



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

Faculdade de Ciências Médicas - Departamento de Radiologia



A espectroscopia de prótons de H por Ressonância Magnética como ferramenta para o diagnóstico diferencial entre tumores cerebrais primários *versus* secundários

Orientanda: Natália Oliveira Fachinetti

Orientador: Prof. Dr. Fabiano Reis

1. INTRODUÇÃO

A espectroscopia de prótons de Hidrogênio por ressonância magnética (H-ERM) é uma técnica utilizada para obter informações bioquímicas dos tecidos do corpo através da análise de seus metabólitos [1,2,3]. O diagnóstico e tratamento de tumores cerebrais é um grande desafio para a medicina e depende principalmente de exames radiológicos. Entretanto, uma biópsia com análise histopatológica é necessária para o diagnóstico definitivo. Desta maneira, informações adicionais através de técnicas não invasivas, como a H-ERM, podem ser de grande valia para o manejo do paciente [7,8,9,10,11]. Este trabalho tem como objetivo verificar o papel da H-ERM na contribuição de diagnósticos específicos em neuroradiologia, além de estabelecer quais metabólitos estão presentes em lesões tumorais primárias e secundárias do Sistema Nervoso Central (SNC) e quantificar as relações entre esses metabólitos.

2. METODOLOGIA

Foi feita análise retrospectiva de H-ERM de casos com diagnóstico confirmado por estudo anatomopatológico, verificando a especificidade do método. Foram selecionados 102 casos, sendo que 41 são primários e 61 são secundários. A idade dos pacientes variou de 19 a 81 anos (média de 51,54 anos e desvio-padrão de 15,25). O grupo do estudo inclui: 48 mulheres entre 21 e 80 anos de idade (média de 49,83 anos e desvio padrão de 15,01) e 54 homens entre 19 e 81 anos de idade (média de 53,06 anos e desvio padrão de 15,45). No grupo dos tumores primários encontram-se 20 mulheres entre 21 e 74 anos de idade (média de 41,00 anos e desvio padrão de 15,80) e 21 homens entre 19 e 77 anos de idade (média de 39,00 e desvio padrão de 16,10 anos). No grupo de metástases temos 28 mulheres entre 29 e 80 anos de idade (média de 53,61 anos e desvio padrão de 13,45) e 33 homens entre 30 e 81 anos de idade (média de 58,91 anos e desvio padrão de 11,94).

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na Tabela 1, podemos ver que a maioria dos tumores são metastáticos (59,80%), sendo os tumores de pulmão e mama responsáveis por quase metade dos casos. Em relação aos tumores primários, cerca de 80% são de tumores de maior grau histológico (III e V). Nos dados encontrados, podemos observar que a maioria dos tumores primários e secundários tem a presença de lipídio e/ou lactato. Cerca de metade dos tumores primários e secundários encontram-se no lobo frontal.

TABELA 1: Resultados histopatológicos dos tumores	
Grupo de tumor	Número de casos
Primários = 41 (40,20%)	
Grau I	2 (1,96%)
Grau II	6 (5,88%)
Grau III	10 (9,80%)

Grau IV	23 (22,55%)
Metástases = 61 (59,80%)	
Mama	14 (13,73%)
Melanoma	5 (4,90%)
Pulmão	16 (15,70%)
Esôfago	5 (4,90%)
Colorretal	7 (6,86%)
Próstata	2 (1,96%)
Fígado e vesícula biliar	4 (3,92%)
Rim	4 (3,92%)
Outros	4 (3,92%)
Total	102 (100%)

Estudos apontaram que há um aumento considerável no nível de colina (Cho) e na relação Cho/Cr (creatina) nos astrocitomas de alto grau (III e IV) em relação aos astrocitoma de baixo grau [5,12,13,14]. Isso se mostrou tanto em tempo de eco (TE) curto quanto em TE longo, sendo o TE curto o mais vantajoso, pois há menor variação da relação Cho/Cr [14]. Na Tabela 2, podemos ver que o nosso estudo também demonstrou este padrão. O aumento das relações Cho/Cr no glioma de alto grau em comparação ao encontrado no glioma de baixo grau está significativamente correlacionado com a celularidade [12]. Além disso, em grande parte dos gliomas os estudos mostram uma razão Cho/Cr maior que 2,0 e no tecido cerebral normal uma razão menor que 1,3 [5,13]. Foi notado também que os valores da relação Cho/Cr muitas vezes se sobrepõem, principalmente entre os graus II e III e entre os graus III e IV. Por esse motivo, os baixos graus I e II, bem como os altos graus III e IV, são frequentemente agrupados devido à limitação de discriminação [15,16].

Em contrapartida, é observada uma relação inversa entre o grau do tumor e os níveis de N-acetil aspartato (NAA). Em geral, os gliomas de baixo grau demonstram diminuição moderada de NAA e, conseqüentemente, da razão NAA/Cr [5]. Este trabalho encontrou uma relação de NAA/Cr menor nos tumores de alto grau (Tabela 3). Em outros estudos, foi visto que menores taxa de mioinositol (mI)/Cr estão associadas a astrocitomas de alto grau, enquanto astrocitomas de baixo grau apresentam uma taxa alta de mI/Cr. Tal achado também é útil para identificar astrocitomas de baixo grau nos quais a razão Cho/Cr não foi alterada. [5,13,16], Ademais, foi visto uma incidência mais alta de lactato e lipídeos nos tumores de alto grau do que nos tumores de baixo grau [5,8,13].

A literatura demonstra que a relação Cho/Cr é significativamente maior nos gliomas de alto grau do que nas metástases, tanto na região intratumoral quanto na região peritumoral (neste caso, uma consequência da natureza infiltrativa dos gliomas) [8,10,12]. Todavia, se a infiltração do tumor não for significativa, nenhum aumento de Cho é visto [13]. Em nosso trabalho, o aumento da relação Cho/Cr foi maior em metástases (Tabela 2). Foi demonstrado em alguns estudos que a ausência de lipídeos pode excluir metástases. Entretanto, tanto metástases quanto glioblastomas podem ter pico de lipídios devido à ocorrência de necrose [8].

Em geral, os níveis de NAA e Cr e, conseqüentemente a proporção NAA/Cr, são significativamente mais baixos nas metástases do que nos gliomas de alto grau. Na presente pesquisa, a redução da relação NAA/Cr foi maior em tumores primários (Tabela 3). Nos gliomas de baixo grau, o padrão espectral pode ser semelhante ao do cérebro normal. A redução nos níveis de NAA e na proporção NAA/Cr ocorre porque as

metástases não contêm tecido neuro-glial responsável pelo pico de NAA. Entretanto, há alguns tumores primários altamente malignos que podem destruir todos os neurônios naquele local, vindo a apresentar níveis baixos de NAA/Cr [12,13,17]. A elevação significativa de lipídios e a redução do Cr são consideradas características mais frequentes das metástases cerebrais e são características que podem ser usadas para diagnóstico diferencial [18].

TABELA 2: Relação Cho/Cr							
grupo de tumor	mínimo - máximo	média e desvio padrão	número de casos	grupo de tumor	mínimo - máximo	média e desvio padrão	número de casos
Primários				Primários			
Grau I	0,69 - 4,40	2,55 ± 2,62	2	Baixo Grau (I e II)	0,69 - 4,40	2,31 ± 1,37	8
Grau II	1,06 - 4,06	2,23 ± 1,10	6				
Grau III	0,41 - 2,16	1,30 ± 0,64	10				
Grau IV	0,47 - 8,72	3,19 ± 2,38	23	Alto Grau (III e IV)	0,41 - 8,72	2,56 ± 2,12	33
Metástases				Metástases			
Mama	1,28 - 16,29	4,71 ± 4,34	14	Todas as metástases	0,06 - 55,75	4,48 ± 8,07	61
Melanoma	0,06 - 4,33	1,91 ± 1,77	5				
Pulmão	1,00 - 55,75	6,08 ± 13,37	16				
Esôfago	0,94 - 3,49	2,01 ± 1,41	5				
Colorretal	0,89 - 23,43	5,67 ± 9,94	7				
Próstata	0,42 - 1,62	1,02 ± 0,85	2				
Fígado e vesícula biliar	0,35 - 16,84	5,98 ± 7,39	4				
Rim	0,77 - 4,64	2,13 ± 1,79	4				
Outros	0,27 - 11,81	4,15 ± 5,20	4				

TABELA 3: Relação NAA/Cr							
grupo de tumor	mínimo - máximo	média e desvio padrão	número de casos	grupo de tumor	mínimo - máximo	média e desvio padrão	número de casos
Primários				Primários			
Grau I	0,45 - 6,38	3,42 ± 4,19	2	Baixo Grau (I e II)	0,45 - 6,38	1,68 ± 1,93	8
Grau II	0,86 - 1,63	1,10 ± 0,30	6				
Grau III	0,31 - 1,30	0,67 ± 0,32	10				
Grau IV	0,39 - 2,57	1,37 ± 0,78	23	Alto Grau (III e IV)	0,31 - 2,57	1,14 ± 0,71	33
Metástases				Metástases			
Mama	0,14 - 26,07	3,48 ± 6,71	14	Todas as metástases	-0,25 - 83,75	4,89 ± 11,83	61
Melanoma	0,04 - 1,57	0,75 ± 0,65	5				
Pulmão	1,17 - 28,51	3,85 ± 6,62	16				
Esôfago	1,46 - 2,67	2,02 ± 1,01	5				
Colorretal	-0,25 - 83,75	18,21 ± 36,66	7				

Próstata	2,10 - 2,39	2,25 ± 0,21	2				
Fígado e vesícula biliar	1,07 - 5,80	3,67 ± 1,98	4				
Rim	2,09 - 3,78	2,86 ± 0,71	4				
Outros	0,65 - 17,71	9,24 ± 9,53	4				

4. CONCLUSÕES

Em resumo, vimos que o aumento da relação Cho/Cr e redução da proporção NAA/Cr são característica dos tumores primários em comparação com as metástases. Entretanto, em alguns tumores de baixo grau, aumento de Cho/Cr pode não ser observado. Em nosso trabalho, o aumento da relação Cho/Cr foi maior em metástases e a redução da relação NAA/Cr foi maior em tumores primários. Todavia, uma análise estatística mais aprofundada pode nos dar uma melhor base para comparação entre os dois grupos estudados (primários e metástases do SNC).

REFERÊNCIAS

- [1] Goulardins CR, Reis F, Schwingel R. A importância da detecção de picos de glutamina/glutamato pela técnica de espectroscopia de prótons em lesões extra-axiais. XXV Congresso de Iniciação Científica da Unicamp (2017). DOI: 10.19146/pibic-2017-77917
- [2] Leite CC. Espectroscopia de prótons por ressonância magnética. Radiol Bras (2001) 34(1):V–VI. DOI: 10.1590/S0100-39842001000100001
- [3] Bluml S & Panigrahy A. MR Spectroscopy of pediatric Brains Disorders. Springer Science (2013) 11-23. DOI 10.1007/978-1-4419-5864-8
- [4] Ramin SL, Tognola WA, Spolti A. Proton magnetic resonance spectroscopy: clinical applications in patients with brain lesions. SP Med J (2003) 121(6):254-259. DOI: 10.1590/S1516-31802003000600008
- [5] Sajjad Z & Alam S. Magnetic resonance spectroscopy (MRS): basic principles and applications in focal brains lesions. Pakistan J Neuro Sciences (2007) 2(1):42-46.
- [6] Rudkin T & Arnold D. Proton Magnetic Resonance Spectroscopy for the Diagnosis and Management of Cerebral Disorders. B. Science Seminars in Neuro (1999) 56:919-926. DOI: 10.1001/archneur.56.8.919
- [7] Majós *et al.* Proton magnetic resonance spectroscopy of human brain tumors: assessment of differences between tumour types and its applicability in brain tumour categorization. Eur Radiol (2003) 13:582–591. DOI 10.1007/s00330-002-1547-3
- [8] Lukas *et al.* Brain tumor classification based on long echo proton MRS signals. AI in Medicine (2004) 31:73-89. DOI: 10.1016/j.artmed.2004.01.001
- [9] Horská & Barker. Imaging of Brain tumors: MR Spectroscopy and Metabolic Imaging. Neuroimag Clin N Am 20 (2010) 293–310. DOI:10.1016/j.nic.2010.04.003
- [10] Opstad *et al.* Differentiation of Metastases from High-Grade Gliomas Using Short Echo Time H Spectroscopy. J of MRI (2004) 20:187–192. DOI 10.1002/jmri.20093
- [11] Callot *et al.* H MR spectroscopy of human brain tumours: a practical approach. Eur J Radio (2008) 67: 268-274. DOI: 10.1148/radiol.2432060493
- [12] Hamesa *et al.* Magnetic resonance spectroscopy and diffusion imaging in the evaluation of neoplastic brain lesions. Egypt J Radio Nuclear Medicine (2014) 45, 485–493. DOI: 10.1016/j.ejnm.2014.03.002
- [13] Brandão & Castillo. Adult Brain Tumors: Clinical Applications of Magnetic Resonance Spectroscopy. Magn Reson Imaging Clin N Am 24 (2016) 781–809. DOI: 10.1016/j.mric.2016.07.005
- [14] Usinskiene *et al.* Optimal differentiation of high- and low-grade glioma and metastasis: a meta-analysis of perfusion, diffusion, and spectroscopy metrics. Neuroradiology (2016) 58:339–350. DOI: 10.1007/s00234-016-1642-9
- [15] Feletti *et al.* Primary and metastatic intraaxial brain tumors: prospective comparison of multivoxel 2D chemical-shift imaging (CSI) proton MR spectroscopy, perfusion MRI, and histopathological findings in a group of 159 patients. Acta Neurochir (2011) 153:403–412. DOI: 10.1007/s00701-010-0833-0
- [16] Kounelakis *et al.* Strengths and Weaknesses of 1.5T and 3T MRS Data in Brain Glioma Classification. IEEE T Inf Technol Biomed (2011) 15:647-654. DOI: 10.1109/TITB.2011.2131146
- [17] Vellido *et al.* Robust discrimination of glioblastomas from metastatic brain tumors on the basis of single-voxel 1H MRS. NMR Biomed. (2012) 25: 819–828. DOI: 10.1002/nbm.1797

[18] Chernov *et al.* Proton magnetic resonance spectroscopy (MRS) of metastatic brain tumors: variations of metabolic profile. *Int J Clin Oncol* (2006) 11:375–384. DOI 10.1007/s10147-006-0589-y