

## Quantificação por imagem ponderada em difusão (DWI) das lesões tumorais da mama

Filipa Borlinhas<sup>1</sup>, Hugo Alexandre Ferreira<sup>2</sup>

1. Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil, E.P.E., filipaborlinhas@gmail.com

2. Docente na Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa. Investigador no Instituto de Biofísica e Engenharia Biomédica da Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa.

**RESUMO: Introdução** – A técnica de Difusão por Ressonância Magnética (RM), ao avaliar o movimento das moléculas de água nos tecidos, permite inferir sobre a arquitetura dos mesmos, em particular relativamente à celularidade, volume celular e permeabilidade das membranas. O Coeficiente de Difusão Aparente (ADC) é um parâmetro quantificável da imagem ponderada em difusão (DWI). A sua análise poderá fornecer informação clínica adicional sobre estas lesões, sobretudo em relação à sua caracterização histológica. **Objetivos** – Caracterizar e diferenciar tipos e alguns subtipos de lesões mamárias através da análise do ADC. **Metodologia** – 20 Mulheres com 23 lesões mamárias foram submetidas a RM mamária: 3 lesões benignas (3 Fibroadenomas-FA) e 20 malignas (16 Carcinomas Ductais Invasivos-CDI, 2 Carcinomas Ductais *In Situ*-CDIS e 2 Carcinomas Invasivos Lobulares-CLI). Num equipamento 1.5T aplicou-se uma sequência de Difusão ( $b=0,50,250,500,750,1000$  s/mm<sup>2</sup>). Obteve-se o ADC através do ajuste exponencial da intensidade de sinal das lesões em função do valor de  $b$ , fazendo-se corresponder os valores de ADC à respetiva caracterização histológica e posterior comparação com a literatura.

**Resultados e Discussão** – As lesões malignas apresentaram ADCs significativamente ( $p=0,014$ ) inferiores [ $(0,94\pm0,22)\times10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/s] aos das benignas [ $(1,43\pm0,25)\times10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/s]. A justificação pode residir no aumento da celularidade e consequente restrição da Difusão que se observa nas lesões malignas. Os CDI apresentaram ADCs baixos [ $(0,88\pm0,17)\times10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/s], enquanto que os CDIS apresentaram ADCs mais elevados [ $(1,33\pm0,29)\times10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/s]. Estes resultados estão de acordo com o facto dos CDIS estarem limitados aos ductos mamários, mantendo-se menos alterada a estrutura do tecido adjacente e resultando numa menor restrição à difusão que nos CDI. Verificaram-se diferenças significativas entre FA e CDI ( $p=0,010$ ) e entre CDI e CDIS ( $p=0,049$ ). **Conclusões** – O ADC possibilita a diferenciação entre lesões mamárias benignas e malignas, bem como entre alguns tipos histológicos. O desenvolvimento deste conceito pode representar um avanço no papel da RM na avaliação destas neoplasias.

*Palavras-chave: ressonância magnética (RM), difusão, imagem ponderada em difusão (DWI), coeficiente de difusão aparente (ADC), mama.*

## Quantitative diffusion-weighted imaging (DWI) in breast cancer

**ABSTRACT: Introduction** – The Magnetic Resonance (MR) diffusion technique measures the movement of water molecules in tissues. Therefore, it provides useful information about tissue architecture, specially regarding tissue cellularity, cell volume and membrane permeability. The quantification of diffusion weighted imaging (DWI) data is done by measuring the so-called. Apparent Diffusion Coefficient (ADC). This parameter provides additional clinical information about breast lesions, and potentially allows for in-vivo histological characterization. **Purpose** – To characterize and differentiate breast lesions through ADC analysis. **Methodology** – The study comprised 20 women, with 23 breast lesions: 3 benign lesions - 3 Fibroadenomas (FA); and 20 malignant - 16 Invasive Ductal Carcinomas

(CDI), 2 Ductal Carcinomas *In Situ* (CDIS), 2 Invasive Lobular Carcinoma (CLI). On a 1.5T equipment a diffusion-weighted sequence with 6 b-values ( $b=0,50,250,500,750,1000$  s/mm<sup>2</sup>) was used to examine the patients. ADC was obtained by fitting an exponential to data of lesion signal intensity vs. b values. A correspondence of ADC values to histological lesion characterization was done and finally, the results were comparison with the literature. **Results and Discussion** – Malignant lesions showed inferior ADCs significantly ( $p=0.014$ ) lower ( $(0.94\pm 0.22)\times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/s) than the benign lesions ( $(1.43\pm 0.25)\times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/s). This may be associated to increasead cellularity in malignant lesions, which result in higher tissue restriction to diffusion. CDI showed low ADC values ( $(0.88\pm 0.17)\times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/s), while the CDIS showed higher ADCs ( $(1.33\pm 0.29)\times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/s). These results agree with the fact that CDIS are limited to mammary ducts, maintaining a less altered neighboring tissue structure, which results in a lower restriction to diffusion than observed in CDI. Significant differences between FA and CDI ( $p=0.010$ ) and between CDI and CDIS ( $p=0.049$ ) were observed. **Conclusion** – The ADC parameter is able to differentiate between malignant and benign breast lesions, as well as between some histological types.

*Keywords: magnetic resonance imaging (MRI), diffusion, diffusion weighted imaging (DWI), apparent diffusion coefficient (ADC), breast.*

## Introdução

Dados estatísticos da *Organization of European Cancer Institutes* (OECI) indicam que, em 2008, das 3.125 mulheres com novos casos de neoplasia consultadas no Instituto Português de Oncologia de Lisboa Dr. Francisco Gentil (IPOLX-FG, EPE), aproximadamente 1.000 eram casos de neoplasia mamária. Devido à sua elevada incidência, é importante desenvolver novos métodos de deteção e caracterização desta patologia para que a deteção seja precoce e a atuação eficaz. A quantificação da difusão por Ressonância Magnética (RM) da mama é um desses métodos, podendo contribuir para acrescentar informação a este tipo de patologia<sup>1-6</sup>.

A difusão é uma propriedade física que reflete o movimento microscópico e aleatório das moléculas de água, que se designa por movimento Browniano. Este deve-se à energia térmica interna destas moléculas, sendo influenciado pelo ambiente celular envolvente<sup>1-2,5-6</sup>.

Com a RM, através da ponderação das imagens em difusão (DWI), é possível obter intensidade de sinal e contraste através da difusividade da água, sendo esta ponderação sensível às características biológicas do tecido<sup>1,4</sup>. A partir da DWI, é possível calcular o valor de Coeficiente de Difusão Aparente (ADC) (cf. Equação 1), que se trata de uma medida quantitativa, diretamente proporcional à difusão da água<sup>1,5-6</sup>. Através do cálculo *voxel a voxel* deste coeficiente obtém-se o mapa ADC, correspondente a duas ou mais ponderações em difusão<sup>1</sup>.

### Equação 1

$$ADC = -\frac{1}{b} \ln \left( \frac{S_{DWI}}{S_0} \right)$$

ADC – Coeficiente de Difusão Aparente (mm<sup>2</sup>/s)

b – Valor de b que indica a ponderação em difusão da sequência (s/mm<sup>2</sup>)

$S_{DWI}$  – Intensidade de sinal da difusão para determinado valor de b (unidades arbitrárias – u.a.)

$S_0$  – Intensidade de sinal quando a ponderação em difusão é nula,  $b=0$ s/mm<sup>2</sup> (u. a.)

Assim, de acordo com a organização estrutural, composição, densidade, microcirculação, entre outras características que constituem barreiras naturais e compartimentos dos tecidos biológicos, maior ou menor será a restrição à difusão<sup>4,6</sup>. De acordo com a fórmula, as áreas com maior restrição à difusão apresentam maior intensidade de sinal nas imagens adquiridas com valores de b superiores, enquanto o ADC será menor. No caso de existirem menos barreiras, verifica-se um movimento facilitado de moléculas de água, o que implica a deteção de maior difusividade em DWI. Isto traduz-se numa diminuição da intensidade de sinal dessa região, relativamente ao tecido adjacente na imagem de difusão obtida e o ADC será superior<sup>6</sup>.

Os processos patológicos tendem a alterar a organização do tecido, quer seja por destruição ou regeneração de elementos membranosos ou pela alteração da celularidade. Em paralelo, podem ocorrer alterações na permeabilidade, osmolaridade ou transporte ativo que condicionam diferenças no número de moléculas de água entre compartimentos tecidulares. Todos estes aspetos produzem impacto na difusividade dos protões, sendo que as alterações na DWI constituem um indicador de alterações da homeostase celular e implicam habitualmente existência de patologia<sup>4</sup>.

O movimento Browniano das moléculas de água está ainda em estudo, não se conhecendo exatamente como se processa em tecidos biológicos, o que torna este tema alvo de investigação e interesse da literatura recente.

## Objetivos

- Contribuir para o aumento da especificidade da RM no estudo das lesões tumorais da mama através da análise

- quantitativa das imagens DWI.
- Determinação dos valores médios de ADC do tecido mamário tumoral benigno e maligno.
- Avaliar a capacidade de o ADC distinguir entre diferentes tipos histológicos de lesões mamárias.

### Metodologia

Este estudo é do tipo descritivo-correlacional pois procura identificar as possíveis relações entre as variáveis. Realizou-se no Serviço de Radiologia do IPOLX-FG, EPE, com a aprovação da Comissão de Ética da instituição. A recolha da amostra teve início em fevereiro e terminou em julho de 2011.

### População e amostra

Considerou-se, como população em estudo, as utentes do IPOLX-FG, EPE do sexo feminino, com prescrição de exame mamário por RM a realizar na instituição.

Foram tidos em conta os seguintes critérios de inclusão:

- Utesntes do sexo feminino;
- Utesntes referidas para realizar exame mamário por RM por suspeita de lesão<sup>1-2</sup>;
- Exame preferencialmente realizado entre o 7º e 14º dia do ciclo menstrual (se utente em idade fértil);
- Confirmação de lesão mamária através de biópsia ou peça operatória<sup>5-6</sup>;
- Realização da biópsia posteriormente ao exame de RM ou, pelo menos, 7 dias antes do mesmo, para absorção de edema ou hemorragia<sup>4</sup>.

### Consideraram-se os critérios de exclusão:

- Cirurgia prévia na mama, o que pode significar existência de edema, alteração/distorção do tecido mamário e implicar alteração da intensidade de sinal da região;
- Utesntes submetidas a quimioterapia e/ou radioterapia, pois estes tratamentos podem produzir alterações na intensidade de sinal da lesão;
- Utesntes mastectomizadas, sujeitas a excisão de quadrantes ou tumorectomia, pois nestes últimos casos há distorção do tecido mamário e habitualmente já foram sujeitas a tratamentos de quimioterapia e/ou radioterapia;
- Terapêutica de substituição hormonal;
- Edema devido a biópsia prévia que pode aumentar o ADC<sup>4</sup>;
- Lesões com componentes necróticos e/ou calcificações,

pois alteram o valor de ADC<sup>4</sup>.

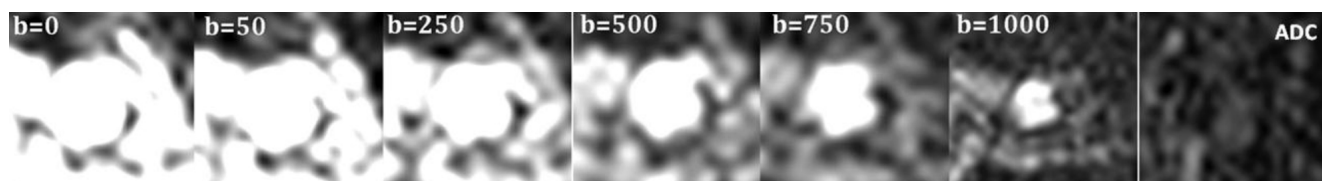
Procedeu-se à recolha prospetiva de dados de uma amostra do tipo não probabilística de 27 utentes. Com base nos critérios de inclusão e de exclusão procedeu-se à filtragem dessas 27 utentes e respetivas lesões, o que resultou em 20 utentes com 23 lesões, pois algumas utentes tinham mais que uma lesão. A amostra analisada foi então de 23 lesões: 3 lesões benignas (3 Fibroadenomas-FA) e 20 malignas (16 Carcinomas Ductais Invasivos-CDI, 2 Carcinomas Ductais *In Situ*-CDIS, 2 Carcinomas Invasivos Lobulares-CLI).

### Considerações éticas

Existiu a preocupação com a integridade e a dignidade da utente durante todo o estudo. Para que cada utente fosse incluída no mesmo, foi necessário que consentisse expressamente na sua participação. A informação sobre os objetivos do estudo, o sigilo dos dados pessoais e o esclarecimento sobre a possibilidade da não participação no estudo em qualquer ponto do exame, além de figurar no documento do consentimento informado, foi verbalmente transmitida. Os dados foram tratados de forma sigilosa, preservando o anonimato das utentes.

### Aquisição da imagem/protocolo de aquisição de imagem

O protocolo habitual foi sempre aplicado para que o estudo não interferisse com o processo normal do exame da utente. Este protocolo consiste numa sequência com ponderação T2, numa sequência ponderada em Difusão com  $b=0$  e  $b=1000$  s/mm<sup>2</sup>, com reconstrução automática de um mapa ADC calculado com estes dois valores de  $b$  e numa sequência dinâmica ponderada em T1 com injeção de agente de contraste, ambas no plano transversal com avaliação bilateral. Neste estudo, antes da injeção de contraste, foi realizada uma sequência ponderada em difusão adicional utilizando uma sequência *single-shot* de base eco de *spin* com leitura ecoplanar (SS SE-EPI) com três direções de gradientes ortogonais e 6 valores de  $b$  (cf. Figura 1), de modo a que a quantificação do ADC fosse mais precisa do que na sequência tradicional (cf. Tabela 1). A sequência de difusão utilizada foi previamente otimizada para redução de correntes de Eddy e foi realizada aquisição de imagem paralela para redução da distorção de imagem. Previamente à aquisição dos dados foi realizado *shimming automático*. As imagens ponderadas em difusão obtidas foram posteriormente reconstruídas automaticamente com recurso ao algoritmo SENSE.



**Figura 1** – Imagens obtidas por RM de um Fibroadenoma da mama direita, que se caracterizou por realce nas imagens T1+contraste, aumento da perfusão e maior sinal relativamente ao tecido adjacente em DWI. A imagem histológica corresponde a amostra recolhida em biópsia (H&E).

**Tabela 1** – Resumo dos parâmetros da sequência DWI adicional

Características	
Equipamento de RM	1.5T Philips
Bobina	Phased-array SENSE 4 canais, Philips
Sequência utilizada	EPI
TR (ms)	shortest
TE (ms)	85
Número de valores de b (s/mm <sup>2</sup> )	6
Valores de b (s/mm <sup>2</sup> )	0,50,250,500,750,1000
NEX	1
FOV (s/mm <sup>2</sup> )	340x340
Matriz	228x226
Número de cortes	50
Espessura de corte(mm)	3
Intervalo entre cortes (mm)	0.6
Bandwidth (Hz)	1686.5
Tempo de Aquisição Aproximado (minutos)	4

### Análise de imagem e pós-processamento dos dados

As imagens obtidas foram visualizadas no programa *Osi-riX* (v.3.9.1 32-bit, *Pixmeo Sarl*).

Na sequência de DWI adicional foram identificadas as lesões e confirmadas ou esclarecidas nas restantes sequências adquiridas no protocolo habitual de exame. Em cada utente, nas imagens ponderadas em difusão obtidas com  $b=0$  s/mm<sup>2</sup>, foram assinaladas duas regiões de interesse (ROIs) em dois cortes contíguos onde fosse demonstrada lesão mamária sem artefactos, de forma a ser totalmente abrangida em cada um deles, excluindo as zonas de necrose quando existente. Estas ROIs foram copiadas para as imagens ponderadas em difusão, obtidas com os diferentes valores de b para esses dois cortes, sendo ajustados aos contornos das lesões nas diferentes imagens de valores de b. Ao desenhar ROIs, foi apresentada a informação relativa à média da intensidade de sinal da região contida na forma definida.

Os valores de sinal obtidos através das ROIs foram registados e, a partir dos gráficos Intensidade de Sinal vs. Valores de b, foram feitos ajustes exponenciais à respetiva curva, utilizando o programa *Excel™* (Microsoft Office Excel 2007 – Microsoft Corporation). O valor  $b=0$  s/mm<sup>2</sup> foi excluído deste cálculo, pois não produz uma imagem com ponderação em difusão, sendo introduzida contaminação de sinal T2 nas imagens ponderadas em difusão, criando viés nos resultados<sup>7</sup>. O ADC foi determinado pela equação correspondente a este ajuste.

### Correlação radiológico-patológica

Cada lesão foi ainda avaliada relativamente à caracterização histológica de amostras obtidas por biópsia ou de peças operatórias, caso a utente fosse submetida a cirurgia (cf. Figuras 2, 3 e 4). Posteriormente, relacionou-se essa informação com os ADCs obtidos.

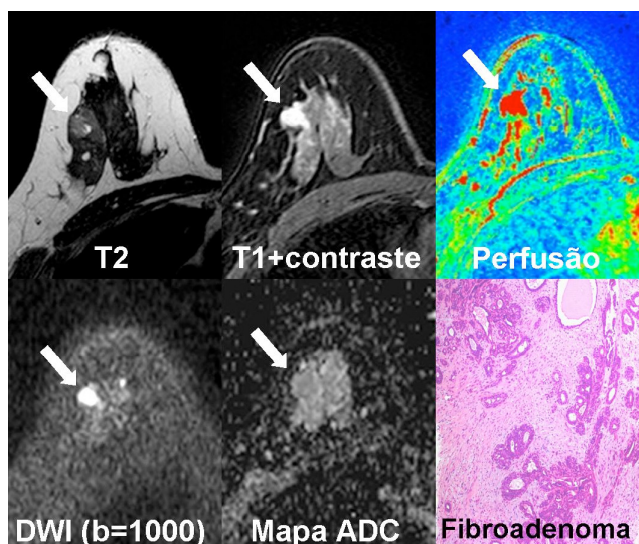
### Análise estatística

A análise estatística dos dados foi efetuada através do

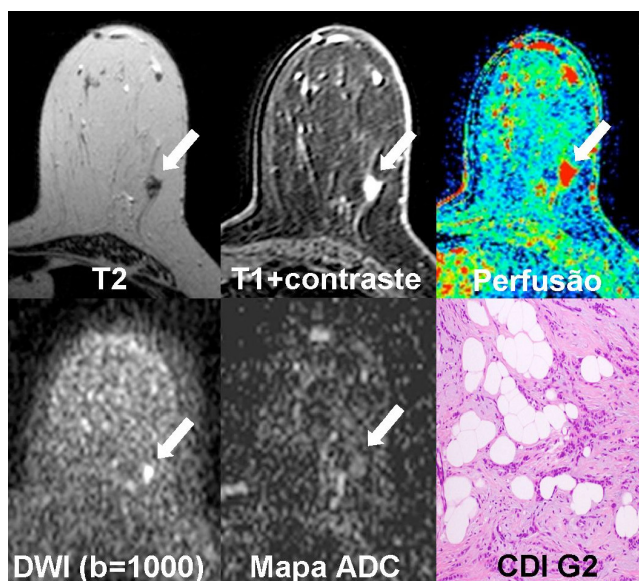
*software* SPSS 16.0 (Release 16.0.1, Nov. 15, 2007 – IBM).

A amostra de lesões foi avaliada através de medidas de tendência central e de dispersão. A análise de relações e associações ocorreu mediante a subordinação a testes estatísticos, considerando um nível de significância de 5%.

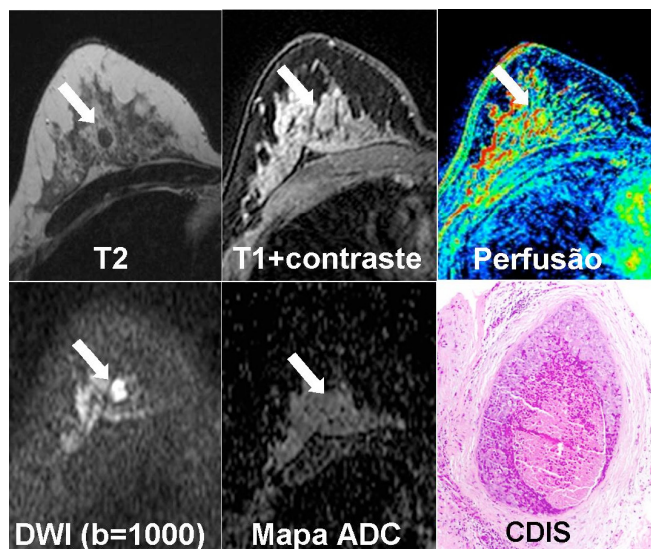
A comparação das lesões benignas e malignas entre si, bem como entre os Fibroadenomas, CDI, CDIS e CLI, foi efetuada através do teste não-paramétrico *Mann-Whitney*.



**Figura 2** – Imagens de um CDI de estadio G2 da mama esquerda, caracterizado por realce nas imagens T1+contraste, aumento da perfusão e maior sinal relativamente ao tecido adjacente em DWI. A imagem histológica corresponde a amostra recolhida em biópsia (H&E).



**Figura 3** – Imagens obtidas por RM de um CDIS da mama direita que se caracterizou por maior sinal relativamente ao tecido adjacente em DWI. A imagem histológica corresponde à amostra de biópsia (H&E).



**Figura 4:** Imagens obtidas por RM de um CDIS da mama direita que se caracterizou por maior sinal relativamente ao tecido adjacente em DWI. A imagem histológica corresponde à amostra de biópsia (H&E).

#### Comparação com os resultados obtidos na literatura

Os resultados obtidos foram comparados com outros estudos anteriores e similares<sup>2-6</sup>.

#### Resultados e Discussão

A idade média±desvio-padrão das utentes que integraram o estudo foi de 58,78±12,27 anos: a utente mais idosa tinha 83 anos e a utente mais jovem 40 anos. Através destes dados foi possível apurar que as lesões benignas se caracterizam por atingir uma faixa etária mais baixa (47,67±1,53 anos) e que as malignas afetam maioritariamente uma faixa etária mais avançada (60,45±12,32 anos).

As características histológicas distintas destas lesões em estudo parecem justificar as diferenças obtidas nos resultados de quantificação de difusão (cf. Tabela 2). Observou-se que as lesões benignas apresentam valores ADC médios significativamente superiores ( $p=0,014$ ) aos valores das lesões malignas (cf. Tabela 2 e Gráfico 1). Em adição, o erro na determinação do ADC foi de 6,4% em média, inferior à diferença entre os valores médios de ADC entre lesões benignas e malignas (52,2%) – pelo que se pode assegurar que existe diferença entre as mesmas.

Considerando as lesões benignas, formula-se a hipótese de, por não alterarem grandemente a constituição do tecido, verifica-se a manutenção do movimento usualmente descrito pelas moléculas de água neste meio. Além disso, a sua composição com epitélio ductal pode criar ou manter uma passagem para estas moléculas. Já as lesões malignas são habitualmente caracterizadas por maior celularidade bem como pela desorganização da estrutura tecidual normal, sendo compreensível que existam mais barreiras que bloqueiam o movimento Browniano<sup>5-6,8</sup>.

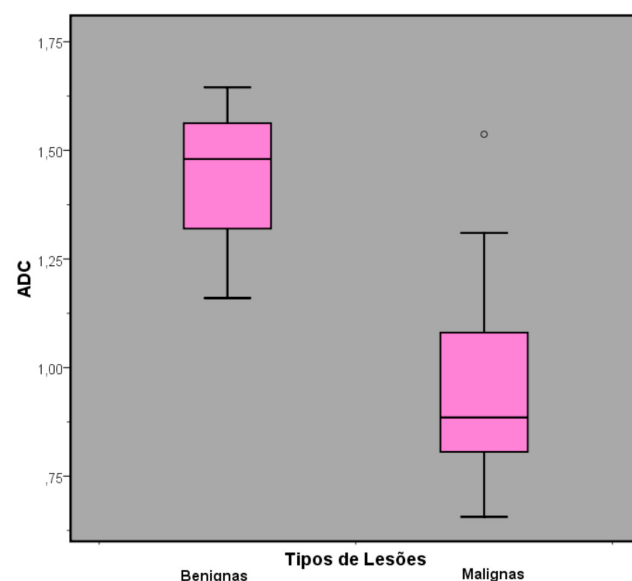
Considerando diferentes tipos histológicos incluídos no estudo, foi possível identificar algumas diferenças e padrões (cf. Tabela 2 e Gráfico 2). Verifica-se que os FA têm ADCs superiores relativamente às restantes lesões (cf. Figuras 1 e 2). Analisando os CDI, observa-se ADCs inferiores relativamente aos restantes tipos de lesões em estudo (3). Os CDI revelam a maior variabilidade de ADCs obtidos (0,65 mm<sup>2</sup>/s), que pode ser justificada com base nos diferentes estadios destas lesões. Os CDIS, no grupo das lesões malignas, são os que possuem ADCs mais elevados (cf. Figura 4).

Observaram-se diferenças significativas entre os FA e CDI ( $p=0,010$ ). Esta diferença pode dever-se, como já foi referido, ao aumento da celularidade marcado em CDI e mais tênue nos FA, sendo que os primeiros apresentam mais barreiras à difusão do que estes últimos.

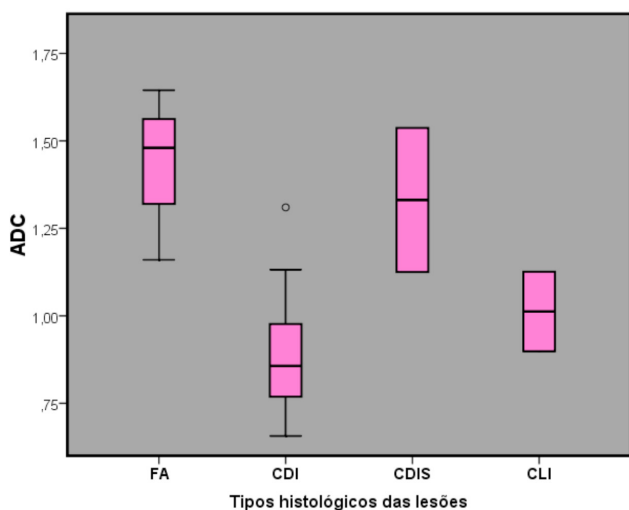
A diferenciação histológica das várias lesões malignas pode ainda justificar as diferenças ao nível da quantificação da difusão, por exemplo, no caso dos CDI e CDIS verificaram-se diferenças significativas ( $p=0,049$ ). Quanto ao facto de o

**Tabela 2** – ADCs obtidos para as lesões em estudo.

Tipos de lesões	ADC (x10 <sup>-3</sup> mm <sup>2</sup> /s)			
	Média ± Desvio Padrão	Mínimo	Máximo	Diferença (Máximo-Mínimo)
Benignas	1.43±0.25	1.16	1.64	0.48
FA	1.43±0.25	1.16	1.64	0.48
Malignas	0.94±0.22	0.66	1.54	0.88
CDI	0.88±0.17	0.66	1.31	0.65
CDIS	1.33±0.29	1.12	1.54	0.42
CLI	1.01±0.16	0.90	1.13	0.23



**Gráfico 1** – Representação gráfica dos tipos de lesões estudados vs. ADC(x10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/s).



**Gráfico 2** – Representação gráfica dos tipos de histológicos das lesões estudadas vs. ADC ( $\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ). Abreviaturas: FA–Fibroadenomas; CDI–Carcinomas Invasivos Ductais; CDIS–Carcinomas Ductais In Situ, ILC–Carcinomas Invasivos Lobulares.

ADC dos CDIS ser superior ao dos CDI e existirem diferenças significativas entre estes, pode ser explicado pelos CDIS restringirem o seu aumento de celularidade ao interior dos ductos mamários e manterem a arquitetura característica destas estruturas e do parênquima mamário adjacente<sup>8</sup>, o que pode explicar a maior facilidade na difusão do que nos CDI.

Entre FA e CDIS não se verificaram diferenças estatisticamente significativas, podendo este facto estar relacionado com a existência de semelhanças ao nível de proliferação celular, bem como à manutenção da estrutura que possibilita a movimentação das moléculas de água.

Não foram igualmente encontradas diferenças significativas na avaliação dos pares FA e CLI, entre CDIS e CLI, entre CDI e CLI, o que pode ter origem no limitado número de casos analisados de CLI. Apesar disso, pode colocar-se a hi-

**Tabela 3** – Comparação entre o estudo actual e a literatura relativamente aos tipos de lesões.

Estudos da literatura	Valores de b ( $\text{mm}^2/\text{s}$ )	ADC dos tipos de lesões (média±desvio padrão $\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ )			
		Lesões Benignas	N	Lesões Malignas	N
Park et al. <sup>2</sup>	0, 1000	1.41±0.56	4	<sup>b</sup>	52
Kuroki et al. <sup>3</sup>	0, 1000	1.49±0.45	5	1.02±0.23	55
Woodhams et al. <sup>4</sup>	0, 750	1.67±0.54	24	1.22±0.31	167
Guo et al. <sup>5</sup>	0,250,500,750,1000	1.57±0.23	20	0.97±0.20	31
Rubesova et al. <sup>6</sup>	0,200,400,600,1000	1.48±0.10 <sup>a</sup>	22	0.99±0.06 <sup>a</sup>	65
Estudo actual	0,50,250,500,750,1000	1.43±0.25	3	0.94±0.22	20

**Legenda:** <sup>a</sup>ADC médio( $\times 10^{-3}$ ) ± Erro Padrão( $\times 10^{-3}$ ). <sup>b</sup>Não foi referido nos resultados do estudo. N – Número de lesões consideradas.

pótese de que, como estas lesões se infiltram no estroma, quando se desenham as ROIs nas lesões é provável incluir tecido sã na amostra sem que o mesmo seja discernível<sup>8</sup>. Assim, devido à natureza destas lesões, o ADC pode tomar valores intermédios entre as lesões benignas e as lesões malignas (cf. Tabela 2, Gráfico 2).

### Comparação dos resultados com a literatura

Estes resultados foram comparados com estudos que calcularam o ADC de lesões mamárias, usando equipamentos, protocolos e metodologias semelhantes às do presente trabalho (cf. Tabelas 3 e 4). No caso dos valores de ADC obtidos para lesões benignas, o presente estudo aproxima-se do estudo desenvolvido por Park *et al.*, enquanto os valores de ADC das lesões malignas se aproximam dos valores obtidos por Guo *et al.* e por Rubesova *et al.* Em ambos os tipos de lesões se verifica um afastamento dos resultados obtidos por Woodhams *et al.*, provavelmente justificado por este último utilizar um valor de b máximo de  $750 \text{ mm}^2/\text{s}$ . Relativamente aos CDI, o estudo atual está muito próximo dos resultados obtidos no estudo de Park *et al.* Os CDIS revelam um ADC médio próximo do obtido por Woodhams *et al.* Quanto aos CLI, verifica-se a obtenção de resultados semelhantes aos restantes estudos.

Observou-se a concordância de ADCs obtidos para os diferentes tipos de lesões com a maioria dos valores obtidos na literatura. Este trabalho fornece, assim, evidência adicional de que o ADC é um biomarcador imagiológico com possibilidade de caracterização de lesões neoplásicas mamárias.

### Limitações do estudo

- A análise não foi efetuada no parênquima mamário normal.
- Não foi efetuado um controlo hormonal prévio das utentes incluídas no estudo.
- Os resultados não foram cruzados com os dados relativos à fase do ciclo menstrual das utentes incluídas no estudo em idade fértil. Na literatura, inclusive, o tema está ainda em estudo e persistem informações contraditórias sobre se existe ou não alteração dos valores ADC com a fase do ciclo menstrual<sup>9-10</sup>.
- As lesões foram apenas classificadas de acordo com o seu tipo histológico, não fazendo referência a estádios de desenvolvimento, de acordo com o BI-RADS *léxicon*.
- Na literatura não existe consenso na forma de delimitação de ROIs, por isso optou-se por ajustar a ROI à lesão para cada valor de b<sup>11</sup>.
- A amostra reduzida pode ter limitado o poder de diferenciação entre lesões. Apenas foram englobados alguns tipos de neoplasias benignas e malignas.
- Para excluir a possibilidade de viés por edema, o exame por RM deveria ser previamente realizado às biópsias.

### Conclusões

Através do ADC é possível diferenciar as lesões mamárias benignas das malignas, bem como distinguir alguns tipos histológicos de lesões. O ADC acrescenta, assim, informa-

**Tabela 4** – Comparação entre o estudo actual e a literatura considerando os tipos histológicos de lesões.

Estudo da literatura	Valores de b (mm <sup>2</sup> /s)	ADC dos tipos histológicos de lesões (média±desvio padrão x10 <sup>-3</sup> mm <sup>2</sup> /s)							
		Lesões		Lesões Malignas					
		FA	N	CDI	N	CDIS	N	CLI	N
Park et al. <sup>2</sup>	0, 1000	<sup>a</sup>	1	0.89±0.18	43	1.17±0.18	7	<sup>c</sup>	-
Kuroki et al. <sup>3</sup>	0, 1000	<sup>a</sup>	1	0.97±0.19	39	1.28±0.27	3	<sup>a</sup>	3
Woodhams et al. <sup>4</sup>	0, 750	1.10±0.23	2	1.20±0.32	127	1.35±0.25	27	1.07±0.26	11
Rubesova et al. <sup>5</sup>	0,200,400,600,1000	<sup>c</sup>	-	0.93±0.04	41	1.06±0.04	6	1.07±0.07	13
Estudo actual	0,50,250,500,750,1000	1.43±0.25	3	0.88±0.17	16	1.33±0.29	2	1.01±0.16	2

**Legenda:** <sup>a</sup>ADC médio (x10<sup>-3</sup>) ± Erro Padrão (x10<sup>-3</sup>). <sup>b</sup>Não foi referido nos resultados do estudo.

<sup>c</sup>Não foi considerado no estudo. N – Número de lesões consideradas.

ção às restantes sequências utilizadas na RM da mama e poderá no futuro vir a desempenhar um papel importante na antecipação de biópsias no caso de deteção de lesões malignas e de evitar, em alguns casos, procedimentos invasivos. Em última instância, este processo pode aumentar a especificidade da RM mamária.

#### Agradecimentos

Agradece-se ao Serviço de Radiologia do IPOLX-FG, nomeadamente aos técnicos de radiologia que adquiriram as imagens de RM, ao diretor de serviço Dr. José Venâncio, à coordenadora técnica Cristina Vicente pelo apoio em termos de recursos materiais e humanos que tornaram o trabalho possível, ao Dr. José C. Marques e à Dr<sup>a</sup> Mónica Coutinho pelo apoio na interpretação de imagens, bem como à Dr<sup>a</sup> Saudade André, anátomo-patologista do IPOLX-FG, que disponibilizou as imagens histológicas das lesões, à Dr<sup>a</sup> Rita d'Almeida Guimarães que facultou os dados estatísticos da OECE e ao Eng. Nuno Loução pelo apoio na otimização da sequência de difusão.

#### Referências Bibliográficas

- [1] Partridge SC, DeMartini WB, Kurland BF, Eby PR, White SW, Lehman CD. Quantitative diffusion-weighted imaging as an adjunct to conventional breast MRI for improved positive predictive value. *Am J Roentgenol.* 2009;193:1716-22.
- [2] Park MJ, Cha ES, Kang BJ, Ihn YK, Baik JH. The role of diffusion-weighted imaging and the apparent diffusion coefficient (ADC) values for breast tumors. *Korean J Radiol.* 2007;8(5):390-6.
- [3] Kuroki Y, Nasu K, Kuroki S, Murakami K, Hayashi T, Sekiguchi R, et al. Diffusion-weighted imaging of breast cancer with the sensitivity encoding technique: analysis of the apparent diffusion coefficient value. *Magn Reson Med Sci.* 2004;3(2):79-85.
- [4] Woodhams R, Matsunaga K, Kan S, Hata H, Ozaki M, Iwabuchi K, et al. ADC mapping of benign and malignant breast tumors. *Magn Reson Med Sci.* 2005;4(1):35-42.
- [5] Guo Y, Cai YQ, Cai ZL, Gao YG, An NY, Ma L, et al. Differentiation of clinically benign and malignant breast lesions using diffusion-weighted imaging. *J Magn Reson Imaging.* 2002;16(2):172-8.
- [6] Rubesova E, Grell AS, De Maertelaer V, Metens T, Chao SL, Lemort M. Quantitative diffusion imaging in breast cancer: a clinical prospective study. *J Magn Reson Imaging.* 2006;24(2):319-24.
- [7] Borlinhas F, Ferreira HA. RM da mama: otimização dos valores de b em Difusão. In VI Encontro Nacional das Ciências e Tecnologias da Saúde, ESTeSL (Lisboa), 20-22 Out. 2011. Poster.
- [8] Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster J. Robbins and Cotran – Pathologic basis of disease. 8<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009. ISBN 978-1437707922.
- [9] O'Flynn EA, Morgan VA, Giles SL, de Souza NM. Diffusion weighted imaging of the normal breast: reproducibility of apparent diffusion coefficient measurements and variation with menstrual cycle and menopausal status. *Eur Radiol.* 2012;22(7):1512-8.
- [10] Partridge SC, McKinnon GC, Henry RG, Hylton NM. Menstrual cycle variation of apparent diffusion coefficients measured in the normal breast using MRI. *J Magn Reson Imaging.* 2001;14(4):433-8.
- [11] Padhani AR, Liu G, Koh DM, Chenevert TL, Thoeny HC, Takahara T, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging as a cancer biomarker: consensus and recommendations. *Neoplasia.* 2009;11(2):102-25.

Artigo recebido em 26.03.2012 e aprovado em 19.09.2012.