámetro máximo medio de 8.3 cm. Microscópicamente estaban constituidos por células de aspecto fibroblástico, entremezcladas con un estroma colagenizado, con positividad inmunohistoquímica para CD34. El diagnóstico histológico definitivo fue de tumor fibroso pleural benigno, y en uno de los pacientes con un tumor de 15 cm, la pieza demostró degeneración sarcomatosa.

Un paciente sufrió un episodio de fibrilación auricular en el posoperatorio inmediato, que revirtió tras ser tratado farmacológicamente. El paciente que presentó la degeneración sarcomatosa falleció a las 6 horas de la cirugía por un cuadro de *shock* cardiogénico con edema pulmonar fulminante.

Ningún paciente fue sometido a tratamiento adyuvante. Todos fueron seguidos en consultas, con un seguimiento medio de 23.9 meses (6-54 meses), sin presentar recidiva en el momento actual.

Los autores no manifiestan "conflictos de interés".

BIBLIOGRAFÍA

1. Wagner E. Das tuberkelähnliche lymphadenom. Arch Heilk (Leipzig) 1870; 11:497.
2. Klemperer P, Rabin CB. Primary neoplasm of the pleura: a report of five cases. Arch Pathol 1931; 11:385-412.
3. Robinson LA, Reilly RB. Localized pleural mesothelioma. The clinical spectrum. Chest 1994; 106:1611-5.
4. Suter M, Gebhard S, Boumghar M y col. Localized fibrous tumors of the pleura: 15 new cases and review of the literature. Eur J Cardiothorac Surg 1998; 14:453-9.
5. De Perrot M, Fischer S, Bründler MA y col. Solitary fibrous tumors of the pleura. Ann Thorac Surg 2002; 74:285-93.
6. Mitchell JD. Solitary fibrous tumor of the pleura. Seminars in Thorac and Cardiovasc Surg 2003; 15(3):305-9.
7. De Perrot M, Kurt AM, Robert JH y col. Clinical behavior of solitary fibrous tumors of the pleura. Ann Thorac Surg 1999; 67:1456-9.

8. Okike N, Bernatz PE, Woolner LB. Localized mesothelioma of the pleura: benign and malignant variants. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1978; 75:363-72.
9. Chamberlain MH, Taggart DP. Solitary fibrous tumor associated with hypoglycaemia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 119:185-7.
10. Lewis MI, Horak DA, Yellin A. The case of the moving intrathoracic mass. *Chest* 1985; 88:897-8.
11. Brunnemann RB, Ro JY, Ordonez NG y col. Extrapleural solitary fibrous tumor: a clinicopathologic study of 24 cases. *Mod Pathol* 1999; 12:1034-42.
12. Ali SZ, Hoon V, Hoda S, Heelan R, Zakowski M. Solitary fibrous tumor. *Cancer* 1997; 81 (2):116-21.
13. England DM, Hockholzer L, McCarty MJ. Localized benign and malignant fibrous tumor of the pleura. A review of 223 cases. *Am J Surg Pathol* 1989; 13:640- 58.
14. Chilosi M, Facchetti F, Dei Tos AP y col. Bcl-2 expression in pleural and extrapleural solitary fibrous tumours. *J Pathol* 1997; 181:326-7.
15. Van de Rijn M, Lombard CM, Rouse RV. Expression of CD34 by solitary fibrous tumors of the pleura, mediastinum and lung. *Am J Surg Pathol* 1994; 18:814-20.
16. Miettinen MM, El-Riafi W, Sarlomo M y col. Tumor size-related DNA copy number changes occur in solitary fibrous tumours but not in hemangiopericytomas. *Mod Pathol* 1997; 10:1192-2000.
17. Yokoi T, Tsuzuki T, Yatabe Y y col. Solitary fibrous tumour: significance of 53 and CD34 immunoreactivity in its malignant transformation. *Histopathology* 1998; 32:423-32.
18. Hanau CA, Miettinen M. Solitary fibrous tumor: histological and immunohistochemical spectrum of benign and malignant variants presenting at different sites. *Human Pathol* 1995; 26:440-9.
19. Verluis PJ, Lamers RJ. Localized pleural fibroma: radiological features. *Eur J Radiol* 1994; 18:124-5.
20. Karabulut N, Goodman LR. Pedunculated solitary fibrous tumor of the interlobar fissure: a wandering chest mass. *Am J Roentgenol* 1999; 173:476-7.
21. Tateishi U, Nishihara H, Morikawa T y col. Solitary fibrous tumor of the pleura: RM appearance and enhancement pattern. *J Comput Assist Tomogr* 2002; 26:174- 9.
22. Magdeleinat P, Alifano M, Petino A, Le Rochais JP, Dulmet E, Galateau F, Icard P, Regnard JF. Solitary fibrous tumors of the pleura: clinical characteristics, surgical treatment and outcome. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002 ; 21(6):1087-93.
23. Lee KS, Im JG, Choe KO y col. CT findings in benign fibrous mesothelioma of the pleura: pathologic correlation in nine patients. *AJR Am J Roentgenol* 1992; 158:983-6.
24. Tastepe I, Alper, Ozaydin H y col. A case of multiple synchronous localized fibrous tumor of the pleura. *Eur J Cardio Thorac Surg* 2000; 18:491-4.
25. Alexander M, Yang S, Yung R y col. Diagnosis of benign solitary fibrous tumors by positron emission tomography. *South Med J* 2004; 97(12):1264-7.
26. Weynand B, Noel H, Goncette L y col. Solitary fibrous tumor of the pleura: a report of five cases diagnosed by transthoracic cutting needle biopsy. *Chest* 1997; 112:1424-8.
27. Cardillo G, Facciolo F, Cavazzana A y col. Localized (solitary) fibrous tumors of the pleura: an analysis of 55 patients. *Ann Thorac Surg* 2000; 70:1808-12.
28. Dusenbery D, Grimes MM, Frable WJ. Fine-needle aspiration cytology of localized fibrous tumor of pleura. *Diag Cytopathol* 1992; 8:444-50.
29. Martini M, McCormack PM, Bains MS y col. Pleural mesothelioma. *Ann Thorac Surg* 1987; 43:113-20.
30. De Perrot M. Fibrous tumors of the pleura. *Current Treatment Options in Oncology* 2000; 1:293-8.
31. Altinok T, Topçu S, Tastepe A y col. Localized fibrous tumors of the pleura: clinical and surgical evaluation. *Ann Thorac Surg* 2003; 76:892-5.
32. Sanguinetti CM, Marchesani F, Ranaldi R y col. Localized fibrous pleural tumour of the interlobular pleura. *Eur Respir J* 1996; 9:1094-6.
33. Rena O, Filosso PI, Papalina E y col. Solitary fibrous tumour of the pleura: surgical treatment. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001; 19(2):185-9.
34. Galbis Caravajal JM, Sales Badía JG, Navarro Hervás M y col. Tumores fibrosos de localización pleural: valoración clínico-quirúrgica. *Arch Bronconeumol* 2004; 40(9):419-21.
35. Nomori H, Horio H, Fuyuno G y col. Contacting metastasis of a fibrous tumor of the pleura. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997; 12:928-30.
36. De Perrot, Kurt AM, Robert JH y col. Clinical behaviour of solitary fibrous tumors of the pleura. *Ann Thorac Surg* 1999; 67:1456-9.
37. Chang YL, LeeYC, Wu CT. Thoracic solitary fibrous tumors: a series of lesions, some in unusual sites. *Lung Cancer* 1999; 23:53-60.
38. Saifuddin A, Da Costa P, Chalmers AG y col. Primary malignant localized fibrous tumours of the pleura: clinical, radiological and pathological features. *Clin Radiol* 1992; 45:13-7.
39. Negari S, Sugarbaker DJ, Linden PA. Pleural tumors. En Sabiston & Spencer editores: *Surgery of the Chest* (7th edition). Philadelphia: Elsevier- Saunders, 2005, pp 472.

DIFUSION PONDERADA



Columnista Experto de SIIC
Dr. Nail Bulakbasi

Associate Professor of Radiology. Neuroradiology., Ankara, Turquía

El diagnóstico de los tumores cerebrales malignos solitarios intraaxiales mediante resonancia magnética (RM) es siempre problemático porque todos los tumores muestran intensidad de señal elevada en las imágenes ponderadas en T2 con refuerzo variable del contraste de la neoplasia y edema vasogénico peritumoral leve a moderado. Aunque las imágenes de RM pueden caracterizar de mejor forma la localización y la extensión del tumor, ni el patrón de refuerzo ni los cambios en la señal T2 son diagnósticos de un tipo tumoral específico.^{1,2} Además, el patrón de refuerzo del tumor no está relacionado con el grado tumoral porque dicho refuerzo se debe principalmente a la interrupción de la barrera hematoencefálica y no a la propia proliferación vascular tumoral.^{3,4} Por lo general es insuficiente para la diferenciación y la estadificación de los tumores cerebrales malignos, las cuales son imprescindibles para el planeamiento exacto del tratamiento, y la única posibilidad para mejorar el mal pronóstico.^{5,6} La espectroscopia por RM y la RM de difusión ponderada (DP) han sido empleadas por mucho tiempo para el diagnóstico diferencial y para la estadificación tumoral.⁷⁻⁴⁰ En este estudio se analizó prospectivamente en 111 pacientes la eficacia diagnóstica de la espectroscopia por RM y RMDP para la diferenciación y la estadificación de los tumores cerebrales malignos solitarios con sospecha de neoplasia cerebral.

Métodos

Población de pacientes

Ciento once pacientes con tumores cerebrales solitarios primarios y metastáticos, 69 de ellos de sexo masculino y 42 mujeres, con edades comprendidas entre 11 y 87 años (edad promedio: 47.8 años) fueron evaluados de forma prospectiva mediante RM, espectroscopia por RM y RMDP durante el período comprendido entre 2000 y 2004. Se evaluaron 24 personas sanas (15 hombres y 9 mujeres, de entre 21 y 62 años [edad promedio: 40.3 años) que conformaron el grupo control. El procedimiento diagnóstico se efectuó en todos los participantes, en una sesión única, de 1 a 10 días antes del procedimiento quirúrgico. Los diagnósticos radiológicos se confirmaron, en todos los casos, mediante anatomía patológica de la pieza de resección o de la biopsia según el número y localización de sus lesiones en partes vitales o significativas del cerebro. Los pacientes no recibieron tratamiento con esteroides antes de la evaluación por RM. En todos los casos se obtuvo el consentimiento informado para la realización de RM y para la revisión de sus historias clínicas y sus imágenes.

Evaluación por RM

En todos los participantes las imágenes se obtuvieron con equipos superconductores de 1.5 teslas (Magnetom Vision Plus, Siemens, Erlangen, Alemania, y The New Intera Nova, Philips Medical Systems, Best, Países Bajos) con bobina de cabeza en cuadratura estándar. Las imágenes axiales ponderadas en T1 con *spin-echo* (TR/TE 650/14 ms, una excitación), las ponderadas en T2 *spin-echo* (TR/TE 2 295/90 ms, dos excitaciones) y con secuencia FLAIR (recuperación de la inversión rápida de líquidos atenuada) (TR/TE/TI 9 000/2 500/110 ms, una excitación) fueron realizadas con cortes de 5 mm y con 1 mm de brecha de intersección, con un campo de visión de 220 x 220 mm y con una matriz de 256 x 256. Luego de la administración intravenosa de 0.2 mg/kg de gadodiamida (Omniscan, Amersham Health, Irlanda), se obtuvieron las imágenes T1 con refuerzo de contraste en tres planos ortogonales.

Evaluación por espectroscopia por RM

Se emplearon técnicas espectroscópicas simples (en 46 pacientes) o multivóxel (en 65 casos) en función de cada caso, de acuerdo con el tamaño, localización y tipo de tumor. Los datos espectroscópicos obtenidos provinieron principalmente de partes grasosas con metabolismo activo (áreas con realce por el contraste) de las lesiones, y se evitó la contaminación proveniente de la grasa del cuero cabelludo. Además, se obtuvieron datos espectroscópicos de regiones anatómicas

comparables en los 24 controles de la misma edad.

Se lograron el calce automático apropiado y la supresión del agua con el empleo de un ancho de línea de 4-8 Hz, un ancho espectral de 1 KHz y el software desarrollado por los fabricantes. Los datos espectroscópicos de vóxeles simples se obtuvieron a partir de volúmenes de $1.5 \times 1.5 \times 1.5 \text{ cm}^3$ a $2 \times 2 \times 3 \text{ cm}^3$ con el uso de secuencias espectroscópicas con puntos *spin-echo* dobles con 1 500/135 ms TR/TE, promedio 128-256, 1 024 puntos de datos y 4 000 Hz de ancho espectral. En el examen por multivóxeles, los datos espectrales se consiguieron con el empleo del método de selección del volumen ECHO con TE/TR de 136/2 000 ms, 1 024 filas, campo de visión de 225 x 225 mm, ancho de banda espectral de 1 050 Hz y 3 factores turbo.

El posprocesamiento de los datos espectroscópicos se aplicó de acuerdo con lo descrito con anterioridad, con inclusión del cambio de frecuencia, y correcciones basales lineales y de fase de acuerdo con la transformada de Fourier.⁷ Las curvas de frecuencia fueron ajustadas a un modelo gaussiano de líneas con el empleo del software provisto por el fabricante para definir los valores máximos de N-acetil aspartato (NAA), de compuestos que contienen colina (Cho), y de creatina y fosfocreatina (Cr). Los picos metabólicos empleados en la diferenciación de los tipos tumorales fueron los siguientes: NAA 2.02 ppm; Cho 3.22 ppm; Cr 3.01 ppm; compuestos que contienen lípidos (Lip) entre 0.9 y 1.3 ppm, y lactato (Lac) 1.35 ppm (un doblete beta-metilo invertido). Los valores integrales máximos se normalizaron al pico de Cr interno. Se calcularon las relaciones metabólicas NAA/Cho, NAA/Cr, Cho/Cr, Lac/Cr y Lip/Cr. Debido a que en 46 pacientes se empleó una técnica espectroscópica con vóxeles simples, para el análisis estadístico solo se emplearon los índices de la RM por espectroscopia obtenidas del núcleo tumoral.

Evaluación de imágenes con DP

Se obtuvieron imágenes de difusión ponderada con el empleo de secuencias SE axiales de cortes múltiples ecoplanares de un solo disparo mediante la utilización de los siguientes parámetros: TE 91 ms, TR más corto entre 4 200 y 4 300 ms, una excitación, ancho de banda de 1 833.3 Hz/píxel, factor ecoplanar 89, 22 cortes de 5 mm de espesor sin brecha de intersección, tamaño de matriz de 112 x 256, y campo de visión de 220 x 220 mm. Estas imágenes por difusión fueron adquiridas mediante el empleo de al menos tres valores b de 0, 500 y 1 000 s/m² aplicados en las direcciones de fase (P), medición (M) y selección de cortes (S). Se agregó calce automático y recuperación de la inversión espectral de saturación (*spectral saturation inversion recovery* [SPI R]) para eliminar el cambio entre la interfase acuosa y grasa. El tamaño del vóxel por medición en las direcciones M, P y S fue de 2.05 mm, 2.58 mm y 5 mm, respectivamente. El tamaño del vóxel reconstruido en las mismas direcciones fue de 0.90 mm, 0.90 mm y 5 mm, también en forma respectiva. El procesamiento posterior de las imágenes DP isotrópicas a partir de las tres direcciones principales diferentes se obtuvo con el empleo de la fórmula: imagen DP = $(|P| \cdot |M| \cdot |S|)^{1/3}$ con el empleo de programas de computación estándar.⁴¹ El cálculo del coeficiente de difusión aparente (CDA) se basó en la fórmula: $S_{(b)}/S_{(b=0)} = \exp(\text{valor } -b \times \text{CDA})$ donde $S_{(b)}$ representa la intensidad de la señal con el gradiente de difusión; $S_{(b=0)}$ es la intensidad de la señal sin el gradiente de difusión; el valor -b es el factor de atenuación en s/mm², y CDA es el coeficiente de difusión aparente en mm²/s.⁴¹ Los mapas CDA se calcularon sobre la base píxel por píxel.

Posición de la región de interés

Para la demostración exacta de la heterogeneidad tumoral, se seleccionaron al menos cinco regiones uniformes de interés de entre 10 y 20 mm² de áreas diferentes del núcleo tumoral, de áreas peritumorales con señal elevada y áreas "espejo" con apariencia normal.⁹ En todos los casos, las regiones tumorales y peritumorales fueron definidas de acuerdo con las características de las imágenes.⁷⁻⁹ El valor CDA medio de cada región de interés se grabó automáticamente de los mapas CDA y se expresó como 10⁻³ mm²/s. Luego del registro de los valores CDA de las áreas tumorales y peritumorales, los obtenidas de regiones en espejo con apariencia normal del tumor en el mismo paciente se grabaron como valores CDA de la sustancia blanca normal. Todos los valores CDA medidos fueron normalizados (CDAN) mediante la división de los valores CDA tumorales y peritumorales con las cifras CDA normales para obtener los valores CDAN del núcleo tumoral (CDAN_T) y del área peritumoral (CDAN_P) para la realización del análisis estadístico.

Clasificación histológica

Las muestras obtenidas en los procedimientos quirúrgicos se fijaron en formalina y fueron remitidas para la tinción rutinaria con hematoxilina-eosina y para inmunohistoquímica. Se registró

la presencia de pleomorfismo, atipia, mitosis, necrosis, astrogliosis e infiltración macrofágica para cada uno de los pacientes. Con propósitos estadísticos, todos los tumores se clasificaron en: gliomas de bajo grado (grados I y II), alto grado (III y IV) y metástasis. Posteriormente se los subdividió de acuerdo con el tipo y grado histológicos según la clasificación de la OMS del año 2000.⁴²

Análisis estadístico

Los datos se analizaron con pruebas t de muestras independientes asumiendo varianzas desiguales o análisis de varianza (ANOVA) multivariado con mediciones repetidas y el procedimiento *post hoc* no direccional de Tamhane, también con adopción de varianzas no iguales cuando fue apropiado para corregir por el efecto de comparaciones múltiples entre los tipos tumorales, mediante la versión 11.0 del programa SPSS (SPSS para Windows; SPSS Inc., Chicago, IL, Estados Unidos). Se probó la correlación entre los diferentes parámetros con la prueba de Pearson de dos colas. La diferencia media se consideró significativa a un nivel de p de 0.05.

Resultados

Hallazgos histopatológicos

Cincuenta y cinco (49.55%) de los 111 tumores cerebrales malignos solitarios intraaxiales fueron clasificados como de bajo grado, 31 (27.93%) como gliomas de alto grado y 25 (22.52%) como metástasis. La distribución de los subgrupos tumorales se muestra en la tabla 1.

Tabla 1. Resumen de los diagnósticos histológicos

Tipo de tumor	Número (n = 111)	Porcentaje %
Gliomas de Bajo Grado	55	49.55
-Astrocitomas de bajo grado (I -II / IV)	39	35.13
-Astrocitoma pilocítico (I / IV)	14	12.61
-Astrocitoma difuso (II / IV)	25	22.52
-Gliomas no astrocíticos de bajo grado (II / IV)	16	14.42
-Oligoastrocitoma (II / IV)	5	4.51
-Oligodendroglioma (II / IV)	11	9.91
Gliomas de alto grado	31	27.93
-Astrocitomas de alto grado (III – IV / IV)	24	21.62
-Astrocitoma anaplásico (III / IV)	6	5.40
-Glioblastoma multiforme (IV / IV)	18	16.22
-Oligodendroglioma anaplásico (III /IV)	7	6.31
Metástasis	25	22.52
-Cáncer de mama	11	9.91
-Cáncer de pulmón de células pequeñas	5	4.51
-Adenocarcinoma mucinoso de colon	3	2.70
-Adenocarcinoma quístico de páncreas	2	1.80
-Adenocarcinoma de ovario	2	1.80
-Cáncer de células escamosas	2	1.80

Los números romanos entre paréntesis indican el grado tumoral actual según la clasificación de 2000 de la OMS

Grados

La estadística descriptiva de los valores medios de los parámetros de los diferentes grupos de tumores se muestra en la tabla 2. De acuerdo con lo que se puede observar en la tabla 3, los cocientes NAA/Cho, Cho/Cr y Lac/Cr, y los valores CDAN_T fueron significativamente efectivos para la estadificación de los tumores gliales primarios como de bajo grado (figura 1) y alto grado (figura 2) (p < 0.001). El mayor grado de malignidad se asoció en forma lineal con cocientes Cho/Cr (r = 0.648; p < 0.001) y Lac/Cr (r = 0.583; p < 0.001) más elevados, y se asoció inversamente con cocientes NAA/Cho (r = -0.657; p < 0.001) y valores de CDAN_T (r = -0.473; p < 0.001) más elevados. No se detectaron valores de corte precisos para la determinación exacta del grado tumoral.

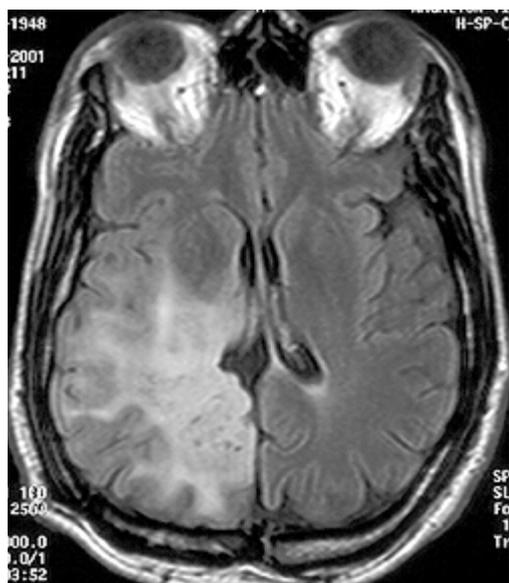
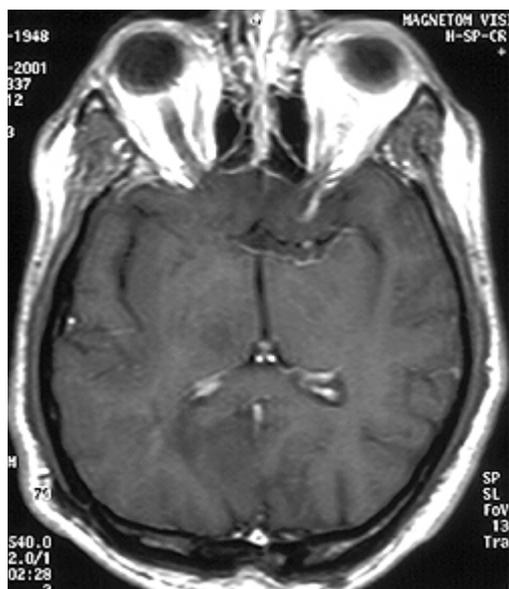
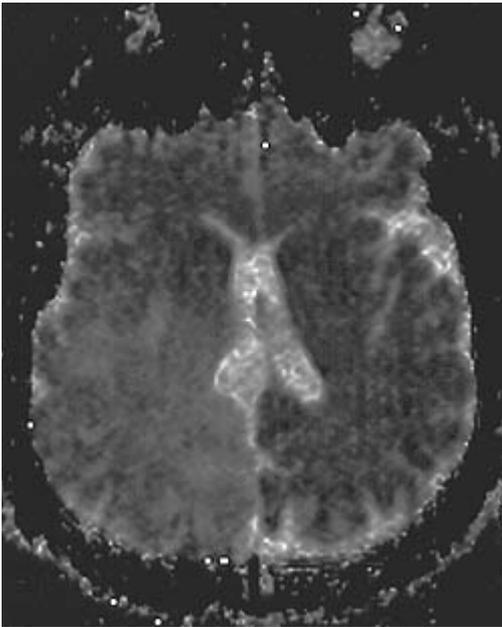


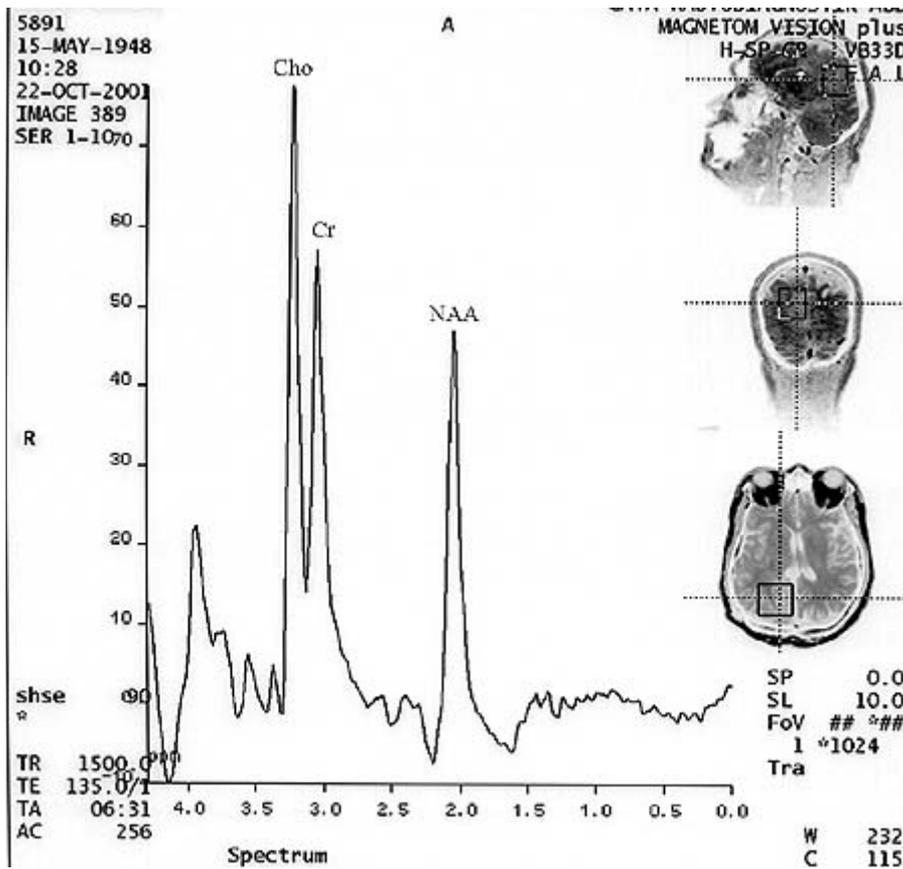
Figura 1.
Hombre de 38 años con astrocitoma de bajo grado en la región occipito-parietal izquierda. *a.*
La imagen con secuencia FLAIR muestra un tumor hiperintenso con edema leve.



b.
La imagen ponderada en T1 no muestra realce.



c. En la imagen de mapeo CDA el tumor presenta una intensidad de señal marcadamente superior que la sustancia blanca contralateral. Los valores calculados de $CDAN_T$ (1.25) y de $CDAN_P$ (1.43) indican tumor maligno de bajo grado.



d. La espectroscopia por RM muestra un cociente NAA/Cho ($= 0.60$) ligeramente disminuido sin ningún pico de lactato prominente.

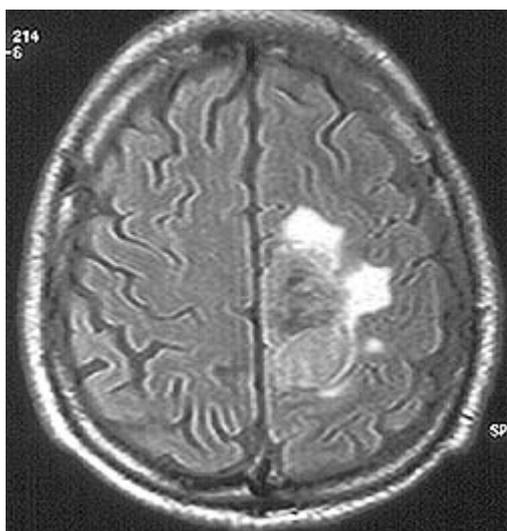
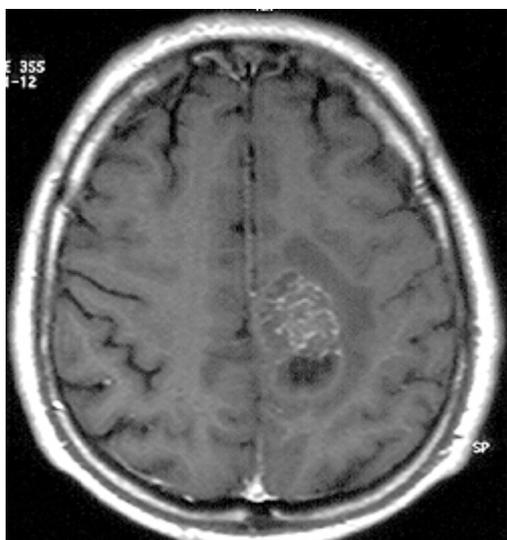
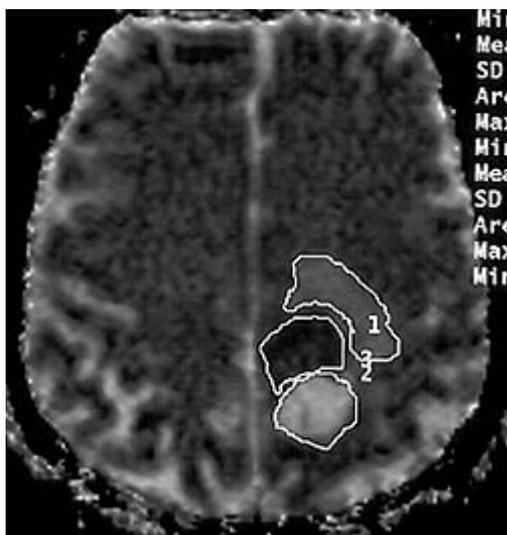


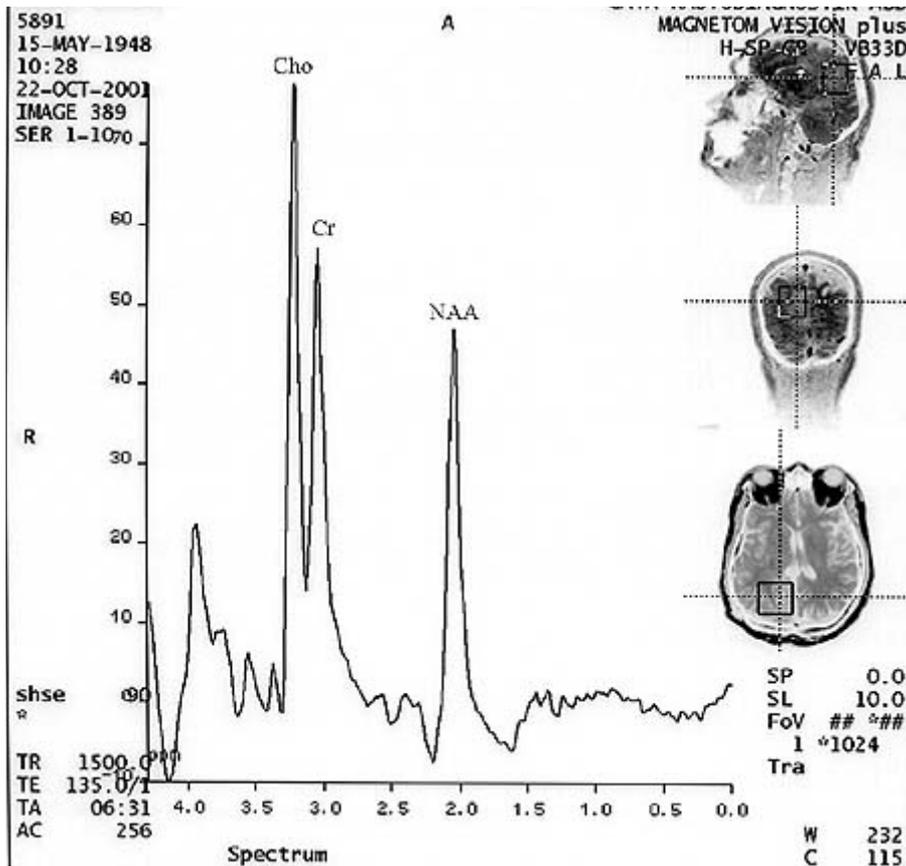
Figura 2. Hombre de 28 años con glioblastoma multiforme en la unión frontoparietal. *a.* Tumor hiperintenso en la sustancia blanca cortical y subcortical, presenta edema "en huella digital" prominente en la imagen con FLAIR axial.



b. En la imagen ponderada en T1 el tumor muestra realce del contraste heterogéneo, con cavidad necrótica en la parte posterior del tumor.



c. En la imagen con mapeo CDA el tumor es hipointenso en relación con la sustancia blanca; sus valores de $CDAN_T$ (0.84) y de $CDAN_P$ (1.57) ayudan a diferenciarlo de los tumores malignos de bajo grado pero no de las metástasis.



d. La espectroscopia por MR muestra un descenso prominente en los niveles de NAA y aumento en los de Cho (NAA/Cho = 0.21; Cho/Cr = 5.43) y lactato (Lac/Cr = 1.55). La ausencia de un pico prominente de Lip, con un cociente Lip/Cr bajo (1.14) ayuda a diferenciarlo de una metástasis.

Diferenciación

Como se muestra en la tabla 3, en la diferenciación de las metástasis (figura 3) de los gliomas de bajo grado, el valor $CDAN_T$ y la relación Lip/Cr fueron los parámetros más efectivos. Los cocientes NAA/Cho, Lac/Cr, $CDAN_p$ y Cho/Cr resultaron menos efectivos que el valor $CDAN_T$ y que Lip/Cr ($p < 0.05$). A diferencia de los gliomas de bajo grado, la diferenciación de las metástasis de los gliomas de alto grado fue más problemática y más importante que la de los tumores de bajo grado. Los índices de la espectroscopia por RM, así como los cocientes NAA/Cho, Cho/Cr y Lip/Cr ($p < 0.001$) tuvieron mayor efectividad que los NAA/Cr y Lac/Cr ($p < 0.05$). Mientras que el cálculo de $CDAN_T$ no fue tan efectivo en la diferenciación, las metástasis tienen valores de $CDAN_p$ más elevados que los gliomas de alto grado ($p < 0.05$).

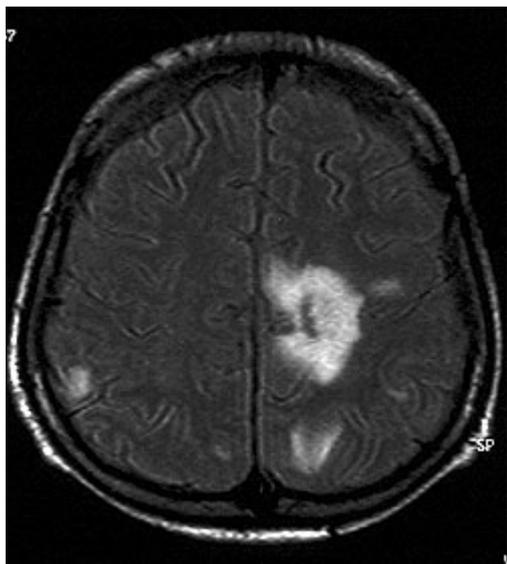
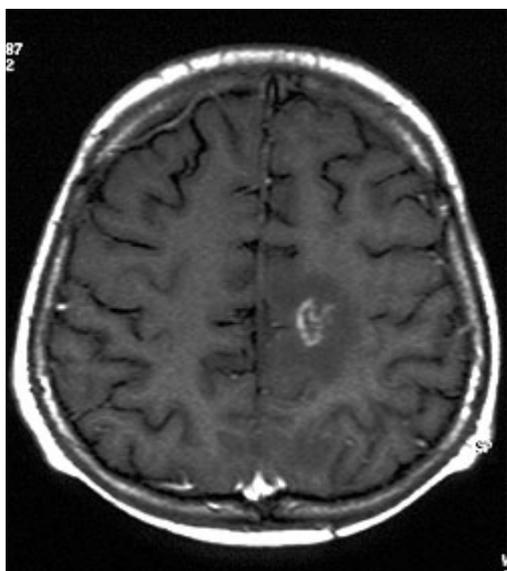
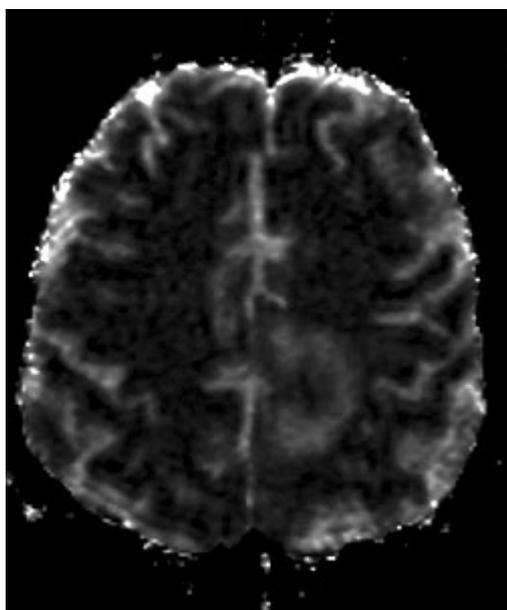


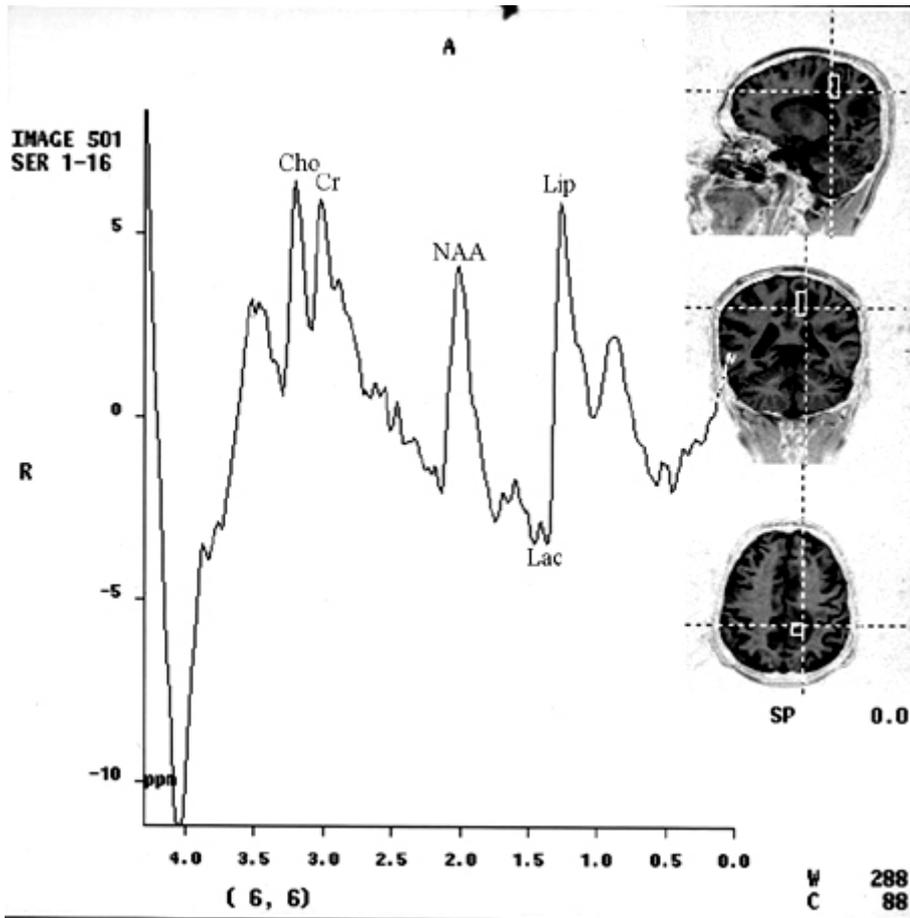
Figura 3. Mujer de 48 años con metástasis cerebral por cáncer de mama en el lóbulo frontal posterior izquierdo. *a.* En la imagen con FLAIR el tumor necrótico muestra una señal de alta intensidad con notable edema peritumoral.



b. Imagen ponderada en T1 que muestra realce anular irregular.



c. El tumor presenta una intensidad de señal similar a la sustancia blanca cerebral, con edema peritumoral hiperintenso en la imagen de mapeo CDA. Los valores calculados de CDA_{T_1} (1.08) y de CDA_{P_1} (1.67) ayudan a diferenciarlo de los tumores malignos de bajo grado, pero no de los de alto grado.



d. Los picos de lípidos prominentes ayudan a diferenciar las metástasis de otros tumores malignos primarios.

Tabla 2. Estadísticas descriptivas de los diferentes grupos tumorales

	Control (n=24)	LGG (n=55)	HGG (n=31)	MET (n=25)
NAA/Cho	1,37±0,14	0,91±0,45	0,35±0,21	0,68±0,19
NAA/Cr	1,73±0,28	1,43±0,66	1,09±0,61	1,50±0,65
Cho/Cr	1,26±0,17	1,78±0,73	3,75±1,87	2,31±1,06
Lac/Cr	0,00±0,00	0,78±1,08	3,51±2,94	1,99±1,72
Lip/Cr	0,16±0,08	0,32±0,10	0,34±0,07	0,66±0,28
$NADC_T$	0,93±0,03	1,48±0,39	1,13±0,20	1,14±0,20
$NADC_P$	0,93±0,03	1,74±0,67	1,80±0,03	2,13±0,57

LGG: glioma de bajo grado; HGG: glioma de alto grado; MET: metástasis; $NADC_T$: valores ADC normalizados calculados a partir del area tumoral; $NADC_P$: valores ADC normalizados de acuerdo al area peritumoral

Tabla 3. Comparación de las medias entre diferentes tipos de tumores

		T	Significancia (2-vías)	Diferencia Media	Diferencia ES	IC 95% de la diferencia
LGG vs. HGG	NAA/Cho	7,756	0,000	0,557	0,072	0,414 - 0,700
	NAA/Cr	2,427	0,018	0,342	0,141	0,061 - 0,623
	Cho/Cr	-5,635	0,000	-1,977	0,351	-2,689 - -1,265
	Lac/Cr	-4,981	0,000	-2,729	0,548	-3,841 - -1,616
	Lip/Cr	-1,392	0,168	-0,026	0,019	-0,063 - 0,011
	NADC _T	5,520	0,000	0,349	0,063	0,223 - 0,475
	NADC _p	-0,631	0,530	-0,069	0,109	-0,285 - 0,148
LGG vs. MET	NAA/Cho	3,171	0,002	0,226	0,071	0,084 - 0,368
	NAA/Cr	-0,452	0,653	-0,072	0,158	-0,390 - 0,247
	Cho/Cr	-2,280	0,029	-0,534	0,234	-1,009 - -0,058
	Lac/Cr	-3,228	0,003	-1,207	0,374	-1,989 - -0,446
	Lip/Cr	-5,977	0,000	-0,345	0,058	-0,464 - -0,227
	NADC _T	5,209	0,000	0,341	0,066	0,211 - 0,472
	NADC _p	-2,708	0,009	-0,394	0,146	-0,686 - -0,102
HGG vs. MET	NAA/Cho	-6,211	0,000	-0,331	0,053	-0,438 - -0,224
	NAA/Cr	-2,436	0,018	-0,413	0,170	-0,754 - -0,072
	Cho/Cr	3,626	0,001	1,443	0,398	0,643 - 2,243
	Lac/Cr	2,413	0,020	1,521	0,630	0,255 - 2,788
	Lip/Cr	-5,542	0,000	-0,320	0,058	-0,438 - -0,201
	NADC _T	-0,152	0,880	-0,008	0,053	-0,115 - 0,099
	NADC _p	-2,530	0,016	-0,326	0,129	-0,587 - -0,065

ES: Error estándar; IC: intervalo de confianza; LGG: Glioma de bajo grado; HGG: Glioma de alto grado; MET: Metástasis; NADC_T: valores ADC normalizados calculados a partir del área tumoral; NADC_p: valores ADC normalizados calculados a partir del área peritumoral

Como se puede observar en las tablas 4 y 5, tanto los parámetros de la espectroscopia como los de las imágenes DP resultaron menos efectivos en la diferenciación de subtipos tumorales que tuvieron el mismo grado glial. Además de la relación Lip/Cr ($p < 0.05$), no se pudo detectar ningún parámetro para la diferenciación entre los gliomas de alto grado. Por otra parte, los gliomas no astrocitarios de bajo grado presentaron relaciones Cho/Cr más altas que los astrocitomas de bajo grado ($p < 0.05$). Además, los de tipo pilocítico tuvieron cifras de NAA/Cho significativamente más elevadas y menores valores de Cho/Cr y de CDAN_p que los astrocitomas difusos. En los astrocitomas pilocíticos también se evidenciaron relaciones de NAA/Cho significativamente más altas y valores de CDAN_p más bajos que en los astrocitomas difusos. Estos últimos presentaron una relación Lip/Cr más alta que los astrocitomas pilocíticos, los gliomas no astrocitarios de bajo grado y los anaplásicos. A no ser por estos datos, no se detectó significación para efectuar una diferenciación adicional. En la diferenciación de los subgrupos tumorales se encontró la correlación de Pearson más elevada entre el tipo de tumor y la relación Lip/Cr ($r = 0.685$; $p < 0.001$), seguida de NAA/Cho ($r = 0.567$; $p < 0.001$), CDAN_p ($r = 0.522$; $P < 0.001$), Lac/Cr ($r = 0.437$; $p < 0.001$) y Cho/Cr ($r = 0.395$; $p < 0.001$), en orden decreciente.

Tabla 4. Comparación de las medias entre diferentes subtipos tumorales

	Control (n=12)	LGA (n=39)	LGNAG (n=16)	HGA (n=24)	HGNAG (n=7)	MET (n=25)	F	Significancia
NAA/Cho	1,37±0,14	1,01±0,44	0,65±0,38	0,36±0,22	0,32±0,20	0,68±0,19	35,386	0,000 ^a
NAA/Cr	1,73±0,28	1,41±0,49	1,47±1,00	1,04±0,63	1,26±0,52	1,50±0,65	3,430	0,006 ^b
Cho/Cr	1,26±0,17	1,52±0,47	2,40±0,88	3,63±1,91	4,17±1,85	2,31±1,06	19,783	0,000 ^c
Lac/Cr	0,00±0,00	0,48±0,70	1,53±1,46	3,34±3,07	4,11±2,54	1,99±1,72	15,673	0,000 ^d
Lip/Cr	0,16±0,08	0,34±0,09	0,27±0,10	0,36±0,07	0,29±0,05	0,66±0,28	24,758	0,000 ^e
NADC _T	0,93±0,03	1,52±0,43	1,38±0,26	1,13±0,21	1,12±0,18	1,14±0,20	16,094	0,000 ^f
NADC _P	0,93±0,03	1,67±0,71	1,90±0,57	1,86±0,32	1,62±0,33	2,13±0,57	14,641	0,000 ^g

Nota: Los valores F y p se obtuvieron mediante el empleo de la prueba *post hoc* relacionada con pares de Tamhane.

LGA: Astrocitoma de bajo grado; LGNAG: Glioma no astrocítico de bajo grado; HGA: Astrocitoma de alto grado; HGNAG: Glioma no astrocítico de alto grado; MET: Metástasis; NADC_T: valores ADC normalizados y calculados a partir del área tumoral; NADC_P: valores ADC normalizados y calculados a partir del área peritumoral.

^a Control > LGA, Control > LGNAG, Control > HGA, Control > HGNAG, Control > MET, LGA > HGA, LGA > HGNAG, HGA > MET, p < 0.001; LGA > MET, MET > HGNAG, p < 0.05; sin significación estadística con otros valores

^b Control > HGA, p < 0.001, sin significación estadística con otros valores

^c HGA > Control, HGA > LGA, MET > Control, p < 0.001; LGNAG > Control, LGNAG > LGA, MET > LGA, p < 0.05, sin significación estadística con otros valores

^d HGA > Control, MET > Control, p < 0.001; LGA > Control, LGNAG > Control, HGA > LGA, MET > LGA, p < 0.05, sin significación estadística con otros valores

^e LGA > Control, HGA > Control, MET > Control, MET > LGA, MET > LGNAG, MET > HGA, MET > HGNAG, p < 0.001; LGNAG > Control, HGNAG > Control, p < 0.05, sin significación estadística con otros valores

^f LGA > Control, LGNAG > Control, MET > Control, LGA > HGA, LGA > MET, p < 0.001; HGA > Control, LGA > HGNAG, p < 0.05, sin significación estadística con otros valores

^g LGA > Control, LGNAG > Control, HGA > Control, MET > Control, p < 0.001; HGNAG > Control, p < 0.05, sin significación estadística con otros valores

Tabla 5. Comparación de las medias entre diferentes subtipos tumorales

	Control (n=12)	PAS (n=14)	DAS (n=25)	LGNAG (n=16)	AAS (n=6)	HGNAG (n=7)	GBM (n=18)	MET (n=25)	F	Significance
NAA/Cho	1,37±0,14	1,34±0,41	0,83±0,35	0,65±0,38	0,29±0,14	0,32±0,20	0,38±0,24	0,68±0,19	35,051	0,000 ^a
NAA/Cr	1,73±0,28	1,66±0,37	1,28±0,49	1,47±1,00	0,82±0,30	1,26±0,52	1,11±0,70	1,50±0,65	3,185	0,004 ^b
Cho/Cr	1,26±0,17	1,30±0,31	1,64±0,51	2,40±0,88	3,43±1,48	4,17±1,85	3,70±2,06	2,31±1,06	14,202	0,000 ^c
Lac/Cr	0,00±0,00	0,30±0,29	0,57±0,84	1,53±1,46	2,85±1,48	4,11±2,54	3,50±3,47	1,99±1,72	11,221	0,000 ^d
Lip/Cr	0,16±0,08	0,27±0,07	0,38±0,08	0,27±0,10	0,28±0,04	0,29±0,05	0,39±0,05	0,66±0,28	25,936	0,000 ^e
NADC ₇	0,93±0,03	1,63±0,54	1,46±0,35	1,38±0,26	1,28±0,31	1,12±0,18	1,08±0,14	1,14±0,20	12,667	0,000 ^f
NADC _p	0,93±0,03	1,27±0,25	1,89±0,78	1,90±0,57	1,71±0,35	1,62±0,33	1,90±0,31	2,13±0,57	13,750	0,000 ^g

Nota: Los valores F y p se obtuvieron mediante la prueba *post hoc* relacionada con pares de Tamhane.

PAS: astrocitoma pilocítico, DAS: astrocitoma difuso, LGNAG: glioma no astrocitario de bajo grado AAS: astrocitoma anaplásico, GBM: Glioblastoma multiforme, HGNAG: Glioma no astrocítico de alto grado, MET: Metástasis

^a Control > DAS, Control > LGNAG, Control > AAS, Control > HGNAG, Control > GBM, Control > MET, PAS > AAS, PAS > HGNAG, PAS > GBM, PAS > MET, DAS > AAS, DAS > GBM, p < 0.001; PAS > DAS, PAS > LGNAG, DAS > HGNAG, MET > AAS, MET > GBM, p < 0.05, sin significación estadística con otros valores

^b Control > DAS, Control > AAS, PAS > AAS, MET > AAS, p < 0.05, sin significación estadística con otros valores

^c LGNAG > Control, GBM > Control, MET > Control, LGNAG > PAS, GBM > PAS, MET > PAS, GBM > DAS, p < 0.05, sin significación estadística con otros valores

^d MET > Control, p < 0.001; PAS > Control, LGNAG > Control, GBM > Control, GBM > PAS, MET > PAS, MET > DAS, p < 0.05, sin significación estadística con otros valores

^e DAS > Control, GBM > Control, MET > Control, GBM > PAS, MET > PAS, MET > DAS, MET > LGNAG, MET > AAS, MET > HGNAG, p < 0.001; PAS > Control, LGNAG > Control, AAS > Control, HGNAG > Control, DAS > PAS, DAS > LGNAG, DAS > AAS, GBM > LGNAG, GBM > AAS, GBM > HGNAG, MET > GBM, p < 0.05, sin significación estadística con otros valores

^f DAS > Control, LGNAG > Control, MET > Control, DAS > GBM, p < 0.001; PAS > Control, GBM > Control, DAS > MET, LGNAG > GBM, p < 0.05, sin significación estadística con otros valores

^g DAS > Control, LGNAG > Control, GBM > Control, MET > Control, GBM > PAS, MET > PAS, p < 0.001; PAS > Control, HGNAG > Control, DAS > PAS, LGNAG > PAS, p < 0.05, sin significación estadística con otros valores

Discusión

La causa más frecuente de discrepancia entre los diagnósticos radiológicos e histopatológicos es la realización de la biopsia en sitios inapropiados. Por esta razón, el mapeo tumoral que muestra heterogeneidad es la parte más importante del diagnóstico preoperatorio del tumor, tanto para la estadificación exacta como para la diferenciación. Aunque la espectroscopia por RM presenta baja resolución espacial, la heterogeneidad del tumor puede ser demostrada con claridad ya sea con el empleo de técnicas espectroscópicas por RM multivóxel, las cuales permiten una resolución espacial suficiente en mapas metabólicos, o mediante las imágenes DP. En especial, NAA, Cho y los mapas CDA son muy útiles para detectar la parte más maligna del tumor, lo cual es crucial para la determinación exacta del grado.

Las RM convencionales pueden detectar con facilidad los tumores y sus complicaciones, pero carecen de la posibilidad de realizar diagnósticos diferenciales exactos y estadificación tumoral. La RM por espectroscopia nos puede brindar información metabólica sobre la naturaleza del tumor, lo que refleja la integridad y la función del tejido neuronal, así como la destrucción y necrosis de la arquitectura tisular.^{7,8,10,11,15,16} Mientras que el descenso de los valores NAA/Cho y NAA/Cr representa pérdida de la integridad y de la función de las neuronas, el incremento de los cocientes Cho/Cr refleja el incremento del recambio de las membranas y la liberación de Cho no unidos provocada por la destrucción de las neuronas durante los procesos malignos, los cuales están asociados de manera lineal con mayor grado tumoral.^{10,11,15,16} Como se informó previamente, el incremento de las relaciones Lac/Cr y Lip/Cr presenta una buena correlación lineal con el grado de malignidad.^{7,8,10,11,15,16,25-28} La presencia de lactato es el indicador de la falta de función de la respiración oxidativa normal y del incremento de la glucólisis anaeróbica,²³ y está representada como pérdida de tejido neuronal normal y necrosis en las RM.^{7,11} La relación Lip/Cr es el único parámetro de diferenciación de las metástasis de otros tumores malignos primarios.⁷ Como se informó previamente,^{7,8,14-16} el incremento en los niveles de lípidos es el indicador de glucólisis anaeróbica y es, por lo general, considerable en los gliomas de alto grado y en las metástasis. Se

correlaciona bien con la extensión de la necrosis celular, pero su ausencia no las descarta.²⁷ La señal promedio en el espectro TE-largo es mayor en las metástasis que en el glioblastoma multiforme, lo que indica posiblemente una diferencia en el tiempo de relajación en T2.²⁸ Aunque estos parámetros son bastante efectivos para la diferenciación entre gliomas de alto y bajo grado, aportan muy poca información para la diferenciación adicional. A excepción de la relación Lip/Cr, no existe un parámetro estadísticamente significativo para diferenciar los gliomas de alto grado entre sí. El motivo principal es que los gliomas de alto grado tienen tasas de recambio de proliferación celular más elevadas que los de bajo grado. Aunque los gliomas de grado IV tienen mayor proliferación vascular, mitosis y necrosis que los de grado III, las necrosis macroscópicas y microscópicas más elevadas provocan una dilución relativa de las concentraciones de los metabolitos y un descenso de los valores $CDAN_T$ debido a una reducción en la densidad celular.^{7-9,15,16,26} Esta declinación natural de los parámetros estadísticos poco claros de los gliomas de alto grado no nos permitió la estadificación y la diferenciación adicionales entre los subgrupos tumorales de estos gliomas. Por otro lado, es posible diferenciar los gliomas de bajo grado entre sí. En especial, los astrocitomas pilocíticos tienen relaciones Cho/Cr y valores $CDAN_p$ menores que los que se encuentran en los astrocitomas difusos y en los gliomas no astrocitarios de bajo grado. Las cifras menores en los cocientes Cho/Cr reflejan que los astrocitomas pilocíticos tienen un recambio celular menor que los gliomas de grado II. Los valores significativamente más bajos de $CDAN_p$ de los astrocitomas pilocíticos son resultado de la naturaleza circunscrita de estos tumores, a diferencia de la característica infiltrativa de otros gliomas de grado II.⁴² El cálculo de $CDAN_T$ es también efectivo para la estadificación de los gliomas. Los de bajo grado presentan cifras de este parámetro significativamente más altas que los de alto grado debido a que la malignidad de los tumores cerebrales y su actividad proliferativa y migratoria depende también de la capacidad de los tumores para crear espacio para las células que migran al destruir el tejido circundante.³² El movimiento microscópico molecular del agua puede cambiar en el tejido tumoral debido a alteraciones estructurales –las cuales son resultado de la destrucción de la arquitectura neuronal–, al incremento en la celularidad del tumor –la cual provoca la disminución del espacio intersticial–, y al edema vasogénico –que causa el aumento del compartimiento extracelular y cancela o anula el incremento en la celularidad.²⁹⁻³⁴ Los principales hallazgos histológicos de los gliomas de bajo grado son el polimorfismo celular moderado con figuras mitóticas o proliferación vascular endotelial escasa o ausente.⁴² Estos tumores moderadamente celulares con conexiones destruidas o laxas han ensanchado el espacio extracelular, lo que lleva al incremento de la difusión de los protones del agua con cifras más elevadas de CDA.⁹ En los gliomas de alto grado, muy anaplásicos y celulares con un polimorfismo prominente, aunque el espacio celular tiene más ensanchamiento, la difusión aparente de las moléculas de agua en el espacio extracelular está estrictamente restringida por la densidad de las células tumorales y sus productos de destrucción.^{9,32} El aumento de la tortuosidad debido al incremento del contenido de moléculas en el espacio extracelular puede enlentecer el CDA sin cambios en el volumen de dicho espacio debido al aumento de las barreras de difusión en el ambiente tumoral.³² Los valores $CDAN_T$ de los gliomas de alto grado y de las metástasis son similares debido a la naturaleza sumamente destructiva de ambos tumores y son significativamente más elevados que los de las neoplasias cerebrales de bajo grado.

A diferencia de los valores $CDAN_T$, los de $CDAN_p$ no resultan de utilidad en la determinación del grado debido a que ambos tipos de gliomas (de bajo y alto grado) tienen infiltración peritumoral y edema vasogénico que provoca un incremento en estos últimos valores; si bien los gliomas de alto grado presentaron cifras más altas que los de bajo grado, la diferencia no es significativa. Por otra parte, las metástasis tienen valores de $CDAN_p$ mayores que ambos grados de gliomas. Aunque no se pudieron detectar puntos de corte para la determinación exacta del grado tumoral y de la diferenciación, éstos son determinantes muy útiles del grado tumoral y pueden usarse con facilidad en la práctica diaria en combinación con la RM.

La RM es la modalidad de elección para el diagnóstico de los tumores cerebrales.

Las técnicas de RM adicionales como la espectroscopia y las imágenes con DP pueden mejorar su eficacia diagnóstica, en la determinación del grado o en la diferenciación de estos tumores. Estas son técnicas prácticas, que están disponibles comercialmente, no consumen demasiado tiempo y aportan información valiosa en todos los sistemas T 1.5 y pueden llevarse a cabo con simplicidad en la práctica diaria. Aunque son bastante útiles para la estadificación y la diferenciación, son siempre interpretadas con la RM y entre ellas para la obtención de resultados óptimos.

Los autores no manifiestan "conflictos de interés".

BIBLIOGRAFÍA

1. Law M, Yang S, Wang H, et al. Glioma grading: Sensitivity, specificity, and predictive values of perfusion MR imaging and proton MR spectroscopic imaging compared with conventional MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003; 24:1989-1998.
2. Knopp EA, Cha S, Johnson G, et al: Glial neoplasms: dynamic contrast-enhanced T2 weighted MR imaging. *Radiology* 1999; 211:791-798.
3. McKnight TR, Von dem Bussche MH, Vigneron DB. Histopathological validation of a three-dimensional magnetic resonance spectroscopy index as a predictor of tumor presence. *J Neurosurg* 2002; 97:794-802.
4. Schwartz RB. Neuroradiology of brain tumors. *Neurol Clin* 1995; 13:723-756
5. Kaba SE, Kyritsis AP. Recognition and management of gliomas. *Drugs* 1997; 53:235-244.
6. Watanabe M, Tanaka R, Takeda N. Magnetic resonance imaging and histopathology of cerebral gliomas. *Neuroradiology* 1992; 34:463-469.
7. Bulakbasi N, Kocaoglu M, Ors F, et al. Combination of single voxel proton MR spectroscopy and apparent diffusion coefficients calculation in the evaluation of common brain tumors. *AJNR Am J Neuroradiology* 2003; 24:225-233.
8. Bulakbasi N. Clinical applications of proton MR spectroscopy in the diagnosis of brain tumours. *Spectroscopy Int J* 2004; 18:143-153.
9. Bulakbasi N, Guvenc I, Onguru O, et al. The added value of the apparent diffusion coefficient calculation to magnetic resonance imaging in the differentiation and grading of malignant brain tumors. *J Comput Assist Tomogr* 2004; 28:735-746.
10. Bruhn H, Frahm J, Gyngell ML, et al. Noninvasive differentiation of tumors with use of localized H-1 MR spectroscopy in vivo: initial experience in patients with cerebral tumors. *Radiology* 1989; 172:541-548.
11. Segebarth CM, Baleriaux DF, Luyten PR, et al. Detection of metabolic heterogeneity of human intracranial tumors in vivo by H-1 NMR spectroscopic imaging. *Magn Reson Med* 1990; 13:62-76.
12. Fulham MJ, Bizzi A, Dietz MJ, et al. Mapping of brain tumor metabolites with proton MR spectroscopic imaging: clinical relevance. *Radiology* 1992; 185:675-686.
13. Baker PB, Glickson JD, Brayn RN. In vivo magnetic resonance spectroscopy of human brain tumors. *Top Magn Reson Imaging* 1993; 5:32-45.
14. Poptani H, Gupta RK, Roy R, et al. Characterization of intracranial mass lesions with in vivo proton MR spectroscopy. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995; 16:1593-1603.
15. Castillo M, Kwock L, Mukherji SK. Clinical applications of MR spectroscopy. *AJNR Am J Neuroradiol* 1996; 17:1-15.
16. Castillo M, Kwock L. Proton MR spectroscopy of common brain tumors. *Neuroimaging Clin North Am* 1998; 8:733-752.
17. Meyerand ME, Pipas JM, Mamourian A, et al. Classification of biopsy-confirmed brain tumors using single-voxel MR spectroscopy. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999; 20:117-123.
18. Nelson SJ, Vigneron DB, Dillon WP. Serial evaluation of patients with brain tumors using volume MRI and 3D ¹H MRSI. *NMR Biomed*. 1999; 12:123-128.
19. Castillo M, Kwock L. Clinical applications of proton magnetic resonance spectroscopy in the evaluation of common intracranial tumors. *Top Magn Reson Imaging* 1999; 10:104-113.
20. Burtcher IM, Skagerberg G, Geijer B, et al. Proton MR spectroscopy and preoperative diagnostic accuracy: An evaluation of intracranial mass lesions characterized by stereotactic biopsy findings. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000; 21:84-93.
21. Shimizu H, Kumabe T, Shirane R, et al. Correlation between choline level measured by proton MR spectroscopy and Ki-67 labeling index in gliomas. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000; 21:659-665.
22. Castillo M, Smith JK, Kwock L. Correlation of myo-inositol levels and grading of cerebral astrocytomas. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000; 21:1645-1649.
23. Kimura T, Sako K, Gotoh T, et al. In vivo single-voxel proton MR spectroscopy in brain lesions with ring-like enhancement. *NMR Biomed* 2001; 14:339-349.
24. Dowling C, Bollen AW, Noworolski SM, et al. Preoperative proton MR spectroscopic imaging of brain tumors: Correlation with histopathologic analysis of resection specimens. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001; 22:604-612.
25. Moller-Hartmann W, Herminghaus S, Krings T, et al. Clinical application of proton magnetic resonance spectroscopy in the diagnosis of intracranial mass lesions. *Neuroradiology* 2002; 44:371-381.
26. Kinoshita Y, Yokota A. Absolute concentrations of metabolites in human brain tumors using in vitro proton magnetic resonance spectroscopy. *NMR Biomed*, 1997; 10:2-12.
27. Howe FA, Barton SJ, Cudlip SA, et al. Metabolic profiles of human brain tumors using quantitative in vivo ¹H magnetic resonance spectroscopy. *Magn Reson Med* 2003; 49:223-232.
28. Barba I, Cabanas ME, Arus C. The relationship between nuclear magnetic resonance-visible lipids, lipid droplets, and cell proliferation in cultured C6 cells. *Cancer Res* 1999; 59:1861-1868.
29. Brunberg J, Chenevert T, McKeever P, et al. In vivo MR determination of water diffusion coefficients and diffusion anisotropy: correlation with structural alteration in gliomas of the cerebral hemispheres. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995; 16:361-371.
30. Tien R, Felsberg G, Friedman H, et al. MR imaging of high-grade cerebral gliomas: value of diffusion weighted echo planar pulse sequences. *AJR Am J Roentgenol* 1994; 162:671-677.
31. Els T, Eis M, Hoehn-Berlage M, et al. Diffusion-weighted imaging of experimental brain tumors in rats. *MAGMA* 1995; 3:13-20.
32. Vargova L, Homola A, Zamecnik J, et al. Diffusion parameters of the extracellular space in human gliomas. *Glia* 2003; 42:77-88.

33. Sugahara T, Korogi Y, Kochi M, et al. Usefulness of diffusion-weighted MRI with echo-planar technique in the evaluation of cellularity in gliomas. *J Magn Reson Imaging* 1999; 9:53-60.
34. Muti M, Aprile I, Principi M, et al. Study on the variations of the apparent diffusion coefficient in areas of solid tumor in high-grade gliomas. *Magn Reson Imaging* 2002; 20:635-641.
35. Kono K, Inoue Y, Nakayama K, et al. The role of diffusion-weighted Imaging in patients with brain tumors. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001; 22:1081-1088.
36. Castillo M, Smith JK, Kwock L, et al. Apparent diffusion coefficients in the evaluation of high-grade cerebral gliomas. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001; 22:60-64.
37. Krabbe K, Gideon P, Wagn P, et al. MR diffusion imaging of human intracranial tumours. *Neuroradiol* 1997; 39:483-489.
38. Lam WW, Poon WS, Metreweli C. Diffusion MR imaging in glioma: Does it have any role in the pre-operation determination of grading of glioma? *Clinical Radiology* 2002; 57:219-225.
39. Gupta RK, Sinha U, Cloughesy TF, et al. Inverse correlation between choline magnetic resonance spectroscopy signal intensity and the apparent diffusion coefficient in human glioma. *Magn Reson Med* 1999; 41:2-7.
40. Stadnik TW, Chaskis C, Michotte A, et al. Diffusion weighted MR imaging of intracerebral masses: comparison with conventional MRI and histologic findings. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001; 22:969-976.
41. Intera application guide, Release 9; Vol 2: Scan methods. Philips Medical Systems Nederland B.V. 2002:199-211.
42. Kleihues, P., Cavenee, W.K. WHO Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of the Nervous System. IARC, Lyon, France, 2000:6-82.

Trabajos Distinguidos, Serie Cirugía, integra el Programa SIIC de Educación Médica
Continuada