

VALOR DIAGNÓSTICO DEL MODELO MONOEXPONENCIAL Y DE LOS MODELOS AVANZADOS DE LA DIFUSIÓN EN LA CARACTERIZACIÓN DE LAS LESIONES TUMORALES DE CABEZA Y CUELLO

Ewa J. Maciag, Teodoro Martín Noguero, Antonio Luna Alcalá.

HT médica. Jaén.

Objetivos

- **Evaluación de la utilidad** de las técnicas avanzadas de difusión (IVIM y kurtosis) en la caracterización de lesiones tumorales de cabeza y cuello.
- **Comparación** de las técnicas avanzadas de difusión (IVIM y kurtosis) con el modelo monoexponencial del análisis de difusión (DWI).

Revisión del tema

Las técnicas de la difusión clásica (DWI) han demostrado una amplia utilidad en la valoración de las lesiones de cabeza y cuello. Representan el **modelo monoexponencial** donde el único compartimento que se valora es el espacio intersticial-extracelular. Recientemente las posibilidades diagnósticas han sido ampliadas mediante utilización de los modelos de difusión más avanzados. Dichos modelos valoran no solo el espacio extracelular sino también la **difusión del agua asociada a las membranas celulares (análisis de curtosis)** y la del agua situada a nivel intravascular (**módulo del movimiento incoherente intravóxel, IVIM**), sin necesidad de la utilización del contraste intravenoso.

1. Difusión clásica (DWI/ADC).

Es un estudio complementario a las secuencias morfológicas, permite detectar lesiones sospechosas de pequeño tamaño, definir el carácter de una lesión diferenciando componentes sólidos (hipercelulares) de componentes líquidas (acelulares) y discrimina entre lesiones benignas y malignas utilizando el estudio cuantitativo mediante el cálculo del valor de ADC.

En los **tejidos sanos** las moléculas de agua se distribuyen de manera libre en el espacio y su movimiento no está restringido por las paredes celulares por lo que tras el primer pulso de gradiente cambian de posición. Debido al desplazamiento no se verán modificadas por el segundo pulso de gradiente, lo que provocará una pérdida de señal. (*Figura 1*)

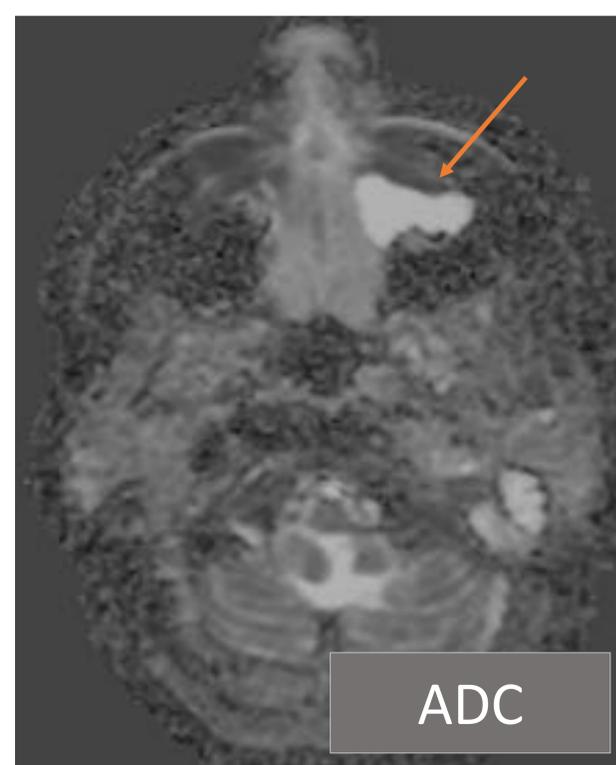
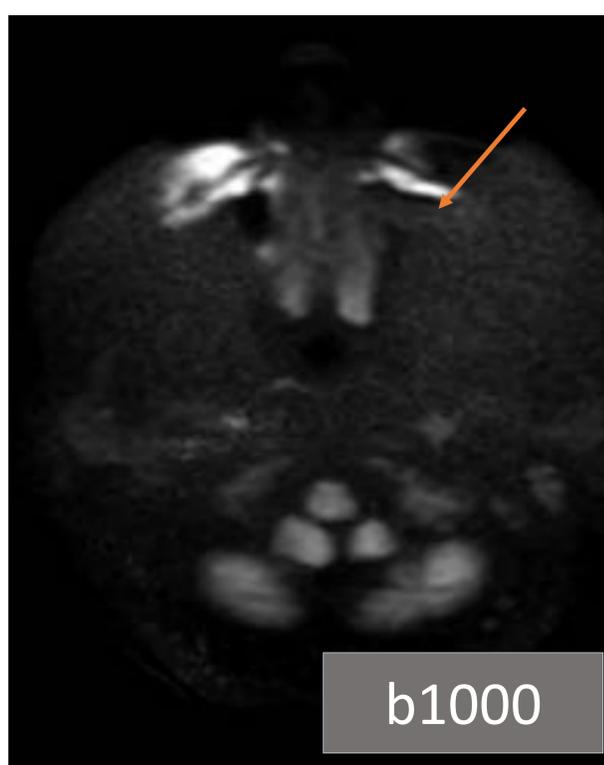
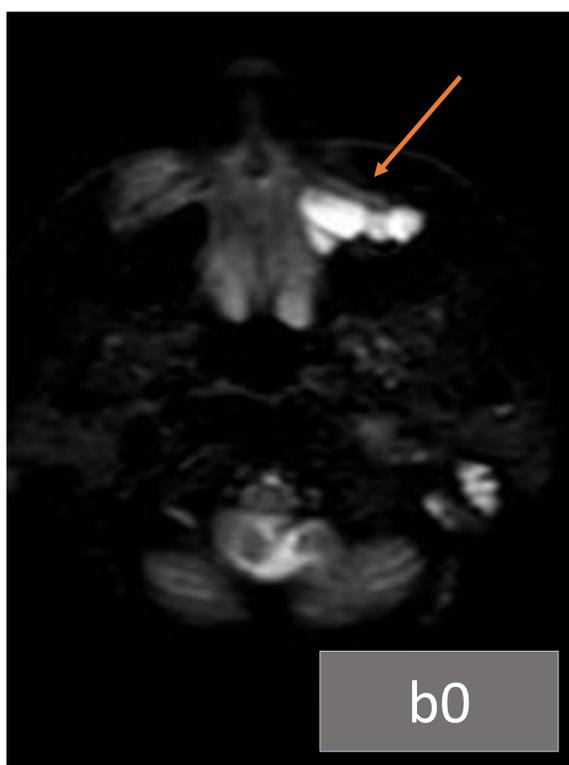
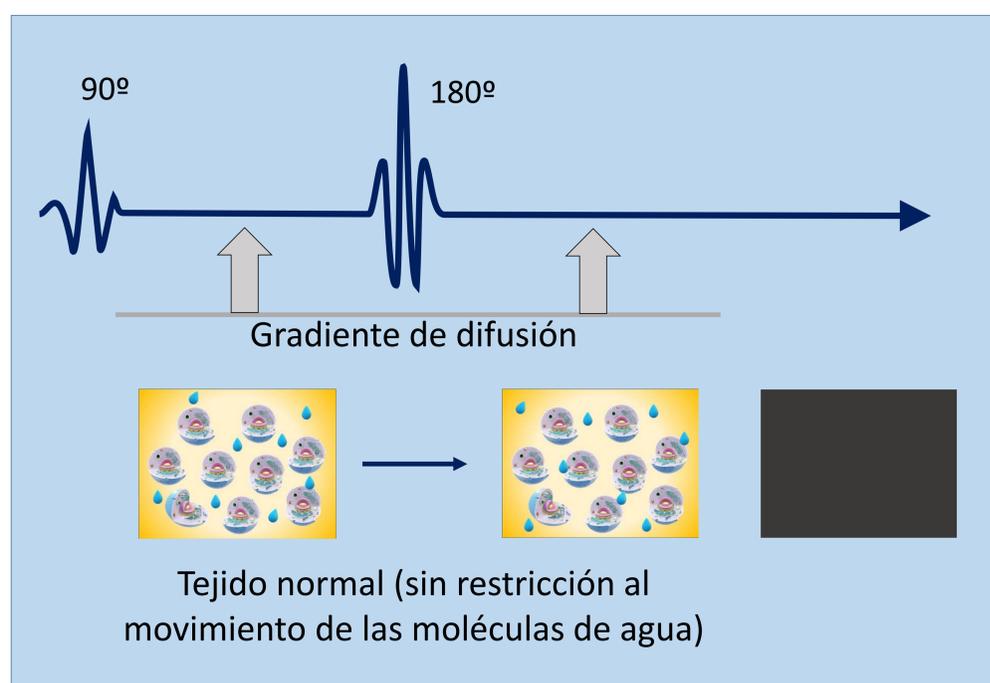
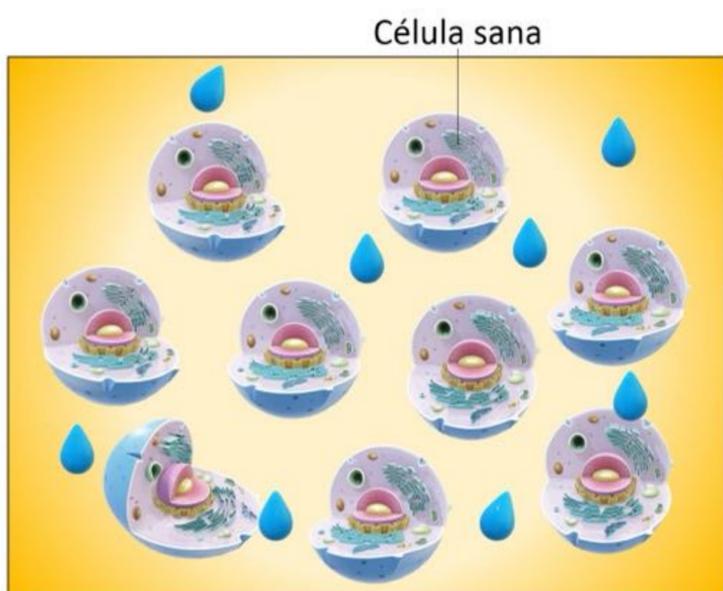


Fig. 1. Quiste de retención mucosa con un contenido líquido. Pérdida de la señal en la secuencia b1000. Alta señal en secuencia ADC que confirma que se trata de difusión facilitada.

Lesiones tumorales que tienen una alta densidad por la presencia de las células tumorales el movimiento de las moléculas de agua está restringido por las paredes celulares. La mayoría de las moléculas de agua conservarán su posición tras el primer pulso de gradiente. De esta manera el segundo pulso de gradiente sí provocará su excitación y emitirán la máxima intensidad de señal. (Figura 2)

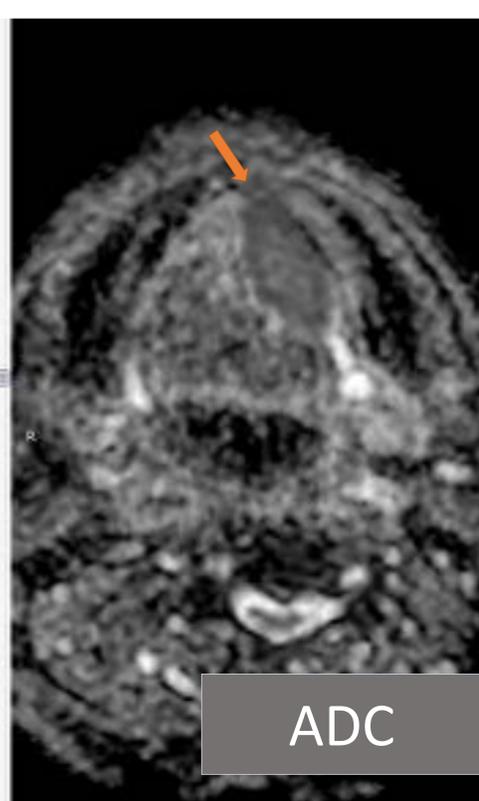
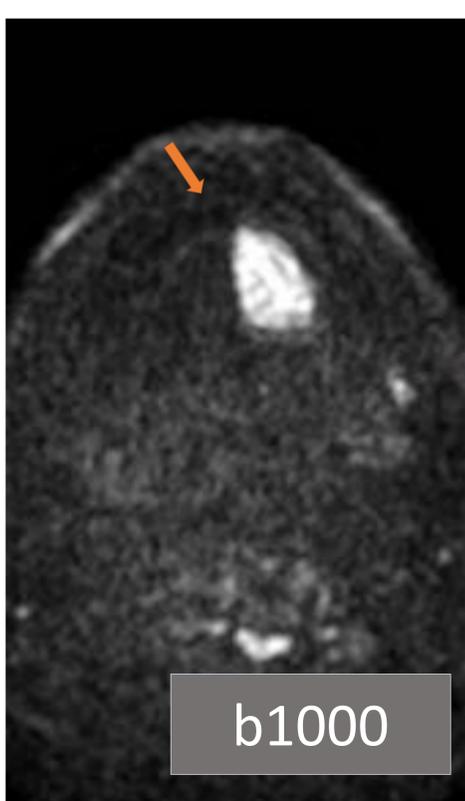
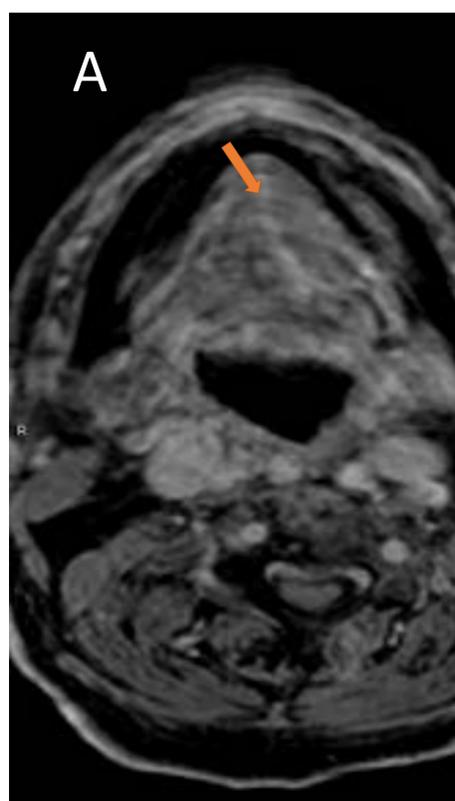
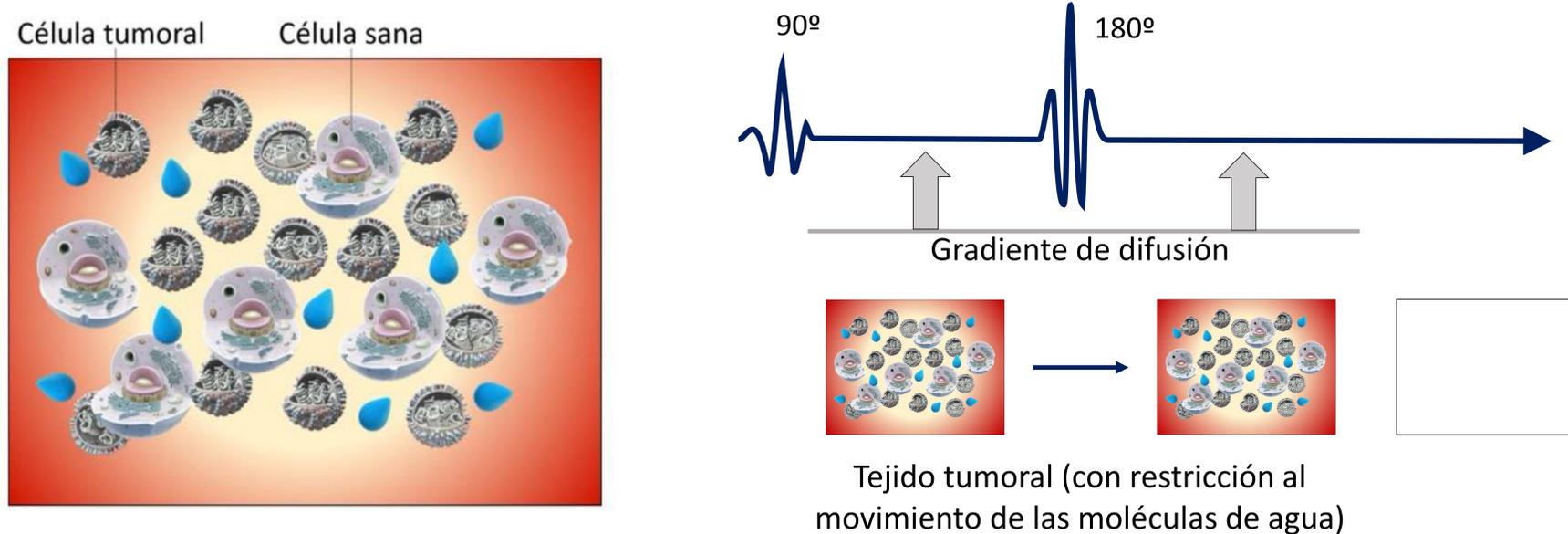


Fig. 2. Lesión infiltrativa en mitad izquierda de suelo de boca (carcinoma epidermoide). Presenta una tenue captación periférica tras administración del contraste (A) y una alta señal en la secuencia de difusión, b1000, con restricción de la difusión en la secuencia ADC.

2. Modelo del movimiento incoherente intravoxel (IVIM).

Figuras 3-5.

La desventaja de modelo de la difusión clásica es la **contaminación de los valores de ADC obtenidos en las secuencias con valores bajos de b por componente de la microcirculación capilar.** En este caso, el valor ADC está influenciado por la perfusión y podría sobreestimarse, especialmente en el caso de los tumores hipervasculares. La técnica de imagen que se basa en el modelo del movimiento incoherente intravoxel (IVIM) permite **distinguir los componentes de difusión y perfusión.**

Requisito necesario para la obtención de modelo de movimiento incoherente intravoxel IVIM es adquisición de múltiples valores de b **por debajo de 150 mm²/s.**

Las imágenes IVIM **discriminan la difusión sin perfusión de la difusión con la perfusión capilar** utilizando múltiples valores b lo que permite la evaluación simultánea de los parámetros de difusión y perfusión.

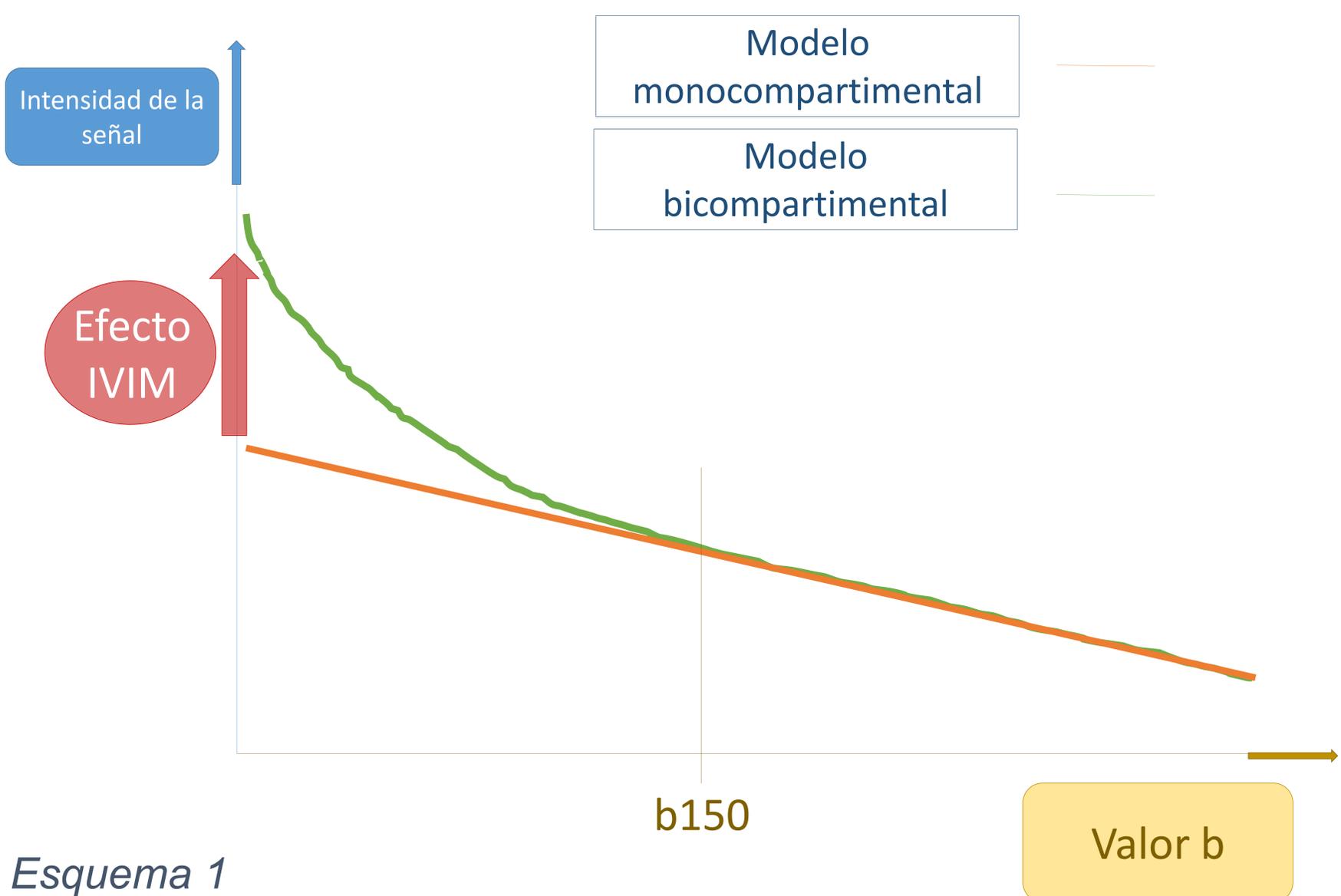
De esa manera se obtienen siguientes valores:

- **coeficiente de la difusión sin perfusión (D)** que puede revelar el estado de la difusión con mayor precisión que el ADC porque se basa en un modelo que no depende de la influencia de la perfusión,
- **coeficiente de pseudodifusión (D*)** que traduce el movimiento de las moléculas de agua en el interior de la red capilar.
- **fracción de perfusión (f)** que corresponde al porcentaje del volumen de un vóxel que está ocupado por la red vascular.

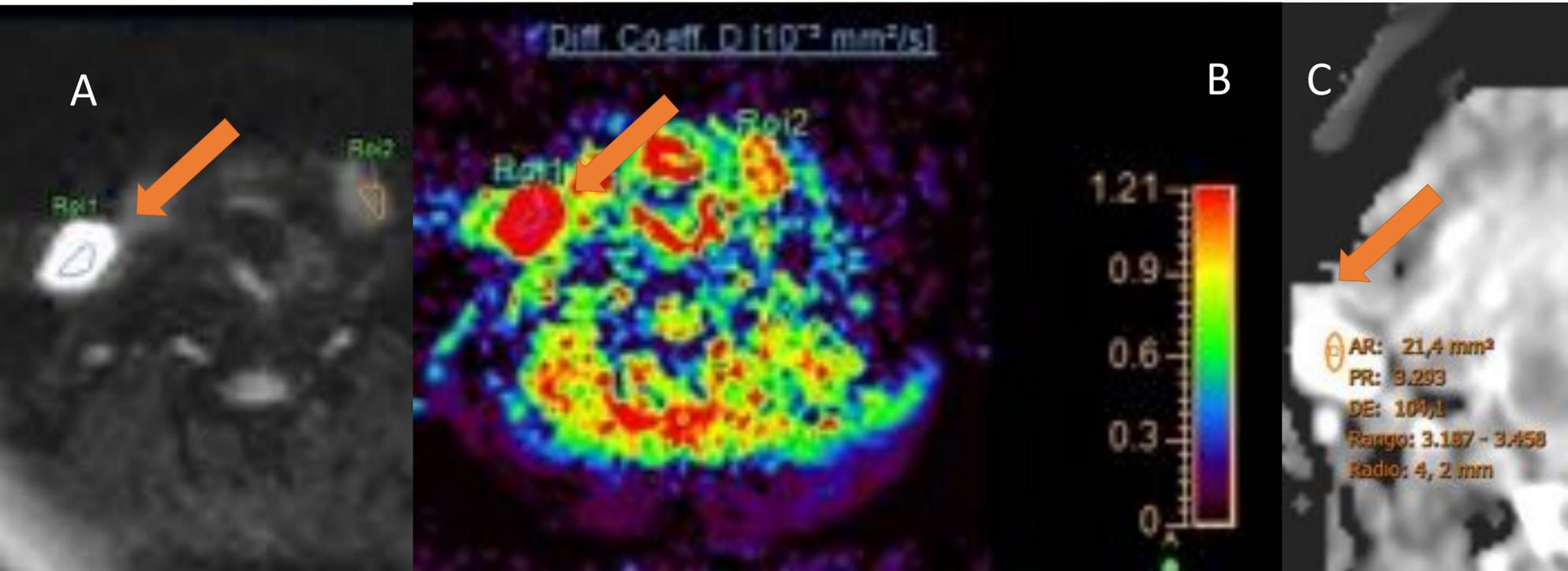
La difusión pura y el componente del flujo sanguíneo contribuyen por separado a la señal y dan como resultado un **modelo biexponencial**.

El desplazamiento aleatorio de moléculas de agua (movimiento molecular individual o flujo incoherente de agua a nivel de un vóxel) dan como resultado una **disminución exponencial de la intensidad de la señal** con aumento de la fuerza del gradiente de campo (valor b).

El valor de componente de flujo sanguíneo (D^*) es mayor que de la difusión pura (D) por lo tanto genera una alteración de la señal de difusión del tejido en los valores bajos de b (*efecto IVIM: $D + D^*$*) **elevando la intensidad de la señal.**
(Esquema 1)



Esquema 1



D

	Roi1	Roi2
Diff. Coeff. D ($10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)	2,61	0,96
Perfusion Fraction f	0,00	0,43
Pseudo-diff. Coeff. D* ($10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)	10,00	5,00
Goodness of Fit	0,98	0,95

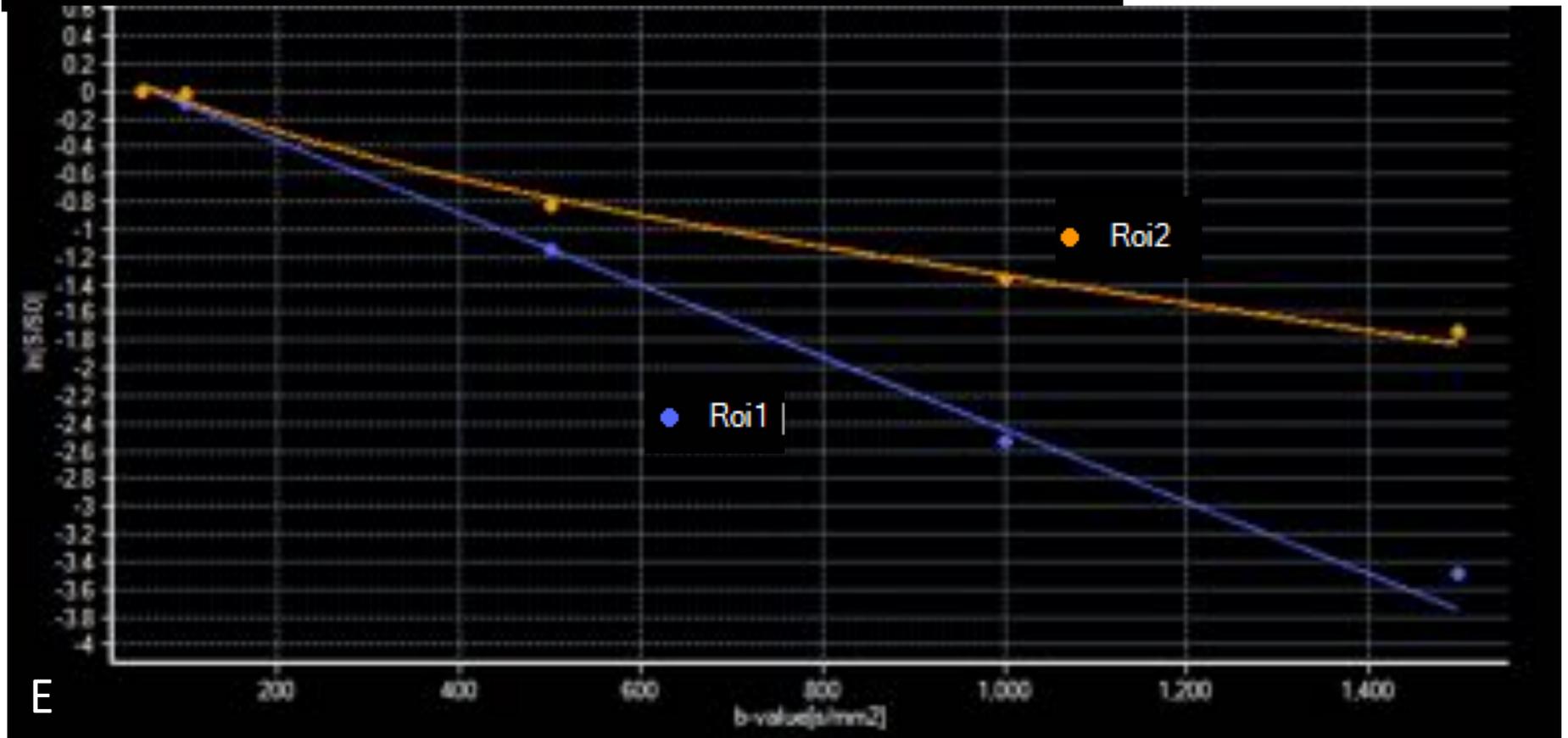


Fig. 3. Lesión quística. Paciente de 25 años con el quiste del segundo arco branquial. Lesión hiperintensa en la secuencia de difusión (*Roi 1*), valor b_0 (A), con alta difusividad (B) y altos valores de ADC (C). No presenta perfusión interna (D) comparando con la glándula submandibular contralateral (*Roi 2*) por lo tanto no es susceptible a efecto IVIM (E).

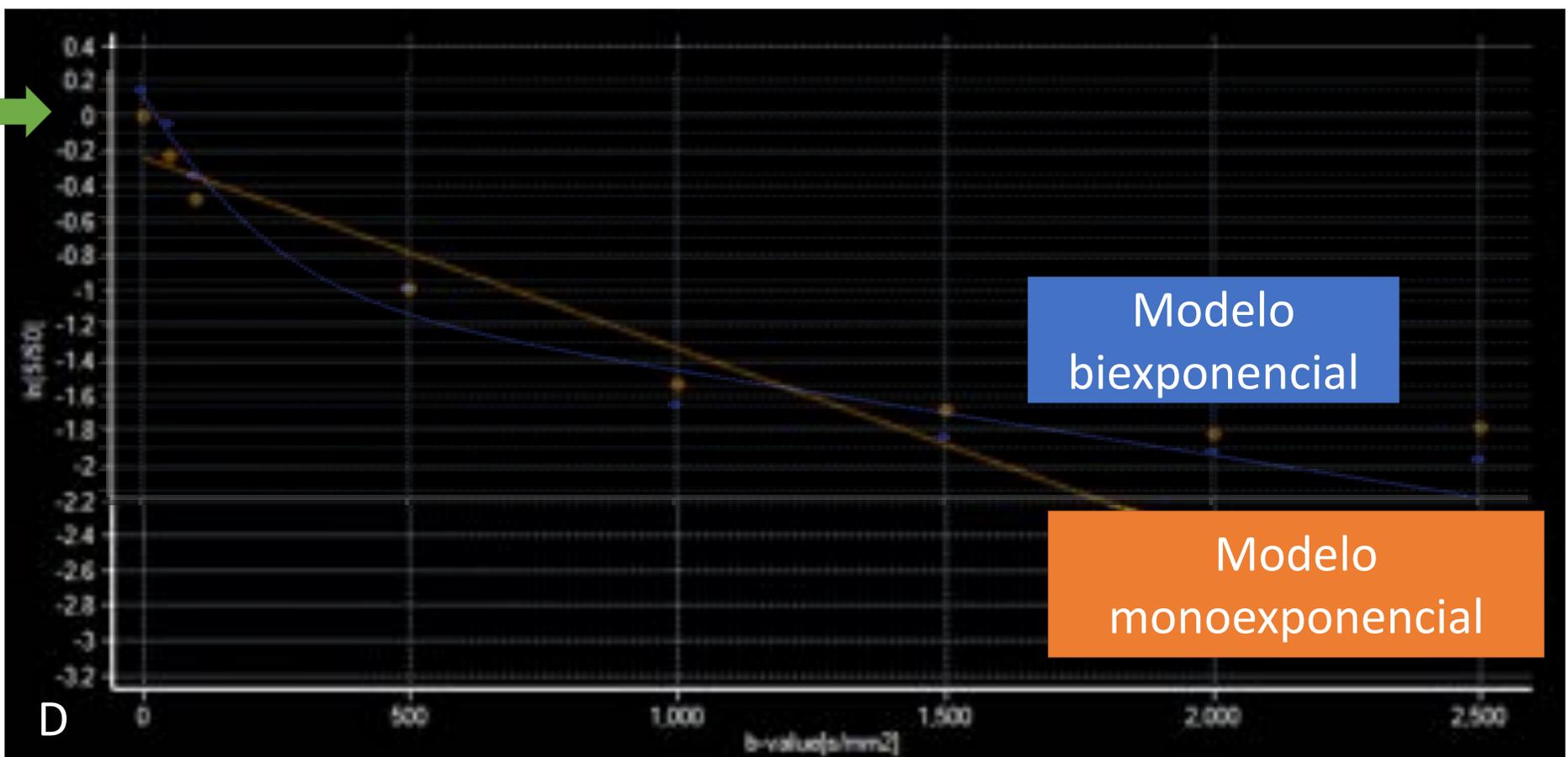
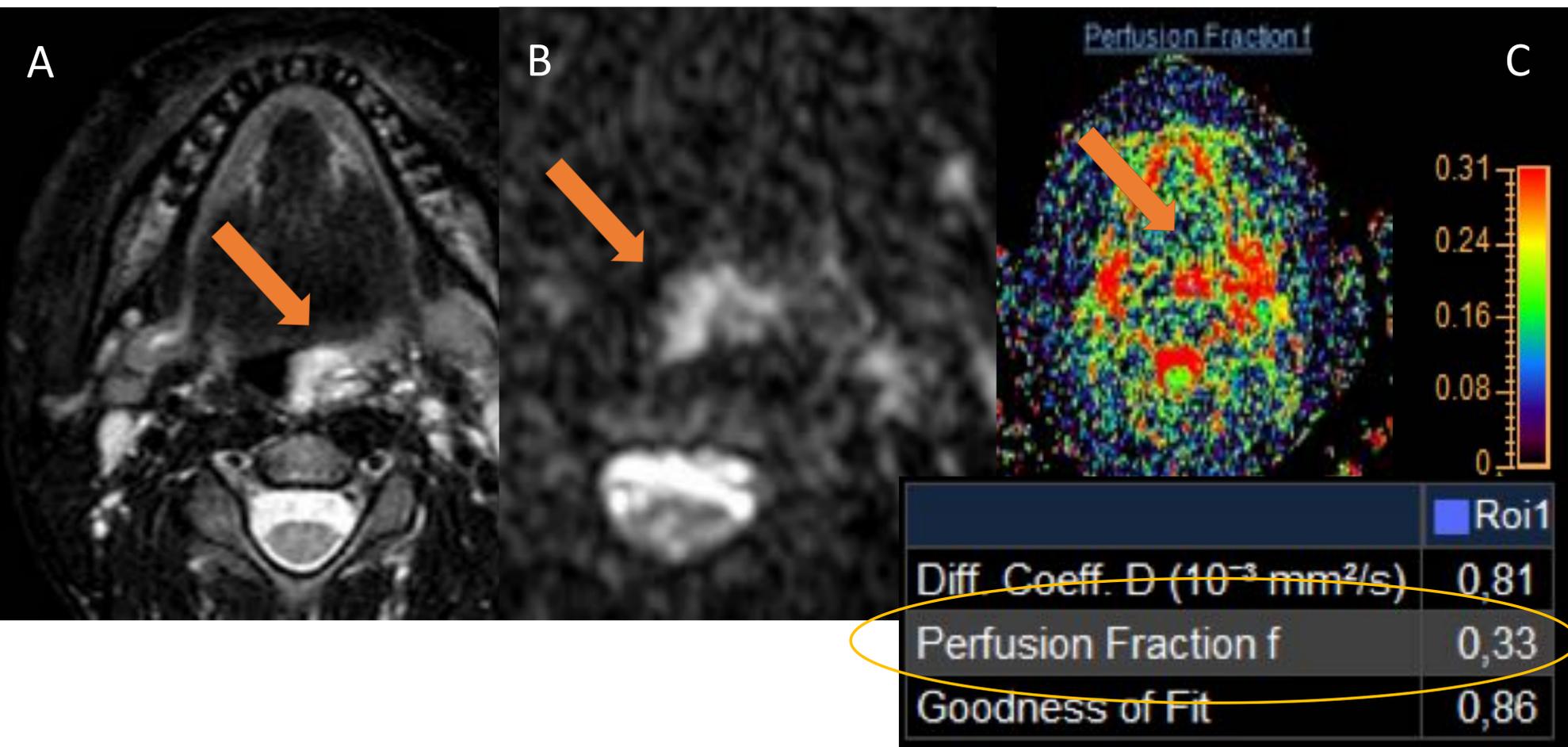


Fig. 4. Paciente de 23 años con un neurofibroma submucoso parafaríngeo izquierdo (A). La lesión no muestra clara restricción de la difusión (B). Por la perfusión sanguínea interna (C) genera el efecto IVIM en el segmento inicial de la curva en valores bajos de b (flecha verde en D).

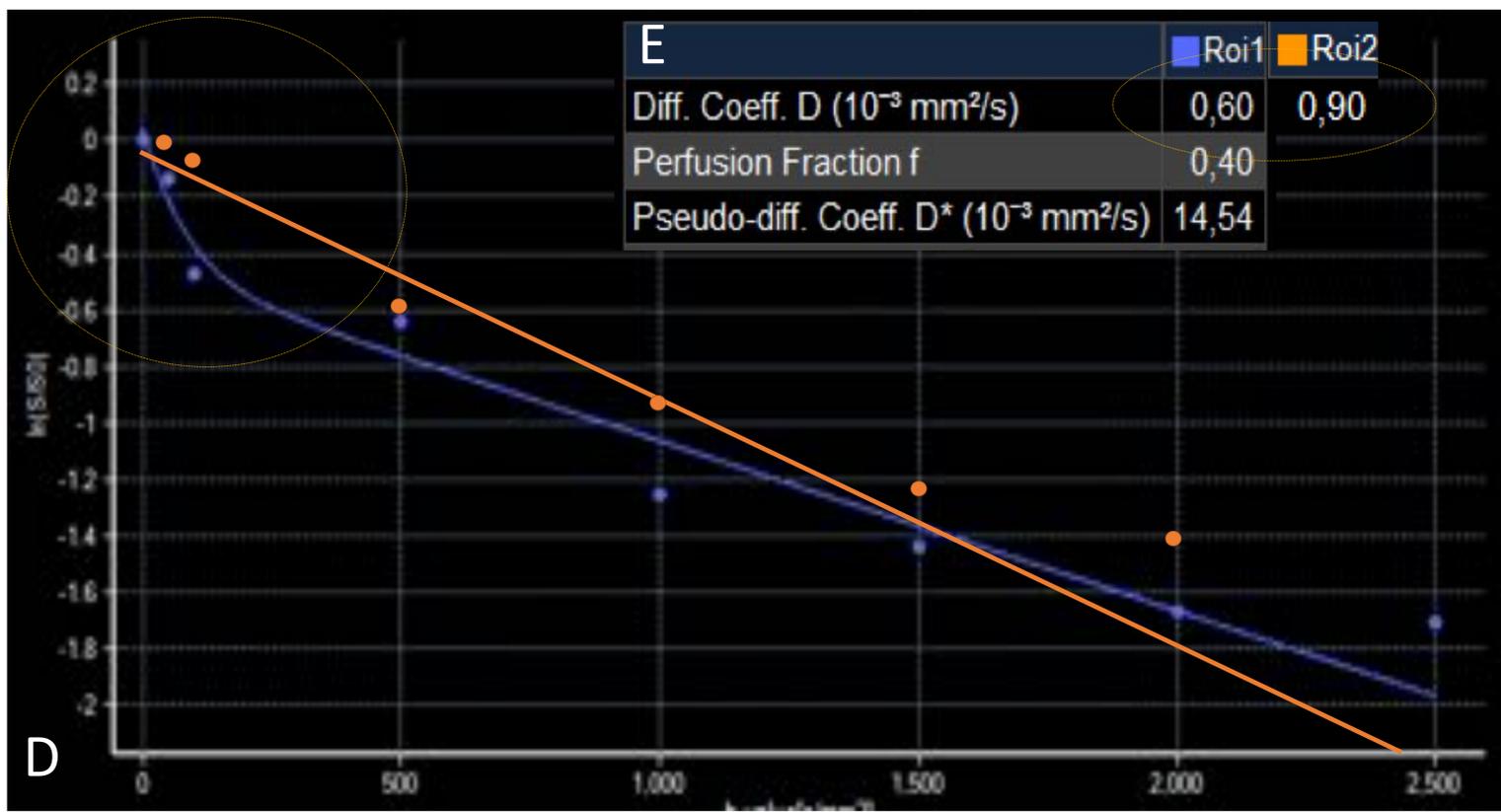
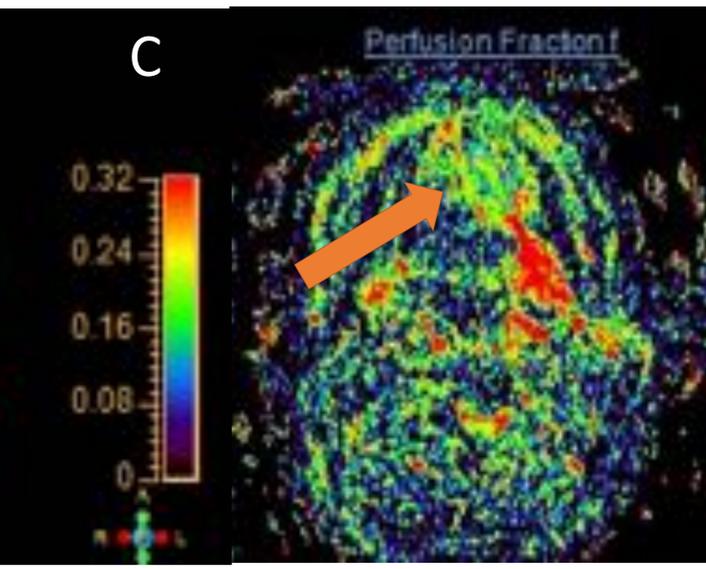
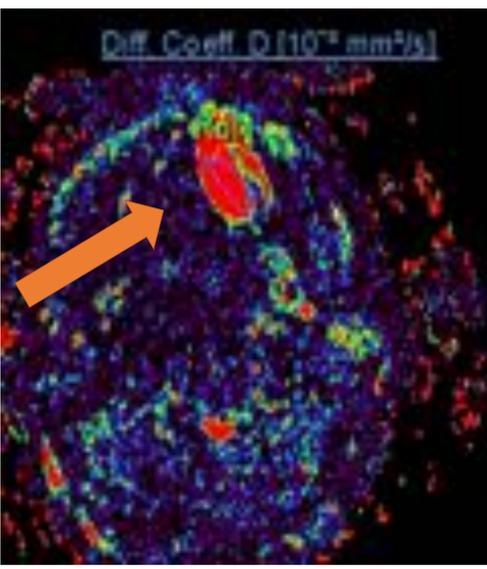
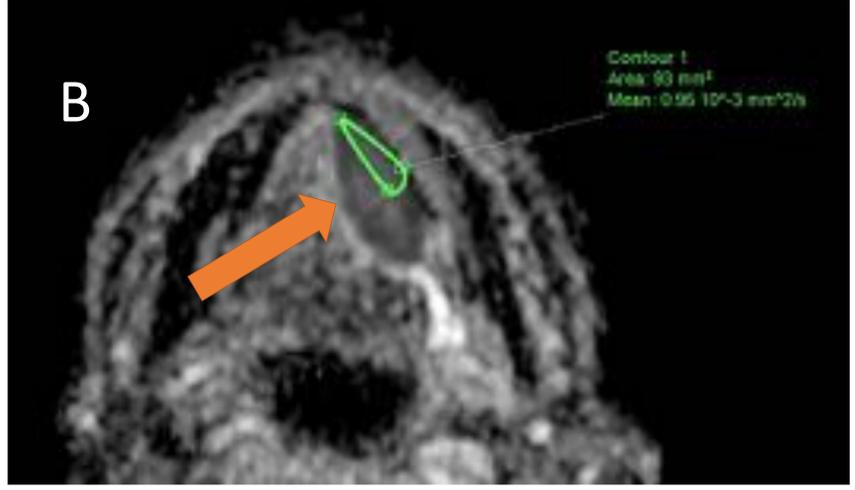
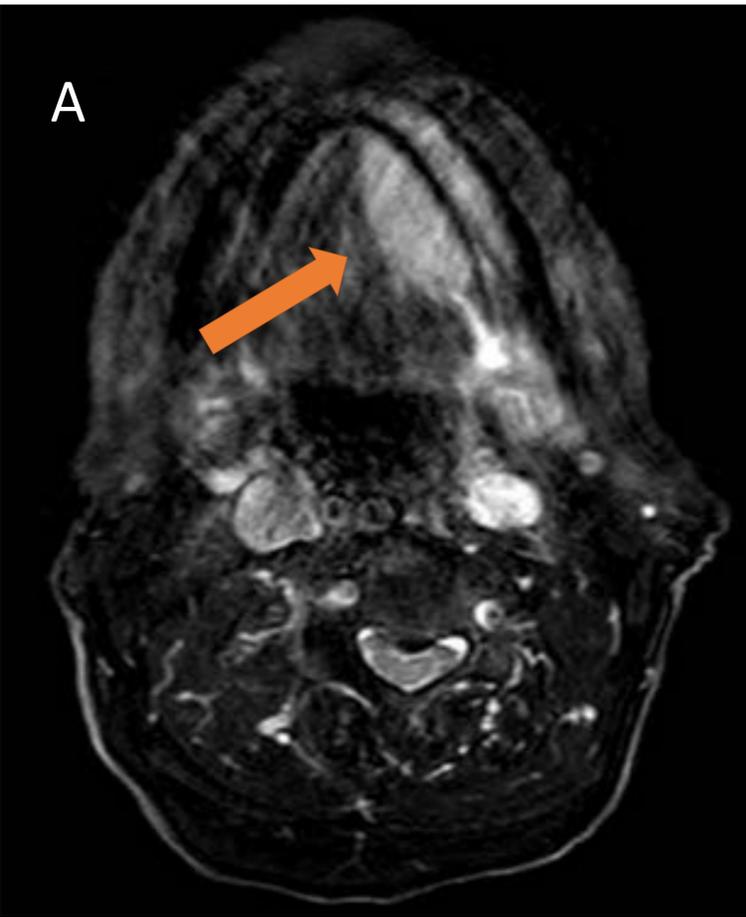


Fig. 5. Paciente de 91 años. Carcinoma escamoso de bajo grado en la mitad izquierda de suelo de la boca. Lesión hiperintensa en secuencia potenciada en T2 (A) que restringe la difusión (B) y es moderadamente hipervascular (C). Efecto IVIM en valores bajos de b en modelo bicompartimental (D) y diferencia entre el valor de ADC y coeficiente de difusión sin perfusión D secundaria a efectos de perfusión (E).

3. Modelo de la kurtosis. (Figura 6)

Los métodos estándar de la difusión (DWI) asumen de que las moléculas de agua siguen en su desplazamiento una distribución gaussiana (normal). No obstante, esta suposición es cierta solo para gases y líquidos pero se ve alterada para los **tejidos biológicos complejos con membranas celulares que crean compartimentos y barreras para la difusión** donde las moléculas de agua interactúan con obstáculos como las membranas celulares dando como resultado una alteración de la señal.

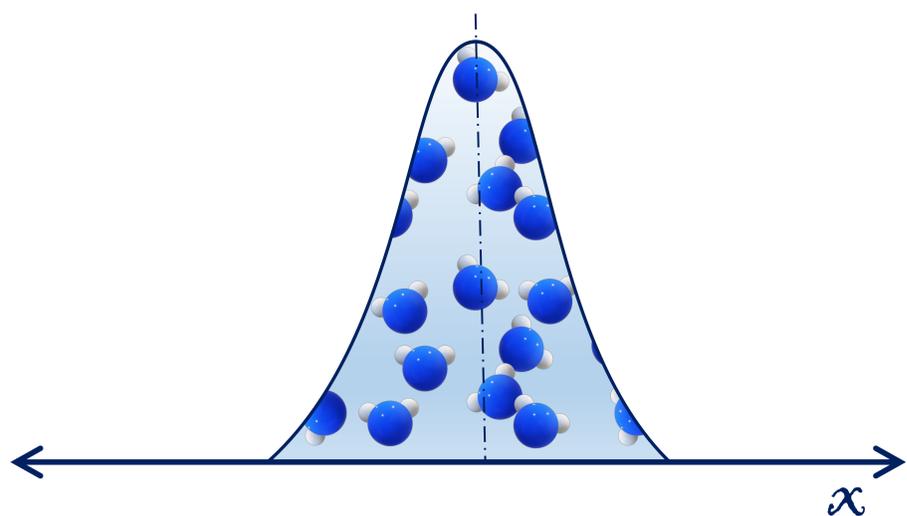
El comportamiento no gaussiano se vuelve más notable cuando se usan **gradientes más fuertes (valores b más altos)** y tiempos de eco más largos.

El modelo de la kurtosis contempla la presencia de un tercer compartimento en que **las moléculas de agua interaccionan con las membranas celulares.**

El requisito para poder detectar esta interacción es adquisición de **múltiples valores de b por encima de 1200 mm²/s.**

Fig. 6. **La kurtosis** (expresada con un parámetro adimensional K) es una medida estadística para cuantificar la forma de una distribución de la probabilidad. Por definición, una distribución gaussiana tiene una kurtosis de 0. La difusión en líquidos es gaussiana, pero los tejidos biológicos se caracterizan por una kurtosis positiva. Esta expresa el movimiento que experimentan las moléculas de agua cuando encuentran las barreras (p.ej. membranas celulares) lo que modifica su movimiento alterando su distribución en el espacio. Da como resultado una alteración de la intensidad de la señal generando resultados con valores ADC más bajos.

Difusión Gaussiana de las moléculas de agua libre

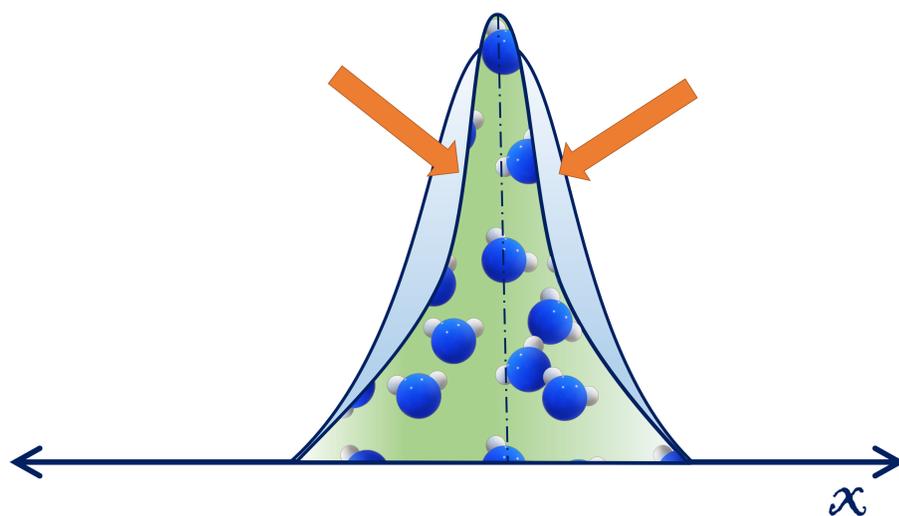


Distribución del desplazamiento de las moléculas de agua en la difusión Gaussiana (libre).

“Forma mesocúrtica = campana”

Coefficiente de kurtosis = 0

Difusión de las moléculas de agua en los tejidos

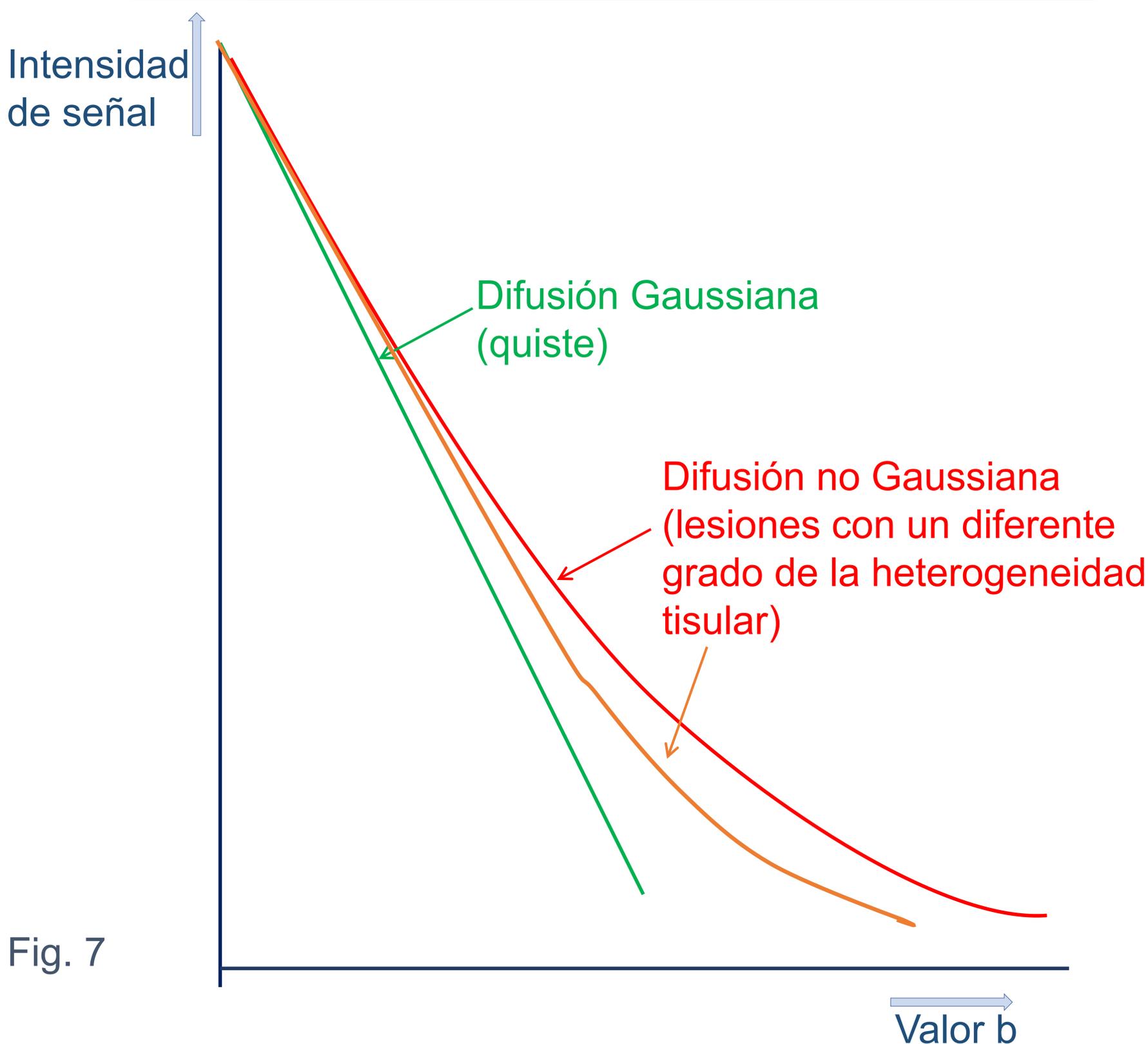


Dificultad del desplazamiento de las moléculas de agua en los tejidos debido a interacciones con las membranas celulares.

“Forma leptocúrtica”

Coefficiente de kurtosis > 0

El principal parámetro valorado es la **curtosis media** que valora el grado de la heterogeneidad de los tejidos. Así, las lesiones con un movimiento libre de las moléculas de agua (p.ej. quiste simple) presentan una distribución gaussiana de la curva ($K=0$) mientras los tejidos con estructura interna más compleja (componente necrótica, quística, alta celularidad con alto índice proliferativo) presentarán **mayor grado de distribución no-gaussiana y mayor valor de curtosis ($K>0$)**. A mayor grado de la heterogeneidad del tejido, mayor grado de la kurtosis (*Figura 7-10*).



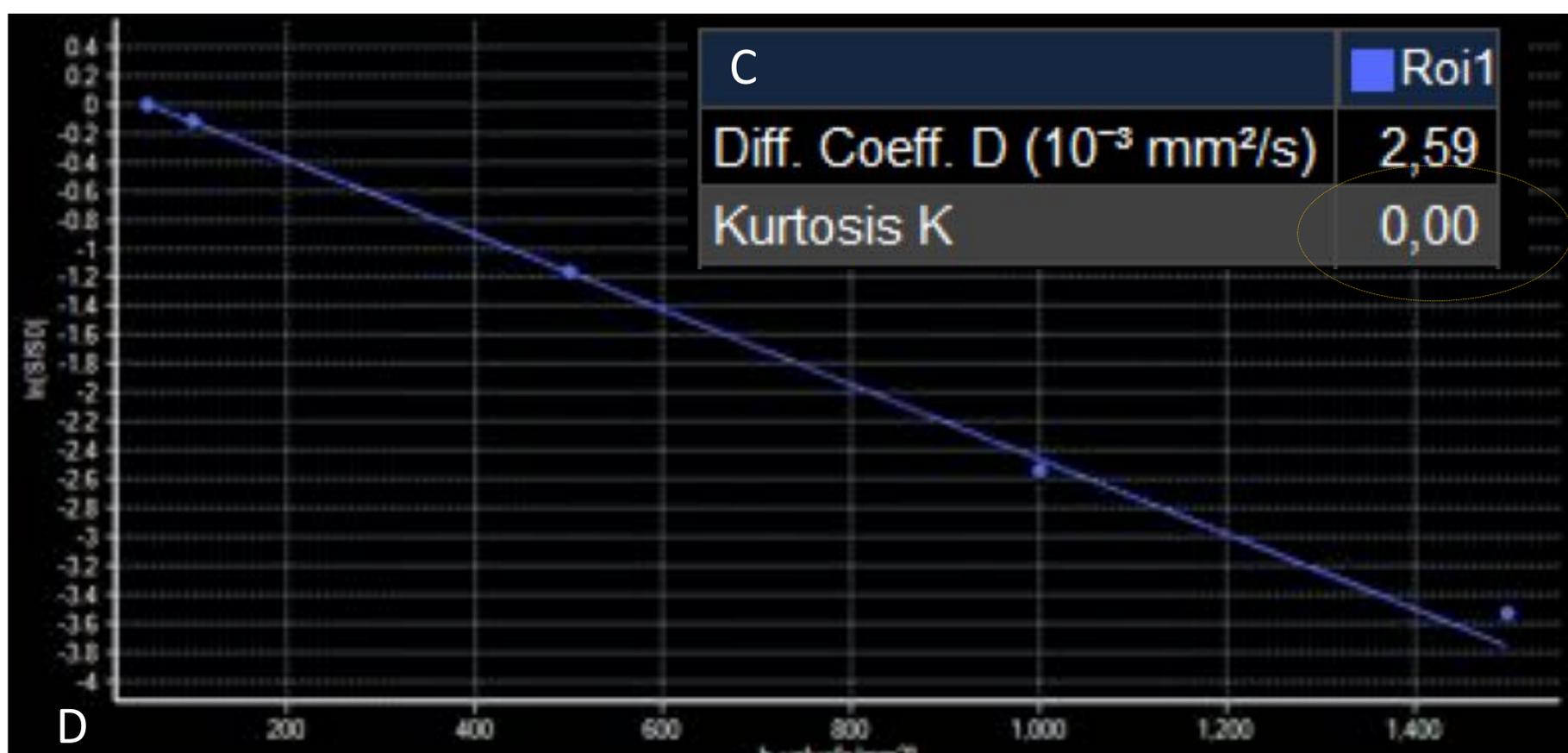
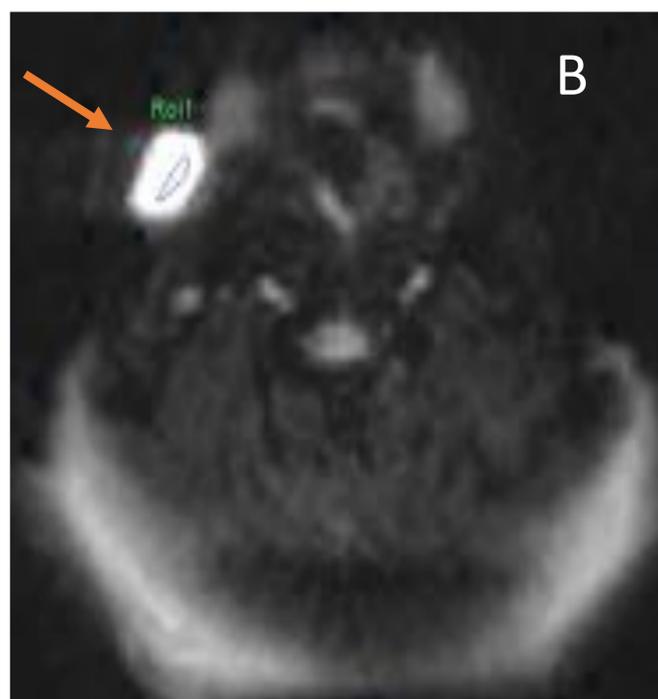
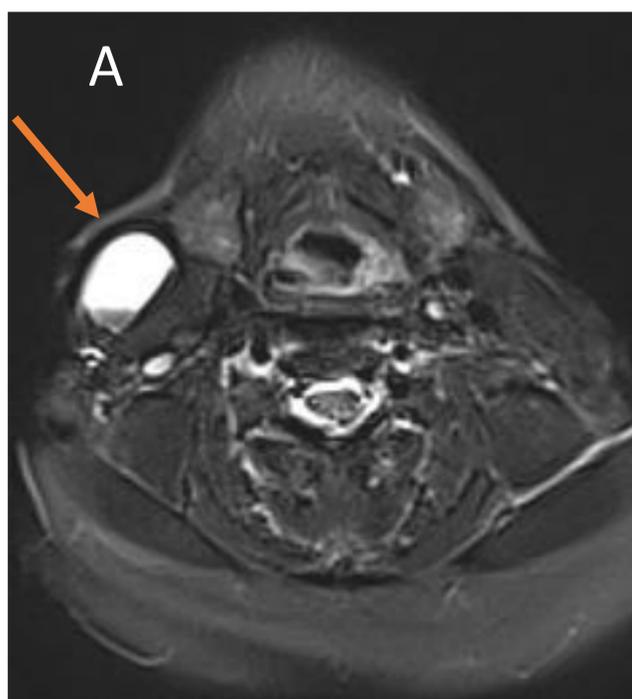


Fig. 8. Paciente de 24 años. Quiste del segundo arco branquial. Lesión hiperintensa en la secuencia potenciada en T2 (A) y en secuencia de DWI, valor b_0 (B). Lesión homogénea y con movimiento libre de las moléculas de agua – el valor de la curtosis es 0 (C), difusión de moléculas de agua sigue distribución gaussiana lo que se manifiesta en caída lineal de la señal en valores de b altos (D).

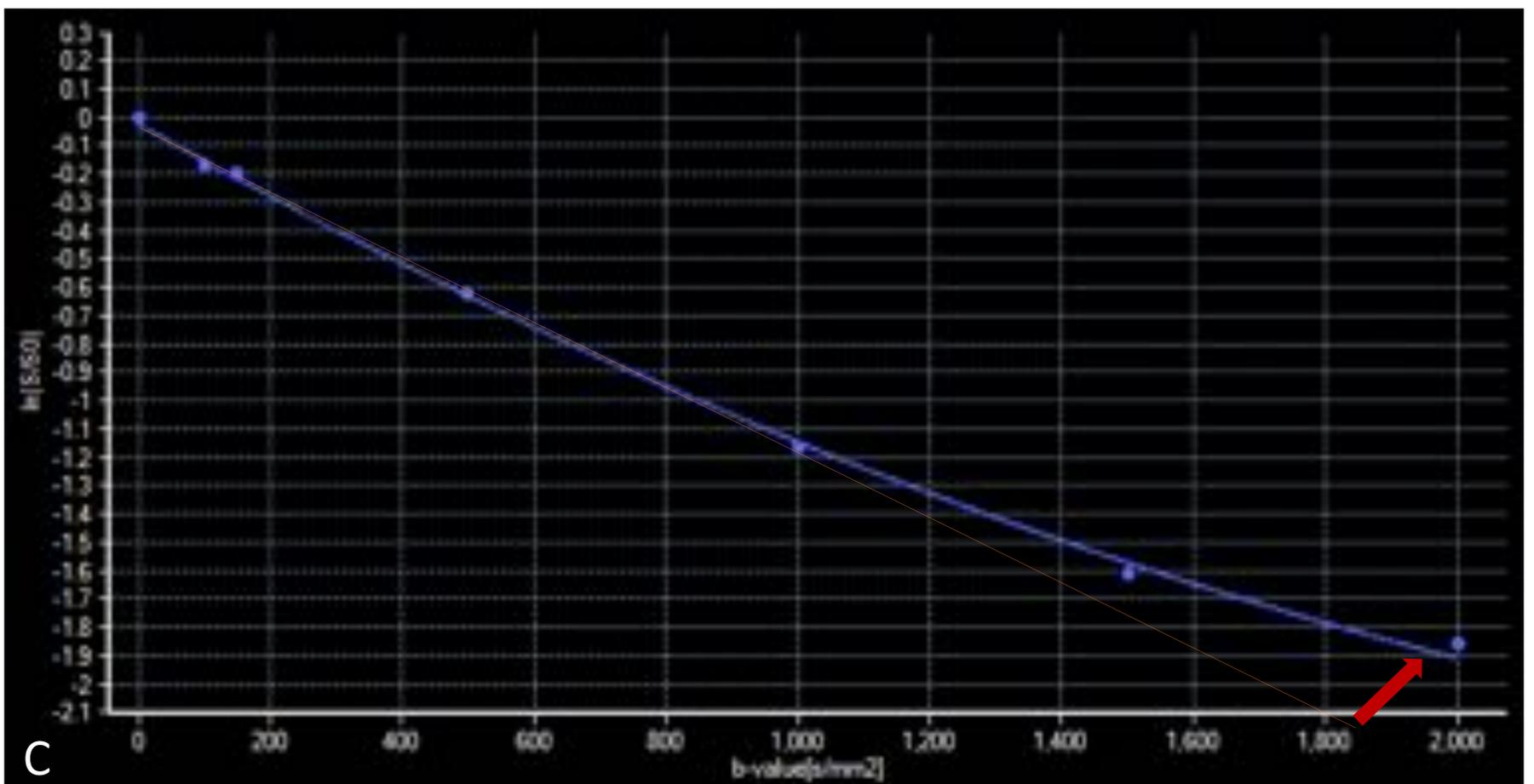
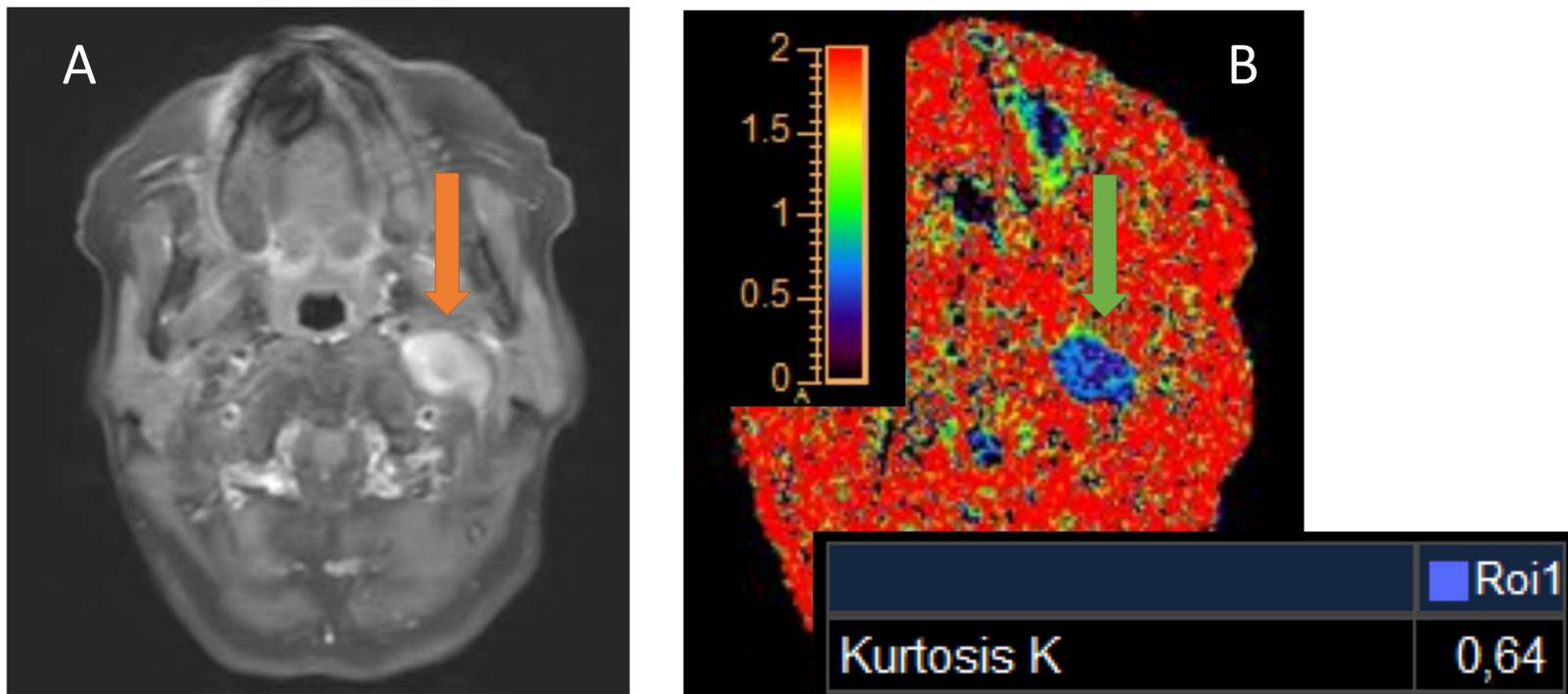


Fig. 9. Paciente de 72 años con un paraganglioma carotídeo. Lesión nodular localizada en el espacio carotídeo izquierdo, muestra realce intenso tras administración del contraste endovenoso (A) y $K > 0$ (B). Secundariamente a su heterogeneidad muestra incremento de la señal en los valores de b altos siguiendo difusión no Gaussiana (flecha roja en C).

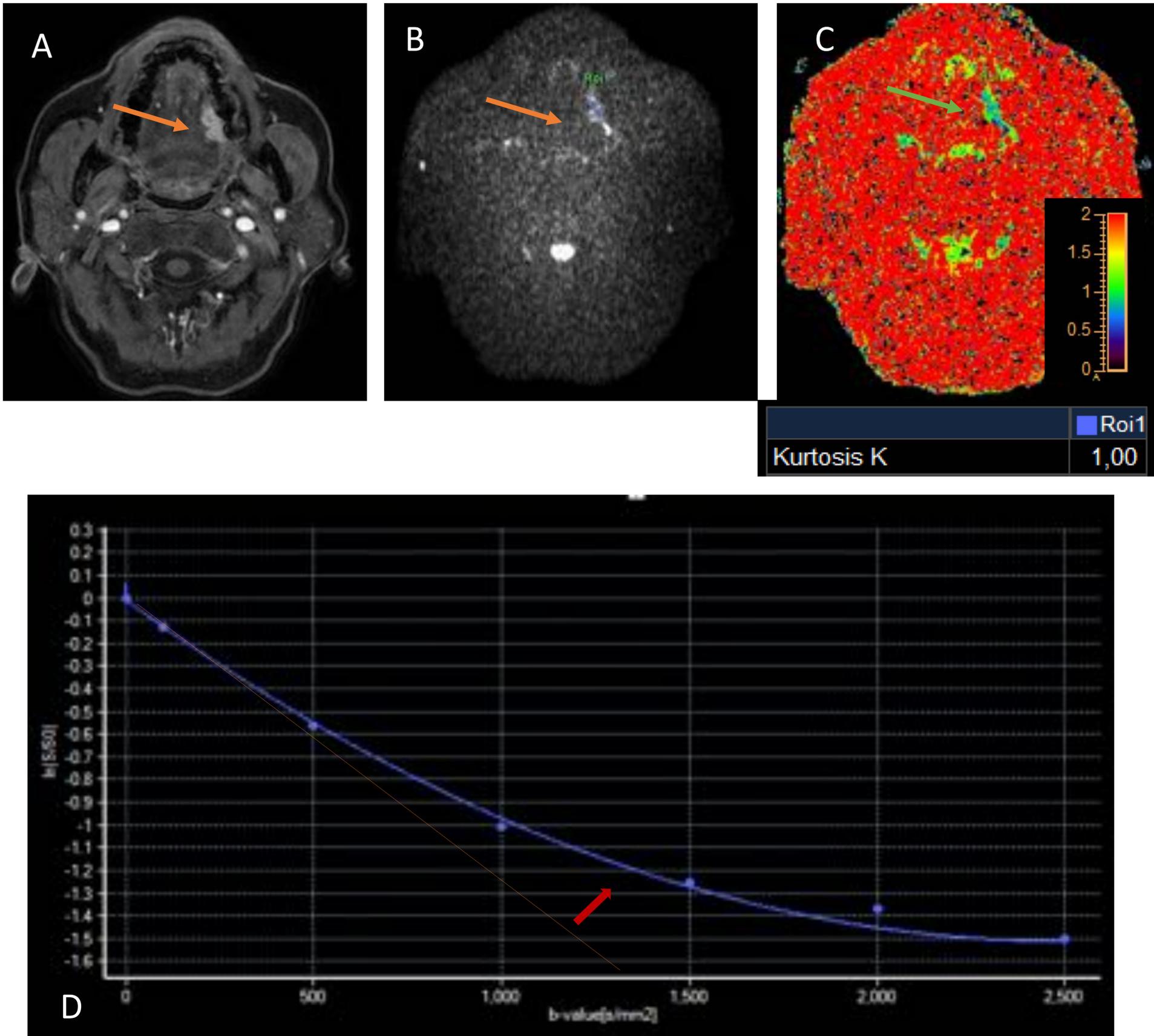


Fig. 10. Paciente de 71 años con carcinoma escamoso de borde libre izquierdo de la lengua. Lesión infiltrativa que realza tras administración del contraste endovenoso (A) y restringe la difusión (B). La estructura heterogénea de tejido tumoral genera una elevación de los valores de la kurtosis (C) y distribución no Gaussiana de las moléculas de agua en los valores altos de b (flecha roja en D).

Conclusiones

Las técnicas de la difusión clásica han demostrado una amplia utilidad en la valoración de las lesiones de cabeza y cuello. No obstante, los modelos de la difusión avanzados (IVIM y kurtosis) aportan un nuevo enfoque diagnóstico que permite una mejor caracterización de la composición de las lesiones explorando el espacio extracelular y el compartimento intravascular, así como su grado de la heterogeneidad.

Bibliografía

- Le Bihan, Denis. (2017). What can we see with IVIM MRI?. *NeuroImage*. 187. 10.1016/j.neuroimage.2017.12.062.
- Steven, A. et al. (2014). Diffusion Kurtosis Imaging: An Emerging Technique for Evaluating the Microstructural Environment of the Brain. *AJR. American journal of roentgenology*. 202. W26-33. 10.2214/AJR.13.11365.
- Marzi S et al.. Diffusional kurtosis imaging in head and neck cancer: On the use of trace-weighted images to estimate indices of non-Gaussian water diffusion. *Med Phys*. 2018 Dec;45(12):5411-5419. doi: 10.1002/mp.13238.
- Ma, Gao et al. (2018). Utility of Readout-Segmented Echo-Planar Imaging-Based Diffusion Kurtosis Imaging for Differentiating Malignant from Benign Masses in Head and Neck Region. *Korean Journal of Radiology*. 19. 443. 10.3348/kjr.2018.19.3.443.
- Noij, D. et al.(2017). Intravoxel incoherent motion magnetic resonance imaging in head and neck cancer: A systematic review of the diagnostic and prognostic value. *Oral Oncology*. 68. 81-91. 10.1016/j.oraloncology.2017.03.016.
- Balanda KP, MacGillivray HL. Kurtosis: a critical review. *Am Statistician* 1988; 42:111-119.
- Glenn GR et al. Mapping the orientation of white matter fiber bundles: a comparative study of diffusion tensor imaging, diffusional kurtosis imaging, and diffusion spectrum imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2016; 37:1216-1222.