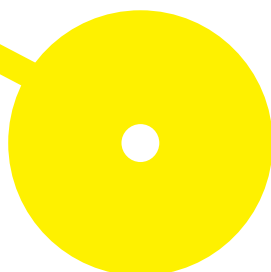




Papel da imagem ponderada em difusão na avaliação das neoplasias mucinosas papilares intraductais do pâncreas

Ana Patrícia Correia de Sousa

09/2024





**ESCOLA
SUPERIOR
DE SAÚDE**



**Papel da imagem ponderada em difusão na avaliação das neoplasias mucinosas
papilares intraductais do pâncreas**

Autor

Ana Patrícia Correia de Sousa

Orientador(es)

Professor Doutor Nuno Adubeiro/ Professor Escola Superior de Saúde do Instituto Politécnico
do Porto

Dr. Eduardo Ribeiro/ Professor adjunto da Escola Superior de Saúde do Instituto Politécnico do
Porto

Supervisor no Centro Hospitalar Universitário de Santo António: Dr. David Freitas, Técnico
Superior de Diagnostico e terapêutica

**Dissertação apresentada para cumprimento dos requisitos
necessários à obtenção do grau de Mestre em Técnicas
Avançadas de Imagem em Radiologia pela Escola Superior de
Saúde do Instituto Politécnico do Porto.**

Agradecimentos

Gostaria de expressar agradecimento ao Professor Dr. Nuno Adubeiro, cuja orientação, crítica construtiva, paciência e constante apoio foram fundamentais para a realização desta dissertação. Ao Professor Eduardo Ribeiro, pela sua orientação. Ao Professor David Freitas, pela disponibilidade e orientação prática e científica na recolha, análise e crítica dos dados, bem como na avaliação das imagens utilizadas no estudo.

Agradeço também à Professora Dra. Luísa Nogueira, ao Professor José Manuel Pereira e ao Professor Diogo Mesquita, que estiveram sempre disponíveis para me ajudar.

Ao Centro Hospitalar Universitário de Santo António por permitir o acesso a recolha de dados imprescindível para o estudo.

Dedico um agradecimento especial à minha família, amigos, colegas de trabalho e de mestrado, cujo apoio, paciência, suporte e companheirismo foram muito significantes ao longo desta jornada.

Resumo

As neoplasias mucinosas papilares intraductais do pâncreas (IPMN) são um subtipo de lesões císticas pancreáticas, com origem nos ductos pancreáticos.

A imagem ponderada em difusão (DWI) é amplamente utilizada na prática clínica por imagem e podem fornecer informações qualitativas e quantitativas altamente sensíveis às alterações celulares e detecção de conteúdo sólido que indicia a transformação maligna. A medição do Coeficiente de difusão aparente (ADC) poderá ter um potencial valor na caracterização das IPMN.

O objetivo principal deste estudo consiste em avaliar o potencial da DWI na diferenciação das IPMN do pâncreas. Como objetivos específicos propõe-se avaliar os diferentes graus de IPMN através dos valores de ADC, investigar a variação dos valores de ADC mediante a localização do IPMN e calibre do ducto e determinar os intervalos de ADC que permitem distinguir entre IPMN e cistos simples.

Para o efeito, foi realizado um estudo retrospectivo, que incluiu 39 pacientes com diagnóstico de IPMN e 29 pacientes com diagnóstico de cistos simples pancreáticos. Para a análise da DWI das IPMN e dos cistos simples foram utilizados dois métodos de delimitação da região de interesse (ROI). O primeiro delimitando os contornos da lesão e o segundo método com dois ROI fixos com área entre os 40 mm² e os 50mm². Para o tecido pancreático saudável foi colocada uma ROI na porção do pâncreas mais distante do local onde se encontrava a lesão com um tamanho fixo de 200 mm². Foram calculados os valores de ADC mínimo médio e máximo em todas as ROI.

Foi realizada a análise de estatística descritiva e inferencial das métricas do ADC relativamente às IPMN, tecido saudável e cistos. Foram calculadas as curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic*) na distinção entre tecidos. Relativamente às IPMN na generalidade, foi possível observar que os valores de mediana do ADC mínimo variam entre 2,520 – 2,710 x 10⁻³ mm²/s, para o ADC médio variam entre 2,850–2,900 x 10⁻³ mm²/s e para o ADC máximo 3,050–3,150 x 10⁻³ mm²/s. No que diz respeito aos cistos simples, os valores de mediana do ADC mínimo variam entre 2,410–2,990 x 10⁻³ mm²/s, para o ADC médio 2,900–3,130 x 10⁻³ mm²/s e para o ADC máximo 3,17–3,22 x 10⁻³ mm²/s. verificou-se que, globalmente, os valores de ADC das IPMN no sexo masculino foram inferiores comparativamente ao sexo feminino. Foi possível observar que existiram diferenças entre os valores de ADC mínimo e máximo, calculados através dos ROI variáveis relativamente aos ROI fixos. As metodologias de definição do ROI afetaram também os valores de ADC. O método de ROI que apresentou melhor desempenho na diferenciação entre os tipos de IPMN foi o da média das ROI fixas com uma acurácia de 82%, AUC 80% utilizando um valor de *cutoff* de 3,068x10⁻³mm²/s. Entre IPMN e cistos simples, a ROI do valor de ADC mínimo da média das ROI fixas apresentou a melhor acurácia de 75%, com um de *cutoff* 2,195x10⁻³mm²/s.

Palavras-chave: Neoplasia Mucínica Papilar Intraductal do pâncreas; Ressonância magnética; Imagem ponderada em difusão; Coeficiente de difusão aparente; Região de interesse

Abstract

Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas (IPMN) are a subtype of pancreatic cystic lesions, originating in the pancreatic ducts.

Diffusion-weighted imaging (DWI) is widely used in clinical imaging practice and can provide highly sensitive qualitative and quantitative information on cellular changes and detection of solid content indicative of malignant transformation. Measuring the Apparent Diffusion Coefficient (ADC) could be of potential value in characterising DWI.

The main aim of this study is to assess the potential of DWI in differentiating pancreatic IPMN. The specific objectives are to assess the different degrees of IPMN using ADC values, to investigate the variation in ADC values depending on the location of the IPMN and the calibre of the duct, and to determine the ADC ranges that make it possible to distinguish between IPMN and simple cysts.

To this end, a retrospective study was carried out, including 39 patients diagnosed with IPMN and 29 patients diagnosed with simple pancreatic cysts. Two methods of delineating the region of interest (ROI) were used to analyse the DWI of IPMNs and simple cysts. The first delimiting the contours of the lesion and the second using two fixed ROIs with an area between 40 mm² and 50 mm². For healthy pancreatic tissue, an ROI was placed in the portion of the pancreas furthest from where the lesion was located with a fixed size of 200 mm². The average minimum and maximum ADC values were calculated for all ROIs. Descriptive and inferential statistics were analysed for ADC metrics in relation to IPMN, healthy tissue and cysts. ROC (Receiver Operating Characteristic) curves were calculated to distinguish between tissues. With regard to IPMNs in general, it can be seen that the median values for the minimum ADC vary between 2.520 – 2.710 x 10⁻³ mm²/s, for the average ADC they vary between 2.850–2.900 x 10⁻³ mm²/s and for the maximum ADC 3.050–3.150 x 10⁻³ mm²/s. With regard to simple cysts, the median values for the minimum ADC vary between 2.410–2.990 x 10⁻³ mm²/s, for the average ADC 2.900–3.130 x 10⁻³ mm²/s and for the maximum ADC 3.17–3.22 x 10⁻³ mm²/s.

Overall, the ADC values of IPMN in males are lower than in females. It can be seen that there are differences between the minimum and maximum ADC values calculated using variable ROIs compared to fixed ROIs. The methodologies used to define the ROI affect the ADC values. The ROI method that performed best in differentiating between IPMN types was the average of the fixed ROI with an accuracy of 82%, AUC 80% using a cutoff value of 3.068x10⁻³mm²/s. Between IPMN and simple cysts, the ROI of the minimum ADC value of the average of the fixed ROIs showed the best accuracy of 75%, with a cutoff value of 2,195x10⁻³mm²/s.

Keywords: Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm of the Pancreas; Magnetic Resonance; Diffusion-weighted imaging; apparent diffusion coefficient; Region of interest.

Índice

Lista de siglas e abreviaturas.....	VII
Índice de Figuras.....	IX
Índice de Tabelas.....	X
Introdução.....	1
Parte I.....	3
1. Pâncreas.....	4
2. Lesões pancreáticas.....	7
2.1. Neoplasias mucinosas papilares Intraductais - definição e classificação.....	9
2.1.1. Epidemiologia e fatores de risco.....	10
2.1.2. Métodos e técnicas de imagem na identificação das IPMN.....	12
2.1.3. Protocolo de RM Abdominal.....	13
3. Imagem Ponderada em Difusão.....	18
3.1. Princípios básicos.....	18
3.2. Modo de aquisição EPI – SS.....	19
3.3. Coeficiente de Difusão aparente.....	21
3.3.1. Análise qualitativa.....	21
3.3.2. Análise Quantitativa.....	23
3.4. DWI no corpo – desafios.....	24
3.5. Difusão no Pâncreas.....	26
Parte II.....	31
1. Objetivos.....	32
2. Participantes e métodos.....	33
2.1. Tipo de estudo.....	33
2.2. População e critérios de seleção da amostra.....	33
2.3. Variáveis em estudo.....	34
2.4. Equipamento e Protocolo.....	34
2.5. Procedimentos do estudo e análise de imagem.....	35
2.6. Tratamento de dados.....	37
3. Resultados.....	39
3.1. Caracterização da amostra.....	39
3.2. Resultados de valores de ADC.....	40
3.2.1. Tecido pancreático saudável.....	40

3.2.2. IPMN e Cistos Simples.....	42
3.3. Curvas ROC e valores de <i>cutoff</i>	50
4. Discussão	53
5. Conclusão	58
Referências Bibliográficas.....	60
Anexos.....	66

Lista de siglas e abreviaturas

2D – bidimensional

3D – tridimensional

ADC – coeficiente de difusão aparente (*apparent diffusion coefficient*)

AUC – área sob a curva (*area under the curve*)

b – fator de ponderação à difusão

BD-IPMN – Ducto pancreático secundário-IPMN (*branch duct-IPMN*)

cm – centímetros

CHUdSA Porto – Centro Hospitalar Universitário de Santo António do Porto

DCE – Estudo dinâmico com contraste (*dynamic contrast enhanced*)

DKI – Difusão por curtose (*diffusion kurtosis imaging*)

DWI – imagem ponderada em Difusão (*diffusion weighted imaging*)

EPI – imagem ecoplanar (*echo planar imaging*)

EUS – ecoendoscopia (*endoscopic ultrasound*)

FOV – campo de visão (*field of view*)

FS – saturação de gordura (*fat saturation*)

FFE – *fast field echo*

GRAPPA – *generalized autocalibrating partially parallel acquisition*

GRE – gradiente eco

IPMN – neoplasia mucinosa papilar intaductal (*intraductal papillary mucinous neoplasm*)

IS – intensidade de sinal

IVIM – movimento incoerente intravoxel (*intravoxel incoherent motion*)

Max – máximo

MD-IPMN – Ducto pancreático principal – IPMN (*main duct-IPMN*)

Md – mediana

Med – médio

Min – mínimo

MIP – *maximal intensity projection*

ml – mililitros

mm – milímetros

min – minutos

ms – milissegundos

MT-IPMN – Tipo misto – IPMN (*mixed type-IPMN*)

NEX – número de excitações (*number of excitations*)
PDAC – adenocarcinoma ductal pancreático (*pancreatic ductal adenocarcinoma*)
RF – radiofrequência (*radiofrequency*)
RM – ressonância magnética
ROC – *receiver operating characteristic*
ROI – região de interesse (*region of interest*)
RCR – relação contraste–ruído
RSR – relação sinal–ruído
s – segundos
SE – *spin echo*
SENSE – sensitivity encoding
SPAIR – spectral attenuated inversion recovery
SPIR – *spectral presaturation inversion recovery*
SS – *single shot*
STIR – *short inversion recovery*
T – tesla
T1w – ponderada em T1
T2w – ponderada em T2
TE – tempo de eco
TR – tempo de repetição
TSE – turbo spin eco
US – Ecografia (*ultrasound*)

Índice de Figuras

Figura 1 – Anatomia e histologia do pâncreas a) Anatomia do pâncreas e ligação duodenal b) Histologia do pâncreas ilustrando os ácinos e sistema de ductos pancreáticos.....	6
Figura 2 – Representação esquemática das características morfológicas das lesões císticas pancreáticas.....	8
Figura 3 – Paciente do sexo masculino, 77 anos, diagnóstico de BD-IPMN, imagem T2w plano axial.	14
Figura 4 – Diagnóstico IPMN tipo MD-IPMN A) T2w axial, B) T2w FS C) CPRM 2D D) imagem de TC, plano axial com metástase hepática após um mês do diagnóstico de IPMN.....	16
Figura 5 – Diagnóstico de MT-IPMN, paciente do sexo masculino A) T2w FS B) CPRM 2D C) CPRM 3D MIP.....	16
Figura 6 – Paciente sexo masculino, imagem T2w no plano axial apresenta lesões císticas por todo o pâncreas e evidencia dilatação do ducto pancreático principal	17
Figura 7 – Paciente do sexo masculino, imagens adquiridas pré e pós contraste, diagnosticada uma lesão sólida vascularizada a) T1 FS, b) DCE fase venosa	17
Figura 8 – Representação esquemática da sequência de pulsos segundo Stejkal e Tanner.	20
Figura 9 – Representação de sequências de pulso utilizadas na DWI. a) SE e b) Eco estimulado. C) EPI SS	21
Figura 10 – Diagrama esquemático simplificado mostrando a relação entre os valores b e ADC entre um tecido tumoral e o tecido normal.	22
Figura 11 – Diagnóstico de IPMN em DWI a) b 400 s/mm ² b) 800 s/mm ² c) mapa ADC.....	29
Figura 12 – Diagnóstico de IPMN em paciente do sexo feminino, 86 anos. A) T2w, plano axial, B) CPRM, plano coronal c) DWI alto valor de b, plano axial D) mapa ADC, plano axial.	29
Figura 13 – Diagnóstico de cisto simples em DWI a) b 500 s/mm ² b) 1000 s/mm ² c) mapa ADC	30
Figura 14 – Adenocarcinoma Pancreático em imagens de DWI a) b 1000 s/mm ² b) mapa ADC	30
Figura 15 – Imagens do mapa ADC na sequência DWI com a representação dos métodos de medição das métricas. a) ROI variável ajustado à lesão; b) ROI fixa 1 e c) ROI fixa 2; d) ROI no tecido saudável.	37

Índice de Tabelas

Tabela 1 – Resumo dos padrões comuns de aparências de DWI nas imagens de alto valor de b e mapa ADC com a interpretação de diagnóstico.....	23
Tabela 2 – Parâmetros técnicos da sequência de DWI utilizada para estudo abdominal no CHUdSA. .	35
Tabela 3 – Características dos participantes e tipo de lesão	40
Tabela 4 – Valores de ADC no tecido pancreático normal	41
Tabela 5 – Valores de ADC do tecido pancreático saudável por região do pâncreas.....	41
Tabela 6 –Valores de ADC nas lesões pancreáticas em estudo, nos 2 métodos de medição das métricas	43
Tabela 7 – Comparação dos Valores de ADC aferidos entre as lesões potencialmente malignas e BD-IPMN	44
Tabela 8- Valores de ADC nas lesões IPMN pancreáticas por intervalo do calibre do ducto pancreático principal, nos 2 métodos de medição das métricas	45
Tabela 9 – Valores de ADC das IPMN pelo local onde são diagnosticadas, nos dois métodos de medição das métricas.....	46
Tabela 10- Comparação dos valores de ADC por local das IPMN.....	47
Tabela 11- Comparação dos valores de ADC nas IPMN com o sexo dos doentes, nos 2 métodos de medição das métricas.....	48
Tabela 12 – Diferença dos valores de ADC em função das ROI	49
Tabela 13- Comparação entre IPMN e Cistos simples	50
Tabela 14 – Análise das curvas de ROC entre os valores das IPMN potencialmente malignas e BD-IPMN	51
Tabela 15 – Desempenho diagnóstico das métricas ADC na distinção entre IPMN e cistos simples.....	51

Introdução

O pâncreas é um órgão localizado na região abdominal retroperitoneal. Está definido em 5 partes: – cauda, corpo, colo, cabeça e processo uncinado. O ducto pancreático principal, ou canal de wirsung, atravessa todo o parênquima pancreático desde a cabeça à cauda. (1)

O pâncreas é considerado uma glândula mista, isto porque apresenta componente de glândula endócrina ao segregar hormonas no sistema sanguíneo que regulam o metabolismo tal como a insulina, e de glândula exócrina na segregação de enzimas digestivas. (1) A patologia pancreática surge da disfunção deste órgão e a neoplasia mais comum é o adenocarcinoma pancreático (PDAC) que tem origem nas glândulas exócrinas do pâncreas. O tumor neuro endócrino pancreático é menos comum. (1)

De acordo com a *Global Cancer Observatory (Globocan 2020)* estima-se que em 2020 surgiram 495 773 novos casos de neoplasia do pâncreas em todo o mundo, ocupando a décima segunda posição de tumores malignos. (2)

A generalidade dos pacientes com diagnóstico de neoplasia do pâncreas surge com mau prognóstico, estadiamento avançado na presença de metástases e exibindo baixa taxa de sobrevivência a 5 anos. (2,3) Os valores graduais da incidência e da taxa de mortalidade da neoplasia do pâncreas proporcionaram a necessidade da precisão no diagnóstico precoce e por consequência, projetou um crescente número de estudos sobre a sua etiologia e epidemiologia. Apesar dos progressos, a quantidade e qualidade dos estudos são insatisfatórios, especialmente na identificação de populações de risco e diagnóstico precoce eficaz. (2,4,5)

A pesquisa precoce de lesões císticas pancreáticas é conveniente uma vez que as lesões císticas, especificamente, as neoplasias mucinosas papilares intraductais (IPMN) podem potencialmente evoluir para PDAC. (6–9)

As IPMN do pâncreas são um subtipo de lesão cística pancreática originária do sistema de ductos pancreáticos e caracterizam-se por um crescimento papilar do epitélio ductal com elevada secreção de mucina. (10–14)

A imagem ponderada em Difusão clássica/*standard* (*Difusion-Weighted Imaging – DWI*) utilizando o modelo monoexponencial é, nos dias de hoje, parte integrante do protocolo de RM abdominal. Caracteriza-se como uma técnica de ressonância magnética que reflete o movimento *browniano* da água livre e fornece uma medição qualitativa e quantitativa do movimento das moléculas de água em várias patologias medindo o coeficiente de difusão aparente (*Apparent diffusion coefficient – ADC*). (15–17)

A análise qualitativa da *DWI* realiza-se pela avaliação da intensidade do sinal da região em estudo e a análise quantitativa por via do cálculo do ADC, medido em mm^2/s . Este método é cada vez mais robusto no diagnóstico de patologias, assim como na monitorização da resposta terapêutica mediante avaliação das alterações da densidade celular. (18–20)

Resultados apresentados na literatura sugerem que a *DWI* exhibe um desempenho de diagnóstico eficaz, de forma não invasiva, na identificação das IPMN que podem evoluir para lesão neoplásica invasiva. Esses estudos indicam que o ADC poderá ser útil na diferenciação do grau das IPMN, alcançando performances semelhantes aos obtidos por sequências de imagem com administração de contraste. (17,21)

Dados robustos indicam que as neoplasias pancreáticas apresentam uma difusividade mais lenta do que o tecido pancreático saudável, apontando para que com base nesta premissa o ADC possa ser considerado um biomarcador fiável. (20,21)

A realização deste trabalho de investigação tem como objetivo principal avaliar o potencial da *DWI* na avaliação das IPMN do pâncreas.

Estabeleceram-se ainda como objetivos, 1) avaliar os diferentes graus de IPMN através dos valores de ADC; 2) Investigar se os valores de ADC variam mediante a localização do IPMN e calibre do ducto; 3) Determinar os intervalos de ADC que permitem distinguir entre IPMN e Cistos simples.

Este trabalho de investigação, intitulado "Papel da imagem ponderada em difusão na avaliação das neoplasias mucinosas intraductais do pâncreas" surge no âmbito da dissertação de mestrado de Técnicas Avançadas de imagem em Radiologia pela Escola Superior de Saúde do Porto do instituto politécnico do Porto.

A presente dissertação está dividida em duas partes. A Parte I enquadra teoricamente todo o trabalho e é dividida em 3 capítulos. O primeiro capítulo descreve anatómica e fisiologicamente o pâncreas. O capítulo seguinte, descreve as patologias pancreáticas e, especificamente, as IPMN, desde a sua caracterização, epidemiologia, fatores de risco, métodos e técnicas de diagnóstico por imagem e *guidelines* de protocolo de RM abdominal. O terceiro capítulo aborda a difusão, princípios básicos, aspetos gerais e específicos na RM abdominal e especificamente no estudo pancreático.

A parte II apresenta o trabalho de campo com os objetivos deste estudo, metodologia utilizada, resultados obtidos e discussão integrada onde são relacionados os dados obtidos com os estudos já realizados na literatura disponível. Finalmente, a conclusão oferece uma síntese abrangente de todos os achados do estudo, além de apresentar sugestões detalhadas para melhorias futuras.

Parte I

1. Pâncreas

O pâncreas é uma glândula anexa localizada nas regiões do hipocôndrio esquerdo e epigástrica do abdômen, estendendo-se transversalmente desde a concavidade do duodeno até ao baço, posteriormente à bolsa omental e centrando-se aproximadamente ao nível da primeira e da segunda vértebras lombares. (1,22)

Considerado uma glândula mista, o pâncreas possui componente de tecido endócrino e tecido exócrino. (1)

Caracterizado pela coloração amarela e tonalidade avermelhada, mede entre 10 a 15 centímetros (cm) de comprimento e é dividido em 5 partes: - cabeça, apófise uncinada, colo, corpo e cauda. (1,22)

Na extremidade direita do pâncreas, encontra-se a cabeça de formato globular, coberta anteriormente ao piloro e ao cólon transversal adjacente à ansa do duodeno, formada pela primeira, segunda e terceira porção deste. (1)(22)

A apófise uncinada projeta-se inferiormente como um “gancho” à esquerda e localiza-se posteriormente aos vasos mesentéricos superiores. (1,22)

O corpo do pâncreas estende-se superiormente e à esquerda ao nível do tronco celíaco, com a artéria esplênica situada ao longo do rebordo superior do pâncreas. A superfície anterior é coberta por membranas serosas, separada da parede posterior do estômago pela bolsa omental. (1,22)

A superfície inferior relaciona-se com a junção duodeno-jejunal e com o ângulo esplênico do cólon, enquanto a superfície posterior está em contato com a artéria aorta, veia esplênica e rim esquerdo. O corpo estreita-se formando a cauda do pâncreas, que frequentemente entra em contato com o baço próximo ao seu hilo. A região dorsal do pâncreas constitui a maior parte do corpo e da cauda. (22)

O pâncreas possui duas divisões funcionais, endócrina e exócrina que desempenham funções cruciais na digestão e regulação metabólica. (22)

O ducto pancreático principal, ou ducto de *Wirsung*, atravessa centralmente o parênquima pancreático desde a cauda do pâncreas até à cabeça, onde se une à extremidade do ducto biliar comum. Este ducto, de diâmetro geralmente entre 1 e 2 milímetros (mm), drena as porções da cauda e do corpo, que constituem a maior parte da glândula, na papila duodenal maior, localizada na segunda porção do duodeno, também conhecida como porção descendente.

O colédoco ou ducto biliar comum é formado pelos ductos hepáticos direito e esquerdo e unem-se ao ducto pancreático principal formando a ampola hépato-pancreática, estrutura frequentemente apelidada de ampola de Vater. Esta estrutura varia, na sua largura, entre 1,5 a 4,5 mm e 1 a 14 mm de comprimento, de acordo com a distância individual da abertura no duodeno até o início de um septo que divide o ducto biliar comum e o ducto pancreático. Ao estar envolta por fibras musculares lisas, na

região do esfíncter de Oddi (esfíncter hépato-pancreático), o fluxo biliar e as secreções pancreáticas da ampola de vater são controladas, prevenindo assim o refluxo do conteúdo duodenal para o ducto hépato-pancreático (figura 1 (a)).(22)

O ducto pancreático acessório ou ducto de santorini, está presente numa minoria das pessoas e quando presente comunica com o ducto pancreático principal ao nível do colo do pâncreas e drena na parte ascendente do duodeno através da papila duodenal menor apenas da cabeça do pâncreas. (22)

O pâncreas endócrino segrega hormonas como a insulina, glucagon, polipeptídeo pancreático e somatostatina na corrente sanguínea regulando a aplicação de nutrientes. Os ilhéus pancreáticos que ao produzirem insulina e glucagon controlando os níveis glicose, aminoácidos e somatostatina que regulam a secreção de insulina e glucagon além de influenciar secreção da hormona de crescimento. (22)

A porção exócrina do pâncreas é composta por dois tipos de células designadas de células acinares e células ductais (Figura 1 (b)). As células acinares produzem enzimas digestivas, formando ácidos, agrupados em lóbulos, comunicam através de pequenos canais intercalares que convergem no ducto pancreático principal e transportadas para o intestino delgado onde exercem funções digestivas. (23)

Os canais interlobulares ligam-se ao canal pancreático principal ou de wirsung que, por sua vez, junta-se ao colédoco na ampola de vater.

Por outro lado, as células ductais segregam bicarbonato estimulado por vias neurais e hormonais. Estas respondem a proteases ativas como a tripsina, altos níveis de cálcio e sinais de carácter preditivo de lesão celular como fibrose cística ou doença genética recessiva que induzem a probabilidade de pancreatite aguda ou crónica. A secretina é segregada pelo duodeno unindo-se aos recetores nas células dos ductos.

A secreção pancreática essencial para a digestão, é produzida na porção exócrina do pâncreas e segregado no intestino delgado através dos canais.(24)

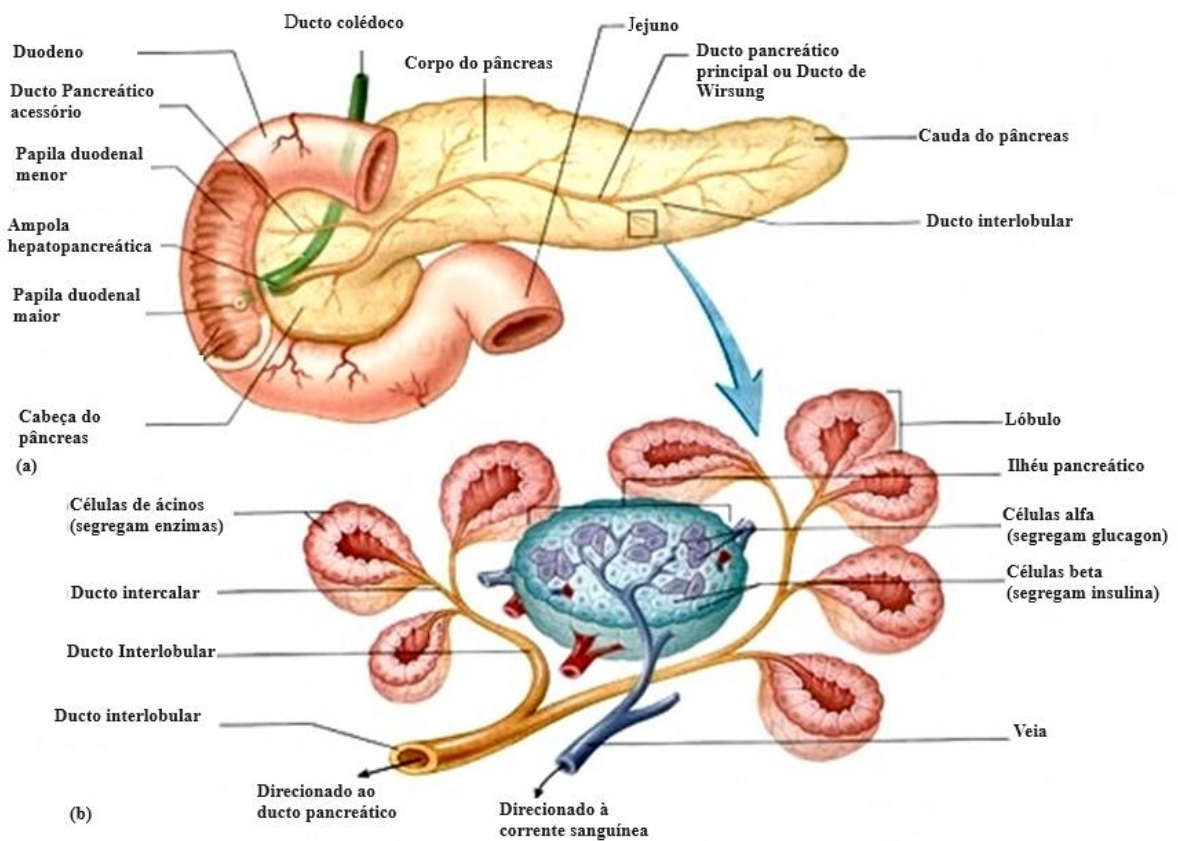


Figura 1- Anatomia e histologia do pâncreas a) Anatomia do pâncreas e ligação duodenal b) Histologia do pâncreas ilustrando os ácinos e sistema de ductos pancreáticos. Adaptado de (22)

2. Lesões pancreáticas

As patologias pancreáticas podem ser classificadas em diferentes tipos. As lesões focais incluem tumores e inflamações focalizadas, enquanto, lesões difusas compreendem casos como pancreatite aguda, pancreatite crônica. Além disso, existem alterações congênitas como pâncreas anular, agenésia parcial e pâncreas *divisum*. Estas patologias podem ser agrupadas em três grandes categorias: patologias inflamatórias, císticas e sólidas afetando tanto a componente endócrina quanto a componente exócrina do pâncreas.(1,23)

A pancreatite aguda configura-se como um processo inflamatório de caráter agudo, que acomete tanto o parênquima pancreático quanto os órgãos adjacentes, resultando frequentemente na formação de coleções líquidas. Em quadros mais graves, após um período de quatro semanas, é possível observar o desenvolvimento de pseudocistos, complicação comum decorrente da persistência da inflamação. No caso de pancreatite necrotizante, a coleção necrótica aguda, caracterizada por uma mistura de tecido de conteúdo líquido e áreas de necrose, pode ser identificada num período inferior a quatro semanas após o diagnóstico inicial. Esse processo progressivo compromete a integridade da arquitetura do parênquima pancreático, culminando numa estrutura de necrose encapsulada, que reflete a tentativa do organismo de conter e isolar a necrose presente. (1,23)

As lesões císticas pancreáticas demarcam-se como não neoplásicas ou com eventual evolução neoplásica como representado na figura 2. Estas podem ser primárias como pseudocistos, cistoadenomas serosos e lesões mucinosas. Estas últimas incluem o cistoadenoma mucinoso, neoplasias mucinosas papilares intraductais (IPMN) e em casos avançados adenocarcinoma pancreático. (25,26)

Os cistoadenomas serosos são neoplasias císticas benignas, independentes dos ductos pancreáticos, compostos por numerosos pequenos cistos, menores que 1 centímetro (cm), que apresentam septos fibrosos provenientes da cicatriz central característica. (25)

Os cistoadenomas mucinosos caracterizam-se como uma massa cística de paredes espessas, uniloculadas ou multiloculadas e revestida por epitélio produtor de mucina. Estes localizam-se no corpo ou cauda do pâncreas sem comunicação com os ductos pancreáticos. (27)

As IPMN são tumores produtores de mucina que surgem do revestimento epitelial dos ductos pancreáticos. As células epiteliais ductais pancreáticas transformam-se em mucina neoplásica que produzem células que formam projeções papilares e o excesso de mucina resulta numa dilatação cística dos ductos. Há uma associação entre adenocarcinoma ductal e a concomitante precedência de diagnóstico de IPMN. (28)

As lesões sólidas pancreáticas incluem o adenocarcinoma pancreático, tumores neuroendócrinos, neoplasias sólidas pseudopapilares e metástases. (18)

O adenocarcinoma, neoplasia maligna mais comum do pâncreas, tem origem no epitélio ductal e apresenta mau prognóstico.

As neoplasias neuroendócrinas e as neoplasias pseudopapilares são raras. As primeiras são tumores que surgem das células neuroendócrinas e os tipos mais comuns são o insulinooma e o gastrinoma. Podem ser funcionantes, de tamanho exíguo, e não funcionantes de grandes dimensões, com invasão venosa e lesões metastáticas. (23)

As lesões pancreáticas, quando sintomáticas, apresentam-se inicialmente como uma obstrução pancreática que se refere a qualquer condição na qual a obstrução mecânica do ducto pancreático resulta em comprometimento do fluxo de suco pancreático quer por causas intrínsecas ou extrínsecas, que podem ser benignas ou malignas. (1)

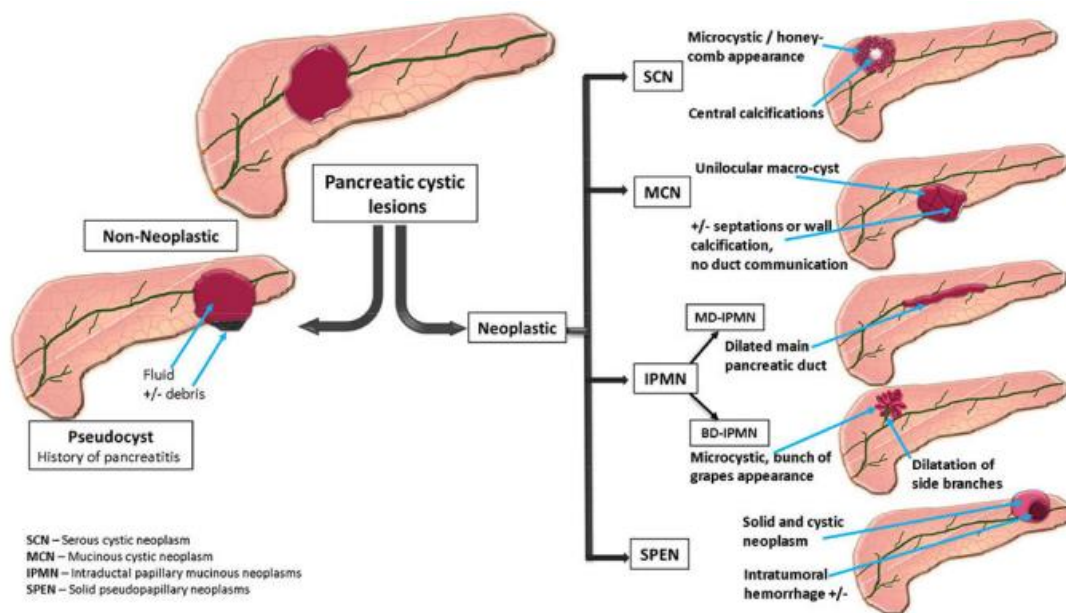


Figura 2 - Representação esquemática das características morfológicas das lesões císticas pancreáticas. (29)

2.1. Neoplasias mucinosas papilares Intraductais – definição e classificação

As neoplasias mucinosas papilares intraductais (IPMN) do pâncreas são um subtipo de lesão cística pancreática originária do sistema de ductos pancreáticos e caracterizam-se por um crescimento papilar do epitélio ductal com elevada secreção de mucina. (28,30)

A IPMN é uma neoplasia exócrina que consiste no crescimento das células epiteliais dentro dos ductos pancreáticos e são estimadas como um potencial precursor de neoplasia maligna. Histologicamente, as IPMN são divididas em adenoma (benigno), limítrofe-maligno e adenocarcinoma. O adenocarcinoma pancreático apresenta diferentes graus de agressividade categorizado como não invasivo ou invasivo, podendo ainda, serem encontrados diferentes graus no mesmo tumor. (10,13)

Em 1982, *Ohhashi et al.* relataram pela primeira vez quatro casos de adenocarcinoma pancreático com origem na produção excessiva de mucina e hodiernamente as IPMN são cada vez mais incidentalmente diagnosticadas sendo classificadas como uma entidade distinta das neoplasias císticas mucinosas pela organização mundial de saúde desde 1995. (10,30,31)

Na prática clínica, as IPMN são o foco principal das diretrizes de lesões císticas pancreáticas devido à sua condição pré-maligna. De acordo com o consenso internacional das diretrizes revistas *Fukuokade* 2017 e revisadas pelo grupo de estudo da associação de gastroenterologia europeia em 2018 as IPMN compreendem-se no envolvimento do ducto pancreático principal e de acordo com a localização da lesão são reconhecidas em três tipos: (10,32)

- Ducto pancreático principal (MD-IPMN);
- Ducto ramificado secundário (BD-IPMN);
- Misto (MT-IPMN).

As MD-IPMN caracterizam-se pelo crescimento difuso ou segmentar do ducto pancreático principal desprovido de qualquer etiologia obstrutiva adicional. Estas manifestações podem evoluir para uma dilatação segmentar ou difusa nas projeções papilares do interior do ducto, além de provocar um acometimento generalizado do pâncreas, resultando na protrusão da papila duodenal para o lúmen, ocasionando atrofia glandular e evidenciando calcificações intraductais. (10)

A progressão das MD-IPMN é estratificada com base na dilatação do ducto principal. Assim, a dilatação do ducto não suscita preocupação até um calibre máximo de 5 mm, desde que não apresente características obstrutivas. O calibre entre 5 e 9 mm de dilatação já exhibe características preocupantes, todavia quando atinge os 10 mm de dilatação evidencia estigmas de alto risco de malignidade. (5,33)

A BD-IPMN corresponde a uma lesão cística nos ductos secundários do pâncreas. Localizada comumente na porção da cabeça e processo uncinado do pâncreas, apresenta-se como uma dilatação dos ductos secundários superior a 5 mm instigados pela mucina que comunica com o ducto pancreático principal. Esta variante é a mais comum, assintomática e abona de um menor risco de malignidade. A perspectiva de evolução maligna firma-se pelo envolvimento do ducto pancreático principal. Inicialmente, diante da aparência macro ou microcística é realizado um diagnóstico diferencial envolvendo pseudocisto pancreático, neoplasia serosa e neoplasia cística mucinosa. (5,10,28)

A MT-IPMN envolve nos ductos secundários e no ducto pancreático principal com dilatação destes num calibre superior a 5 mm.

As características imagiológicas sugestivas de malignidade das IPMN são relacionadas com uma lesão superior a 3 cm ou o diâmetro do ducto de wirsung superior a 10 mm, irregularidade/ espessamento parietal, nódulos murais e projeções papilares, envolvimento difuso do pâncreas, abaulamento da papila com protusão no lúmen duodenal e dilatação das vias biliares superior a 5mm. (10,12,25)

As diretrizes europeias preconizam a ressecção cirúrgica para pacientes que apresentam características semelhantes às diretrizes de *Fukuoka*, sintomas característicos de pancreatite aguda, icterícia, diabetes mellitus de início recente, dilatação do ducto pancreático principal igual ou superior a 10 mm, presença de nódulo mural com realce após contraste. Acresce a taxa de crescimento do cisto superior a 4 cm e com crescimento maior ou igual a 5mm ao ano e/ou com novas características preocupantes. (10,32)

Dependendo do grau, o tratamento de IPMN varia desde o tratamento conservador à pancreatectomia, desta forma a diferenciação pré-operatória de IPMN benignos de IPMN malignos é importante. (16)

O diagnóstico diferencial entre IPMN e pancreatite crônica é de suma importância devido à possibilidade de ambas as condições estarem relacionadas à dilatação do ducto pancreático principal. (34) O diagnóstico diferencial das IPMN em relação a outras patologias que compartilham características similares, como pancreatite aguda, cistoadenoma mucinoso e cistoadenoma seroso, é determinado pela presença ou ausência de comunicação com o ducto principal. Em outras palavras, as IPMN mantêm comunicação com o ducto principal, ao passo que as outras condições não apresentam essa característica.(5)

2.1.1. Epidemiologia e fatores de risco

As IPMN com evolução para características malignas representam 1% de todas as neoplasias pancreáticas e 10-15% das neoplasias pancreáticas císticas. (5,10)

A incidência média de malignidade é mais elevada nas MD-IPMN, com potencial de malignidade de 60%, a par das MT-IPMN. Por outro lado, as IPMN que se apresentam como BD-IPMN são mais frequentes, com comportamento tipicamente indolente e representam aproximadamente 5% de potencial maligno.(5,34)

A apresentação clínica das IPMN é geralmente inespecífica, desprovida de sintomas típicos, e frequentemente diagnosticadas incidentalmente durante exames de diagnóstico por imagem. Desconhecendo-se a sua veraz origem e incidência, quando sintomática, as IPMN podem conduzir a um diagnóstico inicial de pancreatite aguda, com marcadores enzimáticos pancreáticos elevados ou deprimidos, como a amilase e a lipase. Estas enzimas estão associadas a IPMN maligno, sendo que alterações significativas indicam um potencial marcador de invasão neoplásica. (5)

Os sintomas, quando presentes, podem incluir astenia, diarreia, distensão e dor abdominal, cólicas e fezes volumosas, gordurosas ou oleosas, náuseas ou vômitos, dorsalgias (10%), perda ponderal (20-40%), icterícia (15-20%) devido a obstrução do ducto biliar comum, hiperamilasemia persistente devido a insuficiência pancreática exócrina e episódios frequentes de pancreatite aguda, e, mais raramente, diagnóstico recente de diabetes *mellitus*. (12)

As IPMN são mais comuns em pacientes na sexta década de vida e não há incidência particularmente mais significativa em função do sexo do paciente. Por outro lado, as IPMN são observadas mais frequentemente na cabeça do pâncreas (50%). A cauda do pâncreas ou a apófise uncinada são locais mais incomuns (7% e 4%, respetivamente).(5)

Devido à crescente incidência e ao elevado potencial maligno das IPMN é essencial o diagnóstico precoce de forma a vislumbrar a possibilidade de resultados mais promissores. As orientações vigentes sugerem, em certos casos, abordagens discrepantes, o que torna a decisão final uma tarefa complexa. (35)

Os métodos diagnósticos por imagem devem ser precisos, visto que direcionam o plano terapêutico e influenciam o prognóstico. Assim, os critérios clínicos apontam a necessidade de seguimento constante, para uma capacidade de resposta ágil em casos de alterações significativas, ou até intervenção cirúrgica. Estas fundamentam-se, como supracitado, no diâmetro do ducto pancreático principal, diâmetro do cisto igual ou superior a 3 cm, presença de nódulo mural igual ou superior a 5 mm com realce de contraste, existência de massa sólida, espessamento e realce pós contraste da parede do cisto e uma taxa de crescimento igual ou superior a 5 mm por ano.(33)

As ferramentas de diagnóstico disponíveis são, ainda, subótimas na diferenciação precisa de IPMN pré-malignas ou malignas e, estatisticamente 60% dos pacientes submetidos a cirurgia apresentam cistos benignos. Desta forma, a deficiência no diagnóstico é hermética, a deliberação cirúrgica desfavorece um prognóstico de adenocarcinoma ductal pancreático e ressecar patologias benignas

não compensa o risco de mortalidade (2%) e morbidade (23–30%) que incluem a insuficiência pancreática endócrina e exócrina. (6,17)

2.1.2. Métodos e técnicas de imagem na identificação das IPMN

Os avanços tecnológicos e a disseminação de métodos imagiológicos de diagnóstico resultaram num aumento significativo da detecção de diagnóstico de IPMN. (4)

A caracterização das lesões fundamenta-se na comunicação dos ductos pancreáticos e na pesquisa de características sugestivas de malignidade. Contudo, as alterações inflamatórias são um entrave na avaliação das características morfológicas destas lesões. Os componentes sólidos, assim como a dilatação das vias biliares, são critérios latentes de transformação maligna que devem ser avaliados o mais precocemente possível. (5,33)

A caracterização de cistos e especificamente das IPMN é realizada, de acordo com as diretrizes de Fukuoka de 2017, preferencialmente por Tomografia computadorizada (TC) ou Ressonância Magnética (RM) com administração de gadolínio e Colangiopancreatografia por RM (CPRM). (11,32)

A Ecoendoscopia ou ecografia endoscópica (EUS) é um exame de diagnóstico por imagem de segunda linha que fornece informação integrada e complementar à RM, sendo geralmente realizada posteriormente à visualização da lesão cística em ecografia (US) ou TC. A EUS permite o diagnóstico de lesões císticas do pâncreas pelo detalhe anatômico assim como dos seus ductos. Capacitada na visualização a ligação a estruturas adjacentes, distinguir lesões sugestivas de malignidade, irregularidades ou espessamento dos septos entre os cistos e presença de vasos. Permite, ainda, a citologia aspirativa com agulha fina de aspiração para análise bioquímica ou citológica do fluido cístico. (10,14,35)

A TC é a modalidade mais comumente usada na avaliação de lesões pancreáticas dada a sua facilidade em ambiente clínico e, é robusta na caracterização das IPMN devido à imagem com elevada resolução de aquisição com espessura de corte fina e posterior reformatação. (10,35)

A RM avalia um vasto espectro de doenças pancreáticas pelas suas características morfológicas específicas e pelas suas características de intensidade de sinal que permitem o diagnóstico de processos patológicos. (23)

O diagnóstico de IPMN requer acompanhamento com exames de imagem frequentes e a maior vantagem da RM relativamente à TC é evitar exposição à radiação. (35)

A anatomia ductal e os processos patológicos envolventes são facilmente avaliados pela sequência de CPRM. Esta é proposta, dentro da RM, como uma técnica de imagem ideal proporcionando uma ilustração mais precisa da relação do cisto e do ducto pancreático de forma não invasiva, obtendo

informações sobre a da dilatação do ducto de *Wirsung*, seja segmentar ou difusa. A CPRM destaca-se pela sua elevada sensibilidade e resolução morfológica, sendo particularmente sensível a fluidos estáticos como a biliar e o suco pancreático. (10,28,36)

A imagem ponderada em T2 (T2w) e a CPRM são altamente sensíveis na detecção e quantificação de conteúdo líquido, no entanto, a DWI é altamente sensível na detecção de conteúdo sólido que indicia a transformação maligna. (37)

A imagem ponderada em difusão (DWI) é amplamente realizada na prática clínica e avultada na distinção entre tumores benignos e malignos. Esta pode fornecer informações qualitativas e quantitativas que refletem alterações ao nível celular e fornece uma percepção clara e única sobre a celularidade do tumor e da integridade das membranas celulares. Recentemente, estudos sugeriram que o ADC poderá ter um potencial valor na caracterização de lesões pancreáticas císticas, especificamente as IPMN. (38,39)

2.1.3. Protocolo de RM Abdominal

O estudo de pâncreas por RM integra sequências gerais no estudo abdominal e sequências específicas que conferem um estudo detalhado da anatomia do parênquima pancreático, caracterizam os ductos pancreáticos e as ligações adjacentes, delimitam a extensão de neoplasias ou processos inflamatórios e avaliam a anatomia vascular. (40)

A preparação prévia do doente é essencial. É recomendado jejum entre 4 a 6 horas reduzindo o peristaltismo e o líquido gastroduodenal, promovendo a repleção vesicular. (40)

Entre 15 a 20 min antes do exame, são administradas, por via oral, partículas superparamagnéticas compostas por gadolínio ou sumo de ananás a fim de reduzir a intensidade do sinal intraluminal gástrico ou duodenal eliminando a sobreposição do hipersinal característico com a estrutura de interesse nas sequências específicas para o estudo dos ductos pancreático e das vias biliares com que comunicam. (40)

As sequências utilizadas no protocolo de RM abdominal seguem as diretrizes que permitem estudo do pâncreas e ainda dos órgãos adjacentes, como as descritas de seguida. (40)

A Sequência T2w Turbo Spin Echo (TSE) / Single Shot (SS) TSE, onde o pâncreas não é claramente definido e apresenta uma intensidade de sinal intermédia, é importante no diagnóstico das lesões císticas e nas coleções inflamatórias pois apresentam-se com hipersinal. No estudo das IPMN é importante, ainda, o estudo do calibre dos ductos pois apresentam-se com hipersinal como pode ser observado na figura 3. Em caso de infiltração tumoral, nódulos linfáticos, lesões sólidas e de baixo grau estas apresentam-se com hiposinal. Na Sequência ponderada em T2 com Saturação de gordura, T2w

Fat Sat (FS) no plano axial, é explorada a diferença de frequência de precessão entre a água e a gordura e evidencia a distinção entre o edema e gordura peri-pancreática.(34)

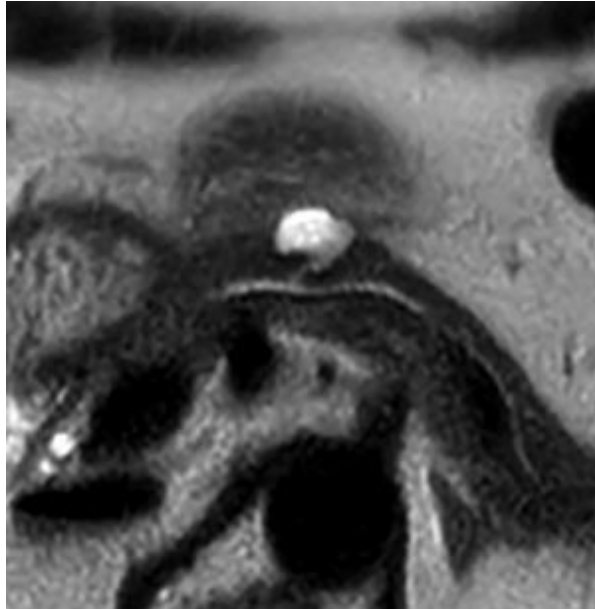


Figura 3 - Paciente do sexo masculino, 77 anos, diagnostico de BD-IPMN, imagem T2w plano axial. (34)

Na sequência de DWI, os tecidos exibem decaimento de sinal multiexponencial em diferentes valores de b. Esta caracteriza as propriedades biofísicas das células, organização do tecido, e integridade das membranas celulares, edema e fibrose ou aumento da densidade célula e restrição à difusão. Esta sequência será explorada de forma mais específica no capítulo 3.

A colangiopancreatografia por RM (CPRM), em SS e bidimensional (2D), é uma sequência altamente importante, pois permite o estudo do sistema biliar e pancreático devido ao elevado teor hídrico estacionário. É uma sequência fortemente ponderada em T2, com um tempo de eco (TE) elevado entre os 500 milissegundos (ms) - 800ms e suprime todas as estruturas circundantes do tecido estacionário;(40)

A CPRM tridimensional (3D) é uma sequência fortemente ponderada em T2, volumétrica, com espessura de corte de 1 mm e permite avaliar pequenos cálculos, avaliar os ductos Intra hepáticos e ductos ramificados secundários. Esta é obtida no plano coronal, com respiração livre e monitorizada com *navigator*. A aquisição dos dados processa-se com o movimento respiratório quando o diafragma se encontra em posição estacionária, frequentemente no momento expiratório. Nesta sequência é importante o pós-processamento em MIP (*maximal intensity projection*) ou 3D Volume Rendering;(28,40)

A sequência ponderada em T1 (T1w) é de grande interesse no estudo de pâncreas. Este apresenta-se com hipersinal, e principalmente na T1w gradiente eco (GRE) com FS, as patologias assumem-se com Hiposinal e a atenuação da gordura acrescenta a conspicuidade da morfologia do pâncreas com o hipersinal inerente. Nesta sequência, as áreas de hemorragia intratumoral é evidenciada auxiliando a diferenciação de patologias. (28)

A sequência T1 GRE em estudo dinâmico, *Dynamic Contrast enhanced* (DCE), onde é administrado contraste exógeno, é uma sequência de extrema importância pois nos estudos recentes é a sequência mais comumente utilizada, que para além do delineamento do detalhe do parênquima e detalhe anatómico do pâncreas, auxilia na diferenciação das patologias pancreáticas pela captação característica de contraste de cada uma e no caso específico de IPMN revela inequivocamente a presença de nódulos murais. (32) Esta sequência é constituída por 4 fases. A primeira fase é uma base pré-contraste para comparação das fases seguintes. Seguidamente é adquirido um conjunto de imagens em fase arterial entre os 35 segundos (s) e os 38s. Nesta fase o contraste deve encontrar-se nas artérias hepáticas e veias portais, não ainda nas veias hepáticas, e avalia o parênquima pancreático descartando lesões pancreáticas hipervasculares e hipovasculares. A fase portal venosa entre os 70s e os 90s permite uma avaliação mais profunda das características de realce venoso, *wash out* de lesões hipervasculares, realce dos septos ou componentes sólidos de lesões císticas. A última fase, entre 90 e 120 s, designada fase intersticial revela alterações fibróticas associadas, como por exemplo no cistoadenoma que, apesar de lesão cística, apresenta uma região cicatricial. Opcionalmente, pode ser realizada a aquisição pós contraste em plano coronal / sagital, avaliando ainda os órgãos adjacentes. (40)

Na figura 4, é retratado um caso clínico de MD-IPMN e evidente dilatação do ducto pancreático principal como e possível verificar nas imagens T2w e CPRM 2D. Após um mês foi realizada TC que revelou uma metástase hepática. (34)



Figura 4 - Diagnóstico IPMN tipo MD-IPMN A) T2w axial, B) T2w FS C) CPRM 2D D) imagem de TC, plano axial com metástase hepática após um mês do diagnóstico de IPMN (34)

As IPMN do ducto principal apresentam um aumento focal ou difuso do ducto pancreático principal e pode ser confundida com pancreatite crônica, no entanto, é descartado uma vez que esta última capta tardiamente devido à fibrose. (23)

A figura 5 retrata um paciente com 83 anos, com diagnóstico de MT-IPMN em que há dilatação dos ductos principal e secundários muito evidente nas imagens T2w e nas sequências de CPRM, mais evidenciadas em MIP. (34)

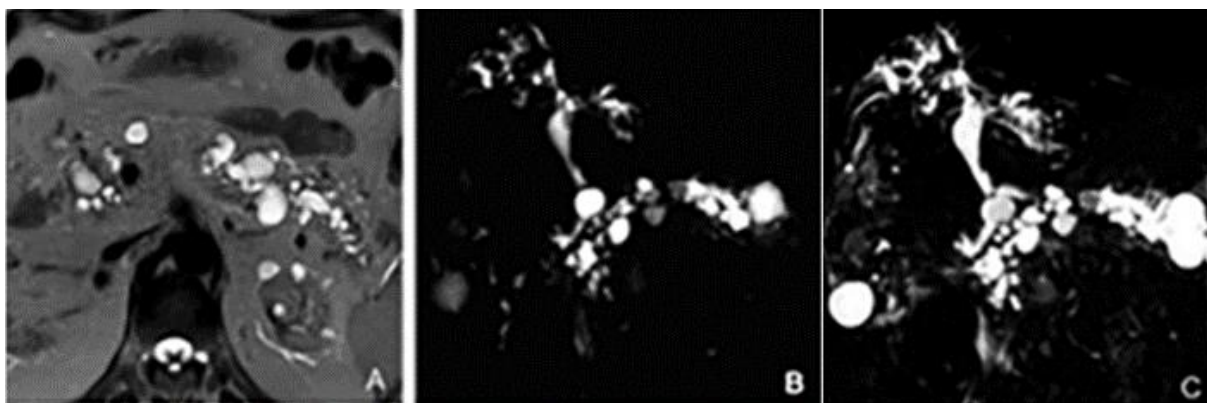


Figura 5 - Diagnóstico de MT-IPMN, paciente do sexo masculino A) T2w FS B) CPRM 2D C) CPRM 3D MIP. (35)

No caso clínico apresentado nas figuras 6 e 7, encontra-se um doente do sexo masculino com 77 anos de idade, com sintomas como perda ponderal há 2 meses, astenia, lombalgia, aparecimento recente de diabetes *mellitus*, hábitos tabágicos e consumo excessivo de álcool com diagnóstico de MT-IPMN que evoluiu para a presença de uma lesão sólida.(42)

Ao realizar RM, na imagem T2w no plano axial é evidente o aumento do calibre do ducto pancreático principal que se encontra com 18 mm e lesões císticas ao longo de todo pâncreas. (Figura 6) Ao realizar o estudo dinâmico, que pode ser observado na figura 7, encontra-se uma lesão vascularizada e, portanto, capta contraste. (42)

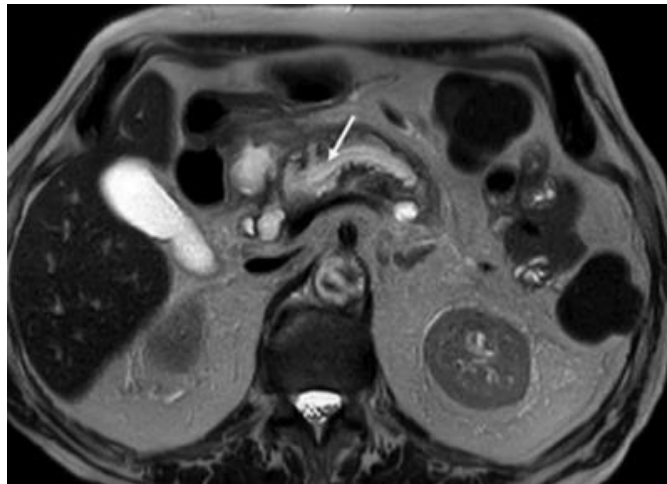


Figura 6 - Paciente sexo masculino, imagem T2w no plano axial apresenta lesões císticas por todo o pâncreas e evidencia dilatação do ducto pancreático principal (43)

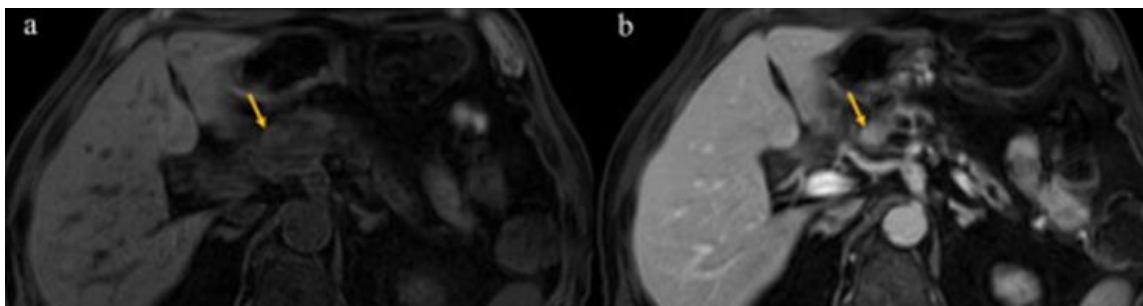


Figura 7 - Paciente do sexo masculino, imagens adquiridas pré e pós contraste, diagnosticada uma lesão sólida vascularizada a) T1 FS, b) DCE fase venosa (42)

3. Imagem Ponderada em Difusão

3.1. Princípios básicos

O corpo humano é constituído por 60–70% de água. O desenvolvimento de técnicas multiparamétricas possibilitou avaliar a alteração do metabolismo celular e a fisiologia tecidual que precedem a alterações morfológicas. (43,44)

As moléculas do tecido não são fixas no lugar, movem-se através processos ativos fisiológicos, como os batimentos cardíacos e, por conseguinte, a circulação sanguínea, enquanto outros movimentos são simplesmente aleatórios. Este último fenómeno está relacionado com a temperatura (energia) do tecido e é referido como movimento *browniano*.(45)

O Movimento *browniano* foi observado primeiramente por *Robert Brown* em 1827. Caracteriza-se como um fenómeno físico observado nas partículas microscópicas, como as moléculas de água, suspensas num fluído e que se encontram em constante movimento aleatório num meio homogéneo. Por meio do impacto no fluído, as moléculas transferem energia cinética entre si que se denomina como movimento molecular ou movimento de difusão. A energia térmica cinética das moléculas é proporcional à temperatura que experimentam e a difusão é aleatória e isotrópica ao longo do tempo. (45,46)

As propriedades da difusão de um tecido "*In Vivo*" são influenciadas por fatores como a temperatura, tamanho celular, estrutura e organização do tecido, troca de fluidos entre os compartimentos intracelulares, extracelulares, densidade celular, fluxo e perfusão macroscópica. (47)

O movimento das moléculas de água nos espaços intracelulares, extracelulares e intravasculares contribui para o equilíbrio e a sua distribuição reflete a integridade das barreiras membranares do tecido ou do órgão em estudo. (45)

As moléculas de água em ambientes extracelulares experimentam difusão livre e as moléculas intracelulares apresentam difusão restrita. Os diferentes tecidos do corpo humano possuem uma arquitetura celular característica, compartimentos intra e extracelulares e consequentemente propriedades de difusão características. (48)

A proliferação excessiva das células e a resistência à morte celular resultam num aumento da celularidade, induzindo um excesso de volume intracelular e consequente redução do volume extracelular. Estes aspetos são característicos dos processos neoplásicos. Por outro lado, a fibrose ou a reação desmoplásica são processos comuns da resposta das células pancreáticas a uma obstrução,

podendo partilhar características iniciais histológicas comuns, tal como acontece nos casos de pancreatite e de adenocarcinoma ductal pancreático. (18,47)

O aumento da densidade celular, tamanho e densidade dos vasos intra-tumorais tendem a diminuir o compartimento extracelular ou a modificar as trocas de água através das membranas celulares e levam ao comprometimento da difusão livre das moléculas de água. A difusão pode ser estudada tendo em conta o tecido em questão e ser obtida em direções diferentes. Assim, a DWI pode ser obtida alterando a área do gradiente na direção espacial X,Y,X. (46)

As diferenças na microarquitetura tecidual subjacente podem ser utilizadas criando um contraste tecidual endógeno. As alterações de sinal da difusão servem com o uma excelente ferramenta qualitativa fornecendo um mecanismo de contraste adicional complementando as sequências T1w e T2w. (49)

A restrição à difusão pode, ainda, ser quantificada por um coeficiente de difusão, que reflete a área média que uma partícula que se moverá por segundo.

3.2. Modo de aquisição EPI – SS

Historicamente, a DWI foi realizada pela primeira vez com um eco estimulado e assim com sequências de pulso de SE. Todavia, a difusão por SE ostentava um método muito lento, exigindo vários minutos para alcançar um único conjunto de dados devido ao longo tempo de repetição (TR). Desta forma, uma vez preenchido o espaço k, os dados brutos sofriam artefactos de difusão devido à sensibilidade dos movimentos respiratórios.(46,48)

Na DWI as sequências de pulso devem ser sensíveis ao movimento molecular na ordem dos micrómetros superando os efeitos do movimento macroscópico.(44,50)

Em 1950, *Erwin Hahn* descreve a presença de um gradiente de campo magnético durante um estudo de SE em RM que resultava na atenuação do sinal devido à difusão molecular dos Spins. (46)

Em 1965, *Stejskal e Tanner*, introduziram um par de pulsos de gradientes adicionais com a mesma intensidade e polaridade numa sequência de pulsos resultando numa sequência de RM sensível ao movimento Browniano da água em aplicações "*in vivo*", que forma a base de todas as técnicas atuais de difusão.(46–48)

Após a aplicação de um pulso Radiofrequência de 90 graus, o primeiro gradiente é aplicado produzindo um desfaseamento em todos os spins proporcional à área do gradiente. De seguida, é aplicado um pulso de 180 graus que altera a fase dos spins, seguido do segundo gradiente. As imagens são adquiridas imediatamente após o segundo gradiente (Figura 8).

Salienta-se que os spins estáticos permanecem na mesma posição enquanto os spins em movimento mudam a sua posição relativa, assim as fases dos spins estacionários não são afetadas pelo par, uma vez que qualquer acúmulo de fase do primeiro gradiente é revertido pelo segundo, negligenciando qualquer efeito T2, porém, os spins em movimento saem de fase e perdem sinal. (47)

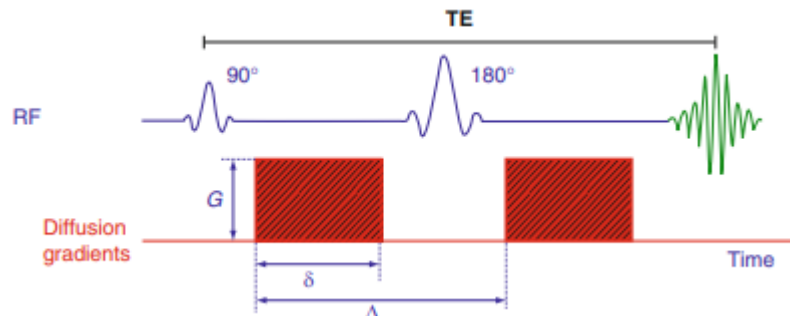


Figura 8 - Representação esquemática da sequência de pulsos segundo Stejskal e Tanner. (47)

A sequência de pulsos lê uma imagem completa em poucos ms, combinando os gradientes bipolares e a orientação da frequência. A perda de sinal devido à desfasagem dos spins pode ser controlada pelo parâmetro fator de difusão b . O "valor de b " é proporcional ao quadrado da amplitude e duração do gradiente aplicado de acordo com a fórmula: (47,48)

$$b = \gamma^2 G^2 \delta^2 (\Delta - \delta/3)$$

γ representa a razão giromagnética de valor 42.577 MHz/T para o próton de hidrogênio, G a intensidade do gradiente, δ a duração do gradiente e Δ o intervalo entre a aplicação dos dois gradientes. O valor de b é expresso em unidades s/mm^2 . (47) Nesta sequência, o tempo de TE deve ser o mais reduzido possível inibindo a perda de sinal devido ao relaxamento T2 e a opção mais adequada é aumentar a intensidade dos gradientes de forma a atingir o valor de b desejado e com o menor tempo de aquisição. (45,51)

A imagem Eco planar (EPI), representada na figura 9, disponível desde a década de 90, tornou disponível a DWI na imagem clínica. Moseley et al estabeleceram a DWI como um método de eleição na detecção precoce do acidente vascular cerebral agudo (AVC). (48)

Esta sequência é robusta no tempo de aquisição RSR. No entanto, apresenta como principais desvantagens a distorção devido à falta de homogeneidade do B0 e devido à atenuação T2*, isto é, artefactos de suscetibilidade magnética com tendência crescente em níveis mais elevados das forças de campo, desvio químico, distorção magnética e artefacto de Nyquist. (46,47)

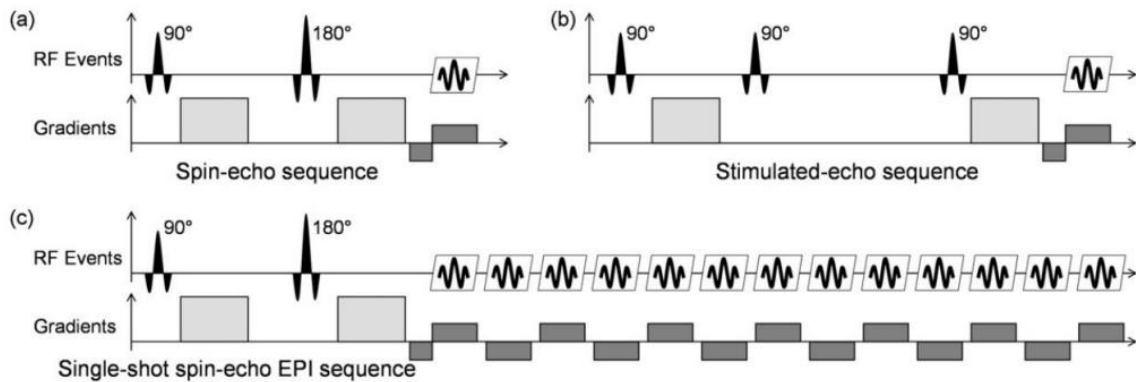


Figura 9 – Representação de sequências de pulso utilizadas na DWI. a) SE e b) Eco estimulado. C) EPI SS (46)

A sequência EPI-SS tornou-se na técnica padrão para a DWI. Apresenta desvantagens compensadas com as técnicas de imagem paralela *Sensitivity Encoding (SENSE)* ou *generalized autocalibrating partially parallel acquisition (GRAPPA)*. (46,52)

As técnicas de imagem paralela podem ser usadas para reduzir o comprimento do TR e assim as distorções geométricas na EPI e ainda aumentar a resolução espacial. (2)

A sequência de EPI prova todos os pontos de dados necessários para a reconstrução de imagem após a aplicação de um único pulso de excitação de radiofrequência.

3.3. Coeficiente de Difusão aparente

O vóxel da imagem em DWI pode ser interpretado como uma média de todos os tipos de comportamentos da água e a quantidade de movimentos da água pode ser representada pelo ADC. (47,51)

Na DWI, o tecido é visualizado em série com vários valores de b. O parâmetro 'b' desempenha um papel crucial na determinação da amplitude do movimento das moléculas de água, como já referido anteriormente, é proporcional à amplitude e duração do gradiente aplicado, no intervalo de tempo entre os 2 gradientes, refletido diretamente na composição da imagem final. Para uma melhor estimativa do valor de ADC são adquiridos pelo menos 2 valores de b ajustados a um decaimento monoexponencial e estimando as intensidades de sinal e quantificando as propriedades de difusão dos tecidos onde a constante de decaimento representa o valor de ADC. (49)

3.3.1. Análise qualitativa

A DWI fornece informação qualitativa através da análise visual das imagens de difusão.

Numa análise qualitativa, em valores de b mais baixos das lesões com elevada difusão exibem hipersinal em comparação com os tecidos adjacentes pois nestes valores baixos de b ainda domina o contraste ponderado em T_2 . O aumento do valor de b induz um decaimento de sinal dos tecidos de difusão livre, ao mesmo tempo que tecidos com difusão restrita, como as áreas neoplásicas sólidas, exibem hipersinal. (Figura 10) (20,51,53)

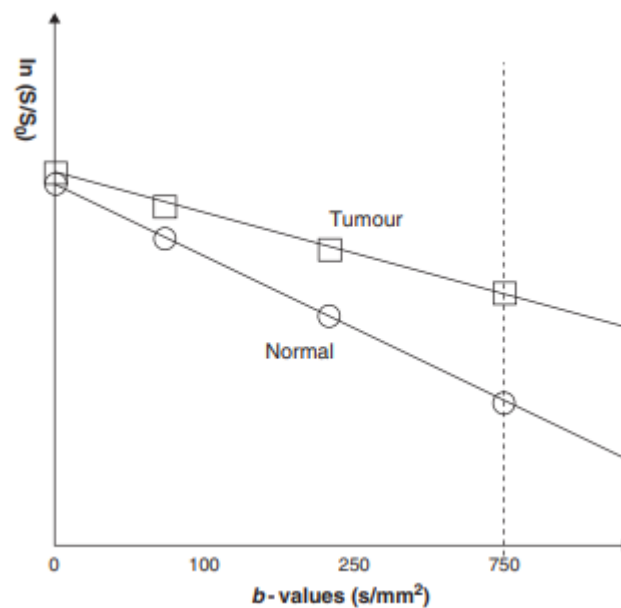


Figura 10 - Diagrama esquemático simplificado mostrando a relação entre os valores b e ADC entre um tecido tumoral e o tecido normal. (51)

Como pode ser observado na tabela 1, as imagens que apresentam restrição à difusão apresentam hipersinal na imagem de valor de b mais elevado e hiposinal no mapa ADC. (51)

Até a um determinado limite, o incremento do valor de b permite aumentar o contraste entre os tecidos, facilitando a sua diferenciação. No entanto, a este aumento dos valores de b está associada uma diminuição significativa da RSR da imagem obtida. (20)

Em lesões com valores de T_2 muito longos podem produzir sinal alto mesmo em valores de b elevados embora não se evidencie restrição à difusão. Este efeito é conhecido como o efeito T_2 "Shine Trough". Por outro lado, devido ao efeito de T_2 curto como é o caso de lesões hemorrágicas, há regiões que perdem completamente o sinal nas imagens de DWI independentemente das propriedades de difusão do tecido e do valor de b adquirido, designado efeito "dark through". (47)

Tabela 1 – Resumo dos padrões comuns de aparências de DWI nas imagens de alto valor de b e mapa ADC com a interpretação de diagnóstico. Adaptado de (51).

IS na DWI (valor de b elevado)	Mapa ADC	Interpretação
Hipersinal	Hiposinal	Tecido celular, tumor
Hiposinal	Hipersinal	Tecido necrótico ou cístico
Hipersinal	Hipersinal	T2 <i>Shine-Through</i> lesões/tecidos com tempo elevado T2
Hiposinal	Hiposinal	T2 <i>dark through</i> Artefacto, gordura, lesões/tecido com tempo T2 reduzido

Legenda: IS – intensidade de sinal

3.3.2. Análise Quantitativa

A determinação do valor de ADC é tipicamente conduzida mediante a aplicação de um ajuste monoexponencial ao sinal de difusão em diversos valores de b. Em consonância com a suposição de difusão gaussiana nos tecidos, observa-se uma diminuição linear na intensidade do sinal de difusão em função do aumento do valor de b, seguindo uma lei logarítmica natural. A taxa de declínio desta intensidade representa o valor do ADC, expresso, normalmente, em unidades de $\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. A gradual diminuição na atenuação do sinal, à medida que o valor de b se eleva, resulta em valores de ADC inferiores, refletindo a redução na difusividade da água em comparação com os voxel de atenuação mais pronunciada. Importante salientar que os parâmetros da sequência permanecem inalterados entre as imagens adquiridas com distintos valores de b. (47)

O valor de ADC mostra o grau de atenuação do sinal obtido através das imagens de difusão adquiridas com dois ou mais valores de b através da equação:

$$ADC = [\ln (IS_2 / IS_1)] / (b_1 - b_2)$$

Nesta equação, IS corresponde à intensidade de sinal das respectivas imagens e b o valor da ponderação da difusão, ou seja, diferentes valores de b.

O mapa ADC é um mapa paramétrico e é influenciado não apenas pela difusão “pura”, mas por fenómenos de microperfusão/microvascularização, motivo pelo qual na difusão clássica, o valor de b deve estar compreendido entre 200 e 1000 s/mm². (20,51,53)

Existem outras técnicas de difusão não gaussianas como o movimento incoerente intravoxel (IVIM) e curtose (DKI), que permitem extrapolar outros dados acerca dos tecidos.(49)

Quando a imagem ponderada DWI é obtida com valores de b extremamente baixos, situados entre 0 e 100 s/mm², a diminuição do sinal é predominantemente influenciada pela microcirculação tecidual, revelando-se num padrão biexponencial. Esta observação não está associada à sensibilidade ao movimento macroscópico dos prótons da água, mas sim à difusão capilar, caracterizada por um movimento molecular altamente restrito.(49)

Conforme os valores de b ultrapassam o valor de 1000 s/mm², a tendência linear de decaimento do sinal não se sustenta, aproximando-se, ao invés disso, do modelo curtose (DKI). Este modelo, que analisa valores de b significativamente mais elevados, superiores a 2000 s/mm², oferece uma compreensão mais refinada do comportamento da água intracelular em relação ao tecido subjacente. (49)

Na prática clínica, a determinação do valor do ADC é realizada por meio de regiões de interesse (*regions of interest- ROI*). No cenário atual é importante salientar que não há uma padronização quanto à análise das ROI, seja em relação ao número ou ao tamanho destas áreas selecionadas. Além disso, não há um consenso estabelecido sobre qual a medida do ADC mais apropriada, se o valor mínimo, médio ou máximo, apesar de comumente ser utilizado o valor médio. (19,47)

O ADC médio frequentemente utilizado, representa a média da magnitude da difusão das moléculas de água num determinado volume tecidual. Em situações onde a lesão é homogênea, o ADC pode revelar adequadamente o seu valor real, contudo em lesões muito heterogêneas pode ser sub ou superestimado no comprometimento tecidual. (19,47)

3.4. DWI no corpo – desafios

A DWI utilizando o modelo monoexponencial é, atualmente, parte integrante do protocolo de RM abdominal. A aplicação da DWI no corpo, apresenta desafios técnicos característicos no contraste da imagem devido às diferenças intrínsecas na difusão da água e dos tecidos, que podem impactar a qualidade da imagem e a precisão do diagnóstico. Para aumentar a qualidade da DWI, RSR e RCR, em estudos de corpo, devem ser seguidas orientações técnicas específicas.(19,20,47,53)

Os principais responsáveis pelos artefactos nas imagens são os movimentos fisiológicos como a respiração, frequência cardíaca e peristaltismo intestinal. A utilização de sequências EPI, assim como

as técnicas de aceleração de aquisição, oferecem vantagens significativas em relação ao tempo de aquisição, além de minimizar os artefactos de movimento inerentes ao doente. Entretanto, as aplicações dessas sequências em exames de corpo apresentam desafios únicos. Nestes, os tempos de relaxamento transversais (T2) são tipicamente mais curtos e sujeitos a variações de suscetibilidade mais pronunciadas em comparação com o cérebro. (46)

Antes de iniciar o exame, a instrução para a colaboração do paciente é fundamental, assim como o seu conforto para evitar movimentos. Podem ainda ser administrados medicamentos que reduzam o peristaltismo. A respiração pode ser controlada por técnicas de apneia, onde o técnico guia o paciente na respiração durante o exame, ou por *gating* respiratório, onde a imagem é sincronizada numa fase específica do ciclo respiratório e adquirida no momento de menor movimento pelo sensor. Além disso, podem ser utilizados algoritmos de correção retrospectiva de movimentos (*Motion Correction Algorithms*) que ajustam as imagens para compensar os movimentos durante o pós-processamento. DWI é propensa a artefactos de suscetibilidade magnética uma vez que é baseada em sequências EPI. Estes são desafiadores devido à presença de interfaces complexas entre diferentes tipos de tecido como intestino (ar e conteúdo líquido) e órgãos sólidos. A heterogeneidade dos tecidos e a presença de grandes vasos pode levar ao desfaseamento. Este artefacto pode ser minimizado aumentando a RSR com um valor de TE curto, possível pela técnica de EPI, aumentando a largura de banda até um máximo de 1.500 MHz, ou usando técnicas de aquisição de imagem paralelas. O uso de gradientes de alta intensidade permite melhorar a força do gradiente e, por consequência, reduzir o TE, aumentar a RSR e minimizar os artefactos de suscetibilidade ou de movimentos. Os *Field Maps Correction* são utilizados para reduzir artefactos de suscetibilidade mais comuns no abdómen, corrigindo as áreas de distorção no pós-processamento. (54)

Na DWI abdominal, o FOV deve ser o mínimo possível para aumentar a resolução espacial, pois um aumento no FOV diminui a qualidade dos mapas ADC devido ao ruído intrínseco, principalmente na codificação da direcção de fase. (48)

O tecido adiposo pode produzir uma alteração água-gordura devido à diferença de frequência de precessão, o que, na leitura EPI, pode fazer com que o sinal da gordura se sobreponha à região em estudo. Em campos de 3,0 Tesla (T), está inerente um artefacto designado como efeito dielétrico, que resulta numa excitação não uniforme de toda a anatomia, dependendo da morfologia do paciente, produzindo uma perda focal de sinal. Devido ao coeficiente de difusão muito baixo, o sinal da gordura é mais pronunciado em valores de b elevados, o que pode levar a uma estimativa inadequada no mapa ADC devido à combinação do sinal de gordura e tecido no mesmo voxel. Para contornar este efeito indesejado, são utilizadas técnicas de supressão de gordura que aplicam pulsos de inversão sintonizados com a frequência da gordura, saturando o sinal previamente à aquisição. Estas técnicas podem ser divididas em espectrais e não espectrais.(47) As técnicas mais comumente usadas são

STIR, SPIR (*Spectral Presaturation Inversion Recovery*) ou SPAIR (*Spectral Attenuated Inversion Recovery*). Embora as abordagens de recuperação de inversão como o STIR sejam úteis em imagens de grandes áreas, o uso de saturação química seletiva de gordura é mais apropriado em áreas de interesse como o abdômen devido à melhor RSR. Na DWI corporal, a técnica de saturação espectral SPAIR é a mais vantajosa devido à excitação homogênea proporcionada pelos pulsos adiabáticos, reduzindo o efeito das heterogeneidades do campo. É importante salientar que a saturação T1 deve ser minimizada para evitar valores falsos de ADC, portanto, o TR deve ser ajustadamente longo. No estudo de pâncreas por RM, recomenda-se aumentar o número de aquisições (*Number of excitations* – NEX) em comparação com outras estruturas, a fim de melhorar a relação sinal-ruído, aumentando a qualidade da imagem e diminuindo a interferência do ruído.(46,47)

3.5. Difusão no Pâncreas

A DWI é uma ferramenta muito benéfica no diagnóstico de patologias pancreáticas. Todavia, a aquisição das imagens no pâncreas é desafiadora e deve ser considerada diferente dos demais órgãos abdominais devido à distribuição desigual do campo pela sua localização profunda e central no retroperitôneo, a influência do movimento respiratório, ar e fluidos nos órgãos circundantes. (41)

As disparidades no movimento das moléculas de água entre os compartimentos intra e extracelulares resultam numa perda significativa de sinal, tornando crucial maximizar a RSR, aquisição com um TE mínimo, aumentar o número de NEX e diminuir a largura de banda para um tempo de aquisição clinicamente aceitável. (41,55)

A DWI do pâncreas com aquisição em respiração livre é relativamente eficiente em termos de tempo e confere uma RSR aceitável, embora condicionada pelos efeitos da localização já mencionados, especialmente com num campo magnético mais robusto como 3,0 T. (56)

No contexto pancreático, o movimento da água é restrito pelas diversas estruturas teciduais e compartimentos celulares, como organelas e membranas. Fatores como a densidade celular e a vascularização do pâncreas determinam a resistência relativa à difusão da água. Essas características estão associadas a uma variedade de condições patológicas, incluindo tumores, abscessos, cistos, isquemia e fibrose, que impactam a liberdade do movimento das moléculas de água e, conseqüentemente, a sua apresentação na DWI. (47,57)

Apesar dos estudos existentes serem limitados, principalmente devido à carência de padronização de parâmetros, especialmente do valor de b, demonstram que o valor de ADC medido na cauda pancreática é menor e na cabeça pancreática revela valores de ADC mais elevados quando comparado

aos valores de ADC encontrados em todas as outras porções anatómicas do pâncreas e isto pode ser explicado pela influência da presença dos tecidos dos órgãos adjacentes. (41,47)

Uma lesão patológica no pâncreas a montante, isto é, na cauda, não altera o valor do ADC a jusante, na cabeça pancreática. Contudo, a fibrose pancreática, involução gordurosa e pancreatite a montante de um tumor devem ser consideradas ao estimar um valor de ADC de tecido saudável. Além disto, em lesões pancreáticas difusas, o uso do valor de ADC de tecido saudável no mesmo doente não é recomendado. (15,47)

Para alguns autores, o termo “parênquima pancreático saudável” corresponde ao parênquima pancreático livre de qualquer doença pancreática. Este termo deve ser usado de forma consistente e o significado apropriado deve ser claramente descrito pois existem diferenças substanciais nos valores de ADC do parênquima pancreático adjacente a lesões e no parênquima pancreático livre de doença. De acordo com *Barral M. et al.*, para valores de b 400 s/mm², 800 s/mm², o parênquima pancreático adjacente a lesão pancreática revela valores de ADC de $1,330 \times 10^{-3}$ mm²/s e em tecido pancreático saudável livre de doença $1,270 \times 10^{-3}$ mm²/s. Contudo, os valores de ADC não são significativamente diferentes entre as regiões do parênquima pancreático considerado saudável e assim estimadas como semelhantes nos diferentes segmentos pancreáticos.

A infiltração gordurosa do pâncreas pode ocorrer com tratamentos como quimioterapia ou em pacientes com patologias crônicas subjacentes e causar viés ao valor de ADC aumentando-o. Assim, a alteração do parênquima pancreático durante um tratamento de quimioterapia, na ausência de resposta ao mesmo ou em situação de necrose tumoral pode resultar na interpretação incorreta do valor de ADC de tecido pancreático. (41)

As padronizações das ROI foram avaliadas em alguns estudos, e embora não existam recomendações formais, um tamanho mínimo de 100 mm² deve ser comumente usado. (41)

A DWI desempenha um papel importante na caracterização e na avaliação do significado de lesões císticas pancreáticas. A aplicação de valores ajustados de b tem mostrado resultados promissores, especialmente com o uso de 800 s/mm² na detecção de IPMN, permitindo a identificação clara de nódulos sólidos, que são fortes indicadores de transformação maligna. Além disso, ao elevar o valor de b para 1000 s/mm², observa-se uma melhora na taxa de detecção do adenocarcinoma ductal pancreático. (37)

Em valores de b elevados, qualitativamente, os cistos simples e pseudocistos são tipicamente isointensos ao pâncreas, com fluido seroso, pouco viscoso e não apresentam restrição à difusão, enquanto que os abscessos associados a processos neoplásicos, com conteúdo viscoso e restrição à difusão, permanecem hiperintensos. (26)

No caso das IPMN, que frequentemente apresentam áreas com alto conteúdo de mucina, proteína e conteúdo hemorrágico, o efeito T2 *shine-through* pode ser uma preocupação na interpretação

qualitativa das imagens de DWI. As áreas de mucina podem ter alta intensidade de sinal no T2w, e isso pode levar a uma aparência hiperintensa nas imagens de DWI mesmo que não haja verdadeira restrição à difusão. Os valores de ADC não são afetados quando se evidencia o efeito *T2 Shine through*. (58)

A IPMN sintomática pode direcionar a diagnósticos equivocados de pancreatite aguda. Esta última está associada a uma difusão restrita devido à combinação da morte das células acinares, invasão de espaços acinares por leucócitos, depósito de fibrina e nos espaços intercelulares e microtrombos de vasos sanguíneos diminuindo o valor de ADC que segundo *Barral et al.* tem um valor de $1,32 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ o que torna útil ainda no diagnóstico de coleções de líquido peri pancreático característico das complicações de pancreatite aguda. (41)

O adenocarcinoma pancreático está associado a valores de ADC baixos em comparação com o valor de ADC do tecido pancreático saudável devido à presença de fibrose e aumento da densidade celular característico. A diferenciação de pancreatite e neoplasia do pâncreas não é uma tarefa fácil devido ao valor de ADC próximo. A razão que explica este valor prende-se nas proporções variáveis de fibrose e tecido inflamatório. Contudo, *Lee et al* descobre que estes limites dos valores de ADC podem ser diferenciados quando utilizados valores de b mais próximos de b $1000 \text{ mm}^2/\text{s}$ com valores de sensibilidade de 87.2%. (41)

Embora valores exatos de ADC que caracterizem especificamente a neoplasia ainda não tenham sido estabelecidos, dados consistentes sugerem que a neoplasia pancreática demonstra uma menor difusividade em comparação com o tecido pancreático saudável. (46,49,53) *Park et al* demonstraram que a adição da DWI no protocolo de RM com sequências convencionais na detecção de adenocarcinoma pancreático aumentou a sensibilidade de 75% a 76% para 96% a 98% por dois observadores diferentes (41)

A avaliação de lesões císticas mucinosas como as IPMN surgem com valores de ADC variáveis, podendo apresentar valores mais elevados em relação a pseudocistos ou cistos simples. Contudo nas IPMN com transformação maligna apresentam-se com valores de ADC mais baixos. Nenhum estudo confirma inequivocamente esta suposição, sendo por isso algo controverso. (41)

Apresentam-se de seguida casos clínicos, com as imagens de DWI, para IPMN, cisto simples e adenocarcinoma.

Na figura 11 apresenta-se um caso clínico de IPMN em que se apresenta com hiposinal em b mais elevado, b $1000 \text{ s}/\text{mm}^2$, e no mapa ADC apresenta-se com hipersinal. (16)

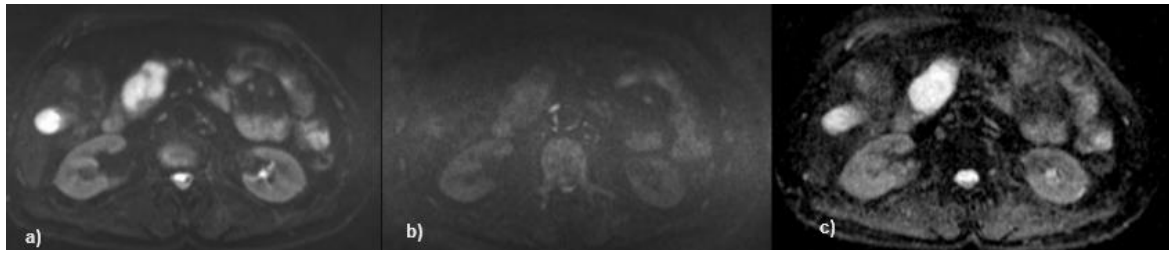


Figura 11 - Diagnóstico de IPMN em DWI a) b 400 s/mm² b)800 s/mm² c) mapa ADC (4)

Uma paciente do sexo feminino com 88 anos de idade exibe, na figura 12, uma imagem T2w, no plano axial uma lesão cística (seta branca). Ao analisar as imagens de CPRM é evidente a comunicação da lesão com o ducto pancreático principal, compatível com IPMN. Ao analisar a DWI, no b mais elevado a lesão mostra-se com Hiposinal (seta preta), contudo com uma pequena região com hipersinal, consistente com o mapa ADC que revela hipersinal na lesão, mas comprova que há uma pequena região onde neste se apresenta com hiposinal indicadora de restrição à difusão. (28)

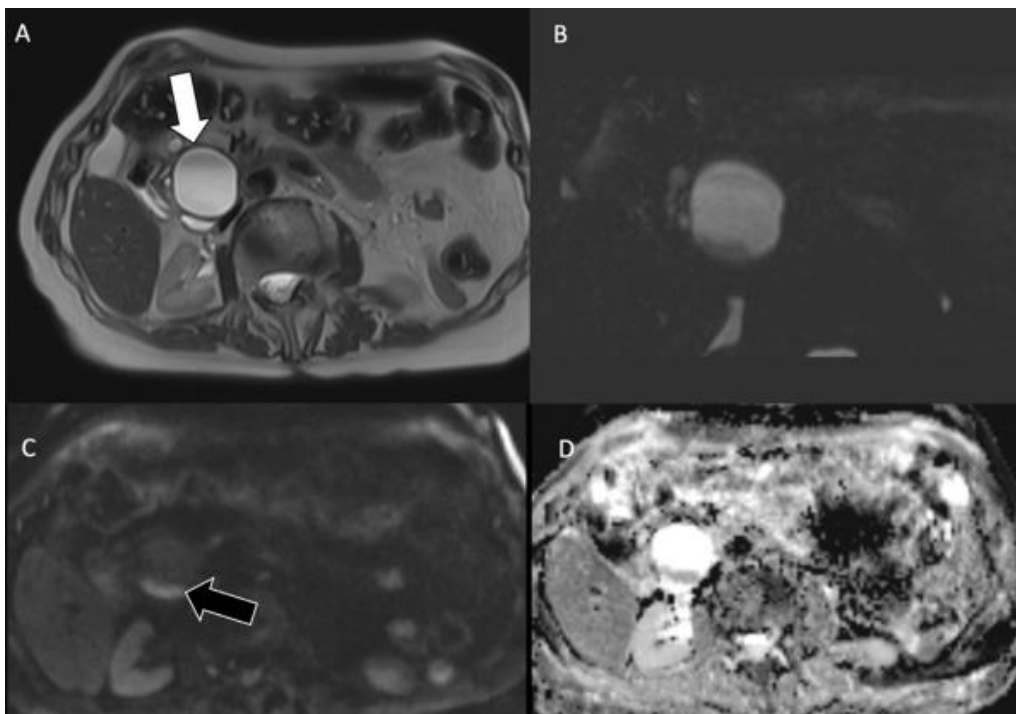


Figura 12 - Diagnóstico de IPMN em paciente do sexo feminino, 86 anos. A) T2w, plano axial, B) CPRM, plano coronal c)DWI alto valor de b, plano axial D)mapa ADC, plano axial. (27)

No caso apresentado na figura 13, uma paciente do sexo feminino é diagnosticada com cisto simples do pâncreas, permaneceu inalterado após um *follow up* a 12 meses. Apresenta -se com hipersinal no valor de b mais baixo e decai o sinal no b mais elevado. No mapa ADC revela-se com hipersinal. (59)

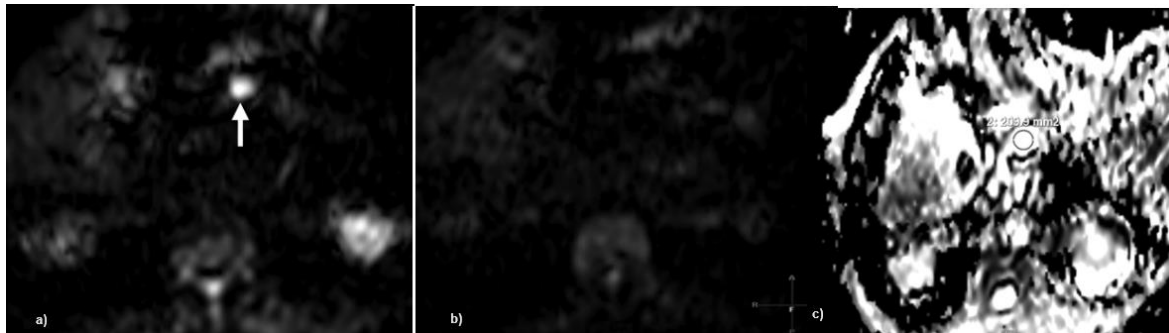


Figura 13 - Diagnóstico de cisto simples em DWI a) b 500 s/mm² b) b 1000 s/mm² c) mapa ADC (59)

No caso clínico da figura 14, o doente é diagnosticado com MT-IPMN que evoluiu para adenocarcinoma como pode ser evidenciado com hipersinal em b 1000 s/mm² e hipossinal no mapa ADC, concluindo restrição à difusão. (42)

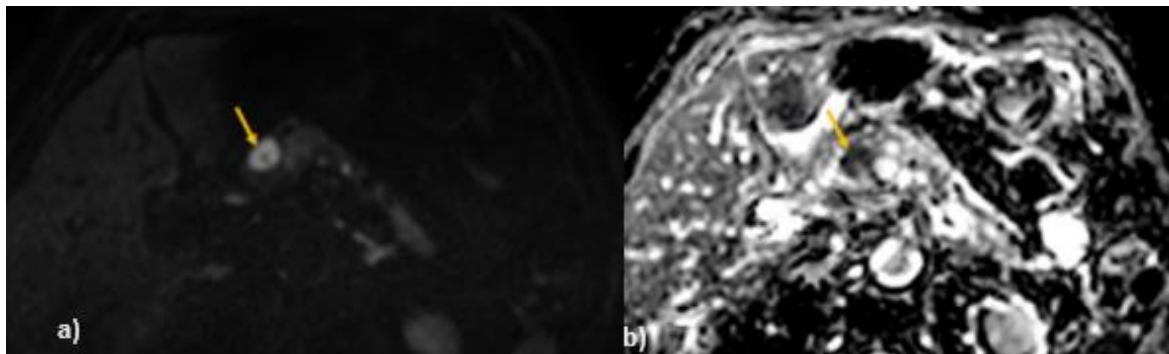


Figura 14 - Adenocarcinoma Pancreático em imagens de DWI a) b1000 s/mm² b) mapa ADC (42)

Parte II

1. Objetivos

Este projeto de investigação tem como objetivo principal avaliar o potencial da DWI na diferenciação das IPMN do pâncreas.

Estabeleceram-se como objetivos secundários: 1) avaliar os diferentes graus de IPMN através dos valores de ADC; 2) Investigar a variação dos valores de ADC mediante a localização do IPMN e calibre do ducto; 3) Determinar os intervalos de ADC que permitem distinguir entre IPMN e cistos simples.

2. Participantes e métodos

2.1. Tipo de estudo

O estudo realizado é unicêntrico, observacional, transversal com recolha retrospectiva de dados secundários.

O estudo realizou-se no Centro Hospitalar Universitário de Santo António (CHdSA), uma escolha justificada pelo facto de ser um hospital central com vasta experiência no diagnóstico e tratamento de patologias da região abdominal, especialmente relacionadas com o pâncreas.

O estudo foi previamente submetido a aprovação da instituição, que o autorizou mediante o parecer favorável das comissões científica e ética. (cf. anexo I)

2.2. População e critérios de seleção da amostra

A população em estudo consistiu nos doentes que realizaram RM abdominal, no período compreendido entre julho de 2019 e janeiro de 2024, no equipamento *Philips Achieva 3 T* do CHUdSA.

Desta população foi seleccionada uma amostra por conveniência a partir dos seguintes critérios de inclusão e exclusão.

Estabeleceram-se como critérios de Inclusão:

- 1) Indivíduos de ambos os sexos com idade igual ou superior a 18 anos;
- 2) O protocolo utilizado incluía a sequência de DWI com os valores de b 200 s/mm² e b 1000 s/mm²;
- 3) Doentes diagnosticados com IPMN ou cistos simples do pâncreas;

Estabeleceram-se como critérios de Exclusão:

- 1) Exames de RM em que a carência de resolução espacial diminua a acuidade do diagnóstico;
- 2) Exames de RM cujas imagens possuam artefactos que limitam a capacidade de diagnóstico;
- 3) Doentes com história prévia de cirurgia pancreática;
- 4) Doentes com histórico prévio de patologia maligna primária.

2.3. Variáveis em estudo

Para todos os participantes incluídos, foram registadas as variáveis seguintes:

- Idade;
- Sexo;
- Tipo de IPMN;
- Calibre do ducto;
- Local da lesão;
- Tamanho da lesão;
- ADC mínimo, médio e máximo de IPMN (mm^2/s);
- ADC mínimo, médio e máximo de quistos simples (mm^2/s);
- ADC mínimo, médio e máximo de tecido pancreático saudável (mm^2/s).

2.4. Equipamento e Protocolo

Todos os exames incluídos no estudo foram realizados no mesmo equipamento de RM da marca *Philips Medical Systems* modelo *Achieva Tx Multi Transmit technology*, com campo magnético de 3 T e antena de superfície de 16 canais.

O protocolo referência para o estudo de RM abdominal utilizado na instituição contempla as sequências:

- T2W TSE – plano coronal e axial;
- T2W Spair – plano axial;
- DWI EPI – plano axial;
- T1W FFE (*fast field echo*) – plano axial;
- *In Phase* e *Out Phase* – plano axial;
- MRCP 2D;
- MRCP 3D;
- T1 FFE FS – plano axial;
- DCE - *High-resolution isotropic volume excitation* – plano axial.

Para a sequência dinâmica DCE é utilizado gadolínio como meio de contraste (*Gadovist* – 1mmol). A quantidade administrada é de 0,1 ml por Quilograma, com uma velocidade de injeção de 3 ml/s. A técnica DWI é sempre utilizada no estudo abdominal, com variação mínima a nível paramétrico entre doentes. Os parâmetros utilizados neste estudo podem ser observados na tabela 2.

Tabela 2 – Parâmetros técnicos da sequência de DWI utilizada para estudo abdominal no CHUdSA.

Parâmetros técnicos da imagem ponderada em Difusão (DWI)	
Plano	Axial
Sequência	SS- SE- EPI
Modo	2D
TR (ms)	1850- 2200
TE (ms)	66
Supressão de Gordura	SPAIR
Fator SENSE	2
FOV (mm)	375
Matriz	124 x 105
Espessura de corte	5
Gap (mm)	0,5
Voxel (mm ³)	3 x 3 x 5
Valor de b (s/mm ²)	200, 1000
Tempo de aquisição	3 min e 45 s
Técnica de respiração	Gasping

Legenda: SS SE EPI – single shot spin-eco imagem eco planar; TR – tempo de repetição; TE – tempo de eco; SENSE, – sensitivity encoding; SPAIR –spectral attenuated inversion recovery; FOV – field of view.

2.5. Procedimentos do estudo e análise de imagem

A partir da consulta da aplicação SECTRA, *picture archive and communication system*, da instituição selecionaram-se todos os doentes que realizaram exame de RM abdominal, no equipamento e período em estudo. Da lista gerada foram incluídos no estudo todos os indivíduos que cumpriam os critérios de inclusão e não apresentavam nenhum critério de exclusão.

A deteção das lesões de IPMN nas imagens de DWI foi confirmada através da análise do relatório médico e localizadas através da inspeção visual nas imagens T2w no plano axial e coronal, T2w FS no

plano axial e na sequência dinâmica DCE. A partir destas, localizou-se a lesão na DWI uma vez que a sua RSR é limitada.

Por cada participante selecionou-se apenas uma lesão. No caso de haver mais do que uma lesão a escolha incidiu sobre a que apresentava maior tamanho. Os valores de ADC foram determinados a partir do corte no mapa ADC em que a lesão apresentava maior diâmetro.

A quantificação dos valores de ADC em cada lesão foi aferida a partir do *software* da SECTRA, através da colocação de três ROI no mapa ADC, em que cada ROI apresenta o valor de ADC mínimo, médio e máximo.

Para a avaliação dos respetivos valores de ADC das lesões, foram definidas duas metodologias de medição, uma com ROI variável de acordo com o tamanho da lesão e outra com a inclusão de duas ROI de tamanho fixo. A primeira ROI foi definida abrangendo toda a lesão, tendo por isso uma dimensão variável entre lesões. As duas ROI fixas, cuja área compreendida entre 40 mm² e 50 mm² eram compatíveis com todas as lesões, foram colocadas de forma aleatória dentro das lesões, visto estas apresentarem características de conteúdo heterogéneo. Na região pancreática mais distante da lesão foi colocado uma ROI fixa, com 200 mm² de área, de modo a obter o valor de ADC no tecido pancreático normal.

Todos os ROI foram definidos pelo autor sob supervisão de dois profissionais com mais de 10 anos de experiência.

A figura 15, representa um exemplo das metodologias de delimitação da medição das lesões no mapa ADC da DWI num participante do presente estudo.

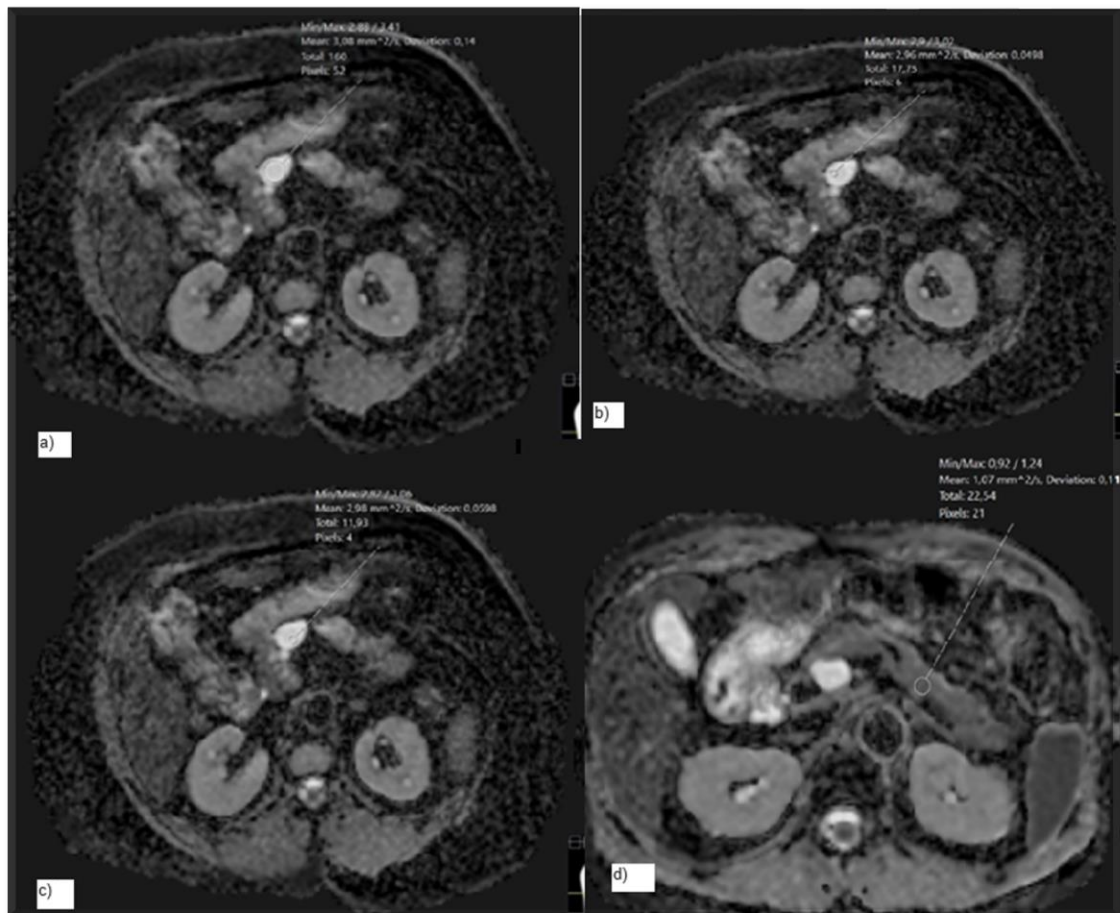


Figura 15 - Imagens do mapa ADC na sequência DWI com a representação dos métodos de medição das métricas. a) ROI variável ajustado à lesão; b) ROI fixa 1 e c) ROI fixa 2; d) ROI no tecido saudável.

2.6. Tratamento de dados

A análise estatística de dados foi realizada com recurso ao software SPSS (*Statistical Package for the social Sciences; IBM Corporation, Chicago, USA*) versão 29.0.

As variáveis qualitativas foram descritas de acordo com o seu valor absoluto e relativo. As variáveis quantitativas foram descritas de acordo com a média e desvio padrão ou mediana e intervalo interquartis 25–75.

No que diz respeito a testes de inferência estatística foi utilizado o teste de *Kruskal-Wallis* na avaliação das diferenças nos valores de ADC para os diferentes tipos de IPMN; na avaliação das diferenças nos

valores de ADC em função do intervalo do calibre do ducto pancreático principal assim como na avaliação das diferenças nos valores de ADC em função do local da lesão nas IPMN; o teste de *Mann-Whitney* foi utilizado na avaliação das diferenças nos valores de ADC em função do sexo do paciente e na avaliação das diferenças nos valores de ADC entre as IPMN e cistos; o teste de *Friedman* foi utilizado para avaliar as diferenças nos valores de ADC considerando as diferentes metodologias de demarcação das lesões IPMN.

Foi realizada a análise das curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic*) na diferenciação entre o tecido normal e as IPMN, assim como entre as IPMN e os cistos. Para o efeito foram calculados valores de *cutoff* e a sua performance diagnóstica na diferenciação entre esses tecidos, tendo em conta a estatística de *Youden* a distância mínima entre a curva de ROC e o ponto ideal de coordenadas (0,1). Nos testes inferenciais realizados assumiu-se um nível de significância estatística de $\alpha=0.05$.

3. Resultados

3.1. Caracterização da amostra

Em primeira instância, foram selecionados 109 potenciais participantes no período em estudo, 69 participantes diagnosticados com IPMN e 40 participantes com diagnóstico de cistos simples. Destes, 41 foram excluídos devido à ausência de evidências conclusivas da caracterização patológica, a lesão apresentar dimensões excessivamente diminutas inviabilizando a sua medição e limitação da qualidade de imagem que impedia a medição precisa no mapa ADC.

A amostra final foi constituída por 68 indivíduos, sendo 39 pacientes diagnosticados com IPMN e 29 pacientes com cistos simples.

O grupo IPMN foi constituído por 20/39 (51.3%) participantes do sexo feminino, com média de idades de 69±11 anos. O grupo de cistos simples foi composto por 20/29 (69%) doentes do sexo feminino com média de idades 64±11.

As IPMN foram diagnosticadas predominantemente no corpo do pâncreas, todavia, apenas 4/39 (10.2%) correspondem a IPMN potencialmente malignas e 5/39 (12.82%) apresentam o calibre do ducto como fator de risco. Os cistos simples foram diagnosticados na sua maioria (34.5%) na cauda do pâncreas.

As características dos participantes estão representadas na tabela 3.

Tabela 3 – Características dos participantes e tipo de lesão

Características	Valor	
	IPMN (n=39)	Cistos Simples (n=29)
Idade (anos)		
• Média	69±11.43	64±11.67
• Intervalo (min. max.)	41-90	59-68
Sexo		
• Masculino	19 (48.7%)	9 (31%)
• Feminino	20 (51.3%)	20 (69%)
Tipo de Lesão		
• Ducto pancreático principal (MD-IPMN);	1 (2.6%)	(Não aplicável)
• Ducto ramificado secundário (BD-IPMN);	35 (89.7%)	
• Misto (MT-IPMN).	3 (7.7%)	
Local da Lesão		
• Cabeça	14 (35.9%)	7 (24.1%)
• Cauda	3 (7.7%)	10 (34.5%)
• Corpo	17 (43.6%)	8 (27.6%)
• Processo uncinado	5 (12.8%)	4 (13.8%)
Calibre do Ducto pancreático principal (mm)		
• 1-2	30 (76.9%)	(não aplicável)
• 3-4	4 (10.3%)	
• 5-9	2 (5.1%)	
• ≥10	3 (7.7%)	

3.2. Resultados de valores de ADC

3.2.1. Tecido pancreático saudável

Relativamente à avaliação do tecido saudável dos 39 participantes, 4 foram excluídos devido a alterações na arquitetura pancreática que dificultaria a colocação do ROI no tecido normal. Foram

estimados os valores das medianas, assim como intervalo interquartis 25 e 75 dos valores de ADC mínimo, médio, e máximo do ADC (tabela 4).

Tabela 4 - Valores de ADC no tecido pancreático normal

	ROI*		
	ADC min**	ADC med**	ADC max**
	Md (P25-P75)	Md (P25-P75)	Md (P25-P75)
Tecido normal (n=35)	0.810 (0.640-1.020)	1.120 (1.040-1.360)	1.420 (1.250-1.570)

Legenda: ROI – Região de Interesse; ADC – Coeficiente de Difusão Aparente;

min – mínimo; med – médio; max – máximo;

Md- Mediana; P25- percentil 25; P75- percentil 75.

*- Delineação da ROI com um valor fixo de área de $\approx 200 \text{ mm}^2$

**- $\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$

Foram ainda analisados os valores de ADC do tecido pancreático saudável por região do pâncreas como pode ser observada na tabela 5.

Tabela 5 - Valores de ADC do tecido pancreático saudável por região do pâncreas

Região do tecido pancreático saudável	ROI*		
	ADC min**	ADC med**	ADC max**
	Md (P25-P75)	Md (P25-P75)	Md (P25-P75)
Cabeça (n=7)	0.800 (0.750-1.010)	1.120 (1.040-1.380)	1.460 (1.400-1.710)
Corpo (n=4)	1.000 (0.905-1.100)	1.225 (1.190-1.350)	1.470 (1.363-1.555)
Cauda (n=24)	0.805 (0.515-1.033)	1.080 (0.925-1.355)	1.295 (1.155-1.550)

Legenda: ROI – Região de Interesse; ADC – Coeficiente de Difusão Aparente;

min – mínimo; med – médio; max – máximo;

Md- Mediana; P25- percentil 25; P75- percentil 75.

*- Delineação da ROI com um valor fixo de área de $\approx 200 \text{ mm}^2$

**- $\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$

Não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre as diferentes regiões do pâncreas. Para além disso verificou-se também que o valor de ADC no tecido pancreático saudável não foi significativamente distinto entre o sexo masculino e feminino.

3.2.2. IPMN e Cistos Simples

Utilizando duas metodologias de medição, ROI de tamanho fixo e ROI variável, foram calculados as medianas e os percentis 25 e 75 dos valores de ADC (mínimo, médio e máximo) para as IPMN no geral, MD-IPMN, BD-IPMN, MT-IPMN e Cistos Simples (tabela 6).

Considerando o potencial maligno das lesões MD-IPMN e MT-IPMN, como supracitado, estas foram ainda agrupados e avaliadas considerando os dois métodos de medição das métricas.

Relativamente às IPMN na generalidade, é possível observar que os valores de mediana do ADC mínimo variam entre $2,520 - 2,710 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, para o ADC médio variam entre $2,850-2,900 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ e para o ADC máximo $3,050-3,150 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$.

Ao avaliar os valores de ADC para as MD-IPMN observa-se que os valores de ADC mínimo variam entre $2,840-2,910 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, variam entre $2,990-3,140 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ para os valores de ADC médios e $3,140-3,280 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ para os valores de ADC máximos.

Os valores de ADC nas MT-IPMN variam num mínimo entre $2,510-3,200 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, $2,900-3,330 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ para os valores de ADC médios e $3,370-3,410 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ para os valores de ADC máximos.

Para as BD-IPMN, os valores de mediana do ADC mínimo variam entre $2,520-2,710 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, para o ADC médio entre $2,830-2,890 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ e para o ADC máximo $3,020- 3,130 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$.

Quando combinados as MD-IPMN & MT-IPMN, os valores de mediana do ADC mínimo variaram entre $2,575-3,055 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, para o ADC médio $3,010- 3,170 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, e para o ADC máximo $3,275-3,325 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$.

No que diz respeito aos cistos simples, os valores de mediana do ADC mínimo variam entre $2,410-2,990 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, para o ADC médio $2,900-3,130 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ e para o ADC máximo $3,170-3,220 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$.

Tabela 6 – Valores de ADC nas lesões pancreáticas em estudo, nos 2 métodos de medição das métricas

Lesão	ROI Variável ¹			ROI Fixa ²								
				ROI 1			ROI 2			Média ROI 1&2		
	ADC min** Md (P25-P75)	ADC med** Md (P25-P75)	ADC max** Md (P25-P75)	ADC min** Md (P25-P75)	ADC med** Md (P25-P75)	ADC max** Md (P25-P75)	ADC min** Md (P25-P75)	ADC med** Md (P25-P75)	ADC max** Md (P25-P75)	ADC min** Md (P25-P75)	ADC med** Md (P25-P75)	ADC max** Md (P25-P75)
IPMN (n=39)	2.520 (2.090-2.750)	2.850 (2.700-3.050)	3.150 (2.970-3.410)	2.750 (2.390-2.910)	2.880 (2.690-3.030)	3.080 (2.910-3.240)	2.710 (2.380-2.900)	2.890 (2.590-3.060)	3.050 (2.860-3.300)	2.680 (2.445-2.895)	2.900 (2.665-3.060)	3.075 (2.)
MD-IPMN (n=1)	2.840 0*	2.990 0*	3.210 0*	2.910 0*	3.010 0*	3.140 0*	2.890 0*	3.140 0*	3.280 0*	2.900 0*	3.075 0*	3.210 0*
BD-IPMN (n=35)	2.520 (2.070-2.750)	2.830 (2.610-3.410)	3.130 (2.960-3.140)	2.670 (2.380-2.990)	2.830 (2.680-2.990)	3.020 (2.860-3.220)	2.710 (2.380-2.900)	2.890 (2.580-3.050)	3.040 (2.790-3.280)	2.620 (2.430-2.885)	2.850 (2.665-3.035)	3.040 (2.855-3.230)
MT-IPMN (n=3)	2.510 0*	3.030 0*	3.410 0*	3.200 0*	3.330 0*	3.410 0*	2.700 0*	2.900 0*	3.370 0*	2.765 0*	3.090 0*	3.390 0*
MD-IPMN & MT-IPMN (n=4)	2.575 (2.375-2.790)	3.010 (2.900-3.120)	3.310 (3.165-3.410)	3.055 (2.790-3.290)	3.170 (2.928-3.383)	3.275 (3.013-3.410)	2.795 (2.423-2.973)	3.020 (2.863-3.148)	3.325 (3.063-3.400)	2.833 (2.735-3.095)	3.083 (2.944-3.229)	3.300 (3.038-3.405)
CS (n=29)	2.410 (2.200-2.715)	2.900 (2.645-3.070)	3.220 (2.940-3.410)	2.960 (2.685-3.105)	3.030 (2.800-3.200)	3.170 (2.9700-3.310)	2.990 (2.660-3.125)	3.130 (2.705-3.275)	3.200 (2.850-3.405)	2.965 (2.688-3.148)	3.055 (2.753-3.222)	3.180 (2.925-3.302)

Legenda: ROI – Região de Interesse; ADC – Coeficiente de Difusão Aparente; min – mínimo; med – médio; max – máximo;

Md – Mediana; P25 – percentil 25; P75 – percentil 75;

MD-IPMN – Ducto pancreático principal; BD-IPMN – ducto ramificado secundário; MT-IPMN – Tipo misto; CS – Cisto simples.

¹ – Delineação de uma ROI demarcada através do contorno da lesão;

² – Delineação da ROI com um intervalo fixo de área entre 40 mm² e 50 mm²;

* – o número de lesões não permite apresentar o intervalo interquartil; ** – x10⁻³ mm²/s

Na análise das diferenças entre o valor de ADC dos três tipos de lesões IPMN e considerando as duas metodologias de demarcação das ROI nas lesões, o valor de ADC médio da ROI fixa 1 apresentou valores significativamente diferentes entre BD-IPMN e as MT-IPMN apresentando um valor prova de 0.044. Todas as restantes apresentaram valores superiores a $p > 0.05$, apesar do valor de ADC mínimo da ROI fixa 1 apresentar um valor de 0.055 (dados não apresentados).

Ao agrupar os tipos de IPMN potencialmente malignos, verificou-se que o valor de ADC mínimo e médio da ROI fixa 1 foram significativamente diferentes, $p = 0.035$ e $p = 0.031$, respetivamente. Estes dados podem ser observados na tabela 7.

Tabela 7 – Comparação dos Valores de ADC aferidos entre as lesões potencialmente malignas e BD-IPMN

Lesão	ROI Variável ¹			ROI Fixa ²								
				ROI 1			ROI 2			Média ROI 1&2		
	ADC min**	ADC med**	ADC max**	ADC min**	ADC med**	ADC max**	ADC min**	ADC med**	ADC max**	ADC min	ADC med**	ADC max**
p-Value ³	p-Value ³	p-Value ³	p-Value ³	p-Value ³	p-Value ³	p-Value ³	p-Value ³	p-Value ³	p-Value ³	p-Value ³	p-Value ³	
MD-IPMN & MT-IPMN -Vs BD-IPMN	0.578	0.138	0.180	0.035	0.031	0.100	0.611	0.319	0.144	0.110	0.052	0.071

Legenda: ROI – Região de Interesse; ADC – Coeficiente de Difusão Aparente; min – mínimo; med – médio; max – máximo; Md- Mediana; P25- percentil 25; P75- percentil 75; MD-IPMN: Ducto pancreático principal; BD-IPMN: ducto ramificado secundário; MT-IPMN: Tipo misto;

¹- Delineação de uma ROI demarcada através do contorno da lesão;

²- Delineação da ROI com um intervalo fixo de área entre 40 mm² e 5m mm²;

*teste de Mann-Whitney;

** - $\times 10^{-3}$ mm²/s

Visto que o aumento do calibre do ducto pancreático está relacionado ao potencial maligno das lesões, os valores de ADC foram comparados em função do calibre do ducto. Para tal, os ductos foram divididos em quatro grupos. O primeiro grupo representa o calibre normal do ducto (1-2mm); o segundo grupo inclui ductos com calibre tenuemente aumentado (3-4mm), ainda sem preocupações clínicas significativas; o terceiro grupo abrange ductos com calibre mais preocupante (5-9mm) e necessita de seguimento num intervalo de tempo mais curto; e o quarto grupo (>10mm) consiste em ductos cujo calibre já é considerado um fator indicativo de ressecção (tabela 8).

Todos os valores foram comparados e nenhum valor de ADC revelou diferença significativa tendo em conta o calibre do ducto pancreático principal (valores de p não apresentados).

Tabela 8 – Valores de ADC nas lesões IPMN pancreáticas por intervalo do calibre do ducto pancreático principal, nos 2 métodos de medição das métricas

Intervalo do calibre do ducto pancreático principal (mm)	ROI Variável ¹			ROI Fixa ²								
				ROI 1			ROI 2			Media ROI 1&2		
	ADC min** Md (P25-P75)	ADC med** Md (P25-P75)	ADC max** Md (P25-P75)	ADC min** Md (P25-P75)	ADC med** Md (P25-P75)	ADC max** Md (P25-P75)	ADC min** Md (P25-P75)	ADC med** Md (P25-P75)	ADC max** Md (P25-P75)	ADC min** Md (P25-P75)	ADC med** Md (P25-P75)	ADC max** Md (P25-P75)
1-2 (n=30)	2.545 (2.120-2.752)	2.845 (2.708-3.073)	3.170 (2.968-3.410)	2.7550 (2.420-2.905)	2.880 (2.710-3.055)	3.050 (2.858-3.245)	2.730 (2.435-2.902)	2.895 (2.635-3.073)	3.050 (2.843-3.305)	2.660 (2.485-2.896)	2.895 (2.669-3.049)	3.058 (2.859-3.248)
3-4 (n=4)	2.060 (1.953-2.595)	2.695 (2.388-2.995)	2.950 (2.668-3.308)	2.280 (2.118-2.698)	2.675 (2.405-2.915)	3.040 (2.673-3.205)	2.410 (2.093-2.765)	2.670 (2.350-2.923)	3.025 (2.693-3.088)	2.345 (2.125-2.711)	2.673 (2.378-2.919)	3.033 (2.683-3.146)
5-9 (n=2)	2.585 0*	2.930 0*	3.180 0*	2.8300 0*	2.955 0*	3.055 0*	2.795 0*	3.020 0*	3.135 0*	2.813 0*	2.988 0*	3.095 0*
≥10 (n=3)	2.510 0*	3.030 0*	3.410 0*	3.200 0*	3.330 0*	3.410 0*	2.330 0*	2.850 0*	3.370 0*	2.765 0*	3.090 0*	3.390 0*

Legenda: ROI – Região de Interesse; ADC – Coeficiente de Difusão Aparente; min – mínimo; med – médio; max – máximo; Md- Mediana; P25- percentil 25; P75- percentil 75.

¹- Delineação de uma ROI demarcada através do contorno da lesão;

²- Delineação da ROI com um intervalo fixo de área entre 40 mm² e 50 mm²;

*- o número de lesões não permite apresentar o intervalo interquartil;

**- x10⁻³ mm²/s

Ao utilizar o mesmo método de medição das métricas para aferir os valores de ADC, este foi avaliado de acordo com o local da lesão (tabela 9).

Tabela 9 – Valores de ADC das IPMN pelo local onde são diagnosticadas, nos dois métodos de medição das métricas

Local da Lesão	ROI Variável ¹			ROI Fixa ²								
				ROI 1			ROI 2			Media ROI 1&2		
	ADC min** Md (P25-P75)	ADC med** Md (P25-P75)	ADC max** Md (P25-P75)	ADC min** Md (P25-P75)	ADC med** Md (P25-P75)	ADC max** Md (P25-P75)	ADC min** Md (P25-P75)	ADC med** Md (P25-P75)	ADC max** Md (P25-P75)	ADC min** Md (P25-P75)	ADC med** Md (P25-P75)	ADC max** Md (P25-P75)
Cabeça (n=14)	2.580 (2.280-2.855)	3.025 (2.813-3.153)	3.410 (3.105-3.410)	2.910 (2.758-3.053)	3.005 (2.895-3.238)	3.155 (2.958-3.410)	2.840 (2.433-2.963)	3.075 (2.785-3.210)	3.335 (2.930-3.410)	2.870 (2.634-3.001)	3.053 (2.858-3.233)	3.238 (2.949-3.383)
Apófise uncinada (n=5)	2.550 (2.015-2.665)	2.710 (2.445-2.805)	3.000 (2.695-3.005)	2.360 (2.180-2.620)	2.660 (2.405-2.770)	2.860 (2.695-2.930)	2.190 (2.105-2.735)	2.530 (2.390-2.850)	2.920 (2.675-2.960)	2.415 (2.165-2.585)	2.625 (2.440-2.753)	2.890 (2.685-2.945)
Corpo (n=17)	2.340 (1.800-2.700)	2.850 (2.555-3.025)	3.130 (2.990-3.385)	2.600 (2.365-2.840)	2.830 (2.635-2.985)	3.080 (2.855-3.190)	2.730 (2.445-2.900)	2.890 (2.650-3.015)	3.040 (2.825-3.165)	2.620 (2.450-2.890)	2.880 (2.665-2.990)	3.040 (2.845-3.175)
Cauda (n=3)	2.447 0*	2.830 0*	2.960 0*	2.560 0*	2.730 0*	3.160 0*	2.690 0*	2.870 0*	3.050 0*	2.445 0*	2.780 0*	3.105 0*

Legenda: ROI – Região de Interesse; ADC – Coeficiente de Difusão Aparente; min – mínimo; med – médio; max – máximo; Md- Mediana; P25- percentil 25; P75- percentil 75.

¹- Delineação de uma ROI demarcada através do contorno da lesão;

²- Delineação da ROI com um intervalo fixo de área entre 40 mm²e 50 mm²;

*- o número de lesões não permite apresentar o intervalo interquartil;

**-x10⁻³ mm²/s.

Como se pode observar na tabela 9 e 10, é possível verificar que globalmente os valores de ADC das IPMN na cabeça do pâncreas são em número absoluto superiores quando comparadas com as restantes zonas. Contudo, essa diferença é mais evidente e estatisticamente significativa, quando comparadas lesões localizadas entre a cabeça e a apófise uncinada (com a exceção do ADC mínimo seguindo o método da ROI variável). Encontraram-se também diferenças entre os valores de ADC na apófise uncinada e corpo do pâncreas, no ADC médio do ROI variável, assim como no ADC mínimo do ROI fixo 1, no ADC médio do ROI fixo 1 e das médias dos ROI fixos.

Tabela 10- Comparação dos valores de ADC por local das IPMN

Comparação do Local da Lesão	ROI Fixa ²											
	ROI Variável ¹			ROI 1			ROI 2			Media ROI 1&2		
	ADC min p-Value [*]	ADC med p-Value [*]	ADC max p-Value [*]	ADC min p-Value [*]	ADC med p-Value [*]	ADC max p-Value [*]	ADC min p-Value [*]	ADC med p-Value [*]	ADC max p-Value [*]	ADC min p-Value [*]	ADC med p-Value [*]	ADC max p-Value [*]
Cabeça – Apófise uncinada	0.342	0.008	0.005	0.002	0.002	0.009	0.033	0.005	0.007	0.004	0.001	0.006
Cabeça–corpo	0.784	0.185	0.090	0.166	0.068	0.062	0.074	0.063	0.123	0.076	0.064	0.108
Cabeça–cauda	0.795	0.223	0.358	0.589	0.298	0.070	0.597	0.294	0.289	0.603	0.269	0.168
Apófise uncinada – corpo	0.079	0.048	0.098	0.011	0.048	0.264	0.580	0.144	0.085	0.093	0.045	0.090
Apófise uncinada– cauda	0.632	0.435	0.214	0.053	0.166	0.963	0.255	0.266	0.321	0.076	0.177	0.505
Corpo–cauda	0.599	0.731	0.758	0.621	0.788	0.550	0.403	0.774	0.987	0.404	0.830	0.765

Legenda: ROI – Região de Interesse; ADC – Coeficiente de Difusão Aparente; min – mínimo; med – médio; max – máximo; Md – Mediana; P25 – percentil 25; P75 – percentil 75.

¹- Delineação de uma ROI demarcada através do contorno da lesão;

²- Delineação da ROI com um intervalo fixo de área entre 40 mm² e 50 mm²;

*- x10⁻³ mm²/s

Seguindo a mesma metodologia de medição das métricas, os valores de ADC aferidos nas IPMN foram discriminados e confrontados entre os dois sexos. Pode verificar-se que globalmente os valores de ADC no sexo masculino são significativamente inferiores comparativamente ao sexo feminino (tabela 11). Os valores de ADC mínimo para o sexo masculino variam entre $2,330-2,640 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$; para o ADC médio entre $2,730-2,770 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$; e para o ADC máximo entre $2,860-2,980 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. No que diz respeito ao sexo feminino, os valores de ADC mínimo variam entre $2,600-2,790 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$; para o ADC médio entre $2,945-2,993 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ e os valores de ADC máximo variam entre $3,13-3,270 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$.

Tabela 11- Comparação dos valores de ADC nas IPMN com o sexo dos doentes, nos 2 métodos de medição das métricas

Demarcação das ROI		Sexo		p-value	
		Masculino (n=19)	Feminino (n=20)		
ROI Variável ¹ das IPMN	ADC min**	2.330	2.600	0.039	
	Med (P25-P75)	(1.930-2.640)	(2.420-2.758)		
	ADC med**	2.770	2.975	0.043	
Med (P25-P75)	(2.450-3.020)	(2.825-3.078)			
	ADC max**	2.980	3.270	0.019	
	Med (P25-P75)	(2.800-3.380)	(3.038-3.410)		
ROI Fixa ² das IPMN	ROI 1	ADC min**	2.640	2.790	0.068
		Med (P25-P75)	(2.300-2.810)	(2.560-2.948)	
		ADC med**	2.750	2.9600	0.026
	Med (P25-P75)	(2.590-2.940)	(2.805-3.145)		
		ADC max**	2.970	3.130	0.040
	Med (P25-P75)	(2.720-3.220)	(2.945-3.405)		
	ROI 2	ADC min**	2.540	2.780	0.261
		Med (P25-P75)	(2.260-2.900)	(2.553-2.900)	
		ADC med**	2.740	2.945	0.066
	Med (P25-P75)	(2.530-2.940)	(2.858-3.133)		
		ADC max**	2.960	3.145	0.008
	Med (P25-P75)	(2.750-3.100)	(3.003-3.400)		
Média ROI 1&2	ADC min**	2.545	2.785	0.068	
	Med (P25-P75)	(2.350-2.840)	(2.556-2.900)		
	ADC med**	2.730	2.993	0.028	
Med (P25-P75)	(2.605-2.965)	(2.831-3.086)			
	ADC max**	2.860	3.155	0.005	
Med (P25-P75)	(2.780-3.140)	(2.960-3.338)			

Legenda: ROI – Região de Interesse; ADC – Coeficiente de Difusão Aparente; min – mínimo; med – médio; max – máximo; Med- Mediana; P25- percentil 25; P75- percentil 75.

¹- Delineação de uma ROI demarcada através do contorno da lesão;

²- Delineação da ROI com um intervalo fixo de área entre 40 mm² e 50 mm²;

*teste de Mann-Whitney;

** $\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$

Na tabela 12 são considerados os valores de prova nas diferenças entre os valores de ADC comparando as diferentes metodologias de definição das ROI. É possível observar que existem diferenças entre os valores de ADC mínimo e máximo, calculados através dos ROI variáveis relativamente aos ROI fixos. Ressalva-se que na tabela 6 são apresentadas as medianas e intervalos interquartil dos diferentes valores de ADC, de acordo com as metodologias de definição dos ROI, permitindo enquadrar estes valores de p.

Tabela 12 – Diferença dos valores de ADC em função das ROI

Métricas de ADC			p-value*
	ROI	Vs ROI	
Valores de ADC min** IPMN	ROI Variável ¹	ROI 1	< 0.001
		ROI 2	< 0.001
		ROI 1&2	< 0.001
	ROI 1	ROI 2	0.072
	ROI 1	ROI 1&2	0.380
	ROI 2	ROI 1&2	0.357
	Valores de ADC med** IPMN	ROI Variável ¹	ROI 1
ROI 2			0.357
ROI 1&2			0.293
ROI 1		ROI 2	0.661
ROI 1		ROI 1&2	0.759
ROI 2		ROI 1&2	0.895
Valores de ADC max** IPMN		ROI Variável ¹	ROI 1
	ROI 2		0.001
	ROI 1&2		< 0.001
	ROI 1	ROI 2	0.630
	ROI 1	ROI 1&2	0.861
	ROI 2	ROI 1&2	0.511

Legenda: ROI – Região de Interesse; ADC – Coeficiente de Difusão Aparente; min – mínimo; med – médio; max – máximo; Med – Mediana;

¹-. Delineação de uma ROI demarcada através do contorno da lesão;

ROI 1- Delineação da ROI com um intervalo fixo de área entre 40 mm² e 50 mm²;

ROI 2- Delineação da ROI com um intervalo fixo de área entre 40 mm² e 50 mm²;

* análise de variância de Friedman;

**-10⁻³ mm²/s.

Os valores de ADC das IPMN foram comparados com os valores de ADC de cistos simples (tabela 13). De acordo com os resultados obtidos salienta-se o valor significativamente diferente nos valores de ADC mínimo e médio da ROI fixa 1, valor de ADC min da ROI fixa 2 e no valor de ADC mínimo e médio da média das ROI fixas. Relativamente à ROI variável é possível observar que os valores de ADC das IPMN e cisto simples não são significativamente distintos. Na tabela 6 estão apresentados os valores de ADC que permitem enquadrar estes valores de p.

Tabela 13- Comparação entre IPMN e Cistos simples

Lesão	ROI Variável ¹			ROI Fixa ²								
				ROI 1			ROI 2			Média ROI 1&2		
	ADC min**	ADC med**	ADC max**	ADC min**	ADC med**	ADC max**	ADC min**	ADC med**	ADC max**	ADC min**	ADC med**	ADC max**
	p-Value ³	p-Value ³	p-Value ³	p-Value ³	p-Value ³	p-Value ³	p-Value ³	p-Value ³	p-Value ³	p-Value ³	p-Value ³	p-Value ³
IPMN Vs. Cistos simples	0.882	0.867	0.855	0.006	0.049	0.365	0.003	0.052	0.380	0.002	0.037	0.300

Legenda: ROI – Região de Interesse; ADC – Coeficiente de Difusão Aparente; min – mínimo; med – médio; max – máximo;

Med- Mediana; IIQ – Intervalo interquartil ; P25- percentil 25; P75- percentil 75.

1- Delineação de uma ROI demarcada através do contorno da lesão;

2- Delineação da ROI com um intervalo fixo de área entre 40 mm² e 50 mm²;

*- teste de Mann-Whitney;

**-x10⁻³ mm²/s.

3.3. Curvas ROC e valores de *cutoff*

Na tabela 14 apresentam-se os resultados da análise das curvas ROC, apenas com significância estatística, respetiva AUC e performance diagnóstica de acordo com o *cutoff* de maior acurácia entre os valores de ADC das lesões potencialmente malignas (MD_IPMN e MT-IPMN) vs. BD-IPMN.

Considerando os valores obtidos, a métrica de ADC médio do ROI fixo 1 e 2 com um *cutoff* de 3.068x10⁻³ s/mm² apresentou a maior acurácia (82%)

Tabela 14 - Análise das curvas de ROC entre os valores das IPMN potencialmente malignas e BD-IPMN

ADC	AUC	Cut-off ($\times 10^{-3}$ mm ² /s)	Sensibilidade	Especificidade	Acurácia
ADC min ROI fixo 1*	0.825	2.905	0.750	0.800	0.795
ADC min ROI fixo 1&2	0.750	2.703	1.000	0.571	0.615
ADC med ROI variável*	0.729	2.865	1.000	0.600	0.641
ADC med ROI fixo 1**	0.832	2.890	1.000	0.571	0.615
ADC med ROI fixo 1&2	0.800	3.068	0.750	0.829	0.821
ADC max ROI fixo 1**	0.754	3.135	0.750	0.686	0.692
ADC max ROI 1&2	0.779	3.188	0.750	0.743	0.744

Legenda: ADC - Coeficiente de Difusão Aparente; min - mínimo; med - médio; max - máximo; AUC - área sob a curva. * Delineação da ROI variável;

** - Delineação da ROI fixa com um intervalo de área entre 40 mm² e 50 mm².

Na tabela 15 apresentam-se os resultados da análise das curvas ROC, respetiva AUC e performance diagnóstica de acordo com o *cutoff* de maior acurácia entre os valores de ADC das IPMN e dos Cistos simples.

Observando os valores, o valor de *cutoff* $2,915 \times 10^{-3}$ s/mm² aferido pelo ADC mínimo da união das ROI fixas apresenta a acurácia mais elevada (75%) e AUC de 72%.

Tabela 15 - Desempenho diagnóstico das métricas ADC na distinção entre IPMN e cistos simples

ADC	AUC	Cutoff (10^{-3} mm ² /s)	Sensibilidade	Especificidade	Acurácia
ADC min ROI fixo 1	0.695	2.930	0.621	0.795	0.721
ADC min ROI fixo 2	0.713	2.955	0.552	0.872	0.735
ADC min ROI fixo 1/2	0.721	2.915	0.587	0.872	0.750
ADC med ROI fixo 1	0.641	3.000	0.655	0.718	0.691
ADC med ROI fixo 1/2	0.649	2.978	0.655	0.667	0.662

Legenda: ROI - Região de Interesse; ROI 1 - ROI fixo 1; ROI 2 - ROI fixo 2; ADC - Coeficiente de Difusão Aparente; min - mínimo; med - médio; AUC - Área sob a curva; Cutoff - $\times 10^{-3}$ mm²/s

Pode verificar-se uma performance global bastante limitada na diferenciação entre IPMN e cisto simples algo que seria expectável dado que as IPMN apresentam comportamento cístico.

4. Discussão

As IPMN representam as neoplasias císticas mais comuns do pâncreas. Devido ao seu risco variável de malignidade é crucial a previsão precisa do potencial maligno das mesmas a fim de prever a estratégia adequada no seguimento ou o seu tratamento. (32,60)

A DWI é uma técnica não invasiva de diagnóstico por imagem, que poderá fornecer informação adicional no estudo e avaliação das IPMN. (17,36)

Nos resultados do presente estudo, o valor aferido de ADC médio do tecido considerado saudável foi de $1,120 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$. Ao analisarmos os valores de ADC por região do pâncreas, para os valores de b em questão, obteve-se um valor de ADC médio de $1,200 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ na região da cabeça pancreática, $1,225 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ ao nível do colo e de $1,31 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ na cauda do pâncreas. Estes valores não revelaram diferenças estatísticas significativas entre si, apesar do valor de ADC ser superior na região do colo, nem relativamente aos valores de ADC para tecido pancreático em geral. Foi, ainda, aferido que os valores de ADC do tecido pancreático considerado saudável não são estatisticamente significativos quando comparados entre o sexo masculino e o sexo feminino. De acordo com o estudo de *Barral M, et al.* o valor de ADC para o tecido pancreático considerado saudável, com valores de b semelhantes, foi de $1,133 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$, valores bastante semelhantes aos encontrados no nosso estudo. Quando separados por regiões do pâncreas, encontraram os valores de ADC para cabeça, corpo e cauda de $1,130 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$, $1,050 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ e $0,940 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ respetivamente. Assim, os estudos convergem em que a cauda apresenta valor de ADC menor, contudo no estudo de *Barral et al.* é na cabeça pancreática que os valores de ADC se revelam mais elevados. Na globalidade os valores de ADC, apesar de poderem variar entre zonas no pâncreas, poderão não ser significativamente diferentes entre as suas várias porções. (41)

Correa G et al., num estudo que envolveu 219 doentes com IPMN, observou a evolução para adenocarcinoma em IPMN do tipo MD-IPMN e MT-IPMN (10). Considerando esta premissa, no presente estudo foram unificados os tipos de IPMN que poderão evoluir para maligno e o intervalo de valores da mediana do ADC mínimo variaram entre $2,575\text{--}3,055 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$, para o ADC médio $3,010\text{--}3,170 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$, e para o ADC máximo $3,300\text{--}3,325 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$.

Segundo o estudo realizado por *Sandrasegaran et al.* os valores de ADC das IPMN sem características sugestivas de malignidade, são mais elevados do que os valores de ADC das IPMN malignas devido à menor viscosidade do fluido em IPMN benignos em comparação com os malignos. (61) Num estudo feito por *Kang et al.* o valor dos ADC potencialmente malignos foi de $2,05 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ e significativamente menores que os IPMN benignos $2,95 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$. (36)

No nosso estudo os valores de ADC das IPMN potencialmente malignas apresentaram, em números absolutos, valores de ADC superiores ao estudo de *Kang et al.* Por outro lado, os valores de ADC das IPMN benignas apesar de próximas ao estudo de *Kang et al.*, são ligeiramente inferiores. Quando comparados os valores de ADC das lesões IPMN potencialmente malignas com as BD-IPMN, globalmente, é possível observar que de forma controversa, os valores das IPMN malignas tendem a ser superiores às benignas, apesar de os valores não terem significância estatística na generalidade das métricas (com a exceção do valor de ADC mínimo e médio da ROI fixa 1). Estes resultados poderão ser influenciados pela forma como foi efetuada a classificação das lesões. O facto de as mesmas terem sido classificadas através de características imagiológicas, seguindo as *guidelines* de *Fukuoka 2017*, e não através de peça histológica, potencia que haja erros nessa mesma atribuição do grau de benignidade ou malignidade. Apesar do enorme contributo da análise semiótica nesse sentido, é reconhecido o papel ainda algo limitado dos achados imagiológicos na atribuição de características malignas, quando comparados com a peça histológica. (18)

Nesse mesmo sentido, a não existência de nódulos murais em nenhuma das nossas lesões potencialmente malignas, que são indicadores inequívocos de malignidade da IPMN, dificulta ainda mais a atribuição mais assertiva do grau de malignidade das lesões. (16,17,36)

No presente trabalho o intervalo de valores para ADC médio relativamente aos cistos simples foi de $2,900-3,130 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$; estes valores, embora ligeiramente mais baixos, vão ao encontro aos estudos realizados por *Numan B, et al.* e *Inan N. et al.* que relatam o valor de ADC de um cisto simples de $3.3 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ e $3.6 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, respetivamente. (36,59,62)

Ao comparar o valor de ADC das IPMN com cistos simples, verificou-se globalmente que os valores de ADC das IPMN são globalmente semelhantes ou mesmo superiores aos dos cistos, o que não seria expectável, pois apesar das IPMN serem uma lesão cística, é um tipo de lesão que será mais heterogénea com maior potencial de restrição dos movimentos das moléculas de água. Todavia, no estudo de *Boraschia P et al.*, em que o líquido Céfalo raquidiano foi usado como referência de líquido seroso, mostraram que o valor de ADC é mais elevado em lesões que contêm mucina do que outras lesões císticas pancreáticas simples. (63) Considerando as complexidades e variabilidades da DWI, embora as IPMN contenham mucina, que é mais viscosa do que o conteúdo seroso dos cistos simples, a quantidade e concentração de mucina podem variar, devido ao seu estadio resultando em valores de ADC mais altos comparados com lesões em estadio mais avançado ou complexas, levando a diferentes valores de ADC. A amostra em estudo pode também condicionar os resultados tornando-os mais limitados. (63)

Como discutido anteriormente, a dilatação do ducto pancreático principal, quando atinge um calibre igual ou superior a 10 mm, é geralmente considerada um fator preditivo de malignidade, justificando a indicação para ressecção cirúrgica, segundo as *guidelines* de *Fukuoka 2017*. (28)

No entanto, no presente estudo, não foram observadas correlações estatisticamente significativas entre o valor de ADC das IPMN e o calibre do ducto. Esses achados são consistentes com o estudo de *Marchegiani et al.*, que demonstrou que a dilatação isolada do ducto pancreático principal não é suficiente para predizer malignidade.(64) Um estudo de *Mirko D'Onofrio et al.* apontou para uma possível relação entre a dilatação do ducto pancreático principal e a malignidade. No entanto, tal estudo apresentou limitações significativas, sobretudo no número reduzido de participantes, o que limita a robustez dos seus resultados. Diante desses dados conflitantes, torna-se evidente que o calibre do ducto pancreático principal não deve ser utilizado isoladamente como critério decisivo para indicação cirúrgica, uma vez que tal abordagem pode resultar em procedimentos desnecessários e onerosos, sem benefícios claros no prognóstico do adenocarcinoma ductal pancreático. (64) Salientar-se, ainda, que a ressecção de patologias benignas está associada a uma taxa de mortalidade de aproximadamente 2% e a uma taxa de morbidade entre 23% e 30%, incluindo complicações como insuficiência pancreática endócrina e exócrina. Esses riscos devem ser cuidadosamente ponderados na tomada de decisão cirúrgica. (6,60,64)

Lana S et al. e Lee J et al. descreverem que não existem diferenças significativas no valor de IPMN entre os diferentes sexos do paciente. (34) No nosso estudo, os valores de ADC das IPMN no sexo masculino foram globalmente inferiores aos do sexo feminino. Na maioria dos estudos, os resultados clínicos desconsideram o fator sexo como uma variável biológica, ao invés disso é considerado como um fator que pode gerar alguma controvérsia. Contudo, *Wang M et al.* realizaram estudos em países asiáticos e europeus convergindo resultados na incidência de fatores etiológicos de patologias pancreáticas predominantes no sexo masculino como o tabaco, álcool e obesidade. Estes fatores podem justificar o valor de ADC inferior no sexo masculino no presente estudo, contudo esses dados não foram recolhidos.(65)

Quando comparadas as diferentes metodologias da definição das ROI, verifica-se que há variações significativas nos valores de ADC entre as ROI variáveis e as ROI fixas nos valores de ADC mínimos e valores de ADC máximos. Este facto denota a importância da definição da metodologia de delimitação das lesões, já que a mesma naturalmente terá implicações nos valores de ADC, sobretudo nos valores mais extremos (mínimo e máximo) que acabam por refletir de alguma forma aspetos da heterogeneidade das lesões. Estes dados convergem com o estudo realizado para patologias pancreáticas por *Ma c. et al.* no qual encontraram diferenças significativas nos valores de ADC médio em 12 tamanhos diferentes de ROI em várias patologias pancreáticas concluindo que o valor de ADC é influenciado pela área da ROI, que dependendo da patologia, influencia o seu potencial de diagnóstico. (66) *Li L. et. al* encontram diferenças significativas no desempenho do ADC entre adenocarcinoma pancreático e pancreatite de acordo com a área de ROI que pode ser explicada por vários fatores. Na heterogeneidade de tecidos, uma ROI com maior área tende a apresentar uma média mais robusta de

diferentes características teciduais, na presença de artefactos uma ROI com maior área tende a diluir o impacto desses, e ROI com áreas pequenas podem ser afetadas pelo efeito de volume parcial especialmente se estiverem localizadas numa região de transição de tecidos. ROI menores podem aferir essas variações fisiológicas localizadas, enquanto ROI maiores englobam uma média dessas variações. (67,68) A variabilidade na seleção de ROI pequenas pode levar a diferenças significativas nos valores de ADC, enquanto ROI maiores tendem a ser mais reprodutíveis e consistentes. (68)

As metodologias utilizadas para a medição dos valores de ADC variam entre os diferentes estudos, o que pode influenciar as conclusões obtidas e mesmos nos resultados deste estudo, é igualmente necessário destacar que os valores de ADC mínimo e máximo apresentam variações em função da métrica utilizada para a definição das ROI. Observou-se uma discrepância entre as ROI variáveis, de maior área, e as ROI fixas, menores, o que pode influenciar a precisão e a interpretação dos dados.

Em tumores cerebrais, por exemplo, os valores mínimos de ADC têm se mostrado úteis para a classificação das neoplasias, uma vez que identificam as áreas de maior celularidade em tumores heterogêneos. No estudo de *Hirano et al*, que avaliou a utilidade dos valores mínimo, médio e máximo de ADC em lesões mamárias benignas e malignas, o valor mínimo de ADC foi destacado como o parâmetro mais eficaz para diferenciar entre esses tipos de lesão. Ao correlacionar a heterogeneidade patológica com os parâmetros de ADC, observou-se que o ADC mínimo reflete inequivocamente as regiões de maior celularidade, que correspondem às áreas de maior malignidade dentro do tumor. Por outro lado, as áreas de anaplasia, com menor organização celular, parecem impactar negativamente o valor de ADC máximo, tornando-o menos confiável para a avaliação de tumores altamente heterogêneos.(69)

Na análise das curvas ROC (*Receiver operator Characteristic curve*), no estudo entre os tipos de IPMN, as AUC estatisticamente significativas das diferentes métricas, variaram entre 0,729-0,832. No que diz respeito à sensibilidade, especificidade e acurácia dos respetivos *cutoffs*, variaram entre 0,75-1, 0,571-0,829 e 0,615-0,821, respetivamente. Neste estudo, o valor de ADC medio da média das ROI fixa 1 e 2, com um valor de *cutoff* de $3,068 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ atingiu a acurácia mais elevada (82%). Contudo, estes dados deverão ser interpretados com cautela já que, como referido anteriormente, quando comparados os valores de ADC das lesões IPMN potencialmente malignas com as BD-IPMN, globalmente, é possível observar que de forma controversa, os valores das IPMN malignas tendem a ser superiores às benignas. Num estudo realizado por *Xu V. et al* conseguiram diferenciar com precisão o potencial maligno das IPMN pancreáticas com uma sensibilidade de 74%, especificidade de 94% e AUC de 0.84. Uma meta análise de *Liu et al*. demonstrou uma variação na literatura associada a uma sensibilidade, especificidade e AUC agrupadas de 0.72, 0.97 e 0.82 na diferenciação de IPMN benignos e malignos. Apesar de conseguirem a diferenciação das lesões IPMN entre si através dos valores de

ADC os valores de AUC vão ao encontro dos valores do presente estudo e evidenciam-se, ainda, modestos (17).

Ao analisar as curvas ROC entre as IPMN e cistos simples, foi possível encontrar uma variação dos valores de AUC, sensibilidade, especificidade e acurácia entre 0,641-0,721, 0,552-0,665, 0,667-0,872 e 0,662-0,750, respetivamente. O valor de ADC mínimo das ROI 1&2 atingiu a maior acurácia (75%) com um cutoff de $0,721 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$. Contudo como referido anteriormente os valores absolutos de ADC dos cistos e IPMN são controversos, sendo que por esse motivo este valor deverá ser interpretado com cautela e uma vez que não existem estudos que abordem estas lesões císticas em particular.

Como na grande maioria dos estudos, o estudo presente encara várias limitações. O estudo é retrospectivo, e com um tamanho de amostra limitado para todos os tipos de IPMN. Apesar do acesso a todos os dados da lesão, como tamanho, tipo, calibre do ducto e local da lesão, em nenhum caso foram diagnosticados nódulos murais, o qual se trata do aspeto mais importante no estadio da lesão, sendo mais relevante do que o seu tamanho. (60) Em nenhum paciente houve ressecação da IPMN e consequentemente o diagnóstico foi baseado no relatório médico, o que limita imediatamente a análise realizada. Os resultados obtidos precisariam de ser reforçados e confirmados recorrendo a um número mais significativo de pacientes com correlação histopatológica. Para além disso, não foram obtidos dados do doente como diagnóstico recente de diabetes *mellitus* ou análises clínicas, algo que poderá afetar a análise realizada. (60)

5. Conclusão

A combinação dos valores de ADC com outros parâmetros pode aprimorar a precisão dos modelos preditivos para a evolução e comportamento das IPMN, diferenciando as IPMN benignas das que apresentam mau prognóstico. Essa abordagem evita cirurgias desnecessárias, reduzindo riscos e custos para o paciente.

Os valores de ADC podem ser integrados com outros achados de imagem de RM ou TC e com biomarcadores séricos, proporcionando uma avaliação mais completa da IPMN, como ferramentas auxiliares no diagnóstico das IPMN e de cistos simples permitindo a seleção do tratamento apropriado. É importante considerar as variáveis ao interpretar e comparar estudos de ADC, e reconhecer que os valores podem variar significativamente dependendo das condições específicas de cada estudo e dos métodos utilizados.

As IPMN são frequentemente heterogêneas, contendo áreas com diferentes tipos de células, graus de displasia e composição do fluido. Esta variabilidade pode resultar numa ampla gama de valores de ADC dentro da mesma lesão. A seleção da ROI é crítica e pode influenciar significativamente os valores de ADC medidos. A escolha inadequada de uma ROI pode levar a medições que não representam a verdadeira natureza da lesão. A variabilidade no tamanho das ROI pode explicar diferenças significativas nos valores de ADC devido à heterogeneidade tecidual das lesões, presença de artefactos, efeito de volume parcial, parâmetros técnicos de imagem. O presente estudo aponta que ROI menores podem ser mais eficazes na caracterização de IPMN, pois sugerem uma avaliação mais precisa em áreas específicas da lesão, possibilita uma medição mais fiel do valor de ADC mínimo, reduzindo a influência de áreas heterogêneas ou de tecidos adjacentes que podem manipular os resultados. Dessa forma, ao abordar lesões heterogêneas, as ROI menores contribuem para uma caracterização mais precisa das IPMN, favorecendo a identificação de alterações que possam indicar maior ou menor grau de malignidade.

A interpretação clínica, a monitorização da progressão da doença e a padronização e reprodutibilidade são fatores críticos que devem ser cuidadosamente considerados para maximizar o valor diagnóstico e prognóstico dos mapas de ADC nas IPMN. Padronizar a seleção e análise das ROI é crucial para obter medições de ADC consistentes e clinicamente úteis.

A reprodutibilidade dos valores de ADC pode ser um desafio, especialmente em lesões pequenas ou heterogêneas. Estudos multicêntricos ou com diferentes equipamentos de RM podem apresentar variabilidade significativa nos resultados. O tipo de definição da ROI é significativo, sobretudo nos valores de ADC mínimo e máximo. A utilização do ADC para definição do grau de IPMN é algo

desafiante, sendo que no nosso estudo foi possível verificar que o ADC poderá ser utilizado como uma ferramenta adicional nessa diferenciação.

No nosso estudo, os valores de ADC das IPMN na cabeça do pâncreas foram globalmente mais elevados. Os pacientes do sexo masculino com IPMN, apresentaram valores de ADC globalmente inferiores aos pacientes do sexo feminino.

O calibre do ducto não deve ser considerado um critério isolado para a ressecção da lesão, uma vez que, em nosso estudo, tal característica não demonstrou associação significativa com malignidade.

É imperativo realizar estudos prospectivos para validar o diagnóstico dos valores de ADC obtidos pela DWI, utilizando valores padronizados de b. Todavia, é inegável que a DWI será cada vez mais integrada na avaliação de pacientes com patologias pancreáticas, à medida que os avanços tecnológicos continuarem a aprimorar a qualidade das imagens clínicas, tanto na fase de aquisição quanto nos softwares de pós-processamento disponíveis.

As IPMN podem ser estudadas de forma mais aprofundada, permitindo uma caracterização mais refinada das lesões, particularmente em casos que evoluíram com transformação neoplásica, mediante a utilização de diferentes modelos de DWI. Dentre esses modelos, destacam-se a DKI e IVIM, que oferecem uma análise mais detalhada da microestrutura e perfusão tecidual.

Referências Bibliográficas

1. Reynolds JC, Klinghoffer Distinguished Professor JF, Ward PJ, Professor of Anatomy A, Martin JA, Associate Professor F, et al. The Netter Collection OF MEDICAL ILLUSTRATIONS Digestive System Associate Editors CONTRIBUTING ILLUSTRATORS [Internet]. 2017. Available from: www.elsevier.com/permissions.
2. Cai J, Chen H, Lu M, Zhang Y, Lu B, You L, et al. Advances in the epidemiology of pancreatic cancer: Trends, risk factors, screening, and prognosis. *Cancer Lett*. 2021 Nov;520:1–11.
3. Niknejad M, Gaillard F. Pancreatic neoplasms. In: Radiopaedia.org. Radiopaedia.org; 2008.
4. Johansson K, Mustonen H, Nieminen H, Haglund C, Lehtimäki TE, Seppänen H. MRI follow-up for pancreatic intraductal papillary mucinous neoplasm: an ultrashort versus long protocol. *Abdominal Radiology*. 2022 Feb 18;47(2):727–37.
5. El-Feky M, Gaillard F. Intraductal papillary mucinous neoplasm. In: Radiopaedia.org. Radiopaedia.org; 2008.
6. Machicado JD, Koay EJ, Krishna SG. Radiomics for the diagnosis and differentiation of pancreatic cystic lesions. Vol. 10, Diagnostics. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2020.
7. Dalal V, Carmicheal J, Dhaliwal A, Jain M, Kaur S, Batra SK. Radiomics in stratification of pancreatic cystic lesions: Machine learning in action. Vol. 469, Cancer Letters. Elsevier Ireland Ltd; 2020. p. 228–37.
8. Yao L, Zhang Z, Demir U, Keles E, Vendrami C, Agarunov E, et al. Radiomics Boosts Deep Learning Model for IPMN Classification. In: Lecture Notes in Computer Science (including subseries Lecture Notes in Artificial Intelligence and Lecture Notes in Bioinformatics). Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2024. p. 134–43.
9. Ardeshta DR, Cao T, Rodgers B, Onongaya C, Jones D, Chen W, et al. Recent advances in the diagnostic evaluation of pancreatic cystic lesions. Vol. 28, World Journal of Gastroenterology. Baishideng Publishing Group Inc; 2022. p. 624–34.
10. Jabłońska B, Szmigiel P, Mrowiec S. Pancreatic intraductal papillary mucinous neoplasms: Current diagnosis and management. *World J Gastrointest Oncol*. 2021 Dec 15;13(12):1880–95.
11. Tanaka M, Fernández-del Castillo C, Kamisawa T, Jang JY, Levy P, Ohtsuka T, et al. Revisions of international consensus Fukuoka guidelines for the management of IPMN of the pancreas. Vol. 17, *Pancreatology*. Elsevier B.V.; 2017. p. 738–53.
12. Mohapatra S, Krishna SG, Pannala R. Pancreatic Cystic Neoplasms: Translating Guidelines into Clinical Practice. Vol. 13, Diagnostics. MDPI; 2023.

13. Nista EC, Schepis T, Candelli M, Giuli L, Pignataro G, Franceschi F, et al. Humoral predictors of malignancy in IPMN: A review of the literature. Vol. 22, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI; 2021.
14. Ma G, Li G, Xiao Z, Gou A, Xu Y, Song S, et al. Narrative review of intraductal papillary mucinous neoplasms: pathogenesis, diagnosis, and treatment of a true precancerous lesion. *Gland Surg*. 2021 Jul 1;10(7):2313–24.
15. Robertis R De. Diffusion-weighted imaging of pancreatic cancer. *World J Radiol*. 2015;7(10):319.
16. Jang KM, Kim SH, Min JH, Lee SJ, Kang TW, Lim S, et al. Value of Diffusion-Weighted MRI for Differentiating Malignant From Benign Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms of the Pancreas. *American Journal of Roentgenology*. 2014 Nov;203(5):992–1000.
17. Xu F, Liang Y, Guo W, Liang Z, Li L, Xiong Y, et al. Diagnostic Performance of Diffusion-Weighted Imaging for Differentiating Malignant From Benign Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms of the Pancreas: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol*. 2021 Jul 5;11.
18. Wang Y, Miller FH, Chen ZE, Merrick L, Morteke KJ, Hoff FL, et al. Diffusion-weighted MR Imaging of Solid and Cystic Lesions of the Pancreas. *RadioGraphics*. 2011 May;31(3):E47–64.
19. Ma C, Guo X, Liu L, Zhan Q, Li J, Zhu C, et al. Effect of region of interest size on ADC measurements in pancreatic adenocarcinoma. *Cancer Imaging*. 2017 Dec 2;17(1):13.
20. Nissan N. Modifications of pancreatic diffusion MRI by tissue characteristics: what are we weighting for? *NMR Biomed*. 2017 Aug;30(8):e3728.
21. Zhu M, Zhang C, Yan J, Sun J, Zhao X, Zhang L, et al. Accuracy of quantitative diffusion-weighted imaging for differentiating benign and malignant pancreatic lesions: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol*. 2021 Oct 13;31(10):7746–59.
22. ROD R. SEELEY TDSPT. *Anatomy & physiology*. 8th ed. 2003.
23. Richard C. Semelka. *Abdominal-pelvic magnetic resonance imaging*. 4th ed. Library of Congress Cataloging-in-Publication Dat; 2016.
24. Reynolds JC, Klinghoffer Distinguished Professor JF, Ward PJ, Professor of Anatomy A, Martin JA, Associate Professor F, et al. *The Netter Collection OF MEDICAL ILLUSTRATIONS Digestive System Associate Editors CONTRIBUTING ILLUSTRATORS* [Internet]. 2017. Available from: www.elsevier.com/permissions.
25. Patel N, Asafo-Agyei KO, Osueni A, Mukherjee S. *Pancreatic Cysts*. 2024.
26. Ștefan PA, Lupean RA, Lebovici A, Csutak C, Crivii CB, Opincariu I, et al. Quantitative MRI of Pancreatic Cystic Lesions: A New Diagnostic Approach. *Healthcare*. 2022 Jun 2;10(6):1039.
27. Karoumpalis I. Cystic lesions of the pancreas. *Ann Gastroenterol*. 2016;29(2).

28. Minelli C, Balducci F, Cavalleri C, Milanetto AC, Ferrara F, Crimì F, et al. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: Uncommon imaging presentation, evolution and comparison of guidelines. *Eur J Radiol Open*. 2023 Dec;11:100531.
29. Dalal V, Carmicheal J, Dhaliwal A, Jain M, Kaur S, Batra SK. Radiomics in stratification of pancreatic cystic lesions: Machine learning in action. Vol. 469, *Cancer Letters*. Elsevier Ireland Ltd; 2020. p. 228–37.
30. Machado N, al Qadhi H, al Wahibi K. Intraductal papillary mucinous neoplasm of pancreas. *N Am J Med Sci*. 2015;7(5):160.
31. Triantopoulou C, Gourtsoyianni S, Karakaxas D, Delis S. Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm of the Pancreas: A Challenging Diagnosis. *Diagnostics*. 2023 Jun 9;13(12):2015.
32. Lee JE, Choi SY, Min JH, Yi BH, Lee MH, Kim SS, et al. Determining Malignant Potential of Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm of the Pancreas: CT versus MRI by Using Revised 2017 International Consensus Guidelines. *Radiology*. 2019 Oct;293(1):134–43.
33. Jones J, Morgan M. Fukuoka consensus guidelines. In: *Radiopaedia.org*. Radiopaedia.org; 2015.
34. Lana S, Vallara M, Bono NE, Russo G, Artioli G, Capretti G, et al. MRI findings of intraductal papillary mucinous neoplasms (IPMNs) [Internet]. Vol. 87, *Acta Biomed*. 2016. Available from: www.actabiomedica.it
35. Kamata K, Kitano M. Endoscopic diagnosis of cystic lesions of the pancreas. Vol. 31, *Digestive Endoscopy*. Blackwell Publishing; 2019. p. 5–15.
36. Kang KM, Lee JM, Shin C, Baek JH, Kim SH, Yoon JH, et al. Added value of diffusion-weighted imaging to MR cholangiopancreatography with unenhanced mr imaging for predicting malignancy or invasiveness of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2013 Sep 6;38(3):555–63.
37. Harder FN, Jung E, Weiss K, Graf MM, Kamal O, McTavish S, et al. Computed high-b-value high-resolution DWI improves solid lesion detection in IPMN of the pancreas. *Eur Radiol*. 2023 May 3;33(10):6892–901.
38. Grünberg K, Grenacher L, Klauß M. Diffusionsbildgebung des Pankreas. *Radiologe*. 2011 Mar 10;51(3):186–94.
39. Zhang L, Rao SX, Xu XF, Wang DS, Jin DY, Zeng MS. Value of apparent diffusion coefficient for predicting malignancy of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Diagnostic and Interventional Radiology*. 2016 Jul 1;22(4):308–13.
40. Hill DV., Tirkes T. Advanced MR Imaging of the Pancreas. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2020 Aug;28(3):353–67.

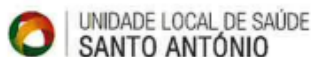
41. Barral M, Taouli B, Guiu B, Koh DM, Luciani A, Manfredi R, et al. Diffusion-weighted MR imaging of the pancreas: Current status and recommendations. Vol. 274, Radiology. Radiological Society of North America Inc.; 2015. p. 45–63.
42. Flor-de-Lima B, S. Freitas P, Couto N, Castillo-Martin M, Santiago I. Pancreatic intraductal papillary mucinous neoplasm associated colloid carcinoma. Radiol Case Rep. 2021 Oct;16(10):2989–92.
43. Machicado JD, Koay EJ, Krishna SG. Radiomics for the diagnosis and differentiation of pancreatic cystic lesions. Vol. 10, Diagnostics. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2020.
44. Baliyan V, Das CJ, Sharma R, Gupta AK. Diffusion weighted imaging: Technique and applications. World J Radiol. 2016;8(9):785.
45. Derek K. Jones. Diffusion MRI. 1st ed. Derek K. Jones, editor. New York: Oxford University Press; 2010.
46. Dietrich O, Biffar A, Baur-Melnyk A, Reiser MF. Technical aspects of MR diffusion imaging of the body. Eur J Radiol. 2010 Dec;76(3):314–22.
47. Antonio Luna · Ramón Ribes · Jorge A. Soto. Diffusion MRI Outside the Brain. Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2012.
48. Baliyan V, Das CJ, Sharma R, Gupta AK. Diffusion weighted imaging: Technique and applications. World J Radiol. 2016;8(9):785.
49. Taffel MT, Johnson EJ, Chandarana H. Diffusion Quantification in Body Imaging. Topics in Magnetic Resonance Imaging. 2017 Dec;26(6):243–9.
50. Bammer R. Basic principles of diffusion-weighted imaging [Internet]. Available from: www.elsevier.com/locate/ejrad
51. Koh DM, Thoeny HC, editors. Diffusion-Weighted MR Imaging [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2010. (Medical Radiology). Available from: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-540-78576-7>
52. Ohno N, Yoshida K, Ueda Y, Makino Y, Miyati T, Gabata T, et al. Diffusion-weighted Imaging of the Abdomen during a Single Breath-hold Using Simultaneous-multislice Echo-planar Imaging. Magnetic Resonance in Medical Sciences. 2023;22(2):mp.2021-0087.
53. Robertis R De. Diffusion-weighted imaging of pancreatic cancer. World J Radiol. 2015;7(10):319.
54. Kamal O, McTavish S, Harder FN, Van AT, Peeters JM, Weiss K, et al. Noise reduction in diffusion weighted MRI of the pancreas using an L1-regularized iterative SENSE reconstruction. Magn Reson Imaging. 2022 Apr;87:1–6.

55. Jiang Z, Sun W, Xu D, Yu H, Mei H, Song X, et al. Stability and repeatability of diffusion-weighted imaging (DWI) of normal pancreas on 5.0 Tesla magnetic resonance imaging (MRI). *Sci Rep.* 2023 Jul 24;13(1):11954.
56. Ma C, Wang J, Li YJ, Pan CS, Zhang Y, Wang H, et al. Comparisons of Image Quality and ADCs in Breath-Hold, Respiratory-Triggered and Free-Breathing DWI of Pancreas at 3-T. *Open J Radiol.* 2014;04(04):279–92.
57. Ogawa T, Horaguchi J, Fujita N, Noda Y, Kobayashi G, Ito K, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for evaluating the histological degree of malignancy in patients with intraductal papillary mucinous neoplasm. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2014 Nov 31;21(11):801–8.
58. Xu F, Liang Y, Guo W, Liang Z, Li L, Xiong Y, et al. Diagnostic Performance of Diffusion-Weighted Imaging for Differentiating Malignant From Benign Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms of the Pancreas: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol.* 2021 Jul 5;11.
59. Inan N, Arslan A, Akansel G, Anik Y, Demirci A. Diffusion-Weighted Imaging in the Differential Diagnosis of Cystic Lesions of the Pancreas. *American Journal of Roentgenology.* 2008 Oct;191(4):1115–21.
60. D'Onofrio M, Tedesco G, Cardobi N, De Robertis R, Sarno A, Capelli P, et al. Magnetic resonance (MR) for mural nodule detection studying Intraductal papillary mucinous neoplasms (IPMN) of pancreas: Imaging-pathologic correlation. *Pancreatology.* 2021 Jan;21(1):180–7.
61. Sandrasegaran K, Akisik FM, Patel AA, Rydberg M, Cramer HM, Agaram NP, et al. Diffusion-weighted imaging in characterization of cystic pancreatic lesions. *Clin Radiol.* 2011 Sep;66(9):808–14.
62. Balci NC, Perman WH, Saglam S, Akisik F, Fattahi R, Bilgin M. Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging of the Pancreas. *Topics in Magnetic Resonance Imaging.* 2009 Feb;20(1):43–7.
63. Boraschi P, Donati F, Gigoni R, Salemi S, Bartolozzi C, Falaschi F. Diffusion-weighted MRI in the characterization of cystic pancreatic lesions: usefulness of ADC values. *Magn Reson Imaging.* 2010 Dec;28(10):1447–55.
64. Marchegiani G, Andrianello S, Morbin G, Secchettin E, D'Onofrio M, De Robertis R, et al. Importance of main pancreatic duct dilatation in IPMN undergoing surveillance. *British Journal of Surgery.* 2018 Nov 21;105(13):1825–34.
65. Wang M, Gorelick F, Bhargava A. Sex Differences in the Exocrine Pancreas and Associated Diseases. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2021;12(2):427–41.

66. Ma C, Li J, Boukar MB, Yang P, Wang L, Chen L, et al. Optimized ROI size on ADC measurements of normal pancreas, pancreatic cancer and mass-forming chronic pancreatitis. *Oncotarget*. 2017 Nov 17;8(58):99085–92.
67. Hrabec J, Kaur G, Guilfoyle D. Principles and limitations of NMR diffusion measurements. *J Med Phys*. 2007;32(1):34.
68. Liu L, Ma C, Li J, Wang L, Chen L, Zhang Y, et al. Comparison of the Diagnostic Performances of Three Techniques of ROI Placement for ADC Measurements in Pancreatic Adenocarcinoma. *Acad Radiol*. 2015 Nov;22(11):1385–92.
69. Hirano M, Satake H, Ishigaki S, Ikeda M, Kawai H, Naganawa S. Diffusion-Weighted Imaging of Breast Masses: Comparison of Diagnostic Performance Using Various Apparent Diffusion Coefficient Parameters. *American Journal of Roentgenology*. 2012 Mar;198(3):717–22.


Anexos

ANEXO I



APRECIÇÃO E PARECER PARA A REALIZAÇÃO DE TRABALHO ACADÉMICO - MESTRADO

Título: "O PAPEL DA DWI NA DIFERENCIAÇÃO DE LESÕES PANCREÁTICAS"		Ref.ª: 2023.319(273-DEFI/268-CE)
Protocolo:	Promotor:	Investigador: Dra. Ana Sousa Aluna da ESS IPP

DIREÇÃO DE ENFERMAGEM: <input checked="" type="checkbox"/> NÃO SE APLICA <input type="checkbox"/> PARECER FAVORÁVEL <input type="checkbox"/> PARECER NÃO FAVORÁVEL Data: <hr/>	PRESIDENTE DO CONSELHO DE ADMINISTRAÇÃO: <input type="checkbox"/> PARECER FAVORÁVEL <input type="checkbox"/> PARECER NÃO FAVORÁVEL Data:  <hr/> Dr. PAULO BARBOSA Presidente do Conselho de Administração da ULS de Santo António
--	---

Em conformidade. Pode ser autorizado.

PARECER FAVORÁVEL



Dr. SEVERO TORRES
Assessor do Presidente do Conselho de Administração



Mário Santos
Diretor do CAC ICBAS|CHP

COMISSÃO DE ÉTICA CHUdSA / ICBAS

APRECIÇÃO E VOTAÇÃO DO PARECER

Deliberação	Data: 24 JAN 2024	Órgão: Reunião Plenária
Título: "O PAPEL DA DWI NA DIFERENCIAÇÃO DE LESÕES PANCREÁTICAS"		Ref.ª: 2023.319(273-DEFI/268-CE)
Protocolo/Versão: TA-Mestrado	Promotor: o(a) próprio(a)	Investigador / Local: Ana Sousa / Davide Freitas Serviço de CIDI - CHUdSA

A Comissão de Ética CHUdSA / ICBAS, ao abrigo do disposto no Decreto-Lei n.º 80/2018, de 15 de outubro, em reunião realizada nesta data, apreciou a fundamentação do relator sobre o pedido de parecer para a realização do **TA-Mestrado** acima referenciado:

Ouvindo o Relator, o processo foi votado pelos Membros da Comissão de Ética CHUdSA / ICBAS presentes:

Presidente: Prof. Doutor João Nuno Melo Beirão

Vice-Presidente: Dr.ª Paulina Aguiar

Dr. Aníbal Albuquerque, Prof.ª Doutora Carla Teixeira, Prof.ª Doutora Cármen de Carvalho, Dr.ª Fernanda Manuela Costa, Prof. Doutor José António Pinho, Prof.ª Doutora Margarida Araújo, Prof.ª Doutora Maria Strecht, Prof.ª Doutora Susana Magalhães, Mestre Virgínio Costa Ribeiro.

Resultado da votação:


PARECER FAVORÁVEL

A deliberação foi aprovada por unanimidade.

Pelo que se submete à consideração superior.

Data 24 JAN 2024

O Presidente da Comissão de Ética CHUdSA / ICBAS


Prof. Doutor João Nuno Melo Beirão

2023.319 - O PAPEL DA DWI NA DETEÇÃO DE LESÕES PANCREÁTICAS

1. Considerações Gerais

"...o n.º 1 do artigo 5.º da L(lei) I(nvestigação) C(línica) deve ser lido de modo a obrigar os investigadores, na avaliação prévia à investigação que pretendem realizar, a ponderar os riscos previsíveis não apenas para a vida ou integridade física das pessoas, mas também para a privacidade e **para a proteção dos dados pessoais.**" (*in*, Deliberação n.º 1704/2015 - Aplicável aos tratamentos de dados pessoais efetuados no âmbito de Investigação Clínica, Comissão Nacional de Proteção de Dados).

Estão sujeitos ao disposto no Regulamento Geral sobre a Proteção de Dados (RGPD) os dados que permitam identificar diretamente ou indiretamente os seus titulares. **Dados pessoais que tenham sido descaracterizados, codificados ou pseudonimizados, mas que possam ser utilizados para reidentificar uma pessoa, continuam a ser dados pessoais e são abrangidos pelo âmbito de aplicação do RGPD** (considerando 26 do RGPD).

O tratamento de dados pessoais para fins de investigação científica está sujeito a garantias adequadas, a consubstanciar em medidas técnicas e organizativas que permitam garantir os direitos e liberdades dos titulares dos dados, nomeadamente respeitando **o princípio da minimização de dados e incluindo a pseudonimização**, sempre que os objetivos possam ser atingidos dessa forma (nº 1 do artigo 89º do RGPD e nº 1 do artigo 31º da Lei nº58/2019 de 8 de agosto – Lei Nacional de Execução do RGPD).

2. Análise e Recomendações

Avaliação realizada com base na informação contida na documentação enviada pelo DEFI.

2.1. Responsabilidades

2.1.1. São responsáveis pelo tratamento de dados (*peessoa singular ou coletiva, a autoridade pública, a agência ou outro organismo que, individualmente ou em conjunto com outras, determina as finalidades e os meios de tratamento de dados pessoais*):

O Investigador Principal/Estudante Ana Patrícia Correia de Sousa e Escola Superior de Saúde do Instituto Politécnico do Porto e

A ULSSA e o Investigador Responsável na ULSSA Davide Freitas, TSDT, Centro de Imagiologia de Diagnóstico e Intervenção

Encarregada da Proteção de Dados
Parecer EPD 2024/039
Trabalho Académico

2023.319 - O PAPEL DA DWI NA DETEÇÃO DE LESÕES PANCREÁTICAS

2.2. Nível de risco do tratamento proposto em relação aos princípios (artigo 5º do RGPD)

Princípio	Nível de risco Insignificante	Nível de risco Baixo	Nível de risco Médio	Nível de risco Elevado
Os dados pessoais são tratados de forma lícita, leal e transparente (licitude, lealdade e transparência)			x	
Os dados pessoais são recolhidos para finalidades determinadas, explícitas e legítimas (limitação da finalidade)			x	
Os dados pessoais são adequados, pertinentes e limitados ao necessário relativamente às necessidades (minimização de dados)		x		
Os dados pessoais são precisos e são mantidos atualizados (exatidão)		x		
Os dados pessoais são conservados apenas durante o período necessário para as finalidades (limitação da conservação)			x	
Os dados pessoais são tratados de maneira a garantir a segurança adequada (integridade e confidencialidade)		x		

2.3. Tipo de dados objeto de tratamento e legislação aplicável

Atendendo às variáveis identificadas para a recolha dos dados estarão em causa além de dados socio demográficos, dados de categorias especiais de acordo com a definição

2023.319 - O PAPEL DA DWI NA DETEÇÃO DE LESÕES PANCEÁTRICAS

estabelecida no artigo 9.º do RGPD, na medida em que serão tratados dados relativos à saúde.

O tratamento destes dados pessoais de categoria especial (“dados sensíveis”), está sujeito ao normativo e requisitos previstos na Lei n.º 12/2005 de 26 de janeiro e Decreto-Lei n.º 131/2014 de 29 de agosto relativos a Informação Genética Pessoal e Informação de Saúde, no Regulamento UE 2016/679 de 27 abril (RGPD) e na Lei n.º 58/2019 de 8 de agosto, Lei Nacional de Execução do RGPD

2.4. Base legal para o tratamento de dados (Princípio da licitude, lealdade e transparência)

A LIC (Lei de Investigação Clínica – Lei n.º21/2014, de 16 de abril) faz depender a realização de estudos clínicos, de entre outros requisitos, da obtenção do consentimento informado (alínea d), n.º1, artigo 6.º) podendo o mesmo ser dispensado nos casos de estudos clínicos sem intervenção, de forma fundamentada e a título excecional pela Comissão de Ética competente (n.º 2 do artigo 6.º).

Foi solicitada a dispensa do consentimento informado à CE, que anuiu.

O consentimento informado para a participação em estudo clínico (esse sim passível de dispensa pela Comissão de Ética competente ao abrigo do n.º 2 do artigo 6 da LIC,) é distinto do consentimento do tratamento de dados pessoais dele decorrente, pelo que, mesmo estando o primeiro fundamentadamente dispensado pela CEC, importa averiguar a necessidade o consentimento do titular dos dados para o tratamento.

Consideramos que está em causa a recolha retrospectiva e a reutilização (utilização secundária) de dados pessoais armazenados nos sistemas de informação da ULS de Santo António sendo esta depositário dos mesmos, sendo o processo clínico, a fonte dos dados demográficos e dados relativos à saúde. Assim, está o tratamento desses dados pessoais sujeito ao regime do RGPD, da Lei n.º 12 /2005 e da Lei n.º 58 /2019.

Visando mitigar o nível de risco quanto à licitude, lealdade e transparência no tratamento dos dados, recomendamos, que o mesmo seja fundamentado na alínea e) ,n.º1, artigo 6.º do RGPD, exercício de função de interesse público por parte da ULS de Santo António na medida em que a investigação integra o leque de atribuições previstas nos Estatutos do SNS para as entidades que o constituem (n.º 3 do artigo 64.º do Decreto - Lei 52/2022 de 4 de agosto), integrando também a ULS de Santo António, um centro académico clínico que visa o desenvolvimento da atividade de investigação clínica (artigo 1.º do Decreto Lei 61/2018, regime jurídico dos centros académicos clínicos) e na alínea j) do n.º 2 do artigo 9.º, do RGPD, tratamento necessário para fins de investigação científica.

2023.319 - O PAPEL DA DWI NA DETEÇÃO DE LESÕES PANCREÁTICAS

Este tratamento de dados pessoais para fins de investigação clínica deverá ser sujeito a garantias adequadas, a consubstanciar em medidas técnicas e organizativas que permitam garantir os direitos e liberdades dos titulares dos dados, nomeadamente respeitando o princípio da minimização de dados e incluindo a pseudonimização (nº 1 do artigo 89º do RGPD e nº 1 do artigo 31º da Lei nº58/2019 de 8 de agosto – Lei Nacional de Execução do RGPD).

2.5. Pseudonimização dos dados (Princípio da integridade e confidencialidade)

O RGPD formalizou o conceito de pseudonimização por oposição à anonimização, caracterizando a pseudonimização como a operação sobre dados pessoais que torna não identificável o titular dos dados sem recorrer a informações suplementares, desde que tais informações sejam mantidas separadamente e sujeitas a medidas técnicas e organizativas para assegurar que os dados pessoais não possam ser atribuídos a uma pessoa singular identificada ou identificável.

No considerando 26 do RGPD especifica-se que os dados pseudonimizados são ainda dados pessoais para efeito da aplicação do regime de proteção de dados e das obrigações impostas aos responsáveis pelos tratamentos e aos subcontratantes.

Por outro lado, a codificação (pseudonimização) dos dados pessoais deverá garantir que a identificabilidade das participantes fique dificultada em grau elevado. **Não devem, por isso, ser utilizados códigos, por exemplo, correspondentes à primeira letra do nome e apelido do participante ou à data do nascimento, ou a qualquer outro dado que permita, facilmente, deduzir a sua identidade no universo limitado do estudo (na ULSSA).**

2.6. Variáveis a recolher (Princípio da minimização) vs. Reidentificação

Estabelecendo o princípio da minimização de dados que os dados objeto de tratamento devem ser adequados, pertinentes e limitados ao que é necessário relativamente às finalidades para as quais são tratados.

2.7. Comunicação de dados (Princípio da integridade e confidencialidade)

Havendo circulação de dados em rede, essa transmissão terá de ser cifrada e utilizada a rede institucional, não sendo permitida a utilização de endereços pessoais de correio eletrónico (v. deliberação do CA sobre a matéria) Nota: o envio de correspondência e ficheiros por correio eletrónico cria cópias nos servidores e nos aplicativos de correio eletrónico do remetente e do destinatário.

2.8. Prazo de conservação dos dados (Princípio da limitação da conservação)

O prazo de conservação proposto pela investigadora encontra-se dentro do prazo máximo

2023.319 - O PAPEL DA DWI NA DETEÇÃO DE LESÕES PANCREÁTICAS

para a conservação da chave de pseudonimização deverá ser de 5 anos (V. deliberação 1704/2015 da CNPD).

2.9. Medidas de Segurança (Princípio da integridade e confidencialidade)

A segurança dos dados apresenta-se como fundamental no RGPD, definindo o artigo 32º o modelo a seguir no que respeita à segurança do tratamento e apontando como sugestões, a pseudonimização e a cifragem dos dados pessoais.

A avaliação do nível de segurança pressupõe ter em conta designadamente os riscos apresentados pelo tratamento, e em particular, os associados à destruição, perda ou alteração acidentais ou ilícitas e à divulgação ou acesso não autorizados.

Neste âmbito recomenda-se:

- Eventuais suportes físicos para recolha e registo de dados, deverão ser **guardados em locais fechados e destruídos** logo após o registo dos dados na base de dados;
- **Não utilizar computadores pessoais**. Quando tal não é possível, e o investigador armazena dados em computador próprio, certificar-se que os dados pessoais que têm a ULS de Santo António como responsável pelo tratamento são tratados com software licenciado pela instituição, e quando não é o caso, cabe ao investigador a responsabilidade de verificar a conformidade do software com os princípios de proteção de dados;
- **Credenciais de acesso ao equipamento por utilizador** (controlo de acesso lógico/autenticação): - senha de acesso com o mínimo de 12 caracteres, com a inclusão dos seguintes conjuntos de caracteres: letras minúsculas (a...z), letras maiúsculas (A...Z), números (0...9) e caracteres especiais (~ ! @ # \$ % ^ & * () _ + | ` - = \ { } [] : " ; ' < > ? , . /);
- **Não replicar ficheiros de dados pessoais em diversos dispositivos** (pens, portáteis, PCs), salvo na medida do estritamente necessário e do tempo estritamente necessário e/ou exclusivamente para garantir cópias de segurança;
- **No caso de utilização de dispositivo móvel para armazenamento dos dados** (risco elevado de perda e furto de dados), **o mesmo deverá ser encriptado**.
- **Separação lógica** entre a chave de encriptação e a base de dados.
- **Encriptação da base de dados**;
- **Realização de cópias de segurança (backups)**;

2023.319 - O PAPEL DA DWI NA DETEÇÃO DE LESÕES PANCEÁTRICAS

3. Conclusões

Consideramos que o estudo poderá ser validado, se forem implementadas as recomendações.

Salvo melhor opinião, este é o meu parecer.

Assinado por: **ELISABETE DA SILVA CASTELA**
Data: 2024.06.04 16:03:27+01'00'

Encarregada da Proteção de Dados

Elisabete Castela