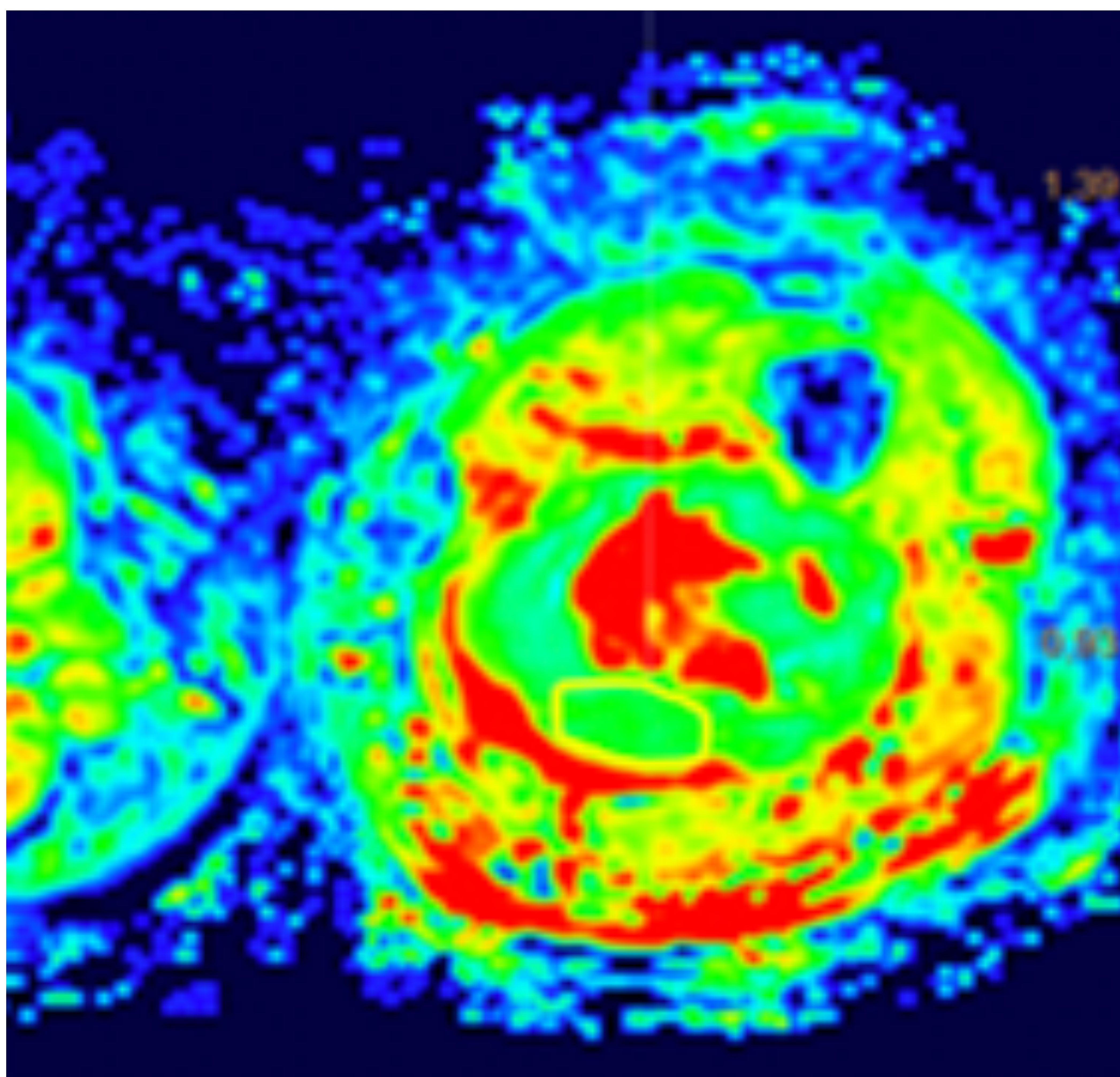


Utilidad de la difusión como biomarcador de respuesta precoz al tratamiento neoadyuvante en sarcomas de partes blandas



Al Reyes Romero (anaisabel.reyes@salud.madrid.org)

VM Encinas Tobajas, A Cano, JI Reina, J Morales, JV Roncero Cano

Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla

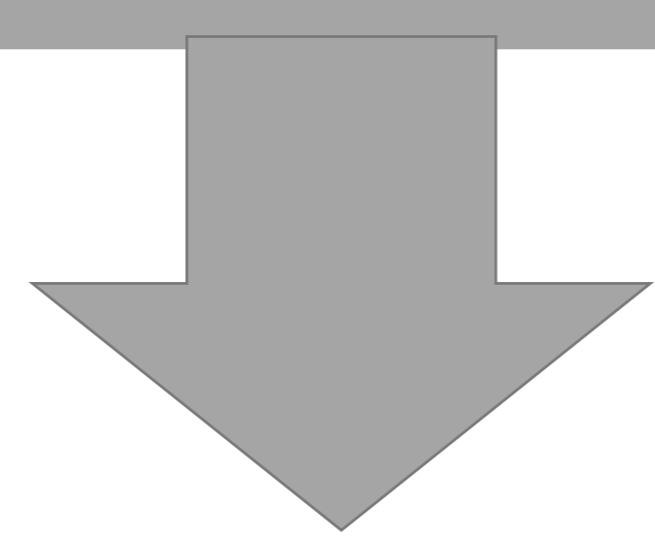
1. INTRODUCCIÓN. OBJETIVOS.

Los **sarcomas de partes blandas (SPB)** son un grupo heterogéneo de neoplasias poco frecuentes que presentan mal pronóstico cuando son de alto grado (mortalidad a los 5 años del 30-60% en grados II-III).

La **neoadyuvancia** con quimioterapia o radioterapia es útil en alguno de estos casos, siendo de especial relevancia comprobar lo antes posible la efectividad de estas terapias para evitar prolongar tratamientos ineficaces, efectos adversos y malgasto de recursos.

La aparición de **biomarcadores** por imagen más fiables, rápidos, específicos y precisos ha venido a sustituir a los tradicionales criterios de respuesta, que se basaban en una aproximación anatómica mediante la medición del tamaño tumoral utilizando los criterios **RECIST 1.1**.

La secuencia de **difusión por RM (RM-D)** es un método de imagen no invasivo que nos aporta información sobre la movilidad de los protones de agua y que puede monitorizar el impacto de una terapia anticancerígena sobre la estructura tisular del tumor.



ALTA RESTRICCIÓN A LA DIFUSIÓN

BAJA RESTRICCIÓN A LA DIFUSIÓN

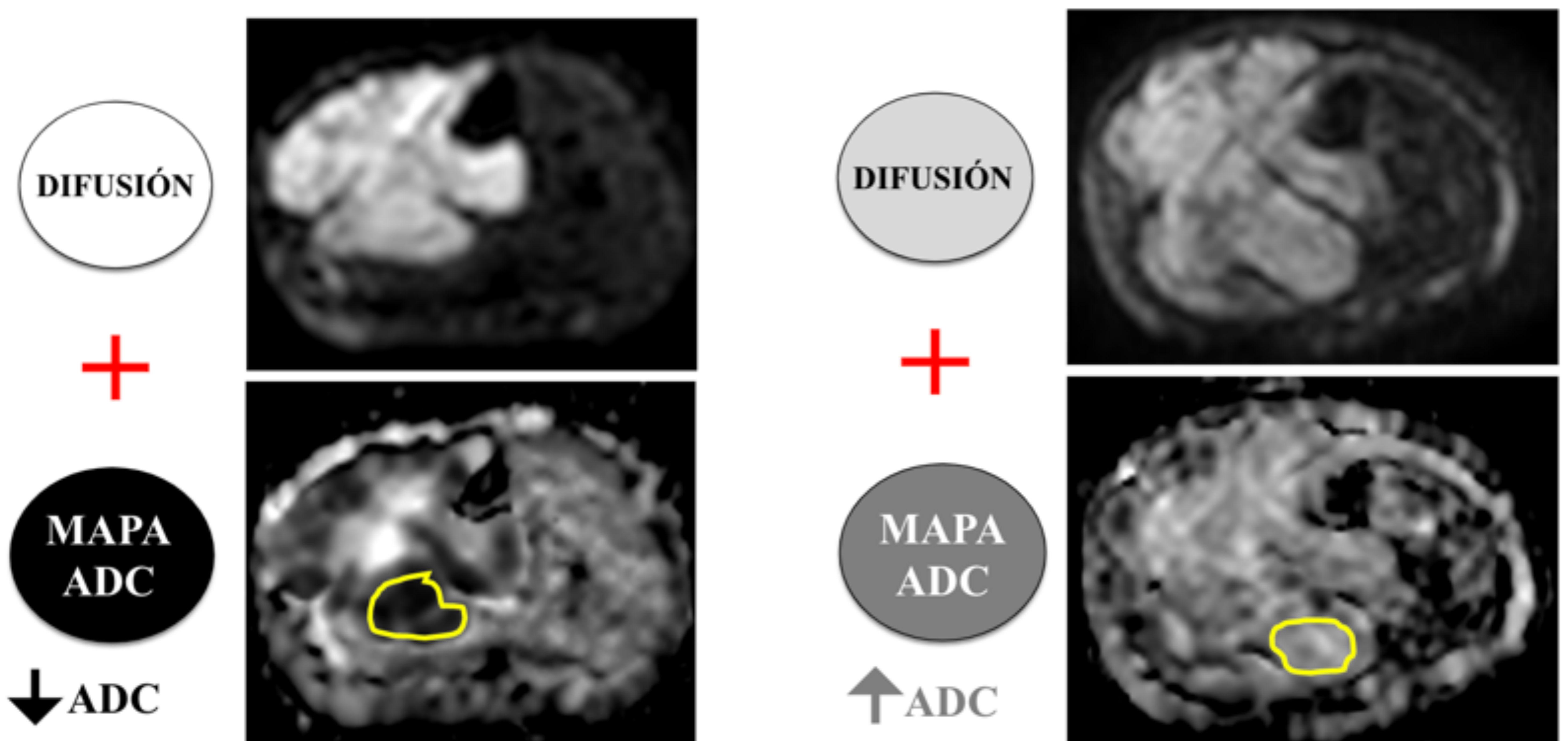


Figura 1. Relación entre cambios en la restricción a la difusión y en los valores del coeficiente de difusión aparente (ADC).

COEFICIENTE DE DIFUSIÓN APARENTE

El análisis de la secuencia de RM-D requiere una valoración cualitativa y cuantitativa.

La cuantitativa se realiza mediante el coeficiente de difusión aparente (**ADC**), que se calcula para cada píxel de la imagen y se muestra como un mapa paramétrico en color o escala de grises (Fig 2).

Para cuantificar el ADC, hay que colocar manualmente una región de interés (**ROI**) en la lesión, que debe incluir la zona más sólida y homogénea.

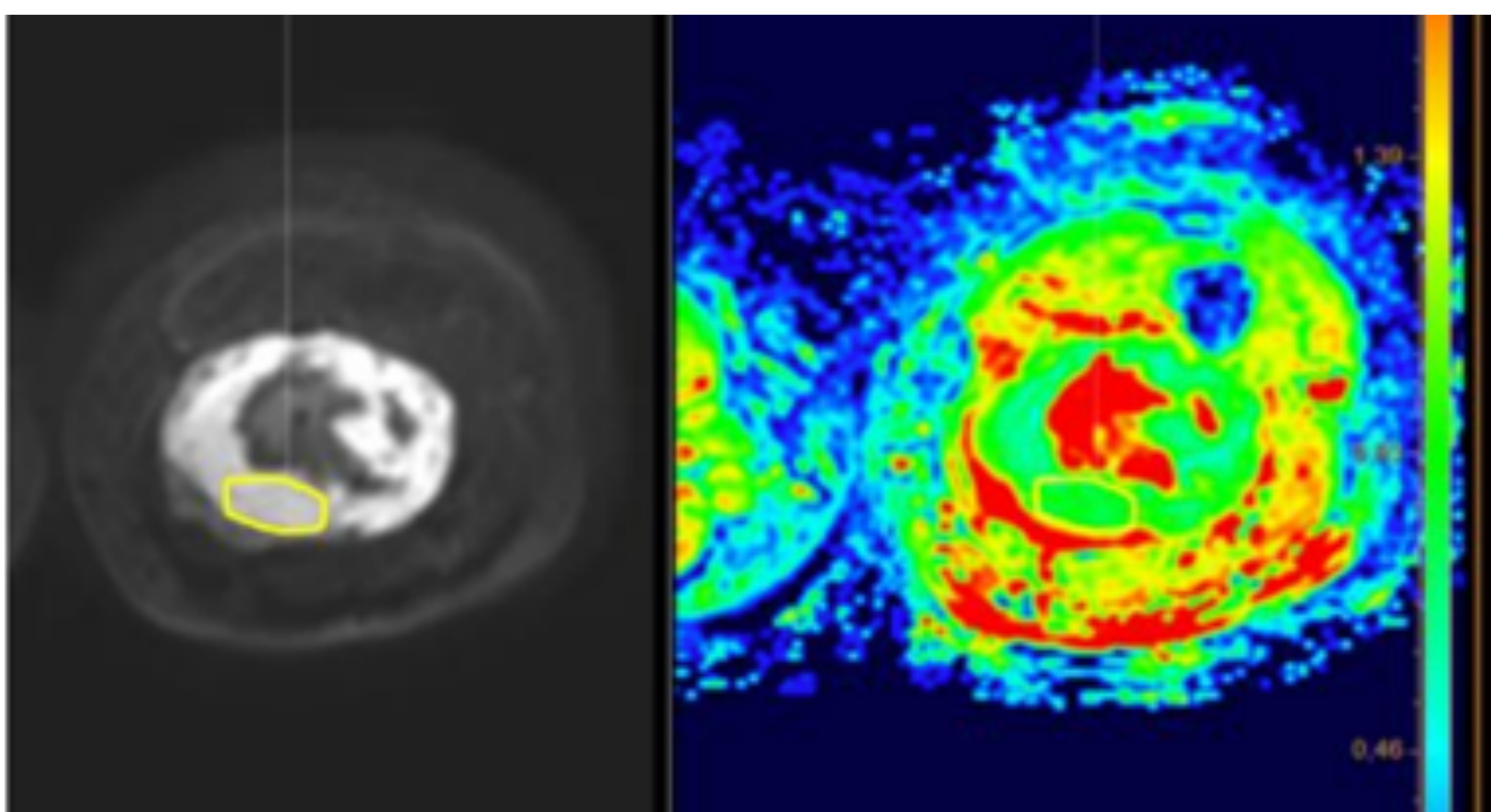


Figura 2. A la izquierda se muestra la secuencia de difusión con valor $b=400 \text{ s/mm}^2$ y a la derecha una representación en color del mapa ADC, mostrando la zona periférica del tumor, que se correspondería con la zona de mayor restricción y por tanto de mayor densidad celular con tonos verdes y azules y la porción central (que no muestra hiperseñal en el estudio de difusión) con colores rojos intensos en relación con área necrótico-quística. Establecemos un ROI (marcado en amarillo en región periférica posterior) obteniendo valores de ADC de $0,87 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 / \text{s}$.

La **elevación de los valores de ADC de un tumor tras un tratamiento neoadyuvante exitoso** (debido a la apoptosis celular causada, que disminuirá la restricción a la difusión) ya ha sido estudiada en diversas localizaciones anatómicas, mientras que en patología oncológica musculoesquelética, en concreto SPB, no contamos con una evidencia científica tan robusta.

OBJETIVO: En este estudio demostramos que la RM-D y los valores de ADC obtenidos son un biomarcador eficaz de respuesta al tratamiento, permitiendo determinar de forma precoz y fiable los cambios estructurales en pacientes con SPB sometidos a neoadyuvancia, anticipándose a los criterios tradicionales de cambios de volumen.

2. MATERIAL Y MÉTODO

DISEÑO, POBLACIÓN Y ENTORNO

Se realizó un análisis de todos los casos de sarcomas atendidos en el Hospital Universitario Virgen del Rocío, entre el 1 de Enero de 2015 y 31 de Diciembre de 2017 tomando como base de datos la información proporcionada por la unidad de documentación clínica de dicho centro.

Tras el proceso de selección en base a la revisión de las historias clínicas incluyendo pruebas de imagen, tratamiento recibido y diagnóstico histológico y siguiendo unos criterios de exclusión (Fig 3) seleccionamos a 28 pacientes.



Figura 3. Proceso de selección de los pacientes de nuestro estudio.

Los datos demográficos e histológicos de los pacientes seleccionados se recogen en la Tabla 1.

Nº PACIENTE	SEXO	EDAD	HISTOLOGÍA	MIXOIDE	LOCALIZACIÓN	TTO
1	F	55	Angiosarcoma epitelióide	N	Pierna	QT
2	F	69	Leiomioma	N	Glúteo	QT/RT
3	F	53	Leiomioma	N	Muslo	QT/RT
4	M	60	Leiomioma	N	Muslo	QT
5	F	53	Leiomioma	N	Muslo	QT
6	M	24	Liposarcoma mixoide	S	Muslo	QT
7	F	28	Liposarcoma mixoide	S	Muslo	QT
8	F	37	Liposarcoma mixoide	S	Muslo	QT/RT
9	F	31	Liposarcoma mixoide	S	Muslo	QT/RT
10	F	46	Liposarcoma mixoide	S	Muslo	QT
11	F	53	Liposarcoma mixoide	S	Muslo	QT
12	M	67	Liposarcoma mixoide	S	Muslo	QT
13	M	45	Liposarcoma mixoide	S	Pierna	QT/RT
14	F	62	Mixofibrosarcoma	S	Muslo	QT
15	M	61	Mixofibrosarcoma	S	Muslo	QT/RT
16	F	35	Mixofibrosarcoma	S	Muslo	QT
17	F	72	Mixofibrosarcoma	S	Muslo	QT/RT
18	M	67	Mixofibrosarcoma	S	Muslo	QT/RT
19	M	85	Mixofibrosarcoma	S	Muslo	RT
20	M	55	Rabdomiosarcoma pleomórfico	N	Pierna	QT
21	F	38	Sarcoma pleomórfico indiferenciado	N	Muslo	QT/RT
22	F	58	Sarcoma pleomórfico indiferenciado	N	Muslo	QT/RT
23	F	61	Sarcoma pleomórfico indiferenciado	N	Muslo	QT
24	F	37	Sarcoma pleomórfico indiferenciado	N	Muslo	QT
25	M	67	Sarcoma pleomórfico indiferenciado	N	Pectoral	QT/RT
26	M	38	Sarcoma sinovial	N	Mano	QT
27	F	40	Sarcoma sinovial	N	Pierna	QT/RT
28	M	57	Tumor fibroso solitario maligno	N	Muslo	QT

Tabla 1. Resultados demográficos e histológicos de los pacientes incluidos en el estudio. Sexo F: femenino, M: masculino. Mixoide S: sí, N: no. TTO: tipo de tratamiento neoadyuvante recibido, QT: quimioterapia, RT: radioterapia, QT/RT: quimiorradioterapia.

INTERVENCIONES

Las imágenes de RM-D fueron analizadas obteniendo los siguientes datos:

- Diámetro máximo del SPB siguiendo criterios RECIST 1.1.
- Valores ADC recogidos de dos formas (Fig 4):
 - Valor **ADC medio** (ADCmed) en un corte axial, donde el tumor presente el diámetro mayor; se señaló el ROI de forma manual, incluyendo la totalidad del tumor, asegurándose de no incluir tejido de fuera de los límites del tumor.
 - Valor **ADC mínimo** (ADCmin) en un corte axial, en la zona del tumor que muestre un componente sólido (previa valoración de las imágenes de RM básicas y con contraste realizadas) y se señaló el ROI en la zona de mayor restricción de la difusión (mayor intensidad de señal en RM-D y menor señal en el mapa ADC).

Tanto el diámetro máximo como los valores de ADC se obtuvieron en primer lugar de la RM-D realizada previo inicio del tratamiento neoadyuvante (RM-D 1) y posteriormente de la primera RM-D disponible tras el inicio del mismo (RM- D 2).

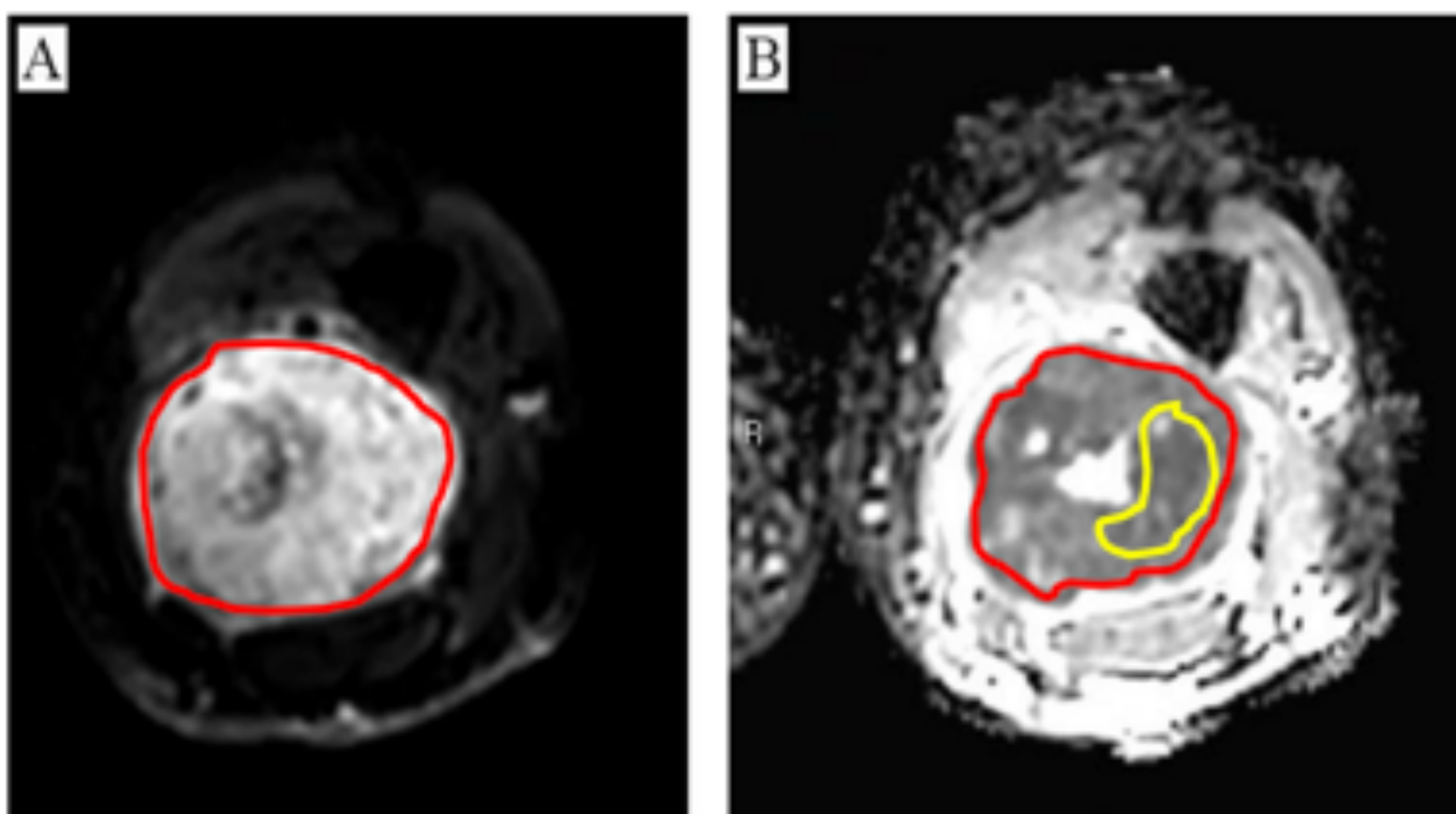


Figura 4. Trazado del ROI en un mixofibrosarcoma. A: secuencia de difusión con valor $b=400 \text{ s/mm}^2$. B: mapa ADC en escala de grises. En rojo se representa el ROI utilizado para medir el ADCmed, donde incluimos todo el tumor. En amarillo se representa el ROI utilizado para medir el ADCmin, donde incluimos solamente un zona sólida de mayor restricción tumoral, evitando incluir la porción central que se muestra hiperintensa en difusión y en el mapa ADC y, por tanto, asumimos en relación con zona necrótica-quística.

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

MEDICIÓN DE DIÁMETROS MÁXIMOS Y VALORES ADC

Para trabajar con los datos del ADC se calculó una media del ADCmed y otra del ADCmin, pre y post tratamiento, a partir de tres medidas en cada paciente (dos medidas realizadas por dos investigadores por separado, y una última medida realizada con distinto software de procesado de imagen, para considerar las posibles diferencias generadas al usar distintos programas y al ser tomadas por distintos observadores (Tabla 2).

De esta forma se obtuvieron 4 valores medios de ADC para cada caso.

Nº PACIENTE	MEDIA ADCmed 1	MEDIA ADCmin 1	MEDIA ADCmed 2	MEDIA ADCmin 2	NECROSIS
1	1,23	0,80	1,95	1,73	60%
2	1,11	1,02	1,90	1,13	15%
3	0,98	0,95	1,25	0,96	20%
4	1,07	0,92	1,21	1,03	20%
5	1,54	0,96	2,38	1,79	91,5%
6	2,20	2,04	2,35	2,48	0%
7	1,90	1,87	1,00	1,00	0%
8	1,30	1,70	0,96	0,97	0%
9	2,15	1,74	2,06	1,79	47%
10	2,23	2,17	2,86	2,85	100%
11	1,87	1,78	1,89	2,06	30%
12	1,18	0,94	1,87	1,95	72%
13	1,17	1,00	2,12	2,16	95,8%
14	1,90	1,12	2,00	1,89	79%
15	1,93	1,19	1,99	1,18	85%
16	1,58	1,51	1,49	1,26	39,8%
17	1,03	1,02	1,58	1,30	66,4%
18	1,92	1,12	1,58	1,48	96,7%
19	1,52	1,43	1,97	1,92	99%
20	1,87	1,09	1,84	2,04	100%
21	1,47	1,30	2,16	2,54	100%
22	1,54	1,12	1,53	1,16	45%
23	1,27	1,19	1,12	1,13	67%
24	1,52	1,28	2,32	2,26	80%
25	1,15	1,07	2,15	1,98	85%
26	1,09	0,92	2,03	0,96	25%
27	0,86	0,71	1,39	1,10	0%
28	1,66	1,24	2,06	1,91	50%

Tabla 2. Valores ADC medios y porcentaje de necrosis como respuesta de los SPB al tratamiento neoadyuvante. Los valores ADC están expresados x 10⁻³ mm² /s

DIFERENCIA DE ADC EN PORCENTAJE

Para calcular la medida en que el ADC aumenta post tratamiento, obtuvimos el % de variación de ADCmed y ADCmin de la siguiente forma:

$$\text{Diferencia ADCmed} = \frac{\text{Media ADCmed 2} - \text{Media ADCmed 1}}{\text{Media ADCmed 1}}$$

$$\text{Diferencia ADCmin} = \frac{\text{Media ADCmin 2} - \text{Media ADCmin 1}}{\text{Media ADCmin 1}}$$

El propósito de este cálculo fue el de usar como dato de ADC la variación en el mismo atribuible a la administración de tratamiento

CARACTERIZACIÓN DEL COMPONENTE MIXOIDE

Los **SPB mixoides** por sus características histológicas hacen que cuenten con valores altos de ADC previo tratamiento que pueden alterar el estudio.

En nuestro trabajo, los pacientes 6, 7 y 8 mostraron una respuesta de 0% en términos de necrosis (Tabla 2), que es el parámetro de interés en nuestro estudio; no obstante, sí que presentaron respuesta histológica hacia transformación grasa y fibrosis. Estas particularidades nos llevaron a analizar los datos usando dos muestras: primero completa y posteriormente la muestra con sólo los SPB no mixoides.

Al analizar sólo la muestra de los no mixoides, el resultado fue, al igual que en la muestra completa, una correlación positiva y significativa ($p=0,01$) entre las diferencias de ADCmin y el % de necrosis, siendo en esta ocasión la asociación entre ambos parámetros más fuerte ($r=0,66$).

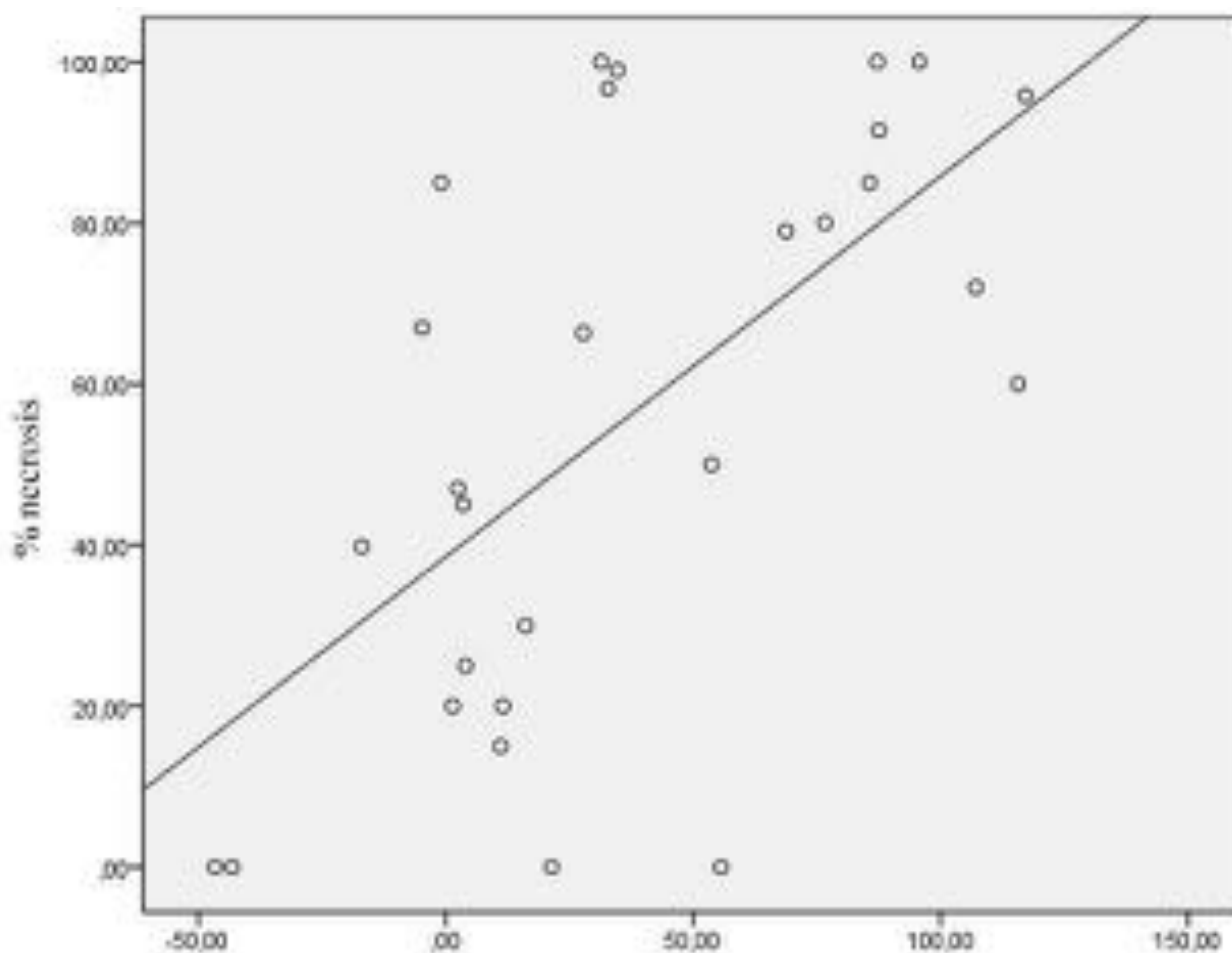
Esto nos hace pensar que efectivamente los SPB mixoides tienen particularidades debidas a su naturaleza histológica ante las cuales el coeficiente ADC se comporta de manera no bien caracterizada hasta la fecha.

CORRELACIÓN ENTRE ADC Y NECROSIS INDUCIDA POR TRATAMIENTO

Con el coeficiente r de Pearson se estudió la correlación entre la diferencia de ADCmed y ADCmin con los % de necrosis por respuesta histológica al tratamiento:

- ADCmin:** Se logró establecer una asociación positiva ($r=0,61$) y estadísticamente significativa entre las diferencias de ADCmin y el % de necrosis descrito en el informe del anatomopatólogo una vez extraída la pieza, de forma que conforme mayores son los valores de necrosis tumoral, mayor incremento de ADC (Gráfica 1).

Se puede decir por tanto que el ADC es indicador de necrosis tumoral inducida por tratamiento



Gráfica 1. Diagrama de dispersión que muestra la correlación entre la diferencia de ADCmin y el % de necrosis. Coeficiente de correlación lineal de Pearson $r=0,61$ ($p=0,001$).

- ADCmed:** obtuvimos también una correlación positiva ($r=0,22$), pero más débil, aunque sin conseguir significación estadística. Por tanto a la hora de valorar la posible respuesta de un tumor al tratamiento neoadyuvante es mejor comparar los valores ADC en aquellas regiones donde haya tejido sólido tumoral (ADCmin), antes y después de dicho tratamiento, descartando zonas heterogéneas

OBSERVACIONES MACROSCÓPICAS

En nuestro estudio comparamos los diámetros máximos obtenidos en la RM 1 y en la RM 2 y calculamos la diferencia entre ambos.

Considerando como respondedores aquellos casos con una necrosis por tratamiento $\geq 90\%$ y como no respondedores los casos $< 90\%$, distribuyéndose de la siguiente forma (Fig 5):

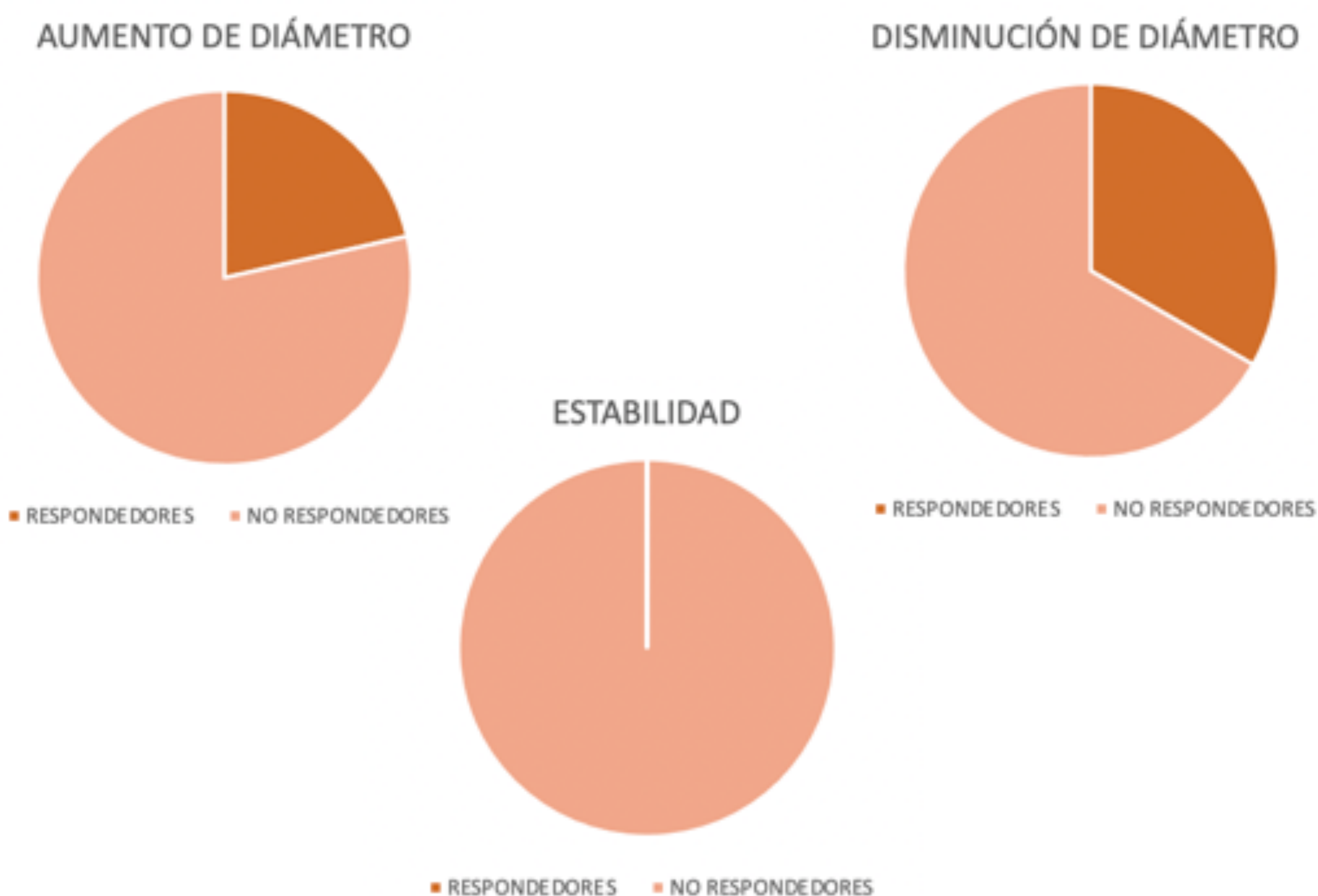


Figura 5. Distribución de los datos macroscópicos. En 14 casos hubo un aumento de diámetro, siendo no obstante 3 de ellos respondedores según el estudio anatomopatológico. En 2 casos se mantuvo estable el diámetro, siendo ambos no respondedores. En 12 casos hubo una disminución de diámetro, siendo sólo 4 de ellos respondedores constatados por biopsia.

Al realizar el análisis estadístico de estos parámetros, obtuvimos una correlación entre las diferencias de diámetros máximos y el % de necrosis muy débil ($r=0,1$), sin lograr significación estadística.

Por tanto, se puede concluir que **el criterio macroscópico no es del todo fiable a la hora de predecir la respuesta al tratamiento**, de hecho, en nuestro trabajo contamos con casos donde se plasmó este dato (Figura 6, Figura 7).

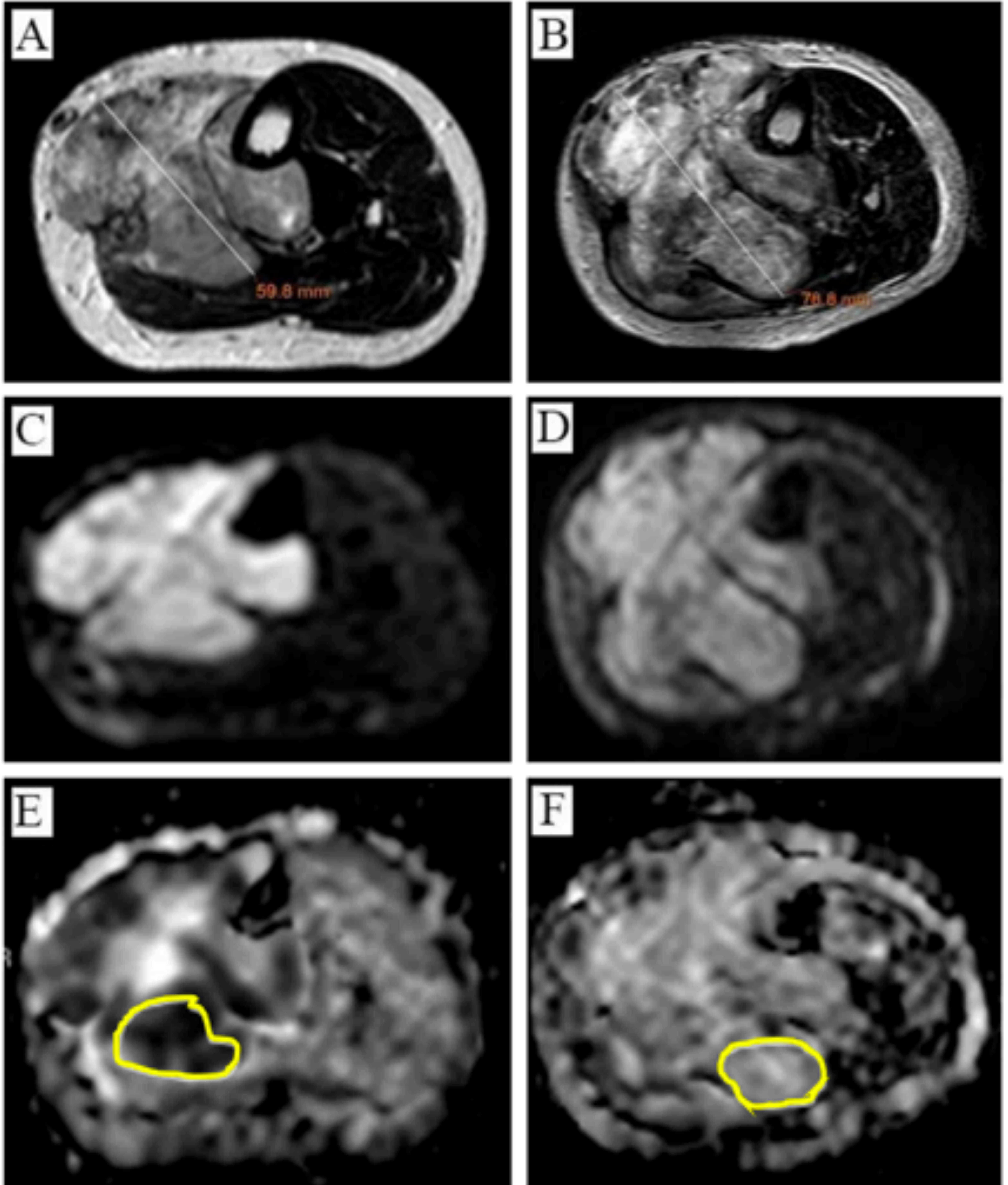


Figura 6. Paciente número 1: angiosarcoma epiteliode de pierna en mujer de 55 años. RM 1 (A, C, E) realizada al diagnóstico en Agosto 2016, RM 2 realizada en Enero 2017 previa a cirugía (B, D, F). La pieza quirúrgica demostró una necrosis del 60% debida al tratamiento. A y B: secuencias axiales en T2 que muestran un aumento de diámetro de 59,8 a 78,8 mm, según la guía RECIST 1.1(3) traduciría una progresión de la enfermedad de al menos 20%. C y D: secuencias de difusión, valor $b=400$ s/mm². E y F: mapas ADC con ROI sobre el ADCmin, resultando un ADCmin 1 de $0,8 \times 10^{-3}$ mm² /s y un ADCmin 2 de $1,73 \times 10^{-3}$ mm² /s. Se observa una duplicación del valor ADC lo cual según nuestro estudio reflejaría una respuesta al tratamiento.

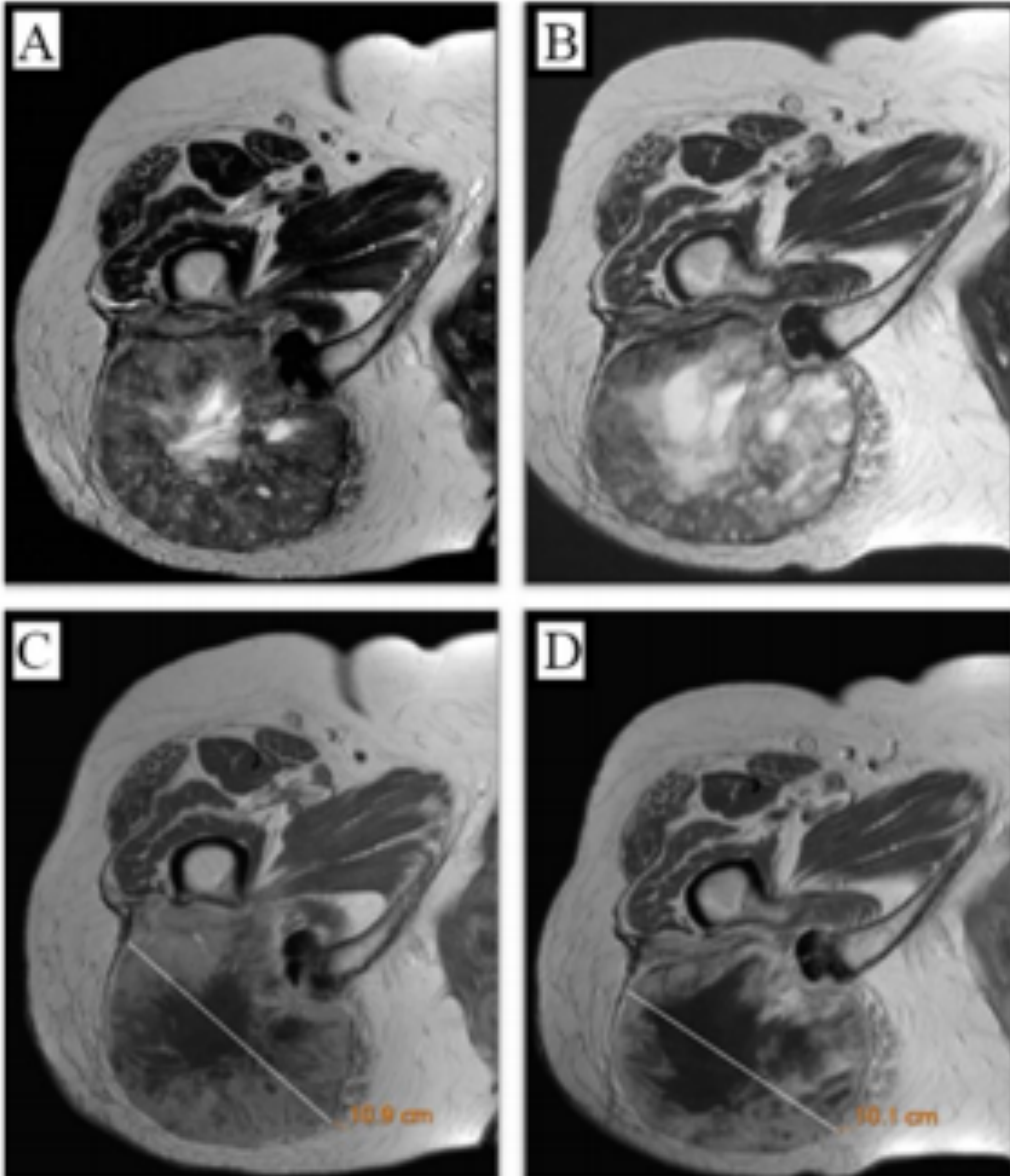
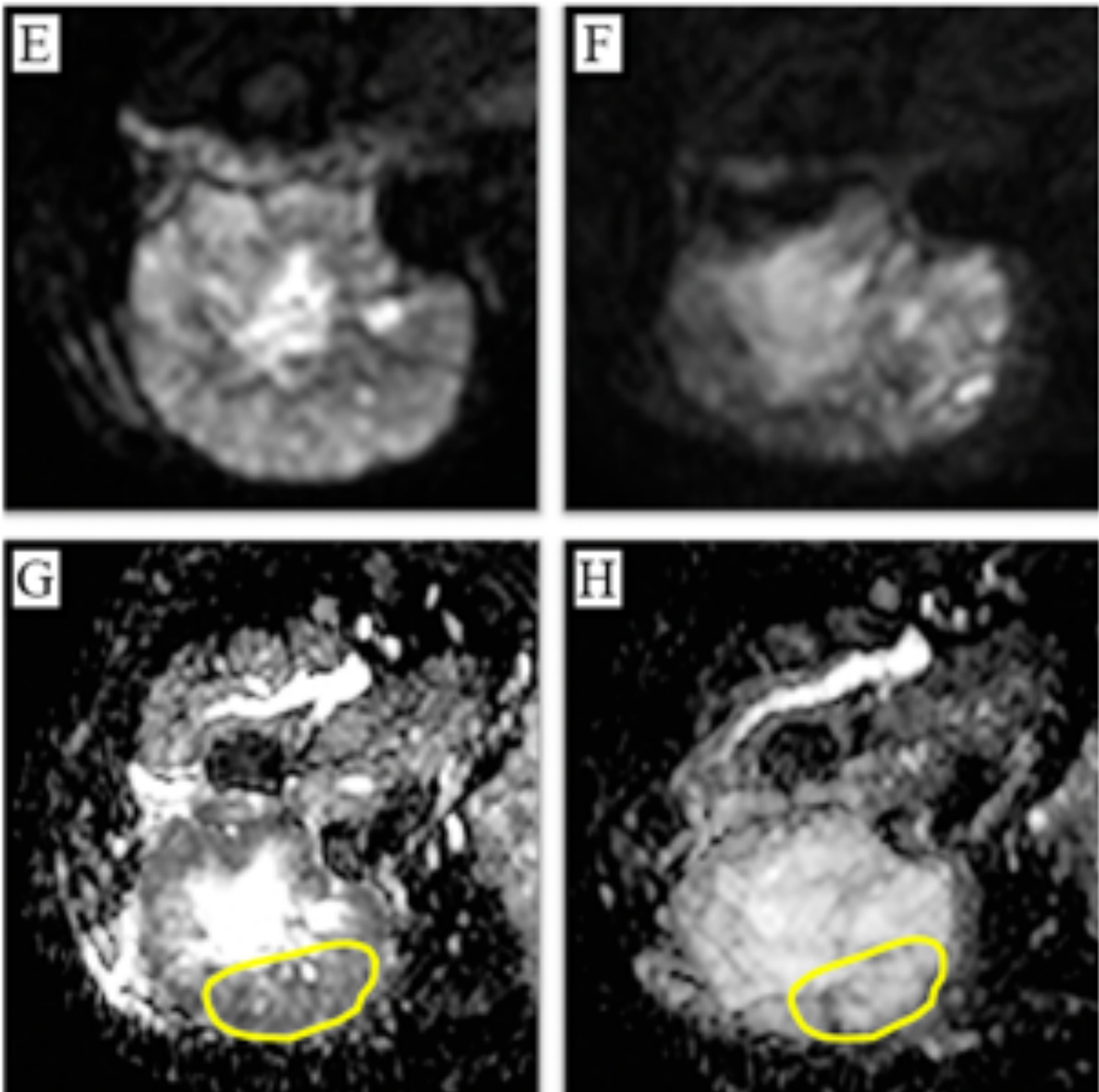


Figura 7. Paciente número 2: leiomiosarcoma en glúteo de mujer de 69 años. RM 1 (A, C, E, G) realizada al diagnóstico en Octubre 2016, RM 2 realizada en Noviembre 2016 previa a cirugía (B, D, F, H). La necrosis de la pieza quirúrgica según el estudio anatomopatológico fue del 91,5%. A y B: secuencia T2 plano axial. C y D: secuencia T1 plano axial con contraste que muestran una evolución del diámetro de 10,9 a 10,1 mm, estabilidad de la enfermedad según criterios RECIST 1.1. (3) E y F: secuencias de difusión. $b=1000 \text{ s/mm}^2$. G y H: mapas ADC con ROI sobre el ADCmin, resultando un ADCmin 1 de $0,96 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ y un ADCmin 2 de $1,79 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. Según nuestro estudio reflejaría una respuesta al tratamiento.



LIMITACIONES Y DESAFÍOS PENDIENTES

La RM-D puede tener una gran utilidad como biomarcador de respuesta al tratamiento de SPB. No obstante, es una técnica poco estandarizada y no utilizada de forma sistemática. Se hace necesaria la realización de nuevos estudios prospectivos que aporten mayor evidencia científica permitiendo su aplicación de forma rutinaria en la práctica clínica diaria y, por consiguiente, ayudando a mejorar la calidad asistencial de los pacientes con SPB.



Figura 8. Limitaciones y desafíos del estudio.

4. CONCLUSIONES

1. Los criterios clásicos RECIST 1.1 basados en el volumen tumoral para evaluar la efectividad del tratamiento neoadyuvante en SPB de alto grado no reflejan de forma concluyente los cambios inducidos por dicho tratamiento, siendo necesaria la búsqueda de otros biomarcadores de respuesta como los cambios en ADC obtenidos por la RM-D.

2. Al analizar las diferencias de ADC entre las RM-D realizadas previa y posteriormente al tratamiento, obtenemos correlación con el porcentaje de necrosis, es decir, el ADC demuestra ser útil como predictor de necrosis tumoral inducida por tratamiento en SPB y por lo tanto como biomarcador de respuesta precoz.

3. Los valores ADCmin han demostrado significación estadística al correlacionarse con el porcentaje de necrosis, lo cual no se demostró con los valores ADCmed, de forma que para valorar posibles cambios histológicos debemos medir el ADC en el componente sólido tumoral del SPB.

4. Cuando seleccionamos solamente los SPB no mixoides, seguimos obteniendo significación estadística y la correlación entre ADCmin y necrosis inducida por tratamiento es aún mayor, con lo cual los cambios en los valores ADC son variables.

5. Finalmente, se hacen necesarios futuros estudios tomando como base este trabajo y solventando las limitaciones encontradas, con el objetivo de extender el uso del valor ADC en el manejo clínico de los SPB

5. REFERENCIAS

1. Fisher SM, Joodi R, Madhuranthakam AJ, Öz OK, Sharma R, Chhabra A. Current utilities of imaging in grading musculoskeletal soft tissue sarcomas. *Eur J Radiol.* 2016 Jul;85(7):1336-44.
2. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009;45(2):228-47.
3. Padhani AR, Khan AA. Diffusion-weighted (DW) and dynamic contrast-enhanced (DCE) magnetic resonance imaging (MRI) for monitoring anticancer therapy. *Targ Oncol.* 2010;5:39-52.
4. Wang X, Jacobs MA, Fayad L. Therapeutic response in musculoskeletal soft tissue sarcomas: evaluation by magnetic resonance imaging. *NMR Biomed.* 2011 Jul;24(6):750-63.
5. Soldatos T, Ahlawat S, Montgomery E, Chalian M, Jacobs MA, Fayad LM. Multiparametric assessment of treatment response in high-grade soft-tissue sarcomas with anatomic and functional MR imaging sequences. *Radiology.* 2016 Mar;278(3):831-40.
6. Carrascoso Arranza J, Herraiz Hidalgo L, Acevedo Barberá A, Vilanova Busquets JC. Difusión en musculo-esquelético. En: Luna Alcalá A, Vilanova Busquets JC, coordinadores. Bases, conceptos técnicos y aplicaciones clínicas de la RM Difusión. Madrid: L&C Diseño S.L.; 2014. p.109-20.
7. Vilanova JC, Luna A, Baleato S, Barceló J, Romero MJ. Aplicaciones de la técnica de difusión por resonancia magnética en el manejo de la patología tumoral osteomuscular. *Radiología.* 2012;54(1):14-26.
8. [Wang WL](#), [Katz D](#), [Araujo DM](#), [Ravi V](#), [Ludwig JA](#), [Trent JC](#), et al. Extensive adipocytic maturation can be seen in myxoid liposarcomas treated with neoadjuvant doxorubicin and ifosfamide and preoperative radiation therapy. [Clin Sarcoma Res.](#) 2012;2(1):25.
9. Heijmen L, Verstappen MC, Ter Voert EE, Punt CJ, Oyen WJ, de Geus-Oei LF, et al. Tumour response prediction by diffusion-weighted MR imaging - Ready for clinical use? *Crit Rev Oncol Hematol.* 2012 Aug;83(2):194-207.
10. [Boria F](#), [Tagliati C](#), [Baldassarre S](#), [Ercolani P](#), [Marconi E](#), [Simonetti BF](#), et al. Morphological MR features and quantitative ADC evaluation in invasive breast cancer: correlation with prognostic factors. [Clin Imaging.](#) 2018 Feb;50:141-6.