

ESPECTROSCOPIA DE CEREBRO POR RESONANCIA MAGNÉTICA CLÍNICA. APLICACIÓN EN TUMORES Y PROYECCIÓN DE LA TÉCNICA

B.S. Gabriela De Pino, Lic. Jorge Calvar

DEPARTAMENTO DE IMÁGENES-RMI
FLENI

DIRECCIÓN DE CONTACTO: FLENI, MONTAÑESES 2325, C1428AQB, BUENOS AIRES // jcalvar@feni.org.ar

RESUMEN

Este trabajo intenta presentar la opinión que tienen actualmente los autores sobre la utilidad y proyección de la espectroscopia por resonancia magnética (MRS) clínica en el cerebro humano. También detalla cuáles son, en esta técnica, los puntos más relevantes a tener en cuenta al momento de evaluar y solicitar un estudio de espectroscopia.

Consideramos que la aplicación más importante de la MRS en la actualidad es en tumores cerebrales y en lesiones que, por medio de imágenes, aparentan una posible estirpe tumoral, por lo que focalizaremos el análisis en este campo.

Basados en nuestra experiencia, creemos que la MRS de cerebro, junto con las imágenes de perfusión y difusión, en algunas ocasiones permiten distinguir cambios en el tumor antes de que éstos se visualicen en las imágenes convencionales por resonancia magnética (MRI).

Así, resultaría interesante centrar el estudio del paciente en el seguimiento del tumor mediante la utilización de las técnicas antes mencionadas con el objetivo de conocer su evolución. Actualmente el mayor desafío en el momento de estudiar un caso consiste en reproducir el mismo estudio (mismos parámetros de adquisición en las imágenes, misma angulación de los cortes anatómicos, misma ubicación de los voxel de los espectros,

etc.) y diseñar un método automático para comparar dos o más estudios contiguos de un mismo paciente que permita cuantificar objetivamente los posibles cambios entre ellos.

En el caso de imágenes que aparentan ser tumores, la MRS ayuda, junto con la clínica del paciente, a *fortalecer* un diagnóstico.

INTRODUCCIÓN

La técnica de producción de imágenes por resonancia magnética nuclear (MRI) se ha consolidado desde hace varios años en el diagnóstico clínico por la excelente resolución anatómica que presenta frente a otras técnicas de imágenes. Sin embargo, históricamente, no fueron las imágenes la primera aplicación de RMN, ya que tras la observación del fenómeno de resonancia magnética nuclear en 1946 por los grupos de Stanford y Harvard, liderados respectivamente por F. Bloch¹ y E.M. Purcell², numerosos equipos de investigación comenzaron a realizar espectros de RMN con núcleos de hidrógeno-1, fósforo-31, carbono-13, sodio-23, etc., para poder determinar la ubicación de estos núcleos en las moléculas donde están integrados. Estos estudios fueron el inicio de la espectroscopía por resonancia magnética nuclear (ERM).

Rápidamente, los químicos incorporaron esta técnica como una metodología rutinaria para el análisis estructural de los compuestos químicos.

A comienzos de la década del 80 empezaron a ser comercializados los primeros resonadores con aplicaciones para imágenes. Posteriormente, al mejorar la calidad de los magnetos, los gradientes y la electrónica de los resonadores, se presentó la posibilidad de realizar estudios de MRS "in vivo".

En la actualidad, el desarrollo de sistemas de cuerpo entero de alto campo magnético (1,5-8 Tesla), abrió un nuevo y relevante campo de estudio dada la posibilidad de obtener espectros "in vivo" de distintos núcleos con suficiente resolución y sensibilidad. Esta posibilidad que ofrece la MRS de estudiar de forma directa algunos procesos metabólicos "in vivo" de modo no invasivo y sin interferir en los procesos que originan estas sustancias, es lo más apreciado de esta técnica.

Espetroscopía de hidrógeno

¿Que mide un espectro?

La base de la ERM se fundamenta en que la **frecuencia** de resonancia de un núcleo en particular depende principalmente del entorno químico en el que se encuentra; es decir, de su ubicación en la molécula. Así, distintos núcleos de hidrógeno-1 (¹H), pueden estar sometidos a diferentes entornos electrónicos por estar ubicados en diferentes posiciones dentro de una estructura molecular. Estos diferentes entornos electrónicos crean pequeñas diferencias en el campo magnético principal sobre cada uno de los núcleos y, por consiguiente, cada núcleo ¹H dentro de la molécula tiene una frecuencia de resonancia diferente. Del mismo modo, si dos núcleos, por ejemplo de ¹H, tienen un entorno electrónico similar, entonces tendrán similar frecuencia de resonancia.

El siguiente ejemplo ayuda a entender estas ideas. El alcohol etílico se identifica con la siguiente fórmula molecular:



Químicamente los núcleos de ¹H forman parte de tres grupos diferentes:

- grupo metil (-CH₃),
- grupo metileno (-CH₂-)
- grupo hidroxilo (-OH).

Es fácil ver y entender que el entorno electrónico que tienen algunos de los ¹H no es similar al de otros, ya que un átomo de hidrógeno está unido a un oxígeno y los otros a un carbono. Además, el grupo metil está próximo al grupo metileno mientras que este último está rodeado por un grupo hidroxilo y otro metilo.

Al obtener un espectro del alcohol etílico, la señal emitida por los núcleos ¹H de la molécula estará compuesta, haciendo una sobre simplificación, por tres frecuencias diferentes; cada una correspondiente a un grupo de los detallados anteriormente. En este caso, entonces, el espectro muestra tres picos o resonancias (figura.1) ubicados en posiciones diferentes (que representan frecuencias diferentes) sobre el eje horizontal y cuyas áreas están en la relación 3-2-1, correspondiendo a la cantidad de protones de cada uno de los 3 grupos mencionados arriba.

En resumen, un espectro de RMN es una representación de la concentración de núcleos equivalentes de una molécula que se manifiestan por una diferencia en la frecuencia de resonancia

Metabolitos que se encuentran en un espectro de ¹H de cerebro.

El cerebro es el órgano sobre el que más se trabaja con espectroscopia. A su vez, ¹H es el núcleo más estudiado, pero también se realizan espectros con núcleos como, fósforo-31 (³¹P), carbono-13 (¹³C) y sodio-23 (²³Na).

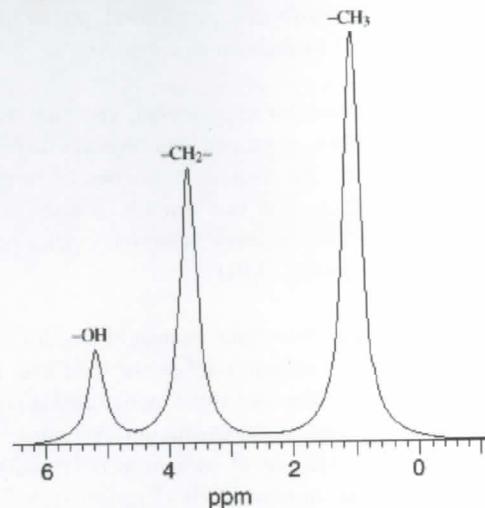


Figura 1: Espectro del alcohol etílico. Cada pico representa un grupo particular de átomos de hidrógeno. La altura de cada pico representa la cantidad de hidrógenos presentes en ese grupo.

En un espectro de ^1H de buena calidad realizado en cerebro, es posible reconocer claramente los siguientes metabolitos (se los presenta por orden de aparición en un espectro; esto es, de derecha a izquierda) (Imagen 1).

Lípidos: Originan dos resonancias apreciables a 0,9 y 1,3 ppm relativamente anchas, visibles en casos patológicos. Además, entre 2-2,5 y 5-6 ppm pueden producirse otras señales menores. Si bien se intenta eliminar la señal de los lípidos originada en el exterior de la zona de interés, en ciertas patologías como isquemias y tumores, **la presencia de lípidos en un espectro aporta información sobre un posible proceso de necrosis y/o apoptosis celular.** De hecho, parte de la investigación de espectroscopia in-vivo intenta utilizar los lípidos como marcador de apoptosis³⁻⁴.

Lactato (Lac): Se detecta a 1,33 ppm por su grupo metil, en forma de doblete. Esta sustancia da la posibilidad de conocer si una región está teniendo un metabolismo aerobio o anaerobio, ya que la ausencia de oxígeno en las células lleva a un aumento instantáneo de esta sustancia ($\gg 10$ mM). En condiciones normales este metabolito está en el límite de detección de la técnica ($\ll 1$ mM). Situaciones de hipoxia originan, rápidamente, un aumento de lactato que puede mante-

nerse durante días. A modo de ejemplos, una isquemia puede dar lugar a un incremento de lactato que puede perdurar de manera crónica y **en tumores se observa aumento de este pico, en particular si el tumor es muy agresivo o muy expansivo.** También se puede observar en regiones necróticas o quísticas.

Grupo N-acetil (Naa): El pico que se observa a las 2,02 ppm es un pico único originado del grupo metil de la molécula. En condiciones normales es el pico de mayor altura y se lo considera un marcador neuronal, ya que se encuentra de manera específica en las neuronas. Es esto justamente lo que afirma el interés clínico de su variación.

En general, se observa disminución del pico del NAA en un espectro en patologías que presentan una pérdida o daño de neuronas o axones (esclerosis, **tumores**, etc.). Asimismo, es posible notar un aumento de este pico ante la evolución de ciertas patologías que se asocian a una recuperación neuronal y axonal debido a la re-síntesis del metabolito en la neurona. Su concentración es mayor en la sustancia gris que en la blanca.

Creatina y fosfocreatina (Cr o TCr o PCr/Cr): Son dos picos que aparecen a 3,02 y 3,9 ppm de manera conjunta. Se la toma como sustancia

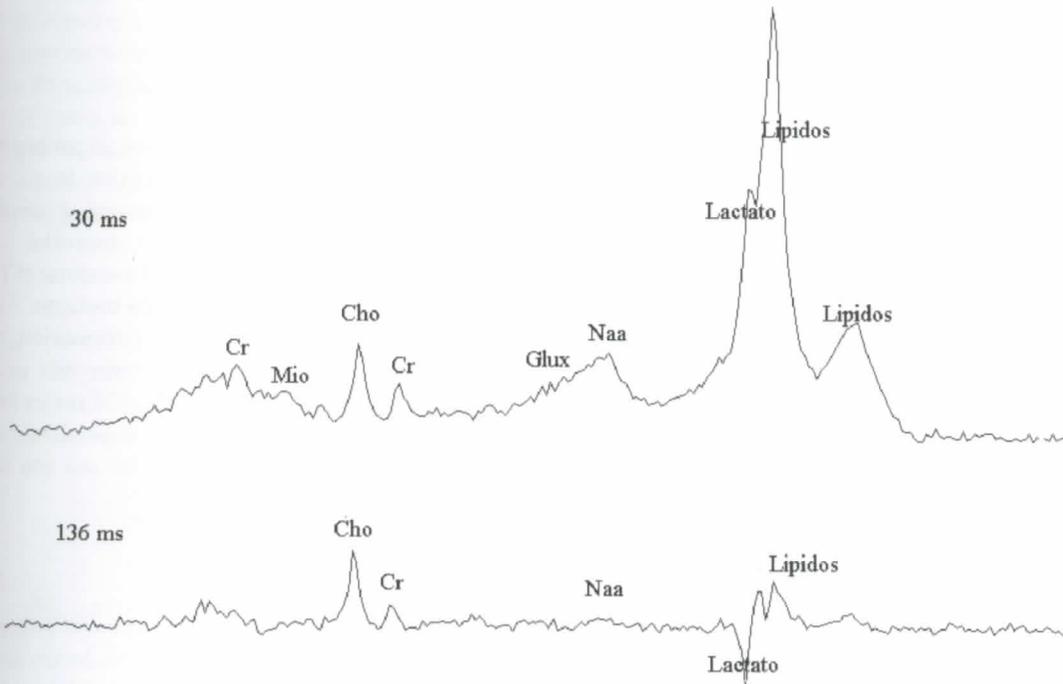


Imagen 1: Espectros de TE=30 ms. y TE=136 ms. de un glioblastoma con sus metabolitos más significativos

de referencia para el cálculo de las variaciones del resto de los picos de resonancia. Sin embargo se ha observado que la Cr es sensible a cambios externos, probablemente debido a su síntesis a través del hígado y el riñón y asimismo a cambios osmóticos. *Se encuentra disminuido en tumores de alto grado.*

Colina (Cho): La resonancia que aparece a 3,2 ppm es denominada pico de colina (Cho). Los compuestos de colina se asocian a los procesos metabólicos de síntesis y degradación de fosfolípidos, por lo cual reflejan dichos procesos en las membranas celulares. *En general, en tumores este pico es mayor que en el tejido normal, mientras que el pico de creatina y NAA son menores. Su tamaño tiene una relación directa con la agresividad del tumor.*

Myo-inositol (Mio): Produce una señal a 3,54 ppm. Es un azúcar que se encuentra en cierto tipo de lípidos como son los inositol polifosfatos. El compuesto se encuentra aumentado en niños y decrece hasta llegar a los valores que se encuentran en adultos. *Se observa un apreciado aumento de esta sustancia en ciertos tumores gliales y en pacientes con Alzheimer. El significado de los niveles elevados de myo-inositol no está bien determinado, pero existe interés en conocer sobre este compuesto debido al rol de los inositol polifosfatos en los procesos intracelulares. Otro compuesto, el scyllo-inositol, es posible encontrarlo a 3.35 ppm.*

Glutamina y glutamato (Glux): originan una serie de señales en las regiones 2,2-2,4 y 3,6-3,8, que debido a las interacciones que se dan entre los núcleos, a intensidades bajas de campo, son difíciles de separar. A campos mayores, se puede determinar la contribución de cada ¹H magnéticamente equivalente. *Se está observando que altos niveles de Glux puede ser un indicativo de agresividad en tumores⁵⁻⁶*

Existen otros metabolitos en un espectro de cerebro, como son glucosa, alanina, GABA, taurina, aspartato, pero dada su baja concentración y su distribución, son difíciles de estimar, aún con medios de cuantificación desarrollados para este fin.

¿Cómo se analiza un espectro?

La obtención de un espectro es quizás, dentro de un estudio de cerebro, la secuencia más "téc-

nico-dependiente", ya que una mala ubicación y/o un tamaño inapropiado del voxel o una baja cantidad de adquisiciones, etc., llevan a espectros muy diferentes, algunos incluso sin utilidad clínica. Se detallan a continuación los aspectos más importantes a tener en cuenta al momento de realizar y analizar un espectro de cerebro.

Secuencias

Las secuencias de MRS en un resonador son un tipo especial y totalmente diferente del resto de las secuencias de imágenes. Las secuencias utilizadas en la clínica médica actualmente permiten realizar dos tipos de espectros, de un voxel (monovoxel o SV) o multivoxel (MV 2D o 3D). El corazón de la secuencias de MRS es la localización y formación del voxel de donde se adquiere la señal. En la secuencia MV se define un área mayor del cerebro y se adquieren varios espectros distribuidos en una grilla. En el caso de realizar un MV 2D, se obtienen espectros de un solo corte anatómico; en el caso de un MV 3D, se obtienen espectros de dos o más cortes anatómicos.

Dependiendo del tipo de estudio (lesión), un tipo de secuencia puede ser más adecuada que la otra, o bien ser ambas necesarias. Como regla general, si la lesión es chica se utiliza un SV, si la lesión es extensa un MV 2D o 3D puede ser la mejor opción

Tiempo de eco

En MRS el tiempo de eco (TE) es un parámetro importante en la forma del espectro o, lo que es igual, en la cantidad de metabolitos que se pueden medir. Así, dado que no todas las sustancias tienen igual tiempos de relajación, al aumentar el TE el espectro cambia y se simplifica bastante. Así, si bien un TE=30 ms brinda más información, en algunos casos por ejemplo, por tener una mala homogeneidad de campo, un TE=136 ms es una mejor opción dado que es menos dependiente de este factor. Sin embargo, a veces los dos son necesarios (imagen 1).

Calidad del espectro

Un factor crítico para una buena calidad de espectro es la homogeneidad del campo dentro de la región a adquirir. Si la inhomogeneidad del campo dentro esa región es alta, el ancho de los picos en

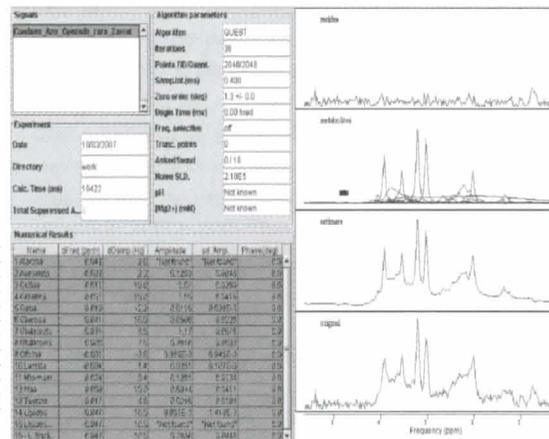
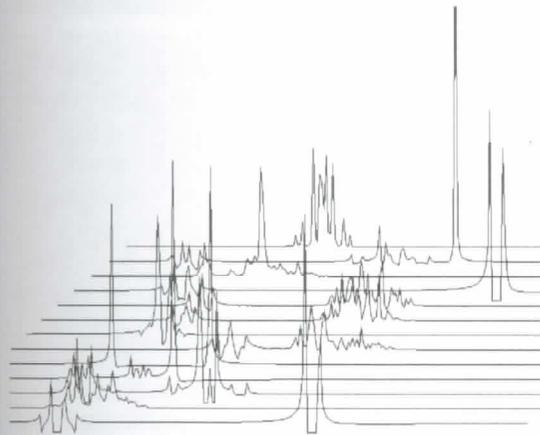
los espectros de resonancia aumenta y disminuye la relación señal-ruido (SNR, signal-to-noise ratio), degradándose de este modo la resolución de los picos. En general los resonadores realizan de manera automática la homogeneización. Conseguir una buena homogeneidad del campo magnético es un paso clave para obtener un espectro del que se pueda obtener una información útil. Así, si la región donde se va a realizar el espectro esta cerca del hueso, aire o metal, o bien dentro de ella hay calcificaciones o restos de sangre, esto dificulta la homogeneización y los espectros por lo general son de muy mala calidad.

Cuantificación de los espectros

Varios son los métodos para analizar espectros. En la actualidad se podría decir que existen tres métodos para analizar los espectros clínicos. El más utilizado (en especial en los informes clínicos) es el estudio cualitativo del espectro, estimando la variación del espectro de la zona de interés con respecto a un espectro obtenido de una región homóloga contralateral a la primera, siempre que la última no cuente con áreas con algún tipo de lesión. Una versión sofisticada y sencilla de usar este método, utilizada principalmente en la clasificación de tumores, consiste en la confección, a través de métodos estadísticos, de varios "espectros patrones" correspondientes a diferentes tipos tumorales. Los espectros en estudio se comparan entonces con cada uno de estos "patrones" y, dependiendo del grado de semejanza de éstos (teniendo en cuenta sólo la forma de los espectros) se calcula la probabilidad de que el espectro de interés pertenezca al tipo tumoral que representa el patrón con el que se lo compara, obteniendo así una clasificación tu-

moral cualitativa. Este método no permite conocer concentraciones de cada metabolito, información que podría ser útil en el caso de tumores.

Los otros dos métodos son cuantitativos; el denominado AMARES¹ consiste en simular el espectro original obtenido del resonador, y en base a él y por medio de curvas Lorentzianas, Gaussianas, o bien una combinación de ambas, realizar el cálculo de la concentración de los metabolitos a partir del área, debajo de cada pico simulado. La limitación de este método es que obtiene concentraciones relativas y no absolutas, ya que no tiene forma de designar a sus valores calculados un valor de concentración real medida. El otro método se denomina QUEST (QUantitation based on QUantic ESTimation)²⁻³ y consiste en medir en el resonador (o bien simular) cada metabolito individualmente con los mismos parámetros que se utilizarán en las muestras a cuantificar, conociendo previamente la concentración real de los mismos. Con estas mediciones se arma una base que consta de todos los metabolitos individuales medidos y se utiliza la misma para simular el espectro que se estudia, haciendo un "fiteo" de la base completa con el espectro. Las amplitudes de los picos que devuelve el programa representan la proporción entre el metabolito de la base, cuya concentración se conoce y el metabolito del espectro que se está midiendo, lo que implica que finalmente puedan calcularse las concentraciones absolutas de los metabolitos presentes en el espectro en estudio y se obtenga más información. La ventaja en la utilización de QUEST, entonces, es la obtención de una cuantificación absoluta del espectro. Un método parecido se encuentra en el paquete informático LCMoDel.



Base de los espectros individuales utilizada en Quest obtenida de fantasmas realizado en FLENI. Muestra del resultado del cálculo (estimación del porcentaje de espectro individual en el espectro clínico) de un espectro de TE=30 ms de un tumor cerebral.

Lamentablemente, en la cuantificación absoluta, el grado de dificultad en el análisis es proporcional a la cantidad de la información que se obtiene.

A continuación, se analizan los espectros de manera cualitativa dado que ésta es la más sencilla y resulta suficiente para el análisis que se plantea en el artículo.

MRS DE CEREBRO Y SU APLICACIÓN A TUMORES

Poco después de la incorporación de la técnica de MRS en cerebro, comenzó a afianzarse la idea de que la más evidente y clara utilidad de la misma sería en el estudio de lesiones de apariencia tumoral. Varios grupos de investigadores pensaron incluso que la MRS podría llegar a reemplazar la toma de muestra de tejido como método de diagnóstico en un futuro cercano, ya que permitiría caracterizar el tipo de tumor de un modo no invasivo. Y si bien la MRS, junto con las imágenes y la clínica del paciente, permite en algunos casos indicar si una lesión es o no tumoral, actualmente todos los trabajos muestran que una clasificación precisa de la estirpe tumoral no es posible con MRS. Si además se considera la proyección que parece tener el estudio genético y molecular del tejido tumoral para caracterizar al mismo, claramente se ve que la intención de una caracterización del tumor por MRS pierde sentido y utilidad clínica⁷⁻⁸.

De la misma manera en que se veía progresivamente la imposibilidad de caracterizar tumores por MRS, se está observando actualmente que la aplicación de esta técnica en lesiones tumorales o de apariencia tumoral parece estar dirigiéndose al seguimiento de las mismas con el objeto de estimar su evolución. Así, la MRS se afianza como una secuencia más dentro de un conjunto de secuencias de imágenes anatómicas convencionales y funcionales (difusión, perfusión, DTI) que permite dar apoyo o sugerir cierto reparo con respecto a un diagnóstico.

Caracterización de tumores por RMI.

Más de 10 años de trabajo con MRS en tumores cerebrales de distintos grupos permitieron establecer cierta clasificación tumoral que sigue un patrón

bastante claro y coherente con lo que se ve en las imágenes, pero que sin embargo, no parece aportar un conocimiento nuevo y relevante al que se ve en las imágenes y al diagnóstico patológico.

De esta manera, la mejor clasificación que se ha conseguido teniendo en cuenta sólo la MRS, es dividir los tumores cerebrales en grandes grupos (con casi un 90% de precisión). Estos son: meningiomas, tumores de alto grado, de bajo grado y metástasis⁹. No es el objetivo de este artículo desarrollar las características de los patrones de los espectros que determinan estos distintos tipos de tumores, ya que mucho se escribió y se sigue escribiendo al respecto¹⁰⁻¹¹. Lo cierto es que, generalmente, un estudio completo de imágenes también permite caracterizar las lesiones dentro de esos mismos grupos; de tal forma que el espectro, la mayoría de las veces, sólo refuerza esta categorización. Sin embargo, como se desarrolla a continuación, no siempre es así.

Parte de esta no-congruencia entre imagen y espectros se encuentra en "cuándo" y "cómo" se realizó el estudio. El *cuándo* se debe a que el paciente llega muchas veces al estudio de imágenes recién cuando se manifiesta clínicamente la lesión, por lo que el estadio en el que se encuentra el tumor, en dependencia de la zona en la que está ubicado, podrá ser temprano o no. El patrón del espectro está dado por la etapa en la que se encuentra el tumor en el momento del estudio y es posible que existan cambios funcionales y metabólicos que anteceden a los cambios morfológicos, lo que lleva a una incoherencia entre el estudio de imágenes y el espectro en cuestión, que generalmente terminan coincidiendo días o meses más tarde (Grupo de imágenes 2a y 2b). El *cómo* sirve para tener en cuenta aquellos problemas que son más bien independientes del tipo de lesión y más dependientes de otros factores como la localización, el tamaño, la pericia del técnico que realiza el estudio, etc. A modo de ejemplo, puede una lesión ser muy pequeña comparada con el volumen mínimo de voxel sugerido, entonces el espectro estará necesariamente "contaminado" con tejido normal y la lesión será enmascarada; o bien se encuentra la lesión en una región donde la homogenización del campo no es posible, de forma que el espectro no resulta de buena calidad; o bien sencillamente el voxel, por algún motivo, no fue colocado en la región más representativa de la lesión (grupo de imágenes 3).



Imagen 2a de Cho, y de ser analizado



Imagen 2b muestran e concentrac malignidad problemem

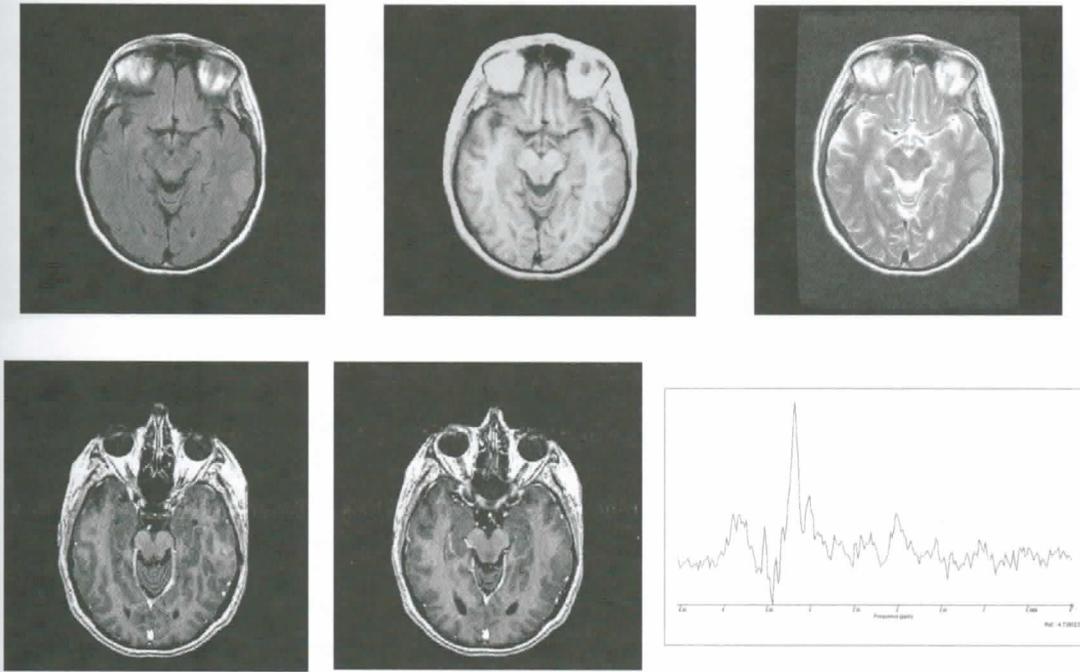


Imagen 2a: Paciente con un oligoastrocitoma: El espectro de TE=136 ms muestra un tumor agresivo, dado el marcado aumento de Cho, y descenso de Naa y Cr, que no se refleja en la imagen, excepto por un pequeño refuerzo. (El espectro de 30 ms no pudo ser analizado debido a la mala calidad del mismo)

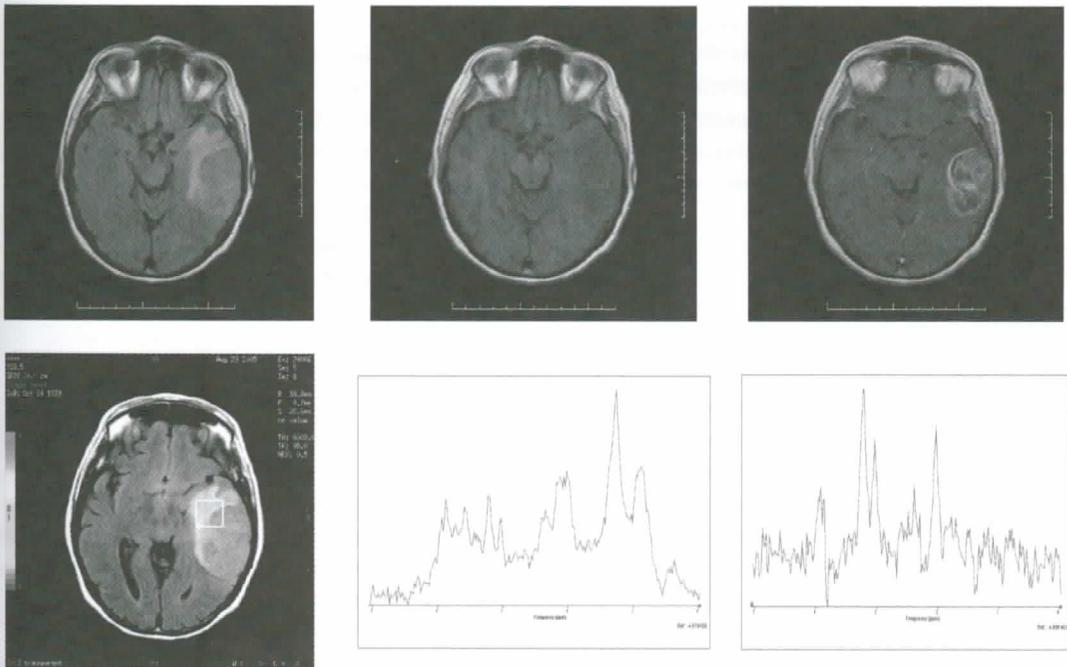


Imagen 2b: Mismo paciente que en imagen 2a, 4 meses después del primer estudio y previo a la cirugía: Las imágenes claramente muestran el carácter agresivo del tumor visto en el estudio anterior por la MRS; si bien el espectro ahora sólo muestra elevadas concentraciones de lípidos y Glux sin aumento apreciable de Cho y descenso marcado de Naa. Sólo el aumento de lípidos indica la malignidad de la lesión. El nivel "casi normal" de la Cho se debe a que la mayoría del voxel está en la periferia del tumor, tomando probablemente tejido no representativo de la lesión.

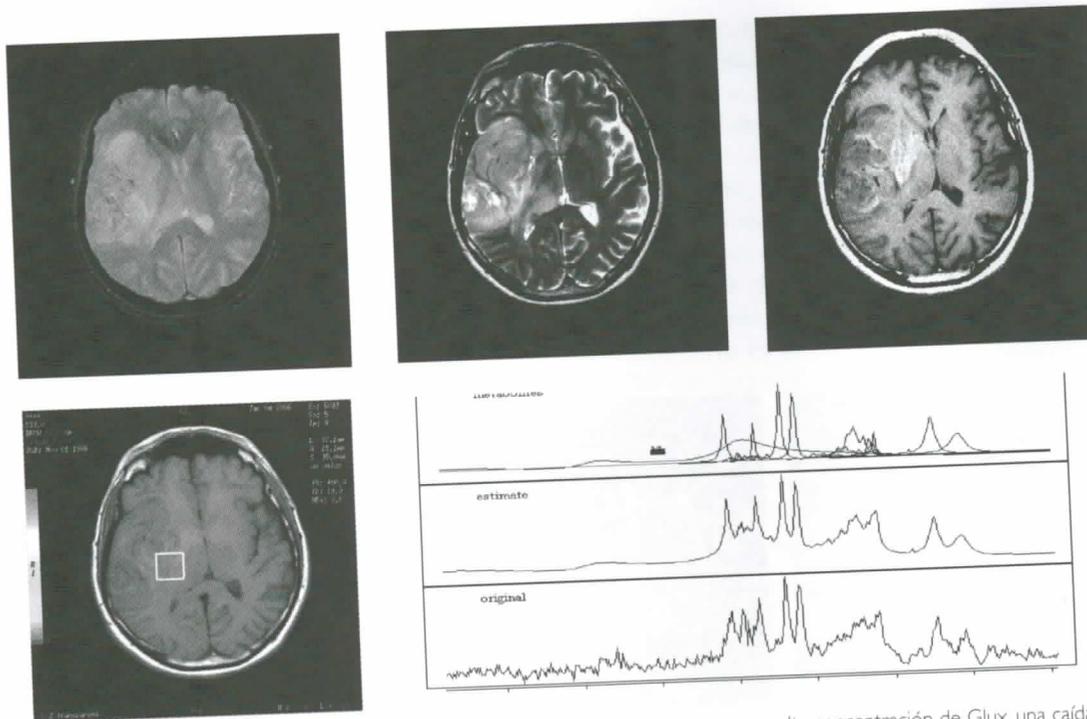


Imagen 3: Paciente con Glioblastoma Multiforme. Puede apreciarse en el espectro una alta concentración de Glu, una caída del Naa y leve presencia de lípidos, junto con dos picos casi normales de Cho y Cr, lo que indicaría más probable un tumor glial II que un glioblastoma multiforme, en el que se esperaría una Cho muy aumentada y una presencia de lípidos más marcada. La presencia de sangre o calcio visible en la secuencia GRE llevó a colocar el voxel en una región no del todo representativa de la estirpe tumoral a la que pertenece la lesión

Debido a lo detallado en esta sección, es importante recordar que, en lo que respecta a la interpretación de un espectro, antes de obtener una conclusión es conveniente y necesario tener en cuenta en conjunto todas las secuencias de imágenes, la región de dónde se obtuvo el espectro y, evidentemente, el espectro mismo.

Lesiones con apariencia tumoral

Una aplicación interesante de la RMS es auxiliar en ciertos diagnósticos cuando las imágenes tienen apariencia tumoral, pero la clínica duda en el diagnóstico¹²⁻¹³. Casos de lesiones pseudo tumorales de esclerosis múltiple, así como isquemias, pueden ser diagnosticadas con más seguridad con ayuda de las imágenes y la espectroscopia. El siguiente ejemplo muestra uno de estos casos (Grupo de imágenes 4).

Seguimiento de lesiones tumorales

El estudio sistemático de la evolución de tumores cerebrales es quizás uno de los próximos desafíos de la RMI y la RMS. Si bien los cambios morfológicos hallados en las imágenes anatómicas

convencionales son los más apreciados, lo cierto es que en el caso de tumores dichos cambios pueden aparecer más tarde en esas imágenes que en las imágenes funcionales. Varios son los trabajos que destacan la utilidad de la RMS para anticipar regiones de progresión del tumor o de respuesta favorable al tratamiento antes que las imágenes anatómicas demuestren algún cambio¹⁴⁻¹⁵. Así mismo, otros estudios que involucran las secuencias de perfusión y difusión demuestran que también estas técnicas sirven en el estudio de la evolución y respuesta temprana al tratamiento¹⁶⁻¹⁷.

Todos estos trabajos, sin embargo, conllevan una carga adicional de análisis que excede a la adquisición de la resonancia. En el proceso de comparar estudios, si se quiere ser preciso en la metodología, es necesario comparar la misma región entre estudios sucesivos, de lo contrario se corre el riesgo de obtener conclusiones erróneas.

Los problemas inherentes a la comparación de estudios consecutivos son:

- Para comparar imágenes es necesario adquirir los mismos cortes anatómicos con los mismos

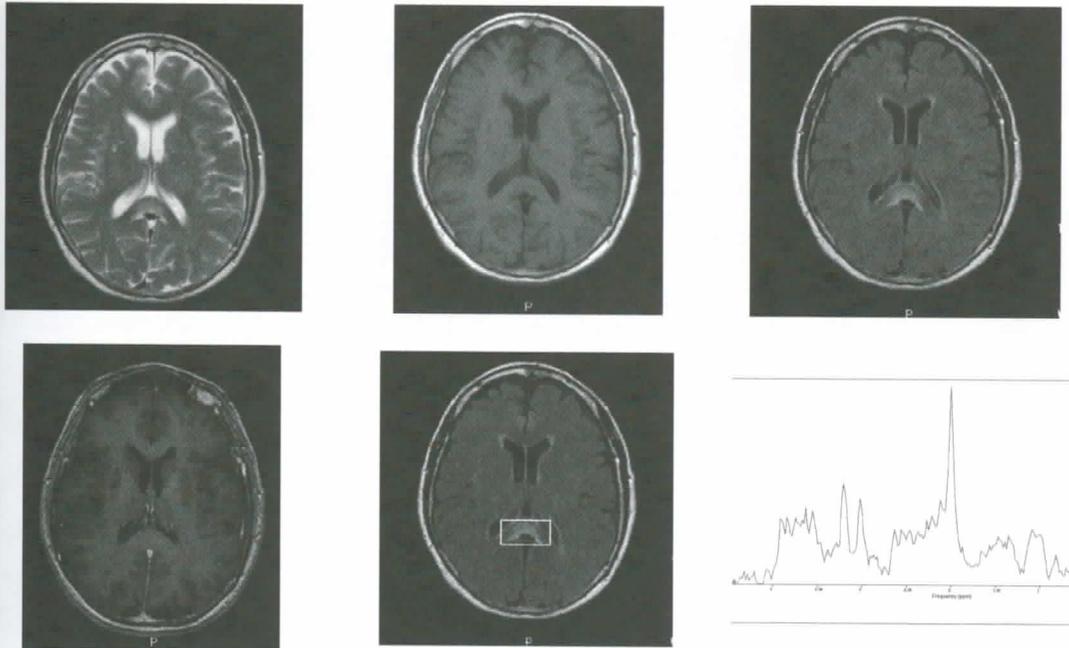


Imagen 4: Paciente con imagen hipointensa en secuencia Hair en cuerpo calloso con un espectro normal para la región. Por clínica, el diagnóstico resulta inespecífico. Se aconseja repetir estudio de RMI/RMS en 3-4 meses.

parámetros de adquisición de las secuencias y utilizar el mismo resonador. Y si bien las dos últimas condiciones son posibles, en la mayoría de los equipos que se encuentran actualmente en el mercado no puede asegurarse el mismo corte anatómico, que sólo puede ser, entonces, aproximado. De esta manera, cualquier proceso de comparación riguroso de imágenes implica un paso previo de co-registro de las imágenes nuevas con las anteriores, teniendo en cuenta el error asociado.

- En el caso de la perfusión y difusión, al estar basadas estas secuencias en secuencias EPI (spin-eco o gradiente eco), también la calidad de la imagen se debe controlar antes de la comparación. Así mismo el bolo de gadolinio debería hacerse con bomba de contraste a una velocidad fija.
- En el caso de la espectroscopia, como en el de la imagen, la ubicación del voxel debe ser la misma, con los mismos parámetros de adquisición. Quizás es este estudio el más difícil de repetir ya que una vez adquirido el espectro no es posible ningún tipo de co-registro, aún en estudios MV. Así, la comparación puede ser muy difícil e incluso llevar a conclusiones erróneas.

Actualmente algunos equipos de RMI aseguran poder repetir las mismas secuencias y los mismos cortes anatómicos en estudios sucesivos, lo que simplificaría la comparación. Sin embargo, al mo-

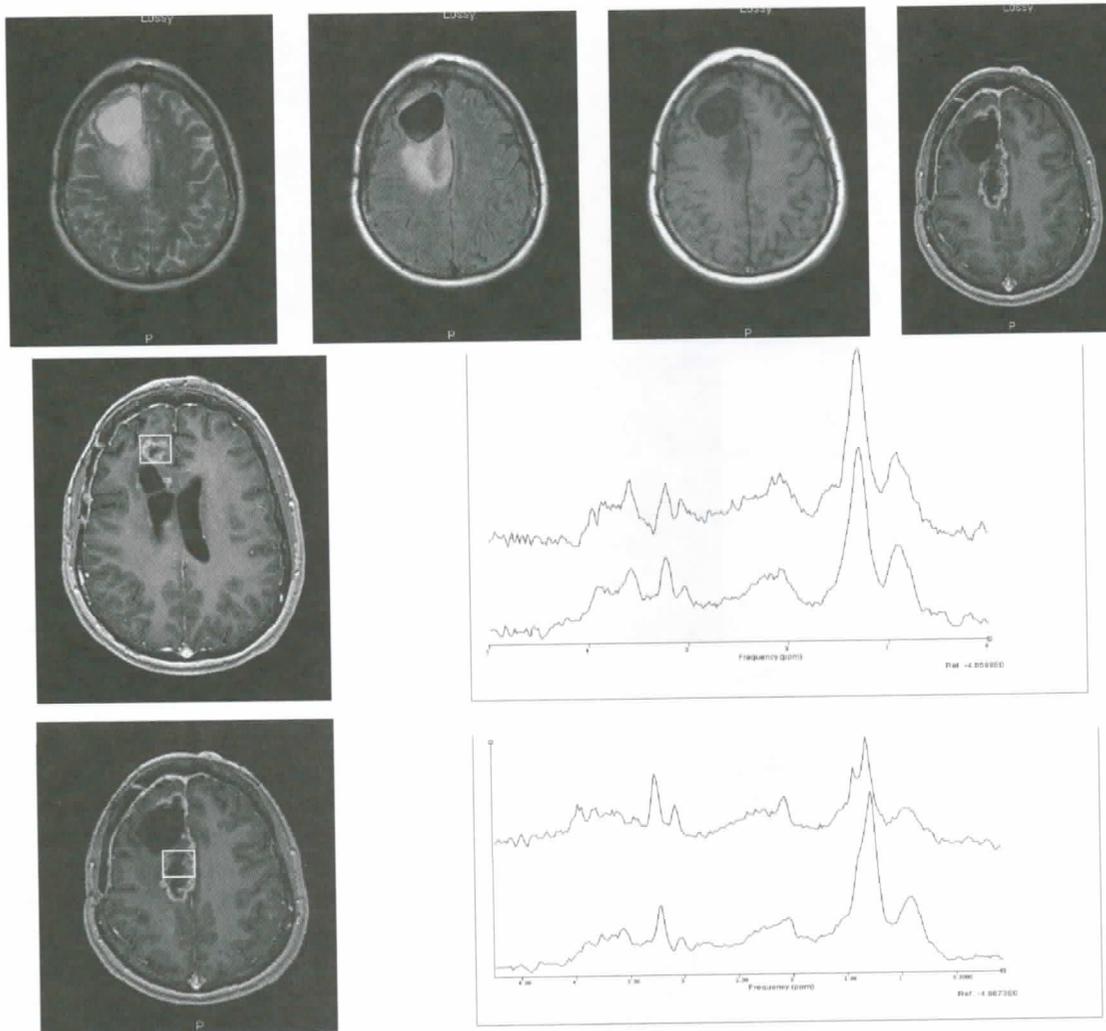
mento desconocemos si es posible hacer lo mismo con los espectros.

- Por último, y quizás tan importante como el resto; es necesario un software específico para realizar este análisis que debe ser cuantitativo. O sea, es necesario saber si hubo cambios entre estudios sucesivos; y si los hubo, en qué porcentaje y dónde se produjeron, ya que esta información podría ser útil.
- La comparación de estos parámetros (perfusión, difusión y espectroscopia, brillo y contraste de la imagen) debería ser de valores absolutos, aunque sólo sean valores absolutos institucionales. Y si bien esto complejiza el análisis, asegura mejor precisión y mayor conocimiento sobre el resonador y los procesos de adquisición de imágenes.

Los siguientes casos ejemplifican el análisis a realizar:

- Caso 1: Glioblastoma Multiforme
- Caso 2: Oligodendroglioma

En este caso, el espectro 2D MV del estudio de 11/2006, aún cuando la región no es exactamente la misma, mostró un aumento de colina comparado con el contralateral. También la difusión mostraba una señal levemente hipointensa en esa región.



Imágenes 5 (Caso 1): Paciente con glioblastoma operado en 2005. Se muestran las imágenes anatómicas del último estudio (03/2007) ya que no se vieron cambios en las imágenes con respecto al estudio previo (12/2006). Asimismo, se muestran dos imágenes con la ubicación de los voxels estudiados en ambas fechas. Para cada imagen puede verse el espectro obtenido de dicha ubicación en la fecha 12/2006 (espectro superior) y el obtenido en la misma ubicación en la fecha 03/2007 (espectro inferior). En ambas ubicaciones puede notarse, al comparar los espectros contiguos en fechas, que los correspondientes al estudio más actual (03/2007) muestran un claro aumento de colina y de lípidos con respecto al estudio anterior.

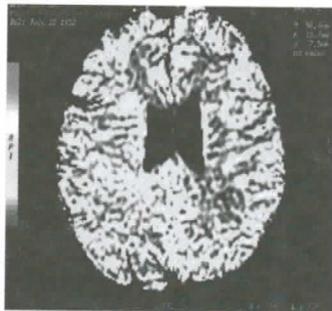
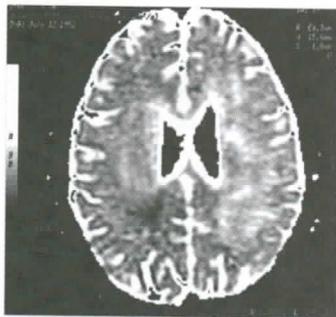
Conclusiones

La MRS clínica es una técnica dentro de la RMI que en los últimos años se ha afianzado y consolidado. Es dentro de todas las secuencias de resonancia clínica la mayor "adquisición-dependiente", ya que depende de muchos factores para obtener un buen espectro. Y si bien actualmente se utiliza en casi todas las regiones del cuerpo humano y con diferentes núcleos, la espectroscopia de ^1H en cerebro es la más utilizada y difundida. Su máxima aplicación clínica sin duda es en la caracterización de lesiones cerebrales, en especial de lesiones de apariencia tumoral. En estos casos, si bien en un principio se pensó que podría llegar a caracterizar

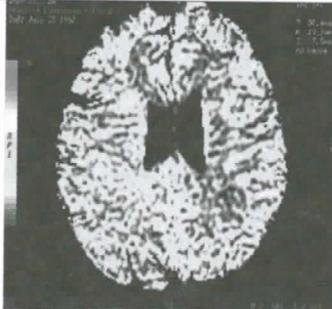
distintos tipos de tumores, hoy se reconoce que no es posible, aunque en el caso de tumores, si bien logra una caracterización, ésta a veces puede ser poco específica del tipo y agresividad del mismo.

Sin embargo, la conjunción de imágenes anatómicas y funcionales (espectroscopia, difusión y perfusión), junto con la clínica del paciente lo que permite ampliar el conocimiento de estas lesiones y ayuda a definir un diagnóstico más seguro.

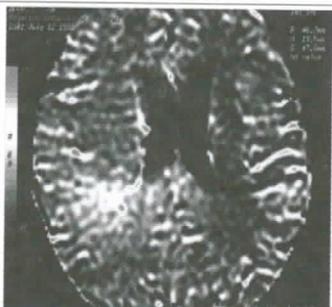
En el caso tumores, queda por definir si espectros pre-cirugía, junto con las imágenes y la biología molecular del tumor, suman información adicional sobre la posible evolución del tumor a



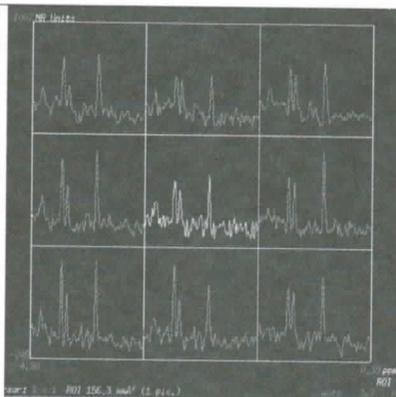
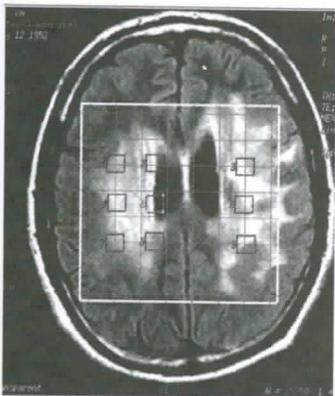
Imágenes de difusión (ADC) y perfusión de 11/2006



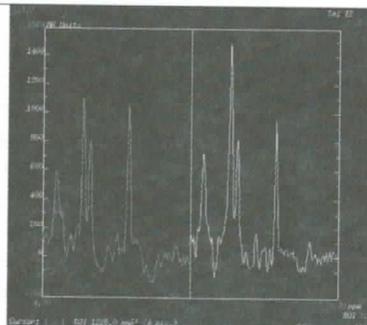
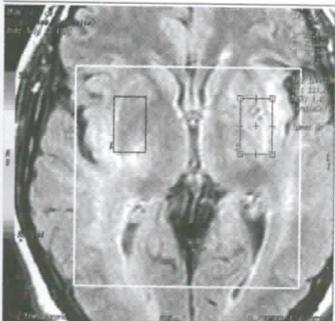
Imágenes de difusión (ADC) y perfusión de 11/2006



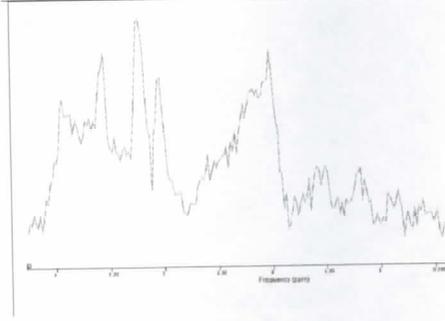
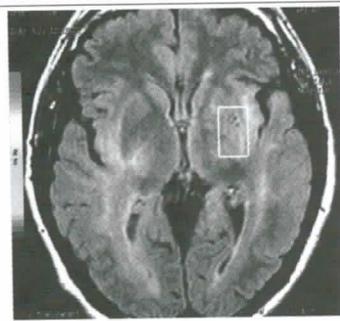
Imágenes de difusión (ADC) y perfusión de 03/2007



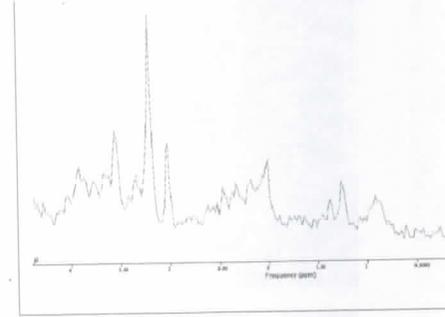
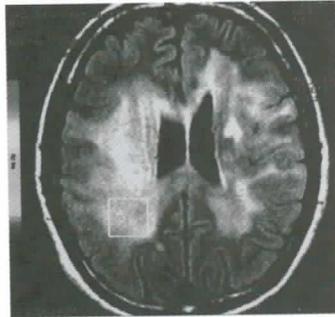
Espectro MV de 12/2006
El orden de los espectros en la grilla de la derecha se corresponde con la ubicación de los voxels sobre la imagen anatómica



Espectro MV de 03/2007
El orden de los espectros en la grilla de la derecha se corresponde con la ubicación de los voxels sobre la imagen anatómica



**Espectro SV de
03/2007**
**Se eligió esta
ubicación por tener
una perfusión elevada**



**Espectro SV de
03/2007**
**Se eligió esta
ubicación por tener
una perfusión elevada**

Imagen 6: Paciente con oligodendroglioma operado en dos ocasiones en región parietal izquierda. Se muestran los dos últimos estudios. En el último estudio (03/2007) se observa una señal hipointensa en el ADC y una perfusión claramente aumentada en la región derecha. Los espectros SV y 3D MV muestran un marcado aumento de colina, descenso de Naa y nula presencia de lípidos, lo que presupone tumor de tipo oligodendroglioma.

la dada por la anatomía patológica. Sin embargo, es en el seguimiento de estas lesiones post-cirugía donde creemos que la RMS, junto al resto de las imágenes, tiene todavía mucha potencialidad para evaluar la evolución y la respuesta al tratamiento de dichas lesiones. Es importante resaltar que el conocimiento del tipo y fecha de tratamiento que se realizó es sumamente relevante al momento de hacer un análisis, en especial si se llevó a cabo un tratamiento con terapia radiante, en cuyo caso saber qué tipo de planificación se utilizó (irradiación completa de cabeza, terapia conformada, intensidad modulada, etc.) podría ser de gran utilidad.

Entendemos que la mejor manera de comparar estudios es por medio de un software específica-

mente desarrollado para esta tarea (co-registro de imágenes, normalización de intensidades, segmentación de imágenes, etc.) y la estandarización de los protocolos de adquisición (mismos cortes anatómicos, mismos parámetros de adquisición, etc). El desarrollo actual de los resonadores y del procesamiento de imágenes permitiría realizar este tipo de análisis.

Así, sucesivos estudios de imágenes anatómicas y funcionales de resonancia permitirán conocer más detalladamente la evolución tumoral, junto con el conocimiento del tipo de tratamiento y, presumiblemente, de la genética del mismo, llevarán a una mejor comprensión de los tumores ●

REFERENCIA

1. F. Bloch, W.W. Hansen y M. Packard, Phys. Rev. 70, 474 (1946)
2. E.M. Purcell, H.C. Torrey, y R.V. Pound, Phys. Rev. 69, 37 (1946)
3. Kettunen, M.I. / Brindle, K.M., Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy, Dec 2005
4. Matulewicz L, Sokol M, Wydmanski J, et al. Could lipid CH₂/CH₃ analysis by in vivo ¹H MRS help in differentiation of tumor recurrence and post-radiation effects? Folia Neuropathol. 2006;44(2):116-24.
5. Calvar JA, Meli FJ, Romero C, et al. Characterization of brain tumors by MRS, DWI and Ki-67 labeling index. J Neurooncol. 2005 May;72(3):273-80

6. Rijpkema M, Schuurin J, van der Meulen Y, et al. Characterization of oligodendrogliomas using short echo time 1H MR spectroscopic imaging. *NMR Biomed.* 2003 Feb;16(1):12-8
7. www.etumour.net
8. Maher EA, Brennan C, Wen PY, et al. Marked genomic differences characterize primary and secondary glioblastoma subtypes and identify two distinct molecular and clinical secondary glioblastoma entities. *Cancer Res.* 2006 Dec 1;66(23):11502-13. Epub 2006 Nov 17
9. Tate AR, Underwood J, Acosta DM, et al. Development of a decision support system for diagnosis and grading of brain tumours using in vivo magnetic resonance single voxel spectra. *NMR Biomed.* 2006 Jun;19(4):411-34
10. Preul MC, Caramanos Z, Collins DL, et al. Accurate, noninvasive diagnosis of human brain tumors by using proton magnetic resonance spectroscopy. *Nat Med.* 1996 Mar;2(3):323-5
11. Sibtain NA, Howe FA, Saunders DE. The clinical value of proton magnetic resonance spectroscopy in adult brain tumours. *Clin Radiol.* 2007 Feb;62(2):109-19
12. Omuro AM, Leite CC, Mokhtari K, et al. Pitfalls in the diagnosis of brain tumours. *Lancet Neurol.* 2006 Nov;5(11):937-48
13. Castillo M, Kwok L, Scatliff J, et al. Proton MR spectroscopy in neoplastic and non-neoplastic brain disorders. *Magn Reson Imaging Clin N Am.* 1998 Feb;6(1):1-20
14. Law M, Hamburger M, Johnson G, et al. Differentiating surgical from non-surgical lesions using perfusion MR imaging and proton MR spectroscopic imaging. *Technol Cancer Res Treat.* 2004 Dec;3(6):557-65. Review
15. Stadlbauer A, Moser E, Gruber S, et al. Improved delineation of brain tumors: an automated method for segmentation based on pathologic changes of 1H-MRSI metabolites in gliomas. *Neuroimage.* 2004 Oct;23(2):454-61
16. Di Costanzo A, Scarabino T, Trojsi F, et al. Multiparametric 3T MR approach to the assessment of cerebral gliomas: tumor extent and malignancy. *Neuroradiology.* 2006 Sep;48(9):622-31
17. Charles-Edwards EM, deSouza NM. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging and its application to cancer. *Cancer Imaging.* 2006 Sep 13;6:135-43. Review