

ANÁLISIS DE LA VALIDEZ DIAGNÓSTICA DE LAS SECUENCIAS DIXON EN RM Y DE LA DETERMINACIÓN DEL COCIENTE FUERA DE FASE/FASE PARA LA CARACTERIZACIÓN DE LAS LESIONES ÓSEAS NO VERTEBRALES EN PACIENTES CON NEOPLASIA CONOCIDA

Alba Martín González¹, Laura Alonso Galiana¹, Luz María Morán Blanco¹, Gonzalo Martín Ordoñez¹, María Garacitacelaya Gorrochategui¹, Felipe García Fernández¹, Carlos Rubio Sánchez¹

Hospital Puerta de Hierro, Majadahonda¹

Objetivos

- 1) Establecer la capacidad diagnóstica de las secuencias DIXON en la caracterización de lesiones óseas sospechosas de metástasis en pacientes con neoplasia conocida en un hospital de tercer nivel.
- 2) Correlacionar la valoración cualitativa de un radiólogo con experiencia y otro con menor experiencia y la valoración cuantitativa mediante el cociente fuera de fase/fase (OF/IF).

Introducción

El hueso es un lugar frecuente de metástasis en los pacientes con tumores primarios.

El diagnóstico de la enfermedad ósea metastásica suele ser de forma **incidental** en la tomografía computarizada (TC) y/o posteriormente **confirmarse y caracterizar** mediante la **resonancia magnética** (RM) y técnicas funcionales (gammagrafía ósea y tomografía por emisión de positrones (PET-TC)).

El hueso es un órgano dinámico que presenta una composición variable en agua y grasa que se modifica de forma individual, con la edad y con diferentes disruptores (radioterapia).

El radiólogo tiene un papel fundamental en la caracterización de las metástasis óseas mediante el uso de RM. Por ello, es esencial que los radiólogos conozcan los cambios fisiológicos que se producen en la médula ósea de los hallazgos de una médula patológica para evitar los errores diagnósticos.

La **RM es la técnica de elección** para la caracterización de las lesiones óseas en pacientes oncológicos.

En los últimos años se están utilizando múltiples secuencias: T1, T2, secuencias con supresión grasa en T2 o STIR, secuencias de desplazamiento químico (DIXON) con cocientes fuera de fase/en fase, secuencias de susceptibilidad (DWI) y secuencias de difusión y mapas de coeficiente aparente de difusión(ADC).

Introducción

Composición de la MO

La médula ósea (MO) se compone de:

- **Hueso trabecular**
- **Tejido fibroso reticular**
- **Células con alto contenido en agua:**
 - Células madre
 - Eritrocitos
 - Mieloide
 - Megacariocitos
- **Adipocitos con alto contenido en grasa.**

Tipos de MO

Existen **dos tipos de MO:**

- **Médula roja o hematopoyética.** Contiene gran cantidad de células sanguíneas. Formada entorno a un 40% por agua.
- **Médula grasa o amarilla.** Está formada principalmente por grasa (80%).

La MO siempre está formada por ambas. El % depende de la edad, región y otras condiciones.

Al nacimiento el % de MO roja es mayor que la MO grasa y progresivamente la MO roja se convierte en MO grasa. Dicho proceso se produce de **distal a proximal**, de forma **bilateral** y generalmente de forma **simétrica**.

Secuencias para la valoración ósea

Secuencias T1 en la MO normal:

- Médula roja: ↓ señal respecto a la grasa y ↑ músculo-disco)
- Médula grasa: señal = grasa

Secuencias T2 en MO normal:

- Médula roja: ↓ señal que grasa, señal intermedia y ↑ músculo-disco)
- Médula grasa: señal igual grasa

Secuencias de supresión grasa (STIR)

- Médula roja: presenta señal intermedia con ↑ de señal.
- Médula grasa: ↓ señal, suprime la grasa.

Método de desplazamiento-químico “chemical shift”

Separa grasa-agua y combina en fase y fuera de fase la grasa y agua obteniéndose cuatro Imágenes:

- Agua (“supresión Grasa”)
- Grasa
- Fase (IF)
- Fuera fase (OF)

Secuencias para la valoración ósea

- **Fuera de Fase:**

- Tiene márgenes negros entre la interfase agua y grasa “tinta china”
- Elimina la señal
- En esta fase si el % grasa /agua = 50:50 en voxel indica presencia de grasa y es sugestivo de “BENIGNO”

- **Fase:**

- Aspecto similar a imagen secuencias T1

- **Cociente fuera de fase/ fase (OF/IF)**

El cociente fuera de fase/fase podría ser para valorar la presencia de benignidad o malignidad de una lesión:

- Cociente OF/IF < 0.80 → sugestivo de **BENIGNIDAD**
- Cociente OF/IF >0.80 → sugestivo de **MALIGNIDAD.**

Secuencias de difusión

El ADC es una valoración cuantitativa. Mide la movilidad del agua. Si existe una disminución de la movilidad de las moléculas ↓ del ADC conociéndose como restricción. Las lesiones que restringe suele ser por:

- **Elevada celularidad** (tumor)
- **No Integridad membrana** (infarto)
- **Intersticial** (infección)

Patrones de señal en T1

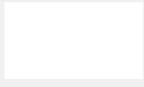
LESIÓN	CARACTERÍSTICAS	ETIOLOGÍAS
	FOCAL HIPERDENSO	Grasa Hemangioma MODIC II Infarto óseo Fibrosis post infección/tumor
	FOCAL HIPODENSO	Resto de MO roja Hemangioma atípico Metástasis Neoplasias proliferativas
	VACÍO DE SEÑAL	Enostosis (islote óseo) Metástasis osteoblásticas Necrosis ósea con gas Osteopoiquilosis Mastocitosis
	DIFUSO HIPERDENSO	MO grasa normal Anemia aplásica
	DIFUSO HIPODENSO	MO roja en jóvenes Reconversión ósea

Tabla 1. Patrones de señal en T1

En las metástasis existe una sustitución de la grasa lo que produce una hiposeñal en T1 respecto al disco-músculo pudiendo servir para la caracterización de las lesiones dicha secuencia o diferenciarlas de otras lesiones. *Tabla 1.* En secuencias T2 la señal es variable.

Diferencias entre metástasis y patología benigna

La aparición de una lesión ósea en un paciente oncológico supone un reto diagnóstico para el radiólogo.

Existen varias características en las diferentes secuencias que pueden ayudar al radiólogo a la diferenciación entre malignidad y benignidad más allá de la morfología, los bordes o la presencia de destrucción de la cortical ósea.

Tabla 1.

MALIGNIDAD (Metástasis)	BENIGNO (Traumatismo agudo- osteoporosis)
Sustitución difusa	Edema heterogéneo
Multifocal	Línea de fractura
Signo de halo (T2)	Reversibilidad
ADC bajo (restricción)	ADC elevado
Cociente OF/IF >0.8	Cociente OF/IF <0.8
Fracción de sustitución de grasa <20%	Fracción de sustitución grasa >20%

Tabla 2. Diferencias entre lesiones benignas y malignas

Materiales y métodos

Se ha llevado a cabo un estudio de casos y controles en 21 pacientes con neoplasia conocida y lesiones óseas de localización no vertebral con sospecha clínica de metástasis. A todos los pacientes se les ha realizado una RM con secuencias convencionales (T1 y T2) y se implementaron adicionalmente las secuencias DIXON y secuencias de difusión con la intención de caracterizar las metástasis.

Las imágenes se analizaron de forma cualitativa identificando las lesiones como benignidad o malignidad por dos radiólogos, uno de ellos con más de 20 años de experiencia y otro un médico residente. La evaluación se realizó por separado entre ellos.

En las evaluaciones por ambos radiólogos se analizaron solo las imágenes de RM convencional además de las DIXON de forma cualitativa. Por otro lado, se calculó el cociente fuera de fase/en fase (OF/IF) de forma independiente.

Se ha realizado un análisis comparativo de las evaluaciones entre ambos radiólogos y entre la valoración de cada radiólogo y los resultados obtenidos mediante el uso del cociente OF/IF. Para ello se ha utilizado el índice Kappa y el test de Fisher ($N < 30$).

La naturaleza de las lesiones fue confirmada mediante anatomía patológica en 5 (28,5 %) de las lesiones o por evolución clínica-radiológica o pruebas funcionales (PET-TC).

Material es y métodos

La correlación interobservador se ha valorado mediante el índice kappa (κ) considerándose los valores según los estándares habituales. *Tabla 3.*

Valor Kappa	Interpretación
<0	Sin concordancia
0.0-0.20	Leve concordancia
0.21-0.40	Baja concordancia
0.41-0.60	Moderada concordancia
0.61-0.80	Sólida concordancia
0,81-1	Concordancia casi perfecta

Tabla 3. Coeficiente de correlación intraclase

Resultados

CARACTERÍSTICAS BASALES

Sexo y edad

De total de los 21 pacientes finalmente analizados 13 era mujeres (61.9%) y 8 (38,1%) ellos eran varones con edades comprendidas entre los 25 y los 93 años.

Tipo de tumor de base

Del total de los pacientes todos ellos tenían una neoplasia conocida de diferente estirpe. *Gráfico 1.*

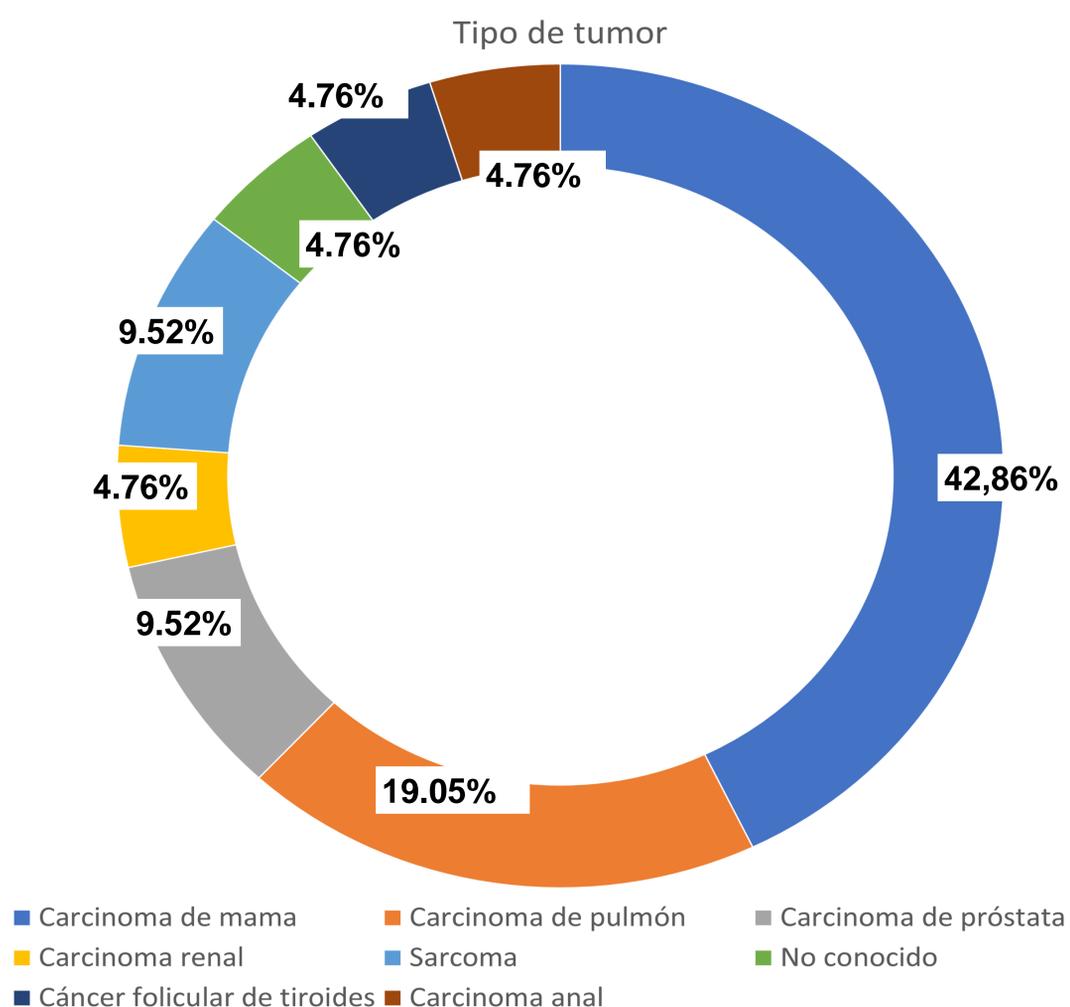


Gráfico 1. Tipo de tumor de base

CARACTERÍSTICAS BASALES

Localización de las lesiones

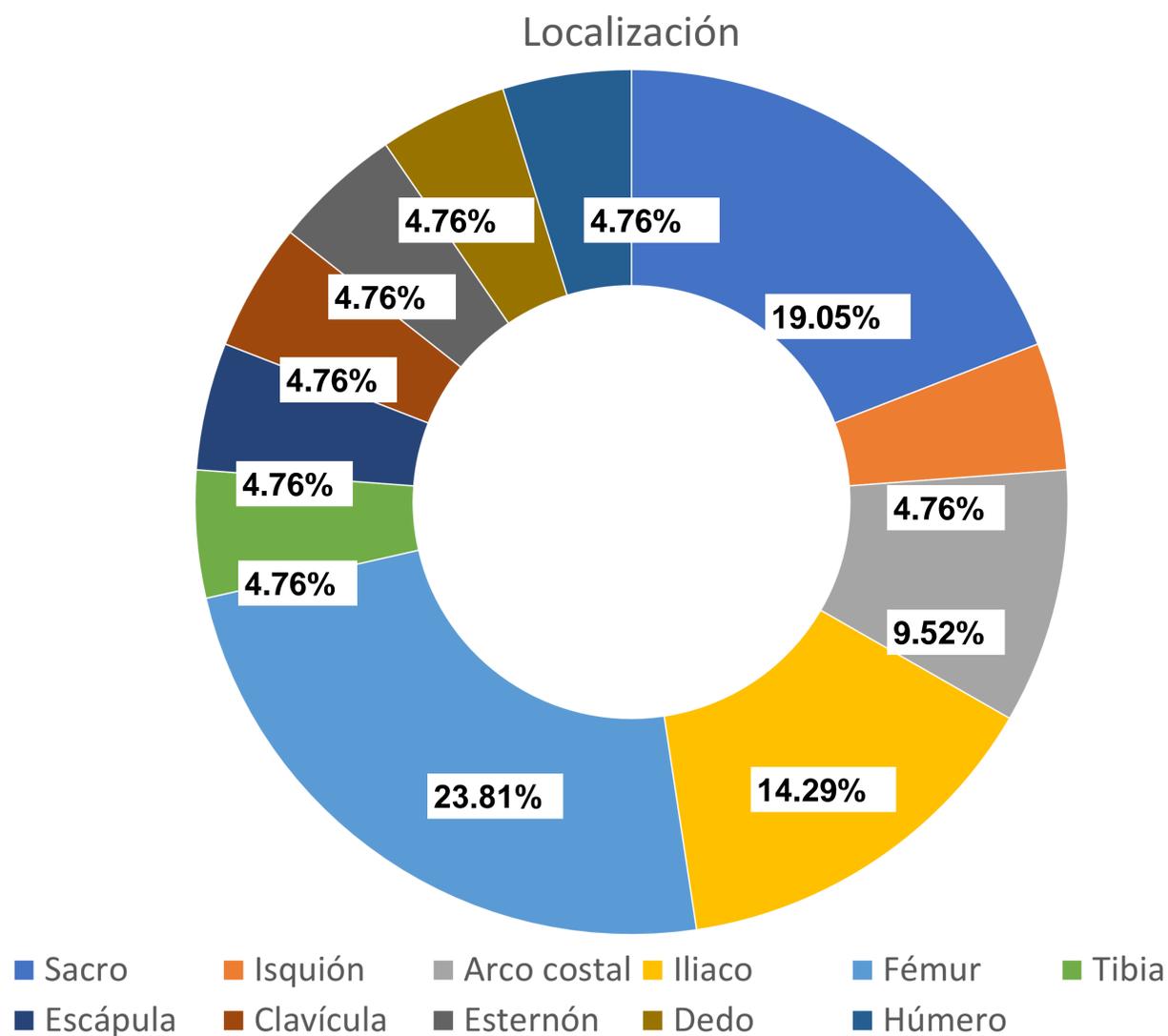


Gráfico 2. Localización de las lesiones

La localización más frecuente de lesión no vertebral en los pacientes con neoplasia conocida fue en el **fémur**, en segundo lugar el hueso **sacro** y en tercer lugar el hueso **iliaco**. Gráfico 2.

CARACTERÍSTICAS BASALES

Se les realizó biopsia a 5 pacientes y el resto de pacientes (16) se consideró la benignidad o malignidad de sus lesiones en función de la evolución clínica-radiológica a largo plazo y/o mediante técnicas funcionales (gammagrafía ósea o PET-TC con glucosa)

Del total de las lesiones se consideraron que 14 eran metástasis, 2 fracturas por estrés o por insuficiencia, 4 lesiones benignas y 1 una reconversión ósea. *Gráfica 3.*

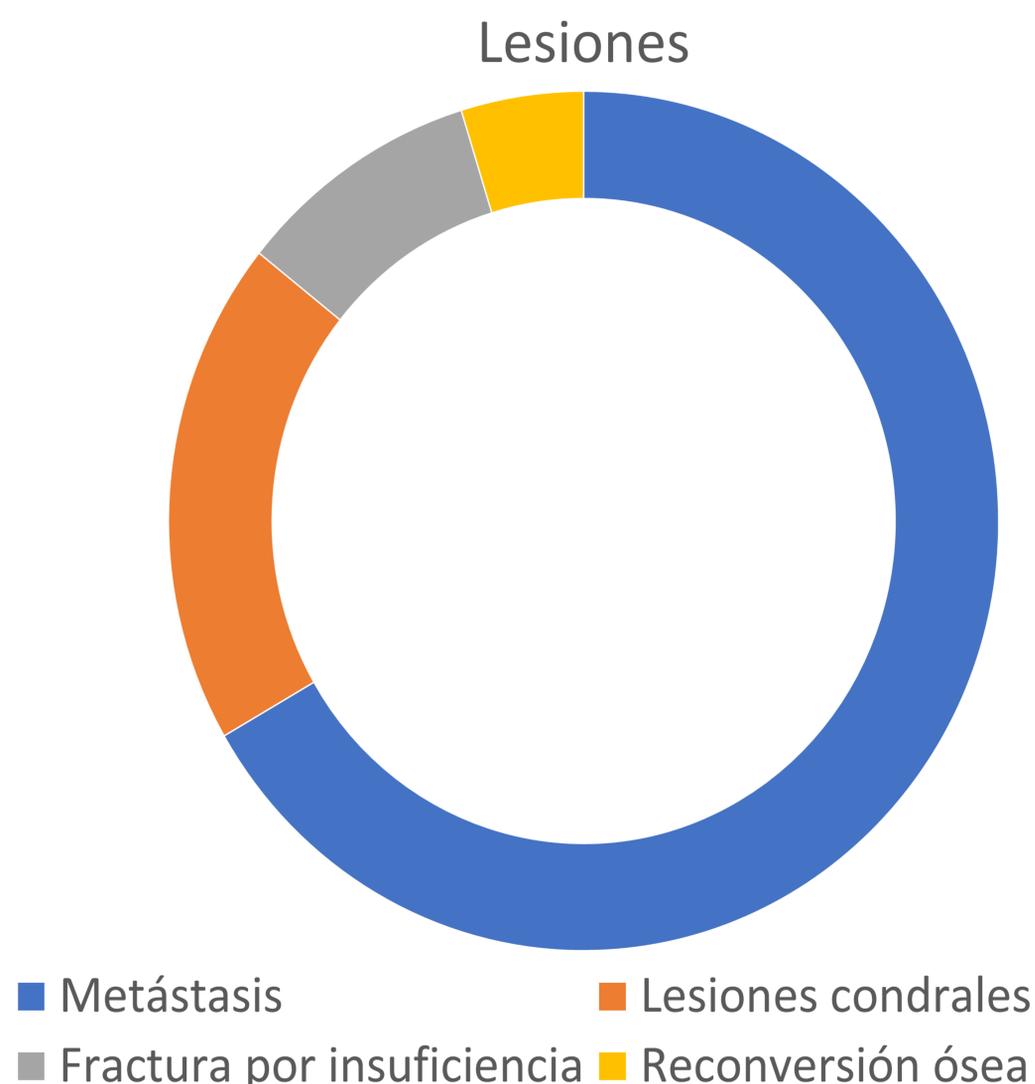


Gráfico 3. Diagnóstico final de las lesiones

Valoración del primer radiólogo

El radiólogo con una experiencia mayor a 20 años realizó su valoración de forma independiente al radiólogo con menor experiencia teniendo en cuenta las secuencias convencionales y las secuencias DIXON de forma cualitativa. *Tabla 4.*

El radiólogo con experiencia determinó que 12 lesiones tenían criterios de metástasis, 8 tenían criterios de benignidad considerándose 4 de ellas lesiones condrales, 3 fracturas por insuficiencia, 1 reconversión ósea y una lesión continuaba siendo indeterminada.

	Valoración por radiólogo con experiencia
Metástasis	12
Benignas	8
Indeterminadas	1

Tabla 4. Valoración por primer radiólogo

Valoración del 2º radiólogo

El radiólogo residente y, por tanto, con menor experiencia realizó una valoración de forma independiente al radiólogo con mayor experiencia teniendo en cuenta las secuencias convencionales y las secuencias DIXON de forma cualitativa. *Tabla 5.*

El radiólogo con menor experiencia determinó mediante la valoración cualitativa de las lesiones que 11 eran metástasis, 5 de ellas eran lesiones benignas considerando que una de ellas una lesión condral y 5 indeterminadas no pudiendo especificar si se trataban de lesiones benignas o malignas.

	Valoración por parte del radiólogo con menor experiencia
Metástasis	11
Benignas	5
Indeterminadas	5

Tabla 5. Valoración por primer radiólogo

Comparativa entre la valoración cualitativa entre ambos radiólogos

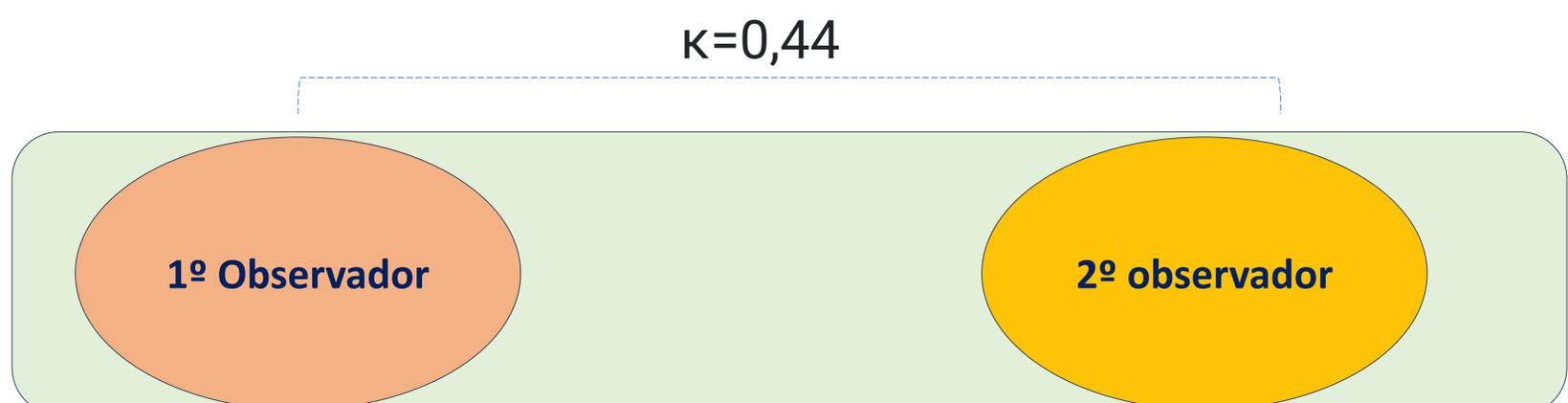


Gráfico 4. Correlación entre la valoración cualitativa de ambos radiólogos

Se llevo a cabo una comparación entre la valoración del primer observador (radiólogo con más de 20 años de experiencia) y la valoración del segundo observador (radiólogo residente) obteniéndose una correlación moderada (**K= 0,44**)

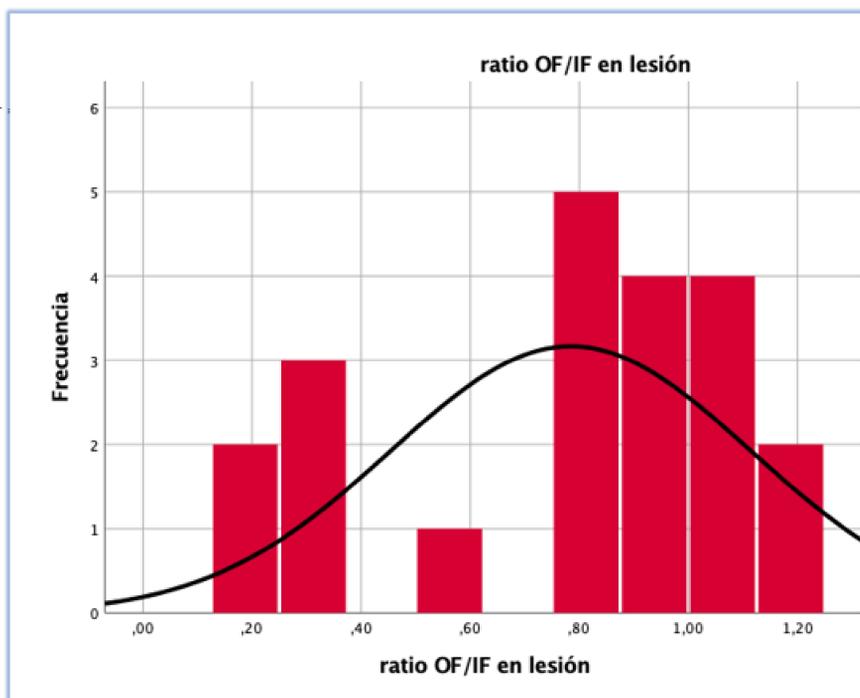
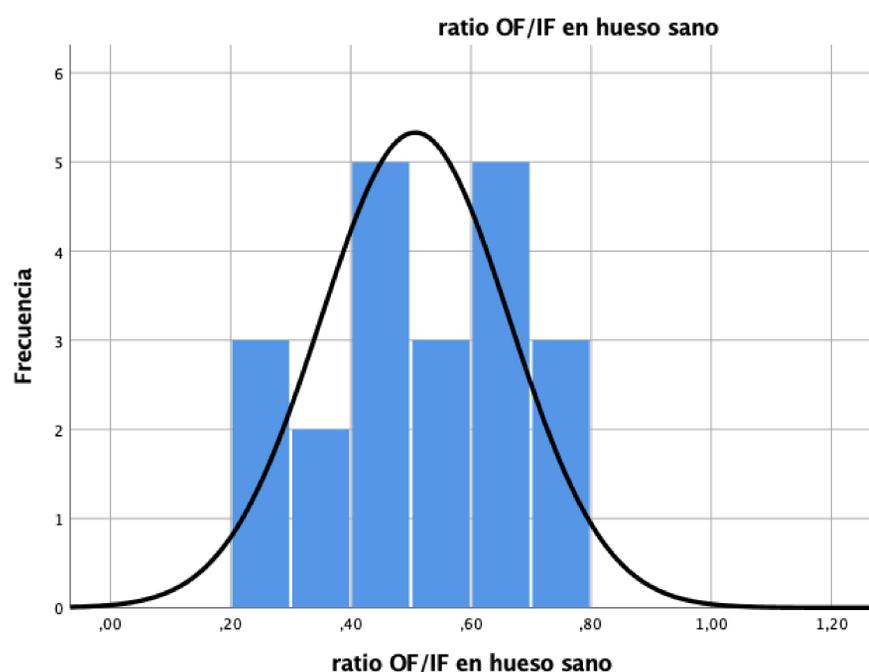
Valoración cuantitativa de las lesiones. Cociente OF/IF

Teniendo en cuenta publicaciones previas el cociente OF/IF las lesiones malignas suelen tener un cociente >0.8 y las lesiones benignas o el hueso sano suele tener un cociente OF/IF < 0.8 . *Tabla 6.*

	Cociente OF/IF Hueso patológico	Cociente OF/IF Lesiones sanas	Cociente OF/IF Hueso sano
Mediana	0,96	0.35	0,5
Rango intercuartílico	0.18	0.42	0.22

Tabla 6. Mediana y rango intercuartílico del cociente OF/IF de las lesiones benignas y el hueso sano y las lesiones malignas.

En nuestro trabajo el cociente OF/IF del hueso sano presentó una mediana de **0.51** con un rango intercuartílico de **0.22**. *Tabla 4 y gráfico 4 a y b.*



Gráfica 4 a y b. a) Mediana y rango intercuartílico del cociente OF/IF del hueso sano. b) Mediana de las lesiones benignas de las lesiones malignas.

En nuestro trabajo el cociente OF/IF de las lesiones malignas presentó una mediana de **0.96** con un rango intercuartílico de **0.18** y el cociente OF/IF de las lesiones benignas fue de **0.35** (incluso menor que el hueso sano) con un rango intercuartílico de **0.42** .
Gráfico 5.

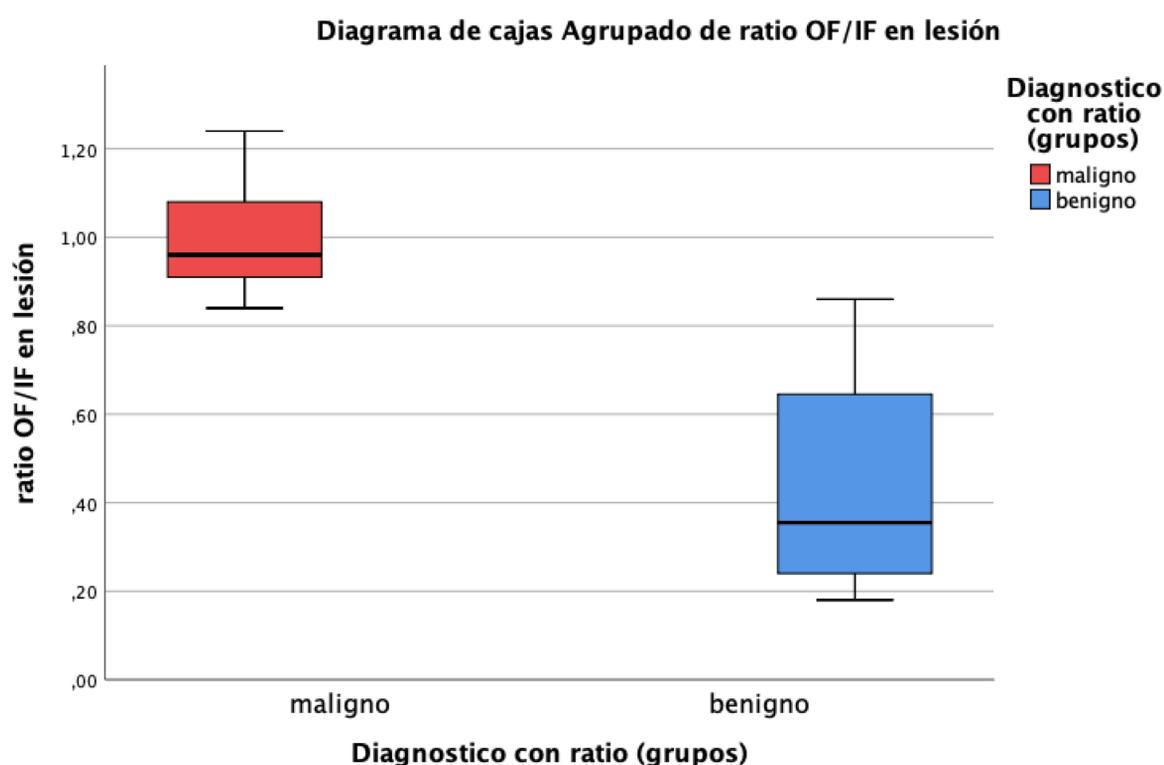
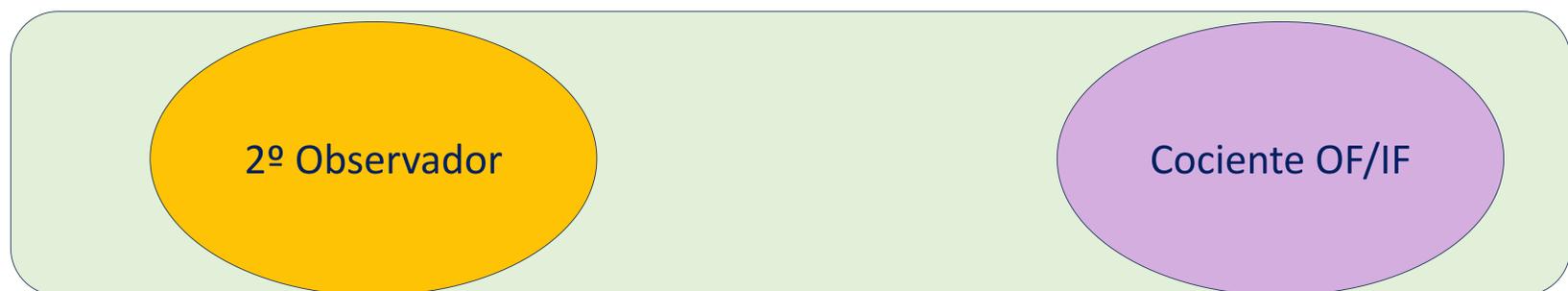
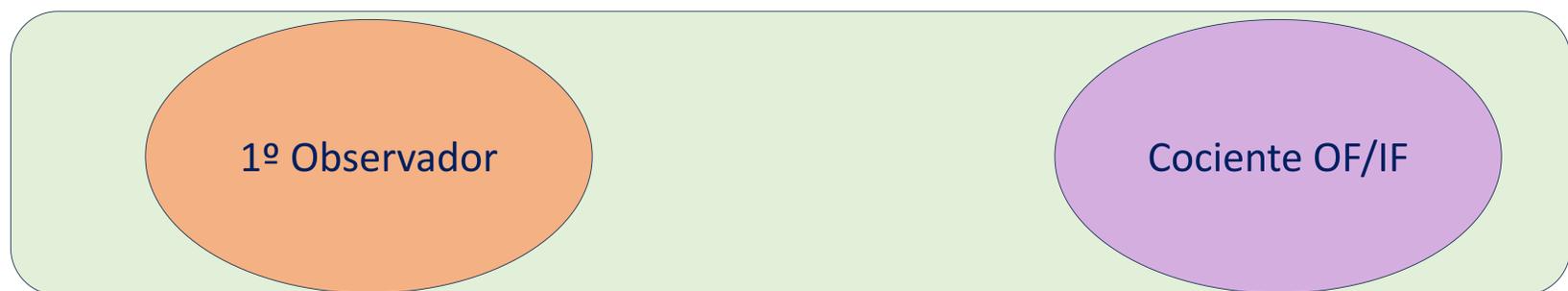


Gráfico 5. Mediana y rango intercuartílico de las lesiones óseas malignas y benignas.

Comparativa entre la valoración cuantitativa y cualitativa

1º Radiólogo

$\kappa=0,90$



2º Radiólogo

$\kappa=0,52$

Gráfico 7. Correlación entre la valoración cualitativa de ambos radiólogos de forma independiente con el cociente OF/IF

Se realizó el cociente OF/IF en todas las lesiones. Se comparó la correlación entre la valoración del 1º observador y el 2º observador y el cociente OF/IF de forma independiente obteniéndose. Gráfico 7:

Valoración 1º radiólogo y cociente OF/IF

La correlación entre el 1º radiólogo y el coeficiente OF/IF fue casi perfecta ($\kappa=0,90$)

Valoración 2º radiólogo y cociente OF/IF

La correlación entre el 2º radiólogo y el coeficiente OF/IF fue moderada ($\kappa=0,52$)

Correlación entre la valoración cuantitativa y cualitativa y el diagnóstico definitivo

Se comparó la valoración del primer radiólogo (radiólogo experimentado), la valoración del segundo radiólogo (con menor experiencia) y el cociente OF/IF de forma independiente con el diagnóstico definitivo. *Gráfico 8.*

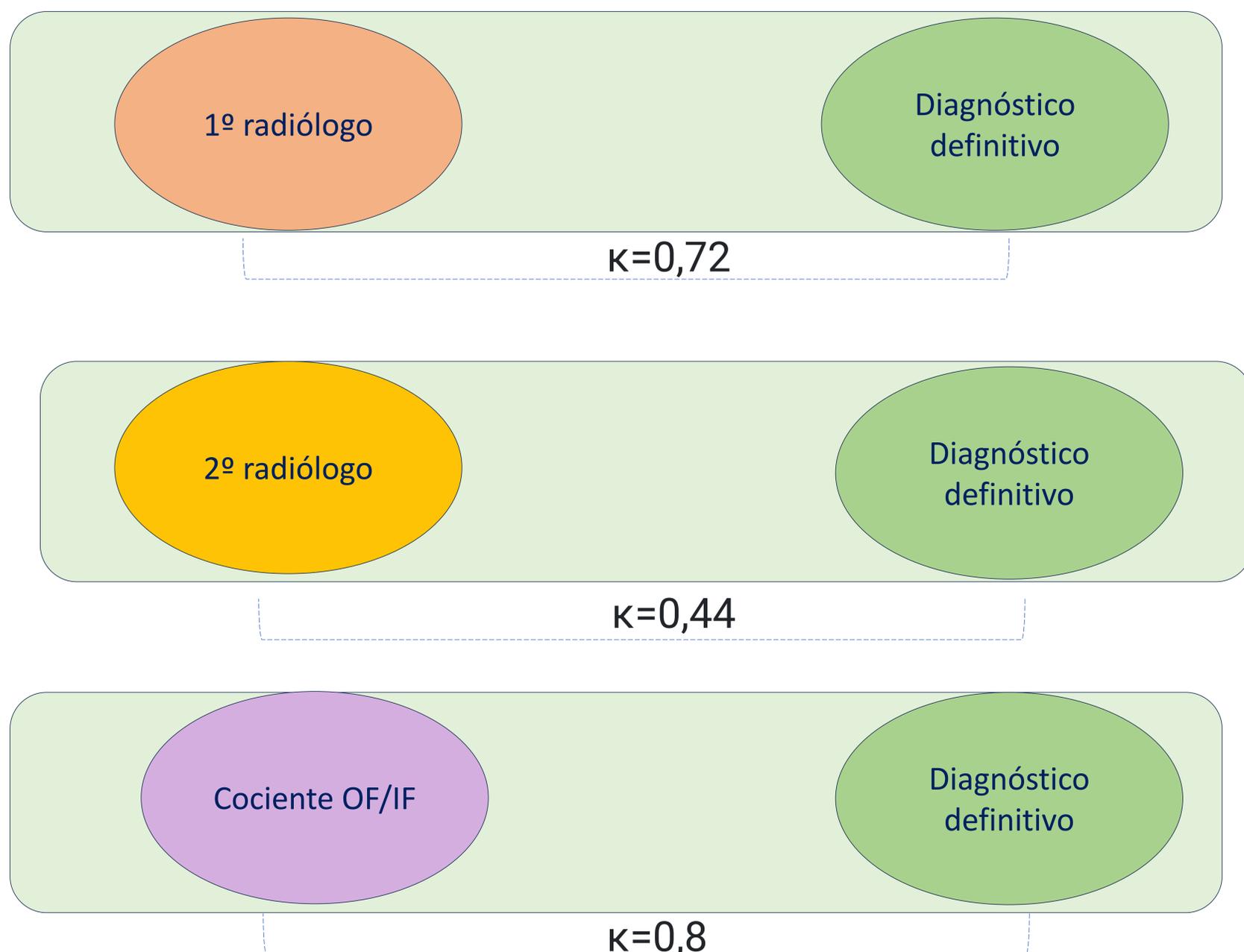


Gráfico 8. Correlación entre la valoración cualitativa de ambos radiólogos y el cociente OF/IF con el diagnóstico definitivo.

Correlación entre la valoración cuantitativa y cualitativa y el diagnóstico definitivo

Valoración entre el 1º radiólogo y diagnóstico definitivo

La correlación entre la valoración de un radiólogo experimentado y el diagnóstico definitivo fue sólida ($\kappa=0,72$).

Valoración entre el 2º radiólogo y diagnóstico definitivo

La correlación entre la valoración de un radiólogo experimentado y el diagnóstico definitivo fue moderada ($\kappa=0,44$).

Valoración entre el cociente OF/IF y el diagnóstico definitivo

La correlación entre la valoración de un radiólogo experimentado y el diagnóstico definitivo fue sólida ($\kappa=0,80$).



Figura 1. T1 coronal

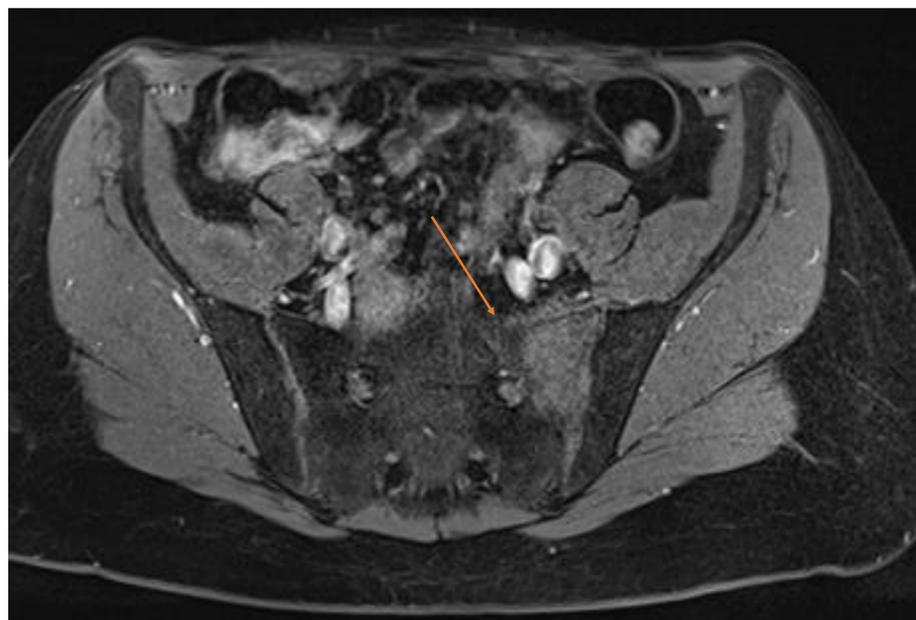


Figura 2. T2 axial

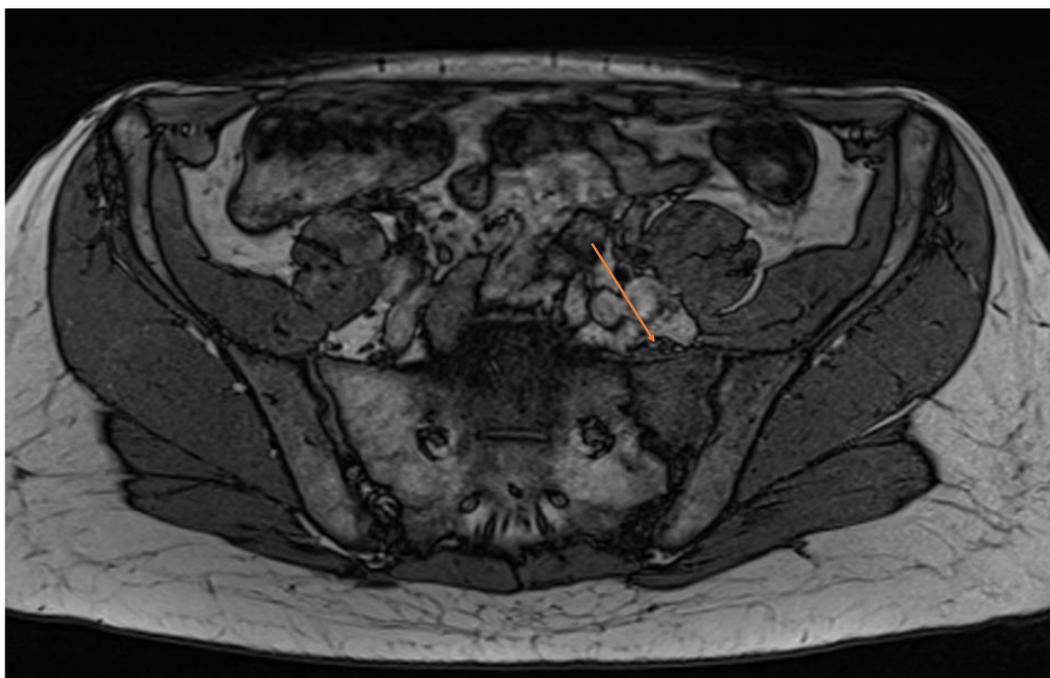


Figura 3. Dixon T1

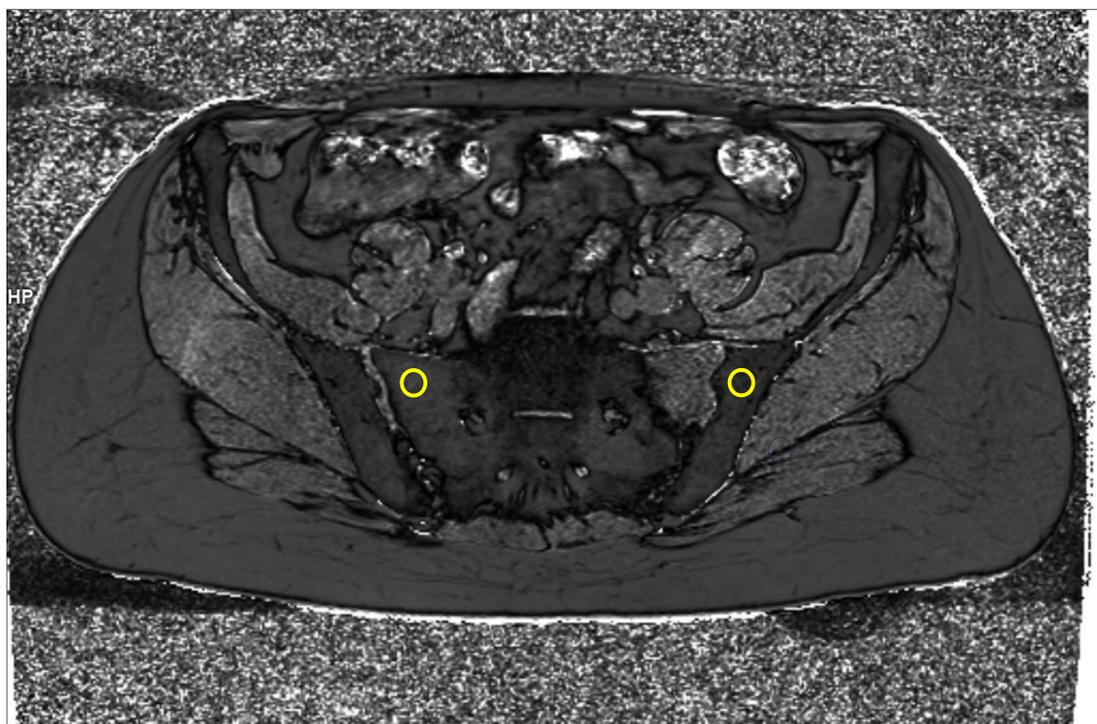


Figura 4. Cociente OF/IF

Figuras 1-4. Lesión en ala sacra izquierda bien definida. La lesión no muestra grasa en su interior lo que sugiere remplazamiento medular sugestivo de componente infiltrativo tumoral con fractura patológica asociada. El cociente OF/IF en la lesión fue de 0.86 y de 0.71 en el lado sano.

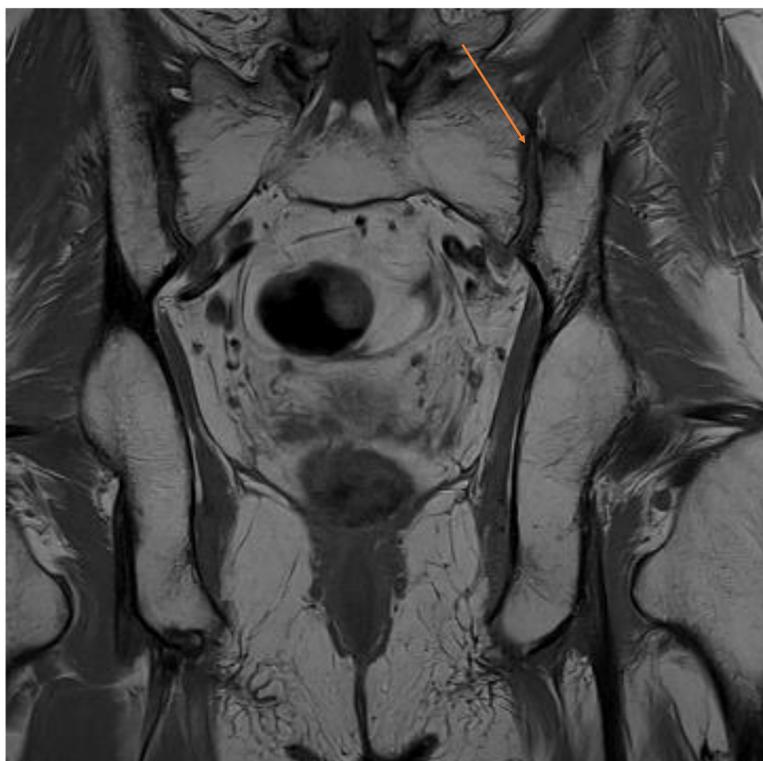


Figura 5. T1 coronal

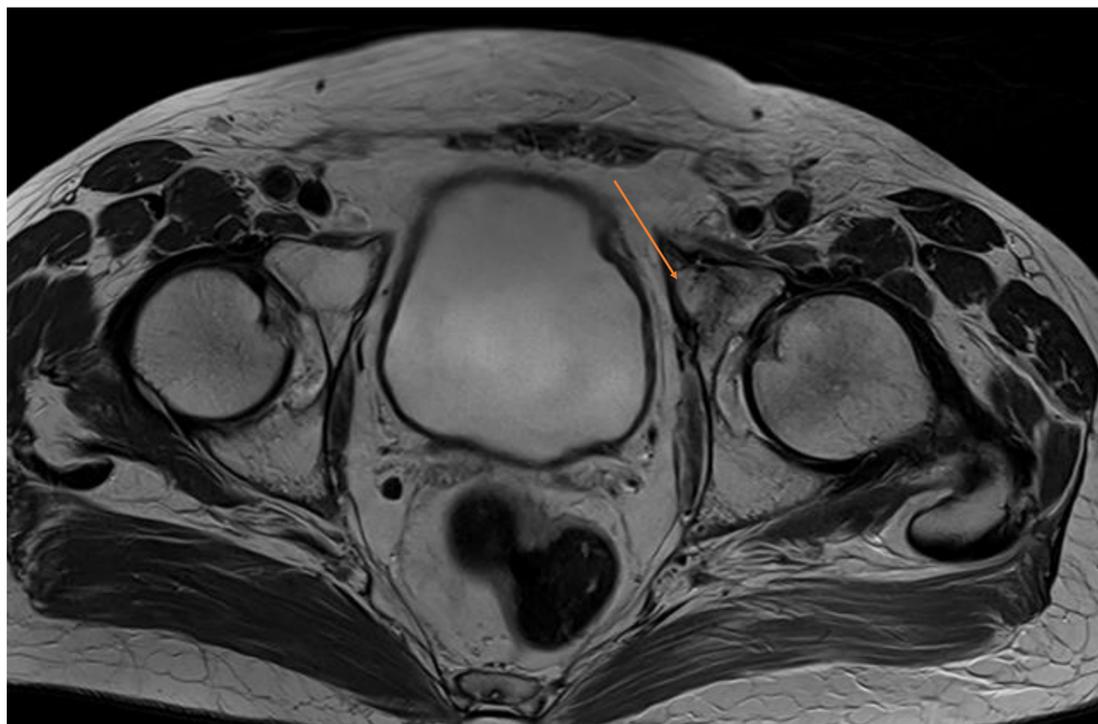


Figura 6. T2 axial

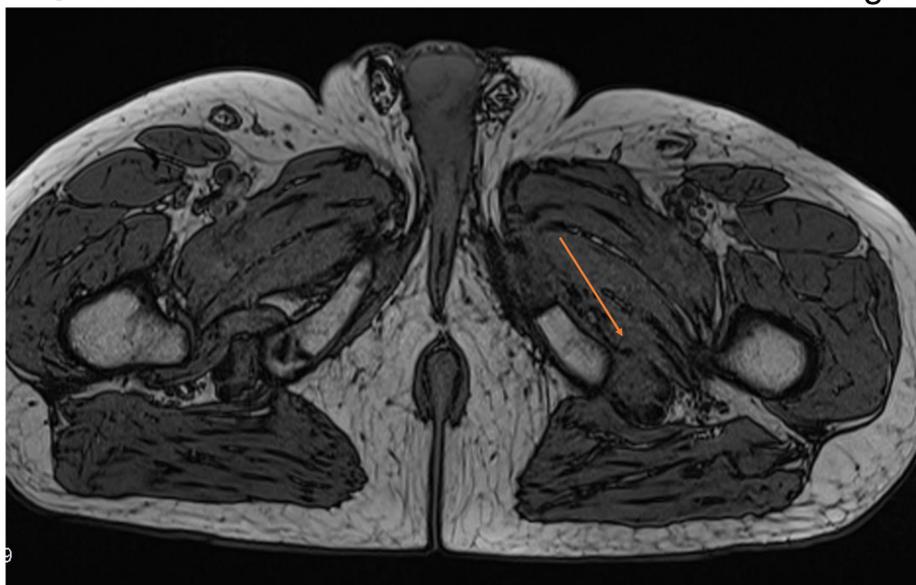


Figura 7. Dixon T1 axial

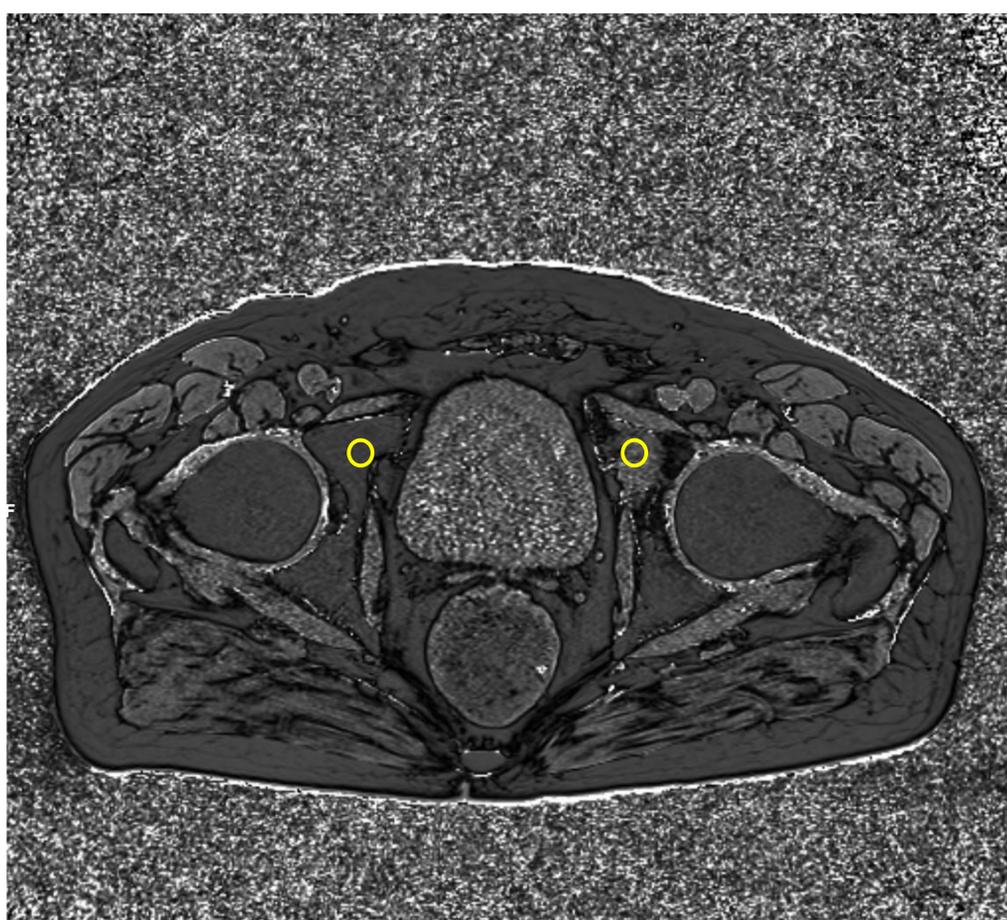


Figura 8. Cociente OF/IF

Figura 5-8. Paciente con cáncer de próstata con presencia de lesión en rama iliopubiana izquierda hipointensa en T1 y T2 sugestiva de metástasis. El cociente OF/IF en la lesión fue de 0.96 y en el lado sano control 0.71.

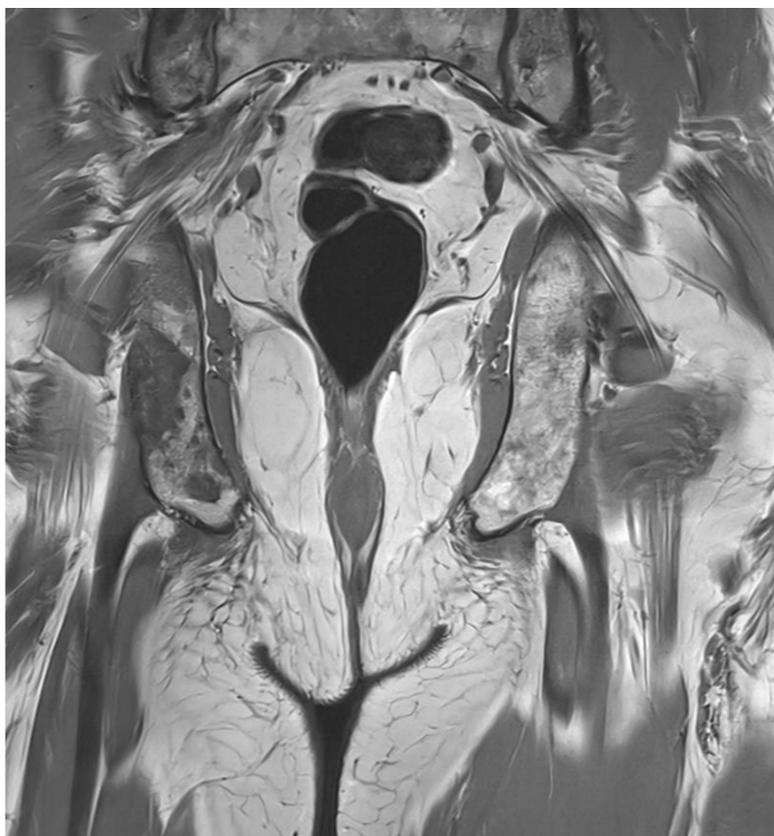


Figura 9. T1 coronal

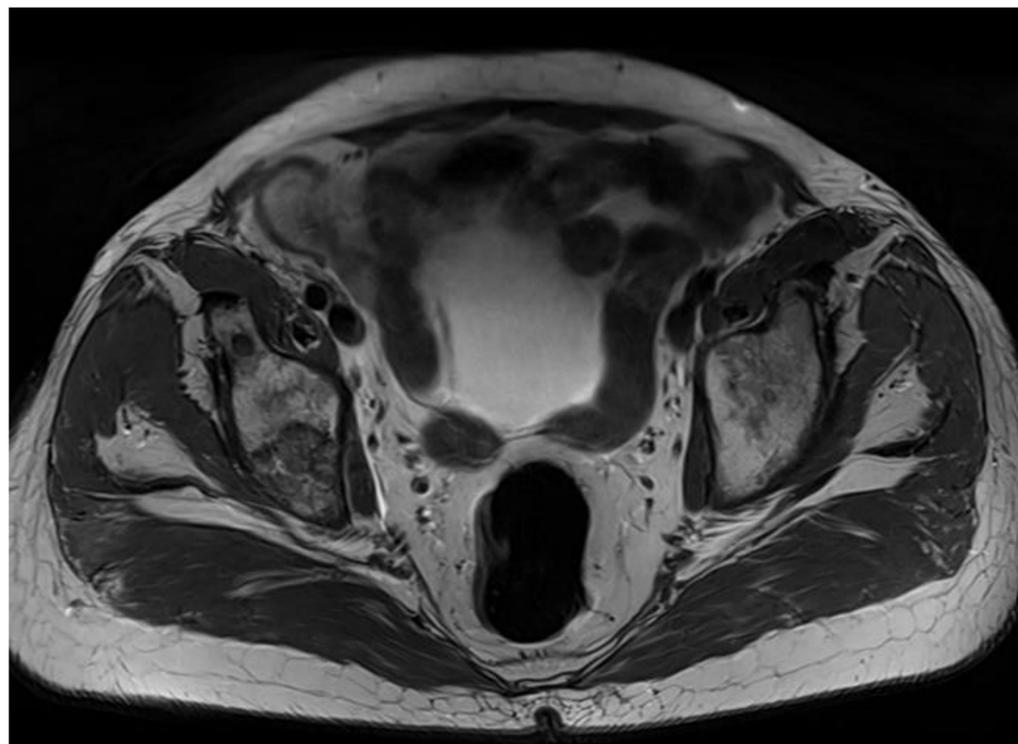


Figura 10. T2 axial

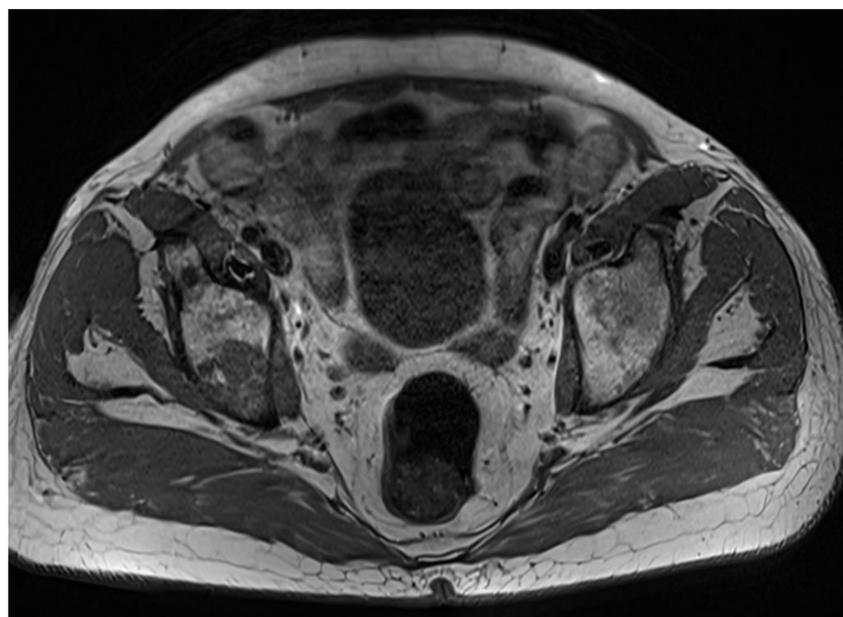


Figura 11. T1 Dixon

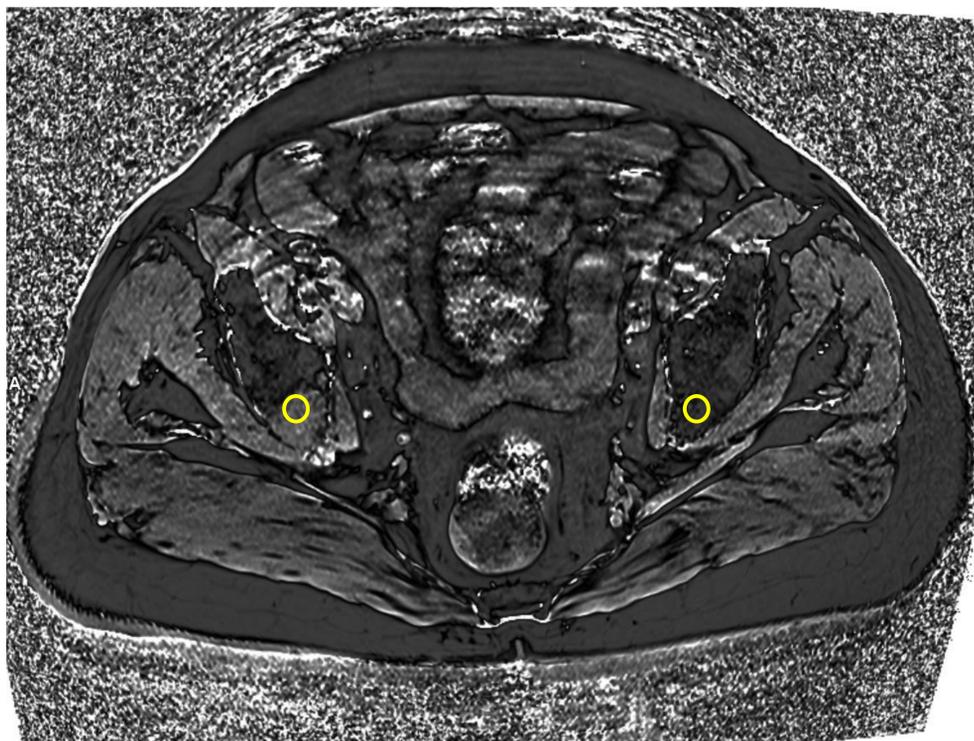


Figura 12. Cociente OF/IF

Figura 9-12. Paciente con antecedentes de adenocarcinoma de pulmón. Lesión en hueso iliaco derecho en paciente oncológico sugestivo de metástasis. El cociente OF/IF fue de 1.1 en la lesión y de 0.48 en el lado sano.

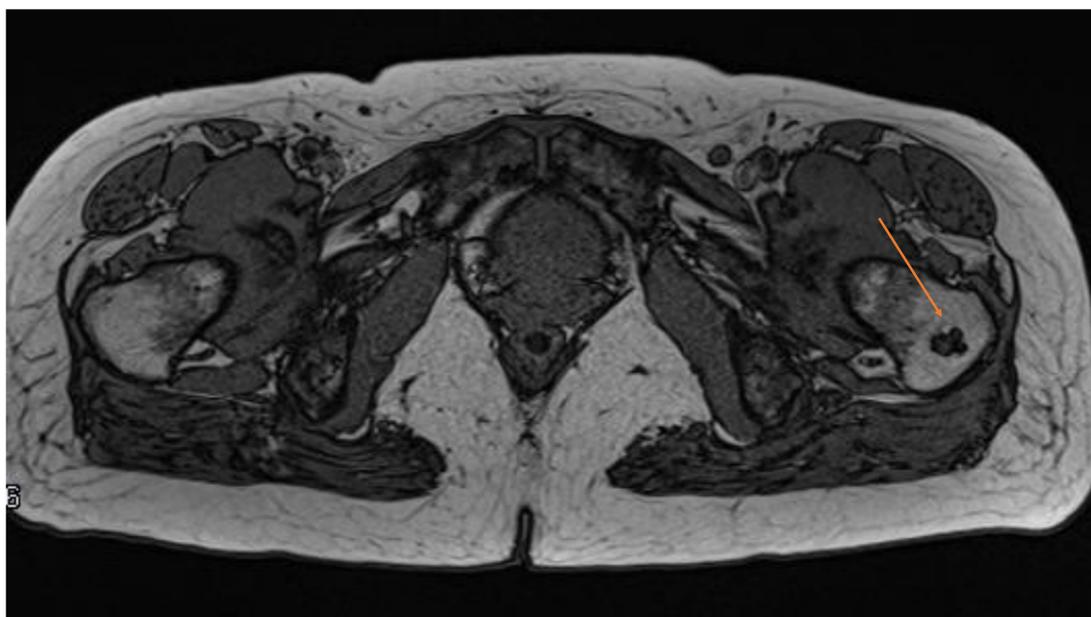


Figura 13. T1 Dixon axial

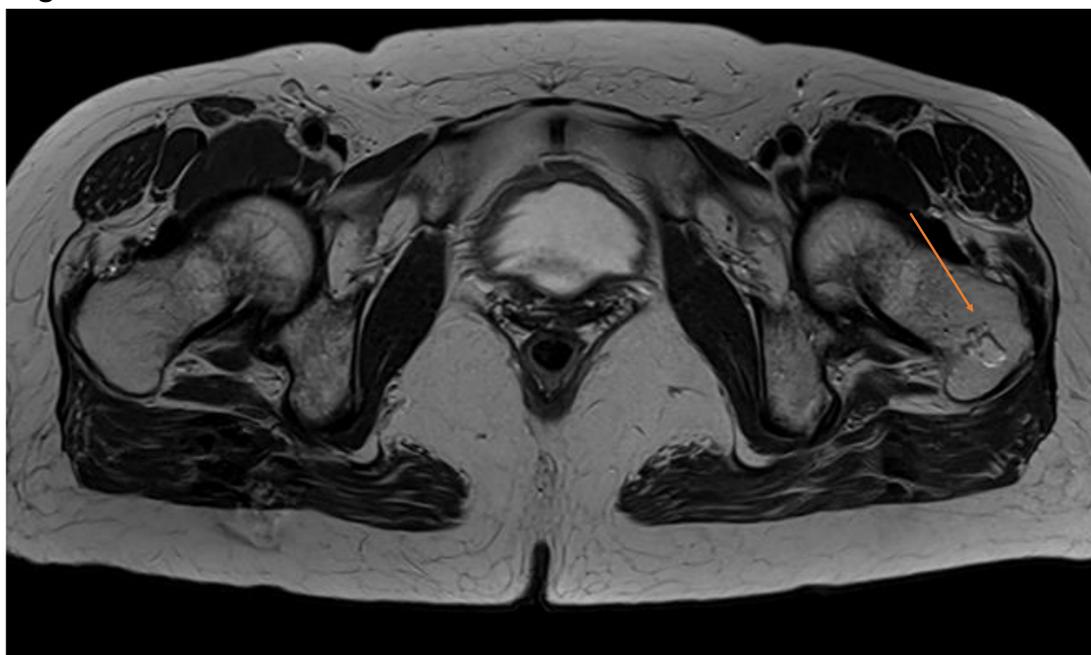


Figura 14. T2 axial

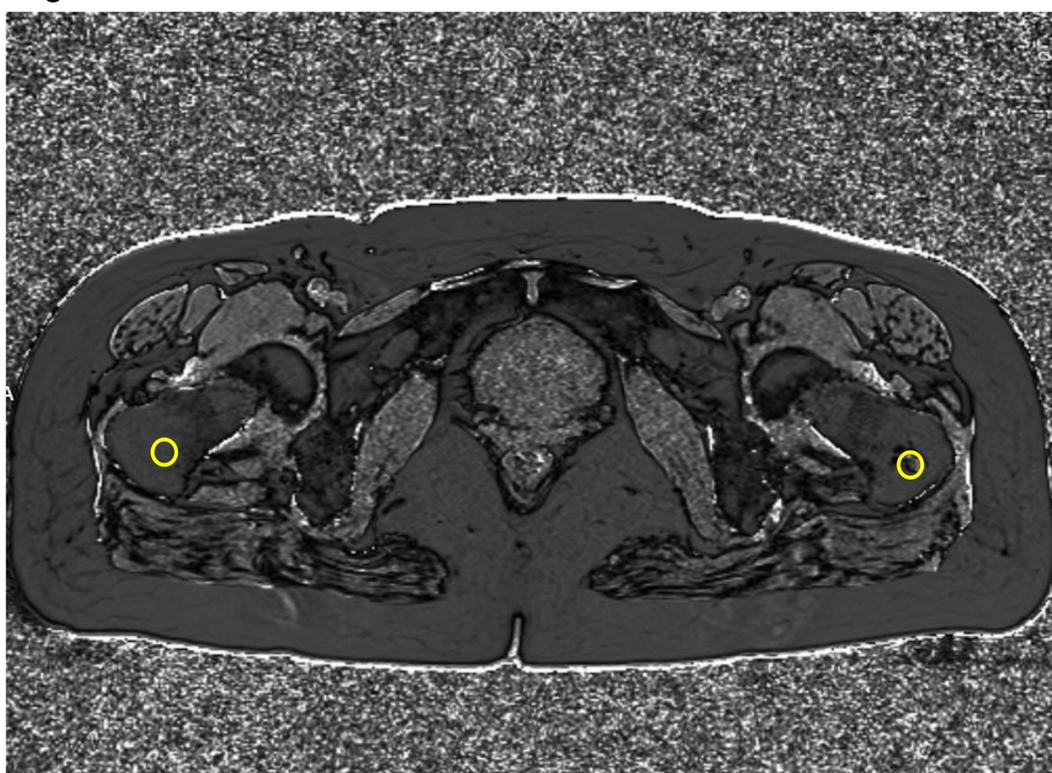


Figura 15. Cociente OF/IF

Figura 13-15. Paciente con cáncer de mama. Lesión en región pertrocantérea femoral izquierda sin criterios de agresividad radiológica hipointensa en T1 e hiperintensa en T2. El cociente OF/IF fue en la lesión de 0.7 y en el lado sano 0.7.



Figura 16. T1 coronal

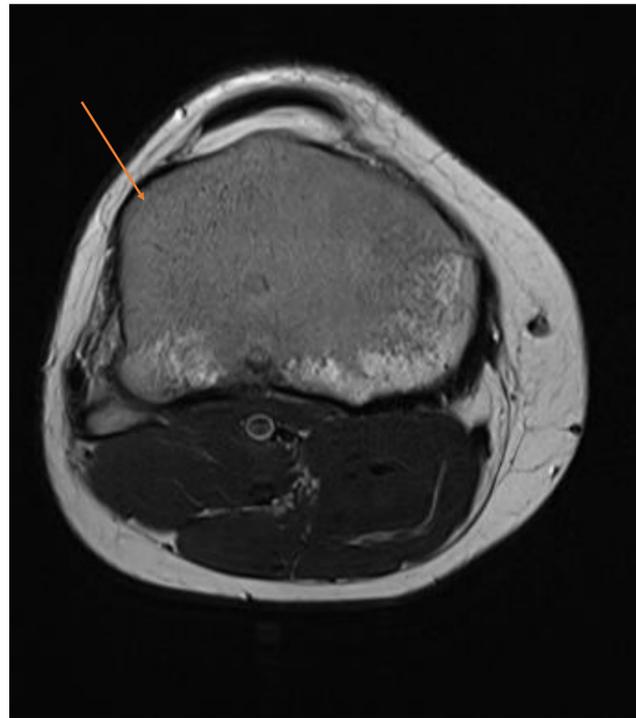


Figura 17. T2 axial

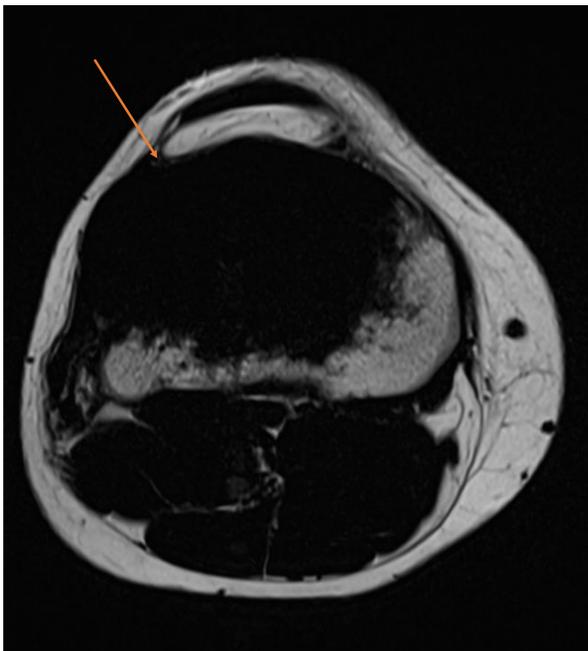


Figura 18. T1 Dixon axial

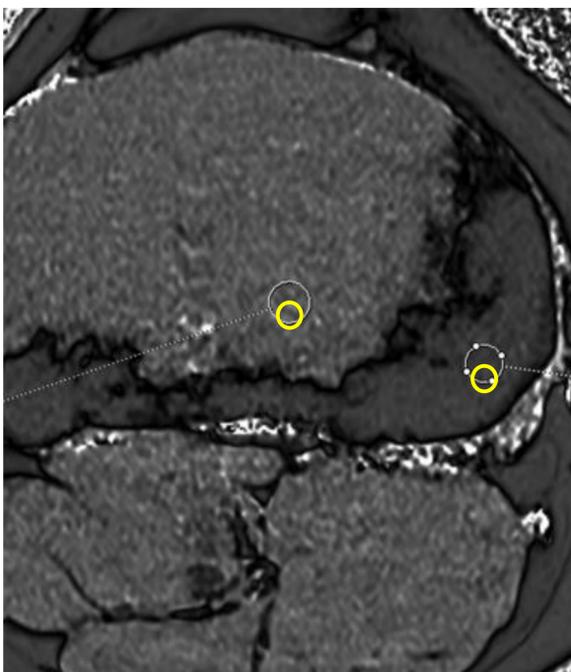


Figura 19. T2 axial

Figura 16-19. Paciente con sarcoma conocido. Se evidencia un patrón infiltrativo difuso de la medular ósea a nivel epifiso-metafiso-fiafisario hipointenso en T1 e hipointenso en T2. El cociente OF/IF de la lesión fue de 1 y el lado sano de 0.67. Los hallazgos son compatibles con metástasis.



Figura 20. T1 coronal

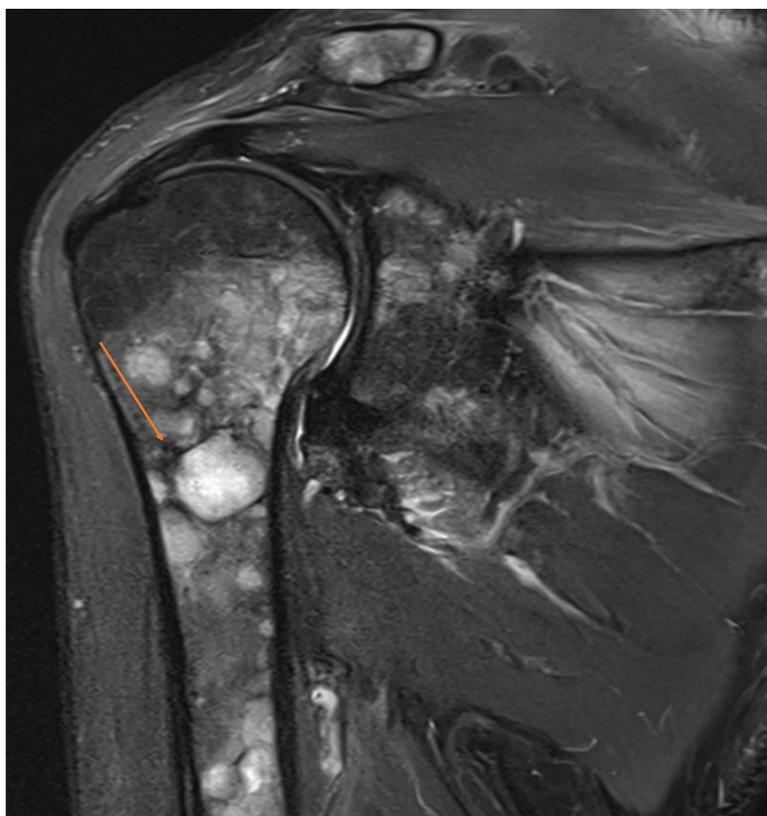


Figura 21. T2 coronal

Figura 20-22. Paciente con neoplasia de mama conocida. Remplazamiento de la señal de la MO en extremo proximal del húmero con lesiones focales intraóseas de aspecto infiltrativo. El cociente OF/IF en la lesión fue de 0.87 y en el lado sano 0.63.

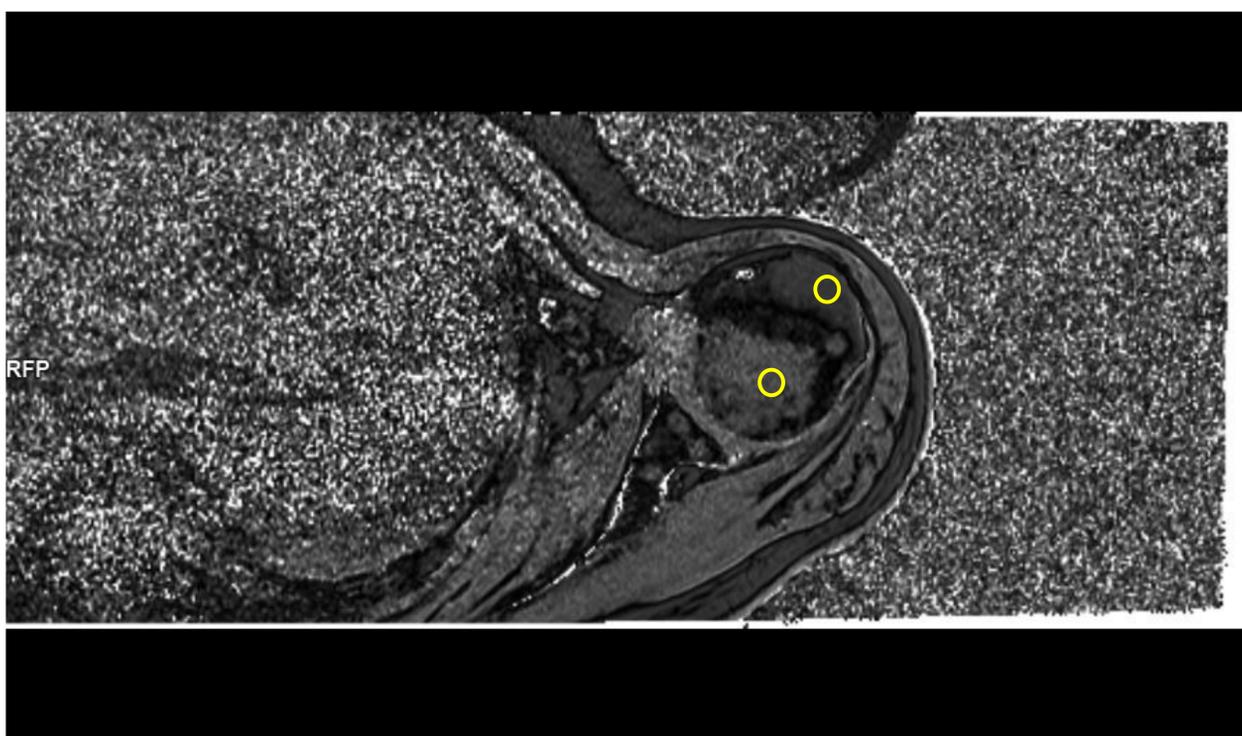


Figura 22. Cociente OF/IF

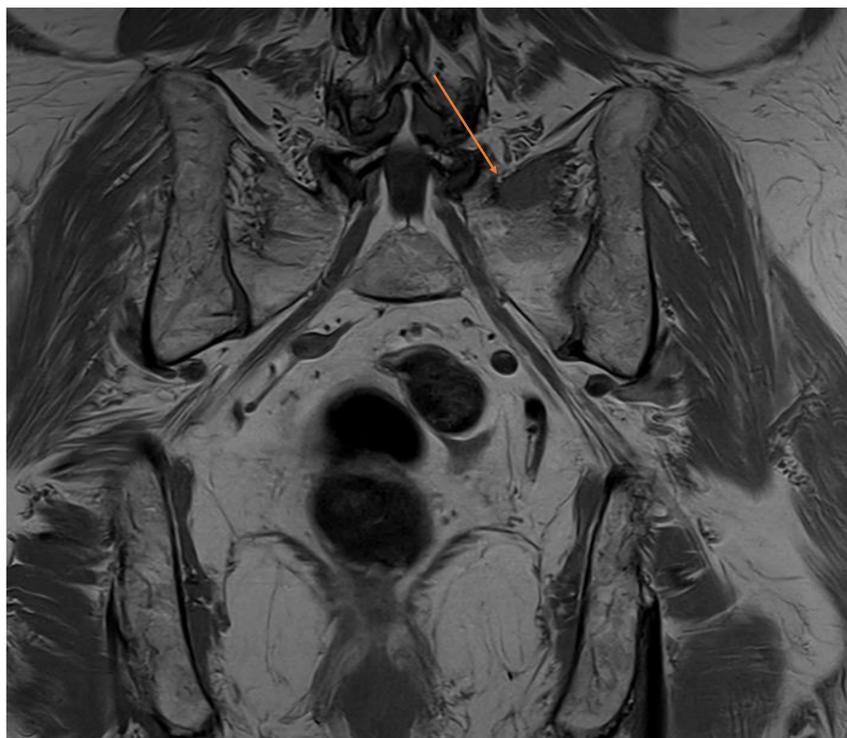


Figura 23. T1 coronal

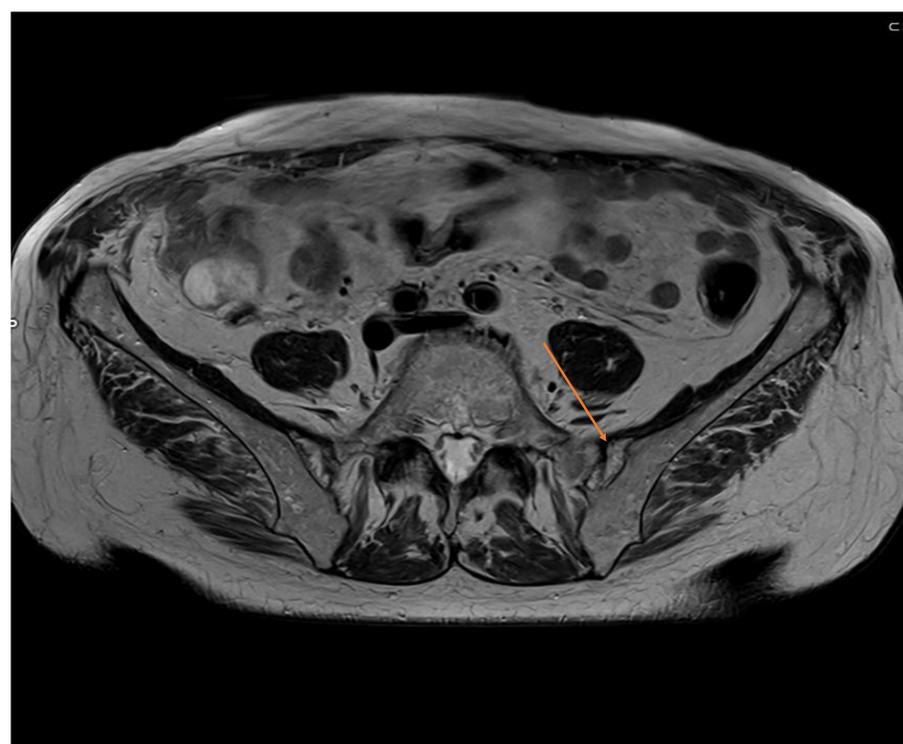


Figura 24. T2 axial

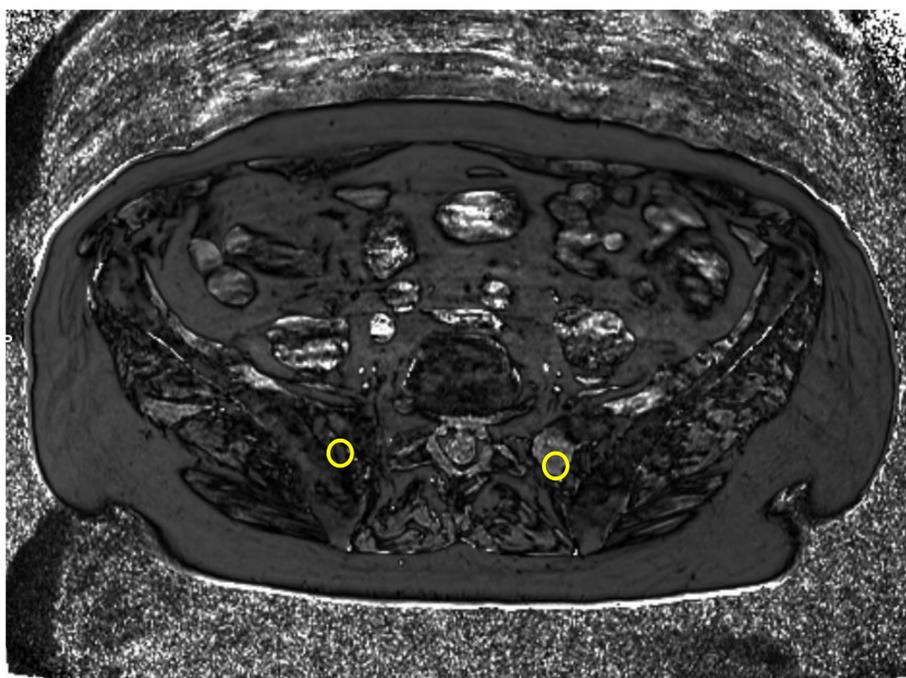


Figura 25. Cociente OF/IF

Figura 23-25. Lesión focal infiltrativa en ala sacra izquierda a la altura de S1 sugestiva de afectación tumoral secundaria en paciente con carcinoma de mama. El cociente OF/IF de la lesión fue 0.91 y el lado de hueso sano fue de 0.50.

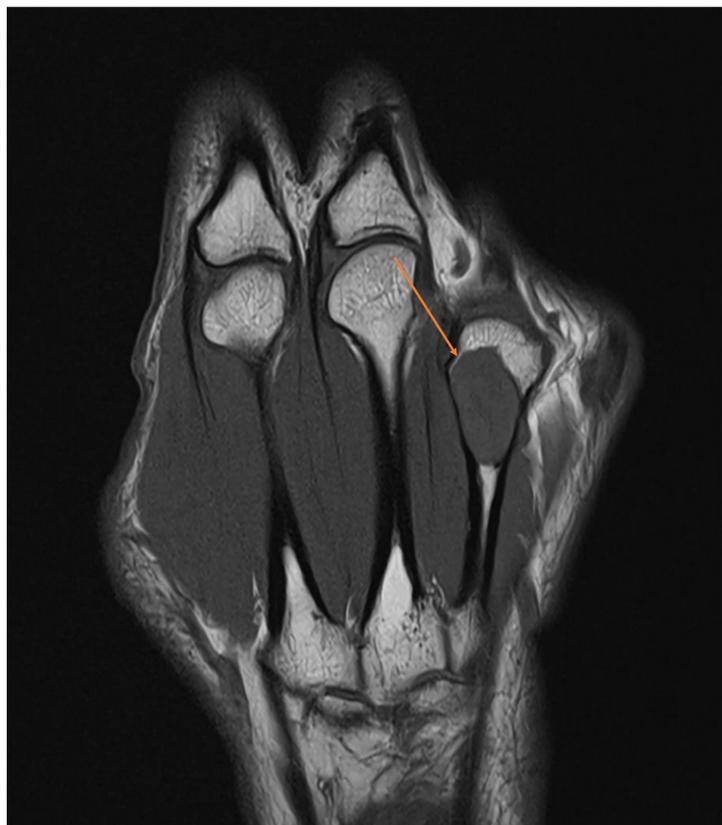


Figura 26. T1 coronal



Figura 27. T2 axial

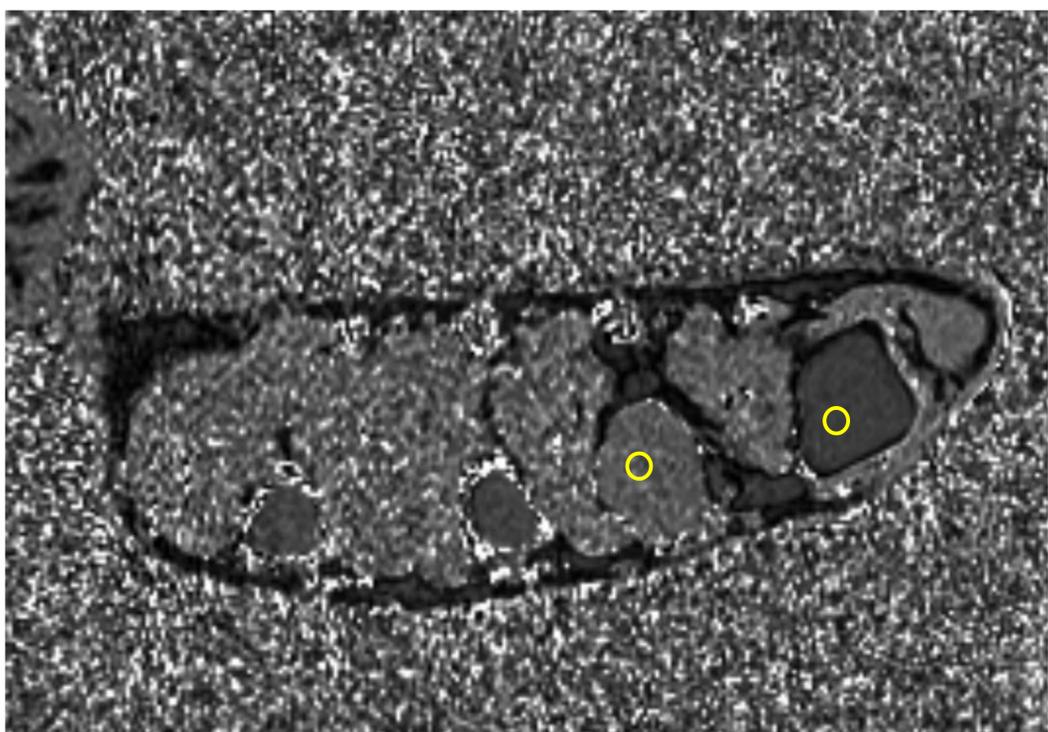


Figura 28. Cociente OF/IF

Figura 26-28. Lesión ósea expansiva en región metafisodiafisaria del extremo distal del cuarto meta de la mano con adelgazamiento endóstico de la cortical sin asociar fractura patológica ni edema. La lesión es de contornos bien definidos discretamente lobulados, no presenta matriz calcificada, por su morfología, localización y características de señal es compatible con tumor de estirpe condral sin criterios de agresividad radiológica compatible con encondroma. El cociente OF/IF de la lesión fue de 0.19 y el hueso sano 0.6.



Figura 29. T1 coronal

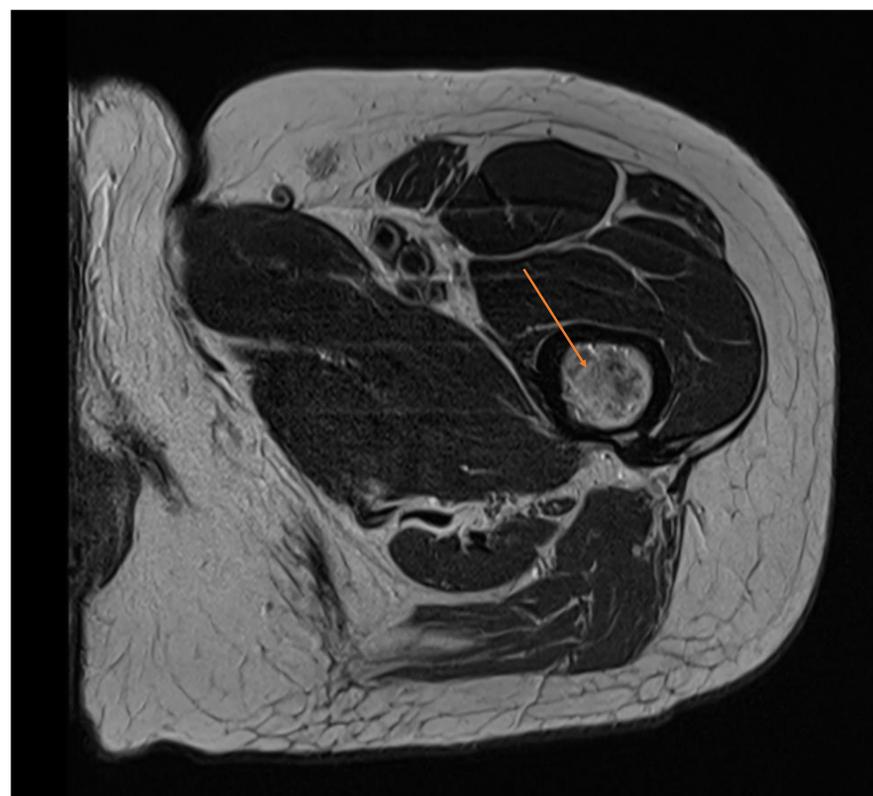


Figura 30. T2 axial c

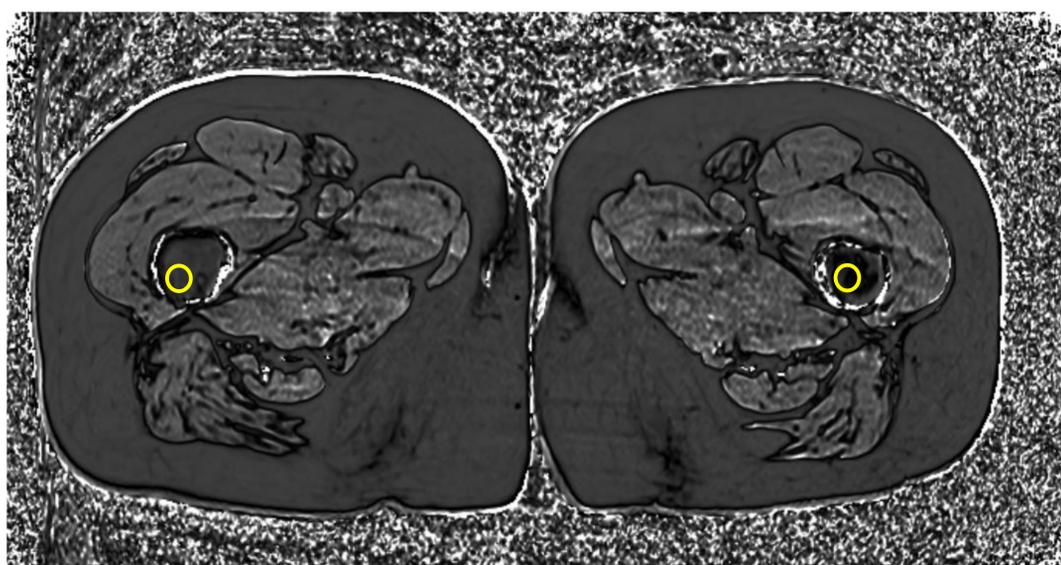


Figura 31. Cociente OF/IF

Figura 29-31. Lesión endomedular en tercio proximal de la diáfisis femoral izquierda que afecta exclusivamente a la medular del hueso. Es ligeramente hipointensa en potenciación T1 y presenta una caída de señal en secuencia DIXON fuera de fase que sugiere un comportamiento no agresivo. El cociente OF/IF de la lesión fue 0.29 y el del lado sano de 0.42.

Conclusiones

- La caracterización de las lesiones óseas en pacientes con metástasis conocidas constituye un reto para el radiólogo y aún mayor en el que tiene menor experiencia.
- A pesar de disponer de una N de pequeño tamaño se corroboró que el cociente OF/IF en lesiones malignas suele ser mayor de 0.8 y en el hueso sano y en lesiones benignas menor de 0.8.
- La valoración de un radiólogo experimentado y el uso del cociente de OF/IF tienen una correlación sólida con el diagnóstico definitivo en la caracterización de lesiones óseas no vertebrales en pacientes con neoplasias conocidas tanto si se tienen una etiología benigna como maligna.
- El cociente OF/IF puede ayudar al radiólogo experimentado a corroborar su valoración cualitativa en pacientes oncológicos con lesiones óseas y, por otro lado, ayudar a la caracterización de lesiones al radiólogo menos experimentado que con frecuencia presenta dificultad para caracterizar las mismas en estos pacientes.

Bibliografía

1. *Vilanova JC. Functional MRI Assessment of Musculoskeletal Malignancies with Functional MR Imaging. Magn Reson Imaging Clin N Am. 2016*
2. *Vilanova JC et al. Diffusion-weighted whole-body MR screening, Eur J Radiol 2008 Sep;67(3):440-7.*
3. *Balliu E, Vilanova JC, Diagnostic value of apparent diffusion coefficients to differentiate benign from malignant vertebral bone marrow lesions. Eur J Radiol. 2009*
4. *Martel Villagrán J. Precisión de la resonancia magnética en la diferenciación entre lesión vertebral maligna y benigna: papel de las secuencias de difusión, del cociente fuera de fase/en fase y de los valores del coeficiente de difusión aparente Radiologia. 2015.*
5. *Schmeel FC, et al. Proton density fat fraction (PDFF) MR imaging for differentiation of acute benign and neoplastic compression fractures of the spine Eur Radiol. 2018*