

INSTITUTO POLITÉCNICO DE LISBOA
ESCOLA SUPERIOR DE TECNOLOGIA DA SAÚDE DE LISBOA

Quantificação da Difusão na Ressonância Magnética da mama
-ADC e Kurtosis-

ALUNA: Filipa Isabel Martins Borlinhas

ORIENTADOR: Professor Doutor Hugo Alexandre Ferreira
Instituto de Biofísica e Engenharia Biomédica (IBEB), Faculdade de Ciências
da Universidade de Lisboa

JÚRI

Presidente: Doutor Luís Freire

Arguentes: Mestre Aida Ferreira e Doutora Rita Nunes

Mestrado em Radiações Aplicadas às Tecnologias da Saúde
Ramo de Ressonância Magnética

Lisboa, 2012

Quantificação da Difusão na Ressonância Magnética da mama

-ADC e Kurtosis-

A Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicar esta dissertação através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, e de a divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objectivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor e que tal não viole nenhuma restrição imposta por artigos publicados que estejam incluídos neste trabalho

Agradecimentos

Ao orientador do trabalho, Professor Hugo Alexandre Ferreira, sem ele este trabalho seria impossível.

Ao mestrando do Instituto de Biofísica e Engenharia Biomédica, Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa Luís Lacerda que desenvolveu a aplicação para o programa *Matlab*, utilizada neste trabalho para o cálculo de MD e MK.

Agradeço aos Colegas, Técnicos de Radiologia por disponibilizaram o seu tempo útil de trabalho para aplicar a sequência necessária para o estudo (por ordem alfabética): Técnica Ana Isabel Ferreira (agradecimento especial), Técnica Antónia Figueira, Técnica Fátima Caldeira, Técnica Elisabete Gonçalves, Técnico Hélder Peixeiro, Técnico Nuno Santos, Técnico Paulo Dias, Técnica Susana Bonito, Técnica Verónica Dias.

Agradeço igualmente às seguintes pessoas e entidades: Técnica Coordenadora Ana Cristina Vicente que me indicou a RM mamária como possível alvo deste trabalho e autorizou a realização do trabalho no Serviço de Radiologia do IPO, Director de Serviço Dr. José Venâncio que autorizou a realização do trabalho no Serviço de Radiologia do IPO, Dr^a Mónica Coutinho que me ajudou nas dificuldade de interpretação de clínica imagens, Dr. José Carlos Marques que me assistiu em dificuldades específicas sobre patologia mamária e que, tal como o Dr. Jorge Ferreira, autorizou a aplicação da sequência nas utentes. Comissão de ética, Comissão Científica e direcção do IPO que autorizaram a realização do estudo neste local, aplicador da Philips Eng^o Nuno Loução, Dr^a Saudade André, responsável pelo Serviço de Anatomia Patológica do IPOLFG, E.P.E., que disponibilizou as imagens dos espécimes histológicos de algumas lesões para este trabalho.

Agradeço aos meus pais e avós, os meus alicerces. Agradeço especialmente ao Rui pela paciência.

A todos o meu muito obrigado

Produção científica adicional no âmbito deste trabalho

Durante a realização deste trabalho foram elaborados alguns projectos adicionais, que foram aceites para apresentação em eventos de carácter científico. Nestes trabalhos foi considerada uma amostra reduzida, funcionando como “pré-testes” deste trabalho final. Enumeram-se seguidamente essas produções científicas e respectivos eventos em que foram aceites e apresentados:

- “ADC ENQUANTO BIOMARCADOR PARA AS LESÕES DA MAMA”
 - Formato: poster
 - Autoria: F. Borlinhas (IPOLFG, E.P.E.), L. Lacerda (IBEB), A. Andrade (IBEB), H. A. Ferreira (IBEB)
 - Evento: XIII Jornadas de Senologia, com o tema “Investigação em Senologia”, organizadas pela Sociedade Portuguesa de Senologia
 - Data: Outubro de 2011
 - Local: Montebelo Viseu Hotel &SPA – Viseu.

- “RM DA MAMA – OPTIMIZAÇÃO DOS VALORES DE B EM DIFUSÃO”
 - Formato: poster
 - Autoria: F. Borlinhas (IPOLFG, E.P.E.) e H. A. Ferreira (IBEB)
 - Evento: VI Encontro das Ciências e Tecnologias da Saúde com os temas “Investigação, Inovação, Práticas, Cidadania, Internacionalização”,
 - Data: Outubro de 2011
 - Local: Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa (ESTeSL) – Lisboa.

- “*Diffusional kurtosis as a biomarker of breast tumors*”
 - Formato: poster electrónico (“EPOS”)
 - Autoria: F. Borlinhas, L. Lacerda (IBEB), A. Andrade (IBEB), H. A. Ferreira (IBEB)
 - Evento: European Congress of Radiology (ECR 2012), organizado pela European Society of Radiology
 - Data: Março de 2012
 - Local: Viena – Áustria.

- “*DIFFUSIONAL KURTOSIS IMAGING APPLICATION ON BREAST*” – *Kurtosis and breast lesions diffusion MRI quantification*
 - Formato: poster
 - Autoria: F. Borlinhas, H. A. Ferreira (IBEB)
 - Evento: Workshop of Biomedical Engineering (WBME2012), organizado pelos alunos de Engenharia Biomédica da FCUL.
 - Data: Abril de 2012
 - Local: FCUL - Lisboa.

Mais recentemente foi aceite, estando em fase de alterações para respectiva publicação, um artigo para a Revista Saúde & Tecnologia, para um número subordinado ao tema “Cancro da mama - Uma abordagem multidisciplinar”:

- *Quantificação por imagem ponderada em Difusão das lesões tumorais da mama*
 - Formato: artigo
 - Autoria: F. Borlinhas, H. A. Ferreira (IBEB)
 - Data: Junho 2012

Resumo

Objectivo: Analisar quantitativamente a Difusão por RM da mama, através do Coeficiente de Difusão Aparente (ADC) em Imagem ponderada em Difusão (DWI) e Kurtosis Média (MK) em Imagem por Kurtosis de Difusão (DKI), de alguns tipos de lesões mamárias.

Metodologia: Este estudo foi realizado com a autorização da Comissão de Ética e Comissão Científica do Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil, E.P.E. e as utentes deram o seu consentimento informado quanto à participação no estudo. Consideraram-se 20 utentes do sexo feminino, com idade média±desvio padrão de 58,78±12,27anos (dos 40 a 83anos), e 23 casos de lesões mamárias: 3 benignas - 3 Fibroadenomas (FA); e 20 malignas - 16 Carcinomas Ductais Invasivos (CDI), 2 Carcinomas Ductais *In Situ* (CDIS), 2 Carcinomas Lobulares Invasivos (ILC). Utilizou-se um equipamento de RM de 1,5T com uma bobina específica para a mama. Além do protocolo normal aplicou-se durante o exame uma sequência adicional de Difusão com 6 valores de b (0, 50, 250, 500, 750 e 1000s/mm²). Seleccionaram-se os melhores valores de b a utilizar na prática clínica, obteve-se o valor de ADC através do ajuste exponencial dos valores de intensidade de sinal das lesões estudadas (ADC_{ajuste}) e do valor de ADC produzido automaticamente pelo equipamento (mapa ADC). Obtiveram-se também os valores de difusividade média equivalente ao ADC no modelo não Gaussiano (MD) e MK para as mesmas lesões através de um ajuste não linear para um modelo de difusão não Gaussiana. Analisaram-se as diferenças entre as lesões estudadas quanto ao seu tipo e histologia de acordo com os parâmetros quantificadores de Difusão considerados.

Resultados: Os resultados indicam que a exclusão dos valores b=0s/mm² reflecte ajustes com qualidade superior ($R^2 \approx 1$) em 60,87% dos casos. O par b=50-1000s/mm² constitui a combinação óptima mais frequente em 86,96% dos casos. O ADC_{ajuste} calculado foi de $(1,43 \pm 0,25) \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ (média±desvio padrão) e $(0,94 \pm 0,22) \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ para as lesões benignas e lesões malignas, respectivamente. O ADC calculado a partir do Mapa ADC foi de $(1,46 \pm 0,32) \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ e $(1,15 \pm 0,22) \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$, para as lesões benignas e para as malignas, respectivamente. No caso de MD o valor da média±desvio padrão obtido para as lesões benignas foi de $(1,70 \pm 0,27) \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ e para as lesões malignas de $(1,33 \pm 0,35) \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$. Para a MK, as lesões benignas atingiram o valor de $0,50 \pm 0,44$ e as malignas de $1,18 \pm 0,43$. Os parâmetros ADC_{ajuste} e MK apresentam diferenças estatisticamente significativas entre as lesões benignas e malignas ($p < 0,05$). Observou-se ainda que os parâmetros ADC_{ajuste}, MD e MK têm

potencial para diferenciar entre FA e CDI ($p < 0,05$). A diferenciação entre CDI e CDIS é observada apenas com os parâmetros ADC_{ajuste} e ADC Mapa ($p < 0,05$).

Conclusões: O ADC tem potencialidades caracterizadoras de lesões da mama e a MK pode fornecer informação adicional nessa caracterização.

Palavras-Chave: Ressonância Magnética (RM), Mama, Difusão, Imagem por Difusão (DWI), Coeficiente de Difusão Aparente (ADC), Imagem por Kurtosis de Difusão (DKI), Kurtosis média (MK).

Abstract

Purpose: Quantitative assessment of breast MRI Diffusion, through Apparent Diffusion Coefficient (ADC) on Diffusion-Weighted Imaging (DWI) and Mean Kurtosis (MK) on Diffusional Kurtosis Imaging (DKI), of some types of breast lesions.

Methodology: This study was performed with the acceptance of the Ethic's and Scientifics' Committee of Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil, E.P.E., and informed consent was obtained from all the participants. Twenty female subjects, with mean age \pm standard deviation of $58,78 \pm 12,27$ years (from 40 to 83 years), with 23 mammary lesions, were considered: 3 benign - 3 Fibroadenomas (FA); e 20 malignant - 16 Invasive Ductal Carcinomas (CDI), 2 Ductal Carcinomas *In Situ* (CDIS), 2 Invasive Lobular Carcinoma (ILC). The study was performed with 1.5T MRI equipment and a specific breast coil was used. Besides the normal protocol the study required an extra DWI sequence with 6 b values (0, 50, 250, 500, 750 and 1000 s/mm^2). The best b values were selected to use in the clinical practice, the ADC value was obtained with the lesion signal intensity exponential adjustment (ADC_{ajuste}) but also through the ADC automatically produced by the equipment (ADC Map). The Mean Diffusivity equivalent to the ADC on the non Gaussian model (MD) and MK parameters were obtained as well for the same lesions considering, this time, taking into account a non linear adjustment to describe a non Gaussian Diffusion model. Differences between lesions types and histology were analyzed taking into account the Diffusion quantification parameters considered in this study.

Results: The exclusion of $b=0 \text{ s/mm}^2$ reflects adjustments with a superior quality ($R^2 \approx 1$) in 60,87% of the cases. The 50- 1000 s/mm^2 b value pair was the most frequent optimal combination in 86,96% of the cases. ADC_{ajuste} results were $(1,43 \pm 0,25) \times 10^3 \text{ mm}^2/\text{s}$ (mean \pm standard deviation) and $(0,94 \pm 0,22) \times 10^3 \text{ mm}^2/\text{s}$ for benign and malignant lesions, respectively. ADC calculated through the ADC Map resulted in

$(1,46\pm 0,32)\times 10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$ and $(1,15\pm 0,22)\times 10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$ for the benign and malignant lesions respectively. In the MD case, the value obtained for the benign lesions was $(1,70\pm 0,27)\times 10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$ and for the malignant lesions was $(1,33\pm 0,35)\times 10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$. The mean MK value for the benign lesions was $0,50\pm 0,44$ and for the malignant ones was $1,18\pm 0,43$. The $\text{ADC}_{\text{adjust}}$ and the MK parameters presented statistically significant differences between benign and malignant lesions ($p<0,05$). In reference to the histological lesion types, $\text{ADC}_{\text{adjust}}$, MD and MK parameters have the potential to differentiate between FA and CDI ($p<0,05$). Only the $\text{ADC}_{\text{adjust}}$ and ADC Map were able to differentiate between CDI and CDIS ($p<0,05$).

Conclusions: ADC has the potential to characterize breast lesions and MK can add information to it.

Keywords: Magnetic Resonance Imaging (MRI), Breast, Diffusion, Diffusion-Weighted Image (DWI), Apparent Diffusion Coefficient (ADC), Diffusional Kurtosis Imaging (DKI), Mean Kurtosis (MK).

Índice Geral

| | |
|--|------|
| Agradecimentos | iii |
| Produção científica adicional no âmbito deste trabalho | iv |
| Resumo | v |
| Abstract | vi |
| Índice Geral | ix |
| Índice de Figuras | xi |
| Índice de Gráficos..... | xiii |
| Índice de Tabelas | xv |
| Lista de Abreviaturas (por ordem alfabética) | xvii |
| 1. Introdução | 1 |
| 1.1 Apresentação e pertinência do estudo..... | 1 |
| 1.2 Estrutura do trabalho..... | 4 |
| 1.3 Objectivos | 5 |
| 2. Fundamentos teóricos | 7 |
| 2.1 Princípios da Difusão | 7 |
| 2.2 Técnicas e Optimização em DWI..... | 8 |
| 2.3 Intensidade de sinal e ADC | 13 |
| 2.4 Análise Qualitativa vs Análise Quantitativa de DWI..... | 15 |
| 2.4.1 Análise Qualitativa..... | 15 |
| 2.4.1 Análise Quantitativa | 17 |
| 2.5 Análise de DKI – Kurtosis..... | 19 |
| 2.6 A mama feminina..... | 22 |
| 2.6.1 Anatomia e tecido mamário | 22 |
| 2.6.2 Neoplasia mamária | 25 |
| 3. Metodologia | 27 |
| 3.1 Desenho do Estudo..... | 27 |
| 3.2 Hipóteses | 27 |
| 3.3 População e amostra | 27 |
| 3.3.1 População | 27 |
| 3.3.2 Amostra | 28 |
| 3.3.3 Considerações éticas..... | 29 |
| 3.4 Aquisição da imagem/ protocolo de aquisição de imagem..... | 30 |
| 3.4.1 Equipamentos | 30 |

| | | |
|-------|---|----|
| 3.4.2 | Posicionamento das utentes..... | 31 |
| 3.4.3 | Protocolo de exame | 32 |
| 3.5 | Calibração de ADC..... | 33 |
| 3.6 | Análise de imagem e pós-processamento dos dados..... | 33 |
| 3.6.1 | Avaliação da intensidade de sinal das lesões | 34 |
| 3.6.2 | Determinação do melhor valor de b..... | 35 |
| 3.6.3 | Valor de ADC _{ajuste} para os melhores valores de b | 35 |
| 3.6.4 | Obtenção do valor de ADC através do Mapa ADC..... | 36 |
| 3.6.5 | Determinação do valor de Difusividade Média (MD) e Kurtosis (MK)..... | 36 |
| 3.6.6 | Correlação Radiológico-Patológica | 37 |
| 3.6.7 | Comparação com os resultados obtidos na literatura | 37 |
| 3.7 | Análise estatística..... | 37 |
| 4. | Resultados e Discussão | 39 |
| 4.1 | Calibração ADC | 39 |
| 4.2 | Análise de Imagem..... | 40 |
| 4.3 | Avaliação da intensidade de sinal das lesões | 45 |
| 4.4 | Melhor valor b | 45 |
| 4.5 | ADCs, MD e MK..... | 49 |
| 4.5.1 | Análise da totalidade das lesões..... | 49 |
| 4.5.2 | Comparação entre lesões benignas e malignas | 50 |
| 4.5.3 | Comparação entre tipos histológicos de lesões | 52 |
| 4.5.4 | Análise de métodos entre si..... | 59 |
| 4.5.5 | Comparação dos resultados com a literatura | 61 |
| | Limitações do estudo | 66 |
| 5. | Conclusões..... | 67 |
| 6. | Bibliografia | 69 |
| 7. | ANEXOS | 75 |
| | ANEXO 1 – Parecer da Comissão e Ética e do Centro de Investigação do IPOLFG, E.P.E. | 76 |
| | ANEXO 2 – Consentimento Informado | 78 |
| | ANEXO 3 – Tabela resumo do perfil das utentes consideradas no estudo..... | 80 |

Índice de Figuras

| | |
|---|----|
| Figura 2.1 - Difusão e celularidade..... | 8 |
| Figura 2.2 - Método <i>Pulsed Gradient Spin Echo</i> | 9 |
| Figura 2.3 - Interpretação das combinações possíveis entre a intensidade de sinal em DWI e mapa ADC..... | 16 |
| Figura 2.4 - Sinal em DWI nos 6 valores de b diferentes e mapa ADC..... | 17 |
| Figura 2.5 (A e B) - Anatomia mamária..... | 22 |
| Figura 2.7 - Imagem histológica do tecido mamário normal..... | 23 |
| Figura 2.6 - Divisão da mama em quadrantes (vista anterior)..... | 23 |
| Figura 2.8 - Lúmen de um ducto mamário..... | 24 |
| Figura 3.1 - Fluxograma da amostra analisada..... | 29 |
| Figura 3.2 (A, B e C) - Equipamentos utilizado..... | 30 |
| Figura 3.3 - Esquema de uma antena específica da mama com 4 canais..... | 31 |
| Figura 3.4 (A e B) - Posicionamento da utente..... | 32 |
| Figura 3.5 - Exemplo de colocação de ROI..... | 34 |
| Figura 4.1 (A, B, C, D, E, F, G, H, I) - Lesão benigna - FA..... | 41 |
| Figura 4.2 (A, B, C, D, E, F, G, H, I) - Lesão maligna - CDI..... | 42 |
| Figura 4.3 (A, B, C, D, E, F, G, H, I) - Lesão maligna -CDIS..... | 43 |
| Figura 4.4 (A, B, C, D, E, F, G,) - Lesão maligna - ILC..... | 44 |

Índice de Gráficos

| | |
|--|----|
| Gráfico 2.1 - Distribuição de probabilidade de deslocamento das moléculas de água. | 20 |
| Gráfico 3.1 – Exemplo de ajuste exponencial para obtenção de ADC_{ajuste} | 36 |
| Gráfico 4.1 – ADC Fantoma | 39 |
| Gráfico 4.2 – Intensidade Média de Sinal vs. Valores de b | 45 |
| Gráfico 4.3 – Resultados do cálculo do ADC experimental..... | 46 |
| Gráfico 4.4 – Qualidade de ajuste $b=0$ vs. $b=50s/mm^2$ | 46 |
| Gráfico 4.5 – Combinação óptima dos valores de b | 47 |
| Gráfico 4.6 (A, B, C e D) – Tipos de Lesões consoante os diferentes parâmetros de quantificação de difusão..... | 51 |
| Gráfico 4.7 – Número de casos por tipos histológicos considerados | 53 |
| Gráfico 4.8 (A, B, C e D) – Tipos de histológicos das lesões estudadas consoante os diferentes parâmetros de quantificação de difusão | 56 |
| Gráfico 4.9 – Comparação entre o parâmetro MD e MK para os tipos histológicos considerados..... | 60 |

Índice de Tabelas

| | |
|---|----|
| Tabela 3.1 – Resumo dos parâmetros da sequência de DWI adicional | 33 |
| Tabela 4.1 - Exemplo de valores de ADC obtidos para uma lesão maligna com dois pares de valores de b e para o ADC_{ajuste} | 47 |
| Tabela 4.2 – Medidas descritivas relativamente à totalidade das lesões | 49 |
| Tabela 4.3 – Testes estatísticos para os parâmetros quantificadores para a totalidade das lesões..... | 49 |
| Tabela 4.4 – Medidas descritivas relativamente à totalidade das lesões benignas..... | 50 |
| Tabela 4.5 – Medidas descritivas relativamente à totalidade das lesões malignas | 50 |
| Tabela 4.6 – Comparação entre valores médios \pm desvio-padrão dos parâmetros de quantificação de Difusão das lesões benignas e lesões malignas..... | 50 |
| Tabela 4.7 – Testes estatísticos para os diferentes parâmetros caracterizadores da Difusão nas lesões benignas e malignas | 52 |
| Tabela 4.8 – Medidas descritivas relativamente à totalidade dos Fibroadenomas..... | 53 |
| Tabela 4.9 – Medidas descritivas relativamente à totalidade dos CDI..... | 54 |
| Tabela 4.10 – Medidas descritivas relativamente à totalidade dos CDIS..... | 54 |
| Tabela 4.11 – Medidas descritivas relativamente à totalidade dos ILC | 54 |
| Tabela 4.12 – Comparação dos diferentes tipos histológicos das lesões em termos de parâmetros quantificadores de Difusão | 54 |
| Tabela 4.13 – Testes estatísticos para os diferentes parâmetros caracterizadores da Difusão nos tipos histológicos FA e CDI..... | 57 |
| Tabela 4.14 – Testes estatísticos para os diferentes parâmetros caracterizadores da Difusão nos tipos histológicos CDI e CDIS | 58 |
| Tabela 4.15 – Testes estatísticos para os diferentes parâmetros caracterizadores da Difusão nos tipos histológicos FA e CDIS | 58 |
| Tabela 4.16 – Comparação de resultados do estudo actual com a literatura para as lesões benignas e malignas | 61 |
| Tabela 4.17 – Comparação de resultados do estudo actual com a literatura, considerando tipos histológicos de lesões | 62 |

Lista de Abreviaturas (por ordem alfabética)

| | |
|---|--|
| ADC – Coeficiente de Difusão Aparente | QSI – Quadrante Superior Interno |
| b - factor que traduz a dos força dos gradientes aplicados nas imagens por Difusão | SE – <i>Spin Echo</i> |
| B0 – Campo Magnético Externo (estático) | SENSE – <i>SENSitivity Encoding</i> |
| b_{máx} – valor de b máximo | SMASH – <i>SiMultaneous Acquisition of Spatial Harmonics</i> |
| CDI – Carcinomas Invasivos Ductais | SNR – Relação Sinal Ruído (<i>Signal to Noise Ratio</i>) |
| CDIS – Carcinoma Ductais <i>In Situ</i> | SPAIR – <i>spectral selection attenuated inversion recovery</i> |
| RM – Ressonância Magnética | SS – <i>Single Shot</i> |
| DWI – Imagem ponderada em Difusão | STIR - <i>short-tau inversion recovery</i> |
| D – Coeficiente de Difusão puro | ROC – Curva Característica de Operação do Receptor. |
| DKI – Imagem por <i>Kurtosis</i> de Difusão | ROI – Região de Interesse (<i>Region of Interest</i>) |
| EPI - Imagem Eco-Planar | RF – Radiofrequência |
| FA – Fibroadenomas | S – valor de intensidade de sinal |
| FOV – Campos de Visão (<i>Field of View</i>) | T1 – constante de tempo de relaxação spin/rede. |
| H & E – Hematoxilina-Eosina | T2 – constante de tempo de relaxação spin/spin. |
| ILC – Carcinomas Lobulares Invasivos | T2* – constante de tempo da relaxação T2* que advém da perda de sinal devido às heterogeneidades do campo magnético |
| MD – Difusividade média | TE – Tempo de Eco |
| MK – <i>Kurtosis</i> média | TR – Tempo de Repetição |
| N – Número | TF – Transformada de Fourier |
| NEX – Número de Excitações / Aquisições | |
| QIE – Quadrante Inferior Externo | |
| QII – Quadrante Inferior Interno | |
| QSE – Quadrante Superior Externo | |

1. Introdução

1.1 Apresentação e pertinência do estudo

Em 2002 o tumor da mama era o mais comum nas mulheres em todo o mundo¹. Estatísticas portuguesas desenvolvidas pelo INE em 2001, indicaram como segunda causa de morte os tumores malignos e destacam o tumor da mama². Assim, este deve merecer especial atenção tendo em vista a redução destes números, tornando o processo de diagnóstico mais precoce, célere e eficaz.

A Mamografia continua a ser a técnica de imagem mais importante na detecção de neoplasia da mama numa fase precoce, podendo contribuir para a redução da mortalidade por esta doença³⁻⁴. A *American Cancer Society* (ACS) produziu no ano de 2003 *guidelines* que indicam a Ressonância Magnética (RM) como uma modalidade de rastreio adicional para além do exame físico e da Mamografia³. Os mesmos autores defendem que esta técnica pode também ser usada em situações em que a Mamografia é menos sensível, como é o caso do estudo de mamas mais densas³⁻⁵. Estudos publicados sobre rastreio da neoplasia da mama indicam que a sensibilidade da RM é maior que a da Mamografia mas, relativamente à especificidade o mesmo não se verifica, sendo a Mamografia um exame mais específico que o exame mamário por RM^{3,5-8}.

Tentando fazer face a esta limitação, têm sido propostas várias estratégias para o aumento da especificidade da RM na mama, tal como a utilização da espectroscopia da mama, o cálculo dos parâmetros farmacocinéticos do agente de contraste, a utilização de diferentes agentes de contraste, a perfusão ponderada em T2*, o uso de equipamentos 3T e a utilização de sequências de elevada resolução espacial e temporal^{4,6-7,9-10}. A Difusão vem também induzir um potencial aumento dessa especificidade^{4-5,7-8,11-16}. Além da mama, a imagem por Difusão tem sido estudada noutras regiões anatómicas^{12,14,15,17,20} como no cérebro, fígado¹⁸, pâncreas, aparelho genito-urinário, e em RM de corpo inteiro¹⁹.

A DWI é uma técnica que recentemente se tornou relevante, constituindo um novo caminho de investigação clínica em RM. Apenas no ano de 1997, Englander e seus colaboradores puseram a hipótese da aplicação da DWI na mama humana¹⁶. Esta aplicação revela-se valiosa na avaliação de patologia tumoral, contudo é por vezes insípida na sua aplicação, analisando-se qualitativamente as imagens e subvalorizando a componente quantitativa que pode oferecer. Esta quantificação está a ser desenvolvida, utilizando-se sobretudo o Coeficiente de Difusão Aparente (ADC)⁸.

^{12,14,17}, mas recentemente surge o coeficiente aparente de *kurtosis* ou *Kurtosis Média* (MK) como um parâmetro para a análise quantitativa dos dados de Difusão ^{21,22}.

O ADC está a ser utilizado hoje em dia na caracterização de tecidos ^{5,11,13,17,23-33}, sendo que uma das grandes frentes de investigação nesta área reside na potencialidade de diferenciar lesões benignas de lesões malignas, mas também do tecido mamário normal^{4,14-15,17}, outra potencialidade é o estadiamento tumoral¹¹, utiliza-se também o ADC enquanto factor de prognóstico da doença^{11,17,25}, na monitorização terapêutica^{11,17,23,25} e detecção de alterações após terapêutica vs tumor activo recorrente/residual^{11,17,23}. Alguns autores avançam até que a análise da DWI pode levar a uma diminuição de procedimentos invasivos, designadamente biópsias, sendo que estão associadas ao potencial risco de infecção e/ou hemorragia, bem como ao erro de amostragem ^{5,7,11,24,32-33}.

Apesar das suas potencialidade muitos estudos reportam a sobreposição do intervalo de valores de ADC das lesões benignas e malignas, o que indica que, segundo vários autores, a distinção completa entre estas não é possível através deste parâmetro, sendo que o ADC só deve ser utilizado como “ferramenta de investigação” até serem efectuados mais estudos. Existe também uma grande variabilidade de valores ADC nos diferentes estudos para o mesmo tipo de lesão, o que não permite estabelecer valores normativos para as mesmas^{4,6,10-11,23,25,28,32-33}.

Verifica-se também, a inexistência de consenso na quantificação da DWI tanto a nível da utilização de diferentes valores de b para determinar o ADC^{6,13}, como na colocação de regiões de interesse (ROI) que pode ser muito subjectiva^{11,23,28}. Padhani et al., produziram um documento na tentativa de alcançar algum consenso na utilização da DWI na RM como um biomarcador neoplásico através da imagem, na sequência da conferência *International Society for Magnetic Resonance in Medicine Meeting* (Canadá, 2008). Estes aconselham que a colocação de ROIs seja feita de forma a delimitar o contorno das lesões, usando imagens de elevado contraste entre as lesões e tecido normal, enquanto que, a colocação de pequenas ROIs de forma subjectiva na área da lesão é desencorajada. A escolha das imagens ponderadas em difusão obtidas com diferentes valores de b também representa discussão, pois o ADC nas imagens de valores de b inferiores quantifica não só o fenómeno de Difusão mas também o de perfusão que pode criar viés no cálculo^{17,34-35}. Vários autores defendem assim, a transparência na apresentação dos parâmetros de aquisição utilizados nos estudos de forma a ser possível a comparação entre estudos e no sentido de caminhar na construção de um padrão de estudo ^{17,25}.

Devido a estes problemas encontrados na utilização do ADC para quantificar a DWI nos tecidos e à necessidade de encontrar métodos descritivos mais sofisticados^{11,17}, surgem métodos como a *diffusion kurtosis imaging* (DKI) que visam colmatar estas limitações^{21,22}. A DKI é adquirida com as mesmas sequências que a DWI, mas enquanto que a DWI reflecte a difusão em termos de distribuição Gaussiana, a DKI reflecte a distribuição não-Gaussiana. Na difusão em líquidos homogêneos a probabilidade de deslocamento das moléculas de água segue uma curva de distribuição Gaussiana que é medida pela DWI, já no tecido biológico existem barreiras e compartimentos que fazem variar a probabilidade de deslocamento destas moléculas, pelo que a difusão já não segue exactamente uma distribuição reflectida por uma curva Gaussiana, considerando-se como uma distribuição não Gaussiana. A *Kurtosis* média (MK) é a medida adimensional utilizada em DKI para quantificar esse “afastamento” da forma Gaussiana, que pode ser utilizada para caracterizar os tecidos^{21,22}. O parâmetro da MK promete uma análise mais completa do movimento das moléculas de água em tecidos biológicos, mas até à data não foi ainda utilizado no estudo da Difusão na mama.

Através do conhecimento da anatomia e estrutura intrínseca da mama, é fulcral perceber melhor a DKI enquanto complemento da DWI. Vejamos por exemplo, o caso específico da mama sã, que é composta por tecido adiposo, estroma e tecido glandular, o movimento livre das moléculas não é muito acentuado, pode provavelmente ocorrer nos ductos mamários e lóbulos secretores sendo estas regiões ricas em fluidos. No tecido adiposo existem macromoléculas lipídicas que ocupam mais espaço sendo, por conseguinte, um meio onde existem mais barreiras à Difusão tal como no estroma mamário que, com as suas características fibrosas, não facilita a movimentação das moléculas de água. Todas estas características contribuem para o facto da distribuição ser tendencialmente não normal na região em estudo, o que pode favorecer a utilização de DKI na mama. Neste trabalho far-se-á então uma revisão sobre a utilização da DWI no estudo da patologia mamária e abordar-se-á sumariamente a DKI, tornando-se importante a optimização da aquisição e análise dos dados fornecidos, de forma a tirar maior proveito de ambas as técnicas de imagem.

Surge também a proposta de análise dos melhores valores de b por existir uma constância na utilização dos valores $b = 0$ e $b = 1000 \text{ s/mm}^2$ em diversas regiões anatómicas com características tecidulares muito diferentes. Se a Difusão reflecte as características do tecido será conseqüentemente necessária uma adequação dos valores de b à região em estudo? Para responder a esta questão determinaram-se quais os melhores valores de b para adquirir imagens mamárias com qualidade

diagnóstica e que pudessem ser facilmente utilizados na prática clínica. Além disso, é de extrema importância rever e melhorar a prática de um grande centro produtor de imagens de RM mamária.

1.2 Estrutura do trabalho

Este trabalho resulta da combinação de alguns temas como: biofísica da Difusão, DWI em RM, quantificação da DWI, anatomia da mama feminina e sua patologia neoplásica mais frequente. Estes temas e respectivos fundamentos teóricos são inicialmente abordados individualmente para que seja perceptível, posteriormente, a interacção entre eles.

Para avaliar o tipo de relações que se estabelecem entre estes temas são colocadas hipóteses características do método científico e com as mesmas é feito o desenho deste estudo. Segue-se então a exposição da componente prática, em que é descrita a metodologia e respectivos elementos essenciais para a aquisição de imagem, como a identificação da população alvo e amostra seleccionada, enumeração dos materiais e equipamentos utilizados, posicionamento das utentes durante o estudo e protocolo de exame aplicado. Para garantir que o protocolo idealizado era compatível com a prática clínica foi feita uma calibração da DWI com a utilização de fantasmas. Seguidamente é abordada a análise efectuada às imagens obtidas com a metodologia anteriormente descrita, como a avaliação da intensidade de sinal obtida para as lesões estudadas, a determinação dos melhores valores de b e melhor combinação entre estes, obtenção dos valores de ADC (derivados quer do ajuste exponencial quer do mapa ADC), bem como a determinação dos valores de MD e MK. De forma a relacionar os resultados obtidos a partir da análise da imagem por RM da mama, com os resultados histológicos das lesões, foram feitas correspondências entre os mesmos, o que possibilitou chegar a algumas conclusões e verificar padrões, entre os dados produzidos neste e noutros estudos. Ainda na metodologia abordam-se os tipos de análise estatística efectuados para avaliar correlações entre diferentes parâmetros quantificadores de Difusão e lesões.

Posteriormente a esta descrição, apresentam-se os resultados obtidos e respectiva discussão. Os resultados obtidos para o parâmetro de ADC foram comparados com outros resultados presentes na literatura. Não foi possível aplicar este procedimento ao MD e MK pois não se conhecem, até à data, estudos efectuados nesta área.

Finalmente, são apresentadas algumas conclusões, fruto da fusão entre este trabalho experimental e a pesquisa teórica efectuada, bem como alguns estudos que, futuramente, se pretende desenvolver nesta área.

1.3 Objectivos

De uma forma geral, pretende-se com este projecto contribuir para a análise quantitativa da Difusão por RM da mama.

Especificamente, tem-se como objectivo calcular os Coeficientes de Difusão Aparente e *Kurtosis* Média nas imagens obtidas por Difusão e relacionar estes coeficientes entre si, e com a patologia. Pretende-se igualmente estabelecer para os dois tipos de tecido mamário tumoral (benigno e maligno), valores médios de ADC e MK e, finalmente relacionar estes valores com os resultados histológicos de forma a confirmar esta caracterização.

Utilizando os dados obtidos para calcular estes coeficientes, pretende-se avaliar a adequação dos valores b utilizados no Serviço de Radiologia do IPOLFG, E.P.E. e determinar a melhor combinação para ser aplicada no dia-a-dia, no equipamento e região anatómica em estudo.

2. Fundamentos teóricos

A mobilidade das moléculas de água nos tecidos biológicos é um fenómeno complexo que, até hoje, não é totalmente entendido³⁵. A sua representação em modelos matemáticos tem sido proposta mas com limitações³⁴⁻³⁵. Apesar disto, a importância da aplicação prática da DWI na RM a nível clínico é inegável^{30-31,35}.

Seguidamente apresentam-se os princípios físicos do fenómeno da Difusão, aborda-se de forma simplificada a técnica de obtenção de imagens ponderadas em difusão, e expõem-se duas formas de análise deste tipo de imagens, a análise qualitativa e a análise quantitativa.

2.1 Princípios da Difusão

A Difusão é uma propriedade física que reflecte o movimento microscópico e aleatório das moléculas de água. Este designa-se por movimento Browniano e deve-se à energia térmica interna das mesmas moléculas, sendo influenciado pelo ambiente celular envolvente^{4,7,10-12,15-18,23,26-28}. A Difusão da água, dependendo do meio em que está inserida, pode ter propriedades isotrópicas, no qual as moléculas vão ter igual probabilidade de se deslocar em qualquer direcção, ou ter propriedades anisotrópicas em que as moléculas se movimentam num meio com barreiras, podendo identificar-se uma orientação preferencial da direcção do movimento^{27,35}.

Num ambiente sem barreiras que limitem os movimentos destas moléculas, verifica-se que a distribuição do deslocamento das moléculas de água tem a forma de uma função Gaussiana. Dependendo do tipo de moléculas (tamanho, massa), da temperatura do meio^a e sua viscosidade^b, e do tempo disponível para a Difusão^c, a distribuição espacial das moléculas expressa pela variância (σ^2) será maior ou menor^{26,29,30} (Equação 1).

$$\delta^2 = 2 \cdot D \cdot \Delta \quad (\text{Equação 1})$$

σ – Extensão da distribuição das moléculas (m^2)

D – Coeficiente de Difusão que caracteriza a viscosidade do meio (m^2/s)

Δ – Tempo de Difusão (s)

^a O coeficiente de difusão a uma temperatura de 37°C é aproximadamente $3 \times 10^{-9} \text{ mm}^2/s$ ^{26,29,30}.

^b Quanto maior a viscosidade do meio, menor a mobilidade das partículas e consequentemente menor será extensão da distribuição das moléculas.

^c Quanto maior o intervalo de tempo disponível, maior será o número de moléculas que podem ser deslocadas, logo maior a variância.

Nos tecidos biológicos, devido à sua organização estrutural, composição, densidade, e microcirculação, existem barreiras naturais e compartimentos que restringem a Difusão das moléculas de água^{18,26,29}. Assim, o movimento é mais restrito em tecidos de elevada densidade celular e numerosas membranas celulares intactas, do que em regiões de baixa densidade celular e com destruição de membranas celulares, onde existe movimento facilitado¹¹ (Figura 2.1). Na Figura 2.1 apresenta-se um esquema representativo da influência da quantidade celular de um tecido na variação de espaço extra-celular e, conseqüentemente, na amplitude do movimento das moléculas de água. As linhas entre as células assinalam o espaço disponível ao movimento da água. Em A existem menos células o que possibilita uma maior movimentação das moléculas de água no espaço extra-celular do que em B.

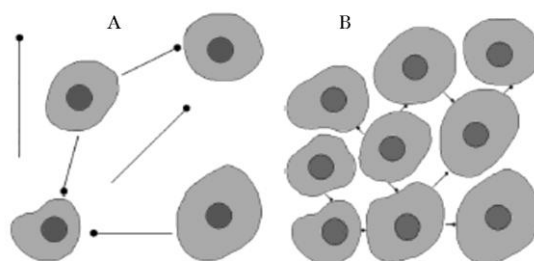


Figura 2.1 - Difusão e celularidade.

Fonte: Sijens et al. 2010¹⁸

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 activo que condicionam diferenças no número de moléculas de água de água entre os compartimentos tecidulares. Todos estes aspectos produzem impacto na difusividade das moléculas de água. Conseqüentemente, as alterações na Difusão constituem um indicador de alterações da homeostase celular e implicam habitualmente a existência de patologia^{16-18,31}.

2.2 Técnicas e Optimização em DWI

Utilizando a Ressonância Magnética como método de imagem é possível obter intensidade de sinal e contraste através da mobilidade microscópica e aleatória da água – imagem ponderada em Difusão (DWI)^{5,11-13,16-20,24-26}. Este método não invasivo torna-se assim sensível às características biológicas do tecido^{1,6,10-15,23,26,32-34}.

A DWI é obtida através da aplicação do método de Pulsed Gradient SpinEcho (Figura 2.2). Este método consiste, basicamente, numa sequência Spin Eco (pulso de radiofrequência de 90° e de 180°) ponderada em T2 e na aplicação de dois gradientes,

um de desfaseamento (que torna o sinal de RM sensível ao movimento da água) e outro de refaseamento. Cada um deles é activado após os pulsos de radiofrequência (RF) ^{26,27,31}.

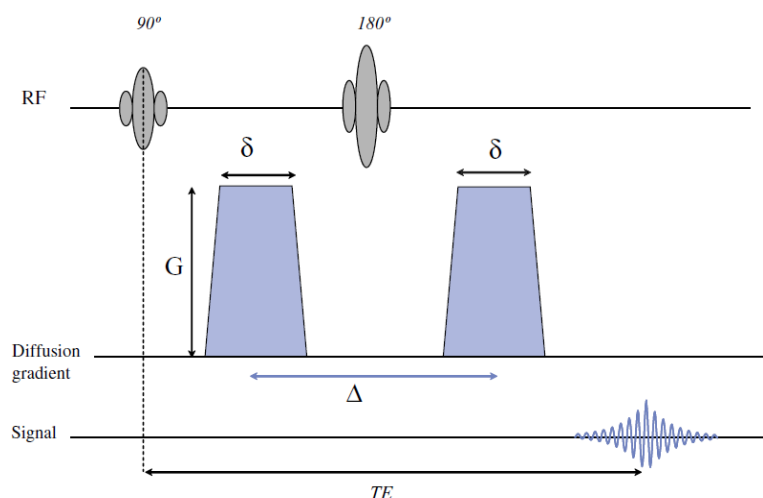


Figura 2.2 - Método *Pulsed Gradient Spin Echo*.

Fonte : McRobbie et al.²⁷

Nos tecidos em que se verifica Difusão restrita o efeito dos gradientes de desfaseamento é cancelado pelo gradiente de refaseamento, causando pouco impacto no decaimento natural de T2 nos tecidos. No caso dos tecidos que têm poucas barreiras, as moléculas de água movem-se consideravelmente entre o intervalo de aplicação dos dois gradientes, o que implica que o refaseamento das moléculas de água não seja total¹⁸.

O factor de atenuação que traduz a força dos gradientes aplicados nas imagens por Difusão designa-se por valor b . Desta forma, a sensibilidade à Difusão varia através da alteração do valor b , sendo que quanto maior for este valor, maior será a ponderação em Difusão da sequência^{1,6,13,18,26}. Este pode ser calculado através da seguinte equação ^{16,23-27,42,31}:

$$b = \gamma^2 \cdot G^2 \cdot \delta^2 (\Delta - \delta/3) \quad (\text{Equação 2})$$

b – valor de b (s/mm²)

γ – razão giromagnética (MHz T⁻¹)

G – amplitude dos dois gradientes de Difusão (T)

Δ – tempo entre a metade da duração do primeiro gradiente de Difusão e a metade da duração do segundo gradiente utilizados na sequência de Difusão(s)

δ – duração da aplicação dos gradientes de Difusão (s)

Através da manipulação da força do gradiente G e dos elementos de tempo Δ e δ , que são específicos para cada equipamento de RM utilizado na prática clínica, é possível controlar o grau de ponderação do factor b ^{23,27}.

EPI

Relativamente à sequência utilizada para obtenção de DWI no corpo, é habitualmente aplicada uma sequência *single-shot* em Imagem Eco-Planar de Spin Eco (EPI) ^{23,25,27}. Em EPI *single-shot* todo o espaço k de um corte é obtido com apenas um pulso de RF num único TR ²⁷. A leitura EPI é o método de eleição para a aplicação da DWI: após a aplicação do pulso SE e gradientes de difusão, tal como descrito anteriormente, são aplicados vários gradientes bipolares na codificação de frequência, para gerar um conjunto de ecos (*Echo Train Length*). Acompanhando estes gradientes, aplica-se um ou vários gradientes codificados em fase (um gradiente contínuo - *non-blipped*, ou vários gradientes - *blipped*), que codificam espacialmente e de forma distinta os ecos gerados, possibilitando a aquisição, sob o envelope de Eco de Spin, de várias linhas do espaço k ^{27,36}.

Para a obtenção de imagens de qualidade com EPI é necessário garantir a optimização do Relação Sinal Ruído (SNR), promover uma saturação de gordura eficaz, e reduzir artefactos ^{17,35}. De seguida estes tópicos são abordados em maior detalhe.

A. Saturação da gordura

O sinal da gordura produz artefactos na sequência de DWI pois, comparativamente com outros tecidos, tem uma baixa taxa de atenuação do sinal ³⁵. Esta técnica é muito importante na RM da mama pois esta estrutura anatómica tem uma elevada componente de tecido adiposo. Assim, o objectivo desta técnica de preparação é ter uma saturação homogénea da gordura que minimize o artefacto. Nesse sentido pode aplicar-se um pulso selectivo de frequência que só inverte a magnetização do sinal da gordura, saturando-a aquando da aquisição da imagem, ou podem usar-se sequências de subtracção no pós-processamento ^{35,37}.

Vários autores defendem que para exames específicos em determinados órgãos ou regiões anatómicas pode ser vantajoso usar-se sequências baseadas em técnicas de inversão-recuperação como *short-tau inversion recovery* (STIR) e o *spectral selection attenuated inversion recovery* (SPAIR). Em STIR pode obter-se uma supressão da gordura mais uniforme, enquanto que em SPAIR é mais vantajoso em determinados

órgãos devido ao pulso RF de 180° selectivo para a gordura que inverte a sua magnetização^{17,35}.

A saturação de gordura depende de B0 e sua homogeneidade e intensidade do campo magnético, bem como do *shimming*^d aplicado, largura de banda utilizada e eficácia dos pulsos de inversão^{27,38}. Quando a supressão é ineficaz surgem artefactos de maior intensidade de sinal da gordura do tipo *ghosting*³⁵.

B. Optimização do SNR

Às imagens de DWI está associado um ruído inerente devido à aplicação da técnica EPI e gradientes utilizados. Assim, é importante otimizar a SNR através de: redução do tamanho da matriz, redução do TE, aumento do número de aquisições (NEX), utilização de técnicas de Imagem Paralela, optimização da bandwidth (largura de banda de recepção), e utilização optimizada de técnicas de saturação da gordura.

Relativamente ao equipamento é importante assegurar a homogeneidade do campo magnético ao longo de todo o FOV, para evitar artefactos e perda da qualidade de imagem. A SNR está directa e linearmente relacionada com a magnitude do campo magnético (B0), assim, quanto maior for B0, maior será a SNR³⁷.

Através do posicionamento das examinadas e do tipo de antenas utilizadas também se pode contribuir para o aumento da SNR. A posição das examinadas deve ser em pronação com a utilização de uma antena bilateral específica da mama. Esta posição ajuda a diminuir os efeitos dos movimentos cardíacos e respiratórios nas imagens e aumenta a estabilidade, além de afastar as mamas e respectivos artefactos associados a estes movimentos da parede torácica^{5,39}. O correcto posicionamento é essencial para assegurar a colocação óptima das mamas nas regiões da antena adequadas para o efeito. O conforto da examinada é muito importante condicionando a colaboração da mesma e conseqüentemente o sucesso do exame⁵.

As antenas com vários canais possibilitam a obtenção de SNR mais elevado e intensidade mais uniforme nas duas mamas. As antenas bilaterais de 4 canais e superiores já são compatíveis com as técnicas de Imagem Paralela.

A Imagem Paralela permite a redução do tempo da sequência adquirindo apenas uma fracção das linhas do espaço k. Os dados não adquiridos são compensados pela utilização dos perfis de sensibilidade dos canais individuais e recurso a técnicas de reconstrução específicas. A reconstrução dos dados recebidos pode ser feita com duas técnicas, a técnica SMASH e a SENSE. A técnica SMASH trabalha no espaço k,

^d *Shimming* consiste num processo de optimização do campo magnético. Refere-se ao ajuste dos gradientes ao paciente que está dentro do magneto e respectiva região anatómica a examinar, podendo ser automático ou manual.

usando a combinação da sensibilidade dos elementos da bobina antes da transformada de Fourier (TF), de forma a criar uma codificação em fase virtual. Tal como em SENSE esta técnica reduz o número de codificações em fase, reduzindo também o tempo de aquisição. Na técnica de SENSE a combinação da sensibilidade dos elementos da bobina é feita depois da TF. Neste caso obtêm-se imagens com *aliasing* que, com a aplicação do conhecimento da sensibilidade dos elementos da bobina, torna possível calcular a componente do sinal com *aliasing* em cada ponto. Assim, as imagens geradas com *aliasing* são corrigidas, ou as linhas que não foram adquiridas do espaço k são geradas²⁷. Estas técnicas permitem aumentar a relação sinal-ruído (SNR), uma elevada resolução, tempos de aquisição inferiores e uma maior cobertura anatómica^{20,27,37}.

C. Artefactos

Em EPI verificam-se várias limitações a nível da qualidade de imagem, como a baixa resolução espacial, existência de múltiplos artefactos, extrema sensibilidade a alterações de susceptibilidade que podem induzir distorções na imagem^{11,23,25,27}. Seguidamente são abordados alguns artefactos típicos da imagem EPI como as correntes de *eddy*, artefactos que advêm do movimento anteriormente já referidos, artefactos de desvio químico, N/2 ghosting, artefactos de susceptibilidade, entre outros.

Correntes de *eddy*

As correntes de *eddy* são artefactos que podem surgir quando os gradientes fortes são ligados e desligados. São induzidas correntes que dão origem a magnetização residual mesmo após o gradiente ter sido desligado, o que produz distorções geométricas. A sua correcção passa por calibrações adequadas do equipamento e técnicas de pós-processamento^{27,30,35,36}.

Movimentos cardíacos e respiratórios movimentos cardíacos

Os movimentos cardíacos e respiratórios podem levar à propagação de artefactos ao longo da imagem na direcção de codificação de fase. Para minimizar esses efeitos a codificação de fase não deve ser seleccionada de anterior para posterior, o que deve acontecer na codificação em frequência. No caso dos planos axiais a direcção da codificação de fase deve ser definida da esquerda para a direita³⁷.

Desvio químico

Os artefactos de desvio químico podem ocorrer nesta sequência, quando são aplicados gradientes de codificação de fase durante a medição do sinal. Este

gradiente só é aplicado durante o *readout* do sinal, pelo que ocorre uma alteração da localização da imagem da gordura relativamente à da água ao longo da direcção de codificação em fase. Quando é utilizada uma correcta saturação de gordura este artefacto é desprezável^{18,35,39}.

N/2 ghosting

Os artefactos *N/2 ghosting* resultam de erros devido a diferenças de fase entre cada aquisição durante o *readout*. Este artefacto aparece como uma imagem fantasma repetida ao longo da direcção da codificação de fase³⁵.

Susceptibilidade

Os artefactos de susceptibilidade ocorrem devido à relaxação T2* resultante de heterogeneidades no campo magnético principal. Na interface de tecidos diferentes que possuem susceptibilidades magnéticas distintas, ocorre desfasamento mais rápido dos *spins*, resultando numa perda de intensidade de sinal^{18,27,35,38}.

Especificamente, no exame unilateral mamário podem verificar-se artefactos de *wrap around* da mama contralateral, particularmente quando se define a direcção da codificação de fase da direita para a esquerda. Recomendam-se assim, os estudos bilaterais que possibilitam também a comparação entre as duas mamas avaliando padrões de alterações na mama contralateral, simetria, entre outros aspectos^{37,39}.

Em DWI existe também um fenómeno designado por “T2 shine-through” que pode induzir em erro a leitura do exame. Segundo Le Bihan *et al.*³⁰, o contraste das imagens de Difusão baseia-se em T2 e na sensibilização à Difusão provocada por fortes gradientes. Assim, quando se verifica um aumento de sinal em determinada região, este pode resultar de uma diminuição do ADC ou de um aumento de T2. Através da obtenção de imagens ponderadas apenas em Difusão é possível verificar se o efeito de aumento de sinal advém de T2^{30,40}.

2.3 Intensidade de sinal e ADC

O comportamento das moléculas de água aquando da ponderação da imagem em difusão, devido às características intrínsecas dos tecidos, traduz-se em alterações de intensidade de sinal, de onde pode advir um complemento diagnóstico. Revela-se assim, de extrema importância a maximização da visualização e caracterização dessas alterações sendo que, para esse efeito, se deve obter uma correcta supressão

do tecido normal adjacente, com a adequada aplicação dos valores de b à região anatómica em estudo^{17,27,35}.

A intensidade do sinal é descrita pela Equação 3^{1,23,27,41}.

$$S(b) = S(0) \cdot e^{-bD} \quad (\text{Equação 3})$$

$S(b)$ - intensidade de sinal quando o gradiente de Difusão é utilizado, para o valor de b correspondente

$S(0)$ - intensidade de sinal quando o gradiente de Difusão não é utilizado, valor inicial de intensidade de sinal

b - factor b (s/mm^2)

D - coeficiente de Difusão puro do tecido (mm^2/s).

De forma a usufruir do potencial de diagnóstico da Difusão é possível calcular, a partir da DWI, o valor de Coeficiente de Difusão Aparente (ADC), que se trata de uma medida quantitativa, directamente proporcional à Difusão da água^{4-5,11-13,24}. O termo “aparente” é utilizado pois na prática não se está a medir o coeficiente de Difusão puro (D), sendo que o processo de Difusão é resultado de mecanismos de movimento intracelular, extracelular e intravascular, sendo acompanhados por movimento do tecido, que leva à perda de sinal nas imagens ponderadas em Difusão^{6,17,42}. O ADC indica assim a quantidade de difusão presente em determinado tecido analisado. A fórmula matemática correntemente utilizada para calcular o ADC é a seguinte^{1,4,11,16,32,33,46}:

$$(\text{Equação 4}) \quad ADC = -\frac{1}{b} \ln \left(\frac{S_{DWI}}{S_0} \right)$$

ADC - Coeficiente de Difusão Aparente (mm^2/s)

b - Valor de b que indica a ponderação em Difusão da sequência (s/mm^2)

S_{DWI} - Intensidade de sinal da Difusão em determinado valor de b (unidades arbitrárias)

S_0 - Intensidade de sinal quando a ponderação em Difusão é nula, $b=0\text{s}/\text{mm}^2$ (unidades arbitrárias)

Os mapas ADC são normalmente obtidos automaticamente pelo *scanner*, constituindo representações da quantificação deste coeficiente, que resulta do seu cálculo *voxel a voxel*^{5,11,18}. Na maioria dos equipamentos é obtido um ajuste mono-exponencial que é aplicado à relação entre o logaritmo da intensidade de sinal medida e o valor de b para cada *voxel* nas imagens ponderadas em difusão³⁵. O declive dessa linha traduz o valor de ADC. Este cálculo é independente da força do campo magnético e ajuda a detectar o efeito de T2 *shine-through*³⁵.

Apesar destas vantagens, o mapa ADC é habitualmente caracterizado por ser uma imagem com muito ruído que advém da propagação do ruído das imagens de origem ponderadas em difusão, de artefactos e do cálculo de ADC pouco a ajustado em alguns *voxels*, o que aumenta a dificuldade na interpretação destas imagens³⁵.

Para o cálculo do ADC podem-se utilizar dois ou mais valores de *b* diferentes^{5,18,35}, sendo que se podem excluir ou incluir os valores mais baixos³⁵, como por exemplo o valor 0 e 100s/mm², pois em tecido biológico, não é apenas a Difusão que contribui para o ADC, mas também o fenómeno de perfusão, embora a sua quantificação seja ainda motivo de discussão^{13,16,26,34,43}. A perfusão reflecte o fenómeno de microcirculação do sangue, estando relacionada com a distribuição do mesmo por todos os tecidos do corpo. Usando a imagem de perfusão por RM é possível caracterizar-se o tecido em estudo através da quantificação do movimento do sangue nos vasos, que pode ser muito diferente do tipo de movimento microscópico da água medido pela DWI, tornando a distinção dos mesmos muito importante^{26,34}. Por exemplo, no caso dos tumores malignos, pela sua natureza neovascularizada, existe um aumento da contribuição da perfusão na medição do ADC, o que não acontece nas lesões benignas^{16,44}.

Esta teoria, inicialmente sugerida por Le Bihan *et al.*, é actualmente aceite existindo vários estudos que comprovam que o ADC aumenta se o valor de *b* for reduzido, o que pode ser explicado pela perfusão⁴⁵. Várias publicações referem a necessidade de aumentar os valores de *b* utilizados para obter a sequência, para redução dos efeitos deste fenómeno e sua distinção da Difusão pois pode criar viés no cálculo do ADC^{16,26,34-35}.

2.4 Análise Qualitativa vs Análise Quantitativa de DWI

Partindo da análise das imagens ponderadas em Difusão obtidas com os diferentes valores de *b* e do ADC correspondente é possível conhecer melhor a celularidade e organização do tecido em estudo³⁵. Explora-se em seguida as vertentes qualitativa e a quantitativa dessa análise, quanto às características de cada uma, mas também as suas vantagens e desvantagens.

2.4.1 Análise Qualitativa

A análise qualitativa de DWI baseia-se na avaliação da variação de intensidade de sinal das imagens obtidas com os diferentes valores de *b*, conjuntamente com o mapa

ADC, bem como da aparência dos tecidos nessas imagens. Através das imagens com o valor de b mais elevado as áreas de maior intensidade de sinal sobressaem do tecido adjacente, que tem uma baixa intensidade de sinal se a supressão do mesmo for adequada^{17,35}.

Para que desta avaliação seja apropriada, os padrões normais de intensidade de sinal das estruturas anatómicas a estudar devem ser conhecidos, de forma a que o observador não seja induzido em erro por regiões que se caracterizam por uma restrição à difusão da água superior³⁵. Além disso, as imagens ponderadas em difusão bem como os mapas ADC produzidos não devem ser interpretados isoladamente, sendo necessário ter sempre em consideração as imagens anatómicas obtidas a partir de outras sequências, ou a partir de outros meios de diagnóstico além da RM, para existir referências anatómicas mais pormenorizadas^{17,35}.

A Figura 2.3 apresenta as diferentes combinações entre a intensidade de sinal em DWI e no mapa ADC, com a respectiva interpretação. No primeiro caso apresentado nesta figura, em que se verifica que a lesão em estudo tem uma maior intensidade de sinal em DWI e baixa intensidade de sinal no mapa ADC a interpretação radiológica pode indicar neoplasia, mas também existem outras condições, como os abscessos, que têm o mesmo comportamento^{17,35}. Quando uma lesão apresenta baixa intensidade de sinal em DWI e elevada intensidade de sinal no mapa ADC pode ser considerada quisto ou necrose tecidual^{17,35}. No caso da lesão ter elevada intensidade de sinal em DWI e no mapa ADC então podemos estar perante o efeito de T2 *shine-through*, explicado anteriormente^{17,35}. Considerando o último caso apresentado na tabela em que a lesão tem baixa intensidade de sinal em DWI e no mapa ADC, a interpretação indica a presença de artefacto de susceptibilidade, ou então de gordura, especialmente quando são utilizadas sequências *single-shot* EPI ponderadas em difusão com supressão de gordura³⁵.

| Sinal DWI* | ADC | Interpretação |
|------------|-----|---|
| | | Tecidos com maior celularidade, neoplasia |
| | | Quisto ou tecido necrótico |
| | | Efeito T2 <i>shine through</i> |
| | | Artefactos, gordura |

Figura 2.3 - Interpretação das combinações possíveis entre a intensidade de sinal em DWI e o mapa ADC. Legenda: * valor de b mais elevado; a branco – hipersinal, a preto – hiposinal. Adaptado de Koh D M, Thoeny H C. *Diffusion-Weighted MR Imaging - Applications in the Body*. 1 edição. Berlin: Springer; 2010³⁵.

Assim, em tecidos com uma componente aquosa elevada, as moléculas possuem maior amplitude de movimento, detectando-se de maior difusividade aquando da aplicação de DWI. Consequentemente, e segundo a Equação 3, isto traduz-se numa diminuição da intensidade de sinal dessa região relativamente ao tecido adjacente na imagem de Difusão obtida^{18,25,35}. Segundo a Equação 4, o ADC será então maior (comportamento “inverso de T2”)²⁷. No caso das áreas com maior restrição à Difusão, e de acordo com a Equação 3, estas vão apresentar uma intensidade de sinal mais elevado nas imagens dos valores de b mais elevados, ou seja, o seu sinal é pouco atenuado relativamente ao tecido são adjacente, enquanto que o valor de ADC correspondente será menor (Equação 4) (Figura 2.4)^{18,35}. A Figura 2.4 mostra uma lesão maligna que possui maior grau de celularidade que o tecido normal adjacente, apresenta por isso maior restrição à difusão das moléculas de água. Verifica-se que, nas imagens ponderadas em difusão com os diferentes valores de b, a lesão apresenta elevado sinal relativamente ao tecido adjacente, o que não acontece no mapa ADC, onde a lesão aparece com hiposinal relativamente ao tecido adjacente. Este facto deve-se à baixa atenuação de sinal que imprime, na linha descrita pela relação entre a intensidade de sinal e os valores de b utilizados, uma redução do seu declive traduzindo-se num ADC baixo³⁵.

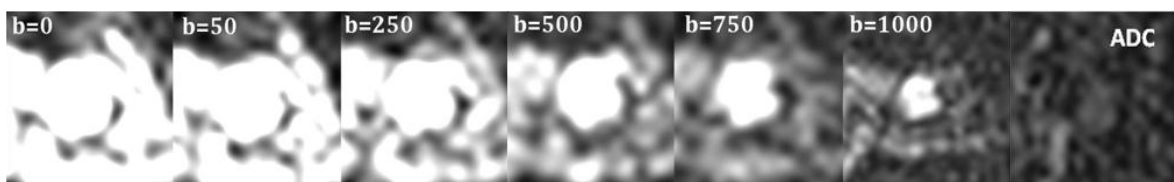


Figura 2.4 - Sinal em DWI nos 6 valores de b diferentes e mapa ADC.

2.4.1 Análise Quantitativa

A análise quantitativa da Difusão surge inevitavelmente da necessidade de caracterizar melhor as lesões por RM¹⁶ e consequentemente da necessidade de aumentar a especificidade do exame da mama por RM. Numa abordagem oncológica a técnica da quantificação pode fornecer informação de extrema importância sobre a biologia, vascularização, metabolismo e celularidade da neoplasia^{1,35}.

ROIs

Este tipo de análise pode ser feito, por exemplo, a partir da informação do valor de ADC médio ou mediana fornecido por regiões de interesse (ROIs)^{18,17,35}. Estas ROIs são habitualmente desenhadas seguindo o contorno das lesões, sendo que se deve deixar uma margem do limite das mesmas para evitar efeitos de volume parcial^{14,15,33,43}.

A colocação subjectiva de ROIs de pequenas dimensões dentro das lesões não é recomendada¹⁷. Este processo de contorno das lesões nas imagens do mapa ADC pode ser uma tarefa difícil pelo que, na literatura, alguns autores aconselham que a colocação de ROIs seja feita inicialmente nas imagens ponderadas em difusão e estas sejam posteriormente copiadas para o mapa ADC de forma a ser possível o registo do valor de ADC. A controvérsia surge quando alguns autores defendem que esta colocação inicial deve ser feita nas imagens correspondentes ao valor de b mais elevado, pois nestas é obtida uma maior supressão do tecido adjacente fazendo realçar a lesão^{6,35}, enquanto que outros autores defendem a colocação em imagens ponderadas em difusão obtidas com o valor de $b=0\text{s/mm}^2$ ou com valores de b baixos, e só ocasionalmente utilizar as imagens de valor de b superior¹⁷. Nesta última hipótese, os autores consideram que na colocação de ROIs em valores de b superiores há a probabilidade de ocorrência de efeito T2 *shine through*, e que na presença de estruturas necróticas ou quísticas a extensão das lesões pode ser subestimada, além disso, os tumores bem diferenciados podem não ser visíveis nas imagens com valores de b mais elevados¹⁷. Independentemente do método de colocação de ROIs, na literatura é defendida a manutenção da consistência do método dentro do mesmo estudo¹⁷.

A quantificação através de ROIs é criticada por alguns autores, sendo que este tipo de avaliação pode não ser representativo da heterogeneidade das lesões. Por exemplo, segundo Koh *et al.*³⁵, a utilização da média em relação à mediana dos valores de ADC na ROI dependem da heterogeneidade da lesão, ou seja, se a lesão for muito heterogénea os *voxels* que lhe correspondem vão ter valores muito diferentes entre si reflectindo a diferente restrição à difusão das diferentes áreas que constituem essa lesão. Neste caso a distribuição do *voxels* na ROI é assimétrica ou bimodal, sendo que o valor da mediana pode ser apropriado para a tradução da tendência central da lesão. Se os valores de ADC estiverem distribuídos de forma mais homogénea na ROI, o valor da média pode ser mais apropriado para representar o valor central de ADC da lesão³⁵. Enquanto isso, Iaconi *et al.*¹¹ alertam para o facto da heterogeneidade espacial do “microambiente” tumoral não ser devidamente representada por um valor estatístico, como a média ou mediana, que é obtido ao desenhar um ROI que contorne a lesão.

Cálculo do ADC baseado no software do equipamento de RM

O cálculo do ADC através do software do equipamento pode variar dependendo do sistema ou da plataforma de RM utilizados. Este cálculo pode ser efectuado utilizando todos os valores de b adquiridos em DWI, ou então, alguns podem ser excluídos

sendo possível, na maioria dos *scanners*, a sua selecção. Alguns autores defendem a omissão da imagem obtida com $b=0s/mm^2$, ou de valores de b inferiores para reduzir a contribuição do efeito de perfusão nas imagens de DWI, como já foi referido anteriormente³⁵.

Recomenda-se que a DWI seja efectuada com graus de ponderação em difusão suficientes, ou seja, com os valores de b apropriados, tendo em consideração a região anatómica, a composição do tecido, e o processo patológico¹⁷. Sugerem-se para a mama, valores de b máximos entre 750 a 1000s/mm², pois abaixo destes valores a difusão é influenciada pelo fenómeno de perfusão^{4,6,10-14,17,25-26,28}.

Limitações do ADC

Em diversos artigos é patente a tentativa de distinguir lesões malignas das lesões benignas com base na análise quantitativa da DWI^{1,4,12,14-15,24,28,33,43,45}, mas existem algumas limitações que dificultam este processo. Uma dessas limitações é a sobreposição de valores de ADC encontrada entre os dois tipos de lesões, o que torna difícil a definição de valores limite ou intervalos de valores que definam a natureza da lesão^{17,35}. Outra limitação reside na variedade de valores de b que podem ser utilizados para o cálculo do ADC o que faz com que o resultado obtido seja diferente consoante o grupo de valores de b escolhidos^{5-6,35}. Por exemplo, se forem utilizados valores de b inferiores no cálculo do ADC, o resultado esperado será superior, devido provavelmente à contabilização inadvertida do efeito de perfusão, relativamente ao resultado obtido com valores de b superiores pois nestes existe uma redução no efeito de perfusão. Outra questão inerente ao ADC prende-se com o facto da DWI fazer a distinção entre lesões com base na celularidade tecidular e não na malignidade das mesmas, ou seja, um abscesso e uma lesão maligna têm elevada celularidade e ambas podem apresentar ADC baixo, mas são lesões completamente distintas³⁵.

Torna-se assim perceptível que ainda é difícil utilizar apenas o ADC enquanto biomarcador para diferenciar entre tipos de lesões, havendo a necessidade de melhorar a técnica de obtenção do mesmo^{11,17}, bem como utilizar novos parâmetros de quantificação que possam complementar a informação que este fornece.

2.5 Análise de DKI – Kurtosis

Neste âmbito surgem então novos parâmetros e formas de quantificação que podem adicionar informação ao ADC na caracterização dos tecidos biológicos, como a Imagem por *Kurtosis* de Difusão (DKI) que é uma generalização da DWI^{21,22}.

Jensen *et al.* desenvolveram este modelo considerando a *kurtosis* como a medida adimensional do grau de complexidade estrutural do tecido sem especificidade direccional^{21,22,47-49,50-53}. Pelo facto do movimento Browniano ser um processo aleatório, este pode descrever-se através de uma distribuição probabilística, em que se considera a probabilidade de uma molécula se deslocar um determinado espaço, num dado intervalo de tempo^{21,54,55}. Segundo esta lógica, Jensen *et al.* explicam que, enquanto que o ADC reflecte o grau de Difusão das moléculas de água com o modelo de comportamento Gaussiano, observado tipicamente em soluções homogéneas, a MK reflecte a deslocação da curva de distribuição de probabilidade quando a restrição à Difusão da água se desvia da forma Gaussiana (Gráfico 2.1)^{21,22,47,50,53-55,57,58}.

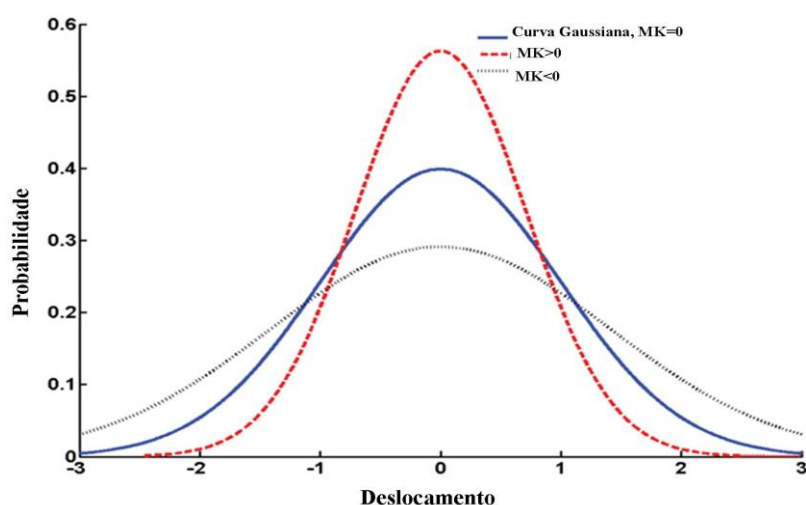


Gráfico 2.1 - Distribuição de probabilidade de deslocamento das moléculas de água.

Adaptado de: Wu *et al.*, *NMR Biomed.* 2010⁴⁹

No Gráfico 2.1 a linha cheia a azul representa a distribuição Gaussiana de probabilidade em função do deslocamento das moléculas de água. Neste caso existe um maior probabilidade das moléculas da amostra descreverem um menor deslocamento, enquanto que a probabilidade das moléculas descreverem uma maior amplitude de deslocamento será menor. Se a MK for maior que zero, representada pela linha tracejada a vermelho, a probabilidade das moléculas terem um menor deslocamento acentua-se e a probabilidade das moléculas terem um deslocamento superior aproxima-se de zero. No caso de MK ser menor que zero, linha preta pontilhada, a probabilidade das moléculas descreverem deslocamentos maiores é superior, enquanto que a probabilidade das moléculas terem um deslocamento reduzido diminui de forma ligeira relativamente à curva Gaussiana.

A arquitetura tecidual compreende várias barreiras à Difusão como as membranas celulares e organelos, o que significa que a Difusão da água será restringida por vários compartimentos verificando-se uma difusão de distribuição não-Gaussiana concordante com a complexidade do tecido^{22,49,54,52,57,58}. Segundo estudos desenvolvidos por Jensen *et al.* em fantasmas, o ADC é um indicador menos específico da complexidade estrutural do tecido, que a *kurtosis*²².

Este método requer a aquisição de múltiplos sinais de Difusão com a utilização de uma série de valores de *b* para proceder ao ajuste não linear. Além disso, são necessários procedimentos mais complexos de pós-processamento comparativamente com o cálculo do ADC^{22,24,49,53,54,59}.

A partir da análise da *kurtosis* são estimados os parâmetros de difusividade média (MD) e *kurtosis* média (MK), considerando a Equação 5^{23,47,49,53,54,57,59}. Segundo a fórmula de cálculo de *kurtosis*, MD é equivalente a ADC_{ajuste} quando MK é nula, mas considera o ruído da imagem e utiliza outro tipo de algoritmo no mesmo cálculo.

(Equação 5)

$$S(b) = \{\eta^2 + [S(0)(-b \cdot MD + 1/6 \cdot b^2 \cdot MD^2 \cdot MK)]^2\}^{1/2}$$

$S(b)$ – intensidade de sinal em determinado valor de *b* (unidades arbitrárias)

$S(0)$ - intensidade de sinal em $b=0s/mm^2$ (unidades arbitrárias)

b - valor de *b* (s/mm^2)

MD - difusividade média (mm^2/s)

MK - *kurtosis* média (grandeza adimensional)

η – ruído associado à imagem, intensidade média do sinal no ar (unidade arbitrárias).

2.6 A mama feminina

2.6.1 Anatomia e tecido mamário

As glândulas mamárias de uma mulher adulta são bilaterais e localizam-se na face anterior do tórax, sendo limitadas superiormente pela segunda ou terceira costela, inferiormente pela sexta costela, a nível médio pelo esterno e mais externamente pela linha axilar média^{61,62,63}. As mamas estão fixas à derme anteriormente e posteriormente a fásia do músculo peitoral, através de bandas fibrosas designadas por ligamentos de Cooper (Figura 2.5 A e B)⁶¹. Identifica-se também o prolongamento axilar que constitui uma extensão de tecido cutâneo que vai desde a junção inferior externa da mama com a parede torácica até à região superior à axila.

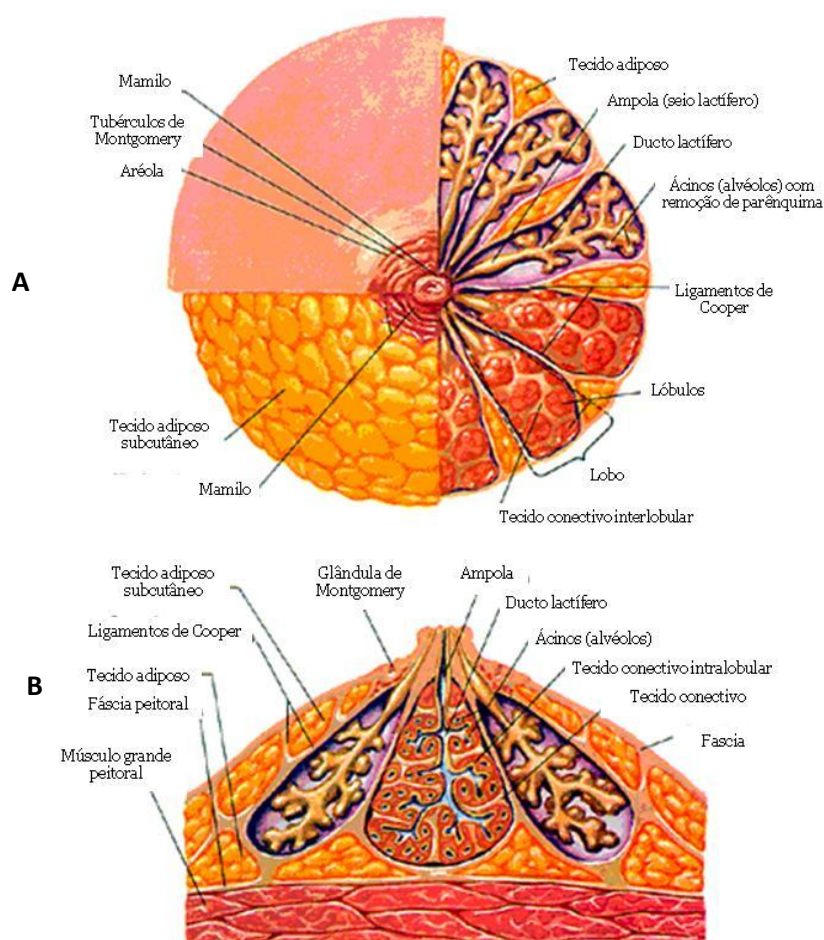


Figura 2.5 (A e B)– Anatomia mamária. Esquema representativo da anatomia mamária. A – Vista anterior da mama com exposição de subcamadas. B – Corte sagital da mama.

Adaptado de Netter, 1998 ⁶⁰.

Para facilitar a localização de alterações, pode dividir-se a mama em quadrantes, nomeadamente em quadrante superior interno e externo e quadrante inferior interno e externo (Figura 2.6)^{61,62}.

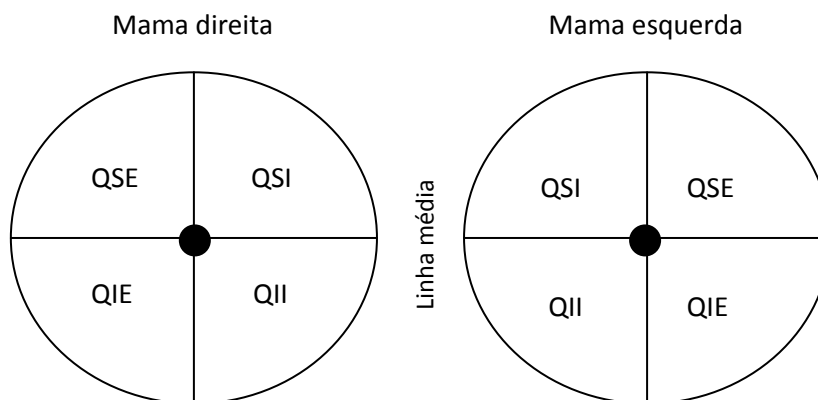


Figura 2.6– Divisão da mama em quadrantes (vista anterior). Esquema demonstrativo da divisão em quadrantes das mamas que facilita a localização de alterações do tecido mamário. Abreviaturas: QSE- quadrante superior externo; QSI - quadrante superior interno; QIE - quadrante inferior externo; QII - quadrante inferior interno.

Adaptado de: Dakir Duarte⁶²

O fluxo de sangue é garantido pelas artérias axilares, intercostais e mamárias internas, enquanto que a circulação venosa é feita pelas veias axilares, veias mamárias internas. A drenagem linfática é encaminhada para os nódulos linfáticos axilares, subclaviculares e mamários internos. A mama é enervada por ramificações nervosas dos segmentos torácicos^{61,62}.

O mamilo está localizado no centro do complexo sendo rodeado pela aréola em cuja derme se podem encontrar numerosas elevações que são glândulas sebáceas (tubérculos de Morgani) (Figura 2.5)^{61,62}. É nos orifícios mamilares que afloram os 15 a 20 canais lactíferos, sendo que se identifica o mesmo número de lobos (cada lobo drena num ducto colector). Os ductos estão ligados a unidades terminais os lóbulos que, por sua vez, são compostos por ductos terminais, ácinos e pelo estroma de suporte^{61,62,63} (Figura 2.5 e 2.7).

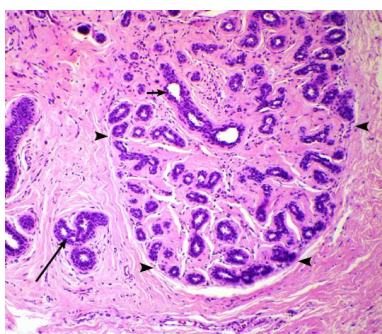


Figura 2.7 - Imagem histológica do tecido mamário normal. Campo 1.5 x 1 mm (H & E). Tecido normal de uma mulher após a puberdade, não lactante. Os pequenos pontos mais escuros são núcleos celulares e as regiões coradas a rosa constitui a matriz extracelular (maioritariamente

colagénio). Legenda: triângulos – limites do lóbulos; seta curta – ducto terminal; seta comprida – sistema ductal em corte axial.

Fonte: Geneva Foundation for Medical Education and Research [Internet], Suíça [actualizado em 2011 Set 30, consultado em 2011 Nov. 5]. Disponível em: <http://mammary.nih.gov/reviews/tumorigenesis/Fischer001/slides/fqlq-1.htm>

O sistema ductal está alinhado em quase toda a sua extensão por dois tipos de camadas celulares: células do epitélio luminal e células mioepiteliais basais (Figura 2.8)^{61,64}.

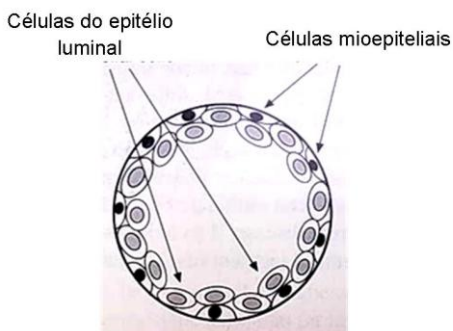


Figura 2.8 – Lúmen de um ducto mamário

Corte transversal de um ducto, onde se podem encontrar as células do epitélio luminal e células mioepiteliais que rodeiam as anteriores.

Fonte: Kopans⁶⁵

A mama é composta diferentes tipos de tecido:

- Tecido glandular – é constituído por epitélio do tipo tubulo-alveolar, forma as ramificações de ductos e lóbulos secretores.

- Estroma – existem dois tipos de estroma mamário: o estroma interlobular que consiste em tecido conectivo fibroso denso misturado com tecido adiposo e que contribui para a sustentação da mama; e o estroma intralobular que envolve os ácinos dos lóbulos, caracterizando-se por ser um tecido específico de resposta hormonal constituído por fibroblastos e linfócitos⁶⁴. O normal funcionamento da mama é promovido pela comunicação entre o epitélio e estroma mamários.

- Tecido adiposo – existe em quantidade variável e está presente no estroma interlobar^{62,63}.

A mama varia o seu aspecto com o ciclo menstrual da mulher, verificando-se que no início da fase folicular o lúmen dos ácinos está mal definido enquanto que, por exemplo, na fase luteica as células mioepiteliais aumentam de volume (aumento do glicogénio no citoplasma) e o lúmen dos ácinos alarga (contém material secretor)⁶¹. Após a 3 década de vida os lóbulos começam o seu processo de atrofia e o estroma

especializado inicia a sua involução, sendo que o estroma fibroso da mama jovem é progressivamente substituído por tecido adiposo^{61,64}.

Tanto o estroma como o tecido epitelial podem originar lesões malignas como benignas⁶⁴.

2.6.2 Neoplasia mamária

Os factores de risco para a neoplasia da mama são por exemplo: o género, sendo que as mulheres são o alvo preferencial desta patologia; idade, a incidência aumenta com a idade da mulher (pico aos 75-80 anos); data da menarca, é defendido que menarcas aos 14 anos têm menor risco que as menarcas aos 11 anos; idade da mulher ao primeiro nado vivo, mulheres com menos de 20 anos que tenham completado uma gravidez têm menor risco que mulheres nulíparas ou mulheres cuja primeira gravidez tenha sido aos 35 anos; história familiar, o número de familiares em primeiro grau com a doença aumenta o risco; hiperplasia atípica, aumenta o risco de carcinoma invasivo; raça/etnicidade, mulheres de raça branca não-hispânicas são o grupo com maior taxa de doença; terapia hormonal de substituição, aumenta o risco da doença; densidade mamária, em que uma maior densidade implica um maior risco; exposição à radiação, sendo que a radiação no tórax aumenta o risco; pré-existência de carcinoma do endométrio e/ou neoplasia na mama contralateral aumenta o risco de doença; entre muitos outros⁶⁴.

As alterações da mama são classificadas segundo as *guidelines* do *American College of American Pathologists in the U.K.*, *Royal Collage of Pathologists* e Comissão Europeia⁶⁶. Existe uma grande variedade de alterações benignas nos ductos e lóbulos, sendo que a maioria é detectada no exame de mamografia ou como “achados acidentais” nas peças operatórias⁶⁴. Os Fibroadenomas fazem parte dessas alterações, sendo as lesões benignas mais comuns na mama feminina⁶⁶⁻⁶⁸. Caracterizam-se por ser bem circunscritos por uma condensação de tecido conectivo, sendo formados por componentes epiteliais que, por sua vez, formam estruturas glandulares alinhadas por epitélio mamário do tipo ductal^{66,68}.

O carcinoma da mama é muito frequente com um pico de incidência na década que antecede a menopausa. Esta doença caracteriza-se por ser uma doença heterogénea com diferentes aspectos histológicos^{64,67,68}. Podem classificar-se em carcinomas *in situ* ou invasivos dependendo se as células malignas corromperam a membrana basal^{64,66-68}.

Os carcinomas *in situ* definem-se como uma proliferação de células malignas entre as estruturas parenquimatosas da mama, caracterizando-se também pela ausência de invasão microscópica do estroma ao longo do limite da membrana basal ⁶⁶. Os carcinomas podem ser ductais ou lobulares de acordo com as estruturas afectadas. Os carcinomas *in situ* ductais (CDIS) consistem numa população clonal de células limitada aos ductos e lóbulos a nível da membrana basal ⁶⁴. Caracterizam-se pelo alargamento das porções terminais dos ductos, verificando-se uma distorção e distensão dos mesmos ⁶⁷. Neste caso, as células mioepiteliais são preservadas apesar de poderem diminuir em número. Os carcinomas *in situ* lobulares consistem na proliferação de células pouco coesas com núcleo oval ou redondo, que preenche e expande os ácinos dos lóbulos, mas mantêm a arquitectura característica destas estruturas ⁶⁴.

Por sua vez, os carcinomas invasivos caracterizam-se por produzirem alterações no estroma, podendo ser ductais, lobulares, tubulares, mucinosos, medulares, papilares, ou metaplásicos. Os ductais (CDI) são o tipo mais comum de carcinomas invasivos e apresentam o pior prognóstico. As células malignas epiteliais invasoras formam pequenas estruturas ductais e aglomerados sólidos, e além disso, neste tipo de alterações, o estroma é frequentemente muito fibrótico ^{67,68}. Quanto aos lobulares (ILC) são a segunda forma mais frequente de carcinomas invasivos. Constituem filamentos únicos de células malignas que se infiltram entre as fibras do estroma. A quantidade de fibrose é variável, mas são biologicamente tão agressivos quanto os carcinomas invasivos ductais ⁶⁷.

3. Metodologia

3.1 Desenho do Estudo

Este estudo é do nível II do tipo descritivo-correlacional pois procura identificar as possíveis relações entre as variáveis.

O local da sua realização foi no Serviço de Radiologia do Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil, E.P.E. (IPOLFG E.P.E.), com a respectiva autorização do Director de Serviço, Dr. José Venâncio, da Coordenadora do Serviço Técnica Ana Cristina Vicente, da Comissão de Ética e Comissão Científica da instituição (Anexo 1).

Este trabalho teve início em Janeiro de 2011 e término em Novembro do mesmo ano. A recolha da amostra teve início em Fevereiro e terminou em Julho do mesmo ano.

3.2 Hipóteses

Propõem-se as seguintes hipóteses de investigação:

H1: ADC tem a capacidade de caracterizar o tecido biológico e conseqüentemente diferenciar as lesões benignas e malignas, e/ou tipos histológicos das lesões.

H2: Medir o ADC através da fórmula adequada produz resultados idênticos aos obtidos pela medição do ADC no mapa produzido automaticamente pelo equipamento.

H3: MK fornece informação adicional na caracterização do tecido biológico, tendo a capacidade de diferenciar entre lesões benignas e malignas.

H4: Os valores óptimos de b para identificação de patologia mamária por Difusão são $b=0$ e 1000 s/mm^2 .

3.3 População e amostra

3.3.1 População

Considerou-se como população em estudo como as utentes do IPOLFG, E.P.E. do sexo feminino, que se dirigiram ao Serviço de Radiologia para realizar o exame de RM mamária previamente prescrito.

Foram tidos em conta os seguintes critérios de inclusão:

- Utentes do sexo feminino;

- Idade mínima de 18 anos;
- Utentes referidas para realizar exame mamário por RM por suspeita de lesão ^{12,36};
- Se a utente estiver em idade fértil, devido às alterações no estroma mamário ao longo do ciclo, o exame deve ser preferencialmente realizado entre o 7º e o 14º dia do ciclo menstrual;
- Confirmação de lesão mamária através de biópsia ou peça operatória ^{8,43};
- Realização de biópsia *a posteriori* ou pelo menos 7 dias antes do exame de RM, para que o edema ou hemorragia fossem absorvidos.

Relativamente aos critérios de exclusão consideraram-se:

- Cirurgia prévia na mama com suspeita de lesão, o que pode significar existência de edema, alteração/distorção do tecido mamário que pode resultar numa alteração da intensidade de sinal da região de interesse;
- Utentes submetidas a quimioterapia e/ou radioterapia pois estes tratamentos podem alterar a intensidade de sinal produzido pela lesão ¹⁷;
- Utentes mastectomizadas ou sujeitas a excisão de quadrantes, pois neste último caso existe distorção do tecido mamário, e em qualquer um dos casos já foram sujeitas a tratamentos de quimioterapia e radioterapia;
- Utentes a fazer terapêutica de substituição hormonal;
- Edema devido a biópsia prévia que cria viés nos resultados obtidos, verificando-se um aumento do valor de ADC ¹⁴;
- Casos em que as lesões tivessem componentes necróticos e/ou calcificações, pois alteram o valor de ADC não caracterizando um grupo de lesões como era pretendido no estudo ¹⁷;
- Utentes às quais está contra-indicada a realização de RM.

3.3.2 Amostra

Procedeu-se à recolha prospectiva de uma amostra do tipo não probabilística ou dirigida, de 33 utentes com indicação para realizar exame mamário por RM no IPOLFG, E.P.E.. Da amostra inicial foi seleccionada uma amostra mais reduzida de 27 utentes, sendo que a exclusão se deveu à optimização da sequência aplicada e à não conformidade com os critérios de imagem estabelecidos, como a existência de artefactos que não possibilitasse uma correcta interpretação dos resultados, problemas com o equipamento de RM, entre outros. Com base em critérios inclusão e de exclusão procedeu-se à filtragem dessas 27 utentes e respectivas lesões, que

resultou num número de 20 utentes, com um total de 23 casos de lesões mamárias, pois algumas utentes tinham mais que uma lesão. (Figura 3.1). A amostra analisada foi então de 23 lesões: 3 lesões benignas (Fibroadenomas), e 20 lesões malignas (16 Carcinomas Ductais Invasivos - CDI, 2 Carcinomas Ductais *In Situ* - CDIS, 2 Carcinomas Lobulares Invasivos - ILC) (Anexo 3).

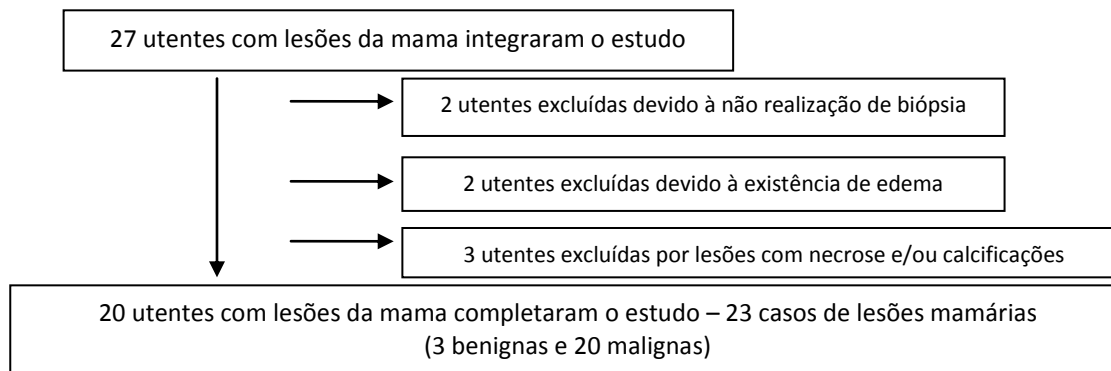


Figura 3.1– Fluxograma da amostra analisada

3.3.3 Considerações éticas

Existiu a preocupação com a integridade e dignidade da utente durante toda a integração no estudo, quer seja na selecção da mesma, na aquisição, tratamento, e análise das imagens, quer no posterior tratamento e discussão dos dados. Estas utentes foram consideradas na sua individualidade, sabendo que a sensibilidade e reacção à doença é variável e específica para cada uma delas.

Para que cada utente fosse incluída no estudo foi necessário que consentisse expressamente a sua participação. A informação sobre os objectivos 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 estar contida no documento do consentimento informado, foi verbalmente transmitida (Anexo 2).

O respectivo consentimento informado foi elaborado de acordo com a “Declaração de Helsínquia” da Associação Médica Mundial (Helsínquia 1964; Tóquio 1975; Veneza 1983; Hong Kong 1989; Somerset West 1996 e Edimburgo 2000). Este explicava inicialmente o âmbito do projecto e seus objectivos e salvaguardava o conhecimento da utente relativamente aos procedimentos e o que é que isso implicava para si, neste caso alongar aproximadamente mais 4 a 5 minutos o tempo de exame, sendo que as condições ambientais e humanas eram exactamente iguais à que experienciou no restante exame. Além disso, explicava o benefício que podia trazer a sua participação, quer seja na optimização dos procedimentos correntemente adoptados, mas também no avanço e desenvolvimento científico. Finalmente foi explícito que a utente tinha o

direito de reflectir e recusar a participação a qualquer momento sendo que não seria prejudicada por essa razão no seu percurso de exame.

Os dados das utentes foram tratados de forma sigilosa e íntegra, atribuindo-se um código a cada participante. Este código consistiu nas iniciais do nome de cada utente e foi utilizado durante todo o processo de tratamento de dados, preservando a identidade e anonimato das mesmas. As imagens utilizadas neste trabalho não permitem o reconhecimento das pessoas em causa.

3.4 Aquisição da imagem/ protocolo de aquisição de imagem

3.4.1 Equipamentos

O equipamento utilizado foi um *scanner* de 1.5T (*Intera R2.6.3.7*, Philips Medical Systems, The Netherlands) (Figura 3.2 A), conjuntamente com uma bobina/antena *phased array*, direccionada para a mama com quatro canais (*SENSE Breast 4*, Philips Medical Systems, The Netherlands) (Figura 3.2 B e C).

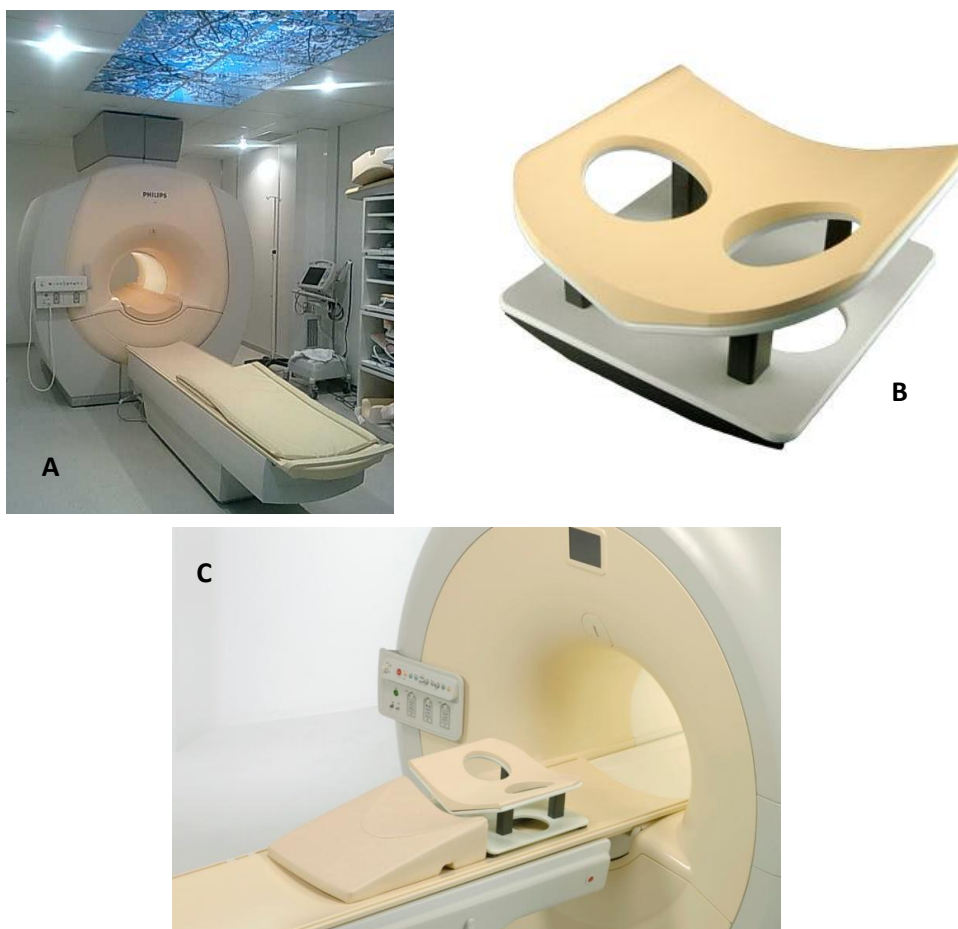


Figura 3.2 (A, B e C) – Equipamentos utilizados. A - Equipamento de RM utilizado no estudo. B - Antena específica para a mama igual à que foi utilizada no estudo, onde se podem

identificar as duas aberturas para posicionamento das mamas. C- Representação da montagem da antena B com o respectivo suporte de apoio.

Fonte da imagem B: Invivo [Internet] USA [actualizado em 2011, consultado em 2011 Nov 5]. Disponível em: <http://www.invivocorp.com/coils/coilinfo.php?id=69>. Fonte da imagem C: Philips Electronics [Internet] Achieva Philips Medical Systems, c2004-2011 Koninklijke Philips Electronics N.V. [consultado em 2012 Julho 24]. Disponível em: http://www.healthcare.philips.com/us_en/products/mri/options_upgrades/coils/achieva/coils_breast.wpd

A bobina receptora de superfície maximiza a SNR, tendo 2 aberturas que permitem posicionar as mamas de forma a ficarem separadas, permite também incluir a axila e parede torácica, adaptando-se melhor à anatomia em estudo. As antenas variam no número canais, podendo ser de 2 canais, um para cada mama, ou de 4 canais, até 32 canais (Figura 3.3). Estas antenas multi-canais medem e registam simultaneamente o sinal ³⁹.

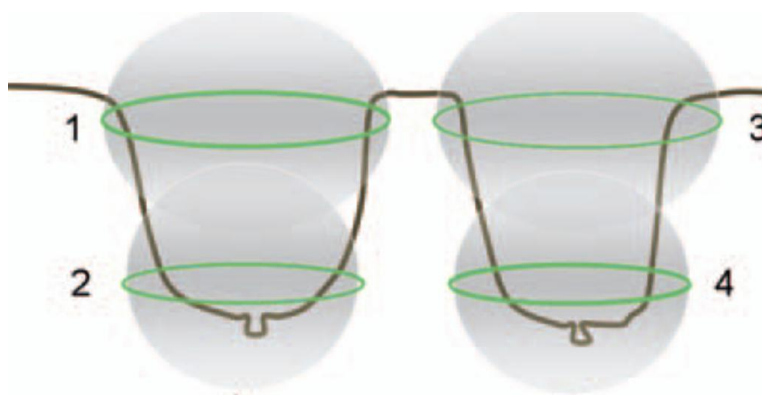


Figura 3.3 – Esquema de uma antena específica da mama com 4 canais. A verde e numerados podem observar-se os canais das antena e a cinza de forma circular é possível visualizar a região abrangida por cada um deles. Utilizando as técnicas de Imagem Paralela é possível que os 4 canais sejam usados para obter informação em separado. A partir destas informações é possível reconstruir uma imagem na sua totalidade.

Fonte: Hendrick³⁹

3.4.2 Posicionamento das utentes

As utentes foram posicionadas em pronação com os braços apoiados numa almofada à frente da cabeça, sendo que a mesma apoiava num suporte específico para melhorar o conforto e facilitar a respiração (Figura 3.4). Esta posição evita que a cabeça e braços projectem o seu sinal no FOV adquirido, causando artefactos na imagem ³⁹.

As mamas foram colocadas na bobina, uma em cada abertura, ajustando-se a mama no centro da mesma. Retiraram-se as pregas provocadas por gordura abdominal, verificando-se que as mamas caíam livremente por existir o risco de retirar tecido mamário da região útil da bobina, e/ou de contacto com a bobina que poderia gerar artefactos.



Figura 3.4 (A e B) – Posicionamento da utente em pronação sendo que em A se pode ter uma visão geral do mesmo e em B se pode ver o pormenor do apoio utilizado no estudo para a cabeça (não é mostrado em A).

Fonte: A - Manual do Utilizador-Help Topics, Achieva, Philips Electronics. B- Philips Electronics [Internet] Achieva Philips Medical Systems, c2004-2011 [consultado em 2011 Julho 7].

Disponível em: http://www.healthcare.philips.com/fr_fr/products/mri/options_upgrades/coils/achieve/coils_breast.wpd
Fonte Figura 10B: Philips Electronics [Internet] Achieva Philips Medical Systems, c2004-2011 [consultado em 2011 Julho 7].

3.4.3 Protocolo de exame

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 T2, numa sequência de Difusão com $b=0$ e $b=1000\text{s/mm}^2$, com reconstrução automática de um mapa ADC calculado com estes dois valores de b , numa sequência dinâmica ponderada em T1 com injeção de agente de contraste, num pós-processamento que passa pela elaboração de imagens de subtracção (envolve a subtracção das imagens pré-contraste a cada imagem pós-contraste, pixel a pixel) e perfusão, todas no plano transversal e na subtracção também se reconstroem imagens em sagital. Adicionalmente, antes da injeção de agente de contraste e da sequência ponderada em T1, é realizada uma ponderação em Difusão utilizando uma sequência eco de *spin single-shot* com leitura eco-planar (SS-EPI) com três direcções de gradientes ortogonais e seis valores de b ($0,50,250,500,750$ e 1000s/mm^2), utilizados ao longo de cada direcção, de modo a que a quantificação do ADC fosse mais precisa que na sequência tradicional (Tabela 3.1).

Tabela 3.1 – Resumo dos parâmetros da sequência de DWI adicional

| Parâmetros da sequência | |
|-----------------------------------|---------------------------|
| Sequência | Spin Eco Single-Shot EPI |
| TR (ms) | <i>Shortest</i> |
| TE (ms) | 85 |
| Nº de valores de b | 6 |
| Valores de b (s/mm ²) | 0; 50; 250; 500; 750;1000 |
| FOV (mm ²) | 340x340 |
| Matriz | 228x226 |
| Número de cortes | 50 |
| Espessura (mm) | 3 |
| Intervalo entre cortes | 0.6 |
| Bandwidth (Hz) | 1686,5 |
| NEX | 1 |
| Tempo de Aquisição (minutos) | ≈4 |

Abreviaturas: RM, Ressonância Magnética; TR, Tempo de Repetição; TE, Tempo de Eco; NEX, Número de Excitações/Aquisições; EPI, *Echo Planar Imaging*.

3.5 Calibração de ADC

Foi efectuada uma avaliação da sequência de DWI, através da determinação do valor de ADC calculado para os fantomas disponíveis no local de realização do estudo. Assim, colocaram-se os dois fantomas com formato de garrafa, que continham água, nas aberturas da antena utilizada no estudo e aplicou-se a sequência com os 6 valores de b. Registou-se a temperatura a que foi realizado este teste para posterior comparação com os valores de ADC obtidos, para as mesmas condições, na literatura existente.

3.6 Análise de imagem e pós-processamento dos dados

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

No caso das imagens dos fantomas foram colocadas regiões de interesse (ROIs) circulares em três cortes nas imagens dos diferentes valores de b, nos dois fantomas

(um fantoma colocado na abertura para a mama direita e o outro fantoma na abertura da esquerda).

Na sequência de DWI adicional foram identificadas as lesões e confirmadas nas restantes sequências adquiridas no protocolo habitual de exame. Nessa mesma sequência foram delimitadas ROIs com base nos dados mamográficos e ecográficos, nos resultados das biópsias, nas imagens das ponderações T2 e sequências dinâmicas adquiridas. Nas imagens de DWI obtidas com $b=0s/mm^2$, em cada utente, foram desenhados dois 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. Estes ROIs foram copiados para as imagens de DWI obtidas com os diferentes valores de b para esses dois cortes, sendo ajustados aos contornos das lesões nas diferentes imagens de valores de b . Nas mesmas imagens foram colocadas ROIs no ar, ou seja numa zona onde não se visualizasse qualquer região anatómica, mas abrangida na aquisição. Com o programa *Osirix*, ao desenhar ROIs, foi apresentada a informação relativa à média da intensidade de sinal da região contida na forma definida, como mostra a Figura 3.5.

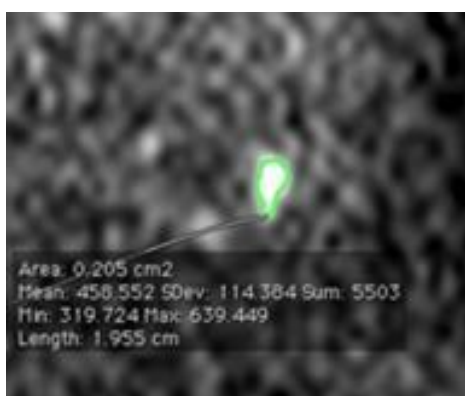


Figura 3.5 – Exemplo de colocação de ROI num CDI em imagem DWI $b=1000s/mm^2$. Verifica-se o ajuste do contorno da ROI à lesão em estudo. O programa *Osirix* fornece informação sobre a intensidade média do seu sinal em unidade arbitrárias.

3.6.1 Avaliação da intensidade de sinal das lesões

Os valores de sinal obtidos através de ROIs foram registados, calculando-se o valor médio de intensidade de sinal da Difusão para a lesão em cada valor de b , $S(b)$, através do programa *Excel* (Microsoft Office Excel 2007; Microsoft Corporation). Estes dados foram confrontados com os valores de b , para avaliar o seu comportamento face à variação destes valores.

Na calibração da sequência foram registados os valores de intensidade de sinal e calculada a sua média para os dois fantasmas colocados nas aberturas da antena específica da mama.

3.6.2 Determinação do melhor valor de b

Procedeu-se a um ajuste exponencial dos valores de Sinal vs. valores de b segundo a Equação 4, de modo a determinar o valor de ADC para cada lesão (ADC_{ajuste}).

Compararam-se os valores de $b=0$ e $b=50s/mm^2$ de forma a determinar a influência destes dados na qualidade do ajuste. A qualidade do ajuste é avaliada pelo coeficiente R^2 , que é calculado a partir de um modelo de regressão. O coeficiente de R^2 varia entre 0 e 1, e quanto mais próximo de 1, mais precisa é a linha de tendência em análise. Assim, foi calculado o ADC incluindo ou excluindo o valor $b=0 s/mm^2$ do ajuste, registando-se em ambos os casos o valor R^2 , com interesse de determinar em qual dos casos este coeficiente era superior.

Foram ainda calculados valores de ADC com base em pares S/valores de b, segundo a Equação 6.

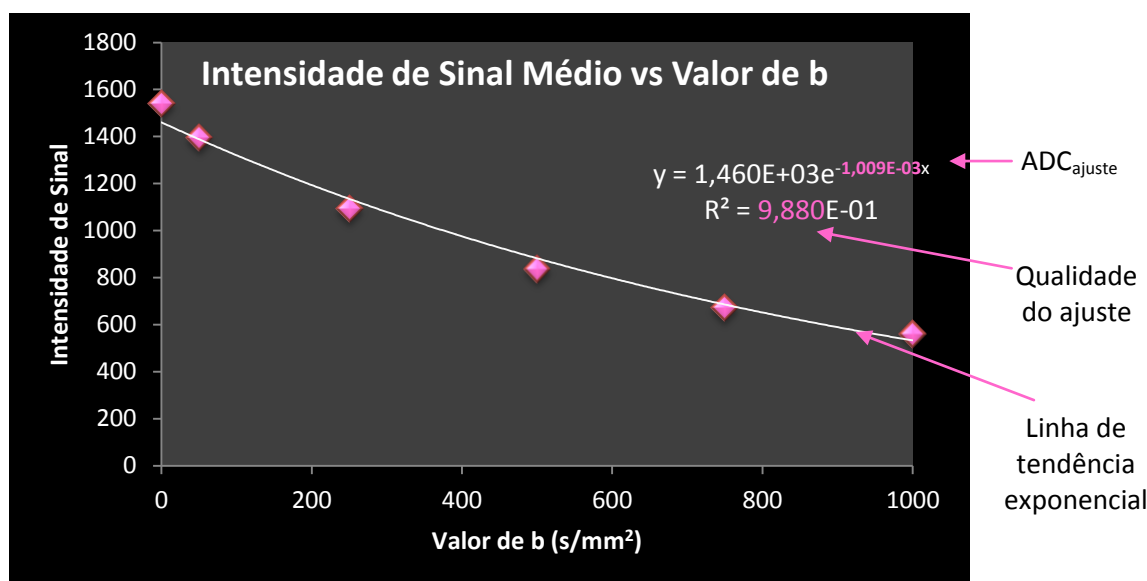
Equação 6

$$ADC(b_2, b_1) = -\frac{1}{(b_2 - b_1)} \cdot \ln\left(\frac{S_2}{S_1}\right)$$

De seguida foram determinados os pares de valores de b para os quais os valores de $ADC(b_2, b_1)$ eram mais próximos dos valores de ADC anteriormente calculados a partir dos ajustes, de modo a escolher o par de valores a utilizar numa sequência otimizada para a prática clínica.

3.6.3 Valor de ADC_{ajuste} para os melhores valores de b

Com o conhecimento prévio dos melhores valores de b a testar, seleccionaram-se os dados correspondentes ao ajuste exponencial entre estes e os valores de intensidade de sinal medidos, de modo a atribuir o respectivo valor de ADC_{ajuste} a cada lesão (Gráfico 3.1).



No caso da calibração da sequência foi efectuado um ajuste exponencial aos dados de intensidade média de sinal recolhida vs. valores de b, obtendo-se o valor de ADC_{ajuste} correspondente a cada fantoma. Efectuou-se a média para conhecer o valor de ADC.

3.6.4 Obtenção do valor de ADC através do Mapa ADC

As mesmas ROIs anteriormente colocadas nas imagens dos diferentes valores de b foram também colocadas nas lesões no mapa ADC, automaticamente calculado pelo scanner com os valores de $b=0$ e $1000s/mm^2$. Aqui, também se desenharam ROIs nas duas imagens do mapa ADC correspondentes aos dois cortes contíguos da lesão, obtendo-se posteriormente a média de valores de ADC. Estes valores foram sujeitos a uma conversão para mm^2/s , multiplicando-se os valores obtidos por 10^{-3} .

Procedeu-se então à comparação entre valores de ADC_{ajuste} e dos valores de ADC obtidos através do mapa.

3.6.5 Determinação do valor de Difusividade Média (MD) e Kurtosis (MK)

Os valores de MD e MK são obtidos utilizando o algoritmo de Levenberg-Marquardt seguindo a Equação 5 no programa *MATLAB R2009b* (The MathWorks, Inc. Natick,

Mass, USA)^e. Tomou-se também em consideração o valor médio de ruído, recolhido em cada imagem obtida para cada valor de b em cada lesão, através das ROIs anteriormente colocadas no “ar”.

3.6.6 Correlação Radiológico-Patológica

Foi atribuída a cada lesão a respectiva caracterização histológica com base nos resultados de biópsias ou de exames anátomo-patológicos de peças operatórias, caso a utente fosse submetida a cirurgia. Posteriormente relacionou-se essa informação com os valores de ADC e *kurtosis* obtidos. Tanto os valores médios de ADC (do ajuste e do mapa ADC), MD e MK foram correlacionados entre lesões benignas e malignas, tal como entre subtipos histológicos em estudo.

3.6.7 Comparação com os resultados obtidos na literatura

Os resultados obtidos neste estudo foram comparados, inicialmente, ao nível do protocolo de aquisição de imagens e, posteriormente, relativamente aos resultados de ADC, obtidos para tecido maligno e benigno mas também para alguns tipos histológicos específicos, em estudos similares como Park *et al.*¹², Kuroki *et al.*²⁰, Woodhams *et al.*¹⁴, Guo *et al.*⁴³ e Rubesova *et al.*⁸.

3.7 Análise estatística

A análise estatística dos dados foi efectuada através do software *SPSS 16.0* (Release 16.0.1 – Novembro 15, 2007; IBM; United States) tendo em conta os dados recolhidos no *Osirix*, e obtidos por *Excel* e *MATLAB*.

A caracterização e descrição da amostra foram efectuadas através de medidas de tendência central e de dispersão. A análise de relações e associações ocorreu mediante a subordinação dos testes estatísticos, considerando que um valor de p igual ou menor que 0.05 indicava um resultado estatisticamente significativo.

Foi analisada a idade das utentes e identificados padrões na relação entre a idade e o tipo de lesões encontrado, com base na informação estatística.

No caso da determinação da qualidade de ajuste e combinação óptima verificou-se a frequência dos casos. Para avaliar a diferença estatística entre valores teóricos e experimentais de ADC em $b=0$ a 1000s/mm^2 e $b=50$ a 1000s/mm^2 , após avaliação da

^e Aplicação desenvolvida por Luís Lacerda (Instituto de Biofísica e Engenharia Biomédica, Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa)

normalidade das variáveis utilizou-se um teste paramétrico *t de Student* para amostras emparelhadas, comparando-se assim dois resultados numéricos incluindo $b=0$ e excluindo este valor do ajuste.

A comparação dos valores totais de ADC_{ajuste} , ADC do mapa e MD em grupos de dois, foi efectuada através do teste não-paramétrico *Wilcoxon*, considerando-se pares de duas amostras emparelhadas.

A comparação das lesões benignas e malignas entre si, bem como entre os Fibroadenomas, CDI, CDIS e ILC, considerando cada um dos parâmetros caracterizadores da DWI individualmente, foi efectuada através do teste não-paramétrico *Mann-Whitney*, considerando-se dois grupos independentes face a uma variável numérica. Neste caso foi considerada uma amostra reduzida de casos benignos (Fibroadenomas), CDIS e ILC, sendo comparados sempre em grupos de dois através da utilização do teste não paramétrico.

4. Resultados e Discussão

A amostra da população que completou o estudo foi de 20 utentes, sendo a sua idade média±desvio-padrão 58.78±12.27anos, a utente mais idosa tinha 83 anos e a utente mais jovem tinha 40anos de idade. Através destes dados foi possível apurar que as lesões benignas se caracterizaram por atingir uma faixa etária mais baixa (47.67±1.53anos) e que as lesões malignas afectam maioritariamente uma faixa etária mais alta (60.45±12.32anos).

4.1 Calibração ADC

Foi obtido a uma temperatura aproximada de 22°C um ADC_{ajuste} de $2,08 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ com um desvio padrão de $\pm 0,005 \text{ mm}^2/\text{s}$, excluindo o $b=0\text{s}/\text{mm}^2$ do ajuste, pois R^2 neste caso é superior ao R^2 que inclui o valor $b=0$ (Gráfico 4.1). Comparativamente com a literatura, nomeadamente com o trabalho desenvolvido por Sinha *et al.*⁴⁵, os valores obtidos para os fantasmas com água produziram o resultado de ADC de $(2,16 \pm 0,01) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ também à temperatura de 22°C, mas neste estudo foi considerado o valor de $b=0\text{s}/\text{mm}^2$, o que poderá justificar a diferença de valores encontrada. Outro factor, que pode ter sido causador desta diferença entre valores obtidos, reside nos artefactos que afectaram as imagens utilizadas no estudo, verificando-se algum movimento dos fantasmas durante a aplicação da sequência.

Apesar disso, são valores muito próximos que indicam a possibilidade de utilizar a sequência de DWI com os 5 valores de b seleccionados, com a capacidade de atingir resultados muito semelhantes aos deste estudo relativamente à quantificação da Difusão.

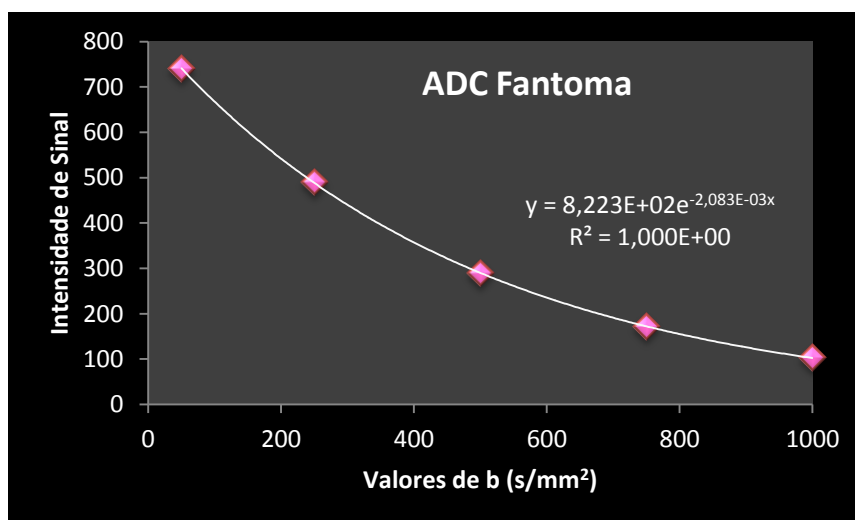


Gráfico 4.1 – ADC Fantoma. Cálculo efectuado a partir do ajuste exponencial com a exclusão de $b=0\text{s}/\text{mm}^2$

4.2 Análise de Imagem

Sendo conhecida a necessidade de interpretar o ADC em conjunto com outras imagens produzidas por RM^{8,17,33,35}, são apresentados em seguida exemplos de 1 caso de uma lesão benigna (Figura 4.1) e 3 casos de lesões malignas (Figura 4.2 a 4.4), nas diferentes imagens adquiridas num exame por RM da mama, mas também as imagens ponderadas em difusão adquiridas com os diferentes valores de b e o mapa ADC. Nestas 4 figuras documentam-se os estudos representativos dos 4 tipos histológicos de lesões focados neste trabalho, sendo que as lesões se encontram assinaladas com uma seta branca para maior facilidade na sua identificação.

Na Figura 4.1 a 4.3 são apresentadas, por esta ordem, as imagens axiais de T2 TSE sem supressão de gordura, as imagens T1 com supressão de gordura e com agente de contraste endovenoso, as imagens de subtração obtidas a partir das imagens T1 sem e com contraste em projecções axial e sagital, as imagens de perfusão, as imagens ponderadas em difusão nomeadamente em $b=1000\text{s/mm}^2$, e mapa ADC. Apresenta-se também em todas estas figuras o pormenor das lesões nos 6 valores diferentes de b, bem como as respectivas imagens dos espécimes histológicos das lesões.

Na Figura 4.4 são apresentadas, todas estas imagens excepto a imagem de subtração no plano sagital, a imagem de perfusão.

Salientam-se as particularidades diferenciadoras entre a DWI e o mapa ADC, nomeadamente o facto das imagens dos mapas ADC terem mais ruído comparativamente com as imagens correspondentes aos diferentes valores de b, o que se deve à propagação de ruído das imagens originais de DWI e ao ajuste não adequado em alguns pixels devido a artefactos. Neste estudo foram colocadas ROIs nas imagens de DWI nos diferentes valores de b, com respectivo ajuste aos contornos das lesões. As ROIs foram copiadas para as imagens do mapa ADC para posterior comparação com os valores de ADC obtidos através dos dois métodos.

Figura 4.1 - (A, B, C, D, E, F, G, H, I) - Lesão benigna localizada no quadrante superior externo (QSE) da mama direita, cuja análise histológica é compatível com Fibroadenoma.

A - Imagem bilateral mamária no plano axial ponderada em T2. B - Imagem bilateral mamária T1 no plano axial com notório realce da lesão por agente de contraste (gadolínio), injectado momentos antes da aquisição. C - Imagem de subtração reconstruída no plano axial, onde o tecido mamário perde intensidade de sinal face à lesão realçada pelo contraste na sequência T1. D - Imagem de subtração da mama direita reconstruída no plano sagital, onde se nota o realce da lesão. E - Imagem de perfusão do tecido mamário, onde as regiões com maior grau de perfusão aparecem a vermelho, enquanto que as regiões com menor grau aparecem a azul, de acordo com a escala de cores que é apresentada na imagem. Neste caso a lesão é identificada com uma região de elevado grau de perfusão. F - Imagem bilateral mamária no plano axial ponderada em difusão que corresponde a $b=1000 \text{ s/mm}^2$, sendo possível discernir a lesão que se apresenta com realce de sinal relativamente ao tecido adjacente. G - Mapa ADC onde se adivinha os contornos da lesão, apesar de ser mais difícil de o fazer que numa imagem de DWI. H - Pormenor das imagens de Difusão com a utilização dos diferentes valores de b considerados. Comparando as imagens $b=0$ e $b=50$, é possível começar a notar que os contornos em $b=50$ são mais discerníveis que em $b=0$, apesar de existir ainda contaminação do sinal de tecido adjacente que não corresponde à lesão mas pode estar alterado. Na imagem de $b=1000 \text{ s/mm}^2$, relativamente aos restantes valores de b , verifica-se que o parênquima mamário adjacente à lesão tem menor sinal fazendo sobressair o próprio sinal da lesão. I - Pormenor de espécimen histológico da lesão, que se refere a um fragmento de tumor fibro-epitelial benigno em que predominam os aspectos de adenose esclerosante sugestivo de corresponder a Fibroadenoma.

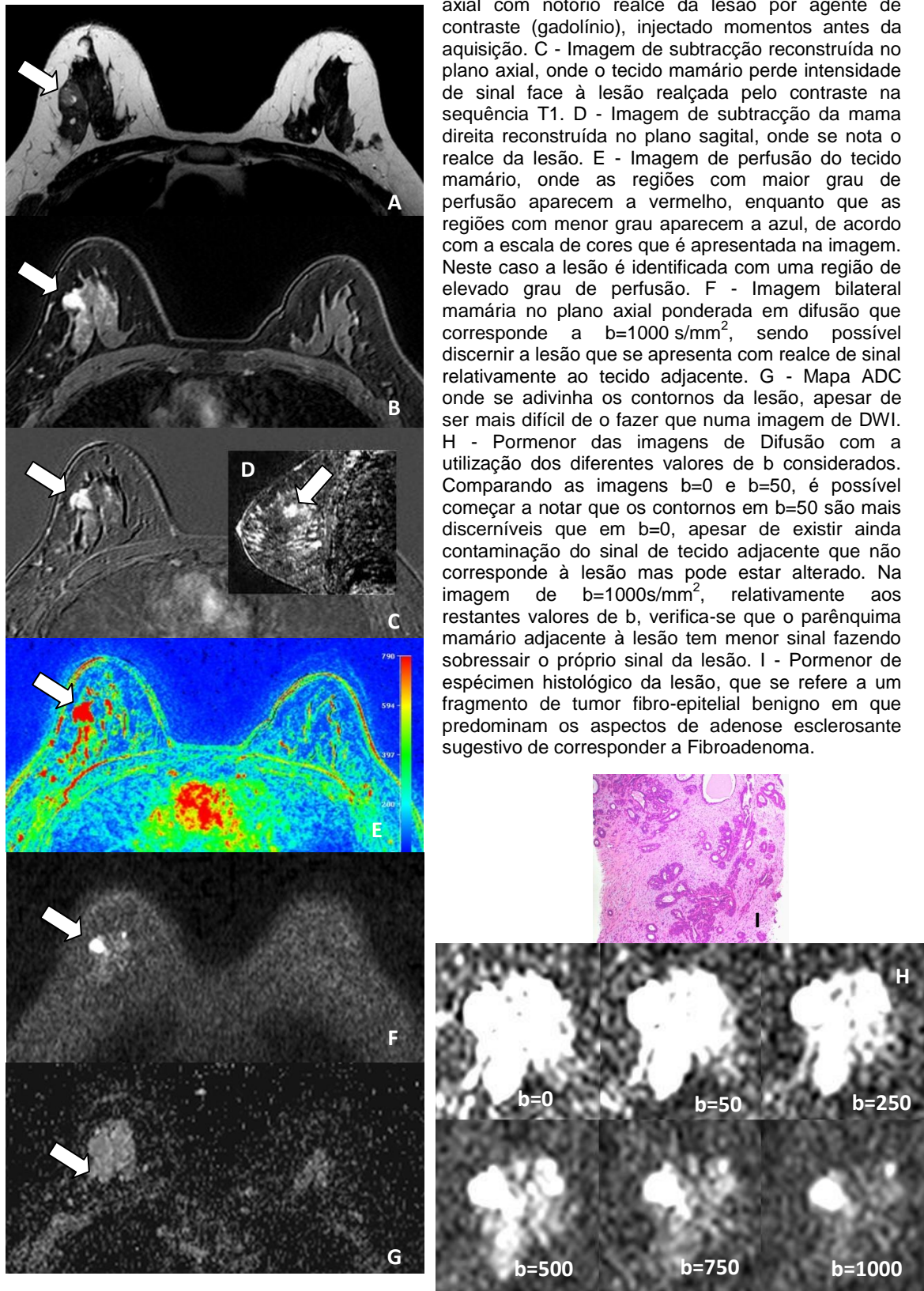


Figura 4.2 - (A, B, C, D, E, F, G, H, I) - Lesão maligna localizada no quadrante superior externo (QSE) da mama esquerda de pequenas dimensões, cuja análise histológica confirmou Carcinoma Ductal Invasivo.

A - Imagem bilateral mamária no plano axial ponderada em T2, na qual a lesão se apresenta com hiposinal relativamente ao tecido são adjacente. B - Imagem T1 bilateral mamária no plano axial com injeção de agente de contraste (gadolínio). C - Imagem de subtracção reconstruída no plano axial, na qual o tecido mamário perde intensidade de sinal face à lesão. D - Imagem de subtracção da mama esquerda reconstruída no plano sagittal, onde se nota o realce da lesão face ao tecido mamário adjacente. E - Imagem de perfusão do tecido mamário, a lesão é identificada a vermelho como uma região de elevado grau de perfusão. F - Imagem bilateral mamária no plano axial ponderada em difusão que corresponde a $b=1000 \text{ s/mm}^2$, na qual se verifica um realce de sinal da lesão relativamente ao tecido adjacente. G - Imagem do mapa ADC na qual é possível localizar a lesão, não sendo tão evidente como nas imagens de DWI pois o seu realce é menor relativamente ao parênquima adjacente. H - Pormenor das imagens de Difusão com a utilização dos diferentes valores de b considerados. Relativamente à opção entre $b=0$ e 50 s/mm^2 , na imagem de $b=50 \text{ s/mm}^2$ é possível delinear melhor os contornos da lesão, diferenciando-se a mesma do restante parênquima que pode ter um sinal mais elevado, mas não corresponde a tecido lesional. Na imagem de $b=1000 \text{ s/mm}^2$ a lesão é facilmente distinguível de todo o restante parênquima, verificando-se menor contaminação de sinal de tecido adjacente não lesional. I - Pormenor de espécimen histológico da lesão, de carcinoma ductal invasivo sem outra especificação (OMS) e moderadamente diferenciado (G2). Documentam-se invasões perineurais pela neoplasia.

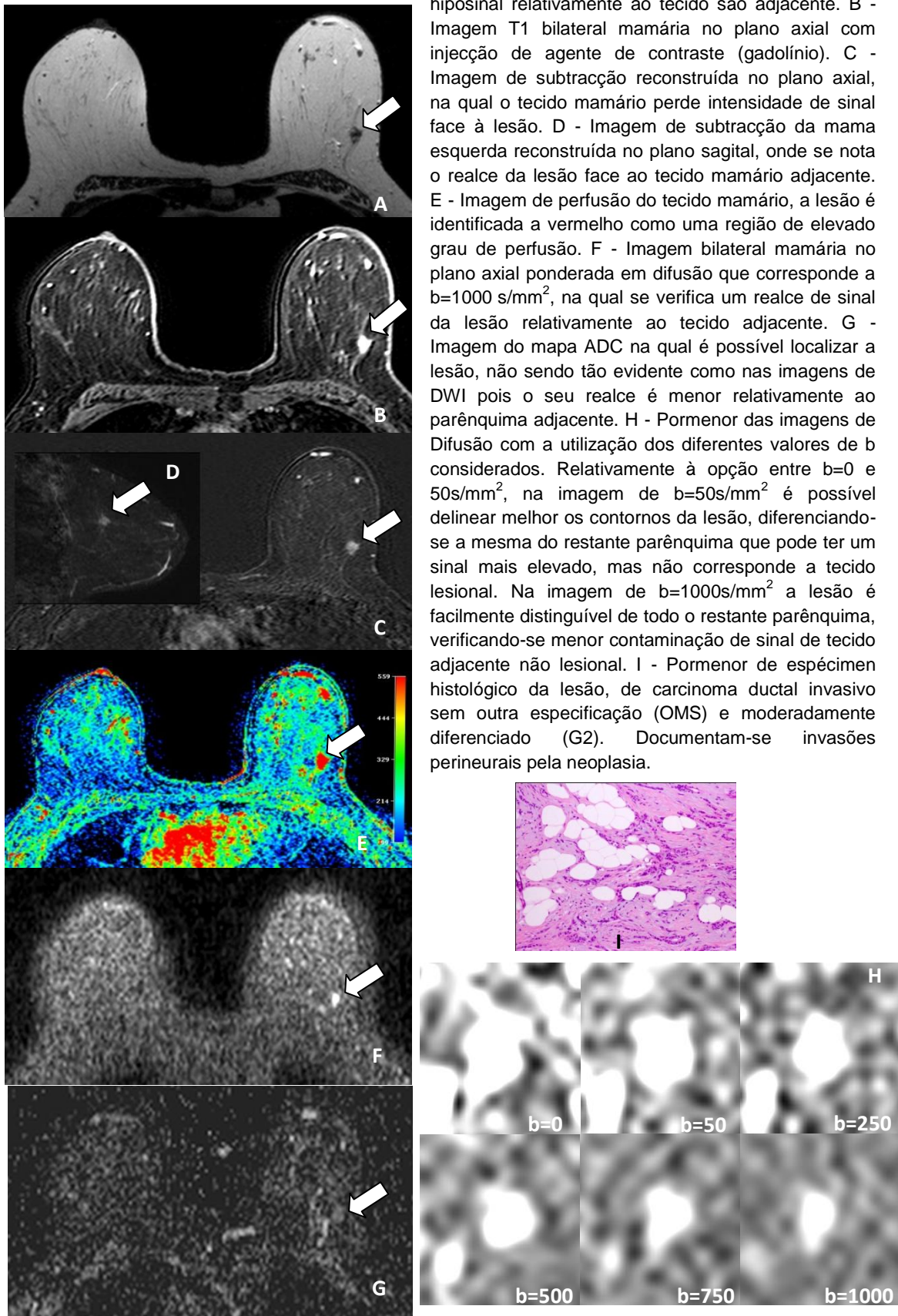
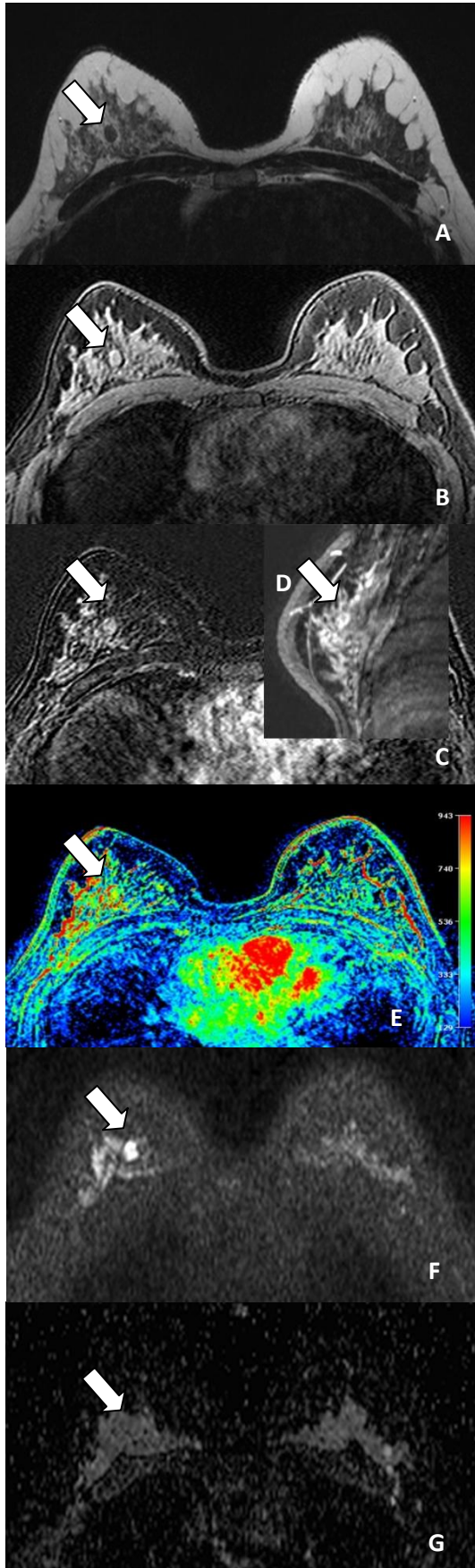
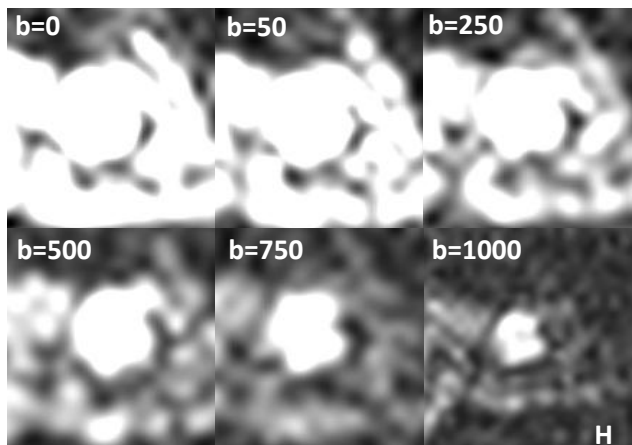
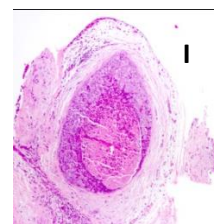


Figura 4.3 (A, B, C, D, E, F, G, H, I) - Lesão maligna localizada no quadrante superior externo (QSE) da mama direita, cuja análise histológica confirmou Carcinoma Ductal In Situ (CDIS).

A - Imagem bilateral mamária no plano axial ponderada em T2, na qual a lesão se apresenta com hiposinal relativamente ao tecido adjacente. B - Imagem T1 bilateral mamária no plano axial com injeção de agente de contraste (gadolinio), na qual a lesão se encontra realçada. C - Imagem de subtração reconstruída no plano axial, na qual o tecido mamário perde intensidade de sinal face à lesão, neste caso existe algum realce adjacente o que pode indicar invasão da cadeia ductal. D - Imagem de subtração da mama esquerda reconstruída no plano sagital. E - Imagem de perfusão do tecido mamário, a lesão é identificada a amarelo com regiões de menor perfusão no tecido circundante, mas observando a região ligeiramente mais afastada da lesão verifica-se novamente uma região com maior grau de perfusão (vermelho e amarelo), o que pode corresponder à distribuição dos CDIS restrita à árvore ductal mamária. F - Imagem bilateral mamária no plano axial ponderada em difusão que corresponde a $b=1000s/m^2$, na qual se verifica um realce de sinal da lesão superior ao parênquima adjacente. G - Imagem do mapa ADC na qual se pode adivinhar a localização da lesão. H - Pormenor das imagens de Difusão com a utilização dos diferentes valores de b considerados. Relativamente a $b=50$ em detrimento de $b=0$, é possível verificar que existe menor contaminação do tecido adjacente, devido provavelmente à diminuição do efeito de perfusão. Na imagem correspondente a $b=1000s/mm^2$ verifica-se um maior contraste entre o tecido adjacente e a lesão. I - Pormenor de espécimen histológico da lesão, que corresponde a carcinoma intraductal de alto grau.



A - Imagem bilateral mamária no plano axial ponderada em T2, na qual a lesão se apresenta com hiposinal relativamente ao tecido adjacente. B - Imagem T1 bilateral mamária no plano axial com injeção de agente de contraste (gadolinio), na qual a lesão se encontra realçada. C - Imagem de subtração reconstruída no plano axial, na qual o tecido mamário perde intensidade de sinal face à lesão, neste caso existe algum realce adjacente o que pode indicar invasão da cadeia ductal. D - Imagem de subtração da mama esquerda reconstruída no plano sagital. E - Imagem de perfusão do tecido mamário, a lesão é identificada a amarelo com regiões de menor perfusão no tecido circundante, mas observando a região ligeiramente mais afastada da lesão verifica-se novamente uma região com maior grau de perfusão (vermelho e amarelo), o que pode corresponder à distribuição dos CDIS restrita à árvore ductal mamária. F - Imagem bilateral mamária no plano axial ponderada em difusão que corresponde a $b=1000s/m^2$, na qual se verifica um realce de sinal da lesão superior ao parênquima adjacente. G - Imagem do mapa ADC na qual se pode adivinhar a localização da lesão. H - Pormenor das imagens de Difusão com a utilização dos diferentes valores de b considerados. Relativamente a $b=50$ em detrimento de $b=0$, é possível verificar que existe menor contaminação do tecido adjacente, devido provavelmente à diminuição do efeito de perfusão. Na imagem correspondente a $b=1000s/mm^2$ verifica-se um maior contraste entre o tecido adjacente e a lesão. I - Pormenor de espécimen histológico da lesão, que corresponde a carcinoma intraductal de alto grau.



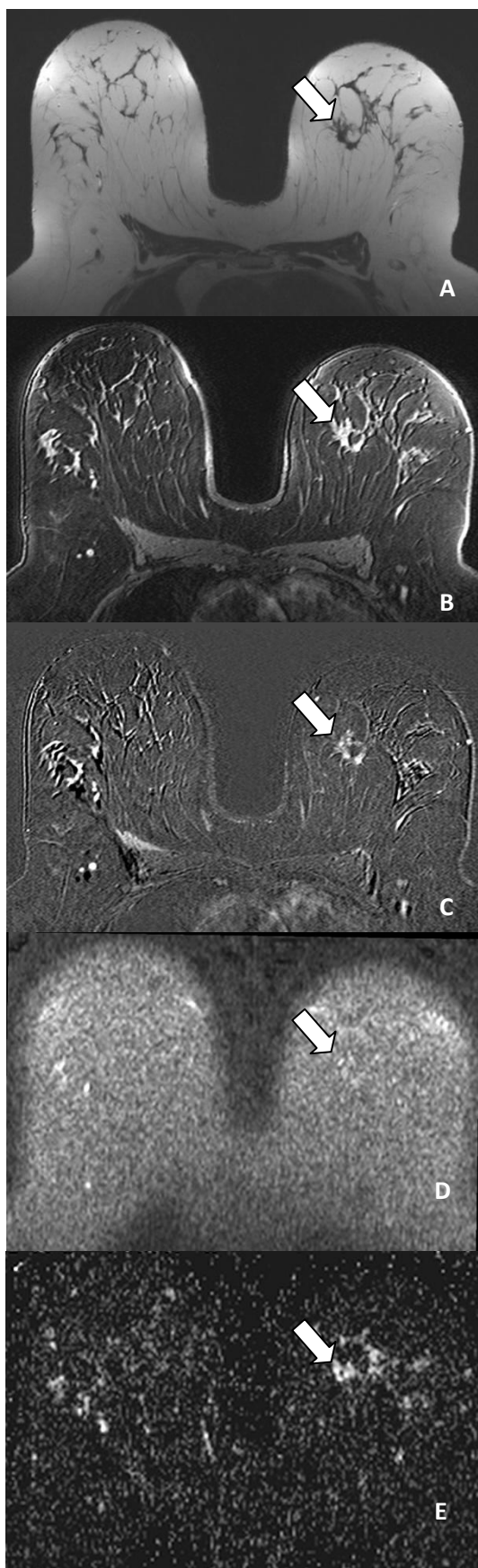
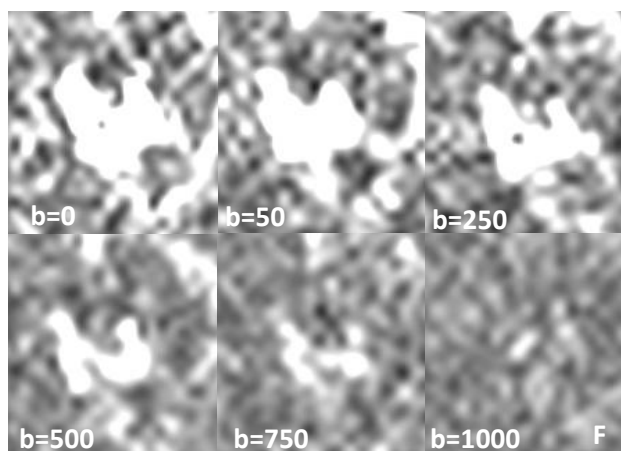
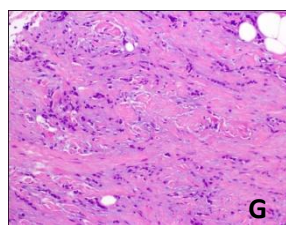


Figura 4.4 (A, B, C, D, E, F, G,) - Lesão maligna localizada no quadrante superior interno (QSI) da mama esquerda, cuja análise histológica confirmou Carcinoma Invasivo Lobular.

A - Imagem bilateral mamária no plano axial ponderada em T2, na qual a lesão se apresenta irregular com hiposinal relativamente ao tecido são adjacente. B - Imagem T1 bilateral mamária no plano axial com injeção de agente de contraste (gadólíneo). C - Imagem de subtração reconstruída no plano axial, na qual o tecido mamário perde intensidade de sinal face à lesão. D - Imagem bilateral mamária no plano axial ponderada em difusão que corresponde a $b=1000s/mm^2$, onde se torna difícil delimitar a lesão. E - Imagem do mapa ADC, que neste caso apresenta vantagens por ter melhor definição na delimitação da lesão, sendo que esta aparece com realce superior ao do tecido adjacente. F - Pormenor das imagens de Difusão com a utilização dos diferentes valores de b considerados. Relativamente à opção entre $b=0$ e $50s/mm^2$, na imagem de $b=50s/mm^2$ verifica-se uma menor contaminação do tecido adjacente. Na imagem de $b=1000s/mm^2$ a lesão é distinguível pelo realce ligeiramente superior ao tecido adjacente. G - Pormenor de espécimen histológico da lesão que corresponde a Carcinoma Lobular Invasivo medianamente diferenciado, sem invasões perineurais identificadas.



4.3 Avaliação da intensidade de sinal das lesões

A intensidade média de sinal das lesões analisadas face à variação do valor de b , reflecte uma curva exponencial decrescente, como é possível visualizar no Gráfico 4.2, o que é concordante com resultados obtidos noutros estudos^{16,23,69}.

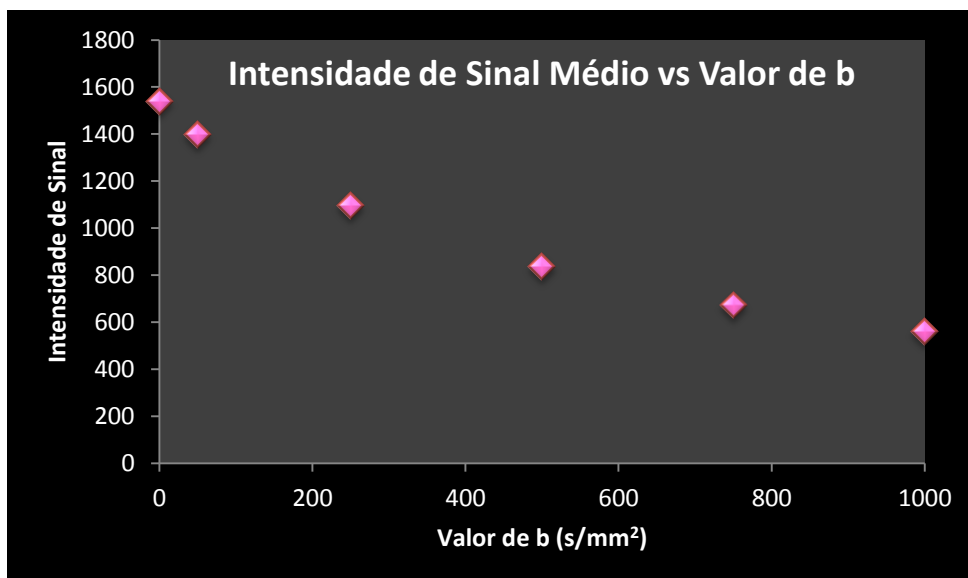


Gráfico 4.2 – Intensidade Média de Sinal vs. Valores de b

Este facto pode dever-se à diminuição do efeito de perfusão que se verifica quando se aumenta o valor de b , assim a intensidade de sinal das lesões correspondente a este factor vai decrescer. Além disso, de acordo com a fórmula de cálculo (Equação 2), quando se consideram valores de b mais elevados, estes são obtidos com maior espaçamento entre aplicação de gradientes e/ou maior duração dos gradientes, assim verifica-se um maior decaimento T2 e, por conseguinte, são medidos sinais de menores intensidades.

4.4 Melhor valor b

Verificou-se que o valor de ADC varia de acordo com o $b_{\text{máx}}$, sendo que, se for aplicada uma combinação com o valor de $b=0$ e um $b_{\text{máx}}$ menor se obtém um valor de ADC mais elevado do que com um $b_{\text{máx}}$ maior (Gráfico 4.3).

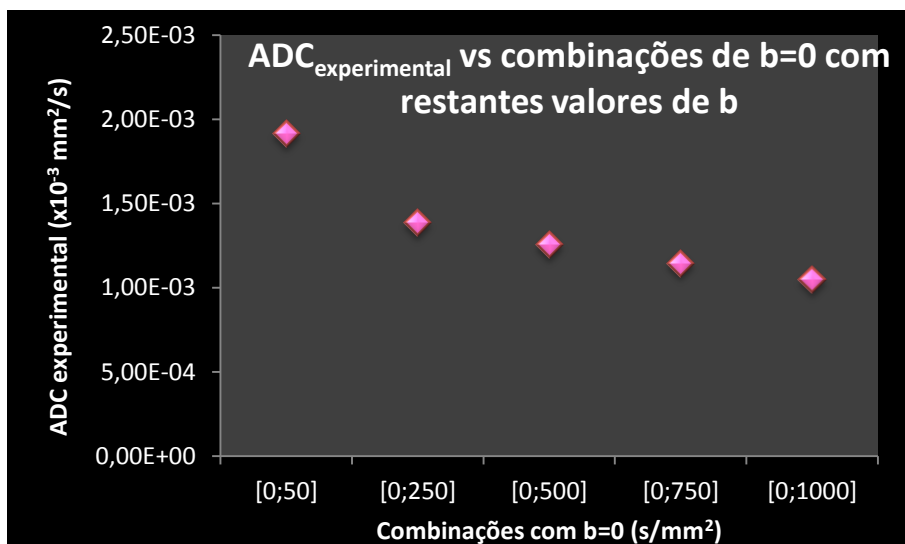


Gráfico 4.3 – Resultados do cálculo do ADC experimental. ADC experimental obtido a partir da Equação 6 em que se exprimem esses valores face aos pares entre $b=0$ e $b_{máx}$ utilizado (de 50 a 1000).

Assim, tornou-se importante determinar qual o melhor valor de b a utilizar na prática clínica, que resultasse em imagens de qualidade, que possibilitasse o correcto diagnóstico com DWI e quantificação da Difusão.

Os resultados obtidos para o melhor valor de b indicam que a exclusão dos valores $b=0s/mm^2$ se reflecte em ajustes com qualidade superior ($R^2 \approx 1$) em 60.87% (14 casos), como é perceptível através do Gráfico 4.4. A nível estatístico, entre valores teóricos e experimentais de ADC em $b=0$ a $1000s/mm^2$ e $b=50$ a $1000s/mm^2$, ou seja, considerando o valor $b=0$ e não o fazendo, existem diferenças estatisticamente significativas ($p=0,02$).

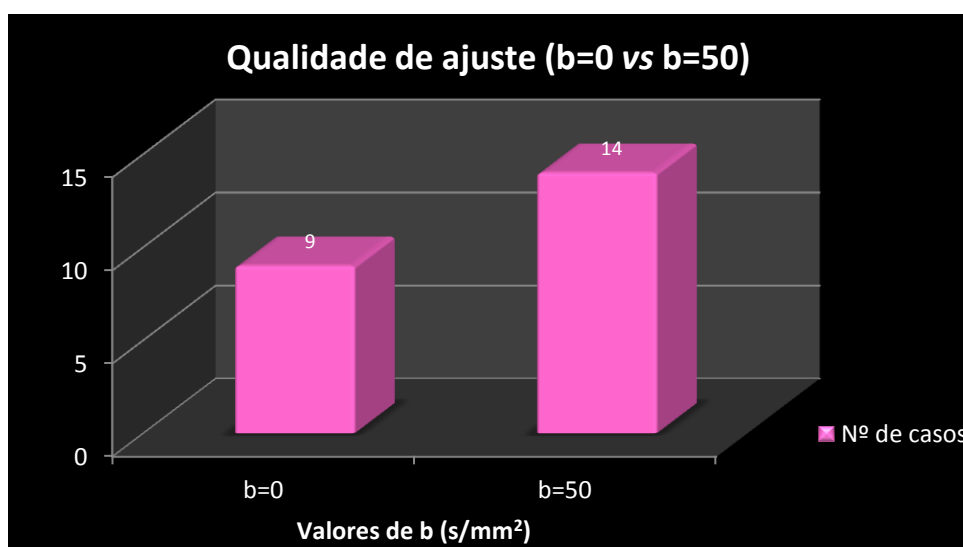


Gráfico 4.4 – Qualidade de ajuste $b=0$ vs. $b=50s/mm^2$

Isto pode ser perceptível pelo facto do valor $b=0s/mm^2$ reflectir uma imagem ponderada em T2, sendo que a ponderação em Difusão é eliminada. No valor $b=50s/mm^2$, apesar de reduzida, já existe ponderação em Difusão, enquanto que T2 começa a perder influência na imagem. Outros estudos optaram também por excluir o valor zero de b do ajuste, como é caso de Bogner *et al.* que apesar de terem realizado um estudo num equipamento 3T, também verificaram que a utilização de $b=50mm^2/s$ em vez de $b=0s/mm^2$, levava a uma “supressão adicional do efeito de perfusão”⁴⁴. Apesar desta tendência de eliminar o valor $b=0$, ainda se verifica, em algumas publicações, a recomendação para a sua utilização, baseando esta opção na necessidade de manter a coerência com o material anteriormente publicado¹⁷.

Várias combinações foram testadas (Tabela 4.1) para determinar qual o par de valores de b mais próximo do ajuste com 5 valores de b , sendo que o par $b=50-1000s/mm^2$ constitui a combinação óptima mais frequente (Gráfico 4.5), verificando-se em 86,96% da amostra estudada (20 casos dos 23 em estudo).

Tabela 4.1- Exemplo de valores de ADC obtidos para uma lesão maligna com dois pares de valores de b e para o ADC_{ajuste} . Neste caso é perceptível a proximidade entre o ADC obtido com o par 50 e 1000 e o ADC_{ajuste} obtido com os valores de b 50 a $1000s/mm^2$, relativamente ao ADC obtido com o par 50 e $750s/mm^2$. Legenda: * $\times 10^{-3} mm^2/s$

| Combinação de valores de b | ADC* |
|----------------------------------|-------|
| $b = 50$ e 750 | 0,715 |
| $b = 50$ e 1000 | 0,660 |
| $b = 50, 250, 500, 750$ e 1000 | 0,652 |

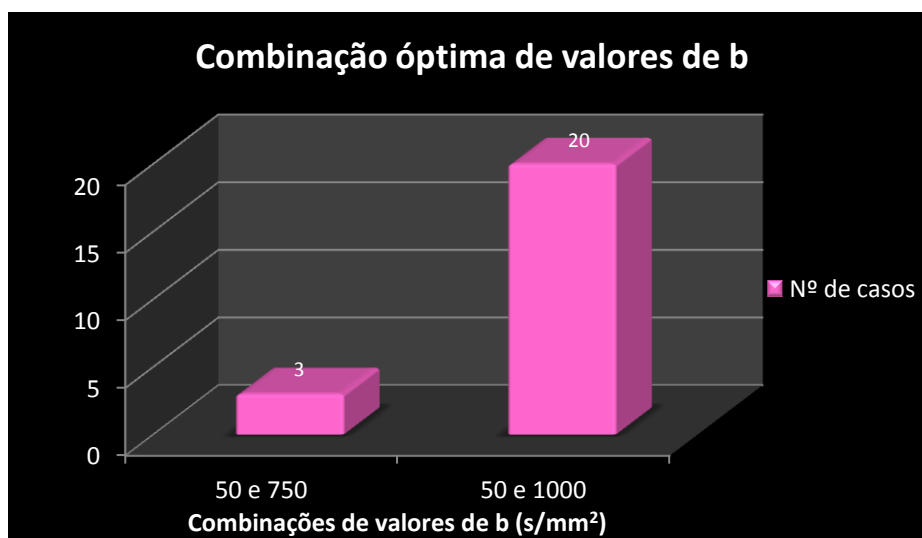


Gráfico 4.5 – Combinação óptima dos valores de b

No valor de $b=1000\text{s/mm}^2$ verifica-se uma elevada intensidade de sinal nas lesões tanto benignas como malignas, face ao restante tecido adjacente, ou seja, esta ponderação proporciona um bom contraste para definição da lesão (Figura 4.1 a 4.3 - H). Além disso, se para efeitos de quantificação de ADC, os ROIs forem colocados na imagem de $b=50$ e 1000s/mm^2 , existe uma maior facilidade em identificar limites e contornos da lesão, que promovem resultados mais próximos dos valores mais representativo da lesão. Segundo os testes estatísticos efectuados é possível obter com esta combinação óptima resultados próximos dos obtidos com os 5 valores de b (as diferenças não são estatisticamente significativas $p=0,874$), o que facilita a aquisição de imagens na prática clínica. Isto significa que o tempo necessário para a aquisição das imagens é menor, possibilitando a optimização de outros parâmetros da sequência, e à melhoria da qualidade de imagem que pode levar à ampliação da capacidade de caracterização de lesões.

Quanto à diferença entre casos benignos e malignos não se evidenciou um padrão de resultados relativamente aos melhores valores de b ou melhor combinação de valores de b .

Assim, a hipótese 4 do estudo, que colocava a possibilidade da combinação óptima de valores de b ser 0 e 1000s/mm^2 , não se verifica havendo a necessidade de rever os valores utilizados actualmente na instituição.

4.5 ADCs, MD e MK

4.5.1 Análise da totalidade das lesões

Consideraram-se os diferentes parâmetros analisados quanto à quantificação da DWI (Tabela 4.2).

Tabela 4.2 – Medidas descritivas relativamente à totalidade das lesões (N=23)

| Medidas Descritivas | Parâmetros quantificadores da DWI | | | |
|---|-----------------------------------|-----------|-----------|-----------|
| | ADC _{ajuste} | ADC Mapa | MD | MK |
| Média±desvio padrão ($\times 10^{-3}$ mm ² /s) ^A | 1,00±0,28 | 1,19±0,25 | 1,38±0,36 | 1,09±0,48 |
| Máximo | 1,64 | 1,82 | 2,00 | 1,78 |
| Mínimo | 0,66 | 0,75 | 0,88 | 0,00 |
| Diferença entre valor mínimo e máximo | 0,98 | 1,07 | 1,12 | 1,78 |

^A MK é uma grandeza adimensional

A maior diferença entre valores máximos e mínimos de Difusão foi encontrada na MD ($1,12 \times 10^{-3}$ mm²/s) e a menor no ADC_{ajuste} ($0,98 \times 10^{-3}$ mm²/s). Comparando o valor médio de MD ($1,38 \times 10^{-3}$ mm²/s) é superior aos valores médios dos restantes parâmetros em análise, enquanto que o valor médio de ADC_{ajuste} ($1,00 \times 10^{-3}$ mm²/s) é inferior aos restantes, verificando-se assim uma tendência.

Comparando os diferentes parâmetros quantificadores de DWI foi possível identificar diferenças estatisticamente significativas entre ADC_{ajuste} e ADC Mapa, ADC_{ajuste} e MD (Tabela 4.3). Este confronto de valores pode indicar reais diferenças entre os parâmetros quantificadores de Difusão seja, eventualmente, por maior facilidade de colocação de ROIs na imagem, como pode ser o caso do primeiro par comparado, ou por diferenças de algoritmo de cálculo e inclusão do ruído nesse mesmo cálculo, como é o caso do segundo par analisado. Mais à frente serão abordadas todas estas possibilidades em pormenor.

Tabela 4.3 – Testes estatísticos para os parâmetros quantificadores para a totalidade das lesões

| Parâmetros comparados | Teste estatístico | Valores p | Diferenças estatísticas |
|------------------------------------|-------------------|------------------------------------|-------------------------|
| ADC _{ajuste} vs. ADC Mapa | Teste de Wilcoxon | Asymp. Sig. 0,0001 (2-tailed) | Significativas |
| ADC _{ajuste} vs. MD | Teste de Wilcoxon | Asymp. Sig. 0,000031 (2-tailed) | Significativas |

4.5.2 Comparação entre lesões benignas e malignas

Analisaram-se as diferenças entre lesões benignas e malignas tendo em conta os diferentes parâmetros quantificadores de DWI, apresentando-se os resultados obtidos nas Tabelas 4.4 a 4.6 e no Gráfico 4.6 (A, B, C e D).

Tabela 4.4 – Medidas descritivas relativamente à totalidade das lesões benignas (N=3)

| Medidas Descritivas | Parâmetros quantificadores da DWI | | | |
|---|-----------------------------------|-----------|-----------|-----------|
| | ADC _{ajuste} | ADC Mapa | MD | MK |
| Média±desvio padrão ($\times 10^{-3}$ mm ² /s) ^A | 1,43±0,25 | 1,46±0,32 | 1,70±0,27 | 0,50±0,44 |
| Máximo | 1,64 | 1,82 | 2,00 | 0,81 |
| Mínimo | 1,16 | 1,24 | 1,47 | 0,00 |
| Diferença entre valor mínimo e máximo | 0,48 | 0,58 | 0,53 | 0,81 |

^A MK é uma grandeza adimensional

Tabela 4.5 – Medidas descritivas relativamente à totalidade das lesões malignas (N=20)

| Medidas Descritivas | Parâmetros quantificadores da DWI | | | |
|---|-----------------------------------|-----------|-----------|-----------|
| | ADC _{ajuste} | ADC Mapa | MD | MK |
| Média±desvio padrão ($\times 10^{-3}$ mm ² /s) ^A | 0,94±0,22 | 1,15±0,22 | 1,33±0,35 | 1,18±0,43 |
| Máximo | 1,54 | 1,56 | 2,00 | 1,78 |
| Mínimo | 0,66 | 0,75 | 0,88 | 0,11 |
| Diferença entre valor mínimo e máximo | 0,88 | 0,81 | 1,12 | 1,67 |

^A MK é uma grandeza adimensional

Tabela 4.6 – Comparação entre valores médios±desvio-padrão dos parâmetros de quantificação de Difusão das lesões benignas e lesões malignas

| Parâmetros quantificadores de Difusão | Tipo de Lesões | |
|--|-----------------|-----------------|
| | Valores médios | |
| | Lesões Benignas | Lesões Malignas |
| ADC _{ajuste} ($\times 10^{-3}$ mm ² /s) | 1,43±0,25 | 0,94±0,22 |
| ADC Mapa ($\times 10^{-3}$ mm ² /s) | 1,46±0,32 | 1,15±0,22 |
| MD ($\times 10^{-3}$ mm ² /s) | 1,70±0,27 | 1,33±0,35 |
| MK | 0,50±0,44 | 1,18±0,43 |

Considerando o ADC (do ajuste e Mapa) e MD, nas lesões benignas verificam-se valores médios superiores relativamente aos valores das lesões malignas. Quanto à *kurtosis*, comparando estes dois tipos de lesões, pode verificar-se que os valores médios são superiores no caso das lesões malignas (MK = 1,18) relativamente às lesões benignas (MK = 0,50).

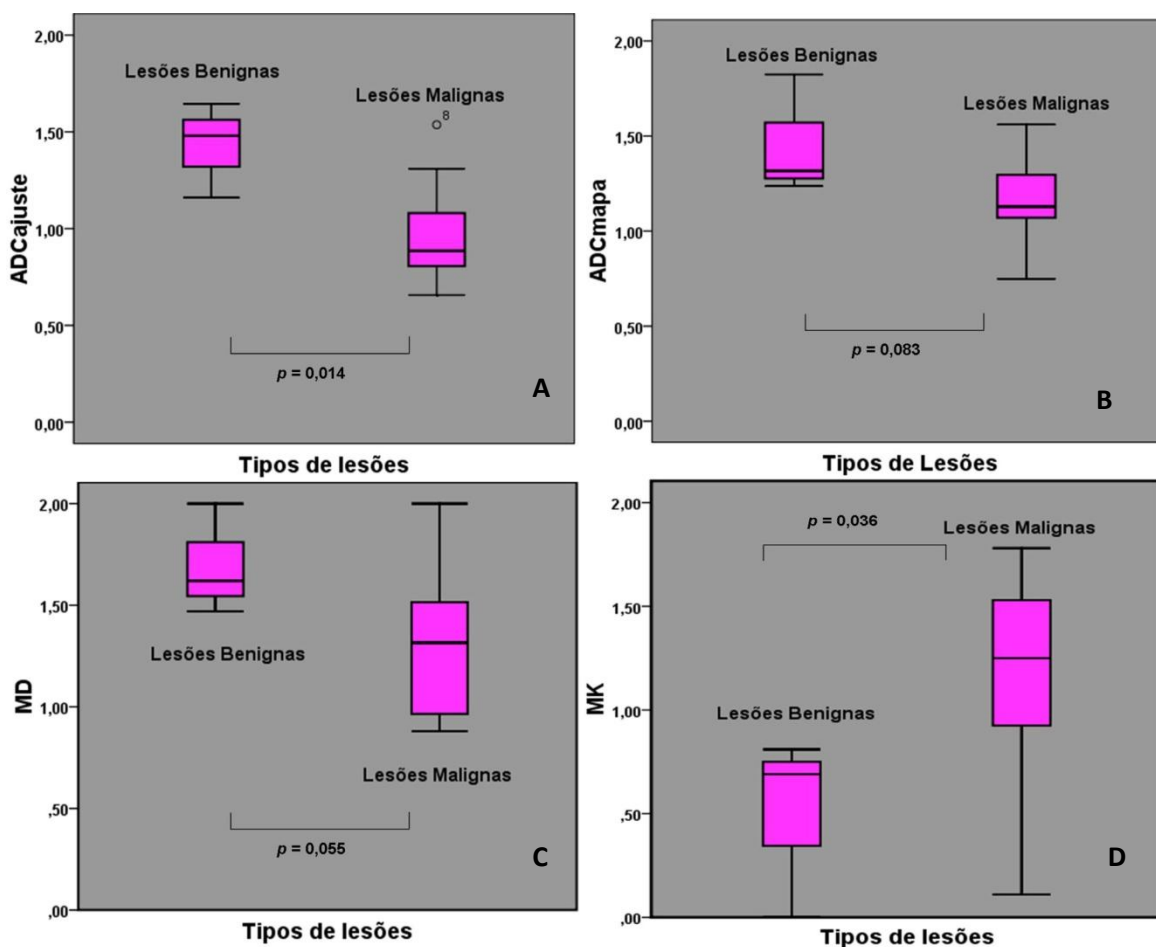


Gráfico 4.6 (A, B, C e D) – Tipos de Lesões consoante os diferentes parâmetros de quantificação de difusão. A – ADC_{ajuste} dos dois tipos de lesões ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$). B – ADC Mapa dos dois tipos de lesões ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$). C – MD dos dois tipos de lesões ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$). D – MK dos dois tipos de lesões.

Nesta diferenciação entre tipos de lesões é possível identificar uma proximidade de valores entre ADC_{ajuste} e ADC Mapa ($(1,43 \pm 0,25)$ e $(1,46 \pm 0,32) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, respectivamente). Tal como na análise anterior, verifica-se que os valores de MD são superiores aos registados para os restantes parâmetros, enquanto que o ADC_{ajuste} continua a atingir os valores mais inferiores.

A comparação entre lesões benignas e malignas considerando os diferentes parâmetros caracterizadores da Difusão foi avaliada através do teste não paramétrico de Mann-Whitney (Tabela 4.7), revelando diferenças significativas no ADC_{ajuste} ($p=0,014$) e MK ($p=0,036$). Nos restantes parâmetros identificaram-se diferenças não significativas (ADC Mapa $p=0,083$; MD $p=0,055$). Assim apenas os parâmetros ADC_{ajuste} e MK tiveram a capacidade de distinguir entre estes dois tipos de lesões. O facto do ADC Mapa, sendo um resultado obtido com software comercial, não ter esta

capacidade torna premente a necessidade de uma análise da sua fiabilidade e correcção diagnóstica, o que deve ser investigado em estudo subsequentes.

Tabela 4.7 – Testes estatísticos para os diferentes parâmetros caracterizadores da Difusão nas lesões benignas e malignas

| Parâmetros comparados | Testes estatísticos | Valores p | Diferenças estatísticas |
|-----------------------|---------------------|---------------------------------|-------------------------|
| ADC _{ajuste} | Teste Mann-Whitney | Asymp. Sig. 0,014 (2-tailed) | Significativas |
| ADC Mapa | Teste Mann-Whitney | Asymp. Sig. 0,083 (2-tailed) | Não significativas |
| MD | Teste Mann-Whitney | Asymp. Sig. 0,055 (2-tailed) | Não significativas |
| MK | Teste Mann-Whitney | Asymp. Sig. 0,036 (2-tailed) | Significativas |

As características histológicas distintas destas lesões em estudo proporcionam as diferenças obtidas nos resultados de quantificação de Difusão. Considerando as lesões benignas nomeadamente os FA, considerados neste estudo, formula-se a hipótese de, por não alterarem tanto a constituição do tecido, se verificar 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 as moléculas de água. Já as lesões malignas são habitualmente caracterizadas por uma maior celularidade que as lesões benignas, como comprova por exemplo Guo *et al.* no seu estudo, sendo compreensível que as moléculas de água tenham mais barreiras que bloqueiam o seu movimento Browniano^{16,43}. Também a desorganização da estrutura tecidual normal que lhes está associada pode implicar uma maior alteração relativamente à quantidade de Difusão existente. Esta diferenciação é de extrema relevância pois pode acrescentar informação às sequências T1 com injeção de contraste, bem como às imagens de subtracção, desempenhando um papel importante na antecipação de biópsias no caso de detecção de lesões malignas, e de evitar, em alguns casos, procedimentos invasivos, em última instância, pode aumentar a especificidade da RM mamária.

4.5.3 Comparação entre tipos histológicos de lesões

Considerando diferentes tipos histológicos incluídos no estudo, foi possível identificar algumas diferenças e padrões. No caso dos Fibroadenomas, os resultados

foram descritos anteriormente pois correspondem à totalidade de lesões benignas consideradas (3 lesões). Nas lesões malignas podem encontrar-se os CDI, o tipo histológico mais frequente neste estudo (16 lesões), CDIS (2 lesões) e ILC (2 lesões), como é perceptível no Gráfico 4.7.

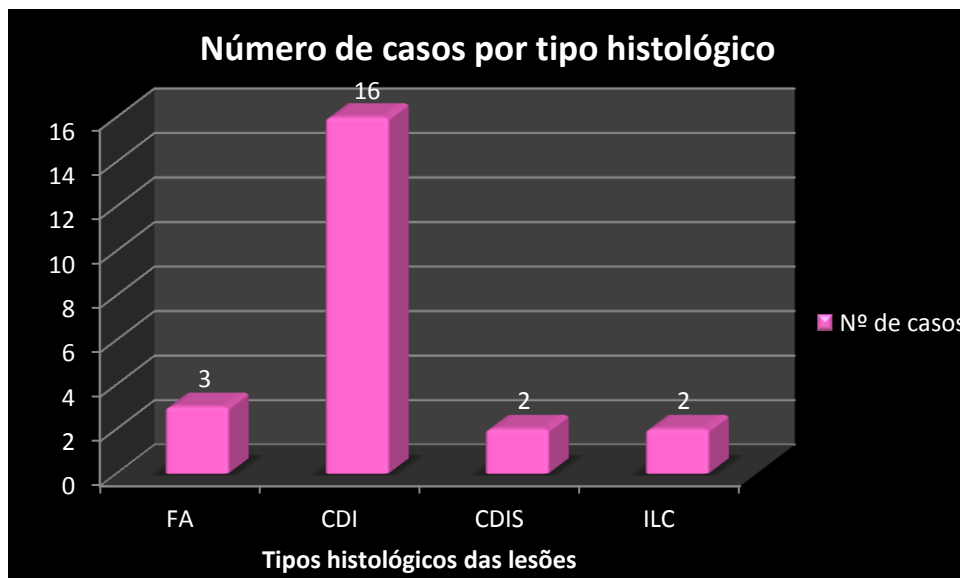


Gráfico 4.7 – Número de casos por tipos histológicos considerados. Abreviaturas: FA – Fibroadenomas; CDI – Carcinomas Invasivos Ductal; CDIS – Carcinomas Ductais *In Situ*; ILC – Carcinomas Lobulares Invasivos.

Apresentam-se seguidamente nas Tabelas 4.8 a 4.12 as medidas descritivas dos resultados obtidos para os diferentes tipos histológicos de lesões em estudo. No Gráfico 4.8 (A, B, C e D) é possível ilustrar estes resultados.

Tabela 4.8 – Medidas descritivas relativamente à totalidade dos Fibroadenomas

| Medidas Descritivas | Parâmetros quantificadores da DWI | | | |
|---|-----------------------------------|-----------|-----------|-----------|
| | ADC _{ajuste} | ADC Mapa | MD | MK |
| Média±desvio padrão ($\times 10^{-3}$ mm ² /s) ^A | 1,43±0,25 | 1,46±0,32 | 1,70±0,27 | 0,50±0,44 |
| Máximo | 1,64 | 1,82 | 2,00 | 0,81 |
| Mínimo | 1,16 | 1,24 | 1,47 | 0,00 |
| Diferença entre valor mínimo e máximo | 0,48 | 0,58 | 0,53 | 0,81 |

^A MK é uma grandeza adimensional

Tabela 4.9 – Medidas descritivas relativamente à totalidade dos CDI

| Medidas Descritivas | Parâmetros quantificadores da DWI | | | |
|---|-----------------------------------|-----------|-----------|-----------|
| | ADC _{ajuste} | ADC Mapa | MD | MK |
| Média±desvio padrão ($\times 10^{-3}$ mm ² /s) ^A | 0,88±0,17 | 1,10±0,21 | 1,28±0,34 | 1,28±0,36 |
| Máximo | 1,31 | 1,47 | 1,95 | 1,78 |
| Mínimo | 0,66 | 0,75 | 0,88 | 0,55 |
| Diferença entre valor mínimo e máximo | 0,65 | 0,72 | 1,07 | 1,23 |

^A MK é uma grandeza adimensional

Tabela 4.10 – Medidas descritivas relativamente à totalidade dos CDIS

| Medidas Descritivas | Parâmetros quantificadores da DWI | | | |
|---|-----------------------------------|-----------|-----------|-----------|
| | ADC _{ajuste} | ADC Mapa | MD | MK |
| Média±desvio padrão ($\times 10^{-3}$ mm ² /s) ^A | 1,33±0,29 | 1,36±0,28 | 1,80±0,28 | 0,85±0,28 |
| Máximo | 1,54 | 1,56 | 2,00 | 1,04 |
| Mínimo | 1,12 | 1,16 | 1,60 | 0,65 |
| Diferença entre valor mínimo e máximo | 0,42 | 0,40 | 0,40 | 0,39 |

^A MK é uma grandeza adimensional

Tabela 4.11 – Medidas descritivas relativamente à totalidade dos ILC

| Medidas Descritivas | Parâmetros quantificadores da DWI | | | |
|---|-----------------------------------|-----------|-----------|-----------|
| | ADC _{ajuste} | ADC Mapa | MD | MK |
| Média±desvio padrão ($\times 10^{-3}$ mm ² /s) ^A | 1,01±0,16 | 1,27±0,02 | 1,25±0,11 | 0,75±0,90 |
| Máximo | 1,13 | 1,29 | 1,33 | 1,38 |
| Mínimo | 0,90 | 1,26 | 1,17 | 0,11 |
| Diferença entre valor mínimo e máximo | 0,23 | 0,03 | 0,16 | 1,27 |

^A MK é uma grandeza adimensional

Tabela 4.12 – Comparação dos diferentes tipos histológicos das lesões em termos de parâmetros quantificadores de Difusão

| Parâmetros quantificadores de Difusão | Tipos histológicos das lesões | | | |
|--|-------------------------------|-----------|-----------|-----------|
| | FA | CDI | CDIS | ILC |
| Valores médios | | | | |
| ADC _{ajuste} ($\times 10^{-3}$ mm ² /s) | 1,43±0,25 | 0,88±0,17 | 1,33±0,29 | 1,01±0,16 |
| ADC Mapa ($\times 10^{-3}$ mm ² /s) | 1,46±0,32 | 1,10±0,21 | 1,36±0,28 | 1,27±0,02 |
| MD ($\times 10^{-3}$ mm ² /s) | 1,70±0,27 | 1,28±0,34 | 1,80±0,28 | 1,25±0,11 |
| MK | 0,50±0,44 | 1,28±0,36 | 0,85±0,28 | 0,75±0,90 |

A análise dos FA já foi feita anteriormente nas lesões benignas.

Considerando os CDI verifica-se que assumem valores médios superiores na MD $((1,28 \pm 0,34) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s})$ e inferiores no $\text{ADC}_{\text{ajuste}}$ $((0,88 \pm 0,17) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s})$. O valor máximo destas lesões pertence a MD $(1,95 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s})$ seguindo-se o ADC Mapa $(1,47 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s})$, já o menor valor mínimo verifica-se no $\text{ADC}_{\text{ajuste}}$ $(0,66 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s})$. A maior diferença entre o valor máximo e mínimo de Difusão existe na MD $(1,07 \text{ mm}^2/\text{s})$, contrastando com ADC do ajuste onde se pode encontrar uma menor discrepância entre valores $(0,65 \text{ mm}^2/\text{s})$.

Os CDIS têm valores médios muito superiores na MD $((1,80 \pm 0,27) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s})$ seguindo-se os valores de ADC Mapa $((1,36 \pm 0,28) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s})$ mais próximos dos valores encontrados no $\text{ADC}_{\text{ajuste}}$ $((1,33 \pm 0,29) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s})$. Também no ADC do ajuste e Mapa é possível identificar uma proximidade entre os valores máximos $(1,54$ e $1,56 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, respectivamente) e mínimos $(1,12$ e $1,16 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, respectivamente). A maior diferença entre o valor máximo e mínimo verifica-se no $\text{ADC}_{\text{ajuste}}$ $(0,42 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s})$, enquanto que no ADC Mapa e MD se encontra uma discrepância de valores ligeiramente inferior $(0,40 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s})$.

Os ILC têm valores médios superiores no ADC Mapa e MD $((1,27 \pm 0,02)$ e $(1,25 \pm 0,11) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, respectivamente) e enquanto que no $\text{ADC}_{\text{ajuste}}$ estes são menores $((1,01 \pm 0,16) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s})$. As duas lesões consideradas têm uma maior diferença de valores no $\text{ADC}_{\text{ajuste}}$ $(0,23 \text{ mm}^2/\text{s})$, enquanto que no ADC Mapa têm valores muito próximos $(0,03 \text{ mm}^2/\text{s})$. Quanto à *kurtosis*, tal como nos CDI, verifica-se uma discrepância elevada entre valores máximos e mínimos (MK = 1,23 e 1,27, respectivamente).

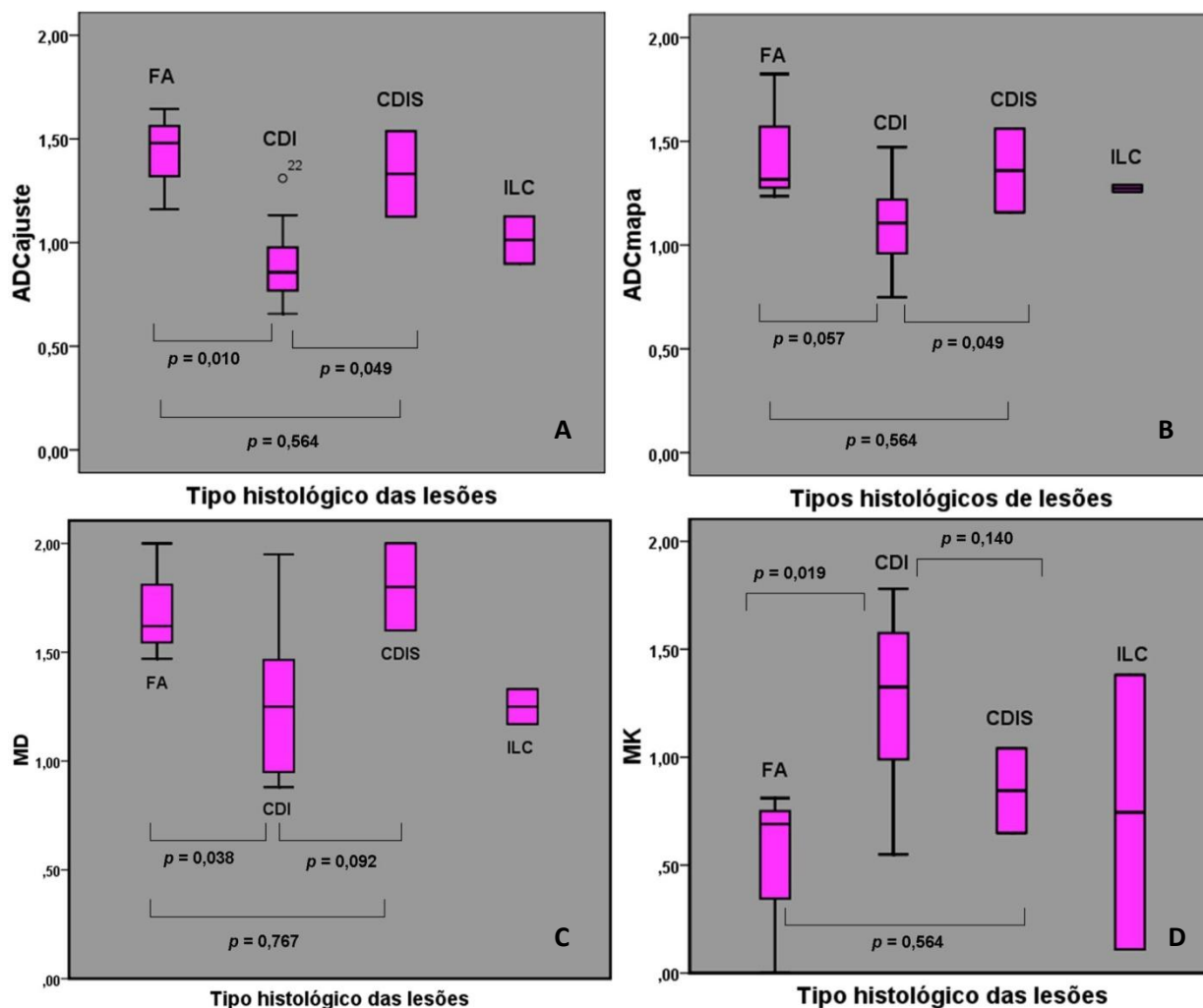


Gráfico 4.8 (A, B, C e D) – Tipos de histológicos das lesões estudadas consoante os diferentes parâmetros de quantificação de difusão. A – ADC_{ajuste} ($\times 10^{-3}$ mm^2/s). B – ADC Mapa ($\times 10^{-3}$ mm^2/s). C – MD ($\times 10^{-3}$ mm^2/s). D – MK. Abreviaturas: FA – Fibroadenomas; CDI – Carcinomas Invasivos Ductais; CDIS – Carcinomas Ductais *In Situ*, ILC – Carcinomas Lobulares Invasivos.

Entre os diferentes tipos histológicos verifica-se que os FA têm valores superiores de ADC (do ajuste e Mapa), o que só não acontece nos CDIS em MD. Observa-se também que o parâmetro MD tem valores superiores aos restantes parâmetros quantificadores de DWI. Refere-se também que os CDI têm valores inferiores de ADC (do ajuste e Mapa) relativamente aos restantes, enquanto que apenas na MD, os ILC são ligeiramente inferiores (1,28 e 1,25, respectivamente). Os CDIS, no grupo das lesões malignas, são os que possuem valores mais elevados, quer seja de ADC ou MD. Considerando a *kurtosis*, pode reportar-se que os FA têm valores inferiores aos restantes tipos histológicos ($MK = 0,50$), e que os CDI ($MK = 1,28$) têm o valor mais elevado, seguindo-se os CDIS ($MK = 0,85$) e os ILC ($MK = 0,75$). Do grupo das lesões malignas os CDI têm o valor mais elevado enquanto que o ILC tem o valor mais baixo.

A comparação de todos os parâmetros quantificadores de DWI, entre os tipos histológicos considerados neste estudo foi avaliada através do teste não paramétrico de Mann-Whitney (Tabelas 4.13 a 4.15), verificando-se diferenças significativas entre os Fibroadenomas e CDI no ADC_{ajuste} ($p=0,010$), MD ($p=0,038$) e MK ($p=0,019$), enquanto que no ADC Mapa as diferenças não se identificaram como estatisticamente significativas ($p=0,057$). No caso dos CDI e CDIS verificaram-se diferenças significativas no ADC_{ajuste} e MD ($p=0,049$ em ambos), o que não aconteceu no ADC Mapa ($p=0,092$) e MK ($p=0,140$). Entre Fibroadenomas e CDIS não se verificaram diferenças estatisticamente significativas em nenhum dos parâmetros quantificadores de Difusão, tal como entre os pares Fibroadenomas e ILC, entre CDIS e ILC, entre CDI e ILC.

As lesões benignas em estudo, comparativamente com os CDI (Tabela 4.13), apresentam no parâmetro de ADC_{ajuste} , MD e MK diferenças estatisticamente significativas, sendo possível observar a sua marcada diferença nos gráficos obtidos (Gráfico 4.8 –A, B, C e D). Esta diferença pode dever-se, como já foi referido ao aumento da celularidade marcado em CDI e mais ténue nos FA, sendo que os primeiros apresentam mais barreiras Difusão que estes últimos.

Tabela 4.13 – Testes estatísticos para os diferentes parâmetros caracterizadores da Difusão nos tipos histológicos FA e CDI

| Parâmetros comparados | Testes estatísticos | Valores p | Diferenças estatísticas |
|-----------------------|---------------------|---------------------------------|-------------------------|
| ADC_{ajuste} | Teste Mann-Whitney | Asymp. Sig. 0,010 (2-tailed) | Significativas |
| ADC Mapa | Teste Mann-Whitney | Asymp. Sig. 0,057 (2-tailed) | Não significativas |
| MD | Teste Mann-Whitney | Asymp. Sig. 0,038 (2-tailed) | Significativas |
| MK | Teste Mann-Whitney | Asymp. Sig. 0,019 (2-tailed) | Significativas |

Os diferentes tipos de lesões malignas podem implicar diferenças a nível da quantificação da Difusão, por exemplo, os CDIS restringem o seu aumento de celularidade ao interior e ao longo dos ductos mamários e mantêm a arquitetura característica destas estruturas, sendo que a proliferação celular é menor que nos carcinomas invasivos ductais, o que pode explicar a maior facilidade na Difusão das

moléculas de água, comprovada pelo ADC_{ajuste} e ADC Mapa superiores aos dos Carcinomas Invasivos Ductais (Tabela 4.14).

Tabela 4.14 – Testes estatísticos para os diferentes parâmetros caracterizadores da Difusão nos tipos histológicos CDI e CDIS

| Parâmetros comparados | Testes estatísticos | Valores p | Diferenças estatísticas |
|-----------------------|---------------------|---------------------------------|-------------------------|
| ADC do ajuste | Teste Mann-Whitney | Asymp. Sig. 0,049 (2-tailed) | Significativas |
| ADC Mapa | Teste Mann-Whitney | Asymp. Sig. 0,049 (2-tailed) | Significativas |
| MD | Teste Mann-Whitney | Asymp. Sig. 0,092 (2-tailed) | Não significativas |
| MK | Teste Mann-Whitney | Asymp. Sig. 0,140 (2-tailed) | Não significativas |

Comparando o grupo dos Fibroadenomas com o grupo dos CDIS (Tabela 4.15), não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre estes, pois existe uma aproximação de valores de ADCs, MD e MK. Esta pode ser interpretada como a existência de semelhanças a nível de proliferação celular, que em ambos é mais reduzida que nos CDI.

Tabela 4.15 – Testes estatísticos para os diferentes parâmetros caracterizadores da Difusão nos tipos histológicos FA e CDIS

| Parâmetros comparados | Testes estatísticos | Valores p | Diferenças estatísticas |
|-----------------------|---------------------|---------------------------------|-------------------------|
| ADC_{ajuste} | Teste Mann-Whitney | Asymp. Sig. 0,564 (2-tailed) | Não significativas |
| ADC Mapa | Teste Mann-Whitney | Asymp. Sig. 0,564 (2-tailed) | Não significativas |
| MD | Teste Mann-Whitney | Asymp. Sig. 0,767 (2-tailed) | Não significativas |
| MK | Teste Mann-Whitney | Asymp. Sig. 0,564 (2-tailed) | Não significativas |

Quanto aos carcinomas lobulares invasivos, como se infiltram no estroma, quando se colocam os ROIs nas lesões é provável que se inclua tecido são na amostra, sem que o mesmo seja discernível. Assim, devido à natureza deste tipo de lesões, o ADC pode tomar valores intermédios entre as lesões benignas e as lesões malignas, isto é, não atinge valores tão baixos quantos os valores mínimos dos CDI e não tão altos

como os valores máximos dos FA, como se pode verificar no parâmetro ADC_{ajuste} e ADC mapa, não tão evidente na MD (Tabela 4.12, Gráfico 4.8). Relativamente à MK, devido a esta diferença na natureza do tecido nos ROIs considerados, é provável que se verifique um maior desvio da distribuição Gaussiana de probabilidades, podendo prever-se uma diferença na Difusão das moléculas de água nos dois tecidos incluídos, o que pode justificar o valor elevado de MK obtido experimentalmente neste estudo (Gráfico 4.8 - D).

4.5.4 Análise de métodos entre si

ADC_{ajuste} e ADC mapa

Relativamente às diferenças entre o ADC_{ajuste} e o ADC obtido a partir do mapa, pode-se inferir que resultam da diferença de valores de b utilizados, sabendo que o primeiro ADC foi calculado excluindo o valor $b=0s/mm^2$ e considerando 5 valores de b , enquanto que o segundo incluiu o valor $b=0s/mm^2$ e apenas utilizou mais um valor de b ($b=1000s/mm^2$). Alguns autores referem dificuldade na colocação de ROIs nas lesões benignas no mapa ADC devido a baixo contraste com o tecido adjacente⁸. Verifica-se neste estudo que o ADC Mapa tem na generalidade valores mais elevados relativamente a ADC_{ajuste} , pelo que devido à dificuldade em delimitar lesões, pode-se ter, inadvertidamente, incluído regiões de necrose ou quísticas o que pode gerar viés no valor final deste ADC. Pode também conjecturar-se sobre a existência de vantagens no método utilizado no cálculo do ADC_{ajuste} , e especificamente na colocação de ROIs nas imagens de DWI com diferentes valores de b que o caracterizou. Adicionalmente é de referir que neste estudo não foi possível, a partir da análise das imagens do ADC Mapa, observar diferenciação entre lesões, isto é, não foi possível distinguir entre lesões benignas e malignas, nem entre Fibroadenomas e CDI, o que não acontece com a maioria dos restantes parâmetros quantificadores de Difusão considerados. Este facto pode dever-se provavelmente a uma limitação da quantificação, por ser não óptima, e/ou que a diferenciação não seja possível devido à amostra reduzida de alguns tipos de lesões.

É assim é dada uma resposta negativa à hipótese 2 do estudo, sendo que medir o ADC através da fórmula e ajuste exponencial não produz resultados idênticos aos obtidos pela medição do ADC no mapa produzido automaticamente pelo equipamento.

ADC e MD

Na comparação entre ADC_{ajuste} e MD, dos 23 casos analisados, o primeiro é menor em 22 casos e em apenas 1 caso acontece o contrário. Neste caso, recordando o

facto de que MD é igual a ADC_{ajuste} quando MK é nula, pode concluir-se que o movimento Browniano das moléculas de água pode ter um comportamento Gaussiano em alguns tecidos, mas também pode ter um comportamento que se desvia da forma gaussiana. Assim o modelo de *kurtosis*, ao adicionar informação ao modelo de DWI pode aproximar esta representação da real caracterização do movimento das moléculas de água nos tecidos.

As diferenças que se observaram entre estes dois parâmetros fundamentam-se também, como já foi referido, no facto do cálculo de MD ser obtida a partir de algoritmo diferente do ADC_{ajuste} e de considerar o ruído das imagens ponderadas em DWI.

MD e MK

A análise conjunta de MD e MK é relevante pois, como já foi referido anteriormente, ambos os parâmetros são determinados com base no mesmo algoritmo de cálculo. Assim, relacionaram-se os tipos histológicos das lesões através do Gráfico 4.9.

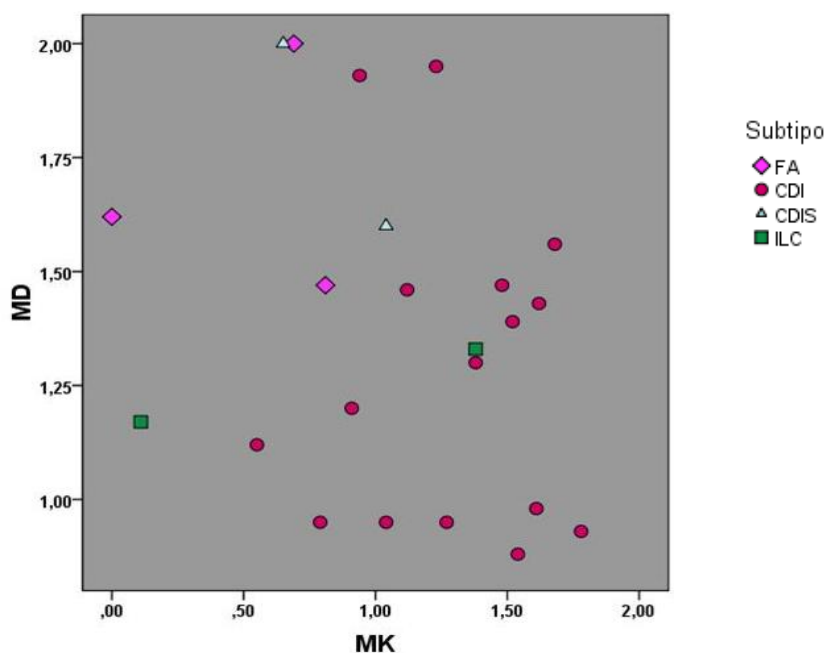


Gráfico 4.9 – Comparação entre o parâmetro MD e MK para os tipos histológicos considerados. Unidades: MD (mm^2/s); MK é uma grandeza adimensional. Abreviaturas: CDI – Carcinoma Invasivo Ductal; CDIS - Carcinoma Ductal *In Situ*; ILC - Carcinoma Lobular Invasivo.

A apresentação bi-dimensional dos parâmetros MD e MK observada no Gráfico 11, pode aumentar a capacidade discriminatória na caracterização dos tumores. Ou seja, com esta análise é possível identificar diferenças entre casos do mesmo tipo histológico, por exemplo, existe uma elevada gama de valores para CDI (representados por bolas), ou mesmo, apesar de existirem apenas dois casos, os ILC

(representados por quadrados verdes) apresentam uma proximidade entre valores de MD mas uma distanciação a nível de MK.

Conjecturam-se assim algumas hipóteses e factores que podem justificar estas diferenças observadas para o mesmo tipo histológico: a diferença entre factores de prognóstico (HER2, ERBB2, Receptores de estrogénio e progesterona, etc.); diferentes estadios tumorais (bem diferenciado - G1, moderadamente diferenciado - G2, pouco diferenciado - G3); diferenças a nível do tamanho celular, permeabilidade da membrana celular e/ou fracção de volume⁷⁰; entre outros. Neste sentido é possível que a análise conjunta de MD e MK possa adicionar informação ao parâmetro ADC, o que confirma a hipótese colocada inicialmente no estudo. Para que estes conceitos possam desenvolver-se e o conhecimento sobre este tema possa ser alargado é de extrema importância a aposta na realização de mais estudos nesta área.

4.5.5 Comparação dos resultados com a literatura

Estes resultados foram comparados com estudos que calcularam o ADC de tecido com lesões, usando metodologias semelhantes às do presente trabalho, nomeadamente os estudos desenvolvidos por Park *et al.*¹², Kuroki *et al.*²⁰, Woodhams *et al.*¹⁴, Guo *et al.*⁴³ e Rubesova *et al.*⁸ (Tabelas 4.16 e 4.17). A selecção destes estudos para comparação com o estudo actual baseou-se no tipo de equipamento, na amostra em análise e também no protocolo utilizado.

Tabela 4.16 – Comparação de resultados do estudo actual com a literatura para as lesões benignas e malignas

| Estudos considerados | Tipos de Lesões | | | | | |
|--------------------------------------|-----------------|---|-----------------|---|-----------|-----------|
| | Lesões benignas | | Lesões Malignas | | | |
| | N | ADC±Desvio Padrão (x10 ⁻³ mm ² /s) | N | ADC±Desvio Padrão (x10 ⁻³ mm ² /s) | | |
| Park <i>et al.</i> ¹² | 4 | 1,41±0,56 | 52 | ^A | | |
| Kuroki <i>et al.</i> ²⁰ | 5 | 1,488±0,453 | 55 | 1,021±0,23 | | |
| Woodhams <i>et al.</i> ¹⁴ | 24 | 1,67±0,54 | 167 | 1,22±0,31 | | |
| Guo <i>et al.</i> ⁴³ | 20 | 1,57±0,23 | 31 | 0,97±0,20 | | |
| Rubesova <i>et al.</i> ⁸ | 22 | 1,48±0,10 ^B | 65 | 0,99±0,06 ^B | | |
| | | Ajuste | Mapa | Ajuste | Mapa | |
| Estudo actual | 3 | 1,43±0,25 | 1,46±0,32 | 20 | 0,94±0,22 | 1,15±0,22 |

Legenda: ^A Não foi referido nos resultados do estudo. ^B ADC médio (x10⁻³) ± Erro Padrão (x10⁻³). N – Número de lesões consideradas.

Tabela 4.17 – Comparação de resultados do estudo actual com a literatura, considerando tipos histológicos de lesões

| Estudos considerados | Tipos Histológicos de Lesões | | | | | | | | | | | |
|--------------------------------------|------------------------------|---|-------------------|---|-------------------|---|------|---|-------------------|---|-------------------|-------------------|
| | FA | | CDI | | CDIS | | ILC | | | | | |
| | N | ADC ($\times 10^{-3}$ mm ² /s) | N | ADC ($\times 10^{-3}$ mm ² /s) | N | ADC ($\times 10^{-3}$ mm ² /s) | N | ADC ($\times 10^{-3}$ mm ² /s) | | | | |
| Park <i>et al.</i> ¹² | 1 | ^A | 43 | 0,89±0,18 | 7 | 1,17±0,18 | | ^B | | | | |
| Kuroki <i>et al.</i> ²⁰ | 1 | ^A | 39 | 0,968±0,194 | 3 | 1,28±0,266 | 3 | ^A | | | | |
| Woodhams <i>et al.</i> ¹⁴ | 2 | 1,10±0,23 | 127 | 1,20±0,32 | 27 | 1,35±0,25 | 11 | 1,07±0,26 | | | | |
| Rubesova <i>et al.</i> ⁸ | | ^B | 41 | 0,93±0,04 ^C | 6 | 1,06±0,04 ^C | 13 | 1,07±0,07 ^C | | | | |
| | | Ajuste | Mapa | Ajuste | Mapa | Ajuste | Mapa | Ajuste | Mapa | | | |
| Estudo actual | 3 | 1,43 ± 0,25 | 1,46 ± 0,32 | 16 | 0,88 ± 0,17 | 1,10 ± 0,21 | 2 | 1,33 ± 0,29 | 1,36 ± 0,28 | 2 | 1,01 ± 0,16 | 1,27 ± 0,02 |

Legenda: ^A Não foi referido nos resultados do estudo. ^B Não foi considerado no estudo. ^C ADC médio ($\times 10^{-3}$) ± Erro Padrão ($\times 10^{-3}$). N – Número de lesões consideradas.

No estudo de Park *et al.*¹², foi considerada uma amostra de 41 mulheres entre os 30 e os 70 anos (idade média 53 anos). Utilizou-se um equipamento GE (GE Signa Excite Twin Speed, GE Medical Systems) e uma sequência EPI SS com dois valores de b (0 e 1000s/mm²). Foram aplicados os seguintes parâmetros: TR/TE=6000/75ms, FOV=360mm, Matriz=128x128, espessura de corte=4mm, NEX=2, com um tempo de aquisição de 1 minutos e 30 segundos. O ADC foi calculado para construir um mapa, pelo que os ROIs foram colocados nessas imagens. O estudo de Park *et al.*¹² apresenta algumas semelhanças com estudo actual, como o número reduzido de lesões benignas (n=4) e de CDIS (n=7) e um maior número de CDI (n=43). Os resultados obtidos revelam proximidade de resultados entre os valores de ADC das lesões benignas, sendo mais próximo no ADC_{ajuste} havendo apenas uma diferença percentual de 1.14% entre os dois valores. Neste estudo não indicaram o valor de ADC para o total das lesões malignas, em vez disso distinguiram estas lesões entre si. Apesar da diferença do número de lesões considerado, verificou-se uma grande aproximação de valores entre o ADC determinado por Park *et al.*¹² para os CDI ((0,89±0,19) $\times 10^{-3}$ mm²/s), relativamente ao ADC_{ajuste} calculado no actual estudo ((0,88±0,17) $\times 10^{-3}$ mm²/s). Considerando os CDIS, pode encontrar-se uma maior discrepância de valores sendo que a diferença percentual no ADC_{ajuste} é de 12,03% e no mapa ADC esta é superior (13,97%). Este facto pode dever-se ao número de lesões estudadas sendo que, apesar de poderem demonstrar uma tendência, podem não representar os valores mais próximos da realidade.

Park *et al.*¹² verificaram com o seu estudo que o ADC dos CDIS é maior que o dos CDI ($p < 0,05$), tal como se verificou no estudo actual. Além disso, o ADC das lesões benignas é estatisticamente diferente do ADC dos CDI ($p < 0,05$), o que também se verificou no estudo actual.

Como neste estudo os ROIs foram colocados no mapa ADC e este foi construído com base nos valores de $b = 0$ e $1000 \text{ mm}^2/\text{s}$, tal como no estudo actual, esperava-se uma maior proximidade entre os valores obtidos através do mapa, o que não se verificou completamente, pois os valores de ADC obtidos por Park *et al.*¹² foram, em todos os tipos de lesões, mais próximos do valor de $\text{ADC}_{\text{ajuste}}$. Este facto pode dever-se à maior facilidade, que se verificou no estudo actual, em delimitar as lesões nas diferentes imagens de valores de b , que no mapa ADC onde se podia incluir mais tecido além do interessado. Além disso, a produção do mapa ADC pode ser diferente, eventualmente na forma de cálculo do mapa, o que pode dificultar a comparação entre os valores obtidos em ambos os estudos. A colocação desta hipótese indica a necessidade de garantir a uniformização da prática de produção de mapas ADC.

No estudo desenvolvido por Kuroki *et al.*²⁰ considerou-se uma amostra de 60 mulheres, utilizando-se um equipamento da mesma marca comercial de 1,5T (*Gyroscan Intera*, Philips) e uma antena de corpo *Sinergy*. Aplicaram uma sequência EPI SS e consideraram o mapa ADC calculado a partir dos valores de $b = 0$ e $1000 \text{ s}/\text{mm}^2$, onde colocaram os ROIs nas lesões. Os parâmetros técnicos foram os seguintes: TR/TE=shortest/95ms; FOV=320mm, Matriz=512x484, espessura de corte=5mm, NEX=1. Os valores de ADC para as lesões benignas e malignas estão neste caso mais próximos do valor obtido para o ADC mapa do estudo actual. Relativamente aos CDIS e CDI, os resultados obtidos em ambos estudos também são muito próximos. Kuroki *et al.* verificaram que existem diferenças significativas entre o ADC das lesões malignas e benignas, mas também que entre o ADC destas últimas e o ADC dos CDIS não existem diferenças significativas, tal como foi comprovado no estudo actual. Além disso referem, tal como Park *et al.*¹² e como no estudo actual, a tendência para que o ADC dos CDIS seja maior que o ADC dos CDI ($p = 0,0011$). O facto deste estudo ser efectuado num equipamento do mesmo fabricante, pode justificar em parte que os valores sejam mais próximos e concordantes.

No estudo de Woodhams *et al.*¹⁴ foi considerada uma amostra de 191 lesões e foi utilizado um equipamento GE 1,5T (*Signa*) e uma bobina dirigida para mama não referindo de quantos canais dispõe. Os parâmetros técnicos foram os seguintes: TR/TE=5000/61,8ms; FOV=320x240mm, Matriz=128x128, espessura de corte=6mm,

com intervalo de 1mm entre os cortes, NEX=5, com um tempo de aquisição de 100 segundos. Tal como nos estudos anteriormente referidos, os ROIs foram colocados no mapa ADC, mas desta vez consideraram-se os valores de b 0 e $750\text{mm}^2/\text{s}$, o que pode ter induzido a variação relativamente aos restantes resultados já analisados. Assim, é possível observar que os valores de ADC das lesões benignas e malignas são superiores aos obtidos nos estudos de Park *et al.*¹² e Kuroki *et al.*²⁰, mas também aos do estudo actual. Também se verifica que os valores de CDI e CDIS são maiores relativamente aos outros estudos. Realça-se porém o facto do ADC dos CDIS ser muito próximo do valor obtido no ADC mapa no estudo actual, além disso o estudo publicado tem um número mais elevado de lesões o que sugere uma maior aproximação da real caracterização deste tipo de lesões. Neste estudo, ao contrário dos outros dois, foram considerados separadamente os Fibroadenomas e ILC, sendo que no primeiro tipo histológico os valores de ADC não são muito próximos, mas nos ILC é possível verificar a proximidade entre este e o $\text{ADC}_{\text{ajuste}}$ determinado no estudo actual. No caso dos FA, Woodhams *et al.*¹⁴ só consideraram dois casos, enquanto que no estudo actual foram considerados três casos. Relativamente aos resultados das lesões benignas, estes valores acabam por se revelar baixos e aproximar-se dos resultados de CDI, o que não se verifica em mais nenhum estudo. Estes resultados tornam-se assim dúbios e podem estar associados à colocação dos ROIs na lesão que pode ter incluído tecido peri-lesional e eventualmente ter sido a causa do decréscimo no valor de ADC comparativamente com outros estudos. Woodhams *et al.*¹⁴ indicam que as diferenças entre o valor de ADC dos CDIS e dos CDI são estatisticamente significativas, tal como foi verificado por Park *et al.*¹², Kuroki *et al.*²⁰ e no estudo actual. Estes também encontram diferenças significativas entre as lesões benignas e malignas através do valor de ADC.

No estudo desenvolvido por Guo *et al.*⁴³ é considerada uma amostra de 52 mulheres entre os 25 e os 75 anos, com idade média de 58 anos, perfazendo um total de 55 lesões. O equipamento utilizado foi de 1,5T GE *Signa*, em conjunto com uma antena de superfície (*GP Flex*). Aplicaram uma sequência EPI SS calculando o ADC a partir da análise da regressão linear do logaritmo natural da intensidade de sinal vs. valor de b . Os valores de b seleccionados foram 0, 250, 500, 750 e $1000\text{mm}^2/\text{s}$, o que aproxima este estudo do actual. Os parâmetros técnicos foram os seguintes: TR/TE=2000/100ms; FOV=32cm, Matriz=256x256, espessura de corte=5mm, NEX=2, com intervalo de 1mm entre os cortes, NEX=2, com um tempo de aquisição de 40 segundos. Identificam neste trabalho uma boa correlação entre o ADC e a celularidade das lesões, o que também é defendido neste estudo.

O valor de ADC das lesões benignas no estudo de Guo *et al.*⁴³ aproxima-se mais do valor de ADC calculado a partir do mapa ADC, enquanto que as lesões malignas se aproximam mais do ADC_{ajuste} . Este estudo, que tem o número de casos considerados de lesões malignas mais próximo do estudo actual, tem um valor de ADC de lesões malignas que mais se aproxima do estudo actual relativamente aos outros estudos, verificando-se apenas uma diferença de $\approx 3\%$. Os tipos histológicos das lesões não foram analisados, não sendo possível confronto com os valores obtidos no estudo actual.

No estudo produzido por Rubesova *et al.*⁸ é considerada uma amostra de 78 mulheres entre os 25 e os 74 anos, num total de 110 lesões. O equipamento utilizado foi de 1.5T Siemens *Magneton Symphony*, em conjunto com uma antena *phased-array* específica para o estudo por RM da mama. Aplicaram uma sequência EPI calculando o ADC, tal como no estudo anterior, a partir da análise da regressão linear do logaritmo natural da intensidade de sinal vs. valor de b. Os valores de b seleccionados foram 0, 200, 400, 600 e 1000mm²/s, o que aproxima este estudo do actual, pois utiliza vários valores de b e estes são próximos dos seleccionados. Os parâmetros técnicos referidos foram os seguintes: TR/TE=2600/110ms; FOV=160mm, e espessura de corte=4mm. Tal como no estudo actual, as lesões benignas e malignas foram comparadas em termos de valores de ADC, concluindo que as lesões benignas assumem valores superiores em relação às lesões malignas. Os valores obtidos para as lesões benignas e malignas por Rubesova *et al.*⁸ são muito próximos dos obtidos no estudo actual, apesar deste último ter um menor número de casos que o primeiro, especificamente, no caso das lesões benignas é muito próximo do ADC Mapa, enquanto que no caso das lesões malignas é mais próximo do ADC_{ajuste} . Relativamente ao tipo histológico de lesões, Rubesova *et al.*⁸ não distinguiram os valores de ADC dos FA obtidos na sua análise pelo que a comparação não foi possível. Considerando CDI e ILC é possível perceber que apesar das diferenças entre amostras consideradas, o ADC_{ajuste} se aproxima bastante do ADC obtido no estudo de Rubesova *et al.*⁸, o que valida os resultados. Apenas o valor das lesões de CDIS se afasta dos resultados destes autores. As imagens de DWI foram adquiridas após a injeção de agente de contraste, ou seja, a DWI foi adquirida após a sequência T1 ao contrário do estudo actual, o que pode ter alterado valores de determinados tipos histológicos de lesões. De qualquer forma este grupo de trabalho avaliou a sensibilidade e especificidade do método e conclui que o ADC é um parâmetro sensível e específico, útil na diferenciação entre as lesões malignas e benignas.

Em suma, pode verificar-se assim uma concordância dos valores de ADC obtidos para os diferentes tipos de lesões, com os valores obtidos na literatura produzida sobre o tema.

Limitações do estudo

Foram identificadas algumas limitações no decorrer deste estudo:

- A análise quantitativa da Difusão não foi efectuada para o parênquima mamário normal
- Não existe uma padronização na colocação e definição de ROIs que uniformize este e outros estudos nesta área.
- Não existe uma padronização dos parâmetros de aquisição por fabricante de equipamentos o que dificulta a comparação entre estudos, além disso a quantificação de ADC pode reflectir alterações destes parâmetros
- Não foi possível elaborar mapas de *kurtosis* para fazer a comparação entre o valor de MK obtido experimentalmente e o ADC_{ajuste} , à semelhança do que foi feito com ADC_{ajuste} e ADC Mapa.
- A amostra foi em número reduzido, nomeadamente nos Fibroadenomas, CDIS e ILC, o que pode ter reduzido o poder de diferenciação entre tipos de lesões por alguns parâmetros quantificadores.
- Por se considerarem poucos casos neste estudo, não foi possível utilizar as curvas Curva Característica de Operação do Receptor (ROC) como ferramenta de análise dos resultados, não sendo possível determinar a especificidade e sensibilidade dos métodos, através da análise dos verdadeiros positivos e falsos positivos.
- Não foram englobados no estudo todos os tipos de neoplasias benignas e malignas
- Não foi efectuada uma análise da relação contraste ruído na determinação do melhor valor de b.
- Poderia ter sido efectuada a comparação entre os valores de ADC calculados com base nas imagens adquiridas no estudo habitualmente efectuado (combinação de valores de b 0 e 1000s/mm²) e entre o valor de ADC obtido através do Mapa.
- Na comparação entre estudos encontrados na literatura e o estudo actual, é por vezes complicado identificar os factores que podem imprimir diferenças nos resultados de ADC pois nem sempre os parâmetros das sequências de Difusão, a forma de colocação de ROIs, em que tipo de imagens são colocados esses ROIs, entre outros, são explícitos nos artigos.
- Para excluir a possibilidade de criar viés devido a edema, o exame por RM da mama deveria ter sido realizado previamente à biópsia das lesões. No Serviço de Radiologia onde foi realizado este estudo não existe esse tipo de protocolo.

5. Conclusões

O cancro da mama, por ter uma elevada incidência no sexo feminino, deve merecer especial atenção, pelo que novos métodos de detecção e caracterização devem ser explorados e considerados. A quantificação Difusão por RM da mama é um desses métodos, podendo contribuir para acrescentar informação a este tipo de patologia mamária, seja a nível de sensibilidade seja a nível da especificidade. Denota-se pois a necessidade de surgimento de parâmetros cada vez mais completos que caracterizem a Difusão a nível quantitativo.

Neste estudo é patente a importância de realizar uma avaliação inicial da adequabilidade dos valores de b a utilizar para obter resultados conclusivos e reproduzíveis de ADC, o que deve ser fomentado pela necessidade de constante optimização e avaliação de práticas. Neste sentido, o processo de quantificação de ADC deve ser assim, iniciado e implementado neste tipo de instituições devido ao grande volume de lesões neoplásicas encontrado, podendo o mesmo ser de grande utilidade. Os valores de ADC obtidos através do método de ajuste exponencial são concordantes com os resultados obtidos na literatura consultada. Assim, valores mais elevados de ADC estão associados preferencialmente a lesões benignas, nas quais existe uma menor restrição à difusão que nas lesões malignas. Estas últimas, caracterizam-se habitualmente por um aumento de celularidade o que dificulta a difusão das moléculas de água e, por conseguinte, reduz o valor de ADC. Relativamente a MK, não foi possível comparar os resultados obtidos com estudos publicados na literatura pois não foram encontradas publicações que documentassem a utilização da DKI na mama humana. Neste caso, as lesões benignas apresentaram valores de MK inferiores às lesões malignas, o que significa que nas primeiras a distribuição de probabilidade do deslocamento das moléculas de água não se afasta tanto da forma Gaussiana como nas lesões malignas. As lesões malignas caracterizam-se assim por apresentar mais barreiras à difusão da água, uma maior complexidade do tecido afectado, traduzindo-se num aumento da heterogeneidade que afasta MK da forma Gaussiana.

A análise dos tipos histológicos de lesões mostrou que os FA têm um valor de ADC mais elevado que os CDI, com diferenças estatisticamente significativas em ADC_{ajuste} , MD e MK. A análise dos CDIS e ILC deve ser posteriormente mais aprofundada para que sejam retiradas conclusões mais seguras.

A análise conjunta de MD e MK revelou diferenças entre lesões do mesmo tipo histológico que se podem eventualmente basear em diversos factores como o seu

estadio. Esta capacidade de diferenciação ser avaliada de uma forma mais aprofundada em estudos subsequentes.

Com este trabalho pode concluir-se que o ADC pode ajudar a diferenciar as lesões mamárias benignas das malignas, e possivelmente diferenciar entre alguns tipos histológicos, o que confirma a hipótese inicialmente colocada no início do estudo. A técnica de DKI pode, relativamente às técnicas já utilizadas, acrescentar informação quanto à caracterização do tecido mamário com lesões neoplásicas.

Para estudos futuros propõe-se:

- Considerar a avaliação quantitativa da DWI e DKI do parênquima mamário normal
- Relacionar os parâmetros de quantificação de Difusão com mais características das lesões, como por exemplo, os factores de prognóstico das lesões, estadio de CDI (G1, G2, G3), tamanho celular, permeabilidade das membranas, etc.
- Propõe-se a realização do estudo com uma amostra de maiores dimensões e com inclusão de mais tipos histológicos de lesões mamárias.
- Análise mais aprofundada da combinação dos parâmetros MD e MK que poderá elucidar sobre a caracterização de vários subtipos histológicos de tumores.
- Análise e comparação de outros parâmetros como o alfa (α) e gama (γ), que, segundo alguns autores⁷⁰, podem trazer mais informação na caracterização de tecidos.
- Aplicação de valores mais elevados de b, superiores a $b=1000s/mm^2$, para observar o seu efeito no comportamento de DKI na mama
- Avaliação da pseudo-perfusão na mama

6. Bibliografia

- [1] Chen X, Li WL, Zhang YL, Wu Q, Guo YM, Bai ZL. Meta-analysis of quantitative diffusion-weighted MR imaging in the differential diagnosis of breast lesions. *BMC Cancer*. 2010; 10:693
- [2] Instituto Nacional de Estatística. Informação à Comunicação Social – Dia Internacional da Mulher. 2004 Mar 4;1-8.
- [3] Saslow D, Boetes C, Burke W, Harms S, O. Leach M, Lehman CD, Morris E, Pisano E, Schnall M, Sener S, Smith RA, Warner E, Yaffe M, Andrews KS, Russell CA. American Cancer Society Guidelines for Breast Screening with MRI as an Adjunct to Mammography. *CA Cancer J Clin*. 2007; 57:75-89.
- [4] MARINI C, Iacconi C, Giannelli M, Cilotti A, Moretti M, Bartolozzi C. Quantitative diffusion-weighted MR imaging in the differential diagnosis of breast lesion. *Eur Radiol*. 2007 Oct; 17(10): 2646-55.
- [5] Weinstein S, Rosen M. Breast MR Imaging: Current Indications and Advanced Imaging Techniques. *Radiol Clin N Am*. 2010; 48:1013-42
- [6] Peters NHGM, Rinkes IHMB, Zuithoff NPA, Mali WPTM, Moons KGM, Peeters PHM. Meta-Analysis of MR Imaging in the Diagnosis of Breast Lesions. *Radiology*. 2008 Jan; 246 (1):116-24.
- [7] El Khouli RH, Jacobs MA, Bluemke DA. *Seminars in Roentgenology*. Elsevier. 2008; 265-281
- [8] 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 Jun 19; 24:319–24.
- [9] Yeung DKW, Yang WT, Tse GMK. Breast Cancer: In Vivo Proton MR Spectroscopy in the Characterization of Histopathologic Subtypes and Preliminary Observations in Axillary Node Metastases. *Radiology*. 2002 Oct; 225:190-7
- [10] Belli P, Costantini M, Bufi E, Magistrelli A, La Torre G, Bonomo L. Diffusion-weighted imaging in breast lesion evaluation. *Radiol med*. 2010; 115:51–69. English, Italian.
- [11] Iacconi C. Diffusion and Perfusion of the Breast. *European Journal of Radiology*. 2010;76:386-90
- [12] 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.

- [13] Pereira FPA, Martins G, Figueiredo E, Domingues MNA, Domingues RC, Fonseca LMB, Gasparetto EL. Assessment of Breast Lesions With Diffusion-Weighted MRI: Comparing the Use of Different b Values. *AJR*. 2009; 193:1030-5.
- [14] Woodhams R, Matsunaga K, Shinichi K, Hata H, Ozaki M, Iwabuchi K, Kuranami M, Watanabe M, Hayakawa K. ADC Mapping of Benign and Malignant Breast Tumors. *Magnetic Resonance in Medical Sciences*. 2005; 4(1):35-42.
- [15] Barceló J, Vilanova JC, Albanell J, Ferrer J, Casteñer F, Viejo N, Argelaguet M. Resonancia magnética de mama: utilidad de la difusión para diferenciar entre lesiones benignas y malignas. *Radiología*. 2009; 51(5): 469–76.
- [16] Woodhams R, Ramadan S, Stanwell P, Sakamoto S, Hata H, Ozaki M, Kan S, Inoue Y. Diffusion-weighted imaging of the breast: principles and clinical applications. *Radiographics*. 2011 Jul-Aug;31(4):1059-84.
- [17] Padhani AR, Liu G, Mu.Koh D, Chenevert TL, Thoeny HC, Takahara T, Dzik-Jurasz A, Ross BD, van Cauteren M, Collins D, Hammoud DA, Rustin GJS, TAouli B, Choyke PL. Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging as a Cancer Biomarker: Consensus and Recommendations. *Neoplasia*. 2009 Feb; 11(2):102–25.
- [18] Kele PG, van der Jagt EJ. Diffusion weighted imaging in the liver. *World J Gastroenterol* 2010 Apr 7; 16(13): 1567-76.
- [19] Kwee TC, Takahara T, Ochiai R, Nieuvelstein RAJ, Luijten PR. Diffusion-weighted whole-body imaging with background body signal suppression (DWIBS): features and potential applications in oncology. *Eur Radiol*. 2008; 18: 1937–52.
- [20] Kuroki Y, Nasu K, Kuroki S, Murakami K, Hayashi T, Sekiguchi R, Nawano S. Diffusion-weighted Imaging of Breast Cancer with the Sensitivity Encoding Technique: Analysis of the Apparent Diffusion Coefficient Value. *Magnetic Resonance in Medical Sciences*. 2004; 3(2):79-85.
- [21] Jensen JH, Helpert JA, Ramani A, Lu H, Kaczynski K. Diffusional Kurtosis Imaging: The Quantification of Non-Gaussian Water Diffusion by Means of Magnetic Resonance. *Magnetic Resonance in Medicine* 2005;53:1432–40.
- [22] Jansen JFA, Stambuk HE, Koutcher JA, Shukla-Dave A. Non-Gaussian Analysis of Diffusion-Weighted MR Imaging in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: A Feasibility Study. *Am J Neuroradiol* 2010 Apr; 31:741-8.

- [23] Kuroki Y, Nasu K. Advances in Breast MRI: Diffusion-weighted Imaging of the Breast. *Breast Cancer*. 2008; 15:212–7.
- [24] Herneth AM, Guccione S, Bednarski M. Apparent diffusion coefficient: a quantitative parameter for in vivo tumor characterization. *Eur J of Radiology*. 2003; 45(3):208-13.
- [25] Razek AAKA, Gaballa G, Denewer A, Tawakol I. Diffusion Weighted MR Imaging of the Breast. *Acad Radiol*. 2010;17:382-6
- [26] Le Bihan D, Turner R, Moonen CTW, Pekar J. Imaging of Diffusion and Sensitization: Design, Strategy, and Significance. *JMRI*. 1991;1:7-28.
- [27] McRobbie D, Moore EA, Graves MJ, Prince MR. DW, MRI From Picture to Proton. 2nd ed. USA: Cambridge University Press. 2006.
- [28] Tsushima Y, Takahashi-Taketomi A, Endo K. Magnetic Resonance (MR) Differential Diagnosis of Breast Tumors Using Apparent Diffusion Coefficient (ADC) on 1.5-T. *JMRI*. 2009; 30:249-55.
- [29] Hagmann P, Jonasson L, Maeder P, Thiran JP, Wedeen VJ, Meuli R. Understanding diffusion MR imaging techniques: from scalar diffusion-weighted imaging to diffusion tensor imaging and beyond. *Radiographics*. 2006 Oct;26 Suppl 1:S205-23.
- [30] Le Bihan D, Poupon C, Amadon A, Lethimonnier F Artifacts and pitfalls in diffusion MRI. *JMagn Reson Imaging*. 2006 Sep: 24 (3): 478–88.
- [31] Bammer R. Basic Principles of Diffusion-weighted imaging. *Eur J of Radiol*. 2003; 45:169-84.
- [32] 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.
- [33] Partridge SC, Mullins CD, Kurland BF, Allain MD, DeMartini WB, Eby PR, Lehman CD. Apparent diffusion coefficient values for discriminating benign and malignant breast MRI lesions: effects of lesion type and size. *Am J Roentgenol*. 2010 Jun; 194(6):1664-73
- [34] Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, Aubin ML, Vignaud J, Laval-Jeantet M. Separation of Diffusion and Perfusion in Intravoxel Incoherent Motion MR Imaging. *Radiology*. 1988; 168:497-505.
- [35] Koh D M, Thoeny H C. Diffusion-Weighted MR Imaging - Applications in the Body. 1ª edição. Berlin: Springer; 2010.

- [36] Bernstein MA, King KF, Zhou XJ. Handbook of MRI pulse sequences. 1ª edição. USA: Elsevier; 2004.
- [37] Rausch DR, Hendrick RE. How to Optimize Clinical Breast MR Imaging Practices and Techniques on Your 1.5-T System. *RadioGraphics* 2006; 26:1469–1484.
- [38] Westbrook C. MRI at a Glance. United Kingdom: Blackwell Science; 2002.
- [39] Hendrick R E. Breast MRI - Fundamentals and Technical Aspects. 1ª edição. New York: Springer; 2008.
- [40] Moritani T, Ekholm S, Westesson PL. Diffusion-Weighted MR Imaging of the Brain. 2ª edição. Berlin: Springer; 2009.
- [41] Peters NH, Vincken KL, van den Bosch MA, Luijten PR, Mali WP, Bartels LW. Quantitative diffusion weighted imaging for differentiation of benign and malignant breast lesions: the influence of the choice of b-values. *J Magn Reson Imaging*. 2010; 31(5):1100-5.
- [42] Grassener J. Frequently Asked Questions: Diffusion-Weighted Imaging (DWI). *MAGNETON Flash*. 2011 Jan; 6-9.
- [43] Guo Y, Cai YQ, Cai ZL, Gao YG, An NY, Ma L, Mahankali S, Gao JH. Differentiation of clinically benign and malignant breast lesions using diffusion-weighted imaging. *J Magn Reson Imaging*. 2002 Aug;16(2):172-8.
- [44] Boegner W, Gruber S, Pinker K, Grabner G, Stadlbauer A, Weber M, Moser E, Helbich T. H, Trattnig S. Diffusion-weighted MR for Differentiation of Breast Lesions at 3.0 T: How Does Selection of Diffusion Protocols Affect Diagnosis? *Radiology*. 2009 Nov;253 (2): 341-51.
- [45] Sinha S, Lucas-Quesada FA, Sinha U, DeBruhl N, Bassett LW. In vivo diffusion-weighted MRI of the breast: Potential for lesion characterization. *J Magn Reson Imaging*. 2002 Jun; 15 (6): 693–704.
- [46] Partridge SC, Rahbar H, Murthy R, Chai X, Kurland BF, DeMartini WB, Lehman CD. Improved Diagnostic Accuracy of Breast MRI Through Combined Apparent Diffusion Coefficients and Dynamic Contrast-Enhanced Kinetics. *Magn Reson Med*. 2011 Jun;65(6):1759-67.
- [47] Cheung M, Hui ES, Chan KC, Helpert JA, Qi L, Wu EX. Does diffusion kurtosis imaging lead to better neural tissue characterization? A rodent brain maturation study. *NeuroImage*. 2009; 45:386–92.
- [48] Falangola MF, Ramani A, Di Martino A, Jensen JH, Babb JS, Hu C, Szulc K, Castellanos FX, Helpert JA. Age-Related Patterns of Change in Brain

- Microstructure by Diffusional Kurtosis Imaging. Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med. 2007; 15:667.
- [49] Wu EX, Cheung MM. MR diffusion kurtosis imaging for neural tissue characterization. NMR Biomed. 2010 Jul 9; 23:836–48.
- [50] Ge Y, Lu H, Jensen JH, Helpert JA, Reaume J, Grossman RI. Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med. 2006; 14:729.
- [51] Falangola MF, Jensen JH, Babb JS, HU C, Castellanos FX, Di Martino A, Ferris SH, Helpert JA. Age-Related Non-Gaussian Diffusion Patterns in the Prefrontal Brain. Journal of Magnetic Resonance Imaging. 2008; 28:1345–50.
- [52] Helpert JA, Falangola MF, Di Martino A, Ramani A, Babb JS, Hu C, Jensen JH, Castellanos FX. Alterations in Brain Microstructure in ADHD by Diffusional Kurtosis Imaging. Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med. 2007; 15:1580.
- [53] Hui ES, Cheung MM, Qi L, Wu EX. Towards better MR characterization of neural tissues using directional diffusion kurtosis analysis. NeuroImage. 2008; 42:122–34.
- [54] Jensen J, Helpert JA. MRI quantification of non-Gaussian water diffusion by kurtosis analysis. NMR Biomed. 2010; 23:698–710.
- [55] Poot D, den Dekker AJ, Achten E, Verhoyed M, Sijbers J. Optimal experimental design for Diffusion Kurtosis Imaging. IEEE Trans Med Imaging. 2010 Mar;29(3):819-29.
- [56] Hu C, Jensen JH, Falangola MF, Helpert JA. CSF Partial Volume Effect for Diffusional Kurtosis Imaging. Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med. 2008; 16:3325.
- [57] Lu H, Jensen JH, Ramani A, Helpert JA. Three-dimensional characterization of non-gaussian water diffusion in humans using diffusion kurtosis imaging. NMR Biomed. 2006; 19: 236–47.
- [58] Yablonskiy DA, Sukstanskii AL. Theoretical models of the diffusion weighted MR signal. NMR Biomed. 2010 Jun 3; 23: 661–81.
- [59] Jensen JH, Falangola MF, Hu C, Tabesh A, Rapalino O, Lo C, Helpert JA. Preliminary observations of increased diffusional kurtosis in human brain following recent cerebral infarction. NMR Biomed [Internet]. 2010 Oct 19. [citado em 2011 Maio 4]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/nbm.1610/abstract> Netter FH.
- [60] Netter F. Interactive Atlas of Human Anatomy Version 2.0 Atlas of Human Anatomy [CD-ROM]. The Novartis Medical Educational Program Ser. US: Elsevier Health Sciences; 1998.

- [61] Moinfar F. Essentials of Diagnostic Breast Pathology - A Practical Approach. 1ª edição. Berlin: Springer; 2007.
- [62] Duarte D L. Radiologia da Mama. 1ªedição. Rio de Janeiro: MEDSI; 1994.
- [63] Gray H, Williams PL, Bannister LH. Gray's anatomy: the anatomical basis of medicine and surgery. UK: Churchill Livingstone, 1995.
- [64] Robbins I, Kumar V, Abbas, Fausto, Aster. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 8ª edição. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2010.
- [65] Kopans DB. Atlas of Breast Imaging. :Lippincott Williams; 1999.
- [66] Fletcher C D. Diagnostic Histopathology of Tumors – Volume I. 2ª edição. United Kingdom: Churchill Livingstone; 2000.
- [67] Rubim E, Farber J L. Pathology. 3ª edição. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1999.
- [68] Burkitt H G, Stevens A, Lowe J S. Wheather's Basic Histopathology – a colour atlas and text. 3ª edição. United Kingdom: Churchill Livingstone; 1996.
- [69] Ogura A, Hayakawaa K, Miyatib T, Maedaa F. Imaging parameter effects in apparent diffusion coefficient determination of magnetic resonance imaging. Eur J of Radiol. 2011; 77:185–8.
- [70] Lee C-Y, Debbins J P. The sensitivities of the phenomenological DWI models in the presence of cellular compartments. Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med. 2011; 19: 414.

7. ANEXOS

ANEXO 1 – Parecer da Comissão e Ética e do Centro de Investigação do IPOLFG, E.P.E.

Parecer da Comissão de Ética Sobre o Projecto de Investigação “Quantificação da Difusão em RM da Mama – ADC e Kurtosis”.

G. A. B.

O presente estudo insere-se no âmbito do Mestrado em Radiações Aplicadas às Tecnologias da Saúde (Ramo de Ressonância Magnética) - Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa. Tem um enquadramento teórico adequado e diz respeito a um conteúdo de investigação actual e pertinente.

Possui o propósito de otimizar uma técnica de interpretação mais segura e completa das imagens adquiridas através de Ressonância Magnética, bem como prever e servir de termo de comparação para os resultados das biópsias e citologias das alterações mamárias.

A metodologia deste estudo, de carácter descritivo-correlacional, não coloca questões éticas. Pretende contemplar as utentes do Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil, E.P.E. que realizem Ressonância Magnética Mamária no Serviço de Radiologia (utilizando o equipamento instalado no Serviço). A metodologia do estudo não interfere nem substitui o protocolo habitual da realização do exame previamente prescrito, consistindo apenas na realização de uma sequência adicional aquando da execução da Ressonância Magnética. Não obstante, este procedimento aumenta o tempo de permanência da utente dentro do Equipamento (de 4 a 6 minutos).

O consentimento informado contempla de modo explícito o facto de o estudo envolver uma investigação, os aspectos da confidencialidade e do anonimato, a natureza voluntária da participação e a possibilidade de desistência do estudo em qualquer momento, sem prejuízo dos cuidados assistenciais prestados.

O parecer da Comissão de Ética do IPOLFG é favorável à realização deste projecto de investigação, que pode ajudar a otimizar a técnica de difusão já utilizada no serviço e desenvolver uma abordagem inovadora da patologia mamária, o que em última instância pode contribuir favoravelmente para a prestação de cuidados.

Lisboa, 4 de Agosto de 2011

Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil
1ª Comissão de Ética
Gustavo Nave
Ana Cristina Nave
COMISSÃO DE ÉTICA

Recabi ao dia
05/08/2011
C. D. D.



**INSTITUTO PORTUGUÊS DE ONCOLOGIA DE LISBOA FRANCISCO GENTIL
E.P.E.**

PARECER DO CENTRO DE INVESTIGAÇÃO

IDENTIFICAÇÃO DO PROJECTO

TÍTULO DO PROJECTO DE INVESTIGAÇÃO:

“Quantificação da difusão em RM da mama – ADC e KURTOSIS” – GIC/713

INVESTIGADOR RESPONSÁVEL:

Filipa Isabel Martins Borlinhas

RESPONSÁVEL NO IPOLFG-EPE

Técnica coordenadora Ana Cristina Vicente

SERVIÇO:

Radiologia

PARECER DO CONSELHO DE INVESTIGAÇÃO

O projecto aborda questões pertinentes para o diagnóstico em oncologia, utiliza técnicas recentes e em pleno desenvolvimento enquadrando-se nos objectivos e metodologias defendidas para a investigação no IPOLFG-EPE

Professora Doutora Paula Chaves
Directora do Centro de Investigação
Lisboa, 20-06-2011

ANEXO 2 – Consentimento Informado

Consentimento Informado da Participação no Estudo RM Mama

Quantificação da Difusão em Ressonância Magnética da mama

Informação à participante no estudo

Está a ser realizado um estudo, no âmbito de Mestrado em Radiações Aplicadas às Tecnologias da Saúde no ramo de Ressonância Magnética, que incide na avaliação quantitativa das lesões da mama por Difusão em Ressonância Magnética. Este projecto tem como objectivo a optimização de uma técnica que pode possibilitar uma interpretação mais segura e completa das imagens adquiridas, bem como prever e servir de termo de comparação para os resultados das biopsias e citologias das alterações mamárias.

O estudo consiste em realizar uma sequência adicional muito parecida com a que é realizada no exame normal por Ressonância Magnética, mas com parâmetros diferentes. O exame que vem fazer é realizado na íntegra e seguirá o processo normal, apenas se adiciona, a meio do exame, uma sequência que permite obter os dados necessários para o projecto.

Assim, a participante no estudo terá de permanecer aproximadamente entre 4 a 6 minutos adicionais dentro do equipamento de Ressonância Magnética. Os ruídos que se ouvem durante o exame normal serão os mesmos que serão produzidos durante a sequência adicional e a posição em que realiza o exame normal é mantida. Os dados e informações serão recolhidos anonimamente sendo tratados pela investigadora responsável de forma sigilosa. Os resultados do estudo serão posteriormente publicados mas a identidade das participantes nunca será revelada.

O benefício deste estudo consiste na melhoria de um método de avaliação das lesões da mama, para que seja possível um avanço ao nível da classificação e identificação das mesmas. Para levar este estudo a cabo é necessário obter dados de uma amostra considerável de utentes que venham realizar Ressonância Magnética mamária no Instituto Português de Oncologia de Lisboa, Francisco Gentil, E.P.E. Tem o direito de decidir livremente aceitar ou recusar em qualquer momento a sua participação no estudo, sem que os seus direitos e a assistência prestada sejam comprometidos.

Tem todo o tempo que necessita para reflectir sobre a proposta de participação.

Grata pela sua atenção,

Técnica de Radiologia Filipa Borlinhas

DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO INFORMADO

Considerando a “Declaração de Helsínquia” da Associação Médica Mundial
(Helsínquia 1964; Tóquio 1975; Veneza 1983; Hong Kong 1989; Somerset West 1996 e Edimburgo 2000)

Designação do Estudo: Quantificação da Difusão em Ressonância Magnética da mama

Eu, abaixo-assinado, _____
(nome completo da utente), compreendi a explicação que me foi fornecida acerca do projecto de carácter científico que se tenciona realizar, bem como do estudo em que serei incluído.

Foi-me dada oportunidade de fazer as perguntas que julguei necessárias e a todas obtive resposta satisfatória.

Tomei conhecimento de que, de acordo com as recomendações da Declaração de Helsínquia¹, a informação ou explicação que me foi prestada incluiu os objectivos, os métodos, os benefícios previstos, os riscos potenciais e o eventual desconforto.

Além disso, foi-me afirmado que tenho o direito de recusar em qualquer momento a minha participação no estudo, sem que isso possa ter como efeito qualquer prejuízo no exame de Ressonância Magnética mamária que vim realizar.

Por isso, consinto que me seja aplicado o método proposto pela investigadora.

Data: ___ / ___ / 2011

Assinatura da utente:

A Investigadora responsável:

Nome: Filipa Borlinhas

Assinatura:

<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/17c.pdf>
(consultado no dia 28/02/2011)

ANEXO 3 – Tabela resumo do perfil das utentes consideradas no estudo

| Número de lesão (N=23) | Idade (anos) | Tipo de Lesão | Tipo Histológicos de Lesões | Verificação do resultado |
|------------------------|--------------|---------------|-----------------------------|--------------------------|
| 1 | 49 | Benigna | FA | Biópsia |
| 2 | 48 | Benigna | FA | Biópsia |
| 3 | 62 | Maligna | CDI | Cirurgia |
| 4 | 62 | Maligna | CDI | Cirurgia |
| 5 | 46 | Maligna | CDI | Cirurgia |
| 6 | 46 | Benigna | FA | Biópsia |
| 7 | 46 | Maligna | CDI | Cirurgia |
| 8 | 71 | Maligna | CDIS | Cirurgia |
| 9 | 60 | Maligna | CDI | Cirurgia |
| 10 | 57 | Maligna | CDI | Cirurgia |
| 11 | 46 | Maligna | CDI | Cirurgia |
| 12 | 49 | Maligna | CDI | Cirurgia |
| 13 | 62 | Maligna | CLI | Cirurgia |
| 14 | 76 | Maligna | CDI | Cirurgia |
| 15 | 83 | Maligna | CDI | Cirurgia |
| 16 | 58 | Maligna | CDI | Cirurgia |
| 17 | 40 | Maligna | CDIS | Cirurgia |
| 18 | 48 | Maligna | CDI | Cirurgia |
| 19 | 74 | Maligna | CDI | Cirurgia |
| 20 | 81 | Maligna | CLI | Cirurgia |
| 21 | 61 | Maligna | CDI | Cirurgia |
| 22 | 59 | Maligna | CDI | Cirurgia |
| 23 | 68 | Maligna | CDI | Cirurgia |

Abreviaturas: N – Número de lesões consideradas; FA – Fibroadenoma; CDI – Carcinoma Invasivo Ductal; CDIS - Carcinoma Ductal In Situ; ILC - Carcinoma Lobular Invasivo.