

Sequência de difusão em ressonância magnética nuclear mamária: aspectos técnicos e aplicações

Diffusion sequence in breast magnetic resonance imaging: technical aspects and applications

Every Mamona Rocha¹
Marina Loyola Dantas²
Naíla Rocha de Medeiros³
André Boechat Gomes¹

Palavras-chave

Doenças mamárias
Imagem por ressonância
magnética
Técnicas e procedimentos
diagnósticos

Keywords

Breast diseases
Magnetic resonance imaging
Diagnostic techniques and
procedures

Resumo

O câncer de mama é o segundo tipo de câncer mais frequente no mundo e também o mais comum entre as mulheres. A alta taxa de mortalidade pode estar relacionada com o fato de a doença ser diagnosticada em estados avançados. A ressonância magnética (RM) das mamas tem mostrado ser um poderoso método adjunto a mamografia e ultrassonografia no diagnóstico das patologias mamárias. A RM das mamas oferece informações relacionadas à morfologia da lesão e sobre aspectos funcionais como a cinética de realce do contraste, apresentando alta sensibilidade, mas baixa especificidade para caracterização do tumor mamário. Entretanto, existe uma sobreposição entre os achados benignos e malignos. Imagem de difusão é uma modalidade que faz uso de RM para representar a mobilidade de moléculas de água em um voxel determinado por meio da aplicação de gradientes. Esta imagem é única e oferece um diferente mecanismo de contraste do que o observado em imagens ponderadas em T1 e T2, sequências convencionais, que possuem limitações quanto à especificidade. Assim, esta nova sequência é uma ferramenta útil para detecção e caracterização tumoral, ajudando a diferenciar lesões benignas e malignas, classificação e estágio do câncer de mama, assim como monitoração da resposta do paciente a quimioterapia.

Abstract

Breast cancer is the second most common cancer worldwide and the most common among women. The high mortality rate may be related to the fact that the disease is diagnosed in advanced stages. Magnetic resonance imaging (MRI) of the breasts has proved to be a powerful method adjunct to mammography and ultrasound on the breast pathologies diagnosis. Breast MRI provides information related to the morphology of the lesion and on functional aspects such as the kinetics of contrast enhancement, showing high sensitivity but low specificity for breast tumor characterization. However, there is an overlap between benign and malignant findings. Diffusion-weighted is a method that makes use of MRI to represent the mobility of water molecules in a given voxel for applying gradient. This sequence provides images different from those observed on T1 and T2, conventional sequences weighted images. Thus, this sequence is a useful tool for detecting and characterizing tumor, helping to differentiate benign and malignant lesions, classification and stage of breast cancer, as well as monitoring patient response to chemotherapy.

¹Serviço de Ressonância Magnética. Clínica de Assistência à Mulher (CAM) – Salvador (BA), Brasil.

²Laboratório Avançado de Saúde Pública, Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz, Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ) – Salvador (BA), Brasil.

³Serviço de Ressonância Magnética, Hospital do Subúrbio – Salvador (BA), Brasil.

Endereço para correspondência: Marina Loyola Dantas – Rua Waldemar Falcão, 121 – Candéial – CEP: 40296-710 – Salvador (BA), Brasil – E-mail: marinaloyoladantas@gmail.com

Conflito de interesse: não há

Introdução

O câncer de mama é o segundo tipo de câncer mais frequente no mundo e também o mais comum entre as mulheres. Acima dos 35 anos, a incidência da doença cresce de forma rápida e progressiva. Dados estatísticos apontam o aumento da incidência tanto nos países desenvolvidos como nos em desenvolvimento. No Brasil, a estimativa de novos casos esperados para 2012 é de 52.680¹ (D).

Quanto à taxa de mortalidade na população mundial, a média de sobrevivência após 5 anos corresponde a 61%. O número de mortes em 2008 corresponde a 12.098, sendo 11.969 mulheres e 129 homens. A alta taxa de mortalidade pode estar relacionada com fato da doença ser diagnosticada em estados mais avançados¹ (D).

Para mulheres a partir dos 40 anos, é recomendado o exame clínico das mamas e também a mamografia no diagnóstico precoce¹ (D). As vantagens da mamografia para o rastreamento do câncer de mama já foram bem estabelecidas (como imagens de alta qualidade utilizando baixas doses de radiação), inclusive seus benefícios na diminuição da mortalidade²⁻⁵ (D, A, B A). Apesar dos benefícios já constatados da mamografia, este método bidimensional possui limitações principalmente em mamas densas. Nestes casos, a taxa de falso-negativo no diagnóstico do câncer pode variar entre 4–34%⁶ (D).

Diante deste quadro, a ressonância magnética (RM) das mamas tem mostrado ser um poderoso método adjunto à mamografia e à ultrassonografia. A RM das mamas oferece informações relacionadas à morfologia da lesão e também sobre aspectos funcionais como a cinética de realce do contraste⁷ (D).

As principais indicações para RM das mamas estão relacionadas à investigação do diagnóstico de câncer comprovado; estadiamento da lesão; doença residual; recidiva tumoral; sítio primário oculto na mama na presença de carcinoma axilar e resposta à quimioterapia neoadjuvante³⁻⁵ (A, B, A).

A RM apresenta alta sensibilidade (89–100%), mas baixa especificidade para caracterização do tumor mamário^{5,7,8} (A, D, B). Entretanto, existe uma sobreposição entre os achados benignos e malignos, o que resulta na variação da especificidade de 50–90%^{7,9-11} (D, B, D, B). Esta diferença pode ser decorrente do número de falsos-positivos relacionados à terapia hormonal, ciclo menstrual, alterações proliferativas, papilomas, linfonodos intramamários, mastite e fibroadenomas^{5,12} (A, B).

Um exame de RM das mamas requer um agente de contraste paramagnético intravenoso, geralmente um quelato de gadolínio, para aumentar a sensibilidade do estudo⁵ (A). O uso do contraste reforça a sensibilidade da RM (71–100%)⁷ (D). Con-

tudo, a especificidade varia entre 75–98%, acarretando biópsias desnecessárias^{13,14} (B, A). A especificidade da RM mamária pode ser aumentada através do uso da sequência de difusão.

Portanto, devido a fatores fisiológicos e também patológicos, nem sempre é possível fazer o diagnóstico diferencial entre lesões benignas e malignas apenas com imagens da RM convencional. Estudos como Englander et al.¹⁵ (D), Sinha e Sinha¹⁶ (B) e Guo et al.¹⁷ (B) têm investigado técnicas funcionais de RM, como das imagens pesadas em difusão, para melhorar a especificidade da RM na avaliação das lesões mamárias¹⁸ (B).

Com isto, a proposta deste estudo foi avaliar a importância da sequência de difusão na RM mamária, abordando os aspectos técnicos da mesma e suas aplicações no auxílio à diferenciação das lesões benignas e malignas.

Metodologia

Para obtenção das fontes primárias foi realizada uma revisão bibliográfica na base de dados virtual PubMed/MedLine e SciELO, no período de julho a dezembro de 2011. Foram utilizados os descritores: “MRI AND breast cancer”, “MRI AND diffusion”, “diffusion-weighted AND ADC”.

Foram incluídos os artigos mais citados escritos nas línguas inglesa e portuguesa que abordavam temas como: sequência de difusão na RM mamária, aspectos técnicos da sequência de difusão na RM mamária e suas aplicações na diferenciação das lesões benignas e malignas, totalizando 31 trabalhos. Foram excluídos deste estudo artigos em idioma não citado acima.

Após seleção dos artigos, em conformidade com o assunto proposto, foram analisados os dados.

Discussão

Difusão na ressonância magnética

Origem e utilidades

Imagem de difusão é uma modalidade que faz uso de RM para representar a mobilidade de moléculas de água em um voxel determinado por meio da aplicação de gradientes de difusão. Os gradientes são bobinas internas que formam uma diferença de potencial e promovem uma alteração linear da intensidade e direção do campo magnético principal.

A imagem de difusão é única e oferece um diferente mecanismo de contraste do que o observado em imagens ponderadas em T1 e T2 convencionais, que possuem limitações quanto à especificidade. Avaliação de imagens adquiridas da mama com sensibilização para a difusão de moléculas de água tem o

potencial para desempenhar um papel adjuvante na avaliação do tecido mamário¹⁹ (D).

Houve um relato antigo da sequência de difusão em 1965 por Stejskal e Tanner²⁰ (A), que conseguiram ver o movimento da água em uma direção por vez utilizando uma sequência eco planar *spin echo* ponderada em T2; esta era uma sequência ainda demorada e o mínimo de movimento era suficiente para borrar toda a imagem. Por um bom tempo, os testes em cima dessa sequência continuaram, mas o método foi somente introduzido em meados dos anos 1990, devido à demanda de sequências rápidas e o surgimento de *hardwares* mais potentes, em específico os gradientes, passando a poder ser aplicada clinicamente por conta da viabilidade das sequências gradiente eco de pulso único²¹ (B).

Assim, por duas décadas, a sequência de difusão (SD) foi aplicada para a avaliação de doenças intracranianas, tais como acidentes cerebrovasculares, trauma, epilepsia, depressão, demência e de neurotoxicidade¹⁸ (B). A SD tem mostrado ser capaz de detectar alterações precoces ou sutis no interior do cérebro antes que qualquer alteração visível possa ser vista na imagiologia morfológica convencional^{21,22} (B, D).

Ainda na década de 1990, uma série de avanços tecnológicos, como o desenvolvimento de sequências de imagem ultrarrápida, levaram a uma redução de artefatos de movimento permitindo o uso da difusão em sítios extracranianos, incluindo abdômen e pelve^{22,23} (D). Há pouco tempo que sua aplicação se estendeu a outras regiões; a região mais recente é a utilização da SD no corpo todo. Para todas suas aplicações diversos estudos ainda estão sendo feitos para estabelecer padrões de difusão²⁴ (D).

O desenvolvimento da imagem eco planar (EPI), gradientes rápidos e de alta amplitude, bobinas de múltiplos canais, e aquisição de imagem paralela tem sido fundamental na ampliação das aplicações da SD. Em particular, a introdução da técnica de aquisição paralela, o que permitiu redução do comprimento do trem de ecos, e o tempo de enchimento do espaço k, conduziu a uma substancial diminuição de artefato de movimento na aquisição de imagens, permitindo assim aquisição de imagens pesada em difusão com alta qualidade²² (D).

Há um interesse crescente na aplicação de SD para a avaliação do paciente com câncer. SD são rápidas para executar (tipicamente 1–5 minutos) e não requerem a administração do meio de contraste exógeno. Assim, estas sequências de imagem podem ser acrescentadas a protocolos de imagem existentes sem um aumento significativo no tempo de exame. Além disso, a SD fornece informações qualitativas e quantitativas que podem ser úteis para avaliação do tumor²² (D).

A SD deriva suas imagens da diferença de movimento das moléculas de água (movimento browniano), medindo a mobilidade

dos prótons e formando imagens da microestrutura dos tecidos. A intensidade do sinal em imagem ponderada em difusão é inversamente proporcional ao grau de difusão molecular de água. Como resultados, são obtidos dados quantitativos e qualitativos que refletem alterações em nível celular e, conseqüentemente, informações únicas sobre a celularidade tumoral e integridade das membranas celulares^{22,25} (D).

A medida do movimento das moléculas de água fornece informações adicionais, as quais podem determinar aumento da especificidade da RM na classificação das lesões mamárias. A SD exerce importante papel na diferenciação de tecido fibroglandular de gordura, do câncer de mama de lesões benignas, na caracterização da malignidade e extensão do tumor²⁵ (D). Estudos prévios com RM e difusão têm mostrado resultados promissores na diferenciação das lesões benignas e malignas, com sensibilidade variando de 81 a 93% e especificidade de 80 a 88,5%^{11,17,26,27} (B, B, D, D). O valor de corte calculando a média de intensidade de sinal na região, de acordo com Pereira et al.¹⁸ (B), é de $1,2 \times 10^{-3}$. A Figura 1 mostra exemplos de diagnóstico de lesão maligna (Figura 1A) e lesão benigna (Figura 1B). As imagens foram gentilmente cedidas pelo serviço de ressonância magnética da Clínica de Assistência à Mulher (CAM), Salvador (BA), Brasil.

Assim, esta sequência é uma ferramenta útil para detecção e caracterização tumoral, ajudando a diferenciar lesões benignas e malignas, classificação e estágio do câncer de mama, assim como monitoração da resposta do paciente a quimioterapia^{22,28,29} (D, A, D).

Aquisição e técnica

O método de aquisição por EPI é o mais rápido na RM, mas é limitado em resolução espacial. Pode ser da família das “*spin-echo*” ou das gradientes eco (GE). Esta família utiliza um único pulso de 90° seguido de um trem de gradientes para preencher o espaço K em um único tempo de repetição (TR) em uma única direção de difusão por vez. Necessita-se obter imagens em diferentes direções de difusão devido ao movimento da água nos tecidos que não é de forma isotrópica. Se não houver movimento dos prótons excitados (região com hipercelularidade), estes liberarão energia no mesmo local e haverá intensidade de sinal, caso contrário o sinal estará reduzido^{25,30} (D).

Observando as características da sequência (Figura 2) denota-se que toda a imagem é formada durante o decaimento de indução livre (DIL), então é bastante pesada em T2*, assim a mínima perturbação na homogeneidade do campo na região de estudo causa artefatos de distorção na imagem podendo impossibilitar sua correta avaliação. Outro artefato usual é o de “fantasma” que

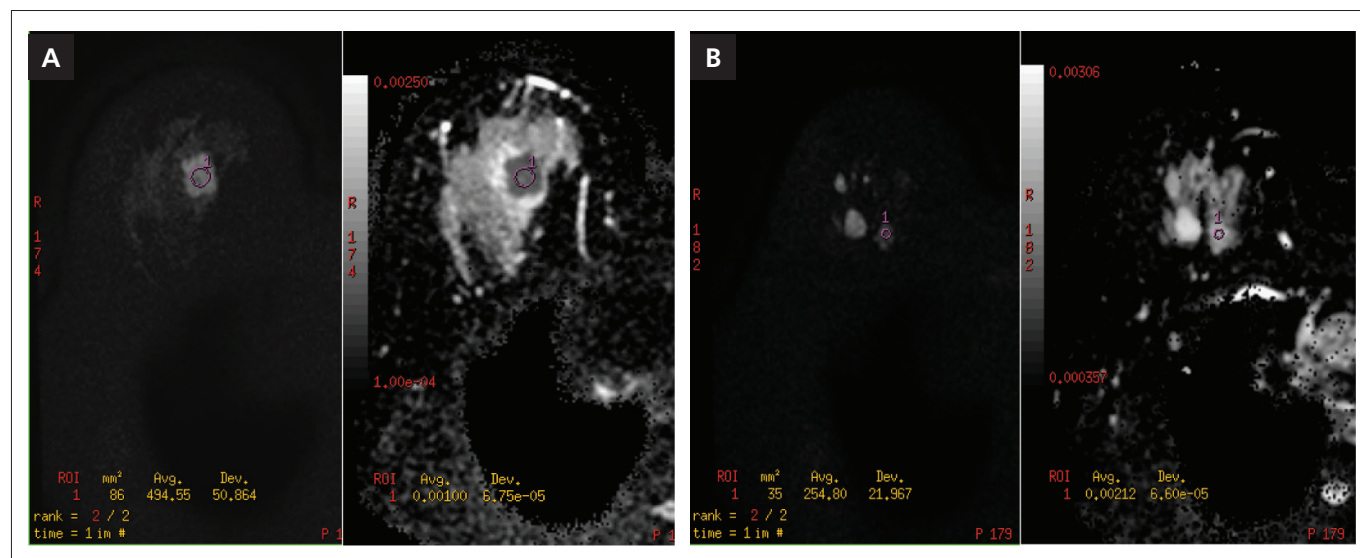


Figura 1 - Imagens de sequência de difusão em ressonância magnética de mama com a média da intensidade de sinal na região de interesse. (A) Lesão maligna, ao lado esquerdo, a sequência de difusão com $B=750$; ao lado direito o mapa coeficiente de difusão aparente com média de intensidade de sinal igual a 1×10^{-3} . (B) Lesão benigna, ao lado esquerdo, a sequência de difusão com $B=750$; ao lado direito o mapa coeficiente de difusão aparente com média de intensidade de sinal igual a $2,1 \times 10^{-3}$. Imagens gentilmente cedidas pelo serviço de ressonância magnética da Clínica de Assistência à Mulher, Salvador (BA), Brasil.

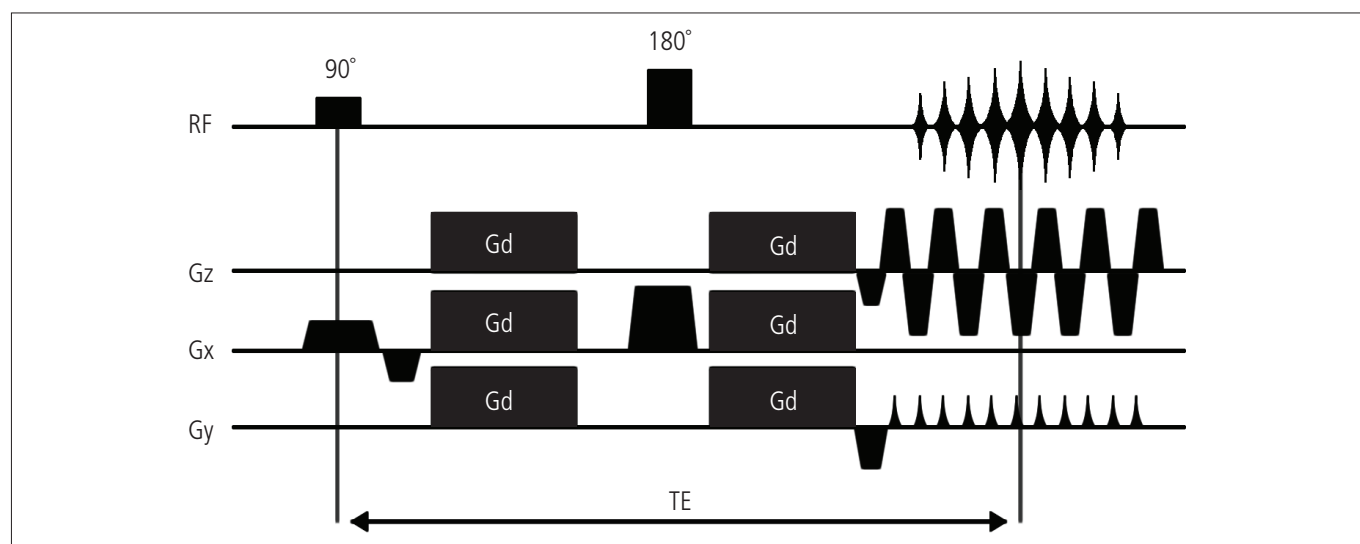


Figura 2 - Mapa de sequência de difusão *spin echo*. Gradientes de difusão são aplicados através dos gradientes Gz, Gx e Gy depois de pulsos de radiofrequência de excitação de 90° e de refasamento 180°. Durante a formação do eco é aplicado um trem de gradientes de fase para o preenchimento do espaço k em um único pulso.

ocorre por conta de uma perturbação na decodificação espacial devido a imperfeições no gradiente (comumente correntes induzidas)^{25,30} (D).

As imagens combinadas da difusão gerarão posteriormente o mapa coeficiente de difusão aparente (ADC), que é de extrema importância na diferenciação de lesões malignas e benignas. Para sua formação, duas imagens são requeridas, uma sem aplicação dos gradientes de difusão (B_0) e outra com os gradientes aplicados (B_X), "X" é o fator B (tipicamente varia de 0–1.000), o qual determina a força e sensibilidade dos gradientes à difusão

medido em segundos/mm²³¹ (B). O seu cálculo é baseado numa razão logarítmica negativa destas duas imagens. Nem tudo que possui hipersinal significa restrição do movimento de água. Os mapas ADC reduzem os efeitos T2 e esta por sua vez mostrará o que realmente houve restrição, de forma que onde ocorreu, desta vez, apresentará hipossinal, pois segue a razão logarítmica negativa³² (D). Assim, uma lesão maligna apresentará baixo valor de ADC. Porém, determinadas patologias precisam de interpretações diferenciais, como no caso do carcinoma mucinoso que, mesmo com sua malignidade, possui característica de

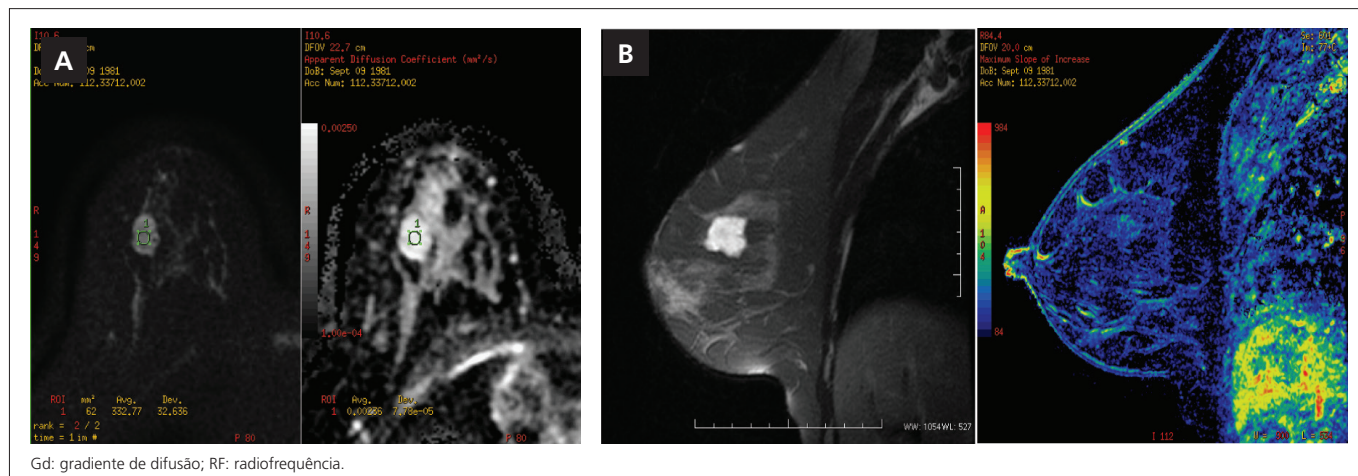


Figura 3 - Diagnóstico de carcinoma mucinoso, lesão com possível interpretação de benignidade. (A) Ao lado esquerdo, a sequência de difusão com B=750; ao lado direito, o mapa coeficiente de difusão aparente com média de intensidade de sinal igual a $2,4 \times 10^{-3}$. (B) Ao lado esquerdo, imagem sagital T2; ao lado direito, o mapa perfusional. Imagens gentilmente cedidas pelo serviço de ressonância magnética da Clínica de Assistência à Mulher, Salvador (BA), Brasil.

lesão benigna na sequência de difusão, por apresentar em sua composição baixa densidade celular e água e assim, um valor de ADC alto. Nestes casos, o diagnóstico diferencial na RM ficará restrito à visualização da forma da lesão nas sequências tradicionais ponderadas em T1 e T2, pois é um tipo de lesão em que há captação de contraste intravenoso, não aparecendo no mapa perfusional, impossibilitando criar curvas para análise de padrão de realce (Figura 3).

Conclusão

Mesmo com algumas limitações da técnica (movimentação da paciente durante a aquisição da sequência e medição de lesões pequenas), a avaliação simultânea da SD na mama com

o valor do ADC e a interpretação dos padrões de realce do contraste da RM convencional fornece informações adicionais para caracterização tumoral e também é uma ferramenta de grande utilidade na avaliação precoce da resposta tumoral, ajudando no adequado monitoramento do tratamento em casos de câncer de mama avançados. Essa associação de dados potencializa o auxílio na diferenciação de lesões mamárias benignas e malignas, aumentando a sensibilidade e especificidade da RM e consequentemente melhorando a precisão diagnóstica e reduzindo o número de biópsias desnecessárias. Sugere-se que, em um futuro próximo, a difusão de mama possa ser feita no grupo de pacientes de alto risco como método de *screening* sem a necessidade de uso de contraste intravenoso.

Leituras suplementares

1. Instituto Nacional de Câncer (INCA), Ministério da Saúde. Estimativa 2012: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2012.
2. Chala LF, Barros N. Avaliação das mamas com métodos de imagem. Radiol Bras. 2007;40(1):4-6.
3. Kestelman FP, Souza GA, Thuler LC, Martins G, Freitas VAR, Canella EO. Breast Imaging Reporting and Data System – BIRADS®: valor preditivo positivo das categorias 3, 4 e 5. Revisão sistemática da literatura. Radiol Bras. 2007;40(3):173-7.
4. Roveda Jr D, Piatto S, Oliveira VM, Rinaldi JF, Ferreira CAP, Fleury ECF. Valores preditivos das categorias 3, 4 e 5 do sistema BI-RADS em lesões mamárias nodulares não-palpáveis avaliadas por mamografia, ultra-sonografia e ressonância magnética. Radiol Bras. 2007;40(2):93-8.
5. Enriquez L, Listinsky J. Role of MRI in breast cancer management. Cleve Clin J Med. 2009;76(9):525-32.
6. Huynh PT, Jarolimiek AM, Daye S. The false-negative mammogram. Radiographics. 1998;18(5):1137-54.
7. Kuhl C. The current status of breast MR imaging. Part I. Choice of technique, image interpretation, diagnostic accuracy, and transfer to clinical practice. Radiology. 2007;244(2):356-78.
8. Bedrosian I, Mick R, Oreal SG, Schnall M, Reynolds C, Spitz FR, et al. Changes in the surgical management of patients with breast carcinoma based on preoperative magnetic resonance imaging. Cancer. 2003;98(3):468-73.
9. Fischer U, Kopka L, Grabbe E. Breast carcinoma: effect of preoperative contrast-enhanced MR imaging on the therapeutic approach. Radiology. 1999;213(3):881-8.
10. Macura KJ, Ouwkerk R, Jacobs MA, Bluemke DA. Patterns of enhancement on breast MR images: interpretation and imaging pitfalls. Radiographics. 2006;26(6):1719-34.
11. 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;17(10):2646-55.
12. Wenkel E, Geppert C, Schulz-Wendtland R, Uder M, Kiefer B, Bautz W, et al. Diffusion weighted imaging in the breast MRI: comparison of two different pulse sequences. Acad Radiol 2007;14(9):1077-83.

13. Kuhl CK, Jost P, Morakkabati N, Zivanovic O, Schild HH, Gieseke J. Contrast-enhanced MR imaging of the breast at 3.0 and 1.5 T in the same patients: initial experience. *Radiology*. 2006;239(3):666-76.
14. Warner E, Messersmith H, Causer P, Eisen A, Shumak R, Plewes D. Systematic review: using magnetic resonance imaging to screen women at high risk for breast cancer. *Ann Intern Med*. 2008;148(9):671-9.
15. Englander SA, Uluğ AM, Brem R, Glickson JD, van Zijl PC. Diffusion imaging of human breast. *NMR Biomed*. 1997;10(7):348-52.
16. Sinha S, Sinha U. Functional magnetic resonance of human breast tumors: diffusion and perfusion imaging. *Ann N Y Acad Sci*. 2002;980:95-115.
17. Guo Y, Cai YQ, Cai ZL, Gao YG, An NY, Ma L, et al. Differentiation of clinically benign and malignant breast lesions using diffusion-weighted imaging. *J Magn Reson Imaging*. 2002;16:172-8.
18. Pereira FPA, Martins G, Figueiredo E, Domingues MNA, Domingues RC, Fonseca, LMB. O uso da difusão por ressonância magnética na diferenciação das lesões mamárias benignas e malignas. *Radiol Bras*. 2009;42(5):283-8.
19. Woodhams R, Ramadan S, Stanwell P, Sakamoto S, Hata H, Ozaki M, et al. Diffusion-weighted imaging of the breast: principles and clinical applications. *Radiographics*. 2011;31(4):1059-84.
20. Stejskal EO, Tanner JE. Spin diffusion measurements: spin echoes in the presence of time-dependent field gradient. *J Chem Phys*. 1965;42(1):288-92.
21. Eastwood JD, Lev MH, Wintermark M, Fitzek C, Barboriak DP, DeLong DM, et al. Correlation of early dynamic CT perfusion imaging with whole-brain MR diffusion and perfusion imaging in acute hemispheric stroke. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2003;24(9):1869-75.
22. Koh DM, Collins DJ. Diffusion-weighted MRI in the body: applications and challenges in oncology. *AJR Am J Roentgenol*. 2007;188(6):1622-35.
23. Yamashita Y, Tang Y, Takahashi M. Ultrafast MR imaging of the abdomen: echo planar imaging and diffusion-weighted imaging. *J Magn Reson Imaging*. 1998;8(2):367-74.
24. Nakanishi K, Kobayashi M, Najaguchi K, Kyakuno M, Hashimoto N, Onishi H, et al. Whole-body MRI for detecting metastatic bone tumor: diagnostic of diffusion-weighted images. *Magn Reson Med Sci*. 2007;6(3):147-55.
25. Woodhams R, Matsunaga K, Iwabuchi K, Kan S, Hata H, Kuranami M, et al. Diffusion-weighted imaging of malignant breast tumors: the usefulness of apparent diffusion coefficient (ADC) value and ADC map for the detection of malignant breast tumors and evaluation of cancer extension. *J Comput Assist Tomogr*. 2005;29(5):644-9.
26. Kuroki Y, Nasu K, Kuroki S, Murakami K, Hayashi T, Sekiguchi RN, et al. Diffusion-weighted imaging of breast cancer with the sensitivity encoding technique: analysis of the apparent diffusion coefficient value. *Magn Reson Med Sci*. 2004;3(2):79-85.
27. Yabuuchi H, Matsuo Y, Okafuji T, Kamitani T, Soeda H, Setoguchi T, et al. Enhanced mass on contrast-enhanced breast MR imaging: lesion characterization using combination of dynamic contrast-enhanced and diffusion-weighted MR images. *J Magn Reson Imaging*. 2008;28(5):1157-65.
28. Rubesova E, Grell AS, De Maertelaer V, Metens T, Chao SL, Lemort M. Quantitative diffusion imaging in breast cancer: a clinical prospective study. *J Magn Reson Imaging*. 2006;24(2):319-24.
29. Abdel Razek AA, Gaballa G, Denewer A, Tawakol I. Diffusion weighted MR imaging of the breast. *Acad Radiol*. 2010 Mar;17(3):382-6.
30. Bammer R, Skare S, Newbould R, Liu C, Thijs V, Ropele S, et al. Foundations of advanced magnetic resonance imaging. *NeuroRx*. 2005;2(2):167-96.
31. Blackledge MD, Leach MO, Collins DJ, Koh DM. Computed diffusion-weighted MR imaging may improve tumor detection. *Radiology*. 2011;261(2):573-81.
32. Schaefer PV, Ellen Grant P, Gilberto Gonzalez R. Diffusion-weighted MR imaging of the brain. *Radiology*. 2000;217(2):331-45.