

AVANÇOS DA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA MAMÁRIA NO DIAGNÓSTICO DO CARCINOMA DA MAMA

Didier Costa¹, Luísa Nogueira² & Eduardo Ribeiro³

^{1,2,3} Área Científica da Radiologia, ESTSP- IPP,
Gaia, PORTUGAL

¹dmc@estsp.ipp.pt, ²lpn@estp.ipp.pt, ³efr@estsp.ipp.pt

RESUMO

A Ressonância Magnética Mamaria (RMM), ao longo da década, tem demonstrado um franco desenvolvimento no diagnóstico e caracterização do Carcinoma Mamário.

O objectivo deste trabalho científico é demonstrar, através de uma revisão bibliográfica, os avanços desta modalidade na avaliação das lesões da mama, tendo em conta as características: elasticidade (Elastografia), bioquímicas (Espectroscopia), celularidade (Difusão) e vascularização (Perfusão). A avaliação destas em consonância com as morfológicas e cinéticas (RMM), permitem um aumento da especificidade da RMM, reduzindo assim o número de biopsias desnecessárias.

Contudo estas evoluções técnicas devem estar em consonância com a inovação em questões de software de processamento de Imagem e hardware dos equipamentos de Ressonância Magnética.

Palavras chave: Carcinoma da mama; Espectroscopia mamária; Difusão mamária; Elastografia por ressonância magnética; Perfusão mamária.

ABSTRACT

Breast Magnetic resonance (BMR) over the decade has shown an exponential growth in the diagnosis and characterization of breast carcinoma.

The aim of this scientific work is to demonstrate through a review the progress of this modality in the evaluation of breast lesions, taking into account the characteristics: elasticity (elastography), biochemical (Spectroscopy), cellularity (diffusion) and vascularization (perfusion). The evaluation of these in line with the morphological and kinetic (RMM) allows an increase in the specificity of BMR, thus reducing the number of unnecessary biopsies

Yet these technical developments should be in line with the innovation on issues of image processing software and hardware equipment of MRI (3 Tesla).

Keywords: Breast cancer, Breast Spectroscopy; Breast Diffusion , Magnetic Resonance Elastography; Breast Perfusion.

1. INTRODUÇÃO

A Ressonância Magnética Mamária (RMM), tornou-se numa importante ferramenta no diagnóstico da patologia mamária apresentando elevada sensibilidade para detectar carcinoma ductal invasivo, extensão tumoral, detecção multicêntrica/multifocal e conseqüente avaliação da mama contralateral. No entanto apresenta uma especificidade muito variável, em diferentes estudos analisados, apresentando valores entre 20%-100% (Hendrick, 2008; Sinha,2009). Devido a este facto a abordagem diagnóstica dos tumores mamários, deve ser efectuada através da avaliação morfológica, estudo cinético e estas combinadas novas técnicas ^(1,2,3), nomeadamente a espectroscopia, a difusão, a perfusão e a elastografia.

2. NOVAS TÉCNICAS DA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA MAMÁRIA

2.1. Espectroscopia Mamária

A Espectroscopia Mamária permite o estudo de lesões até a uma dimensão de 1 cm, permitindo determinar a natureza e a concentração dos metabolitos presentes no tecido mamário.

A quantificação dos metabolitos é obtida a partir de uma estimulação selectiva de um voxel (single-voxel) ou vários vóxeis (multivoxel) colocados na área de interesse, obtendo-se um espectro baseado na quantificação do sinal obtido (pico espectral), que é directamente proporcional a concentração dos metabolitos (figura 1). A concentração destes metabolitos é expressa em partes por milhão (ppm) sendo que o metabolito com maior sensibilidade (Hendrick, 2008) para demonstrar actividade/metabolismo tumoral nos tumores mamários é a presença do pico de colina total (tCho), que apresenta frequência de 3,2ppm no respectivo espectro (figura1).

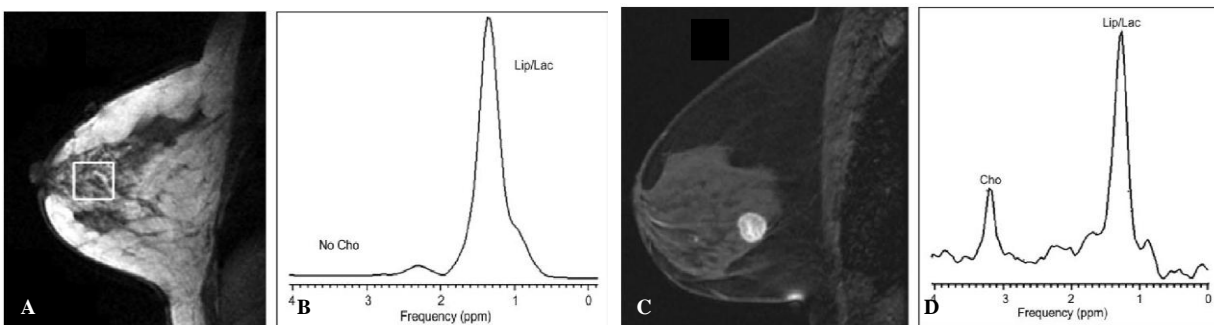


Figura 1. A) Imagem Sagital T1 de uma lesão benigna. B) Respeetivo espectro da lesão em A, apresentando um baixo pico do total dos compostos de colina (tCho), confirmando uma lesão benigna. C) Imagem Sagital T1 com saturação, após a injeção de produto de contraste, de uma lesão maligna (carcinoma ductal invasivo). D) Respeetivo espectro da imagem C a demonstrar um pico positivo de tCho (3,2 ppm). Bartella, L., et al. (2006).

Vários estudos foram desenvolvidos no sentido de avaliar a sensibilidade e especificidade do pico de tCho no estudo dos tumores mamários antes de 2002, encontrando-se os resultados descritos na tabela 1 (Hendrick , 2008).

Tabela 1. Sumário dos estudos de Espectroscopia antes de 2002.

Autor (Ano de publicação)	Número de pacientes	Sensibilidade	Especificidade
Roebuck et al (1998)	17	70%	86%
Gribbestad et al (1998)	12	(apenas casos com carcinoma)	
Kvistad et al (1999) 82%	22	82%	82%
Yeung et al (2001)	30	92%	83%
Jagannathan et al (2001)	67	78%	86%
Thomas et al (2001)	8	67% (apenas 2 lesões benignas)	
Cecil et al (2001)	38	83%	87%
Katz-Brull et al (2002)	153	83%	85%

Fonte: O autor baseado Hendrick, E. R., (2008)

Meysami S., et al, (2005) desenvolveu um estudo em 55 pacientes, utilizando a técnica de espectroscopia single-voxel, pela qual quantificou o tCho de forma a avaliar a exactidão diagnóstica dos quatro médicos radiologistas que participaram no estudo. Utilizou-se a RMM convencional (morfologia e cinética) e esta em combinação com a espectroscopia, sendo esta ultima técnica a que resultou numa maior sensibilidade, especificidade, exactidão e acordo entre os 4 quatro médicos radiologistas na classificação das lesões-.

Um estudo realizado por Bartella L., et al, (2006), em 56 mulheres com lesões superiores a 1 cm, num total de 57 lesões, verificou que 31 lesões eram malignas e 26 benignas, comprovadas histologicamente. Na análise espectroscópica 34 das 57 lesões apresentavam um pico de tCho elevado, isto é, das 31 lesões malignas conhecidas, todas foram identificadas com características de malignidade pela espectroscopia. Das 26 lesões benignas, 3 apresentaram pico de tCho, compatíveis com lesão maligna. Neste estudo a espectroscopia apresentou uma sensibilidade de 100% e uma especificidade de 88%.

Tse, G., et al, (2003), avaliou lesões malignas, benignas e tumores filóides com a espectroscopia, concluindo que a técnica é útil no estudo de lesões superiores a 1,5 cm, mas encontrou dificuldade em determinar o valor *borderline* de malignidade do tCho.

Com base nos diferentes estudos, refere-se que a espectroscopia deve ser utilizada em combinação com RMM convencional e apesar destes resultados indiciarem um aumento de especificidade na diferenciação das lesões, deve-se ter em atenção que lesões benignas podem apresentar picos de tCho elevados. A utilização de equipamentos de 3T, permitirá uma quantificação mais exacta do pico de colina e da relação sinal ruído, permitindo uma melhor diferenciação de lesões benignas de malignas.

2.2. Difusão Mamária

A Difusão Mamária é uma técnica que se encontra dependente do factor b , variando este de acordo com o tecido em estudo, pois quanto maior for o valor de b menor será o sinal do tecido circundante, mas também do tecido em estudo.

Esta técnica permite obtenção de informação sobre a difusão da água no espaço extracelular (movimentos Brownianos), permitindo a estimativa da celularidade e arquitectura do tecido. A extensão do movimento translacional da difusão da molécula é medida pelo *apparent diffusion coefficient* (ADC). Tecidos tumorais apresentam diminuição do ADC, quando comparados com tecidos normais, porque apresentam aumento do tecido intracelular, diminuição da permeabilidade das membranas, tumefacção da célula ou destruição celular (figura 2).

Marini, C., et al, (2007) efectuou um estudo em 60 mulheres (81 lesões) com factores de ponderação à difusão (b) de 0 e 1000. O diagnóstico das lesões foi de 18 quistos, 21 nódulos benignos e 42 nódulos malignos. Os valores de ADC [(média \pm desvio padrão) $\times 10^{-3}$ mm²/s] encontrados foram de 2.25 \pm 0.26 para quistos, 1.48 \pm 0.37 para lesões benignas e 0.95 \pm 0.18 para lesões malignas (variando de acordo com a patologia tumoral). O limiar de ADC que permite distinguir as lesões benignas de malignas foi permitido de 1.1 $\times 10^{-3}$ mm²/s é o limiar de ADC, com especificidade de 81% e sensibilidade de 80%.

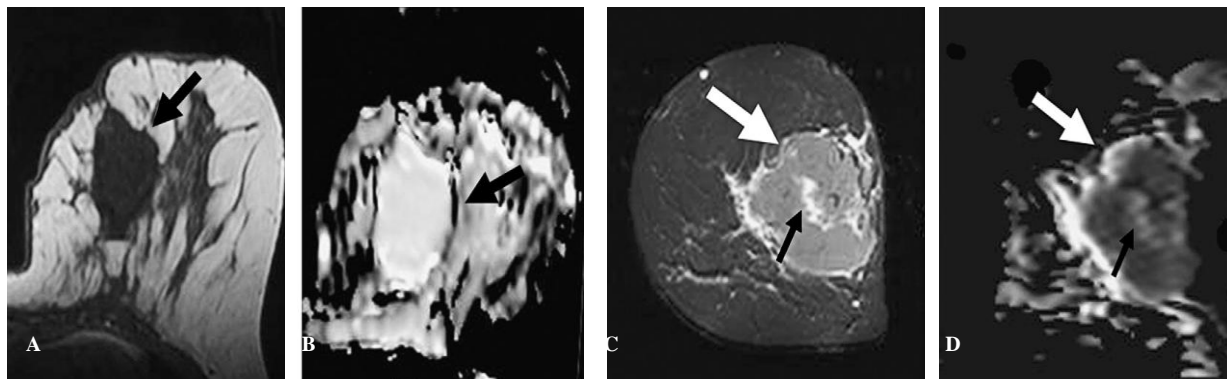


Figura 2. A) Imagem ponderada em T1 de um fibroadenoma com hiposinal (seta preta). B) Mapa ADC da imagem em A a demonstrar um valor elevado de ADC (hipersinal), típico de uma lesão benigna (seta preta). C) Imagem ponderada em T2 com saturação de gordura de carcinoma ductal invasivo, a demonstrar uma parte central necrótica com hipersinal (seta preta) e uma periferia com hiposinal. D) Mapa de ADC da imagem C) verificando um hiposinal na periferia (seta branca) e hipersinal no centro (seta preta), compatível com lesão maligna. Razek, A., et al (2010).

Rubesova E., et al, (2006), num estudo em 78 mulheres (110 lesões), avaliou a histologia das lesões com o coeficiente de difusão aparente (ADC) em pacientes com lesões mamárias indefinidas de forma a definir um limiar de ADC, que permitisse distinguir lesões benignas de malignas. O limiar de ADC encontrado que permite distinguir uma lesão maligna de benigna foi de 1.13 $\times 10^{-3}$ mm²/s, muito aproximado do valor encontrado noutra estudo (Marini et al, 2007) apresentando uma sensibilidade e especificidade de 86 %.

Yabuuchi; H, et al, (2006) utilizou a RMM convencional conjuntamente com valores de ADC para determinar o grau de celularidade do tumor filóide. Estes eram posteriormente sujeitos a confirmação histológica. Verificou que existia boa correlação entre os achados da RMM e mapa ADC com a avaliação histológico, demonstrando as duas técnicas capacidade de distinção, classificando-os de forma correcta em benignos, intermédio e malignos.

Guo., et al, (2002) e Woodhams, R., et al, (2005) confirmaram que os tumores malignos apresentam um ADC significativamente mais baixo do que o ADC das lesões benignas e tecido mamário normal, devido ao aumento da celularidade

Esta técnica apresenta algumas limitações, especialmente devido à distorção geométrica provocada pelas diferenças de susceptibilidade entre os tecidos, aumentando os artefactos com o campo magnético e com a duração da sequência. Um estudo desenvolvido por Kuroki et al, (2004), utilizou a técnica de aquisição paralela em difusão, e Kinoshita, et al,(2004) a sequência *half-fourier acquisition single-shot turbo spin eco* (HASTE).. Esta sequência permitiu adquirir imagens com menos artefactos, mas apresentou menor capacidade na detecção tumoral.

2.3. Elastografia Mamária por Ressonância Magnética

É uma técnica que permite o estudo da elasticidade e viscosidade dos tecidos. Estes parâmetros são quantificados através da propagação de ondas mecânicas acústicas de baixa frequência (65 Hertz) sobre o tecido mamário, sendo posteriormente quantificadas de acordo com o grau de rigidez as lesões. (figura 3).

Sinha et al (2009), refere que as lesões malignas apresentam um grau de rigidez superior as benignas (figura 3). Um artigo publicado por Lorenzen(2003), verificou que a distinção entre lesões malignas e benignas, em função do grau de rigidez, por vezes apresenta sobreposição em termos elasticidade dos tecidos.

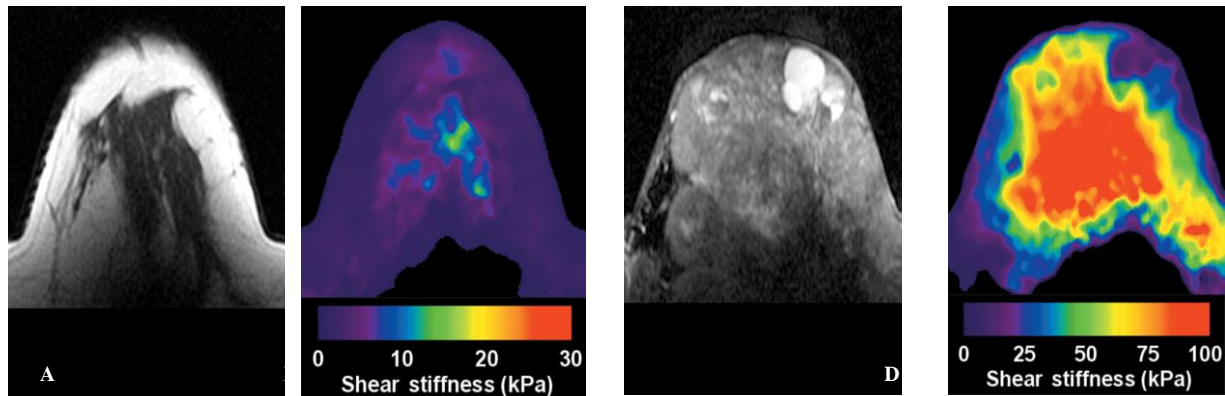


Figura 3. A) Imagem ponderada em T1 de uma mama normal. B) Elastograma da imagem A a demonstrar uma área de baixa rigidez correspondente ao tecido glandular (cor verde). C) Imagem ponderada em T2 com saturação de gordura, a demonstrar uma lesão maligna com componente cística ou necrótica anteriormente. D) Elastograma correspondente a imagem C a confirmar lesão, e a demonstrar uma área de grande rigidez central (cor vermelha). Siegmann, K., (2009).

Siegmann, K., et al, (2009), estudou 57 lesões em 57 pacientes. Desenvolveu um estudo em que a análise das lesões foi efectuada por RMM com contraste em combinação com a elastografia e resultados comprovados por avaliação histopatológica. Os resultados da RMM com contraste demonstraram uma sensibilidade de 97,3% e especificidade de 55%. A combinação da RMM com contraste e elastografia demonstrou que a especificidade podia aumentar de 75% para 90%, em função dos limiares estabelecidos em cada uma das técnicas

A tecnologia da elastografia na RMM não se encontra plenamente desenvolvida para uso clínico, apresentando contudo resultados clínicos bastante promissores.

2.4. Perfusão Mamária

A Perfusão Mamária pode ser realizada com ou sem contraste. A perfusão com uso do contraste (mais utilizada) requer elevada resolução temporal, de forma a permitir a detecção de alterações rápidas do sinal quando o contraste se perfunde para o local de interesse, observando-se alterações da susceptibilidade T2* aquando da passagem do primeiro bolus. Quanto maior for redução do T2 * maior será a perfusão vascular correspondendo a área de angiogênese do tumor (Kuhl, et al.,(1997)).

Huang, W., et al, (2004) demonstrou que RMM convencional apresentava uma sensibilidade de 100% e especificidade de 62,5%, melhorando esta para 82,4% aquando da utilização da RMM convencional com a espectroscopia mamária e para 100% com a combinação das duas técnicas anteriores com a perfusão.

Sinha, S., et al, (2009) refere um estudo em 30 pacientes, efectuando um estudo de perfusão com base numa sequência ponderada em T1 (inversão recuperação turbo field echo), utilizando o modelo de deconvolução obtendo parâmetros de fluxo, volume do tumor e distribuição, tempo médio de trânsito e extracção do produto de contraste do tumor. Esta técnica permitiu uma correcta formação dos mapas paramétricos em lesões malignas mas não nas benignas devido à dificuldade em distinguir a lesão do tecido normal. Conclui-se neste estudo que a perfusão vascular é mais difundida em tumores malignos, confirmando a heterogeneidade que define os tumores malignos.

Outro estudo efectuado pela mesma autora, com aplicação da sequência eco planar imaging (EPI) em vez da inversão recuperação turbo field echo, com cobertura espacial de toda a mama, obteve dados de fluxo e volume regional de sangue nas lesões mamárias.

3. CONCLUSÃO

Estas novas técnicas ainda estão em desenvolvimento. Apresentam resultados iniciais promissores no que se refere ao aumento da sensibilidade e especificidade na aplicação da RM ao estudo da patologia mamária, contribuindo para uma provável redução do número de biopsias e aumentando a especificidade de diagnóstico.

Estes avanços não prescindem dos exames de RMM convencional, devendo estas técnicas ser utilizadas em combinação para que não ocorra uma sobreposição de resultados/diagnóstico de patologia benigna e maligna. A RMM, com estas evoluções técnicas está dependente da inovação em questões de software de processamento de Imagem e hardware dos equipamentos de Ressonância Magnética (3 Tesla).

4. REFERÊNCIAS

Bartella, L., et al. (2006). Proton MR Spectroscopy with Choline Peak as Malignancy Marker Improves Positive Predictive Value for Breast Cancer Diagnosis - Preliminary Study. *Radiology*, 239, n° 3, 686-692.

Guo, Y. et al, (2002). Differentiation of clinically benign and malignant breast lesions using diffusion-weighted imaging. *Journal of Computer Assisted Tomography*, 16, 172-178.

Hendrick, E. R., (2008). *Breast Mri: Fundamentals and Technical Aspects: New developments in Breast Magnetic Resonance Imaging*. New York, USA: Springer Science.

Huang W., et al, (2004). Detection of breast malignancy: diagnostic MR protocol for improved specificity. *Radiology*, 232, 585-591.

Kinishota, T., et al, (2002). Diffusion weighted half-fourier acquisition single-shot turbo spin eco imaging in breast tumors: differentiation of invasive ductal carcinoma from fibroadenoma. *Journal of Computer Assisted Tomography*, 26, 1042-1046.

Kuhl C., et al.(1997), Breast neoplasms: T2* susceptibility-contrast. First-pass perfusion MR imaging. *Radiology*, 202, 87-95.

Kuroki, Y. Diffusion weighted imaging of breast cancer with the sensitivity encoding technique: analysis of the apparent coefficient value. *Magnetic Resonance in Medicine*, 15,79-85.

- Kuroki, Y.; Nasu, K. (2008). Advances in breast MRI: diffusion-weighted imaging of the breast. *Breast Cancer*, 15, 212–217.
- Lorenzen J., (2002). MR Elastography of the breast: preliminary clinical results. *Rofo*, 174, 830-834.
- Marini. C., et al, (2007). Quantitative diffusion weighted MR imaging in the differential diagnosis of breast lesion. *European Radiology*, 17, 246-255.
- Meysami S. et al, (2005). Adding in vivo quantitative ¹H MR spectroscopy to improve diagnostic accuracy of breast MR imaging: preliminary results of observer performance study at 4.0 T. *Radiology*, 236, 465-475.
- Razek, A., et al (2010). Diffusion Wheighted MR Imging of the Breast. *Academic Radiology*, 17, 382-386.
- Rubesova, E., (2006). Quantitative diffusion imaging in breast cancer: a clinical prospective study. *Journal of Magnetic Resonance* , 24, 319–324.
- Siegmann, K., (2009). Diagnostic value of MR elastography in adittion to contrast enhanced MR imaging- intial results. *European Radiology*, 20, 318-325.
- Sinha S.; (2009). Recent Advances in Breast MRI and MRS–Review Article. *NMR in Biomedicine*, 22, 3-16.
- Tozaki, M. et al, 2006. Dynamic high-spatial-resolution MR imaging of invasive ductal carcinoma: influence of histological scirrhous component on MR descriptors. *Magnetic Resonance in Medicine*, 5, 137-146.
- Tse, G., et al, (2003). Characterization of lesions of the breast with proton MR spectroscopy: comparison of carcinomas, benign lesions, and phyllodes tumors. *American Journal of Radiology*, 181,1267-1272.
- Woodhams, R., et al, (2005). Diffusion weighted imaging of malignant breast tumors: the usefulness apparent diffusion coefficient (ADC) value and ADC map for the detection of malignant breast tumors and evaluation of cancer extension. *Journal of Computer Assisted Tomography*, 29, 644-649.
- Xydeas, T., et al, (2005). Magnetic resonance elastography of the breast: correlation of signal intensity data whit viscoelastic properties. *Investigative Radiology*, 40, 412-420.
- Yabuuchi; H., et al, (2006). Pyllodes tumor of the breast: correlation between MR findings and histologic grade. *Radiology*, 241, 702-709.

ICH Gaia-Porto 2010, ESTSP-IPP

Acordo de Publicação e Atribuição de Direitos de Autor

Contrato: Temos o privilégio de publicar seu artigo no 1º Congresso Internacional de Saúde Gaia-Porto (coletivamente "ICH Gaia-Porto/AA"). Pela apresentação do seu trabalho, decide conceder ao ICH Gaia-Porto/AA ICH todo o direito, título e interesse, incluindo direitos de autor no e para o artigo tal como aparece nas Actas do ICH Gaia-Porto/AA ("o Artigo"). A gestão dos direitos de autor de todos os artigos será mantida pelo ICH Gaia-Porto.

Direitos Reservados pelo Autor(es): Decide manter e reserva para si uma licença não-exclusiva: 1.) fotocopiar o Artigo para o seu uso próprio em actividades de ensino; e 2.) publicar o Artigo, ou permitir que este seja publicado, como parte de qualquer livro que possa escrever, ou em qualquer antologia de que seja um editor, na qual o seu Artigo é incluído ou que se expanda ou seja elaborada sobre o Artigo, a menos que a antologia seja feita principalmente a partir ICH Gaia-Porto/AA. Como condição de reserva desse direito, concorda que ao ICH Gaia-Porto/AA será dado crédito pela primeira publicação, e o apropriado aviso de direitos de autor será exibido no trabalho (tanto no trabalho como um todo como, quando aplicável, também no artigo) sempre que a publicação ocorra.

Direitos do ICH Gaia-Porto 2010, ESTSP-IPP: Este acordo significa que ICH Gaia-Porto/AA terá os seguintes direitos exclusivos, entre outros: 1.) licença para resumos, citações, extractos, separatas e / ou traduções da obra para publicação, 2.) licença para reedições do Artigo de terceiros para fotocópia de ensino; 3.) para conceder licenças a outros para criar resumos do Artigo 4.) para conceder licenças para editores secundário para que reproduzam o Artigo na impressão, microform, ou qualquer suporte informático legível, incluindo bases de dados electrónicas on-line. Isto inclui o licenciamento do Artigo para a inclusão em uma antologia do ICH Gaia-Porto/AA 2010.

Garantias: Garante que o Artigo não tenha sido previamente publicado de nenhuma forma, que não concedeu nenhuma licença ou transferência para ninguém no que respeita à sua autoria no mesmo, e que é(são) o(s) autor(es) único(s) e, de forma geral têm o direito de fazer as concessões ao ICH Gaia-Porto/AA. Todas as excepções devem ser descritas a seguir. Garante que o Artigo não: prejudica/difama ninguém, invade a privacidade de ninguém, infringe direitos autorais de alguém, ou infringe qualquer lei ou direito comum a todos. Concorda em indemnizar o ICH Gaia-Porto/AA em relação a qualquer reivindicação ou acção alegando factos que, se verdadeiros, constitui uma violação de qualquer das garantias anteriores.

Relativamente aos Funcionários Governamentais: Algumas das concessões anteriores e garantias não se aplicam se o documento foi escrito por funcionários do Governo agindo no âmbito das suas funções. Os funcionários do Governo reservam-se o direito de reproduzir o livro para fins relacionados com o mesmo, fazendo um pedido no momento da submissão do Artigo. Se nenhum direito autoral pode ser afirmado neste trabalho e deve ser considerado no domínio público, o ICH Gaia-Porto/AA deve ser notificado no momento da submissão do artigo.

Conclusão: Esta é a totalidade do acordo entre o autor e o ICH Gaia-Porto/AA e só pode ser modificado por escrito. Ele não se aplicará se não publicar o seu artigo no ICH Gaia-Porto/AA 2010.