

Cuantificación de ADC en tumores neuroblásticos en edad pediátrica: Correlación histológica y valoración de la respuesta a la quimioterapia.

Tipo: Comunicación Oral

Autores: Milton César Rendón Villa, Lizbet Perez Marrero, Ignasi Barber Martínez De La Torre, Amparo Castellote Alonso, Ana Coma Muñoz, Élica Vazquez Méndez

Objetivos

Introducción:

Los tumores neuroblásticos constituyen un espectro histológico y de potencial maligno. El ganglioneuroma (GN) es de comportamiento benigno, tiene predominio del estroma, presencia de células de Schwann y gangliocitos maduros. El ganglioneuroblastoma (GNB) es rico en estroma, pero puede tener neuroblastos inmaduros y gangliocitos diferenciados, su potencial de malignidad es indeterminado. Y finalmente el neuroblastoma (NBT) que es pobre en estroma y microscópicamente corresponde a uno de los tumores “de células pequeñas redondas y azules”, que son neuroblastos inmaduros e indiferenciados, el cual tiene alto potencial maligno.

La DWI (difusión por RM) ha sido probada como una buena herramienta para evaluar la respuesta a la terapia de algunas neoplasias como el linfoma. El NBT demuestra restricción cualitativa a la DWI, con alta señal en estas secuencias. Las formas maduras de tumores derivados de la cresta neural demuestran menor restricción a DWI por tener menor densidad celular. Por lo tanto, la señal en DWI tiene un rol importante en la caracterización de estos tumores al momento del diagnóstico, tanto del primario como de sus metástasis.

En el análisis cuantitativo de la DWI, que es el valor de coeficiente de difusión aparente (ADC), depende de la histología del tumor (característica de la célula, celularidad y estroma). Como ya hemos comentado los tumores neuroblásticos tienen diferente histología y además la quimioterapia (QMT) puede cambiar la histología de estos tumores, por lo que el ADC podría ayudar tanto en el diagnóstico como en la respuesta terapéutica de estos tipos de tumores.

Objetivos:

- Determinar los valores de ADC en los tumores neuroblásticos en el niño.
- Correlacionar el ADC con la histología al diagnóstico.
- Determinar el cambio del ADC antes y después de la QMT en los NBT.

Material y métodos

Estudio retrospectivo, descriptivo, no exploratorio en pacientes con edad entre 1 mes y 18 años, con diagnóstico histopatológico de NBT u otro tumor derivado de la cresta neural, los cuales han sido controlados en el servicio de Oncología pediátrica del Hospital Materno Infantil Vall d'Hebrón en los últimos 6 años, siendo diagnosticados y seguidos con RM en la misma institución.

La RM se realizó en un equipo 1.5T. El protocolo incluyó secuencias T1, STIR, T2FS, DWI EPI (b0, b400, b1000) y T1FS post-Gd.

Dos radiólogos en consenso analizaron las imágenes usando DICOM software OsiriX v.5.0 2 64 bit. El ADC se calculó manualmente usando un ROI volumétrico, incluyéndose dentro del ROI el componente sólido del tumor. Para excluir áreas de necrosis y de hemorragia, se usaron las secuencias morfológicas, pre-contraste T2 FS axial y postcontraste T1 FS axial (**Figuras 1 y 2**). El valor ADC utilizado fue el promedio que calcula automáticamente el programa.

El ADC de los ganglioneuromas y los ganglioneuroblastomas se compararon con el ADC de los neuroblastomas.

En los NBT tratados con QMT, el valor ADC obtenido al momento del diagnóstico se comparó con el obtenida después del cuarto ciclo de QMT.

Los resultados de la histopatología se obtuvieron directamente de los informes de anatomía patológica del historial clínico electrónico de los pacientes.

El análisis estadístico se realizó con t-test.

Imágenes en esta sección:

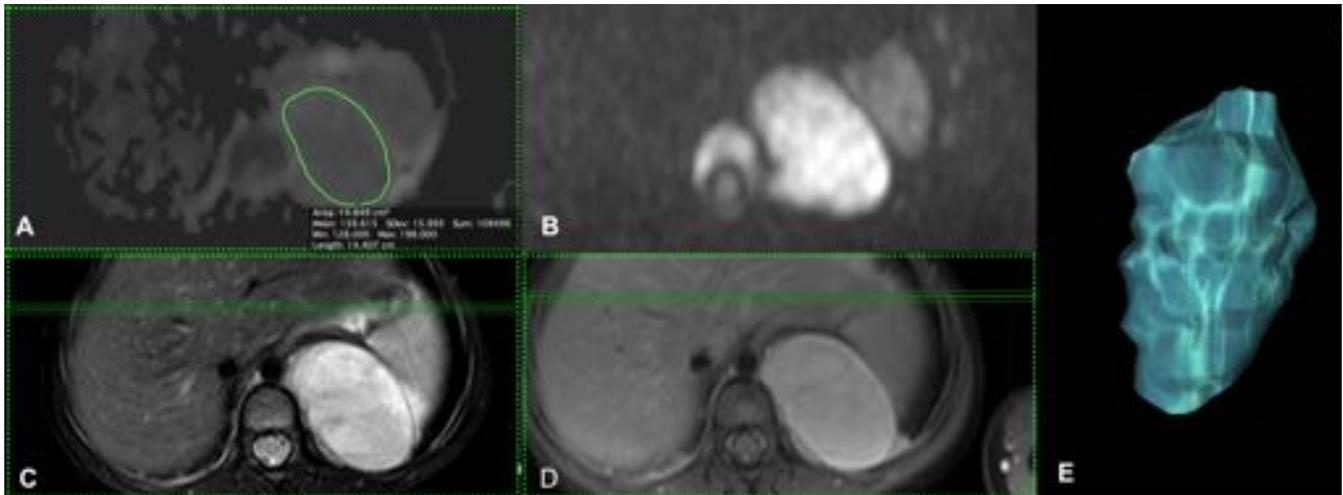


Fig. 1: El ADC se calculó manualmente usando un ROI volumétrico del componente sólido del tumor. Se incluyó dentro del ROI el componente sólido del tumor, para excluir áreas de necrosis y de hemorragia se usaron las secuencias morfológicas, pre-contraste T2 FS axial y postcontraste T1 FS axial

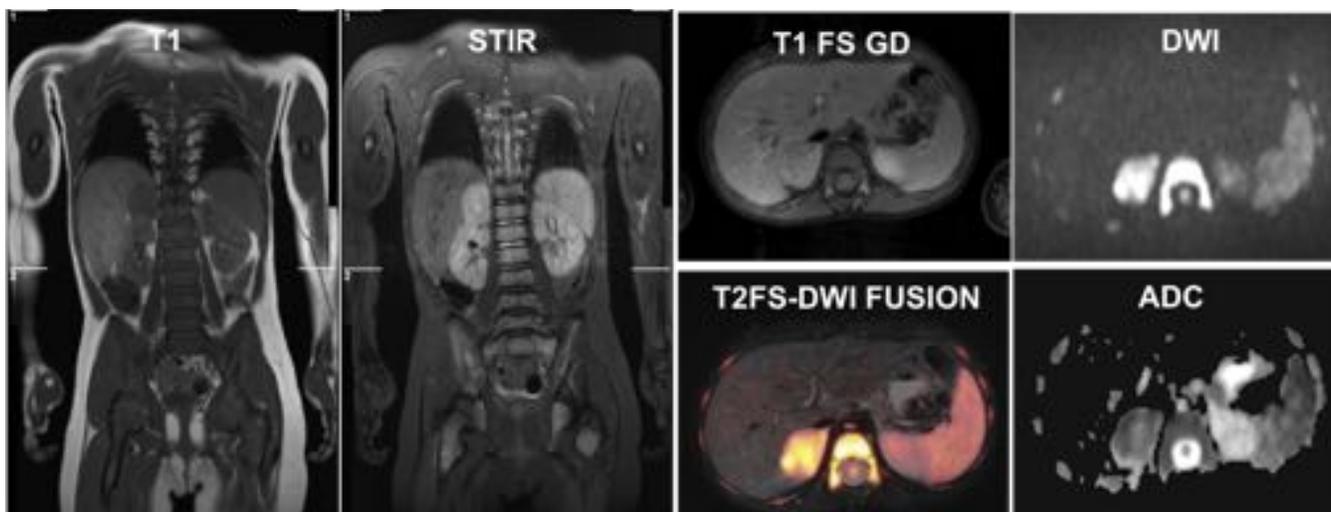


Fig. 2: El ADC se calculó manualmente usando un ROI volumétrico del componente sólido del tumor. Se incluyó dentro del ROI el componente sólido del tumor, para excluir áreas de necrosis y de hemorragia se usaron las secuencias morfológicas, precontraste T2 FS axial y postcontraste T1 FS axial

Resultados

Se incluyeron 21 casos en este estudio, 10 niñas y 11 niños.

Las edad de los pacientes al momento del diagnóstico fue entre 1 mes y 13 años.

En el grupo de los neuroblastomas el promedio de edad al diagnóstico fue de 1,7 años, con un rango de 1 mes a 8,2 años.

En el grupo de los ganglioneuromas y ganglioneuroblastomas la edad promedio fue de 5,7 años con un rango de 2,4 a 13 años. La diferencia de edad entre estos dos grupos es estadísticamente significativa ($p = 0,005$)

Según los resultados histopatológicos 16 casos fueron neuroblastomas, 4 ganglioneuromas y 1 ganglioneuroblastoma.

El origen de 12 de los tumores fue la glándula suprarrenal, 4 en los ganglios simpáticos del retroperitoneo y 5 en los ganglios de la cadena simpática del mediastino posterior.

De los 16 NBT, solo 10 tenían seguimiento con RM pre y post-QMT.

Al diagnóstico, el promedio del ADC fue de $1,03 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (SD $0,22 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) para los NBT y de $1,45 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (SD $0,30 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) para los tumores más diferenciados, siendo la diferencia entre ellos estadísticamente significativa con $p < 0,001$ (**Figura 3**).

En los 10 NBT tratados con QMT, el promedio del ADC pre QMT fue de $1,01 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (SD $0,19 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) y post QMT de $1,24 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (SD $0,44 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$). En este caso el aumento en los valores de ADC no fue estadísticamente significativo con $p = 0,04$ (**Figuras 4 y 5**)

Discusión:

La difusión de protones de agua dentro de la matriz tumoral de los NBL está restringido por la alta proporción núcleo-citoplasma de las células del NBL que limita el movimiento intracelular. Además, la alta densidad celular del tejido tumoral inhibe el movimiento de los protones del agua extracelular. Este movimiento restringido de los protones tanto a nivel intra como en el extracelular conduce a una

disminución de la velocidad de difusión aparente y a un marcado incremento en la señal en las secuencia de DWI de la RM.

Uhl et al [3] en el 2002 fueron los primeros en describir el posible uso de las secuencia de DWI (EPI) en el diagnóstico de los NBL. Ellos estudiaron prospectivamente 7 tumores sólidos que histológicamente correspondían a NBL, con RM, T1, T2, STIR, T1 post-Gd y DWI antes del Gd a valores $b=0$ y $b=1000$, calculando los valores de ADC con un ROI de 50×50 píxeles en el centro de la lesión. Todos los tumores evaluados tenían aumento de señal en la secuencia DWI y el ADC promedio para los NBL fue de $1,8 \times 10^{-3} \text{ s/mm}^2$ (SD $0,14 \times 10^{-3} \text{ s/mm}^2$, rango $0,9-2,1 \times 10^{-3} \text{ s/mm}^2$). Creemos que la forma de medir el ADC fue la limitante en este estudio, ya que sólo se incluyó una parte del tumor.

Gahr et al [4] en el 2011 estudiaron con RM en forma prospectiva 16 tumores sólidos derivados de la cresta neural. Estudiaron 10 NBT, 2 GNB y 4 GN. Usaron secuencias T1, T2, STIR, T1 post-Gd y DWI EPI antes del Gd a valores $b=50$, $b=400$ y $b=800 \text{ s/mm}^2$, calculando los valores de ADC con ROI tan grande como fue posible, por los límites de la lesión, evitando efectos de volumen parcial. Para cada ROI se cálculo una media de ADC y se normalizó el ADC del tumor dividiendo por $0,8 \times 10^{-3} \text{ s/mm}^2$, que es el valor del ADC del músculo normal en el resonador que usaron. El ADC promedio para todos los tumores derivados de la cresta neural fue de $1,39 \times 10^{-3}$ (SD $0,23$, rango $0,39-1,99 \times 10^{-3} \text{ s/mm}^2$). Para los GNB y GN el ADC fue de $1,60$ (SD $0,34$, rango $1,13-1,99$). Para los NBT fue de $0,81 \times 10^{-3}$ (SD $0,29$, rango $0,39-1,47$). Sólo un NBT presentó un ADC sobre $1,13 \times 10^{-3}$. Los autores lo atribuyen a que el tumor era muy grande e infiltraba el riñón, por lo que dentro del ROI fue muy difícil diferenciar tejido tumoral y tejido renal. La diferencia entre NBT y el resto de los tumores derivados de la cresta neural fue estadísticamente significativo, con un $p=0,01$.

Nuestros resultados mostraron un ADC promedio un poco más alto para los NBT que lo descrito por Gahr et al [4], $1,03$ vs. $0,81$ encontrado por ellos, sin embargo tanto Gahr et al como nosotros encontramos que todos los tumores no NBT (GNBT y GN) presentaron un ADC mayor a $1,10$, y todos los NBT un ADC menor a $1,20$. **(Figura 6)**

Las diferencias entre nuestro estudio y el previo es esperable ya que el cálculo de los ADC es específico para cada resonador, de ahí que uno de los problemas del ADC es su baja reproducibilidad, sin embargo en ambos estudios la diferencia entre el ADC de los NBT y el de los tumores no NBT es estadísticamente significativa.

En nuestros casos de NBT tratados con QMT, tal como esperábamos, aumentó el valor del ADC en la mayoría de los casos. Esperamos que esto ocurra pues los tumores neuroblásticos pueden ir madurando a formas más diferenciadas y por tanto con menor celularidad, también se produce roturas de las membranas y áreas de necrosis. El aumento en los valores de ADC no fue estadísticamente significativo con $p=0,04$. Creemos que esto puede estar determinado por lo pequeña de la muestra (10 casos). En dos casos el ADC disminuyó post QMT, el caso 8 que corresponde a un niño de 24 meses con un NBT SPR izquierdo estadio IV, con metástasis a LFN y médula ósea (MO), histológicamente fue un NBT pobremente diferenciado que fue a cirugía después del cuarto ciclo de QMT y el caso 9 que corresponde a una niña de 4 años con un NBT retroperitoneal derecho, que encasillaba la VCI, estadio IV, con metástasis a LFN y MO, irresecable, cuyo valor inicial de ADC fue uno de los más alto para los NBT. Estudios de otros tipos de tumores sugieren que a ADC altos pre QMT responden menos a la QMT.

Imágenes en esta sección:

Valores del ADC al diagnóstico.

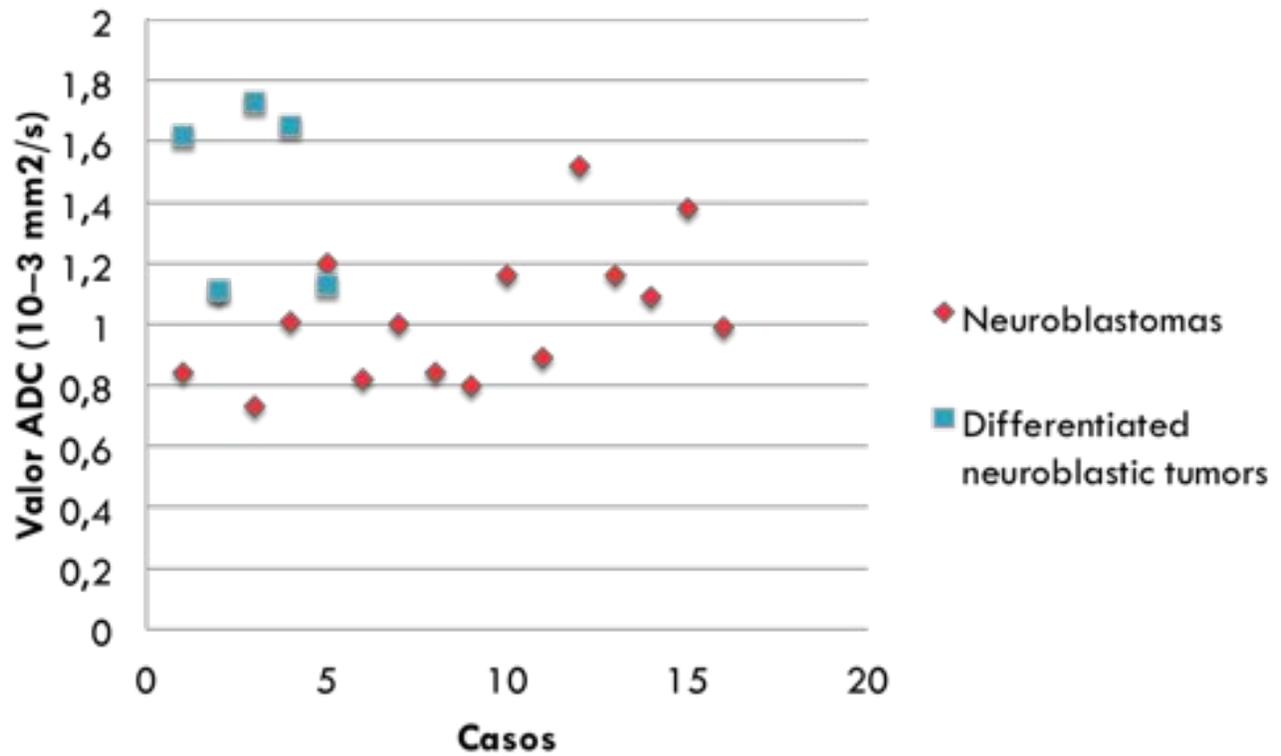


Fig. 3: Al diagnóstico, el promedio del ADC fue de $1,03 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (SD $0,22 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) para los NBT y de $1,45 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (SD $0,30 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) para los tumores más diferenciados, la diferencia entre ellos fue estadísticamente significativa con $p < 0,001$

Valor ADC ($10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) en casos tratados con QMT

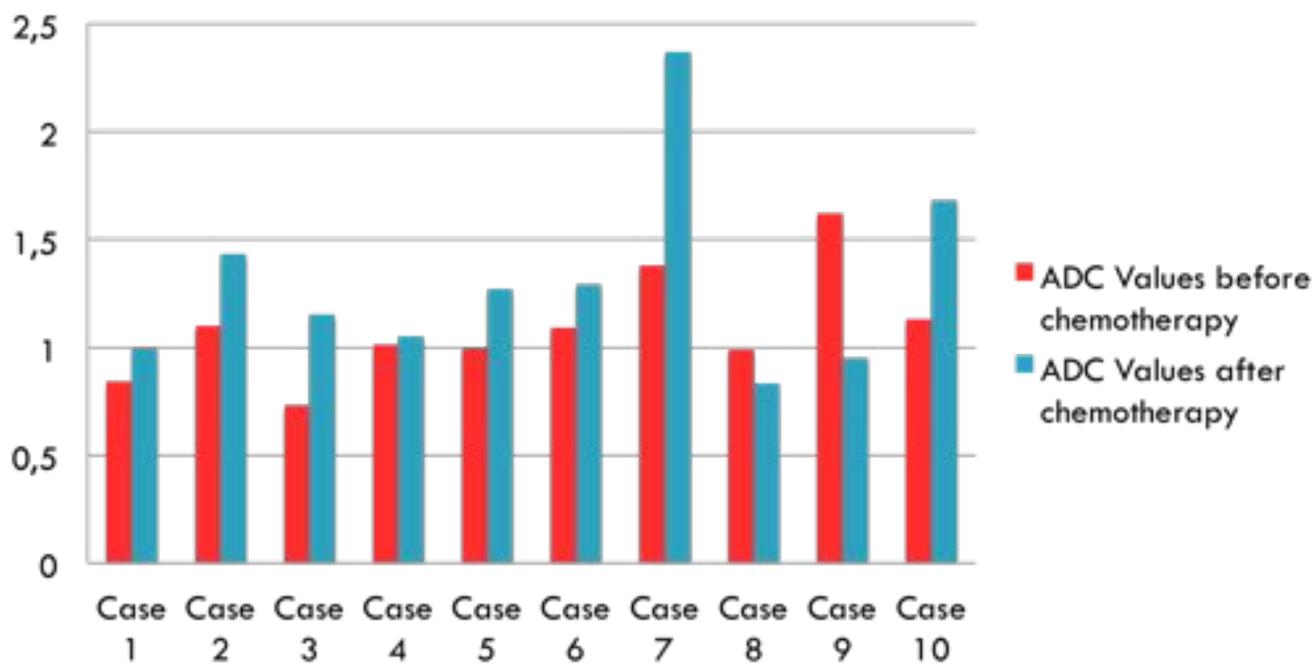


Fig. 4: En los 10 NBT tratados con QMT, el promedio del ADC pre QMT fue de $1,01 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (SD $0,19 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) y post QMT de $1,24 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (SD $0,44 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$), el aumento en los valores de ADC no fue estadísticamente significativo con $p=0,04$

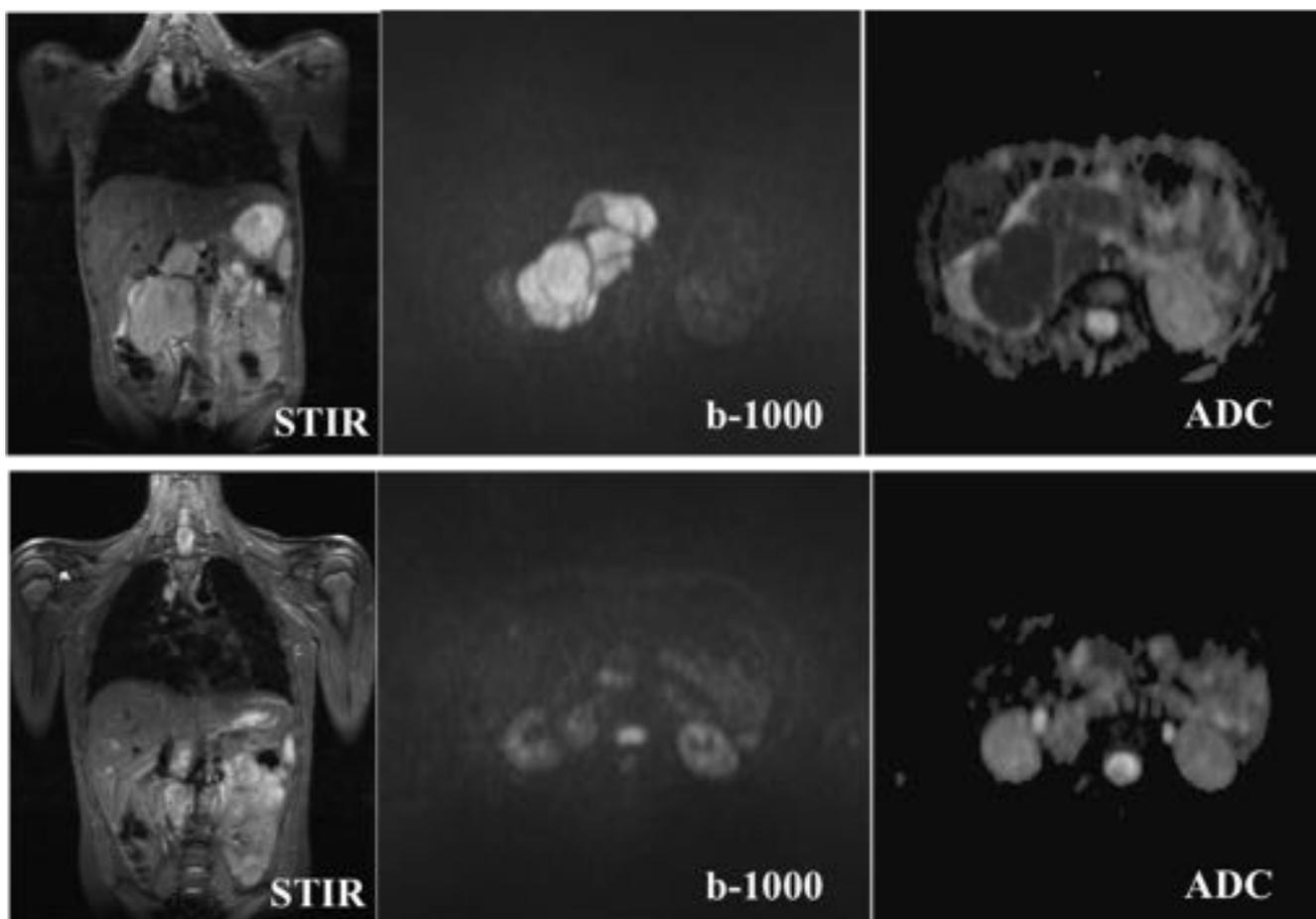


Fig. 5: En los 10 NBT tratados con QMT, el promedio del ADC pre QMT fue de $1,01 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (SD $0.19 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) y post QMT de $1,24 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (SD $0,44 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$), el aumento en los valores de ADC no fue estadísticamente significativo con $p=0,04$

	N	ADC NBT ($\times 10^{-3} \text{ s}/\text{mm}^2$)	N	ADC no NBT ($\times 10^{-3} \text{ s}/\text{mm}^2$)
Gahr N, et al. 2011	10	0,81 SD 0,29 rango 0,39 - 1,47	6	1,60 SD 0,34 rango 1,13-1,99
Vall d'Hebron 2015	16	1,03 SD 0,22 rango 0,73 - 1,52	5	1,45 SD 0,30 rango 1,11 - 1,73

Fig. 6: Nuestros resultados mostraron un ADC promedio un poco más alto para los NBT que lo descrito por Gahr et al, 1,03 vs. el 0,81 encontrado por ellos, sin embargo tanto Gahr et al como nosotros encontramos que todos los tumores no NBT (GNBT y GN) presentaron un ADC mayor a 1,10 y todos los NBT un ADC menor a 1,20.

Conclusiones

De acuerdo con nuestros resultados, postulamos que el análisis cuantitativo de la DWI (ADC) puede ser

un biomarcador no invasivo a tener en cuenta para la evaluación inicial de los tumores neuroblásticos.

Sin embargo, con el fin de considerar el ADC como un biomarcador de respuesta a la QMT en los NBT, son necesarios estudios adicionales con una muestra más amplia.

Bibliografía / Referencias

1. Nour-Eldin NE, Abdelmonem O, Tawfik AM, et al. Pediatric primary and metastatic neuroblastoma: MRI findings: pictorial review. *Magn Reson Imaging*. 2012;30:893–906.
2. Siegel MJ, Acharyya S, Hoffer FA, et al. Whole-body MR imaging for staging of malignant tumors in pediatric patients: results of the American College of Radiology Imaging Network 6660 Trial. *Radiology*. 2013;266:599–609.
3. Uhl M, Althoefer C, Kontny U, Il'yasov K, Büchert M, Langer M. MRI-diffusion imaging of neuroblastomas: first results and correlation to histology. *Eur Radiol* 2002; 12(9):2335–2338.
4. Gahr, Nina et al. Diffusion-weighted MRI for differentiation of neuroblastoma and ganglioneuroblastoma/ganglioneuroma. *European Journal of Radiology* , Volume 79 , Issue 3 , 443 – 446.
5. Siegel, M et al. MR Imaging of Neuroblastic Masses. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 16 (2008) 499–513.
6. McDonald K, Sebire NJ, Anderson J, et al. Patterns of shift ?in ADC distributions in abdominal tumours during chemotherapy—feasibility study. *Pediatr Radiol*. 2011;41: 99–106.
7. Brisse HJ, McCarville MB, Granata C, et al. Guidelines for imaging and staging of neuroblastic tumors: consensus report from the International Neuroblastoma Risk Group Project. *Radiology*. 2011;261:243–257.